

Generalized granuloma annulare

Uogólniony ziarniniak obrączkowy

Małgorzata Dominiak¹, Katarzyna A. Tomaszewska², Zofia Gerlicz-Kowalczuk¹, Joanna Narbutt¹, Ewa Trznadel-Grodzka¹

¹Dermatology, Paediatric and Oncologic Dermatology Clinic, Medical University of Lodz, Poland

²Psychodermatology Department, Chair of Clinical Immunology and Microbiology, Medical University of Lodz, Poland

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

²Zakład Psychodermatologii Katedry Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 405–410

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.88258>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
lek. Małgorzata Dominiak
Klinika Dermatologii,
Dermatologii Dziecięcej
i Onkologicznej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kniaźewicza 1/5
91-347 Łódź
tel.: +48 697 714 841
e-mail: dominiakmp@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Granuloma annulare belongs to the category of dermatoses characterized by necrobiosis in histopathological examination. The disease concerns mainly people under 30 years old. There are different types of granuloma annulare: localized, generalized and subcutaneous. According to the latest scientific reports, antimalarial drugs take a significant place in the treatment of generalized granuloma annulare.

Objective. To present a case of a patient with generalized granuloma annulare and concomitant clinical signs of necrobiosis lipoidica who was treated with chloroquine with substantial improvement.

Case report. A 54-years-old patient hospitalized at the Dermatology Department because of annular and irregular erythematous-atrophic lesions on upper and lower limbs. Ulcerations were present within the lesions on lower extremities. Histopathology was indicative of granuloma annulare. Treatment with chloroquine resulted in marked improvement.

Conclusions. Generalized types of granuloma annulare are rarely observed and constitute a therapeutic challenge. Antimalarial drugs may be considered as the first-line treatment in generalized granuloma annulare.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Ziarniniak obrączkowy należy do dermatoz charakteryzujących się nekrobiozą w badaniu histopatologicznym. Choroba dotyczy zazwyczaj osób poniżej 30. roku życia. Wyróżnia się odmiany: ograniczoną, uogólnioną i podskórną. Według nowych doniesień naukowych ważne miejsce w leczeniu uogólnionego ziarniniaka obrączkowego zajmują leki antymalaryczne.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku pacjentki z uogólnionym ziarniniakiem obrączkowym i ze zmianami na kończynach dolnych klinicznie wykazującymi podobieństwo do obumierania tłuszczowatego.

Opis przypadku. Kobieta 54-letnia hospitalizowana na oddziale dermatologii z powodu obrączkowych i nieregularnych zmian rumieniowo-zanikowych na kończynach górnych i dolnych. W obrębie ognisk na kończynach dolnych występowały owrzodzenia. Wyniki

biopsji skóry wskazywały na rozpoznanie ziarniniaka obrączkowatego. Po zastosowaniu chlorochiny obserwowano istotną poprawę zmian chorobowych.

Wnioski. Rozsiane postaci ziarniniaka obrączkowatego spotykane są rzadko i stanowią wyzwanie terapeutyczne. Leki antymalaryczne powinny być rozważane jako pierwszy wybór leczenia uogólnionego ziarniniaka obrączkowatego.

Key words: granuloma annulare, antimalarial drugs, necrobiosis.

Słowa kluczowe: ziarniniak obrączkowaty, leki przeciwmalaryczne, nekrobioza.

INTRODUCTION

Granuloma annulare (GA) is a skin disease with unclear aetiology characterized in histopathological examinations by inflammatory infiltrations of granulocytes that show a palisade arrangement around foci of degenerate collagen [1]. Colcott Fox made the first description of the disease in 1895. The most common clinical form is a localized form typically found on the back of hands and feet that has a self-limiting course. Skin-colour or erythematous bumps are arranged in a characteristic circle occur. Less common GA types include: subcutaneous, perforating, and generalized/diffuse.

Generalized GA is characterized by a chronic course, resistance to treatment and rare spontaneous remissions. It constitutes about 15% of granuloma annulare cases [2]. As opposed to localized GA, it usually occurs in individuals over 40 years old [3].

