

## Disszeminált granuloma anulare kezelésének lehetőségei egy eset kapcsán

### Disseminated granuloma annulare in one case

LICKSAI ANDREA DR.<sup>1</sup>, SOMOGYI KATALIN DR.<sup>2</sup>, GYÖMÖREI CSABA DR.<sup>3</sup>,  
TÓTH CSABA DR.<sup>2</sup>, NAGY ÉVA DR.<sup>1</sup>, TELEGDY ENIKŐ DR.<sup>1</sup>  
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály Szombathely<sup>1</sup>,  
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Pathológiai Osztály Szombathely<sup>2</sup>,  
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Pathológiai Intézet, Pécs<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A granuloma anulare egy ismeretlen etiológiájú ritka bőrgyógyászati kórkép. A szerzők egy 51 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinek mindkét lábszárán, kézfejek fesztő felszínén kiterjedten centrifugálisan terjedő anularis erythemas plakokkal jelentkezett. Szövetteni vizsgálat granuloma anulare diagnózisát állította fel. A beteg kivizsgálása során a gócs és tumorkutatása negatív eredményt adott. Krónikus vírusinfekciót nem verifikáltak. Tünetei ezidő alatt az alkalmazott szisztémás és lokális kezelésekre ellenére fennálltak. Irodalmi adatok alapján, a további progresszió miatt a betegnél biológiai terápiát (TNF-alfa gátlót) indítottak. A szerzők jelen közleményükben összefoglalták a beteg esete kapcsán a granuloma anulare kezelési lehetőségeit.

**Kulcsszavak:**  
granulomatosis betegség –  
disszeminált granuloma anulare  
– fototerápia, – TNF-alfa gátló

#### SUMMARY

Granuloma annulare is a rare dermatological disorder of unknown aetiology. The authors describe a case of a 51-year-old woman with annular erythematous plaques spreading centrifugally on her legs and hands. Histopathology established a granuloma annulare. During her examination neither bacterial focus nor viral infection was identified. Malignancy was not verified as well. Her symptoms remained unchanged despite systemic and local treatments. Based on literature data, because of further progression, the patient started biological therapy (TNF-alpha inhibitor). The authors summarised the therapeutic options for granuloma annulare.

**Key words:**  
granulomatosis disease –  
disseminated granuloma annulare  
– phototherapy – TNF-alpha inhibitor

A granuloma anulare (GA) elsőként Colcott Fox írta le 1895-ben és Radcliffe Crocker nevezte el 1902-ben (1). Beningus gyulladásos bőrbetegség, a granulomatosis betegségek csoportjába tartozik. Minden korcsoportban jelen van, nő: férfi arány 2:1. Etiológiája és patogenezise ismeretlen, de malignó mákkal, diabetes mellitussal, pajzsmirigy betegségekkel, HIV, HBV, EBV és traumákkal összefüggést mutat (2–9). Szövettanilag komplett vagy nem komplett kollagén nekróbiózis figyelhető meg mononukleáris gyulladásos sejtes (monocyták, makrofágok, hisztiociták, dendritikus sejtek) beszűrődéssel, palisád állású hisztocytákkal és multinukleáris óriás sejtekkel. Ezen körülírt sejtesoportulást többféleképpen lehet elnevezni, a granuloma anularet a gyulladásos, azon belül a non-infektív eredetűhez csoportosítják. Típusai: lokalizált, subcutan, disszeminált és perforáló típus (10). Az esetek 75%-ban

a betegség spontán regresszió 2 éven belül, habár 40%-ban visszatérnek a tünetek (11). Klinikailag képe - fájdalommentes 0,5–5 cm átmérőjű gyűrűszerűen elhelyezkedő vörös vagy barnásvörös plakk, mely típusosan nem viszket. Leggyakrabban végtagok distalis részén a fesztő felszínén illetve törzsön helyezkednek el. Krónikus lefolyású kórkép. Pontos diagnózist a szövettani vizsgálat adja meg.

#### Esetismertetés

Az 51 éves nőbeteg 4 éve fennálló, azóta progresszióval bőrtünetei miatt érkezett a Szombathelyi Bőrgyógyászati Szakambulanciára 2016 októberében. Anamnesisében 1994-ben spontán vetélés, 1997-ben adenotómia, 2004 óta kezelt hypothyreosis és reflux oesophagitis állt. Bőrtüneteket eleinte a térden, majd mindkét kézfejen és a törzsén is ész-

Levelező szerző: Licskai Andrea dr.  
e-mail: licskai.andi@gmail.com

lelt. A beteg első megjelenése során szimmetrikus elrendeződésben mindkét oldali lábszáron (1. ábra) éremnyi beszűrt erythemas plakkok (2. ábra) voltak láthatóak. Helyenként, a bal térd medialis oldalán (3. ábra) és a jobb kézfejen (4. ábra) is tenyéryni anularis elrendeződésben livid színű plakkokat észleltünk.

