



Granuloma anular generalizado

Dra. Mariela Alonso*, Dra. Juliana Martínez del
Sel**, Dr. Miguel Ángel J. Allevato***

* INSTRUCTORA DE RESIDENTES

** MÉDICA DE PLANTA

*** JEFE DE DIVISIÓN

CÁTEDRA Y DIVISIÓN DERMATOLOGÍA. HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN. UBA
BUENOS AIRES, ARGENTINA

RESUMEN

El granuloma anular es una enfermedad inflamatoria de la piel, benigna y en general autorresolutiva.

Existen diferentes formas clínicas, entre las cuales se encuentra el granuloma anular generalizado, variedad poco frecuente, con alta tendencia a la recidiva y de escasa respuesta a los tratamientos. Si bien no se conoce su etiología, se postulan varias asociaciones, siendo las más importantes diabetes, dislipemia y tiroideopatías. Los tratamientos propuestos son múltiples, con respuestas variables.

Se realiza una revisión tanto de la enfermedad como de las opciones terapéuticas en base al seguimiento de una paciente con GAG con dos patrones clínicos (anular y no anular) e histológicos (intersticial y en empalizada), refractario a múltiples tratamientos.

Palabras clave: granuloma anular; granuloma anular generalizado; terapéutica; histopatología.

RESUMO

O granuloma anular é uma doença inflamatória da pele, benigna e geralmente auto-resolutiva.

Existem diferentes formas clínicas, entre as quais o granuloma anular generalizado, uma variedade rara, com alta tendência à recorrência e baixa resposta aos tratamentos. Embora sua etiologia seja desconhecida, várias associações são postuladas, sendo as mais importantes diabetes, dislipidemia e doenças da tireóide. Os tratamentos propostos são múltiplos, com respostas variáveis.

Uma revisão da doença e das opções terapêuticas é realizada com base no acompanhamento de um paciente com GAG com dois padrões clínicos (anular e não anular) e histológico (intersticial e paliçada), refratários a vários tratamentos.

Palavras-chave: granuloma anular; granuloma anular generalizado; terapêutico; histopatologia.

SUMMARY

Annular granuloma is an inflammatory disease of the skin, benign and generally self-resolving.

There are different clinical forms, among which is the generalized annular granuloma, a rare variety, with a high tendency to recurrence and poor response to treatments. Although its etiology is unknown, several associations are postulated, the most important being diabetes, dyslipidemia and thyroid disease. The proposed treatments are multiple, with variable responses.

A review of both the disease and the therapeutic options is carried out based on the follow-up of a patient with GAG with two clinical (annular and non-annular) and histological (interstitial and palisade) patterns, refractory to multiple treatments.

Key words: annular granuloma; generalized annular granuloma; therapeutic; histopathology.

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular (GA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, benigna y en general autorresolutiva, que fue descrita por primera vez en 1895 por Colcett Fox como "Erupción anular de los dedos"; en 1902 Radcliffe Crockett le dio su actual denominación.¹⁻⁷

Existen diferentes formas de presentación clínica: localizado (GAL), subcutáneo, perforante, maculoso y generalizado (GAG).^{1-3, 7} La forma localizada es la clásica y más frecuente. La variedad generalizada es poco frecuente, con alta tendencia a la recidiva y de escasa respuesta a los tratamientos. Si bien no se conoce su etiología, se postulan varias asociaciones, siendo las más importantes diabetes, dislipemia y tiroideopatías.^{1, 5, 6, 8-15} En el estudio histopatológico se observa necrobiosis del colágeno, depósito de mucina e infiltrado linfocitario que puede disponerse en dos patrones: en empalizada y/o intersticial (el más frecuente).^{1-4, 14} Los tratamientos propuestos son múltiples, con respuestas variables.^{1, 2, 4-7, 16}

Basándonos en el seguimiento por 4 años de una paciente con granuloma anular generalizado con dos patrones clínicos (anular y no anular) e histológicos (intersticial y en empalizada), refractario a múltiples tratamientos, se realiza una puesta al día de las opciones terapéuticas para esta forma desafiante de GA, repasando su posible etiopatogenia, enfermedades asociadas y los patrones histológicos que se consideran de suma importancia para el enfoque correcto de su tratamiento.

Caso clínico

Mujer de 55 años, tabaquista y con tiroiditis de Hashimoto (sin requerimiento de tratamiento). Consultó por



Foto 1: placas eritematosas, bien delimitadas, de contornos circinados y centro con atrofia, en tórax anterior.

GAG pruriginoso de 15 meses de evolución, que inició en tórax y a los 7 meses se generalizó. Refería haber realizado tratamiento con corticoides tópicos y criocirugía, sin mejoría.

Al examen físico presentaba placas eritematosas anulares, algunas confluyentes que adquirirían aspecto poli-

cíclico, con límites netos sobreelevados y centro atrófico (secundario a crioterapia) en tórax anterior (Foto 1). Las lesiones se extendían a espalda, miembros superiores, abdomen, miembros inferiores, dorso de manos y de pies (Fotos 2 y 3). Sin compromiso de cara ni de mucosas.



Foto 2: placas eritematosas de límites netos sobreelevados, de aspecto anular, confluyentes, en espalda.



Foto 3: placas eritematosas anulares, de límites netos sobreelevados, en antebrazos y dorso de ambas manos.



