

# Ziarniniak obrączkowy uogólniony, postać perforująca w bliznie u chorej na cukrzycę typu 2

## Generalized granuloma annulare, perforating type in a scar in a patient with diabetes mellitus type 2

Judyta Maciejowska<sup>1</sup>, Katarzyna Pasternak<sup>2</sup>, Małgorzata Leśniak<sup>2</sup>, Andrzej Jaworek<sup>1</sup>, Grzegorz Dyduch<sup>3</sup>, Anna Wojas-Pelc<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe Dermatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Opiekun: dr n. med. Andrzej Jaworek

<sup>3</sup>Katedra Patomorfologii, Zakład Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: dr hab. n. med. Dariusz Adamek

Przeł Dermatol 2013, 100, 315–320

### SŁOWA KLUCZOWE:

ziarniniak obrączkowy,  
cukrzyca.

### KEY WORDS:

granuloma annulare, diabetes.

### ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med.

Anna Wojas-Pelc

Katedra i Klinika Dermatologii

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

ul. Skawińska 8

31-066 Kraków

tel: +48 12 430 52 66, wew. 7400

e-mail:

anna.wojas-pelc@uj.edu.pl

### STRESZCZENIE

**Wprowadzenie.** Ziarniniak obrączkowy jest przewlekłą, łagodną chorobą zapalną skóry o wciąż nieznaną etiopatogenezę. Nadal dyskusyjny jest związek choroby z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2. W bazie danych PubMed z ostatnich pięciu lat znajduje się opis jednego przypadku chorej z rozpoznaniem postaci perforującej ziarniniaka obrączkowego oraz dwóch przypadków współwystępowania cukrzycy i ziarniniaka obrączkowego.

**Cel pracy.** Opis przypadku współwystępowania postaci perforującej ziarniniaka obrączkowego uogólnionego w bliznie po operacji pęcherzyka żółciowego oraz cukrzycy typu 2.

**Opis przypadku.** Chora 63-letnia, z 3-letnim wywiadem dotyczącym obecności zmian skórnych i cukrzycą typu 2 została przyjęta na oddział dermatologiczny w celu leczenia i szczegółowej diagnostyki. Na skórze stwierdzono rozsiane, monetarne ogniska rumieniowo-naciekowe o układzie obrączkowym. W bliznie po operacji usunięcia pęcherzyka żółciowego obecne były zmiany rumieniowo-naciekowe z drobnymi owrzodzeniami i zanikiem. Zmiany o podobnej morfologii z licznymi punktowymi ubytkami naskórka pokrytymi strupem stwierdzono w bliznie po dreniu. Rozpoznanie potwierdzono w badaniu histopatologicznym, a następnie zintensyfikowano leczenie diabetologiczne w celu wyrównania nieuregulowanej cukrzycy. W przebiegu zastosowanej terapii stwierdzono unormowanie stężenia glukozy we krwi oraz częściową remisję zmian skórnych.

**Wnioski.** Szczegółowe badania w kierunku cukrzycy powinny być obligatoryjnym elementem diagnostyki u pacjentów z rozpoznaniem ziarniniakiem obrączkowym.

### ABSTRACT

**Introduction.** Granuloma annulare is a chronic, benign, inflammatory skin disorder of an unknown etiology. The relationship between granuloma annulare and both types of diabetes mellitus is still controversial. In the

PubMed database from the last 5 years there is one case report of a patient with diagnosed perforating type of granuloma annulare and 2 cases of coexistence of granuloma annulare and diabetes.

**Objective.** Presentation of coexistence of perforating generalized granuloma annulare in the scar after cholecystectomy and diabetes mellitus type 2.

**Case report.** A 63-year-old patient with a 3-year history of skin lesions and diabetes mellitus type 2 was admitted for detailed diagnostics and treatment. Dermatologic examination revealed disseminated polycyclic erythematous, infiltrative plaques arranged in an annular fashion. In the scar after cholecystectomy there were erythematous, infiltrative lesions with some sores. Similar lesions with numerous spot erosions covered by scab were found in the scar from a drain. The diagnosis was confirmed by histopathological examination. Intensive antidiabetic treatment has been introduced in order to normalize glucose level. In the course of applied therapy the normalization of blood glucose level and the partial remission of skin lesions have been observed.

