

# Resolución de un caso de granuloma anular subcutáneo con isotretinoína oral

*Resolution of a case of granuloma annulare subcutaneous with oral isotretinoin*

E. Martínez Ruiz, P. Meseguer García\*, MºJ Roca Estellés\*

Servicios de Dermatología y \*Anatomía Patológica del Hospital Lluís Alcanyis (Xàtiva). Valencia.

## Correspondencia:

Esperanza Martínez Ruiz  
Gran Vía Germanía, 39, puerta 4  
46006 Valencia. España  
Tel.: 607 52 54 50 - Fax: 961 35 07 70  
e-mail: dramartinez@terra.es

## Resumen

El Granuloma Anular Subcutáneo (GAS) es una forma clínica poco frecuente, de granuloma anular, más común en la infancia. Clínicamente, se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos, indoloros, localizados en cuero cabelludo o en extremidades. El diagnóstico se basa en la historia y la presentación clínica, y en el estudio histopatológico. El diagnóstico diferencial se plantea sobre todo, con los nódulos cutáneos de la artritis reumatoide. El proceso tiende a ser autolimitado.

Presentamos el caso de una paciente, de 16 años, tratada con éxito con isotretinoína oral.

(E. Martínez Ruiz, P. Meseguer García, MºJ Roca Estellés. Resolución de un caso de granuloma anular subcutáneo con isotretinoína oral. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(1):33-37)

**Palabras clave:** granuloma anular subcutáneo, nódulo pseudorreumatoide, isotretinoína.

## Summary

*Subcutaneous Granuloma Annulare (SGA) is a rare clinical form of granuloma annulare, more common in childhood. The clinical presentation is a painless subcutaneous nodules located in scalp or extremities. Diagnosis is based on medical history, clinical findings and histopathology. Differential diagnosis is necessary with respect to nodular lesions of rheumatoid arthritis. Lesions tend to be self-limiting.*

*Here we report a case of a female patient, of 16 years old, treated with oral isotretinoin successfully.*

**Key words:** *subcutaneous granuloma annulare, pseudorheumatoid nodule, isotretinoin.*

El Granuloma Anular fue descrito por primera vez en 1895. Es una dermatosis frecuente y benigna, que afecta más comúnmente a menores de 30 años, y de sexo femenino.

Se describen cuatro subtipos de granuloma anular, siendo la forma localizada la más frecuente.

El Granuloma Anular Subcutáneo, es una forma rara de granuloma anular. Es típico aunque no exclusivo de edades pediátricas.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de uno o de varios nódulos subcutáneos, indoloros, recubiertos de piel de características normales, y localizados sobre todo en cuero cabelludo y extremidades inferiores. No se acompaña de clínica extracutánea.

La etiología no está del todo clara.

Aunque se trata de un proceso autolimitado se han propuesto diferentes opciones terapéuticas.

Se discute su diagnóstico diferencial y tratamiento.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente, de 16 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Acude a la consulta de dermatología, por la aparición progresiva desde hacía 3 meses de lesiones subcutáneas, a nivel de rodilla derecha y de ambos tobillos. A su vez presentaba acné quístico de intensidad leve-moderada de localización facial.



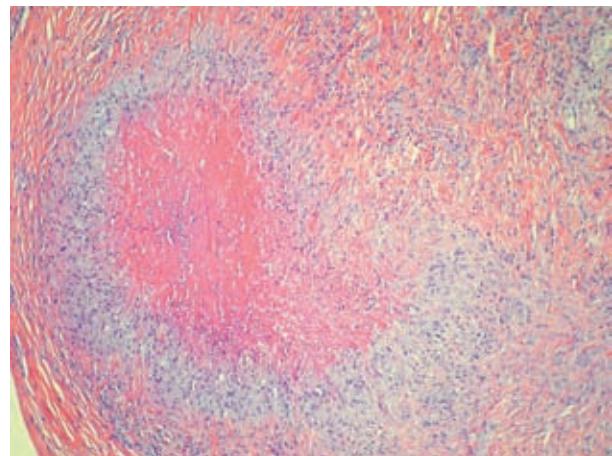
**Figura 1.** Nódulo subcutáneo, de unos 2 cm de diámetro a nivel de rodilla, recubierto de piel de características normales.

