

Granuloma anular en pacientes pediátricos

Verónica Narváez¹, María Elisa Vega², María del Mar Sáez de Ocariz³, Margarita Castillo², Luciano Domínguez².
¹ Hospital Ángeles del Pedregal, México DF, México. ² Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México DF, México. ³ Instituto Nacional de Pediatría, México DF, México.

Dermatol Pediatr Lat 2005; 3(2): 117-122.

Resumen

El granuloma anular es una enfermedad inflamatoria autolimitada de causa desconocida.

Objetivo: Determinar la frecuencia de granuloma anular en pacientes pediátricos y sus características clínicas e histopatológicas.

Material y métodos. Estudio transversal retrospectivo de los casos con diagnóstico histopatológico de granuloma anular del Servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes menores de 18 años. La información fue analizada mediante estadística descriptiva.

Resultados: Se estudió 16 pacientes con diagnóstico de granuloma anular. La edad media de presentación fue de 6.5 años y el tiempo medio de evolución al momento de la consulta fue 9.7 meses. La forma de presentación más frecuente fue la localizada en nueve casos (56.3%), mientras que de la forma diseminada se encontró siete casos (43.7%). En la histopatología, la forma de empalizada clásica se encontró en la mitad de los pacientes, en el resto se encontró un patrón intersticial. En cuanto al tratamiento, cuatro pacientes tuvieron resolución espontánea después de la biopsia, dos tuvieron respuesta parcial con emolientes, se observó resolución en dos pacientes en los que se utilizó agua destilada intralesional, dos tuvieron buena respuesta con esteroides tópicos y finalmente dos utilizaron queratolíticos sin cambios.

Conclusión: Es importante pensar en el diagnóstico de granuloma anular y determinar si la presentación pediátrica se relaciona con enfermedades sistémicas diferentes de las que se presentan en la edad adulta y si es necesaria la realización de estudios especiales de laboratorio.

Palabras clave: Granuloma anular; Infancia; Histopatología; Tratamiento.

Abstract

Granuloma annulare is a self-limited inflammatory disease of unknown etiology.

Objective: To determine the frequency, clinical presentation and histopathology of granuloma annulare in pediatric patients.

Materials and Methods: A cross-sectional retrospective review of cases with histopathological diagnosis of granuloma annulare was conducted at Department of Dermatology of the Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, México. The review included patients less than 18 years of age.

Results: We studied 16 patients with granuloma annulare. Mean age at presentation was 6.5 years and mean time of evolution when the biopsy was taken was 9.7 months. The most frequent types of presentation were the localized form in 9 (56.3%) patients and the disseminated form in 7 (43.7%). On histopathology, the classic palisading granuloma was found in half of the cases, while the other half had the interstitial

*Correspondencia:
Dra. María Elisa Vega Memije
Jefe de Dermatopatología del
Servicio de Dermatología,
Hospital General Dr. Manuel
Gea González
Calzada de Tlalpan 4800,
Toriello – Guerra. México DF,
México.
Recibido: 14/08/2005
Aceptado: 18/08/2005*

pattern. Four patients had spontaneous resolution after biopsy; two patients had a partial response with emollients. Two patients had resolution after intralesional injection of distilled water; two responded favorably to topical steroids. Two patients used keratolytic agents without changes.

Conclusions: It is important to consider the diagnosis of granuloma annulare and determine if the pediatric presentation is associated with systemic disorders different from those seen in adults.

Key words: Granuloma annular; Childhood; Histopathology; Treatment.

Introducción

El granuloma anular (GA) es una entidad inflamatoria, de etiología desconocida, autolimitada, que se caracteriza por nódulos y placas anulares con periferia elevada y centro deprimido, del color de la piel o ligeramente eritematosas. Generalmente lo encontramos en manos, pies, muñecas y tobillos; sin embargo, puede aparecer en cualquier región. A pesar de ser generalmente asintomático, algunos pacientes refieren prurito leve. Es más frecuente en el sexo femenino con relación 3:1 predominando en niños y adultos jóvenes. Dentro de las formas clínicas encontramos la localizada o clásica, la generalizada, la perforante y la subcutánea¹.

