

<https://doi.org/10.25208/vdv1368>



# Успешное лечение генерализованной кольцевидной гранулемы адалимумабом

© Заславский Д.В.<sup>1\*</sup>, Скрек С.В.<sup>2</sup>, Мора Г.<sup>3</sup>, Юновидова А.А.<sup>3</sup>, Зеянина М.И.<sup>3</sup>, Машука Д.М.<sup>3</sup>, Соболев А.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Больничный центр Университета Анри-Мондор, Париж, Франция

<sup>3</sup> Французская клиника кожных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Кольцевидная гранулема — воспалительное некробиотическое гранулематозное заболевание кожи, в основе которого лежит отсроченная реакция гиперчувствительности. Данную реакцию, а также деградацию соединительной ткани, провоцируют тканевые макрофаги и Th1-лимфоциты, которые вырабатывают интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), синтезируют фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и ингибируют матриксные металлопротеиназы (MMP).

Наиболее частотная форма КГ, локализованная, характеризуется появлением на конечностях круглых сгруппированных папул и бляшек красного или розового цвета. В отличие от малосимптомного течения локализованной формы, типичными признаками генерализованной КГ (выявляемой в 15% всех обращений) являются: зуд, рецидивирующее течение, резистентность к лечению и наличие не менее десяти очагов поражения кожи.

После серии терапевтических неудач и развития нежелательных явлений, связанных с назначенной терапией, пациентке 53 лет с длительным рецидивирующим течением кольцевидной гранулемы была рекомендована антицитокиновая терапия адалимумабом, от которой в кратчайшие сроки отмечался клинический ответ и затем стойкая ремиссия. Последующий катмнез и анализ отдаленных последствий подтвердили полную реконвалесценцию.

**Ключевые слова:** адалимумаб; диссеминированная кольцевидная гранулема; гранулематозное воспаление; фактор некроза опухоли

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования:** рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Согласие пациента:** пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Для цитирования:** Заславский Д.В., Скрек С.В., Мора Г., Юновидова А.А., Зеянина М.И., Машука Д.М., Соболев А.В. Успешное лечение генерализованной кольцевидной гранулемы адалимумабом. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):143–148. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1368>



# Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab

© Denis V. Zaslavsky<sup>1\*</sup>, Sergey V. Skrek<sup>2</sup>, Gabriella Mora<sup>3</sup>, Anastasiya A. Yunovidova<sup>3</sup>, Maria I. Zelyanina<sup>3</sup>, Dana M. Mashuka<sup>3</sup>, Aleksey V. Sobolev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> IMRB-U955-Equipe 9, Hôpital Henri Mondor, Paris, France

<sup>3</sup> French clinic of skin diseases, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Granuloma annulare (GA) is a chronic inflammatory necrobiotic granulomatous skin disease, which is based on a delayed hypersensitivity reaction caused by the production of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) by tissue macrophages and th1-limocytes, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and matrix metalloproteinases (MMP), which leads to the degradation of connective tissue.

The most frequent form of GA is localized which is characterized clinically by grouped papules and plaques of red or pink color on the extremities. Although disseminated variants of disease occur in 15% of all cases of ag. In contrast to the practically asymptomatic course of the localized form, typical signs of disseminated form are intensive sense of itching, the presence of at least ten foci of skin lesions, recurrent and resistance to treatment course.

A 53-year-old female patient with a long-term recurrent course of annular granuloma after a weak clinical response to therapy with pentoxifilin, methotrexate and azathioprine turned to the dermatology department of the university hospital. In light of the lack of satisfactory treatment options anti-cytokine therapy with adalimumab was recommended at a daily dosage of 80 mg, once a week, for 2 weeks, then 1 time every two weeks for 1.5 months. Already on the 5th day after receiving the first injection, the patient reported that the feeling of itching disappeared. By the end of the second week of the induction phase of biotherapy, it became obvious that new rashes did not appear, and the old elements of the skin rash had significantly flattened, turned pale and decreased in volume. After the second week of consolidated therapy, the dermatologist confirmed the convalescence.

**Keywords:** adalimumab; granuloma annulare; chronic granulomatous disease; Tumor Necrosis Factor-alpha

**Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of funding:** the work was prepared and published through financing at the place of work of the authors.