**Conclusions.** Detailed diagnostic tests to detect diabetes should be a mandatory element of medical procedures in every patient with recognized granuloma annulare.

---

## WPROWADZENIE

Ziarniniak obrączkowy (*granuloma annulare* – GA) jest przewlekłą, łagodną chorobą zapalną skóry. Może dotyczyć osób w różnym wieku, częściej kobiet [1, 2]. Zmiany skórne zwykle pojawiają się na rękach, stopach i tułowi, ale mogą występować w każdej okolicy ciała. W około 70% przypadków są asymptomatyczne, czasami może im towarzyszyć świąd lub uczucie pieczenia [3]. W zależności od rozległości i morfologii zmian wyróżnia się kilka postaci GA: ograniczoną, uogólnioną, podskórną i perforującą [4, 5]. Najczęściej występującymi odmianami GA są typ zlokalizowany, zazwyczaj samoograniczający się i ustępujący do około 2 lat, oraz uogólniony, w którego przebiegu zmiany utrzymują się dłużej i same nie ustępują. Postać perforująca (wrzodziejąca) dotyka około 5% chorych [6]. W bazie danych PubMed z ostatnich 5 lat znajduje się opis jednego przypadku chorej z rozpoznaniem postaci perforującej GA oraz dwóch przypadków współwystępowania cukrzycy i GA. W postaci perforującej zmiany mogą mieć charakter zarówno ograniczony, jak i uogólniony. Dane wskazują, że 17–30% osób z tą odmianą GA może chorować także na cukrzycę [6, 7].

Etiopatogeneza GA jest wciąż nieznana. Możliwymi przyczynami pojawienia się zmian są miejscowe urazy, infekcje wirusowe i bakteryjne, szczepienia, ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe, choroby immunologiczne i nowotworowe. Ziarniniak obrączkowy może być także wynikiem reakcji nadwrażliwości typu IV. Kontrowersyjny jest związek GA

z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2 [8–10]. Zależność między występowaniem GA a chorobami systemowymi jest rozpatrywana nie tylko pod kątem współwystępowania cukrzycy. Zwraca się również uwagę na powiązanie GA z innymi chorobami o podłożu immunologicznym, zwłaszcza z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy [10]. Szczególne znaczenie ma potencjalny związek GA z występowaniem nowotworów złośliwych. Niektórzy autorzy sugerują, że GA może być postrzegany jako paraneoplastyczna reakcja ziarniniakowa w odpowiedzi na rozwój chłoniaków (> 50% przypadków) – choroby Hodgkina, chłoniaków pierwotnie skórnych (ziarniniakowa postać *mycosis fungoides*), a także przewlekłej białaczki szpikowej, rzadziej nowotworów litych [10–12].

---

## CEL PRACY

Celem pracy jest opis przypadku współwystępowania postaci perforującej uogólnionego GA w bliznie pooperacyjnej i cukrzycy typu 2 u 63-letniej pacjentki hospitalizowanej w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie.

---

## OPIS PRZYPADKU

Chora z 3-letnim wywiadem dotyczącym obecności zmian skórnych i cukrzycy typu 2 została przyjęta do Kliniki w celu leczenia i szczegółowej diagnostyki. Przy przyjęciu na oddział w badaniu fizykalnym na



**Rycina 1.** Zmiany rumieniowo-naciekowe w bliznie po cholecystektomii oraz w bliznie po drenie

**Figure 1.** Erythematous-infiltrative lesions in the scar from cholecystectomy and in the scar from a drain



**Rycina 2.** Zmiana rumieniowo-naciekowa w bliznie po drenie z punktowymi ubytkami oraz przezroczystą wydzieliną zasychającą w strupy

**Figure 2.** Erythematous-infiltrative lesion in the drain scar with spot erosions and transparent discharge drying out into scabs



