

GRANULOMA ANULAR

Estudio de 59 casos. Revisión del tema

Díazgranados Cuenca, Lucy Rosa
Correa Londoño, Luis Alfonso,
Jaramillo Jaramillo, Diego

RESUMEN

El Granuloma Anular es una enfermedad inflamatoria benigna de la piel caracterizada por la presencia de una reacción granulomatosa e histiocítica alrededor de un foco de colágeno alterado. Aunque se han postulado diferentes etiologías su causa sigue siendo desconocida. Se revisaron 59 casos de Granuloma Anular estudiados en el Laboratorio de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia entre 1976 y 1994. Se analizó su presentación clínica, tiempo de evolución, localización anatómica, distribución por edad y sexo y características histopatológicas.

Los hallazgos confirman la evidencia de que es una enfermedad que afecta predominantemente a niños y adultos jóvenes; localizada especialmente en las extremidades, más frecuente en mujeres que en hombres con un tiempo de evolución variable principalmente entre 1 - 5 años (en este estudio) y que la forma localizada es el tipo más común.

Microscópicamente el hallazgo más constante fue la presencia de focos únicos o múltiples de colágeno necrobiótico sin empalizada periférica, sólo con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos en colecciones pequeñas, intersticiales, subepidérmicas o entremezclados con el colágeno degenerado en los cuales, de no haber sido por una adecuada correlación clínico-patológica, el diagnóstico de esta entidad hubiera sido difícil. Sólo 3 casos presentaron el cuadro clásico de granuloma con empalizada.

Aunque fue imposible conocer la evolución final de cada paciente, esta revisión es importante porque nos muestra algo de las características clínicas e histopatológicas de presentación más frecuente de dicha entidad en nuestro medio.

Lucy Rosa Díazgranados Cuenca, Residente III año de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.
Luis Alfonso Correa Londoño, Patólogo Universidad de Antioquia, Profesor de Dermatopatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.
Diego Jaramillo Jaramillo, Dermatólogo Universidad de Antioquia, Jefe de la Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Palabras clave: Granuloma Anular, Necrobiosis del colágeno, Granuloma en empalizada.

INTRODUCCION

El Granuloma Anular (G.A) es una dermatosis autolimitada, de causa desconocida, caracterizada por un proceso destructivo focal del colágeno en la dermis, el cual estimula una respuesta granulomatosa e histiocítica que con frecuencia adopta una configuración anular.^{1,2,7,14,15}

Aunque puede presentarse a cualquier edad, el Granuloma Anular es predominantemente una enfermedad de niños y adultos jóvenes.^{1,2} Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres en una relación de 2:1.

Han sido postuladas causas de tipo infecciosas, principalmente las virales tales como infecciones por Epstein-Barr, HIV y herpes zóster, metabólicas; su asociación con la diabetes mellitus aún es motivo de controversia; hereditarias en al menos algunos casos y otras que incluyen exposición solar, picadura de insectos, trauma, terapia con PUVA, anticuerpos anti-tiroideos y drogas.^{1,2,14,15}

Ultimamente se le ha dado gran importancia al probable origen inmunológico de esta entidad, y se cree que la vasculitis y la inmunidad celular juegan un papel importante en la patogénesis del Granuloma Anular; aunque la mayoría de los autores han reportado cambios necrotizantes en la pared de los vasos sugiriendo vasculitis, es infrecuente una obvia vasculitis leucocitoclástica.^{1,2,7}

Existen varios tipos clínicos: el localizado, que es el tipo más común, situado en un 80% de los casos en las extremidades y puede presentar resolución espontánea;^{1,2,7} la forma generalizada constituye el 15% de los casos de Granuloma Anular, puede afectar cualquier área del cuerpo y a diferencia del anterior, tiene una edad más tardía de presentación, un curso prolongado de las lesiones y una pobre respuesta al tratamiento (1,2,7,14). El Granuloma Anular perforante es una variante clínico-patológica distintiva caracterizada por umbilicación central de las lesiones representando la perforación; en un 30% se ha encontrado asociado a diabetes mellitus (1,2,7,8) y el Granuloma Anular subcutáneo llamado también nódulo seudorreumatoideo debido a sus similitudes clínicas e histológicas.^{1,2,12}

