Artículo de revisión
Dermatol Rev Mex 2018 mayo-junio;62(3):221-232.

Dermatología
Revista mexicana

Granuloma anular: un reto dermatológico

Granuloma annulare: A dermatological challenge.

Cipactli Ariel Navarro-Hernández,[1] José Alfredo Soto-Ortiz,[2] Guillermo Solís-Ledesma,[3] Bartolomé Rodolfo Navarro-Jiménez[4]

Resumen

El granuloma anular es un padecimiento benigno, de causa desconocida, probablemente ocasionado por una reacción de hipersensibilidad retardada, con tendencia a la involución espontánea. A pesar de conocerse durante más de un siglo, sigue siendo un reto dermatológico. Es una enfermedad cosmopolita que afecta a todas las razas, con predominio en mujeres. Es poco frecuente. Se le ha relacionado con enfermedades sistémicas, infecciones y neoplasias malignas, sin haberse demostrado claramente esta asociación. Aunque puede ser de alivio espontáneo, son útiles los tratamientos con esteroides tópicos y sistémicos, tacrolimus, pimecrolimus, vitamina E, fototerapia, medicamentos sistémicos diversos y terapia biológica. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos recientes del granuloma anular.

PALABRAS CLAVE: Granuloma anular; trastornos necrobióticos; terapia farmacológica; terapia biológica; fototerapia.

Abstract

Granuloma annulare is a benign condition favored by a delayed-type hypersensitivity reaction that tends to spontaneous involution. This disease remains a dermatological challenge despite being known for more than a century. It is cosmopolitan, and infrequent. Also, it affects all races predominating in women, and has been linked with systemic disease, infection and malignant neoplasms without a clearly association. Although self-limiting, useful treatments include topical and systemic steroids, tacrolimus, pimecrolimus, vitamin E, phototherapy, systemic drugs and biological therapy. The scope of this papper is to review the recent concepts about granuloma annulare.

KEYWORDS: *Granuloma annulare; Necrobiotic disorders; Drug therapy; Biological therapy; Phototherapy.*

[1] Dermatólogo.
[2] Dermatólogo adscrito. Internista.
[3] Dermatopatólogo, jefe del Laboratorio de Dermatopatología.
Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco.
[4] Dermatólogo y Maestro en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca.

Recibido: junio 2017

Aceptado: septiembre 2017

Correspondencia
Cipactli Ariel Navarro Hernández
cipactli@outlook.com

Este artículo debe citarse como
Navarro-Hernández CA, Soto-Ortiz JA, Solís-Ledesma G, Navarro-Jiménez BR. Granuloma anular: un reto dermatológico. Dermatol Rev Mex. 2018 mayo-junio;62(3):221-232.

ANTECEDENTES

El granuloma anular fue descrito por Colcott Fox[1] en 1895, como una erupción anular inusual en los dedos de las manos de una niña de 11 años. Posteriormente, en 1902, Radcliffe-Crocker propuso el nombre de granuloma anular.[2]

Es una enfermedad cutánea poco común de causa desconocida, que en la mayoría de los pacientes tiende a la involución al cabo de aproximadamente dos años.[3] Se manifiesta clásicamente como grupos de pápulas del color de la piel, a veces eritematosas o violáceas, con configuración anular o arciforme y sin cambios epidérmicos, localizadas frecuentemente en el dorso de las manos y los pies.[4]

Epidemiología

A pesar de ser mencionado como una enfermedad relativamente común, la frecuencia del granuloma anular no está descrita con claridad, porque, en la mayoría de los casos, el diagnóstico clínico no se complementa con estudio histopatológico.

Su distribución es cosmopolita, con incidencia calculada de 0.034% de la consulta dermatológica,[5] con predominio en el primer decenio de la vida en la forma subcutánea y en la tercera década de vida en las formas generalizada y localizada.[3-5] En general, es más frecuente en mujeres, con relación de 2:1.[4] No hay predominio de raza, a excepción del tipo perforante, que se ha encontrado con mayor frecuencia en habitantes de Hawaii.[6]

Wells y Smith[3] estudiaron 208 pacientes con diagnóstico clínico de granuloma anular en un periodo de cuatro años, que representaban incidencia de 0.12%. Sin embargo, sólo en 52 pacientes se corroboró con estudio histopatológico, porque en el resto no se hizo tal estudio. Describieron la morfología y topografía de las lesiones, así como su evolución, establecieron predominio del sexo femenino (2.2:1); los sitios mayormente afectados fueron las manos y los brazos en 63% y en la búsqueda de enfermedades concomitantes reportaron únicamente diabetes mellitus. Dabski y Winkelmann[7] encontraron la morfología anular en 67% de los casos, con predominio también en mujeres (2.9:1), con edad promedio de 51.7 años. En su serie observaron también que la incidencia de diabetes mellitus fue mayor en las formas de granuloma anular generalizado (21%) cuando se compara con las formas localizadas (9.7%).

