

## CASOS CLÍNICOS

# Eficacia de la dapsona en el granuloma anular diseminado: presentación de un caso y revisión de la literatura

E. Martín-Sáez<sup>a</sup>, M. Fernández-Guarino<sup>a</sup>, R. Carrillo-Gijón<sup>b</sup>, E. Muñoz-Zato<sup>a</sup> y P. Jaén-Olasolo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Resumen.** El granuloma anular es una dermatosis de causa desconocida, habitualmente autorresolutiva, con varias formas clínicas de presentación. Puede asociar prurito o manifestarse de forma asintomática. La variante diseminada de la enfermedad supone el 15% de los casos, y para la mayoría de los autores su duración es mayor y la respuesta al tratamiento peor que en las formas localizadas. Se han propuesto múltiples opciones terapéuticas para esta patología, con resultados muy variables.

Presentamos el caso de una paciente con granuloma anular generalizado que tras varios fracasos terapéuticos inició tratamiento con dapsona, obteniéndose una clara mejoría de la clínica cutánea hasta su total resolución, sin efectos secundarios significativos. Aportamos una revisión de los casos de granuloma anular diseminado tratados con dapsona hallados en la literatura.

**Palabras clave:** granuloma anular diseminado, dapsona, tratamiento.

## EFFICACY OF DAPSONE IN DISSEMINATED GRANULOMA ANNULARE: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

**Abstract.** Granuloma annulare is a dermatosis of unknown cause that is generally self-limiting and has several clinical forms of presentation. It may be associated with pruritus or present asymptotically. The disseminated variant of the disease accounts for 15% of all cases. Most authors consider that the duration of this form is longer and that treatment response is worse than for localized forms. A range of therapeutic options have been tried for this disease with a wide range of outcomes.

We present a patient with disseminated granuloma annulare who started treatment with dapsone after several therapeutic failures. With dapsone therapy, her cutaneous symptoms showed a clear improvement without any relevant side effects. We then review reports in the literature of cases of disseminated granuloma annulare treated with dapsone.

**Key words:** disseminated granuloma annulare, dapsone, treatment.

## Introducción

El granuloma anular (GA) es una dermatosis benigna de causa desconocida que se caracteriza por una inflamación granulomatosa de la dermis y que se manifiesta habitualmente con pápulas de distribución anular. De entre las diferentes variantes, la forma diseminada se presenta en el 15% de los pacientes. Los casos localizados de GA tienden a la autorresolución en meses o pocos años. Sin embargo, hay controversia sobre la evolución de las formas generali-

zadas de la enfermedad. Aunque la mayoría de los autores consideran que presentan una evolución más larga, responde peor a los tratamientos y recidivan con mayor frecuencia que los casos localizados, no hemos encontrado estudios que lo comprueben. El GA diseminado es pruriginoso con más frecuencia que el resto de tipos clínicos. Esta sintomatología, junto con la afectación estética que produce la enfermedad, ha llevado a probar diferentes tratamientos con resultados escasos y, en ocasiones, efectos adversos importantes.

Correspondencia:

Esther Martín Sáez.  
Servicio de Dermatología. Hospital Ramón y Cajal.  
Carretera de Colmenar Viejo, km 9,100.  
28034 Madrid. España.  
jestherichia@yahoo.es

Aceptado el 8 de mayo de 2007.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 72 años, con hipertensión arterial (HTA) y en tratamiento con captopril como único antecedente de interés, que consultó por unas

lesiones pruriginosas en el tronco y en las extremidades que habían ido apareciendo de forma progresiva en los últimos 7 meses. La paciente no refería otra clínica acompañante.

En la exploración física se observaban unas placas eritematosas de bordes irregulares y varios centímetros de diámetro en la cara anterior del tronco, mientras que en su parte posterior y en el tercio proximal de las extremidades presentaba unas pápulas eritemato-violáceas en número elevado, sin componente descamativo, levemente infiltradas y confluentes en algunos puntos (fig. 1).

Se realizó una analítica, incluyendo bioquímica y hemograma, que no reveló hallazgos patológicos, así como una determinación de glucosa plasmática en ayunas que resultó igualmente normal.

