

# Granuloma anular en pediatría, presentación de dos casos y revisión de la literatura

## Granuloma Annulare in Children, Report of Two Cases and Literature Review

Carolina Palacios-López,<sup>1</sup> Andrea Fernández de Lara-Arrieta,<sup>2</sup> Alejandra Olvera-Suárez<sup>3</sup> y Omar Mondragón-Carrillo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatóloga pediatra, Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría

<sup>2</sup> Médico general, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)

<sup>3</sup> Médico general, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

<sup>4</sup> Médico general, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

### RESUMEN

El granuloma anular (GA) es una enfermedad inflamatoria benigna, autolimitada, de causa desconocida, caracterizada por una placa de forma anular con el centro deprimido que en la periferia presenta pápulas, de color de la piel o ligeramente eritematosas. Existen cuatro variantes descritas: localizada, diseminada o generalizada, subcutánea o profunda y perforante. Presentamos dos casos representativos de granuloma anular en la infancia, uno nodular profundo y uno localizado.

**PALABRAS CLAVE:** granuloma anular, pediatría, niños.

### ABSTRACT

Granuloma annulare (GA) is a benign, self-limiting inflammatory disease of unknown etiology, characterized by an annular plaque with a depressed center and active border slightly erythematous. There are four variants described: localized, disseminated or generalized, subcutaneous or deep and perforating. We present two representative cases of granuloma annulare in childhood, a deep nodular and a localized form.

**KEYWORDS:** granuloma annulare, pediatric, children.

### Antecedentes

El granuloma anular (GA) fue descrito en 1895 por Colcott Fox<sup>1</sup> como una erupción anular inusual en los dedos de las manos de una niña de 11 años. Posteriormente, en 1902, Henry Radcliffe Crocker propuso el nombre de granuloma anular.<sup>1,2</sup> El granuloma anular es una dermatosis inflamatoria, granulomatosa, idiopática, benigna y autoinvolutiva, de curso crónico, caracterizada por una placa anular con pápulas en la periferia. Es más frecuente en niños que en adultos, con predilección por el sexo femenino en una proporción de 2:1.

Existen cuatro formas clínicas: localizada, generalizada, subcutánea o profunda y perforante. La resolución de estas lesiones es espontánea en 80% de los casos a los dos años, sin embargo, las recidivas son muy frecuentes, hasta en 40% de los casos.<sup>3</sup>

### Caso clínico 1

Niño de seis años de edad, con dermatosis localizada en la piel cabelluda, con múltiples nódulos de 0.5 a 1 cm,

de consistencia firme, adherida a planos profundos. Con un año de evolución y asintomático. Los nódulos fueron involucionando lentamente (figura 1).

Se realizó extirpación quirúrgica de una de las lesiones. En el reporte histopatológico se encontró un infiltrado linfohistiocitario difuso entre las fibras de colágeno fragmentado, con escasos focos granulomatosos. El diagnóstico histopatológico fue compatible con GA profundo. El tratamiento fue conservador, se mantuvo en vigilancia, e involucionó a los tres años (figura 2).

### Caso clínico 2

Niña de 12 años de edad, con dermatosis localizada en el dorso del pie izquierdo, constituida por una placa de 1 cm, de forma circular que en la periferia tenía pápulas y eritema. Con dos meses de evolución y prurito (figura 3), y con antecedente de traumatismo. Se realizó una biopsia de la lesión y se encontró un infiltrado de histiocitos con disposición en empalizada formando granulomas; en la dermis media se observaron algunos linfocitos pe-

### CORRESPONDENCIA

Carolina Palacios-López ■ caroderma@yahoo.com.mx

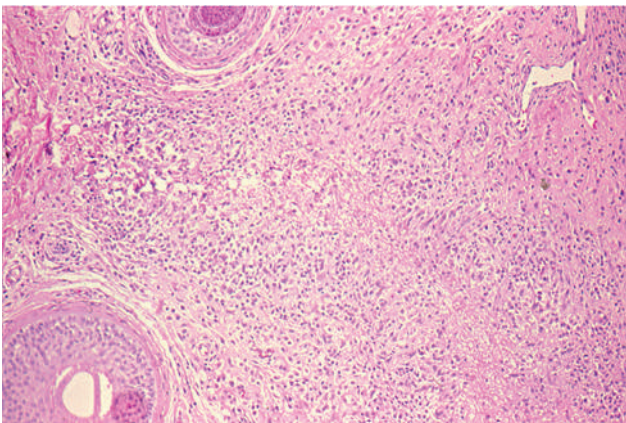
Insurgentes Sur 3400 C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, C.P. 04530, Ciudad de México



