الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

الحبيبـــوم الحلقـــي

دراسة سريرية، نسجية وعلاجية
في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي – جامعة دمشق
للعامين ٢٠٠٩ - ٢٠١٠

Granuloma Annulare

Clinical , histological and therapeutic study
In University Hospital of Dermatology and Venereology – Damascus University during 2009-2010

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إعـــداد :
طالبة الدراسات العليا
د . منـال صبحـي حمـدان

إشـراف :
أ. م. د. لينة الحاج ابراهيم

برئاسـة :
رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية
م. د. فايـز الدغـلاوي

١٤٣٤ هـ - ٢٠١٣ م

أَعُوذُ بِاللَّهِ مِنَ الشَّيْطَانِ الرَّجِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَمَآ أُوتِيتُم مِّنَ ٱلْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا ﴾

صدق الله العظيم

سورة الإسراء الآية : ٨٥

شكـر وامتنـان

أخص بالشكر الجزيل ***الدكتورة لينة الحاج إبراهيم*** *لتفضّلها بالإشراف على رسالتي، حيث كانت لي خير مرشدٍ ومعين، ولم تبخل عليَّ بأيّ جهد أو عطاء..*

وأشكر ***المدرس الدكتور فايز الدغلاوي والدكتور عمر ليلا*** *لمشاركتهما في تحكيم هذه الرسالة..*

شكراً لجميع ***أعضاء الهيئة التدريسية في المشفى،*** *وخاصة* ***الدكتورة هناء مسوكر*** *لجهودها الكبيرة...*

شكراً لجميع ***زميلاتي وزملائي*** *في الدراسات العليا...*

منـــال

الإهــداء

* إلى القلب الحنون واليد الدافئة

* إلى من وهبتني الحبَّ خالصاً نقياً.....

أمــي

* إلى روح أبي الطاهرة النقيَّة

* إلى دمائي التي تجري في عروقي.....

أخي وأخواتي
نور، بثينة، أمل، محمد

* إلى أملي ونبض قلبي وروحي في الحياة .....

ابنتي مايا

* إلى شريكي في الحياة .....

زوجي الحبيب

منـــال

مخطط البحث

أولاً ــ الدراسة النظرية

الموضوع	الصفحة
ــ مقدمة.....	٧
ــ الوبائيات	٧
ــ السببيات والآلية الإمراضية.....	٨
ــ العوامل المؤهبة.....	٨
ــ التشريح المرضي النسيجي.....	١٥
ــ التظاهرات السريرية.....	٣٠
ــ الأشكال السريرية للحبيبوم الحلقي.....	٣١
ــ الموجودات الفيزيائية المتعلقة بالحبيبوم الحلقي.....	٤٤
ــ مرافقات الحبيبوم الحلقي.....	٤٧
ــ التشخيص	٤٧
ــ التشخيص التفريقي.....	٤٨
ــ السير السريري والانذار.....	٥١
ــ المعالجة.....	٥٢

ثانياً – الدراسة العملية

الموضـــوع	الصفحة
ــ مقدمة نظرية.....	٦٦
ــ هدف الدراسة	٦٦
ــ مدة الدراسة	٦٦
ــ خطوات إجراء الدراسة.....	٦٦
ــ تكاليف الدراسة	٦٧
ــ الاستمارة الخاصة بمرضى الحبيبوم الحلقي.....	٦٨
ثالثاً – الدراسة الإحصائية	
ــ وصف العينة.....	٧٠
ــ الدراسة الإحصائية التحليلية.....	٧٢
ــ المناقشة والاستنتاجات.....	٩٩
ــ الصور التشريحية المرضية والسريرية	**١٠٧**
ــ المقارنة مع الدراسات العالمية.....	١١٢
ــ التوصيـــات.....	**١١٨**
ــ الخلاصـــة	**١٢٠**
ــ Abstract.....	**١٢٧**
ــ المراجـــع	**١٣٢**

١

أولاً – الدراسة النظرية

Literature Review

الورم الحبيبي الحلقي (الحبيبوم الحلقي)
Granuloma Annulare (G. A)

مقدمة:

في البداية تم وصف الحبيبوم الحلقي من قبل Calcott Fox في عام ١٨٩٥، وهو أول من وصف «الطفوح الحلقية في الأصابع»[38]، ثم تمَّ تأسيسه على أنه كيان مرضي نوعي من قبل Radcliff Croker في عام ١٩٠٢، حيث أطلق عليه اسم الحبيبوم الحلقي (الورم الحبيبي الحلقي) [39].

الحبيبوم الحلقي هو مرض سليم بحد ذاته، شائع نسبياً، عادةً غير عرضي، ذو سببيات غير معروفة، يصاب فيه الجلد مع أو بدون النسيج الشحمي تحت الجلد في الحالات النموذجية بعملية تتميَّز بوجود بؤر نخر حيوي necrobiosis يحدث فيها تبدل ألياف الغراء ، تحاط هذه البؤر بخلايا ناسجة وخلايا لمفاوية.

الوبائيات: Epidemiology

الحبيبوم الحلقي هو اضطراب شائع نسبياً، يمكن أن يحدث في أي عمر، ولكنه نادر في الرضاعة.

