

# Düşük Doz İntralezyonel İnterferon Alfa-2a İnjesiyonu ile Lokalize Granuloma Annulare Tedavisi (İki Olgu Bildirisi)

## TREATMENT OF LOCALIZED GRANULOMA ANNULARE BY INTRALESIONAL INJECTIONS WITH LOW-DOSE INTERFERON ALPHA-2A (TWO CASE REPORTS)

Kenan AYDOĞAN\*, Emel BÜLBÜL BAŞKAN\*, Şükran TUNALI\*\*, Oktan EROL\*\*\*

\* Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\* Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\*\* Prof. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, BURSA

### Özet

Granuloma annulare (GA), derinin nedeni bilinmeyen, kronik, benign, granulomatöz hastalıklarından biridir.

GA patogeneziyle ilişkin çok sayıda hipotez ileri sürülmüştür. Patogenezi travma, Mycobacterium (lupus vulgaris, tüberkülin deri testi), sarcoidosis, borreliosis, HIV ve diğer viral enfeksiyonlar, böcek sokması, ultraviyole radyasyon, diabetes mellitus/ nekrobiosis lipoidica diabetorum, HLA antijenleri, kontakt allerjenler, immun kompleks vaskuliti ve dolaşan immun kompleksler suçlanmıştır. Lokalize GA tedavisinde topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, intralezyonel interferon beta/gama, CO<sub>2</sub> lazer, kryoterapi, radyoterapi ve total eksizyon gibi çeşitli tedaviler uygulanmaktadır.

Bu makalede intralezyonel düşük doz interferon alfa 2a(IFN-α2a) enjesiyonuyla lezyonları klinik ve histopatolojik olarak başarıyla tedavi edilen GA'li iki olgu sunulmaktadır. Kırkiki yaşındaki erkek hastanın sol el dorsal yüzündeki ve 38 yaşındaki erkek hastanın her iki el dorsal yüzündeki lezyonlara haftada üç kez üç milyon ünite IFN-α2a dört hafta enjekte edildi. Her iki hastanın lezyonlarında beşinci enjesiyondan itibaren involüsyon başladı ve dört hafta sonunda hafif hiperpigmentasyon bırakarak tamamen geriledi.

**Anahtar Kelimeler:** Granuloma annulare, interferon alfa-2a

T Klin Dermatoloji 2002, 12:34-39

### Summary

Granuloma annulare(GA) is a chronic, benign, granulomatous skin disease of unknown cause.

Numerous hypothesis have been proposed about the pathogenesis of GA. Trauma, Mycobacteria (lupus vulgaris, tuberculin skin test), sarcoidosis, borreliosis, HIV and other viral infections, insect bites or UV exposure, diabetes mellitus/necrobiosis lipoidica diabetorum, HLA antigens, contact allergens, immunocomplex vasculitis and circulating immunocomplexes have been reported to have a role in the pathogenesis of GA. Many therapeutic modalities of localized GA including topical and intralesional corticosteroids, intralesional beta and gama interferon, CO<sub>2</sub> laser, cryotherapy, radiotherapy and total excision are performed.

In this article cases with GA in whom lesions were treated successfully both clinically and histopathologically by intralesional low dose interferon alpha 2a(IFN-α2a) injections are presented. Three million units IFN-α2a were injected three times weekly for four weeks into the lesions localized on the dorsum of left hand of the 42 year old man, and bilaterally on the dorsum of hands of the 38 year old man. The lesions of both patients began to involute after five injections of IFN-α2 and after four weeks the lesions were cleared leaving only slight hyperpigmentation.

**Key Words:** Granuloma annulare, interferon alpha- 2a

T Klin J Dermatol 2002, 12:34-39

Granuloma annulare(GA) derinin nedeni bilinmeyen benign, kronik granulomatöz hastalıklarından biridir (1).

GA her yaşta görülebilirse de en sık genç erişkin ve çocuklarda karşımıza çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla iki misli fazla görülmektedir. Lokalize GA en sık görülen tip olup, eritematöz, plak, subkutanöz, perforan ve generalize GA gibi klinik formları da vardır.

Lokalize GA en sık el ve ayak dorsallerinde görülür. Genellikle bir, nadiren birkaç tane olan lezyonlar deri renginde ya da eritemli, annüler şekilli plaklar ile karakterizedir (1-3).

