



Granuloma anular profundo

Deep annular granuloma

Granuloma anular profundo

Ana Cláudia Cavalcante Espósito Lemos¹, Isabella Andrade Ciambelli¹, Marina Issa Nozawa¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso raro de um paciente do sexo masculino com granuloma anular profundo afetando a região proximal da coxa. **Detalhamento do caso:** O granuloma anular é uma doença cutânea inflamatória benigna de causa desconhecida que apresenta lesões em formato anular. Essa doença apresenta algumas variantes, incluindo o granuloma anular profundo, que teve seu primeiro relato em 1971. Relatamos o caso de paciente do sexo masculino, diabético, com mácula eritematosa, ovoide, localizada na raiz da coxa esquerda, cujo diagnóstico confirmou a suspeita clínica de granuloma anular profundo. As lesões clássicas de granuloma anular profundo são nódulos subcutâneos indolores, endurecidos e de limites bem definidos. Embora a remissão espontânea seja comum em parte dos casos, lesões múltiplas em áreas expostas podem exigir tratamento medicamentoso. A excisão cirúrgica pode ser considerada em nodulações volumosas ou com prejuízo estético. **Considerações finais:** Há uma necessidade de ampliação do conhecimento sobre os subtipos do granuloma anular para direcionar a investigação clínica de casos suspeitos, estabelecer critérios diagnósticos, determinar estratégias terapêuticas efetivas e seguras.

Palavras-chave: Granuloma anular, Doença dermatológica, Inflamação.

ABSTRACT

Objective: To report a rare case of a male patient with deep granuloma annulare affecting the proximal region of the thigh. **Case Details:** Granuloma annulare is a benign inflammatory skin disease of unknown cause that presents with annular-shaped lesions. This disease has several variants, including deep granuloma annulare, which was first reported in 1971. We report the case of a male diabetic patient with an ovoid, erythematous macule located at the root of the left thigh, whose diagnosis confirmed the clinical suspicion of deep granuloma annulare. The classic lesions of deep granuloma annulare are painless, hardened subcutaneous nodules with well-defined borders. Although spontaneous remission is common in some cases, multiple lesions in exposed areas may require medical treatment. Surgical excision may be considered in cases of large nodules or those that are aesthetically displeasing. **Final considerations:** There is a need to expand knowledge about the subtypes of granuloma annulare to direct the clinical investigation of suspected cases, establish diagnostic criteria, and determine effective and safe therapeutic strategies.

Keywords: Granuloma annulare, Dermatological disease, Inflammation.

RESUMEN

Objetivo: Reportar el raro caso de un paciente masculino con granuloma anular profundo que afecta la región proximal del muslo. **Detalles del caso:** El granuloma anular es una enfermedad inflamatoria cutánea benigna de causa desconocida que presenta lesiones de forma anular. Esta enfermedad tiene algunas variantes, entre ellas el granuloma anular profundo, que fue reportado por primera vez en 1971. Se reporta el caso de un paciente masculino, diabético, con mácula ovoide eritematosa, localizada en la raíz del muslo izquierdo, cuyo diagnóstico confirmó la clínica. Sospecha de granuloma anular profundo. Las lesiones clásicas del granuloma anular profundo son nódulos subcutáneos endurecidos e indolores con límites bien definidos. Aunque la

¹ Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente – SP.

remisión espontánea es común en algunos casos, las lesiones múltiples en áreas expuestas pueden requerir tratamiento farmacológico. Se puede considerar la escisión quirúrgica en nódulos voluminosos o con deterioro estético. **Consideraciones finales:** Existe la necesidad de ampliar el conocimiento sobre los subtipos de granuloma anular para orientar la investigación clínica de los casos sospechosos, establecer criterios diagnósticos y determinar estrategias terapéuticas efectivas y seguras.

Palabras clave: Granuloma anular, Enfermedad dermatológica, Inflamación.

INTRODUÇÃO

O granuloma anular é uma dermatose caracterizada por placas e pápulas normocrômicas ou hiperocrômicas, com borda elevada e eritematosa, dando o aspecto de “anel” clássico dessas lesões (LEASURE AC, et al., 2022). Na maioria dos casos, são autolimitados e benignos, em que um processo inflamatório dá origem às formações granulomatosas na derme. O primeiro relato científico de granuloma anular foi feito por Colcott-Fox em 1895, complementado por nomenclaturas mais específicas em 1902 por Radcliffe-Crocker (TAHIR M, et al., 2024).