En México, Narváez y colaboradores[8] reportaron que, de 16 pacientes menores de 18 años, la edad media de manifestación fue de 6.5 años y el tiempo promedio de evolución al momento del diagnóstico fue de 9.7 meses. La forma de manifestación más frecuente fue la localizada (56.3%), seguida de la forma diseminada (43.7%); los pies y las manos fueron los sitios más frecuentes de afectación. Desde el punto de vista histopatológico, los únicos tipos encontrados fueron el tipo en palizada clásica e intersticial, sin encontrar casos de granuloma anular perforante o subcutáneo.

Genética

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito casos familiares en gemelos, hermanos y miembros de generaciones sucesivas.[9] Los intentos por identificar un subtipo de antígeno leucocitario humano (HLA) asociado han mostrado resultados dispares en grupos de población distintos. Sin embargo, se ha podido determinar la asociación del granuloma anular localizado con HLA-A29[10] y del granuloma anular generalizado con la existencia del HLA-A31 y HLA-Bw35.[11,12] Existe un reporte anecdótico de relación con el haplotipo ancestral 8.1 (AH-8.1) en un par de gemelas,[13] aunque uno de sus

componentes (antígenos HLA-DR) no ha mostrado diferencia significativa en su frecuencia comparado con sujetos control en estudios con mayor cantidad de pacientes, lo que pondría en duda tal observación.[11]

Causa

Su patogénesis se desconoce.[4,5,14-16] Los mecanismos teóricos propuestos que resultan en un foco de tejido conectivo alterado y rodeado de un infiltrado inflamatorio granulomatoso no son bien comprendidos; sin embargo, se describen los siguientes eventos: *a)* un proceso degenerativo del tejido conectivo como inicio de la inflamación granulomatosa, *b)* una reacción inmunitaria mediada por linfocitos, que resulta en la activación de macrófagos, con degradación de tejido conectivo mediado por citocinas y, por último, *c)* una vasculitis sutil o microangiopatía que llevan a lesión tisular.[15]

Se ha propuesto que el daño a fibras elásticas y de colágeno son características del granuloma anular y ambas pueden ser la consecuencia de las mismas vías patogénicas.[17] Fayyazi y su grupo[18] sugieren que los linfocitos T cooperadores tipo 1 productores de interferón γ contribuyen a la activación de los macrófagos que coexpresan factor de necrosis tumoral α (TNF-α), además de metaloproteinasas de matriz tipo 2 y 9 (gelatinasas) y la metaloelastasa de macrófagos (metaloproteinasa tipo 12), que es capaz de degradar elastina y otros componentes de la membrana basal.[18,19] Estas células funcionan como desencadenantes de la degradación de la matriz extracelular, a través de las metaloproteinasas mencionadas. De acuerdo con lo antes descrito, se explicarían los hallazgos observados por Hanna y su grupo,[20] quienes reportaron que la degeneración elástica es el principal hallazgo en granuloma anular. El blanco primario sería mediado a través de un mecanismo aún desconocido, quizá inmunológico o vasculítico en pacientes predispuestos y desencadenado por una reacción de hipersensibilidad retardada, traumatismo, infección o microtromboembolismos.[17,20]

Clínica

Son múltiples las clasificaciones,[4,14-16,21,22] pero en general, se consideran las siguientes formas: *a)* localizado, *b)* generalizado, *c)* perforante y *d)* subcutáneo. Hay otras variantes clínicas que no se ajustan a las mencionadas, entre las que se encuentran el papular-umbilicado, el papular-diseminado, nódulos pseudorreumatoideos, nódulos reumatoideos benignos y el subcutáneo en palizada.[4,23-32]

En cuanto a su topografía, se clasifica en localizado o generalizado.[25-29] El primero se refiere a la afección de un segmento (**Figura 1**), mientras que el otro a la extensión de dos o más segmentos, su existencia es constante al menos en el tronco (**Figura 2**).[7,21,30]

Figura 1. Granuloma anular localizado. Dos lesiones anulares coalescentes, con borde elevado y centro claro.

Figura 2. Granuloma anular generalizado. Lesiones en el tronco y las extremidades.

Piette y colaboradores, en su revisión efectuada de la clasificación del granuloma anular, distingue cuatro formas: *a)* localizado, *b)* generalizado, *c)* subcutáneo y *d)* perforante (**Cuadro 1**). Recomienda evitar el término "diseminado" como equivalente de "generalizado", sobre todo en las formas clínicas de granuloma anular que no cumplen la definición del generalizado, a pesar del gran número de lesiones que se manifiestan en el paciente.[21]

Histopatología

Calonje y su grupo[23] reconocen cuatro tipos de granuloma anular desde el punto de vista histopatológico: *a)* en palizada (necrobiótico), *b)* intersticial o difuso, *c)* perforante y *d)* profundo (**Cuadro 2**).