Lokalize GA'da total eksizyon (2,3), kryoterapi (4), CO<sub>2</sub> lazer (5), topikal-intralezyonel kortikosteroid (6), intralezyonel interferon- beta (7) ve interferon-gama (8) gibi tedaviler uygulanmaktadır.

Lokalize GA lezyonlarında 2 yıl içinde %50'nin üzerinde bir oranda spontan düzelme olasılığı vardır. Ayrıca lezyonlarda %40 oranında tekrarlama olduğu da bildirilmektedir (3).

Biz burada düşük doz rekombinant interferon alfa-2a tedavisi ile düzelen lokalize GA'li iki olgumuzu sunuyoruz.

### **Olgu 1**

42 yaşında erkek olgu 3 ay önce sol elin üzerinde ortaya çıkan, subjektif yakınma vermeyen, kırmızı-mor renkli lezyon nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde, 1978 yılında akciğer tüberkulozu geçirdiği öğrenilen hasta 4 yıl önce de sağ el dorsal yüzde ve sol uyluk ön yüzdeki lupus vulgaris nedeniyle izoniazid ile 1 yıl tarafımızdan takip ve tedavi edilmişti. Dermatolojik muayenede sol el dorsal yüzde 3x6 cm çaplı, kırmızı-mor renkli annüler şekilli, kenarları belirgin plak tipi lezyon saptandı. Lezyondan granüloma annulare, lupus vulgaris, sarkoidoz, annüler liken planus, porokeratosis mibelli, eritema elevatum diutinum ön tanıları ile biyopsi yapıldı. Biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde epidermis normal görünümde olup dermiste hafif bazofilik boyanan dejenere kollajen liflerinin çevresinde palizadik dizilim gösteren histiositlerden oluşan granülom yapısı mevcuttu. Dokuda az sayıda çok çekirdekli histiositler izlenmekteydi. Granülom ortasındaki materyal bazı alanlarda musikarmin ile pozitif boyanmakta idi. Alcian blue ile yaygın pozitiflik saptandı. Bulgular GA ile uyumlu bulundu.

### **Olgu 2**

43 yaşında erkek hastada 2 yıldan beri süregelen her iki el dorsal yüzde, sağ el 3. parmak metakarpofalangial eklem ile 4. parmak proksimal interfalangial eklem derisi üzerinde, sol el 2. parmak proksimal interfalangial eklem derisi üzerinde subjektif yakınma vermeyen, tipik viyolase renkli annüler papüller mevcuttu. Deri biyopsisinde epidermiste hiperkeratoz, yüzeysel dermiste ortasında musinöz materyal, çevresinde palizadik dizilim yapmış lenfosit ve histiositlerden oluşan granülom yapısı izlendi. Bu bulgular GA olarak yorumlandı.

Her iki hastanın laboratuvar incelemesinde tam kan biyokimyası, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiklerinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. İlk olguda PPD 48.saatte 20 mm olarak değerlendirildi. P-A akciğer grafisinde geçirilmiş akciğer tüberkulozuna ait bulgular vardı ancak aktif tüberkuloz olarak düşünülmeydi. Hastaların hikayesi ve diğer immunolojik laboratuvar incelemelerinde (Borrelia IgM/IgG antikor, HHV, EBV, CMV, HIV, HBV, HCV, parvovirus B19 gibi viral markırlar, nonspesifik dolaşan immunkompleksler vb.) eşlik eden patolojileri yoktu ve olgular daha önce bu lezyonlar için herhangi bir tedavi protokolü almamıştı

