

Granuloma annulare – diagnostic challenges

Ziarniniak obrączkowy – trudności diagnostyczne

Mikołaj Cichoń¹, Waldemar J. Placek²

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

²Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Płciowo i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn, Polska
Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 383–390

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125307>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Mikołaj Cichoń
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
Gdańsk, Polska
e-mail: mikolaj.cichon@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Granuloma annulare is a chronic, inflammatory skin disease occurring mainly in young people, predominantly in women. Skin lesions may be solitary or diffuse. They are usually located on the dorsal aspect of hands or feet and in the area of the ankles. The etiology of the disease remains unknown. A relationship between granuloma annulare and type 2 diabetes, hyperlipidemia and autoimmune diseases is postulated.

Case report: We present the case of a 55-year-old woman with symmetric skin lesions on extensor parts of 15 years duration. Clinically, the lesions corresponded to erythema elevatum diutinum. On the basis of histological examination, granuloma annulare was diagnosed.

Conclusions: We describe a diagnostically challenging, clinically atypical granuloma annulare. In this case a histological examination was necessary to establish the diagnosis.

Key words: granuloma annulare, erythema elevatum diutinum, diagnostic challenge.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Ziarniniak obrączkowy to przewlekła choroba zapalna skóry występująca głównie u młodych osób, znacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Zmiany skórne mogą być pojedyncze lub mieć postać rozsianą. Typowo lokalizują się na grzbietach rąk lub stóp oraz w okolicach kostek kończyn dolnych. Etiologia choroby jest nieznaną. Postuluje się związek pomiędzy ziarniniakiem obrączkowym a cukrzycą typu 2, hiperlipidemią lub chorobami autoimmunologicznymi.

Opis przypadku: Przedstawiamy przypadek 55-letniej kobiety z występującymi obustronnie zmianami skórnymi na części łokci utrzymującymi się od ponad 15 lat. Klinicznie zmiany odpowiadały rumieniowi wyniosłemu i długotrwałemu. Ostatecznie, na podstawie badania histologicznego, rozpoznano ziarniniaka obrączkowego.

Wnioski: Opisujemy trudny diagnostycznie przypadek ziarniniaka obrączkowego o nietypowym obrazie klinicznym. Rozpoznanie ustalono po analizie obrazu histologicznego.

Słowa kluczowe: ziarniniak obrączkowy, rumień wyniosły i długotrwały, trudności diagnostyczne.

INTRODUCTION

Granuloma annulare is a chronic, inflammatory and granulomatous skin disease that can be both localized and generalized. This dermatosis is more common in females (female to male ratio is 3 : 1), although in clinical practice granuloma annulare is not uncommon in children. In the European population, the prevalence of granuloma annulare is estimated at 0.1% to 0.4% [1].

In the article below, we present a case of a 55-year-old woman with a non-characteristic presentation of granuloma annulare imitating erythema elevatum diutinum. The patient had been unsuccessfully treated with a number of topical medications for over 15 years, including glucocorticoids, antifungals, and exfoliants.

OBJECTIVE

To describe the case of a patient with an unusual clinical presentation of granuloma annulare imitating a erythema elevatum diutinum. The patient's disease has not been diagnosed for over 15 years, which emphasizes the important role of biopsy and histological examination in dermatoses posing a diagnostic difficulty. The latest, updated reports on the pathogenesis and treatment of granuloma annulare is also be presented.

CASE REPORT

A 55-year-old woman came to the dermatology office because of 15 years of skin lesions located on the extensor surfaces of both elbows. The changes were not accompanied by symptoms such as itching, pain or burning. According to the patient's report, skin eruptions periodically went into remission for about two weeks, and then reappeared in the same place. The patient did not associate the moments of exacerbations and remissions with specific factors that could induce them, such as exposure to solar radiation or injuries of the elbow area. The patient was not chronically ill and did not take any medications on

WPROWADZENIE

Ziarniniak obrączkowy (*granuloma annulare*) to przewlekła, zapalna i ziarniniakowa choroba skóry, która może być zarówno zlokalizowana, jak i uogólniona. Dermatoma ta częściej dotyczy płci żeńskiej (stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 3 : 1), w praktyce klinicznej nierzadko obserwuje się ziarniniaka obrączkowego u pacjentów pediatrycznych. W populacji europejskiej częstość występowania tej choroby szacuje się na 0,1% do 0,4% [1].

