

GRANULOM INELAR DISEMINAT – PREZENTARE DE CAZ

DISSEMINATED GRANULOMA ANNULARE – CASE PRESENTATION

ALEXANDRA RADU-CARLAONȚ*, VIRGIL PĂTRAȘCU**

Rezumat

Introducere. Granulomul inelar este o dermatoză cronică benignă, al cărui aspect clinic și histologic (granulom palisadic) este caracteristic.

Caz clinic. Prezentăm cazul unei paciente, în vârstă de 52 ani, din mediul rural, care s-a spitalizat pentru plăci ovalare și arciforme, cu diametrul între 4-9 cm, cu margini formate din coalescența de mici papule ferme, eritematoase, cu centrul plăcilor ușor hipopigmentat, fără atrofie cutanată, dispuse la nivelul trunchiului (predominând în regiunea decolteului) și brațelor, cu istoric de 18 luni. Pe baza anamnezei, examenului clinic, examenului histopatologic și investigațiilor de laborator am stabilit diagnosticul: granulom inelar diseminat, dislipidemie și litiază biliară asimptomatică. Pacienta a urmat tratament cu antibiotic, antihistaminice, dermatocorticoizi potenți și agenți fizici cu evoluție discret favorabilă.

Discuții. Etiopatogenia nu este elucidată.

În ceea ce privește asocierea cu o altă patologie, studiile au arătat asocierea cu diabet zaharat, boli tiroidiene, boli maligne și dislipidemie. În cazul nostru, pacienta a fost diagnosticată cu dislipidemie.

Concluzii. Modificările profilului lipidic (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau ambele) s-au dovedit a fi prezente la 45% din pacienții cu granulom inelar diseminat, de unde importanța investigării pacienților în această direcție.

Fără studii comparative, este dificil să se stabilească eficiența mijloacelor terapeutice, deoarece în 50-70% din cazurile de granulom inelar localizat s-au observat remisii spontane în primii doi ani de boală.

Summary

Introduction. Granuloma annulare represents a benign chronic dermatosis, whose clinical and histological aspect is a characteristic one (palisading granuloma).

Clinical case. We present the case of a 52-year old female patient, from the rural area, who was admitted to hospital for oval and arch plaques, with a diameter between 4 and 9 cm, with margins formed in coalescence by small firm, erythematous papules, with the plaque center slightly hypopigmented, with no skin atrophy, localized on the trunk (predominating on the chest) and on the arms, with a history of 18 months. Based on the anamnesis, clinical examination, histopathological examination and laboratory tests, we confirmed the following diagnoses: disseminated granuloma annulare, dyslipidemia and asymptomatic biliary lithiasis. The patient received a treatment with antibiotics, antihistaminics, potent dermatocorticoids and physical agents, having a mildly favourable evolution.

Discussions. The etiopathogeny has not been yet elucidated.

Regarding the association to other diseases, the studies showed an association to diabetes mellitus, thyroid disorders, malignant conditions and dyslipidemia. In our case, the patient was diagnosed with dyslipidemia.

Conclusions. The changes of the lipidic profile (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, or both) were present in 45% of the patients with disseminated granuloma annulare, thus the importance of investigating patients in this direction.

With no comparative studies, it is difficult to establish the efficiency of the treatment methods, as in 50-70% of the localized granuloma annulare cases there was observed spontaneous remission during the first two years of disease.

* Clinica Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova / Clinic of Dermatology, Emergency Clinical Hospital of Craiova.

** U.M.F Craiova / University of Medicine and Pharmacy, Craiova.

Granulomul inelar diseminat este mai rezistent la tratamentul topic și sistemic, în comparație cu forma localizată a bolii.

Cuvinte cheie: granulom inelar, dislipidemie, tratament.

Intrat în redacție: 29.09.2015

Acceptat: 4.11.2015

The disseminated granuloma annulare is more resistant to the topical and systemic treatment, in comparison to the localized form of the disease.

Key words: Granuloma annulare, Dyslipidemia, Treatment.

