

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGIA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

GRANULOMA ANULAR ATÍPICO ¿SÓLO UNA PATOLOGÍA BENIGNA?

ATYPICAL GRANULOMA ANNULARE ¿ONLY A BENIGN ENTITY?



OCT - DIC 2019 | VOL. 100 N°4

Caso clínico patológico
 Rev. argent. dermatol. 2019; 100 (4): 95-107
 Publicado en línea 2019, diciembre 30 / Published online 2019 Dec 30
 Granuloma Anular Atípico ¿Sólo Una Patología Benigna?

Autores | Contacto

C Balboni*, H Kim**, A Rodríguez Cabral*** e I Stella****

* Cursante de Primer año de la Carrera de Especialista en Dermatología

* Médica Dermatóloga. Hospital Bernardino Rivadavia

*** Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Bernardino Rivadavia

**** Médica Anatomopatóloga. Hospital Bernardino Rivadavia

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Recibido: 27/09/2018

Recibido primer Corrector: 06/09/2019

Recibido segundo corrector: 29/12/2019

Aceptado para su Publicación: 30/12/2019

Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia

Dirección: Av. Gral. Las Heras 2670, C1425ASQ.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

e-mail: conibalboni@hotmail.com

RESUMEN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis inflamatoria crónica de carácter benigno, asintomática y autolimitada.

Aún permanece desconocida la fisiopatología de dicha entidad, pero se ha sugerido una base inmunológica.

Dicha dermatosis se caracteriza, en su forma clásica, por presentar pápulas que confluyen formando placas, de periferia elevada y centro deprimido, en disposición anular. Las lesiones son de color piel normal, ligeramente eritematosas o violáceas.

Se describen diversas formas clínicas. Los cuatro tipos más frecuentes son: GA localizado, GA generalizado, GA perforante y GA profundo, subcutáneo o nodular.

La clínica por sí sola, habitualmente, no presenta ningún desafío diagnóstico, ya que suele ser característica en la mayoría de los casos, pero en el caso de las formas clínicas atípicas es necesaria la confirmación con un estudio histopatológico.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 41 años de edad con dermatosis compatible con una forma atípica de GA.

PALABRAS CLAVE:

Granuloma anular atípico, Granuloma anular localizado, degeneración del colágeno

SUMMARY

Granuloma annulare is a benign cutaneous inflammatory disease. It is usually asymptomatic and self-limited.

While the exact pathophysiology is unknown, it has been associated with a retarded hypersensitivity of type IV driven by the presence of unspecified antigens.

Classical cutaneous lesions are characterized by the presence of papules coalescing to form annular plaques with a central clearing or a central depression.

The clinical manifestations vary from a usual localized form to a generalized one, both with erythematous, violaceous or skin-colored lesions.

Given that most cases present the classical form, they do not pose a diagnostic challenge. However, histopathological study is necessary in the case of atypical clinical presentations.

A 41-year-old male presented with a 4-month dermatosis.

The physical examination showed four 2 cm erythematous plaques, slightly infiltrated in the right upper limb and three lesions of 1 cm in the left upper limb with the same characteristics. Tactile, pain and thermal sensitivity was conserved. The patient only referred to an occasionally mild pruritus.

KEY WORDS:

Atypical Granuloma annulare, Localized Granuloma annulare, Collagen degeneration

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis inflamatoria crónica, de carácter benigno y etiología incierta, descrita por primera vez por T. Colcott Fox en 1895. Luego Radcliff y Crocker, en 1902, la consideraron como una entidad clínica específica y la denominaron granuloma anular.^{1,2}

Es una entidad que predomina en niños y adultos jóvenes, sin predilección de raza. Afecta principalmente al sexo femenino en una relación 2:1.²

Si bien la fisiopatología aún es indeterminada, se ha sugerido una base inmunológica de hipersensibilidad retardada tipo IV a un antígeno desconocido.^{1,3,4}

Se destacan cuatro formas de presentación clínica: GA localizado (80 % de los casos), GA generalizado (menos del 15 %), GA perforante (aproximadamente 5 %) y GA profundo, subcutáneo o nodular.³

Además, se han descrito variantes morfológicas atípicas, como GA en placa, de disposición lineal y maculoso.³

El diagnóstico de dicha entidad se realiza a partir del cuadro clínico, y éste, habitualmente, no suele ser un reto. Pero en pacientes con lesiones atípicas, como en el caso reportado, GA generalizado, y ante duda diagnóstica, se requiere el estudio histopatológico para arribar al diagnóstico definitivo.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 41 años de edad, oriundo de Paraguay y sin antecedentes personales ni familiares de importancia.

