

УДК: 616.5-002.7-07-036-048.72-091-047.37:611.778:576.31

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЛОКАЛІЗОВАНИХ ГРАНУЛЬОМАТОЗНИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ

Шинкаренко Т.В.

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Гранульоми – вогнищеві інфільтрати, що складаються переважно з макрофагів або клітин що походять від макрофагів, переважно у випадку неможливості або повільного поглинання певних антигенів. Клінічна і патоморфологічна діагностика гранулематозних хвороб шкіри ускладнена варіабельністю проявів через індивідуальні особливості реактивності пацієнтів і особливості дії невстановлених факторів-тригерів. В міні-огляді було проведено аналіз можливих підходів до диференціювання найбільш ймовірних локалізованих гранулематозних уражень (кольцеподібна гранульома, саркоїдоз, шкірні туберкуліди, лепра), надано рекомендації щодо можливих ключових гістопатологічних характеристик. Огляд проілюстровано випадком локалізованого гранулематозного ураження з ознаками, що є нетиповими, але можливими для частини розглянутих захворювань, з встановленим діагнозом кольцеподібної гранульоми. Патологоанатому важливо враховувати, що різні гістологічні діагнози вимагають різних діагностичних підходів і, можливо, діаметрально протилежної терапії. Можливість інфекційного генезу або індукції стороннім матеріалом слід розглядати при всіх типах гранулематозного запалення. Тому завжди рекомендується фарбування PAS та мікроскопія в поляризованому світлі для можливого виявлення стороннього матеріалу як прості базові етапи обстеження, а також подальше спеціальне фарбування, наприклад, за Цілем-Нільсеном, для виявлення збудника, якщо це необхідно. Іншою основною діагностичною вимогою є наявність достатньої кількості тканини для гістологічного дослідження, включаючи імуногістохімічне забарвлення для характеристики клітин, а також полімеразної ланцюгової реакції. Патологоанатом не повинен боятися наполягати на новому, більшому зразку тканини на ранній стадії хвороби.

Ключові слова: туберкулоїдна гранульома, палісадна гранульома, кільцеподібна гранульома, гранулематоз шкіри, гістохімія, біопсія.



Цитуйте українською: Шинкаренко Т.В. Клініко-патоморфологічна диференційна діагностика локалізованих гранулематозних уражень шкіри. Експериментальна і клінічна медицина. 2023;92(1):21-8.
<https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.1.shy>

Cite in English: Shynkarenko T.V. Clinical and pathological differential diagnosis of localised granulomatous skin lesions. Experimental and Clinical Medicine. 2023;92(1):21-8.
<https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.1.shy> [in Ukrainian].

Вступ

Найпростішим морфологічним визначенням гранульоми є обмежене скупчення макрофагів і Т-лімфоцитів. Ця імунна реакція IV типу формується як запальна відповідь на антиген, який важко піддається руйнуванню. Для багатьох ймовірно аутоімунних гранулематозних запальних реакцій антиген, що викликає їх, ще не відомий, але може мати інфекційне, метаболічне, хімічне, неопластичне походження [1], що призводить до необхідності визначення точного діагнозу або хоча б звуження кола діагностичного пошуку з огляду на переваги патогенетичної та особливо етіотропної терапії.

Істотною передумовою формування гранульоми є функціонуюча система Т-лімфоцитів і макрофагів. За визначенням, при всіх типах гранулематозного запалення спостерігається більш-менш обмежене запалення з домінуванням макрофагів. Супутній запальний інфільтрат, наприклад, лімфоцитів, нейтрофілів або еозинофілів гранулоцитів і плазматичних клітин, відрізняється. В центрі можуть виникати різні форми некрозу. За зручним визначенням дерматолога Аккермана А.Б. [2], макрофаги при гранулематозному запаленні переважають (частка більше 50 %).

У класичній формі визначаються гранульоми саркоїдозного, туберкульозного, туберкулоїдного, чужорідних тіл, ревматоїдного та ревматичного типу (останній на сьогоднішній день зустрічається дуже рідко). Однак, в залежності від імунного статусу та періоду процесу, можуть виникати відхилення або накладання, також гранулематозні ураження не можуть бути чітко віднесені до одного типу при багатьох захворюваннях. Наведений клінічний випадок демонструє складність патогістологічної диференційної діагностики

навіть при застосуванні додаткових гістохімічних методик, важливість співставлення клінічних та морфологічних даних для встановлення найбільш ймовірного діагнозу.

