

## SECCIÓN TRABAJOS ORIGINALES

# Granuloma anular y cáncer mesenquimal. Presentación de dos casos

---

## Granuloma annular and mesenchymal cancer. Report of two cases

---

Carla Minaudo, Myriam Dahbar, Juliana Martínez Del Sel, Ariel Sehtman, María Juárez, Miguel Allevato, Hugo Cabrera

---

Hospital de Clínicas "José de San Martín". Cátedra y División Dermatología. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

---

**Fecha de recepción:** 1/2/2008

**Fecha de aprobación:** 6/3/2008

---

### RESUMEN

La relación entre el granuloma anular y los procesos neoplásicos es controversial. Sin embargo, existe un creciente número de publicaciones de casos y estudios de correlación que sustentan el concepto de que el granuloma anular se asocia con ciertos tipos de neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Se ha sugerido recientemente considerarlo entre las dermatosis paraneoplásicas.

Se presentan dos casos de granuloma anular asociado a cáncer mesenquimal.

En la bibliografía nacional e internacional, no se encontraron asociaciones similares. Se analiza la relación entre granuloma anular y cáncer (Dermatol Argent 2008;14(2):113-117).

**Palabras clave:** granuloma anular, cáncer, mesenquimal, neoplasias.

### ABSTRACT

According to some authors, the association between granuloma annulare and some neoplasms is controversial. However, there is an increasing number of case reports and correlation studies that supports the association between granuloma annulare and some hematologic or solid tumors. It has been recently suggested that it should be included among the paraneoplastic dermatoses.

We report two cases of granuloma annulare and mesenchymal cancer and perform a bibliography review (Dermatol Argent 2008;14(2):113-117).

**Key words:** granuloma annulare, cancer, mesenchymal, neoplasms.

## INTRODUCCIÓN

El granuloma anular es una dermatosis inflamatoria, de etiología desconocida. Se lo ha relacionado con diferentes factores desencadenantes, tales como: picaduras de insectos, exposición solar, traumatismos, PUVA, parasitosis intestinal, virus, estrés emocional, e incluso factores genéticos.<sup>1</sup>

Con respecto a la asociación con neoplasias, existe un creciente número de publicaciones de casos y estudios de correlación que sustentan el concepto de que el granuloma anular se asocia con ciertos tipos de neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Se ha sugerido recientemente considerarlo entre las dermatosis paraneoplásicas.<sup>2</sup>

Se presentan los dos primeros casos de granuloma anular asociado a cáncer mesenquimal y se realiza una revisión bibliográfica del tema.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1. Tumor maligno estromal del tracto gastrointestinal y granuloma anular

Paciente de sexo masculino, de 69 años, sin antecedentes patológicos. Consulta por placas eritematosas dolorosas localizadas en palmas y pulpejos de dedos de ambas manos, de un mes de evolución (Foto 1).

*Biopsia de piel:* epidermis sin alteraciones significativas; dermis con infiltrado perivascular, regueros intersticiales de linfocitos y algunos histiocitos.

*Diagnóstico:* granuloma anular (Foto 2).

*Laboratorio:* eritrosedimentación acelerada, de 19 mm/h. Resto sin particularidades.

Se inicia tratamiento con prednisona 20 mg/día VO, durante un mes, con leve mejoría del dolor, sin reducción de las lesiones.

Tres meses después el paciente fue evaluado por dolor abdominal. Se realizó una ecografía y TAC abdominal donde se visualiza tumor gástrico de 15 x 11 x 9,5 cm, que fue extirpado en su totalidad. El diagnóstico histopatológico fue de tumor maligno estromal del tracto gastrointestinal.

Un mes posterior a la cirugía oncológica, se observó la resolución completa de las lesiones de granuloma anular. Se mantiene libre de lesiones a siete meses de seguimiento.

### Caso 2. Adenocarcinoma de mama, angiosarcoma de mama posradioterapia y granuloma anular.

Paciente de sexo femenino, de 81 años, con antecedentes de adenocarcinoma de mama izquierda tratado con tumorectomía + linfadenectomía, posterior



Foto 1. Caso 1: granuloma anular acral doloroso.

