

Ziarniniak obrączkowy – różnorodność obrazu klinicznego i możliwości terapeutyczne

Granuloma annulare – clinical presentation and therapeutic options

Grażyna Chodorowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

Przeł Dermatol 2012, 99, 68–74

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
ziarniniak obrączkowy,
postacie kliniczne, leczenie.

KEY WORDS:
granuloma annulare, clinical
variants, treatment.

Ziarniniak obrączkowy jest przewlekłą chorobą skóry o nadal nieznaną etiopatogenezę. Różne czynniki są brane pod uwagę jako możliwa przyczyna, w tym miejscowe urazy, ukąszenia owadów, szczepienia przeciwwirusowe, infekcje wirusowe i bakteryjne, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, współistniejące choroby immunologiczne i nowotworowe. Szczególnie kontrowersyjny jest możliwy związek z cukrzycą, niewystarczająco potwierdzony. Dotychczasowe dane wskazują, że w rozwój choroby zaangażowana jest odpowiedź immunologiczna typu późnego i/lub krążące kompleksy immunologiczne. Obraz kliniczny ziarniniaka obrączkowego jest dość zróżnicowany i może powodować trudności diagnostyczne. Oprócz czterech głównych postaci choroby (ograniczona, uogólniona, podskórna i perforująca) możliwe są także inne, znacznie rzadsze warianty kliniczne. Przebieg ziarniniaka obrączkowego nie jest łatwy do przewidzenia, stosunkowo często obserwuje się skłonność do samoistnego ustępowania. Znanych jest wiele metod leczenia miejscowego i ogólnego, których skuteczność nie zawsze bywa zadowalająca.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. n. med.
Grażyna Chodorowska
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Dermatologii
Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
ul. Radziwiłłowska 13
20-080 Lublin
e-mail: grazyna.chodorowska@
umlub.pl

Granuloma annulare is a chronic skin disease of unclear aetiopathology. Various triggering factors are taken into consideration, including trauma, insect bites, antiviral vaccinations, viral and bacterial infections, UV exposure, coexisting immunological diseases or malignancies. The possible association with diabetes mellitus remains controversial and is considered insufficiently documented. Many data indicate that the delayed-type immunological response is involved in development of the disease, as well as the circulating immune complexes. Clinical presentation has many morphological variants and may cause diagnostic difficulties. Apart from 4 main forms (localized, generalized, subcutaneous and perforating), other clinical types can also be observed. The disease course is unpredictable, with a marked tendency for spontaneous resolution of skin lesions. There are many therapeutic options, both local and systemic, with a wide range of efficacy reported.

WPROWADZENIE

Ziarniniak obrączkowy (*granuloma annulare* – GA) jest przewlekłą, łagodną chorobą skóry charakteryzującą się zwyrodnieniem kolagenu i odczynowym ziarniniakowym stanem zapalnym. Jej istotną cechą kliniczną jest tendencja do samoistnego ustępowania i nawrotów. Ze względu na łagodny przebieg i brak śmiertelności związanej z chorobą nie były prowadzone rozległe badania epidemiologiczne dotyczące populacji ogólnej. W populacji europejskiej częstość występowania GA ocenia się na 0,1–0,4% nowych pacjentów dermatologicznych rocznie [1]. Rodzinne występowanie choroby obserwowano rzadko [1, 2]. Stwierdzono natomiast związek z niektórymi antygenami układu HLA, jednak ograniczony do określonych populacji lub grup etnicznych. I tak obserwuje się częstsze występowanie GA w powiązaniu z obecnością antygenów HLA-Bw35 oraz HLA-A31 w Izraelu, antygenem HLA-B8 w Danii oraz HLA-A29, HLA-B14 i HLA-B15 u ludności Irlandii Północnej [1, 3].

ETIOPATOGENEZA

Etiologia GA nie jest całkowicie wyjaśniona. Obecnie przyjmuje się, że zmiany skórne mogą być reakcją tkankową na czynniki prowokujące [4]. Wśród bardzo licznych możliwych czynników etiologicznych wymienia się szczególnie: ukąszenia owadów, urazy mechaniczne, czerwony tatuaż, próby tuberkulinowe, szczepienia przeciw chorobom zakaźnym, zwłaszcza przeciwgruźlicze, przeciwężcowe, przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, ponadto infekcje bakteryjne i wirusowe, w tym wywołane przez *Borrelia burgdorferi*, wirusy brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus* – HPV), *varicella/zoster*, Epsteina-Barr, parwowirusy, wirusy zapalenia wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus* – HCV) i ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) [1, 3–9]. Niektóre dane wskazują również na prowokującą rolę ekspozycji na światło słoneczne, leczenie metodą fotochemioterapii klasycznej z wykorzystaniem doustnych psoralenów (ang. *psoralen ultra-violet A* – PUVA), a także leki, zwłaszcza allopurinol, oraz inhibitory TNF (infliksymab, adalimumab, etanercept) [2, 4, 10].

