

Granuloma anular maculoso

Patch-type granuloma annulare

Mariana Santos¹, Lucía Fiesta², Carla Trila³, Alejandra Abeldaño⁴

RESUMEN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis inflamatoria crónica, benigna, de etiología desconocida. Existen numerosas variantes clínicas dentro de las cuales se encuentra la forma maculosa o eritematosa. En la histopatología clásica se evidencian granulomas dispuestos en empalizada, con degeneración central del colágeno y depósitos de mucina. Sin embargo, en la forma maculosa, es frecuente el hallazgo de un patrón intersticial o difuso.

Presentamos dos pacientes de sexo femenino de 63 y 62 años. En el caso 1 se pudo identificar la coexistencia de dos formas clínicas:

clásica y maculosa, mientras que la paciente del caso 2 sólo presentó lesiones típicas de GA maculoso. Recibieron tratamiento tópico con clobetasol crema. En el primer caso se observó resolución clínica completa de las lesiones luego de un mes; en el segundo caso se obtuvo remisión parcial luego de dos meses de tratamiento.

Palabras clave: granuloma anular maculoso, enfermedad granulomatosa.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (3): 135-139

ABSTRACT

Granuloma annulare (GA) is a benign, chronic inflammatory dermatosis of unknown etiology. There are many clinical variants, within which is spotted or erythematous form. In classical histopathology granulomas are arranged in palisade, with central degeneration of collagen and mucin deposits. However in spotted form is common a diffuse interstitial pattern.

Two female patients of 63 and 62 years old. In case 1 the coexistence of two clinical forms: classic and spotted could be identified while, in

case 2 the patient presented only typical lesions of macular GA. They received topical treatment with clobetasol cream. In the first case complete clinical resolution of the lesions after one month was observed, while only partial remission after two months of treatment could be achieved in the second case.

Key words: patch-type granuloma annulare, granulomatous disease.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (3): 135-139

¹ Médica residente de Dermatología, cursista de la Carrera de Especialista de la SAD

² Médica especialista en Dermatología

³ Médica anatomopatóloga

⁴ Jefa de Unidad Dermatología, Docente adscripta de la UBA Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina

Contacto del autor: Mariana Santos

E-mail: santos_mariana07@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 03/06/2015

Fecha de trabajo aceptado: 26/08/2016

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existen conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La entidad granuloma anular (GA) fue descrita por Radcliffe-Crocker en el año 1902. Si bien ha pasado más de un siglo desde su descripción, la etiología aún permanece desconocida y la evidencia disponible para el tratamiento de esta patología, relativamente frecuente, continúa siendo escasa¹.

Se trata de una dermatosis inflamatoria benigna de curso crónico, autolimitada, de la cual se han descrito múltiples variantes clínicas: GA localizado (75%), generalizado, subcutáneo, perforante y maculoso o eritematoso^{2,3}.

Presentamos dos casos de esta última variante de granuloma anular, infrecuente, descrita por Monash en 1932, que se caracteriza por la aparición de máculas eritemato-violáceas, asintomáticas o ligeramente pruriginosas, con una histología particular en forma de patrón intersticial o incompleto⁴.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer, 63 años de edad, con antecedentes personales de miomatosis uterina y anemia ferropénica en tratamiento con hierro. Consultó por lesiones ligeramente pruriginosas en tronco y miembros superiores de seis meses de evolución, sin tratamientos previos.

Al examen físico dermatológico presentaba múltiples máculas eritemato-violáceas de entre 2 a 5 cm de diámetro, con recortes de piel sana interpuesta, ligero brillo en su superficie, localizadas en el escote, el abdomen, el dorso y en los cuatro miembros (Foto 1), además pápulas que se agrupaban formando placas de 3 cm de diámetro, eritemato-parduzcas en cara lateral del muslo derecho (Foto 2).