La clave histopatológica para el diagnóstico es la identificación de histiocitos en uno de tres patrones: *a)* intersticial (70% de los casos), *b)* en palizada (25% de los casos) y *c)* granulomas epitelioides. En el patrón intersticial los histiocitos son escasos, se distribuyen entre las fibras de colágeno cuya degeneración es mínima y los depósitos de mucina entre los haces pueden ser evidentes en tinciones de hematoxilina y eosina, o resaltar por tinciones de hierro coloidal o azul alciano. En la variedad en palizada, se destaca la mucina en el centro del granuloma con restos de fibrina, neutrófilos y polvo nuclear que pueden estar presentes (**Figura 3**). En los granulomas epiteliodes cuyo patrón es raro, se observan granulomas epitelioides desnudos que recuerdan a los observados en la sarcoidosis.[33]

Cuadro 1. Clasificación y características clínicas del granuloma anular

Tipo	Número de lesiones	Manifestación clínica	Topografía	Grupo afectado
Localizado	Escasas habitualmente	Pápulas color piel, rojizas o rosadas, no escamosas, dispuestas en configuración anular. Asintomáticas	Extremidades (manos y brazos 60%, piernas y pies 20%) y tronco 5%[4]	Mujeres, primeras tres décadas de la vida,[4] HLA-A29[10]
Generalizado	Múltiples habitualmente	Dos formas: Lesiones predominantemente anulares compuestas de pápulas individuales coalescentes organizadas en configuración tipo anular Lesiones predominantemente no anulares que consisten en pápulas simétricas dispersas, muchas veces coalescentes Asintomáticas o pruriginosas	Distribución simétrica. Siempre en el tronco y adicionalmente lesiones en las extremidades superiores, inferiores o ambas de forma variable[7,21,30]	Adultos,[4] HLA-A31 y HLA-Bw35[11,12]
Subcutáneo	Escasas	Nódulos subcutáneos, firmes, indoloros. Asintomáticas	Extremidades (palmas, región pretibial, pies), frente, cuero cabelludo (o ambos), nalgas[4,9]	Niños menores de 6 años[9]
Perforante	Múltiples	Pápulas umbilicadas, costra central o centro hiperqueratósico. Pueden llegar a ser pústulas y ulcerarse. Pruriginosas	Dorso de las manos y dedos[4,6]	Habitantes de Hawaii. El 5% de los pacientes con granuloma anular[4,6,32]

Cuadro 2. Clasificación histopatológica del granuloma anular de Calonje y colaboradores[23]

Tipo	Características
Clásico o granuloma en palizada	Consiste en un núcleo central de colágeno degenerado (necrobiosis), rodeado por un infiltrado radial de linfocitos, histiocitos y fibroblastos. Fagocitosis de fibras elásticas por células gigantes en la periferia o ausencia de tejido elástico. Depósito de mucina, con heparán-sulfato como componente principal
Intersticial o difuso	La degeneración del colágeno es mínima y no se organiza en nódulos. Afecta fibras aisladas aleatoriamente, que se observan hinchadas e intensamente eosinófilas, alternando con fibras aparentemente normales, rodeadas de histiocitos. Las fibras se separan por depósitos de mucina
Perforante	Eliminación transepidérmica; los restos de necrobiosis están presentes próximos a la epidermis, y se ven siendo engullidos por esta última, formando un canal perforante por el que el material necrótico es extruido a la superficie, a menudo, a través de un folículo piloso
Profundo o subcutáneo	Las lesiones son mucho mayores que las superficiales y se componen de múltiples nódulos, necrobiosis masiva y abundante mucina, con gotitas de lípidos presentes. Un denso cerco de linfocitos, histiocitos y fibroblastos rodean el centro necrobiótico. Con frecuencia se ven células gigantes multinucleadas y eosinófilos y ocasionalmente fibrosis circundante

El aumento de mucina se puede detectar hasta en 70% de los especímenes de biopsias del granuloma anular y la sensibilidad se incrementa cuando se usan tinciones especiales.[34] Los cambios vasculares son variables, incluido el depósito de fibrina, C3 e IgM en las paredes de los vasos (inmunofluorescencia directa), así como oclusión del lumen vascular. La vasculitis leucocitoclástica o granulomatosa es predictiva de enfermedad sistémica subyacente.[35]

Enfermedades concomitantes

Han sido múltiples los intentos para demostrar la asociación del granuloma anular con otras enfermedades. Una de las dificultades que se

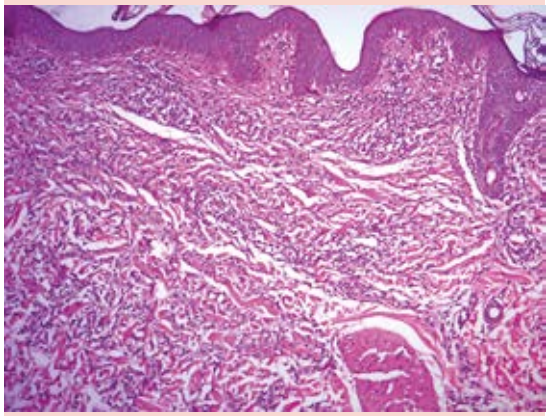

Figura 3. Granuloma anular en palizada, imagen histopatológica. Infiltrado compuesto por histiocitos que rodean focos de fibras de colágena degenerada (40X).