W poniższej pracy przedstawiamy opis 55-letniej kobiety z niecharakterystycznym obrazem ziarniniaka obrączkowego imitującego rumień wyniosły i długotrwały. Pacjentka przez ponad 15 lat była nieskutecznie leczona wieloma lekami stosowanymi miejscowo, w tym glikokortykosteroidami, lekami przeciwgrzybiczymi i preparatami złuszczącymi.

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku pacjentki z nietypowym obrazem klinicznym ziarniniaka obrączkowego imitującego rumień wyniosły i długotrwały. Choroba pacjentki przez ponad 15 lat nie została zdiagnozowana, co podkreśla istotną rolę badania histologicznego w trudnych diagnostycznie dermatozach. W artykule zostaną przedstawione również najnowsze, zaktualizowane doniesienia na temat patogenezy oraz leczenia ziarniniaka obrączkowego.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 55-letnia zgłosiła się do gabinetu dermatologicznego z powodu utrzymujących się od 15 lat zmian skórnych zlokalizowanych na wyprostnych powierzchniach przedramion w okolicy łokci. Zmianom nie towarzyszyły dolegliwości subiektywne. Według pacjentki wykwity skórne okresowo ulegały remisji na około 2 tygodnie, po czym ponownie pojawiały się w tym samym miejscu. Chora nie wiązała zaostrzeń oraz remisji z konkretnymi czynnikami mogącymi je indukować, takimi jak ekspozycja na promieniowanie słoneczne lub urazy mechaniczne.

a regular basis. The history of atopy was negative. The family history of dermatological diseases was also negative. To date, the patient has been treated with many topical medications, although clinical improvement has been modest. Skin eruptions enlarged and new ones of similar morphology appeared.

Dermatological examination revealed raised, annular erythematous lesions with slight desquamation (fig. 1). Eruptions were present on both the right and left elbows. The dermoscopic image was non-specific – no vascular or pigmentary patterns were visible that could suggest a specific disease. The skin of the rest of the body was unchanged. Mucous membranes and nails were also not affected. The morphology of the skin lesions, bilateral involvement of the extensor parts of both elbows and the long-term medical history corresponded to the appearance of erythema elevatum diutinum. Under local anesthesia, a skin biopsy was taken for histological examination using a 6 mm diameter punch. After 1 week, when sutures were removed, the lesion from which the biopsy was taken disappeared and the surrounding lesion on the elbow flattened, suggesting an granuloma annulare rather than a erythema elevatum diutinum. Histological examination confirmed granuloma annulare. The microscopic image showed an unchanged epidermis and foci of interstitial granulomatous inflammation present in the skin with surrounding areas of collagen degeneration. In addition, there were clusters of small lymphocytes around the vessels. The treatment included cryotherapy with nitrous oxide and topical clobetasol once a day under occlusion, for 3 weeks, observing a significant clinical improvement.

Pacjentka nie chorowała przewlekłe oraz nie przyjmowała na stałe żadnych leków. Wywiad w kierunku atopii był ujemny. Wywiad rodzinny w kierunku chorób dermatologicznych był również ujemny. Dotychczas pacjentka była leczona wieloma lekami stosowanymi miejscowo, jednak poprawa kliniczna była niewielka. Zmiany skórne powiększały się oraz pojawiały się nowe o podobnej morfologii.