Consultó por cuadro clínico de dermatosis en ambos miembros superiores, levemente pruriginosa, de 4 meses de evolución.

Al examen físico se observó paciente con fototipo IV; en él se destacaron 4 placas eritematosas, levemente infiltradas, en miembro superior derecho y 3 de menor tamaño en miembro superior izquierdo, de aproximadamente 2 cm de diámetro y 1 cm de diámetro, respectivamente (Figuras 1 y 2).

El paciente refería un leve prurito ocasional sin ningún otro síntoma asociado. Las pruebas de sensibilidad táctil, térmica y dolorosa se mantuvieron conservadas.

Se realizó hemograma completo, hepatograma, lipidograma, serologías (HIV, VDRL, HVB, HVC), perfil tiroideo y orina completa. Exámenes sin particularidades.

Se realizó, además, biopsia de piel de cara interna de antebrazo derecho.

Al examen microscópico con tinción de Hematoxilina-Eosina (H-E) se observó: fragmento cutáneo con discreto edema dérmico, con focos de necrosis colágena difusa, intersticial con compromiso de toda la dermis, incluyendo pequeño foco hipodérmico. Se observaron, a ese nivel, áreas de mucina e infiltrado linfocitario con algunos mastocitos.

Se realizó técnica de Ziehl Neelsen, la que resultó negativa para bacilos ácido alcohol resistente (BAAR). Con la clínica y la histopatología se confirmó el diagnóstico de Granuloma Anular patrón intersticial.

El paciente inicialmente fue tratado con corticoesteroide en crema de alta potencia: Clobetasol 0,05% oclusivo, una vez al día por 10 días, más medidas generales.

Debido a la persistencia de las lesiones y la necesidad de realizar tratamiento de parte del paciente, se instauró tratamiento con antihistamínico combinado con corticoide (Betametasona – Desloratadina), 1 comprimido por día por 7 días, y emolientes, con mejoría leve-moderada de la infiltración de las lesiones y el prurito acompañante.

DISCUSIÓN

El Granuloma anular es una patología exclusiva de la piel, de tipo inflamatoria, evolución crónica y de curso benigno.

La fisiopatología es desconocida, pero se ha sugerido una base inmunológica de hipersensibilidad.³

Se ha descrito una predisposición genética y asociación con el HLA-BW35 y HLA-A29 en las formas generalizadas.^{1,3,4}

Una de las hipótesis señala como responsables a los queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans que, estimulando células inflamatorias, iniciarían un proceso de depósito de proteínas de la matriz extracelular, con lo que aumentaría la expresión de colágeno tipo 16, metaloproteinasas de la matriz mediante macrófagos y fibroblastos, degeneración de fibras elásticas y fagocitosis de material elastótico.⁵

En cuanto a los posibles factores predisponentes se mencionan agentes infecciosos (Epstein Barr, HIV, HVB y VHC, TBC), pruebas cutáneas de la tuberculina, picaduras de insectos, traumatismos, exposición solar y vacunaciones (BCG, difteria, tétanos, HVB). También se ha vinculado su aparición a la exposición solar, PUVA y a algunas drogas.³

La patología se ha visto asociada en algunos casos a Diabetes Mellitus tipo I, Tiroiditis, Hipotiroidismo, Adenoma tiroideo, Neoplasias sólidas o hematológicas y Sarcoidosis.^{2,3}

El GA localizado es la forma clínica más frecuente. Suele presentarse en niños y adultos jóvenes. La dermatosis se caracteriza por presentar pápulas que confluyen conformando placas de hasta 5 cm de diámetro, de periferia elevada y centro deprimido, con patrón anular o circinado, de color piel normal, ligeramente eritematosas o violáceas.

Las lesiones suelen ser numerosas, simétricas y asintomáticas o asociadas a un leve prurito. No presenta afectación de otros órganos.^{2,4}

La localización es preferentemente en zonas distales de miembros, superficie extensora de antebrazo, codo y rodilla.²

Generalmente las lesiones tienden a la autoresolución en meses o pocos años, pero en el 40% de los pacientes suele recurrir.³

El diagnóstico de dicha entidad se realiza a partir del cuadro clínico. Sólo en dudas diagnósticas se realizará la toma de biopsia.