Клінічний випадок

Жінка віком 39 років на момент обстеження мала безболісності папули, що злилися та сформували бляшку неправильної дугоподібної форми з сателітами на шкірі передньої поверхні ділянки плечового суглоба (рис. 1). Пацієнтка відчувала свербіння та порушень чутливості в зоні новоутворення. З анамнезу відомо про прийом лікувальних доз вітаміну Д за декілька місяців до появи шкірних висипань.



Рис. 1. Папули, що зливаються у бляшку 2,5×2,0 см дугоподібної форми з сателітами до 0,4 см (внизу).

Клінічне обстеження (загальні клінічні аналізи, біохімічні аналізи крові, рентгенографія грудної клітини) не виявило системних ознак саркоїдозу, туберкульозу та ін. Висипання дуже добре відреагувало на внутрішньодермальні ін'єкції глюкокортикостероїдів: була відзначена швидка регресія, нові висипання не помічені.

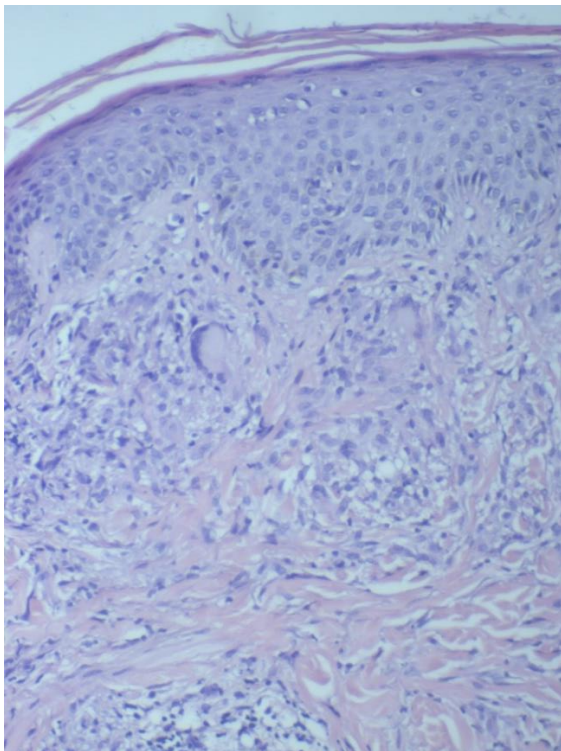
Взятий дерматологом панч-біоптат з ураженої ділянки був поміщений у розчин забуференого формаліну і надіслано до лабораторії CSD, де була здійснена проводка та фарбування пре-

паратів гематоксиліном та еозином, за Вергофом, за Цілем-Нільсеном (AFB), метенаміновим сріблом Грокотта-Гоморі (GMS), колоїдним залізом (Col-Fe). Всі операції здійснювались відповідно до рекомендацій виробників реактивів.

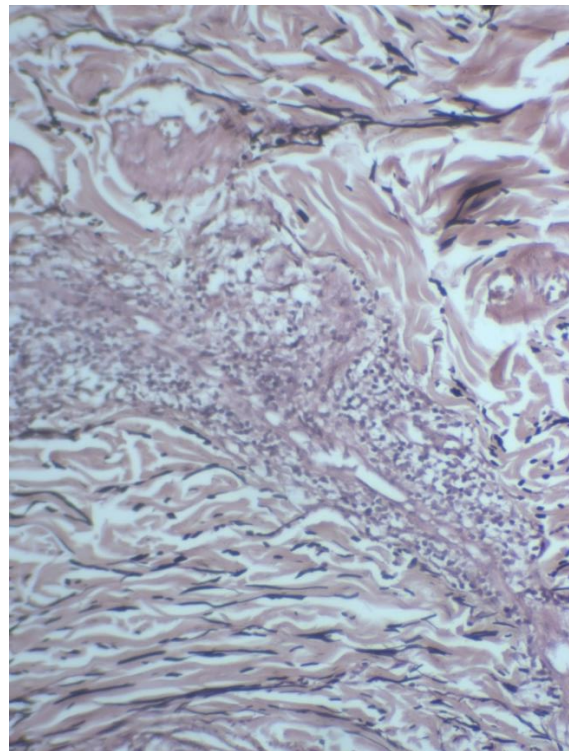
При дослідженні біоптату, взятого до терапії в епідермальному шарі шкіри патологічних змін не виявлено (рис. 2А). В дермі присутнє виражене інтерстиційне запалення з переважно вертикальним ходом лімфогістіоцитарного інфільтрату (рис. 2Б), а також гранульоми туберкулоїдного типу, розташовані як в поверхневих, що відділені від епідермісу тонким шаром колагену (рис. 2А), так і в глибоких шарах дерми

