

Granuloma anular macular. Estudio de cinco casos

Mireia Sàbat, Isabel Bielsa, Miquel Ribera, Cristina Mangas, Natalia Fernández-Chico y Carlos Ferrándiz

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. España.

Resumen.—*Introducción.* El granuloma anular es una dermatosis de gran variabilidad clínica. Una variante de reciente descripción es la denominada macular. Se describen 5 casos de esta entidad y se efectúa una revisión bibliográfica.

Pacientes y método. Se incluyeron en el estudio 5 pacientes que desarrollaron lesiones cutáneas compatibles con un granuloma anular de la variedad macular. En todos ellos se realizó una biopsia «en sacabocados» y se revisaron las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas.

Resultados. Se trataba de 4 mujeres y un varón, con edades comprendidas entre los 58 y 66 años. Todos ellos presentaban lesiones de meses de evolución localizadas en los muslos, excepto en un caso, que presentaba las lesiones en los antebrazos. Se trataba de máculas redondeadas eritematovioláceas o parduscas de 5 a 15 cm de diámetro y sin cambios epidérmicos. Tres pacientes tenían una única lesión y los otros dos, varias de distribución bilateral y simétrica. En el estudio histológico se observó en todos los casos un infiltrado linfocitario intersticial con necrobiosis difusa y depósitos de mucina.

Conclusión. El granuloma anular macular se caracteriza, en la clínica, por la aparición de lesiones maculares eritematosas de crecimiento centrífugo. En la microscopia, el infiltrado linfocitario y la necrobiosis se disponen de una forma difusa, siguiendo un patrón intersticial. El diagnóstico de esta variante de granuloma anular es difícil si no existe un alto índice de sospecha por parte del clínico y del patólogo.

Palabras clave: granuloma anular macular, granuloma anular intersticial, enfermedad granulomatosa.

Sàbat M, Bielsa I, Ribera M, Mangas C, Fernández-Chico N, Ferrándiz C. Granuloma anular macular. Estudio de cinco casos. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(8):524-7.

PATCH GRANULOMA ANNULARE. REPORT OF FIVE CASES

Summary.—*Introduction.* Granuloma annulare is a benign dermatosis which has several clinical manifestations. A clinical variant of recent description is the named patch granuloma annulare. We describe five cases and review the literature.

Patients and methods. We include five patients who developed skin lesions compatible with patch granuloma annulare. A punch-biopsy specimen of skin was obtained in all patients. The epidemiologic, clinical and histologic features of the five patients were evaluated.

Results. Four women and a man 58 to 66 years of age had patches on the extremities during several months. All of them had erythematous patch lesions from 5 to 15 cm of diameter. They were localized on thighs except for one case who had the lesions on forearms. Three patients had an only lesion, and the others bilateral and symmetrical ones. Histologic examination showed an interstitial infiltrate of lymphocytes and histiocytes with diffuse necrobiosis and mucin deposition.

Conclusion. Patch granuloma annulare is characterized by erythematous patch lesions with centrifugal growth. Histologic examination shows a lymphohistiocytic infiltrate with an interstitial pattern. A high index of suspicion both clinically and histologically aids in making the diagnosis.

Key words: patch granuloma annulare, interstitial granuloma annulare, granulomatous disease.

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular es una dermatosis de etiología desconocida que presenta un gran número de variantes clínicas como son las formas localizada, generalizada, subcutánea, perforante, lineal, papular^{1,2}, folicular y pustulosa³. Recientemente se ha descrito la variante macular de granuloma anular, caracterizada por lesiones eritematosas no palpables de crecimiento centrífugo⁴. Se describen a continuación 5 casos de esta forma clínica.

Correspondencia:
Carlos Ferrándiz. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. Canyet, s/ n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: dermat@ns.hugtip.scs.es

Aceptado el 18 de junio de 2003.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyen 5 pacientes que desarrollaron lesiones cutáneas compatibles con un granuloma anular de la variedad macular. En todos ellos se realizó una biopsia «en sacabocados» y se revisaron las características epidemiológicas, clínicas y anatomopatológicas.