Received: 29.09.2015

Accepted: 4.11.2015

Introducere

Granulomul inelar este o dermatoză cronică benignă, al cărui aspect clinic și histologic (granulom palisadic) este caracteristic.[1]

Granulomul inelar afectează pacienți de toate vârstele, cu o incidență de două ori mai mare la femei, în special pentru forma diseminată.[2]

A fost descris de Colcott Fox în 1895 și prezintă mai multe forme clinice: localizată, diseminată (generalizată), perforantă și profundă (subcutanată).[3]

Caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente, în vârstă de 52 ani, mediul rural, care a fost spitalizată în Clinica Dermatologie Craiova pentru plăci ovalare și arciforme, cu diametrul între 4-9 cm, cu margini formate din coalescența de mici papule ferme, eritematoase, cu centrul plăcilor ușor hipopigmentat, fără atrofi cutanată, dispuse la nivelul trunchiului (predominând în regiunea decolteului) și brațelor. (fig. 1)

APP: – carcinom bazocelular suborbital drept excizat în octombrie 2006; histerectomie cu anexectomie bilaterală în 2011.

Comportamente: consumă cafea (1ceașcă/zi) și ocazional alcool.

Istoricul bolii

Boala a debutat în urmă cu aproximativ 18 luni prin apariția unor leziuni diseminate, asimptomatice, eritematoase, de câțiva milimetri, ajungând la câțiva centimetri, cu evoluție centrifugă. Pacienta a urmat tratament general în ambulatoriu cu vasodilatatoare periferice și antihistaminice, iar local cu dermatocorticoizi și imunomodulatoare, cu evoluție nefavorabilă.

Introduction

The granuloma annulare represents a benign chronic dermatosis, whose clinical and histological aspect is a characteristic one (palisading granuloma).[1]

The granuloma annulare affects patients of all ages, with an incidence twice higher in women, especially in the case of the disseminated form.[2]

It was described by Colcott Fox in 1895 and it may have various clinical aspects: localized, disseminated (generalized), perforant and profound (subcutaneous). [3]

Clinical Case

We present the case of a 52-year old female patient, from the rural area, who was admitted to hospital for oval and arch plaques, with a diameter between 4 and 9 cm, with margins formed in coalescence by small firm, erythematous papules, with the plaque center slightly hypopigmented, with no skin atrophy, localized on the trunk (predominating on the chest) and on the arms. (fig. 1)

APP: - right sub-orbital basal cell carcinoma, removed in October 2006; - hysterectomy with bilateral adnexectomy in 2011.

Habits: coffee intake (1 cup/day) and occasionally alcohol intake.

Disease history

The disease onset was about 18 months ago, by the appearance of some disseminated, symptomatic, erythematous lesions, with a size of a few millimeters, reaching up to a few centimeters, with a centrifugal evolution. The patient received a general treatment in the ambulatory with peripheral vasodilators and antihistaminics, having an unfavourable evolution.

Examen obiectiv

- ✓ Fototip III.
- ✓ Stare generală bună.
- ✓ Echilibrată cardiorespirator.
- ✓ Ficat cu marginea inferioară la 1cm sub rebordul costal.

Explorări de laborator HLG în limite normale; Atg HBs și Atc anti HCV absenți; Colesterol: 262 mg/dl; Lipemia totală: 720 mg/dl. Ecografie abdominală: Ficat LS 8 cm, LD 12 cm, ecogenitate normală, colecist contractat pe calculi cu diametrul maxim 9 mm.

Pentru precizarea diagnosticului s-a efectuat o biopsie cutanată, iar rezultatul examenului histopatologic a evidențiat un fragment acoperit de epiderm cu acantoză, în dermul mijlociu și profund, zone de necroză a fibrelor colagene înconjurată de reacție granulomatoasă gigantomitoză. (fig. 2)

Coroborând datele anamnestice, manifestările clinice și investigațiile paraclinice, s-a stabilit diagnosticul principal de granulom inelar diseminat, iar diagnostice secundare: dislipidemie și litiază biliară asimptomatică.

Tratament

Pacienta a urmat tratament medicamentos general cu Doxiciclină 100mg/zi, Desloratadină 1cp/zi dimineața, iar topic cu Betametazonă



Fig. 1. Granulom inelar- trunchi și brațe
Fig. 1. Granulomas- trunk and arms

Objective examination

- ✓ Phototype III.
- ✓ Good general state.
- ✓ Cardiorespiratorily balanced.
- ✓ Liver with the inferior margin 1 cm below the rib cage.

