

# Yama Tarzı Granülom Anulare: İnterstisyel Granülom Anulare: Olgu Sunumu

## Patch Granuloma Annulare: Interstitial Granuloma Annulare: A Case Report

Mukaddes Kavala, İlkın Zıncancı, Nesımı Büyükbabani\*, Emek Kocatürk

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği,  
\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Granulom anulare genellikle anüler yerleşimli papüllerle seyreden, sık görölen bir deri hastalığıdır. Klinikte lokalize, jeneralize, subkutan ve perforan tiplerde görölr. En sık görölen lokalize form tipik olarak el ve ayaklarda yerleşir. Literatürde ekstremiteler ve gövdede eritemli plaklarla mikozis fungoidesi taklit eden ve histolojik olarak interstisyel granulom anulare bulguları gösteren yama tarzı granulom anulare olguları bildirilmiştir. Burada karın alt kısmında interstisyel histiyositik paternde yama tarzı granulom anuleri olan 70 yaşında bir kadın olgu sunulmaktadır. (*Turkderm 2007; 41: 66-8*)

**Anahtar Kelimeler:** : İnterstisyel granulomatöz hastalıklar, yama tarzı granulom anulare, granulom anulare

### Summary

Granuloma annulare is a common skin disorder that usually presents with papules arranged as annular plaques. It has varying clinical presentations including localized, generalized, subcutaneous, and perforating forms. The localized form of granuloma annulare is the most common one and typically arises on the hands and feet. In the literature there have been reports of patch granuloma annulare that resembles mycosis fungoides with erythematous plaques on the extremities and trunk, and shows the histologic features of interstitial granuloma annulare. We report a 70-year-old woman with patch granuloma annulare on the lower part of her abdomen revealing an interstitial histiocytic pattern. (*Turkderm 2007; 41: 66-8*)

**Key Words:** Interstitial granulomatous dermatitis, patch granuloma annulare, granuloma annulare

Granülom anulare (GA) anüler nekrobiyotik dermal papüllerle karakterize granülatöz bir dermatozdur. Klasik lokalize formun dışında jeneralize, subkutan, perforan, lineer ve papüler formları da vardır<sup>1</sup>. Literatürde klinik olarak mikozis fungoidese benzer tarzda dağılım gösteren, geniş eritemli maküllerle seyreden GA olguları da bildirilmiştir. Mikozis fungoidese benzeyen bu lezyonların bir kısmı CD68(+) histiyositlerden oluşan palizadik granülomlarla seyrederken, bir kısmı lenfosit ve histiyositlerin interstisyel infiltrasyonu ve difüz nekrobiyozis ile karakterizedir<sup>2,3</sup>. Klinik olarak gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşen, indurasyon ve keskin sınırlar göstermeyen ve eritemli plaklarla seyreden bu tabloya yama tarzı GA (interstisyel GA) adı verilmektedir. GA'nin mikozis fungoidese benzeyen bu nadir formu tanıda güçlük yaratmakta ve spesifik histopatolojik bulgular ile interstisyel mikozis fungoidesden ayrılmaktadır<sup>4</sup>.

### Olgu

Yetmiş yaşında kadın hasta 9 ay önce göbek çevresinde küçük bir plak şeklinde başlayan ve giderek karın alt kısmı ve uyluklara yayılan kızarıklıklar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Sorgulamasında; 10 yıldır hipertansiyonu olduğu, bu nedenle amlodipin kullandığı ve kız kardeşine diabetes mellitus tanısı konduğu öğrenildi. Sistemik muayenesinde obezite dışında patolojik bulgu saptanmayan hastanın dermatolojik muayenesinde karında, umblikusun 5 cm üzerinden başlayan, lomber ve inguinal bölgeye yayılan, boyutları 5 ile 25 cm arasında değişen, birleşmeye eğilimli, sınırları düzensiz, infiltrasyon göstermeyen, birkaç adet mor, aktif eritemli plak gözlendi (Resim 1,2). Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, biyokimya, glukoz tolerans testi, sedimentasyon, ürogram, FANA, ENA, ve Lyme antikorları, tiroid hormonları, hepatit ve tü-