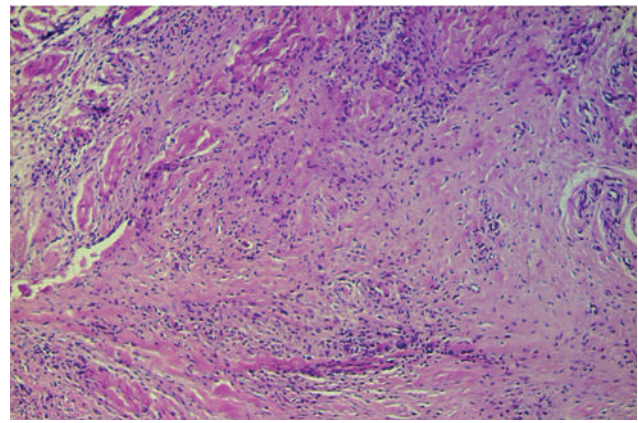
**Figura 1.** Niño de seis años con múltiples nódulos subcutáneos o profundos en la piel cabelluda, característicos de granuloma anular profundo o subcutáneo.



**Figura 3.** Granuloma anular en placa, en el dorso del pie de una adolescente.



**Figura 2.** Granuloma anular subcutáneo o profundo. Con tinción de hematoxilina y eosina se observan histiocitos que se disponen en empalizada (granulomas), y en la dermis con algunos linfocitos perivascularales (40x).



**Figura 4.** Granuloma anular en placa. Con tinción de hematoxilina y eosina se observa un patrón intersticial de histiocitos y células gigantes, entre haces de colágeno fragmentados (40x).

rivascularles. El diagnóstico histopatológico fue de granuloma anular. Se dio tratamiento con esteroides tópicos de moderada potencia, involucionó a los tres años (figura 4).

### Epidemiología

Su distribución es cosmopolita, la incidencia es de 0.034% en la consulta dermatológica. Con predominio en el primer decenio de la vida en forma subcutánea y en

la tercera década de la vida en las formas generalizada y localizada.<sup>3,4</sup> En general es más frecuente en mujeres con una relación 2:1. No hay predominio de raza, a excepción del tipo perforante, que se ha encontrado con mayor frecuencia en Hawaiki.<sup>4,5</sup>

En México, Narváez y colaboradores<sup>6</sup> reportaron GA en niños cuya edad media de presentación fue de 6.5 años y el tiempo promedio de evolución al momento del diag-

nóstico fue de 9.7 meses. Las formas de manifestación más frecuentes fueron la localizada (56.3%) y la diseminada (43.7%); y las manos y los pies fueron los sitios más comúnmente afectados. Los tipos histopatológicos que se encontraron fueron empalizada clásico y el intersticial. No se reportaron casos de GA perforante o subcutáneo.<sup>6,7</sup>

### Etiopatogenia

Se desconoce la patogénesis, los mecanismos teóricos propuestos resultan en un foco de tejido conectivo dañado y rodeado de un infiltrado inflamatorio granulomatoso en la dermis media y profunda. Se observan los siguientes eventos:

1. Proceso degenerativo del tejido conectivo como inicio de la inflamación granulomatosa.
2. Reacción inmunitaria mediada por linfocitos, lo que provoca activación de macrófagos y degradación del tejido conectivo mediado por citosinas.
3. Microangiopatía que produce lesión tisular.<sup>7</sup>

Se ha propuesto que el daño de las fibras elásticas y de colágeno es característico del GA y ambos pueden ser consecuencia de las mismas vías patogénicas.

Hanna y colaboradores<sup>8</sup> reportaron que la degeneración de las fibras elásticas es el principal hallazgo en el GA. El blanco primario es mediado por un mecanismo desconocido, quizá inmunológico o vasculítico en pacientes predispuestos, y se desencadena por una reacción de hipersensibilidad retardada, traumatismo, infección o microtromboembolismos.<sup>4-8</sup>

Mientras que algunos agentes infecciosos, incluidos VIH, hepatitis y borrelia, se han reportado como desencadenantes en algunos casos con GA, pueden representar una reacción cutánea inespecífica en estos pacientes, más bien que como resultado directo de la infección.