A etiologia é desconhecida até o momento, mas o desenvolvimento dessa dermatose já foi associado a diabetes, doenças da tireoide e dislipidemia, além de doenças autoimunes, infecciosas e hematológicas (ALMAZAN E, et al., 2020). De modo geral, o diabetes mellitus é a doença que mais demonstra uma potencial relação com a afecção dermatológica em questão, provavelmente pela microangiopatia, aumento das citocinas inflamatórias e ativação desregulada de linfócitos T que são observadas nos pacientes com esse distúrbio metabólico (FORNONS-SERVENT R, et al., 2022). As evidências atuais sugerem que o diabetes mellitus tipo 2 e a hipercolesterolemia são potenciais fatores de risco para o granuloma anular e que a autoimunidade pode ser um provável de sua patogênese (BARBIERI JS, et al., 2021).

A patogênese do granuloma anular é desconhecida, mas alguns avanços recentes contribuíram para uma melhor compreensão. Foi constatada uma regulação positiva das vias de imunidade celular mediadas por linfócitos T-helper (Th) 1 e Th2 nas lesões granulomatosas quando comparada à pele saudável, além do aumento na expressão de RNA mensageiro, citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF) alfa, interleucina (IL) 1, IL-12, IL-4 e IL-31 (MIN MS, et al., 2020). Posteriormente, um padrão bifásico foi proposto para explicar o desenvolvimento das lesões granulomatosas anulares, onde ocorre degradação das fibras de colágeno da derme mediada por ativação de macrófagos M1, seguida por um processo de remodelação tecidual e deposição de mucina mediada pela atividade de macrófagos M2 (WANG A, et al., 2021).

São escassos os estudos sobre a epidemiologia do granuloma anular, sendo o mais recente conduzido em 2021 nos Estados Unidos da América (EUA) por Barbieri et al. Identificou-se uma incidência de 0,04% e uma prevalência de 0,06% ao ano de granuloma anular considerando toda a população do país, com uma proporção de 3:1 entre mulheres e homens, e um pico de novos casos entre a terceira e a quinta década de vida. O granuloma anular foi mais comum entre indivíduos brancos, com maior nível socioeconômico e escolaridade (BARBIERI JS, et al., 2021).

O quadro clínico clássico consiste em lesões elementares assintomáticas ou com discreto prurido e desconforto localizados, mas com aspecto típico pela presença de pápulas, que são lesões elevadas, sólidas, de poucos milímetros e coloração da pele (ou leve eritema), mas com bordas elevadas e centro plano, dando o aspecto anular das lesões. Também é comum que as pápulas se agrupem em formações circulares ao redor de uma área central de pele normal ou ligeiramente deprimida. À medida que a doença progride, ocorre involução das lesões centrais para o crescimento em diâmetro do anel, até que 50% dos casos, dentro de dois anos, regridem completa e espontaneamente (STOLARCZYK A, et al., 2023).

As lesões predominam em porções extensoras de extremidades, como dorso das mãos, pés, cotovelos e joelhos, raramente se estendendo para outros locais. O granuloma anular localizado representa 75% dos casos, sendo definido diante de lesões isoladas e confinadas a uma área do corpo, geralmente mãos e pés, que comumente adquirem um aspecto de placas circinadas eritematosas com a evolução da doença. Quando existem dez ou mais placas anulares em mais de um compartimento corporal, a doença passa a ser denominada de granuloma anular generalizado ou disseminado, encontrado em cerca de 15% dos pacientes.

O granuloma anular subcutâneo ou profundo é um subtipo incomum, observado em 5% dos casos, principalmente em crianças, em que as lesões se estendem profundamente pela pele e tecido adjacente, ao ponto de formarem nódulos subcutâneos endurecidos em pernas e couro cabeludo (JOSHI TP e DUVIC M, 2022). Por fim, a forma mais rara é o granuloma anular perfurante, cuja característica é a eliminação de um material composto por fibrina e queratina através de lesões nodulares ulceradas (pústulas) formadas na pele (AGRAWAL P, et al., 2019).

