

Rozsiany ziarniniak obrączkowy u pacjenta z przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych o nieustalonym ognisku pierwotnym – opis przypadku

Generalized granuloma annulare coexisting with metastatic carcinoma of unknown origin (CUP syndrome) – a case report

Joanna Bacharewicz-Szczerbicka¹, Teresa Reduta¹, Paulina Kiluk¹, Anna Andrzejewska², Iwona Flisiak¹

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Zakład Patomorfologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przeł Dermatol 2015, 102, 322–325

DOI: 10.5114/dr.2015.53420

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

leczenie, współwystępowanie, rozsiany ziarniniak obrączkowy, czynniki prowokujące, CUP syndrome.

KEY WORDS:

treatment, coexistence, generalized granuloma annulare, trigger factors, CUP syndrome.

Wprowadzenie. Rozsiana postać ziarniniaka obrączkowego (ang. *generalized granuloma annulare* – GGA) charakteryzuje się długotrwałym przebiegiem oraz słabą odpowiedzią na leczenie. Dotychczas opisano przypadki współwystępowania GGA z cukrzycą, hiperlipidemią, chorobami tarczycy oraz nowotworami złośliwymi.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku współwystępowania rozsianej postaci ziarniniaka obrączkowego z przerzutami nowotworowymi bez uchwytnego punktu wyjścia choroby nowotworowej.

Opis przypadku. Mężczyzna 58-letni, z rozpoznanymi w czerwcu 2014 roku przerzutami raka płaskonabłonkowego do węzłów chłonnych o nieustalonym ognisku pierwotnym, był hospitalizowany w listopadzie 2014 roku z powodu zmian skórnych utrzymujących się od kwietnia 2014 roku. W badaniu dermatologicznym stwierdzono w obrębie szyi, tułowia i kończyn górnych rozsiane zmiany rumieniowo-grudkowe o układzie obrączkowym oraz powiększone węzły chłonne. W badaniu histopatologicznym zmian grudkowych uwidoczono obraz ziarniniaka obrączkowego. Po pobraniu wycinka skórniego obserwowano spłaszczenie zmian skórnych.

Wnioski. Przedstawiony przypadek wskazuje na konieczność pogłębiania diagnostyki w kierunku chorób nowotworowych u pacjentów z GGA.

ABSTRACT

Introduction. Generalized granuloma annulare (GGA) is characterized by a chronic course and a poor response to treatment. So far cases of GGA coexisting with diabetes, hyperlipidemia, thyroid diseases and malignant neoplasms have been described.

Objective. To present a case of generalized granuloma annulare coexisting with metastatic carcinoma of unknown primary localization.

Case report. A 58-year-old patient was diagnosed with metastases to lymph nodes of squamous cell carcinoma of unknown primary local-

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Bacharewicz-Szczerbicka
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
tel.: +48 85 740 95 72
e-mail: asiabachar@wp.pl

ization in June 2014. The patient was admitted in November 2014 due to skin lesions lasting since April 2014. On examination, disseminated, red papules with annular distribution on the neck, trunk and upper limbs were noticed. The lymph nodes were enlarged. The histopathological examination of papular lesions revealed granuloma annulare. After skin biopsy the flattening of those lesions was observed.

Conclusions. The presented case indicates the need of diagnostic examinations for cancer in patients with GGA.

WPROWADZENIE

Ziarniniak obrączkowy (*granuloma annulare* - GA) należy do łagodnych, zwykle samoograniczających się dermatoz o niewyjaśnionej etiopatogenezie. Najczęstszą odmianą GA jest postać ograniczona, natomiast postać rozsiana (ang. *generalized granuloma annulare* - GGA) stanowi 9-15% przypadków. Postać rozsiana różni się od ograniczonej późniejszym występowaniem, długotrwałym przebiegiem z pojedynczymi przypadkami samoistnego ustępowania i słabą odpowiedzią na leczenie [1, 2]. Ziarniniak obrączkowy może współwystępować z cukrzycą, zaburzeniami gospodarki lipidowej, nowotworami narządów wewnętrznych, chorobami tarczycy, wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C oraz zakażeniem HIV [2-4].

