

Granuloma anular subcutáneo múltiple

Multiple subcutaneous granuloma annulare

MARÍA CECILIA ANSELMINO^a, PATRICIA IRENE MAVRAKIS^b, NORA TITO^a, CECILIA GRANDA^c, JOSÉ ANTONIO MÁSSIMO^a

Resumen

El granuloma anular subcutáneo es un tipo infrecuente de granuloma anular caracterizado por la presencia de nódulos subcutáneos asintomáticos que tienden a localizarse en miembros inferiores y superiores, glúteos y cuero cabelludo. Dada su baja frecuencia, puede representar un desafío diagnóstico. Relatamos el caso de un paciente de dos años de edad, sin comorbilidades, al que se le diagnosticó granuloma anular subcutáneo múltiple.

Palabras clave: granuloma anular, subcutáneo, dermatología pediátrica.

Abstract

Subcutaneous granuloma annulare is an unusual type of granuloma annulare. It is characterized by the presence of asymptomatic, subcutaneous nodules that usually locate on lower or upper extremities, buttocks and scalp. Given its low frequency, the diagnosis can represent a challenge.

We report the case of a 2-year-old healthy child who was diagnosed with multiple subcutaneous granuloma annulare.

Keywords: granuloma annulare, subcutaneous, pediatric dermatology.

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular (GA) es una dermatosis granulomatosa no infecciosa, benigna y autolimitada.¹

Si bien su etiopatogenia es desconocida, se vincularía a mecanismos de hipersensibilidad retardada que conducirían a la degradación del tejido

conectivo de la matriz extracelular.^{2,3} Se encontrarían implicados linfocitos Th1, macrófagos y TNF alfa, entre otros mediadores inflamatorios.²

A pesar de no contar con suficiente evidencia en la población pediátrica, se postulan posibles desencadenantes tales como traumatismos, picaduras de insecto, infecciones, drogas, así como asociaciones con enfermedades sistémicas como la diabetes, las dislipemias y la enfermedad tiroidea.²⁻⁴

La presentación clínica del GA es variable.² Su clasificación toma en consideración tanto la distribución y número de lesiones como la morfología de las mismas. Así surgen las diferentes formas de GA: localizada, generalizada (en presencia de diez o más lesiones), con morfología anular clásica o variantes con características no habituales como la forma subcutánea o profunda y la perforante.^{2,4,5}

La variante localizada es la más frecuente.² Se caracteriza por la confluencia de pápulas eritematosas o color piel con disposición anular que usualmente se ubican en el dorso de las manos o los pies.²

El GA subcutáneo es infrecuente y se presenta como nódulos asintomáticos, que se suelen asentar en la región pretibial, los antebrazos, el dorso de los pies y ocasionalmente en el cuero cabelludo. En general, resuelve espontáneamente, aunque puede recidivar.^{1,2,4,6}

Presentamos el caso de un paciente de dos años de edad con diagnóstico de GA subcutáneo múltiple.

CASO CLÍNICO

Niño de dos años de edad, previamente sano, que consultó por nódulos en el cuero cabelludo de tres meses de evolución, a los que se agregaron otras lesiones en el dorso del pie derecho y palma de la mano izquierda. No manifestaba síntomas asociados. Previamente, por sospecha de adenopatías se le había indicado amoxicilina sin evidenciar una respuesta favorable.

a. Servicio de Dermatología Pediátrica, HNRG

b. Jefa de Sección Departamento de Urgencia, HNRG. Médica de Planta, Consultorio Externo Vespertino, HNRG

c. Servicio de Anatomía Patológica. HNRG

Correspondencia: ceciliaanselmينو@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de interés: Ninguno que declarar

Al momento de la consulta, se encontraba en buen estado general, afebril con múltiples lesiones nodulares circunscriptas, menores a 1 cm de diámetro, de consistencia duro pétrea y escasa movilidad a nivel del cuero cabelludo; la de mayor tamaño localizada en la región frontoparietal derecha, sin modificaciones de la piel suprayacente. La radiografía de cráneo no reveló alteraciones óseas.

En el dorso del pie derecho, se observó una placa anular conformada por pápulas eritematosas con aclaramiento central y crecimiento centrífugo (*Figura 1*). En su centro se palpaba un nódulo de aproximadamente 0.5 cm de diámetro con consistencia duro pétrea.

