

CASOS CLÍNICOS

Granuloma anular y diabetes *mellitus*, una asociación infrecuente en pediatría

Granuloma annulare and diabetes mellitus, an unusual association in children

María Josefina Aráoz¹, Paola Cecilia Stefano², Marcela Bocian², María del Valle Centeno³ y Andrea Bettina Cervini⁴

RESUMEN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis granulomatosa y benigna, de etiología desconocida. En los niños las formas clínicas más frecuentes son la localizada, que se presenta como una placa eritematosa, anular, no escamosa; y la subcutánea, representada por un nódulo indoloro y firme, que compromete habitualmente los miembros inferiores. En los adultos, el GA se ha asociado a la diabetes *mellitus*, pero

existen pocos casos descriptos sobre esta asociación en pediatría. Se presenta una paciente de 8 años, previamente sana, con lesiones de granuloma anular, confirmada por histopatología y diagnóstico posterior de diabetes *mellitus* tipo 1.

Palabras clave: granuloma anular, diabetes *mellitus*, pediatría.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 38-40

ABSTRACT

Granuloma annulare (GA) is a benign cutaneous granulomatous disease of unknown etiology. The subcutaneous and localized forms are the most common subtypes in children. Clinically, localized GA presents as ring-like or circinate plaques and the subcutaneous form as large tender and indolent nodule, both frequently located on the lower limbs. GA has been described in adults in association with diabetes mellitus; however,

in children this association has only been reported in isolated cases. We present an 8-year-old girl with GA lesions, confirmed by histopathology. High blood glucose level was found and diagnosis of type 1 diabetes mellitus was subsequently made.

Key words: granuloma annulare, diabetes mellitus, pediatric.

Dermatol. Argent. 2024; 30(1): 38-40

¹ Médica Carrerista, Servicio de Dermatología

² Médica de Planta, Servicio de Dermatología

³ Médica de Planta, Servicio de Patología

⁴ Jefa del Servicio, Servicio de Dermatología
Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan",
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Josefina Aráoz

E-mail: araozmjosefina@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 7/8/2023

Fecha de trabajo aceptado: 12/1/2024

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 8 años, previamente sana, consultó a nuestro Servicio por una tumoración pretibial derecha y múltiples placas en ambos pies, asintomáticas, de 3 meses de evolución. Como antecedente familiar, el padre tenía diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Al examen físico se observaba una tumoración normocoloreada, de 3 cm de diámetro, de consistencia duro elástica, no adherida a planos profundos e indolora, localizada en la región pretibial derecha (Foto 1). En el dorso de ambos pies presentaba múltiples placas anulares eritematosas con bordes sobreelevados (Foto 2). Como antecedente de enfermedad actual, la niña

se había realizado en otro centro una resonancia magnética nuclear que evidenciaba una lesión subcutánea redondeada, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, y una ecografía de partes blandas del miembro inferior derecho, que mostraba en el espesor del tejido celular subcutáneo una imagen ahusada, levemente hipocoi-ca y heterogénea con escasa vascularización al Doppler. Con estos hallazgos, sospecharon una malformación vascular, por lo que la madre concurrió a nuestro Servicio para una segunda opinión.

Dada las características clínicas, y la posterior revisión de los estudios complementarios compatibles con

GA, se realizaron biopsias cutáneas de la tumoración pretibial y de una de las placas anulares del pie a fin de confirmar el diagnóstico. El informe histopatológico de la placa anular reveló la presencia de un infiltrado inflamatorio linfocitario leve de distribución perivascular e intersticial, con separación y adelgazamiento de las fibras colágenas en la dermis papilar y reticular. El estudio histopatológico de la tumoración evidenció, a nivel de hipodermis, un denso infiltrado inflamatorio con numerosos histiocitos dispuestos entre haces de colágeno de diferentes tamaños, que en sectores formaba nódulos, algunos de ellos con necrobiosis del colágeno

(Foto 3). La tinción PAS fue negativa en ambas biopsias, en tanto que azul alcian y hierro coloidal fueron positivas, destacando la presencia de mucina (Foto 4). Se solicitaron estudios de laboratorio (hemograma, hepatograma, función renal, glucemia, hormonas tiroideas y anticuerpos para celiacía) y se obtuvo como único valor alterado una glucemia elevada (220 mg/dL). Fue evaluada por el Servicio de Endocrinología, donde luego de confirmar el diagnóstico de DM1 se inició tratamiento con insulina, logrando un adecuado control metabólico. Al mes del inicio del tratamiento con insulina, se observó resolución de las lesiones.



