

*Pest megyei Flór Ferenc Kórház Kistarcsa (igazgató: Fónyad Gábor dr.)¹,
Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr. egyetemi tanár)²*

Perforáló granuloma annulare multimetabolikus syndromás betegen Perforating granuloma annulare associated with multimetabolic syndrome

OTTÓ IRINGÓ ÁGNES DR.¹, HÁRSING JUDIT DR.², FELDMANN JULIANNA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 51 éves, diabeteses, multimetabolikus syndromában szenvedő nőbeteg esetét ismertetik. Anamnesisében hypertonia, sectio caesarea, 7 éve ismert, 4 éve inzulin-dependens diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, angina pectoris syndroma, septalis myocardiális infarctus, cholelithiasis, fibrillatio auricularis cordis, hiatus hernia, bronchitis chronica szerepelnek. 2 éve észlel a nyakon, homlokon, mindkét alsó és felső végtagon multiplex, annuláris plakkokat. A perforáló granuloma annulare diagnózisa a klinikai kép mellett a szövettani vizsgálaton alapult. A szerzők az eset kapcsán áttekintik e ritka betegség jellemzőit.

Kulcsszavak:

**Perforáló granuloma annulare -
necrobiosis - palisád granuloma**

SUMMARY

Authors report the case of a 51-year-old, diabetic patient. Her medical history was significant for insulin-dependent diabetes mellitus, multimetabolic syndrome, ischemic heart disease, septal myocardial infarct, atrial fibrillation and chronic bronchitis. She presented with a 2-year history of a progressive eruption of annular plaques on her neck, forehead and upper and lower limbs. Diagnosis of perforating granuloma annulare was based on the clinical picture and the histology. Authors review the literature of this rare condition.

Key words:

**Perforating granuloma annulare -
necrobiosis - palisading granuloma**

A perforáló granuloma annulare a granuloma annulare egyik ritka altípusa, melyet 1971-ben Owens és Freeman írt le (1). Szövettani jellemzője a dermisben megjelenő necrobioticus fókusz körüli granulomás reakció, mely bizonyos területeken transzepidermálisan, ill. perifollicularisan perforál. Ez a ritka betegség gyermekkorban, fiatal felnőttkorban és nőkben gyakrabban fordul elő. A perifollicularisan perforáló formát külön variánsnak tekintik.

Esetbemutató

Az 51 éves nőbeteg anamnesisében hypertonia, sectio caesarea, 7 éve ismert, 4 éve inzulinval kezelt diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, angina pectoris syndroma, lezajlott septalis myocardiális infarctus, cholelithiasis, fibrillatio auricularis cordis, hiatus hernia, chronicus bronchitis szerepelnek. Az inzulin-dependens diabetes mellitus mellett az android jellegű obesitas, a hyper- és dyslipidaemia, a hyperuricaemia és a coronaria sclerosis jelzik a multimetabolikus syndromát. A napi 86 nemzetközi egység inzulin mellett, per os metforminum chloratum hozzáadásával és diétával elért 10-15 mmol/l közötti glükóz értékek súlyos inzulinrezisztenciára utalnak (2).

Klinikai státusz

Betegünk bőrtünetei 2 éve kezdődtek a nyakon, illetve a jobb kézfejen. A nyak mindkét oldalán, gallérszerűen és a tarkón széli terjedést mutató, beszűrt, felszínből kiemelkedő szegélyű, centrálisan tömött,

apró papulákat tartalmazó, kb. 15 cm hosszú, 7 cm széles, barnásan erythemás, mérsékelten viszkető plakkokat láttunk (1. ábra). A homlok mindkét oldalán, laterálisan, bamásvörös, közepesen beszűrt, széli terjedést mutató plakkok mellett (2. ábra), a jobb alkaron



1. ábra

A nyak körül gallérszerűen elhelyezkedő, széli terjedést mutató plakkok

és kézfejen, ill. a bal alkaron kb. 3-3,5 cm átmérőjű disciformis, kis-sé kiemelkedő széli résszel övezett, centrálisan hámló plakkokat észleltünk (3. ábra). A beteget granulomatosis disciformis chronica et progressiva diagnózissal utalták be osztályunkra, a mindkét lábszáron multiplexen megjelenő, részben haemorrhagiás pörkkel fedett, bamásvörös, fájdalmas ulceratiókkal tarkított plakkok (4. ábra) és az előbb leírt bőrtünetek miatt.



2. ábra

Barnásvörös plakk a homlok jobb oldalán



3. ábra

Annuláris, viszkető plakk a jobb kézfejen



4. ábra

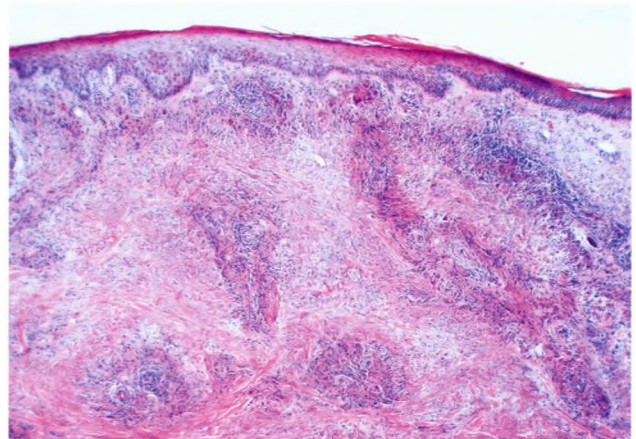
Fájdalmas, exulcerálódott plakkok

Kivizsgálás, labor vizsgálatok

Kivizsgálása során fül-orr-gégész hyperaemiás garatot, középnagy tonsillákat írt le. Nőgyógyász negatív státuszt véleményezett. Angiológiai vizsgálata során incipiens diabeteses angiopathiát véleményeztek, hangvilla teszt neuropathiát nem valószínűsített. Kapillár microscopia érdemi eltérést nem mutatott. Laboratóriumi paramétereiben emelkedett glükóz értékek, hyperlipidaemia, hyperuricaemia mellett emelkedett CRP szintet (18,2 mg/l) találtunk. Összfehérje meghatározás, fehérje electrophoresis, complement szintek, össz IgE meghatározás, autoimmun screening panel negatív eredményt adott.

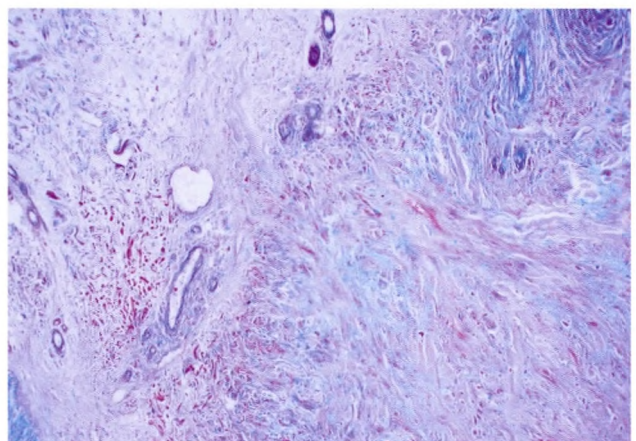
Hisztológia

A nyakról, a jobb alkarról punch biopszia, a jobb lábszárról babérlevél excisio történt. A három különböző testtájrról származó szövetszövetminta azonos folyamat különböző stádiumait mutatta. A nyakról és az alkarról származó mintákban a hám egyenetlen vastagsága, a részben destruált folliculusok, a subepidermális acut lobsejtes beszűrődés hámdestrukcióra utal. A dermis felső-középső részében, több gócban szabálytalan alakú, necrobiotikus területek láthatók, amelyeket paliszád állásban histiocyták és néhány óriássejt vesz körül (5. ábra). A necrobiosisnak megfelelően a kötőszövetben mu-



5. ábra

Necrobiotikus területek paliszád granuloma képződéssel HEx50



6. ábra

Mucin felszaporodás a dermisben. Alcian-PASx50

cin szaporulat látható, orcein festéssel pedig elastolysis is megállapítható (6. ábra). A lábszárról származó mintában egyértelmű transzepidermális és perifollicularis perforatio jeleit láthatjuk, nagyobb kiterjedésű necrobiosissal. A folyamat göccs jellegű, meglehetősen kiterjedt, a lymphohistiocytás beszűrődés paliszád granulomát hoz

létre, amelyekben az óriássejtek száma mérsékelt. Perivasculárisan lobos beszűrődés, neutrophil szétesés látható, néhány ér lumen jelentős mértékben beszűkült. Az elastolysis ebben a mintában is számottevő. Bár a lábszárról történt biopszia vizsgálatok a szöveti képből van némi átfedés a necrobiosis lipoidicával, a folyamat gócos jellege és a paliszád granulomák perforáló granuloma annularára utalnak.

Kezelés és kórlefolyás

Az antidiabetikus terápia optimalizálása mellett, a lábszárakon kialakult fekélyeken szívósan tapadó, mély necrosisokat 20% NaCl géllal fellazítottuk, majd az ulcusokra alginát kötszert alkalmaztunk. A nyak, homlok és a felső végtagok bőrtüneteit Erbokryo 12 készítméllel fagyasztottuk, közepes erősségű corticosteroid és pimecrolimus krém lokális alkalmazása mellett. Az utánkövetés 12 hete alatt a beteg kiterjedt plakkjai ellaposodtak, a disciformis bőrtünetek beszűrtsége csökkent, a szubjektív panaszok enyhültek, új tünet nem jelent meg. A lábszárakon levő ulcerált tünetek feltisztultak, nagyrészt behámosodtak.

Megbeszélés

A granuloma annulare a dermis vagy/és subcutis gyulladáshoz kapcsolódó megbetegedése, mely a kötőszöveti rostok degenerációjával és döntően histiocytar sejtes infiltrációval jellemezhető. A betegség patogenezisében kiváltó tényezők lehetnek a napfény expositio, PUVA, UVB terápia, trauma, rovarcsípés, tuberculin teszt, Borrelia infectio. A generalizált formában gyakrabban fordul elő csökkent glükóz tolerancia, ill. manifest diabetes mellitus a háttérben. Nemcsak a klinikai megjelenés lehet különböző, hanem a szövettani kép is. A centrálisan mucinszaporulatot és necrobiosist mutató, histiocytar, kevés óriássejtet tartalmazó paliszád granulomák a legjellegzetesebb eltérések, de van diffúz forma is, amikor a histiocytar és a mucinózis anyag a kötőszöveti rostokat tolják szét. A folyamat többnyire a dermist, főleg annak felső részét érinti, de lehet subcutan variánsa is, amikor a zsírszövetben látjuk a fent leírt jellegzetes granulomákat. Ez utóbbi lényegesen ritkább, csakúgy, mint a perforáló forma, ahol a felszínhez közel keletkező necrobioticus anyag át-töri a hámat. Minden formában van perivasculáris lymphocytar beszűrődés is. Ezen típusok között természetesen számos átfedés tapasztalható. A perforáló granuloma annularét először Owens és Freeman írta le 1971-ben. Klinikailag a folyamat lehet lokalizált (általában a felső végtagon, tenyereken), illetve generalizált (utóbbi gyakoribb). Az esetek 17%-a köthető diabeteshez. Ekkor a betegség megjelenése magasabb életkorban várható (3, 4). A betegek kb. 1/4-e panaszkodik pruritusról, fájdalomról. Morfológiáját tekintve csoportos, erythemás, illetve hámló, pörkkel fedett, egyes esetekben umbilicalis szerkezetű papulák, pustulózus laesiok, annuláris plakkok jellemzik. A pustulózus típusban (a perforáló granuloma annulare kb. 1/4-ében) nem valódi pustuláról van szó, hanem a kötőszöveti rost degeneráció végtermékeként kialakuló krémszerű, viszkózus anyag ürül az epidermis felé (5). Az irodalmat áttekintve a granuloma annulare lymphocytar infiltrátumaiban perifériás és aktivált T sejteket találtak, melyek a sejtmediálta immunreakciót valószínűsítik. Vasculitis és késői hyperszenzitivitás szintúgy szerepet játszhat a ma

még nagyrészt ismeretlen patogenezisben (6). A betegség kialakulásában, elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján a collagén rost destrukció helyett a fő szerep a dermális elasztikus rost degenerációé, illetve az elastolysisé. Úgy tűnik, a korábban elsődlegesnek vélt collagén degeneratio csak secunder folyamat (7). A kórkép szöveti képre jellemző necrobiosis alatt, a dermis és/vagy subcutis kötőszöveti degenerációját, az elasztikus rostok dezorganizációját, eltűnését, illetve a collagén rostok szétesését értjük. Mucin és fibrin festési eljárásokkal (kolloidális vas, alcian kék, alcian-PAS, orcein) mindezek jól kimutathatók. Az eosinophil necrobioticus kötőszövet körül granulomás reakciót látunk. Granuloma annularéra jellegzetes, hogy a lysosyme festés is pozitív. A kórkép differenciál-diagnózist tekintve felmerülhet a sarcoidosis, a lichen nitidus, molluscum contagiosum, eruptív xanthomatosis, secunder syphilis, lymphoma, HIV-asszociált eruptiók. Esetünkben elkülönítő diagnózisként még számításba jött az elastosis perforans serpiginosa, a perforáló verruciform collagenosis, illetve a necrobiosis lipoidica diabetorum diagnózisa, mely utóbbi ugyan a leggyakrabban a lábszárakon látható, de speciális formája a fej régióban is megtalálható („necrobiosis lipoidica on the head and forehead”). A granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Gotttron-Miescher) az előbbi kórkép egy variánsának tekinthető. Mindezeket részben a tünetek klinikai megjelenése, részben a hisztológia kizárta. Érdekesként, a differenciáldiagnózisban feltétlenül említést érdemel a granuloma multiforme, melyet 1964-ben Leiker írt le Közép-Afrikában: necrobioticus granulomatosis betegség, melyet a tuberculoid leprától különítettek el. 40 év feletti nők betegsége általában, a bőrtünetek fény lokalizációban jelennek meg, a nyak két oldalán gallérszerűen, ill. a törzs felső részén (számos klinikai formája ismert). Eddig csak Afrikában és Indiában írták le. Granuloma annulare-szerű szövettan jellemzi, nagyon sok óriássejttel (8). A granuloma annulare, s így a perforáló granuloma annulare aetiopatogeneziséhez és terápiájához egy újabb megfigyelés is hozzásegíthet, mely az ún. gli-1 oncogén fokozott expresszióját írja le granuloma annularéban, necrobiosis lipoidicában és sarcoidosisban (9). Human glioma szövetben azonosították a gli-1 elnevezésű, ún. cink-ujj transzkripciósfaktort, mely aetiológiai szerepe a basaliómában is egyre nyilvánvalóbb. A gli-1 jelátviteli út inhibitorai, mint például a lokálisan alkalmazott tacrolimus, új távlatokat nyithat a granuloma képződéssel járó bőrbetegségek terápiájában (10).

IRODALOM

1. Owens D. W., Freeman R. G.: Perforating granuloma annulare. Arch Dermatol. (1971) 103, 64-67.
2. Blüher M., Paschke R.: A vizszerális zsírszövet jelentősége a metabolikus syndroma kialakulásában. Orvostovábbképző Szemle (2004) 6, 85-91.
3. Jelinek J. E.: Perforating granuloma annulare and diabetes mellitus. Int. J. Dermatol. (1990) 29, 458.

4. Shimizu H., Harada T., Baba E. és mtsai: Perforating granuloma annulare. *Int. J. Dermatol.* (1985) 24, 581-583.
 5. Gamo Villegas R., Sopena Barona J. Guerra Tapia A. és mtsai.: Pustular generalized perforating granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* (2003) 149, 866-868.
 6. Dabski K., Winkelmann R. K.: Granuloma annulare: histopathology and immunopathology. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1989) 20, 28-29.
 7. Hanna M. W., Moreno-Merlo F., Andrighetti L.: Granuloma annulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review. *Ultrastructural Pathol.*, (1999) 23, 33-38.
 8. Sandhu K., Saraswat A., Gupta S. és mtsai: Granuloma multiforme. *Int. J. Dermatol.* (2004) 43, 441-443.
 9. Macaron N. C., Cohen C, Chen S. C. és mtsai: gli-1 oncogene is highly expressed in granulomatous skin disorders, including sarcoidosis, granuloma annulare, and necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol.* (2005) 141, 259-262.
 10. Katoh N, Mihara H., Yasuno H : Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br. J. Dermatol.* (2002) 147, 154-156.
- Érkezett: 2005. X. 14.
Közlésre elfogadva: 2006. I. 6.

Hazai Hírek

Prof. Dr. Horkay Irénnek, kiemelkedő oktatási munkájáért az Oktatási Minisztérium az **Apáczai Csere János díjat** adományozta 2005-ben, a Magyar Kultúra Napján.

Gratulálunk a Professzor Asszonynak.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések elfogadására, de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.