En la palma de su mano izquierda se palpaban

Figura 1: Pápulas eritematosas en configuración anular y aclaramiento central que conforman una placa localizada en el dorso del tobillo. Nódulo de aproximadamente 0,5 cm de diámetro palpable en el centro.



cuatro nódulos de menos de 0.5 cm de diámetro, observándose eritema en la piel de la región (*Figura 2*).

Se solicitó estudio ecográfico de partes blandas de sus lesiones que informó: formaciones nodulares heterogéneas avasculares en el tejido celular subcutáneo (TCS) en las tres localizaciones.

Los exámenes de laboratorio: hemograma, glucemia, hepatograma, perfil lipídico y reactantes de fase aguda fueron normales. Las serologías para *Citomegalovirus* y *virus Epstein Barr* resultaron negativas.

Se consultó al Servicio de Dermatología pediátrica que, por las características clínicas de las lesiones en el pie y la mano, sugirió el diagnóstico de GA. Dada la edad del niño y la consistencia de las lesiones del cuero cabelludo se realizó una biopsia quirúrgica en dos de los sitios (mano y región frontoparietal) para evaluar si correspondían a una misma entidad.

El informe histopatológico de ambas regiones demostró la presencia a nivel del TCS de múltiples histiocitos dispuestos en empalizada acompañados de histiocitos intersticiales con evidencia de material fibrinoide y tejido mixoide. Dicha descripción resultó vinculable al diagnóstico de GA subcutáneo (*Figuras 3 y 4*).

Se adoptó una conducta expectante con controles periódicos. Seis meses después, el niño permanecía en buen estado general, con persistencia de la lesión en el pie y algunas lesiones nodulares

Figura 2: Mácula eritematosa con zonas de aclaramiento central. Los nódulos son palpables en su centro.



pequeñas en el cuero cabelludo, con resolución espontánea de las de la mano donde se le había realizado la biopsia.

DISCUSIÓN

El GA subcutáneo es una forma clínica atípica dentro del espectro de granuloma anular.^{2,7} Si bien sus características histológicas, así como las de los otros subtipos, se reconocen en detalle, su etiología y fisiopatología aún no se han explicado por completo.^{1,3}

Varios estudios vinculan su origen con mecanismos de hipersensibilidad retardada en respuesta a un evento endógeno o exógeno aún desconocido o a una multiplicidad de factores que se asociarían para culminar en esta entidad.^{2,8,9}

Estas hipótesis se fundamentan en la presencia de macrófagos activados, linfocitos Th1, con altos niveles de IL 2, TNF alfa, IFN- γ y metaloproteinasas 2 y 9 dentro de los granulomas.² Se postula que estos mediadores inflamatorios conducirían a la degradación del colágeno y de otras proteínas extracelulares.^{2,3,10}

Se observa casi exclusivamente en niños pequeños y las lesiones se describen como nódulos de consistencia firme, generalmente asintomáticos.^{1,2,6} Su tamaño varía entre 6 mm hasta 3.5 cm. A veces alcanzan el plano muscular, o se adhieren al periostio cuando las lesiones comprometen el cuero cabelludo.^{7,11} En un 25 % de los casos puede asociarse a compromiso dérmico evidenciable a través de lesiones de configuración típica en la piel suprayacente en forma concomitante.^{1,2,12}

Suele afectar con mayor frecuencia la región pretibial, el dorso de las manos, los glúteos y el cuero cabelludo.^{1,2} Existen reportes de casos en pediatría que describen una localización periocular, con predilección por la región palpebral superior.¹³ El GA subcutáneo debe distinguirse de otras entidades como los nódulos de la fiebre reumática (FR) y de la artritis reumatoidea (AR), el eritema nodoso, el linfoma, el sarcoma epiteloide, la sarcoidosis y la necrobiosis lipoidea. En los casos de afección del polo cefálico se considerarán otras patologías como la exostosis ósea, el osteoma cutis, metástasis cutáneas, quiste dermoide, abscesos, pilomatricoma y formas nodulares de histiocitosis.^{1,6,11,14} A continuación, se hace una descripción breve de algunas de estas afecciones que pueden presentarse con lesiones nodulares en pediatría.

El eritema nodoso es una paniculitis que predomina en mujeres de mediana edad. Se manifiesta con nódulos eritematosos, calientes y dolorosos que se distribuyen comúnmente en la cara anterior de las piernas en forma bilateral y simétrica. Puede acompañarse de síntomas generales leves. En pediatría suele asociarse a una infección por estreptococo, aunque existen múltiples etiologías descritas.¹⁵ El carácter inflamatorio de los nódulos de esta patología permitirá diferenciarla clínicamente de las demás a las que se hará mención.

