

Successful treatment of disseminated granuloma annulare in a 10-year-old patient with 5% imiquimod cream

Skuteczne leczenie rozsianej postaci ziarniniaka obrączkowego z zastosowaniem kremu z imikwimodem 5% u 10-letniej pacjentki

Marcela Nowak, Wioletta Barańska-Rybak, Adrianna Opalska-Tuszyńska

Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2020, 107, 566–568

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.103894>

Granuloma annulare (GA) is a chronic skin condition in which smooth annular plaques are observed [1]. The condition is characterized by asymptomatic, erythematous papules, usually arranged symmetrically in rings of 1–5 cm or more in diameter [2]. They are usually located on the extremities, trunk and neck. GA has different clinical variants, namely, localized, generalized or disseminated, subcutaneous and perforating.

Contrary to the localized form, lesions may persist up to 3 years or longer in a disseminated type. The localized annular and subcutaneous forms are common in children and young adults, whereas the generalized variant is more common among adults.

We present the case of a 10-year-old female patient who was admitted to our Clinic with disseminated papular lesions. For one and a half year, spots on the wrists, feet, knees, and elbows were observed. A few weeks before new foci on the thighs, calves and trunk appeared. Until now, she was treated topically with clobetasol, with no beneficial outcome. The patient had no accompanying diseases and no family burden towards cancer or skin diseases. She was vaccinated according to the vaccination calendar.

At admission, the following were observed: scattered papules on the skin of the upper and lower extremities and larger papular-macular foci of the pale pink colour in the flexed areas of the wrists, dorsum of the feet, extension area of the knees and elbows and around the skin of the back.

Two full-thickness skin biopsies were taken for histopathological examination. The results have revealed a focus of the interstitial infiltration of histiocytes (granulomatous inflammation) with areas of collagen degeneration in which the mucin masses were concentrated. Moreover, perivascular clustering of small lymphocytes could be observed. Due to the typical clinical picture and histopathological

Ziarniniak obrączkowy (*granuloma annulare* – GA) jest przewlekłą chorobą skóry, która objawia się występowaniem wykwitów ułożonych w kształcie obrączki o gładkiej powierzchni [1]. Na skórze pojawiają się rumieniowe grudki, zazwyczaj ułożone w symetryczne pierścienie o średnicy 1–5 cm [2]. Zmiany najczęściej są umiejscowione na kończynach, tułowi i szyi. Wyróżnia się kilka postaci klinicznych: ograniczoną, uogólnioną (rozsianą), podskórną i perforującą.

W postaci rozsianej GA zmiany skórne mogą utrzymywać się do 3 lat, a nawet dłużej. Ograniczona postać pierścieniowa i postać podskórna występują powszechnie u dzieci i młodych osób dorosłych, natomiast wariant uogólniony jest obserwowany częściej u osób dorosłych.

Przedstawiamy przypadek 10-letniej pacjentki, która została przyjęta do naszej Kliniki z powodu rozsianych grudkowych zmian skórnych. Wykwity utrzymywały się na skórze nadgarstków, stóp, kolan i łokci od półtora roku. Kilka tygodni przed przyjęciem do Kliniki u dziewczynki pojawiły się nowe ogniska zmian na skórze ud, podudzi i tułowia. Pacjentka była uprzednio leczona miejscowo klobetazolem, jednak terapia nie przyniosła poprawy. W wywiadzie nie stwierdzono chorób współistniejących ani obciążeń rodzinnych w kierunku nowotworów lub chorób skóry. Dziewczynka była szczepiona zgodnie z kalendarzem szczepień.

Przy przyjęciu stwierdzono obecność rozproszonych zmian grudkowych na skórze kończyn górnych i dolnych, a także większych ognisk grudkowo-plamkowych o jasnoróżowym zabarwieniu na powierzchniach zgięciowych nadgarstków, powierzchniach grzbietowych stóp, powierzchniach wyprostnych kolan i łokci oraz w obrębie skóry pleców.