Foto 4: pápulas eritematosas dispersas en tórax; algunas se localizan en la periferia de lesiones cicatrizales.

Traía estudio histopatológico de lesión anular de escote que informaba: degeneración mucinosa del colágeno a distintos niveles de la dermis e infiltrado inflamatorio linfocitario a manera de empalizada con células gigantes multinucleadas. Diagnóstico histológico: **granuloma anular**.

Se realizó rutina de laboratorio y VSG, FAN, TSH, T3, T4L, sin particularidades; ATPO: 493 UI/ml (valor normal: menor 35 UI/ml). Radiografía de tórax: sin particularidades. Se realizaron interconsultas. El Servicio de Otorrinolaringología solicitó tomografía de macizo craneofacial sin contraste y realizó examen laríngeo y

rinosinusal, sin hallazgos patológicos. El Servicio de Endocrinología ratificó la conducta de no indicar tratamiento de la tiroiditis. El Servicio de Ginecología realizó control ginecomamario, dentro de límites normales para la edad.

Mientras la paciente realizaba los estudios complementarios solicitados, el GAG autoinvolucionó. Sin embargo, al mes presentó un nuevo brote que consistía en pápulas eritematosas de 3-4 mm dispersas en tórax anterior y en espalda. Algunas mantenían su individualidad, otras se agminaban formando pequeños anillos y otras se localizaban en el límite externo de las placas anulares autoinvolutivas del brote anterior (Foto 4). Se realizó **nueva biopsia cutánea** que informó **GA intersticial con áreas en empalizada** (Fotos 5 y 6).

Se indicó tratamiento con **meprednisona 20 mg/día** por 20 días, con resolución completa del cuadro clínico. A los 10 meses y a los 16 meses la paciente tuvo dos nuevos brotes de similares características, que se trataron con meprednisona en igual dosis

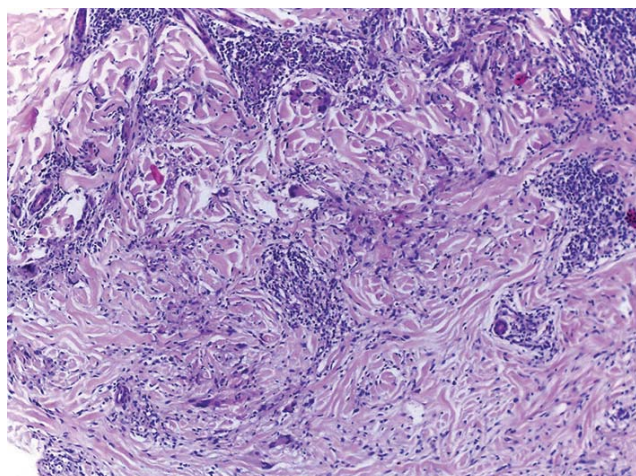


Foto 5: biopsia de lesión de espalda (H-E 100X). Infiltrado linfocitario de disposición perivascular e intersticial con la presencia de células gigantes multinucleadas.

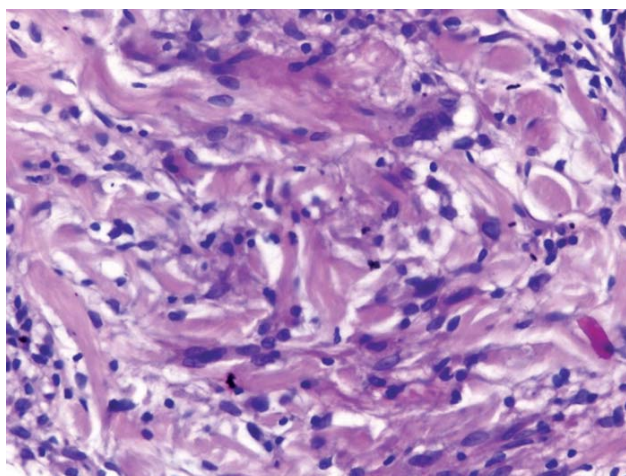


Foto 6: biopsia de lesión de espalda (H-E 400X). Infiltrado intersticial de histiocitos entre los haces de colágeno y células gigantes multinucleadas.

y duración. Estos tres últimos brotes acontecieron en verano, relacionados con situaciones de estrés. Se decidió entonces iniciar tratamiento con **hidroxicloroquina** 400 mg/día (6 mg/kg/día) durante 4 meses, sin mejoría. Dada la persistencia del GA se inició **dapsona** 50 mg por día (previo dosaje de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa que fue normal), que debió ser suspendida a los 15 días por caída del hematocrito y de la hemoglobina (valores que se normalizaron luego de la suspensión del fármaco). Se decidió iniciar **PUVA**, 30 sesiones, con muy buena evolución: resolución del 90% cuadro clínico (dosis acumulada 262 J/cm²). Se indicó **tacrolimus 0.1% ungüento** dos veces/día en las lesiones persistentes, con resolución completa a los 2 meses.

A los 6 meses la paciente presentó un nuevo brote asociado a leve prurito, similar a los anteriores, pero de menor extensión (escote, espalda superior, abdomen, raíz de muslos y dorso de manos). Se indicó **acitretin** 25 mg, tres veces por semana por 1 mes y luego cinco veces por semana por 4 meses más, con mejoría parcial, por lo que se suspendió.