La FR es una enfermedad inflamatoria sistémica desencadenada por mecanismos de autoinmunidad ante una infección por *Streptococcus pyogenes*. Su incidencia es mayor entre niños de

Figura 3: Tinción con técnica Alcian Blue. Aumento: 10x. Fotografía panorámica. Infiltrado linfohistiocitario en dermis alcanzando hipodermis (flechas). Depósito de mucina que realiza con coloración azul mediante esta tinción.

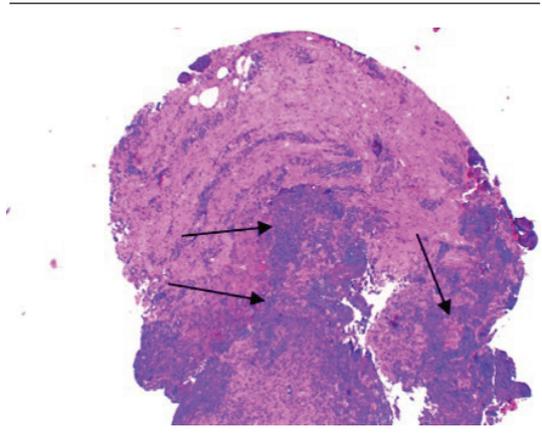
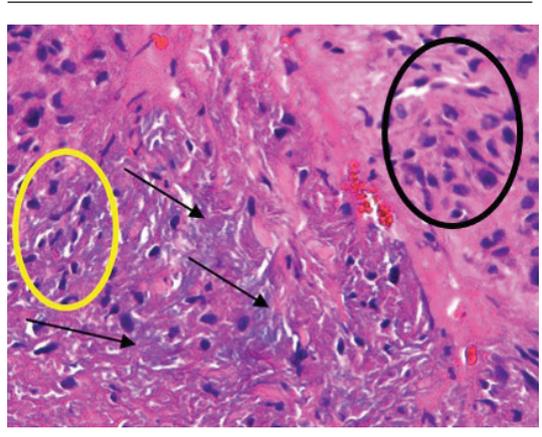


Figura 4: Tinción con técnica Hematoxilina-Eosina. Aumento 40x. Infiltrado celular rodeando haces de colágeno destruidos (círculo amarillo). Histiocitos en empalizada entre fibras de colágeno (círculo negro). Depósito de mucina (flechas).



10 a 14 años. Los nódulos subcutáneos constituyen una de sus manifestaciones dermatológicas. Son infrecuentes pero específicos de esta afección. En estos casos, los nódulos son pequeños e indoloros. Suelen palpase sobre prominencias óseas, mayormente a nivel de la superficie extensora de las extremidades y de los procesos espinosos de las vértebras.^{16,17}

En cuanto a los nódulos reumatoides de la AR, los mismos son prácticamente indistinguibles al GA en la histopatología, pero su presencia se encuentra ligada a la historia de enfermedad reumatológica severa, mayormente observada en adultos.^{1,18}

El xantogranuloma juvenil (XGJ), forma más frecuente de histiocitosis no Langerhans, es una entidad benigna de inicio en la infancia.¹⁹ Se presenta como una pápula o nódulo asintomático, firme y eritematoso que luego se torna amarillento. A veces se observan telangiectasias en su superficie. Generalmente son lesiones únicas, aunque pueden ser múltiples. Aparece con mayor frecuencia en cabeza y cuello. Afecta también tronco, extremidades y mucosas.^{19,20} En la histopatología se encuentra un infiltrado linfocitario, acúmulos de histiocitos, células espumosas, células gigantes de Touton, y diferentes grados de destrucción de fibras colágenas y fibrosis.^{19,20}

El quiste dermoide se origina a partir del secuestro de epitelio a nivel de las líneas de fusión embrionaria, por lo cual contiene anexos epidérmicos. Comúnmente, se ubica en cola de ceja, región frontal y cuello. Se presenta como un nódulo firme que, a diferencia del GA, generalmente se manifiesta desde el nacimiento o los primeros meses de vida.^{1,21}