Przerzuty bez uchwytneho punktu wyjścia choroby nowotworowej (ang. *carcinoma of unknown primary syndrome* - CUP syndrome) stanowią 1,5-5% wszystkich nowotworów złośliwych. Jedną z postaci klinicznych CUP syndrome jest obecność przerzutów, najczęściej raka płaskonabłonkowego, do węzłów chłonnych [5, 6].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku współwystępowania rozsianej postaci ziarniniaka obrączkowego z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i podżuchwowych raka płaskonabłonkowego o nieustalonym ognisku pierwotnym.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 58-letni, rolnik, został przyjęty do Kliniki w listopadzie 2014 roku w celu diagnostyki zmian skórnych, które pojawiły się w kwietniu 2014 roku, początkowo w okolicy szyjnej lewej. Do października 2014 roku pacjent był leczony ambulatoryjnie z rozpoznaniem liszaja płaskiego - stosowano miejscowo klobetazol bez poprawy klinicznej.

W lutym 2014 roku chory wyczuł palpacyjnie powiększający się guzek w okolicy podżuchwowej le-

wej, w maju 2014 roku rozpoznano ropień, zmianę nacięto i oczyszczono. Ze względu na brak poprawy pobrano wycinek do badania histopatologicznego, w którym stwierdzono przerzut raka płaskonabłonkowego do węzła chłonnego.

Przy przyjęciu w badaniu dermatologicznym zaobserwowano w obrębie szyi, tułowia i kończyn górnych liczne, rozsiane zmiany rumieniowo-grudkowe, częściowo o układzie obrączkowym (ryc. 1), oraz powiększone, niebolesne węzły chłonne szyjne i podżuchwowe po stronie lewej, nieprzesuwalne względem podłoża, z obecnym rozpadem (ryc. 2). Dotychczas pacjent nie chorował, palił 20 papierosów dziennie od 18. do 57. roku życia. Dziadek pacjenta zmarł z powodu nowotworu złośliwego. W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy, stwierdzono: białko C-reaktywne 79,0 mg/dl (norma: < 5 mg/dl), leukocyty $2,99 \times 10^9/l$ (norma: $4,23-9,07 \times 10^9/l$), neutrofile $1,42 \times 10^9/l$ (norma: $1,78-5,38 \times 10^9/l$), krwinki czerwone $3,68 \times 10^{12}/l$ (norma: $4,63-6,08 \times 10^{12}/l$), hemoglobina 10,4 g/dl (norma: 13,7-17,5 g/dl), hematokryt 32% (40,1-51%). W badaniu histopatologicznym zmian skórnych stwierdzono obraz ziarniniaka obrączkowego (ryc. 3).



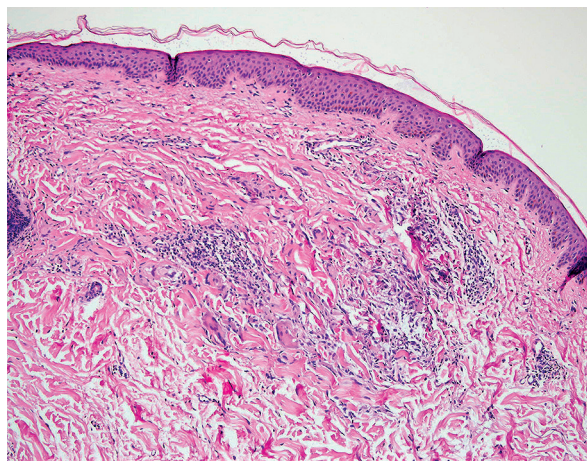
Rycina 1. Rozsiane zmiany rumieniowo-grudkowe, częściowo o układzie obrączkowym w obrębie tułowia