Es posible que no exista un solo causante del GA, pero sí múltiples vías que pueden llegar a producirlo.<sup>4-8</sup>

El GA se ha relacionado con enfermedades concomitantes como diabetes mellitus tipos 1 y 2, hiperlipidemia, enfermedad tiroidea (tiroiditis autoinmune), obesidad, neoplasias (linfoma de Hodgkin) e infecciones sistémicas.<sup>4-9</sup>

Tampoco está claro si los factores genéticos influyen en la susceptibilidad a GA, no obstante, se han documentado algunos casos familiares.<sup>10</sup>

El GA generalizado y el antígeno leucocitario humano (HLA)-Bw35, A29, y en menor grado HLA31, pueden tener una asociación. HLA-Bw35 se ha relacionado con enfermedad tiroidea con GA.<sup>9-12</sup>

En niños, el GA se observa frecuentemente después de traumatismos, picaduras de insectos, aplicación de vacunas (BCG, hepatitis B, tétanos y difteria), pruebas cutáneas de tuberculina, exposición solar, fármacos (halopurinol, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, topiramato), inmunoterapia subcutánea para enfermedades alérgicas, diversas infecciones virales (Epstein-Barr, hepatitis B y C, herpes zóster, parvovirus B19 y VIH) y tatuajes en adolescentes. En adultos, después de tratamientos cosméticos como inyecciones de colágeno y mesoterapia.<sup>9-12</sup>

En el GA se ha demostrado el fenómeno isotópico de Wolf (aparición de una nueva enfermedad en el mismo sitio de otra anterior) después de la infección de varicela. En un reporte aislado se observó el fenómeno isomórfico de Köebner (aparición de la misma enfermedad en otra localización) después de infección por herpes zóster.<sup>13</sup>

### Variantes de granuloma anular

Las variantes clínicas más ampliamente reconocidas son la localizada (GAL), diseminada o generalizada (GAD), subcutánea o profunda (GAS) y la perforante (GAP).

#### Granuloma anular localizado

El prototipo de las variantes de GA es el localizado y se caracteriza por pápulas de color rosa a rojo que confluyen formando placas de forma anular; particularmente se observan en las extremidades, sobre todo en las manos y en los pies (75% de los casos), tiene una tendencia a remitir en dos años. Existen reportes de casos excepcionales en niños cuyo daño se localiza en los párpados, cuando se da este caso es necesario realizar diagnóstico diferencial con sarcoidosis.<sup>14</sup>

#### Granuloma anular diseminado

Esta variante, también llamada generalizada, se observa en 10 a 15% de casos con GA. Es la única forma de GA que es más frecuente en adultos que en niños (80% de 40 a 70 años). Se considera GAD cuando aparecen más de 10 lesiones. Clínicamente se observan máculas, pápulas eritematovioláceas —o de tonalidad marrón— en el tronco y en las extremidades, y es raro que adopten la típica configuración “anular” que aparece en la forma localizada.<sup>15,16</sup>

#### Granuloma anular profundo o subcutáneo

El GA profundo o subcutáneo es el tipo más frecuente en edad pediátrica, pero incluso en ese grupo de edad es muy raro, de 3 a 5%. La mayoría de los casos se observan entre los dos y seis años de edad. Se han descrito casos congénitos. Clínicamente se caracteriza por nódulos subcutáneos, no inflamatorios, de 1 a 5 cm, de consistencia firme, del color de la piel, aparecen en las piernas, los antebrazos, el



dorso de las manos, los pies y menos frecuentemente en la zona periocular y las palmas de las manos; la localización en la piel cabelluda excepcional en otras variantes de GA, es casi exclusiva de la forma subcutánea o profunda y en niños. Es importante tomar una biopsia de alguna de las lesiones y evitar casos como el reportado en la literatura de síndrome de Munchausen inducido por la madre en un niño con GAS en la piel cabelluda y en las piernas, al que se le realizaron 16 extirpaciones, y que requirió colgajos e injertos. Su remisión espontánea es habitual.<sup>15-18</sup>

Granuloma anular perforante

La variante GAP es la menos común de GA. El término perforante se lo da la particularidad histológica de esta forma clínica, en la que hay una eliminación transepidérmica de la zona central degenerada del GA.