Laboratory tests HLG with normal values; HBs anti HCV Atgs absent; Cholesterol: 262 mg/dl; Total lipidemia: 720 mg/dl. Abdominal ultrasound examination: Liver - LL 8 cm, RL 12 cm, normal echogenity, contracted cholecyst on calculi with a maximum diameter of 9 mm.

In order to confirm the diagnosis, there was performed a skin biopsy, and the histopathological examination highlighted an epidermis fragment covered with acanthosis, in the middle and deep dermis, necrosis areas of the collagenous fibers surrounded by a giant cell granulomatous reaction. (fig. 2)

By correlating the anamnestic data, the clinical and paraclinical investigations, there was established the main diagnosis of disseminated granuloma annulare, and the secondary diagnoses of dyslipidemia and asymptomatic biliary lithiasis.

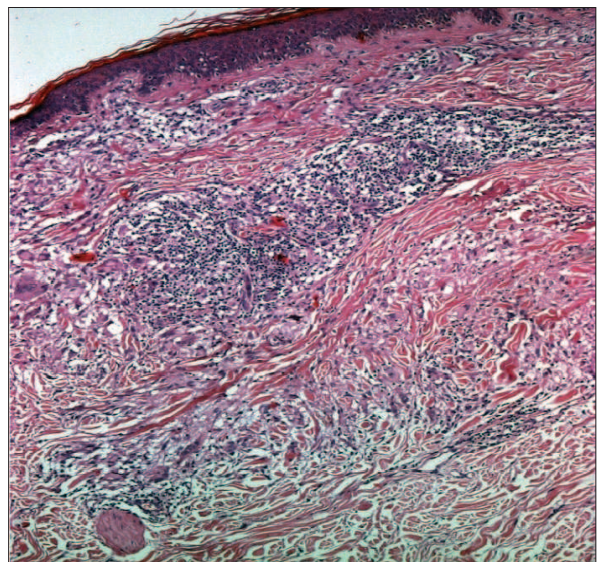


Fig. 2. Granulom în dermul mijlociu și superficial
(Colorația HE, x 40)
Fig. 2. Granulomas in the middle and superficial dermis
(HE stain, x 40)

dipropionat/Acid salicilic 0,50 mg/30 mg unguent 1aplicație/zi și tratament prin agenți fizici: electrocauterizare punctată a marginii fiecărei plăci.

Evoluția după o lună a fost discret favorabilă.

Discuții

Cele mai multe cazuri de granulom inelar localizat sunt diagnosticate la pacienți cu vârsta de 30 ani [4], iar forma diseminată la copii mai mici de 10 ani sau adulți cu vârsta între 40-60 de ani.[3]

Au fost descrise, mai puțin frecvent, cazuri de granulom inelar la frați, gemeni și generații succesive.[5]

Distribuția leziunilor este de 60% la nivelul mâinilor, 20% picioare, 7% coapse, gambe, brațe, 5% trunchi și alte zone, foarte rar la nivelul feței.[3]

Etiopatogenia nu este elucidată. S-au emis următoarele ipoteze patogenice: microangiopatia; vasculita imunologică; reacția de hipersensibilitate întârziată; defect de migrare a neutrofilelor cu acumularea de neutrofile anormale; titrul ridicat de beta-glucuronidază serică implicată în degradarea mucopolizaharidelor. Infiltratul inflamator din granulomul inelar constă în macrofage și celule CD3+.[6]

Se ia în considerație implicarea grupei HLA Bw35 și A29 la pacienți cu granulom inelar diseminat, dar și asocierea cu mușcăături de insecte, vaccinarea BCG, infecție cu virusul hepatic B/C, HPV, Epstein Barr, HIV, VVZ, tratament cu interferon, expunerea la soare (un trigger controversat).[7]

S-a raportat un caz de granulom inelar diseminat după expunerea la terapia PUVA, cu toate că aceasta reprezintă o alternativă terapeutică. Leziunile din granulomul inelar au predilecție pentru zonele expuse la soare.[3]

Sunt implicate și unele medicamente: Allopurinol, blocante de calciu (Amlodipina), Calcitonină, anti TNF- α , Topiramata și unele imunomodulatoare. Intervalul de apariție a granulomului inelar după administrarea medicamentelor incriminate este între cinci zile și nouă ani.[8]

În ceea ce privește asocierea cu o altă patologie, studiile au arătat asocierea cu diabet zaharat în 60-75% din cazuri [1], boli tiroidiene

Treatment

The patient received a general drug treatment with Doxycycline 100 mg/zi, Desloratadine 1 cp/day in the morning, topically with Beta-methasone dipropionate/salicylic acid 0,50 mg/30 mg 1application/day and physical agents treatment: punctured electrocauterization of every plaque margin.