Differenciál diagnózisként felmerült a granuloma anulare mellett a tinea corporis, pityriasis rosea, numuláris ekzéma, subacut cutan lupus erythematosus és az erythema anulare centrifugum lehetősége is.

A beteg kivizsgálása során általános laboratóriumi vizsgálat, vírusserológia, immunszerológiai vizsgálat készült. Ezekből a vizsgálatokból a Thyroide-peroxidase Ab (TPO) 170.2 IU/ml (0.0-34.0) volt emelkedett, egyéb laboratóriumi értékei normál értékeket mutattak. Diabetes kizárására terheléses vércukorvizsgálatot (OGT teszt) végeztünk, negatív eredménnyel.

Pontos diagnózis felállításához szövettani mintavételt végeztünk, mely a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézetével konzultálva a granuloma anulare diagnózist támasztotta alá. Hisztológiai vizsgálat során gyengén formált granulomatosus elváltozás volt látható (5. ábra). Kifejezett pallisad állás a histiocytákat tekintve nem volt, azok a degeneratív kollagénrostok között rendezetlenül helyezkedtek el. Többmagvú, idegentest-típusú óriássejtek övezték az elváltozást (6. ábra). Környezetükben limfocitás beszűrődés is megfigyelhető volt. Kórokozót nem lehetett kimutatni. Alciánké-PAS és Hale-féle kolloidális vas festékekkel nyáklerakódás nem volt látható. Orcein festéssel rugalmas rostok fagocitózisa nem volt észlelhető (7. ábra). Nyáklerakódás hiánya mellett is az elváltozás granuloma anularenek felelt meg. A klinikai kép alapján felmerült diagnózisunkat a szövettani vizsgálat alátámasztotta.

Diagnózis felállítását követően indítottuk el a kezelést. Kezdetben lokális szteroid tartalmú externát alkalmaztunk, mely hatástalannak bizonyult, ezért a helyi kezelést kiegészítettünk közepes dózisú szisztémás, per os szteroid terápiával is. Bőrtünetek regresszióba indultak, de



1. ábra

Első megjelenésekor szimmetrikus plakkok a lábszáron



2. ábra

Éremnyi beszűrt erythemas plakkok



3. ábra

Bal térd medialis oldalán erythemas plakk

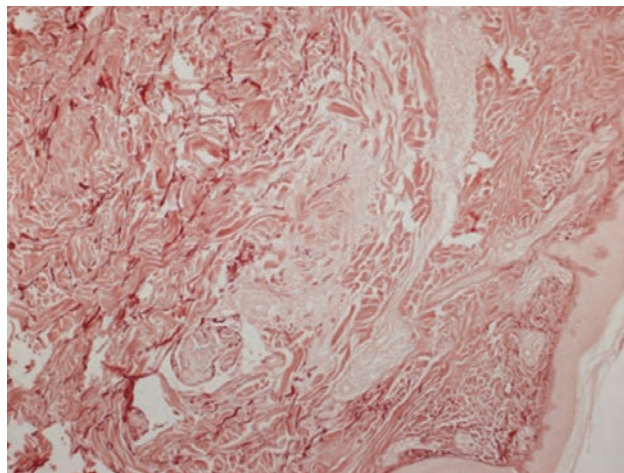
a terápia elhagyása után 1-2 héten belül ismét recidiváltak. Ezt követően 6 hónapon át heti 2 alkalommal UVB-NB terápiát alkalmaztunk, 42,3 J összdózisban, irodalmi ajánlások alapján (12). Bőrtünetek teljes remisszióját ezzel a módszerrel sem értük el, és a terápia elhagyását követően a bőrtünetek ismét progressziót mutattak. További terápia próbálkozásként diaminodiphenyl sulfone kezelést indítottunk a betegünkénél, napi 2X50 mg dózisban, 45 napon át. Ineffektivitás miatt ezt a lehetőséget is elvetettük.