ثلثي المرضى المصابين بالحبيبوم الحلقي هم بأعمار تقل عن ثلاثين (٣٠) سنة.

الأشكال الموضعة الحلقية وتحت الجلد تحدث بشكل أكثر شيوعاً عند الأطفال والبالغين الصغار.

الشكل المعمم أكثر شيوعاً عند البالغين.

في سلسلة واحدة من المرضى كان عمر أصغر مريض سنة واحدة، وعمر أكبر مريض ٧٦ سنة.

العديد من الدراسات سجلت سيطرة للإناث، وأن نسبة الإناث إلى الذكور تقريباً الضعف (٢: ١) ولكن بعض الدراسات وجدت تواتراً أعلى عند الذكور.

الحبيبوم الحلقي لا يفضل عرق خاص أو منطقة جغرافية، مع الاستثناء المحتمل للنمط الثاقب والذي قد يكون أكثر شيوعاً في جزر هاواي.

معظم حالات الحبيبوم الحلقي فرادية Sporadic.

يوجد تقارير قليلة عن حالات عائلية من الحبيبوم الحلقي، مع حدوث عند التوائم الأشقاء، وأفراد من أجيال متعاقبة، إضافة إلى وجود حالات عند توائم متطابقة .[160-165]

إن المحاولات لتحديد تحت نمط مستضد الكريات البيض الإنسانية HLA Subtype المرافق للإصابة بالحبيبوم الحلقي قد نتج عنها نتائج متفاوتة في مجموعات سكانية مختلفة.

حيث أشارت بعض الدراسات إلى وجود ترافق بين الحبيبوم الحلقي المعمم وَ HLA – BW 35، فقد أثبت بعض الباحثين الإنتشار المتزايد لـِ HLA – BW 35 عند الأشخاص المصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم بالمقارنة مع الشواهد وأولئك المصابين بالآفات الموضَّعة [119].

السببيات والآلية الإمراضية Atiology and Pathogenesis :

إن سببيات الحبيبوم الحلقي غير معروفة وغير واضحة، والآلية الإمراضية مدروسة بشكل قليل .

معظم الحالات قد تحدث عند أطفال أصحاء من ناحية أخرى.

ورغم عدم وضوح مسببات الحبيبوم الحلقي، فإنَّ هذا المرض يمثّل على الأرجح نموذج ارتكاس ظاهري (شكلي) تجاه العديد من العوامل المحرِّضة المختلفة.

العوامل المؤهبة Predisposing Factors :

تم افتراض العوامل المحرِّضة التالية إضافة إلى أمراض جهازية مرافقة للحبيبوم الحلقي.

① الرض Trauma :

إنّ الرض الخفيف غير النوعي اعتبر على أنه عامل محرِّض محتمل بسبب التوضع الشائع لآفات الحبيبوم الحلقي على الأطراف القاصية عند الأطفال.

وجدت دراسة باكرة أجريت على الحبيبوم الحلقي تحت الجلد قصة رضّ عند ٢٥% من الأطفال، ولكنَّ هذه الملاحظة لم تتكرر.

أيضاً الرضّ عامل مشكوك به في الآفات المتوضعة على الأذن .

اتهمت أيضاً أشكال مختلفة من الرض مثل الضغط المهني على الأصابع عند الحلاّب [57] واستئصال الوريد الصافن Saphenoctomy [58].

② **الحبيبوم الحلقي** حدث بعد **عضَّة قطة** cat bite ، و**لسع أخطبوط** octopus bite ، **و لدغ الحشرات** .

③ الوشم tattoo:

يوجد تقرير عن حدوث حبيبوم حلقي ثاقب في الوشم المستمر لفترة طويلة [108]

هذا وقد اقترح أنَّ الحبيبوم الحلقي الحادث في مناطق الوشم الحمراء ما هو إلا مثال عن الداء الكولاجيني الثاقب Perforating Collagenosis.[109]

④ **تطورت آفات الحبيبوم الحلقي واسعة الانتشار بعد :**

الحمامى عديدة الأشكال الصغرى EM minor [110]

التهاب الجريبات الشعرية الكاذب المحدَث بالشمع [303]

waxing- induced Pseudofolliculitis

وبالترافق مع **الساركوئيد الجهازي.**

⑤ التهاب العنبة uveitis:

وجد التهاب عنبة شديد بدون دليل آخر على الساركوئيد عند ثمانية مرضى مصابين بالحبيبوم الحلقي.

⑥ الأخماج و التمنيع (اللقاحات) Infections and Immunizations:

لوحظ حدوث الحبيبوم الحلقي في الماضي مع التدرن وذلك في عدة تقارير مسجلة، وما تزال تصادف حالات يظهر فيها وجود ترافق بين هذين الاضطرابين [59,60]، حيث تظهر آفات تتوافق مع الحبيبوم الحلقي عند المرضى المصابين بالتدرن الفعَّال active tuberculosis .

يوجد أيضاً تقارير مسجلة عن حدوث الحبيبوم الحلقي بعد اختبارات التدرن الجلدية Tuberculin skin tests[49]، لقاح التدرن ب ث ج BCG [50,51]، والتمنيع بعصيات كالميت غورين Bacilli Calmette - Guerin immunization .

