

The therapeutic challenges of a „large imitator“ – the generalized ring granuloma

Provocările terapeutice ale unui „mare imitator“ – granulomul inelar generalizat

Florica Șandru^{1,2}, Adelina Popa¹, Mihai Cristian Dumitrașcu^{2,3},
Carmen Cristina Drăghici¹, Ana Maria Alexandra Stănescu², Raluca-Gabriela Miulescu¹

¹Departamentul de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

³Departamentul de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență, București, România

ABSTRACT

Granuloma annulare (GA) is a benign skin condition of unknown etiology. It can manifest itself in several clinical forms: localized, generalized, subcutaneous or perforating. The association between GI and diabetes, dyslipidemia or neoplasms is not yet elucidated. Although the diagnosis is clinical in most cases, a histopathological examination may be necessary.

We presented the case of a 52 years old patient, diabetic, hypertensive, who referred to our clinic, with a rash or macular-papular, pruritic, eruption, localization on the lower limbs and abdomen, in the evolution of 6 months. We performed skin biopsy with histopathological examination, which revealed: dermal nodular infiltrates consisting of palisadate histiocytes, in several mucin collections and signified by lymphocytes with perivascular arrangement, typical modifications for an annular granuloma lesion. We have initiated systemic treatment with isotretinoin, associated with dermatocorticoids, with favorable evolution.

Diagnosis, as well as the management of a patient with generalized GI, can sometimes be difficult. The histopathological examination, in combination with a suggestive clinical picture, makes the diagnosis. Treatment is indicated in severe cases, with multiple, symptomatic, persistent lesions.

Keywords: granuloma annulare, isotretinoin, dermatocorticoids, dapsone

REZUMAT

Granulomul inelar (GI) reprezintă o patologie cutanată benignă, de etiologie necunoscută. Se poate manifesta sub mai multe forme clinice: localizat, generalizat, subcutanat sau perforant. Asocierea dintre GI și diabetul zaharat, dislipidemie sau neoplasme nu este încă elucidată. Deși diagnosticul este în mare parte clinic, uneori poate fi necesar examenul histopatologic.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 52 de ani, diabetică, hipertensivă, care a dezvoltat o erupție maculo-lă-papuloasă, pruriginoasă, localizată pe membrele inferioare și abdomen, în evoluție de 6 luni. Am efectuat biopsie cutanată cu examen histopatologic, care a relevat infiltrate nodulare dermice alcătuite din histiocite palisadate în jurul unor colecții de mucine și însoțite de limfocite cu dispoziție perivasculară, modificări tipice pentru o leziune de granulom inelar. Am inițiat tratament sistemic cu isotretinoin, asociat cu dermatocorticoizi, cu evoluție favorabilă.

Atât diagnosticul, cât și managementul unei pacient cu GI generalizat pot fi uneori dificile. Examenul histopatologic, în asociere cu un tablou clinic sugestiv, tranșează diagnosticul. Tratamentul se indică în cazurile severe, cu leziuni multiple, simptomatice, persistente.

Cuvinte cheie: granulom inelar, isotretinoin, dermatocorticoizi, dapsonă

INTRODUCERE

GI a fost descris pentru prima dată de către Colcott Fox, în 1895, ca fiind o patologie dermatologică frecvent întâlnită, care afectează în egală măsură copiii și adulții (1). Ulterior, în anul 1902, Radcliffe

Crocker o încadrează ca entitate specifică (2). Există mai multe forme clinice de GI: localizat, generalizat, subcutanat și perforant. Uneori, GI se poate asocia cu diverse patologii sistemice: boli tiroidiene, diabet zaharat, dislipidemie (3).

Corresponding author:

Șef Lucr. Dr. Mihai Cristian Dumitrașcu

E-mail: drdumitrascu@yahoo.com

Article History:

Received: 21 November 2019

Accepted: 14 December 2019

Incidența GI este de aproximativ 0,1-0,4% (4). În timp ce forma localizată a GI se manifestă mai frecvent la adulții tineri, până în 30 de ani, formele generalizate se întâlnesc la pacienți între 40 și 70 de ani (5). De asemenea, conform literaturii de specialitate, forma generalizată papuloasă apare mai frecvent la femei decât la bărbați (raport femei:bărbați=1,4:1) (6).