En la exploración física, destaca la presencia de unos nódulos subcutáneos, de un tamaño aproximado a 2 cm, localizados en una rodilla (Figura 1) y en ambas caras exteriores de ambos tobillos, duros al tacto, no adheridos a planos profundos, asintomáticos y recubiertos de piel de características normales. El proceso no se acompañaba de fiebre, ni de clínica extracutánea. La paciente refería que el primero de los nódulos en aparecer, fue el de la rodilla, hacía 3 meses, y desde entonces le habían aparecido las otras dos lesiones, y que habían crecido muy rápidamente.

Realizamos biopsia de uno de los nódulos del tobillo. En el estudio histológico, se observa a nivel del tejido celular subcutáneo y adherido a la fascia, la presencia de lesiones granulomatosas. Estos granulomas están formados por histiocitos en empalizada y algunas células inflamatorias, linfocitos sobre todo, alrededor de unos núcleos centrales de degeneración fibrinoide del colágeno (Figura 2) y de áreas de depósitos de mucina; estos últimos, detectados con la tinción de Azul alcian (Figura 3).

La epidermis suprayacente es de características normales. Todo lo anterior compatible con el diagnóstico de Granuloma Anular Subcutáneo (GAS).

Con las técnicas de inmunohistoquímica, los histiocitos se tiñen con CD68 (Figura 4) y son negativos para la queratina CAM 5.2 y para el Antígeno Epitelial de Membrana (EMA). Los linfocitos, corresponden a linfocitos T, ya que se han marcado con CD45RO, siendo negativos para CD20. En el área de degeneración del colágeno, este pierde sus características tinteras típicas con la tinción de tricrómico de Masson (adelgazándose las fibras y adquiriendo las características tinteras de las fibras de reticulina). El índice mitótico de los histiocitos es de 0-1 por 10 campos de gran aumento.

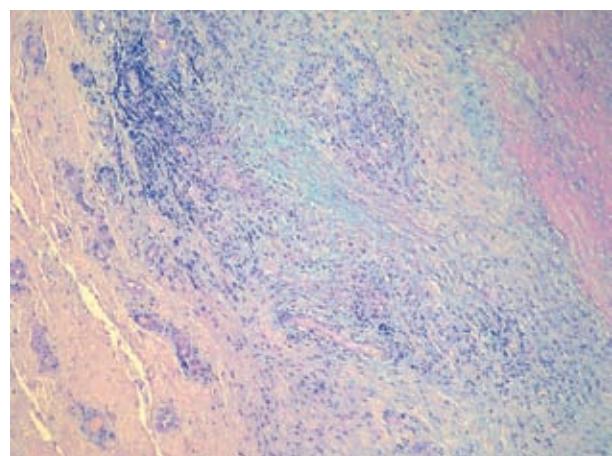


**Figura 2.** Granuloma con histiocitos en empalizada alrededor de un área de necrosis de colágeno (hematoxilina-eosina 10x).

Las tinciones para hongos de ácido peryódico de Schiff (PAS) y de Ziehl-Neelsen, para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) fueron negativas.

Así mismo solicitamos estudios analíticos complementarios, consistentes en hemograma y química básicas, así como VSG, inmunoglobulinas, autoanticuerpos, factor reumatoide y ASLO, resultando todos ellos negativos o dentro de la normalidad.

Debido al proceso concomitante de acné, comenzamos el tratamiento con isotretinoína oral a dosis de 40mg. al día durante 5 meses. Al segundo mes de tratamiento, habían desaparecido por completo los 3 nódulos subcutáneos, sin lesión residual. La paciente siguió acudiendo a controles posteriores durante 10 meses, sin que se observara ningún tipo de recidiva.



**Figura 3.** Depósitos de mucina ácida en el intersticio, teñidos de color azul. Proliferación de pequeños vasos con infiltrado linfocitario perivascular (azul alcian 10x).

## Comentario

El Granuloma Anular (GA), es una dermatosis granulomatosa relativamente frecuente y benigna, que fue descrita por vez primera en 1895 por Collox Fox[1].

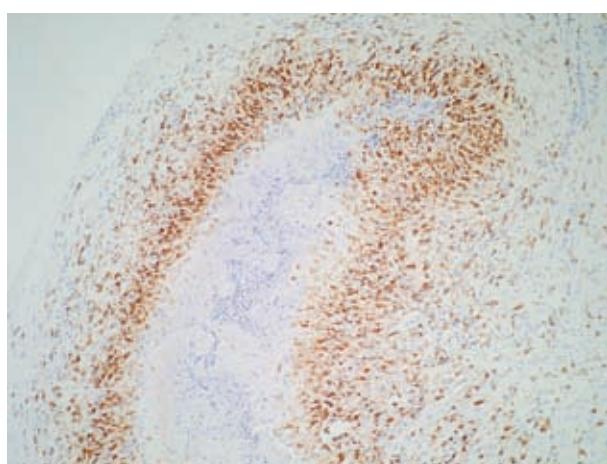
El GA es más frecuente en el sexo femenino[2] y dos tercios de los casos aparecen en menores de 30 años[3]. Clínicamente se describen 4 subtipos de GA: GA localizado (la forma más frecuente), GA Generalizado (que aparece en el 15% de los casos), GA perforante y GA subcutáneo.