**Yazışma Adresi:** Dr. Emek Kocatürk, Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, Göztepe, İstanbul, Türkiye  
Tel.: 0216 566 40 00/1013 E-mail: emekozgur@yahoo.com **Alındığı tarih:** 23.06.2005 **Kabul tarihi:** 22.08.2005



mör belirteçleri normal sınırlarda olan hastanın, radyolojik tetkiklerinde patoloji saptanmadı. Olası infeksiyon odakları açısından değerlendirilen hastada klinik ve laboratuvar patolojik bulguya rastlanmadı. Histopatolojik incelemede dermide; kollajen demetlerinde yer yer belirgin granüler dejenerasyon şeklinde nekrobiyotik değişiklikler ve bu değişiklikleri çevreleyen lenfohistiyositik infiltrasyon gözlemlendi (Resim 3,4). İmmünohistokimyasal inceleme ile perivasküler infiltrasyondaki küçük lenfositlerin çoğunluğunun CD3, CD4 ile pozitif, CD68 ile serpinti tarzında pozitif reaksiyon gösterdiği saptandı. Mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla interstisyel GA tanısı konan hastaya pentoksifilin 1200mg/gün başlandı ve tedavinin 4. ayında lezyonların gerilediği gözlemlendi.

### Tartışma

GA genellikle çocuk ve erişkinlerde akral yerleşimli, klinik olarak eritemli veya deri renginde anüler dizilimli papüllerle seyreden, dejeneratif granümatöz bir dermatozdur. Böcek ısırıkları, güneş ışınları, tüberkülin deri testleri, travma, EBV, HIV, HZ gibi viral infeksiyonlar ve PUVA'nın presipitan faktörler olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda daha sık görülür ve lezyonlar

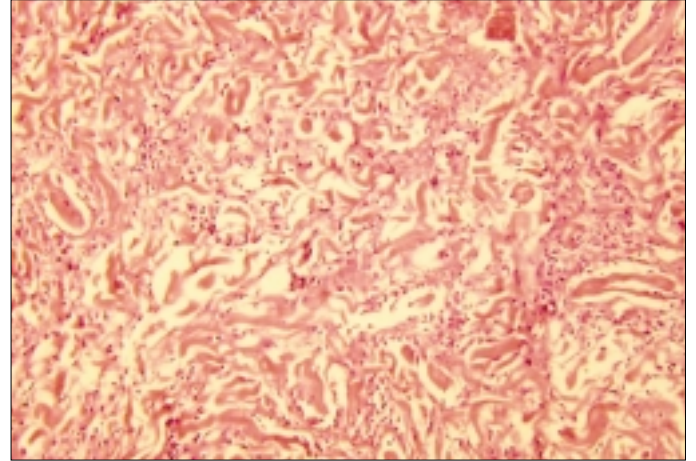
genellikle asemptomatiktir<sup>1,5,6</sup>. Kadın olgumuzda belirgin presipite edici faktör saptanmadı. GA'nin romatoid artrit, Addison hastalığı, miksödem ve ülseratif kolit gibi sistemik hastalıklar ve Hodgkin lenfoması, akciğer, meme, prostat, over kanserleri gibi malinitelerle birarada görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca GA'li hastalarda diabetes mellitusa normal popülasyona göre 2 kat fazla rastlanır ancak bu birliktelik tam olarak aydınlatılamamıştır<sup>1</sup>. Tanı konduğu sırada hipertansiyon dışında sistemik hastalığı olmayan olgumuza lezyon çıkışından 6 ay sonra romatoid artrit tanısı konuldu. Malinite düşündürülen başka klinik ve laboratuvar bulguya rastlanmadı. GA'de histopatolojik bulgular palisadik granülom ve interstisyel histiyositik tip olarak iki şekilde görülür. Birincisi üst veya orta dermide kollajenin müsinoz dejenerasyonu sonucu oluşan nekrobiyoz odağı çevresinde palisadik dizilen histiyosit, lenfosit, az sayıda mast hücreleri ve multinükleer hücreleri oluşturduğu infiltrasyonla karakterizedir. İnterstisyel histiyositik tipte ise granülomatoz bir odak olmaksızın, histiyositlerin kollajen bantlar arasında difüz olarak dağıldığı görülür. Bu tipte kollajen dejenerasyonu belirgin değildir ve interstisyel GA olarak adlandırılır<sup>2,7</sup>. Olgumuzun histopatolojik bulguları interstisyel GA ile uyumlu bulundu.