Pobrano dwa wycinki skóry o pełnej grubości do analizy histopatologicznej. W obrazie histopatologicznym widoczny był ogniskowy naciek śródmiąższowy złożony z histiocytów (zapalenie ziarniniakowe) z obszarami zwyrodnienia kolagenu, w obrębie których odnotowa-



Figure 1. Diffuse annular, papular lesions on the skin of calves and plaques on the dorsum of the feet

Rycina 1. Rozlane zmiany grudkowe o pierścieniowatym układzie na skórze podudzi oraz zmiany blaszkowe na powierzchni grzbietowej stóp



Figure 2. Diffuse annular, papular lesions on the skin of thighs

Rycina 2. Rozlane zmiany grudkowe o pierścieniowatym układzie na skórze ud

examination's result, the patient was diagnosed with GA.

Dermatological literature provides little information about the treatment of GA. Most of the information is derived from individual case reports and small studies with no control groups. In most cases of GA, no treatment is required because the patches disappear by themselves in a few months, leaving no trace [3]. However, systemic therapy is crucial for the disseminated type of GA as lesions can persist for years and seldom could be complicated with nerve involvement, resulting in a granulomatous inflammation of cutaneous nerves.

Treatment is not always successful, yet in some cases topical and systemic steroids, PUVA, isotretinoin, dapsone, pentoxifylline, hydroxychloroquine, cyclosporine, IFN- γ , potassium iodide, nicotinamide, niacinamide, salicylic acid, dipyridamole, PDT, fumaric acid ester, etanercept, infliximab or adalimumab could help to accelerate the resolution of the lesions [4]. Topical and intralesional steroids, however, may cause skin atrophy as a common side-effect [5, 6].

Granuloma annulare is thought to represent a delayed-type hypersensitivity reaction [2] characterized by the occurrence of INF-g-producing Th-1 lymphocytes that contribute to the activation of macrophages expressing TNF- α and matrix metalloproteinases responsible for matrix degradation [7].

Knowing the pathophysiology of GA, we implemented topical treatment with 5% imiquimod cream applied once daily for our patient, which should

no obecność złogów mucyny. Zaobserwowano również okołonaczyniowe skupiska małych limfocytów. Na podstawie typowego obrazu klinicznego i wyników badania histopatologicznego rozpoznano GA.

W literaturze dermatologicznej jest niewiele publikacji na temat leczenia GA. Większość informacji pochodzi z prac kazuistycznych i badań bez grupy kontrolnej. W większości przypadków GA nie jest konieczne leczenie, ponieważ zmiany skórne ustępują samoistnie w ciągu kilku miesięcy, nie pozostawiając śladów [3]. Pacjenci z postacią rozsianą wymagają natomiast terapii ogólnoustrojowej, ponieważ zmiany skórne mogą utrzymywać się wiele lat. Sporadycznie może również dochodzić do powikłań z zajęciem nerwów, prowadzących do ziarniniakowego zapalenia nerwów skórnych.

Leczenie nie zawsze kończy się powodzeniem, ale w niektórych przypadkach miejscowe i ogólnoustrojowe stosowanie glikokortykosteroidów, PUVA, izotretynoiny, dapsonu, pentoksyfiliny, hydroksychlorochiny, cyklosporyny, IFN- γ , jodku potasu, nikotynamidu, niacynamidu, kwasu salicylowego, dipirydamolu, PDT, estru kwasu fumarowego, etanerceptu, infliksymabu lub adalimumabu mogą przyspieszać ustępowanie zmian [4]. Należy jednak zaznaczyć, że częstym skutkiem niepożądanym miejscowego i doogniskowego podawania glikokortykosteroidów jest zanik skóry [5, 6].

Uważa się, że GA stanowi reakcję nadwrażliwości typu opóźnionego [2], która charakteryzuje się występowaniem limfocytów Th1 wytwarzających INF- γ , które przyczyniają się do aktywacji makrofagów wykazujących ekspresję czynnika martwicy nowotworów

be left for 10–12 hours overnight and washed afterwards. Complete clearance of the lesions after 4 weeks was observed. The patient was advised to consult the physician, if lesions reoccur.