The evolution after one month was a mildly favourable one.

Discussion

Most cases of localized granuloma annulare are diagnosed in the patients over 30 years old [4], and the disseminated form in children younger than 10 years old or in adults aged between 40 and 60 years old.[3]

Less frequently, there were described cases of granuloma annulare in brothers, twins and successive generations.[5]

The lesion distribution is 60% at hand level, 20% on legs, 7% on thighs, calves and arms, 5% on trunk and other areas, very rarely at face level.[3]

The etiopathogeny has not been clarified yet. There were postulated the following pathogenic hypotheses: microangiopathy; immunological vasculitis; late hypersensitivity reaction; neutrophil migration defect with the accumulation of abnormal neutrophils; high level of seric beta-glucuronidase titre involved in the mucopolysaccharides degradation. The inflammatory infiltrate of the granuloma annulare consists of macrophages and CD3+ cells. [6]

It is taken into consideration the involvement of HLA Bw35 and A29 groups in the patients with disseminated granuloma annulare, but also the association with insect stings, BCG vaccination, infection with B/C hepatitis, HPV, Epstein Barr, HIV, VVZ viruses, interferon treatment, sun exposure (a controversial trigger).[7]

There was reported a case of disseminated granuloma annulare after exposure to PUVA therapy, even though this represents a therapeutic alternative. The lesions in the granuloma annulare have a predilection for the sun exposed areas.[3]

There are also involved some types of drugs: Allopurinol, Calcium blockers (Amlodipin),

(tiroidita autoimună) [9], boli maligne (adenocarcinom pulmonar, carcinom mamar, ovarian, micozis fungoid, limfom Hodgkin, LLC) [10] și dislipidemie (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie). [11]

Modificările profilului lipidic (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, sau ambele) s-au dovedit a avea loc în 45% dintre pacienții cu granulom inelar diseminat.[12]

În cazul nostru, pacienta a fost diagnosticată cu dislipidemie.

Forme clinice

1. *Granulom inelar localizat*

Începe ca un inel format din papule mici, ferme, de culoarea pielii sau roșii, cu involuție centrală, cu evoluție lent progresivă, ajungând de la 0,5 cm până la 5 cm în diametru.

Leziunile pot fi izolate sau pot fuziona în plăci, localizate pe suprafețele laterale sau dorsale ale mâinilor și picioarelor. Mai mult de 50% dintre acești pacienți vor avea rezoluție spontană în termen de doi ani. [13]

2. *Granulom inelar diseminat*

Este similar cu forma localizată, dar este mult mai răspândit, având 10 sau mai multe leziuni. Plăcile sunt localizate la extremități, trunchi și gât. Spre deosebire de forma localizată, aceste leziuni pot persista timp de trei-patru ani sau mai mult. [4]

3. *Granulom inelar profund/subcutanat*

Este diagnosticat în primul rând la copii între 2-5 ani. Leziunile sunt asimptomatice, cu creștere rapidă, ce se caracterizează prin noduli subcutanați fermi, culoare roz/eritematoasă la nivelul mâinilor, scalp, fese, zonele pretibiale și periorbitale. Leziunile pot fi solitare sau în grupuri. [14]

4. *Granulom inelar perforant*

Prima dată a fost descris de Owens și Freeman în 1971. Este cea mai rară formă, mai puțin de 5% din cazuri și apare cel mai frecvent la copii și adulții tineri.

Poate fi localizată și generalizată. Forma generalizată, mai frecventă, prezintă leziuni pe abdomen, trunchi, membre superioare și inferioare, iar cea localizată pe membre superioare și

Calcitonin, anti TNF- α , Topiramate and some immunomodulators. The interval of the granuloma annulare emergence after the incriminated drugs administration is between five days and nine years.[8]

Regarding the association with a different disease, studies showed the association to diabetes mellitus in 60-75% of cases [1], thyroid diseases (autoimmune thyroiditis) [9], malignant diseases (lung adenocarcinoma, breast, ovary carcinoma, fungoid mycosis, Hodgkin lymphoma, CLL) [10] and dyslipidemia (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia). [11]

The changes of the lipidic profile (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, or both) were shown to take place in 45% of the patients with disseminated granuloma annulare.[12]

In our case, the patient was diagnosed with dyslipidemia.