ha tenido para encontrar tal asociación es que el granuloma anular es una enfermedad de prevalencia desconocida, lo que no ha permitido establecer de manera fehaciente si estas asociaciones son reales o producto del azar. Se han reportado causas desencadenantes y enfermedades concomitantes, entre las que se incluyen: enfermedad tiroidea,[36,37] obesidad y dislipidemia,[7,38] infección por el virus de la inmunodeficiencia humana,[39] hepatitis B,[40] hepatitis C,[41] neoplasias malignas,[42-46] enfermedad de Hodgkin,[47-49] aplicación de la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin,[50,51] picadura de insectos,[52] infección por herpes zoster[53] y tuberculosis cutánea.[30,54,55] Los estudios de biología molecular han descartado algunas asociaciones infecciosas.[56] En cuanto a la diabetes mellitus, los hallazgos de diversos autores lo relacionan con el granuloma anular,[7,30,38,57-59] aunque algunos autores en sus estudios no pudieron confirmar esta asociación.[60-62]

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico se basa en las características clínicas sustentadas por el estudio histopatológico.[4,5,14-16] De acuerdo con las manifestaciones clínicas, variarán los diagnósticos diferenciales.

En el caso del granuloma anular localizado o generalizado, destacan el granuloma anular elastolítico de células gigantes, dermatitis granulomatosa intersticial, reacción intersticial y granulomatosa por fármacos, sarcoidosis, lepra *borderline* o tuberculoide, eritema anular centrífugo, dermatitis liquenoide anular juvenil, micosis fungoide, tiña del cuerpo, urticaria, liquen plano, eritema *elevatum diutinum*, eritema crónico migratorio y secundarismo sifilítico.[4,5,22]

El granuloma anular subcutáneo puede ser clínicamente similar a nódulos reumatoideos, nódulos de la fiebre reumática, xantomas tendinosos, sarcoma epitelioide, sarcoidosis subcutánea e infecciones granulomatosas profundas (**Figura 4**).[4,22,23,63]

La variedad perforante debe distinguirse de las enfermedades perforantes primarias, como la colagenosis perforante reactiva (familiar o adquirida), elastosis perforante serpiginosa, foliculitis perforante, calcinosis cutis perforante, gota y molusco contagioso (**Figura 5**).[6,22]

Figura 4. Granuloma anular subcutáneo. Nódulo subcutáneo en el dorso de la mano.

Dermatología
Revista mexicana

Figura 5. Granuloma anular perforante. Múltiples pápulas umbilicadas, con costra central.

El diagnóstico diferencial histopatológico debe realizarse con necrobiosis lipoídica, xantogranuloma necrobiótico, nódulos reumatoideos, granuloma anular elastolítico de células gigantes y dermatitis granulomatosa intersticial.[22,23,33,63]

Tratamiento

El granuloma anular localizado es una dermatosis benigna y de alivio espontáneo, por lo que su tratamiento consiste en informar de manera adecuada la enfermedad al paciente, sobre todo si ésta es asintomática. Aunque en la bibliografía se describe su involución después de la biopsia (iatrotropismo), no existen estudios concluyentes a este respecto.[64,65]

Cuando consideramos prudente su tratamiento, los esteroides de alta potencia tópicos con o sin oclusión o la aplicación intralesional de los mismos son el tratamiento de primera línea.[4,5,14,16] No existen estudios que determinen la eficacia o la dosis óptima de estos tratamientos.

Se ha usado de manera exitosa la criocirugía con nitrógeno líquido, con un ciclo de 20 a 60 segundos de descongelamiento. Los resultados con este tratamiento son favorables hasta en 80%, aunque no se ha definido la frecuencia óptima de aplicación. Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de alteraciones pigmentarias y cicatrización anormal. [66]

El granuloma anular generalizado es difícil de tratar. Debemos tomar en cuenta el tamaño y localización de las lesiones y, sobre todo, la relación que puede tener con enfermedades subyacentes.

Los esteroides tópicos de alta potencia se han considerado tratamiento de primera línea, aunque su administración es limitada, entre otras cosas, por la extensión de las lesiones, apego al tratamiento y efectos sistémicos secundarios, debido a la absorción percutánea de los mismos. En cuanto a los esteroides sistémicos, se requieren dosis altas y, usualmente, los pacientes recidivan después de suspenderlos.[67] Su eficacia no se ha estudiado, la serie de casos más grande incluyó ocho pacientes, con respuesta adecuada en 75% de los pacientes tratados con esta modalidad.[30]

Se ha reportado la utilidad de inhibidores de calcineurina, como tacrolimus y pimecrolimus tópico, debido a sus pocos efectos adversos y a la efectividad de los mismos.[68,69] Otros tratamientos reportados en la bibliografía son la vitamina E oral o tópica que se considera un tratamiento seguro y sin eventos adversos conocidos.[70]

