

Granuloma annulare a scleroderma circumscripta v rovnakej lokalizácii - kazuistický prípad

Granuloma Annulare and Scleroderma Circumscripta in the Same Location – Casuistic Case

Adamicová, K.¹, Bartoš, V.², Tobiášová, K.¹

¹Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

²Martinské biotické centrum v Martine

korešpondencia: katarina.adamicova@uniba.sk

Súhrn

Granuloma annulare je pomerne časté ochorenie, ktoré je charakterizované dermálnymi papulami a arciformnými ložiskami. V typickom histopatologickom obraze je charakterizované tvorbou neúplne palisádovaných nekrobiotických granulómov v koži. Lokalizovaná sklerodermia (morphea) je charakterizovaná fibrózou kože a podkožného tkaniva. V príspevku sa uvádza prípad 55-ročnej ženy, u ktorej sa vyvinuli obojstranne na stehnách belavé tuhšie ložiská s fialovkastými okrajmi. Klinik pri biotickom odbere excízie kože suponoval granuloma annulare, resp. morfeu. V histopatologickom náleze sa diagnostikovali obidve tieto jednotky. V práci sa diskutuje aj o etiologických a patogenetických procesoch, ktoré môžu spôsobiť túto zriedkavú koexistenciu dvoch ochorení.

Kľúčové slová: granuloma annulare, scleroderma circumscripta (morfea), koexistencia

Abstract

Granuloma annulare is a fairly common disease that is characterized by dermal papules and arciform foci. In a typical histopathological picture, it is characterized by the formation of palisade necrobiotic granulomas in the skin. Localized scleroderma (morphea) is characterized by fibrosis of the skin and subcutaneous tissue. We present the case of a 55-year-old woman who developed whitish, firmer deposits with purplish edges on both sides of her thighs. During the biopsy of the skin excision, the clinic assumed granuloma annulare, or morphea. We diagnosed both of these units in the histopathological findings. In the work, we also discuss the etiological and pathogenetic processes that can cause this rare coexistence of two diseases.

Key words: granuloma annulare, scleroderma circumscripta (morphea), coexistence

Úvod

Granuloma annulare (GA) je bežná kožná indolentná porucha, ktorá sa klasicky prejavuje ako anulárne ložisko na koži. Najčastejšie ide o červenasté prstovité ložiská bez epidermálnych zmien. Ich výskyt sa najčastejšie opisuje na dorzách rúk a nôh. Existuje viac variantov ochorenia, ktoré sa môžu vyskytnúť lokálne, vrátane generalizovaných (aj atypických), perforujúcich, podkožných, papulárnych a lineárnych foriem (Tabuľka 1) [1].

Generalizované granuloma annulare je definované súčasnou prítomnosťou najmenej desiatich kožných lézií alebo rozsiahlymi prstencovými ložiskami a môže sa vyskytnúť u približne 8 – 15 % pacientov s granuloma annulare. Je pravdepodobnejšie, že sa vyskytne u pacientov v strednom a staršom veku [2].

Lokalizovaná scleroderma (morfea) je charakterizovaná fibrózou kože a podkožného tkaniva. Zvýšenie produkcie kolagénu pre fibrózu kože môže vzniknúť z poškodenia endotelových buniek, na základe rozličných imunologických faktorov (napríklad súvisiace s T-lymfocyty) a zápalovej aktivity či dysregulácie tvorby kolagénu [3].

Tabuľka 1 • Klinické formy GA

Klinické formy GA	
lokalizovaná	subkutánná
generalizovaná	papulózna
perforujúca	lineárna

V literatúre sa prípady koexistencie morfeý neopisujú často. Podľa dermatologickej literatúry ide o samostatné poruchy či choroby kože [3]. Jeden z takých prípadov sa uvádza v našom príspevku s cieľom dotknúť sa diskusie o prípadnom presahu etiologických a patogenetických procesov, ktoré môžu spôsobiť zriedkavý spoločný výskyt týchto dvoch patologických entít.