Uważa się, że rozwój GA jest konsekwencją odpowiedzi immunologicznej typu opóźnionego na nieznany antygen lub czynnik prowokujący [1, 3, 11, 12]. Niektórzy badacze podkreślają także możliwy udział odpowiedzi immunologicznej typu III ze względu na obserwowane często w obrazie histopatologicznym cechy zapalenia naczyń z obecnością złogów immunologicznych M oraz składowej C3

dopełniacza [1, 3, 10, 13]. Obecnie przyjmuje się, że miejscowe uszkodzenie w skórze właściwej powoduje aktywację limfocytów T CD4, uwalniających czynniki prozapalne, zwłaszcza takie jak interferon γ (IFN- γ), interleukina 2 (IL-2) i czynnik hamujący makrofagi (ang. *macrophage inhibiting factor* – MIF) [1, 3, 4, 11, 14]. Wydaje się, że w początkowej fazie powstawania ogniska zapalnego zasadniczą rolę odgrywa uwalnianie przez limfocyty MIF, co powoduje zatrzymanie makrofagów (pochodzących z miejscowych fibroblastów) w ognisku zapalnym [15]. W dalszym etapie następuje przyciąganie monocytów lub makrofagów do ogniska zapalnego pod wpływem cytokin uwalnianych przez limfocyty T. Konsekwencją tych procesów patofizjologicznych jest powstanie populacji aktywowanych makrofagów lub histiocytów wydzielających cytokiny prozapalne (zwłaszcza TNF- α) i uwalniających enzymy lizosomalne o aktywności proteaz (kolagenaza, elastaza, metaloproteazy macierzy) [1, 4, 11, 12, 14, 16]. Wśród uwalnianych enzymów lizosomalnych najistotniejszą rolę przypisuje się zwłaszcza metaloproteazie 2 (MMP-2), metaloproteazie 9 (MMP-9) oraz metaloelastazie 12, które mają największy udział w degradacji włókien kolagenowych i sprężystych [1, 15, 16]. Prawdopodobnie w odpowiedzi na uszkodzenie zwiększa się synteza kolagenu typu I, co wyraża się klinicznie powstawaniem dość twardych grudek i guzków [1]. Wielu badaczy sugeruje, że zwyrodnienie włókien sprężystych może być zdarzeniem pierwotnym, które prowokuje dalszą reakcję ziarniniakową, co prowadzi do rozwoju GA, natomiast uszkodzenie kolagenu jest zjawiskiem wtórnym [1, 3, 14]. Wydaje się ponadto, że destrukcyjne działanie komórek zapalnych w GA jest ograniczane przez apoptozę pobudzaną aktywacją (ang. *activation-induced apoptosis*) [17]. Badacze japońscy sugerują, że nawroty zmian skórnych, często obserwowane w przebiegu GA, mogą być spowodowane niewystarczającą kontrolą ogniska zapalnego przez apoptozę [15].

Szczególnie ciekawa wydaje się możliwa rola *Borrelia burgdorferi* w powstawaniu GA [1, 16, 18]. Niektóre dane wskazują bowiem, że infekcja *B. burgdorferi* może zapoczątkować uszkodzenie tkanki łącznej i powstanie ogniska ziarniniakowego w skórze [16]. Udział tych bakterii w patogenezie GA sugeruje kolagenotropizm, który jest cechą wszystkich gatunków rodzaju *Borrelia* [16]. Uwalniane przez nie białka wiążące fibronektynę (ang. *fibronectin-binding-proteins*) ułatwiają wiązanie bakterii z glikozaminoglikanami znajdującymi się w największych ilościach pomiędzy wiązkami kolagenu, co może pobudzać reakcję na obce ciało. Wyniki badań różnych autorów z zastosowaniem odmiennych metod badawczych nie zawsze są jednak zbież-

ne. Zollinger i wsp., posługując się metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR), nie wykryli obecności *B. burgdorferi* w biopsjach pobranych ze zmian skórnych i nie potwierdzają związku tych bakterii z rozwojem GA [18].

