

# Pentoksifilin Tedavisine Yanıt Veren Yama Form Granüloma Anülaire Olgusu

## A Case of Patch Form Granuloma Annulare Respond to Pentoxifylline Treatment

Ömer KUTLU<sup>a</sup>, Tuba Betül KARADENİZ<sup>b</sup>, Pınar ÖZDEMİR ÇETİNKAYA<sup>c</sup>, Fatma Nur KUTLU<sup>d</sup>,  
Hatice ÜNVERDİ<sup>e</sup>, Hatice Meral EKŞİOĞLU<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Hatice Muammer Kocatürk Develi Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Kırıkkale Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Nazilli Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Aydın, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

<sup>e</sup>Gaziantep Dr.Ersin Arslan Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Gaziantep, TÜRKİYE

<sup>f</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Granüloma anülaire (GA); sıklıkla kendini sınırlayan, benign seyirli, dermis ve subkütan dokunun granümatöz hastalığıdır. GA lokalize, jeneralize (dissemine), subkutanöz, perfore, papüler ve yama (interstisyel) tip olmak üzere alt klinik gruplar içermektedir. GA'nın tedavisi bu klinik alt gruplara ve lezyonların yaygınlığına göre değişir. Pentoksifilin, bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, TNF- $\alpha$ 'nın neden olduğu fibroblastlardaki kollajen sentezi ve glikozaminoglikan aktivitesini bloke etmektedir. Şimdiye kadar literatürde, GA'da pentoksifilin tedavisi ile ilgili az sayıda olgu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, 2x400 mg oral pentoksifilin tedavisine klinik olarak yanıt veren topikal steroid tedavisine dirençli yama tip GA'lı bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Granuloma annulare (GA) is a self-limiting, benign, granulomatous disease of the dermis and subcutaneous tissue. GA has sub-groups that are localized, generalized (disseminated), subcutaneous, perforated, papular and patch (interstitial) type. The treatment of GA varies depending on the clinical subtypes and the extent of lesions. Pentoxifylline is a phosphodiesterase inhibitor that blocks collagen synthesis and glycosaminoglycan activity in fibroblasts that induced by TNF- $\alpha$ . To date, few cases have been reported on the treatment of pentoxifylline in GA. Here, we reported a case of patch type GA resistant to topical steroid treatment that clinically responded to the treatment of 2x400 mg oral pentoxifylline.

**Anahtar Kelimeler:** Granüloma anülaire; pentoksifilin

**Keywords:** Granuloma annulare; pentoxifylline

Granüloma anülaire (GA); sıklıkla kendini sınırlayan, benign seyirli, dermis ve subkütan dokunun granümatöz hastalığı olup, ilk kez 1895 yılında Colcott-Fox tarafından tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup> Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. GA'nın lokalize, jeneralize (dissemine), subkutanöz, perfore, papüler ve yama (interstisyel) tip olmak üzere alt grupları vardır.<sup>1,3</sup> Yama form GA, daha çok gövde ve ekstremiteleri tutan; papül ve sku-

amların eşlik etmediği eritemli-viyolase, asemptomatik yamalarla karakterize bir GA alt tipidir.<sup>4</sup> Kalininörin inhibitörleri (takrolimus, pimekrolimus), steroidler, imikimod, dapson ve anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanlar GA'nın farklı tiplerinde değişen başarı oranlarında kullanılan tedaviler arasında yer almaktadır.<sup>5</sup> Pentoksifilin, fosfodiesteraz inhibitörü olup hücre içinde ikincil haberci olan "siklik adenzin monofosfatın (cAMP)" yükselmesine neden ol-

**Correspondence:** Ömer KUTLU

Hatice Muammer Kocatürk Develi Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Kayseri, TÜRKİYE

**E-mail:** omerkutlu22@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

**Received:** 29 Jan 2019

**Received in revised form:** 19 Feb 2019

**Accepted:** 28 Feb 2019

**Available online:** 06 Mar 2019

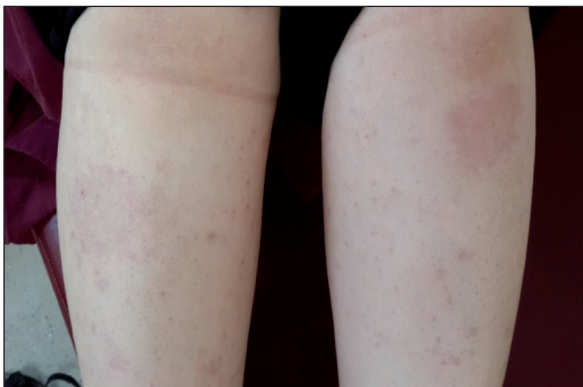
2146-9016 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