**Rycina 3.** Ogniska rumieniowe w przebiegu ziarniaka obrączkowego

**Figure 3.** Erythematous lesions in the course of granuloma annulare

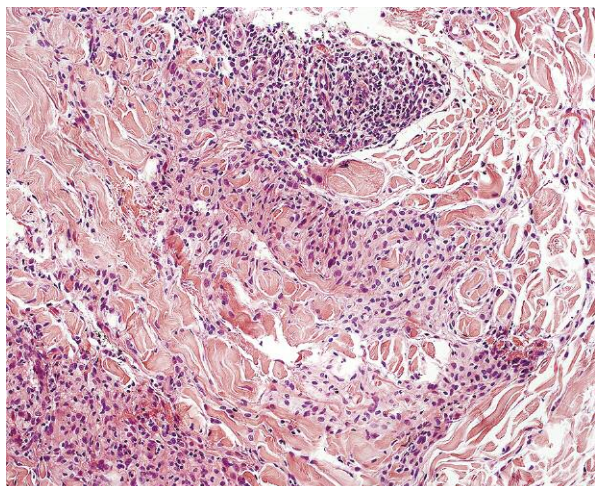


**Rycina 4.** Dobrze odgraniczona od skóry zdrowej blaszka rumieniowa z niewielkim uniesieniem brzegu

**Figure 4.** Erythematous plaque with slightly elevated edge, well demarcated from the normal skin

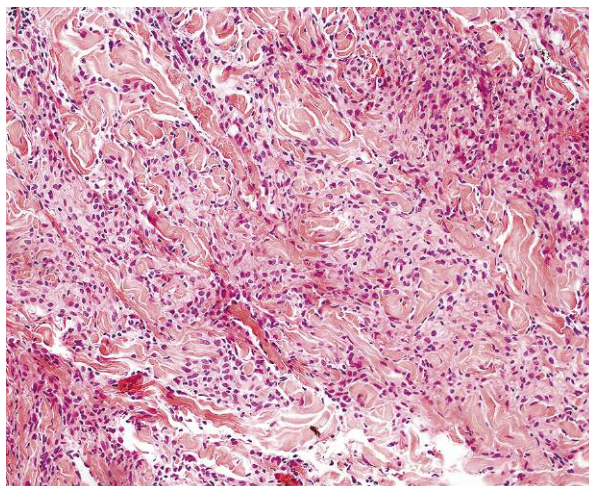
skórze brzucha po prawej stronie, w około 15-centymetrowej bliznie po operacji pęcherzyka żółciowego stwierdzono zmiany rumieniowo-naciekowe z drobnymi owrzodzeniami i zanikiem oraz wyraźne pozaciągania na całej długości blizny. W tej samej lokalizacji w bliznie po drenie obserwowano okrągłe ognisko o podobnej morfologii z licznymi punktowymi ubytkami pokrytymi strupem (ryc. 1., 2.). Na skórze okolicy lędźwiowej po prawej stronie obecne było rozlane ognisko rumieniowe, bez cech złuszczenia i nacieku zapalnego. Na skórze okolicy lewego dołu pachowego, na udzie i podudziu lewym oraz podudziu prawym obserwowano rozlane rumieniowe grudki (ryc. 3., 4.), a na skórze brzucha i okolicy obręczy biodrowej liczne rozstępy. Tkanka podskórna była nadmiernie rozwinięta. Zmiany skórne pojawiły się w 2009 roku jako rumieniowa grudka na skórze w okolicy lewego dołu pachowego. Po kilku tygodniach nastąpił wysiew podobnych morfologicznie zmian na skórze brzucha i pleców w okolicy lędźwiowej. Do stopniowego

powiększania się zmian doszło po około 1,5 roku. Pacjentka zgłosiła się do dermatologa, który zlecił maść z dipropionianem betametazonu, a następnie 5-miesięczną krioterapię zmian raz w tygodniu przy użyciu podtlenku azotu. Leczenie nie przyniosło oczekiwanej poprawy. Pacjentka leczy się na cukrzycę typu 2 od 2009 roku, w wywiadzie dodatkowo stwierdzono nadciśnienie tętnicze oraz wole guzkowe tarczycy. W wynikach badań laboratoryjnych przy przyjęciu stwierdzono zwiększone stężenie glukozy na czczo