El pilomatrixoma es un tumor originado en las células de la matriz de los folículos pilosos. Se manifiesta como un nódulo o quiste, de consistencia dura, normocoloreado o eritematoazulado. Se localiza en la cabeza, cuello o extremidades superiores de niños y adultos jóvenes. Es característico el hallazgo ecográfico de calcificación parcial o total de la lesión. Su histopatología revela células basaloideas periféricas y material defectuoso de la matriz pilosa con células "fantasma" sin núcleo.^{22,23}

Por último, el sarcoma epitelioides es un tumor maligno de partes blandas, de muy baja frecuencia, caracterizado por la aparición de un nódulo firme de crecimiento lento que suele asentar en la región distal de las extremidades superiores. Afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes.^{1,24}

El reconocimiento clínico del GA puede resultar un desafío ante todas estas posibilidades diagnósticas. Una historia clínica completa será fundamental para descartar varias patologías, considerando la edad del paciente, sus antecedentes y la cronología, tiempo de evolución y características de las lesiones.¹¹ La ausencia de signos y síntomas de alarma (fiebre prolongada, palidez, descenso de peso, etc.) o signos de flogosis alejará la sospecha de enfermedades que revistan malignidad o de etiología infecciosa, respectivamente.^{6,11,14}

Si bien en las formas típicas de esta patología el diagnóstico es clínico, ante la amplia variedad de diagnósticos diferenciales de GA subcutáneo múltiple se recomienda el estudio histopatológico para su confirmación.^{6,7} A nivel de la dermis profunda y la hipodermis se observará la destrucción de los haces de colágeno con marcado depósito de mucina y un infiltrado celular mononuclear con histiocitos dispuestos en "empalizada".^{6,25}

Dentro de los estudios no invasivos, la ecografía podría orientar al diagnóstico, pero no resulta definitiva. Tal como se aprecia en el caso clínico planteado, permite ver una formación sólida hipocóica ubicada en el TCS, avascular ante la señal doppler.^{1,9,26}

Las alternativas terapéuticas cuentan con escasa evidencia acerca de su efectividad. Se pueden utilizar corticoides tópicos o intralesionales para las formas localizadas. Las terapias sistémicas como la fototerapia, antibióticos e inmunomoduladores quedarán reservadas para las formas generalizadas persistentes.²⁵

Si bien esta patología suele evolucionar espontánea y favorablemente, se sugiere el control periódico de las lesiones y considerar la pesquisa de posibles asociaciones patológicas como las dislipemias, diabetes y la enfermedad tiroidea, sobre todo en pacientes adultos con variantes atípicas de GA.^{2,3,6,25,26}

Se describe el caso de un paciente sin comorbilidades ni signos de enfermedad sistémica que se presentó a la consulta pediátrica con lesiones nodulares en el cuero cabelludo y extremidades.

Ante la sospecha de GA subcutáneo, facilitada por la presencia de lesiones en las extremidades que remedaban al granuloma anular típico, se decide realizar biopsia quirúrgica para su confirmación. Este procedimiento confirmó el diagnóstico, tal como se describe en la bibliografía.²



CONCLUSIÓN

El GA subcutáneo debe ser un diagnóstico a considerar en cualquier niño pequeño aparentemente sano que se presente a la consulta con múltiples nódulos, aunque no se observe la lesión anular clásica descripta para las formas típicas de GA.

A partir de una detallada anamnesis y un exhaustivo examen físico se podrá arribar al diagnóstico. Si bien es una patología de carácter benigno y autolimitado que requiere seguimiento evolutivo del paciente, se considera de buena práctica la derivación al especialista en dermatología pediátrica.

