



Granuloma anular diseminado

Disseminated granuloma annulare

Juan Ramón Trejo Acuña,* Maribet González González,†
Emanuel Figueroa Benítez,* Daniela Marín Rivera §

RESUMEN

El granuloma anular es una enfermedad inflamatoria no infecciosa, benigna, autolimitada y de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de lesiones de aspecto nodular que confluyen en placas de configuración anular. Predomina en mujeres. El cuadro clínico suele ser característico; sin embargo, es necesario el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico. Hasta el momento no existe un tratamiento específico. Se presenta un caso de la variedad diseminada.

Palabras clave: Granuloma anular diseminado, nódulos cutáneos.

ABSTRACT

Granuloma annulare is a noninfectious, benign, self-limited inflammatory disease of unknown etiology, characterized by nodular lesions with aspect of shaped annular plates configuration. Predominates in women, the clinical picture is usually characteristic; however histopathological study is necessary to confirm the diagnosis. There is no specific treatment. In this article we present the case of disseminated granuloma annulare .

Keywords: *Granuloma annulare disseminated, cutaneous nodules.*

GRANULOMA ANULAR DISEMINADO

El granuloma anular (GA) fue descrito por primera vez en 1895 por Calcott Fox como una «erupción en anillo de los dedos». Radcliffe y Crocker, en 1902, denominaron a la entidad con el nombre con que se conoce actualmente.¹

Es una enfermedad inflamatoria no infecciosa, benigna, autolimitada y de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia clínica de lesiones de aspecto nodular que confluyen formando placas de configuración anular.¹⁻³

Predomina en mujeres en una proporción de 2.3:1 con respecto a los varones. Es más frecuente en menores de 30 años, aunque puede presentarse a cualquier edad.⁴

Hasta la fecha se desconoce la etiología precisa, al parecer es multifactorial.

Algunos factores desencadenantes descritos son los traumatismos frecuentes y la reacción inflamatoria a picadura de insectos, así como la exposición solar y la fototerapia con PUVA.³⁻⁵ Se le ha descrito en asociación con tumores malignos como linfoma de Hodgkin,⁶ mama, pulmón, colon, cérvix, próstata, estómago y ovario.⁷ Recientemente, se le ha asociado a virus, como el Epstein-Barr, varicela zóster y el de la inmunodeficiencia humana, lo cual está en relación con la presencia de subpoblaciones de células T encontradas en las lesiones de GA,^{1,4} y a una respuesta de hipersensibilidad retardada secundaria a los antígenos virales.^{3,8}

También se le ha asociado a ingesta de algunos fármacos, como el topiramato, inhibidores del factor de necrosis tumoral, nifedipino, calcitonina y otros.^{9,10}

Existen diversas teorías en relación con su fisiopatogenia que se sustentan en los hallazgos histopatológicos, las teorías más aceptadas son:^{2,3}

- I. Degradación de la colágena.
- II. Vasculitis de la dermis con necrosis secundaria.
- III. Necrobiosis inducida por traumatismos.
- IV. Proliferación de monocitos con liberación de enzimas lisosomales, degeneración necrobiótica, producción

* Dermatólogo.

† Dermatopatólogo.

§ Residente del primer año de Dermatología.



de citocinas y metaloproteinasas (MMP2, MMP9) que generan degradación de la matriz extracelular.

V. Respuesta de hipersensibilidad tipo IV.

Sin embargo, la teoría más aceptada es la que considera la participación de los linfocitos T colaboradores, cuya activación produce el factor de crecimiento transformador de células β (TGF- β) y la interleucina 2.

La variedad generalizada se ha asociado con aumento de la expresividad del HLA-BW35.²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Predomina en las extremidades, pero puede afectar la piel cabelluda.

Hasta el momento, se han descrito cinco formas clínicas: clásica (localizada), diseminada (generalizada), perforante, subcutánea y en placas.

