

5. E. M. Giménez, B. R. V Gómez, S Molina, V Audi. Granuloma Anular diseminado- a propósito de un caso.pdf. Revista argentina de dermatología. 2020;101(4):1-10.
6. Dra. Mariela Alonso, Dra. Juliana Martínez del Sel, Dr. Miguel Ángel J. Allevato. Granuloma anular generalizado .pdf. ACTUALIZACIONES TERAPEUTICAS DERMATOLOGICAS EDUCACIÓN CONTINUA. 2019;42:70-9.
7. Thierry M. Nordmann, Joo-Ri Kim, Reinhard Dummer, Florian Anzengruber. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. Dermatology. el 13 de mayo de 2020;6.
8. Andrea Dawson, Steven J. Glassman. Generalized Granuloma Annulare Responsive to Narrowband UVB.pdf. junio de 2019;103(6):2.
9. Myrna del Carmen Rodríguez Acar, Maribet González González, Alfonsina María Decamps Solano, Angélica Adriana Vidal Flores. Casos para diagnóstico. Placas anulares en tronco y extremidades. Revista del Centro Dermatológico Pascua. abril de 2018;27(1):5.
10. Xiating Song, Zirui Chen, Zuotao Zhao, Aiping Wang. Treatment of generalized granuloma annulare with dupilumab.pdf. Jorunal Dermatol Treat. el 13 de marzo de 2013;34(1):3.
11. Marcela Nowak, Wioletta Barańska-Rybak, Adrianna Opalska-Tuszyńska. Successful treatment of disseminated granuloma annulare in a 10-year-old patient with 5% imiquimod cream .pdf. Dermatology Review. junio de 2020;107:4.
12. Gabriela Tapia Tuleda, Carlos Rojas Herrera. Granuloma anular generalizado tratado con dapsona tópica- Una alternativa terapéutica eficaz, accesible y segura.pdf. Piel Formación continuada en dermatología. 2021;36(2):130-2.
13. Fatima Moreno-Suarez, Pedro Aceituno-Madera, Carmen Salazar-Nievas, Pablo Bautista- Martinez. Adalimumab-a-therapeutic-option-in-refractory-generalized-granul-2017.pdf. Journal of the American Academy of Dermatology. junio de 2017;76(6):1.

CASE REPORT

Disseminated Granuloma Annulare: Case report and review of the literature.

Lucy Ortiz Andrade,* Lorena Quiroz,** Annette Morán,*** Enrique Loayza****

* First year dermatology resident at Espiritu Santo University
 ** Dermatologist of the Dermatological Center "Dr. Úraga"
 *** Dermatologist of the Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
 **** Dermatopathologist
 ***** Dermatologist, Director of the Dermatological Center "Dr. Úraga"

Corresponding author:
 lucyortiz_94@hotmail.com
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2687-0309>

Key words: granuloma annulare (GA), plaques, disseminated.

Reception date: 6/16/2023

Acceptance date: 9/25/2023

ABSTRACT

Granuloma annulare (GA) is a benign, chronic dermatosis very frequent in childhood and adulthood. It is characterized by annular bordered nodules and plaques affecting more trunk and extremities. The causes are unknown, but certain potential predisposing factors such as trauma, insect bites, vaccinations, sun exposure and certain drugs are reported to predispose to the development of the disease. In addition, GA is related to certain diseases, mainly obesity and dyslipidemias. There are 4 types of GA. A definitive treatment for GA is still unknown, since there are multiple undefined therapeutic reports due to the lack of scientific evidence. We present the case of a 55-year-old patient with papules and annular border plaques on the arm, neck and trunk, with a diagnosis of disseminated granuloma annulare.

INTRODUCTION

Granuloma annulare (GA) is a common condition, which can occur in both childhood and adulthood.¹ It is characterized by erythematous annular-rimmed papules or plaques affecting the most distal part of the extremities.^{1,2} They are usually asymptomatic, but in certain cases it is accompanied by pruritus.¹ Many cases remit spontaneously in several months or years. Four types have been described.^{1,3} The cause is unknown, but it has been related to potential factors and certain diseases such as diabetes mellitus and dyslipidemias.^{1,2} A definitive treatment for this pathology is still unknown, since there are several therapeutic options. The following report describes a clinical case of a 55-year-old patient with a diagnosis of disseminated GA.