O diagnóstico do granuloma anular é feito a partir do quadro clínico, considerando a evolução clássica e lesões características, e de exame histológico para descartar diagnósticos diferenciais pela semelhança com outras enfermidades granulomatosas da pele, como sarcoidose, necrobiose lipoídica, nódulos reumatóides e reações medicamentosas granulomatosas intersticiais, além de cistos dermóides, lipomas, hemangiomas, linfangiomas, granulomas infecciosos e abscessos (MAOZ K, et al., 2020).

À dermatoscopia, observa-se vasos desfocados polimórficos contra um fundo de coloração rosa-avermelhada e ao estudo histológico é identificada a tríade altamente sugestiva de granuloma anular, presente em todos os subtipos da doença, que consiste em: focos de necrobiose entremeados por histiócitos em paliçada ou histiócitos intersticiais, depósitos de mucina na derme e áreas de colágeno degenerado. Às vezes podem ser vistas infiltrações dérmicas de células gigantes multinucleadas, eosinófilos, linfócitos e neutrófilos (YOUSAF A, et al., 2021).

O granuloma anular profundo é uma variante incomum, representando apenas 5% do total de casos, tem evolução benigna e acomete quase exclusivamente a população pediátrica, com pico de incidência entre 2 e 6 anos de idade. Em geral, manifesta-se como uma nodulação subcutânea assintomática, firme e com pele sobrejacente normal, de crescimento progressivo, geralmente em extremidades e porções distais dos membros, mas pode surgir no couro cabeludo e face (CAI ZR, et al., 2020). No exame de microscopia óptica, são vistas áreas de necrobiose centrais na derme profunda e tecido subcutâneo, depósitos de mucina circundados por histiócitos em paliçada e leucócitos (ALMEIDA HL, et al., 2018).

Espera-se que o granuloma anular profundo sofra regressão espontânea em até dois anos após o surgimento, considerando a natureza autolimitada e benigna da doença. O acompanhamento clínico seriado é fundamental para monitorar a evolução das lesões e identificar a necessidade de intervenções. O tratamento de primeira linha consiste em corticosteroides tópicos ou intralesionais (como a triancinolona), porque induzem a regressão progressiva das lesões ao inibirem o processo inflamatório granulomatoso local. No entanto, é comum encontrar lesões refratárias aos corticoides, que exigem tratamentos de segunda linha cujas evidências científicas ainda são insatisfatórias e insuficientes para assegurar a eficácia terapêutica (GREENZAID JD, et al., 2024).

Para pacientes que solicitam tratamentos por questões estéticas associadas ao granuloma anular profundo, a excisão cirúrgica da lesão pode ter bons resultados. Lesões restritas às camadas superficiais da pele podem receber os corticoides tópicos, assim como a terapia fotodinâmica assistida por laser de dióxido de carbono que apresenta um potencial terapêutico valioso para granulomas refratários (KIM D e KIM YC, 2023). Por fim, para as formas generalizadas, as terapias imunobiológicas têm se destacado nos estudos mais recentes, incluindo o uso de adalimumabe, etanercepte e infliximabe, medicações promissoras que exigem mais estudos moleculares, além da monitorização dos pacientes durante o tratamento pelo risco de exacerbação paradoxal da doença (CHEN A, et al., 2019).

Este trabalho teve objetivo relatar um estudo de caso de um paciente com granuloma anular profundo, detalhando o processo de investigação diagnóstica, quadro clínico, exames complementares e intervenções terapêuticas propostas.

DETALHAMENTO DO CASO

Este relato de caso foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), cujo número do parecer foi 6.516.138 e do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) foi

74583923.6.0000.5515. O paciente que participou da pesquisa assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e de Autorização do Uso de Imagem.

Trata-se de um paciente do sexo masculino, de 71 anos, que procurou atendimento dermatológico devido a queixa de mancha eritematosa, assimétrica, de contornos irregulares e assintomática em região da coxa esquerda há seis meses, aproximadamente. Refere ser portador de comorbidades progressas, incluindo dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica, todas em acompanhamento, porém, não soube dizer o nome das medicações que fazia uso.

O paciente relatou que já havia realizado automedicação previamente à consulta, com uso tópico da pomada antifúngica Icaden (nitrato de isoconazol), porém sem nenhum resultado efetivo. Além disso, buscou atendimento com outros quatro médicos, sem que obtivesse qualquer diagnóstico e sem resposta aos tratamentos. Negava familiares com lesões semelhantes ou doença com envolvimento cutâneo anterior.