W badaniu dermatologicznym stwierdzono wyniosłe, obrączkowe zmiany rumieniowe z niewielkim złuszczeniem (ryc. 1). Wykwity były obecne zarówno na prawym, jak i na lewym łokciu. Obraz dermoskopowy był niespecyficzny – nie uwidoczniło wzorów naczyniowych lub barwnikowych, które mogą sugerować konkretną jednostkę chorobową. Pozostała skóra była niezmienniona. Śluzówki i paznokcie również nie były zajęte. Morfologia zmian skórnych, obustronne zajęcie okolicy łokci oraz wieloletni wywiad choroby odpowiadały obrazowi rumienia wyniosłego i długotrwałego (*erythema elevatum et diutinum*). W znieczuleniu miejscowym, za pomocą sztancy o średnicy 6 mm, pobrano wycinek skóry do badania histologicznego. Już po tygodniu w momencie zdejmowania szwów zaobserwowano ustąpienie wykwitu, z którego pobrano materiał do badania, oraz spłaszczenia zmian otaczających, co sugerowało bardziej rozpoznanie ziarniniaka obrączkowego niż rumienia wyniosłego i długotrwałego. Badanie histologiczne potwierdziło ziarniniaka obrączkowego. W obrazie mikroskopowym stwierdzono niezmienną naskórkę oraz obecne w skórze ogniska śródmiąższowego zapalenia ziarniniakowego z otaczającymi obszarami degeneracji kolagenu. Ponadto wokół naczyń występowały

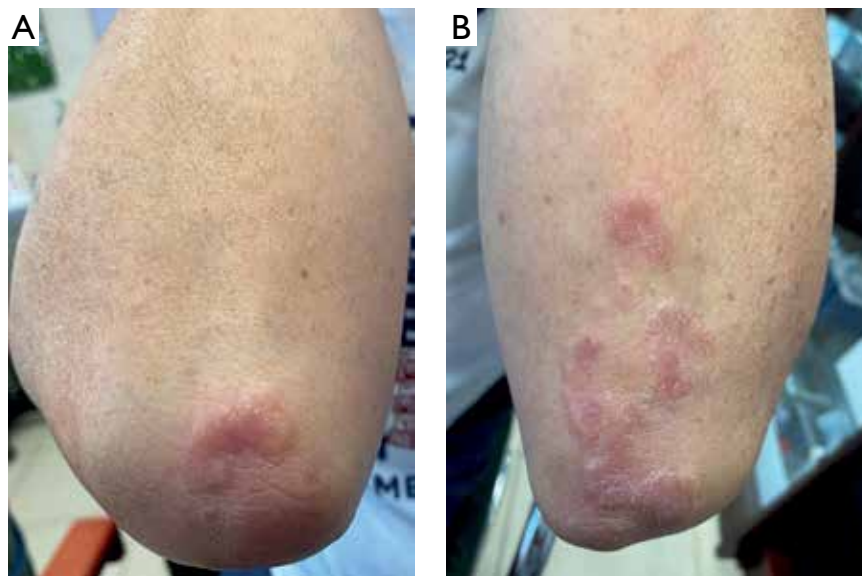


Figure 1. Infiltrative, annular erythematous lesions located symmetrically in the areas of the right (A) and left (B) elbow

Rycina 1. Naciekowe, obrączkowe zmiany rumieniowe zlokalizowane symetrycznie w okolicy łokcia prawego (A) oraz lewego (B)

The patient remains followed-up. Abnormalities in additional tests showed slightly elevated cholesterol values (total cholesterol 218 mg/dl (normal range: 115–190 mg/dl), HDL 82 mg/dl (normal range for women > 45 mg/dl), LDL 122 mg/dl (normal range for people at low cardiovascular risk < 116 mg/dl), non-HDL 136 mg/dl (normal range for people at low cardiovascular risk < 145 mg/dl)) and high levels of antithyroglobulin antibodies (> 1000.00 IU/ml, normal range < 4.11 IU/ml) and of antibodies against thyroperoxidase (858.5 IU/ml, normal range < 5.61 IU/ml). Diabetes was excluded.

DISCUSSION

As the name of the dermatosis suggests, the morphology of lesions most often takes the form of annular eruptions, that – in a localized form – have a smooth surface and are well demarcated from healthy skin. The most commonly affected sites are dorsal surfaces of the hands and feet, fingers and toes, and around the ankles. In the disseminated (generalized) form of granuloma annulare, at least 10 lesions with typical morphology are observed. Other, less common types of granuloma annulare, include: erythematous, plaque, subcutaneous and perforating forms. In most cases, the diagnosis is based on the characteristic clinical presentation, although the case presented here shows the important role of skin biopsy and histopathological examination in diagnostically difficult situations. The differential diagnosis should include nummular eczema, tinea capitis, psoriasis, sarcoidosis, and erythema elevatum diutinum [2].