CLINICAL CASE

55-year-old male patient with PPP of hypertension (under treatment with Losartan 100mg) and fatty liver, allergic to Ibersartan. He consulted for clinical

symptoms of 2 months of evolution characterized by multiple non-pruritic lesions on upper limbs and neck. Physical examination revealed confluent papules forming plaques with annular borders accentuated on a violaceous erythematous base on the arms, trunk and neck (Fig. 1-2). There were no lesions on the hand, feet, nails or mucous membranes. With clinical suspicion of GA vs lichen planus annulare, a biopsy of the lesion on the forearm with a pigmented center was taken and the epidermis was normal. The dermis shows perivascular and interstitial infiltrate of lymphocytes and histiocytes, with the presence of giant cells that phagocytize collagen fibers (Fig. 3). Also mucin deposits in the interstitium confirming the diagnosis of AG (Fig. 4).

DISCUSSION

Granuloma annulare (GA) is a benign, chronic dermatosis, very common in childhood and adulthood, characterized by the presence of nodules or ring-bordered plaques with



Figure 1. Erythematous papules with annular border on the neck



Figure 2. A. Papules converging to form a nodular lesion with central depression on the left arm. B. Papular lesions of 1 to 3 mm on the right arm.

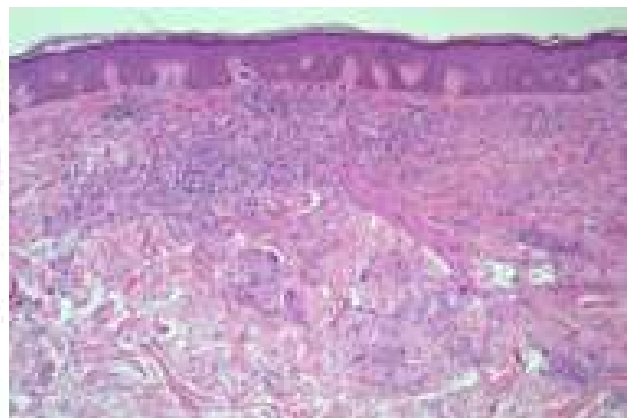


Figura 3. A. Normal appearing epidermis. B. Dermis with perivascular and interstitial infiltrate of lymphocytes and histiocytes.

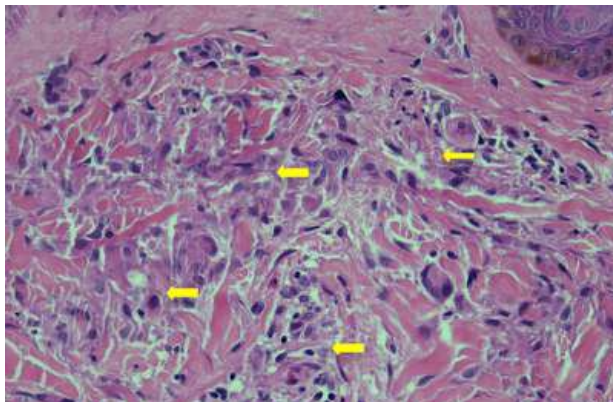


Figura 4. Mucin deposition in the interstitium (yellow arrows).

a symmetrical distribution. It was first described in 1895 by Colcott Fox as “ring-shaped eruptions on fingers” in an 11-year-old girl. The term granuloma annulare was introduced later in 1902 by Radcliffe and Crocker^{4,5,6} Its prevalence is unknown, but it is estimated to affect less than 1% of the population and among GA cases, it occurs more in women than in men in a 2.5:1 ratio!

The causes of this disease are still unknown, but certain potential factors such as trauma, insect bites, vaccinations, sun exposure and certain drugs (allopurinol, diclofenac, amlodipine) have been reported^{1,2,6} Many studies indicate that GA is associated with certain diseases such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis, lymphoproliferative tumors and celiac disease. It may also be associated with certain viruses such as human papilloma virus (HPV) and Epstein Barr virus (EBV)^{4,6,7}

It is also unclear whether genetic factors influence the susceptibility to the pathology. It is thought that GA represents a late hypersensitivity reaction involving inflammatory cells composed of Th1 lymphocytes and macrophages.^{8,7,9}