Desde el punto de vista histológico, el GA es una dermatosis inflamatoria granulomatosa. Se caracteriza por alteración focal del colágeno y fibras elásticas, depósitos de mucina e infiltrado linfohistiocítico perivascular e intersticial.^{1,5}

Existen tres patrones histológicos que se basan en la identificación de los histiocitos:

- El intersticial o infiltrativo (70 % de los casos)
- Patrón en empalizada o necrobiótico (25 %)
- Nódulos histiocíticos epitelioides similares a sarcoidosis cutánea (menos 5 %)³

En el patrón más frecuente, el intersticial, se pueden observar infiltrados de histiocitos dispersos, dispuestos de forma perivascular, intersticial y alrededor de haces de colágeno con mínima degeneración. Puede verse, además, la presencia de mucina en tercio superior o medio de la dermis.⁶ En cuanto al patrón en empalizada, se halla la presencia de granulomas con degeneración del colágeno central, rodeado en forma de empalizada por histiocitos y linfocitos. La mucina es abundante en el centro del granuloma.⁶

Y, por último, la variante de nódulos histiocíticos epitelioides, en la que los nódulos de histiocitos recuerdan una Sarcoidosis cutánea.

No obstante, las tres variantes histológicas pueden coexistir en un mismo cuadro.³

Se ha publicado un estudio en el que se mencionan las características dermatoscópicas más comunes de la variante intersticial y en empalizada.

Los hallazgos mencionados fueron vasos de aspecto borroso con apariencia variable (punteada, lineal-irregular y ramificada) sobre un fondo de color rojizo-rosáceo más o menos evidente, seguidos por áreas blanquecinas y/o de color amarillo-anaranjado.⁶

Algunos otros hallazgos mencionados fueron rosetas, escamas blanquecinas y la presencia de estructuras cristalinas.

Este estudio concluye diciendo que no existe relación estricta entre los rasgos clínicos y el aspecto en la dermatoscopia, pero sí la hay según el subtipo histológico, con la detección, por ejemplo, de un color amarillo-anaranjado, asociándose directamente con la variante GA en empalizada.⁶ Aclara que no hay diferencia en la dermatoscopia entre lesiones típicas (conformación anular, localización habitual) y atípicas, por lo que el uso de este método también sería de ayuda en esos casos.⁶

Es un método que, además, contribuye a descartar otros diagnósticos diferenciales.

Aunque la mayoría de las lesiones podrían corresponder con un típico cuadro de dermatofitosis, el profesional debe considerar otros posibles diagnósticos.¹⁴

Y, dado que existen distintas presentaciones clínicas de una misma patología, existen numerosos diagnósticos diferenciales.

Se citan algunos, como Tinea corporis, Pitiriasis rosada de Gibert, Sarcoidosis, Enfermedad de Hansen (indeterminada), Urticaria, Micosis fungoide, Lupus eritematoso cutáneo subagudo, Eritema anular centrífugo, Morfea, entre otros.^{3,14}

Al presentar, en la mayoría de los casos, un curso benigno y autolimitado, el tratamiento no siempre es necesario, y aun cuando se instaura es difícil de evaluar, ya que no se logra determinar si la resolución se estableció por el tratamiento *per se* o por el curso que presenta dicha patología. La decisión de realizar tratamiento se debe basar en la extensión, la presencia o no de prurito y la necesidad del paciente de realizarlo.³

No existen ensayos clínicos controlados y randomizados bien diseñados en cuanto al tratamiento de GA. La mayor parte de lo publicado está limitado a casos reportados individuales o a una pequeña serie de casos. Ese tipo de estudio no puede establecer una efectividad en cuanto al tratamiento, especialmente en dicha entidad, en la que existe una autorresolución de las lesiones.⁷ Dejando a un lado la falta de evidencia, los expertos acuerdan en que el uso de corticoesteroides –de forma tópica o intralesional– es considerado primera línea de tratamiento para el GA localizado. Se ha reportado mejoría o, inclusive, la resolución de la lesión con distintos tipos de trauma como, por ejemplo, la toma biopsia o la crioterapia.⁸