FOTO 1: Tumoración normocoloreada en la región pretibial derecha.



FOTO 2: Placas anulares eritematosas en el dorso de ambos pies.

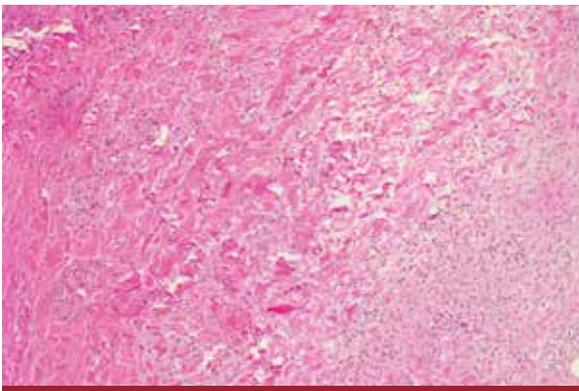


FOTO 3: Infiltrado histiocitario de distribución intersticial entre los haces de colágeno (HyE, 20X).

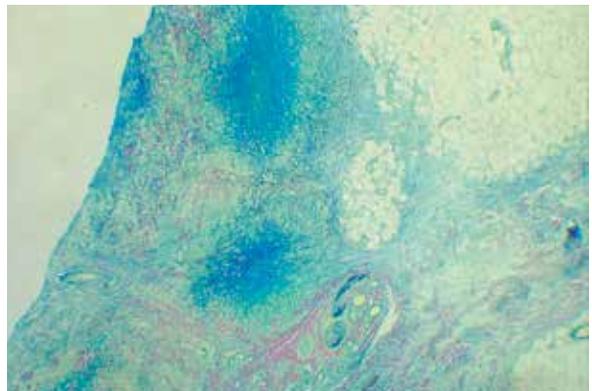


FOTO 4: Positiva para mucina en el centro del granuloma (azul alcian, 10X).

COMENTARIOS

El granuloma anular (GA) es una dermatosis inflamatoria, granulomatosa, benigna y autolimitada¹⁻⁶. Su prevalencia en la población pediátrica se desconoce¹. Su etiología es poco clara y se ha relacionado con picaduras de insectos, traumatismos, infecciones virales y bacterianas, vacunas, medicamentos, exposición solar, entre otros^{6,8}. Se ha postulado como etiopatogenia en niños y adultos la activación de linfocitos T helper tipo 1 y 2, y macrófagos que expresan citoquinas pro-

inflamatorias y enzimas que degradan el colágeno^{7,8}; y en adultos se describe su relación con la elevación del ARN mensajero de las moléculas relacionadas con la vía JAK-STAT⁶.

Existen diferentes formas clínicas de presentación del GA: localizado, generalizado, subcutáneo y perforante. En los niños la presentación más frecuente es la forma localizada y la subcutánea, siendo esta última casi exclusiva de la edad pediátrica²⁻⁵. La forma

localizada se presenta como pápulas normocoloreadas o eritematosas, que confluyen en un semicírculo o círculo completo, generando una lesión anular no descamativa, que se desarrolla en forma lenta y progresiva, localizada con mayor frecuencia en el dorso de pies y manos^{2,3,9}. En cambio, la forma subcutánea se manifiesta como una masa o nódulo indoloro y firme, asienta habitualmente en miembros inferiores, aunque se ha descrito también en la región frontal y en el cuero cabelludo^{2,3,5}. Clínicamente las formas localizadas y generalizadas deben diferenciarse de la tiña *corporis*, el liquen plano y la psoriasis principalmente, y las formas subcutáneas del eritema nodoso, los nódulos reumatoideos y las neoplasias⁶.

El GA ha sido ampliamente asociado a la DM en los adultos, así como a otras enfermedades crónicas como la dislipemia y la enfermedad tiroidea^{1-3,6,7-10}. En la edad pediátrica, en cambio, esta asociación se ha descrito excepcionalmente, sin hallazgos que sugieran una asociación estadísticamente significativa entre ambas entidades^{3-5,11}. Grogg *et ál.*, en 2001, publicaron una serie de casos de GA en la infancia y describieron 34 pacientes: dos de ellos presentaron DM1, uno posterior a la aparición de las lesiones cutáneas y el otro previo al diagnóstico, como en el caso de nuestra paciente⁴. La serie publicada por Ahmed Yousaf *et ál.*, en 2021, que abarca a adultos y niños, incluyó 71 pacientes pediátricos con GA, de los cuales cuatro presentaron asociación con DM1, sin especificar si el diagnóstico de DM1 fue anterior o posterior al GA⁹. Cabe destacar que nuestra paciente presentaba lesiones de granuloma anular subcutáneo y localizado, sin diagnóstico clínico ni de laboratorio previos de DM1.