Kazuistika

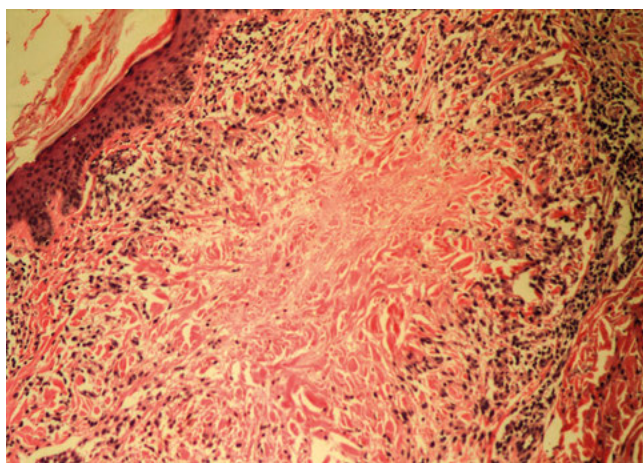
Pacientkou bola 55-ročná žena, u ktorej sa päť mesiacov postupne vyvíjali sklerotické ložiská s fialovým ohraničením a s centrálnou depresiou, na prednej strane obidvoch stehien. Niektoré z ložísk boli erytematózne a prstovité. Klinická správa bola veľmi chudobná. Neuvažovali sa hodnoty IgM/IgG protilátok, ktoré by mohli vypovedať o prípadnom prekonaní lymsej boreliózy, ani hodnoty glukózy pacientky, sedimentácia či koncentrácia hormónov a funkcia štítnej žľazy. Konzultáciou s klinikom sa zistilo, že systémové ochorenie pacientka nemá. Histopatologické vyšetrenie lezionálnej excízie z kože stehna ukázalo intersticiálny granulomatózny, prevažne histiocytový infiltrát najmä v hornej derme v okolí dystroficky zmenených kolagénových vlákien s prítomnosťou ojedinelých obrovských viacjadrových buniek (CD68+histiocyty, CD163+monocyty, CD1a LC neprítomné). V okolí histiocytového infiltrátu boli evidované T-Ly (CD3+). V hornej derme bol iba nepatrne zvýšený podiel kyslých mukopolysacharidov. Opísaná lézia bola lokalizovaná v zhrubnutej derme, ktorej hranica hornej a retikulárnej dermy nebola definovaná a retikulárna derma pozostávala z hrubých nepravidelných, niekde homogenizovaných kolagénových vlákien, s minimálnym lymfocytovým zápalom. Ojedinelé lymfocyty boli prítomné v okolí ciev a v okolí potných žliaz, ktoré boli zhrubnutím dermy vysunuté vyššie. V zmenenej derme chýbali pilosebaceózne adnexy. Histopatologický obraz spĺňal kritériá tak GA, ako aj morfeý.

Diskusia

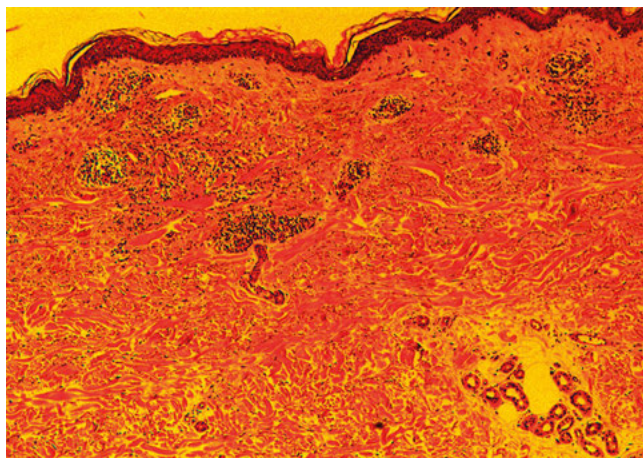
GA je benígne kožné ochorenie, ktoré sa vyznačuje granulomatóznym zápalom. Príčina ochorenia nie je známa. Spravidla sa manifestuje výsevom kruhovito usporiadaných papúl. Vyskytuje sa u detí aj dospelých. Často sú postihnuté končatiny. Dodnes nie je dostatok dôkazov o infekčnom alebo toxickom pôvode týchto kožných prejavov, aj keď v literatúre sa diskutuje o účinku slnečného žiarenia, bodnutia hmyzom, o vírusovej infekcii či o traume. Uvažuje sa tiež o spoluúčasti diabetes mellitus. Ide o kožné prejavy, ktoré niekedy vymiznú samy, bez akejkoľvek terapie [4]. Histopatologický obraz je v typických prípadoch jednoznačný. Nachádzajú sa drobné či splývavé histiocytové granulómy prevažne v hornej derme. Histiocyty, miestami palisádovane usporiadané, obklopujú degenerovaný kolagén. Bývajú prítomné aj obrovské viacjadrové formy histiocytov. V obraze sa