Ze względu na uznaną efektorową rolę limfocytów T CD4, jednym z najciekawszych aspektów patogenezy GA jest występowanie tej choroby u osób zakażonych HIV. U tych chorych obserwuje się zwykle odmianę uogólnioną lub atypowe postaci kliniczne, a także odmienny skład nacieku zapalnego w obrazie histopatologicznym [2, 6, 10, 19]. W zmianach skórnych stwierdza się obecność limfocytów T CD8 zamiast CD4. U osób zakażonych HIV z atypowym GA, przy znacznym zmniejszeniu liczby limfocytów CD4 we krwi obwodowej, w skórze występują zwykle zmiany typu śródmiąższowego ziarniniaka z naciekami okołonaczyniowymi złożonymi z aktywowanych limfocytów T CD8 supresorowych [1, 4, 8, 19]. Zdaniem niektórych badaczy występowanie GA u osób zakażonych HIV może sugerować, że chociaż odpowiedź limfocytów T jest niezbędna do powstania ognisk zapalnych, nie zależy ona od określonej subpopulacji tych komórek lub limfocyty T nie mają znaczenia patogennego [19]. Uważa się ponadto, że zmienione cechy morfologiczne GA w przebiegu zakażenia HIV mogą być związane z dominacją limfocytów CD8+ w ognisku chorobowym [8, 19]. Ciekawe, że przewagę limfocytów T CD8 w nacieku obserwowano także w niektórych atypowych postaciach GA niezwiązanych z zakażeniem HIV [8]. Dotychczasowe dane wskazują, że GA może się pojawić u osób zakażonych HIV na każdym etapie choroby, a naturalny przebieg GA u tych chorych nie jest możliwy do przewidzenia [2, 10, 19].

WYSTĘPOWANIE ZIARNINIAKA OBRAČKOWATEGO W PRZEBIEGU CHOROÓB OGÓLNYCH

Jednym z ważnych zagadnień klinicznych jest występowanie GA w przebiegu chorób ogólnoustrojowych różnego pochodzenia. Wydaje się, że u większości pacjentów, szczególnie u dzieci, GA nie ma związku z innymi chorobami [1]. Od wielu lat przedmiotem dyskusji jest możliwe współistnienie z cukrzycą. Obserwacje różnych autorów nie zawsze są jednak zbieżne, niektórzy uważają związek za przypadkowy lub niewystarczająco udowodniony [1–3, 20]. Niektóre dane wskazują, że cukrzyca typu 1 może się ujawnić u 12–20% chorych na GA [2, 3]. Inni badacze uznają za możliwy związek cukrzycy (zarówno typu 1, jak i 2) z pewnymi określonymi odmianami klinicznymi, przy czym jedni wskazują

głównie na postać uogólnioną, inni na ograniczoną lub ograniczony podskórny GA [1, 2, 21–23]. W tym kontekście godne uwagi wydają się nieliczne opisywane przypadki współistnienia GA z rzadkim zespołem Mauriaca, obejmującym młodzieńczą cukrzycę, hepatosplenomegalię i niski wzrost [4].

Obserwuje się także związek GA z wieloma chorobami o podłożu immunologicznym, zwłaszcza z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (szczególnie u kobiet z postacią ograniczoną) [4, 6, 10]. Stwierdzano również GA u osób z twardziną ograniczoną i twardziną układową oraz w przebiegu zespołu Sjögrena, zapalenia skórno-mięśniowego, reumatoidalnego zapalenia stawów i zapalenia tętnicy skroniowej [24–26]. Ciekawym i wymagającym wyjaśnienia zjawiskiem jest obserwowany rozwój GA u osób z innymi ziarniniakowymi chorobami zapalnymi, takimi jak zwyrodnienie tłuszczowate kolagenu i sarkoidoza [4, 8, 22, 23].

Szczególną uwagę zwrócono na możliwość współistnienia GA z nowotworami złośliwymi [1, 3, 7, 8, 10, 27]. Niektórzy autorzy sugerują, że GA może być rozważany jako paraneoplastyczna reakcja ziarniniakowa na chłoniaki (> 50% przypadków), w tym takie jak choroba Hodgkina, chłoniaki pierwotnie skórne (ziarniniakowa postać *mycosis fungoides*), a także przewlekła białaczka szpikowa, rzadziej na nowotwory lite [1, 3, 4, 7, 8, 10, 27]. Zwykle w takich przypadkach obraz kliniczny GA jest atypowy (bolesne wykwity na podszwach i dłoniach, świąd skóry), natomiast rozpoznanie opiera się na cechach histopatologicznych choroby [3, 4, 10].

OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY

Obraz histopatologiczny GA jest niejednorodny, opisywane są trzy jego typy: nekrobiotyczny (ang. *necrobiotic palisading granuloma*), śródmiąższowy (ang. *interstitial pattern*) oraz sarkoidalny (ang. *sarcoidal/tuberculoid/epithelioid pattern*) [3, 4, 8, 13–15]. Ocenia się, że typ nekrobiotyczny dotyczy około 25% wszystkich przypadków GA. Zmiany lokalizują się w górnej i środkowej części skóry właściwej [10, 14]. Stwierdza się ogniska nekrobiozy w postaci pofragmentowanych wiązek kolagenu, bezpostaciowy eozynochłonny materiał otoczony przez histiocyty ułożone palisadowato oraz przez limfocyty [1, 3, 4, 10, 14]. Na obwodzie ogniska mogą występować komórki olbrzymie, w obrębie ognisk nekrobiozy złogi mucyny oraz niewielkie złogi lipidów [1, 4, 10, 14]. Ważną cechą histopatologiczną jest zmniejszenie lub brak włókien sprężystych [1, 4, 14]. Typ śródmiąższowy jest najczęstszy i dotyczy 70% obrazów GA [1, 3, 4, 14]. Nie obserwuje się wyraźnych ognisk nekrobiozy, lecz histiocyty i limfocyty obecne wokół naczyń krwionośnych oraz pomiędzy wiązkami

kolagenu [1, 3, 4, 10]. Włókna kolagenowe rozdzielone są przez ziarniste bazofilne złogi mucyny [3, 4, 10]. Typ sarkoidalny, określany również jako tuberkuloidalny lub nabłonkowy, jest rzadki i dotyczy około 3–5% przypadków [1, 3]. Stwarza szczególnie trudności diagnostyczne z powodu bardzo dużego podobieństwa do sarkoidozy lub gruźlicy [3, 4]. Stwierdza się skupiska nabłonkowych histiocyty z nielicznymi komórkami olbrzymimi i limfocytami. Obserwuje się okołonaczyniowe nacieki z limfocytów i histiocyty, a także cechy zapalenia naczyń w ogniskach nekrobiozy lub w ich pobliżu [1]. Obecność złogów mucyny oraz eozynofiliów pozwala odróżnić ten typ GA od sarkoidozy [1, 3, 4].

OBRAZ KLINICZNY

Choroba może się pojawić w każdym wieku, jednak większość przypadków rozpoczyna się przed 30. rokiem życia [1, 4, 24, 28]. Zwraca uwagę częste występowanie GA u dzieci poniżej 10. roku życia oraz u dorosłych po 50. roku życia [29]. Zwykle przyjmuje się, że występuje 2 razy częściej u kobiet, zwłaszcza w 5.–6. dekadzie życia [4, 10]. Obserwuje się wysiew twardych grudek grupujących się w wykwit obrączkowy lub licznych symetrycznie rozsianych grudek (od kilku do kilkuset) bez układu obrączkowego. Wielkość wykwitów obrączkowych nie przekracza na ogół 5 cm [1, 2]. W typowym przebiegu klinicznym nie stwierdza się dolegliwości subiektywnych, jednak możliwy jest nawet intensywny świąd w postaciach atypowych [1]. Obraz kliniczny GA może wykazywać dużą różnorodność morfologiczną. Wyróżnia się cztery główne odmiany kliniczne: postać ograniczoną, uogólnioną (rozsianą), perforującą (wrzodziejącą) i podskórną [4, 14, 24, 30].

Najczęściej występująca postać ograniczona GA dotyczy zwykle dzieci i młodych dorosłych [1, 4, 10]. Stwierdza się obrączkowe ogniska złożone z drobnych twardych grudek koloru skóry lub rumieniowych, poszerzające się obwodowo [2–4]. Choć zmiany chorobowe zlokalizowane są najczęściej na grzbietach rąk i stóp, mogą być także obserwowane w dowolnym innym miejscu [2, 4, 10]. Wykwity obrączkowe, pojedyncze lub liczne (do 10 ognisk), nie powodują dolegliwości subiektywnych i mogą towarzyszyć także innym postaciom GA [4].

