

Storia naturale del granuloma anulare.

Ferrante M.R., Bonifazi E.

Cattedra di Dermatologia Pediatrica, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Bari

Riassunto

Al fine di indagare la durata del granuloma anulare (GA) e i fattori che la influenzano, abbiamo riesaminato le cartelle di 190 casi di GA (118 femmine e 72 maschi, di età compresa tra 1 e 14 anni al momento della prima visita), visitati nell'Ambulatorio di Dermatologia Pediatrica dell'Università di Bari tra il 1975 e il 2004. Tutti questi pazienti sono stati invitati a rispondere ad un questionario e alcuni di essi sono stati rivisitati. Sulla base delle cartelle cliniche e delle risposte ai questionari sono stati indagati i seguenti parametri: sesso, età al momento della prima visita, fattori scatenanti e patologie concomitanti, varianti cliniche del GA, sedi delle lesioni, anamnesi patologica familiare. Abbiamo confermato nella nostra casistica infantile la prevalenza del GA nelle femmine (118/190), il più frequente interessamento del dorso del piede (66/180 casi) e la più frequente associazione con diabete insulino-dipendente nelle forme localizzate di GA (3 casi di diabete insulino dipendente su 180); abbiamo inoltre evidenziato l'esistenza di un picco a 3 anni nell'età d'inizio della malattia. Per quanto riguarda la durata del GA e i fattori che la influenzano, abbiamo stabilito che la durata media del GA nella nostra popolazione pediatrica è di un anno e mezzo, ma abbiamo anche evidenziato l'esistenza di una minoranza di casi in cui la malattia dura a lungo, anche più di 20 anni. Questa minoranza di casi è contraddistinta da una prevalenza ancora più netta del sesso femminile, da un'età d'insorgenza più tardiva, una maggiore estensione delle lesioni e una più frequente anamnesi familiare positiva per malattie autoimmuni.

Parole chiave

Granuloma anulare, storia naturale, autoimmunità.

Il granuloma anulare (GA) è una malattia infiammatoria cronica (38) caratterizzata clinicamente da lesioni granulomatose ad evoluzione centrifuga ed istologicamente da aree di degenerazione focale del collagene, circondate da un infiltrato infiammatorio reattivo, costituito prevalentemente da istiociti disposti a palizzata.

Anche se l'eziopatogenesi della malattia è ancora mal definita, il quadro clinico e istopatologico permette una sua agevole individuazione. Dal punto di vista clinico si distinguono il GA localizzato (3, 4, 5, 6) con un'unica lesione o

con lesioni multiple, GA generalizzato (10, 24), GA profondo (7, 12, 15, 16, 22), GA perforante (1, 13, 19) e GA lineare (29).

Pochi lavori (49) affrontano il problema della durata della malattia. Per questo motivo, data la prevalenza del GA nella popolazione infantile ed adolescenziale (37), abbiamo ritenuto opportuno esaminare un campione di 190 casi visitati nell'ambulatorio di Dermatologia Pediatrica dell'Università di Bari, con l'intento di studiare gli aspetti clinici ed epidemiologici della malattia, in particolare la sua durata nel tempo e i fattori che la influenzano.



Fig. 1

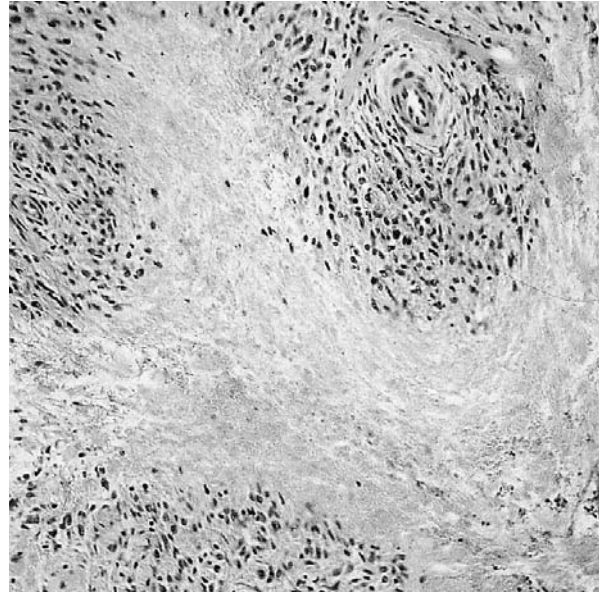


Fig. 2

Fig. 1, 2, 3, 4: Granuloma anulare localizzato nella sua sede più tipica al dorso dei piedi (Fig. 1). L'esame istologico mostra classicamente focolai di degenerazione del collagene circondati da infiltrato istiocitario a palizzata (Fig. 2, EE100x); granuloma anulare dell'indice (Fig. 3) e generalizzato (Fig. 4).