Etiopatogeneza

Etiopatogeneza GI nu este pe deplin elucidată. Se pare că o serie de factori trigger – cum sunt mușcăturile de insecte, vaccinarea, expunerea la radiații ultraviolete sau infecțiile virale – pot conduce la declanșarea bolii (7,8). O reacție de hipersensibilitate de tip întârziat, la un antigen necunoscut, a fost incriminată ca fiind elementul cheie al patogeniei. Mai mult, această teorie este susținută de subpopulațiile celulare T, identificate în leziuni (9). Unii autori sugerează implicarea factorilor genetici în patogeneza bolii: frecvența HLA-Bw35 este mai mare la pacienții cu GI generalizat (10,11).

Forme clinice

Dintre formele clinice ale GI, cea mai frecventă este cea localizată, care se manifestă printr-o placă eritematoasă sau de culoarea pielii, cu distribuție inelară și clarificare centrală, cu diametrul maxim de 5 cm, asimptomatică, localizată de obicei la nivelul articulației radio-carpene, articulației gleznei, fața dorsală a mâinilor sau picioarelor. 50% dintre pacienți au cel puțin o leziune (4,12).

GI generalizat se caracterizează printr-o erupție formată din multiple papule și plăci eritematoase sau de culoarea pielii, diseminate, cu diametrul variabil, localizate pe trunchi și extremități, asimptomice sau pruriginoase (6,13).

GI subcutanat se dezvoltă sub forma unor noduli aflați la nivelul dermului profund sau subcutanat, localizați pe scalp sau extremități, indolori (14,15).

Forma clinică mult mai rară, de GI perforant, asociată uneori cu diabetul zaharat, se manifestă la debut sub forma unor papule eritematoase, care evoluează în papule galbene, ombilicate central, ce elimină conținut clar sau albicios (16).

Diagnosticare

Pentru stabilirea diagnosticului de GI, aspectul clinic este de obicei sugestiv. Uneori, este necesară diferențierea de o infecție cu dermatofiți prin efectuarea unei culturi fungice. În schimb, în cazul GI generalizat, biopsia cutanată este utilă în marea majoritate a cazurilor. Nu există teste serologice utile

în cazul diagnosticării GI. Conform unor studii recente, unii pacienți pot asocia dislipidemie. Alteori, se indică continuarea investigațiilor. La fel se procedează și pentru infecții (17-20).

Managementul GI

Managementul GI depinde de forma clinică.

GI localizat nu necesită uneori tratament, întrucât leziunile sunt asimptomice și autolimitate. În cazul în care leziunile persistă sau devin asimptomice, putem opta pentru dermatocorticoizi cu potență mare sau corticosteroizi intralezional (21,22). Printre alternativele terapeutice se numără: crioterapie, fototerapie, tacrolimus, imiquimod topic (23-26).

În forma generalizată de GI, prima linie de tratament este reprezentată de dermatocorticoizi și corticosteroizi intralezional, inhibitori topici de calcineurină sau fototerapie (27-28). Terapiile sistemice presupun administrarea de hidroxiclorochină, isotretinoin sau dapsonă (29-32).

PREZENTARE CAZ CLINIC

Prezentăm cazul unui paciente în vârstă de 52 de ani, care s-a prezentat în clinica noastră pentru o erupție eritemato-papuloasă, pruriginoasă, localizată la nivelul membrelor inferioare și abdomenului, în evoluție de 6 luni. Dintre antecedentele personale patologice ale pacientei, reținem diabet zaharat tip 2 și hipertensiune arterială. Pacienta neagă antecedente heredo-colaterale. Examenul obiectiv general a relevat obezitate grad I.

În cadrul examenului cutanat local, am observat o erupție formată din papule eritematoase, cu margini regulate, relative bine delimitate, cu diametrul variabil (0,3-1 cm), unele dintre ele confluențe, pruriginoase, localizate la nivelul membrelor inferioare și abdomenului (Fig. 1, Fig. 2).