La variedad localizada es la más frecuente, y se manifiesta con pocos nódulos que confluyen en placas de forma anular o arciforme, de color rojo-violáceo. Pueden ser pruriginosas e involucionar en forma espontánea.^{2,3}

El GA diseminado o generalizado representa 15% de los casos; predomina en tronco y extremidades y responde parcialmente al tratamiento. Se ha sospechado predisposición genética, y se ha descrito su asociación con dislipidemia. Su evolución es crónica, pudiendo observarse involución hasta después de tres o cuatro años.^{2,3,11-13}

El GA perforante representa 5% de los casos, predomina en manos y se caracteriza por la presencia de pequeños nódulos umbilicados.^{2,3}

El GA subcutáneo predomina entre los cinco y seis años de edad, afecta manos, cara anterior de piernas y pies. En esta variedad los nódulos son de aspecto reumatoide y se han denominado «nódulos pseudoreumatoideos». ^{1,3,4}

GA en placas. Esta variedad se caracteriza por la presencia de pequeños nódulos que se disponen en placas eritematosas, no siempre anulares. Predomina en tronco y extremidades.³

Considerando el caso reportado en esta publicación, desglosamos las diferencias entre la variedad localizada y la generalizada en la **Tabla 1**.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con base en las características clínicas e histopatológicas. Se debe solicitar exámenes de laboratorio, como biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, glucosa sérica,

Tabla 1: Clasificación de granuloma anular.

	Localizado	Generalizado
Sexo	F > M	F > M
Edad	75% < 30 años	80% 40-70 años 8% < 20 años 2% < 10 años
Topografía	DORSO de manos y pies Salientes óseas (codos, rodillas)	Tronco Extremidades
Morfología	Nódulos de aspecto papular con distribución anular	2/3 diseminado con distribución anular 1/3 diseminado con distribución no anular
Resolución	Frecuente espontánea	Poco frecuente

Modificado de: Guerrero Fernández J, Guiote Domínguez M, Guerrero Vázquez J, Russo De La Torre F. Generalized granuloma annulare. Report of two cases. An Esp Pediatr. 2001; 55: 178-180.

anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, proteína C reactiva, perfil de lípidos (79.3% de anomalías),¹¹ antiestreptolisinas, electrocardiograma y placa de tórax para descartar una posible causa sistémica.^{2,13,14}

HISTOPATOLOGÍA

En el GA se aprecia degeneración focal del colágeno, inflamación reactiva y fibrosis. La epidermis se observa normal, excepto en la forma perforante, con focos grandes de degeneración completa o pequeños de degeneración parcial; estos últimos son más frecuentes, y rara vez se observan los dos tipos.

Los focos de degeneración completa son áreas bien delimitadas, rodeadas de histiocitos en empalizada o radiales, y un infiltrado con células linfoides y fibroblastos. El colágeno es pálido, posee pocos núcleos fragmentados y entre los haces existe mucina.

Los focos de degeneración incompleta son áreas pequeñas poco definidas, en las cuales algunos haces colágenos son normales y otros se encuentran en distintos estadios de degeneración que oscilan entre disminución leve de eosina, y desaparición y reemplazo por material mucinoso basofílico. Además, se identifica un infiltrado de células linfoides, histiocitos y fibroblastos, a menudo dispuestos en una sola hilera, entre los haces normales y alterados.

Los nódulos de células epitelioideas ocasionales incluyen algunas células gigantes y un anillo de células linfoides.

Se pueden observar depósitos fibrinoides en las paredes de los vasos, y oclusión de las luces. En los estudios de inmunofluorescencia directa, el único hallazgo constante es la fibrina en las zonas necrobióticas. Algunos investigadores notaron depósitos vasculares de IgM y C3. Por lo tanto, es probable que en el GA tenga lugar una vasculitis por complejos inmunes.¹⁵

TRATAMIENTO

Dada la tendencia a la curación espontánea de las formas localizadas del GA, el manejo conservador es aceptable en estos casos; sin embargo, con frecuencia se usan esteroides tópicos de alta potencia e inhibidores de calcineurina, ambos con un nivel de evidencia D.

También se ha usado triamcinolona intralesional, que tiene nivel de evidencia E. El interferón tiene nivel de evidencia D.