Se han señalado entre los factores desencadenantes la aplicación de vacunas, piquetes de insecto, intradermorreacciones, dermatitis por contacto al níquel, exposición solar, parasitosis intestinales e infecciones por Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana, herpes zoster, entre otros¹⁻³. Se piensa que puede ser resultado de vasculitis, necrobiosis secundaria a trauma, activación de monocitos, linfocitos T, de células de Langerhans o a un fenómeno de hipersensibilidad tipo IV^{1,4,5}. Incluso hay quienes consideran que existe un fenómeno tipo Koebner².

Una de las hipótesis en relación a su fisiopatología señala a los queratinocitos, células de Langerhans y melanocitos como responsables de esta entidad al liberar citoquinas que estimulan células inflamatorias, lo que iniciaría el depósito de proteínas de la matriz extracelular aumentando la expresión de colágena tipo I⁶, metaloproteinasas de la matriz por macrófagos y fibroblastos, degeneración focal de

fibras elásticas y fagocitosis de material elástico por células gigantes^{7,8}.

A nivel histopatológico, el GA es el representante de los granulomas en empalizada, ya que se encuentra degeneración incompleta de la colágena con depósito de mucina rodeada por monocitos e histiocitos que se disponen en empalizada, ocasionalmente células gigantes y fibroblastos. Se ha reportado degeneración focal de fibras elásticas y elastofagocitosis. En ocasiones puede haber un infiltrado neutrofílico, polvo nuclear y vasculitis con áreas de necrobiosis o un infiltrado granulomatoso simulando sarcoidosis. Raras veces la necrobiosis y el infiltrado son difusos, lo que se refiere como intersticial, infiltrativo o incompleto. Generalmente la infiltración linfocítica es perivascular cercana al área de necrobiosis. Hay predominio de linfocitos T colaboradores CD4+ y CD3+, excepto en las células que conforman la empalizada en donde predominan los linfocitos T CD8+. Así mismo, se ha encontrado niveles elevados de metaloproteinasas^{1,9-14}.

El diagnóstico se realiza por el cuadro clínico y su correlación histopatológica. Se puede realizar exámenes de laboratorio como biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, proteína C reactiva, antiestreptolisinas y radiografías, pero en general son de poca ayuda. Por la asociación entre GA y anomalías en la glicemia, en las formas generalizada y localizada, se recomienda la realización de glicemia en ayunas. Dentro de los diagnósticos diferenciales se incluyen la tiña del cuerpo, sarcoidosis, pitiriasis rosada, eritema anular centrifugo y eritema marginado⁴.

Hasta un 50% de los pacientes con la forma localizada pueden presentar resolución espontánea en 2 años, a diferencia de la forma generalizada en donde ésta es más rara y en caso de existir no será en menos de 3 a 4 años⁵.

Hasta el momento hay pocos reportes en cuanto a las características clínicas, evolución, tratamiento y asociaciones de esta entidad en pacientes en edad pediátrica. El objetivo del presente estudio es determinar la frecuencia de GA en pacientes pediátricos y las características clínicas e histopatológicas de los mismos, así como identificar si existe relación entre esta entidad y alteraciones sistémicas en la edad pediátrica.

Material y métodos

La presente es una investigación transversal retrospectiva, en la cual se revisaron los archivos de Dermatopatología del Servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México. Fueron incluidos en el estudio todos los casos con diagnóstico histopatológico de GA de enero de 1978 a diciembre de 2003. A través de los archivos del Departamento de Dermatopatología se obtuvo 20 188 biopsias de las cuales 97 (0.48%) correspondían al diagnóstico de granuloma anular; de éstas 20 correspondían a la edad pediátrica, pero se incluyeron en el estudio 16 ya que el resto no contaba con expedientes completos. De los expedientes clínicos se obtuvo la siguiente información: características clínicas de las lesiones, tiempo de evolución y tratamiento empleado. La información fue analizada mediante estadística descriptiva.