Los hallazgos clínicos se caracterizan por la presencia de máculas, pápulas o nódulos, cuya coloración varía de piel amarilla o parda a eritemato-violácea, las cuales pueden adoptar un patrón anular o no anular como una erupción distribuida simétricamente en el cuerpo.^{7,14}

La presentación histológica se caracteriza por áreas completas o incompletas de colágeno necrobiótico localizadas en la dermis superior y media con zonas de colágeno normal interpuesto entre ellas.

Alrededor de estas zonas de colágeno degenerado, hay histiocitos, fibroblastos, plasmocitos y en un 13% de los casos células gigantes multinucleadas; éstas células se disponen en forma de empalizada.^{7,14}

En un 69% de los casos los haces de fibras colágenas están separados por un material mucinoso basófilo, granular o fibrilar que es hierro coloidal, alcian blue o azul de toluidino positivos.

Los vasos sanguíneos presentan infiltrado mononuclear perivascular asociado a hiperplasia endotelial y engrosamiento de su pared, sin cambios relacionados con una vasculitis leucocitoclástica.^{2,7,14}

En la forma perforante, además de la anterior, el colágeno alterado puede ser observado perforando la superficie a través de una epidermis ulcerada.^{7,8}

En la variante subcutánea, los focos de necrobiosis son más grandes y están localizados en la dermis profunda o pánículo adiposo, lo que hace en muchas ocasiones difícil el diagnóstico diferencial con nódulos reumatoideos.^{5,12}

Un gran número de entidades clínicas pueden ser confundidas con las formas localizada y generalizada de Granuloma Anular; entre éstas las más importantes son: El Granuloma Anular elastolítico de células gigantes, en el cual histológicamente se distinguen tres zonas: una periférica con grados variables de elastolisis solar, un anillo con células inflamatorias mononucleares, cuerpos esteroideos y células gigantes y una zona central de colágeno denso desprovisto de fibras elásticas. No hay empalizada como tampoco degeneración necrobiótica del colágeno.

El granuloma multiforme, un trastorno dermatológico solamente descrito en países de África, Indonesia e India, histológicamente caracterizado por una reacción crónica granulomatosa y en el centro de ella grados variables de colágeno necrobiótico.¹³ Aún no ha sido establecida la naturaleza exacta de esta lesión.

La necrobiosis lipoidica diabetorum, en la cual se observan áreas de necrobiosis del colágeno difusamente esparcidas, de límites y con empalizada mal definidas, que compromete toda la dermis; se observan histiocitos, células inflamatorias y gigantes multinucleadas con rasgos tuberculoideos y sarcoides entremezclados con la necrosis. Los cambios vasculares son más prominentes con engrosamiento de la pared vascular y cambios oclusivos. No existe colágeno normal interpuesto, como tampoco material mucinoso entre los haces de fibras colágenas. Las coloraciones para grasa (oil red) en cortes congelados y las tinciones para fosfatasa alcalina, pueden ayudar a aclarar muchas veces el diagnóstico.^{1,2}

En el Granuloma Anular perforante debemos recordar otras entidades que pueden presentar eliminación transepidermica del colágeno, tales como:

Los desórdenes perforantes primarios, calcinosis, liquen nítidos, condrodermatitis nodular crónica, pseudoxantoma elástico perforante, entre otras.