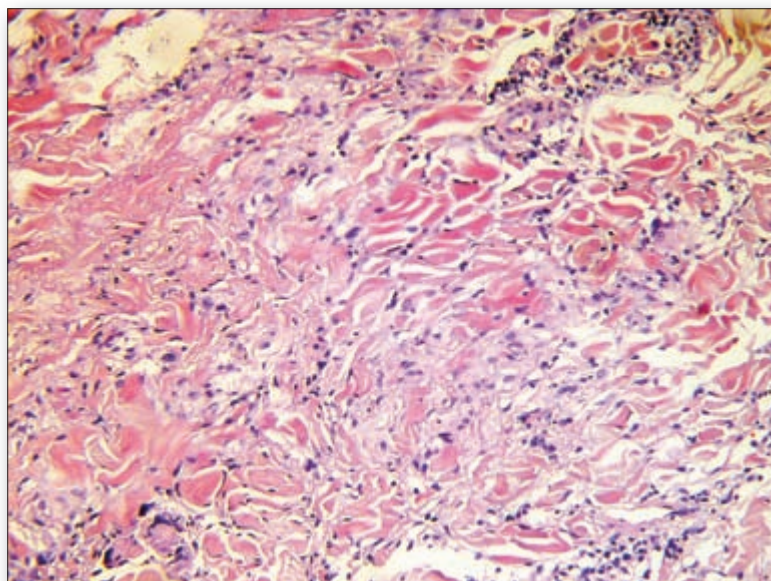


Foto 2. Caso 1: granuloma anular. Infiltrados linfohistiocitarios perivascular y en reguero intersticial.

radioterapia y tamoxifeno, en 1998. Siete años después desarrolla en el mismo territorio un angiosarcoma posradioterapia, que no fue tratado por decisión de la paciente.

Un año luego del diagnóstico del angiosarcoma, consulta por múltiples placas eritematovioláceas con tendencia a la disposición anular en región toracoabdominal anterior, pliegue submamario bilateral y espalda, asintomáticas (Foto 3).

*Estudio histopatológico:* epidermis sin alteraciones; dermis con focos de degeneración de haces colágenos rodeados por histiocitos e infiltrado inflamatorio linfocitario conformando una empalizada.



Foto 3. Caso 2: placas eritematovioláceas. Disposición anular.

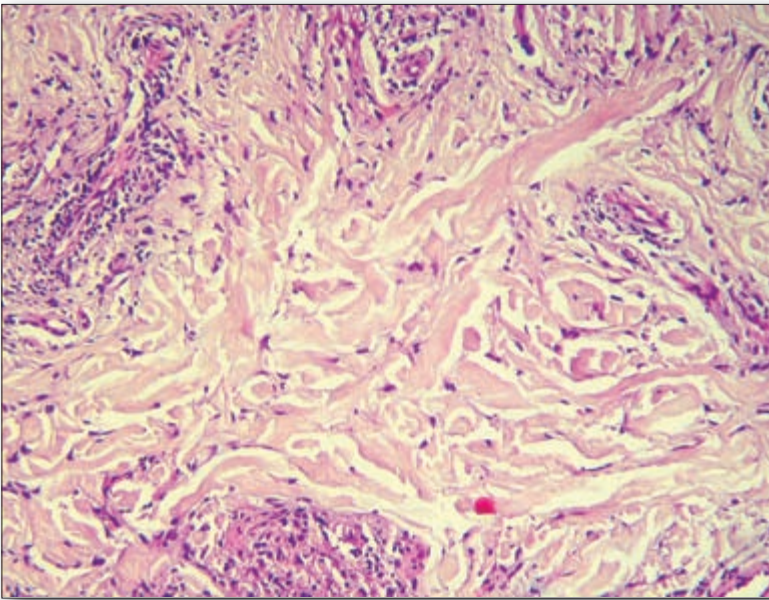


Foto 4. Caso 2: foco de degeneración de haces colágenos e infiltrado histiocitario, rodeado por infiltrado linfocitario formando empalizada.