El diagnóstico del GA se realiza a través de las manifestaciones clínicas y la confirmación histológica. Las diferentes formas clínicas del granuloma anular comparten una histología similar, siendo característica la presencia de un infiltrado de histiocitos y linfocitos

que rodean a una zona central de necrobiosis colágena “en empalizada” o entre las fibras colágenas y alrededor de los vasos con “patrón intersticial”, asociado a un aumento de mucina, como se observó en nuestra paciente². Deben considerarse como diagnósticos diferenciales histopatológicos a otras enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis o la necrobiosis lipoídica^{2,4}.

El GA localizado suele ser autolimitado, remitiendo en un lapso de hasta 2 años^{2,10}. En el caso de nuestra paciente, la resolución de las lesiones podría tratarse de la propia autolimitación del GA o deberse al control metabólico luego del inicio de la insulino terapia. Las demás formas de presentación pueden persistir por más tiempo e incluso ser refractarias a la terapéutica instaurada¹⁰. No existe un tratamiento específico estandarizado en la población pediátrica. En las formas subcutáneas, se ha propuesto la exéresis quirúrgica de las lesiones. En las formas generalizadas o localizadas que no presentan involución espontánea, se ha descrito, como tratamiento de primera línea, el uso de corticoides tópicos de mediana y alta potencia o intralesionales como la triamcinolona^{1,6,10}. Como terapias de segunda línea, se incluyen la fototerapia UVA/UVB, las tetraciclinas, dapsona, hidroxycloquina, metotrexato, sulfasalazina, entre otros^{1,6}. En adultos, para el manejo de los GA persistentes que no respondan a los fármacos mencionados, puede considerarse el uso de inhibidores de JAK (tofacitinib), anti TNF- α (adalimumab, infliximab) y dupilumab, entre otros⁶.

En conclusión, presentamos el caso de una paciente pediátrica con dos formas clínicas diferentes de GA, localizada y subcutánea, a partir de las cuales se realizó el diagnóstico de DM1. Se resalta la importancia de efectuar el estudio histopatológico para orientar el diagnóstico y de la pesquisa de enfermedades endocrínicas y metabólicas asociadas, en especial la DM1, ante la aparición de lesiones de GA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbieri JS, Rodríguez O, Rosenbach M, Margolis D. Incidence and prevalence of granuloma annulare in the United States. *JAMA Dermatol.* 2021;157:824-830.
2. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: clinical and histologic variants, epidemiology and genetics. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:457-465.
3. Spicuzza L, Salafia S, Capizzi A, Vitaliti G, *et ál.* Granuloma annulare as first clinical manifestation of diabetes mellitus in children: a case report. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95:e55-57.
4. Grogg KL, Nascimento AG. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics.* 2001;107:e42.
5. Felner EI, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. *Pediatrics.* 1997;100:965-967.
6. Joshi TP, Duvic M. Granuloma annulare: an updated review of epidemiology, pathogenesis, and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2022; 23:37-50.
7. Fernández-Martell RM, Mesa-Aballi NJ, Martín-Suárez MA, Sánchez-Fernández CM, *et ál.* Granuloma anular, pronóstico de diabetes mellitus. A propósito de un caso. *Rev Med Electrónica.* 2019;41:714-747. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu>.
8. Arciniegas EM, Acosta A. Granuloma anular en la infancia: serie de casos. *Pediatr.* 2022;55:150-154.
9. Yousaf A, Boustany OJ, Gerbo M, Waris S, *et ál.* Localized versus generalized granuloma annulare: a retrospective review of 407 patients. *J Cutan Med Surg.* 2021;25:384-389.
10. Nordmann TM, Kim JR, Dummer R, Anzengruber F. A monocentric, retrospective analysis of 61 patients with generalized granuloma annulare. *Dermatology.* 2020;236:369-374.
11. Akyürek N, Atabek ME, Eklioglu BS, Tol H. A rare case of granuloma annulare in a 6-year-old child with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:811-812.