En la forma subcutánea el diagnóstico diferencial más importante es con los nódulos reumatoideos en los que muchas veces los hallazgos clínicos, tales como antecedentes de enfermedad reumatoidea, artritis y determinación sérica de factor reumatoideo, pueden ayudar al diagnóstico definitivo.¹²

En cuanto al tratamiento, han sido empleadas numerosas modalidades sin beneficio definitivo, sobre todo en el Granuloma Anular generalizado, cuyos esfuerzos han sido infructuosos. Han sido empleados esteroideos sistémicos e intralesionales, criocirugía, PUVA, vitamina E tópica, dapsona, isotretinoína, cloroquina, niacinamida y potasio yódico en estudios no controlados.^{6,10,14}

Se han usado también el clorambucil y otros agentes alquilantes, los cuales debido a sus efectos tóxicos deben ser utilizados con cautela en formas graves y resistentes a tratamiento de Granuloma Anular generalizado.¹⁴

La pentoxifilina, la cual se ofrece como una alternativa efectiva y bien tolerada en el manejo de Granuloma Anular, ha mostrado resultados promisorios.

La ciclosporina es una droga altamente efectiva, ya que suprime la inmunidad mediada por células y las reacciones inflamatorias crónicas.⁹

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron 59 casos de Granuloma Anular estudiados en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl durante los años 1976 - 1994. Se investigó la edad, el sexo de los pacientes, tiempo de evolución de la lesión desde el inicio hasta el momento de la biopsia, tipo y características clínicas e histopatológicas; estos datos fueron obtenidos del archivo de la Sección de Dermatología. Además se revisaron todos los cortes histológicos analizándose el tipo y número de focos de necrobiosis del colágeno, presencia de empalizada, clase de células inflamatorias, presencia de reacción granulomatosa asociado o no a células gigantes multinucleadas, cambios vasculares, extravasación de eritrocitos y coloraciones especiales de histoquímica.

RESULTADOS

De los 59 casos, 79,6% eran mujeres y 20,3% eran hombres de los cuales 52,9% eran menores de 20 años de edad, siendo el 37,2% menores de 9 años. Dentro de los grupos de edad restantes no hubo diferencias significativas (Tabla 1).

De acuerdo con los tipos clínicos, la distribución fue la siguiente: 66,1% localizado; 30,5% generalizado y 6,7% perforante. No hubo en el estudio ningún tipo subcutáneo (Tabla 2).

Tabla No. 1. Distribución del granuloma anular por grupos coetáneos según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific.	Localizado		Generalizado		Perforante		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Edad								
0-9	15	25.4	5	8.4	2	3.3	22	37.2
10-19	5	8.4	2	3.3	2	3.3	9	15.2
20-29	5	8.4	1	1.6	0	0	6	10.1
30-39	6	10.1	3	5	0	0	9	15.2
40-49	3	5	0	0	0	0	3	5
50-59	2	3.3	2	3.3	0	0	4	7
60->60	3	5	3	5	0	0	6	10.1
Total	39	66.1	16	26.76	4	6.6	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Tabla No. 2. Distribución por sexo del granuloma anular según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific.	Hombre		Mujer		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sexo						
Localizado	7	12	32	54.2	39	66
Generalizado	3	5	13	22	16	27
Perforante	2	3.3	2	3.3	4	7
Total	12	20.3	47	79.7	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Para los tres tipos el sitio anatómico principalmente comprometido fueron las extremidades; 57,7% para el localizado, más frecuente en manos, dedos y pies; 16,9% para el generalizado y 5% para el perforante (Tabla 3)

La mayoría de los casos tuvieron evolución entre 1 y 5 años, independiente del tipo clínico, encontrándose en 95,5% del total de los casos con una evolución menor de 6 años (Tabla 4).

En cuanto a los hallazgos patológicos, el más constante fue la presencia de focos únicos o múltiples de colágeno necrobiótico sin empalizada, sólo con infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, plasmocitos en colecciones pequeñas intersticiales, subepidérmicos o entremezclados con el colágeno degenerado.