إن اللقاحات من أجل الكزاز Tetanus [55]، ولقاح ذوفان الدفتريا [56]، ولقاح التهاب الكبد البائي[52,53] hepatitis B vaccination كانت متورطة كعوامل محرِّضة للحبيبوم الحلقي، رغم أنَّ الإصابة كانت تعفّ عن مواقع اللقاح في حالة واحدة من الحبيبوم الحلقي المعمم.

* العوامل الخمجية الأخرى المتورطة كسبب في آفات الحبيبوم الحلقي تتضمن:

① الفيروس الحليمومي البشري Human Papilloma Virus (HPV) .

② فيروس التهاب الكبد C [76]، وأثناء المعالجة بالانترفيرون ألفا من أجل الخمج بفيروس التهاب الكبد C [77].

③الخمج المرفق بفيروس التهاب الكبد البائي مع الشفاء بسرعة بعد المعالجة بالانترفيرون ألفاα.

④ فيروس أبشتاين بار Epstein - Barr virus (EBV) رغم أننا لم نتمكن من إثبات وجوده في آفات الحبيبوم الحلقي الحادثة عند مرضى إيجابيي فيروس عوز المناعة البشري المكتسب + HIV [72,73,74].

وقد ارتبط حدوث الحبيبوم الحلقي المعمم بالأخماج الفيروسية التالية:

خمج فيروس أبشتاين بار، التهاب الكبد البائي المزمن [54]، والتهاب الكبد C.

⑤ بارفو فيروس Parvovirus B19 [75].

⑥ فيروس الحماق / الحلأ النطاقي varicella - zoster virus (vzv) [71-62].

حيث سجلت تقارير عديدة عن تطور الحبيبوم ضمن ندبات الحلأ النطاقي، أحياناً بعد عدة سنوات من الخمج الفعال ، وقد سمي حدوثه اصطلاحاً: استجابة النظير isotopic response رغم أن استمرار الدنا الفيروسي لا يبدو أنه مرتبط بتشكل الورم الحبيبي (الحبيبوم) .

أيضاً وصف الحبيبوم الحلقي بعد الحماق Chickenpox.

⑦ إن الأشكال المعممة، الموضعة والثاقبة للحبيبوم الحلقي قد تحدث بالتزامن مع خمج فيروس عوز المناعة البشري (الإيدز) HIV infection [78,87].

قد يكون الحبيبوم الحلقي أحياناً هو علامة تظاهر المرض (الإيدز) Presenting Sign .

⑧ تم عزل فيروس غدي adenovirus من آفة عند مريض واحد إيجابي فيروسي عوز المناعة البشري + HIV .

⑨ رغم وجود دليل يثبت تورط بوريليا بورغودرفري Borrelia Burgdorferi في بعض الحالات، فإنَّ هذا الدليل كان غائباً في حالات أخرى ، حيث لم تتمكن الدراسات المصلية من إثبات وجود البوريليا في هذه الحالات [88,90,91].

إن فحص عدة خزعات باستخدام التضخيم بتفاعل سلسلة البوليميراز Polymerase chain reaction amplification PCR لم تكشف أي دليل عن خمج البارتونيلا Bartonella [89].

⑦ التعرض للشمس Sun Exposure:

- وصف أن الحبيبوم الحلقي له ميل لإصابة المناطق المعرَّضة للشمس والنكس الفصلي [94-92] وأنَّ التعرض لأشعة الشمس قد يكون له دور عامل مسرع في أحد حالات الحبيبوم الحلقي .
- يعتقد أن التعرض للشمس قد يحرِّض أو يساهم في توضع الآفات في عدد من حالات الحبيبوم الحلقي.[97-95]
- سجِّل حدوث حبيبوم حلقي معمم عند مريض واحد بعد المعالجة الضوئية الكيميائية البوفا Puva، ولكن يجب أن نلاحظ أن المعالجة الضوئية والبوفا Puva قد استخدمت أيضاً لمعالجة الحبيبوم الحلقي المعمم [98].
- لوحظ حبيبوم حلقي حساس للضياء Photosensitive G.A عند المرضى المصابين بفيروس عوز المناعة البشري المكتسب H. I.V .
- إن الحبيبوم السفعي Actinic Granuloma والذي يدعى أيضاً حبيبوم الخلايا العملاقة الحلقي الحال للألياف المرنة Annular elastolytic giant cell granuloma يتطوّر على الجلد

المتأذي ضيائياً ، إما أن يعتبر كيان مستقل أو أنه يمثّل حبيبوم حلقي متوضع على الجلد المعرَّض للشمس، وما تزال علاقته بالحبيبوم الحلقي موضع نقاش [99-107].

⑧ الأدوية Drugs:

ــ تم تسجيل الارتكاسات الدوائية الشبيهة بالحبيبوم الحلقي عند المعالجة بالذهب gold، ألوبورينول Allopurinol، كينيدين quinidine، ديكلوفيناك diclofenac، كالسيتونين داخل الأنف intranasal calcitonin، أملوديبين amlodipine .

إن الارتكاس الحبيبومي الخلالي المحرَّض بالأدوية Drug – induced interstitial granulomatosis reaction مثل مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACEI، حاصرات أقنية الكالسيوم (أملوديبين Amlodipine) وأدوية أخرى، يعتبر كيان مستقل ولكنه يقلِّد سريرياً الحبيبوم الحلقي [111] .