The pathogenesis of the disease is not fully understood. Recent studies provide new insights into the molecular basis and involvement of individual cytokines in the development of granuloma annulare. In their work, Min *et al.* proved that not only Th1 lymphocytes played a role in the pathomechanism of granuloma annulare, as previously believed, but also activation of Th2-dependent pathways occurred. This is confirmed by the increased expression of mRNA (messenger RNA) for cytokines such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 β (IL-1 β) or interferon- γ (IFN- γ), dependent on activation of the Th1 pathway and for interleukin 4 (IL-4) and interleukin 31 (IL-31), which in turn indicate activation of the Th2 lymphocyte-dependent pathway [3]. Both Min *et al.* and Wang *et al.* in their studies proved the participation of the JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) system in granuloma annulare, which is a valuable discovery considering the increasing use of Janus kinase inhibitors in the treatment of dermatological diseases [3, 4].

The comorbidity of granuloma annulare and the association with type 2 diabetes, hyperlipidemia,

skupienia małych limfocytów. W leczeniu zastosowano krioterapię z podtlenkiem azotu oraz miejscowo propionian klobetazolu raz dziennie pod okluzją przez 3 tygodnie, obserwując znaczną poprawę kliniczną. Pacjentka pozostaje pod dalszą obserwacją. Z odchyień w badaniach dodatkowych stwierdzono nieznacznie podwyższone wartości cholesterolu [cholesterol całkowity 218 mg/dl (norma 115–190 mg/dl), HDL cholesterol 82 mg/dl (norma dla kobiet > 45 mg/dl), LDL cholesterol 122 mg/dl (norma u osób z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym < 116 mg/dl), cholesterol nie-HDL 136 mg/dl (norma u osób z małym ryzykiem sercowo-naczyniowym < 145 mg/dl)] oraz wysokie wartości przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (> 1000.00 IU/ml, norma < 4.11 IU/ml) oraz przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (858,5 IU/ml, norma < 5.61 IU/ml). Cukrzyca została wykluczona.

OMÓWIENIE

Jak sugeruje sama nazwa dermatozy, morfologia zmian najczęściej przybiera postać obrączkowatych wykwitów, które w postaci zlokalizowanej mają gładką powierzchnię oraz są dobrze odgraniczone od zdrowej skóry. Najczęściej zajętymi lokalizacjami są grzbiety rąk i stóp, palce rąk i stóp oraz okolice stawów skokowych. W postaci rozsianej (uogólnionej) ziarniniaka obrączkowatego obserwuje się co najmniej 10 wykwitów o typowej morfologii. Inne, rzadsze typy tej choroby to postać rumieniowa, blaszkowa, podskórna i perforująca. W większości przypadków diagnozę stawia się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, jednak przypadek naszej pacjentki ukazuje istotną rolę badania histologicznego w sytuacjach trudnych diagnostycznie. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić między innymi wyprysk pieniążkowy, grzybicę skóry gładkiej, łuszczycę, sarkoidozę oraz rumień wyniosły i długotrwały [2].

Patogeneza choroby nie jest w pełni poznana. Niedawno przeprowadzone badania dostarczają nowych informacji na temat molekularnych podstaw oraz udziału poszczególnych cytokin w rozwoju ziarniniaka obrączkowatego. Min i wsp. w swojej pracy udowodnili, że w patomechanizmie ziarniniaka obrączkowatego rolę odgrywają nie tylko limfocyty Th1, jak do tej pory uważano, lecz także dochodzi do aktywacji szlaków zależnych od Th2. Potwierdzeniem tego jest zwiększona ekspresja mRNA (*messengerRNA*) dla takich cytokin, jak czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), interleukina 1 β (IL-1 β) i interferon γ (IFN- γ), zależnych od aktywacji szlaku Th1 oraz dla interleukiny 4 (IL-4) oraz interleukiny 31 (IL-31), które świadczą o aktywacji szlaku zależnego od limfocytów Th2 [3]. Zarówno Min i wsp., jak i Wang i wsp. potwierdzili udział układu przekaź-

rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus have also been the subject of recent research. The largest retrospective cohort study to date, involving over 50,000 granuloma annulare patients, provided strong evidence of an association between granuloma annulare and type 1 diabetes – more than 20% of granuloma annulare patients had type 1 diabetes. Authors of the same paper also showed a strong association between the occurrence of granuloma annulare and hyperlipidemia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, assuming dysregulation of the Th signaling pathway as the most probable cause of this phenomenon. In addition, a frequent coexistence of granuloma annulare and autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus) suggests that autoimmune processes may contribute to the development of granuloma annulare [5].

There was no statistically significant relationship between the occurrence of granuloma annulare and malignant neoplasms of the hematopoietic system or malignant neoplasms of parenchymal organs. However, studies on the relationship between granuloma annulare and neoplastic processes are burdened with numerous methodological and statistical limitations. Therefore, despite the evidence provided, oncological vigilance should be exercised in patients with granuloma annulare, particularly in older patients with disseminated form of granuloma annulare [5–7].

Topical and/or intralesional glucocorticosteroids are invariably the first line of treatment for granuloma annulare [8]. In a retrospective study from 2021, effects of treatment were compared in three groups – in patients with granuloma annulare using only topical glucocorticosteroids, in patients using intralesional triamcinolone injections only, and in patients using a combination of both methods of treatment. All three groups were characterized by a similar, good response to treatment – on average 50% of patients in each group showed partial remission of lesions. On the other hand, complete remission of lesions occurred in 24% of patients using topical glucocorticosteroids, 14% of patients treated with intralesional triamcinolone, and 28% of patients treated with combined therapy [9].

There is no strong evidence from large, retrospective, multicenter studies that would support the effectiveness of antibiotic therapy in the treatment of granuloma annulare. One study reported short-term clinical improvement in 14 out of 26 patients with disseminated granuloma annulare taking dapsone 100 mg daily for approximately 10 months. However, remission of lesions was short [10]. Another therapeutic option is hydroxychloroquine. In a recent study by Hrin *et al.*, 26 patients with generalized granuloma annulare were qualified and started treatment with hydroxychloroquine at the dose of 400 mg daily for

nikowego JAK/STAT (*Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*) w przebiegu ziarniniaka obrączkowego, co jest cennym odkryciem ze względu na coraz szersze zastosowanie inhibitorów kinaz janusowych w leczeniu chorób dermatologicznych [3, 4].

Współchorobowość ziarniniaka obrączkowego oraz związek z cukrzycą typu 2, hiperlipidemią, reumatoidalnym zapaleniem stawów i układowym toczeniem rumieniowatym również stanowiły tematykę ostatnich badań. Największe dotychczas retrospektywne badanie ziarniniakiem obrączkowym uwzględniające ponad 50 000 pacjentów z ziarniniakiem obrączkowym dostarczyło silnych dowodów na powiązanie ziarniniaka obrączkowego z cukrzycą typu 1 – ponad 20% pacjentów z ziarniniakiem obrączkowym chorowało na cukrzycę typu 1. Autorzy tej samej pracy również wykazali silny związek pomiędzy występowaniem ziarniniaka obrączkowego i hiperlipidemią, reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz układowym toczeniem rumieniowatym, przyjmując za najbardziej prawdopodobną przyczynę tego zjawiska rozregulowanie ścieżki sygnałowej Th. Ponadto częste współwystępowanie ziarniniaka obrączkowego oraz chorób autoimmunologicznych (reumatoidalnego zapalenia stawów, układowego toczenia rumieniowatego) stanowi przesłankę tego, że procesy autoimmunologiczne mogły mieć swój udział w rozwoju ziarniniaka obrączkowego [5].