Fig. 3



Fig. 4

Pazienti e metodi

In questo studio sono stati esaminati 190 pazienti (118 femmine e 72 maschi, di età compresa tra 1 e 14 anni al momento della prima visita), visitati nell'Ambulatorio di Dermatologia Pediatrica dell'Università di Bari tra il 1975 e il 2004. Tutti questi pazienti sono stati invitati a rispondere ad un questionario e alcuni di essi sono stati rivisitati. Sulla base delle cartelle cliniche e delle risposte ai questionari sono stati indagati: sesso, età al momento della prima visita, fattori scatenanti e patologie concomitanti, varianti cliniche del GA, sedi delle lesioni, anamnesi patologica familiare.

Risultati

68/190 pazienti hanno restituito il questionario loro inviato per lettera e di questi 7 sono stati

rivisitati. I dati clinici evidenziati dalle cartelle e dai questionari sono i seguenti:

Sesso: 118 femmine, 72 maschi.

Età al momento della prima visita: è visibile nella tabella 1.

Varianti cliniche: su 178 casi valutabili GA superficiale è presente in 170 casi, 37 con lesione unica, 118 con lesioni multiple e 15 con GA generalizzato, GA profondo in 8 casi, 4 dei quali associati a lesioni superficiali.

Sedi: su 180 casi gli arti inferiori sono interessati in 115 e i piedi in particolare in 66, le mani in 57 casi, il tronco in 9 casi, la testa in 4 casi.

Fattori scatenanti: solo in 5 casi è stata riferita comparsa di GA dopo particolari eventi, cioè tonsillite con bronchite ed otite, gastroenterite, piodermite, piodermite bollosa, puntura di medusa.

Anamnesi patologica personale: la storia personale è risultata positiva per altre malattie in 112 casi. Le malattie più spesso associate al gra-

Tabella 1: Età al momento della prima visita.