Ao exame físico dermatológico, foi observado mácula eritematosa na raiz da coxa esquerda, medindo 8cm X3cm, sem alteração de sensibilidade, sem sinais flogísticos evidentes, e com formato ovoide. Para investigação inicial foram solicitados um ultrassom, com doppler arterial e venoso, além de outros exames complementares como pesquisa de autoanticorpos e do fator reumatoide para excluir hipóteses diagnósticas de doenças autoimunes, por exemplo. No momento da consulta, o paciente apresenta a mácula eritematosa de formato ovoide na raiz da coxa esquerda (**Figura 1**).

Figura 1 – Lesão dermatológica identificada ao exame físico inicial.



Fonte: Lemos ACCE, et al., 2024.

Ao retorno, a lesão não apresentava qualquer mudança ou remissão em relação à consulta prévia e os exames demonstraram: fator reumatoide sem alteração, assim como pesquisa de autoanticorpos. O ultrassom de membros inferiores não demonstrou alterações.

Frente à hipótese clínica de granuloma anular profundo, foi optado por biópsia, que evidenciou um infiltrado linfocitocitário dérmico formando granuloma em paliçada com fibras colágenas degradadas ao centro. O quadro histopatológico foi compatível com granuloma anular profundo. Foi optado pela prescrição de corticoide tópico oclusivo, (Drenison Oclusivo), cujo princípio ativo é a fludrocortida, 24 horas por dia. O corticoide oclusivo é eficaz pela sua ação anti-inflamatória, antipruriginosa (diminuição da coceira) e vasoconstritora, reduzindo o inchaço local, contribuindo para o desaparecimento da lesão após trinta dias de tratamento.

DISCUSSÃO

Relatamos um caso de granuloma anular profundo em um paciente de 71 anos, o que é extremamente raro porque esse subtipo tende a acometer crianças, especialmente de 2 a 6 anos de idade (CAI ZR, et al., 2020). As manifestações clínicas coincidem com a literatura científica até certo ponto, porque foi observada apenas uma mácula eritematosa, ovoide, de limites bem definidos e assintomática na extremidade proximal do membro inferior esquerdo. O granuloma anular profundo classicamente se manifesta através de nódulos subcutâneos, sólidos, indolores, solitários ou múltiplos, sem sinais inflamatórios ou sintomas associados, que predominam em áreas da pele adjacentes a proeminências ósseas, como dorso das mãos e pés, couro cabeludo e sobre o planalto tibial (PATRIZI A, et al., 2014).

Durante a anamnese, o paciente referiu diagnóstico prévio de doenças crônicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia que estavam recebendo o tratamento farmacológico apropriado, e negou história familiar de doenças dermatológicas ou autoimunes. O granuloma anular profundo tem grande correlação com o diabetes mellitus, provavelmente pela microangiopatia, ativação desregulada da imunidade celular mediada por linfócitos T e macrófagos (LAPIDUS AH, et al., 2024). A dislipidemia também é uma comorbidade comum, mas os mecanismos patogênicos que explicam sua relação com o granuloma anular ainda são desconhecidos. Apesar disso, é frequente encontrar a presença de gotículas lipídicas em estudos histopatológicos das lesões cutâneas, que possuem, inclusive, aspecto semelhante aos xantomas eruptivos (BARBIERI JS, et al., 2021).

O granuloma anular profundo pode estar sobreposto ao localizado, cursando com manifestações cutâneas clássicas e nodulações subcutâneas ao mesmo tempo. Como o quadro clínico é pouco específico, é comum que numerosos diagnósticos diferenciais sejam considerados, e isso ocorreu no caso descrito, já que o paciente fez uso de pomada antifúngica na tentativa de tratar uma possível infecção, mas não obteve sucesso (CAI ZR, et al., 2020).

Logo na primeira consulta, foram solicitados ao paciente a dosagem sérica de fator reumatoide e autoanticorpos, exames complementares de grande utilidade para casos como o dele em que o quadro clínico não é compatível exclusivamente com nenhuma das formas clássicas do granuloma anular. Como os resultados desses exames foram negativos, é possível descartar alguns diagnósticos diferenciais, como o lúpus eritematoso cutâneo subagudo ou crônico que frequentemente apresenta anticorpo antinuclear e anti-Ro/SSA positivos, e artrite reumatoide que está associada à positividade do fator reumatoide e anticorpo anti-CCP (AKSU AEK, et al., 2023).