La paciente evolucionó nuevamente con involución espontánea del GAG, manteniéndose libre de lesiones hasta la actualidad, a más de 1 año de seguimiento del último brote. Durante los 4 años de atención en nuestro servicio la paciente realizó controles periódicos con médico clínico, ginecólogo, otorrinolaringólogo y endocrinólogo, todos dentro de límites normales para su edad y sin requerimiento de tratamiento de la tiroiditis.

Epidemiología

El GA afecta con mayor frecuencia a mujeres (relación 2:1 con respecto

a los hombres) y se presenta en cualquier grupo etario, aunque con predominio en jóvenes y adultos, antes de los 30 años. A diferencia de la forma localizada, el GAG se presenta en niños menores de 10 años y en adultos mayores de 40 años.^{1-7, 13}

Etiopatogenia

Se postula que un antígeno desconocido actuaría en estos pacientes con una predisposición genética especial (HLA BW35) desencadenando una respuesta TH1 con una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV.^{1, 2, 4-8} Si bien la etiología es desconocida, múltiples agentes podrían actuar como gatillos o desencadenantes de la enfermedad. Entre los gatillos infecciosos se encuentran: Hepatitis C, Hepatitis B, Epstein-Barr, varicela, parasitosis intestinales, infecciones por estreptococo y HIV. Entre los desencadenantes no infecciosos se mencionan: radiación ultravioleta, fármacos, vacunas y traumatismos. También se ha descrito la asociación de GA con otras enfermedades, como diabetes (DBT), dislipemia (DLP), neoplasias y enfermedad tiroidea.^{1, 2, 4-14}

En cuanto a la asociación entre GAG y dislipemia, Wu y col.⁹ informaron que la prevalencia de DLP (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y baja LDL) en GAG fue 79.3% en comparación al 51.9% del grupo control. También observaron que la DLP fue más frecuente en GAG que en GAL y encontraron asociación de hipercolesterolemia con lesiones anulares. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. Martínez del Sel y col.¹ comunicaron un paciente con GAG no anular asociado a DBT y DLP (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) que resolvió su prurito con

la mejoría de los parámetros de laboratorio, pero sin modificar las lesiones cutáneas.

Son escasos los trabajos que relacionan al GAG con tiroideopatías¹⁰. Alirezaei y col.¹¹ no encontraron diferencias en los valores de TSH en pacientes con GA (GAL y GAG) y su grupo control. Por lo contrario, Dabski y col.¹³ observaron patología tiroidea en 13 pacientes en un estudio realizado con 100 pacientes con GAG: 6 hipotiroidismo, 3 enfermedad de Graves, 3 tiroiditis y 1 adenoma tiroideo.

La asociación entre GAG y DBT es también controversial. En las primeras publicaciones se encontró DBT en 21 % de los pacientes con GAG en comparación con 9.7% de los pacientes con GAL.¹³ En un estudio transversal de 500 pacientes con DBT, sólo 1 (0.2%) presentó GAG.¹⁴

Gabaldón y col.¹⁷ estudiaron 60 pacientes con GAG y 300 controles. Encontraron que 6 de los pacientes con GAG presentaron una neoplasia asociada (1 cáncer cervical, 1 cáncer de colon, 1 cáncer gingival, 1 cáncer de mama y 2 cánceres de próstata), en comparación con 28 pacientes de los controles. Los autores concluyeron que la prevalencia de neoplasia fue similar en ambos grupos, lo que desestimaría la relación entre GAG y neoplasias y no justificaría que los pacientes con GAG sean estudiados de manera exhaustiva para descartar cáncer.

Nuestra paciente evolucionó con brotes recidivantes de GA generalizado, en sus variantes anular y no anular. Periódicamente se realizaron estudios complementarios, siendo la tiroiditis de Hashimoto la única enfermedad asociada encontrada en ella.

Manifestaciones clínicas

Se describen dos variantes clínicas: GAG anular (67%) y GAG no anular (33%). La primera se caracteriza por múltiples pápulas color piel normal, eritematosas o violáceas, que confluyen formando placas anulares o circinadas, de distribución simétrica en tronco y extremidades. En la forma no anular, las pápulas se encuentran dispersas en tronco y/o extremidades. Por lo general el GAG es asintomático, aunque puede asociarse a prurito (26%) e incluso a ardor (6%).^{1, 2, 6, 7, 8} Nuestra paciente presentó ambas formas clínicas de GAG: en sus primeros brotes la anular; en los últimos, la no anular. Algunos brotes cursaron con prurito mientras que otros fueron asintomáticos.