Nie wykazano statystycznie istotnej zależności pomiędzy występowaniem ziarniniaka obrączkowego a nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego lub nowotworami złośliwymi narządów mięszo-wych. Prace dotyczące związku ziarniniaka obrączkowego z procesami nowotworowymi obarczone są jednak licznymi ograniczeniami metodologicznymi oraz statystycznymi. Dlatego też, pomimo dostarczonych dowodów, należy zachować czujność onkologiczną u chorych z ziarniniakiem obrączkowym, zwłaszcza u starszych pacjentów z rozсіяną postacią tej choroby [5–7].

Leczeniem pierwszego wyboru ziarniniaka obrączkowego niezmiennie są glikokortykosteroidy stosowane miejscowo i/lub doogniskowo [8]. W badaniu retrospektywnym z 2021 r. porównano efekty leczenia w trzech grupach – u pacjentów z ziarniniakiem obrączkowym stosujących wyłącznie miejscowe glikokortykosteroidy, u pacjentów przyjmujących wyłącznie doogniskowe iniekcje triamcynolonu oraz u chorych otrzymujących leczenie skojarzone obydwoma metodami terapii. Wszystkie trzy grupy charakteryzowała podobna, dobra odpowiedź na leczenie – średnio u 50% chorych w każdej grupie obserwowano częściową remisję zmian. Całkowita remisja zmian dotyczyła natomiast 24% chorych stosujących miejscowe glikokortykosteroidy, 14% chorych leczo-

a period of 10 months. The treatment results were not spectacular, as only 35% of patients achieved clinical improvement [11]. In the case of chronic and recurrent granuloma annulare, biological drugs from the anti-TNF group seem to be an effective therapeutic option, in particular adalimumab [12], etanercept [13] and infliximab [14]. However, it should be borne in mind that, paradoxically, these drugs may cause the development of granuloma annulare and exacerbate existing lesions. The latest reports on the use of tofacitinib (JAK inhibitor) in the treatment of granuloma annulare are very promising – this drug used both orally and topically at the concentration of 2% caused almost complete remission of skin lesions. Unfortunately, a significant limitation was the very small group of patients treated with tofacitinib [15, 16]. Individual case reports show the effectiveness of the treatment of disseminated granuloma annulare with apremilast (a phosphodiesterase 4 inhibitor), although there is still no clear evidence to consider apremilast as an effective therapeutic option for granuloma annulare [17, 18].

In the case of involvement of a small area of the skin, very good therapeutic effects can be achieved through cryotherapy. Already in 1994, Blume-Peytavi *et al.* described the method of contact cryotherapy with nitrous oxide and liquid nitrogen as effective and characterized by a high safety profile. One session with a freezing time of 30 s resulted in remission of lesions in as many as 25 out of 31 patients (80.6%). The main side effects were skin hypo- or hyperpigmentation and cryoatrophy. However, cryoatrophy affected only a group of patients who underwent cryosurgery with liquid nitrogen, which has now been largely replaced with nitrous oxide [19]. UVA1 [20, 21], UVB311 [20, 21] phototherapy, PUVA [20, 21] and photodynamic therapy [8] are also effective methods of treating granuloma annulare, especially in patients with multiple skin lesions.

CONCLUSIONS

The above case report and the patient's 15-year medical history show that the clinical presentation of granuloma annulare is not always characteristic and sufficient to make the diagnosis. In diagnostically difficult cases, it is reasonable to take a skin biopsy and conduct a histological examination. In recent years, numerous studies brought a better understanding of the disease. There are many effective treatments for granuloma annulare. However, it should be emphasized that after discontinuation of treatment, lesions may recur.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

nych doogniskowym podaniem triamcynolonu oraz 28% pacjentów, u których zastosowano łączoną terapię obydwoma metodami leczniczymi [9].

