

CASO CLÍNICO

Granuloma Anular Diseminado: Reporte de caso y revisión de la literatura.

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

- * Residente de dermatología de primer año de la Universidad Espíritu Santo
 ** Dermatóloga del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
 *** Dermatóloga del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"
 **** Dermatopatólogo
 ***** Dermatólogo, Director del Centro Dermatológico "Dr. Úraga"

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

Palabras clave: granuloma anular (GA), placas, diseminado

Fecha de recepción: 6/16/2023
 Fecha de aceptación: 9/25/2023

RESUMEN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis benigna, crónica muy frecuente en la niñez y la etapa adulta. Se caracteriza por nódulos y placas de borde anular que afecta más tronco y extremidades. Se desconoce las causas, pero se reportan ciertos factores potenciales que predisponen el desarrollo de la enfermedad como traumas, picaduras de insectos, vacunas, exposición solar y ciertas drogas. Además, el GA tiene relación con ciertas enfermedades, principalmente la obesidad y dislipidemias. Existen 4 tipos de GA. Aún se desconoce de un tratamiento definitivo para el GA, ya que existen múltiples reportes terapéuticos no definidos por la falta de evidencia científica. Se presenta el caso de un paciente de 55 años con pápulas y placas de borde anular en brazo, cuello y tronco, con diagnóstico de granuloma anular diseminado.

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular (GA) es una afección común, que se puede presentar tanto en la infancia como en la adultez.¹ Se caracteriza por presentar pápulas o placas con borde anular eritematosas que afectan la parte más distal de las extremidades.^{1,2} Suelen ser asintomáticas, pero en ciertos casos se acompaña de prurito.¹ Muchos casos remiten espontáneamente en varios meses o años. Se han descrito 4 tipos.^{1,3} Se desconoce su causa, pero se ha relacionado con factores potenciales y ciertas enfermedades como diabetes mellitus y dislipidemias.^{1,2} Aún se desconoce de un tratamiento definitivo para tratar esta patología, ya que existen varias opciones terapéuticas. En el siguiente informe se describe un caso clínico de un paciente de 55 años con diagnóstico de GA diseminado.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 55 años de edad, con APP de HTA (en tratamiento con Losartán 100mg) e hígado graso,

alérgico a Ibersartán. Acude a consulta por cuadro clínico de 2 meses de evolución caracterizado por múltiples lesiones no pruriginosas en miembros superiores y cuello. Al examen físico se observó pápulas confluyentes formando placas con borde anular acentuadas sobre una base eritemato violácea en brazos, tronco y cuello (fig. 1-2). No presenta lesiones en mano, pies, uñas ni mucosas. Con la sospecha clínica de GA vs liquen plano anular, se toma biopsia de lesión en antebrazo con centro pigmentado, la misma que reporta epidermis de aspecto normal. La dermis muestra infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos e histiocitos, con presencia de células gigantes que fagocitan fibras de colágeno (fig. 3). También depósito de mucina en intersticio confirmando diagnóstico de GA. (fig. 4).

DISCUSIÓN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis benigna, crónica, muy frecuente en la niñez y la etapa adulta que se caracteriza por la presencia de nódulos o placas de borde anular con una distribución simétrica.



Figura 1. Pápulas eritematosas con borde anular en cuello.



Figura 2. A. Pápulas que confluyen formando lesión nodular con depresión central en brazo izquierdo. B. Lesiones papulares de 1 a 3 mm en brazo derecho.

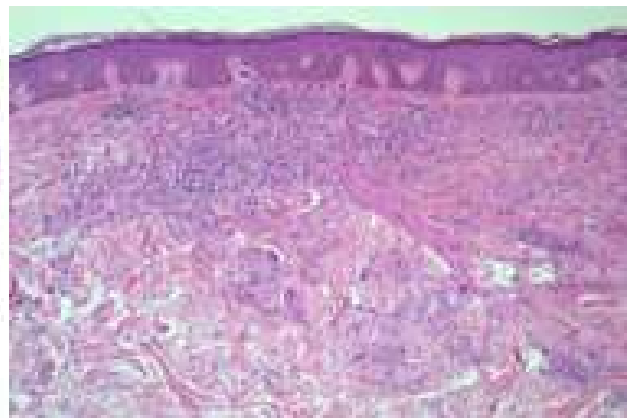


Figura 3. A. Epidermis de aspecto normal. B. Dermis con infiltrado perivascular e intersticial de linfocitos e histiocitos.