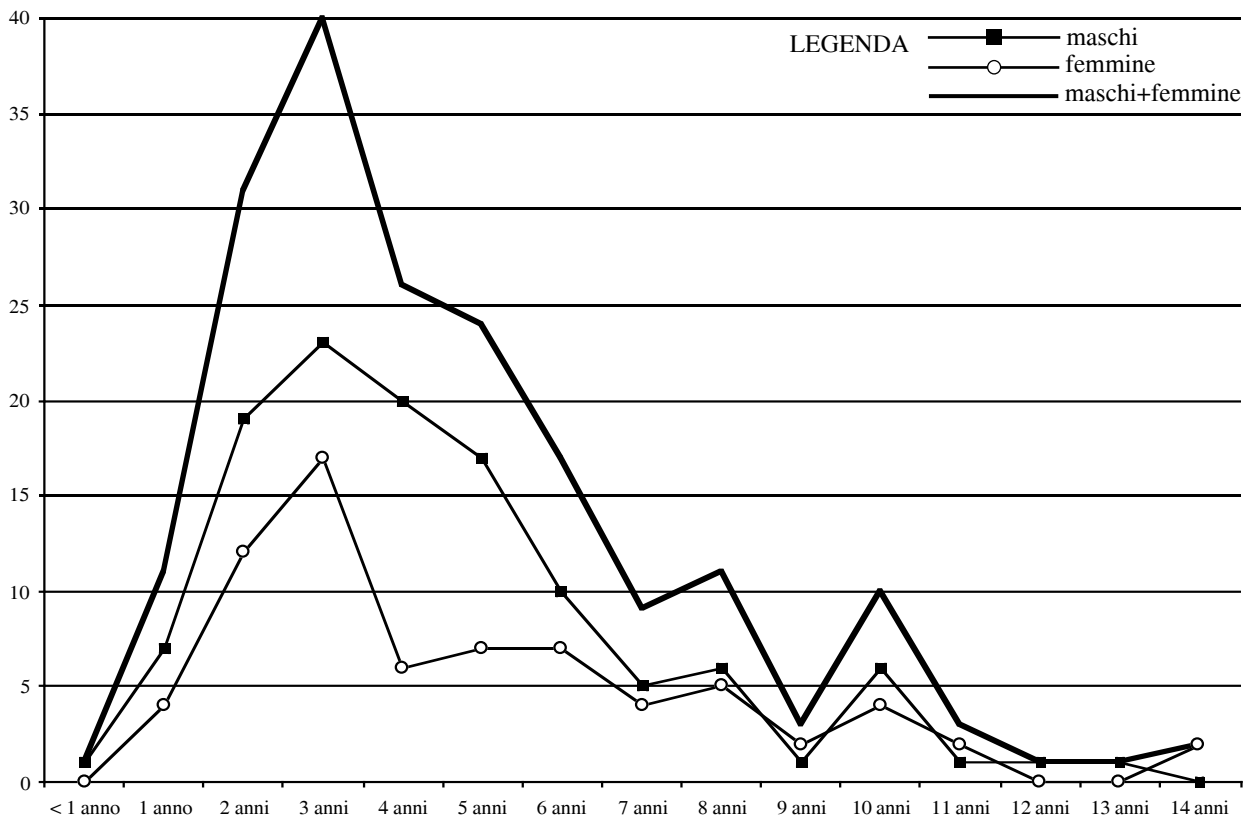


TABELLA 2: Durata del granuloma anulare in 68 pazienti con follow up superiore a 10 anni.