Postać uogólniona (rozsiana) jest znacznie rzadsza, dotyczy 9–15% wszystkich pacjentów z GA i występuje dwukrotnie częściej u kobiet [1, 3, 6, 7, 10, 30]. Początek choroby jest zwykle późniejszy niż w odmianie ograniczonej (średnio około 50. roku życia) [3, 10, 30]. Stwierdza się liczne grudki koloru skóry lub rumieniowe, nie zawsze mające układ

obráczkowy [4]. Warto podkreślić, że wyraźny obrączkowy układ wykwitów jest obecny tylko w 2/3 przypadków, czasami grudki skupiają się, tworząc wzór siateczkowy lub festonowy [1]. Zmiany chorobowe mogą być rozmieszczone symetrycznie, często zlewają się, zwłaszcza na tułowie lub kończynach [3, 10]. Cechą znamioną tej postaci jest rzadsze zajmowanie lub niezajmowanie skóry w miejscach wcześniejszych szczepień, a także możliwy nasilony świąd [4, 31]. Twarz i okolice narządów płciowych są zwykle oszczędzone [10]. Postać uogólniona cechuje się słabą odpowiedzią na leczenie, co może mieć pewien związek z częstszym występowaniem współistniejących chorób ogólnych, takich jak cukrzyca (u 20% chorych), zaburzenia lipidowe (do 40% chorych), zakażenie HIV [2–4, 6, 7, 12, 19, 30]. Opiswane jest również współistnienie z nowotworami złośliwymi, takimi jak rak płuca, piersi, jajnika, chłoniaki, w tym ziarniniak grzybiasty [7].

Postać perforująca (wrzodziejąca) dotyczy blisko 5% chorych [3, 30, 32, 33]. Występuje częściej w niektórych strefach geograficznych, zwłaszcza na Hawajach, oraz u osób zakażonych HIV [1, 30]. Niektóre dane wskazują, że 17–30% chorych z tą odmianą może mieć także cukrzycę [30, 34]. Zmiany mają charakter ograniczony lub uogólniony [32, 33]. Zwykle zajmują grzbiety rąk, stopy, kończyny po stronie zginaczy [3, 10]. Niektóre grudki mają widoczny żółty, rogowy środek i wydzielają jasną, lepką wydzielinę zasychającą w strupy [4, 10, 32, 33]. Wykwity klinicznie przypominają krosty, po ich ustąpieniu pozostają odbarwione lub przebarwione blizny [4, 10].

Postać podskórna jest rzadka i występuje głównie u dzieci [1–3, 10, 30]. Ciekawe, że w odróżnieniu od innych postaci obserwuje się ją dwukrotnie częściej u chłopców [1, 9, 10]. Stwierdza się głębokie skórne lub podskórne guzki o średnicy do kilku centymetrów [10]. Zmiany mogą być liczne, często poprzedzone urazem [10]. Zwykle lokalizują się na przedniej powierzchni podudzi, nad stawami palców rąk i stóp, mogą zajmować również skórę owłosioną głowy, pośladki i powieki [2, 3, 10]. Warto zauważyć, że u 25–50% chorych współistnieją klasyczne powierzchowne zmiany grudkowe, co może znacznie ułatwić rozpoznanie kliniczne [3, 10].

Oprócz wymienionych najczęstszych odmian, występują także rzadkie, nietypowe postaci kliniczne GA:

- postać rumieniowa obserwowana u dorosłych, w której początkowo rozsiane ogniska mają charakter rumieniowy, później w ich obrębie rozwijają się twarde grudki [3, 10, 24, 29];
- postać blaszkowata lub tarczkowa (ang. *patch form*), cechująca się obecnością nacieczonych płaskich ognisk rumieniowych na tułowie i kończynach, także stwierdzanych symetrycznie na

grzbietach stóp [3, 10, 13, 29]; odmiana ta występuje u dorosłych pacjentów, częściej u kobiet, przy czym poszczególne wykwity blaszkowate mogą osiągać wielkość od kilku do kilkunastu centymetrów [10]; warto zauważyć, że niekiedy zmiany chorobowe mogą przypominać ogniska twardziny ograniczonej (*morphea*) lub ziarniniaka grzybiastego [10];