*Diagnóstico:* granuloma anular (Foto 4).

*Laboratorio:* eritrosedimentación acelerada, 40 mm/h; resto, sin particularidades.

*Tratamiento.* Se realizó en forma local, con clobetasol durante dos meses, sin resultados significativos.

## DISCUSIÓN

Si bien se trata de una asociación relativamente inusual, existen comunicaciones que vinculan al granuloma anular con distintos tipos de neoplasias desde el año 1977.<sup>3</sup>

### Cuadro 1. Neoplasias más frecuentemente asociadas con granuloma anular.

#### Hematológicas: 10

• Linfoma de Hodgkin	6/10
• Linfoma de Lennert	2/10
• Micosis fungoide	1/10
• Linfoma folicular	1/10

#### Carcinomas: 6

• Ca. cuello uterino	2/6
• Ca. colon	1/6
• Ca. mama	1/6
• Ca. pulmón	1/6
• Seminoma	1/6

### Cuadro 2. Granuloma anular paraneoplásico. Resumen de los casos publicados en los que se observó un curso paraneoplásico.

• Ca. mama	(1989) <sup>11</sup>
• Ca. cuello (2)	(1992) <sup>13</sup>
• Leucemia MA	(1993) <sup>14</sup>
• Ca. pulmón	(1995) <sup>15</sup>
• Linfoma NH	(1997) <sup>16</sup>
• Linfoma H	(1997) <sup>17</sup>
• Ca. ovario + estómago	(2006) <sup>18</sup>

### Cuadro 3. Granuloma anular paraneoplásico: elementos distintivos

- Presentación clínica atípica
- Edad avanzada
- Dolor
- Prurito
- Localización no habitual

En una revisión efectuada en 1989, Dabski y Winkelman encontraron una incidencia de neoplasias del 14%. La relación quedó planteada, aunque con controversias, dada la gran variabilidad en el tiempo transcurrido entre las dos patologías encontrada en esa serie de casos.<sup>4</sup>

Barksdale y cols.,<sup>5</sup> en 13 pacientes con granuloma anular y linfoma, resaltan la presentación clínica atípica de las lesiones cutáneas y se interpreta al granuloma anular como parte de una reacción granulomatosa generalizada inducida por el linfoma.

En el año 2003, Ailing y cols.<sup>6</sup> revisaron 16 casos de

granuloma anular vinculado a neoplasias. Encontraron algunas características del granuloma anular que estarían fuertemente asociadas con la presencia de una neoplasia subyacente a la que puede preceder o suceder.

La edad promedio fue de 54 años, mayor a la edad de presentación habitual del granuloma anular.

Se encontró igual incidencia para ambos sexos, cuando habitualmente predomina el sexo femenino.

El intervalo entre el diagnóstico de la dermatosis y la neoplasia fue variable: entre 5 meses antes a 3 años y medio después.

Las neoplasias halladas con mayor frecuencia fueron hematológicas (10 casos) y en segundo lugar los tumores sólidos (Cuadro 1).

Las manifestaciones clínicas incluían las variantes localizada, generalizada, subcutánea y perforante del granuloma anular. Se destacan tres manifestaciones atípicas: presencia de dolor, prurito y localizaciones no habituales (palmas, plantas y cara).

La histopatología era típica de granuloma anular en la mayoría de los casos, con los patrones histológicos habituales, sin mostrar rasgos particulares que orientaran a un origen paraneoplásico.

Hernández y cols. comunicaron un caso de granuloma anular asociado a neoplasia de esófago que se distinguió por tener una presentación clínica atípica: placa única de disposición lineal, a nivel del cuello.<sup>7</sup>

Se plantea, como fisiopatología, que el granuloma anular es producido por una reacción de hipersensibilidad retardada tipo Th1.<sup>8,9</sup>

Algunos autores postulan que las neoplasias podrían ser una de las causas desencadenantes de esta reacción, a través de la expresión de antígenos tumorales<sup>10</sup> y/o como consecuencia de una respuesta inmune celular aberrante.<sup>11,12</sup>

Analizando las publicaciones efectuadas hasta el momento, encontramos que en 8 pacientes, al igual que en nuestro primer caso, existió una evolución sincrónica de ambas patologías (Cuadro 2). Esto sugiere fuertemente el carácter paraneoplásico del granuloma anular.