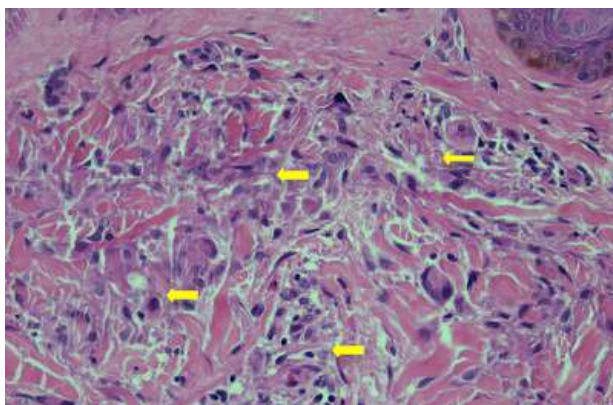


Figura 4. Pápulas eritematosas con borde anular en cuello.

Fue descrita por primera vez en 1895 por Colcott Fox, como “erupciones anilladas en dedos” en una niña de 11 años. El término granuloma anular fue introducido después en 1902 por Radcliffe y Crocker.^{4,5,6} Su prevalencia es desconocido, pero se estima que afecta a menos del 1% de la población y en entre los casos de GA, se presenta más en mujeres que en los hombres en una proporción 2,5:1¹

Aún se desconoce las causas porque se produce esta enfermedad, pero se han reportado ciertos factores potenciales como traumas, picaduras de insectos, vacunas, exposición solar y ciertas drogas (alopurinol, diclofenaco, amlodipino)^{1,2,6} Muchos estudios indican que el GA tiene relación con ciertas enfermedades como la diabetes mellitus, hiperlipidemia, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoidea, tumores linfoproliferativos y la enfermedad celíaca. También puede estar asociado a ciertos virus como el papiloma humano (VPH) y virus del Epstein Barr (VEB)^{4,6,7} Tampoco esta claro si factores genéticos influyen en la susceptibilidad de la patología. Se piensa que el GA representa una reacción de hipersensibilidad tardía donde participan células inflamatorias conformadas por linfocitos Th1 y macrófagos.^{8,7,9}

Se han descrito 4 tipos de GA: local, diseminado subcutáneo y perforado.^{1,2} La forma más común, el GA localizado, clásicamente se presenta como una placa asin-

tomática de color piel o eritematosa, anular o arciforme con un borde firme y aclaramiento central.¹ El GA perforante es una variedad en la que el colágeno dañado de la dermis se extruye hacia la superficie de la piel. Se observa más en niños y se caracteriza por presentar pápulas umbilicadas de color amarillento que descargan un líquido claro o blanco.¹ El GA subcutáneo se presenta como nódulos indoloros, dérmicos o subcutáneos profundos, únicos o múltiple, en cuero cabelludo o extremidades.¹ El GA diseminado se define como una enfermedad generalizada con la presencia de más de 10 lesiones compuestas por pápulas y placas generalizadas con borde anular, de color piel o eritematosas que varían de milímetros a unos pocos centímetros de diámetro.^{4,5} El tronco y las extremidades son sitios prominentes de afectación en el GA diseminado, mientras que la cabeza, cuello, palmas de manos, planta de pies y mucosas están intactos. Puede ser asintomática o acompañarse de prurito.¹ Los hallazgos histopatológicos característicos son el infiltrado linfocitario, degeneración de colágeno, y los depósitos de mucina. Estos hallazgos a menudo se presentan en un patrón intersticial o en empalizada.¹

Aún se desconoce de un tratamiento definitivo para el GA, ya que existen múltiples reportes terapéuticos no definidos por la falta de evidencia científica. Los corticoides de alta potencia tópica o la triamcinolona intralesional son los fármacos más utilizados para tratar las lesiones.^{4,3} Entre otros tratamientos también se incluyen inhibidores de la calcineurina, criocirugía, láser, fototerapia, isotretinoína, dapsona, hidroxycloquina, ciclosporinas, etarnecept, infliximab o adalimumab.^{7,8,2,10}