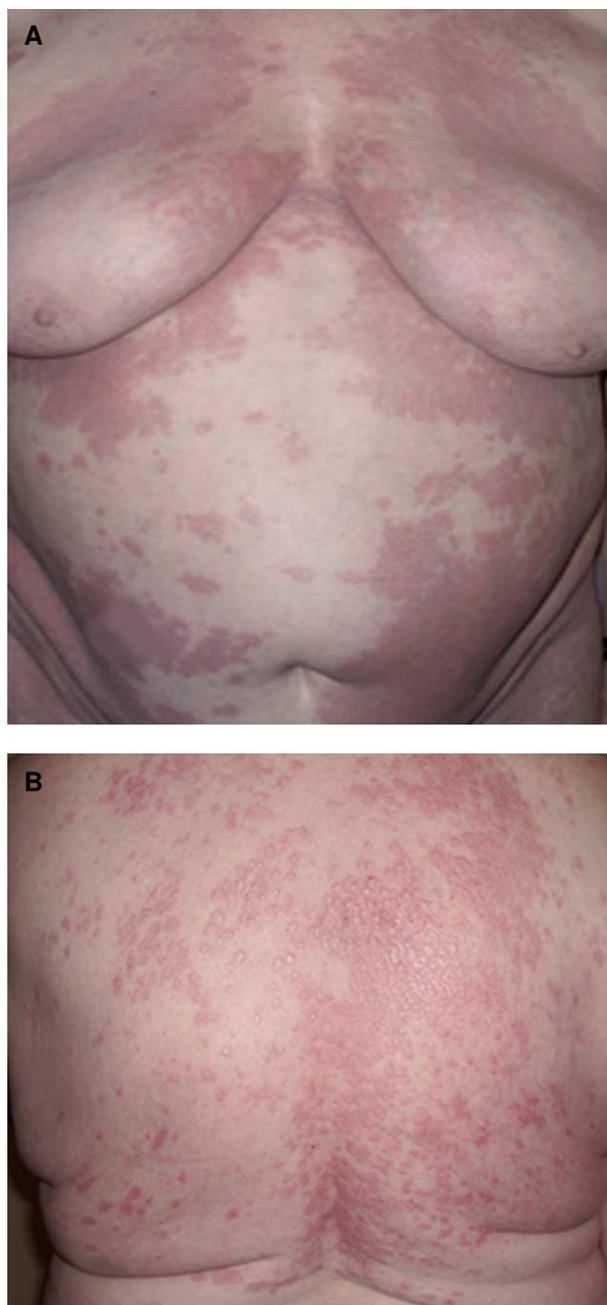
Se practicó una biopsia cutánea en la cual se observó colágeno necrobiótico rodeado de histiocitos dispuestos en empalizada formando los denominados granulomas necrobióticos y un infiltrado perivascular compuesto por linfocitos, todo ello en dermis media. Se realizó una tinción con hierro coloidal que resultó positiva, demostrando la presencia de mucina (fig. 2).

La clínica y la histología nos llevaron al diagnóstico de GA diseminado.

Dado el intenso prurito que refería la paciente se decidió realizar un tratamiento, que resultó ineficaz, incluyendo corticosteroides tópicos durante 8 semanas, corticosteroides orales en dosis de 30 mg al día de prednisona durante 6 meses, 3 sesiones semanales de PUVA-baño durante 3,5 meses e yoduro potásico oral durante 2 meses, que se suspendió por producir a la paciente hipotiroidismo yatrogénico. Tras 13 meses de intentos terapéuticos fallidos iniciamos el tratamiento con dapsona, 100 mg al día (previa determinación de los niveles de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, que resultaron normales). Dos semanas después la paciente refirió una clara disminución del prurito y a los 2 meses ya se observó mejoría cutánea. La clínica fue remitiendo progresivamente, con máculas y manchas marrones como únicas lesiones residuales tras 12 meses con dapsona y ninguna lesión a los 15 meses (fig. 3). Los controles analíticos realizados periódicamente durante el tratamiento resultaron normales y no se observó ningún efecto secundario.

## Discusión

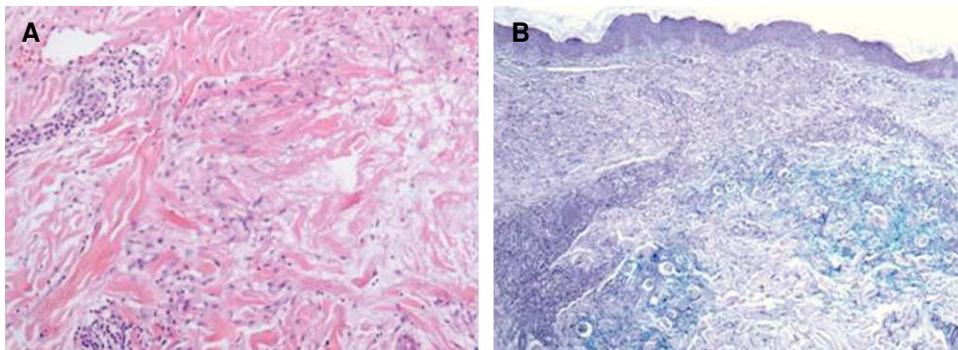
El GA es una dermatosis benigna, generalmente autolimitada, cuya patogenia aún no está aclarada, aunque la mayoría de los autores consideran que se trata de una reacción inmunológica con posible actuación tanto de la inmunidad celular como de los inmunocomplejos. La presencia o no de vasculitis es un tema controvertido. La mayor parte de los casos se consideran idiopáticos, pero se ha descrito la aparición de GA tras picaduras de insectos, fo-



**Figura 1.** A. Placas eritematosas de bordes bien definidos en la cara anterior del tronco. B. Pápulas eritematosas en número elevado en la espalda.

totapia, traumatismos, diversas infecciones y toma de fármacos, entre otros posibles agentes desencadenantes. Es discutida la asociación entre el GA y otras patologías, destacando su relación con la diabetes mellitus, especialmente con el tipo 1.