En este sentido, un artículo reciente de Cohen propone incluir al granuloma anular entre las dermatosis paraneoplásicas.<sup>2</sup>

Hasta la fecha, no encontramos publicaciones de granuloma anular asociado a cáncer mesenquimal.

## CONCLUSIÓN

Hasta el momento, las publicaciones de granuloma anular asociado a neoplasias son escasas.

Esta asociación no sería un hecho frecuente, ya que, incluyendo las publicaciones de casos y los estudios de correlación, hemos encontrado solo 38 casos en total. En sólo 8 de ellos se describe un curso clínico paralelo entre ambas patologías, que demuestra un verdadero carácter paraneoplásico.

Revisada la bibliografía, y a la luz de los dos casos presentados, podemos afirmar que existe una relación entre el granuloma anular y las neoplasias y en algunos casos se ha observado un comportamiento paraneoplásico.

La relación temporal entre las dos patologías es variable. El granuloma anular puede manifestarse previa o posteriormente al diagnóstico de neoplasia.

El dermatólogo debe estar alerta cuando se enfrenta a un paciente con granuloma anular de presentación atípica. Los elementos que deben evaluarse en una posible asociación con neoplasias son: pacientes de edad avanzada, con manifestaciones como dolor o prurito y localizaciones no habituales como palmas, plantas y cara (Cuadro 3).

De acuerdo con los casos publicados hasta el momento, las neoplasias más frecuentemente asociadas son las hematológicas, y en segundo lugar los tumores de órganos sólidos.

Presentamos los dos primeros casos vinculados a neoplasias mesenquimales. Es de notar el curso paraneoplásico del granuloma anular observado en el primer paciente.

Destacamos que ésta es una patología poco frecuente, no informada previamente en la bibliografía nacional.

Carla Minaudo: Av. Santa Fe 2888 - (1661) Bella Vista - Buenos Aires - Rep. Argentina. Tel.: 4668-3361.  
E-mail: carlaminaudo@hotmail.com

## Referencias

1. Papa MB, Chappuis JM, Maldonado SM, Consigli JE. Granuloma anular: sus variedades clínicas y asociaciones con enfermedades sistémicas. Nuestra experiencia. *Rev Argent Dermatol* 1998;79: 189-198.
2. Cohen PR. Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Inter J Dermatol* 2006;45:70-80.
3. Harman RR. Hodgkin's disease, seminoma of testicle and widespread granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1977;97(suppl 15):50-51.
4. Dabski K.; Winkelmann R.: Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:39-47.
5. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:42-48.
6. Ailing LI, Hogan D, Sanusi D, et al. Granuloma Annulare and Malignant Neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003;25:113-116.
7. Hernández C, Giráldez A, Corbi R, Del Canto S, Cabrera R, Navarrete M. Granuloma anular de disposición lineal asociado a neoplasia esofágica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:252-255.

8. Donatti L, Pagano P, Allevato MA. Granuloma anular generalizado. *Act Terap Dermatol* 1996;19:9-17.
9. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, Herms J: Expression of INF- $\gamma$ , coexpression of TNF- $\alpha$  and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. *Arch Dermatol Res* 2000;292:384-390.
10. Akyol M, Kilicarsian H, Göze F, Emre S. Granuloma annulare associated with prostate carcinoma. *JEADV* 2003;17:464-465.
11. Stewart K, Cooper P, et al. Granuloma annulare temporally associated with carcinoma of the breast. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:309-311.
12. Schwartz RA, Hansen RC, Lynch PJ. Hodgkin's disease and granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1981;117(3):185-186.
13. Vassileva S, Krasteva M, et al. Widespread granuloma annulare associated and cervical adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 1992;31:819.
14. Vestey JP, Turner M, Biddlestone L, McLaren K, Goulden N, Hunter JA. Disseminated cutaneous granulomatous eruptions associated with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:559-563.
15. Cohen PR. Granuloma annulare associated with malignancy. *South Med J* 1997;90:1056-1062.
16. Ono H, Yokozeki H, Katamaya I, Nishioka K. Granuloma annulare in a patient with malignant lymphoma. *Dermatology* 1997;195:46-47.
17. Setoyama M, Kerdel F, Byrnes JJ, Kanzaki T. Granuloma annulare associated with Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 1997;36:435-452.
18. Shimizu S, Chicaco Y, Kikuo T. Atypical generalized granuloma annulare associated with two visceral cancers. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:5236-238.