Erupția nu s-a ameliorat după tratament cu dermatocorticoizi cu potență medie.

Am efectuat o serie de analize de laborator, în cadrul cărora am evidențiat HbA1c% crescută. Ecografia abdomino-pelvină a fost în limite normale.

S-a ridicat suspiciunea clinică de granulom inelar generalizat. Pentru a stabili un diagnostic de certitudine, am recoltat biopsie cutanată, sub anestezie locală cu xilină 1%, cu ajutorul unei punch de 6 mm. Piesa a fost trimisă la Departamentul de Anatomie Patologică, în vederea efectuării examenului histopatologic: infiltrate nodulare dermice, alcătuite din histiocite în palisade, în jurul unor colecții de mucine și însoțite de limfocite cu dispoziție perivasculară.



FIGURA 1. Papule eritematoase, cu margini regulate, relative bine delimitate, localizate la nivelul abdomenului



FIGURA 2. Papule eritematoase, cu margini regulate, relative bine delimitate, cu diametrul variabil (0,3-1 cm), unele dintre ele confluențe, la nivelul membrilor inferioare

Coroborând datele anamnestice, clinice, paraclinice și histopatologice, s-a stabilit diagnosticul final de granulom inelar generalizat.

S-a inițiat tratament local, cu dermatocorticoizi cu potență mare. Având în vedere extinderea leziunilor, s-a optat și pentru asocierea isotretinoinului 40 mg/zi (0,5 mg/kg corp/zi). Terapia a fost bine tolerată.

Evoluția a fost favorabilă. Pacienta a revenit la control după 1 lună de tratament. Leziunile au fost semnificativ ameliorate; pacienta a negat pruritul.

DISCUȚII

Diagnosticul diferențial al GI generalizat reprezintă, de cele mai multe ori, o provocare, deoarece această patologie cutanată poate mima multe alte boli.

Sifilisul secundar se caracterizează printr-o erupție maculară sau papuloasă, eritematoasă, localizată pe trunchi și extremități, dar și palmo-plantar (33,34). Aceasta debutează la săptămâni-luni de la dezvoltarea sifilisului primar. Uneori, pacienții neagă antecedentele unui șancru, întrucât infecția a fost asimptomatică (35). În cadrul sifilisului secundar, pot fi asociate atât simptome generale (febră, migrenă, stare generală alterată, mialgii), cât și adenopatii (axilar, inghinal, regiunea femurală). Manifestările gastrointestinale (hepatită), musculo-scheletale (sinovită, osteita), renale (sindrom nefrotic, insuficiență renală acută), necesită abordarea interdisciplinară a acestor pacienți, pentru diagnostic și management rapid (36-39), neurologice (neurosifilisul – și anume infecția sistemului nervos central cu *Treponema pallidum*). Diagnosticul de sifilis secundar se stabilește pe baza testelor serologice (teste nontreponemice și treponemice) (40).

Autoeczematizarea reprezintă o dermatită generalizată, care se dezvoltă la distanță față de locul de contact inițial cu alergenul, după una sau mai multe săptămâni. Unul dintre alergeni cei mai frecvenți întâlniți este nichelul. Diagnosticul diferențial se stabilește prin istoricul pozitiv de contact cu un alergen, modelul asimetric de distribuție a leziunilor, persistența leziunilor după inițierea terapiei (41).

Înțepăturile de insecte se manifestă sub formă unei reacții inflamatorii, însoțită de prurit, edem și eritem local. De obicei, se poate observa un punct central (42).

Mai rar, diagnosticul diferențial al GI generalizat poate include: veruci plane, xantoame, histiocitoame sau siringoame eruptive (3).

Terapia de primă linie în GI generalizat este prezentată de terapie topică și fototerapie. Corticoterapia topică și intralezională ameliorează leziunile. În cadrul leziunilor diseminate multiple, trebuie luate în considerare reacțiile adverse locale și sistemice care pot apărea. Corticosteroizii administrați intralezional pot fi utilizați selectiv la unele leziuni (43).