Nie ma silnych dowodów płynących z dużych, retrospektywnych i wieloośrodkowych badań, które potwierdziłyby skuteczność antybiotykoterapii w leczeniu ziarniniaka obrączkowego. W jednym z badań odnotowano krótkotrwałą poprawę kliniczną u 14 spośród 26 pacjentów z uogólnioną postacią ziarniniaka obrączkowego przyjmujących dapson w dawce 100 mg dziennie przez około 10 miesięcy. Jednak remisja zmian była krótkotrwała [10]. Kolejną opcją terapeutyczną jest hydroksychlorochina. W niedawnym badaniu przeprowadzonym przez Hrin i wsp. zakwalifikowano 26 pacjentów z uogólnioną postacią ziarniniaka obrączkowego, u których włączono do leczenia hydroksychlorochinę w dawce 400 mg dziennie przez 10 miesięcy. Wyniki terapii nie były spektakularne, ponieważ tylko 35% pacjentów osiągnęło poprawę kliniczną [11]. W przypadku przewlekłego i nawracającego ziarniniaka obrączkowego skuteczną opcją terapeutyczną wydają się leki biologiczne z grupy anty-TNF, zwłaszcza adalimumab [12], etanercept [13] oraz infliksymab [14]. Należy jednak mieć na uwadze, że paradoksalnie leki te mogą być przyczyną rozwinięcia ziarniniaka obrączkowego i powodować zaostrzenie dotychczas występujących zmian. Najnowsze doniesienia o zastosowaniu tofacytynibu (inhibitora JAK) w leczeniu ziarniniaka obrączkowego są bardzo obiecujące – lek ten stosowany zarówno doustnie, jak i miejscowo w stężeniu 2% spowodował prawie całkowitą remisję zmian skórnych. Niestety znaczącym ograniczeniem była bardzo mała grupa pacjentów leczonych tofacytynibem [15, 16]. Pojedyncze opisy przypadków klinicznych przedstawiają skuteczność leczenia rozsianej postaci ziarniniaka obrączkowego z zastosowaniem apremilastu (inhibitora fosfodiesterazy 4), nadal jednak brakuje jednoznacznych dowodów pozwalających uznać ten lek za skuteczną opcję terapeutyczną dla ziarniniaka obrączkowego [17, 18].

W przypadku zajęcia niedużej powierzchni skóry bardzo dobre efekty leczenia można osiągnąć poprzez krioterapię. Już w 1994 r. Blume-Peytavi i wsp. opisali metodę kontaktowej krioterapii za pomocą podtlenku azotu oraz ciekłego azotu jako skuteczną oraz cechującą się wysokim profilem bezpieczeństwa. Jedna sesja z czasem mrożenia 30 s spowodowała remisję zmian aż u 25 spośród 31 (80,6%) pacjentów. Głównymi działaniami niepożądanymi była hipo- lub hiperpigmentacja skóry oraz krioatrofia, przy czym krioatrofia dotyczyła jedynie grupy pacjentów poddanych kriochirurgii z użyciem ciekłego azotu, który obecnie znacznie został zastąpiony podtlenkiem azotu [19]. Skutecznymi metodami leczenia ziarniniaka obrączkowego, zwłaszcza u pacjentów z mnogimi zmianami skórnymi, są również

fototerapia UVA1 [20, 21], UVB311 [20, 21], fotochemioterapia PUVA [20, 21] oraz terapia fotodynamiczna [8].