### **Yöntem**

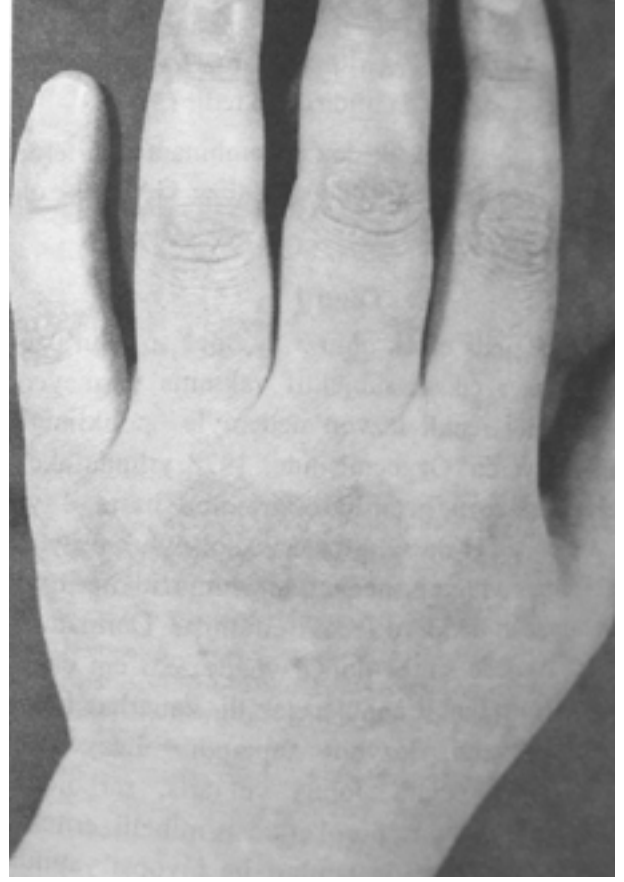
Klinik ve histopatolojik olarak GA tanısı alan her iki hastaya da tedavi için onay formu imzalatıldı. Lezyonlara haftada 3 seans 3 milyon ünite toplam 12 seans intralezyonel rekombinant interferon alfa -2a (IFN $\alpha$  -2a; Roferon<sup>®</sup>, Roche) yapıldı. Biyopsi tedavi sonunda da tekrarlandı. Hastaların 1 yıl boyunca klinik takibi planlandı.

### **Bulgular**

Hastalar tedaviyi iyi tolere etti. Sadece ilk hastada tedavinin ilk 3 seansında flu-like semtomlar gelişti. Tedavi boyunca her iki hastanın da kan biyokimyası ve hemogram sonuçlarında değişiklik olmadı. Lezyonlarda ilk enjeksiyonlardan sonraki 2-3 gün içinde hafif derecede eritem gelişti. Birinci hastada 3. seanstan, ikinci hastada 4. seanstan sonra lezyonun düzleşmeye başladığı görüldü. Lezyonlarda gerçek gerileme her iki hastada da 5. seanstan sonra başladı ve lezyonlar 4 hafta sonunda (12 seans) yerlerinde hiperpigmentasyon bırakarak geriledi. Şekil 1'de ilk olgunun tedavi öncesi Şekil 2'de tedavinin 5. seansında klinik görünümü, Şekil 3'de ise 4. hafta (12. seans) sonundaki klinik iyileşme görülmektedir. Tedavi sonunda aynı lezyonlardan yapılan biyopsi incelemelerinde granülom yapısının azaldığı, dermiste orta derecede perivasküler lenfositik infiltrasyon olduğu saptandı. İlk hastanın tedavi öncesi ve sonundaki histopatolojik incelemeleri Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 1. Birinci olgunun tedavi öncesi klinik görünümü



Şekil 2. Birinci olgunun tedavinin 5. seansında klinik görünüm.

### Tartışma

GA'nın patogeneziyle ilişkin çok sayıda hipotez ileri sürülmüştür. İlk çalışmalarda Mycobacterium (9), travma (1-3, 9), viral enfeksiyon (10,11), Borreliosis (12), haşere ısırıkları (13), UV radyasyon- PUVA (14) suçlanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda diabetes mellitus (15), HLA yapısı; HLA-B8(16), HLA-A31 ve Bw35 (17), HLA-A29 (18) kontakt allerjenler (19), immunkompleks vaskülit (20,21) ve dolaşan immün kompleksler(22) bildirilmiştir.