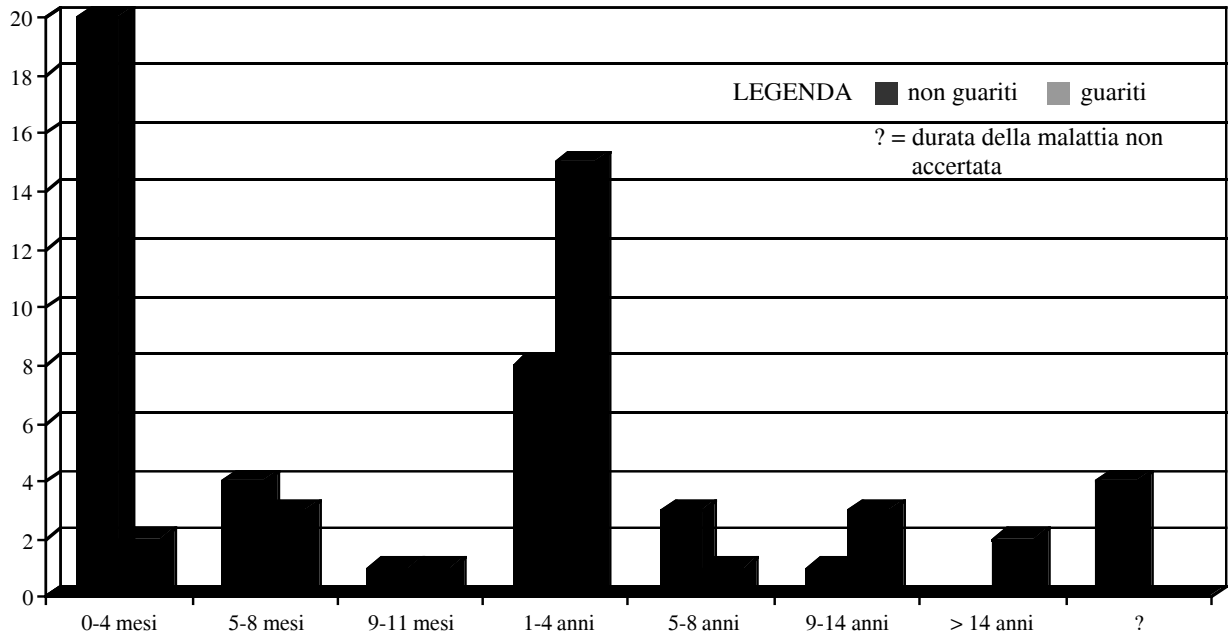
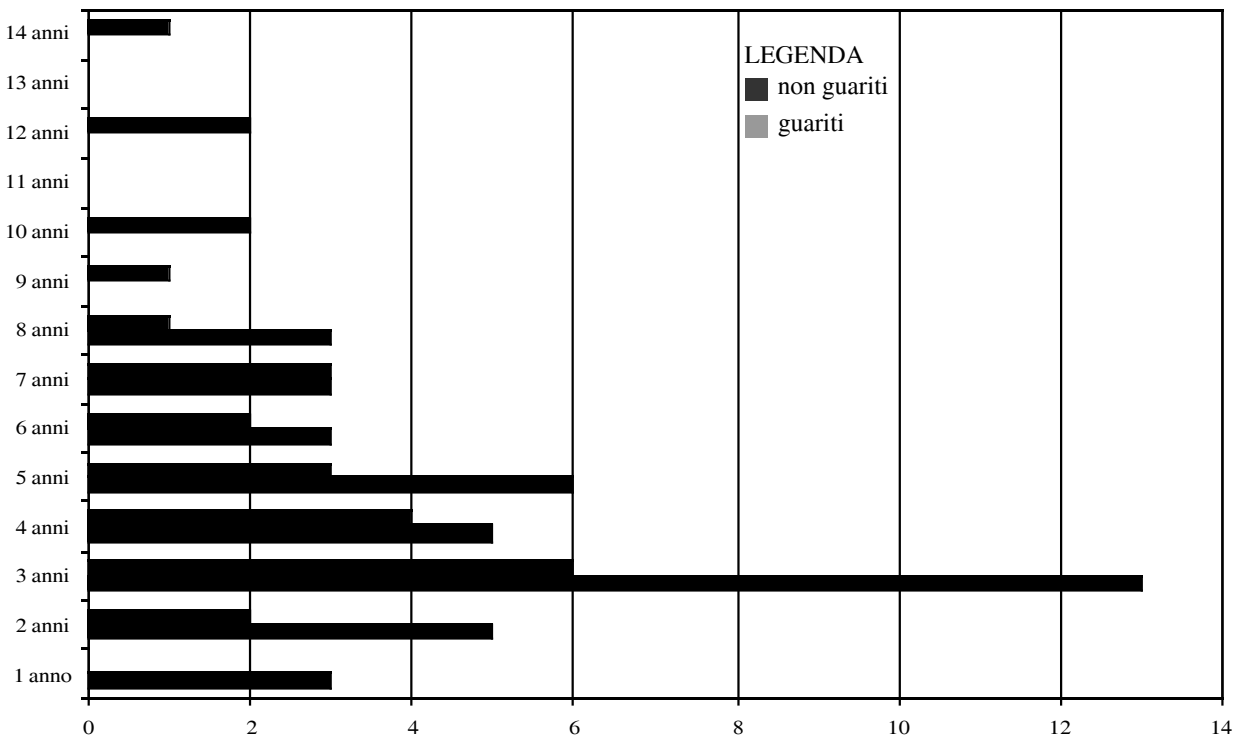


TABELLA 3: Guarigione del granuloma anulare in rapporto all'età al momento della diagnosi.



nuloma anulare sono risultate frequenti episodi (più di 3 all'anno) di tonsillite (22 casi) e faringite (10 casi) e problemi atopici (asma in 7 casi e dermatite in altri 7 casi). Malattie autoimmuni sono state riscontrate in 5 casi, diabete mellito insulino-dipendente in 3, psoriasi in 2.

Anamnesi patologica familiare: tra le patologie riscontrate con maggiore frequenza figurano le patologie su base allergica (in 24 casi), le tiroiditi (in 19 casi), il diabete (in 12 casi) e l'alopecia areata (in 6 casi). In un solo caso è stato rilevato il GA anche in un membro della famiglia.

Durata della malattia: dei 68 pazienti interrogati a distanza di anni (7 dei quali rivisitati per risposte dubbie) 41 sono guariti, 18 in 1-4 mesi, 4 in 5-8 mesi, 1 in 10 mesi, 8 in 1-4 anni, 3 in 5-8 anni, 1 in 10 anni; in 4 casi guariti non è stato possibile appurare i tempi della guarigione. Nei 27 pazienti non guariti il GA durava da 9-14 anni in 3 casi, da 19 anni in un caso e da 22 anni in un altro caso (tabella 2).