Generalized GA may be concomitant with: diabetes, dyslipidaemia, thyroid diseases, HIV infections, lymphomata, and solid tumours [4, 5].

Literature includes reports on efficacy of antimalarial drugs (chloroquine and hydrochloroquine) in the treatment of generalized GA [6]. Other therapeutic methods used in this disease include: steroid preparations, pentoxifylline, dapsone, cyclosporine, general retinoids, phototherapy, antibiotics therapy, methotrexate, TNF- α inhibitors [7-9].

OBJECTIVE

To present and discuss a case of generalized GA in a 54-year-old patient who was successfully treated with chloroquine.

CASE REPORT

A 54-year-old woman reported to the clinic due to numerous irregular erythematous-atrophic lesions

WPROWADZENIE

Ziarniniak obrączkowaty (*granuloma annulare* – GA) jest chorobą skóry o nieznannej etiologii, która charakteryzuje się w badaniu histopatologicznym naciekiem zapalnym z granulocytów układających się palisadowo wokół ognisk zdegenerowanego kolagenu [1]. Pierwszy opis choroby przedstawił Colcott Fox w 1895 roku. Najczęstszą odmianą kliniczną jest postać zlokalizowana, zwykle zajmująca grzbiety rąk i stóp, o samoograniczającym się przebiegu. Występują grudki barwy skóry lub rumieniowe, zgrupowane w charakterystyczny, obrączkowaty sposób. Do rzadziej spotykanych odmian GA należą: podskórna, perforująca oraz uogólniona lub rozsiana.

Uogólnioną odmianę GA cechują przewlekły przebieg, oporność na leczenie i rzadkie spontaniczne remisje. Stanowi ona ok. 15% przypadków GA [2]. W przeciwieństwie do odmiany zlokalizowanej występuje zazwyczaj u osób po 40. roku życia [3].

Z odmianą uogólnioną GA mogą współwystępować: cukrzyca, dyslipidemia, choroby tarczycy, zakażenia HIV, chłoniaki i guzy łagodne [4, 5].

W piśmiennictwie są doniesienia o skuteczności leków antymalarycznych (chlorochiny i hydrochlorochiny) w leczeniu uogólnionego GA [6]. Do innych metod stosowanych w tym schorzeniu należą: preparaty glikokortykosteroidowe, pentoksyfilina, dapson, cyklosporyna, ogólne retinoidy, fototerapia, antybiotykoterapia, metotreksat, inhibitory TNF- α [7-9].

CEL PRACY

Celem pracy było przedstawienie i omówienie przypadku uogólnionego GA u 54-letniej pacjentki skutecznie leczonej chlorochiną.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 54-letnia zgłosiła się do kliniki z powodu licznych rumieniowo-zanikowych zmian o nieregular-