En 1941, Ziegler fue el primero en publicar el caso de un paciente que presentaba simultáneamente lesiones de GAS con GA localizado[4]. Desde entonces esta entidad ha recibido numerosas denominaciones: GA profundo[5], nódulos pseudoreumatoideos[6], Nódulos aislados subcutáneos[7], GA en empalizada[8], y GAS[9].

El GAS es una forma poco frecuente de GA, que aparece sobre todo aunque no exclusivamente en edad pediátrica, entre los 2 y 5 años[10]. Hay diversos estudios que postulan que es más frecuente en el sexo femenino[11], aunque no todos los autores están de acuerdo[12].

Clínicamente se caracteriza por la presencia de uno o varios nódulos, subcutáneos, de tamaño variable entre 1 y 4 cm. de diámetro, duros al tacto, no adheridos a planos profundos, indoloros y sin signos de inflamación acompañante. Es típico un rápido crecimiento[13]. Se localizan en extremidades inferiores, sobre todo región pretibial[14], pero también en cuero cabelludo[15] y frente.

Aunque la etiología continúa siendo desconocida, se relaciona con diferentes factores, como antecedente traumático en esa zona[16], picaduras de insecto, infección por herpes zóster, tras vacunación de TBC, exposiciones solares, así como ingestión de alopurinol o vitamina D[17].



**Figura 4.** Histiocitos en empalizada alrededor de la zona de necrosis y entre las fibras de colágeno (CD68 10x).

Existen diversos estudios que intentan demostrar la asociación de GA con enfermedades sistémicas, y más notablemente con la Diabetes Mellitus[18-20], aunque dicha asociación no está todavía aceptada por todos los autores.

Aproximadamente el 25% de los pacientes presenta simultáneamente, lesiones de GA Localizado y GAS.

El diagnóstico de sospecha se establece con la presencia clínica de uno o varios nódulos subcutáneos, que se acompañan de un rápido crecimiento y con ausencia de clínica extracutánea. Las pruebas complementarias para descartar afectación sistémica (hemograma, bioquímica sanguínea básicas, VSG, ASLO, inmunoglobulinas, autoanticuerpos incluido factor reumatoide) serán normales o negativas. Finalmente la biopsia aportará el diagnóstico definitivo.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos localizados en dermis profunda y/o tejido celular subcutáneo, aunque hay casos descritos de afectación de la fascia o periostio[21]. Estos nódulos están formados por un núcleo central con degeneración fibrinoide del colágeno, con mucina, rodeados de histiocitos en empalizada y linfocitos. Aunque también en la misma lesión, puede haber zonas donde los histiocitos formen una empalizada incompleta o estén sin aparente organización. Ocasionalmente se observan células gigantes multinucleadas, de pequeño tamaño, y eosinófilos; estos últimos son más frecuentes en el subtipo de GAS, con respecto a las otras formas de GA. La epidermis suprayacente es de características normales. La presencia de mucina se confirma con la tinción con Hierro coloidal o Azul alcián.

Los estudios inmunohistoquímicos son positivos para CD68 (marcador de histiocitos).

Desde el punto de vista histológico el diagnóstico diferencial se plantearía con aquellas entidades que presentan granulomas, con degeneración focal del colágeno y están rodeados por histiocitos en empalizada.

Los granulomas de etiología infecciosa, pueden ser descartados, aparte de por las manifestaciones clínicas, por la negatividad de las tinciones especiales para microorganismos. La infección cutánea debida a micobacterias puede recordar al GAS, pero en este proceso el componente inflamatorio es mayor y los granulomas están formados por células gigantes alrededor de necrosis caseosa; además la tinción para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) es positiva en estos casos. En las infecciones micóticas profundas, la tinción de Ácido Peryódico-Schiff (PAS) es positiva en las estructuras fúngicas.