nachádza aj lymfocytový zápal tak v okolí granulómov, ako aj perivaskulárne. Pri diskretnnejšej forme GA sa histiocyty nachádzajú disperzne medzi kolagénom dermy a prítomný je lymfocytárny zápalový infiltrát. Alterované kolagénové vlákna sa v tejto forme nemusia pozorovať. Základný histopatologický obraz je s menšími variáciami prítomný pri všetkých klinických formách tohto ochorenia (Tabuľka 1) [5].

Histologické črty morfeý sa pozorujú tak v derme, ako aj v podkoží. Preto je na diagnózu dôležité odobrať dostatočne hlbokú excíziu. Biopsie včasných lézií majú diskretný, nešpecifický obraz. Prítomnosť mucínu je nepatrná. Ani vo vyvinutých štádiách ochorenia sa v papilárnej derme nepozorujú výraznejšie zmeny.



Obr. 1 • Granuloma annulare. Histiocytovo-lymfocytový granulomatózny zápalový infiltrát okolo nekrobioticky zmenených kolagénových vlákien hornej dermy. Ojedinele obrovské viacjadrové bunky v granulómochoch (HE, obj. 10x)

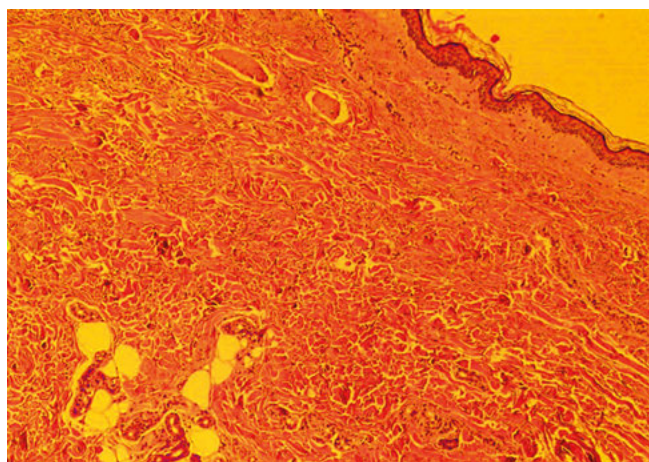


Obr. 2 • Granuloma annulare v hornej časti dermy kože. Hlbšia časť prezentuje morfeu s hrubými kolagénovými vláknami, prebiehajúcimi nepravidelne, najmä horizontálne. V zmenenej derme chýbali pilosebaceózne adnexy (HE, obj. 5x)

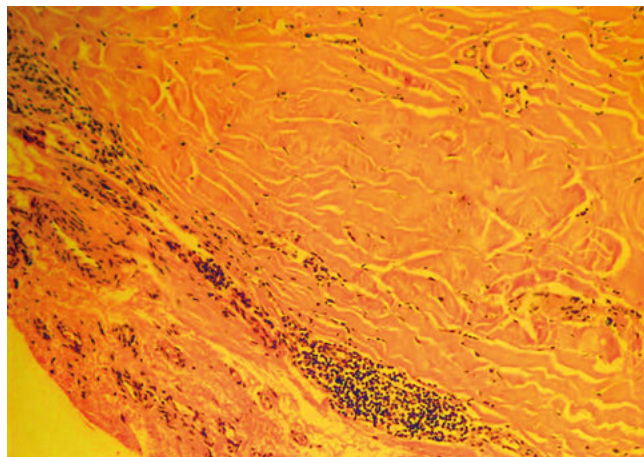
Možno nájsť zväčša iba miernu homogenizáciu. Najvýraznejšie zmeny sú v retikulárnej derme. Kolagénové vlákna sú hrubšie, s výraznejšou eozinofíliou a s nepravidelnou orientáciou priebehu kolagénu, najmä paralelne s povrchom. Kolagén zasahuje do podkožia. Pilosebaceózne adnexy sú atrofické, alebo úplne chýbajú. Potné žľazy a dukty sú vplyvom koncentrovaného kolagénu zatlačené do ostrovčekov, ktoré sú situované vyššie, z dôvodu fibrotického zhrubnutia dolnej časti dermy a podkožia. Dôležitou črtou, najmä včasných štádií morfeje, je prítomnosť prevažne lymfocytového, histiocytového, niekedy aj plazmocytového zápalového infiltrátu. Infiltrát je lokalizovaný okolo krvných ciev, prítomných adnexov v derme a podkoží. Opísaný základný obraz morfeje môže mať niektoré odchýlky, ako je zhrubnutie ciev, kalcinóza dermy či bulózne prejavy v rozličných klinických variantoch ochorenia (Tabuľka 2) [6, 7].