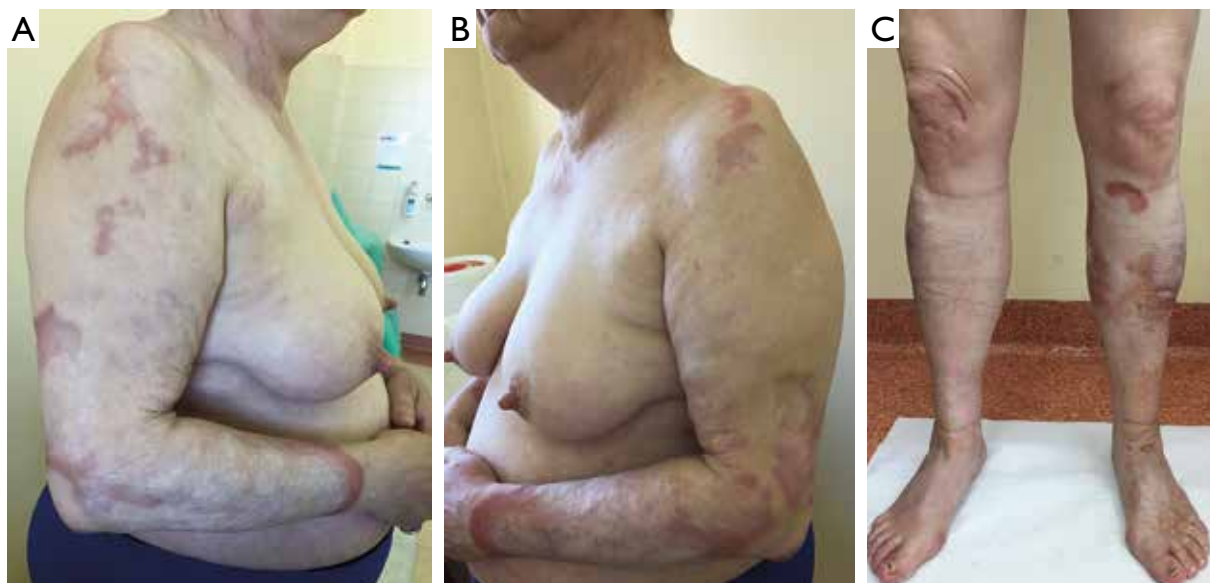


Figure 1 A–C. Generalized granuloma annulare – a clinical picture. Circular and irregular erythematous and atrophic lesions localized on the upper and lower extremities as well as the trunk

Rycina 1 A–C. Uogólniony ziarniak obrączkowy – obraz kliniczny. Obrączkowe i nieregularne zmiany rumieniowo-zanikowe zlokalizowane na kończynach górnych, dolnych i tułowiu



Figure 2. Leg ulcer in the course of generalized granuloma annulare

Rycina 2. Owrzodzenie podudzia w przebiegu uogólnionego ziarniaka obrączkowego

(figs. 1 A–C). Foci on the lower extremities included ulcerations (fig. 2). The first lesions appeared about 5 years ago. The patient did not report pruritus. Moreover, the patient was diagnosed with hypertension, diabetes, and lipid disorders. Laboratory tests did not reveal significant deviations within the scope of liver tests, bilirubin, C-reactive protein (CRP), or IgM and IgG antibodies specific for Lyme disease. However, the following was confirmed: macrocytic anaemia, vitamin B₁₂ and folic acid deficiency, glycosuria, and increased glucose and total cholesterol levels. Chest X-ray was normal. Ultrasound of the abdomen showed an enlarged liver. A consulting hepa-

nym układzie (ryc. 1 A–C). W obrębie ognisk na kończynach dolnych występowały owrzodzenia (ryc. 2). Pierwsze zmiany pojawiły się ok. 5 lat wcześniej. Chora nie zgłaszała świądu. U pacjentki zdiagnozowano również nadciśnienie, cukrzycę i zaburzenia lipidowe. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono istotnych odchyżeń w zakresie aktywności transaminaz, bilirubiny, białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) ani obecności przeciwciał IgM i IgG swoistych dla boreliozy. Stwierdzono jednak niedokrwistość makrocytarną, niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, cukromocz, zwiększone stężenie glukozy i cholesterolu całkowitego. W badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej nie

tologist diagnosed the patient with hepatosteatorosis. During the patient's stay at the clinic, skin samples were taken for histology tests that showed collagen necrotic foci with epithelioid cells at the rim. Microscopic picture resembled GA the most.

The therapy included 250 mg of chloroquine daily, local methylprednisolone aceponate, and vitamin B₁₂ as well as folic acid injections in order to supplement their deficits. An improvement was observed – ulcerations partly healed after 3 months of the therapy. The patient remains under further care of the Dermatology Counselling Centre.

DISCUSSION

Aetiology of GA remains unclear despite many factors considered to be the cause of the disease. The role of an injury has been confirmed in its pathogenesis [1]. Many sources indicate a connection with diabetes and hyperlipidaemia, and with regard to generalized GA, also cases associated with neoplasms [5, 10–13]. A multi-centre Korean study including 54 patients with generalized GA described a predilection of lesions to the trunk and extremities [9].