- postać grudkowa z pępkowatymi zagłębieniami (ang. *papular umbilicated form*), występująca na grzbietach rąk u dzieci, przy czym w innych okolicach można obserwować bardziej typowe morfologicznie wykwity, co ułatwia rozpoznanie [1, 4, 24];
- postać krostkowa (ang. *follicular pustulous GA*), trudna do rozpoznania klinicznego, charakteryzuje się nawracającymi rozsianymi krostami przymieszkowymi o cechach histologicznych GA [4, 24, 30, 34];
- postać linijna, rozwijająca się zwłaszcza w okolicach lub bliznach po przebytych półpaścu, uważana za przejaw izomorficznego objawu Kőbnera [1, 10, 24];
- postać destrukcyjna, bardzo rzadka, zajmuje tkankę podskórną, ścięgna, powięź, kości i stawy, co prowadzi do ciężkiego zniekształcenia anatomicznego i upośledzenia funkcji kończyn [4, 30];
- postaci nietypowe co do lokalizacji, z umiejscowieniem zmian chorobowych na uszach (zwłaszcza jako postać perforująca), grzbiecie dłoni, powierzchni dłoniowej rąk, w okolicy oczodołowej, w obrębie znamienia Beckera [4, 9, 10, 15, 35].

Przebieg GA jest trudny do przewidzenia. Uważa się, że u ponad 50% chorych wykwity cofają się w ciągu 2 lat, jednak u blisko 40% z nich nawracają, zwykle w poprzedniej lokalizacji [2, 4, 10, 35–37]. U ponad połowy z grupy 50 polskich dzieci z GA stwierdzono nawrót zmian chorobowych, zarówno we wcześniejszej, jak i nowej lokalizacji, w tym u 30% więcej niż jeden [29]. W postaci uogólnionej możliwe jest również samoistne ustępowanie w różnym czasie, średnio 3–4 lata, zwykle jednak znacznie dłuższym [10]. Podkreśla się, że w przypadku postaci uogólnionej w miejscu wcześniejszych zmian grudkowych może się rozwinąć anetodermia [4, 10, 38].

LECZENIE

Nie ma jednej zalecanej metody postępowania, która byłaby skuteczna w większości przypadków. Wydaje się, że u niektórych chorych należy rozważyć pozostawienie zmian do spontanicznego ustąpienia (także w postaci podskórnej), biorąc również pod uwagę możliwe cofanie się wykwitów po biopsji lub skaryfikacji [2–4, 10, 15]. Uznana metodą leczenia jest stosowanie miejscowe silnych preparatów kortykosteroidowych, zwłaszcza pod okluzją

[3, 4, 10, 24, 29]. Niektórzy autorzy wskazują na zalety triamcinolonu podawanego doogniskowo, twierdząc, że takie postępowanie może być skuteczne wobec pojedynczych wykwitów lub stanowić dobry początek dalszego leczenia [2, 10]. Opisywano dobre wyniki miejscowego leczenia immunomodulującego, zarówno 0,1% takrolimusu, jak i imikwimodu stosowanych w postaci ograniczonej [2, 4, 10]. Nieliczne doniesienia przedstawiają skuteczność doogniskowego podawania IFN- γ w wybranych przypadkach GA [3, 4].

Metodą stosowaną często w praktyce klinicznej jest krioterapia z użyciem chlorku etylu, tlenu azotu lub płynnego azotu [3, 4, 24, 29]. W niektórych przypadkach postaci podskórnej o szczególnej lokalizacji może wchodzić w grę usunięcie chirurgiczne lub zastosowanie lasera CO₂ [3]. Opisywano również dobre wyniki leczenia innymi rodzajami laserów. Karsai i wsp. uzyskali całkowitą remisję uogólnionych zmian GA, stosując metodę frakcyjnej fototerapii laserem neodymowo-jagowym (Nd:YAG) [36]. Obserwowano także ustąpienie opornych na leczenie ograniczonych wykwitów po 13 miesiącach terapii pulsacyjnym laserem barwnikowym 585 nm [36]. Duże trudności terapeutyczne dotyczą postaci uogólnionej [4]. Niektórzy autorzy zalecają kortykosteroidy stosowane ogólnie, należy jednak wziąć pod uwagę, że chociaż leki te mogą być bardzo skuteczne, to często wymagane są duże dawki i zwykle następuje nawrót przy próbie zakończenia terapii [4].