Una opción más actual que ha demostrado ser útil es el empleo de defibrotide, una sal sódica de polidesoxi-ribonucleótidos obtenidos por hidrólisis controlada de



Figura 1: Numerosos nódulos que confluyen en placas anulares con centro sano en cara lateral de brazo derecho.



Figura 2: Lesiones de las mismas características en cara lateral de brazo izquierdo.

ADN de pulmones de mamíferos y con peso molecular de 15-30 kd, que disminuye la actividad del inhibidor del plasminógeno y reduce la liberación de histamina, es de aplicación intramuscular y nivel de evidencia D.

Con respecto al tratamiento oral, la prednisona es la más empleada. También se han administrado: dapsona, doxiciclina y la combinación de rifampicina-ofloxacino-minociclina,¹⁶ así como antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), inmunosupresores, de los cuales la ciclosporina es la más usada. Todos los tratamientos orales mencionados tienen nivel de evidencia D.

Hoy en día están en boga los agentes biológicos, principalmente el adalimumab, infliximab, etanercept y efalizumab.^{17,18}

La fototerapia también se ha utilizado. Las modalidades empleadas incluyen: PUVA (psoralenos orales + radiación ultravioleta A), con nivel de evidencia D. UVB con nivel de evidencia C y terapia fotodinámica con nivel de evidencia B. La terapia a base de láser, entre ellos el CO₂, excimer y Nd-YAG, todos con nivel de evidencia D.^{19,20} También se han empleado algunas terapias quirúrgicas como la criocirugía y la electrocirugía con nivel de evidencia B y E, respectivamente.

Por último, se han ensayado tratamientos con isotretinoína, etretinato, clorambucil, pentoxifilina, allopurinol, niacinamida, calcitriol, todos ellos con nivel de evidencia D.^{2-4,13,21-23}

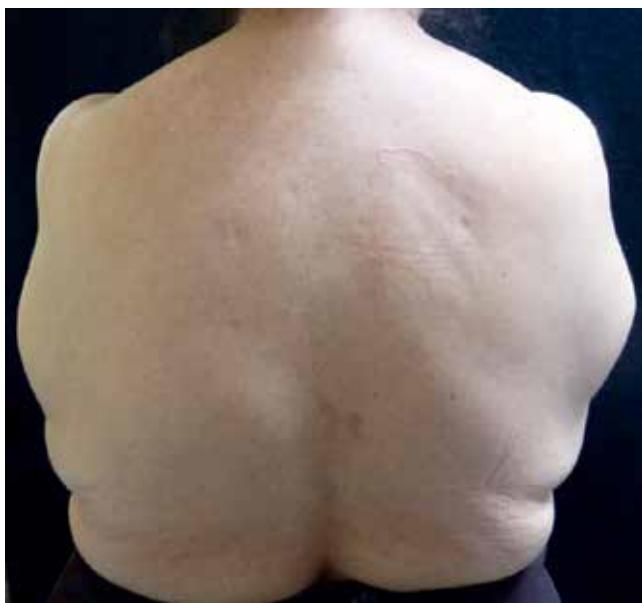


Figura 3: Aspecto de las lesiones en cara posterior del tronco.

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 69 años de edad, originaria de Veracruz, actualmente reside en la Ciudad de México, dedicada a las labores del hogar, de escolaridad primaria, estado civil viuda.

Cuenta con los siguientes antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual: padre finado por cáncer de piel, no especificado, diabético, con complicaciones microvasculares; hermano con DM2, con nefropatía diabética, quien recibió un trasplante de riñón.

Antecedentes personales patológicos: portadora de insuficiencia venosa tratada con safenectomía.

Acude por lesiones en brazos de tres años de evolución. Refiere que desde hace un año aparecieron en tronco y extremidades inferiores, inicialmente asintomáticas, pero desde hace un año se agregó prurito. No refiere factores desencadenantes ni exacerbantes.

La dermatosis estaba diseminada a tronco, extremidades superiores e inferiores, del primero afectaba cara posterior de tórax en espalda baja y región sacra, de las segundas comprometía cara posterior de brazos y antebrazos, y de las últimas cara posterior de muslos y piernas, bilateral y simétrica (**Figuras 1 y 2**).