Terápia ideje alatt a beteg kivizsgálása tovább folytatódott. Tumor és góckutatás során, mint mellkas röntgen vizsgálat, hasi UH, fogászati, nőgyógyászati, fül-orr-gégészeti vizsgálat, valamint széklet Weber vizsgálat negatív eredményt adott. Mivel a széklet Weber vizsgálat három alkalommal is negatív lett, így colonoscopia elvégzése nem volt indokolt.

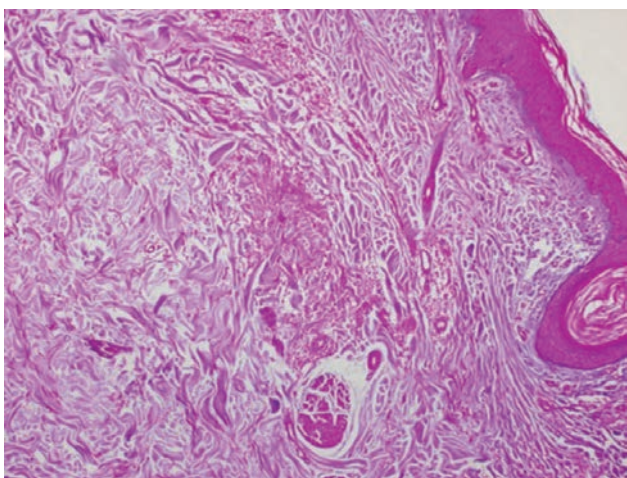
Aktuális irodalmat ismételtelen áttekintve diagnózison túli ill. egyedi méltányossági engedélyt követően (17) betegünkél biológiai terápiát



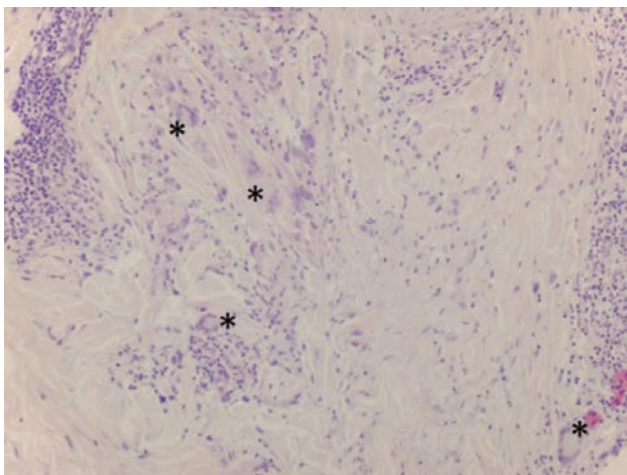
4. ábra  
Jobb kézfejen annularis livid plakk



7. ábra  
Orcein festéssel rugalmas rostok fagocitózisa  
nem volt észlelhető. (1:20x)



5. ábra  
Gyengén formált granulomatosus elváltozás  
(Alciánkék-PAS 1:20x)



6. ábra  
Többmagvú, idegentest típusú óriássejtek,  
környezetükben limfociták beszűrődés (HE 1:20x)



8. ábra  
Lábszárakon lévő plakkok maradványtünete 6 hónap után

## Megbeszélés

kezdünk, heti 1x40 mg adalimumab inj. s.c. formájában, melyre 6 hónap alatt jelentős regressziót észleltünk (8., 9., 10. ábra). A beteg kezelése szakambulanciánkon, 18 hónapja, jelenleg még folyamatban van.

Esetünk során a granuloma anulare terápiai lehetőségeit kívántuk összefoglalni. A GA kezelési lehetőségeiről számos közlemény foglalkozik. Többnyire esetismertetések,



9. ábra

Bal térd medialis oldala tünetmentes 6 hónap után



10. ábra

Jobb kézfej tünetmentes 6 hónap után

vagy kis számú beteget bemutató irodalmi közlések. Egyetlen randomizált vizsgálat számol be kálium-jodiddal történő kezeléssel, mely nem mutatott előnyt a placebo csoporthoz képest (13). Tekintettel arra, hogy egyértelműen hatásos terápia beállítása meglehetősen nehézkes, a kezelések megkezdése előtt különösen fontos a beteget felvilágosítása a betegség természetes lefolyásával kapcsolatban, a gyakori recidívák illetve akár a spontán regresszió lehetőségéről. Indokolt továbbá részletesen ismertetni a betegekkel a kezelések előnyeit, a lehetséges mellékhatásokat valamint a terápia valódi hatásosságának kétségtelenségét is. Jelenleg a legelfogadottabb kezelési elvek *Jenny W.*, és *mtsai* közlése összegzi (2).