Por el contrario resulta especialmente difícil, diferenciarlos de los nódulos reumatoideos, ya que clínicamente son iguales. En los nódulos reumatoideos la cantidad de mucina es muy escasa o nula, y hay un mayor número de células

gigantes multinucleadas y de fibrosis estromal[17,22]. No obstante existen entre un 5% y 14% de casos de GAS, los cuales presentan muy poca cantidad de mucina, en que son casi indistinguibles de los nódulos reumatoideos[15,6]. La ausencia de signos de enfermedad reumática es fundamental para diferenciarlos[23].

Mucho menos frecuente, en los casos en que los histiocitos no se disponen en empalizada, se puede plantear el diagnóstico diferencial con los estadios tempranos de la necrobiosis lipídica. En esta última, los histiocitos se disponen linealmente en capas, la cantidad de mucina es menor o no la presenta, y hay un mayor número de infiltrado inflamatorio mixto, de células plasmáticas y linfocitos; y ocasionalmente de células gigantes. Así mismo los cambios vasculares son más prominentes. Además se pueden ver depósitos de lípidos, que no se encuentran en el GAS. La epidermis en la necrobiosis lipídica suele estar atrófica, lo cual no es frecuente en el GAS.

En algunas ocasiones, en que el GAS presenta un elevado número de mitosis, se plantearía el diagnóstico diferencial histológico, con el sarcoma epitelioide. Aunque en este último, también se observan depósitos de mucina, es la presencia de atipia citológica y las técnicas inmunohistoquímicas positivas para queratinas, las que nos permiten realizar un adecuado diagnóstico.

Con respecto a las pruebas diagnósticas de imagen, en la radiografías el GAS aparece como una masa en tejidos blandos, sin afectación ósea[24]. Las imágenes del TAC o de la RM también pueden ser útiles[25].

El diagnóstico diferencial desde un punto de vista clínico, se establece con otras causas de nódulos subcutáneos[26] como abscesos, hematomas calcificados, tumores y nódulos reumatoideos. Estos últimos, aparecen en el 20% de los pacientes con artritis reumatoide[17] y pueden resultar particularmente difíciles de distinguirlos del GAS, porque clínicamente son iguales, y tienen similitudes histológicas como ya hemos comentado anteriormente. La negatividad de las pruebas hematológicas y la ausencia de hallazgos clínicos de enfermedad reumatólogica nos ayudan al diagnóstico diferencial entre ambos.

El pronóstico del GAS es bueno en general, porque las lesiones suelen ser autolimitadas e involucionan de manera espontánea, en el 30-75% de los casos, después de meses o años[27]. Las recidivas son frecuentes en su localización inicial o en zonas diferentes.

Debido a esa involución espontánea, y por tratarse de una enfermedad benigna muchas veces no se indica ningún tipo de tratamiento.

Aunque las opciones terapéuticas son variadas, no existe evidencia de la eficacia de estas medidas, porque la resolución espontánea del proceso dificulta la evaluación de las mismas.

Se han intentado tratamientos con corticoides tópicos o intralesionales, crioterapia, electrocoagulación, láser, y diversos tratamientos sistémicos como antipalúdicos, clorambucil, niacinamida y retinoides entre otros.

La exéresis de las lesiones es diagnóstica, pero no curativa, ya que pueden recidivar. Aunque se han publicado casos de mejoría tras un trauma externo, como por ejemplo tras la biopsia.

Con respecto al empleo de retinoides sistémicos, se han usado con éxito tanto la isotretinoína[28-30], como el etretinato[31]. Sin embargo también existen muchos otros casos, que no notaron mejoría tras la administración de los mismos[32].

Se especula con el posible factor inmunomodulador o antiinflamatorio de la isotretinoína en este tipo de lesiones[33].

En nuestro caso en concreto, debido a que la paciente presentaba concomitantemente un problema de acné quístico, se instauró tratamiento con isotretinoína oral a las dosis empleadas para terapia antiacnéica. Y aunque a los 2 meses de tratamiento las lesiones granulomatosas se habían resuelto por completo, y hasta 10 meses de finalización de la terapia de isotretinoína no ha vuelto a presentar ninguna recidiva, no podemos afirmar con seguridad que la desaparición de los mismos sea debido a la isotretinoína administrada. Creemos que la verificación de esta respuesta precisa de mayores estudios adicionales.