Se trata de una dermatosis de aspecto monomorfo, constituida por numerosos nódulos eritematosos que tienden a agruparse en forma anular, con el centro

respetado, de bordes bien delimitados, de evolución crónica y asintomática (**Figuras 3 y 4**).

Se decide realizar una biopsia incisional, con el número P-1706/14, la cual reporta: epidermis con capa córnea laminar, tapones cárneos, atrofia e hiperpigmentación de la capa basal. En el espesor de la dermis se observan focos de necrosis incompleta de las fibras de colágena rodeados por un infiltrado moderado constituido por linfocitos, histiocitos, células epitelioides y gigantes multinucleadas tipo Langhans (**Figuras 5 y 6**).

Después de confirmar el diagnóstico mediante el estudio histológico, se decidió iniciar tratamiento con halobetasol en crema, en aplicación nocturna, durante dos meses, así como una crema emoliente, con lo que se obtuvo una adecuada respuesta; sin embargo, presentó una recurrencia al iniciar el ciclo de reducción, por lo cual hubo necesidad de prescribir tacrolimus 0.1%, ungüento, con respuesta parcial. La paciente dejó de acudir a esta unidad desde hace varios años.

COMENTARIO

El GA está subdiagnosticado debido a la gran variedad de formas clínicas en que se manifiesta. Para el derma-



Figura 4: Nódulos que confluyen en placas anulares con centro sano en piernas y dorso de pies.

tólogo es importante conocer todas ellas para realizar diagnósticos oportunos, y así iniciar el plan de estudio y tratamientos adecuados. El tipo localizado es el que se presenta con mayor frecuencia. En este artículo comunicamos un caso de la variedad generalizada. Es de vital importancia en estos pacientes efectuar un estudio metabólico (determinación de glucosa sérica, lípidos), preguntar acerca de la ingesta reciente de fármacos e inclusive, si el cuadro clínico lo sugiere, indagar sobre la existencia de una neoplasia asociada, utilizando los métodos diagnósticos complementarios que sean

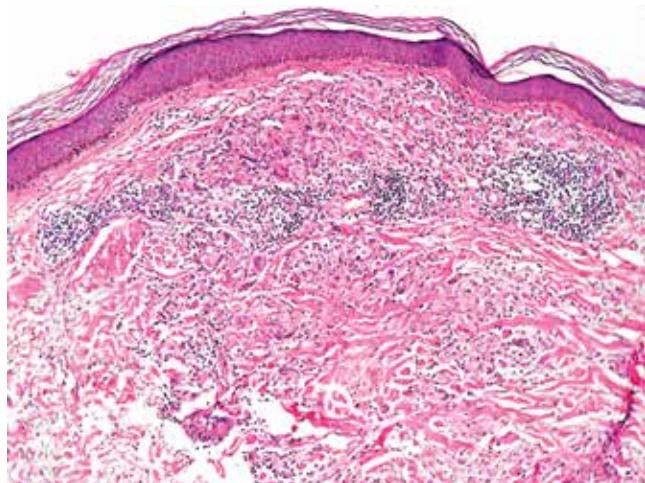


Figura 5: Infiltrado linfocitario difuso, células epitelioideas y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans en dermis superficial (H&E 10x).

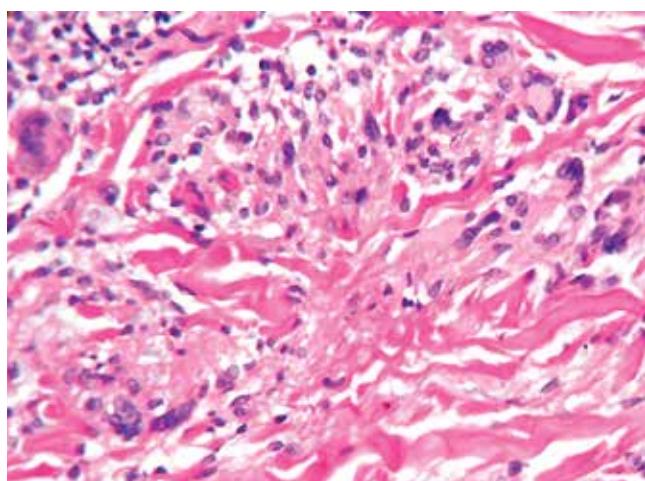


Figura 6: A mayor aumento: infiltrado linfocitario que rodea zonas con necrosis incompleta de la colágena (H&E 40x).