Literature includes descriptions of generalized GA with diverse morphology; however, the most common is circular arrangement of exanthemata [9].

A histopathological examination of patients with GA reveals lympho- and histiocytic granuloma with collagen that is degenerated to various degrees, accumulation of lipids, and mucin deposits [14].

Due to rare incidence of generalized GA, most publications regarding its treatments consist in descriptions of individual cases or small groups of patients without control groups. On the basis of literature from 1980–2013 Lukacs *et al.* prepared a review of the tested therapeutic methods that include: local and general steroids, phototherapy, isotretinoin, dapsone, pentoxifylline, antimalarial drugs, cyclosporine, interferon- γ , potassium iodide, nicotinamide, salicylic acid, photodynamic therapy, fumaric acid esters, etanercept, infliximab, and adalimumab [8]. Those authors proposed a therapeutic scheme, in which the first-line treatment involves: local glucocorticosteroids, local tacrolimus or pimecrolimus, and oral vitamin E. Suggested second-line treatment (depending on availability) includes the following methods: PUVA, PDT, UVA1 and fumaric acid esters, retinoids, dapsone, and TNF- α inhibitors.

Phototherapy should be considered especially in those patients, in whom smaller exacerbation of lesions in the areas exposed to sunlight is observed. Some centres report positive NB-UVB treatment results [15–17]. NB-UVB radiation may bring improvements in GA probably by induction of local immunosuppression [18].

wykazano nieprawidłowości. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono powiększenie wątroby. Konsultujący hepatolog rozpoznał u pacjentki stłuszczenie wątroby. W trakcie pobytu pacjentki w klinice pobrano wycinki skóry do badania histologicznego, w których obecne były ogniska martwicy kolagenu z komórkami nabłonkowatymi na obrzeżu. Obraz mikroskopowy najbardziej odpowiadał GA.

W terapii zastosowano chlorochinę w dawce 250 mg/dobę, miejscowo aceponian metyloprednizolonu oraz iniekcje z witaminy B₁₂ i kwas foliowy w celu uzupełnienia niedoborów. Obserwowano poprawę – częściowe zagojenie owrzodzeń po 3 miesiącach terapii. Pacjentka jest pod opieką poradni dermatologicznej.

OMÓWIENIE

Etiologia GA jest niejasna mimo wielu czynników postulowanych jako przyczyny choroby. Potwierdzono rolę urazu w jej patogenezie [1]. Wiele doniesień wskazuje na związek GA z cukrzycą i hiperlipidemią, a w przypadku postaci uogólnionej GA również na związek z nowotworami [5, 10–13]. W wieloośrodkowym koreańskim badaniu obejmującym 54 pacjentów z uogólnionym GA opisano predylekcję zmian chorobowych do tułowia i kończyn [9].

W piśmiennictwie dostępne są opisy uogólnionego GA o różnorodnej morfologii, przy czym najczęściej obserwuje się obrączkowaty układ wykwitów [9].

W badaniu histopatologicznym pacjentów z GA obserwuje się limfo- i histiocytowe ziarniniaki z kolagenem o różnym stopniu degeneracji, nagromadzenie lipidów i złoży mucyny [14].

Ze względu na rzadkie występowanie uogólnionego GA większość publikacji dotyczących jego leczenia to opisy pojedynczych przypadków lub niewielkich grup pacjentów, bez grupy kontrolnej. Lukacs i wsp. na podstawie piśmiennictwa z lat 1980–2013 dokonali przeglądu dotychczas stosowanych metod terapeutycznych, do których należą: miejscowe i ogólne glikokortykosteroidy, fototerapia, izotretynoina, dapson, pentoksylina, leki antymalaryczne, cyklosporyna, interferon γ , jodek potasu, nikotynamid, kwas salicylowy, terapia fotodynamiczna, estry kwasu fumarowego, etanercept, infliksymab oraz adalimumab [8]. Autorzy ci zaproponowali schemat terapeutyczny, w którym pierwszy wybór leczenia stanowią: miejscowo stosowane glikokortykosteroidy i takrolimus lub pimecrolimus oraz doustnie witamina E. Jako drugi wybór terapii (w zależności od dostępności) podali następujące metody: PUVA, PDT, UVA1 oraz estry kwasu fumarowego, retinoidy, dapson, inhibitory TNF- α .