Figure 1. Disseminated red papules partially with annular distribution on the trunk



Rycina 2. Węzły chłonne szyjne i podżuchwowe z obecnym rozpadem

Figure 2. The ulcerated neck and submandibular lymph nodes



Rycina 3. Ogniska rozpadu kolagenu z towarzyszącym naciekiem limfocytarno-histiocytarnym oraz obecnością komórek olbrzymich wielojądrowych

Figure 3. Collagen destruction coexisting with infiltration of lymphocytes, histiocytes and giant multinuclear cells



Rycina 4. Przebarwienia skóry i spłaszczone zmiany grudkowe

Figure 4. Skin hyperpigmentations and flattened papules

Po pobraniu wycinka skórniego obserwowano spłaszczenie zmian grudkowych (ryc. 4). Ze względu na samoistne ustępowanie wykwitów oraz obecność nowotworu złośliwego odstąpiono od leczenia. Pomimo pogłębionej diagnostyki na oddziale otolaryngologii i onkologii dotąd nie udało się ustalić ogniska pierwotnego nowotworu. We wrześniu i październiku 2014 roku chory otrzymał dwa kursy chemioterapii cisplatyną i fluorouracylem.

OMÓWIENIE

U przedstawionego chorego rozpoznano rozsiałą postać ziarniniaka obrączkowego na podstawie obrazu klinicznego oraz badania histopatologicznego. Postać ta najczęściej dotyczy kobiet około 50. roku życia. Etiopatogeneza GGA nie została dotychczas poznana [7]. Stwierdzono, że rozwój ziarniniaka

obrączkowego może być spowodowany odpowiedzią immunologiczną typu opóźnionego na nieznaną antygen lub czynniki prowokujące, którymi mogą być ukąszenia przez owady, urazy mechaniczne, zakażenia wirusowe, leki, zwłaszcza allopurinol, i fototerapia. Opisywano również przypadki GGA po stosowaniu leków biologicznych, próbie tuberkulinowej i szczepieniach [2, 7, 8]. Rozsiały ziarniniak obrączkowy może współwystępować z cukrzycą, zaburzeniami gospodarki lipidowej i chorobami tarczycy [2, 3]. Zwraca się również uwagę na możliwość współistnienia GGA z nowotworami złośliwymi, jednak ze względu na niewielką liczbę przypadków nie zostało jednoznacznie rozstrzygnięte, czy pomiędzy tymi chorobami występuje rzeczywisty związek patogenetyczny [9, 10]. Rozsiana postać ziarniniaka obrączkowego jest rozważana jako paraneoplastyczna reakcja ziarniniakowa na chłoniaka Hodgkina, chłoniaki pierwotnie skórne (ziarniniakowa postać *mycosis fungoides*), ponadto na przewlekłą białaczkę szpikową, rzadziej na nowotwory łagodne. Dotychczas opisano przypadki współistnienia GGA z rakiem płuc, szyjki macicy, piersi, jajnika i prostaty [2, 11, 12]. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono opisu przypadku współistnienia rozsianej postaci ziarniniaka obrączkowego z *CUP syndrome*. Li i wsp. stwierdzili na podstawie obserwacji kilkunastu chorych z GGA i nowotworem, że badania przesiewowe w kierunku choroby nowotworowej należy rozważyć u osób starszych oraz u osób z nietypową postacią ziarniniaka obrączkowego, do której zalicza się GGA [9]. U przedstawionego pacjenta choroba nowotworowa pojawiła się przed wystąpieniem zmian skórnych i pomimo pogłębionej diagnostyki nie udało się dotychczas ustalić pierwotnego

ogniska raka. Uważa się, że 80% przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych pochodzi z gardła, nasady języka, migdałków podniebiennych, natomiast 15% z narządów klatki piersiowej lub jamy brzusznej. W badaniach Maciaszczyk i Pajor ognisko pierwotne w obrębie głowy i szyi zdiagnozowano jedynie u 1/3 pacjentów z *CUP syndrome* w ciągu pierwszego roku obserwacji [6].