Las lesiones más características son pequeñas pápulas de 1 a 5 mm, color rosado, con una umbilicación central donde se observa una zona descamativa o costra, y también se puede presentar en forma de pústulas, placas o lesiones ulceradas. Afecta la frente y las extremidades, las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas. Se reportó un caso de GAP en un neonato con inmunodeficiencia grave y lesiones en las manos, los pies y el área anogenital.

La mayoría de los casos de GAP son idiopáticos, sin embargo, se han descrito asociados a diabetes, esclerodermia y administración excesiva de vitamina D.<sup>14-17</sup> En la tabla 1 se describen las variantes del granuloma anular.

Diagnóstico

El diagnóstico básicamente es clínico, y en caso de duda se debe realizar una biopsia de piel.

Otra herramienta que apoya el diagnóstico es la dermatoscopia, la cual permite hacer el diagnóstico diferencial con elastosis perforante. Sin embargo, el estándar de oro para realizar su diagnóstico es la biopsia de piel.<sup>19</sup>

Histopatología

Calonje y colaboradores<sup>20</sup> han descrito cuatro patrones histológicos del GA.

- 1. Clásico, en empalizada (necrobiótico): granulomas en la dermis media y profunda, con infiltrado de histiocitos que se disponen en empalizada, alrededor de una zona central de colágeno degenerado con depósitos de mucina, restos de fibrina, neutrófilos y polvo nuclear. Además, se encuentra infiltrado linfocitario perivascular y eosinófilos en la periferia de los granulomas.<sup>15-19</sup>
- 2. Intersticial o difuso: se caracteriza porque forma granulomas mal definidos. Los histiocitos son escasos y se disponen de manera difusa entre las fibras de colágeno dérmico y se acompañan de depósitos de mucina.<sup>11,15-19</sup>
- 3. Perforante: eliminación transepidérmica, los restos de necrobiosis se encuentran próximos a la epidermis y se observan engullidos por esta última, formando un canal perforante por el que el material necrótico es extruido a la superficie, a menudo a través de un folículo piloso.<sup>15-19</sup>
- 4. Profundo: las lesiones son mucho mayores que las superficiales y se componen de múltiples nódulos, necrobiosis masiva y abundante mucina, con gotitas de lípidos presentes. Un denso cerco de linfocitos,

Tabla 1. Formas clínicas del granuloma anular<sup>9</sup>

TIPOS	FRECUENCIA	LOCALIZACIÓN/ TOPOGRAFÍA	MORFOLOGÍA	EVOLUCIÓN
Localizado	75-80% predomina en edad pediátrica y adultos jóvenes	Zonas distales de extremidades y párpados	Pápulas agrupadas en disposición anular o semicircular, del color de la piel	Asintomáticas Autoinvolutivas (hasta 2 a 3 años), recurrencia frecuente
Diseminado	10 a 15% de casos se presentan en adultos	Tronco y zonas distales	Más de 10 lesiones maculares, papulares, rosadas, eritematovioláceas o marrón	Crónico (más de 6 meses)
Subcutáneo o profundo	3-5% en edad preescolar y escolar	Piel cabelluda, periocular y extremidades	Nódulos subcutáneos o profundos inflamatorios, consistencia firme, color de piel o rosados	Autoinvolutivo en 2 a 3 años
Perforante	5% se presentan en adultos No existe estadística en edad pediátrica	Extremidades y tronco	Pápulas pequeñas de 1 a 5 mm, rosadas, con umbilicación central y descamación	Autoinvolutivo en 2 a 3 años

histiocitos y fibroblastos rodean el centro necrobiótico. Con frecuencia se ven células gigantes multinucleadas, eosinófilos y ocasionalmente fibrosis circundante. Es el patrón menos común.<sup>15</sup>

### Diagnóstico diferencial

De acuerdo con las características clínicas de la variante que se presente, se debe realizar el diagnóstico diferencial. Así, en GA localizado o generalizado deben diferenciarse de: liquen plano anular, urticaria, sarcoidosis cutánea, granuloma anular elastolítico de células gigantes, eritema anular centrífugo, micosis fungoides, tiña del cuerpo, lepra tuberculoide y borderline, eritema elevatum diutinum, eritema crónico migratorio y secundarismo sifilítico.<sup>15-21</sup>