#### Queratoacantoma y carcinoma espinocelular infundibuloquístico

Una de las mayores controversias en Dermatología es la relación del queratoacantoma con el epiteloma espinocelular. Los carcinomas con un modelo folicular característico de diferenciación han sido descritos en referencia al istmo como carcinomas triquilemales, los del bulbo folicular como carcinomas pilomatricomales y los de célula madre o compartimiento celular rápidamente amplificante como carcinomas basocelulares (carcinomas tricoblásticos). El reconocimiento del carcinoma escamoso infundibular es importante, pues es probable que ejemplos bien diferenciados hayan sido diagnosticados como queratoacantomas, en tanto que tumores moderadamente o pobremente diferenciados serían más a menudo considerados como carcinomas espinocelulares. El término descriptivo de carcinoma espinoso infundíbulo-quístico o infundibular puede ayudar a definir mejor una vía alternativa de base folicular a un carcinoma espinocelular distinto de aquel de evolución más común a partir de queratosis solar y al mismo tiempo refinar la clasificación de queratoacantoma.

Kossard S, et al.  
*Am J Dermatopathol* 2008; 30:127-134.

LJ



#### Vacunas para HPV: más allá de las expectativas

Las vacunas son altamente eficaces (80 a 90%) en la prevención de enfermedades. Causó sorpresa encontrar que las vacunas para HPV se hallaban en un rango de 95 a 100%, especialmente para gente virgen de exposición. Fueron desarrolladas para la prevención del cáncer cervical, y se ha descubierto que con su empleo se puede prevenir un grupo más amplio de enfermedades, como cáncer vulvovaginal. Además, la vacuna cuadrivalente tiene componentes contra HPV 16, 18, 6 y 11, estos últimos causantes de verrugas genitales (15% de la población tiene verrugas genitales en algún momento de su vida), que podrían prevenirse, así como lesiones vulvovaginales no cancerosas. El HPV 16 provoca el 55% de los cánceres cervicales, y el HPV 18 otro 15%. La vacuna cuadrivalente es altamente eficaz en la prevención de lesiones precancerosas cervicales y vulvovaginales, y prevención de verrugas genitales causadas por HPV 6 y 11. La vacuna bivalente actúa como prevención de HPV 16 y 18 y ha demostrado su eficacia en la prevención del cáncer cervical. No contiene HPV 6 y 11, no actuando contra las verrugas genitales. Existen "parientes cercanos" del HPV 16, como 31, 33 y 52, y del HPV 18 como 39, 45 y 59, y al ser las vacunas altamente inmunogénicas ofrecen protección ampliada, basándose en la proteína L-1. Estas vacunas han sido probadas en mujeres jóvenes de entre 16 y 26 años, pero existe información de su eficacia en mujeres de hasta 45 años. Hay otras malignidades relacionadas con el HPV que podrían beneficiarse de su capacidad preventiva, tales como el cáncer anal, con el HPV como causa importante, cáncer vulvovaginal (50 a 70% causado por o asociado a HPV), cánceres orofaríngeos, relacionados en 20 a 40% con HPV 16, y cánceres de cabeza y cuello en general, que se sabe que están asociados mayormente por HPV.

Brown DR, et al.  
*MedScape Dermatology CME* Dec 21, 2007.

ACC