(казеозний некроз в частині гранульом, оточений епітеліоїдними клітинами, гігантськими клітинами типу Лангханса, лімфоцитами) з тяжінням до розташування навколо придатків шкіри (рис. 2В–Г), наявні нервові волокна, вільні від запального інфільтрату. Також серед запального інфільтрату зустрічались поодинокі еозинофіли (до 4 в полі зору), рис. 2Е.

Гістохімічні реакції виявили руйнування еластичних волокон у зонах інфільтрації (за Вергофом, рис. 2Б), скупчення муцину у центрі ділянок запалення – некротичних масах (PAS, рис. 2Г), але не виявили мікроорганізмів (ні кислотостійких – AFB, ні грибів – GMS, Col-Fe).



А

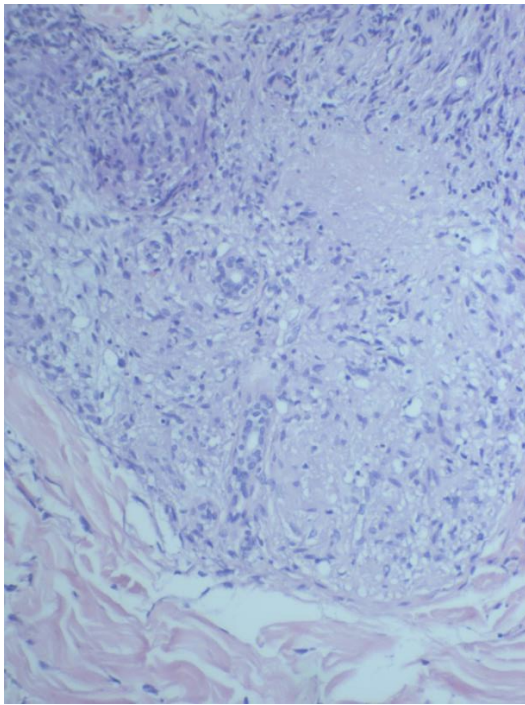


Б

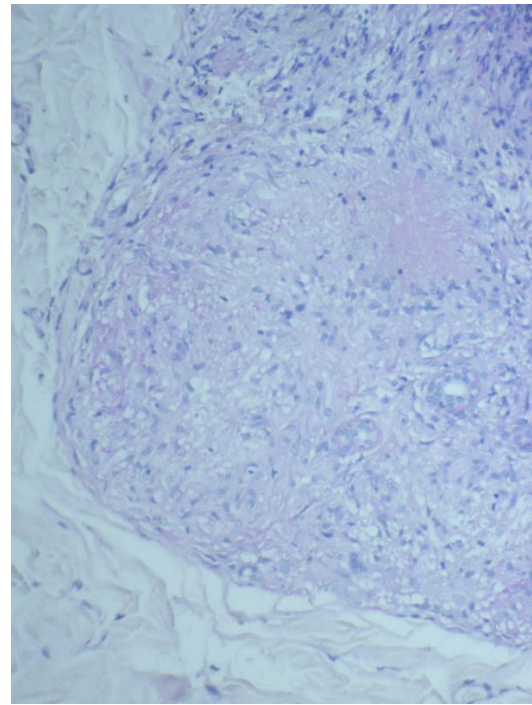
Рис. 2 (А, Б). Біоптат шкіри з поверхневими відділами підшкірної клітковини ($\times 200$, забарвлення: А – гематоксилін-еозином, Б – за Вергофом)

А. Епідерміс без суттєвих патологічних змін. Гранульоми розташовані в поверхневих відділах дерми, складаються з макрофагів, епітеліоїдних клітин, клітин Лангханса.