Unele studii au demonstrat eficacitatea inhibitorilor de calcineurină în rezoluția GI generalizat. Tacrolimus 0,1%, aplicat de 2 ori pe zi, timp de 6 săptămâni, a avut efect benefic. În leziunile faciale, pimecrolimus cremă a condus la dispariția lor și la ameliorarea celor localizate pe trunchi (44).

Fototerapia UVA poate fi eficientă la unii pacienți cu GI generalizat. Printre efectele adverse se numără: eritem, prurit, reactivarea infecției herpes simplex. Nu există studii care să susțină dezvoltarea unui neoplasm cutanat, pe termen lung. Totodată, sunt necesare și studii care să identifice regimul de tratament optim (45).

În cazurile severe, cu leziuni multiple, diseminate, este preferabil a se opta pentru terapie sistemică.

Hidroxiclorochina rămâne medicamentul de elecție în formă generalizată de GI. Conform mai multor studii, doza optimă este de 3-5 mg/kg corp/zi. Ameliorarea leziunilor se produce, de obicei, după 1-2 luni de tratament (29).

Isotretinoinul se indică în doze de 0,5 mg/kg corp/zi. Unii autori au demonstrat menținerea remisiunii timp de minimum 6 luni. Au existat și cazuri în care leziunile au reapărut după întreruperea tratamentului. În marea majoritate a cazurilor, durata tratamentului este de 3-4 luni. Medicamentul este contraindicat în sarcină (30,31).

În ceea ce privește dapsona, 100 mg/zi, studiile au arătat o rată mai mare a recăderilor la întrerupe-

rea tratamentului. Tratamentul durează de la câteva săptămâni la 4 luni (32,46).

Ciclosporina, în doze de 3-4 mg/kg corp/zi, reprezintă o terapie eficientă, cu ajutorul căreia s-a menținut remisiunea timp de cel puțin 1 an. Totuși, reacțiile adverse sunt importante: insuficiență renală acută, neoplazii, hepatotoxicitate, infecții (47).

CONCLUZII

GI generalizat poate reprezenta, de multe ori, o provocare diagnostică, deoarece poate mima o serie de alte patologii. O dată stabilit diagnosticul, în cazul pacienților cu tablou clinic sugestiv pentru diabet zaharat, sunt necesare investigații suplimentare. Totuși, nu se indică screening-ul de rutină pentru diabet zaharat. În ceea ce privește pacienții vârstnici, cu forme atipice de GI, posibilitatea asocierii unei neoplazii trebuie luată în calcul.