Es muy importante reconocer la variedad subcutánea porque es la que más problemas de diagnóstico diferencial plantea, debido a que se puede confundir con nódulos reumatoideos, los cuales se observan firmes, dolorosos y móviles, de 2 mm a 5 cm, y usualmente aparecen en superficies extensoras de zonas periarticulares y áreas sujetas a presión o trauma. Otros diagnósticos diferenciales son: nódulos de fiebre reumática, paniculitis, hamartoma fibroso de la infancia, xantomas tendinosos y tumores como el sarcoma epiteloide, el cual es un tumor maligno de tejidos blandos que aparece como un nódulo firme y doloroso durante la palpación, en antebrazos, manos y dedos, sin embargo, es más frecuente en adultos jóvenes.<sup>21</sup>

El GA perforante se debe distinguir de las enfermedades perforantes primarias como la collagenosis perforante reactiva familiar o adquirida, la elastosis perforante serpiginosa, foliculitis perforante, calcinosis cutis perforante, gota, sarcoidosis y molusco contagioso.<sup>15,21,22</sup>

### Curso y pronóstico

Esta enfermedad es autorresolutiva, en general las lesiones desaparecen antes de los dos años. Un 40% de los casos suelen tener recidivas, pero las lesiones recurrentes involucionan antes que las originales.<sup>16,23,24</sup>

No hay diferencias en cuanto al comportamiento pronóstico en las distintas formas clínicas de GA, aunque la forma generalizada suele ser más crónica y tarda más en involucionar.<sup>24</sup>

### Tratamiento

Ningún tratamiento es totalmente eficaz, y debido a que es una enfermedad que en la mayoría de los casos resuelve antes de los dos años, debe considerarse evitar que se cause dolor y malestar al paciente.

Aunque no se ha demostrado una evidencia científica de su efectividad, el uso de corticoesteroides por vía tópi-

ca en las formas localizadas es el tratamiento más empleado en niños.<sup>6-9,16,23-25</sup>

Algunas lesiones de GA desaparecen con el trauma, por ejemplo al realizar la biopsia de piel, la inyección con agua estéril o la criocirugía, debido a que éstas pueden inducir a la resolución mediante el fenómeno conocido como iatrotopismo.

También se ha utilizado criocirugía en lesiones localizadas, pero con respuesta no muy favorable, además resulta dolorosa y puede dejar cicatrices.

Se ha reportado la utilidad del uso de inhibidores de la calcineurina tópicos (pimecrolimus al 1% o tacrolimus al 0.1%), así como imiquimod en crema al 5% debido a sus pocos efectos adversos.

Existen diferentes tratamientos sistémicos utilizados fundamentalmente en formas recalcitrantes o generalizadas: corticoides, antipalúdicos como cloroquina e hidroxiclороquina, ciclosporina, pentoxifilina, niacina, nicotinamida, yoduro potásico, dapsona, antimaláricos, clorambucilo y retinoides orales (isotretinoína o etretinato), sin embargo, no se ha demostrado su eficacia. Asimismo, como tratamiento biológico con infliximab, etanercept o efalizumab.

Otras modalidades terapéuticas utilizadas son la fototerapia UVB de banda estrecha, así como el PUVA, aunque en la mayoría de los casos se produce una recidiva tras la suspensión del tratamiento.

Así, actualmente el granuloma anular es un reto terapéutico por las propias características evolutivas de la enfermedad y la posible resolución espontánea, llegando a la conclusión de que realmente no existe un tratamiento de elección para el granuloma anular en niños.

Por ello la información adecuada de la enfermedad, sobre todo cuando es asintomática y localizada, la abstención terapéutica y la conducta expectante es una opción en el tratamiento y es la más recomendable en la edad pediátrica.<sup>23-25</sup>

### Discusión

Los casos que exponemos son representativos del granuloma anular en la infancia. En el caso 1, el niño con granuloma anular en la piel cabelluda se dejó en observación e involucionó en tres años. No se asoció a ninguna patología. En el caso 2, la niña con el granuloma en el dorso del pie fue tratada con esteroides tópicos, se relacionó con traumatismo y también desapareció en tres años.<sup>9,22,23</sup>

El uso de corticoesteroides por vía tópica en las formas localizadas es el tratamiento más empleado en niños.<sup>16,21,23-25</sup>

Algunas lesiones por GA desaparecen con el trauma al realizar la biopsia de piel, la inyección con agua estéril y

la criocirugía, ya que éstas pueden inducir a la resolución (iatrotopismo).