La fototerapia en baños, con psoraleno más radiación ultravioleta A (PUVA), PUVA sistémica[71-73] o radiación ultravioleta A1 (UVA1)[74] son terapias de segunda línea. Éstas han demostrado ser altamente efectivas en aclarar y disminuir la cantidad de lesiones; con baños de PUVA se ha visto remisión completa o aclaramiento de las lesiones en 87.5% de los casos;[71] con PUVA sistémico se observa mejoría completa a moderada en 91%[73] y en el caso de UVA1, en una serie de 20 casos, se logró respuesta

excelente a moderada en 75%.[74] La administración prolongada de PUVA sistémica puede ocasionar daño actínico en áreas tratadas con riesgo incrementado de cáncer de piel no melanoma cuando se supera el umbral de 1200 J/cm^2.[75] Se ha descrito el uso de fototerapia con UVB de banda estrecha (NB UVB), con menor eficacia comparado con PUVA (70%), pero con mejor perfil de seguridad y mayor tolerabilidad, aunque la evidencia al respecto es escasa.[73,76,77] Se prefiere la fototerapia con PUVA sistémica sobre NB UVB en lesiones de granuloma anular con predominio de placas.[76]

La terapia fotodinámica con metil-aminolevulinato ha mostrado resultados excelentes con remisión completa de las lesiones en 57 a 100%.[78,79]

Si no se dispone de los tratamientos mencionados o éstos fallan, se sugiere tratamiento sistémico; Lukács y su grupo,[67] en su revisión sistemática, sugieren la administración de hidroxicloroquina, isotretinoína o dapsona como opción terapéutica, con resultados impredecibles. Los ésteres de ácido fumárico se proponen como tratamiento sistémico de segunda línea, con respuesta notable a las seis semanas de tratamiento, pero con el inconveniente de eventos adversos gastrointestinales en cerca de 50% de los pacientes.[67]

Otra opción reportada en la bibliografía es la terapia biológica con los anticuerpos anti TNF-α infliximab[80-82] y adalimumab[13,83] y la proteína de fusión del receptor TNF-α etanercept.[84] La inhibición del TNF-α con estos agentes demostró tener resultados exitosos en pacientes que agotaron los tratamientos convencionales sin obtener mejoría. Por otra parte, es de notar que existen, paradójicamente, reportes de granuloma anular en pacientes sometidos a este tratamiento por otras enfermedades.[85,86]

Hace poco se describió el tratamiento con pulsos mensuales de rifampicina, ofloxacina y minociclina (ROM), como alternativa prometedora, simple, no invasiva y de bajo costo, pero que aún requiere más estudios que demuestren su eficacia.[87]

CONCLUSIÓN

El curso crónico, el origen controvertido, las recaídas, el polimorfismo, las similitud a otras dermatosis y la posible relación con enfermedades sistémicas hacen del granuloma anular un verdadero desafío. Para el médico tratante el reto será establecer en cada caso la adecuada clasificación clínica e histopatológica, investigar las posibles asociaciones, distinguirlo de otras dermatosis y, sobre todo, implementar las estrategias terapéuticas útiles.

Agradecimientos

A Eréndira Castañeda, Mercedes Hernández y Alejandro Gallegos por su apoyo en la selección y edición del material iconográfico de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Fox TC. Granuloma annulare. Proc R Soc Med 1910;3:104.
2. Radcliffe-Crocker H. Granuloma annulare. Br J Dermatol 1902;14:1-9.
3. Wells RS, Smith MA. The natural history of granuloma annulare. Br J Dermatol 1963;75:199-205.
4. Reisenauer A, White KP, Korcheva V. Non-infectious granulomas. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffner JV, editors. Dermatology Vol 2. 3rd ed. Amsterdam: Elservier, 2012;1563-1566.
5. Arenas GR. Granuloma anular. En: Arenas GR. Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento. 6ª ed. México: McGraw Hill, 2015;875-878.
6. Samlaska CP, Sandberg GD, Maggio KL, Sakas EL. Generalized perforating granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1992;27:319-322.
7. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. J Am Acad Dermatol 1989;20(1):39-47.