Commento

La bassa percentuale delle risposte ai questionari è stata influenzata dal fatto che molti pazienti avevano cambiato indirizzo: infatti 74 delle nostre lettere sono ritornate senza risposte al mittente per questo motivo. C'è anche curiosamente da osservare che alcune famiglie non ricordavano che il loro congiunto era stato affetto da GA e alcune addirittura negavano di essere mai giunte all'Ambulatorio di Dermatologia Pediatrica. Questo dato significa che le nostre affermazioni sulla benignità sostanziale della malattia e sul fatto che non sia espressione di altre malattie (2, 9, 14, 17, 18, 20, 27, 32, 41, 45, 46, 47, 48, 51) hanno avuto l'effetto tranquillizzante desiderato.

Per quanto riguarda il sesso, la prevalenza del sesso femminile è confermata anche nella nostra casistica (34).

Non ci sono in letteratura dati significativi (11) sull'età al momento della prima visita in una casistica pediatrica: la nostra casistica evidenzia la massima incidenza tra il 2° e il 6° anno di vita (138/190 casi) con un picco a 3 anni (40

casi) sia nel sesso femminile, che in quello maschile; dopo questo picco la frequenza diminuisce, più rapidamente nei maschi (tabella 1). In un caso è stata riferita presenza di GA alla nascita.

La variante clinica più rappresentata (118/178 casi) è stata quella superficiale ad elementi singoli (31) o multipli (44), mentre non abbiamo osservato casi di GA lineare o perforante. Abbiamo osservato 15 casi di GA generalizzato (44), una variante che, a differenza della forma localizzata, è di più difficile diagnosi clinica e sembra più frequentemente associata a problemi internistici, in particolare al diabete. La diagnosi è particolarmente difficile nelle fasi eruttive iniziali quando nessun elemento ha ancora assunto una sia pure iniziale anularità. Per quanto riguarda il tanto discusso rapporto con il diabete, alcuni lavori (36, 50) negano questa evenienza, mentre la maggior parte (25, 26, 28, 30, 33, 38, 42) la sostengono, specialmente nella forma di GA generalizzato (25, 26). Noi abbiamo trovato nella nostra casistica 3 casi su 190 di diabete insulino-dipendente, in misura quindi leggermente inferiore allo studio migliore sull'argomento che trova (35) 16 casi di diabete insulino-dipendente su 590 di GA: ma questo studio include anche casi di GA dell'adulto. È interessante notare che nella nostra casistica i 3 casi di diabete insulino-dipendente si sono verificati in 3 casi di GA localizzato, confermando quanto osservato da altri Autori (8, 35, 49).

La distribuzione delle lesioni nel GA localizzato conferma anche nella nostra casistica il prevalente interessamento degli arti inferiori e in particolare dei piedi (Fig. 1): il dorso dei piedi è senza dubbio la sede più tipica del GA localizzato.

Per quanto riguarda le patologie associate al granuloma anulare nella nostra casistica abbiamo evidenziato malattie infettive e allergiche con una frequenza sovrapponibile a quella della popolazione normale di pari età. Soltanto in 5 casi su 190 il rapporto di tempo tra questi eventi e l'insorgenza del granuloma anulare era più stretto. Un particolare cenno va fatto al rapporto tra GA e malattie autoimmuni, che abbiamo indagato sia nella storia personale che familiare. Nella storia personale abbiamo evidenziato dia-

TABELLA 4: Dati clinici in 12 casi di granuloma anulare (GA) di durata superiore a 4 anni.

	SESSO	ETÀ D'INIZIO (anni)	TIPO DI GA	STORIA PERSONALE	STORIA FAMILIARE	DURATA (anni)
CASO 17	F	12	generalizzato		tiroidite	> 14
CASO 29	F	4	localizzato (piedi, mani)	tonsillectomia		> 19
CASO 34	F	5	localizzato (piede coscia, caviglia)			> 4
CASO 72	M	5	localizzato (piedi, mani)		tiroidite	> 4
CASO 99	M	2	localizzato (mano)		tiroidite	> 8
CASO 104	F	2	localizzato (piedi, mani)		tiroidite	> 5
CASO 105	F	2	localizzato (cosce, gambe)			> 4
CASO 111	F	8	localizzato (cosce, gambe, piede)		artrite reumatoide	4
CASO 129	F	8	localizzato (mano, cosce, caviglia, piede)		alopecia areata	> 8
CASO 147	M	11	localizzato (mano, tallone)			> 13
CASO 167	F	5	generalizzato			10
CASO 176	F	4	localizzato (mani, gomiti, cosce)	psoriasi	psoriasi	6

bete mellito in 3 casi e psoriasi in 2 casi, mentre nella storia familiare abbiamo evidenziato un caso soltanto di GA, 19 casi di tiroiditi autoimmuni (23), 12 di diabete e 6 di alopecia areata.