En algunos estudios, la fototerapia ha tenido resultados satisfactorios, como también el tratamiento con láser.⁹

Algunos investigadores mencionan la Hidroxicloroquina como tratamiento de primera línea en el GA generalizado pero, de nuevo, no existe evidencia suficiente. Incluso también, el uso de inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF) para casos generalizados o recalcitrantes. En estudios pequeños se ha propuesto la efectividad de múltiples fármacos, algunos de los cuales son vitamina E, Isotretinoína, Niacinamida, Imiquimod, Calcitriol, Dapsona, Tacrolimus, Clofazimina, Rifampicina, Pentoxifilina, etc.¹⁰

Más allá de remarcar la necesidad de estudios que demuestren la efectividad de los tratamientos, es de suma importancia tener en cuenta las distintas asociaciones que puede tener el GA. Se debe estar atento a ellas y derivar al paciente al servicio de Hematología u Oncología para realizar un estudio completo, especialmente, en los casos en los que el paciente demuestra un gran decaimiento asociado a un cuadro de GA generalizado.¹¹

Se ha estudiado y reportado una de las asociaciones; el Linfoma de Hodgkin (LH) y se sugirió que el mecanismo fisiopatológico para dicha asociación se debe a que la población de linfocitos T reactivos del LH contribuye a la formación del GA mediante la secreción de citoquinas y un subsecuente *up-regulation* de ciertas metaloproteinasas.¹²

CONCLUSIÓN

El granuloma anular presenta una clínica con gran polimorfismo. Entre sus formas clínicas, las atípicas pueden presentar un desafío diagnóstico frente a patologías de mayor necesidad terapéutica, como son la Micosis fungoide y Lepra indeterminada, diagnósticos diferenciales considerados en nuestro caso clínico.

El granuloma anular, por lo tanto, requiere de un alto índice de sospecha y la confirmación histopatológica cuando sea necesaria.

El GA por sí mismo no es considerado una entidad maligna, pero su asociación con múltiples patologías, e incluso el reporte de procesos paraneoplásicos, nos obliga a estudiar al paciente en profundidad.

En cuanto a las patologías asociadas con GA, podemos mencionar Adenocarcinoma de pulmón, mama, cuello uterino, ovario, esófago y próstata, Leucemia, Dislipidemia, Diabetes Mellitus e infecciones. También se deberá tener en cuenta que dicha patología se ha descrito como una reacción granulomatosa paraneoplásica de tumores de órganos sólidos, enfermedad de Hodgkin, Linfoma no Hodgkin y Micosis fungoide granulomatosa. En estos casos, el patrón clínico resulta atípico, con lesiones dolorosas en localizaciones inusuales que comprenden palmas y plantas.⁴ Podemos concluir destacando la importancia del correcto diagnóstico y seguimiento de los pacientes con GA, teniendo en cuenta las potenciales asociaciones.



Figura 1: Placa eritematosa levemente infiltrada de borde definido, de 2 cm de diámetro en región axilar derecha.



Figura 2: Tres placas de bordes poco definidos, infiltradas, de coloración color piel normal a ligeramente eritematosas.