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales clínicos a considerar para el GAG anular son: tiña corporis, sarcoidosis, necrobiosis lipoídica, eccema numular, lupus y micosis fungoide. Y para el GAG no anular: sarcoidosis, xantomas y siringomas eruptivos.^{1, 4-7} El principal diagnóstico diferencial histológico del GAG con patrón intersticial lo constituyen las dermatosis granulomatosas intersticiales (DGI). Las DGI se caracterizan porque el infiltrado de histiocitos se localiza en forma difusa a lo largo de toda la dermis, coexistiendo con eosinófilos y neutrófilos en la dermis profunda, en ausencia de depósito de mucina. Estas dermatosis se asocian a artritis reumatoidea y a otras enfermedades autoinmunes.^{18, 19}

Diagnóstico

El diagnóstico de GAG se realiza con la sospecha clínica y la confirmación, con el estudio histopatológico.^{1, 2, 5-8}

El examen histológico del GAG, independientemente de la variante clínica expresada, es común a cualquier forma de GA. En todas ellas se observa:

- Degeneración focal de las fibras colágenas y elásticas,
- Depósito de mucina. El aumento de mucina se detecta en el 70% de los casos y se aprecia mejor con tinciones como hierro coloidal y azul alcian.
- Infiltrado inflamatorio linfocitario en dermis superficial y media que se puede presentar en tres patrones: **intersticial**, donde los histiocitos se distribuyen entre los haces de colágeno (70% de los casos); **en empalizada**, donde los histiocitos y los linfocitos rodean la zona central de degeneración del colágeno, conformando un granuloma (25% de los casos); o formando nódulos **histiocíticos epitelioides**,

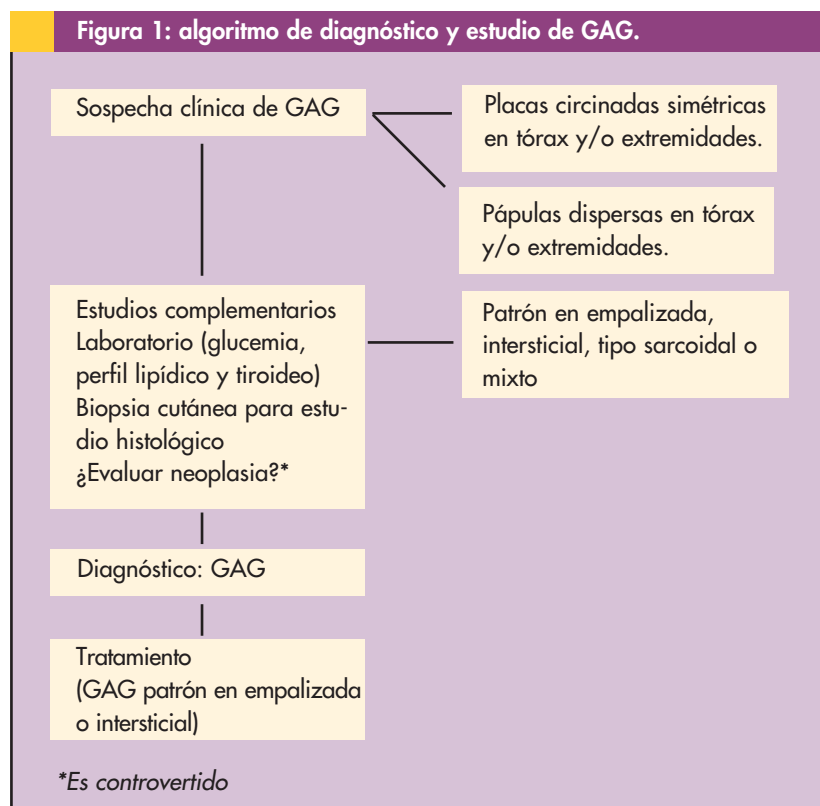
que son granulomas constituidos por histiocitos y células gigantes multinucleadas con escaso infiltrado linfocitario en la periferia, similares a los granulomas desnudos de la sarcoidosis (menos del 5%).^{1, 2, 4-6, 18}

Es importante tener en cuenta que los 3 patrones pueden estar presentes en una misma lesión y que no hay una correlación entre la variante clínica de GA y el patrón histológico hallado en las lesiones.^{6, 18}

El estudio histopatológico inicial de nuestra paciente evidenció un patrón en empalizada; sin embargo, en el siguiente brote se observó la coexistencia de los dos patrones (intersticial y en empalizada) en una misma lesión.

Tratamiento

El tratamiento del GAG representa un desafío.



Los autores de este trabajo proponemos como punto clave a tener en cuenta para la elección del agente terapéutico al patrón histológico predominante. En base a la revisión que realizamos, en aquellos casos donde predomina la variedad en empalizada, se podría utilizar: allopurinol, apremilast, ciclosporina, colchicina, corticoides sistémicos, dapsona, fármacos anti TNF, fototerapia (UVB nb, PUVA), hidroxiclороquina, metotrexato, retinoides, tacrolimus-pimecrolimus y tetraciclinas.^{1,3-7,12,19-35} Si el patrón predominante es el intersticial, los tratamientos a considerar son: corticoides, colchicina, fototerapia (UVB nb, PUVA), doxicilina + pentoxifilina y vitamina E.^{14-21,36-41} (Figuras I y II)

A continuación se detallan todas las opciones terapéuticas descritas para el GAG:

• **Allopurinol**, inhibe la formación de las células gigantes multinucleadas al actuar sobre la xantina oxidada. Dosis recomendada: 300 mg, dos veces por día.^{3, 20}

• **Apremilast**, inhibidor de la fosfodiesterasa 4. Se desconoce su acción en GA, pero se postula que podría disminuir la formación de granulomas mediante la inhibición de TNF e INF y a dosis de 30 mg, dos veces por día.^{40, 41}