Ca terapie în GI generalizat, se recomandă aplicarea de inhibitori de calcineurină sau fototerapie (UVA). Dermatocorticoizii pot fi aplicați selectiv, pe unele leziuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Fox TC. Ringed eruption of the fingers. *Br J Dermatol* 1895; 7: 91-2.
2. Radcliffe Crocker H. Granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1902; 14: 1-9.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Chapter 93 Non-infectious granulomas. Granuloma annulare. 3rd ed. Elsevier Saunders 2017; p.1650-1653
4. Muhlbaier JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:217.
5. Rapelanoro-Rabenja F, Maleville J, Taïeb A. Localized granuloma annulare in children: Outcome in 30 cases. *Arch Pediatr* 1995; 2:1145.
6. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: Clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:39.
7. Mills A, Chetty R. Auricular granuloma annulare. A consequence of trauma? *Am J Dermatopathol* 1992;14:431-3.
8. Muhlbaier JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:217-30.
9. Buechner SA, Winkelmann RK, Banks PM. Identification of T-cell subpopulations in granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1983; 119:125-8.
10. Friedman-Birnbaum R, Haim S, Gideone O, Barzilai A. Histocompatibility antigens in granuloma annulare. Comparative study of the generalized and localized types. *Br J Dermatol* 1978; 98:425.
11. Friedman-Birnbaum R, Gideoni O, Bergman R, Pollack S. A study of HLA antigen association in localized and generalized granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1986; 115:329.
12. Hsu S, Lehner AC, Chang JR. Granuloma annulare localized to the palms. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:287.
13. Yun JH, Lee JY, Kim MK et al. Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: A retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol* 2009; 21:113.
14. Felner EI, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. *Pediatrics* 1997; 100:965.
15. Requena L, Fernández-Figueras MT. Subcutaneous granuloma annulare. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26:96.
16. Samlaska CP, Sandberg GD, Maggio KL, Sakas EL. Generalized perforating granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:319.
17. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E et al. Dyslipidemia in granuloma annulare: A case-control study. *Arch Dermatol* 2012; 148:1131.
18. Spencer SA, Fenske NA, Espinoza CG et al. Granuloma annulare-like eruption due to chronic Epstein-Barr virus infection. *Arch Dermatol* 1988; 124:250.
19. Winkelmann RK. The granuloma annulare phenotype and tuberculosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:948.
20. Granel B, Serratrice J, Rey J et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:918.
21. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:69.
22. Rallis E, Stavropoulou E, Korfitis C. Granuloma annulare of childhood successfully treated with potent topical corticosteroids previously unresponsive to tacrolimus ointment 0.1%: Report of three cases. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:e475.
23. Weisenseel P, Kuznetsov AV, Molin S et al. Photodynamic therapy for granuloma annulare: More than a shot in the dark. *Dermatology* 2008; 217:329.
24. Hindson TC, Spiro JG, Cochrane H. PUVA therapy of diffuse granuloma annulare. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:26.
25. Grieco T, Cantisani C, Faina P et al. Tacrolimus 0.1% and granuloma annulare: Description of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:1445.
26. Badavanis G, Monastirli A, Pasmatzis E, Tsambaos D. Successful treatment of granuloma annulare with imiquimod cream 5%: A report of four cases. *Acta Derm Venereol* 2005; 85:547.

27. Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E et al. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. *Br J Dermatol* 2005; 152:1364.
28. Muchenberger S, Schöpf E, Simon JC. Phototherapy with UV-A-I for generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1997; 133:1605.
29. Cannistraci C, Lesnoni La Parola I, Falchi M, Picardo M. Treatment of generalized granuloma annulare with hydroxychloroquine. *Dermatology* 2005; 211:167.
30. Looney M, Smith KM. Isotretinoin in the treatment of granuloma annulare. *Ann Pharmacother* 2004; 38:494.
31. Pasmatzis E, Georgiou S, Monastirli A, Tsambaos D. Temporary remission of disseminated granuloma annulare under oral isotretinoin therapy. *Int J Dermatol* 2005; 44:169.
32. Martín-Sáez E, Fernández-Guarino M, Carrillo-Gijón R et al. Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: A case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:64.
33. Musher D. Early syphilis. In: Sexually Transmitted Diseases, Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA (Eds), McGraw-Hill, New York 1999. p.479.
34. Chapel TA. The signs and symptoms of secondary syphilis. *Sex Transm Dis* 1980; 7:161.
35. Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis: An epidemiologic investigation based on a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Med Clin North Am* 1964; 48:613.
36. Young MF, Sanowski RA, Manne RA. Syphilitic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15:174.
37. Reginato AJ. Syphilitic arthritis and osteitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:379.
38. Hunte W, al-Ghraoui F, Cohen RJ. Secondary syphilis and the nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1351.
39. Lukehart SA, Hook EW 3rd, Baker-Zander SA et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 109:855.
40. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
41. Sharma V, Beyer DJ, Paruthi S, Nopper AJ. Prominent pruritic periumbilical papules: allergic contact dermatitis to nickel. *Pediatr Dermatol* 2002; 19:106.
42. Clinical Immunology: Principles and Practice, 5th edition, Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT et al (Eds), Elsevier, 2019.
43. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:1.
44. Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004; 150:1042.
45. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:1017.
46. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Sulfone treatment of granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:1004.
47. Spadino S, Altomare A, Cainelli C et al. Disseminated granuloma annulare: efficacy of cyclosporine therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19:433.