Resultados

De los 16 casos de GA en población pediátrica, diez (62.5%) correspondieron a pacientes del sexo femenino, estableciéndose una relación mujer:varón de 1.6:1. La edad promedio de aparición fue 6.5 años (rango de 2 a 17 años, con una desviación estándar 10.6). La

evolución de las lesiones al momento de la biopsia fue en promedio de 9.7 meses (rango de 5 días a 18 meses, desviación estándar 12.6 meses).

La presentación clínica correspondió a la forma localizada en nueve pacientes (56.25%) y a la diseminada en siete (43.75%). No se encontró casos de granuloma anular perforante o nodular en nuestros pacientes. De los casos de presentación localizada, la ubicación más frecuente fue el pie en cuatro pacientes (44.4%), seguido de la mano en tres (33.3% - figura 1) y dos en antebrazo y pierna (22.2%). En relación a los siete casos diseminados, en seis se presentó localización en mano, las localizaciones en glúteo, muslo, pierna, pie y tronco se presentaron en dos casos cada una, y las localizaciones en brazo, antebrazo, codo, rodilla, piel cabelluda y axila en un caso cada una (tabla 1).

Tabla 1. Presentación clínica de los casos reportados.

Sexo	Edad	Evolución (meses)	Localización
M	5	12	Pie
F	3	12	Dorso de mano
F	15	3	Mano
M	10	18	Manos
F	10	10	Glúteo, muslos, pie, antebrazo, mano
F	3	12	Pie
M	3	1	Rodillas, muslo, mano, piel cabelluda
F	5	12	Pretibial
F	6	12	Pie
F	4	6	Brazo, mano, tronco, glúteo
M	17	0.1	Antebrazo
M	5	24	Mano
F	3	8	Pierna
M	6	12	Pie
F	7	6	Mano, codo, pierna
F	2	8	Tronco, axila, mano, pie

M= Masculino; F= Femenino



Fig. 1. Granuloma anular en muñeca izquierda.

A nivel histológico se encontró la típica imagen de histiocitos dispuestos en empalizada rodeando áreas de colágena degenerada en 8 de nuestros pacientes (50%) (figura 2). El resto de los casos correspondió a un patrón intersticial con necrobiosis incompleta (50%), y no encontramos presencia de granulomas de tipo sarcoides. Los tratamientos utilizados fueron diversos. En

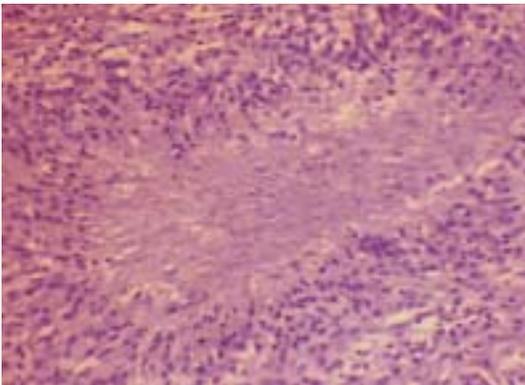


Fig. 2. Imagen clásica de granuloma en empalizada con degeneración de colágena. HE 100X.

cuatro pacientes las lesiones resolvieron después de la toma de la biopsia; cuatro pacientes utilizaron cremas inertes, de los cuales solamente dos tuvieron mejoría parcial y no se obtuvo cambios en los otros dos. En tres pacientes se utilizó 0.5 ml de agua destilada inyectable, obteniéndose resolución en dos casos, en el otro caso no se encontró cambios. En tres pacientes se utilizó esteroide tópico obteniéndose buena respuesta en dos de ellos. Finalmente, en dos pacientes se prescribió queratolíticos sin obtenerse cambios (tabla 2).

Tabla 2. Tratamientos empleados y respuesta terapéutica.

Tratamiento	Respuesta favorable	Sin respuesta
Biopsia	4	0
Cremas inertes	2	2
Agua destilada	2	1
Esteroides tópicos	2	1
Queratolíticos	0	2

En esta serie no encontramos relación entre GA y enfermedades sistémicas.

Discusión

La frecuencia de GA en nuestro Servicio de Dermatología es de un caso por cada 208 biopsias, lo cual se corresponde con otras series publicadas en la literatura. De estos casos, solo el 16.4% correspondía a edades pediátricas, con predominio en el sexo femenino.