Helyi kezelés alkalmazása leginkább lokalizált GA esetében hatékony. Első választásként helyi vagy intralézionális corticosteroid kezelést javasolnak. Lokálisan 1%-os pimecrolimus krém, vagy a 0,1%-os tacrolimus kenőcs is hatásos vá-

lasztás lehet. Érdekes esettanulmányok számolnak be intralézionális 5 mg/ml triamcinolone-acetonide injekciós kezeléssel, és cryoterápiáról. Ezen utóbbi kezelése során felmerül a trauma okozta mechanikus hatás is, mely sebgyógyulást idéz elő és a granulációs szövet remodellációját hozza létre (14).

Szisztémás kezelések elsősorban generalizált vagy krónikusan fennálló esetekben alkalmazhatóak hatásosan. Fototerápia esetén leghatásosabbnak bizonyul a psoralen utáni UVA fénykezelés (PUVA kezelés), de a tünetek az esetek döntő többségében recidiválnak vagy csupán részlegesen regrediálnak. Antimaláriás szerek használata esetén, úgy mint a chloroquine 250 mg/nap dózisban, a betegek 100%-a válaszolt kielégítően a terápiára (15). Súlyos mellékhatások ellenére is (retinopátia, májkárosodás, aplasztikus anémia) elsőként választandó szisztémás szernek minősül GA terápiájában (24, 25). Fumársavészterek hatásosságát mind psoriasis vulgaris, mind GA kezelésében is vizsgálták. Az első közleményt a generalizált GA kezelésére használt fumársav-észterek hatásosságáról 2001-ben adták ki, ahol 6 hétig tartott a terápia (16). Ez idő óta a publikációs lista növekszik. Magyarországon ez a kezelésmód nem hozzáférhető. Biológiai terápiaik közül elsősorban a számos kórképben jó hatásfokkal alkalmazott TNF-alfa gátlókat említik meg a közlemények. Subcután alkalmazott adalimumab (kezdő dózisként 80 mg majd 40 mg 2 hetente) jelentős regressziót eredményezett jelentősebb mellékhatás nélkül (17). Intravénás infliximab jó terápiás lehetőségnek tűnik az egyre több irodalmi eset alapján, míg az etanercept kevésbé meggyőző adatokkal szolgál. Az újonnan megjelenő efilizumab egy esetben ért el teljes remissziót generalizált GA esetében (18), de több esettanulmány súlyos mellékhatással társította (multifokális leukoencephalopathia) (19). Paradox módon néhány biológiai terápiás hatóanyag, beleértve az adalimumab, etanercept és a secukinumab hatóanyagokat, mellékhatásként granuloma anulare okoztak (20-22). Ennek a mechanizmusa máig nem tisztázott. Bár a GA nem fertőző megbetegedés, antimikrobiális szerek hatásosságáról mégis beszámol néhány esettanulmány. Elsősorban szulfon, antituberculosikum, és tetraciklin hatásosságát emelik ki (3, 26, 27). Per os alkalmazott dapsone napi 100 mg dózisban hatásos lehet (23). Orális isotretinoinnal is történtek próbálkozások, és az esetek többségében a betegség regressziójához is vezetett. Ez a terápia nem népszerű, mert ennek abbahagyása után a tünetek ismét megjelennek, valamint teratogén és más súlyos mellékhatások miatt alkalmazásuk megfontolandó.

Összefoglalva esetünket, szeretnék felhívni a figyelmet a TNF-alfa gátlók hatásosságára, jó tolerálhatóságára. A GA-t számos megbetegedés kiválthatja, ezek pathomechanizmusának kutatása is javasolt. Lokális kezelésként steroid, tacrolimus, pimecrolimus, imiquimod, és cryotherapy jön szóba. Irodalmi adatok számos szisztémás kezelést is megemlítenek, ezek nagy száma utalhat arra is, hogy a jelenlegi tudományos ismeretek birtokában nincs teljes mértékben megfelelő terápia. Fototerápia és a biológiai terápiaik ígéretesnek mutatkoznak, de antimaláriás szerek, retinoidok, dapsone kezelés hatásossága is figyelemre méltó.