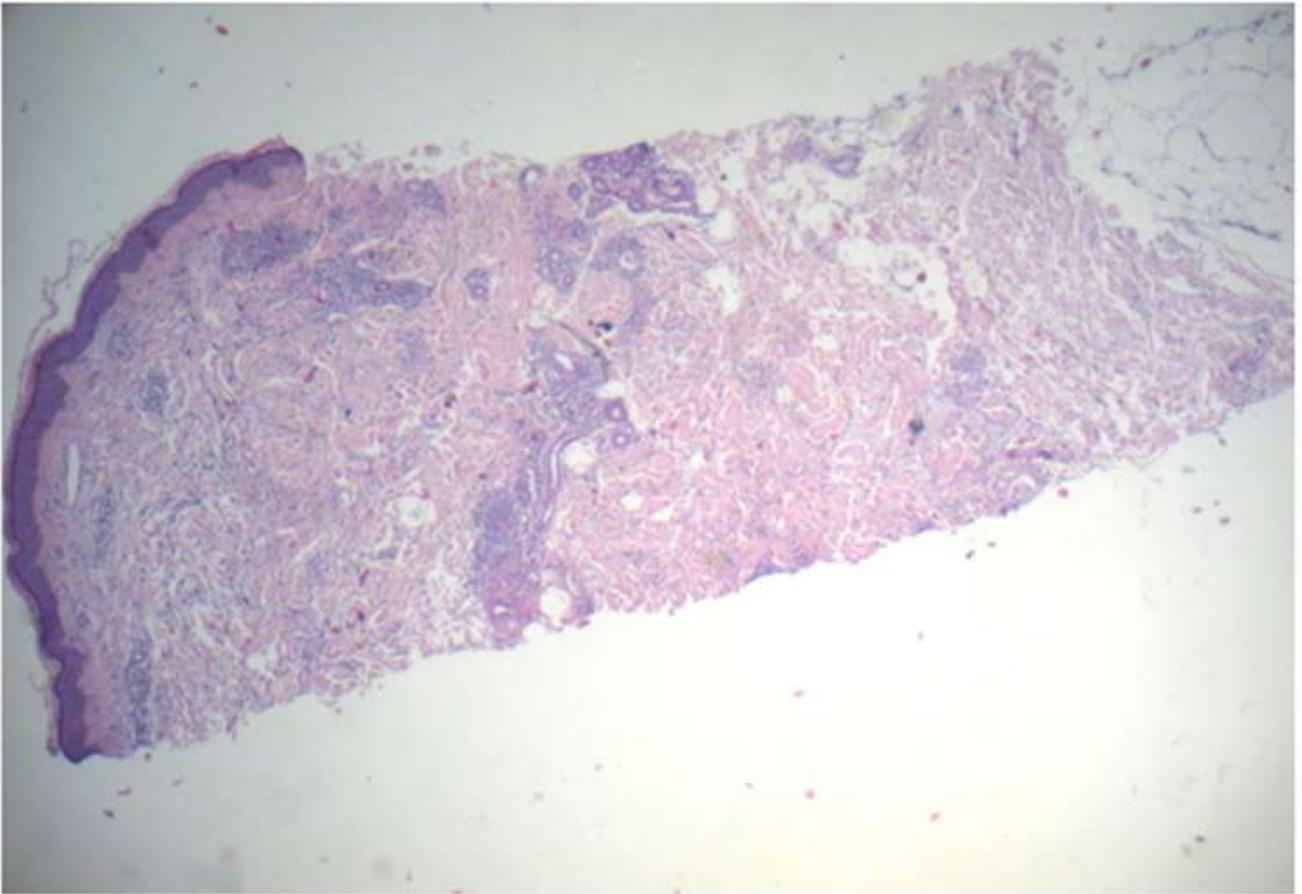


Figura 3: Tinción Hematoxilina-Eosina (100x): se observa epidermis conservada y en dermis reticular e incluso en la profundidad, la presencia de infiltrados dispuestos en parche.