Wysiewna postać ziarniniaka obrączkowego charakteryzuje się długotrwałym przebiegiem i słabą odpowiedzią na terapię. W leczeniu ogólnym mają zastosowanie glikokortykosteroidy, fototerapia UVA1, UVB i PUVA, retinoidy, metotreksat, cyklosporyna oraz estry kwasu fumarowego. Wymienione metody terapii nie mogły być jednak zastosowane u przedstawianego chorego ze względu na niebezpieczeństwo pogłębienia już istniejącej immunosupresji. Wśród innych opcji terapeutycznych wymieniane są leki przeciwmalaryczne, dapson, pentoksyfilina, klofazymina, jodek potasu, tetracyklina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, witamina E oraz leki przeciwleukotrienowe. W GGA możliwe jest również samostne ustępowanie zmian skórnych, średnio po 3–4 latach, zwykle jednak po znacznie dłuższym czasie [2, 13]. U opisywanego pacjenta odstąpiono od jakiegokolwiek leczenia, gdyż po pobraniu wycinka do badania histopatologicznego obserwowano spłaszczenie wykwitów grudkowych. Trudno określić, czy chemioterapia, którą pacjent otrzymał, miała również wpływ na ustępowanie zmian skórnych. Chory wymaga przede wszystkim stałej kontroli oraz leczenia onkologicznego, gdyż przerzuty nowotworowe z nieznanego ogniska pierwotnego stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy – pięcioletnie przeżycie pacjentów z *CUP syndrome* szacuje się na 13–63% [6].

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Otrzymano: 3 III 2015 r.

Zaakceptowano: 12 V 2015 r.

Piśmiennictwo

1. Garg S., Baveja S.: Generalized granuloma annulare treated with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *Indian J Dermatol* 2013, 58, 197-199.
2. Chodorowska G.: Ziarniniak obrączkowy – różnorodność obrazu klinicznego i możliwości terapeutyczne. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 68-74.
3. Watanabe S., Tanaka M., Kobayashi K., Sawada M., Ishizaki S., Tsurui K. i inni: Remission of generalized erythematous granuloma annulare after improvement of hyperlipidemia and review of the Japanese literature. *Dermatol Pract Concept* 2014, 4, 97-100.
4. Choudhary S.V., Singhal K.V., Shukla S., Koley S.: Generalized granuloma annulare – a rare cutaneous marker of AIDS. *Indian J Sex Transm Dis* 2011, 32, 137-138.
5. Varadhachary G.R., Abbruzzese J.L., Lenzi R.: Diagnostic strategies for unknown primary cancer. *Cancer* 2004, 100, 1776-1785.
6. Maciaszczyk K., Pajor A.: Przerzuty nowotworowe z nieznanego ogniska pierwotnego w operacjach węzłowych szyi. *Otorynolaryngologia* 2007, 6, 98-103.
7. 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.
8. Pătrașcu V., Giurcă C., Ciurea R.N., Georgescu C.V.: Disseminated granuloma annulare: study on eight cases. *Rom J Morphol Embryol* 2013, 54, 327-331.
9. Li A., Hogan D.J., Sanusi I.D., Smoller B.R.: Granuloma annulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003, 25, 106-113.
10. Hawryluk E.B., Izikson L., English III J.C.: Non-infectious granulomatous diseases of the skin and their associated systemic diseases: an evidence-based update to important clinical questions. *Am J Clin Dermatol* 2010, 11, 171-181.
11. Lukács J., Schliemann S., Elsner P.: Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. *JEADV* 2015 w druku.
12. Hu S.W., Kaplan J., Patel R.R., Kamino H.: Trauma-related papular granuloma annular. *Dermatol Online J* 2013, 19, 20719.
13. Bansal M., Pandey S.S., Manchanda K.: Generalized papular granuloma annulare. *Indian Dermatol Online J* 2012, 3, 74-76.