⑨ الداء السكري Diabetes Mellitus : (D.M):

اقترحت العلاقة بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري نظراً للتشابه النسيجي بين الحبيبوم الحلقي وبين البلى الحيوي الشحماني الذي يترافق في ٥٠% من حالاته مع الداء السكري.

وكانت هذه العلاقة بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري مثار جدل دائم بين مؤيدين لها ومعارضين، وهي إلى الآن موضوع نقاش.

- إن الصلة بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري هي بشكل أساسي مع النمط الأول I من الداء السكري المعتمد على الأنسولين ، ولكن تم تسجيل حالات أيضاً مع النمط الثاني II من الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين.
- لوحظت الأشكال الموضعة والمعممة للحبيبوم الحلقي بالإضافة إلى الأشكال الثاقبة والعقيدية تحت الجلد عند المرضى السكريين .
- نادراً ما يسبق الحبيبوم الحلقي بدء الداء السكري .
- إن ما يلاحظ في الحبيبوم الحلقي، وبشكل أوضح في البلى الحيوي الشحماني Necrobiosis Lipoidica (NBL) من مواد إيجابية الـ PAS مقاومة للدياستاز Diastase – resistence يمكن إظهارها بالوسائط النسيجية الكيميائية في جدر الأوعية الدموية الصغيرة مع ما يرافقها من تبدلات في الخلايا البطانية ورشاحة التهابية من وحيدات النوى حول الأوعية (اعتلال الأوعية الجلدية الدقيقة السكري diabetic cutaneous microangiopathay) يرجِّع علاقة المرضين مع الداء السكري، ولكنَّ تعبير الداء السكري لا يشمل فقط الحالة السكرية

الشاذة (ارتفاع سكر الدم)، لكن يشمل أيضاً اعتلال الأوعية الدقيقة السكري واعتلال الأوعية العينية والكلوية الدقيقة السكري المنشأ، الاضطرابات الوظيفية والاستقلابية للجلد والأجهزة الداخلية الأخرى واختبارات تحمل السكري الفموية الشاذة وهذه التبدلات قد تسبق، ترافق، أو تتلو الاضطراب الحادث على استقلاب السكريات .

أي إن التشابه التشريحي المرضي بين الحبيبوم الحلقي والبلى الحيوي الشحماني والترافق المشترك لكلا الحالتين بالصدفة عند مرضى سكريين يقترح ترافق حقيقي لكلا المرضين مع الداء السكري .

ولكن تشير بعض الدراسات إلى أن معظم المصابين بالحبيبوم الحلقي ليس لديهم داء سكري .

- إنَّ الدراسات التي حاولت إثبات وجود ترابط سببي بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري قد نتج عنها نتائج متضاربة .
- من المعروف ترافق الشكل اللانموذجي المعمم من الورم الحبيبي الحلقي مع الداء السكري، ضخامة الكبد، تأخر النمو في متلازمة Mauriac Syndrame .
- على الرغم من أنَّ العلاقة بين الشكل المعمم اللانموذجي للورم الحبيبي الحلقي والداء السكري أوضح، فإنه توجد تقارير تذكر ترافق الشكل الموضَّع من الحبيبوم الحلقي مع الداء السكري المعتمد على الأنسولين (النمط الأول).

فقد أجرى Muhlemann دراسة راجعة بينت وجود ترافق ملحوظ بين الحبيبوم الحلقي الموضَّع والداء السكري المعتمد على الأنسولين (النمط I) في ١٦ حالة من أصل ٥٥٧ حالة من الورم الحبيبي شملتهم الدراسة مقارنةً مع ٩ حالات متوقعة، كما ذكر Dabski–Winkelmann أنهما شخصا الداء السكري في ٢١ % من مرضى الحبيبوم الحلقي المعمم (١٩,٤% من مرضى الشكل المعمم المصابين بآفات حلقية، و ٢٤,٢% من مرضى الشكل المعمم المصابين بآفات غير حلقية) مقابل ٩,٧% من المرضى المصابين بالشكل الموضع، و ١٠,٣ % من مرضى الحبيبوم الحلقي بكافة أنواعه.

⑩ الأمراض الدرقية Thyroid Diseases:

إن الحبيبوم الحلقي حدث عند عدد من المرضى المصابين بالتهاب الدرق المناعي الذاتي autoinmunthyroiditis ، قصور الدرق hypothyroidisim، الأدينوما الدرقية thyroid adenoma ، فرط نشاط جارات الدرق الثانوي Secondary Hyperparathyroidisim .

⑪ من المرافقات الموثَّقة الأخرى مع الحبيبوم الحلقي:

القشيعة morphea ، داء بلومر Plummer disease ، متلازمة عسر تنسج النقي myelodysplastic syndrome ، والساركوئيد sarcoidosis.

⑫ الخباثة Malignancy:

- إنَّ الترافق بين الحبيبوم الحلقي والخباثة عند المرضى البالغين مسجَّل بشكل رئيسي مع لمفوما هودجكن Hodgkin Lymphoma ولمفوما لاهودجكن non–Hodgkin Lymphoma .

إضافة إلى الفطار الفطراني mycosis fungoides (MF) ، Lennert lymphoma، B – cell disease ، والابيضاض اللمفاوي كبير الخلايا بالخلايا التائية Large T- cell Lymphocytic Leukemia .