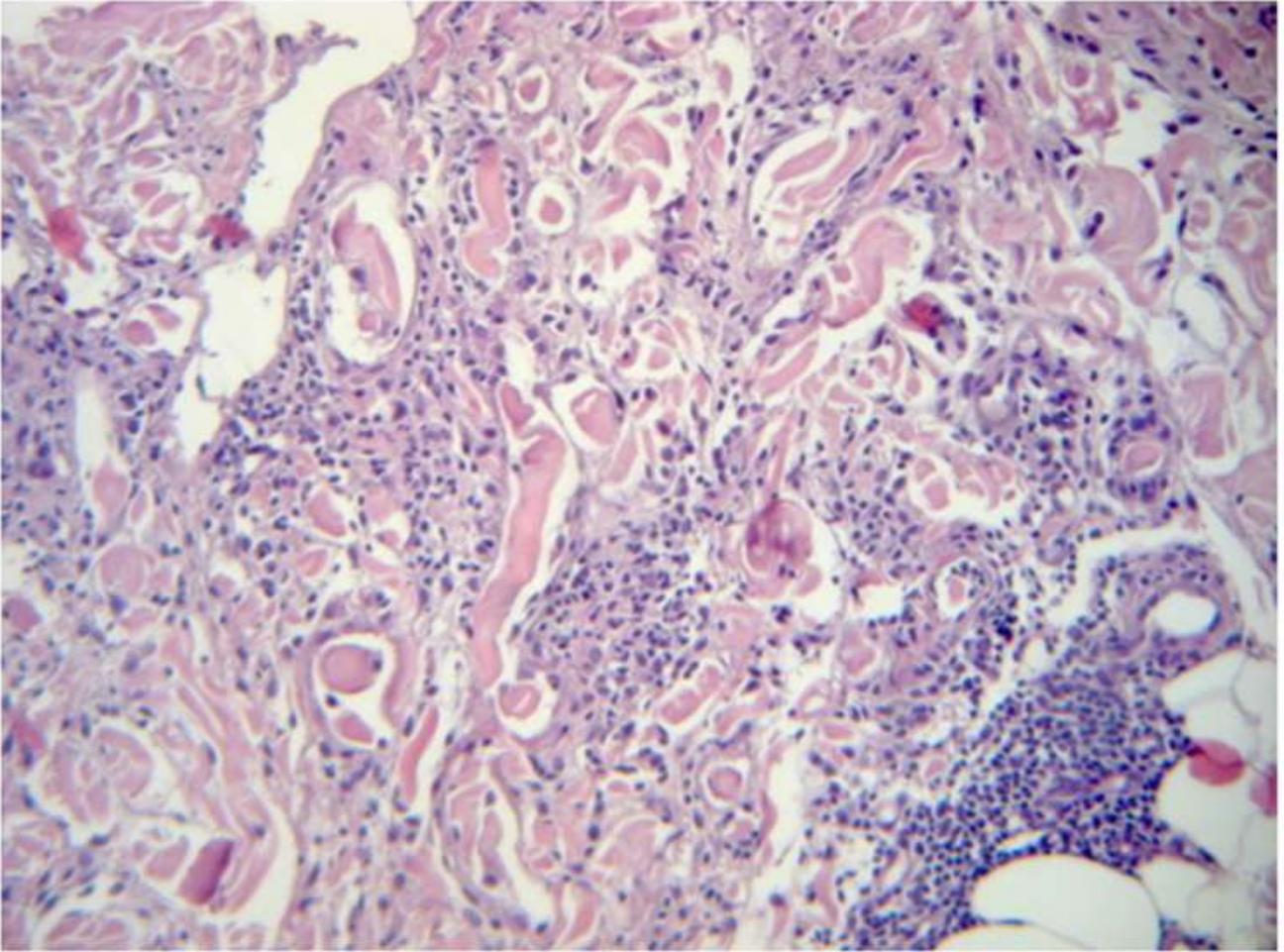


Figura 4: Tinción Hematoxilina-Eosina (400x): se pueden distinguir distintos grados de collagenolisis y un infiltrado de histiocitos que se disponen entre los haces de colágeno.