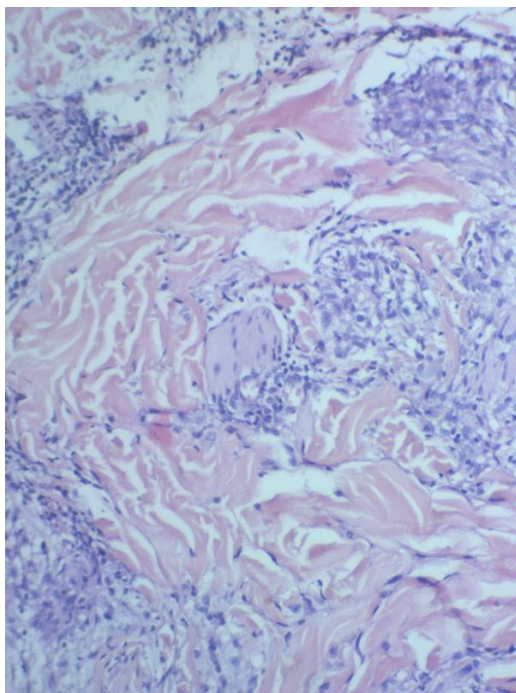
Б. Переважно вертикальні лімфогістіоцитарні інфільтрати.



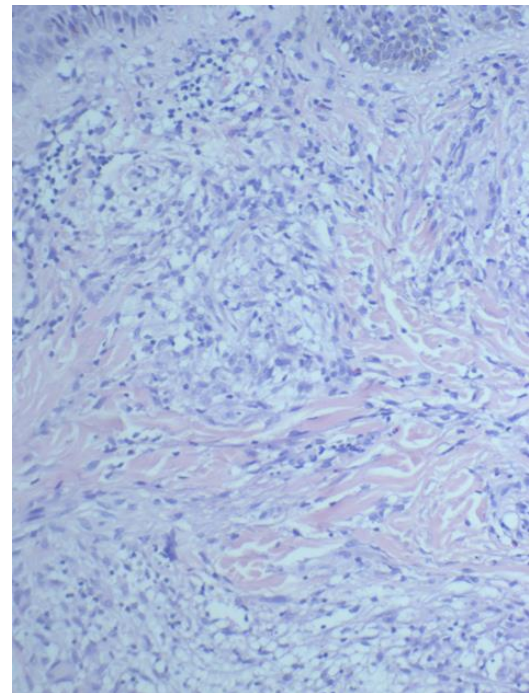
В



Г



Д



Е

Рис. 2 (В–Е). Біоптат шкіри з поверхневими відділами підшкірної клітковини ($\times 200$, забарвлення: В, Д, Е – гематоксилін-еозином; Г – PAS)

В. Глибока гранульома з безструктурним некрозом у центрі.

Г. Накопичення муцину у некротичних масах.

Д. Нервові волокна прилягають до лімфогістіоцитарного інфільтрату, але не оточені ними.

Е. Поодинокі еозинофіли.

Обговорення

При диференційній діагностиці треба враховувати значний плеоморфізм клінічних та гістологічних проявів гранулематозних уражень шкіри. З клінічної точки зору доцільно розрізняти гранулематозні хвороби, що носять локалізований і дисемінований характер, що однак має певні обмеження через можливість дебюту дисемінованих форм з однієї ділянки шкіри. Також важливим може бути локалізація ураження (наприклад, *Lupus miliaris disseminates faciei* характеризується ураженням обличчя). Крім того, деякі джерела рекомендують клініцистам широкий набір досліджень, що включають глюкозу крові, тиреотропний гормон, антинуклеарні антитіла, рентгенологічне дослідження грудної клітки, тощо [3]. Патоморфологічний діагноз при гранулематозних хворобах базується на визначенні патерну гранульом, домішок клітин (крім макрофагів або гістіоцитів), глибини розташування інфільтрату, гістохімічних особливостей (накопичення муцину, еластолізис і т.д.).

Гранульоми з та без казеозного некрозу характерні для туберкульозу шкіри. Вони складаються з епітеліоїдних клітин, клітин Лангханса, лімфоцитів та плазмоцитів. Клінічна картина солітарної бляшки обличчя або шиї переважно при зниженому імунітеті (погане харчування, алкоголізм, ВІЛ-інфекція) характерна для найчастішої форми шкірного туберкульозу – звичайного вовчаку (*lupus vulgaris*) [4; 5]. Через незначну кількість мікобактерій, при дослідженні методом Циль-Нільсена частка виявлення кислотостійких бактерій складає всього 0–5 %. Тому верифікація діагнозу базується на ПЛР і реакції Манту. При деяких мікобактеріозах (*M. marinum*) знаходять схожу картину [6; 7].