- يحدث الحبيبوم الحلقي بشكل أقل شيوعاً مع الأورام الصلبة Solid tumors، وخاصةً في الثدي .
- يمكن أن تقلِّد الآفات الجلدية للمفوما الجلدية والخباثات الدموية الأخرى الحبيبوم الحلقي سريرياً ونسيجياً(تشريحياً مرضياً).

قد يكون من الصعب أن نفرِّق فيما إذا كانت هذه الآفات تمثِّل حبيبوم حلقي حقيقي (مع لمفاويات لا نموذجية) ، أو أنها لمفوما جلدية حجبت بارتشاح حبيبومي.

* يوجد تنوع واسع في الآليات الإمراضية الممكنة المحتملة حالياً للحبيبوم الحلقي، معظم هذه الآليات الإمراضية يمتلك بعض الميّزات، ولكن لا توضِّح أيّاً منها بشكل دقيق الآلية الإمراضية الدقيقة التي تتطور بها آفات الحبيبوم الحلقي.

ونذكر فيما يلي الآليات الامراضية Pathogenetic Mechanisms الأكثر شيوعاً:

❶ حديثة التهاب الأوعية المعتمد على المعقدات المناعية

Immunocomplex – mediated vasculitis

(أو: حديثة التهاب الأوعية المتواسط بالغلوبولينات المناعية

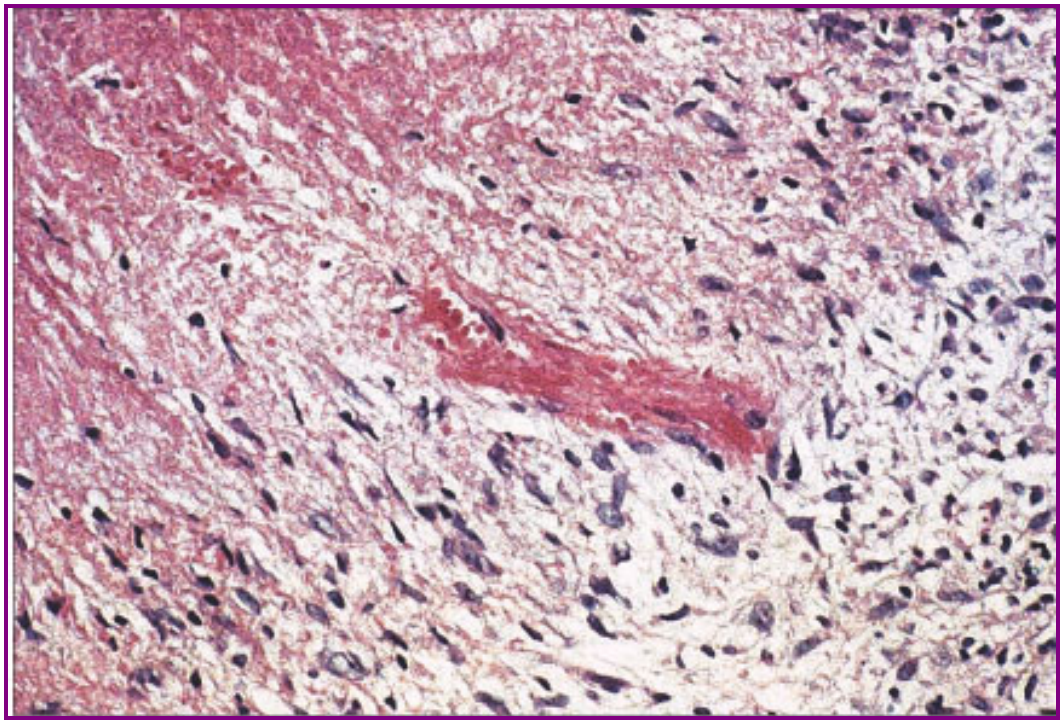
Immunoglobulin – mediated vasculitis).

وما يرجِّح ذلك:

١ً ــ أثبت بعض المؤلفين وجود مرتكسات مناعية immunoreactants في جدر الأوعية الدموية عند بعض المرضى بواسطة التألق المناعي المباشر[112,43]، لكن يوجد تعارض في دراسات التألق المناعي حيث لم يُثبِت آخرون وجود مرتكسات مناعية في جدر الأوعية.

٢ً ــ ارتفاع مستويات المعقدات المناعية الجوَّالة في المصل.

٣ ً ــ إمكان وجود تظاهرات تقترح حدثية التهاب الأوعية بالتشريح المرضي النسيجي، وهي تتضمن: تورم الخلايا البطانية، تسمُّك جدر الوعاء (بسبب ترسُّب مادة إيجابيــة الـــ PAS) ، انــسداد وعائي وتنخُّر.



حبيبوم حلقي(منظر من خلال حافة البؤرة النخرية :وعاء دموي صغيرفيه نخر فيبريني وانسداد)

إنَّ كلّ هذه التبدلات السابقة يمكن طبعاً أن تتطور كنتيجة للحديثة الالتهابية أكثــر مــن كونهــا سبباً لها.