El GA puede presentar diversas formas clínicas, siendo las más frecuentes la localizada, la generalizada, la subcutánea y la perforante. Se consideran variantes atípicas el GA



**Figura 2.** A. Colágeno necrobiótico rodeado por histiocitos en empalizada. Infiltrado perivascular linfocitario. Hematoxilina-eosina, 100x. B. Abundante mucina en la dermis. Hierro coloidal, 40x.



**Figura 3.** Máculas y manchas hiperpigmentadas residuales tras el tratamiento con dapsona.

**Tabla 1.** Opciones terapéuticas del granuloma anular diseminado

Glucocorticoides sistémicos	Ésteres de ácidos fumáricos
Clorambucilo	Nicotinamida
Ioduro potásico	Niacinamida
Dapsona	Glucocorticoides tópicos
Antipalúdicos	Vitamina E tópica
Ciclosporina	Pentoxifilina
Retinoides sistémicos	Tiroxina
Fototerapia	Inhibidores de la calcineurina tópicos
Dipiridamol	Tratamientos biológicos Infliximab Efalizumab Etanercept

folicular, en parches, la variante lineal y el fibroelastótico de células gigantes, que se ha relacionado con la radiación solar, aunque también se ha descrito en áreas no fotoexpuestas<sup>1</sup>.

El tipo diseminado de GA (GAD) supone el 15 % de todos los casos, excepto en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>2</sup>, en los que es la variante más frecuente. La edad media de aparición es superior a la de las formas localizadas, siendo el 70 % de los individuos mayores de 40 años. Se ha descrito una mayor prevalencia de determinados antígenos de histocompatibi-

lidad (HLA) en estos pacientes que en la población general, como el HLA-Bw35, lo que orienta a una posible predisposición genética a padecer la enfermedad<sup>3</sup>. En cuanto a la clínica, se distinguen dos patrones: placas anulares de varios centímetros de diámetro y pápulas color piel, eritematosas o céreas en número elevado. Suárez et al han presentado un caso de GAD localizado en áreas fotoexpuestas<sup>4</sup>.

Gran parte de los autores manifiestan que el GAD es más duradero y responde peor al tratamiento que la forma localizada, a pesar de lo cual no hemos encontrado ningún estudio que lo compruebe. La decisión de tratar o no a cada paciente debe basarse, fundamentalmente, en la extensión de la enfermedad, la existencia o no de prurito y la afectación psicológica de quien la padece. Se han propuesto múltiples tratamientos para el GAD con resultados muy variables (tabla 1), incluyendo glucocorticoides sistémicos y tópicos, clorambucilo, sulfona, antipalúdicos, ésteres de ácidos fumáricos, fototerapia, retinoides sistémicos, ioduro potásico, tiroxina, dipiridamol, pentoxifilina, defibroti-

**Tabla 2.** Casos de granuloma anular diseminado con respuesta a la dapsona

<i>Autor</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Tiempo de evolución</i>	<i>Tratamientos previos ineficaces</i>	<i>Tiempo con dapsona (meses)</i>	<i>Tiempo sin recidivas (meses)</i>	<i>Efectos secundarios</i>
RH López-Lucio <sup>9</sup>	1	2 a	Varios	3	–	No
DB Czarnecki <sup>10</sup>	1	1 a	–	1	19	No
	2	1 m	–	1	20	No
	3	1 m	–	3	3	Astenia
	4	5 m	–	2	6	No
	5	7 a	–	2	4	No
	6	2 a	–	2	↓ dosis	No
A Steiner <sup>11</sup>	1	6 a	–	1,5	–	No
	2	–	–	2	2	No
	3	8 a	Crioterapia	3,5	–	Cefalea, astenia
	4	1 a	–	0,5	–	Cefalea, astenia
	5	8 a	PUVA terapia	3	3	No
	6	1 a	–	3	–	Astenia
	7	1 a	–	3	2	Cefalea
	8	3 a	–	4,5	–	No
	9	3 a	–	4	4	No
	10	3 a	Corticoides tópicos Retinoides	1	–	Cefalea, astenia
N Saied <sup>12</sup>	1	2 m	No	1,5	18	No
	2	1,5 m	Corticoides tópicos	1	↓ dosis	

a: años; m: meses; –: no aportan datos al respecto; ↓: disminuyendo.