O paciente realizou os dois exames mais importantes para o diagnóstico do granuloma anular profundo, que são a ultrassonografia com doppler e o exame histopatológico de material coletado por biópsia das lesões. Enquanto a ultrassonografia não revelou anormalidades, a análise histopatológica demonstrou um infiltrado linfocitário e de histiócitos na derme, granuloma em paliçada e fibras colágenas degradadas no centro, alterações que permitiram firmar o diagnóstico e planejar o tratamento. Tais alterações são compatíveis com as descritas na literatura científica, em que a microscopia de granulomas anulares profundos revela acometimento de derme profunda e tecido adiposo subcutâneo por múltiplas áreas de necrobiose, circundadas por infiltrados de histiócitos e linfócitos com padrão paliçado, numerosas fibras de colágeno degeneradas e depósitos de mucina na área da lesão (SHOKOUHI B, et al., 2015).

A ultrassonografia cutânea é uma modalidade de exame que estabelece com boa precisão a localização, profundidade, extensão e vascularização de lesões de pele, bem como sua evolução a partir de exames seriados. Em doenças inflamatórias, a ecogenicidade das estruturas pode ser comprometida pelo edema e infiltrados celulares locais. No granuloma anular profundo, as lesões são identificadas como focos nodulares hipocogênicos, de limites mal definidos, formato irregular e com padrão hipostático, já que ficam confinados ao tecido subcutâneo e em íntima relação com a fáscia dos músculos adjacentes. Geralmente as lesões nodulares não são vascularizadas, sendo o doppler normal (RODRÍGUEZ-GARIJO N, et al., 2022).

Após a confirmação do diagnóstico pela biópsia, o paciente iniciou o tratamento com corticosteroide tópico de alta potência, aplicado sobre a lesão e mantido sob curativo oclusivo durante 24 horas por dia, até alcançar

a completa regressão do granuloma após trinta dias de tratamento. Apesar de as lesões regredirem espontaneamente em até dois anos na maioria dos casos de granuloma anular, o tratamento medicamentoso está indicado para casos com grande prejuízo estético ao paciente (como foi o caso relatado), na doença generalizada e quando se almeja uma recuperação mais rápida (JOSHI TP e DUVIC M, 2022).

Os corticosteroides tópicos de alta potência, como a triancinolona, betametasona e clobetasol, na forma de creme ou pomada, são as drogas de primeira escolha para o tratamento do granuloma anular, assim como as aplicações intralesionais desses fármacos, que geralmente induzem a regressão das lesões em pouco tempo, como observado no caso relatado. Quanto à excisão cirúrgica de granulomas anulares profundos, é descrita na literatura como uma intervenção de caráter mais diagnóstico do que terapêutico, uma vez que as recidivas são significativamente comuns após essa abordagem (ALOQAB A, et al., 2022).

O granuloma anular profundo tem manifestações clínicas inespecíficas e demanda uma avaliação cuidadosa para considera-lo como uma hipótese diagnóstica diante de um paciente com nodulação subcutânea assintomática. Os exames laboratoriais são úteis para descartar os numerosos diagnósticos diferenciais, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, assim como a ultrassonografia com doppler, que também pode elucidar algumas características importantes das lesões, como a hipoeogenicidade, vascularização normal ao doppler e nodulação subcutânea irregular. A confirmação diagnóstica se dá a partir do exame histopatológico de material coletado por biópsia das lesões, que revela achados clássicos, como focos de necrobiose, infiltrados de histiócitos e linfócitos com padrão paliçado, fibras de colágeno degeneradas e depósitos de mucina. Em geral, são quadros autolimitados e que regredem espontaneamente em até dois anos, mas alguns casos podem exigir intervenções terapêuticas, como o uso de corticosteroides tópicos e intralesionais, terapia fotodinâmica assistida por laser de dióxido de carbono e terapias imunobiológicas com adalimumabe, etanercepte e infliximabe.

Este relato de caso teve como potenciais limitações o viés de seleção, porque apenas um caso foi incluído e acompanhado, de modo que a representatividade, generalização e validade externa das evidências são comprometidas. Ademais, haviam dados incompletos no prontuário, o que limita significativamente a análise do caso e a elaboração de conclusões precisas.