maktadır. Normal insan dermal fibroblast kültüründe pentoksifilin interlökin (IL)-1 beta tarafından sürdürülen proliferasyonu inhibe etmesinin yanında, kollajenaz aktivitesini stimüle ettiği gösterilmiştir.<sup>6</sup> Ayrıca, pentoksifilin TNF- $\alpha$ 'nın neden olduğu fibroblastlardaki kollajen sentezi ve glikozaminoglikan aktivitesini de bloke ettiği saptanmıştır.<sup>7</sup> Bu olası etki mekanizmaları nedeni ile pentoksifilin, GA tedavisinde az sayıda hastada rapor edilmiştir.

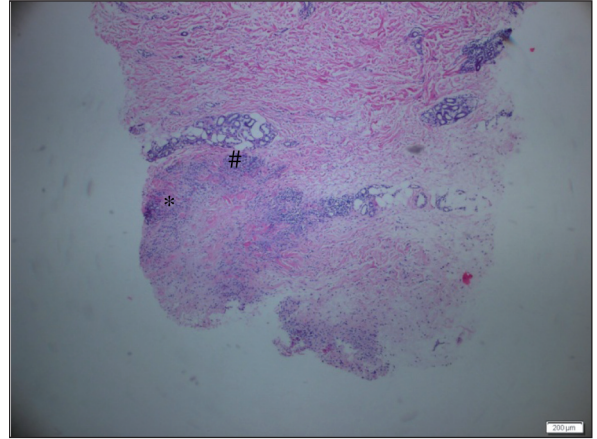
Bu çalışmada, pentoksifilin tedavisine klinik olarak yanıt veren yama form GA'lı bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

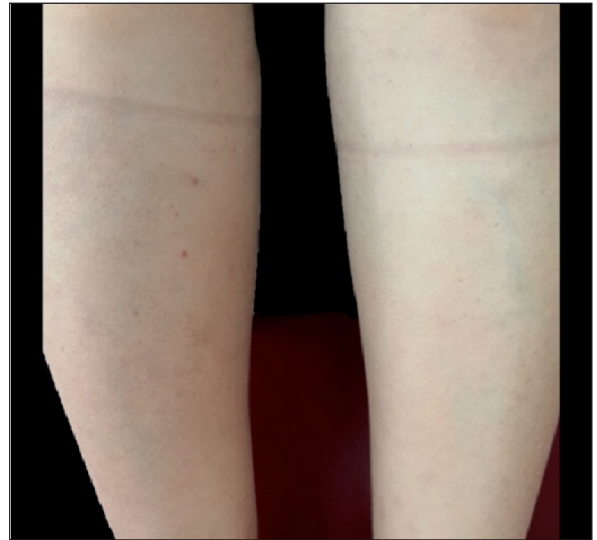
Otuz üç yaşında, kadın hasta, 2 yıldır her iki alt ekstremitede başlayıp yavaş yavaş büyüyen ve son 2 aydır dirseklerde de ortaya çıkan kaşıntının eşlik etmediği morumsu-eritemli yamalarla polikliniğe başvurdu. Olgunun mevcut lezyonları için daha önce 3 ay topikal mometazon furoat kullanılmasına rağmen yanıt alınamamıştı. Bir yıldır essitalopram kullanımı dışında hastanın ilaç kullanım öyküsü yoktu. Soy geçmişinde özellik olmayan hastanın sistem sorgulaması ve fizik muayenesi normaldi. Dermatolojik muayenede ise sağ alt ekstremitede, ayak bileği dorsalinde en büyüğü 3x3 cm boyutunda, sol alt ekstremitede ise 16x7 cm ve her iki dirsekte 2x3 cm boyutlarında bazıları anüler karakterde olan viyolase yamalar ve çok sayıda maküller izlendi (Resim 1). Rutin hematolojik ve biyokimyasal testleri, B<sub>12</sub> vitamin değeri 119 pg/mL (n=126-505), ferritin değerinin ise 7,8 ng/dL (n=10-290) olarak saptanması dışında normal sınırlarda idi. Sifiliz, insan bağışıklık yet-



RESİM 1: Sağ ve sol alt ekstremitelerde viyolase makül ve yamalar.



RESİM 2: Santralde nekrobiyotik zon(\*) ve çevresinde palizatlanmalar gösteren inflamatuvar hücreler (#) HEX 40.