Tabuľka 2 • Klinické formy morfeje

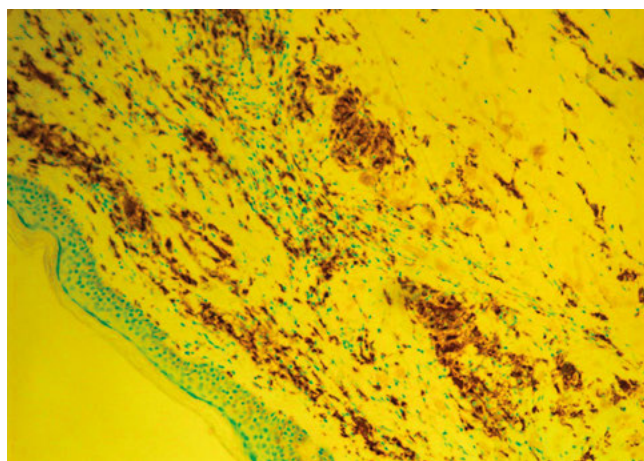
Klinické formy morfeje
Ložisková cirkumskriptná
Maloškvrnitá cirkumskriptná (guttata)
Diseminovaná cirkumskriptná (generalisata)
Scleroderma en coup de sabre
Lineárna cirkumskriptná sklerodermia
Erytematózna cirkumskriptná
Nodulárna cirkumskriptná
Subkutánná cirkumskriptná (profunda)
Cirkumskriptná skleroderma fascie
„Disabling pansclerotic morphea of children“ (extrémne zriedkavá)



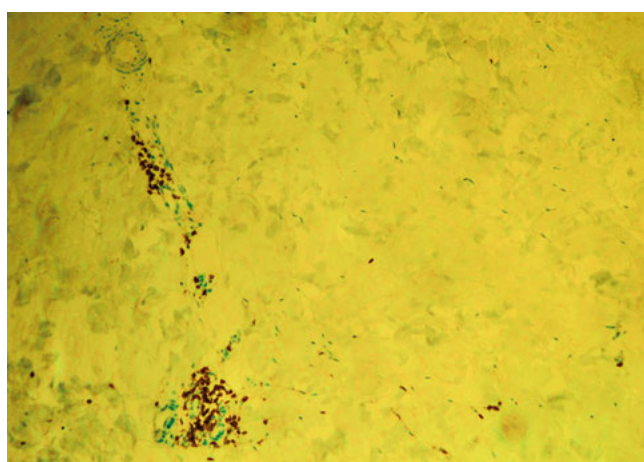
Obr. 3 • Excízia kože bez štruktúr s granuloma annulare, s morfeaformnými zmenami dermy. Strata adnexov a „posunutie“ potných štruktúr vyššie (HE, obj. 5x)



Obr. 4 • Morfeaformné zmeny dermy s pruhovitým lymfocytovým zápalom v oblasti zníženej hranice dolnej dermy a podkožia. Chýbajú adnexy (HE, obj. 10x)



Obr. 5 • Histiocyty formujúce granuloma annulare (CD68+, obj. 10x)



Obr. 6 • Lymfocyty v morfeaformne zmenenej derme, na prechode zhrubnutej dermy a podkožia. Typická je aj neprítomnosť kožných adnexov (CD3+T-Ly, obj. 10x)