Sólo tres casos (uno de ellos perforante y los otros dos localizados) presentaron el cuadro clásico de granuloma con empalizada.

Además en 17 (28,8%) de los casos se observó reacción granulomatosa asociada a células gigantes multinucleadas; estos tuvieron coloraciones adicionales de ZN y metenamina para descartar otras patologías, las cuales fueron negativas en todos los casos.

En la mayoría de los casos se encontró hiperplasia endotelial de los vasos sanguíneos, con engrosamiento de su pared e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular sin cambios fibrinoides, oclusivos ni leucocitoclastia.

En seis (10%) se observaron focos de extravasación eritrocitaria cerca al foco necrobiótico. En 13,5% de los casos no se observaron alteraciones vasculares de ningún tipo.

Sólo a uno de los casos se le realizó coloración para mucina, cuyo resultado no fue consignado en el informe histopatológico.

Tabla No. 3. Tiempo de evolución del granuloma anular en grupos coetáneos según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific.	Localizada		Generalizada		Perforante		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Edad								
Menor 1 año	11	18.6	7	11.8	0	0	18	30.5
1-5 años	27	46	7	11.8	3	5	37	63
6-11 años	1	1.6	2	3.3	1	1.6	4	6.5
Total	39	66.1	16	26.76	4	6.6	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Tabla No. 4. Localización del granuloma anular según clasificación clínica. Sección de Dermatología. HUSVP 1976-1994.

Clasific.	Localizado		Generalizado		Perforante		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Loc. Anato.								
Cabeza Cuello	3	5	0	0	0	0	3	5
Tronco	2	3.3	5	8.4	0	0	7	12
Extremidades	34	57.6	10	16.9	3	5	47	80
Diseminado	0	0	1	1.7	1	1.7	2	3
Total	39	66.1	16	26.76	4	6.6	59	100

Fuente: Archivo Dermatopatología.

Dos casos tuvieron coloraciones adicionales para elástico, las cuales fueron positivas.

En todos los casos de Granuloma Anular perforante fue posible, mediante cortes seriados, demostrar la perforación y eliminación transepidérmica del colágeno necrobiótico.

Una paciente de 10 años de edad con Granuloma Anular perforante tenía una hermana gemela con lesiones idénticas.

Sólo dos pacientes con Granuloma Anular generalizado tuvieron antecedentes de diabetes mellitus.

COMENTARIO

El Granuloma Anular es una enfermedad inflamatoria benigna de la piel que, como ha sido descrito en la literatura, es más frecuente en mujeres que en hombres con una mayor incidencia en la primeras décadas de la vida. El 52,4% eran menores de 20 años de edad.

El tipo localizado fue el más frecuente, siguiendo en orden descendente el generalizado y por último el perforado con sólo cuatro casos, ubicado principalmente en la porción distal de las extremidades.

Aunque las características histológicas han sido bien descritas en la literatura, sólo tres casos en el estudio (5%) presentaron el cuadro histológico clásico de granuloma con empalizada. En los restantes (94,9%), se observaron focos necrobióticos del colágeno, algunos incipientes con infiltrado inflamatorio crónico, unos acompañados por células epitelioides, granulomas y células gigantes, similar desde el punto de vista histopatológico al de otras entidades tales como necrobiosis lipoidica, nódulo reumatoideo y aun con TBCC, sarcoidosis y lepra.

en las que, de no ser por una adecuada correlación clínico-patológica, el diagnóstico diferencial sería muy difícil.

CONCLUSIONES

1. Una de las conclusiones que podemos deducir del estudio es que el diagnóstico histopatológico del Granuloma Anular no es fácil, ya que los rasgos patológicos típicos de presentación de esta entidad son infrecuentes.
2. Debido a esto, recomendamos la realización de cortes seriados de la muestra, sobre todo en aquellos casos dudosos o en los que el diagnóstico diferencial sea difícil.
3. Además debemos realizar coloraciones histoquímicas especiales de grasa y mucina, las cuales en muchos casos nos ayudarán a aclarar el diagnóstico.
4. También realizar coloraciones especiales de ZN, metenamina y elástico en los casos necesarios para descartar otras patologías o en aquellos donde no haya una correlación clínico-patológica adecuada.