Tiempo de evolución: duración del granuloma anular diseminado antes de iniciar el tratamiento con dapsona.

de, niacinamida, nicotinamida, vitamina E tópica y más recientemente inmunomoduladores tópicos<sup>5</sup> y tratamientos biológicos<sup>6-8</sup>.

Aunque la mayoría de los autores proponen la dapsona como una de las opciones terapéuticas para el GAD, hay pocas series descritas. De los casos publicados con buena respuesta al fármaco, gran parte mejoraron tras 4-12 semanas de tratamiento y en un alto porcentaje se mantuvieron sin recidivas meses después de suspender la dapsona (tabla 2). La dosis recomendada por casi todos los autores es de 100 mg al día, posología que también nosotros consideramos adecuada.

Hemos encontrado pocos casos en la literatura de GAD sin respuesta a la dapsona, la mayor parte de los cuales tampoco mejoraron con otros tratamientos<sup>13</sup>. También son escasas las citas de pacientes a los que hubo que suspender dicho fármaco por sus efectos secundarios, incluyendo desde cefalea o astenia hasta otros de mayor gravedad como agranulocitosis<sup>14</sup> o anemia aplásica<sup>15</sup>.

La dapsona es una sulfona con numerosas indicaciones dermatológicas. Su mecanismo de acción es por efecto antiinflamatorio, aunque aún se desconocen las vías por las que actúa. Entre sus principales reacciones adversas destacan la anemia hemolítica y la metahemoglobinemia. Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar, mediante un estudio analítico, la existencia de discrasias sanguíneas, alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, embarazo y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o de ácido fólico. También durante el tratamiento se han de realizar análisis de sangre y orina, semanalmente el primer mes y mensuales con posterioridad.

En conclusión, hemos presentado el caso de una paciente con GAD que tras varios fracasos terapéuticos presentó mejoría y una posterior resolución del cuadro cutáneo al tratarse con dapsona, manteniendo el aclaramiento varios meses después de suspender la terapia. Aunque no podemos descartar que la desaparición de las lesiones se deba a la propia evolución de la enfermedad, la clara mejoría de la

clínica cutánea y del prurito nada más iniciar el tratamiento nos hace pensar en el fármaco como causante de la remisión. Igualmente hemos aportado una revisión de los casos de GAD tratados con dapsona encontrados en la literatura; aunque éstos son escasos y, dada nuestra experiencia, proponemos esta opción terapéutica como una alternativa eficaz.

#### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Campos-Muñoz L, Díaz-Díaz RM, Quesada-Cortes A, Hernández-Cano N, Martín-Díaz MA, Regojo-Zapata RM, et al. Granuloma elastolítico anular de células gigantes: a propósito de un caso localizado en áreas no fotoexpuestas. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:533-5.
2. Calista D, Landi G. Disseminated granuloma annulare in acquired immunodeficiency syndrome: case report and review of the literature. *Cutis.* 1995;55:158-60.
3. Friedman-Birnbaum R, Haim S, Gideone O, Barzilai A. Histocompatibility antigens in granuloma annulare. Comparative study of the generalized and localized types. *Br J Dermatol.* 1978;98:425-8.
4. Suárez O, Pérez-Pérez L, Pereiro MM, Peteiro García C, Toribio J. Granuloma anular diseminado localizado en zonas fotoexpuestas. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:448-50.
5. Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2004;150:1042-3.
6. Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol.* 2005;152:552-5.
7. Goffe BS. Disseminated granuloma annulare resolved with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol.* 2004;140:1287-8.
8. Shuparck J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol.* 2006;142(3):394-5.
9. López-Lucio RH, Torres Álvarez B, Castanedo Cáceres JP, Moscada González B. Granuloma anular diseminado tratado con sulfona. Informe de un caso. *Rev Mex.* 2003;46:277-9.
10. Czarnecki DB, Gin D. The response of generalized granuloma annulare to dapsone. *Acta Derm Venereol.* 1986;66:82-4.
11. Steiner A, Pehamberger H. Sulfone treatment of granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:1004-8.
12. Saied N, Schwartz RA, Estes SA. Treatment of generalized granuloma annulare with dapsone. *Arch Dermatol.* 1980;116:1345-46.
13. Khatri ML, Shafi M, Sen NK. Generalized granuloma annulare. *Ind J Dermatol Venereol Leprol.* 1995;61:367-8.
14. Potter MN, Yates P, Slade R, Kennedy CT. Agranulocytosis caused by dapsone therapy for granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:87-8.
15. Borrás-Blasco J, Conesa-García V. Pure red cell aplasia associated with dapsone therapy. *Ann of Pharmacother.* 2005;39(6):1137-8.