**Rycina 5.** Nieregularny obszar nekrobiozy kolagenu otoczony przez nacieki z histiocyty i limfocytów

**Figure 5.** Irregular foci of collagen necrobiosis surrounded by histiocytes and less numerous lymphocytes



**Rycina 6.** Obszar nekrobiozy kolagenu otoczony przez histiocyty tworzące niekompletną palisadę

**Figure 6.** Collagen necrobiosis encircled by incomplete palisade of histiocytes

[(13,5 mmol/l (3,6–5,8)], hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) [9,5% (4,3–5,9)], zaburzenia lipidowe [LDL 4,62 mmol/l (< 3,32), TG 4,0 mmol/l (0,3–2,26)] oraz podwyższone wartości prób wątrobowych [GGTP 160 U/l (12–46), LDH 582 U/l (313–618)]. Poza tym obserwowano zmniejszone stężenie białka całkowitego [59 g/l (66,0–87,0)] oraz drobne odchylenia od normy w elektroforezie białek. W badaniu moczu stężenie glukozy wynosiło 2,2 g/dl. Stwierdzono także nieprawidłowości w profilu dobowym glukozy. Oznaczono markery nowotworowe, wykonano test QuantiFERON i próbę RT-23 – wyniki tych badań były ujemne.

W trakcie hospitalizacji pobrano dwa wycinki ze zmian na brzuchu oraz z okolicy pachowej lewej do badania histopatologicznego. Obraz odpowiadał tzw. *palisaded neutrophilic granulomatous dermatosis* (wariant GA) (ryc. 5 i 6). Pacjentka była konsultowana przez diabetologa w celu leczenia nieuregulowanej cukrzycy. Wypisano ją do domu po modyfikacji leczenia diabetologicznego – akarbozę zastąpiono metforminą, a poranną dawkę insuliny zwiększono do 40 jednostek. W leczeniu miejscowym zmian skórnych zalecono maść z klobetazolem stosowaną raz dziennie przez 14 dni oraz maść moczniową z hydrokortyzonem stosowaną raz dziennie.

Pacjentka była ponownie konsultowana dermatologicznie po 2 miesiącach. Stwierdzono unormowanie profilu i stężenia glukozy we krwi, niewielkie spłaszczenie zmian skórnych oraz brak świeżych wykwitów.

## OMÓWIENIE

Zmiany skórne często stanowią manifestację chorób systemowych [9]. Przedstawiony przypadek wskazuje, że GA może się pojawić w przebiegu źle kontrolowanej cukrzycy. Badania nad związkami tych dwóch

chorób są prowadzone od 1963 roku, a ich wyniki okazują się bardzo różne, jednak w wielu z doniesień rozpoznanie GA nie zostało potwierdzone histopatologicznie. Niektórzy autorzy zaprzeczają istnieniu jakichkolwiek statystycznie istotnych związków między GA a cukrzycą typu 1 i 2, inni podają natomiast różnie częste (4–10%) współwystępowanie obu schorzeń [8, 13–16]. W Indianapolis przebadano 126 pacjentów z GA. U żadnego z nich nie stwierdzono cukrzycy typu 1, a 11 (9%) chorowało na cukrzycę typu 2. Autorzy włoscy, badając 61 pacjentów z GA, potwierdzili jego współwystępowanie z cukrzycą typu 1 u 8 (13%) pacjentów, a brytyjscy w grupie 549 pacjentów tylko u 16 (3%) [13]. Studer i wsp. wykazali, że 10 spośród 84 dorosłych pacjentów, tj. 12%, z GA (zlokalizowanym lub uogólnionym) chorowało na cukrzycę w porównaniu z 5% chorujących na cukrzycę w populacji ogólnej [17].

U pacjentów z cukrzycą następują zmiany w naczyniach krwionośnych. Opisuje się remodeling naczyń, który wiąże się głównie z zaburzeniami ich mięśniówki, a także z zaburzeniami lipidowymi. Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się przerost błony środkowej tętnic bez zmian wielkości światła naczyń. Dodatkowo rozpoznano zaburzenia w autoregulacji przepływu krwi [18]. Także u chorych na GA rozpoznano zmiany w obrębie naczyń krwionośnych. Izraelscy badacze na podstawie 10 biopsji odpowiadających GA stwierdzili przerost i proliferację komórek śródbłonna oraz zwężenie światła naczyń. W jednej z biopsji w ścianie małego naczynia znajdującego się w obrębie nacieku ziarniniakowego typu *palisading granuloma* uwidoczniono martwicę zwyrodnieniową [19]. Również inni badacze w 38 biopsjach ze zmian skórnych typu GA stwierdzili martwicę w obrębie ścian naczyń oraz zwężenie ich światła [20].