## Bibliografía

1. Fox TC. Ringed eruption of the fingers. *Br J Dermatol* 1895;7:91-5.
2. Hsu S, Lehner AC, Chang JR. Granuloma annulare localized to the palms. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:287-8.
3. Derek-Smith M, Downie JB, DiConstanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol* 1997; 36:326-333.
4. Ziegler E. Rheumatismus nodosus als einzige. Manifestation der rheumatischen Krankheit. *Arch Kinderh* 1941;122:1-6.
5. Evans MJ, Blessing K, Gray ES. Pseudorheumatoid nodule (deep granuloma annulare) of childhood: clinicopathologic features of twenty patients. *Pediatr Dermatol* 1994; 11:6-9.
6. Mc Dermott MB, Lind AC, Marley EF, Dehner LP. Deep granuloma annulare (pseudorheumatoid nodule) in children: clinicopathologic study of 35 cases. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:300-8.
7. Williams HJ, Biddulph EC, Coleman SS, Ward JR. Isolated subcutaneous nodules (pseudorheumatoid). *J Bone and Joint Surg (Am)* 1977;59:73-6.

8. Minifee PK, Buchino JJ. Subcutaneous palindosing granulomas (benign rheumatoid nodules) in children. *J Pediatr Surg* 1986; 21:1078-80.
9. Argent JD, Fairhurst JJ, Clarke NM. Subcutaneous granuloma annulare; four cases and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1994; 24:527-9.
10. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology Philadelphia, Pa: Mosby; 2003:1460-3.
11. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics* 2001;107:E42.
12. Odom RB, James WD, Berger TG. Andrew's disease of the skin: Clinical Dermatology. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000: 893-5.
13. Felner El, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. *Pediatrics* 1997;100:965-7.
14. Letts M, Carpenter B, Soucy P, Davidson D. Subcutaneous granuloma annulare of the extremities in children. *Can J Surg* 2000; 43:425-30.
15. Hutcheson AC, Hurray DH, Smith MT, Shannon AB. Subcutaneous granuloma annulare of the scalp. *Cutis* 2005;76:377-382.
16. Chang SE, Bae GY, Moon KC, Do SH, Lim YJ. Subcutaneous granuloma annulare following herpes zoster. *Int J Dermatol* 2004; 43:298-9.
17. Mur EC, Fernández CM, Hermosa JM. Bilateral and subcutaneous palmar nodules in a 2-year -old child suggesting deep granuloma annulare. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:100-3.
18. Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996; 193:364-8.
19. Muhlemann MF, Williams DR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 1984;111:325-9.
20. Wong GA, Verbov JL. Subcutaneous granuloma annulare of the scalp in a diabetic child. *Pediatric Dermatol* 2002;19:276-7.
21. Tarazona I, Ibáñez V, Lázaro R. Nódulos subcutáneos en la infancia: Granuloma anular subcutáneo. *Cir Pediatr* 2002;15:130-1.
22. Sidwell RU, Green JS, Agnew K, Francis ND, Roberts NM, Yates VM, Madden N, Bunker CB. Subcutaneous granuloma annulare of the penis in 2 adolescents. *J Pediatr Surg* 2005;40:1329-31.
23. Patterson JW. Rheumatoid nodules and subcutaneous granuloma annulare. *Am J Dermatopathol* 1988;10:1-8.
24. Davids JR, Kolman BH, Billman GF, Krous HF. Subcutaneous granuloma annulare: Recognition and treatment. *J Pediatr Orthop* 1993;13:582-6.
25. Shehan JM, El-Azhary RA. Magnetic resonance imaging features of subcutaneous granuloma annulare. *Pediatr Dermatol* 2005;22:377-8.
26. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, Montelillard N, Perrot JL, Chalecon V, Cambazard F. Granuloma annulare in the child. *Arch Pediatr* 1999;6: 1017-121.
27. Oberlin P, Revuz J. Granulome annulaire: quelles thérapeutiques? *Ann Dermatol Vénéréol* 1989;116:519-21.
28. Schleider SM, Milstein JH. Resolution of disseminated granuloma annulare following isotretinoin therapy. *Cutis* 1985;36:147-8.
29. Schleider SM, Milstein JH. Resolution of disseminated granuloma annulare with isotretinoin. *Int J Dermatol* 1992;31:371-2 (letter).
30. Ratnavel RC, Norris PG. Perforating granuloma annulare : response to treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: 6-127.
31. Botella-Estrada R, Guillen C, Sanmartín O, Aliaga A. Disseminated granuloma annulare resolution with etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:777-8.
32. Khatri ML, Shafi M, Sen NK. Generalized granuloma annulare. *Int J Dermatol Venereol Leprol* 1995;61:367-8.
33. Ney UM, Ball IJ, Hill RP. Anti-inflammatory effects of synthetic retinoids may be related to their immunomodulatory action. *Dermatologica* 1987; 175:93-9.