Particolarmente interessanti sono i dati sulla durata della malattia. Spesso noi, quando facciamo diagnosi, diciamo ai genitori che si tratta di una condizione benigna, che regredirà sicuramente in mesi o in pochi anni. L'osservazione recente di un caso di granuloma anulare che non era regredito dopo 22 anni, ci ha indotto a verificare la effettiva durata della malattia e a ricercare i fattori predittivi di lunga durata. Intanto abbiamo stabilito in 41 casi guariti la durata media della malattia, che nella nostra casistica è risultata di 1 anno e mezzo, non considerando i 3 casi guariti in meno di due mesi e il caso guarito in 14 anni, ma con un follow up inferiore ai

10 anni. Però guardando i casi non guariti, vediamo che 6 casi su 180, circa il 3% dei casi, dura più di 5 anni, con una punta massima di 22 anni. In questi casi l'andamento del granuloma anulare è continuo con nuove recidive per 1-2 anni, poi le recidive diventano meno frequenti ed occasionali.

Cercando di identificare i fattori che incidono sulla durata della malattia, abbiamo considerato il sesso, l'età di inizio, l'estensione delle lesioni, l'anamnesi patologica remota e l'anamnesi familiare. Per quanto riguarda l'età di inizio della malattia, nei 68 casi che hanno risposto al questionario abbiamo notato (vedi tabella 3) che 21/29 -pari al 72%- dei casi insorti nei primi 3 anni di vita sono guariti, 20/33 -pari al 61%- dei casi insorti da 4 a 8 anni di vita sono guariti, mentre nessuno dei 6 casi insorti da 9 a 14 anni

era regredito in un periodo medio di osservazione di 5 anni. Estrapolando dalla casistica 12 casi di durata uguale o superiore a 4 anni (tabella 4), 3 dei quali guariti rispettivamente a 4, 6 e 12 anni e 9 con manifestazioni ancora in atto dopo una media di 9 anni (da 4 a 22 anni) abbiamo osservato una maggiore incidenza di femmine -rapporto femmine/maschi 9/3-, una maggiore estensione delle lesioni -GA localizzato in una sola sede in un 1 caso, in 9 casi GA localizzato a molte sedi e in 2 casi diffuso-, una maggiore incidenza di malattie autoimmuni nella storia familiare -in 7 casi su 12-, mentre l'incidenza delle stesse nell'intera popolazione è stata del 14%. È stata infine confermata un'età d'inizio più avanzata -6 anni in media- in queste forme di lunga durata.

In conclusione, abbiamo confermato nella nostra casistica infantile la prevalenza del GA nelle femmine, il più frequente interessamento del dorso del piede e la più frequente associazione con diabete insulino-dipendente nelle forme

localizzate di GA e abbiamo evidenziato l'esistenza di un picco a 3 anni nell'età d'inizio della malattia. Per quanto riguarda la durata del GA e i fattori che la influenzano, abbiamo stabilito che la durata media del GA nella nostra popolazione pediatrica è di un anno e mezzo, ma abbiamo anche evidenziato l'esistenza di una minoranza di casi in cui la malattia dura a lungo, anche più di 20 anni. Questa minoranza di casi è contraddistinta da una prevalenza ancora più netta del sesso femminile, da un'età d'insorgenza più tardiva, una maggiore estensione delle lesioni e una più frequente anamnesi familiare positiva per malattie autoimmuni.