❷ ارتكاس فرط الحساسية الآجل (المتأخر) المتواسط بالخلايا:

Cell – mediated delayed hypersensitivity reaction

وما يرجِّح هذا الارتكاس ما يلي:

١ ً ــ وجود خلايا لمفاوية تائية T مفعَّلة activated T – Lymphocytes في آفات الحبيبــوم الحلقي وذلك عند الفحص بالمجهر الالكتروني .

٢ ً ــ سيطرة الخلايا التائية المساعدة – البادئة T – helper – inducer cells في الرشــاحة الالتهابية والتي بدورها تنتج ما يلي:

أ . ســـيتوكينات cytokines مـــن بينهـــا العامـــل المثـــبِّط للبالعـــات الكبيـــرة Macrophage inhibitor Factor والذي يسبب تراكم وحيدات النوى Monocytes في الأدمة.

ب ــ الانترفيرون غاما -IFN-γ والذي بدوره يحرِّض تنكس المطرق matrix degradation.[4]

ج ــ أنزيمات حالَّة Lysosomal enzymes يمكن أن تقوِّض النسيج الضام .[5]

٣ً ــ تشابه الصورة التشريحية المرضية النسيجية للرشاحة الالتهابية في الحبيبوم الحلقي بتلك الموجودة في حالات ذات إمراضية فرط حساسية آجلة (متأخرة) معروفة والتي تتضمن: الساركوئيد ، التدرن.

* وقد وجد باحثون أنَّ المرضى المصابين بالحبيبوم الحلقي يمكن أن يكون لديهم ارتفاع فعالية العامل المثبّط للهجرة Serum migration inhibition Factor activity في المصل . إضافةً إلى ذلك لوحظ وجود هجرة عدلات معيبة عند بعض المرضى .

❸ أذية ألياف الغراء (الكولاجين Collagen) بواسطة الأنزيمات المُحَلمهة للبالعات الكبيرة والجسيمات الحالة Macrophage Lysosomal hydrolytic enzymes كحديثة تنكسية بدئية أو اضطراب بدئي للكولاجين مما يؤدي إلى ارتكاس نسجي حبيبومي أرجي أو غير أرجي.

❹ تنكس الألياف المرنة : Elastic fiber degeneration

حيث وجدت إحدى الدراسات فوق البنيوية (التركيبية) ultrastructural study أنَّ الحبيبوم الحلقي هو اضطراب ناتج بشكل رئيسي عن أذية النسيج المرن[6].

❺ إنَّ زيادة حدوث الداء السكري وَ مستضد الكريات البيض الإنسانية HLA – B8 يمكن أن يكون أيضاً ذو أهمية إمراضية وذلك بالمقارنة مع البلى الحيوي الشحماني .

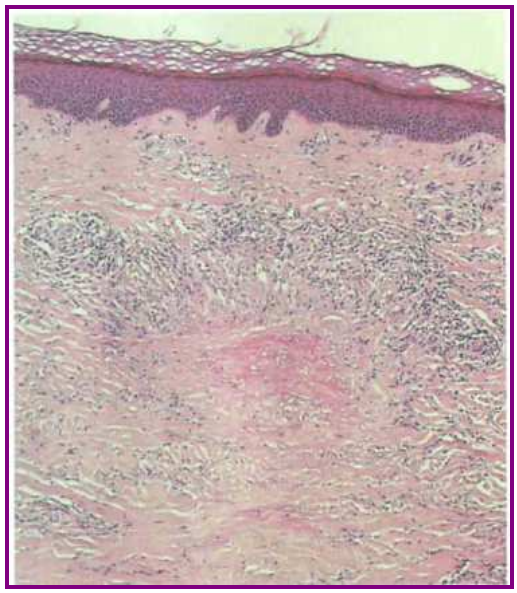
التشريح المرضي النسيجي: Histopathology

الحبيبوم الحلقي هو التهاب جلد حبيبومي يتميَّز بما يلي:

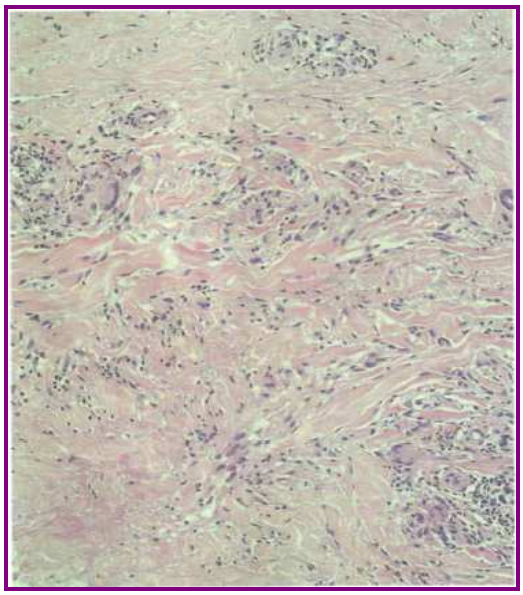
١ً ــ تنكس بؤري في ألياف الغراء (الكولاجين) والألياف المرنة.

٢ً ــ ترسب المخاطين (الموسين Mucin).

٣ً ــ وجود رشاحة من الخلايا اللمفاوية Lymphocytes والخلايا الناسجة Histiocytes بتوضع حول وعائي وخلالي وذلك في الأدمة العلوية والمتوسطة.