Виявлення мікобактерій також мало ймовірно при туберкулоїдній формі лепри та пограничній туберкулоїдній формі, які характеризуються схожою гістологічною картиною, але значною диференційною ознакою є залучення нервових волокон. Типова клінічна картина включає гіпопігментовані або еритематозні бляшки на передпліччі з явищами анестезії [8]. Клітини Вірхова та велику кількість мікобактерій в них спостерігають при лепроматозній формі лепри [7].

Локалізована форма кільцеподібної гранульоми часте ідіопатичне ураження шкіри розгинальної поверхні коло суглобів молодих жінок [9]. Класична гістологічна картина включає інтерстиційне запалення або палісадні гранульоми з накопиченням муцину, однак можуть зустрічатися саркоїдні/туберкулоїдні гранульоми. При цьому на користь діагнозу кільцеподібної гранульоми свідчать накопичення муцину та присутність еозинофілів [10; 11].

Lupus miliaris disseminates faciei вважають розладом, близьким до розацеа (центральна частина обличчя молодих жінок), але гістологічно він характеризується гранульоми епітеліоїдного типу з некрозом і склерозом періаднексально (в ділянці волосяного фолікула). Також він може локалізуватися в шкірі інших частин тіла [12; 13].

Шкіра є другим за частотою органом, який уражає саркоїдоз (після легень). Частота саркоїдозу становить приблизно 2/100 000 населення на рік. Саркоїдоз у формі бляшок локалізується переважно на шкірі верхніх кінцівок і тулуба у молодих жінок [14; 15]. При цьому типова гістологічна картина включає голі епітеліоїдні гранульоми без лімфоцитів та казеозного некрозу (тим не менш може бути фібриноїдний некроз) переважно в глибоких шарах дерми з периваскулярним, періаднексальним

та периневральним розташуванням. Також відмічають формування специфічних астероїдних тілець [15].

Патоморфологічний діагноз кольцеподібної гранульоми був підтверджений клінічною картиною, а точніше відсутністю системних проявів при їх цілеспрямованому пошуку.

Висновок

Патологоанатому важливо враховувати, що різні гістологічні діагнози вимагають різних діагностичних підходів і, можливо, діаметрально протилежної терапії. Можливість інфекційного генезу або індукції стороннім матеріалом слід розглядати при всіх типах гранулематозного запалення. Тому завжди рекомендується фарбування PAS та мікроскопія в поляризованому світлі для можливого виявлення стороннього матеріалу як прості базові етапи обстеження, а також подальше спеціальне

фарбування, наприклад, за Цілем-Нільсеном, для виявлення збудника, якщо це необхідно. Іншою основною діагностичною вимогою є наявність достатньої кількості тканини для гістологічного дослідження, включаючи імуногістохімічне забарвлення для характеристики клітин, а також полімеразної ланцюгової реакції. Патологоанатом не повинен боятися наполягати на отриманні від клініциста нового, більшого зразку тканини на ранній стадії хвороби.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження морфологічних та молекулярно-генетичних властивостей гранулематозних процесів, що дозволить верифікувати діагноз та вчасно призначати оптимальну терапію.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Asai J What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *The Journal of Dermatology*. 2017;44(3):297-303. DOI: 10.1111/1346-8138.13662. PMID: 28256762.
2. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin disease. An Algorithmic Method Based On Pattern Analysis. 2005;3:289-337.
3. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mainetti C, Peeters MA, Laffitte E. Cutaneous granulomatosis: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;54:131-46. DOI: 10.1007/s12016-017-8666-8. PMID: 29352388.
4. Sellami K, Boudaya S, Chaabane H, Amouri M, Masmoudi A, Mseddi M, Turki H. Twenty-nine cases of lupus vulgaris. *Med Mal Infect*. 2016;46(2):93-5. DOI: 10.1016/j.medmal.2015.12.007. PMID: 26794085.
5. Granado J, Catarino A. Cutaneous tuberculosis presenting as lupus vulgaris. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:139-40. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.069. PMID: 32251800.
6. Chen Q, Chen W, Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):192-9. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.008. PMID: 31178102.
7. Kromer C, Fabri M, Schlapbach C, Schulze MH, Groß U, Schön MP, Buhl T. Diagnosis of mycobacterial skin infections. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Journal of the German Dermatological Society]*. 2019;17(9):889-93. DOI: 10.1111/ddg.13925. PMID: 31475786.
8. Roy P, Dhar R, Patro P, Hoogar MB, Sahu S. Histopathological study of leprosy patients in a tertiary care hospital in Navi Mumbai. *Int J Health Sci Res*. 2019;9(2):6-12. Available at: <https://www.academia.edu/download/63890386/220200711-42455-vtic6s.pdf>

9. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(3):457-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.03.055. PMID: 27543210.
10. Cohen PR, Carlos CA. Granuloma annulare mimicking sarcoidosis: report of patient with localized granuloma annulare whose skin lesions show 3 clinical morphologies and 2 histology patterns. *The American Journal of Dermatopathology*. 2015;37(7):547-50. DOI: 10.1097/DAD.000000000000125. PMID: 25140662.
11. Franklin M, Somach S. Skin nontumor. Dermal granulomatous and necrobiotic reaction patterns. Granuloma annulare. Ed. Dermawan JK. Bingham Farms, Michigan, USA: PathologyOutlines.com, 2021 [Internet]. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/skinnontumorgranulomaannulare.html> [accessed 20 Mar 2023]
12. Tiwary D, Halder B, Singh R. Lupus miliaris disseminatus faciei: Pathologist's perspective of a rare entity. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2022;21(8):34-36. DOI: 10.9790/0853-2108063436.
13. Wick MR. Granulomatous & histiocytic dermatitides. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(3):301-11. DOI: 10.1053/j.semdp.2016.12.003. PMID: 28094163.
14. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(5):689-99. DOI: 10.1055/s-0040-1713130. PMID: 32593176.
15. Garcia-Colmenero L, Sánchez-Schmidt JM, Barranco C, Pujol RM. The natural history of cutaneous sarcoidosis. Clinical spectrum and histological analysis of 40 cases. *International Journal of Dermatology*. 2019;58(2):178-84. DOI: 10.1111/ijd.14218. PMID: 36223093.
16. Imadojemu S, Rosenbach M. Sarcoidosis of the Skin. *JAMA Dermatol*. 2022;158(12):1464. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0360. PMID: 36223093.

Shynkarenko T.V.

CLINICAL AND PATHOLOGICAL DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LOCALISED GRANULOMATOUS SKIN LESIONS

Granulomas are focal infiltrates consisting mainly of macrophages or macrophage-derived cells (epithelioid, giant cells), chiefly in the case of impossibility or slow degradation of specific antigens. The variability of manifestations complicates the clinical and pathological diagnosis of granulomatous skin diseases due to individual patient reactivity and the specifics of often unidentified triggering factors. The mini-review analyses possible approaches to differentiating the most likely localised granulomatous lesions (granuloma annulare, sarcoidosis, tuberculides, leprosy, and lupus miliaris disseminatus faciei) by providing recommendations on possible key clinical and histopathological characteristics. The review is illustrated by a case of a localized granulomatous lesion with features that are atypical but possible for some of the diseases discussed, with the most likely diagnosis of granuloma annulare (clinical course, localization, vertical infiltrates, destruction of elastic fibers, accumulation of mucin, solitary eosinophils). Pathologists need to consider different diagnostic approaches for different types of histological diagnoses, which may require opposite therapies. Therefore, the possibility of infection or foreign material in all types of granulomatous inflammation should be considered and PAS staining and polarized light microscopy should be recommended as basic steps in the examination. Special techniques such as Ziehl-Nielsen or Grocott methenamine silver should be also applied to identify the pathogen if necessary. It is essential to have enough tissue for histological examination, including immunohistochemical staining and polymerase chain

reaction. Pathologists should not hesitate to ask for a larger tissue sample early in the disease if necessary.

Keywords: *tuberculoid granuloma, palisade granuloma, ring-shaped granuloma, granulomatosis of the skin, histochemistry, biopsy.*

Надійшла до редакції 03.02.2023

Відомості про автора:

Шинкаренко Тимофій Вікторович – кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти, кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету.

Адреса: Україна, 49081, м. Дніпро, вул. Янтарна, 81/1/77.

E-mail: timash3061990@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3428-7949.