Estudios complementarios:

- Estudio histopatológico con HyE de ambos muslos y región subglútea derecha (lesiones maculosas): epidermis sin alteraciones; en dermis reticular, infiltración linfocitaria en forma de regueros, con disposición en empalizada en algunas zonas que rodeaban sectores centrales de fibras de colágeno, compatible con GA (Foto 3).

- Laboratorio: Hto 35,7% (VN 37-42) Hb 11,2 g/dl (VN mayor a 12), colesterol 244 mg/dl (VN hasta 200), LDL 155 mg/dl (VN hasta 130). Resto dentro de parámetros normales.

Se indicó tratamiento tópico con clobetasol crema dos veces por día durante un mes con resolución completa de las lesiones y persistencia de máculas hiperpigmentadas residuales. La paciente no presentó lesiones nuevas luego de cinco meses de seguimiento.



FOTO 1: Múltiples máculas eritemato-violáceas, entre 2 a 5 cm de diámetro, con recortes de piel sana interpuesta, localizadas en abdomen.



FOTO 2: Pápulas que se agrupan formando placas de 3 cm de diámetro, eritemato-parduzcas en cara lateral de muslo derecho.

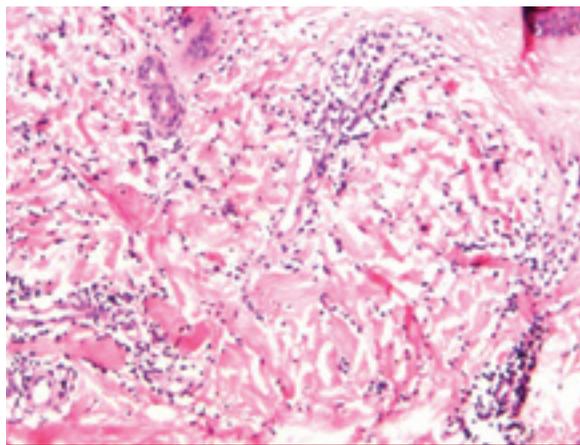


FOTO 3: Estudio histopatológico (HyE, 10x) de muslo derecho (lesión maculosa); en dermis reticular, infiltración linfocitaria en forma de regueros, con disposición en empalizada en algunas zonas que rodea sectores centrales de fibras de colágeno.

Caso 2

Mujer, 62 años de edad, con antecedentes personales de reflujo gastroesofágico en tratamiento con omeprazol. Consultó por lesiones en abdomen de un mes de evolución, asintomáticas. Al examen físico presentaba una mácula redondeada, con halo eritemato-violáceo periférico y centro hiperpigmentado de aproximadamente 5 cm de diámetro localizada en flanco derecho (Foto 4). Estudios complementarios:

- Estudio histopatológico con HyE: epidermis sin alteraciones. En dermis reticular, granulomas en empalizada, con degeneración central de fibras de colágeno, rodeados por un infiltrado linfocitario difuso, compatible con patrón intersticial de granuloma anular (Fotos 5 y 6).

- Laboratorio: TSH 4,46 mUI/l (VN hasta 4,2), TG 284 mg/dl (VN hasta 150). Resto dentro de parámetros normales. Se solicitó interconsulta con servicio de clínica médica por alteración de perfil tiroideo y dislipemia y se indicó tratamiento tópico con clobetasol crema una vez por día. Luego de dos meses de tratamiento se observó mejoría leve de las lesiones y la paciente discontinuó el seguimiento.