La forma localizada fue la más frecuentemente encontrada en nuestros casos (56.3%), siendo un porcentaje menor al reportado en la literatura, donde representa hasta el 75%, lo que creemos se debe a que la mayoría de los expedientes excluidos del estudio presentaban dicha localización. Esta forma de presentación generalmente aparece formando placas con uno o varios nódulos eritemato-violáceos, de 1 a 5mm de diámetro, de bordes elevados con un rango de 1 a 5cm, y pueden presentarse aislados o unidos, siendo el sitio más afectado las extremidades inferiores⁵; lo cual corroboramos en nuestra serie, mientras que las palmas, piel cabelluda y regiones plantares se encuentran respetadas.

La forma generalizada presenta 10 ó más lesiones, siendo la localización en tronco la más frecuente. También puede presentarse en cuello y codos, y es poco frecuente encontrar lesiones en cara, región palmoplantar y mucosas. Se ha identificado dos picos de presentación, uno en mayores de 40 años, que se relaciona a un peor pronóstico, y otro en menores de 10 años. Los pacientes con esta forma clínica presentan con frecuencia HLA-B35 y A29. Se ha

referido que la forma generalizada en adultos se asocia con hiperlipidemias y diabetes mellitus (DM), no corroborándose esta asociación en niños. En pacientes pediátricos no parece confirmarse el predominio por el sexo femenino que se identifica en adultos^{3,4}.

La forma subcutánea puede encontrarse en extremidades inferiores, manos y piel cabelluda, se halla constituida por lesiones nodulares y se ha relacionado a diabetes insulino dependiente. No encontramos ningún caso correspondiente a la forma nodular subcutánea, la cual se ha reportado en otras series en la edad pediátrica¹¹. En diversas ocasiones esta forma de presentación no se diagnostica clínicamente por lo que es difícil contar con su incidencia real.

A pesar de que el diagnóstico de GA es clínico, es necesario realizar la biopsia para corroborar el diagnóstico. La mitad de nuestros casos presentó una imagen histológica en empalizada, la cual ha sido descrita como una de las presentaciones más frecuentes, el resto de los casos presentó un patrón intersticial, lo que corresponde a las formas de presentación en otras series¹³⁻¹⁵.

El GA se ha relacionado sobretodo en adultos a neoplasias de tipo pulmonar, próstata, cervical, de mama, DM, procesos linfoproliferativos, micosis fungoides y enfermedad de Hodgkin¹⁶⁻¹⁹. Hasta el 60% de los pacientes puede tener complejos inmunes circulantes o tiroiditis^{20,21}, entre otros. En niños se ha relacionado con dermatitis atópica e histiocitosis de células de Langerhans^{21,22}. Las asociaciones patológicas del GA son raras en edad pediátrica, y en nuestra serie no encontramos ninguna enfermedad asociada.

En cuanto al tratamiento, no existe uno específico. Muchos autores reportan mejoría al utilizar estímulos físicos como luz ultravioleta y estímulos traumáticos como efectuar biopsia por sacabocado, los cuales podrían ser suficientes para alterar la respuesta celular; sin embargo, no se encuentra bien establecido porqué unas lesiones resuelven con el proce-

dimiento quirúrgico y otras no²³. Otros tratamientos utilizados han sido los esteroides tópicos e intralesionales, cloroquina, cloram-bucil, pentoxifilina, yoduro de potasio, vitamina D, 5-fluoracilo, PUVA, dapsona, antralina, peróxido de benzoílo, ácido retinoico, isotretinoína, metotrexato, criocirugía, inyecciones intralesionales con agua destilada y xilocaina; no habiéndose encontrado ventajas de uno sobre otro^{7,12,24,25}. Al igual que en nuestros hallazgos, no se ha podido encontrar un resultado completamente satisfactorio.