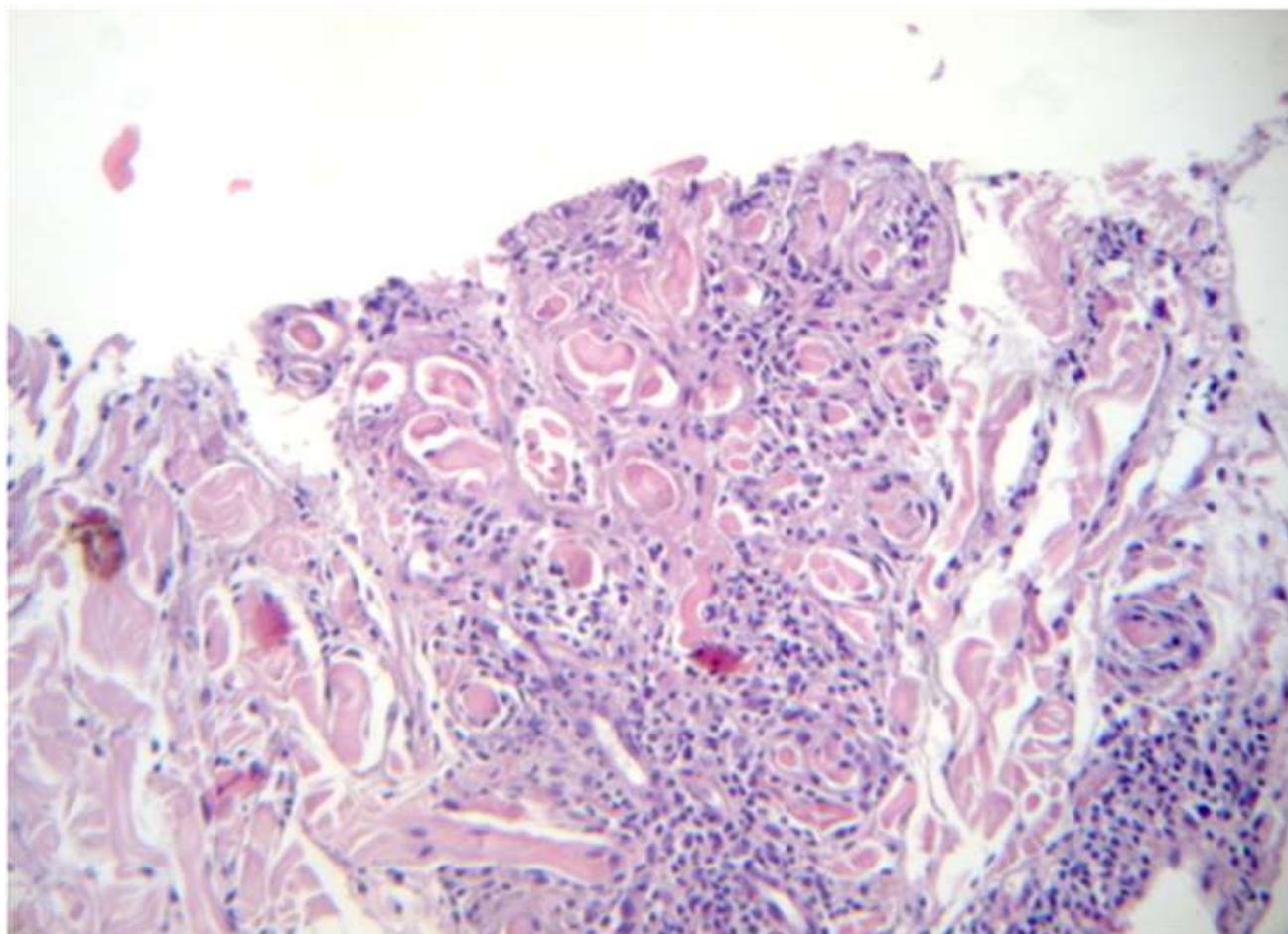


Figura 5: Tinción Hematoxilina-Eosina (400x): se destacan los histiocitos y el depósito de mucina entre los haces de colágeno.