Napriek faktu, že obidve patologické entity (GA a morfea) postihujú dermu a ich patogenéza nie je jasná, ich koexistencia nie je častá. V prípade opisovanom v tomto príspevku išlo nie iba o dve ochorenia - GA a morfea, prejavujúce sa na tele pacienta [3, 7], ale obidva prejavy sa vyskytli spoločne v jednej excízii kože. Bioptické vyšetrenie odhalilo ložiská degenerovaných fragmentov kolagénu iba s ostrovčekovo palisádujúcim granulomatóznym zápalom hornej dermy a s prítomnosťou histiocytov (CD68+, CD163+, CD1a negat.), ako aj s niekoľkými obrovskými viacjadrovými bunkovými formami (CD68+). V okolí granulómov bol menší počet lymfocytov (prevažne CD3+T-Ly) zväčša v hornej derme. Tieto granulómy boli lokalizované v koži so zhrubnutou a nepravidelnejšou retikulárnou dermou s absenciou adnexov, zvýšenou pozíciou potných žliaz a iba s nenápadnou lymfocelulárnou celuláciou v oblasti potných žliaz, nervových vlákien a ciev dolného vaskulárneho plexu. Hrúbka dermy bola zreteľne väčšia a v hrubých fibróznych pruhoch zasahovala do podkožného tuku. Na základe typických obrazov GA a morfeje sa v diferenciálnej diagnóze spoľahlivo mohli vylúčiť ochorenia, ako je sarkoidóza, granulomatózne formy vaskulitídy, napr. Churgov-Strausovej syndróm a Wegenerova granulomatóza, teda najčastejšie granulomatózne ochorenia, ktoré sa vyskytujú najmä u imunokompromitovaných pacientov [3, 8]. Všetky uvedené chorobné entity môžu mať niektoré spoločné patogénne mechanizmy. Možno sa domnievať, že niektorý, ešte nepotvrdený, etiopatogenetický mechanizmus môže asociovať uvedené dermálne choroby aj v jednej lokalizácii.

Všeobecne sa pri GA etiopatogeneticky predpokladá oneskorený typ hypersenzitívnej reakcie na neznámy antigén, charakterizovaný najmä CD4+ Th1 lymfocytovou zápalovou reakciou so zvýšenými hodnotami interleukínu-2 (IL-2), interferónu γ (INF- γ) a tumor necrosis faktora α (TNF- α). Tieto cytokíny stimulujú migráciu makrofágov a T-lymfocytov. Makrofágy produkujú TNF- α , zosilňujú tak zápalovú odpoveď a tiež produkujú tkanivové metaloproteázy deštruujúce kolagén a ďalšie extracelulárne proteíny. IL-1 β a TNF- α sú primárne cytokíny a spolu s IL-18 vedú k Th1 dominantným cytokínovým reakciám. Všetky tieto uvedené cytokíny sú lokálne alebo systémovo zvýšené u pacientov s GA. Vyvolávajúci faktor oneskorenej hypersenzitívnej reakcie je nejasný. Pri lokalizovanom GA sa etiologicky zvažuje bodnutie hmyzom, mechanické podráždenie, aplikácia tuberkulínového testu, slnečná expozícia, nežiaduce účinky liekov, vírusové infekcie a iné [4].

Patogenetické mechanizmy pri morfeji, provokujúce zvýšenú tvorbu kolagénu a extracelulárneho matrixu, taktiež nie sú jasné. Predpokladá sa kombinácia

genetickej predispozície a vonkajších vplyvov, ktoré spôsobujú expresiu adhézných molekúl, napr. adhézne molekuly cievneho endotelu (VCAM-1), intracelulárnych adhézných molekúl-1 (ICAM-1), aktiváciu T-lymfocytov a tvorbu profibrotických cytokínov, ako je transformujúci rastový faktor beta (TGF-beta), doštičkový rastový faktor, rastový faktor spojivového tkaniva, interleukínov 4, 6 a 8. Aktivácie týchto prozápalových a profibrotických procesov vyvolávajú zvýšenú tvorbu kolagénu a zníženú tvorbu matrixových metaloproteináz zodpovedných za degradáciu kolagénu [6].