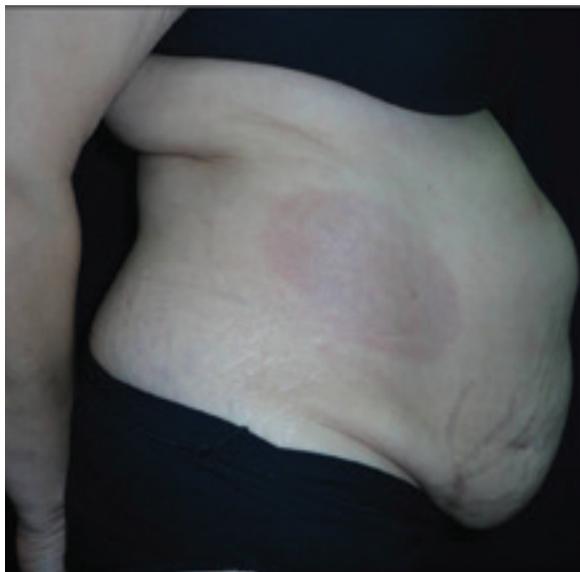
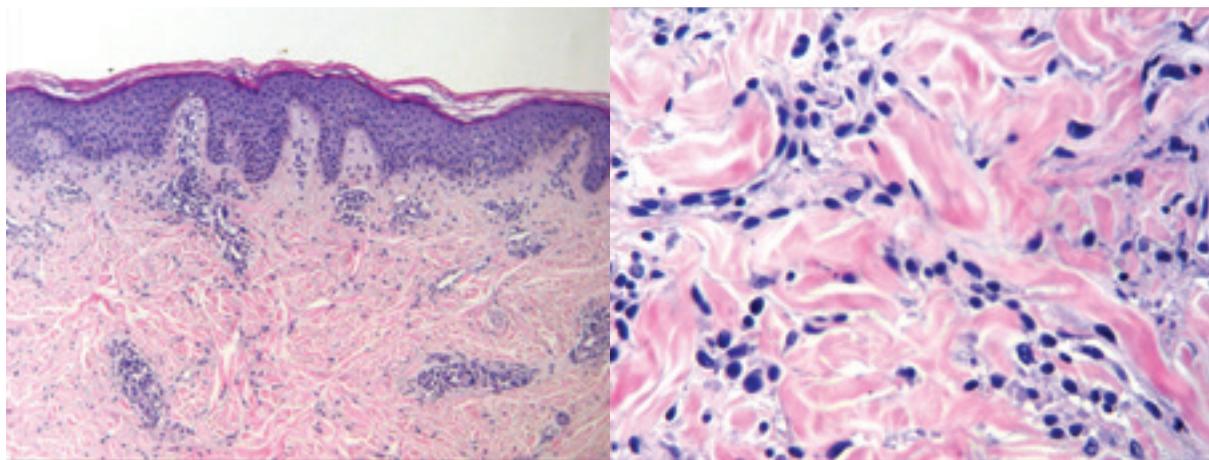


FOTO 4: Mácula redondeada con halo eritemato-violáceo periférico y centro hiperpigmentado, de aproximadamente 5 cm de diámetro localizada en flanco derecho.



FOTOS 5 y 6: Estudio histopatológico con HyE, 10x y 40x respectivamente. Epidermis sin alteraciones. En dermis reticular, granulomas en empalizada, con degeneración central de fibras de colágeno, rodeados por un infiltrado linfocitario difuso compatible con patrón intersticial de granuloma anular.

COMENTARIOS

El GA es una dermatosis inflamatoria benigna, autolimitada y de etiología desconocida. Se han descrito numerosas formas clínicas: localizado (75%)¹, generalizado, subcutáneo, perforante y maculoso o eritematoso^{1,3,5}. Puede haber un solapamiento entre las diferentes variantes y coexistir más de un tipo morfológico en un mismo paciente, al igual que ocurrió en el caso 1^{2,5,6}. Aunque puede presentarse a cualquier edad, es una enfermedad que clásicamente afecta a niños y

adultos jóvenes, con un ligero predominio en mujeres, en todas sus variantes clínicas⁵⁻⁷.

La variante macular se presenta con máculas eritematosas o amarronadas, ovaladas, no infiltradas, sin descamación, asintomáticas o ligeramente pruriginosas, de crecimiento centrifugo, localizadas habitualmente en muslos, antebrazos y abdomen que en su evolución dejan hiperpigmentación residual en la mayoría de los pacientes^{4,8}.