RESULTADOS

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes se recogen en la tabla 1. Se trataba de 4 mujeres y un varón, con edades comprendidas entre los 58 y los 66 años. Dos de ellos seguían tratamiento, uno con enalapril y alendronato y el otro con valsartán. Todos presentaban lesiones en forma de máculas redondeadas eritematovioláceas o amarronadas, sin

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES

| Paciente n.º | Edad/sexo | Fármacos | Antecedentes patológicos | Morfología lesiones | Localización | Número de lesiones | Tiempo de evolución | Desaparición | Tratamiento |
|--------------|-----------|------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|---------------|---------------------|
| 1 | 58/M | Broncodilatadores | Asma bronquial | Mácula violácea | Muslo | 1 | 7 meses | No confirmada | No |
| 2 | 66/V | No | Hiperuricemia, dislipemia | Máculas amarronadas | Extremidades superiores | 2 | 6 meses | Sí | No |
| 3 | 62/M | Enalapril, alendronato | HTA, artralgias, hiperglucemias | Mácula amarronada | Muslo | 1 | 4 meses | Sí | No |
| 4 | 59/M | Valsartán | HTA | Mácula eritematosa | Muslo | 1 | 7 meses | Sí | No |
| 5 | 64/M | No | Hiperglucemias, ulcus duodenal | Máculas violáceas | Muslos | 2 | 1 año | No confirmada | Corticoides tópicos |

M: mujer; V: varón; HTA: hipertensión arterial.



Fig. 1.—Paciente 1. Mácula ovalada eritematosa localizada en la cara anterior del muslo derecho.



Fig. 2.—Paciente 2. Mácula eritematopardusca en la cara interna del codo izquierdo.

cambios epidérmicos (figs. 1 y 2), de meses de evolución. Las lesiones eran asintomáticas, o causaban un ligero prurito. En el momento de la consulta las lesiones eran de gran tamaño (entre 5 y 15 cm de diámetro) y se localizaban en los muslos, excepto en un caso, que presentó las lesiones en los antebrazos. En 3 pacientes se observó una lesión única, mientras que los dos restantes presentaron lesiones bilaterales y simétricas.

Los hallazgos histológicos eran similares en todos los casos: un moderado infiltrado linfocitario intersticial localizado en la dermis superficial con fibras de colágeno degenerado (figs. 3 y 4). También se observó depósito de mucina entre la necrobiosis.

DISCUSIÓN

El granuloma anular es una dermatosis benigna, en general de curso autolimitado y de causa desconocida,

aunque se ha relacionado con las picaduras de insecto, la fotoexposición, la prueba de la tuberculina, los traumatismos⁵, las infecciones virales (virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la varicela-zóster)^{6,7} y la terapia con psoraleno y luz ultravioleta (PUVA)⁸. Es más frecuente en los niños y los adultos jóvenes. La incidencia en las mujeres es mayor que en los varones⁹. La etiopatogenia es desconocida, pero algunos autores piensan que el granuloma puede ser debido a algún trastorno inmunitario responsable de una respuesta inflamatoria alrededor de los vasos sanguíneos que conduciría a alteraciones en el colágeno y las fibras elásticas¹⁰.

La variante macular, de reciente descripción, se caracteriza por presentar lesiones en forma de máculas eritematosas amarronadas que crecen de manera centrífuga. Las lesiones cursan de forma asintomática, a veces son ligeramente pruriginosas y pueden llegar a tener gran tamaño. Al igual que para el resto de las formas de granuloma anular, no se ha establecido la

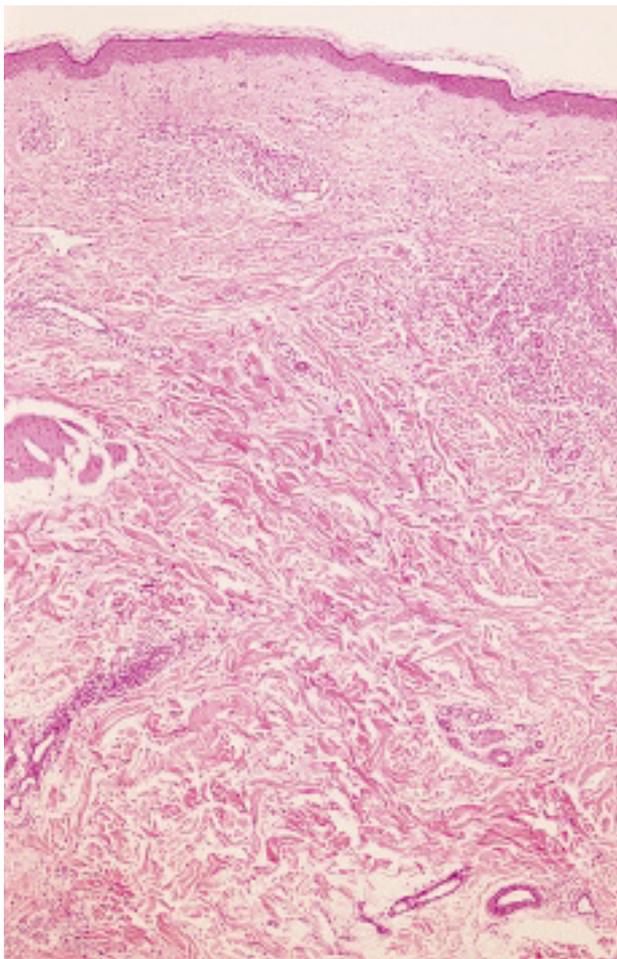


Fig. 3.—El estudio histológico muestra un infiltrado difuso localizado en la dermis sin alteraciones epidérmicas.