**Patient consent:** the patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

**For citation:** Zaslavsky DV, Skrek SV, Mora G, Yunovidova AA, Zelyanina MI, Mashuka DM, Sobolev AV. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab: a case report. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(4):143–148. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1368>



### Актуальность

Лечение генерализованных форм кольцевидной гранулемы представляет определенные трудности в современной дерматологии. Применение системных лекарственных средств зачастую характеризуется слабым клиническим ответом и довольно быстрым рецидивом заболевания. При этом назначение системной терапии требует регулярного мониторинга лабораторных показателей пациента с целью предупреждения развития нежелательных явлений (НЯ) от проводимой терапии [1]. В то же время лечение кольцевидной гранулемы моноклональными антителами позволяет добиваться клинического ответа и реконвалесценции заболевания в короткие сроки при хорошем профиле безопасности данных препаратов и оптимальной субъективной переносимости для пациентов.

### Описание клинического случая

Пациентка 53 лет обратилась в дерматологическую службу университетского госпиталя с жалобами на распространенные высыпания. Из анамнеза известно, что первые высыпания появились в области левого плеча около 12 лет назад. При обращении к дерматологу был поставлен диагноз «кольцевидная гранулема». Гистологическое исследование показало наличие признаков гранулематозного воспаления. Наружная терапия топическими стероидами в форме мази была неэффективна, поэтому в качестве второй линии терапии был рекомендован пентоксифиллин, 1 раз в 2 дня по 200 мг в 200 мл физиологического раствора, внутривенно, медленно, N15. От проводимой терапии пациентка клинического эффекта не отмечала и, напротив, на фоне завершения инфузионной терапии отметила появление новых элементов кожной сыпи.

Альтернативным препаратом после неудачного лечения пентоксифиллином стал метотрексат, вводимый подкожно, еженедельно, по 10 мг, в сочетании с пероральным приемом фолиевой кислоты (ежедневно, кроме дня инъекции метотрексата). После начала цитостатической терапии пациентка довольно быстро отметила клинический ответ в виде отсутствия новых элементов кожной сыпи и побледнения существующих высыпаний. Однако, несмотря на положительную динамику кожного процесса, лечение метотрексатом пришлось прервать из-за развития признаков мегалобластной анемии, выявленных в клиническом анализе крови через 2 месяца после начала терапии.

В последующем заболевание приобрело торпидный рецидивирующий характер: некоторые из существующих элементов кожной сыпи исчезали, но вместе с тем появлялись новые крупные очаги. Из анамнеза также известно, что до начала лечения у пациентки не было выявлено значимых сопутствующих заболеваний, а имеющиеся изменения в работе органов и систем организма соответствовали возрастной норме.

**St. specialis:** Поражение кожи носит распространенный характер с преимущественной локализацией в области верхних и нижних конечностей, передней поверхности живота, поясницы. Представлен папулами круглой формы и плотной консистенции, диаметром около 1–2 мм, светло-красного, коричневого и розового цвета. В некоторых местах папулы сливаются, формируя бляшки размером 5 x 6 см. При разрешении бляшек формируются участки гипер- и гипопигментации.

Выполнены патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования. Заключение: в представленном гистологическом препарате имеются признаки гранулематозного воспаления. Определяются отложения муцина наряду с палисадными гистиоцитами и лимфоцитами, окружающими центральную зону некробиотического коллагена в верхних и средних слоях дермы. Клетки инфильтрата экспрессируют маркеры CD3, причем в области некробиоза выявляется преобладание экспрессии CD68, Mac387 и HAM56 над CD3.

С целью проведения дифференциального диагноза с другими гранулематозными заболеваниями был выполнен пересмотр гистологических препаратов, который подтвердил отсутствие признаков казеозного некроза и саркоидной гранулемы в коже. При выполнении MPT грудной клетки признаков патологии не выявлено.

После проведения скрининговых исследований, исключивших наличие хронической инфекции, а также после консультации кардиолога для оценки значимости риска сердечной недостаточности, пациентке была рекомендована антицитокиновая терапия адалимумабом в рамках стандартного протокола: 80 мг, еженедельно, подкожно, N2 (индукционная фаза), с последующим переходом к консолидированной фазе терапии с введением прежней суточной дозы адалимумаба, 1 раз в 2 недели, N4.

Уже после первой инъекции, на пятые сутки проводимой терапии, у пациентки зарегистрирован клинический ответ: интенсивность окраски высыпаний уменьшилась, они побледнели, некоторые из морфологических элементов наименьшего размера полностью или частично разрешились. Кроме этого, в первую неделю терапии снизилась интенсивность зуда, а впоследствии зуд прекратился вовсе. К концу второй недели индукционной фазы терапии стало очевидно, что новые высыпания не появляются, а старые элементы кожной сыпи значительно уплотнились, побледнели и уменьшились в объеме (рис. 1, 2). После второй недели терапии врач-дерматолог подтвердил клиническую реконвалесценцию.