WNIOSKI

Powyższy opis przypadku z piętnastoletnim wywiadem wskazuje, że obraz kliniczny ziarniniaka obrączkowego nie zawsze jest charakterystyczny oraz wystarczający do postawienia diagnozy. W trudnych diagnostycznie przypadkach zasadne jest przeprowadzenie badania histologicznego. Liczne badania z ostatnich lat przybliżyły bardzo zrozumienie choroby. Istnieje wiele skutecznych metod leczenia ziarniniaka obrączkowego. Należy jednak podkreślić, że po zaprzestaniu terapii zmiany mogą nawrócić.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. **Kennedy C.:** Granuloma annulare. [In:] Textbook of pediatric dermatology. J. Harper, A. Oranje, N.S. Prose (red.). Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 889-900.
2. **Joshi T.P., Duvic M.:** Granuloma annulare: an updated review of epidemiology, pathogenesis, and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2022, 23, 37-50.
3. **Min M.S., Wu J., He H., Sanz-Cabanillas J.L., Del Duca E., Zhang N., et al.:** Granuloma annulare skin profile shows activation of T-helper cell type 1, T-helper cell type 2, and Janus kinase pathways. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 63-70.
4. **Wang A., Rahman N.T., McGeary M.K., Murphy M., McHenry A., Peterson D., et al.:** Treatment of granuloma annulare and suppression of proinflammatory cytokine activity with tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol* 2021, 147, 1795-1809.
5. **Barbieri J.S., Rosenbach M., Rodriguez O., Margolis D.J.:** Association of granuloma annulare with type 2 diabetes, hyperlipidemia, autoimmune disorders, and hematologic malignant neoplasms. *JAMA Dermatol* 2021, 157, 817-823.
6. **Barbieri J.S., Rosenbach M., Rodriguez O., Margolis D.J.:** Granuloma annulare is not associated with solid-organ malignancies: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2022, 86, 1352-1354.
7. **Gabaldón V.H., Haro-González-Vico V.:** Lack of an association between generalized granuloma annulare and malignancy: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2019, 80, 1799-1800.
8. **Wang J., Khachemoune A.:** Granuloma annulare: a focused review of therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2018, 19, 333-344.
9. **Visconti M.J., Ashack K.A., Ashack R.J.:** Granuloma annulare: strengthening potential associations and pentoxifylline as a therapeutic option. *J Dermatol Treat* 2021, 32, 381-382.
10. **Hrin M.L., Bashyam A.M., Feldman S.R., Huang W.W.:** Oral dapsone for the treatment of generalized granuloma annulare: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2022, 86, 911-914.
11. **Hrin M.L., Feldman S.R., Huang W.W.:** Hydroxychloroquine for generalized granuloma annulare: 35% response rate in a retrospective case series of 26 patients. *J Am Acad Dermatol* 2022, 87, P144-147.
12. **Fässler M., Schlapbach C.:** Granuloma annulare arising under systemic psoriasis therapy successfully treated with adalimumab. *JAAD Case Rep* 2020, 6, 832-834.
13. **Antoñanzas J., Rodríguez-Garijo N., Tomás-Velázquez A., Estenaga A., Andrés-Ramos I., España A.A.:** Treatment of recalcitrant reactive granulomatous dermatitis: granuloma annulare subtype with etanercept. *Dermatol Ther* 2020, 33, e14081.
14. **Bürgler C., Vinay K., Häfliger S., Klötgen H.W., Yawalkar N.:** Infliximab reduces activated myeloid dendritic cells, different macrophage subsets and CXCR3-positive cells in granuloma annulare. *J Dermatol* 2019, 46, 808-811.
15. **Damsky W., Thakral D., McGeary M.K., Leventhal J., Galan A., King B.:** Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2020, 82, 612-621.
16. **Durgin J.S., Shields B.E., Rosenbach M.:** Generalized granuloma annulare: a widespread response to limited application of compounded 2% topical tofacitinib. *JAAD Case Rep* 2020, 6, 1113-1115.

17. **Blum S., Altman D.:** Treatment of generalized granuloma annulare with apremilast: a report of 2 cases. *JAAD Case Rep* 2019, 5, 976-978.
18. **Hansel K., Biondi F., Bianchi L., Tramontana M., Marietti R., Stingeni L.:** Generalized granuloma annulare successfully treated with apremilast: report of two cases and literature review. *Clin Exp Dermatol* 2021, 46, 1603-1606.
19. **Blume-Peytavi U., Zouboulis C.C., Jacobi H., Scholz A., Bisson S., Orfanos C.E.:** Successful outcome of cryosurgery in patients with granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1994, 130, 494-497.
20. **Nordmann T.M., Kim J.R., Dummer R., Anzengruber F.:** A monocentric, retrospective analysis of 61 patients with generalized granuloma annulare. *Dermatology* 2020, 236, 369-374.
21. **Aichelburg M.C., Pinkowicz A., Schuster C., Volc-Platzer B., Tanew A.:** Patch granuloma annulare: clinicopathological characteristics and response to phototherapy. *Br J Dermatol* 2019, 181, 198-199.

Received: 28.10.2022

Accepted: 27.11.2022

Otrzymano: 28.10.2022 r.

Zaakceptowano: 27.11.2022 r.

How to cite this article

Cichoń M., Placek W.J.: Granuloma annulare – diagnostic challenges. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 383-390.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.125307>.