Niektórzy autorzy postulują związek między zaburzeniami lipidowymi stwierdzanymi u chorych a występowaniem zmian skórnych typu GA [21]. Także u przedstawianej pacjentki wykazano zaburzenia profilu lipidów.

Podobnie jak u naszej chorej opisywano w postaci uogólnionej perforującej GA zmiany skórne lokalizujące się głównie na skórze brzucha, a także na tułowiu, kończynach górnych i dolnych oraz w obrębie grzbietowych części rąk; 25% pacjentów zgłasza świadomość zmian [22].

W różnicowaniu GA należy brać pod uwagę zmiany skórne w przebiegu sarkoidozy [23]. Zmiany rumieniowe bez wyczuwalnego nacieku, podobne do występujących u naszej chorej w okolicy łędźwiowej, były wcześniej opisywane u chorych na GA na tułowiu i kończynach [24].

Postać rumieniowa GA jest rzadką odmianą, występującą – podobnie jak w opisywanym przypadku – częściej u kobiet. U naszej chorej występowała jedna zmiana o charakterze plamy rumieniowej zlokalizowana na tułowiu w okolicy łędźwiowej po stronie prawej. Także inni autorzy nie stwierdzali nacieku zapalnego w obrębie zmian rumieniowych typu GA [25]. Zmianom tym może towarzyszyć umiarkowane uczucie świądu, co również zgłaszała przedstawiona chora. Rozsianą postać rumieniową GA opisano u pacjenta z cukrzycą [26].

W piśmiennictwie nie ma doniesień na temat obecności postaci perforującej ziarniniaka obrączkowatego w bliznach pourazowych oraz pooperacyjnych. Postać perforująca, która wystąpiła u naszej chorej, dotyka najczęściej kobiet w 5. i 6. dekadzie życia i jest szczególnie uciążliwa ze względu na rozległość i liczbę zmian. Postępowanie terapeutyczne jest wciąż sprawą dyskusyjną. Przy wyborze terapii bierze się pod uwagę patofizjologię choroby, opinie ekspertów i opisy przypadków. W niektórych przypadkach zmiany ustępują samoistnie, głównie w postaciach ograniczonych. Poza tym szeroko stosowane są glikokortykosteroidy miejscowo i/lub ogólnie, metody kriochirurgii, fototerapia, laseroterapia, a także interwencje chirurgiczne [27, 28]. Podkreśla się również słabszą odpowiedź na leczenie, gdy zmiany są uogólnione.

## PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono rzadką odmianę GA (postać uogólniona, perforująca w bliznie po operacji pęcherzyka żółciowego). Opisany przypadek potwierdza możliwość współwystępowania cukrzycy i GA. Wskazuje to na ewentualny udział zaburzeń naczyniowych w powstawaniu zmian skórnych.

Szczegółowe badania w kierunku cukrzycy powinny być obligatoryjnym elementem diagnostyki u pacjentów z GA.