RESİM 3: Olgunun tedavi sonrası durumu.

mezlik virüsü [human immunodeficiency virus (HIV)], hepatit serolojileri ve otoimmün panel negatifti. Bacaktaki viyolase alandan yapılan "punch" biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; epidermiste ortokeratoz, yüzeysel dermiste etrafi histiyositlerle çevrili iki adet granülom, derin dermiste ise santrali nekrotik görünümde etrafında ise palizatlanmalar gösteren histiyositlerle karakterli granülom yapısı izlendi (Resim 2). Bu klinik ve histopatolojik bulgularla yama form GA tanısı konulan olguya, tekrar topikal klobetazol propiyonat tedavisi başlandı. Bir aylık topikal klobetazol propiyonat tedavisine yanıt vermeyen ve fototerapiyi reddeden olgunun tedavisi, günlük 2x400 mg oral pentoksifilin olarak de-

ğiştirildi. Olgunun lezyonları klinik olarak 30 gün içerisinde tama yakın iyileşti (Resim 3). Bu çalışmanın yazılması için olgunun kendisinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

Yama form GA, ilk kez 1932 yılında Monash tarafından GA'nın yeni bir maküler klinik varyantı olarak rapor edildi; bu daha sonra maküler GA veya eritematöz GA olarak da adlandırıldı.<sup>8</sup> GA, çocuk ve erişkin çağda görülebilen, daha çok akral yerleşimli, eritemli-viyolase veya deri renginde anüler karakterde papüllerle seyreden nekrobiyotik bir hastalıktır.<sup>9</sup> Hastalık ilk kez 1895 yılında Colcott-Fox tarafından "Parmakların halkalı erüpsiyonu" olarak tanımlanmış olup, daha sonraları GA terimi kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1</sup> Hastalığın prevalansı %0,1-0,4 arasında değişmektedir.<sup>10</sup> GA, bu olguda olduğu gibi daha çok genç yaşlarda ve kadınlarda görülür.<sup>4</sup> Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmese de travma, böcek ısırıkları, tüberkülin deri testleri, otoimmün tiroidit, romatoid artrit, diabetes mellitus, viral enfeksiyonlar (EBV, HIV, HCV), ilaçlar (amlodipin, allopürinol, diklofenak) ve maligniteler suçlanan faktörler arasında yer almaktadır.<sup>11,12</sup> Bu olguda etiyojide suçlanabilecek bir faktör bulunamadı.

İnterstisyel GA olarak da bilinen yama form GA nadir görülen bir GA alt tipidir.<sup>4</sup> Yama form GA'nın ayırıcı tanısında; morfea, mikozis fungoides, ksantom, interstisyel granümatöz ilaç reaksiyonu ve interstisyel granümatöz dermatit yer alır.<sup>12</sup>

Granüloma anülarenin tedavisi klinik alt tiplere ve lezyonların yaygınlığına göre değişir. Takrolimus, pimekrolimus, steroidler ve imikimod topikal tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Dapson, izotretinoin, hidroksiklorokin, pentoksifilin, siklosporin, metotreksat, E vitamini ve anti-TNF ajanlar ise GA'nın farklı tiplerinde sistemik tedavide değişen başarı oranlarında kullanılmıştır.<sup>4,12</sup> Bu tedavilere ek olarak dar bant ultraviyole B, psöralen ve ultraviyole A tedavileri de kullanılır.<sup>13</sup>

Pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, dermatolojide sıklıkla venöz tutulumla seyreden hastalıklarda kullanılır. Pentoksifilin, nötrofil kemotaksisini azaltır ve TNF-alfa'yı inhibe ederek an-

tiinflamatuvar etki gösterir.<sup>6</sup> Literatürde, GA'da pentoksifilin tedavisinin etkinliği ile ilgili az sayıda bildiri mevcuttur.<sup>14,15</sup> Bilinen kadarıyla, şimdiye kadar yama form GA'da pentoksifilin tedavisinin etkinliği ile ilgili literatürde bir olgu yayımlanmıştır. Kavala ve ark. tarafından bildirilen mevcut olguda, interstisyel GA tanısı konulmuş hastada oral 1200 mg/gün pentoksifilin tedavisi ile lezyonların gerilediği gözlemlenmiştir.<sup>9</sup> Chandan ve ark.nın bildirdiği bir hastada, jeneralize GA'lı bir hastanın 2x100 mg doksisisiklin ile 3x400 mg pentoksifilin kombinasyon tedavisine lezyonların 2 ayda yanıt verdiği görülürken, Nambiar ve ark.nın yayımladığı bir çalışmada ise jeneralize GA'lı bir hastanın 3 ayda oral pentoksifilin tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir.<sup>16,17</sup> Yama form GA tanısı konulan bu olguda, topikal steroid tedavisine yanıt alınmayınca 2x400 mg oral pentoksifilin tedavisi başlandı. Bir aylık süre içerisinde lezyonlarda tama yakın iyileşme gözlemlendi. Bu durumda, yama form GA'nın, diğer GA tiplerinden farklı olarak pentoksifilin tedavisine daha hızlı yanıt verdiği sonucu akla gelebilir.