Corrispondenza a:

Dott.ssa Maria Rosaria Ferrante
Clinica Dermatologica - Policlinico
Università degli Studi di Bari
Piazza G. Cesare, 11
70124 Bari

Bibliografia

- 1) Abrusci V., Weiss E., Planas G. - Familial generalized perforating granuloma annulare. *Int. J. Dermatol.* 27, 126-7, 1988.
- 2) Barksdale S.K., Perniciaro C., Halling K.C., Strickler J.G. - Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of 13 new cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32, 42-8, 1994.
- 3) Bergman R., Pam Z., Lichtig C., et Al. - Localized granuloma annulare. *Am. J. Dermatopathol.* 15, 544-48, 1993.
- 4) Bonifazi E. - Lesioni nodulari della cute. *Granulomi. Eur. J. Ped. Dermatol.* 2, 385-400, 1999.
- 5) Brown G.R. - Target lesions in granuloma annulare. *Arch. Dermatol.* 105, 928, 1972.
- 6) Burnett J.W., Wood C., Sina B., Dilaimy M. - Inflammatory granuloma annulare. *Cutis* 37, 267-8, 1986.
- 7) Cronquist S.D., Stashower M.E., Benson P.M. - Deep dermal granuloma annulare present as a eyelid tumor in a child, with review of pediatric eyelid lesions. *Pediatr. Dermatol.* 16, 377-80, 1999.
- 8) Cunliffe W.J. - Necrobiotic disorders. *Granuloma annulare. Textbook of Dermatology (Rook/Wilkinson/Ebling). Blackwell Scientific Publications. Fifth ed. Vol. 3 (48): 2027-32.*
- 9) Curwen V. - Granuloma annulare multiple, suggesting an unusual insect-bite reaction. *Arch. Dermatol.* 88, 355, 1963.
- 10) Dabski K., Winkelmann R.K. - Generalized granuloma annulare: histopatology and immunopathology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 20, 28-39, 1989.
- 11) De Panfilis G., Marcelli M. - Granuloma annulare. *Trattato di Dermatologia (Giannetti). Piccin. 2a ed. Vol 3 (75): 1-14.*
- 12) Degos R., Guilane J. - Granulomes annulaires profonds. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 71, 49-51, 1964.
- 13) Delaney T.J., Gold S.C., Leppard B. - Disseminated perforating granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 89, 523-6, 1973.
- 14) Dorval J.C., Leroy J.P., Masse R. - Granulomes annulaires disseminés après puvathérapie. *Ann. Dermatol. Venereol.* 106, 79-80, 1979.
- 15) Evans M.J., Blessing K., Gray E.S. - Pseudorheumatoid nodule (deep granuloma annulare) in childhood: clinicopathologic features of 20 patients. *Pediatr. Dermatol.* 11, 6-9, 1994.
- 16) Felner E.I., Steinberg J.B., Weinberg G. - Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. *Pediatrics* 100, 965-7, 1997.