8. Narváez V, Vega ME, Sáez MM, Castillo M, Domínguez L. Granuloma anular en pacientes pediátricos. Dermatol Pediatr Lat 2005;3:117-122.
9. Muhlbauer JE. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1980;3:217-230.
10. Middleton D, Allen GE. HLA antigen frequency in granuloma annulare. Br J Dermatol 1984;110(1):57-59.
11. Friedman-Birnbaum R, Gideoni O, Bergman R, Pollack S. A study of HLA antigen association in localized and generalized granuloma annulare. Br J Dermatol 1986;115:329-333.
12. Friedman SJ, Winkelmann RK. Familial granuloma annulare. Report of two cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1987;16:600-605.
13. Knoell KA. Efficacy of adalimumab in the treatment of generalized granuloma annulare in monozygotic twins carrying the 8.1 ancestral haplotype. Arch Dermatol 2009;145(5):610-611.
14. Burns DA. Necrobiotic disorders. En: Burns DA, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. Vol. 3. 8th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2010;60.1-60.17.
15. Prendiville JS. Granuloma annulare. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Vol 1. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2012;467-472.
16. Thornsberry LA, English JC. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. Am J Clin Dermatol 2013;14:279-290.
17. Güneş P, Göktay F, Mansur AT, Köker F, Erfan G. Collagen-elastic tissue changes and vascular involvement in granuloma annulare: a review of 35 cases. J Cutan Pathol 2009;36(8):838-844.
18. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, Herms J, Hemmerlein B, Radzun HJ, et al. Expression of IFN-γ, coexpression of TNF-α and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. Arch Dermatol Res 2000;292(8):384-390.
19. Vaalamo M, Kariniemi AL, Shapiro SD, Saarialho-Kere U. Enhanced expression of human metalloelastase (MMP-12) in cutaneous granulomas and macrophage migration. J Invest Dermatol 1999;112(4):499-505.
20. Hanna WM, Moreno-Merlo F, Andrighetti L. Granuloma annulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review. Ultrastruct Pathol 1999;23(1):33-38.
21. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. J Am Acad Dermatol 2016;75(3):457-465.
22. Corigliano M, Achenbach RE. Granuloma anular: un desafío diagnóstico y terapéutico. Rev Argent Dermatol [Internet] 2012; 93(4). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2012000400004&lng=es.
23. Calonje E, Brenn T, Lazar A. Granulomatous, necrobiotic and perforating dermatoses. En: McKee P, editor-in-chief. McKee's pathology of the skin: with clinical correlation. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012;281-325.
24. Lucky AW, Prose NS, Bove K, White WL, Jorizzo JL. Papular umbilicated granuloma annulare. A report of four pediatric cases. Arch Dermatol 1992;128(10):1375-1378.
25. Takayama K, Satoh T, Yokozeki H. Papular granuloma annulare with subcutaneous granulomatous reaction induced by a bee sting. Acta Derm Venereol 2008;88(5):519-520.
26. López-Obregón C, López-Núñez M, López-Pestaña A, Tuneu A, Cobo C, Eguino P. Granuloma anular lineal. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(6):244-247.
27. 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):524-527.
28. García-Font M, Curcó-Botargues N, Pagerols-Bonilla X, Vives-Vilà P. Granuloma anular maculoso. Siete nuevos casos. Med Cutan Iber Lat Am 2004;32(1):23-26.
29. Garlatti ML, Vacas AS, Valdivia D, Torre AC, Enz P, Galimberti R. Granuloma anular macular generalizado, asociado a linfoma Hodgkin. Dermatología CMQ 2015;13(4):318-322.
30. Yun JH, Lee JY, Kim MK, Seo YJ, Kim MH, Cho KH, et al. Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: A restrospective multicenter study in Korea. Ann Dermatol 2009;21:113-119.
31. Owens DW, Freeman RG. Perforating granuloma annulare. Arch Dermatol 1971;103(1):64-67.
32. Guarda R, Anguita T, González S. Granuloma anular perforante generalizado. Actas Dermatol 2001;1(2):28-31.
33. Umbert P, Winkelmann RK. Histologic, ultrastructural, and histochemical studies of granuloma annulare. Arch Dermatol 1977;113:1681-1686.
34. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: Histopathology and immunopathology: Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1989;20(1):28-39.
35. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. Hum Pathol 1996;27:50-56.
36. Vázquez-López F, González-López MA, Raya-Aguado C, Pérez-Oliva N. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report. J Am Acad Dermatol 2000;43(5):943-945.
37. Talib T. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in a Saudi patient: report of a new case. West Afr J Med 2004;23(3):264-266.
38. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzos G. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. Arch Dermatol 2012;148(10):1131-1136.
39. O'Moore E, Nandawni R, Uthayakumar S, Nayagam AT, Darley CR. HIV-associated granuloma annulare (HAGA): a report of six cases. Br J Dermatol 2000;142(5):1054-1056.
40. Ma H, Zhu W, Yue X. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(2):186-189.