• **Ciclosporina**, inhibe la calcineurina y su utilidad en GAG estaría relacionada con la inhibición de enzimas líticas de los macrófagos. La dosis recomendada es 3-4 mg/kg/día durante 3 meses.^{3, 16, 21}

• **Colchicina**, tiene efecto inmunomodulador, antifibrótico y antiinflamatorio (disminuye la fagocitosis y quimiotaxis de polimorfonucleares y monocitos, inhibe la formación y liberación de glicoproteínas quimiotácti-

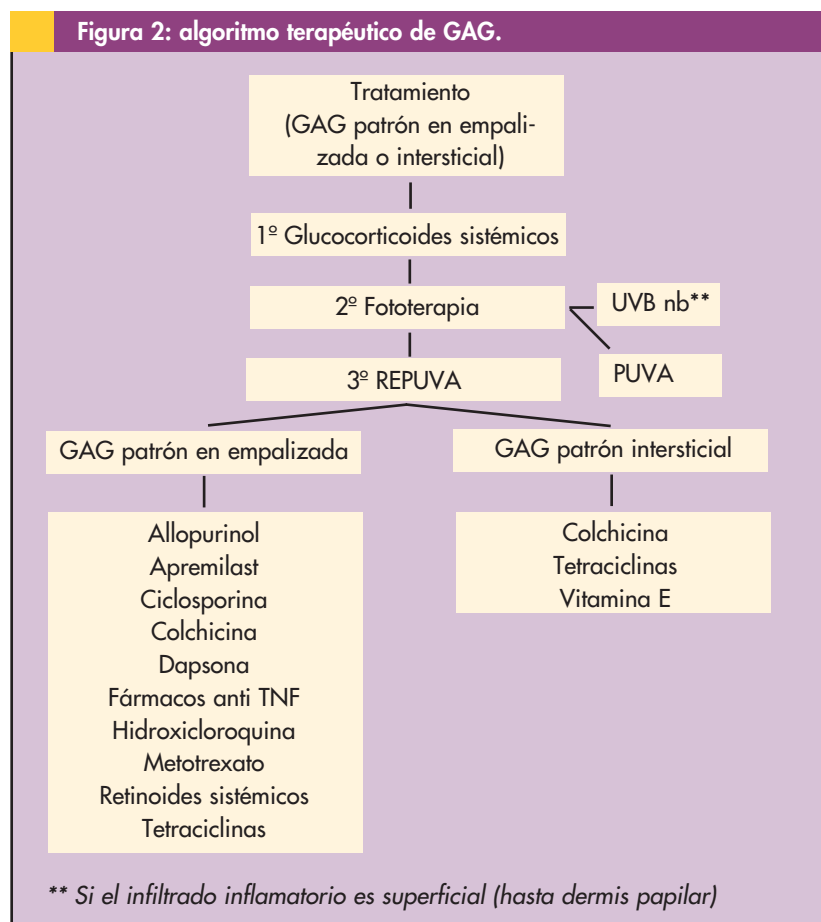
cas e inhibe la oxidación de la glucosa y la formación de ácido láctico por los leucocitos)³. Andreu-Barasoain y col.³⁴ describieron el uso de colchicina (250 mg/día) en un paciente con GAG con patrón intersticial en áreas fotoexpuestas, con rebrote tras la suspensión del fármaco.

• **Corticoides**, por su efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y antigranulomatoso. Pueden utilizarse los de alta potencia (clobetasol) en forma tópica, infiltraciones con triamcinolona en lesiones localizadas y terapia sistémica (meprednisona 40 mg/día) para los cuadros generalizados. El uso de corticoides, tópicos o sistémicos, está descrito para ambas variantes histológicas, en empalizada e intersticial.^{3, 5, 19, 22}

• **Dapsona**, tiene efecto antiinflamatorio y antioxidante porque inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos. Se utiliza en dosis de 100 mg/día por 4-12 semanas. Se aconseja dosaje previo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y seguimiento con hemograma cada 2-3 semanas ya que puede presentarse hemólisis aún con valores normales de la enzima previos al inicio del tratamiento, como ocurrió con nuestra paciente.^{3, 16, 21}

• **Fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF)**: infliximab- etanercept - adalimumab. Al neutralizar al TNF, regulan la respuesta inflamatoria mediada por células.^{16, 22} Min y col.²³ observaron en 7 pacientes que recibieron adalimumab, disminución del número de lesiones (87%), del eri-

Figura 2: algoritmo terapéutico de GAG.



tema (89%) y de la infiltración (95%). Sin embargo, ninguno de los pacientes presentó aclaramiento completo. Werchau y col.³⁵ comunicaron una paciente con GAG que había realizado tratamiento con RE PUVA + betametasona y ácido fumárico sin mejoría y que recibió adalimumab 80 mg (inicial) y luego 40 mg cada 15 días. A la segunda semana observaron franca mejoría y a la séptima, desaparición completa de las lesiones.

Una reciente revisión sobre el uso de biológicos en granuloma anular realizada por Chen y col.³⁶ en 2019 mostró los siguientes resultados: 16 pacientes recibieron adalimumab, con una respuesta del 87.5% y tiempo medio de respuesta de 10.3 semanas; 5 pacientes recibieron etanercept, con 20% de respuesta y tiempo medio de respuesta de 10.3 semanas; 3 pacientes infliximab, con 100% de respuesta y tiempo medio de respuesta de 9.3 semanas; y 3 pacientes recibieron IFN intralesional, con 100% de respuesta y tiempo medio de respuesta de 1 semana.