### Обсуждение

Кольцевидная гранулема — воспалительное некробиотическое гранулематозное заболевание кожи, в основе которого лежит отсроченная реакция гиперчувствительности. Данную реакцию, а также деградацию соединительной ткани, провоцируют тканевые макрофаги и Th1-лимфоциты, которые вырабатывают интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), синтезируют фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и ингибируют матриксные металлопротеиназы (MMP) [2].

Предполагается, что фармакологическое действие пентоксифиллина в терапии кольцевидной гранулемы заключается в неселективном ингибировании фосфодиэстеразы, подавление которой приводит к повышению уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и угнетению TNF- $\alpha$ . Последний, в свою очередь, снижает активацию макрофагов и, как следствие, уменьшает степень их участия в развитии гранулематозного воспаления [3]. Кроме того, пентоксифиллин снижает вязкость крови и улучшает перфузию тканей, воздействуя напрямую на эритроциты [4]. Ввиду своего низкого профиля токсичности и популярности среди дерматологов пентоксифиллин может быть хорошей терапевтической страте-



Рис. 1. Клиническое улучшение на фоне терапии адалимумабом, 0 и 2-я неделя  
Fig. 1. Clinical improvement during adalimumab therapy, Weeks 0 and 2



Рис. 2. Клиническое улучшение на фоне терапии адалимумабом, 0 и 2-я неделя  
Fig. 2. Clinical improvement during adalimumab therapy, Weeks 0 and 2

гией в купировании диссеминации КГ, однако в данном клиническом случае ни значимого клинического ответа, ни ремиссии в течение заболевания от применения этого вектора терапии не последовало [5].

Известно, что одним из эффективных терапевтических средств в лечении генерализованной формы КГ являются цитостатические препараты. Так, терапевти-

ческое действие метотрексата связано с ингибированием ферментов, участвующих в синтезе нуклеотидов. Именно этот эффект предотвращает деление клеток и приводит к противовоспалительному действию [6]. В свою очередь, патофизиологической особенностью КГ является усиленная пролиферация гистиоцитов и Т-лимфоцитов в тканях, формирующих реакцию гра-

нулематозного воспаления. Однако после двух недель терапии метотрексатом у пациентки развились стойкие признаки мегалобластной анемии: Hb 58 г/л; MCV 107 fl; WBC  $1,7 \times 10^9$  /л; макроцитоз, гиперхромия, патологические включения в эритроцитах. После введения в терапевтический алгоритм антидотов (фолиевой кислоты) результаты лабораторных тестов быстро нормализовались, однако эти нежелательные явления не позволили продолжить эффективное лечение, и через три недели после отмены метотрексата распространенные высыпания появились вновь.

Клеточный инфильтрат при кольцевидной гранулеме состоит преимущественно из миелоидных дендритных клеток и различных популяций макрофагов (с M1- и M2-подобными фенотипами). Миелоидные дендритные клетки и M1-подобные макрофаги продуцируют TNF- $\alpha$ , который играет решающую роль в развитии гранулем [7]. M2-подобные макрофаги способствуют процессам регенерации и восстановления тканей, а также, вероятно, участвуют в ремоделировании тканей при КГ.

Фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) является важным цитокином в формировании гранулематозного воспаления. В литературе описан ряд случаев улучшения течения КГ на фоне применения препаратов анти-TNF [8–10]. Наиболее вероятный механизм, который отвечает за это, связан с подавлением активности CD183, а также с ингибированием активированных миелоидных дендритных клеток, макрофагов и клеток Th1. Ингибирование TNF- $\alpha$  приводит к снижению числа миелоидных дендритных клеток и различных субпопуляций макрофагов, индуцирует апоптоз моноцитов в очаге поражения. Нейтрализация цитокина способствует подавлению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6. Также было показано, что TNF- $\alpha$  увеличивает экспрессию рецептора CXCR-3(CD183) и его лигандов, опре-

деляющих рекрутинг лимфоцитов и макрофагов в очаг поражения, создавая тем самым петлю обратной связи амплификации. Ось CXCR-3 может служить дополнительным объяснением положительного терапевтического эффекта ингибитора TNF- $\alpha$  [11].

На примере данного клинического случая показано, что блокада ключевого провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  может оказывать сильное терапевтическое действие при диссеминированной форме КГ, рефрактерной к предшествующим схемам лечения. Применение адалимумаба продемонстрировало хороший профиль безопасности и быстрый клинический эффект, который сохранялся как минимум на протяжении года последующего наблюдения пациентки.

### Заключение

В зависимости от подтипа кольцевидной гранулемы клиническое течение, равно как и исход заболевания, довольно вариативны. В то время как локализованные формы КГ в большинстве случаев протекают благоприятно, и клинические признаки заболевания могут исчезать самостоятельно (даже без лечения) в течение 2 лет, генерализованные формы характеризуются рецидивирующим течением, резистентным к проводимой терапии.