Fototerapię należy rozważyć zwłaszcza u tych pacjentów, u których obserwuje się mniejsze nasilenie zmian w okolicach eksponowanych na światło słoneczne. Niektóre ośrodki podają pozytywne efekty

Recently, subsequent reports of efficacy of some therapies in patients suffering from generalized GA have been emerging. American researchers conducted a retrospective analysis of a series of cases and showed benefits of the treatment with methotrexate [7]. Furthermore, new cases of successful treatments involving amoxicillin with clavulanic acid and doxycycline with pentoxifylline have been described [19, 20].

Publications regarding the use of antimalarial drugs in generalized GA appeared already 30 years ago [21, 22]. In 2017 another retrospective study showing a successful treatment with chloroquine emerged [6]. The efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in GA is probably associated with inhibition of TNF- α production that contributes to degradation of extracellular matrix in the course of GA [23]. Antimalarial drugs show also an important lipid-lowering and hypoglycaemic activities [24]. In case of patients with diabetes and dyslipidaemia, such as the described one, they may bring additional therapeutic benefits.

CONCLUSIONS

Granuloma annulare is a rare type that is difficult to treat. Etiopathogenesis of the disease is not fully known. The described case regards generalized GA treated with proper chloroquine. Further works on explaining the cause of the disease and comparing treatment methods are needed. A well-designed study with a reference group could allow for choosing an optimal therapeutic path.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

References Piśmiennictwo

1. Goerd S.: Choroby ziarniakowe. [In:] Braun-Falco Dermatologia. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (eds.). Czelej, Lublin, 2010, 568-583.
2. Cyr P.R.: Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician* 2006, 74, 1729-1734.
3. Bronfenbrener R., Ragi J., Milgraum S.: Granuloma annulare treated with excimer laser. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012, 5, 43-45.
4. Li A., Hogan D.J., Sanusi I.D., Smoller B.R.: Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003, 25, 113-116.
5. Clapé A., Vanhaecke C., Durlach A., Bernard P., Jouannaud C., Kpodar L., et al.: case of generalized interstitial granuloma annulare and arthritis associated with breast cancer. *Acta Derm Venereol* 2019, 99, 244-245.
6. Grewal S.K., Rubin C., Rosenbach M.: Antimalarial therapy for granuloma annulare: results of a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76, 765-767.
7. Naka F., Strober B.E.: Methotrexate treatment of generalized granuloma annulare: a retrospective case series. *J Dermatol Treat* 2018, 29, 720-724.
8. Lukács J., Schliemann S., Elsner P.: Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 1467-1480.

leczenia NB-UVB [15–17]. Promieniowanie NB-UVB może przynosić poprawę w GA prawdopodobnie przez indukcję miejscowej immunosupresji [18].

Ostatnio pojawiają się kolejne doniesienia na temat skuteczności niektórych terapii u pacjentów z uogólnioną postacią GA. Badacze amerykańscy retrospektywnie przeanalizowali serię przypadków i wykazali korzyści z leczenia metotreksatem [7]. Opisano także nowe przypadki powodzenia leczenia za pomocą amoksycyliny z kwasem klawulanowym i doksycykliny w połączeniu z pentoksyfiliną [19, 20].

Publikacje dotyczące zastosowania leków antymalarycznych w uogólnionym GA pojawiły się już ponad 30 lat temu [21, 22]. W 2017 roku ukazało się kolejne badanie retrospektywne potwierdzające powodzenie leczenia chlorochiną [6]. Prawdopodobnie skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny wiąże się z hamowaniem produkcji TNF- α przyczyniającego się do degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej w przebiegu GA [23]. Leki antymalaryczne wykazują też istotną aktywność hipolipemizującą oraz hipoglikemiczną [24]. U chorych na cukrzycę i z dyslipidemią, podobnie jak w opisywanym przypadku, mogą przynosić dodatkowe korzyści terapeutyczne.