Four types of GA have been described: local, disseminated subcutaneous and perforated.^{1,2} The most

common form, localized GA, classically presents as an asymptomatic skin-colored or erythematous, annular or arciform plaque with a firm rim and central clearing.¹ Perforating GA is a variety in which damaged collagen from the dermis is extruded to the skin surface. It is seen more in children and is characterized by yellowish umbilicated papules discharging a clear or white fluid.¹ Subcutaneous GA presents as painless, single or multiple, deep dermal or subcutaneous nodules on the scalp or extremities.¹ Disseminated AG is defined as a generalized disease with the presence of more than 10 lesions composed of skin-colored or erythematous papules and plaques that vary from millimeters to a few centimeters in diameter.^{4,5} The trunk and extremities are prominent sites of involvement in disseminated AG, while the head, neck, palms, soles and mucous membranes are intact. It may be asymptomatic or accompanied by pruritus.¹ Characteristic histopathologic findings are lymphohistocytic infiltrate, collagen degeneration, and mucin deposits. These findings often present in an interstitial or palisaded pattern.¹

A definitive treatment for GA is still unknown, as there are multiple undefined therapeutic reports due to lack of scientific evidence. Topical high-potency corticosteroids or intralesional triamcinolone are the most commonly used drugs to treat GA lesions.^{4,3} Other treatments also include calcineurin inhibitors, cryosurgery, laser, phototherapy, isotretinoin, dapsone, hydroxychloroquine, cyclosporines, etanercept, infliximab or adalimumab.^{7,8,2,10}

In the multiple clinical case studies that have been described on therapeutics, they indicate high potency topical corticosteroids (mometasone furoate, clobetasol propionate) as the first line of treatment, followed by UVAI, potassium iodide, PUVA, UVB, intralesional triamcinolone, isotretinoin and plaquenil.⁷ In addition, the use of imiquimod 5% cream once daily has reported good therapeutic results.¹¹ Another alternative is the use of topical dapsone (for its antimicrobial and anti-inflammatory activity) as a safe therapeutic measure, without major adverse effects and accessible, although more studies are needed to evaluate its therapeutic efficacy.¹² Monoclonal antibodies such as adalimumab and dupilumab, which are used in refractory cases,

improve symptomatology and induce remission of lesions.^{10,13} Also reports on the use of UVB as part of the treatment of disseminated GA, tend to a mild-moderate improvement in lesions.⁸

CONCLUSION

AG is a benign inflammatory disease of unknown origin that remains difficult to treat. Depending on the type of variant, the clinical course and prognosis can vary widely. There are case reports, retrospective and observational studies that provide information to understand more about the pathogenesis and therapeutics of the disease, however, the information is limited. Hopefully, over the years, future studies or therapies will be established to be able to define a definitive treatment for this pathology. In our patient a high potency corticosteroid (mometasone) was used for 7 days. A control was performed after 3 weeks; the use of tacrolimus and topical clobetasol propionate combined with phototherapy sessions was indicated, which have not been performed since the patient discontinued treatment.

REFERENCES

1. Robert T. Brodell, Erick Stratman, Abena O Ofori. Granuloma annulare -UpToDate.pdf [Internet]. UpToDate; 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/granuloma-annulare-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Kuen Bernardita, Ruiz Diaz Alejandra, Diaz Ysabel M, Lozinsky Liliana del Valle, M. Herrero. Disseminated granuloma annulare (interstitial pattern) in a pediatric patient.pdf. Educandonos. 2019;9(2):17-20.
3. Francisco J. Navarro Triviño, Angela Ayen Rodriguez, Antonio Jose Martin Perez, Ricardo Ruiz Villaverde. Generalized granuloma annulare generalized-paraneoplastic or not.pdf. Skin Form Contin En Dermatol. Mar 2021;36(3):208-10.
4. Jenny Wang, Amor Khachemoune. Granuloma Annulare A Focused Review of Therapeutic Options. pdf. Am J Clin Dermatol. 2018;2018:333-44.
5. E. M. Giménez, B. R. V Gómez, S Molina, V Audi. Disseminated granuloma annulare- apropos of a case.pdf. Argentine journal of dermatology. 2020;101(4):1-10.