A pesar que el GA es una entidad poco frecuente, es necesario tenerla en cuenta en la consulta pediátrica y hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades anulares, como la tiña del cuerpo, nódulos reumatoideos, el eritema anular y la urticaria anular^{11,4}, para evitar de esa manera tratamientos inadecuados como el uso de antimicóticos. Aún se requieren más estudios para establecer su fisiopatogenia y de esta manera determinar las mejores opciones terapéuticas. Finalmente, es necesario conocer si en realidad el granuloma anular en la infancia tiene asociaciones patológicas ocultas y diferentes a las del adulto, y poder definir que estudios de laboratorio y gabinete son necesarios en este grupo de edad para corroborarlas.

Referencias bibliográficas

1. Smith D, Downie J, Dicostanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1997;36:326-33.
2. Baykal C, Özkaya-Bayazit E, Kay Maz R. Granuloma annulare possibly triggered by antitetanus vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:516-8.
3. Leiro V, Bermejo A, Olivares L. Granuloma anular asociado al VIH. *Rev Argen Dermatol*. 2000;6(1):45-8.
4. Hsu S, Le E, Khoshevis M. Differential diagnosis of annular lesions. *Am Fam Physician*. 2001;64:289-96.
5. Fang K, Lawry M, Haas A. Papules on the hands. *Arch Dermatol*. 2001;137(12):1647-52.
6. Tasanen K, Hämäläinen E, Palatsi R, Oikarinen A. Quantification of Proa1(1) collagen mRNA in skin biopsy specimens: Levels of transcription in normal skin and in granuloma annulare. *J Invest Dermatol*. 1996;107:314-7.
7. Levin N, Patterson J, Yao L. Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:426-9.

8. Adams B, Mutasium D. Colocalization of granuloma annulare and mid-dermal elastolysis. *J Am Acad of Dermatology*. 2003;48(2):S25-S27.
9. Jackson M, Pratt L. Asymptomatic papules on a child. *Arch Dermatol*. 2001;137(12):1647-52.
10. Lucky A, Prose N, White W. Papular umbilicated granuloma annulare. A report of four pediatric cases. *Arch Dermatol*. 1992;128(10):1375-8.
11. Grogg K, Nascimento A. Subcutaneous granuloma annulare in childhood: Clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics*. 2001;107(3):81-4.
12. Kerker BJ, Huang C, Morison WL. Photochemotherapy of generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1990;126:359-61.
13. Lynch J, Barret T. Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part 1- the "blue" granulomas. *J Cutan Pathol*. 2004;31:353-61.
14. Grilli R, Requena L. Granulomas en empalizada: revisión histopatológica. *Piel*. 1998;13:293-307.
15. Mutasim D, Bridges A. Patch granuloma annulare: Clinicopathologic study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:417-21.
16. Fullen D, Jacobson S, Valdez R, Novice F, Lowe L. Granuloma annulare-like infiltrates with concomitant cutaneous involvement by B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Report of a case. *Am J Dermatopathol*. 2003;25(1):57-61.
17. Schwartz R, Hansen R, Lynch P. Hodgkin's Disease and granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1981;117:185-6.
18. Barksdale S, Perniciaro C, Halling K, Strickler J. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: Clinicopathologic study in thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(1):42-7.
19. Akyol M, Killcarslan H, Göze F. Granuloma annulare associated with prostate carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venérol*. 2003;17:464-5.
20. Vazquez-Lopez F, Pereiro M, Manjón J. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):517-20.
21. Vazquez-Lopez F, Gonzalez-Lopez M, Raya-Aguado C, Perez-Oliva N. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: A new case report. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(5):943-5.
22. Quezada-Ramírez M, Alvarez-Franco M, Laterza A. Granuloma anular profundo de la piel cabelluda en pacientes pediátricos. *Dermatología Rev Mex*. 1992;37(1):41-3.
23. Jaimovich L. Tratamiento del granuloma anular. *Med Cut*. 1992;20:133-6.
24. Buendía-Eisman A. Generalized annular granuloma: response to isotretinoin. *Int J Dermatol*. 2003;42:321-2.
25. Blume-Peytavi U, Zouboulis Ch, Jacobi H, Scholz A, Bisson S, Orfanos CE. Successful outcome of cryosurgery in patients with granuloma annulare. *Br J Dermatol*. 1994;130:494-7.