• **Fototerapia: PUVA** tiene efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Se utilizan dosis de 100-237 J/cm², hasta una dosis total de 1859 J/cm². Por la naturaleza de esta dermatosis se desconoce la dosis acumulativa de UVA requerida para tener una buena respuesta terapéutica.

Se puede combinar con retinoides (**RE- PUVA**). Esta asociación potencia el efecto terapéutico, acorta el tiempo de respuesta esperada y disminuye la toxicidad de ambos tratamientos³. Hay algunas publicaciones de GAG con buena respuesta al tratamiento con UVB de banda angosta.²⁴⁻²⁷ Para la elección de la fototerapia es de suma importancia conocer la locali-

zación del infiltrado inflamatorio: UVB de banda angosta penetra la epidermis hasta la dermis papilar, por lo que en casos de infiltrados profundos es de esperar que la respuesta a la terapéutica sea limitada y se prefiera UVA.

• **Hidroxicloroquina**, tiene efecto antiinflamatorio e inmunomodulador a dosis de 6 mg/kg/día por 3-6 meses.^{3, 21} Nuestra paciente no tuvo mejoría clínica con este tratamiento; sin embargo, la falta de respuesta pudo haber estado relacionada con su hábito tabáquico. Se postula que el cigarrillo actúa sobre los lisosomas y anula el efecto estabilizador de los antimaláricos.²⁸

• **Metotrexato (MTX)**, tiene efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. Son pocos los artículos sobre el uso de MTX en GAG.²² Naka y col.²⁹ estudiaron a 11 pacientes, mujeres en su mayoría, con edad media de 61 años y con diabetes, dislipemia y enfermedad tiroidea como enfermedades asociadas; 10 recibieron MTX 15 mg/semana durante 2,5 años y 1 paciente, 12.5 mg. Observaron que 63% (7/11) tuvieron resolución completa o parcial de las lesiones. La mejor respuesta se obtuvo en las pacientes vírgenes de tratamiento (75% versus 57%). Sólo 18% presentó efectos adversos gastrointestinales y caída de pelo.

• **Retinoides**, la isotretinoína y el etretinato inhiben la respuesta de hipersensibilidad y la proliferación de los fibroblastos. La dosis recomendada de isotretinoína es de 0.5-0.75 mg/kg/día por 3 a 8 meses, con mejoría a partir de los 2-4 meses.^{3,16, 22} Se recomienda el uso de etretinato a dosis de 0.8-1mg/kg/día, por 6-7 meses; la mejoría se observa recién luego de 2 a 3 meses de iniciado el tratamiento.³³

• **Tacrolimus 0.1% ungüento y pimecrolimus 1%**, inhiben al factor nuclear de células T activadas, modulando la respuesta mediada por células. Ambos fármacos se utilizan en forma tópica.²³ Rigopoulos y col.³¹ utilizaron pimecrolimus 1% crema, dos veces/día por 3 meses (20 g por semana) en una paciente, con resolución de algunas lesiones y mejoría de otras. Jain y col.³² trataron 4 pacientes con tacrolimus 0.1% ungüento, dos veces/día durante 6 semanas. Observaron mejoría en todos ellos a los 21 días y resolución completa de las lesiones en 2 de ellos a las seis semanas. Gómez Moyano y col.³³ también observaron mejoría clínica en un paciente tratado con tacrolimus 0.1% ungüento 2 veces/día por 6 semanas.

• **Tetraciclinas**, tienen efecto antiinflamatorio, inmunomodulador y antigranulomatoso.^{21, 29, 37} Chadan y col.³⁷ informaron de un paciente con GAG intersticial que recibió tratamiento con doxiciclina 100 mg, dos veces/día + pentoxifilina 400 mg, tres veces/día, con notable mejoría a los 2 meses; sin embargo, al suspender los fármacos constataron recurrencia de la enfermedad.

• **Vitamina E (VIT E)**, previene la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados y de las proteínas, disminuye la secreción de IL-1 β por los monocitos e interviene en la expresión genética y diferenciación celular.^{16, 38, 39} Es escasa la bibliografía sobre el empleo de VIT E oral en GAG. Salina y col.³⁸ publicaron 1 caso de GAG con patrón histológico intersticial que realizó tratamiento con VIT E 800 UI/día VO durante 1 año: a los 6 meses presentó resolución de la dermatosis. Poppe y col.⁴⁹ publicaron un estudio de 38 pacientes con GAG (no especifican patrón histológico), de los cuales

21 recibieron VIT E oral 400-600 UI/día. El 40% (8/21) presentó remisión completa a los 12 meses de tratamiento, 30% (6/21) mejoría y 30% (6/21) no tuvo cambios. No observaron efectos adversos.

Pronóstico y seguimiento

El GAG tiene un curso autolimitado (50% resuelve espontáneamente dentro de los primeros dos años), aunque con tendencia a la recidiva (40% de los casos).^{2,4}

CONCLUSIÓN

La terapéutica del GAG es difícil debido al curso impredecible de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue presentar un caso clínico de

GAG de difícil tratamiento y realizar una actualización con todas las opciones disponibles hoy en día para esta variante poco frecuente de GA.