6. Dr. Mariela Alonso, Dr. Juliana Martínez del Sel, Dr. Miguel Ángel J. Allevato. Generalized granuloma annulare .pdf. DERMATOLOGIC THERAPEUTIC UPDATES CONTINUING EDUCATION. 2019;42:70-9.
7. Thierry M. Nordmann, Joo-Ri Kim, Reinhard Dummer, Florian Anzengruber. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. *Dermatology*. May 13, 2020;6.
8. Andrea Dawson, Steven J. Glassman. Generalized Granuloma Annulare Responsive to Narrowband UVB.pdf. *June 2019;103(6):2*.
9. Myrna del Carmen Rodríguez Acar, Maribet González González, Alfonsina María Decamps Solano, Angélica Adriana Vidal Flores. Diagnostic cases. Annular plaques on trunk and extremities. *Revista del Centro Dermatológico Pascua*. April 2018;27(1):5.
10. Xiating Song, Zirui Chen, Zuotao Zhao, Aiping Wang. Treatment of generalized granuloma annulare with dupilumab.pdf. *Jornal Dermatol Treat*. on Mar 13, 2013;34(1):3.
11. Marcela Nowak, Wioletta Barańska-Rybak, Adrianna Opalska-Tuszyńska. Successful treatment of disseminated granuloma annulare in a 10-year-old patient with 5% imiquimod cream .pdf. *Dermatology Review*. June 2020;107:4.
12. Gabriela Tapia Tuleda, Carlos Rojas Herrera. Generalized granuloma annulare treated with topical dapsone- An effective, accessible and safe therapeutic alternative.pdf. *Skin Continuing education in dermatology*. 2021;36(2):130-2.
13. Fatima Moreno-Suarez, Pedro Aceituno-Madera, Carmen Salazar-Nievas, Pablo Bautista-Martinez. Adalimumab-a-therapeutic-option-in-refractory-generalized-granul-2017.pdf. *Journal of the American Academy of Dermatology*. June 2017;76(6):1.

CASO CLÍNICO

Síndrome de HAIR-AN. Reporte de un caso y revisión de la literatura.

Doménica A. Palacios Segarra,* Katty M. Méndez Flores,** Andrea V. Chamba Agila,***
Nathaly P. Lascano Gallegos****

* Posgrado Dermatología, Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito, Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0001-7451-0968>

** Dermatóloga, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9272-9963>

*** Médica Familiar, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-6431-6141>

**** Dermatopatóloga, Centro de la Piel. Quito, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-8380-9275>

Correspondence:

domepaabc@gmail.com

Palabras clave: Síndrome HAIR-AN, acantosis nigricans, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina.

Fecha de recepción: 8/23/2023

Fecha de aceptación: 10/18/2023

RESUMEN

El síndrome de HAIR-AN, hiperandrogenismo (HA), resistencia a la insulina (IR) y acantosis nigricans (AN), es un desorden multisistémico común en mujeres adolescentes, asociado a la presencia de acné, hirsutismo, obesidad y/o amenorreas, que pueden llegar al desarrollo de infertilidad, diabetes, problemas cardiovasculares y trastornos metabólicos.

La detección, el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden ayudar a reducir la morbilidad, mejorar la autoestima y tener un impacto positivo en la calidad de vida.

Se reporta el caso de una mujer de 31 años, que presenta acantosis nigricans en casi todos los pliegues del cuerpo, obesidad, diabetes, dislipidemia, alteraciones en el ciclo menstrual e hirsutismo no diagnosticados desde la adolescencia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de HAIR-AN fue reportado en 1983 en un grupo de mujeres que presentaban hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans.^{1,2}

Este síndrome se encuentra en aproximadamente el 5% de las mujeres con hiperandrogenismo a nivel mundial, con una media a partir de los 15 a 16 años hasta la edad reproductiva.^{3,4}

Las manifestaciones clínicas pueden ser graves y potencialmente irreversibles, su diagnóstico principalmente es clínico.^{1,5}

La terapéutica se realiza en función del cuadro clínico, laboratorio y los hallazgos en la ecografía que presente la paciente. Se debe reducir el HA y restablecer

la fertilidad con anticoncepción oral combinada, como el acetato de ciproterona + etinil estradiol, mejorar la sensibilidad periférica a la insulina con medidas farmacológicas y no farmacológicas para prevenir entre otros los riesgos cardiovasculares.^{1,3}

REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente femenina de 31 años de edad, con antecedentes de obesidad grado III desde hace 13 años, infertilidad por histerectomía parcial más ooforectomía derecha, amenorrea desde hace 3 años, sedentarismo y como antecedente familiar dislipidemia.

Acude a consulta por presentar desde la adolescencia una dermatosis progresiva, localizada en pliegues (cer-

vical, axilar y submamario), región esternal, interesca-
pular, cara extensora de codos y rodillas, caracterizada
por placas gruesas extensas aterciopeladas, hiperacró-
micas de color marrón grisáceo (Figura 1).