SUMMARY

Granuloma annulare (GA) is a benign inflammatory skin disease, histologically characterized by a granulomatous and histiocytic reaction around an altered collagen focus. Although different etiological factors have been postulated, its cause is yet unknown. 59 cases of GA from the files of the laboratory of the Dermatology Section of the University of Antioquia, from 1976 to 1994, were reviewed. The clinical presentation, duration of the disease, anatomical locations, sex and age distribution and histopathological characteristic were analyzed.

The findings confirm the evidence that it is a disease that predominantly affects children and young adults; it is most frequently located on the extremities; it is more frequent in women, and has a median duration of 1 to 5 years (in this

review). The commonest clinical form is the localized one. Microscopically the most constant finding was the presence of single or multiple necrobiotic collagen foci, without peripheral palisading of histiocytes but with the presence of inflammatory infiltrates of lymphocytes and plasmocytes, located in the subepidermal dermis and mixed with necrobiotic collagen; in the absence of a good clinico-pathologic correlation, the diagnosis of GA is very difficult, only 3 cases showed the characteristic granuloma with palisading. Although it was impossible to know the final evolution of each patient, this review is important because it demonstrates the most frequent clinical and histopathological varieties in this part of the world.

Key words: Granuloma annulare, Necrobiotic collagen, Palisading granuloma.

BIBLIOGRAFIA

1. ROOK WILKINSON EBJING. Libro texto de Dermatología. Quinta edición 1992: 2027-2039.
2. THOMAS B. FITZPATRICK. Dermatology in General Medicine. Cuarta edición 1993: 1187-1191.
3. SARAH KAY BARKSDALE, CHARLES PERNICIARIO, KEVIN C HALLING AND JOHN G STRICKLER. Granuloma Annulare in patients with malignant lymphoma: Clinicopathologic study of thirteen new cases. *J. Am Acad Dermatol* 1994; 31: 42-8.
4. TRACY F. GANNON, PETER J. LYNCH. Absence of carbohydrate intolerance in granuloma annulare. *Journal Am Dermatol* 1994; 30: 662-3.
5. E.M. VEYS, F. DE KEYSE. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 625-6.
6. GOHMAN - YAHR - M. Disseminated granuloma annulare and intranasal calcitonin. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 150.
7. JAN E MÜHLBAUER. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 217-30.
8. KENNETH S RESNIK, GARY R. KANTOR. I Granuloma Perforans. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 155-6.
9. RAFFAELE FILOTICO, GINO ANTONIO VENA, CARMELA COVIELLO, GIANNI ANGELINI. Cyclosporine in the treatment of generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 487-8.
10. CPT JEFFREY B. SMITH, DAVID HANSEN, JOHN J. ZONE. Potassium iodide in the treatment of disseminated granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 791-2.
11. DIETER KRAHL, WOLFGANG HARTSCHUH, WOLFGANG TILGEN. Granuloma annulare perforans in herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1994; 29: 859-61.
12. MARGARET J. EVANS, KAREN BLESSING, ELIZABETH GRAY. Pseudorheumatoid Nodule (Deep granuloma annulare) of childhood. Clinicopathologic features of twenty patients. *Pediatric Dermatology* 1994; 11: 6-9.
13. SHIELA CHERIAN. Is granuloma multiforme a photodermatosis. *International Journal of Dermatology* 1994; 33: 21-2.
14. GEORGE F. MURPHY, DAVID E. ELDER. Generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 28-47.
15. BERNARD ACKERMAN. Histologic Diagnosis of inflammatory skin diseases. 1978: 416-23.