Yama form GA, klinik olarak mikozis fungoides, sarkoidoz ve inflamatuvar morfeaya benzediğinden şüpheli hastalarda histopatolojik inceleme gerekmektedir. Hastalığın tedavisi, lezyonun yaygınlığına göre değişmekte olup, sınırlı alanlar için topikal kortikosteroidler ilk seçenek ajan olarak kullanılabilir. Topikal tedavilere dirençli yama form GA hastalarında oral pentoksifilin tedavisi verilebilir. Örneklem sayısının fazla olduğu daha ileriki çalışmalarla pentoksifilin GA'daki etkinliği kanıtlanmalıdır.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

**Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Ömer Kutlu; **Tasarım:** Ömer Kutlu, Hatice Meral Ekşioğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Hatice Meral Ekşioğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuba Betül Karadeniz, Pınar Özdemir

**Çetinkaya, Hatice Ünverdi; Analiz ve/veya Yorum:** Ömer Kutlu; **Kaynak Taraması:** Ömer Kutlu, Fatma Nur Kutlu; **Makalenin Yazımı:** Ömer Kutlu; **Eleştirel İnceleme:** Hatice Meral Ekşioğlu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ömer Kutlu.

**KAYNAKLAR**

- Hacihamdioglu B, Ozcan A, Kalman S. Subcutaneous granuloma annulare in a child: a case report. Clin Pediatr (Phila). 2008;47(3):306-8. [Crossref] [PubMed]
- Colcott-Fox T. Ringed eruption of the fingers. Br J Dermatol. 1895;7:91-5.
- Cançado CG, Vale FR, Bacchi CE. Subcutaneous (deep) granuloma annulare in children: a possible mimicker of epithelioid sarcoma. Fetal Pediatr Pathol. 2007;26(1):33-9. [Crossref] [PubMed]
- Victor FC, Mengden S. Granuloma annulare, patch type. Dermatol Online J. 2008;14(5):21.
- Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma annulare. Am Fam Physician. 2006;74(10):1729-34.
- Sullivan GW, Carper HT, Novock WJ Jr, Madell GL. Inhibition of inflammatory action interleukin-1 and tumor necrosis factor (alpha) on neutrophil function by pentoxifylline. Infect Immun. 1988;56(7):1722-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, et al. Pentoxifylline down-regulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. Gut. 2002;50(2):241-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Monash S. Granuloma annulare disseminatum: report of two cases. Arch Derm. 1932;25(1):122-31. [Crossref]
- Kavala M, Zindancı İ, Büyükbabani N, Kocatürk E. [Patch granuloma annulare: interstitial granuloma annulare: a case report]. Türkderm. 2007;41(2):66-8.
- Muhlbauer JE. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. 1980;3(3):217-30. [Crossref]
- Gönül M, Soylu S, Koçak O, Gül Ü, Demiriz Ü. A case of generalized granuloma annulare that contributed to the diagnosis of diabetes mellitus and regressed with antidiabetic therapy. Türkiye Klinikleri J Dermatol. 2009;19(1):23-6.
- Thornsberry LA, English JC 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. Am J Clin Dermatol. 2013;14(4):279-90. [Crossref] [PubMed]
- Cunningham L, Kirby B, Lally A, Collins P. The efficacy of PUVA and narrowband UVB phototherapy in the management of generalised granuloma annulare. J Dermatolog Treat. 2016;27(2):136-9. [Crossref] [PubMed]
- Rubel DM, Wood G, Rosen R, Jopp-McKay A. Generalized granuloma annulare successfully treated with pentoxifylline. Australas J Dermatol. 1993;34(3):103-8. [Crossref] [PubMed]
- Pătraşcu V, Giurcă C, Ciurea RN, Georgescu CV. Disseminated granuloma annulare: study on eight cases. Rom J Morphol Embryol. 2013;54(2):327-31.
- Chandan N, Monica B, Eden PL, Iris A. Successful treatment of two individual cases of generalized granuloma annulare with amoxicillin/clavulanic acid and a combination of doxycycline and pentoxifylline. Dermatol Online J. 2018;24(8):17-9.
- Nambiar KG, Jagadeesan S, Balasubramanian P, Thomas J. Successful treatment of generalized granuloma annulare with pentoxifylline. Indian Dermatol Online J. 2017;8(3):218-20. [Crossref] [PubMed] [PMC]