حبيبوم حلقي : عقيدة في أعلى الأدمة
تلوين هيماتوكسيلين-ايوزين



حبيبوم حلقي: عقيدة ذات حدود واضحةمع سياج
واضح من الخلايا الناسجة ونخر مركزي

- إنَّ مفتاح التشخيص التشريحي المرضي النسجي للحبيبوم الحلقي هو تحديد الخلايا الناسجة في نموذج واحد من ثلاثة نماذج نسيجية وهي:

① الأورام الحبيبيَّة (الحبيبومات) السياجية النخرية

Necrobiotic Palisading granulomas

② النموذج الخلالي أو الارتشاحي:

Interstitial or infiltrative pattern

③ الأورام الحبيبيَّة (الحبيبومات) ذات النمط الساركوئيدي أو التدرني

Granulomas of sarcoidal or tuberculoid type

❶ الأورام الحبيبيَّة (الحبيبومات) السياجية النخرية:

Necrobiotic Palisading granulomas

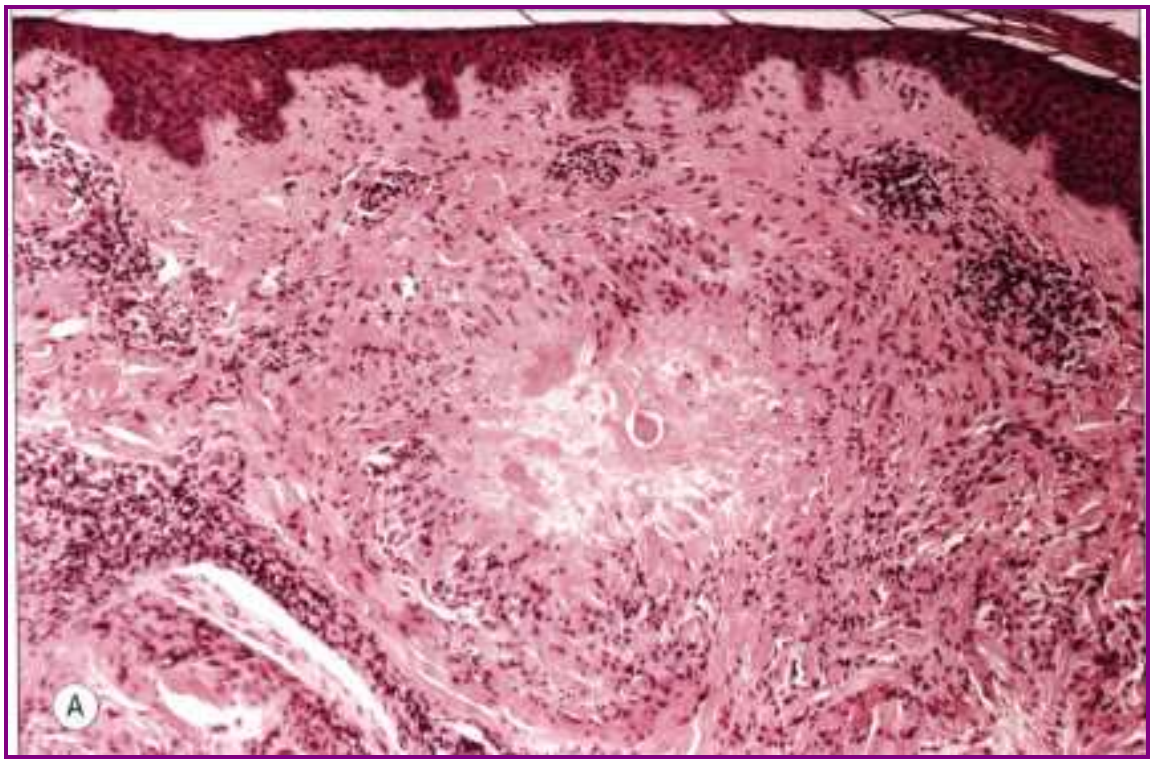
هي الآفة النسيجية الأكثر تميُّزاً في الحبيبوم الحلقي.

هذا النموذج هو الأكثر وضوحاً والأسهل في التشخيص.

يأتي في الدرجة الثانية من حيث الشيوع حيث يشكِّل ٢٥% من حالات الحبيبوم الحلقي.