41. Granel B, Serratrice J, Rey J, Bouvier C, Weller-Merli C, Disdier P, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 2000;43(5):918-919.
42. Li A, Hogan DJ, Sanusi ID, Smoller BR. Granuloma annulare and malignant neoplasms. Am J Dermatopathol 2003;25(2):113-116.
43. Vassileva S, Krasteva M, Marina S, Tsankov N. Widespread granuloma annulare and cervical adenocarcinoma. Int J Dermatol 1992;30(11):281-283.
44. Akyol M, Kilicarslan H, Göze F, Emre S. Granuloma annulare associated with prostate cancer. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17(4):464-465.
45. Stewart KA, Cooper PH, Greer KE, Kersh CR. Granuloma annulare temporally associated with carcinoma of the breast. J Am Acad Dermatol 1989;21(2):309-311.
46. Wong WR, Yang LJ, Kuo TT, Chan HL. Generalized granuloma annulare associated with granulomatous mycosis fungoides. Dermatology 2000;200(1):54-56.
47. Miyamoto T, Mihara M. Subcutaneous granuloma annulare with Hodgkin's disease. J Dermatol 1996;23(6):405-407.
48. Setoyama M, Kerdel FA, Byrnes JJ, Kanzalki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. Int J Dermatol 1997;36(6):445-448.
49. Dadban A, Slama B, Azzedine A, Lepeu G. Widespread granuloma annulare and Hodgkin's disease. Clin Exp Dermatol 2008;33(4):465-468.
50. Houcke-Bruge C, Delaporte E, Catteau B, Martin DL, Piette F. Granuloma annulare following BCG vaccination. Ann Dermatol Venereol 2001;128(4):541-544.
51. Kakurai M, Kiyosawa T, Ohtsuki M, Nakagawa H. Multiple lesions of granuloma annulare following BCG vaccination: case report and review of the literature. Int J Dermatol 2001;40(9):579-581.
52. Bansal M, Pandey SS, Manchanda K. Generalized papular granuloma annulare. Indian Dermatol J 2012;3(1):74-76.
53. Ohata C, Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zoster scars. J Dermatol 2000;27(3):166-169.
54. Little EG. Granuloma annulare. Br J Dermatol 1908;20:213-229.
55. Halliwell EO, Ingram JT. Granuloma annulare. Br J Dermatol 1935;47:319-340.
56. Avitan-Hersh E, Sprecher H, Ramon M, Bergman R. Does infection play a role in the pathogenesis of granuloma annulare?. J Am Acad Dermatol 2013;68:342-343.
57. Domínguez LL, Aldama CA, Rivelli V, Mendoza G. Granuloma anular. 17 casos con diferentes formas clínicas. Dermatologia CMQ 2007;5(4):195-198.
58. Haim S, Friedman-Birnbaum R, Shafrir A. Generalized granuloma annulare: Relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases. Br J Dermatol 1970;83(2):302-305.
59. Muhlemann MF, Williams DR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. Br J Dermatol 1984;111(3):325-329.
60. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. Br J Dermatol 2002;146(1):122-124.
61. Dahl MV. Granuloma annulare: long-term follow-up. Arch Dermatol 2007;143:946-947.
62. Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. Dermatology 1996;193(4):364-368.
63. Weedon D. Granulomatous reaction pattern. En: Weedon D. Weedon's skin pathology. 3rd ed. London: Elsevier, 2010;177-181.
64. López L, Ramos GA, Jaidar MA. Granuloma anular diseminado con fenómeno de iatrotropismo. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2007;16(2):76-79.
65. Pérez S, Ramos-Garibay A, González K. Granuloma anular de morfología atípica con fenómeno de iatrotropismo. Comunicación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2005;14(2):71-73.
66. Blume-Peytavi U, Zouboulis CC, Jacobi H, Scholz A, Bisson S, Orfanos CE. Successful outcome of cryosurgery in patients with granuloma annulare. Br J Dermatol 1994;130:494-497.
67. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1467-1480.
68. Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E, Ioannides D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. Br J Dermatol 2005;152:1364-1365.
69. Jain S, Stephens C. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. Br J Dermatol 2004;150:1042-1043.
70. Smith KJ, Norwood C, Skelton H. Treatment of disseminated granuloma annulare with a 5-lipoxygenase inhibitor and vitamin E. Br J Dermatol 2002;146:667-670.
71. Hindson TC, Spiro JG, Cochrane H. PUVA therapy of diffuse granuloma annulare. Clin Exp Dermatol 1988;13:26-27.
72. Kerker BJ, Huang CP, Morison WL. Photochemotherapy of generalized granuloma annulare. Arch Dermatol 1990;126:359-361.
73. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011;27(2):81-84.
74. Schnopp C, Tzaneva S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005;21:68-71.
75. Van Praag MC, Tseng LN, Mommaas AM, Boom BW, Vermeer BJ. Minimising the risks of PUVA treatment. Drug Saf 1993;8:340-349.
76. Cunningham L, Kirby B, Lally A, Collins P. The efficacy of PUVA and narrowband UVB phototherapy in the management of generalised granuloma annulare. J Dermatolog Treat 2016;27(2):136-139.

77. Pavlovsky M, Samuelov L, Sprecher E, Matz H. NB-UVB phototherapy for generalized granuloma annulare. Dermatol Ther 2016;29(3):152-154.
78. Piaserico S, Zattra E, Linder D, Peserico A. Generalized granuloma annulare treated with methylaminolevulinate photodynamic therapy. Dermatology 2009 218:282-284.
79. Weisenseel P, Kuznetsov AV, Molin S, Ruzicka T, Berking C, Prinz JC. Photodynamic therapy for granuloma annulare: more than a shot in the dark. Dermatology 2008;217(4):329-332.
80. Murdaca G, Colombo BM, Barabino G, Caiti M, Cagnati P, Puppo F. Anti-tumor necrosis factor-α treatment with infliximab for disseminated granuloma annulare. Am J Clin Dermatol 2010;11(6):437-439.
81. Amy de la Breteque M, Saussine A, Rybojad M, Kramkimel N, Vignon Pennamen MD, Bagot M, et al. Infliximab in recalcitrant granuloma annulare. Int J Dermatol 2016;55(2):220-222.
82. Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. Br J Dermatol 2005;152(3):552-555.
83. Min MS, Lebwohl M. Treatment of recalcitrant granuloma annulare with adalimumab: A single-center, observational study. J Am Acad Dermatol 2016;74(1):127-133.
84. Shupack J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. Arch Dermatol 2006;142(3):394-395.
85. Ratnarathorn M, Raychaudhuri SP, Naguwa S. Disseminated granuloma annulare: a cutaneous adverse effect of anti-TNF agents. Indian J Dermatol 2011;56(6):752-754.
86. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis 2008;67(4):567-570.
87. Garg S, Baveja S. Monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline therapy for generalized and localized granuloma annulare. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2015;81(1):35-39.