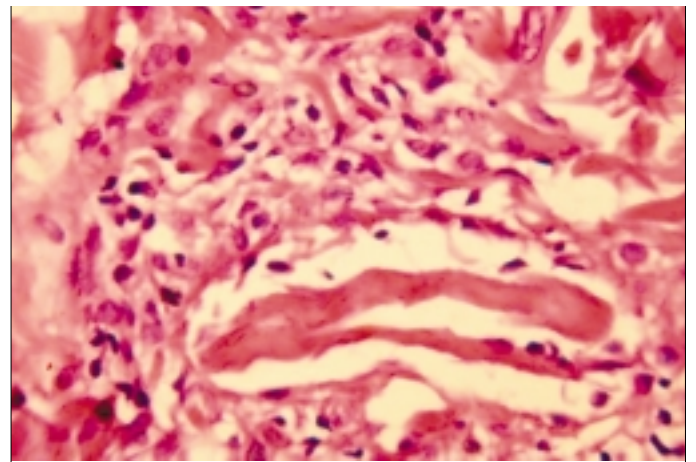
Resim 1. Karın alt kısmında eritemli , indürasyon göstermeyen plak



Resim 2. Semptomsuz, sınırları belirsiz, eritemli -viyolase plaklar



Resim 3 Dermide; kollajen demetleri arasında granüler nekrobiyotik değişiklikler ve çevresinde lenfohistiyositik infiltrasyon(H&Ex20)



Resim 4. Kollajen dejenerasyonunun (nekrobiyoz) yakından görünüşü

GA'nin patogenezinin gecikmiş tip hipersensitiviteye sekonder gelişen immun mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Lezyonlarda bulunan ve  $\gamma$  interferon ile TNF salgılayan CD4(+) Th1 lenfositler makrofajların lezyon bölgesinde kalmasını sağlar. Bu makrofajların salgıladıkları TNF, elastaz, kollajenaz ve matriks metalloproteinazları kollajen destrüksiyonuna neden olur<sup>6,8,9</sup>. Patogenezinde immunolojik mekanizmaların yanı sıra nonimmunojenik mekanizmalarla oluşan vasküler hasarın da rolü bildirilmiştir. Ayrıca ailesel olguların varlığı genetik faktörlerin etken olabileceğini düşündürmektedir<sup>1</sup>.

GA, mikozis fungoidesin atipik formları olan granulomatoz ve interstisyel mikozis fungoides ve inflamatuvar morfea ile karışabilir. Granulomatöz mikozis fungoidesde histiyosit ve lenfositler GA'ye benzer şekilde dermiste palizadik veya interstisyel görünümde dizilirken GA'den farklı olarak lenfositlerde atipi, epidermotropizm, Pautrier mikroabseleri ve likenoid infiltrat gösterir<sup>10</sup>. Histolojik olarak interstisyel GA'yi taklit eden interstisyel mikozis fungoides de ise lenfositlerin histiyositlerden daha yoğun olduğu interstisyel dermal bir infiltrat görülür<sup>4,11</sup>. İnterstisyel mikozis fungoidese benzeyen inflamatuvar morfeada ise sklerozun henüz gelişmediği akut fazda eritemli ödemli plaklar görülür ve klinik olarak yama tarzı GA ile benzerlik gösterir<sup>4,12</sup>. Olgumuzda lezyonların yama tarzında oluşu klinik olarak mikozis fungoidesi düşündürmekle birlikte, tipik GA histolojisinin varlığı ile mikozis fungoides ve morfea tanılarından uzaklaşıldı. Literatürde *Borrelia burgdorferi* infeksiyonlarıyla klinik olarak morfeaya, histopatolojik olarak da interstisyel GA'ye benzer deri lezyonlarının görüldüğü bildirilmiştir. Olgumuzda *Borrelia burgdorferi* antikorunu negatif bulundu ve bu infeksiyona özgü bir bulgu olan plazma hücreleri gözlenmedi<sup>13</sup>. İnterstisyel GA'de ayırıcı tanıda interstisyel granulomatoz ilaç reaksiyonları da düşünülmelidir. İlaç alımından kısa bir süre sonra deri kıvrımlarında yerleşen, yama tarzı viyolase plaklarla karakterize olan bu tablo histolojik olarak interstisyel GA'yi taklit eder. Ancak kollajen nekrozunun olmaması, interfaz dermatit bulguları ve atipik lenfositlerin görülmesi ile GA'den ayrılır<sup>14</sup>. Olgumuzda antihipertansif ilacın 10 yıldır kullanılıyor olması ve tipik histopatolojik bulgular ile bu tanıdan uzaklaşıldı.

GA tedavisinde lokalize lezyonlarda kriyoterapi, topikal ve intralezyonel kortikosteroid uygulamaları yararlı olabilir. Di-rençli lezyonlarda sistemik niasinamid, isotretinoin, salisilatlar, klorpropamid, potasyum iyodür, antimalaryaller, dapson ve tiroksin kullanılır(1). Yapılan bir çalışmada TNF-alfa inhibitörü olan infliximab ile dramatik iyileşme bildirilmiştir<sup>15</sup>. Biz de hastamızda TNF-alfa inhibitör etkisi nedeniyle pentoksifilini 1200 mg/gün olarak kullandık ve 4. ayın sonunda lezyonda tama yakın düzelme gözledik. Pentoksifilinin; TNF-alfanın inhibisyonu ile sağlanan antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra, patogenezinde vasküler hasarın rol oynadığı hastalıklarda kan viskozitesini azaltarak da etkili olduğu düşünülmektedir<sup>16</sup>.

Selim bir dermatoz olan GA , tipik klinik formlarının yanı sıra, özellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşen geniş, eritemli , atipik yama tarzı plaklar şeklinde de görülebilir. Bu nedenle benzer klinik görüntüleri sergileyebilen mikozis fungoides, inflamatuvar morfea ve interstisyel granulomatöz ilaç reaksiyonları da ayırıcı tanıda düşünülmeli ve kesin tanı histopatolojik inceleme ile konmalıdır.

## Kaynaklar

1. Dahl MV.Granuloma annulare. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA,Katz SK. 6. baskı. Newyork, McGraw-Hill 2003;980-4.
2. Wu H, Barusevicius A, Lessin SR: Granuloma annulare with a mycosis fungoides-like distribution and palisaded granulomas of CD68-positive histiocytes. J Am Acad Dermatol 2004;51:39-44
3. Mutasim DF, Bridges AG: Patch granuloma annulare: clinicopathologic study of 6 patients. J Am Acad Dermatol 2000;42:417-21.
4. Su LD, Kim YH, LeBoit PE, Swetter SM, Kohler S:Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. J Cutan Pathol 2002;29:135-41.
5. Dahl MV:Speculations on the pathogenesis of granuloma annulare.Australas J Dermatol 1985;26:49-57.
6. Muhlbauer JE: Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1980;3:217.
7. Umbert P, Winkelmann RK: Histologic, ultrastructural and histochemical studies of granuloma annulare. Arch Dermatol 1977;113:1681.
8. Lynch JM, Barrett TL: Collagenolytic (necrobiotic) granulomas: part 1-the "blue" granulomas. J Cutan Pathol 2004;31:353-61.
9. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, Herms J, Hemmerlein B, Radzun HJ, Berger H: Expression of IFN gamma, coexpression of TNF alpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. Arch Dermatol Res 2000;292:384-90.
10. LeBoit PE, Zackheim HS, White CR Jr: Granulomatous variants of cutaneous T-cell lymphoma. The histopathology of granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin. Am J Surg Pathol 1988;12:83-95.
11. Shapiro PE, Pinto FJ: The histologic spectrum of mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma). A review of 222 biopsies, including newly described patterns and the earliest pathologic changes. Am J Surg Pathol 1994;18:645-67
12. Ben-Amitai D, Hodak E, Lapidot M, David M:Coexisting morphea and granuloma annulare-are the conditions related? Clin Exp Dermatol 1999;24:86-9.
13. Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goerttler E, Carrasco L, Requena L: Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. J Am Acad Dermatol 2003;48:376-84.
14. Perrin C, Lacour JP, Castanet J, Michiels JF: Interstitial granulomatous drug reaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis. Am J Dermatopathol 2001;23:295-8.
15. Hertl MS, Haendle J, Schuler G, Hertl M: Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. Br J Dermatol 2005;152:552-5.
16. Rubel DM, Wood G, Rosen R, Jopp-McKay A:Generalised granuloma annulare successfully treated with pentoxifylline. Australas J Dermatol 1993;34:103-8.