Clinical forms

1. *Localized granuloma annulare*

It starts as a ring made up of small, firm, skin-like or red coloured papules, with a centered involution, with a slowly progressive evolution, reaching from 0.5 cm up to 5 cm in diameter.

The lesions may be isolated or may merge in plaques, localized on the lateral or dorsal regions of hands and legs. More than 50% of these patients will have a spontaneous resolution in two years time.[13]

2. *Disseminated granuloma annulare*

It is similar to the localized area, but it is more widespread, having 10 or more lesions. The plaques are localized in the extremities, trunk and neck. Unlike the localized form, these lesions may persist for three or four years, or even longer.[4]

3. *Deep/ subcutaneous granuloma annulare*

It is mainly diagnosed in children aged between 2 and 5 years old. The lesions are asymptomatic, with a rapid growth, characterized by firm subcutaneous nodules, a pink/ erythematous colour of the hands, scalp, buttocks, pre-tibial and peri-orbital regions. The lesions may be solitary or in groups. [14]

4. *Perforating granuloma annulare*

It was first described by Owens and Freeman in 1971. It is the rarest form, less than 5% of the

bazin. În 25% din cazuri s-a raportat prurit, iar în 25% din cazuri, durere în special la nivelul palmelor. În 77% din cazuri s-a raportat remisiune spontană în 3-4 ani.[15]

Examenul histopatologic permite stabilirea diagnosticului: [16]

- zone cu forme și dimensiuni variate de degenerescență de tip fibrinoid a fibrelor de collagen, dar pot exista și zone de necroză de coagulare cât și fibre colagene normale dispuse în fascicule la periferie, în exteriorul acestor arii, infiltrat de histiocite și fibroblaste dispuse radiar și în palisade, celule epitelioidale, iar în periferie limfocite și rare plasmocite;
- rareori există în zona infiltratului celule gigante, care asociate cu epitelioidale dau aspect unor noduli cu epitelioidale și chiar cu necroză;
- prezența depozitelor de fibrină în interiorul acestor focare de necrobioză a permis unor autori să interpreteze afecțiunea ca un fenomen de hipersensibilitate întârziată;
- în colorațiile specifice pentru lipide (Sudan III) se evidențiază în periferia ariei de degenerescență fibrinoidă și picături de lipide;
- colorația pentru mucina (mucicarmin Best sau albastru alcian) evidențiază în zona de degenerescență granule și/sau filamente fine de mucină;
- componenta elastică prezintă alterații majore în zona de degenerescență, fibrele fiind fragmentate, modificare tranzitorie, după vindecare refăcându-se;
- vasele sanguine dermice sunt sediul unui discret proces de endotelită, în jurul lor putând exista focare de infiltrat inflamator.

Diagnosticul diferențial [17] se face cu: Necrobioza lipoidică, Micozis fungoid, LE cutanat subacut, Boala Hansen, Sarcoidoză, Boala Jessner-Kanof, Lichen plan inelar, Eritema migrans, Eczema numulară, Tinea corporis, Urticaria, Pitiriazis rozat Gibert.

Tratament

Tratamentul granulomului inelar este foarte dificil. Se apelează la dermatocorticoizi, inhibitori

cases, and, most frequently, it is present in children and young adults.

It may be localized and generalized. The generalized form, a more frequent one, presents lesions on the abdomen, trunk, upper and lower limbs, while the localized one on the upper limbs and basin. In 25% of the cases, there were reported itching, and in 25% of the cases, pain, especially at palm level. In 77% of the cases, there was reported a spontaneous remission after 3-4 years.[15]

The histopathological examination allowed us to establish the following diagnosis:[16]