Al examen físico se evidencia además un acné leve,
alopecia de patrón femenino (grado I en la Escala de
Ludwig), hirsutismo positivo (13 puntos en la pun-
tuación Ferriman–Gallwey), IMC 35 y perímetro abdo-
minal de 115cm.

Los estudios de extensión muestran resistencia a la in-
sulina (Índice de resistencia HOMA de 75,4mmol/ml),
dislipidemia mixta (HDL: 23mg/dL; LDL: 64.8mg/dL),
hiperglicemia (glucosa en ayunas: 235mg/dL), relación
LH/FSH de 1.53 y testosterona total 0.34.

El ultrasonido reporta presencia de ovario izquierdo
poliquístico.

Se realiza una biopsia por sacabocado de 5mm de la
región cervical, con hallazgos histológicos que corres-
ponden a acantosis nigricans (Figuras 2a y 2b).

Con todos estos hallazgos: resistencia a la insulina,
signos de hiperandrogenismo y acantosis nigricans, se
concluye como Síndrome de HAIR–AN asociado a Dia-
betes Mellitus II y síndrome metabólico. Se inicia tra-
tamiento con antiglucomiantes orales, fibratos, anti-
conceptivos orales combinados, retinoide tópico, junto
con medidas no farmacológicas (cambios de estilo de
vida, dieta y ejercicio).

DISCUSIÓN

La mayoría de las adolescentes suelen estar preocupadas
por su imagen corporal y son muy sensibles a cualquier
cambio que pueda interferir en su apariencia, como en
los síntomas del síndrome HAIR–AN, donde se produce
aumento en la gravedad del acné, hirsutismo, acantosis
nigricans, obesidad y complicaciones cardiovasculares.⁴

Se desconoce la fisiopatología exacta, se infiere que el
síndrome de HAIR–AN puede pertenecer a un subfenotipo
específico y raro del síndrome de ovario poliquístico

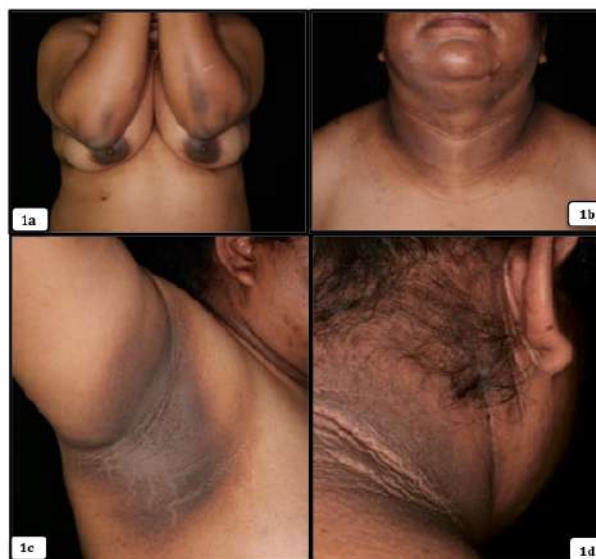


Figura 1. Imagen clínica de acantosis nigricans. 1a y 1b. Placas hiperacrómicas marrón cenizo en codos y cara anterior de cuello. 1c y 1d. Extensas placas hiperacrómicas, gruesas y aterciopeladas en axilas y región cervical posterior.

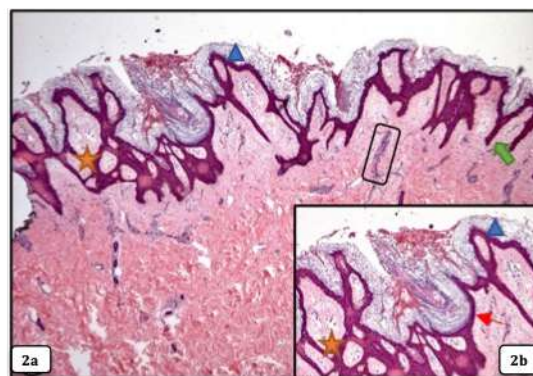


Figura 2a. Imagen histopatológica de acantosis nigricans. 40x. Tinción con hematoxilina y eosina. Figura 2b. Imagen histopatológica. 40x. Tinción con hematoxilina y eosina. En la figura 2 se observa: ★Pseudopapilomatosis con valles, ◀Elongación irregular de las redes de crestas, ▲Hiperortoqueratosis, □Infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial, ▼Pigmento de la membrana basal.