La etiopatogenia no ha sido completamente diluci-

dada. Se han postulado diversos factores precipitantes dentro de los cuales se encuentran: picaduras de insectos, exposición solar, prueba de tuberculina, infecciones virales (EBV, HSV, VZV, HIV), traumatismos, PUVA terapia y algunos fármacos como allopurinol, diclofenac y amlodipina que serían los responsables de la vasculitis inicial que desencadena la necrobiosis del colágeno y la inflamación secundaria^{3,7,8}. En ambos casos presentados en esta revisión no se detectó ninguno de ellos.

Además se ha investigado la relación entre GA y neoplasias malignas. En una revisión del año 2003 que incluyó 16 pacientes con GA y enfermedades malignas concomitantes se concluyó que, si bien no se cuenta con certezas acerca de la relación entre ambas entidades, el *screening* para detectar procesos malignos asociados puede ser beneficioso en pacientes de edad avanzada o con formas atípicas de la enfermedad. El linfoma, especialmente el tipo Hodgkin, fue la neoplasia maligna más frecuentemente encontrada en esta revisión. Cuando estas neoplasias infiltran de forma secundaria la piel pueden presentar granulomas en la histopatología, pero el resto de los hallazgos histológicos característicos de GA están ausentes lo que permite realizar el diagnóstico diferencial⁹.

Para arribar al diagnóstico definitivo resulta esencial el estudio histopatológico. Los hallazgos característicos son focos de degeneración de colágeno y depósitos de mucina, referidos como necrobiosis, en dermis superficial y media, rodeados por un infiltrado linfocitario que presenta un patrón característico en empalizada^{2,7}. El aumento de mucina, evidenciado con técnicas de tinción específicas como *alcian blue*, es característico y ayuda a distinguirlo de otras entidades^{1,3}. Raramente la necrobiosis y el infiltrado inflamatorio son difusos y no definidos, patrón que se conoce como intersticial, infiltrativo o incompleto^{2,7}. Si bien los diferentes tipos de GA comparten una histología similar y pueden manifestarse con todo tipo de patrón, este último es con frecuencia el correlato histológico del GA maculoso^{8,10}.

El diagnóstico diferencial clínico debe plantearse con otras dermatopatías maculosas como parapsoriasis, morfea, enfermedad de Hansen, enfermedad de Lyme, sarcoidosis, eritema anular centrífugo y eccema numular^{1,4,8,10}. Histológicamente debe distinguirse de la necrobiosis lipóidica y la dermatitis granulomatosa intersticial (DGI), ya sea relacionada con fármacos o asociada a enfermedades sistémicas^{4,6,8}. A diferencia del GA, en la DGI relacionada con fármacos se evidencia

un consistente infiltrado de interfase de aspecto liqueoide y una alteración epidérmica moderada⁴.

Los exámenes complementarios como análisis de laboratorio o estudios por imágenes no son necesarios para el diagnóstico pero deben considerarse en pacientes con formas atípicas o recalcitrantes y cuando exista sospecha clínica y/o de factores de riesgo para algunas enfermedades sistémicas asociadas como: diabetes mellitus, malignidad, alteraciones tiroideas o dislipemia^{1,8,11}. En las pacientes presentadas en esta revisión pudimos detectar dislipemia en ambos casos e hipotiroidismo subclínico en el caso 2.

El tratamiento de la variedad eritematosa de GA no difiere del GA clásico^{3,4,6,7} y la elección se basa en la extensión de las lesiones y los síntomas asociados. Así, las diferentes alternativas que se postulan tanto para las formas localizadas como generalizadas se mencionan en las Tablas 1 y 2, si bien se cuenta con poca literatura e insuficiente evidencia al respecto^{1,3,6,10,12}.

Además se sugiere la posibilidad de que diferentes formas de injuria (por ejemplo, biopsia de piel) podrían generar una alteración a nivel celular y extracelular con restauración de la cascada inflamatoria alterada. De esta forma se cambiaría el curso de la enfermedad, lo cual puede llevar incluso a la resolución de las lesiones lo que se conoce como fenómeno de iatropismo y que se ha comunicado en la literatura^{5,13}.