## Conclusiones

Es importante reconocer el granuloma anular en todas sus formas clínicas pediátricas. La biopsia de piel es el estándar de oro. En la edad pediátrica —debido a su poca frecuencia y los escasos reportes de casos— no se ha podido asociar a ninguna patología, y dada su capacidad autorresolutiva y que en ocasiones desaparece después de la toma de biopsia de piel, su manejo debe ser expectante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox TC, Granuloma annulare, *Proc R Soc Med* 1910; 3:104.
2. Radcliffe-Crocker H, Granuloma annulare, *Br J Dermatol* 1902; 14:1-9.
3. Kowalick L, Granuloma annulare, *Hautarzt* 2005; 56(11):1071-81.
4. Navarro-Hernández CA, Soto-Ortiz JA, Solís-Ledesma G y Navarro-Jiménez BR, Granuloma anular: un reto dermatológico, *Dermatol Rev Mex* 2018; 62(3):221-32.
5. Samlaska CP, Sandberg GD, Maggio KL y Sakas EL, Generalized perforating granuloma annulare, *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:319-22.
6. Narváez V, Vega ME, Sáez MM, Castillo M y Domínguez L, Granuloma anular en pacientes pediátricos, *Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3:117-22.
7. Prendiville JS, Granuloma annulare. En Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA et al. (eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, vol 1, 8ª ed, Nueva York, McGraw-Hill, 2012, pp. 467-72.
8. Hanna WM, Moreno-Merlo F y Andrighetti L, Granuloma annulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review, *Ultrastruct Pathol* 1999; 23(1):33-8.
9. Piette EW y Rosenbach M, Granuloma annulare: pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options, *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3):467-79.
10. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ et al, Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy, *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:225-37.
11. Umberto P, Belcher RW y Winkelmann RK, Lymphokines (MIF) in the serum of patients with sarcoidosis and cutaneous granuloma annulare, *Br J Dermatol* 1976; 95:481-5.
12. Avitan-Hersh E, Spercher H, Ramon M y Bergman R, Does infection play a role in the pathogenesis of granuloma annulare?, *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:342-3.
13. Piccolo V, Baroni A, Russo T et al, Ruocco's immunocompromised cutaneous district. (Review), *Int J Dermatol* 2016; 55(2):135-41.
14. De Becker I, Summers G, Kaye V, Traboulsi EI, Schoenfeld L, Markowitz G, Lueder GT y Harocopos GJ, Periocular annulare in four children, *J AAPOS* 2010; 14(3):280-2.
15. Piette EW y Rosenbach M, Granuloma annulare. Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics, *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:457-65.
16. Vera-Casaño A, Granuloma anular en la infancia. La piel en la práctica diaria, *Piel* 2007; 22(4):18-25.
17. Requena L y Fernández-Figueras MT, Subcutaneous granuloma annulare, *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26(2):96-9.
18. De Aloe G, Risulo M, Sbrano P, Pianigiani E y Fimiani M, Congenital subcutaneous granuloma annulare, *Pediatr Dermatol* 2005; 22:234-6.
19. Reyes-Baraona F, Hasbún P, González S y Zegpi M, Subcutaneous granuloma annulare: a case report, *Rev Chil Pediatr* 2017; 88(5):652-55.
20. Calonje E, Brenn T y Lazar A, Granulomatous, necrobiotic and perforating dermatoses. En Mckee P (ed.), *McKee's pathology of the skin: with clinical correlation*, 4ª ed, Edimburgo, Elsevier Saunders, 2012, pp. 281-325.
21. Grilli R y Requena L, Granulomas en empalizada: revisión histopatológica, *Piel* 1998; 13:293-307.
22. De Aloe G, Risulo M, Sbrano P, Pianigiani P y Fimiani M, Congenital subcutaneous granuloma annulare, *Pediatr Dermatol* 2005; 22(3):234-6.
23. Wells RS y Smith MA, The natural history of granuloma annulare, *Br J Dermatol* 1963; 75:199-205.
24. Fernández-Antón-Martínez MC, Avilés-Izquierdo JA, Baniandres O y Suárez Fernández R, Granuloma anular generalizado: un reto terapéutico. Nuestra experiencia en 12 pacientes, *Piel* 2012; 27(10):543-8.
25. Navarro-Hernández CA, Soto-Ortiz JA, Solís-Ledesma G y Navarro-Jiménez BR, Granuloma anular: un reto dermatológico, *Dermatol Rev Mex* 2018; 62(3):221-32.