Появление терапевтических антител, нацеленных на взаимодействие с ключевыми звеньями патогенеза заболевания и действующих подобно «молекулярным скальпелям», расширило возможности новых методов лечения множества дерматологических состояний, таких как псориаз, атопический дерматит, крапивница, болезнь Вернея и др. Одним из трудноизлечимых заболеваний, для которых такая биологическая терапия представляется многообещающей, является генерализованная форма кольцевидной гранулемы. ■

## Литература/References

1. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):333–344. doi: 10.1007/s40257-017-0334-5
2. Joshi TP, Duvic M. Granuloma Annulare: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(1):37–50. doi: 10.1007/s40257-021-00636-1
3. Nambiar KG, Jagadeesan S, Balasubramanian P, Thomas J. Successful Treatment of Generalized Granuloma Annulare with Pentoxifylline. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(3):218–220. doi: 10.4103/2229-5178.206119
4. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, Guzman J, Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):508–511. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9804085
5. Visconti MJ, Ashack KA, Ashack RJ. Granuloma annulare: strengthening potential associations and pentoxifylline as a therapeutic option. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(4):381–382. doi: 10.1080/09546634.2019.1662366
6. Inoue K, Yuasa H. Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(1):12–19. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-13-rv-119
7. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol.* 2017;44(3):297–303. doi: 10.1111/1346-8138.13662
8. Fässler M, Schlapbach C. Granuloma annulare arising under systemic psoriasis therapy successfully treated with adalimumab. *JAAD Case Rep.* 2020;6(9):832–834. doi: 10.1016/j.jacr.2020.07.013
9. Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):622–626. doi: 10.1111/ijd.14350
10. Bürgler C, Vinay K, Häfliger S, Klötgen HW, Yawalkar N. Infliximab reduces activated myeloid dendritic cells, different macrophage subsets and CXCR3-positive cells in granuloma annulare. *J Dermatol.* 2019;46(9):808–811. doi: 10.1111/1346-8138.14981
11. Antofianzas J, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, Estenaga A, Andrés-Ramos I, España Alonso A. Treatment of recalcitrant reactive granulomatous dermatitis: Granuloma annulare subtype with etanercept. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14081. doi: 10.1111/dth.14081

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи: концепция и дизайн исследования — Заславский Д.В., Соболев А.В.; сбор и обработка материала — Скрек С.В., Юновидова А.А.; написание текста — Зелянина М.И., Машука Д.М., Мора Г.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Contribution: concept and design of the study — Denis V. Zaslavsky, Aleksey V. Sobolev; collection and processing of material — Sergey V. Skrek, Anastasiya A. Yunovidova; text writing — Maria I. Zelyanina, Dana M. Mashuka, Gabriella Mora.

### Информация об авторах

**\*Заславский Денис Владимирович** — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

**Скрек Сергей Владиславович** — к.м.н., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; eLibrary SPIN 3206-9242; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr

**Габриелла Мора** — врач-дерматовенеролог; e-mail: g.mora.b.b@gmail.com

**Юновидова Анастасия Александровна** — аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

**Зелянина Мария Ивановна** — аспирант; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; eLibrary SPIN 3201-9685; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail

**Машука Дана Мамуновна** — врач-дерматовенеролог; eLibrary SPIN 5887-2000; e-mail: dmashuka@mail.ru

**Соболев Алексей Владимирович** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; eLibrary SPIN 5448-4106; e-mail: sobolev757@rambler.ru

### Information about the authors

**\*Denis V. Zaslavsky** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 2 Litovskaya street, 194100 Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; eLibrary SPIN 5832-9510; e-mail: venerology@gmail.com

**Sergey V. Skrek** — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9112-6834>; eLibrary SPIN 3206-9242; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr

**Gabriella Mora** — Dermatovenerologist; e-mail: g.mora.b.b@gmail.com

**Anastasiya A. Yunovidova** — Graduate Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7986-798X>; eLibrary SPIN 6883-3022; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.com

**Maria I. Zelyanina** — Graduate Student; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0172-9763>; eLibrary SPIN 3201-9685; e-mail: m.zelianina@rambler.rue-mail

**Dana M. Mashuka** — Dermatovenerologist; eLibrary SPIN 5887-2000; e-mail: dmashuka@mail.ru

**Aleksey V. Sobolev** — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7866-1878>; eLibrary SPIN 5448-4106; e-mail: sobolev757@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 13.09.2022

Принята к публикации: 04.09.2023

Опубликована онлайн: 20.09.2023

Submitted: 13.09.2022

Accepted: 04.09.2023

Published online: 20.09.2023