IRODALOM

1. *Little E. G.*: Granuloma annulare. *Proc R Soc Med.* (1908) *1*, 95–163.
2. *Jenny W., Amor K.*: Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options; *Am J Clin Dermatol* (2018) *19*, 333–344.
3. *Lukacs J., Schliemann S., Elsner P.*: Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29*(8), 1467–80.
4. *Piette E. W., Rosenbach M.*: Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol.* (2016) *75*(3), 457–65.
5. *Cohen P. R.*: Granuloma annulare, relapsing polychondritis, sarcoidosis, and systemic lupus erythematosus: conditions whose dermatologic manifestations may occur as hematologic malignancy-associated mucocutaneous paraneoplastic syndromes. *Int J Dermatol.* (2006) *45*(1), 70–80.
6. *Cohen P. R.*: Granuloma annulare: a mucocutaneous condition in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Dermatol.* (1999) *135*(11), 1404–7.
7. *Cohen P. R.*: Granuloma annulare associated with malignancy. *South Med J.* (1997) *90*(10), 1056–9.
8. *Cohen P.R., Grossman M.E., Silvers D.N. és mtsai.*: Human immunodeficiency virus-associated granuloma annulare. *Int J STD AIDS.* (1991) *2*(3), 168–71.
9. *Cohen P. R., Grossman M.E., Silvers D.N. és mtsai.*: Generalized granuloma annulare located on sun-exposed areas in a human immunodeficiency virus-seropositive man with ultraviolet B photosensitivity. *Arch Dermatol.* (1990) *126*(6), 830–1.
10. *Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.*: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 415–419
11. *Klaus W., Richard A. J., Arturo P. S. és mtsai.*: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology; Eighth Edition. McGraw-Hill Education. (2017)
12. *Muylaert B. P. B., Almada R., Vasconcelos R. C. F.*: Granuloma annulare treated with narrowband UVB phototherapy. *An. Bras. Dermatol.* (2017) *vol.92, n.5, suppl.1* 82–84. (cited 2018-12-06.)
13. *Smith J. B., Hansen C. D., Zone J. J.*: Potassium iodide in the treatment of disseminated granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* (1994) *30*(5), 791–2.
14. *Levin N. A., Patterson J. W., Yao L. L. és mtsai.*: Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. *J Am Acad Dermatol.* (2002) *46*(3), 426–9.
15. *Grewal S. K., Rubin C., Rosenbach M.*: Antimalarial therapy for granuloma annulare: results of a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76*(4), 765–7.
16. *Schulze-Dirks A., Petzoldt D.*: Granuloma annulare disseminatum: successful therapy with fumaric acid ester. *Hautarzt.* (2001) *52*(3), 228–30.
17. *Kozic H., Webster G. F.*: Treatment of widespread granuloma annulare with adalimumab: a case report. *J Clin Aesthet Dermatol.* (2011) *4*(11), 42–3.
18. *Goffe B. S.*: Disseminated granuloma annulare resolved with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol.* (2004) *140*(10), 1287–8.
19. *Prater E. F., Day A., Patel M. és mtsai.*: A retrospective analysis of 72 patients on prior efalizumab subsequent to the time of voluntary market withdrawal in 2009. *J Drugs Dermatol.* (2014) *13*(6), 712–8.
20. *Min M. S., Lebwohl M.*: Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: a single-center, observational study. *J Am Acad Dermatol.* (2016) *74*(1), 127–33.
21. *Ratnarathorn M., Raychaudhuri S. P., Naguwa S.*: Disseminated granuloma annulare: a cutaneous adverse effect of anti-tnf agents. *Indian J Dermatol.* (2011) *56*(6), 752–4.
22. *Bonomo L., Ghoneim S., Levitt J.*: A case of granuloma annulare associated with secukinumab use. *Case Rep Dermatol Med.* (2017) *2017*, 5918708.
23. *Martin-Saez E., Fernandez-Guarino M., Carrillo-Gijon R. és mtsai.*: Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: a case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* (2008) *99*(1), 64–8.
24. *Cyr P. R.*: Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician.* (2006) *74*(10), 1729–34.
25. *Masmoudi A., Abdelmaksoud W., Turki H. és mtsai.*: Beneficial effects of antimalarials in the treatment of generalized granuloma annular in children. *Tunis Med.* (2006) *84*(2), 125–7.
26. *Mocan T., Matea C., Tabaran F. és mtsai.*: In vitro administration of gold nanoparticles functionalized with MUC-1 protein fragment generates anticancer vaccine response via macrophage activation and polarization mechanism. *J Cancer.* (2015) *6*(6), 583–92.
27. *Asai J.*: What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol.* (2017) *44*(3), 297–303.

Érkezett: 2018. 12. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 01. 15.