Imiquimod is a synthetic compound which belongs to a new class of drugs referred to as imidazoquinolones. Imiquimod, being an immune response modifier binds to receptors on monocytes and macrophages and inhibits the secretion of proinflammatory cytokines [8]. It is registered for topical use to treat genital warts, actinic keratosis and superficial basal cell carcinoma [9]. Importantly, there is a scarce systemic absorption of imiquimod applied topically [10].

There are few case reports reporting a successful treatment of GA with the imiquimod cream, therefore, we stress the need to hold a double-blind randomized study evaluating the efficacy of imiquimod in the treatment of GA on a representative group of patients [11].

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

TNF- α oraz metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej odpowiedzialnych za jej degradację [7].

Na podstawie patofizjologii GA u opisywanej pacjentki zastosowano leczenie miejscowe kremem z imikwimodem 5%. Zalecono, aby krem był aplikowany raz dziennie i pozostawiany na skórze 10–12 godzin (w nocy), a następnie zmywany. Po czterech tygodniach zmiany całkowicie ustąpiły. Zalecono konsultację lekarską w razie ponownego wystąpienia wykwitów.

Imikwimod jest syntetycznym związkiem chemicznym należącym do nowej grupy leków określanymi jako imidazochinoliny. Imikwimod jako modyfikator odpowiedzi immunologicznej wiąże się z receptorami monocytów i makrofagów, hamując wydzielanie cytokin prozapalnych [8]. Jest zarejestrowany we wskazaniu do miejscowego leczenia kłykcin kończystych, rogowacenia słonecznego i powierzchniowego raka podstawonokomórkowego [9]. Warto podkreślić, że po zastosowaniu miejscowym imikwimod jest tylko w niewielkim stopniu wchłaniany ogólnoustrojowo [10].

W literaturze dostępnych jest niewiele opisów przypadków skutecznego leczenia GA z zastosowaniem kremu z imikwimodem. W związku z tym wskazujemy na potrzebę przeprowadzenia randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą, aby ocenić skuteczność imikwimodu w leczeniu GA w reprezentatywnej grupie pacjentów [11].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Keimig E.L.: Granuloma annulare. *Dermatol Clin* 2015, 33, 315-329.
2. Patrizi A., Gurioli C., Neri I.: Childhood granuloma annulare: a review. *G Ital Dermatol Venereol* 2014, 149, 663-674.
3. Strumia R.: Granuloma annulare. [In:] *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. Springer 2016, London, 383-386.
4. Lukács J., Schliemann S., Elsner P.: Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 1467-1468.
5. Mevorah B., Landau M., Gat A., De Viragh P., Brenner S.: Cream psoralen plus ultraviolet a therapy for granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2001, 144, 996-999.
6. Friedman-Birnbaum R.: Generalized and localized granuloma annulare. *Inter J Dermatol* 1986, 25, 364.
7. Fayyazi A., Schweyer S., Eichmeyer B., Herms J., Hemmerlein B., Radzun H.U., et al.: 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.
8. Schön M.P., Schön M.: Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007, 157, 8-13.
9. Schön M.P., Schön M.: Immune modulation and apoptosis induction: two sides of the antitumoral activity of imiquimod. *Apoptosis* 2004, 9, 291-298.
10. Jobanputra K.S., Rajpal A.V., Nagpur N.G.: Imiquimod. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006, 72, 466-469.
11. Badavanis G., Monastirli A., Pasmazi E., Tsambaos D.: Successful treatment of granuloma annulare with imiquimod cream 5%: a report of four cases. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, 547-548.

Received: 9.09.2020

Accepted: 1.11.2020

Otrzymano: 9.09.2020 r.

Zaakceptowano: 1.11.2020 r.

How to cite this article

Nowak M., Barańska-Rybak W., Opalska-Tuszyńska A.: Successful treatment of disseminated granuloma annulare in a 10-year-old patient with 5% imiquimod cream. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2020, 107, 566-568. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2020.103894>