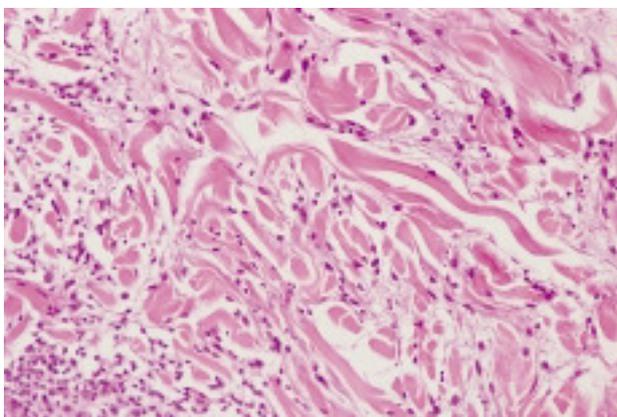


Fig. 4.—A mayor aumento se observa un infiltrado compuesto por linfocitos e histiocitos dispuestos entre las fibras de colágeno degenerado.

relación de la variedad macular con la diabetes mellitus, la necrobiosis lipóidica *diabeticorum* y los nódulos reumatoides. También en esta variante los análisis de laboratorio suelen ser normales y, en general, no está recomendado realizarlos⁴.

La biopsia permite confirmar el diagnóstico. Los diferentes tipos de granuloma anular comparten hallazgos histológicos que son característicos del proceso¹¹. En la dermis reticular alta se observa degeneración del colágeno, depósito de mucina y un infiltrado compuesto por monocitos, histiocitos, ocasionales células gigantes y un número variable de linfocitos y fibroblastos. Puede observarse un infiltrado linfocitario perivascular en la proximidad de la necrobiosis. La epidermis suele estar respetada, excepto en el granuloma anular perforante, el folicular y el pustuloso. Todos estos hallazgos se distribuyen en dos patrones: el patrón en empalizada (característico del granuloma anular) y el patrón difuso o intersticial (la degeneración del colágeno afecta a fibras aisladas)¹². El estudio histológico de los diferentes tipos de granuloma anular muestra que el patrón intersticial es tan común como el patrón en empalizada y con frecuencia estos dos patrones coexisten en una misma lesión¹³.

Se ha sugerido que la variedad macular mostraría únicamente el patrón intersticial, por lo que se trataría de una patología difusa, más que focal⁴. Este patrón intersticial se observó también en nuestros pacientes.

En la práctica clínica, el diagnóstico diferencial del granuloma anular se plantea con la morfea, la parapsoriasis, la lepra o el eritema crónico *migrans*, pero en todas estas entidades los hallazgos histológicos permiten distinguirlas del granuloma anular y establecer el diagnóstico.

Si se consideran únicamente los hallazgos microscópicos, el granuloma anular puede confundirse con la necrobiosis lipóidica y la dermatitis granulomatosa intersticial, ya que también son entidades necrobióticas y granulomatosas.

De ambas, la que ofrece mayor dificultad diagnóstica quizá sea la dermatitis granulomatosa intersticial, una entidad de reciente definición descrita en pacientes afectados por una enfermedad sistémica de naturaleza autoinmune (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis sistémicas, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), procesos linfoproliferativos o secundaria a la administración de fármacos. En el caso de asociarse a enfermedad autoinmune, se han usado numerosas denominaciones para describirla (dermatitis neutrofílica y granulomatosa en empalizada, dermatitis granulomatosa con cuerdas cutáneas y artritis, pápulas reumatoides, granuloma de Churg-Strauss o granuloma necrobiótico, dermatitis neutrofílica reumatoide)¹⁴, lo que demuestra la gran variabilidad, tanto clínica como histológica, de esta entidad. Las formas de presentación son muy variadas^{15,16}; se han descrito pacientes que presentaban lesiones en forma de placas eritematosas, más o menos induradas, a veces de morfología anular en los muslos o el abdomen que plantearían problemas de diagnóstico diferencial con la entidad que nos ocupa. El aspecto histológico

variaría desde una vasculitis leucocitoclástica con un infiltrado neutrofilico más o menos abundante en las lesiones más precoces, hasta la formación de granulomas en empalizada en las lesiones más evolucionadas¹⁴. Cuando predomina el infiltrado mixto o granulomatoso, el aspecto histológico puede ser similar al del granuloma anular macular. Sin embargo, a diferencia de lo que se observa en la dermatitis granulomatosa intersticial, en el granuloma anular el infiltrado granulomatoso difuso o en empalizada suele localizarse en la dermis reticular alta¹⁶, la mucina es abundante, los núcleos de los histiocitos no son grandes ni pleomórficos, las mitosis de los histiocitos son menos numerosas y raramente se observan neutrófilos y eosinófilos^{14,17,18}.