EVALUACIÓN

1. Con respecto a la epidemiología del granuloma anular, señale la respuesta falsa:
   a) predomina en varones en la sexta década de la vida
   b) el tipo perforante se ha encontrado con mayor frecuencia en habitantes de Hawaii
   c) tiene distribución cosmopolita, con predominio en el primer decenio de la vida
   d) es más frecuente en mujeres con una relación de 2:1 respecto a los varones

2. En cuanto a la patogénesis del granuloma anular, ésta es desconocida; sin embargo, existen teorías acerca de la misma. Señale la respuesta correcta:
   a) el granuloma anular se debe a un proceso degenerativo del tejido conectivo como inicio de la inflamación granulomatosa
   b) se debe a una reacción inmunitaria mediada por linfocitos, que resulta en la activación de macrófagos, con degradación de tejido conectivo mediado por citocinas
   c) es producto de una vasculitis sutil o microangiopatía que llevan a lesión tisular
   d) todas son correctas

3. El granuloma anular se clasifica de acuerdo con sus manifestaciones clínicas en:
   a) localizado, diseminado, nodular y perforante
   b) localizado, generalizado, perforante y subcutáneo
   c) necrobiótico, intersticial, perforante y profundo
   d) papular diseminado, localizado, difuso y perforante

4. En cuanto a sus características clínicas, señale la respuesta incorrecta:
   a) el granuloma anular perforante se manifiesta como pápulas umbilicadas con costra central o pústulas, muy pruriginosas
   b) el granuloma anular subcutáneo se manifiesta en niños con más frecuencia, como nódulos subcutáneos firmes, indoloros

c) el granuloma anular generalizado debe tener al menos una lesión en el tronco y en cualquier otra topografía, a pesar de manifestarse como lesiones escasas
d) el granuloma anular localizado afecta predominantemente la cabeza en sitios fotoexpuestos

5. En cuanto a la histopatología ¿cuál es el patrón de disposición de los histiocitos para el diagnóstico de granuloma anular?
   a) histiocitos escasos que se distribuyen entre las fibras de colágeno, cuya degeneración es mínima, con depósitos de mucina
   b) histiocitos radiados, con mucina en el centro del granuloma, restos de fibrina, neutrófilos y polvo nuclear
   c) los histiocitos se presentan en granulomas epitelioides desnudos
   d) todas son correctas

6. ¿Cuál imagen histopatológica corresponde al granuloma anular en palizada?
   a) degeneración del colágeno mínima sin organizarse en nódulos, afecta fibras aisladas aleatoriamente separadas por depósitos de mucina
   b) eliminación transepidérmica; los restos de necrobiosis están presentes próximos a la epidermis formando un canal perforante
   c) núcleo central de colágeno degenerado, rodeado por un infiltrado radial de linfocitos, histiocitos y fibroblastos, con depósitos de mucina
   d) lesiones profundas, se componen de múltiples nódulos, necrobiosis masiva y abundante mucina, con gotitas de lípidos presentes

7. El granuloma anular se ha asociado con múltiples enfermedades. Señale la respuesta incorrecta:
   a) cardiopatía congénita, albinismo
   b) picadura de insectos, herpes zoster, enfermedad de Hodgkin
   c) diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad
   d) vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin, hepatitis B y C

8. En cuanto al diagnóstico diferencial histopatológico de granuloma anular ¿cuáles son las principales enfermedades a considerar?
   a) necrobiosis lipoídica, nódulos reumatoideos, dermatitis granulomatosa intersticial
   b) xantomas tendinosos, sarcoma epitelioide, tuberculosis cutánea
   c) lepra lepromatosa difusa, tiña del cuerpo, urticaria
   d) eritema *elevatum diutinum*, eritema crónico migratorio, eritema anular centrífugo

9. Es el tratamiento de primera línea en granuloma anular localizado
   a) iatrotropismo
   b) criocirugía con nitrógeno líquido
   c) esteroides de alta potencia tópicos o intralesionales
   d) dapsona

10. Tratamientos alternativos contra el granuloma anular generalizado, debido a la administración limitada de los esteroides en esta enfermedad:
    a) inhibidores de la calcineurina tópicos, vitamina E
    b) fototerapia en sus diferentes modalidades (PUVA, UVA1, terapia fotodinámica)
    c) hidroxicloroquina, isotretinoína, dapsona o ésteres de ácido fumárico
    d) todas son correctas

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.
El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2018 a la siguiente dirección electrónica: **articulos@nietoeditores.com.mx**
Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2019.