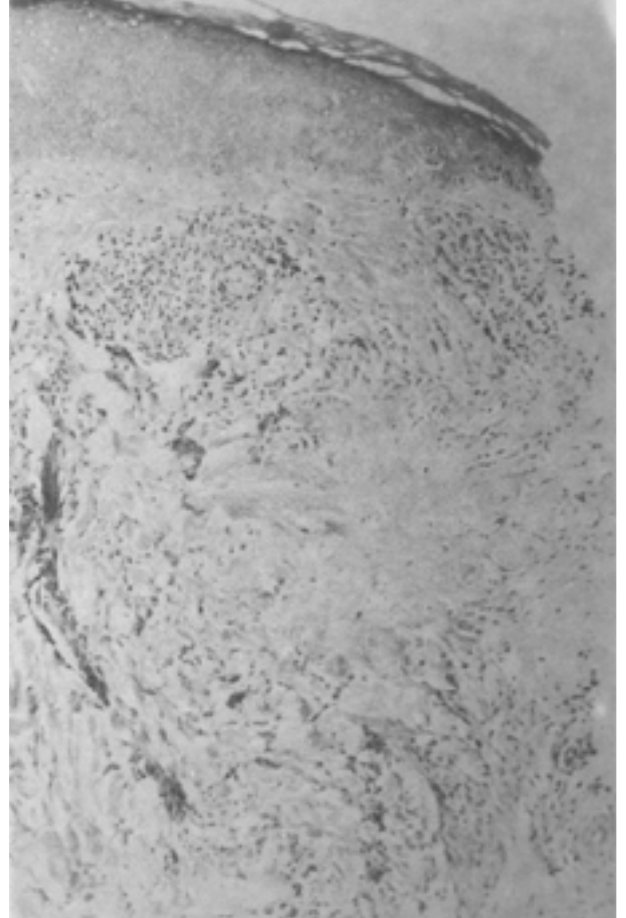
GA patogenezi hem humoral hem de hücreli immünitenin rol oynadığına ait kanıtlar vardır (1-3, 19-24). Yazarların çoğunluğu bu reaksiyonun kollajen ve elastik dokudaki değişiklikler ile karakterize bir vaskülit olduğunu düşünmektedir. Hastaların kanında dolaşan immunkomplekslerin bulunması, nekrobiyotik zonda ve dermal kan damarlarında immünglobulin, kompleman ve fibrinojen

birikmesi patogenezi humoral immünitenin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (20-22). Öte yandan diğer bir görüş henüz tam aydınlatılmamış kutanöz antijenlere karşı gelişen gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu olduğu şeklindedir (1,23,24). Lezyonlardaki inflamatuvar infiltratlarda Th tipinde aktif T lenfositlerin saptanması ve hasta serumunda MIF (Makrofaj migrasyonu inhibe eden faktör) bulunması ise patogenezi hücreli immünitenin rol oynadığını destekleyen bulgulardır. Aktif T lenfositlerin lenfokinler aracılığıyla aktif histiosit ve fibroblastlardan kollajenaz ve elastaz gibi hidrolitik enzimlerin salgılanmasını sağlayarak kollajen dejenerasyonuna ve başlıca makrofaj ve histiositlerden oluşan inflamatuvar bir reaksiyona yol açtığı düşünülmektedir (1-3,21,23, 24).

Literatürde GA'da intralezyonel beta interferon- (IFN- $\beta$ ) (7), gama interferon (IFN- $\gamma$ ) (8) uygulamasına başarılı klinik yanıt alınan olgu-



**Şekil-3.** Birinci olgunun lezyonlarının tedavinin sonundaki (4. hafta-12. seans) klinik görünümü



**Şekil 4.** Lezyonun tedavi öncesi histopatolojik görünümü. Dermiste hafif bazofilik boyanan dejenere kollajen liflerinin çevresinde palizadik dizilim gösteren histiositlerden oluşan granülom yapısı . (H&E, X 100)

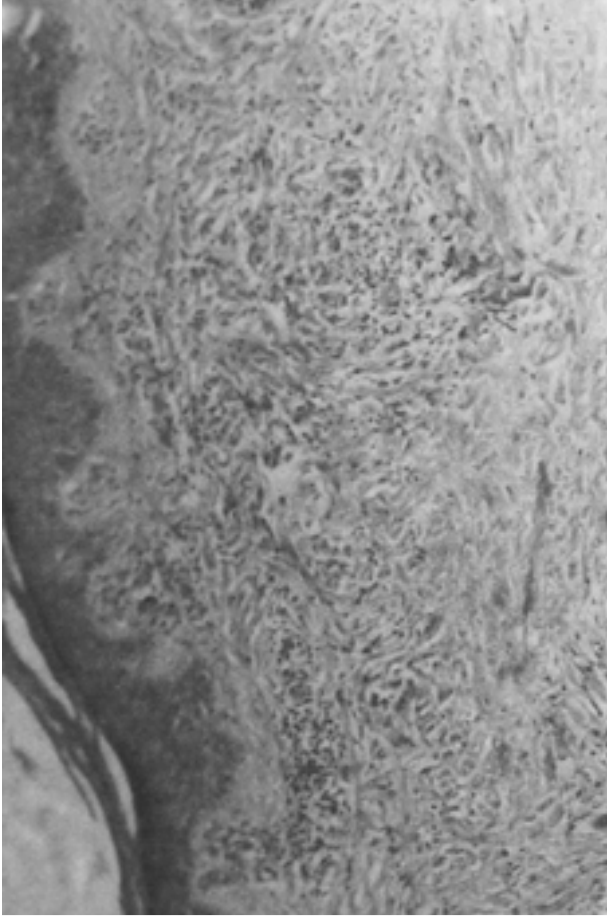
lar bildirilse de IFN- $\alpha$  uygulanımına ait bir çalışmaya rastlanmamıştır.