Histologicky GA aj morfea obsahujú perivaskulárny a intersticiálny lymfocytový infiltrát. V patogenéze sa uvažuje aj o alterácii génu pre tvorbu kolagénu pri imunitne sprostredkovanej vaskulitíde alebo neimunitného vaskulárneho poškodenia. Diskutuje sa aj o inhibítoroch TNF, ktoré môžu pôsobiť na „tumor growth factor beta“ (TGF β -1) - protifibroplastický cytokín, ktorý vplýva na zhrubnutie a akumuláciu extracelulárneho matrixu pôsobením fibroblastov a endotelových buniek. Zvýšenie proinflamačných cytokínov Th1, Th17 sa dokázalo v skorých štádiách morfeje. Th2 lymfocyty korelujú s rozsahom fibrózy [9]. Nie je však jasné, či kontrola nad nesprávnou reguláciou funkcie fibroblastov vzniká len poruchou cytokínovej produkcie T-bunkovou populáciou. Napriek tejto nejasnosti sa T-lymfocyty bežne vyskytujú v histopatologickom obraze GA aj morfeje, čo môže ponúkať úvahu o prelínaní sa ich patogenézy zatiaľ nie celkom objasneným mechanizmom. Prívrzníku GA aj morfeje sa často uvažuje aj o etiopatogenetickom vplyve lymfkej boreliózy [3, 10]. Väčšina štúdií založených na polymerázovej reťazovej reakcii (PCR) však nepotvrdila štatisticky významné rozdiely v prítomnosti infekcie *Borrelia burgdorferi* pri léziách GA či morfeje [3, 11, 12]. GA aj morfea spôsobujú zápal krvných ciev, čo môže vyvolať zmeny kolagénu. Autoimunitná a infekčná etiopatogenéza pri GA a morfeji nie sú síce zatiaľ potvrdené, ale ani striktne zamietnuté, preto nemožno jednoznačne vylúčiť tieto príčinné súvislosti [11, 12].

V roku 1983 Holmes a Meara [7] opísali prvý prípad biopsie koexistencie GA s morfeou, ale na rozličných lokalitách tela. Aj súčasní autori Ağırgöl a kol. [3] prezentovali podobné pozorovania GA a morfeje na rozličných častiach tela.

V našom príspevku uvádzame nevšedný prípad pacientky, u ktorej sa vyhodnotili obrazy GA a morfeje v jednej excízii kože. Príspevok upozorňuje na nevyhnutnosť pozornosti pri diagnostike kožných lézií z klinického aj bioptického hľadiska. V našom prípade suponovanie obidvoch diagnóz klinikom bolo správne a v jednej excízii potvrdené aj histopatologicky.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Dermatológia a venerológia. Prvé slovenské a české vydanie, Vydavateľstvo Osveta Martin 2001, 1475.

2. McKee PH, Calonje E, Grantner SR. Pathology of the skin. Vol.1. 3rd. ed. Elsevier Mosby, China, 2005, 992.
3. Ağırçölli S, Yöntemli Ö, Leblebici III C, Akbulut TÖ, Demir I FT, Türkoğlu Z. Coexistence of morphea and granuloma annulare: a rare case report. Sao Paulo Med J. 2019; 137(1):96-99.
4. Pavlas J. Granuloma anulare. Čes-slov Derm, 88, 2013, No. 6, 267-276.
5. Zámečník a kol. Patologie. 1. vydanie, Ed. J. Zámečník, LD, s.r.o. Prager Publishing 2019, 915.
6. Štork J. Lokalizovaná sklerodermie – morfea: současný stav a možnosti léčby. Čes-slov Derm, 91, 2016, No. 6, 258-271.
7. Holmes RC, Meara RH. Morphoea, sclerotic panatrophie and disseminated granuloma annulare. Clin Exp Dermatol. 1983;8(2):201-203.
8. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2):217-28; quiz 229-230.
9. Vorčáková K, Pěč J. Kožné imunologicky mediované nežiaduce udalosti pri biologickej liečbe chronických zápalových ochorení. Dermatol. prax, 2019;13(1):6-10.
10. Lo Schiavo A, Ruocco E, Gambardella A, O'Leary RE, Gee S. Granulomatous dysimmune reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. Clin Dermatol. 2014;32(5):646-653.
11. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, et al. Borrelia in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. J Cutan Pathol. 2010;37(5):571-577.
12. Tolik L, Hokynar K, Meri S, Panelius J, Poulakkainen M, Ranki A. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with Borrelia burgdorferi Infections and Chlamydia-related Bacteria. Acta Derm Venereol 2018; 98:355-360.