En los múltiples estudios de casos clínicos que se han descrito sobre la terapéutica, indican como primera línea de tratamiento los corticoides tópicos de alta potencia (furoato de mometasona, propionato de clobetazol), seguido de UVAI, yoduro de potasio, PUVA, UVB, triamcinolona intralesional, isotretinoína y plaquenil.¹ Además, el uso de imiquimod en crema al 5% una vez al día, ha reportado buenos resultados terapéuticos.¹ Otra alternativa es el uso de dapsona tópica (por su actividad antimicrobiana y antiinflamatoria) como una medida terapéutica segura, sin mayor efectos adversos y accesible, aunque requieren de más estudios para evaluar su efi-

cia terapéutica.¹² Los anticuerpos monoclonales como el adalimumab y dupilumab, la cual son usados en casos refractarios, mejoran la sintomatología e induce remisión de las lesiones.^{10,13} También informes sobre el uso de UVB como parte del tratamiento de GA diseminado, tiende a una leve-moderada mejora en lesiones.⁸

CONCLUSIÓN

El GA es una enfermedad inflamatoria benigna de origen desconocido que sigue siendo difícil de tratar. Dependiendo del tipo de variante, el curso clínico y el pronóstico pueden variar ampliamente. Existen reportes de casos clínicos, estudios retrospectivos y observacionales donde aportan información para comprender un poco más la patogenia y terapéutica de la enfermedad, sin embargo, la información es limitada. Esperemos que, en el transcurso de los años, futuros estudios o terapias se establezcan para poder definir un tratamiento definitivo para esta patología. En nuestro paciente se utilizó un corticoide de alta potencia (mometasona) por 7 días. Se realiza un control a las 3 semanas; se indicó el uso de tacrolimus y propionato de clobetasol tópico combinado con sesiones de fototerapia, las cuales no se han realizado ya que el paciente discontinuó tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert T. Brodell, Erick Stratman, Abena O Ofori. Granuloma annulare -UpToDate.pdf [Internet]. UpToDate; 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/granuloma-annulare-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
2. Kuen Bernardita, Ruiz Diaz Alejandra, Díaz Ysabel M, Lozinsky Liliana del Valle, M. Herrero. Granuloma anular diseminado (patrón intersticial) en un paciente pediátrico.pdf. Educandonos. 2019;9(2):17-20.
3. Francisco J. Navarro Triviño, Angela Ayen Rodríguez, Antonio Jose Martin Perez, Ricardo Ruiz Villaverde. Granuloma anular generalizado- ¿paraneoplásico o no.pdf. Piel Form Contin En Dermatol. marzo de 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. 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.

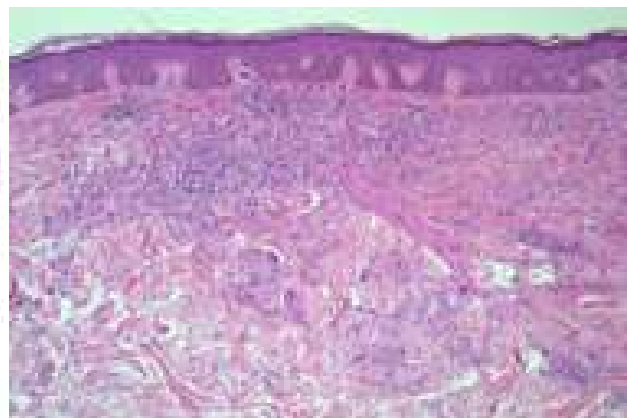


Figura 3. A. Normal appearing epidermis. B. Dermis with perivascular and interstitial infiltrate of lymphocytes and histiocytes.

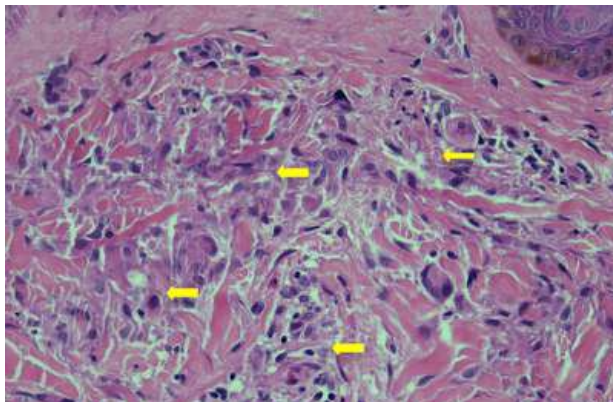


Figura 4. Mucin deposition in the interstitium (yellow arrows).

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 Rodríguez, 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.