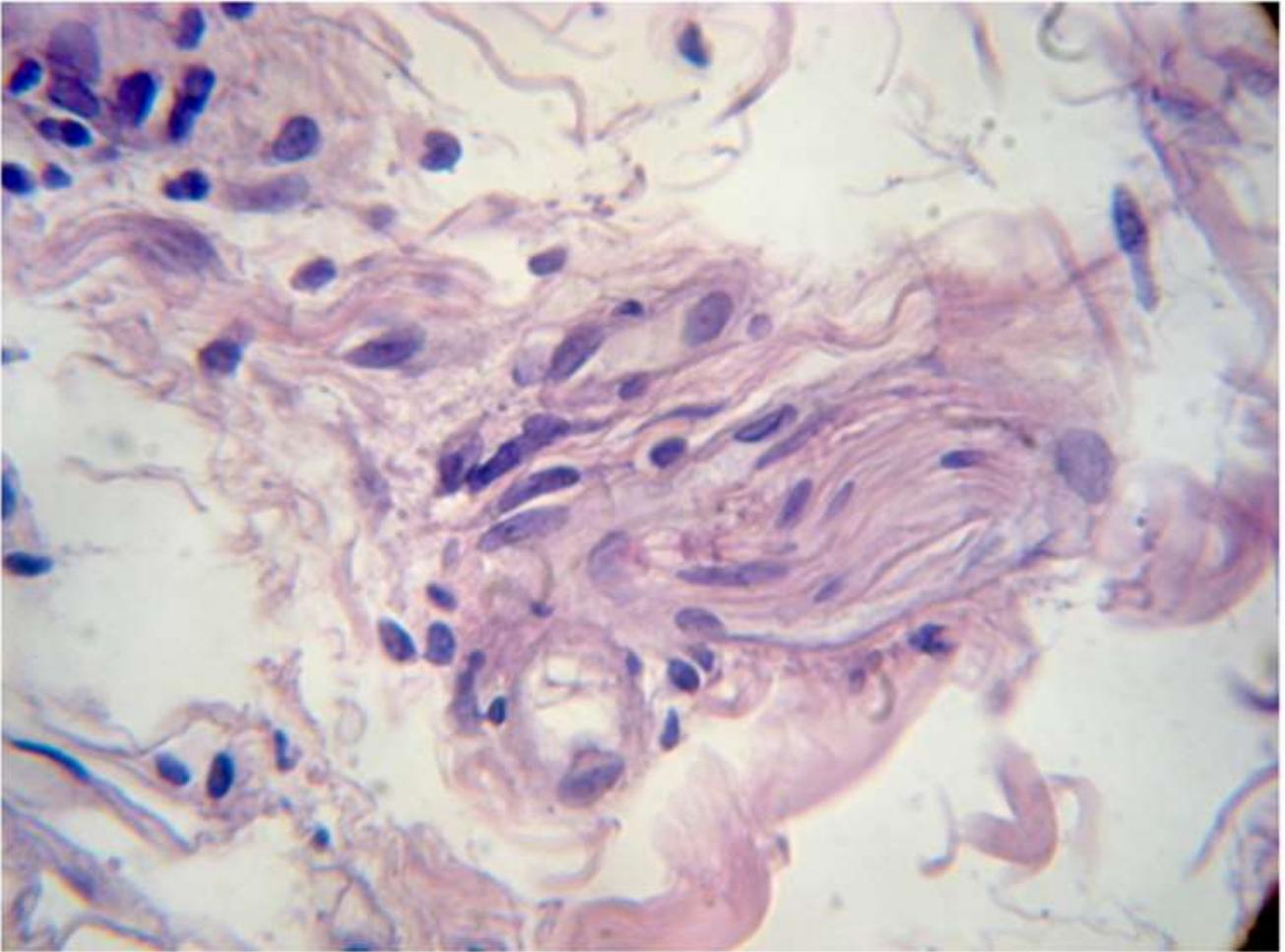


Figura 6: Tinción Hematoxilina-Eosina (400x): en la profundidad, filetes nerviosos indemnes.

REFERENCIAS

1. Prendiville JS. Granuloma annulare. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA et al. "Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine". 8th ed. Mc Graw Hill. EE.UU. 2012; 467-472.
2. Fleming C, Michelena MA, Garritano MV et al. Haga su diagnóstico. Placas eritematosas en tronco. Granuloma anular generalizado. Arch Argent Dermatol. 2011; 61 (1): 36-39.
3. Corigliano M y Achenbach RE. Granuloma anular: un desafío diagnóstico y terapéutico. Rev Argent Dermatol. 2012; 93(4).
4. Howard A y White CR Jr. Non-infectious Granulomas (Granuloma annulare). En: Bologna JL, Jorizzo JL y Rapini RP. "Dermatology". Segunda Edición. Spain: Mosby. Elsevier. 2008; 1426-1429.
5. López L, Ramos Garibay A y Monter AJ. Granuloma anular diseminado como fenómeno de iatropismo. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2007; 16 (2): 76-79.
6. Shah KK, Pritt BS y Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. J Clin Tuberculosis Other Mycobacterial Dis. 2017; 7: 1-12.
7. Errichetti E, Lallas A, Apalla Z et al. Dermoscopy of Granuloma annulare: A clinical and histological correlation study. Dermatology 2017; 233: 74-79.
8. Peggy R. Diagnosis and management of GA. Am Fam Physician. 2006; 74 (10): 1729-1734.
9. Levin NA, Patterson JW, Yao LI et al. Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. J Am Acad Dermatol. 2002; 46: 426-429.
10. Bronfenbrenner R et al. Granuloma annulare treated with excimer laser. J Clin Aesthet Dermatol. 2012; 5 (11): 43-35.
11. Gupta D, Hess B y Bachegowda L. Granuloma annulare. Scientific world Journal. 2010; 10: 384-386.

12. Bassi A, Scarfi F, Galeone M et al. Generalized Granuloma annulare and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2013; 93 (4): 484-485.
13. Dadban A, Slama B, Azzedine A et al. Widespread Granuloma annulare and Hodgkin's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33 (4): 465-468.
14. Hsu S et al. Differential diagnosis of annular lesions. *Am Fam Physician* 2001; 64 (2): 289-296.