Para concluir, presentamos dos casos de una variante inusual de una dermatosis frecuente, con epidemiología y tratamiento similar a la variante clásica, y que puede plantear diagnósticos diferenciales con otras entidades maculosas pero cuya histología es característica y fundamental para arribar al diagnóstico definitivo.

Tópico	Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides de alta potencia - 1° Elección (tópicos o intralesionales) Riesgo de atrofia y trastornos de la pigmentación entre otros 	<ul style="list-style-type: none"> • Crioterapia (fenómeno de iatropismo)
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunomoduladores -Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus/pimecrolimus) - Imiquimod 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma inducido por biopsia (fenómeno de iatropismo)
	<ul style="list-style-type: none"> • Escisión quirúrgica (GA subcutáneo)

TABLA 1 : Tratamiento de granuloma anular localizado^{1,3,6,10,12}.

Fototerapia	Sistémico	Otros
• UVA 1	• Dapsona 100 mg/día, remisión luego 4-12 semanas. 1ª elección, descartar discrasias sanguíneas, trastornos cardíacos, renales o hepáticos, embarazo, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o ácido fólico	Láser de CO2
• UVB nb	• Doxiciclina 100 mg/día	
• PUVA (rápidas recaídas al suspender)	• Isotretinoína 40-80 mg/día (lesiones cosméticamente desfigurantes)	
• REPUVA (combinado con retinoides en general acitretín)	• Metotrexato 5-10 mg/sem, luego descenso de dosis	
• Terapia fotodinámica	• Meprednisona 40 mg/día	
• Fototermólisis (iatropismo)	• Antimaláricos (cloroquina 3 mg/kg/día hidroxicloloroquina 6 mg/kg/día). Remisión luego de 10 días. EA retinopatía, anemia aplásica, hepatotoxicidad	
	• Biológicos (infiximab, adalimumab, etanercept, este último controversial), en formas resistentes	
	• Vit E 200 mg/día (formas resistentes)	
	• Allopurinol 300 mg/día por un mes	

TABLA 2 : Tratamiento de granuloma anular generalizado^{1,3,6,10,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thornsberry LA, Joseph C. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 279-290.
2. Tsuruta D, Sowa J, Hiroyasu S, Ishii M, et al. Concomitant occurrence of patch granuloma annulare and classical granuloma annulare. *J Dermatol* 2011; 38:482-485.
3. Jang EJ, Lee J, Kim K, Yoon Y. Erythematous granuloma annulare. *Ann Dermatol* 2011; 23: 409-411.
4. Garcia Font M, Curcó Botargues N, Pagerols Bonilla X, Vives Villa P. Granuloma anular maculoso. Siete nuevos casos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32: 23-26.
5. Prendville J. Granuloma anular. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S: *Fitzpatrick's Dermatología en Medicina General* Edit Panamericana. 7ª Ed. Buenos Aires 2009, 369-373.
6. Coelho R, Carvalho R, Rodrigues A, Alfonso A, et al. Patch type granuloma annulare. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 285-286.
7. Mutasim DF, Bridges AG. Granuloma annulare clinicopathologic study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 417-421.
8. Sabat M, Bielsa I, Ribera M, Mangas C, et al. Granuloma anular macular. Estudio de cinco casos. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 524-527.
9. Li A, Hogan D, Sanusi D, Smoller B. Granuloma annulare and malignant neoplasm. *Am J Dermatopathol* 2003; 25:113-116.
10. Victor FC, Mendgen S. Granuloma annulare, patch type [en línea]. *Dermatol Online J* 2008; 14:21, [consulta: 13 de octubre de 2014].
11. 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: 97-100.
12. Corigliano M, Achenbach RE. Granuloma anular: un desafío diagnóstico y terapéutico. *Rev Argen Dermatol* 2012; 93:4.
13. Levin NA, Patterson JW, Yao LL, Wilson B. Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. *J Am Dermatol* 2002; 46: 426-429.