La dermatitis granulomatosa intersticial relacionada con la administración de fármacos muestra una sintomatología e histopatología similares a las de la dermatitis granulomatosa intersticial asociada a enfermedad sistémica. Todavía no se ha aclarado la distinción entre estas dos situaciones¹⁹⁻²¹. La posible etiología farmacológica se planteó en dos de nuestros pacientes que recibían tratamientos crónicos. Dicha causa parece improbable, ya que las lesiones desaparecieron sin interrumpir el tratamiento farmacológico y, además, en los casos descritos en la literatura médica de reacción granulomatosa intersticial producida por fármacos, es frecuente observar una dermatitis de interfase concomitante, que a veces adopta una morfología liquenoide¹⁹, hallazgos que faltaban en nuestros pacientes.

Ninguno de los casos que presentamos requirió tratamiento sistémico, ya que se trataba de lesiones localizadas y asintomáticas. En tres de ellos pudo comprobarse la curación espontánea de éstas en pocos meses.

El tratamiento de la variante macular no es diferente al que puede plantearse en el resto de tipos de granuloma anular. Puesto que en la mayor parte de casos las lesiones son asintomáticas y poco numerosas, se recomiendan los tratamientos poco agresivos, como los corticoides tópicos o la abstención terapéutica.

Como conclusión, se describen 5 casos de granuloma anular en su forma macular cuyos hallazgos en la microscopia corresponden a la del granuloma anular con patrón difuso o intersticial. El diagnóstico de esta variante es difícil si el clínico y el patólogo no tienen una gran sospecha.

BIBLIOGRAFÍA

- Shimizu H, Harada T, Baba E, Kuramochi M. Perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol* 1985;24:381-3.
- Harpster EF, Mauro T, Barr RJ. Linear granuloma annulare. *J Acad Dermatol* 1989;21:1138-41.
- Vargas-Díez E, Feal-Cortizas C, Fraga J, Fernández-Herrera J, García Díez A. Follicular pustulous granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1998;138:1075-8.
- Mutasim DF, Bridges AG. Patch granuloma annulare: Clinicopathologic study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:417-21.
- Muhlbauer JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:217-30.
- Spencer SA, Fenske NA, Espinoza CG. Granuloma annulare-like eruption due to chronic Epstein-Barr virus infection. *Arch Dermatol* 1988;124:250-5.
- Huerter CJ, Bass J, Bergfeld WF. Perforating granuloma annulare in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Immunohistologic evaluation of the cellular infiltrate. *Arch Dermatol* 1987;123:1217-20.
- Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996;193:364-8.
- Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: Clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:39-47.
- Friedman-Birnbaum R, Ludatscher RM. Comparative ultrastructural study of generalized and localized granuloma annulare. *Am J Dermatopathol* 1986;8:302-8.
- Smith MD, Downie JB, Dicostanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol* 1997;36:326-33.
- Friedman-Birnbaum R, Weltfriend S, Munichor M, Lichting C. A comparative histopathologic study of generalized and localized granuloma annulare. *Am J Dermatopathol* 1989;11:144-8.
- Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: Histopathology and immunopathology. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:28-39.
- Sanguenza OP, Caudell MD, Mengesha YM, Davis LS, Barnes CJ, Griffin JE, et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:251-7.
- Long D, Thiboutot DM, Majeski JT, Vasily DB, Helm KF. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:957-61.
- Aloi F, Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *Am J Dermatopathol* 1999;21:320-3.
- Perrin C, Lacous JP, Castanet J, Michiels JF. Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol* 2001;23:295-8.
- Magro CM, Crowson AN, Schapiro BI. The interstitial granulomatous drug reaction: A distinctive clinical and pathology entity. *J Cut Pathol* 1998;25:72-8.
- Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:892-9.
- Magro CM, Crowson AN. Lichenoid and granulomatous dermatitis. *Int J Dermatol* 2000;39:126-33.
- Goerttler E, Kutzner H, Peter HH. Methotrexate-induced papular eruption in patients with rheumatic diseases: A distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in patients with collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:702-7.