- areas with varied shapes and sizes of fibrinoid-type degenerescence of the collagen fibers, but there may also exist areas of coagulation necrosis, as well as normal collagen fibers disposed in fascicles at the periphery, in the exterior of these areas, histiocyte infiltrate and fibroblasts disposed radiarily and in palisades, epitheloid cells, and lymphocytes and rare plasmocytes at the periphery;
- rarely, there are giant cells in the infiltrate area, which, associated with epitheloids, they may take the aspect of nodules with epitheloids and even with necrosis;
- the presence of fibrin deposits inside these necrobiosis foci allowed some authors to interpret the condition as a late hypersensitivity phenomenon;
- in the specific lipid stainings (Sudan III) there were also highlighted lipid drops in the periphery of the fibrinoid degenerescence area;
- the mucin staining (Mucicarmin Best or blue alcian) highlights fine mucin granules and/ or filaments in the degenerescence area;
- the elastic component presents major alterations in the degenerescence area, the fibers being fragmented, a transient change, remaking themselves after healing;
- dermis blood vessels are the location of a discrete proces of endotheliitis, around them existing possible foci of inflammatory infiltrate.

The differential diagnosis [17] is made with: lipoidic necrobiosis, fungoid mycosis, sub-acute skin LE, Hansen's disease, sarcoidosis, Jessner-Kanof disease, annular lichen planus, Eritema

de calcineurină, corticoterapie generală, anti-paludice albe de sinteză, retinoizi, ciclosporină, dapsonă, infliximab, fototerapie (PUVA, UVB). Alte tratamente în granulomul inelar diseminat sunt: terapie fotodinamică (cu methylaminolevulinat), crioterapia, injecții cu doze mici de interferon gamma recombinat, terapie cu laser, electrocauterizare punctată, asocierea rifampicină-ofloxacină-minociclină, doze reduse de acid fumaric, methotrexat (20mg/săptămână). La un caz de granulom inelar generalizat, s-a obținut vindecarea leziunilor după 3 luni de tratament cu methotrexat (20 mg/săptămână). În continuare, timp de 9 luni, s-au administrat 10 mg/săptămână ca doză de întreținere, fără recăderea bolii în următoarele 24 de luni.[1]

PUVA-terapia și fototerapia UVB în combinație cu Tranilast s-au dovedit eficiente în tratarea granulomului inelar diseminat.[18]

Există puține rapoarte care să menționeze eficacitatea Ciclosporinei.[11]

Shupack J. și K. Siu au raportat dispariția leziunilor din granulomul inelar diseminat după administrarea de Etanercept [19], deși într-o serie de patru pacienți prezentați de Kreuter A. și colab. nu a existat nici o modificare a leziunilor în timpul tratamentului cu acest medicament. [20]

Concluzii

Modificările profilului lipidic (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau ambele) s-au dovedit a fi prezente la 45% din pacienții cu granulom inelar diseminat, de unde importanța investigării pacienților în această direcție.

Fără studii comparative, este dificil să se stabilească eficiența mijloacelor terapeutice, deoarece în 50-70% din cazurile de granulom inelar localizat s-au observat remisii spontane în primii doi ani de boală.

Granulomul inelar diseminat este mai rezistent la tratamentul topic și sistemic, în comparație cu forma localizată a bolii.

migrans, nummular eczema, Tinea corporis, Urticaria, Pityriasis rosea Gibert.

Treatment

The treatment of granuloma annulare is a very difficult one. There are used dermatocorticoids, calcineurin inhibitors, general corticotherapy, white synthesis anti plaoudals, retinoids, cyclosporin, dapsone, infliximab, photo therapy (PUVA, UVB). Other treatments in disseminated granuloma annulare are: photo dynamic therapy (with methylaminolevulinat), cryotherapy, injections with small doses of recombinated gamma interferone, laser therapy, punctured electrocauterizing, rifampicin-ofloxacin-minocycline association, reduced doses of fumaric acid, methotrexate (20mg/week). In a case of generalized granuloma annulare, there was obtained a lesion healing after 3 months of treatment with methotrexate (20mg/week). Subsequently, for 9 months, there was administered 10mg/week as a maintainance dose, with no disease relapse in the next 24 months.[1]

PUVA-therapy and UVB photo therapy, combined with Tranilast, were proven to be efficient in the treatment of disseminated granuloma annulare. [18]

There are a few reports mentioning the efficiency of Cyclosporine.[11]

Shupack J. and K. Siu reported the lesion disappearance from the disseminated granuloma annulare after administering Etanercept [19], even though in a group of patients presented by Kreuter A. and colleagues, there was no change of the lesions during the treatment with this drug. [20]

Conclusions

The changes of the lipidic profile (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia or both) proved to be present in 45% of the patients with disseminated granuloma annulare, hereby the importance of investigating the patients in this direction.