IFN- $\alpha$ 'nın diğer interferonlar gibi gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu önlediği gösterilmiştir (25). Lee ve Epstein (26) interferonların monositlerin makrofajlara olan değişimini inhibe ettiğini bildirirken, Baba ve ark. (27) ise interferonların monosit aktivasyonunu baskıladığından bahsetmektedir. Ayrıca IFN- $\alpha$  Natural Killer Cell (NK-C) ve monosit mobilizasyon ve aktivasyonunun indüklenmesinde IFN- $\gamma$  gibi anahtar sitokindir (28, 29).

Diğer granüloamatöz hastalıklardan olan leprada defektif IFN- $\gamma$  üretimi vardır(30). Lepromatöz lepralı hastalarda intralezyonel IFN- $\gamma$  uygulanmasıyla T helper hücre cevabının Th<sub>2</sub> paterninden

(IFN- $\gamma$  defektli) Th<sub>1</sub> paternine (IFN- $\gamma$ , IL-2 pozitif) dönüşüm gösterdiği bildirilmiştir. Bu dönüşümle birlikte Th<sub>1</sub> lenfositlerin yüzeyinde kendilerinin aktivasyonlarına neden olan IL-12 reseptörlerinde de artış olmaktadır. Ayrıca invitro çalışmalarda, IFN- $\gamma$ 'nin Th<sub>2</sub> ile indüklenen durumlarda Th hücrelerinde IL-12 reseptör  $\beta$ 2 mRNA ekspresyonunu arttırdığı ve aktive olmuş mononükleer hücrelerden salınan IL-12'nin Th<sub>2</sub> hücrelerine olan baskılayıcı cevabını da tamir ettiği ifade edilmektedir(31).

IFN- $\alpha$ 'nın, gerek mononükleer fagositik hücrelere olan baskılayıcı etkisi gerekse de IFN- $\gamma$ 'nin yukarıda bahsedilen mekanizmalarına benzer şekilde GA'da lezyondaki lenfositlerde Th1 dönüşümünü sağlayarak mevcut defektif gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu önleyebileceğini ve



**Şekil 5.** Aynı lezyonunun tedavi sonundaki histopatolojik görünümü. Granülom yapısı azalmış ve dermiste orta derecede perivasküler lenfohistiositik infiltrasyon mevcut. (H&E , X100)

bunların da klinik ve histopatolojik iyileşmeyi sağlayabileceğini düşündük

Bu iki olgu sunumu ile lokalize GA'da IFN  $\alpha$ -2a uygulanmasının etkinliğine dikkat çekilmektedir. Diğer topikal tedavilere yanıt vermeyen olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılabilir bu tedavi uygulamasının başarılı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak pratikte kullanımı ve enjeksiyon şekli (dozaj, süre ve aralıklar) konusunda kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