W leczeniu postaci uogólnionej znajdują zastosowanie różne formy fototerapii, w tym leczenie promieniami UVA1, UVB, a także metodą PUVA. Wymaga to jednak dużej ostrożności, ponieważ wiadomo, że w niektórych przypadkach ekspozycja na światło lub fototerapia może mieć działanie prowokujące [1–4, 10, 24, 37]. W postaci uogólnionej oraz perforującej stosowane są ogólnie retinoidy, zarówno etretynat, jak i izotretynoina [3, 4, 10]. Wśród innych możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wskazywane są również leki przeciwmalaryczne, dapson, pentoksyfilina, klofazymina, jodek potasu, tetracyklina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, witamina E oraz leki przeciwleukotrienowe [3, 4, 10, 24, 29, 31, 38]. Pojedyncze doniesienie przedstawia skuteczne leczenie metotreksatem uporczywego uogólnionego GA, niereagującego na inne znane metody ogólne, co autorzy przypisują oddziaływaniu przeciwzapalnemu tego leku [12]. Korzystne efekty kliniczne opisywano także po lekach immunosupresyjnych i immunomodulujących stosowanych ogólnie, takich jak cyklosporyna czy estry kwasu fumarowego [2, 4, 10]. Ostatnio u pacjentów przyjmujących leki biologiczne, w tym infliksymab, etanercept i efalizumab, obserwowano cofanie się

zmian grudkowych GA [3]. Werchau i wsp. zastosowali adalimumab u chorego z uogólnionym GA opornym na różne metody leczenia i uzyskali dobry efekt terapeutyczny [7]. Warto jednak podkreślić, że przy wszystkich znanych dotychczas metodach po zaprzestaniu leczenia mogą wystąpić nawroty zmian skórnych [10].

Można przypuszczać, że lepsze poznanie etiopatogenezy tej ciekawej choroby przyczyni się do znalezienia bardziej skutecznych metod terapii.