La mayoría de las publicaciones son comunicaciones de casos; no hay estudios controlados que sustenten la eficacia de los tratamientos y permitan establecer criterios terapéuticos. Teniendo en cuenta el carácter autorresolutivo de esta enfermedad nos preguntamos si es necesario instaurar tratamiento.

Creemos que en pacientes asintomáticos y sin afectación de su calidad de vida puede mantenerse una conducta expectante. En aquellos pacientes con síntomas o deterioro de su calidad de vida, conocer el tipo de patrón histológico ayuda a elegir el

tratamiento y a estimar el pronóstico de la enfermedad.

Por último queremos destacar la importancia del vínculo médico-paciente en este tipo de dermatosis crónicas, que permita un seguimiento adecuado y descartar patologías asociadas, algunas muy prevalentes como diabetes, dislipemia y tiroideopatías; otras no tan frecuentes pero sí graves, como neoplasias (aunque en la actualidad permanezca la duda de estas asociaciones). □

Agradecimientos

A la Dra. María de los Ángeles Juárez para la realización del estudio histopatológico y a la Dra. Lucila Donatti por sus aportes para la redacción de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez del Sel J, Minaudo C, Villoldo V, Casas G, et al. Pápulas múltiples pruriginosas. *Arch Argent Dermatol*, 2005; 55: 259-261.
- Rosenbach MA, Wanat KA, Reissenauer A, White KP, et al. Non-infectious Granulomas en Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. Ed Elsevier, 2018: 1644-1663.
- Acosta G, Cesaroni E, Allevato M, Donatti L, et al. Granuloma anular generalizado, Un desafío terapéutico. *Act Terap Dermatol*, 2011; 33: 36-42.
- Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. *An J Clin Dermatol*, 2018; 19: 333-344.
- Corigliano M, Achenbach RE. Granuloma anular: un desafío diagnóstico y terapéutico. *Rev Argent Dermatol*, 2012; 93 (4)
- Navarro Hernández CA, Soto Ortiz JA, Solís Ledesma G, Navarro Jiménez B R. Granuloma anular: un reto dermatológico. *Dermatol Rev Mex*, 2018; 62 (3): 221-232.
- Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75 (3): 457-465.
- Minaudo C, Dahbar M, Marínez del Sel J, Sehtman A, et al. Granuloma anular y cáncer mesenquimal, Presentación de dos casos. *Argent Dermatol*, 2008; 14 (2): 113-117.
- Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20 (1): 39-47.
- Ragunatha S, Anitha B, Inamadar AC, Palit A, et al. Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol* 2011; 56 (2): 160-164.
- Ruiz Soliz C, Ruiz Lascano A. Granuloma anular generalizado, comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol* 2003; 53: 257-261.
- Thornsberry LA, English JC 3rd. Etiology, diagnosis and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol*, 2013; 14 (4): 279-290.
- Peroni A, Colato C, Schena D, Gisondi P, et al. Interstitial granulomatous dermatitis: a distinct entity with characteristic histological and clinical pattern. *Br J Dermatol*, 2012; 166 (4): 775-783.
- Sakiyama T, Hirai I, Konohana A, Takae Y. Interstitial-type granuloma annulare associated with Sjögren syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014; 12 (5):415-416.