O granuloma anular profundo é uma afecção dermatológica rara, cujo manejo apresenta inúmeras limitações pela escassez de evidências. É indubitável a necessidade de ampliação dos conhecimentos científicos nessa área através de estudos prospectivos de larga escala para caracterizar todos os subtipos do granuloma anular, direcionar a investigação clínica de casos suspeitos, estabelecer critérios diagnósticos, determinar estratégias terapêuticas efetivas e seguras através de ensaios clínicos randomizados.

REFERÊNCIAS

1. AGRAWAL P, et al. Granuloma annulare: a rare dermatological manifestation of diabetes mellitus. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2019; 8(10), 3419-3421.
2. AKSU AEK, et al. Clinical and histopathological evaluation of forty-one cases of pediatric granuloma annulare. *Dermatology Practical & Conceptual*, 2023; 13(1), e2023113.
3. ALMAZAN E, et al. Comorbidities associated with granuloma annulare: a cross-sectional, case-control study. *Medicines*, 2020; 7(9), 53.
4. ALMEIDA HL, et al. Scanning electron microscopy of granuloma annulare. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2018; 93(5), 740-742.
5. ALOQAB A, et al. Periocular subcutaneous granuloma annulare in a child: a case report. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 2022; 25, 101317.
6. BARBIERI JS, et al. Incidence and Prevalence of granuloma annulare in the United States. *JAMA dermatology*, 2021; 157(7), 824-830.
7. CAI ZR, et al. Subcutaneous nodules in children: don't forget deep granuloma annulare: a case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, 2020; 8, 2050313X20935713.
8. CHEN A, et al. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *International Journal of Dermatology*, 2019; 58(5), 622-626.
9. FORNONS-SERVENT R, et al. Granuloma annulare: a case-control study of possible associated diseases. *Dermatology practical & conceptual*, 2022; 12(4), e2022173.

10. GREENZAID JD, et al. Colchicine vs pentoxifylline vs minocycline for generalized granuloma annulare: a retrospective cohort study. *JAAD International*, 2024; 15, 134-135.
11. JOSHI TP, DUVIC M. Granuloma annulare: an updated review of epidemiology, pathogenesis, and treatment options. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2022; 23(1), 37-50.
12. KIM D, KIM YC. Successful treatment of granuloma annulare using ablative fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy. *Annals of Dermatology*, 2023; 35(2), S355-S356.
13. LAPIDUS AH, et al. Subcutaneous granuloma annulare: a systematic review of a rare and underdiagnosed disease. *International Journal of Dermatology*, 2024.
14. LEASURE AC, et al. Comorbidities associated with granuloma annulare: a case-control study in the All of Us research program. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2022; 87(1), 197-199.
15. MAOZ K, et al. Subcutaneous granuloma annulare mimicking dermatomyositis. *Pediatric Dermatology*, 2020; 37(4), 687-689.
16. MIN MS, et al. Granuloma annulare skin profile shows activation of T-helper cell type 1, T-helper cell type 2, and Janus kinase pathways. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 83(1), 63-70.
17. PATRIZI A, et al. Childhood granuloma annulare: a review. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 2014; 149(6), 663-674.
18. RODRÍGUEZ-GARIJO N, et al. Granuloma annulare subtypes: sonographic features and clinicopathological correlation. *Journal of Ultrasound*, 2022; 25(2), 289-295.
19. SHOKOUHI B, et al. A case of subcutaneous granuloma annulare (SGA) in the scalp of a child: histological findings. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2015; 34(5), 332-335.
20. STOLARCZYK A, et al. Characterizing granuloma annulare in 73 pediatric patients. *Dermatology Research and Practice*, 2023; 2023, 9267263.
21. TAHIR M, et al. Dermal granuloma annulare after SARS-CoV-2 vaccination: a rare complication. *Cureus*, 2024; 16(1), e52174.
22. WANG A, et al. Treatment of granuloma annulare and suppression of proinflammatory cytokine activity with tofacitinib. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021; 147(5), 1795-1809.
23. YOUSAF A, et al. Localized versus generalized granuloma annulare: a retrospective review of 407 patients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 2021; 25(4), 384-389.