Piśmiennictwo

- Kennedy C.: Granuloma annulare. [w:] Textbook of pediatric dermatology. J. Harper, A. Oranje, N.S. Prose (red.), Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 889-900.
- Habif T.: Granuloma annulare. [w:] Clinical dermatology. T.P. Habif (red.). Mosby Elsevier, St. Louis, 2010, 976-977.
- Howard A., White R.: Non-infectious granulomas. [w:] Dermatology. J.L. Bologna, J.L. Jorizzo, R.P. Rapini (red.), Mosby Elsevier, St. Louis, 2008, 1426-1429.
- Burns D.A. Necrobiotic disorders [w:] Rook's textbook of dermatology. D.A. Burns, S.M. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (red.), Willey-Blackwell, Oxford, 2010, 60.1-60.12.
- Forman S.B., Sumfest J.M., Pride H.B., Ferringer T.C.: Penile granuloma annulare of an adolescent male: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 260-262.
- James W.D., Berger T.G., Elton D.M.: Palisades granulomatous dermatoses. [w:] Andrews' diseases of the skin. Clinical dermatology. W.D. James, T. Berger, D. Elston (red.), Saunders Elsevier, Toronto, 2006, 703-706.
- Werchau S., Enk A., Hartmann M.: Generalized interstitial granuloma annulare: response to adalimumab. *Int J Dermatol* 2010, 49, 457-460.
- Plotner A., Mutasim D.: Successful treatment of disseminated granuloma annulare with methotrexate. *Br J Dermatol* 2010, 163, 1123-1124.
- Mutasim D.F., Bridges A.: Patch granuloma annulare: clinicopathologic study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 417-421.
- Güneş P., Göktay F., Mansur A.T., Köker F., Erfan G.: Collagen-elastic tissue changes and vascular involvement in granuloma annulare: a review of 35 cases. *J Cutan Pathol* 2009, 36, 838-844.
- Takeyama J., Sanada T., Watanabe M., Hatori M., Kunitaka N., Aiba S.: Subcutaneous granuloma annulare in a child's palm: a case report. *J Hand Surg* 2006, 31, 103-106.
- Ziemer M., Grabner T., Eisendle K., Baltaci M., Zelger B.: Granuloma annulare: a manifestation of infection with Borrelia? *J Cutan Pathol* 2008, 35, 1050-1057.
- Fayyazi A., Schweyer S., Eichmeyer B., Herms J., Hemmerlein B., Radzun H. i inni: 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, 384-390.
- Zollinger T., Mertz K., Schmid M., Schmidt A., Pfaltz M., Kempf W.: Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2010, 37, 571-577.
- Ma H.J., Zhu W.Y., Yue X.Z.: Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. *J EADV* 2006, 20, 186-189.
- Morris S.D., Cerio R., Paige D.G.: An unusual presentation of diffuse granuloma annulare in an HIV-positive patient - immunohistochemical evidence of predominant CD8 lymphocytes. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 205-208.
- Stefanaki K., Tsivitanidou-Kakourou T., Stefanaki C., Vasari M., Argyrakos T., Konstantinidou C.V. i inni: Histological and immunohistochemical study of granuloma annulare and subcutaneous granuloma annulare in children. *J Cutan Pathol* 2007, 34, 392-396.
- Nebesio C.L., Lewis C., Chuang T.Y.: Lack of association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 2002, 146, 122-124.
- Terlikowska-Brzósko A., Rosińska-Borkowska D.: Granuloma annulare u 50 dzieci. *Przegl Dermatol* 2005, 92, 49-55.
- Kakourou T., Pschou F., Voutetakis A., Xaidara A., Stefanaki K., Dacou-Voutetakis C.: Low serum insulin values in children with multiple lesions of granuloma annulare: a prospective study. *J EADV* 2005, 19, 30-34.
- Davison J., Davies A., Moss C., Kirk J., Taibjee S.M., Agwu J.C.: Links between granuloma annulare, necrobiosis lipoidica diabetorum and childhood diabetes: a matter of time? *Pediatr Dermatol* 2010, 27, 178-181.
- Narbutt J., Sysa-Jędrzejowska A., Woźniacka A.: Granuloma annulare disseminatum jako problem diagnostyczny. *Przegl Dermatol* 2002, 89, 119-125.
- Sumikawa Y., Ansai S., Kiura T., Nakamura J., Inui S., Katayama I.: Interstitial type granuloma annulare associated with Sjögren's syndrome. *J Dermatol* 2010, 37, 493-495.
- Marchetti F., Gerarduzzi T., Longo F., Faleschini E., Ventura A., Tonini G.: Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatr Dermatol* 2006, 23, 247-250.
- Baskan E.B., Tunali S., Kacar S.D., Adim S.B., Saricaoğlu H.: A case of granuloma annulare in a child following tetanus and diphtheria toxoid vaccination. *J EADV* 2005, 19, 639-640.
- Akyol M., Kiliçarslan H., Göze F., Emre S.: Granuloma annulare associated with prostate carcinoma. *J EADV* 2003, 17, 464-465.
- Sielska H., Seneczko M.: Ziarniniak obrączkowy pourazowy. *Przegl Dermatol* 2004, 91, 233-236.
- Musiłowicz D., Szcześniak N., Januszewski K.: Dwie rzadkie odmiany ziarniniaka obrączkowego. *Przegl Dermatol* 2007, 94, 31-36.
- Martin-Saez E., Fernandez-Guarino M., Carrillo-Gijon R., Muñoz-Zato E., Jaen-Olasolo P.: Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: a case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2008, 99, 64-68.
- Choi J.C., Bae J.Y., Cho S., Choi J.H., Sung K.J., Moon K.C. i inni: Generalized perforating granuloma annulare in an infant. *Pediatr Dermatol* 2003, 20, 131-133.
- Santos R., Afonso A., Cunha F., Rafael M., Fernandes C., Pereira F. i inni: Generalized perforating granuloma annulare. *J EADV* 1999, 13, 62-63.
- Gamo Villegas R., Sopena Barona J., Guerra Tapia A., Vergara Sanchez A., Rodriguez Peralto J.L., Iglesias Dlez L.: Pustular generalized perforating granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2003, 149, 866-868.
- Sandwich J.T., Davis L.S.: Granuloma annulare of the eyelid: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1999, 16, 373-376.
- Frigerio E., Franchi C., Garutti C., Spadino S., Altomare G.F.: Multiple localized granuloma annulare: ultraviolet A1 phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32, 762-764.
- Ozkan S., Fetil E., Izler F., Pabucçuoğlu U., Yalçın N., Güneş A.T.: Anetoderma secondary to generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 335-338.

36. **Karsai S., Hammes S., Rütten A., Raulin C.:** Fractional photothermolysis for the treatment of granuloma annulare: a case report. *Lasers Surg Med* 2008, 40, 319-322.
37. **Snizek P.J., DeBloom J.R. 2nd, Arpey C.J.:** Treatment of granuloma annulare with the 585 nm pulse dye laser. *Dermatol Surg* 2005, 31, 370-373.
38. **Smith K.J., Norwood C., Skelton H.:** Treatment of disseminated granuloma annulare with a 5-lipoxygenase inhibitor and vitamin E. *Br J Dermatol* 2002, 146, 667-670.

Otrzymano: 12 IX 2011 r.

Zaakceptowano: 10 XI 2011 r.