- 17) Friedman-Birnbaum R., Haim S., Gideoni O., et Al. - Histocompatibility antigens in granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 98, 425, 1978.
- 18) Friedman-Birnbaum R., Gideoni O., Bergman R., Pollack S.- A study of HLA antigen association in localized and generalized granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 115, 329-33, 1986.
- 19) Gattlen J.M., Delacretaz J. - Perforating granuloma annulare. *Dermatologica* 151, 368-75, 1975.
- 20) Ghadially R., Sibbald R.G., Walter J.B., Haberman H.F. - Granuloma annulare in patients with immunodeficiency virus infections. *J. Am. Acad. Dermatol.* 20, 232-5, 1989.
- 21) Goolamali S.K., Stevenson C.J. - Granuloma annulare in identical twins. *Br. J. Dermatol.* 86, 636-7, 1972.
- 22) Grogg K.L., Nascimento A.G. - Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. *Pediatrics* 107(3):e42, 2001.
- 23) Gross P.R., Shelley W.B. - The association of generalized granuloma annulare with antithyroid antibodies. *Acta Derm. Venereol.* 51, 59-62, 1971.
- 24) Grupper C., Elalouf C. - Granulome annulaire papuleux lichenoide généralisé. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.* 75, 774-7, 1968.
- 25) Haim S., Friedman-Birnbaum R., Haim N., et Al. - Carbohydrate tolerance in patients with granuloma annulare. Study of fifty-two cases. *Br. J. Dermatol.* 88, 447-51, 1973.
- 26) Haim S., Friedman-Birnbaum R., Shafrir A. - Generalized granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases. *Br. J. Dermatol.* 83, 302-5, 1970.
- 27) Halkier-Sorensen L., Kragballe K., Hansen K. - Antibodies to the *Borrelia burgdorferi* flagellum in patients with scleroderma, granuloma annulare and porphyria cutanea tarda. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 69, 116-19, 1989.
- 28) Hammond R., Dyess K., Castro A. - Insulin production and glucose tolerance in patients with granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 87, 540-7, 1972.
- 29) Harpster E.F., Mauro T., Barr R.J. - Linear granuloma annulare. *J. Am. Acad. Dermatol.* 21, 1138-41, 1989.
- 30) Majewski B.B.J., Koh M.S., Barter S., Rhodes E.L. - Increased factor VIII-related antigen in necrobiosis lipidica and widespread granuloma annulare without associated diabetes. *Br. J. Dermatol.* 107, 641-5, 1982.
- 31) Martinon-Torres F., Martinon-Sanchez J.M., Martinon-Sanchez F. - Localized granuloma annulare in children: a review of 42 cases. *Eur. J. Pediatr.* 158, 866, 1999.
- 32) Mautner G.H., Knobler E., Silvers D.N. - Granuloma annulare-like lesions and secondary hyperparathyroidism. *Cutis* 57, 172, 1996.
- 33) Middleton D., Allen G.E. - HLA antigen frequency in granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 110, 57-9, 1984.
- 34) Muhlbauer J.E. - Granuloma annulare. *J. Am. Acad. Dermatol.* 3, 217-30, 1980.
- 35) Muhlemann M.F., Williams D.R.R. - Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br. J. Dermatol.* 111, 325-329, 1984.
- 36) Nebesio C.L., Lewis C., Chuang T.Y. - Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br. J. Dermatol.* 146, 122-4, 2002.
- 37) Patrizi A., Neri I., Guerrini V., et Al. - Granuloma annulare: clinical and laboratory findings in a pediatric group of patients. *Acta Derm. Venereol. (Stock)* 76, 326-8, 1996.
- 38) Radcliff-Crocker H. - Granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 14, 1-9, 1902.
- 39) Rhodes E.L., Hill D.M., Ames A.C., et Al. - Granuloma annulare. Prednisone glycosuria tests in a non-diabetic group. *Br. J. Dermatol.* 78, 532-5, 1996.
- 40) Schwartz R.A., Hansen R.C., Lynch P.J. - Hodgkin's disease and granuloma annulare. *Arch. Dermatol.* 117, 185-6, 1981.
- 41) Spencer S.A., Fenske N.A., Espinoza C.G., et Al. - Granuloma annulare like eruption due to chronic Epstein-Barr virus infection. *Arch. Dermatol.* 124, 250-5, 1988.
- 42) Stawiski M.A., Voorhees J.J. - Cutaneous signs of diabetes mellitus. *Cutis* 18, 415-21, 1976.
- 43) Suite M., Jankey N. - Familial granuloma annulare. *Int. J. Dermatol.* 31, 818, 1992.
- 44) Takigawa M., Aoshima T. - Generalized granuloma annulare in a 15 month-old infant. *Dermatologica* 153, 202-5, 1976.
- 45) Trevisan G., Crivellato E., Kokelj F., Antonutto G. - Granuloma annulare and necrobiosis lipidica. Studio all'immunofluorescenza diretta. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 117, 19-22, 1982.
- 46) Umberto P., Winkelmann R.K. - Granuloma annulare and sarcoidosis. *Br. J. Dermatol.* 97, 481, 1977.
- 47) Umberto P., Belcher R.W., Winkelmann R.K. - Lymphokines (MIF) in the serum of patients with sarcoidosis and cutaneous granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 95, 481-5, 1976.
- 48) Umberto P., Winkelmann R.K. - Granuloma annulare: direct immunofluorescence study. *Br. J. Dermatol.* 95, 487-92, 1976.
- 49) Veraldi S., Bencini P.L., Drudi E., Caputo R. - Laboratory abnormalities in granuloma annulare: a case controlled study. *Br. J. Dermatol.* 136, 633, 1997.
- 50) Wells R.S., Smith M. - The natural history of granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 75, 199, 1963.
- 51) Zanolli M.D., Powell B.L., McCalmont T. et Al. - Granuloma annulare and disseminated herpes zoster. *Int. J. Dermatol.* 31, 55, 1992.