- Muhlbauer JE. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1980;3:217-30.
- Dahl MV. Granuloma annulare. Dermatology In General Medicine'de. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. 5th ed. New York, Mc Graw-Hill Inc. 1999;1152-7.
- Moschella SL, Cropley TG. Disease of the Mononuclear Phagocytic System (The So-called Reticuloendothelial System). Dermatology'de. Ed. Moschella SL, Hurley HJ, 3'üncü baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company , 1992;1054-7.
- Blume-Peytavi U, Zouboulis CC, Jacobi H, Scholz A, Bisson S, Orfanos CE. Successful outcome of cryosurgery in patients with granuloma annulare. Br J Dermatol 1994;130:494-7.
- Rouilleault P. CO2 laser and granuloma annulare (letter). J Dermatol Surg Oncol 1988;14:120.
- Sparrow G, Abelli E. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica treated by jet injector. Br J Dermatol 1975;93:85-9.
- Baba T, Hoshino M, Uyeno K. Resolution of cutaneous lesions of granuloma annulare by intralesional injection of human fibroblast interferon. Arch Dermatol 1988;124:1015-6.
- Weiss J, Muchenberger S, Schöpt E, Simon JC. Treatment of granuloma annulare by local injections with low-dose recombinant human interferon gamma. J Am Acad Dermatol 1998; 39:117-9.
- Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory finding in 100 patient. J Am Acad Dermatol 1989;20:39-47.
- Spencer SA, Fenske NA, Espinoza CG, Hamill JR, Cohen LE, Espinoza LR. Granuloma annulare-like eruptions due to chronic Epstein-Barr virus infection. Arch Dermatol 1988;124:250-5.
- Zanolli MD, Powell BL, Mc Calmont T, White WL, Jorizzo JL. Granuloma annulare and disseminated herpes zoster. Int J Dermatol 1992;31:55-7.
- Strle F, Preac-Mursic SV, Ruzic E, Wilske B, Cimperman J. Isolations of Borrelia burgdorferi from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. Infection 1991;5:352.
- McLelland J, Young S, Marks JM, Lawrence CM. Seasonally recurrent granuloma annulare of elbows. Clin Exp Dermatol 1991;16:129-30.
- Dorval JC, Leroy JP, Masse R. Disseminated granuloma annulare following PUVA therapy. Ann Dermatol Venereol 1979;106:79-80.
- Muhlemann MF, Williams DR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. Br J Dermatol 1984;111:325-9.
- Anderson BL, Verdich J. Granuloma annulare and diabetes mellitus. Clin Exp Dermatol 1979;4:31-7.
- Friedman- Birnbaum R, Gideoni R, Bergman R, Pullock S. A study of HLA antigen association in localized and generalized granuloma annulare. Br J Dermatol 1986;115:329-33.
- Middleton D, Allen GE. HLA antigen frequency in GA. Br J Dermatol 1984;110:57-9.
- Morelli M, Fumagalli M, Altomare GF, Pigatto PD. Contact granuloma annulare. Contact Dermatitis 1988;18:317-8.
- Dahl MV, Ullman S, Goltz RW. Vasculitis in granuloma annulare: histopathology and direct immunofluorescence. Arch Dermatol 1977;113:463-7.

21. Umbert P, Winkelmann RK . Granuloma annulare: Direct immunofluorescence study. Br J Dermatol 1976;95:487-92.
22. Peserico A, Ossi E, Salvador L, Ruffatti A, Fornasa CV, Rondinone R et al. Circulating immun complexes in granuloma annulare. Arch Dermatol Res 1988;280:325-6.
23. Buechner SA, Winkelmann RK, Banks PM. Identification of T cell subpopulations in granuloma annulare. Arch Dermatol 1983;119:125-8.
24. Cherney KJ, Lindroos WE, Goltz RW, Dahl MV. Leukocyte functions in granuloma annulare. Br J Dermatol 1979;101:23-31.
25. De Maeyer- Guignard J, Cachard A, De Maeyer E. Delayed-type hypersensitivity to sheep red blood cells: inhibition of sensitization by interferon. Science 1975;190:574-6.
26. Lee SHS, Epstein LB. Reversible inhibition by interferon of the maturation of human peripheral blood monocytes to macrophages. Cell immunol 1980;50:177-90.
27. Baba T, Yamaguchi K, Matsushima Y, hashino M, Ochiya T, Baba A, Uyenı K. Effect of human fibroblast interferon on normal human monocyte activation induced by a factor found in sarcoidosis sera. J Dermatol 1987;14:297-304.
28. Adams DO, Hamilton TA. The cell biology of macrophage activation. Ann Rev Immunol 1984;2:283-318.
29. Ellis TM, McKenzie RS, Simms PE, Helfrich BA, Fisher RI. Inductions of human lymphokine activated killer cells by IFN-alpha and IFN-gamma. J Immunol 1989;143:4282-6.
30. Nathan CF, Kaplan G, Levis WR, Nusrat A, Witmer MD, Sherwin SA et al. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon gamma in patients with lepromatous lepra. New Eng J Med 1986;315:6-15.
31. Szabo SJ, Dighe AS, Gubler U, Murphy KM. Regulation of the interleukin (IL)-12 beta 2 subunit expression in developing T helper 1(Th1) and Th2 cells. J Exp Med 1997;185:817-24.

---

**Geliş Tarihi:** 26.02.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Kenan AYDOĞAN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD,  
16059 Görükle, BURSA