## Piśmiennictwo

1. **Tan H.H.:** Granuloma annulare: a review of 41 cases at the National Skin Centre. *Ann Acad Med Singapore* 2000, 29, 714-718.
2. **Sędziewska M., Mazurek A., Zamirska A., Reich A.:** Postać rozsiana ziarniniaka obrączkowatego: analiza spektrum klinicznego. *Dermatol Klin* 2012, 14, 59-63.
3. **Buendia-Eisman A.:** Generalized annular granuloma: response to isotretinoin. *Int J Dermatol* 2003, 42, 321-322.
4. **Cyr P.R.:** Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician* 2006, 74, 1729-1734.
5. **Chodorowska G.:** Ziarniniak obrączkowaty – różnorodność obrazu klinicznego i możliwości terapeutyczne. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 68-74.
6. **Choi J.C., Bae J.Y., Cho S., Choi J.H., Sung K.J., Moon K.C. i inni:** Generalized perforating granuloma annulare in an infant. *Pediatr Dermatol* 2003, 20, 131-133.
7. **Frigerio E., Franchi C., Garutti C., Spadino S., Altomare G.F.:** Multiple localized granuloma annulare: ultraviolet A1 phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007, 32, 762-764.
8. **Hyun Y.J.:** Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol* 2009, 21, 113-119.
9. **Ragunatha S.:** Cutaneous disorders in 500 diabetic patients attending diabetic clinic. *Indian J Dermatol* 2011, 56, 160-164.
10. **Burns D.A.:** Necrobiotic disorders. [w:] *Rook's textbook of dermatology*. D.A. Burns, S.M. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths (red.), Wiley-Blackwell, Oxford, 2010, 60.1-60.12.
11. **Kennedy C.:** Granuloma annulare. [w:] *Textbook of pediatric dermatology*. J. Harper, A. Oranje, N.S. Prose (red.), Blackwell Publishing, Oxford, 2006, 889-900.
12. **Howard A., White R.:** Non-infectious granulomas. [w:] *Dermatology*. J.L. Bologna, J.L. Jorizzo, R.P. Rapini (red.), Mosby Elsevier, St. Louis, 2008, 1426-1429.
13. **Nebesio C.L.:** Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 2002, 146, 122-124.
14. **Maschio M., Marigliano M., Sabbion A., Morandi A., Schena D., Colato C. i inni:** A rare case of granuloma annulare in a 5-year-old child with type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis. *Am J Dermatopathol* 2013, 35, 385-387.
15. **Spicuzza L., Salafia S., Capizzi A., Vitaliti G., Roto N., Leonardi S. i inni:** Granuloma annulare as first clinical manifestation of diabetes mellitus in children: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2012, 95, 55-57.
16. **Erkek E.:** An unusual form of generalized granuloma annulare in a patient with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Derm Venereol* 2001, 81, 48-50.
17. **Studer E.M., Calza A.M., Saurat J.H.:** Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996, 193, 364-368.
18. **Schofield I., Malik R., Izzard A., Austin C., Heagerty A.:** Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002, 106, 3037.
19. **Bergman R., Pam Z., Lichtig C., Reiter I., Friedman-Birnbaum R.:** Localized granuloma annulare. Histopathological and direct immunofluorescence study of early lesions, and the adjacent normal-looking skin of actively spreading lesions. *Am J Dermatopathol* 1993, 15, 544-548.
20. **Dahl M.V., Ullman S., Goltz R.W.:** Vasculitis in granuloma annulare: histopathology and direct immunofluorescence. *Arch Dermatol* 1977, 113, 463-467.

21. **Wu W., Robinson-Bostom L., Kokkotou E., Jung H.Y., Kroumpouzou G.:** Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. *Arch Dermatol* 2012, 148, 1131-1136.
22. **Dornelles S.I.T., Poziomczyk C.S., Boff A., Köche B., Dornelles M.A., Richter G.K.:** Generalised perforating granuloma annulare. *An Bras Dermatol* 2011, 86, 327-331.
23. **Eklund A., Rizzato G.:** Skin manifestations in sarcoidosis. [w:] *Sarcoidosis*. Eur Respir Monograph. M. Drent, U. Costabel (red.). United Kingdom 2005, 10, 150-163.
24. **Jang E.J., Lee J.Y., Kim M.K., Yoon T.Y.:** Erythematous granuloma annulare. *Ann Dermatol* 2011, 23, 409-411.
25. **Coelho R., Carvalho R., Rodrigues A., Afonso A., Cardoso J.:** Patch-type granuloma annulare. *Eur J Dermatol* 2009, 19, 285-286.
26. **Eng A.M.:** Erythematous generalized granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1979, 115, 1210-1211.
27. **Weber H.O., Borelli C., Röcken M., Schaller M.:** Treatment of disseminated granuloma annulare with low-dose fumaric acid. *Acta Derm Venereol* 2009, 89, 295-298.
28. **Thornsberry L.A.:** Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013, 14, 279-290.

**Otrzymano:** 12 IX 2013 r.

**Zaakceptowano:** 30 IX 2013 r.