Without any comparative studies, it is difficult to establish the efficiency of the treatment methods, as in 50-70% of the localized granuloma annulare cases there were observed spontaneous remissions in the first two years of disease.

The disseminated granuloma annulare is more resistant to the topic and systemic treatment, in comparison to the localized form of the disease.

Bibliografie/ Bibliography

1. Pătrașcu V. Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile, ed. a III-a, Ed. Sitech, Craiova 2014: 573.
2. Burns DA, Necrobiosis disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds), Rook's textbook of dermatology, vol. 1, 8th edition, Blackwell Publishing, 2012, 3078–3098.
3. Pătrașcu V., Claudia Giurcă, Raluca Niculina Ciurea, Claudia Valentina Georgescu, Disseminated granuloma annulare, study on eight cases, Romanian Journal of Morphology and Embryology 2013, ISSN 1220–0522, 54(2): 327–331.
4. PEGGY R. CYR, MD, Maine Medical Center, Portland, Maine Am Fam Medic 2006 Nov 15; 74 (10): 1729-1734.
5. SJ Friedman, Winkelmann RK. Familial granuloma annulare. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1987, 16 (3 pct. 1): 600-5.
6. Lagier L, Dunoyer E, Esteve E, Le topiramate: un nouvel inducteur de granulome annulaire? *Ann Dermatol Vénéréol.* 2011, 138(2): 141–143.
7. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 326-33.
8. Sioud Dhrif A, Dalle S, Balme B, Jullien D, Thomas L, Lésions papuleuses diffuses, *Ann Dermatol Vénéréol.* 2008, 135(1): 74–77.
9. Willemsen MJ, de Coninck AL, Jonckheer MH, Roseeuw DI, Autoimmune thyroiditis and generalized granuloma annulare: remission of the skin lesions after thyroxine therapy, *Dermatologica.* 1987, 175(5): 239–243.
10. Ine K, Kabashima K, Koga C, Kobayashi M, Tokura Y, Kabashima K, Eruptive generalized granuloma annulare presenting with numerous micropapules, *Int J Dermatol.* 2010, 49(1):104–105.
11. Reisenauer A, White KP, Korcheva V, White C Jr, Noninfectious granulomas. In: Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds), *Dermatology*, 3rd edition, Elsevier–Saunders, 2012, 1557–1572.
12. Howard A, White Jr CR. Non-infectious granulomas. In: Bologna JL, et al., eds. *Dermatology*. Mosby: London, 2003:1455.
13. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. granuloma Annulare. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 326-33.
14. Davids JR, Kolman BH, Billman GF, Krous HF. Subcutaneous granuloma annulare: recognition and treatment. *J Pediatr Orthop.* 1993; 13: 582-6.
15. Fang KS, Lawry M, Haas A. Papules on the hands. Granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 1647-1652.
16. Fitzpatrick, Lowell A., Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A., Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolff, *Dermatology in general medicine*, eighth edition, volume one, Ed. McGraw-Hill Medical, 2008: 470
17. Hsu S, Le EH, Khoshevis MR. Differential diagnosis of annular lesions. *Am Fam Medic.* 2001; 64: 289-96.
18. Derancourt C, Semser M, Atallah L, Becker MC, Laurent R, Granulome annulaire des zones photo-exposées chez deux malades ayant eu une greffe hépatique, *Ann Dermatol Vénéréol.* 2000, 127(8–9):723–727.
19. Shupack J, Siu K, Resolving granuloma annulare with etanercept, *Arch Dermatol.* 2006, 142(3):394–395.
20. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T, Failure of etanercept therapy in disseminated granuloma annulare, *Arch Dermatol.* 2006, 142(9):1236–1237; author reply 1237.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Prof univ. dr. Virgil Pătrașcu,
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova,
Strada Petru Rares, Nr. 2-4, 200345, Craiova, România, Tel: 004-0724273676,
e-mail: vm.patrascu@gmail.com

Correspondance address:

Virgil Pătrașcu, MD, PhD,
University of Medicine and Pharmacy from Craiova,
Petru Rares Street, No 2-4, 200345, Craiova, Romania Phone: 004-0724273676,
e-mail: vm.patrascu@gmail.com