necesarios. Lo anterior debido a la relación que existe entre esta variedad clínica y las comorbilidades ya mencionadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres LV, Camacho F, Mihm M, González S, Jurado F, Sánchez-Carpintero I. *Dermatología práctica Ibero-Latinoamericana*. 2a edición. México: Encuentros Científicos Académicos S.C.; 2012. pp. 56.1-56.6.
2. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1997; 36: 326-333.
3. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*. 2nd edition. Elsevier; 2012. Cap. 92: pp. 1426-1428.
4. Rosti G, Araujo J, Demergasso D, Fernández-Salafia MJ, Chapo R, Mortera M et al. Granuloma anular generalizado: reporte de un caso clínico en respuesta a la dapsona. *Arch Argent Dermatol*. 2013; 63: 103-107.
5. Suárez O, Pérez-Pérez L, Pereiro MM, Peteiro-García C, Toribio J. Granuloma anular diseminado localizado en zonas fotoexpuestas. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97: 448-450.
6. Setoyama M, Kerdel FA, Byrnes JJ, Kanzaki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. *Int J Dermatol*. 1997; 36: 445-448.
7. Shimizu S, Yasui C, Tsuchiya K. Atypical generalized granuloma annulare associated with two visceral cancers. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: S236-S238.
8. Narváez V, Vega ME, Sáez MM, Castillo M, Domínguez L. Granuloma anular en pacientes pediátricos. *Dermatol Pediatr Lat*. 2005; 3: 117-122.
9. Cassone G, Tumiati B. Granuloma annulare as a possible new adverse effect of topiramate. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 259-261.
10. Koutroumpas A, Zafiriou E, Terzis A, Sakkas L. Granuloma annulare after infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Hellenic Rheumatol*. 2008; 20: 103-105.
11. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzos G. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2012; 148: 1131-1136.
12. López L, Ramos GA, Jaidar MA. Granuloma anular diseminado con fenómeno de iatropatismo. Comunicación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2007; 16: 76-79.
13. Thornsberry LA, English JC 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013; 14: 279-290.
14. Veraldi S, Bencini PL, Drudi E, Caputo R. Laboratory abnormalities in granuloma annulare: a case-control study. *Br J Dermatol*. 1997; 136: 652-653.
15. Lever W, Gundula S. *Histopatología de la piel*. 7a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1990. pp. 243-246.
16. Garg S, Baveja S. Generalized granuloma annulare treated with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *Indian J Dermatol*. 2013; 58: 197-199.
17. Min MS, Lebwohl M. Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: A single-center, observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 127-133.
18. Mahmood T, Mansouri B, Menter A. Successful treatment of generalized granuloma annulare with adalimumab. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40: 537-539.

19. Verne SH, Kennedy J, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. Laser treatment of granuloma annulare: a review. *Int J Dermatol.* 2016; 55: 376-381.
20. Bronfenbrener R, Ragi J, Milgraum S. Granuloma annulare treated with excimer laser. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5: 43-45.
21. Martín-Sáez E, Fernández-Guarino M, Carrillo-Gijón R, Muñoz-Zato E, Jaén-Olasolo P. Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: a case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 64-68.
22. Inui S, Nishida Y, Itami S, Katayama I. Disseminated granuloma annulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53: 533-534.
23. Buendía-Eisman A, Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Serrano-Ortega S. Generalized annular granuloma: response to isotretinoin. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 321-322.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón Trejo Acuña
Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc,
Ciudad de México, México.
Tel: 5519 6351
E-mail: hermesjuanderma@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx