

## GRANULOM INELAR DISEMINAT - STUDIU PE 21 DE CAZURI

## DISSEMINATED GRANULOMA ANNULARE - STUDY ON 21 CASES

CAMELIA ANA BURTEA\*, VIRGIL PĂTRAȘCU\*,\*\*

### Rezumat

**Context:** Granulomul inelar diseminat este o variantă clinică rară a granulomului inelar, afecțiune inflamatorie a pielii cu etiopatogenie necunoscută.

**Obiectiv:** Studierea aspectelor clinice ale granulomului inelar și relația acestuia cu patologia coexistentă și opțiunile terapeutice.

**Metode:** Am efectuat un studiu retrospectiv în Clinica de Dermatologie Craiova pe cazuri de pacienți internați cu granulom inelar diseminat în perioada 2015-2023. Un total de 21 de pacienți au fost evaluați și monitorizați timp de un an după diagnosticul inițial.

**Rezultate:** Am constatat următoarea patologie asociată: diabet zaharat tip 2 (12 cazuri), dislipidemie (11 cazuri), supraponderalitate și obezitate (10 cazuri), hipotiroidism (4 cazuri), artrită reumatoidă (1 caz) și boală neoplazică la 4 pacienți. Tratamentul a fost complex și eficient.

**Concluzie:** Pacienții cu granulom inelar diseminat trebuie investigați pentru boală internă.

**Cuvinte cheie:** granulom inelar diseminat, comorbidități, diabet zaharat, tratament.

### Summary

**Background:** Disseminated granuloma annulare is a rare clinical variant of granuloma annulare, inflammatory skin condition with unknown etiopathogenesis.

**Objective:** To study clinical aspects of granuloma annulare and its relationship with coexisting pathology and therapeutic options.

**Methods:** We performed a retrospective study in the Craiova Dermatology Clinic on cases of patients hospitalized with disseminated granuloma annulare during 2015-2023. A total of 21 patients were evaluated and monitored for a year after initial diagnosis.

**Results:** We found the following associated pathology: type 2 diabetes mellitus (12 cases), dyslipidaemia (11 cases), overweight and obese (10 cases), hypothyroidism (4 cases), rheumatoid arthritis (1 case) and neoplastic disease in 4 patients. Treatment was complex and effective.

**Conclusion:** Patients with disseminated granuloma annulare should be investigated for internal disease.

**Keywords:** disseminated granuloma annulare, comorbidities, diabetes mellitus, treatment.

Intrat în redacție: 09.05.2024

Acceptat: 19.06.2024

Received: 09.05.2024

Accepted: 19.06.2024

\* Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova  
University of Medicine and Pharmacy of Craiova

\*\* Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova  
Department of Dermatology, Clinical Emergency County Hospital in Craiova

## Introducere

Granulomul inelar (GI) este o dermatoză inflamatorie cronică benignă al cărei aspect clinic și histopatologic (granulom palisadic) este sugestiv pentru diagnostic. A fost descris pentru prima dată în 1895 de către Thomas Colcott Fox, dar paternitatea denumirii „granulom inelar” îi aparține lui Henry Radcliffe Crocker (1902).

Etiopatogenia GI este încă necunoscută, dar s-au descris asocieri cu diabetul zaharat, tulburări ale metabolismului lipidic, boli maligne, afecțiuni tiroidiene, infecții virale, anumite medicamente, boli maligne sau traumatisme minore. Poate să apară la toate grupele de vârstă, cu o frecvență mai scăzută în copilărie.

GI îmbracă mai multe forme clinice: localizat (75% din cazuri), generalizat/diseminat (2,8-15% din cazuri), subcutanat și perforant. GI forma diseminată (GID) afectează mai frecvent femeile și este de obicei rezistent la tratament. Din punct de vedere clinic, în forma diseminată sunt prezente cel puțin 10 leziuni distribuite în mai multe zone topografice ale corpului. [1-3]

## Bolnavi și metode

Studiul s-a efectuat retrospectiv, pe perioada 2015-2023 și a urmărit toți pacienții cu GID spitalizați în Clinica Dermatologie a SCJUC Craiova. Datele demografice, antecedentele heredo-colaterale, personale patologice și tratamentele administrate au fost obținute din fișele medicale. De asemenea, am notat rezultatele investigațiilor biologice și al consultațiilor interdisciplinare. Biopsia cutanată a fost prelevată de la toți pacienții și a confirmat diagnosticul de GID. Bolnavii au primit tratament topic și sistemic, iar răspunsul terapeutic a fost evaluat la o lună, 3 luni, 6 luni, respectiv 12 luni de la prima internare. Acordul pentru prelucrarea datelor personale și medicale a fost obținut de la toți bolnavii.

## Rezultate

Am identificat 21 de bolnavi cu GID, respectiv 14 femei (66,7%) și 7 bărbați (33,3%), cu vârsta medie de 57,71 ani (39-75 ani), având istoricul bolii între 3 luni și 15 ani.

## Introduction

Granuloma annulare (GA) is a benign chronic inflammatory dermatosis of which clinical and histopathological appearance of palisading granuloma is suggestive of diagnosis. It was first described in 1895 by Thomas Colcott Fox, but the paternity of the name “granuloma annulare” belongs to Henry Radcliffe Crocker (1902). The etiopathogenesis of GA is still unknown, but associations with diabetes mellitus, disorders of lipid metabolism, malignancies, thyroid disorders, viral infections, certain medications, malignancies or minor injuries have been reported. It can occur in all age groups, with a lower frequency in childhood. GA takes several clinical forms: localised (75% of cases), generalised / disseminated (2.8-15% of cases), subcutaneous and perforating. GA disseminated form (GAD) affects women more frequently and is usually resistant to treatment. From a clinical point of view, in the disseminated form there are at least 10 lesions distributed in several topographic areas of the body. [1-3]

## Patients and methods

The study was performed retrospectively, during 2015-2023 and monitored all patients with GAD hospitalised in the Dermatology Clinic of Craiova SCJUC. Demographic data, family medical history, personal pathologies and treatments administered were obtained from medical records. We have also written down the results of biological investigations and interdisciplinary consultations. Skin biopsy was taken from all patients and confirmed the diagnosis of GAD. Patients received topical and systemic treatment, and the therapeutic response was evaluated at one month, 3 months, 6 months, and 12 months respectively after the first hospitalisation. The agreement for the processing of personal and medical data was obtained from all patients.

## Results

We identified 21 patients with GAD, 14 women (66.7%) and 7 men (33.3%) respectively, with a mean age of 57.71 years (39-75 years), with a history of the disease between 3 months and 15 years.

Aspectul clinic (Fig. 1) întâlnit la 19 cazuri a fost de erupție formată din multiple leziuni asimptomatice, arciforme sau ovalare, cu diametrul între 1-5 cm. La marginea leziunilor s-au observat mici papule unite, de consistență fermă, având culoarea pielii sau discret eritematoase. Centrul a fost ușor hiper sau hipopigmentat, fără atrofie. Erupția era distribuită la extremități (membre superioare - 16 cazuri, membre inferioare - 8 cazuri), în regiunea cervicală (2 cazuri) și trunchi (14 cazuri).

O bolnavă a prezentat erupție diseminată formată din numeroase micropapule (diametru  $\leq 0,5$  cm) discret eritematoase. Un alt caz avea erupție formată din plăci inelare diseminate și noduli subcutanați fermi, bine delimitați, mobili pe planul profund, asimptomatici, leziuni clinic specifice *GID* și *GI subcutanat*.

Un pacient în vârstă de 75 de ani a prezentat multiple leziuni cu contur arciform, cu dimensiuni între 0,3–5 cm, margini discret reliefate, eritematoase și centrul palid, diseminate la nivelul membrelor superioare. La nivelul gambelor și feței dorsale a picioarelor prezenta plăci și placarde cu contur policiclic, hiperpigmentat, cu centrul ușor atrofic, gălbui și scuame fine pe suprafață, dispuse simetric (Fig. 2). Aceste leziuni au debutat concomitent la nivelul membrelor superioare și inferioare cu un an anterior spitalizării, iar în timp au crescut numeric și în dimensiuni. Biopsia a evidențiat *GID* (membre

The clinical (Fig.1) appearance found in 19 cases was an eruption consisting of multiple asymptomatic, arciform or oval lesions, with a diameter between 1 and 5 cm. There were observed small united papules at the edge of the lesions, of firm consistency, having the colour of the skin or discreetly erythematous. The centre was slightly hyper or hypopigmented, without atrophy. The rash was spread at the extremities (upper limbs - 16 cases, lower limbs - 8 cases), in the cervical region (2 cases) and trunk (14 cases).

One patient shown a disseminated rash consisting of numerous micropapules (diameter  $\leq 0.5$  cm) discreetly erythematous. Another case had an eruption consisting of disseminated annular plaques and firm, well-defined, mobile, asymptomatic subcutaneous nodules, clinically specific lesions of *GAD* and *subcutaneous granuloma*.

A 75-year-old patient presented multiple lesions with an arciform contour, measuring between 0.3–5 cm, discreetly embossed edges, erythematous and pale centre, disseminated at the level of the upper limbs. At the level of the calves and the dorsal face of the legs, there were plaques and placards with a polycyclic contour, hyperpigmented, with a slightly atrophic centre, yellowish and fine scales on the surface, symmetrically arranged (Fig. 2). These lesions began simultaneously in the upper and lower limbs a year before hospitalization, and over time have



Figura 1. Granulom inelar diseminat-aspect clinic.  
Figure 1. Disseminated annular granuloma clinical aspect.



increased in number and size. Biopsy revealed GAD (upper limbs) and *lipoid necrobiosis* (lower limbs), diseases that simultaneously started 1 year ago. The patient was found in our Clinic with type 2 diabetes and thrombocytopenia.

Patients had the following **associated pathology**: type 2 diabetes mellitus (12 cases), dyslipidaemia (11 cases), overweight and obese (10 cases), hypothyroidism (4 cases), rheumatoid arthritis (1 case), neoplastic disease in 4 patients (carcinoma basal cell carcinoma - 2 cases; breast



Figura 2. Bolnav cu granulom inelar diseminat și necrobioză lipoidică.  
Figure 2. Patient with disseminated granuloma annulare and lipoid necrobiosis.

superioare) și *necrobioză lipoidică* (membre inferioare), boli care au debutat simultan în urmă cu 1 an. Bolnavul a fost depistat în Clinica noastră cu diabet zaharat tip 2 și trombocitopenie.

Pacienții au avut următoarea **patologie asociată**: diabet zaharat tip 2 (12 cazuri), dislipidemie (11 cazuri), supraponderali și obezi (10 cazuri), hipotiroidism (4 cazuri), poliartrită reumatoidă (1 caz), boală neoplazică 4 bolnavi (carcinom bazocelular - 2 cazuri; carcinom mamar -1 caz; carcinom papilar tiroidian – 1 caz). Un alt pacient, în vârstă de 66 ani, caz nou de GID, prezenta HTA gradul III, obezitate gradul I, diabet zaharat tip II și psoriazis vulgar sever în tratament cu adalimumab, timp de 4 ani.

Examenul histopatologic (Fig. 3, 4), efectuat în colorația hematoxilină-eozină, a relevat prezența de granulom cu histiocite dispuse difuz, înconjurând colagenul necrobiotic, localizat în

carcinom -1 caz; thyroid papillary carcinoma - 1 case;). Another 66-year-old patient, a new case of GAD, had grade III hypertension, grade I obesity, type II diabetes mellitus and severe psoriasis vulgaris under treatment with adalimumab for 4 years.

Histopathological examination (Fig. 3, 4), performed in hematoxylin-eosin staining, revealed the presence of granuloma with diffuse histiocytes, surrounding necrobiotic collagen, located in the middle and superficial dermis, inflammatory infiltrate with multinucleate cells in the vicinity of degenerate collagen, periphytic fibrosis infiltrate, lymphocytic infiltrates vascular with occlusion of the vascular lumen.

The treatment initiated in the Clinic consisted of topics with class III corticosteroids (18 cases), the combination of calcipotriol / betamethasone dipropionate (3 cases), calcineurin inhibitors



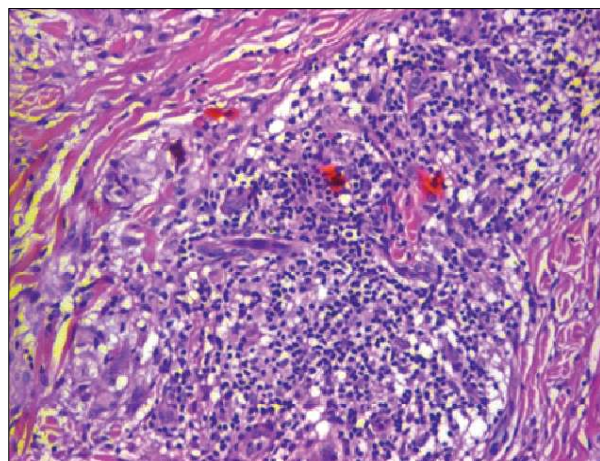


Figura 3. Granulom inelar diseminat-aspect histopatologic (celule multinucleate în infiltratul inflamator, în vecinătatea collagenului degenerat), colorație hematoxilina-eozina, 100x.

Figure 3. Disseminated annular granuloma – histopathological (multinucleated cells in the inflammatory infiltrate, in the vicinity of the degenerated collagen), appearance, hematoxylin-eosin staining 100x.

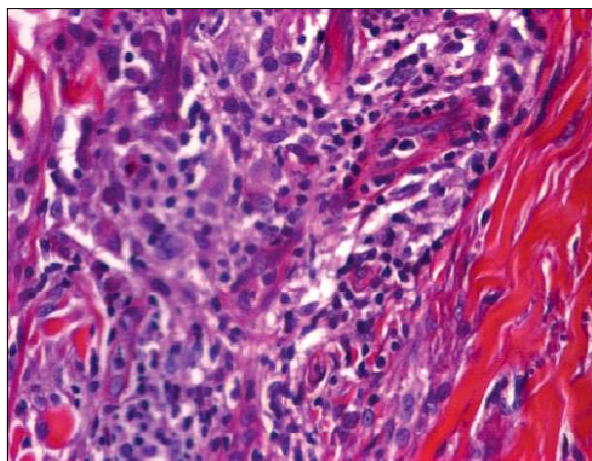


Figura 4. Infiltrat limfocitar perivascular și depozite fibrinoide în peretele vascular cu ocluzia lumenului vascular, colorație hematoxilina-eozina, 200x.

Figure 4. Perivascular lymphocytic infiltrate and fibrinoid deposits in the vascular wall with occlusion of the vascular lumen, hematoxylin-eosin staining, 200x.

dermul mijlociu și superficial, infiltrat inflamator cu celule multinucleate în vecinătatea collagenului degenerat, infiltrat limfocitar dispus perivascular, depozite fibrinoide în peretele vascular cu ocluzia lumenului vascular.

Tratamentul inițiat în Clinică a constat în topice cu corticoizi clasa a III-a (18 cazuri), combinația calcipotriol/betametazonă dipropionat (3 cazuri), inhibitori de calcineurină (tacrolimus 6 cazuri, pimecrolimus 4 cazuri), iar pe cale generală pentoxifilin (21 de cazuri), antihistaminice (21 de cazuri), hidroxiclorochină 400 mg/zi (9 cazuri), corticoterapie sistemică (5 cazuri), sulodexidum (4 cazuri). La 6 bolnavi, alături de tratamentul topic (dermatocorticoizi și inhibitori de calcineurină), am administrat combinația doxiciclină (100 mg/zi), ofloxacină (400 mg/zi) și rifampicină (600 mg/zi), 3 zile consecutive pe lună, timp de 4 luni.

Evoluția după tratament, la finalizarea studiului, a fost favorabilă, cu ameliorarea leziunilor la 15 pacienți (71, 42%) și remisia completă a leziunilor la 6 bolnavi (28,57%). Am observat ameliorări mai evidente la cazurile care au primit dermatocorticoizi, pentoxifilin, hidroxiclorochină și la cazurile cărora le-am administrat combinația cu cele 3 antibiotice, terapie discontinuă.

(tacrolimus 6 cases, pimecrolimus 4 cases), and in general pentoxifylline (21 cases), antihistamines (21 cases), hydroxychloroquine 400 mg / day (9 cases), systemic corticosteroid therapy (5 cases), sulodexidum (4 cases). In 6 patients, along with topical treatment (dermatocorticoids and calcineurin inhibitors), we administered the combination of doxycycline (100 mg / day), ofloxacin (400 mg / day) and rifampicin (600 mg / day), 3 consecutive days per month, for 4 months.

The evolution after treatment, at the end of the study, was favourable, with the improvement of the lesions in 15 patients (71, 42%) and the complete remission of the lesions in 6 patients (28.57%). We observed more obvious improvements in the cases that received dermatocorticoids, pentoxifylline, hydroxychloroquine and in the cases in which we administered the combination with the 3 antibiotics.

## Discussions

GA is a rare chronic inflammatory dermatosis, with an estimated prevalence of 0.1-0.4% of the general population. GAD predominantly affects adults over the age of 40, especially women. HLA-A29 and HLA-BW35 phenotypes

## Discuții

GI este o dermatoză cronică inflamatoare rară, cu o prevalență estimată la 0,1-0,4% din populația generală. GID afectează predominant adulții peste 40 de ani, în special femei. Fenotipurile HLA-A29 și HLA-BW35 au fost raportate ca fiind mai frecvente la acești bolnavi.

GI este clasificat în cadrul afecțiunilor cutanate granulomatoase non-infecțioase, alături de sarcoidoza, necrobioza lipoidică și dermatita granulomatoasă interstițială.

Etiopatogenia GI nu este pe deplin elucidată și cel mai probabil este multifactorială. S-au emis mai multe ipoteze patogenice: microangiopatia sau vasculita imunologică; reacția de hipersensibilitate întârziată mediată de limfocite; degradarea primară a țesutului conjunctiv; defect de migrare a neutrofilelor cu acumularea de neutrofile anormale.

Se presupune că, inițial are loc recunoașterea unui antigen (lipopolizaharide din structura bacteriilor, ADN, celule tumorale, celule apoptotice, proteine intracelulare sau fragmente de matrix extracelular rezultate din injurie tisulară) prin fixarea de receptori specializați Toll-like și NOD-like, apoi eliberarea de citokine proinflamatorii TNF  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , interleukine 1, 6 și chemokine. Macrofagele, limfocitele și celule dendritice sunt recrutate la locul inflamației. Macrofagele sunt principalele celule care formează infiltratul granulomatos, transformându-se în histiocyte epitelioid. În funcție de stimularea specifică, macrofagele exprimă 2 fenotipuri principale, M1 și M2, ambele forme implicate în patogenia GI. Fenotipul M1 produce IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , radicali liberi de oxigen, activează limfocitelor T helper Th 1 și 17. Fenotipul M2 eliberează citokine antiinflamatorii, activează limfocitele Th2, promovează remodelarea tisulară și proliferarea celulară prin sinteza de matrix-metaloproteinaze și factori de creștere. [4,5]

Aspectul histologic este de granulom palisadic sau pattern interstițial la nivelul dermului sau hipodermului, format dintr-o zonă centrală de degenerescență și/sau necrobioză a collagenului, înconjurat de un infiltrat format din histiocyte epitelioid și celule gigante. Perivascular este prezent infiltrat inflamator constituit din limfocite T și macrofage. Prezența

have been reported to be more common in these patients.

GA is classified as a non-infectious granulomatous skin disease, along with sarcoidosis, lipoid necrobiosis, and interstitial granulomatous dermatitis. The etiopathogenesis of GA is not fully elucidated and is most likely multifactorial. Several pathogenic hypotheses have been issued: microangiopathy or immunological vasculitis; delayed lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction; primary connective tissue degradation; neutrophil migration defect with accumulation of abnormal neutrophils. It is thought that an unknown antigen (bacterial lipopolysaccharides, DNA, tumor cells, apoptotic cells, intracellular proteins or extracellular matrix fragments resulting from tissue injury) is initially recognized by fixing specialized Toll-like and NOD-like receptors, then release of proinflammatory cytokines TNF  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ , interleukins 1, 6 and chemokines. Macrophages, lymphocytes and dendritic cells are recruited at the site of inflammation. Macrophages are the main cells that form the granulomatous infiltrate, turning into epithelioid histiocytes. Depending on the specific stimulation, macrophages express 2 main phenotypes, M1 and M2, both forms involved in GI pathogenesis. M1 phenotype produces IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , oxygen free radicals, activates Th 1 and 17 helper T lymphocytes. The M2 phenotype releases anti-inflammatory cytokines, activates Th2 lymphocytes, promotes tissue remodeling and cell proliferation through the synthesis of matrix metalloproteinases and growth factors. [4,5]

The histological appearance is that of a palisading granuloma or interstitial pattern in the dermis or hypodermis, consisting of a central area of degeneration and / or necrobiosis of collagen, surrounded by an infiltrate consisting of epithelioid histiocytes and giant cells. At the perivascular level there is present an inflammatory infiltrate consisting of T lymphocytes and macrophages. The presence of mucin deposits differentiates GA from lipoid necrobiosis and sarcoidosis. Eosinophil or plasma cells are inconstantly observed in infiltrates and vasculitis of small vessels. [6]

Unlike GA localised form, often spontaneously resolving, GAD has a long clinical evolution, being usually resistant to regular

depozitelor de mucină diferențiază GI de necrobioza lipoidică și sarcoidoza. Inconstant se observă eozinofile sau celule plasmatică în infiltrate și vasculita de vase mici. [6]

Spre deosebire de GI forma localizată, frecvent spontan rezolutivă, GID prezintă o evoluție clinică îndelungată, fiind de regulă rezistent la tratamentele obișnuite. În studiul nostru, 5 bolnavi au avut o evoluție a bolii cuprinsă între 5 și 15 ani.

Deși există controverse privind relația GID cu bolile asociate, se acceptă că GID și GI perforant se asociază semnificativ cu diabetul zaharat (60-75% din cazuri), întâlnit de noi la 12 din cele 21 de cazuri (57,14 %). Alte asocieri frecvente sunt dislipidemiile (prezentă la 52,38% din cazurile noastre), afecțiuni tiroidiene (19% din pacienții noștri) sau boli maligne (adenocarcinom pulmonar, carcinom mamar, neoplasm ovarian, micozis fungoid, limfom Hodgkin, leucemia limfatică cronică). În literatura de specialitate s-au raportat cazuri de GID apărute după vaccinare împotriva hepatitei B, tuberculozei sau tetanosului. De asemenea, la unele cazuri factorii declanșatori au fost infecții virale (HIV, Epstein-Barr, virusurile hepatitei B și C, virusul varicelo-zosterian), înțepături de insecte, tatuaje, traumatisme sau expunerea la soare. Au fost raportate și cazuri induse de medicamente, cum ar fi: allopurinol, diclofenac, chinidină, calcitonină, inhibitorii enzimei de conversie a angio-tensinei, blocante de calciu (amlodipina), anti TNF- $\alpha$ , topiramate, tofacitinib, secukinumab. Intervalul de apariție a granulomului inelar după administrarea medicamentelor incriminate este între cinci zile și nouă ani. [7-9]

Asocierea concomitentă a GI cu necrobioza lipoidică (NL) este rară și poate sugera un mecanism patogenetic comun. În literatura de specialitate au fost descrise doar 12 asemenea cazuri (10F, 2 M, 4 cazuri fiind pediatrice). Dintre aceștia, au fost pre-diabetici sau au avut diabet, asemenea cazului nostru, 8 pacienți (66%). [10] Clinic, NL se manifestă prin plăci ovalare sau placarde policiclice de culoare gălbuie, telangiectazice, având centrul atrofic și periferia reliefată. Localizarea de elecție este pretibială, de obicei bilateral, mai rar sunt afectate mâinile, antebrățele, fața și scalpul. Histopatologic, aspectul NL este de granulom palisadic ase-

treatments. In our study, 5 patients had an evolution of the disease between 5 and 15 years.

Although there are controversies regarding the relationship of GAD with associated diseases, it is accepted that GAD and perforating GA are significantly associated with diabetes mellitus (60-75% of cases), found by us in 12 of the 21 cases (57,14 %). Other common associations are dyslipidaemia (present in 52.38% of our cases), thyroid disease (19% of our patients) or malignancies (lung adenocarcinoma, breast cancer, ovarian neoplasm, fungal mycosis, Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia). Cases of GAD after vaccination against hepatitis B, tuberculosis or tetanus have been reported in the literature. Also, in some cases, the triggers were viral infections (HIV, Epstein-Barr, hepatitis B and C viruses, varicella-zoster virus), insect bites, tattoos, trauma or sun exposure. Drug-induced cases have also been reported, such as: allopurinol, diclofenac, quinidine, calcitonin, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers (amlodipine), anti TNF- $\alpha$ , topiramate, tofacitinib, secukinumab. The interval of occurrence of the annular granuloma after the administration of the incriminated drugs is between five days and nine years. [7-9]

The concomitant association of GA with necrobiosis lipoidica (NL) is rare and may suggest a common pathogenic mechanism. We described 12 such cases in the literature (10F, 2 M, 4 cases being pediatric). Of these, 8 patients (66%) were pre-diabetic or had diabetes, as in our case. [10] Clinically, NL is manifested by oval plates or yellowish polycyclic plaques, telangiectatic, with atrophic centre and embossed periphery. The location of choice is pretibial, usually bilateral, less often are affected hands, forearms, face and scalp. Histopathologically, the appearance of NL is of palisading granuloma like GA, inflammatory infiltrate consisting of Th lymphocytes, histiocytes, plasma cells and eosinophils. Additionally, there is atrophy of the epidermis, granulomatous vasculitis, extracellular lipid deposits and reduction of the number of intra-dermal nerves, distinctive elements compared to a GI. NL lesions can heal spontaneously or have a chronic, persistent evolution, with the appearance of painful ulcers in 1/3 of cases.

menea GI, infiltrat inflamator format din limfocite Th, histiocite, plasmocite și eozinofile. Adicional se observă atrofia epidermului, vasculită granulomatoasă, depuneri extracelulare de lipide și reducerea numărului de nervi intradermici, elemente distinctive față de un GI. Leziunile de NL se pot vindeca spontan sau au o evoluție cronică, trenantă, cu apariția ulcerărilor dureroase în 1/3 din cazuri.

În literatura de specialitate sunt descrise diverse tratamente aplicate GID, bazate pe cazuri izolate, mici studii clinice sau retrospective, cu rezultate variabile. Topic se administrează dermatocorticoizi cu potență mare și superpotenți, calcipotriol, tacrolimus sau pimecrolimus. Terapia locală este de obicei inefficientă și necesită asociere sistemică.

PUVA-terapia și terapia fotodinamică sunt utilizate frecvent în tratamentul GID. Terapia cu ultraviolete banda îngustă (NB-UVB) a fost utilizată de către Muylaert *et al.* pentru a trata o pacientă cu diabet zaharat, hipotiroidism, dislipidemie și GID rezistent la tratamente topice și sistemice. După 48 de sedințe și o doză cumulativă de 13,440J/cm<sup>2</sup> s-a observat remisia totală a leziunilor. Pavlovsky *et al.* au administrat NB-UVB unui număr de 13 pacienți cu GID. Tratamentul a fost bine tolerat, iar 54% dintre pacienți au avut rezoluție totală sau parțială a leziunilor. Rezultate bune ocazionale au fost după crioterapie, electrocauterizare punctată a marginilor leziunilor sau laser terapie. [11,12]

Pe cale sistemică se pot utiliza prednisonul, antimalaricele de sinteză (hidroxiclorochină, clorochină), esterii acidului fumaric, dapsona, niacinamida, ciclosporina, methotrexatul, pentoxifilina, clorambucilul, retinoizii, antibiotice, terapie biologică etc.

Prednisonul în cure scurte oferă rezultate bune, dar recidivele sunt frecvente la întrerupere, iar riscul de corticodependență și contraindicațiile îi limitează utilizarea.

Antimalaricele de sinteză au efect antiinflamator printr-un mecanism complex de inhibare a semnalizării intercelulare via receptorii Toll-like. Este inhibată producerea de interleukine IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, interferon  $\alpha$  și  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , de asemenea scade recrutarea și proliferarea limfocitelor CD4+Th1 și a macrofagelor. Efectul terapeutic este evident după 4-6 săptămâni.

Various GAD treatments are described in the specialised literature, based on isolated cases, small clinical or retrospective studies, with variable results. Typically there are administered dermatocorticoids with high potency and superpotent, calcipotriol, tacrolimus or pimecrolimus. Local therapy is usually ineffective and requires systemic association.

PUVA-therapy and photodynamic therapy are frequently used in the treatment of GAD. Narrowband ultraviolet (NB-UVB) therapy has been used by Muylaert *et al.* to treat a patient with sugar diabetes, hypothyroidism, dyslipidaemia, and GAD resistant to topical and systemic treatments. After 48 sessions and a cumulative dose of 13.440J / cm<sup>2</sup>, total remission of lesions was observed. Pavlovsky *et al.* administered NB-UVB to 13 patients with GAD. Treatment was well tolerated and 54% of patients had total or partial resolution of lesions. Occasional good results were after cryotherapy, electrocautery puncture of the edges of the lesions or laser therapy. [11,12]

Prednisone, synthetic antimalarials (hydroxychloroquine, chloroquine), fumaric acid esters, dapsone, niacinamide, cyclosporine, methotrexate, pentoxifylline, chlorambucil, retinoids, antibiotics, biological therapy, etc. can be used systemically. Prednisone in short cures provides good results, but recurrences are common at discontinuation, and the risk of corticosteroid dependence and contraindications limits its use. Synthetic antimalarials have an anti-inflammatory effect through a complex mechanism of inhibition of intercellular signalling via Toll-like receptors. It is inhibited the production of interleukins IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, interferon  $\alpha$  and  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , also decreases the recruitment and proliferation of CD4 + Th1 lymphocytes and macrophages. The therapeutic effect is obvious after 4-6 weeks and is maximum at 3-6 months, with a dose of 200-400 mg daily for hydroxychloroquine or 250 mg / day 3-5 days / week for chloroquine. In addition, they lower blood sugar and glycated haemoglobin in diabetic patients, correct dyslipidaemia, have antithrombotic and anti-infective effect. [13,14]

Anti-TNF alpha agents were used *off the label* in the case of recalcitrant GAD. Chen *et al.* counted 16 cases treated with adalimumab, the



mâni și este maxim la 3-6 luni, cu o doză de 200-400 mg zilnic pentru hidroxiclorochină sau 250 mg/zi, 3-5 zile/săptămână pentru clorochină. În plus, scad nivelul glicemiei și al hemoglobinei glicate la pacienții diabetici, corectează dislipidemia, au efect antitrombotic și antiinfecțios. [13,14]

Agenții anti-TNF alpha au fost utilizați *off the label* în cazul GID recalcitrant. Chen *et al.* au numărat 16 cazuri tratate cu adalimumab, rata de succes fiind de 87,5% și 3 cazuri tratate cu infliximab, remisiunea fiind de 100%. Adalimumab și infliximab sunt anticorpi monoclonali recombinanți IgG1 care inactivează ambele forme ale TNF alpha, solubilă și transmembranară. Aceste rezultate indică un rol important al TNF alpha în patogenia GID. În mod paradoxal, GID a debutat la pacienți cu artrita reumatoidă sau psoriazis vulgar sever în tratament cu medicație anti-TNF alpha. Voulgari *et al.* au raportat 9 cazuri de GID dintr-un grup de 199 pacienți cu artrita reumatoidă, iar Clark *et al.* și Bonomo *et al.* au raportat fiecare câte un caz de GID asociat terapiei cu secukinumab. [15-18] Un mecanism posibil al acestei reacții ar fi prin inducerea unor autoantigene, inhibarea limfocitelor T reglatoare și activarea limfocitelor T helper. Reacția paradoxală la adalimumab este probabilă la pacientul nostru, având în vedere că diabetul zaharat este controlat terapeutic. I-am administrat topic tacrolimus 0,1%, iar pe cale sistemică combinația cu cele trei antibiotice. Deși a continuat tratamentul cu adalimumab pentru psoriazis, evoluția GID a fost favorabilă.

Plecând de la anumite studii, unde se afirmă că infecțiile pot reprezenta factori etiologici ai granulomului inelar, antibioticele au fost utilizate în tratarea unor cazuri de GID refractare. Dapsone și doxiciclina au fost utilizate în monoterapie, cu rezultate favorabile la o parte din cazuri. Marcus și colab. au utilizat, pe un lot de 6 bolnavi, asocierea rifampicină 600 mg, ofloxacină 400 mg și clorhidrat de minociclină 100 mg o zi din lună, timp de 3 luni. La 3-5 luni după inițierea tratamentului, plăcile au dispărut complet. Aceeași schemă de tratament a fost eficientă și în alte studii clinice. Noi am administrat la 6 pacienți Rifampicină 600 mg/zi, Ofloxacină 400 mg/zi și Doxiciclină 100 mg/zi 3 zile pe lună, timp de 4 luni. Tratamentul a fost bine tolerat iar

success rate being 87.5% and 3 cases treated with infliximab, the remission being 100%. Adalimumab and infliximab are recombinant IgG1 monoclonal antibodies that inactivate both soluble and transmembrane alpha TNF forms. These results indicate an important role of alpha TNF in the pathogenesis of GAD. Paradoxically, GAD started in patients with rheumatoid arthritis or severe vulgaris psoriasis in treatment with anti-TNF alpha medication. Voulgari *et al.* reported 9 cases of GAD in a group of 199 patients with rheumatoid arthritis, and Clark *et al.* and Bonomo *et al.* each reported a case of GID associated with secukinumab therapy. [15-18] A possible mechanism for this reaction would be by inducing autoantigens, inhibiting regulatory T lymphocytes, and activating helper T lymphocytes. The paradoxical reaction to adalimumab is likely in our patient, given that diabetes mellitus is therapeutically controlled. I administered tacrolimus 0.1% topically, and systemically the combination with the three antibiotics. Although adalimumab treatment for psoriasis was continued, the evolution of GAD was favourable.

Based on certain studies, which state that infections may be etiological factors for granuloma annulare, antibiotics have been used to treat cases of refractory GAD. Dapsone and doxycycline were used alone, with favourable results in some cases. Marcus *et al.* used, in a group of 6 patients, the combination of rifampicin 600 mg, ofloxacin 400 mg and minocycline hydrochloride 100 mg once a month for 3 months. At 3-5 months after starting treatment, the plaques disappeared completely. The same treatment regimen was effective in other clinical trials. We administered to 6 patients Rifampicin 600 mg / daily, Ofloxacin 400 mg / daily and Doxycycline 100 mg / daily 3 days a month, for 4 months. The treatment was well tolerated and the skin lesions recovered completely. In addition to the antibacterial effect, these molecules have immunomodulatory and anti-inflammatory properties. Rifampicin influences the secretion of proinflammatory cytokines by monocytes. In vitro, the inhibitory action of cyclin on the proliferation of T lymphocytes, the formation of granuloma, the release of matrix metalloproteinases and on the activation of macrophages has been shown. [19-21]

leziunile cutanate s-au remis complet. Pe lângă efectul antibacterian, aceste molecule au proprietăți imunomodulatorii și antiinflamatorii. Rifampicina influențează secreția citokinelor proinflamatorii de către monocite. In vitro s-a dovedit acțiunea inhibitoare a ciclinelor pe proliferarea limfocitelor T, formarea de granulom, eliberarea de matrixmetaloproteinaze și pe activarea macrofagelor [19-21].

## Concluzii

Se confirmă faptul că GID predomină la femei și la persoanele trecute de 40 ani, erupția fiind distribuită preponderent pe membrele superioare și trunchi.

GID se asociază frecvent cu diabetul zaharat și dislipidemii, ceea ce incită la investigarea în această direcție a bolnavilor.

Managementul terapeutic al GID este dificil. Patologia asociată și gradul de extindere a leziunilor pot limita anumite opțiuni terapeutice. De asemenea, nu există un ghid terapeutic și criterii stabilite pentru a alege tratamentul optim. Tripla terapie cu antibiotice reprezintă o metodă eficientă, accesibilă și bine tolerată de către pacienți.

Sunt necesare noi cercetări pentru stabilirea conduitei terapeutice la bolnavii cu GID.

## Conclusions

It is confirmed that GAD predominates in women and people over 40 years, the rash being distributed mainly on the upper limbs and trunk. GAD is frequently associated with diabetes mellitus and dyslipidaemia, which encourages the investigation of patients in this direction. Therapeutic management of GAD is difficult. The associated pathology and the extent of the lesions may limit certain therapeutic options. There is also no established therapeutic guide and criteria for choosing the optimal treatment. Triple antibiotic therapy is an effective, affordable and well-tolerated method by patients. New research is needed to establish therapeutic protocol in patients with GAD.

## Bibliografie / Bibliography

1. Thornsberry, L.A., English, J.C., 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol* 2015; 14: 279–290.
2. Asai, J. (2017) What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol* 44(3):297–303.
3. Piette, E.W., Rosenbach, M. (2016) Granuloma annulare: clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol* 75(3):457–465.
4. Imadojemu, S., Rosenbach, M. Advances in Inflammatory Granulomatous Skin Diseases *Dermatol Clin.* 2019 Jan;37(1):49-64.
5. Terziroli Beretta-Piccoli, B., Mainetti, C., Marie-Astrid Peeters, Ma., Laffitte, E. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2018 Feb;54(1):131-146.
6. Stefanaki, K., Tsivitanidou-Kakourou, T., Stefanaki, C., Valari, M., Argyrakos, T., Konstantinidou, C.V., Karentzou, O., Katsambas, A. Histological and immunohistochemical study of granuloma annulare and subcutaneous granuloma annulare in children *J Cutan Pathol.* 2007 May;34(5):392-6.
7. Keimig, E.L. (2015) Granuloma annulare. *Dermatol Clin* 33:315–29.
8. Alirezai, P., Farshchian, M. Granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus, thyroid disorders and tuberculin skin test. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2017;10 141–145.
9. Pătrașcu, V. Boli Dermatologice și Infecții Sexuale Transmisibile. Ediția a V-a, Editura Sitech Craiova, 2020:745-746.
10. Rupley, K. A., Riahi, R. R., Hooper, D. O. (2015). Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica with sequential occurrence in a patient: report and review of literature. *Dermatology practical & conceptual*, 5(1), 29–34.
11. Muylaert, B.P.B., Almada, R., Vasconcelos, R.C.F. Granuloma annulare treated with narrowband UVB phototherapy. *An Bras Dermatol.* 2017;92(5 Suppl 1):82–84.

12. Pavlovsky, M., Samuelov, L., Sprecher, E., Matz, H. NB-UVB phototherapy for generalized granuloma annulare. *Dermatol Ther.* 2016 May;29(3):152-4.
13. Wang, J., Khachemoune, A. GRANULOMA ANNULARE: A Focused Review of Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol* (2018) 19:333–344.
14. Lukacs, J., Schliemann, S., Elsner, P. Treatment of generalized granuloma annulare – a systematic review. *JEADV* 2015, 29, 1467–1480.
15. Ratnarathorn, M., Raychaudhuri, S.P., Naguwa, S. Disseminated granuloma annulare: a cutaneous adverse effect of anti-tnf agents. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):752–754. doi:10.4103/0019-5.
16. Clark. M.L., Tobin, C.A., Sutton, A., Missall, T.A. Granuloma annulare in the setting of secukinumab. *Case Rep Dermatol Med* 2018:5175319.
17. Torres, T., Pinto Almeida, T., Alves, R., Sanches, M., Selores, M. Treatment of recalcitrant generalized granuloma annulare with adalimumab. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 1466–1468.
18. Voulgari, P.V., Markatseli, T.E., Exarchou, S.A., Zioga, A., Drosos, A.A. (2008) Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 67:567–570.
19. Marcus, D.V., Mahmoud, B.H., Hamzavi, I.H. Granuloma annulare treated with rifampin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *ArchDermatol* 2009; 145: 787–789.
20. Garg, S., Baveja, S. Generalized granuloma annulare treated with monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 197–199.
21. Pradhan, S., Madke, B., Kabra, P., Singh, A. Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Antibiotics and Their Use in Dermatology. *Indian J Dermatol.* 2016 Sep-Oct;61(5):469-81.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Virgil Pătrașcu  
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova  
E-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address: Virgil Pătrașcu  
Department of Dermatology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova  
E-mail: vm.patrascu@gmail.com