(SOP), en donde se encuentra una severa resistencia a la insulina, o; si es una variante del síndrome de SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia); pero también se refiere que pueden ser entidades completamente distintas, que presentan características comunes en las manifestaciones clínicas. Los reportes científicos son fundamentalmente series de casos y reportes de casos.^{1,3,6}

La evidencia encontrada acerca de la fisiopatología de la enfermedad reporta que, debido a la existencia de la resistencia a la insulina e hiperinsulinismo, se exagera la actividad funcional gonadal, observándose clínicamente como hirsutismo y AN. La AN en cambio, se relaciona con diversas condiciones de hiperinsulinemia,

diabetes mellitus no dependiente de insulina, obesidad y SOP; debido a que la insulina no puede ser reconocida por las células a nivel periférico y como respuesta el páncreas aumenta la síntesis y producción de insulina para después unirse a los IGF-1, estimulando a las células de la teca del estroma. Además, al existir hiperinsulinemia por un largo tiempo, actúan sinérgicamente con la LH, lo cual aumenta la producción de andrógenos por estimulación de la esteroidogénesis ovárica, por lo que el HA produce virilización y anovulación crónica. Los hallazgos clínicos que se desarrollan en la fisiopatología de esta enfermedad, son similares a los encontrados en este caso clínico.^{1,2,7,8}

Las manifestaciones clínicas del síndrome de HAIR-AN pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas como en el caso expuesto, se encuentra afectada estéticamente por la acantosis nigricans a nivel de pliegues, el síndrome metabólico y la infertilidad.^{1,5}

Se considera que esta entidad es infradiagnosticada, tanto de síndrome de HAIR-AN, como de SOP, pudiendo retrasar el diagnóstico, como el caso presentado. La paciente fue diagnosticada de HAIR-AN debido a hiperandrogenismo clínico, bioquímico (niveles normales de LH y FSH, mientras que en el SOP la relación LH/FSH se encuentra elevada), resistencia a la insulina, acantosis nigricans. Cabe recalcar que este síndrome es poco frecuente y genera controversia en su diagnóstico.^{1,5,9,10}

El tratamiento dependerá de la sintomatología del paciente y de su deseo de concepción. El hiperandrogenismo, ya que es el causante de que se desarrolle todo el síndrome, se debe disminuir la resistencia a la insulina y cambiar el estilo de vida para evitar complicaciones futuras y mejorar la calidad de vida.^{1,3}

CONCLUSIONES

El estudio del caso en la paciente referida, permite inferir que el síndrome de HAIR-AN se manifiesta como una enfermedad rara, cuya presentación clínica dificulta su diagnóstico, por lo que el tratamiento de elección es disminuir las cifras de hiperandrogenismo

mediante anticoncepción oral combinada, para que el resto de síntomas disminuyan gradualmente, además cambiar el estilo de vida, hábitos alimenticios y el tratamiento de diabetes en esta paciente son claves para mejorar su calidad de vida.

A futuro se recomienda indagar, realizar más investigaciones sobre esta entidad, porque los hallazgos no permiten tener información de calidad o alta evidencia científica. Actualmente no está clara su fisiopatología y por lo tanto se requiere definir si es una entidad aislada, o si es una variante de otra enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Santiago Palacios, Director del Centro de la Piel, por otorgar la foto del caso clínico y realizar la revisión del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas-hernández VM, Tovar-rodríguez JM, Ferrer-Arreola LP, Loranca-moreno P. insulinoresistencia y acantosis nigricans o síndrome de HAIR-AN. Presentación de siete casos y revisión de la literatura. 2016;83:11-16.
2. Speroff L FM. Anovulación y poliquistosis ovárica. Cap. 12. Speroff L, Fritz MA (eds) Endocrinol ginecológica clínica y Esteril. 2006;2a ed:476-483.
3. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): An extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020;13(4):1-5. doi:10.1136/bcr-2019-231749
4. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *ScientificWorldJournal.* 2004;4:507-511. doi:10.1100/tsw.2004.106
5. Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: A multisystem challenge. *Am Fam Physician.* 2001;63(12):2385-2390.
6. Agrawal K, Mathur R, Purwar N, Mathur SK, Mathur DK. Hyperandrogenism, Insulin Resistance, and Acanthosis Nigricans (HAIR-AN) Syndrome Reflects Adipose Tissue Dysfunction ("Adiposopathy" or "sick Fat") in Asian Indian Girls. *Dermatology.* 2021;237(5):797-805. doi:10.1159/000512918