El experto evaluará la necesidad de obtener una biopsia para su confirmación. Ante un paciente en buen estado general, con laboratorio normal, sin signos ecográficos que revistan malignidad y en presencia de lesiones clásicas asociadas, podría evitarse la realización de la misma. Sin embargo, en caso de existir dudas al momento del diagnóstico, se recomienda el estudio histopatológico ya que de esta manera se descartarán con mayor seguridad otras entidades que impliquen otro tipo de abordaje y diferente pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Reyes-Baraona F, Hasbún P, González S, et al. Granuloma anular subcutáneo: Reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88(5):652-5.
- Keimig EL. Granuloma Annulare. *Dermatol Clin* 2015; 33(3):315-29. Doi: 10.1016/j.det.2015.03.001.
- Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare. Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(3): 467-79. Doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.055.
- Lakdawala N, Ferenczi K, Grant-Kels JM. Granulomatous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* 2017; 35(6):555-65. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.08.006.
- Wagner G, Schmoll J, Sachse MM. Linear granuloma annulare in an infant--an unusual clinical presentation. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10(6):434-5. Doi: 10.1111/j.1610-0387.
- Thomas C, Morley K, Schmidt B, et al. Subcutaneous granuloma annulare involving the scalp. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(1):e72-e73. Doi: 10.1111/pde.13321
- Prendiville J. Granuloma anular. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general*. 8° ed. Madrid, España. Editorial Médica Panamericana; 2014. Págs.467-72.
- Maoz K, Greenberger S, Maly A, et al. Subcutaneous granuloma annulare mimicking dermatomyositis. *Pediatr Dermatol* 2020; 37(4):687-9.
- Vázquez- Osorio I, Quevedo A, Rodríguez- Vidal A. et al. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of subcutaneous granuloma annulare. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(3):e200-e201. Doi: 10.1111/pde.13470.
- Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(8):1467-80. Doi:10.1111/jdv.12976.
- Felner EI, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous Granuloma Annulare: A Review of 47 Cases. *Pediatrics* 1997; 100(6):965-7. Doi: 10.1542/peds.100.6.965.
- Misago N, Narisawa Y. Subcutaneous granuloma annulare with overlying localized granuloma annulare. *J Dermatol* 2010; 37(8):755-7. Doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00849.x
- Chiang K, Bhalla R, Mesinkovska NA, et al. Periocular Granuloma Annulare: A Case Report and Review of Literature. *Pediatr Dermatol*. 2014; 31(6):722-5. Doi: 10.1111/pde.12094
- Bulinckx A, Cambier N, Wayllace Gaspar L, et al. Granulomes annulaires profonds multiples céphaliques. *Ann Dermatol Venereol* 2017; 144(10):612-6. Doi: 10.1016/j.annder.2017.03.013.
- Requena L, Sánchez Yus E, Kutzner H. Panniculitis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Ed. Mc Graw Hill. Medical. 2008. eBook:569-85.
- Karthikeyan G, Guilherme, L. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018; 392(10142):161-74. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1.
- Poonia A, Giridhara P, Sheoran D. Subcutaneous Nodules in Acute Rheumatic Fever. *J Pediatr* 2019; 213:242-242.e1. Doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.049
- Guo EL, Degesys CA, Jahan-Tigh R, et al. Deep Granuloma Annulare Mimicking Inflamed Cysts in a Teenager. *Pediatr Dermatol* 2017; 34(4):e207-e208. Doi: 10.1111/pde.13137.
- Pires da Silva S, Viveiros C, Almeida R, et al. Xanthogranuloma Juvenil: Um caso clínico. *Rev Paul Pediatr* 2019; 37(2):257-60. Doi: 10.1590/1984-0462/2019;37;2;00013.
- Kupfer-Bessagnet I, Staroz F, Plantin P, et al. Xanthogranuloma juvénile. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136(1):70-3. Doi: 10.1016/j.annder.2008.06.014.
- Thomas VD, Swanson NA, Lee KK. Benign Epithelial Tumors, Hamartomas, and Hyperplasias. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Ed. Mc Graw Hill. Medical. 2008. eBook:1054-67.
- Taylor RS, Perone JB, Kaddu S, et al. Appendage Tumors and Hamartomas of the Skin. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th Ed. Mc Graw Hill. Medical. 2008. eBook:1068-87.

23. Laffargue JA, Stefano PC, Vivoda JL et al. Pilomatricomas en niños: a propósito de 149 casos. Estudio retrospectivo en dos centros pediátricos. Arch Argent Pediatr. 2019; 117(5):340-7. Doi: 10.5546/aap.2019.eng.340.
24. Sobanko JF, Meijer L, Nigra TP. Epithelioid Sarcoma: A Review and Update. J Clin Aesthet Dermatol 2009; 2(5):49-54.
25. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. Am J Clin Dermatol 2018; 19(3):333-44. Doi: 10.1007/s40257-017-0334-5.
26. Pederiva F, Paloni G, Berti I. Subcutaneous Granuloma Annulare: A Diagnostic Conundrum-Learning from Mistakes. Pediatr Emerg Care 2017; 33(8):30-1. Doi: 10.1097/PEC.0000000000000591.

Texto recibido: 13 de abril de 2020.

Aprobado: 14 de setiembre de 2020.

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Forma de citar: Anselmino MC, Mavrakis PI, Tito N et al. Granuloma anular subcutáneo múltiple. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2020;62 (279):217-222.