15. Gabaldón VH, Haro-González-Vico V. Lack of an association between generalized granuloma annulare and malignancy: A case-control study. 2019; 80 (6):1799-1800.
16. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, et al. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. *Arch Dermatol* 2012; 148 (10): 1131-1136.
17. Willemsen MJ, de Coninck AL, Jonckheer MH, Roseeuw DI. Autoimmune thyroiditis and generalized granuloma annulare: remission of the skin lesions after thyroxine therapy. *Dermatologica* 1987; 175 (5): 239-243.
18. Alirezai P, Farshchian M. Granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus, thyroid disorders and tuberculin skin test. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 26 (10): 141-145.
19. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29 (8): 1467-1480.
20. Mazzatenta C, Ghilardi A, Grazzini M. Treatment of disseminated granuloma annulare with allopurinol: case report. *Dermatol Ther*, 2010; 23: 24-27
21. Blum S, Altman D. Treatment of generalized granuloma annulare with apremilast: a report of 2 cases. *JAAD*, 2019; 5 (11): 976-978.
22. Bishnoi A, Raj D, Vinay K, Dogra S. Refractory generalized granuloma annulare treated with oral Apremilast. *JAMA Dermatol*, 2019; 155 (11): 1318-1320
23. Sehtman A, Figueroa C, Donatti L, Cabral MC, et al. Fármacos antigranulomatosos, usos en dermatología, 1a parte. *Act Terap Dermatol*, 2010; 33: 102- 121.
24. Sehtman A, Figueroa C, Donatti L, Cabral MC, et al. Fármacos antigranulomatosos, usos en dermatología, 2DA parte. *Act Terap Dermatol*, 2010; 33: 186- 199.
25. Min MS, Lebwohl M. Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: A single-center, observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74 (1): 127-133.
26. Dawson A, Glassman SJ. Generalized granuloma annulare responsive to narrowband UVB. *Cutis*, 2019; 103 (6): 14-15.
27. Pavlovsky M, Samuelov L, Sprecher E, Matz H. NB-UVB phototherapy for generalized granuloma annulare. *Dermatol Ther*, 2016; 29 (3):152-154.
28. Mikami E, Yanase M, Ito M, Kanzaki A, et al. Generalized granuloma annulare successfully treated with narrowband ultraviolet B and anti-hepatitis C virus therapy. *J Dermatol*, 2016; 43(8): 975-977.
29. Hassan ML. Otros aspectos del tratamiento del lupus eritematoso sobre bases fisiopatogénicas. *Act Terap Dermatol*, 2013; 36: 28-35.
30. Naka F, Strober BE. Metotrexate treatment of generalized granuloma annulare: a retrospective case series. *J Dermatolog Treat*, 2018; 29 (7): 720-724.
31. Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E, Ioannides D, et al. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2005; 152 (6): 1364-1365.
32. Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004; 150 (5):1042-1043.
33. Gomez Moyano E, Vera Casaño A, Martínez S, Sanz A. Periorbital granuloma annulare successfully with tacrolimus 0.1% ungüento. *Int J dermatol* 2014; 53 (2): e156-157.
34. Asano Y, Saito A, Idezuki T, Igarashi A. Generalized annulare treated with short-term administration of etretinate. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (5): S245-247.
35. Andreu-Barasoain M, Gómez de la Fuente E, Pinedo F, Gamo-Villegas R, et al. Long lasting interstitial generalized granuloma annulare on sun-exposed areas. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012; 28 (4): 216-218.
36. Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare- response to adalimumab. *Int J Dermatol*, 2010; 49 (4): 457-460.
37. Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 2019; 58 (5):622-626.
38. Chandan N, Boen M, Lake EP, Arosen I. Successful treatment of two individual cases of generalized granuloma annulare with amoxicillin/clavulanic acid and a combination of doxycycline and pentoxifylline. *Dermatol Online J*, 2018; 24 (8): 1-3.
39. Salinas ME, Sehtman A, Allevato MA, Juárez MA. Granuloma anular generalizado y fenómeno isotópico de Wolf. *Prensa med. argent*, 2019; 105 (1): 9-16.
40. Poppe H, Poppe LM, Goebeler M, Trautmann A. Treatment of disseminated granuloma annulare with oral vitamin E: 'primum nil nocere'. *Dermatology*, 2013; 227 (1): 83-88.

Educación Continua

Autoevaluación*

Señale lo CORRECTO:

1. Con respecto al granuloma anular generalizado (GAG).

- a) Es la variante más frecuente de granuloma anular (GA).
- b) La respuesta a la terapéutica es variada y escasa.
- c) En la histología presenta degeneración de las fibras de colágeno y elásticas con depósito de mucina
- d) Presenta dos variantes clínicas: anular y no anular.
- e) Todas son correctas
- f) Solo son correctas b y d

2. Teniendo en cuenta la etiopatogenia del GAG, marque la respuesta correcta.

- a) Su etiología es conocida y siempre se lo vincula con agentes infecciosos.
- b) Su etiología es conocida y se lo vincula con agentes infecciosos y no infecciosos.
- c) Su etiología no es conocida y se lo vincula con agentes infecciosos y no infecciosos.
- d) Su etiología no es conocida y siempre se lo vincula con agentes infecciosos.

Señale lo INCORRECTO:

3. El GAG afecta con más frecuencia a:

- a) Adolescentes
- b) Niños
- c) Adultos
- d) Ancianos

4. A todo paciente con GAG se le debe solicitar:

- a) Glucemia
- b) Perfil tiroideo
- c) Perfil lipídico
- d) Marcadores neoplásicos

5. Son hallazgos histopatológicos típicos de GAG:

- a) Infiltrado linfocitario en dermis superficial y media de disposición intersticial.
- b) Infiltrado linfocitario en dermis superficial y media que rodea una zona central con degeneración de colágeno.
- c) Infiltrado linfocitario en dermis superficial y media que constituyen granulomas rodeados por un escaso infiltrado de linfocitos simil granuloma sarcoidal.
- d) Infiltrado linfocitario en dermis superficial y media que constituyen

granulomas rodeados por una corona linfoplasmocitaria simil granuloma tuberculoide.

6. ¿Cuál de los siguientes fármacos no se utiliza para el tratamiento del GAG con patrón en empalizada e intersticial?

- a) Corticoides sistémicos
- b) Hidroxicloroquina
- c) Fototerapia
- d) Colchicina

7. ¿Cuál sería su primera elección terapéutica en un paciente con GAG con patrón en empalizada, sin antecedentes personales de relevancia?

- a) Corticoides sistémicos
- b) Hidroxicloroquina
- c) Dapsona
- d) UVB nb

8. ¿Cuál sería su primera elección terapéutica en un paciente con GAG con patrón intersticial, con antecedente de DBT e HTA mal controladas?

- a) Corticoides sistémicos
- b) Dapsona
- c) Fototerapia
- d) Vitamina E

* Las respuestas serán publicadas en el próximo número

RESPUESTAS CORRECTAS DEL NÚMERO OCTUBRE-DICIEMBRE 2018

Anticuerpos monoclonales. *Entendiendo su función desde la biología*

Dra. Ana Mordoh

Act Terap Dermatol 2018; 41:182

- 1. d
- 2. d
- 3. d
- 4. d

- 5. d
- 6. V
- 7. V