WNIOSKI

Uogólniony GA jest rzadką odmianą trudno poddającą się leczeniu. Etiopatogeneza choroby wciąż nie jest do końca poznana. Opisywany przypadek dotyczy uogólnionego GA leczonego z poprawą chlorochiną. Potrzebne są dalsze badania dotyczące przyczyn schorzenia i porównujące metody leczenia. Dobrze zaprojektowane badania z grupą odniesienia mogą umożliwić wybór optymalnej ścieżki terapeutycznej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

9. Yun J.H., Lee J.Y., Kim M.K., Seo Y.J., Kim M.H., Cho K.H., et al.: Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol* 2009, 21, 113-119.
10. Cho S.I., Yu D.A., Lee J.H., Cho K.H., Mun J.H.: Paraneoplastic generalized granuloma annulare in a patient with hepatocellular carcinoma. *Ann Dermatol* 2018, 30, 503-504.
11. Mangold A.R., Cumsy H.J.L., Costello C.M., Xie D.Y., Buras M.R., Nelson S.A., et al.: Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma annulare in association with solid organ malignancies: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018, 79, 913-920.
12. Garg S., Baveja S.: Generalized granuloma annulare treated with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *Indian J Dermatol* 2013, 58, 197-199.
13. Dabski K., Winkelmann R.K.: Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20, 28-39.
14. Dahl M.V.: Speculations on the pathogenesis of granuloma annulare. *Australas J Dermatol* 1985, 26, 49-57.
15. Mikami E., Yanase M., Ito M., Kanzaki A., Saeki H.: Generalized granuloma annulare successfully treated with narrowband ultraviolet B and anti-hepatitis C virus therapy. *J Dermatol* 2016, 43, 975-977.
16. Schwarz T.: The dark and the sunny sides of UVR-induced immunosuppression: photoimmunology revisited. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 49-54.
17. Pavlovsky M., Samuelov L., Sprecher E., Matz H.: NB-UVB phototherapy for generalized granuloma annulare. *Dermatol Ther* 2016, 29, 152-154.
18. Errichetti E., Stinco G., Pegolo E., Patrone P.: Generalized granuloma annulare in a cirrhotic patient treated with narrowband ultraviolet B therapy. *Indian J Dermatol* 2016, 61, 127.
19. Chandan N., Boen M., Lake E.P., Aronson I.: Successful treatment of two individual cases of generalized granuloma annulare with amoxicillin/clavulanic acid and a combination of doxycycline and pentoxifylline. *Dermatol Online J* 2018, 24, 17.
20. Nambiar K.G., Jagadeesan S., Balasubramanian P., Thomas J.: Successful treatment of generalized granuloma annulare with pentoxifylline. *Indian Dermatol Online J* 2017, 8, 218-220.
21. Simon M. Jr, von den Driesch P.: Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31, 1064-1065.
22. Carlin M.C., Ratz J.L.: A case of generalized granuloma annulare responding to hydroxychloroquine. *Cleve Clin J Med* 1987, 54, 229-232.
23. Kiedrowicz M., Kacalak-Rzepka A., Bielecka-Grzela S., Maleszka R.: Miejsce leków przeciwmalarycznych we współczesnej terapii dermatologicznej. *Ann Acad Med Stetinensis* 2011, 57, 38-44.
24. Chyl-Surdacka, K., Przepiórka-Kosińska J., Gerkowicz A., Krasowska D., Chodorowska G.: Application of antimalarial medications in the treatment of skin diseases. *Dermatol Rev* 2016, 103, 316-322.

Received: 10.04.2019

Accepted: 24.04.2019

Otrzymano: 10.04.2019 r.

Zaakceptowano: 24.04.2019 r.

How to cite this article

Dominiak M., Tomaszewska K.A., Gerlicz-Kowalczyk Z., Narbutt J., Trznadel-Grodzka E.: Generalized granuloma annulare. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 405-410. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.88258>