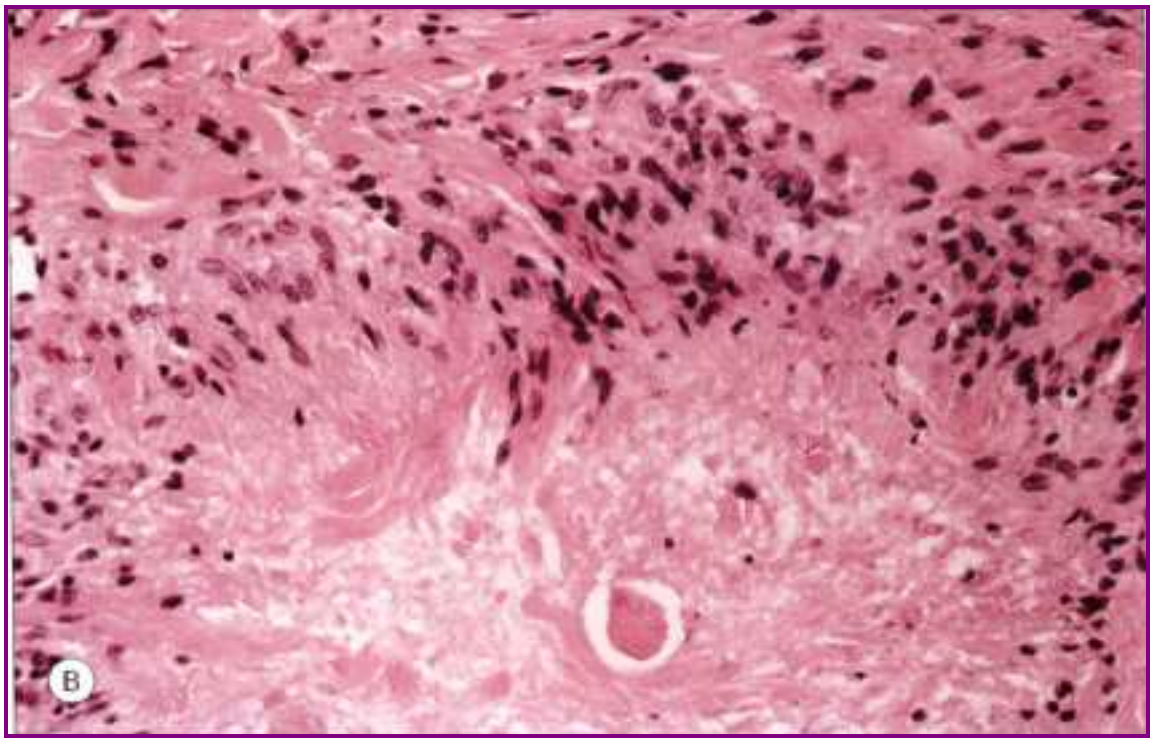
يتألف الحبيبوم النخري السياجي من لب مركزي من النخر الحيوي necrobiosis وهو عبارة عن الغراء المتنكس المتنخِّر degenerate collagen ، يُحاط هذا اللب بخلايا لمفاوية ، خلايا ناسجة ، وخلايا مصوِّرة لليف Fibroblasts.

غالباً ما تكون هذه الخلايا ذات اصطفاف شعاعي بحيث تشكّل نموذج سياجي .



حبيبوم حلقي نموذج سياجي

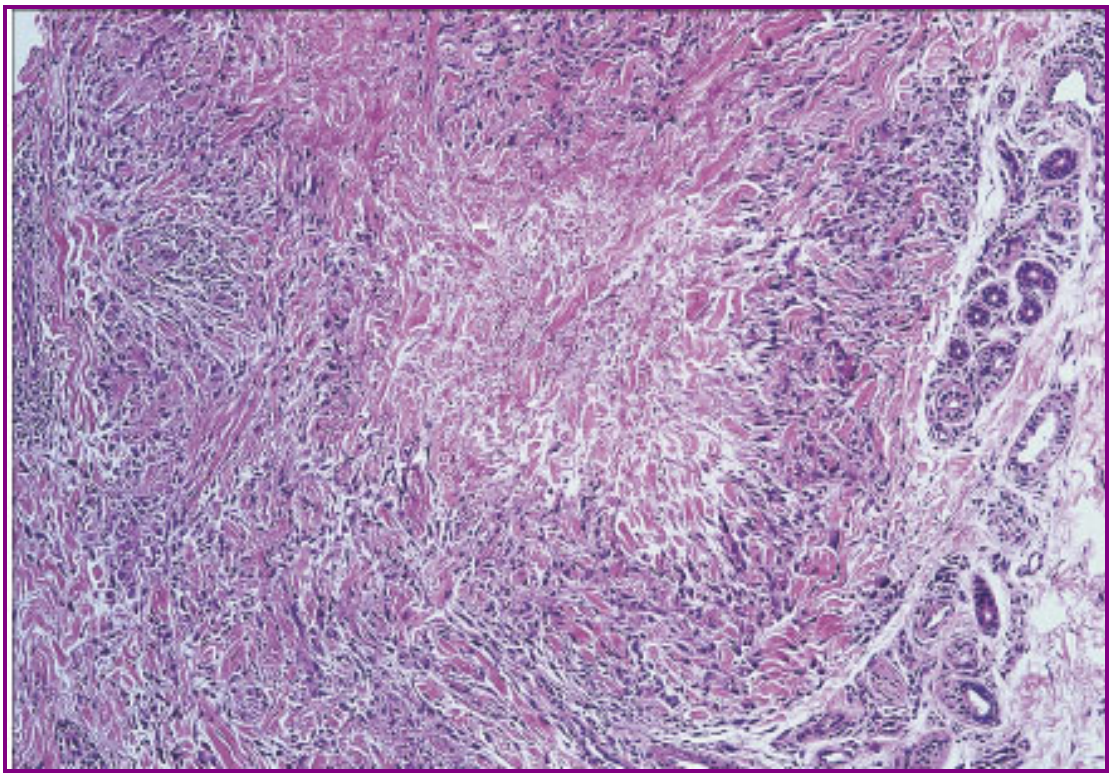
عقيدة في أعلى الأدمة،خلايا ناسجة بشرانية ولمفاويات حول وعائية في نموذج سياجي



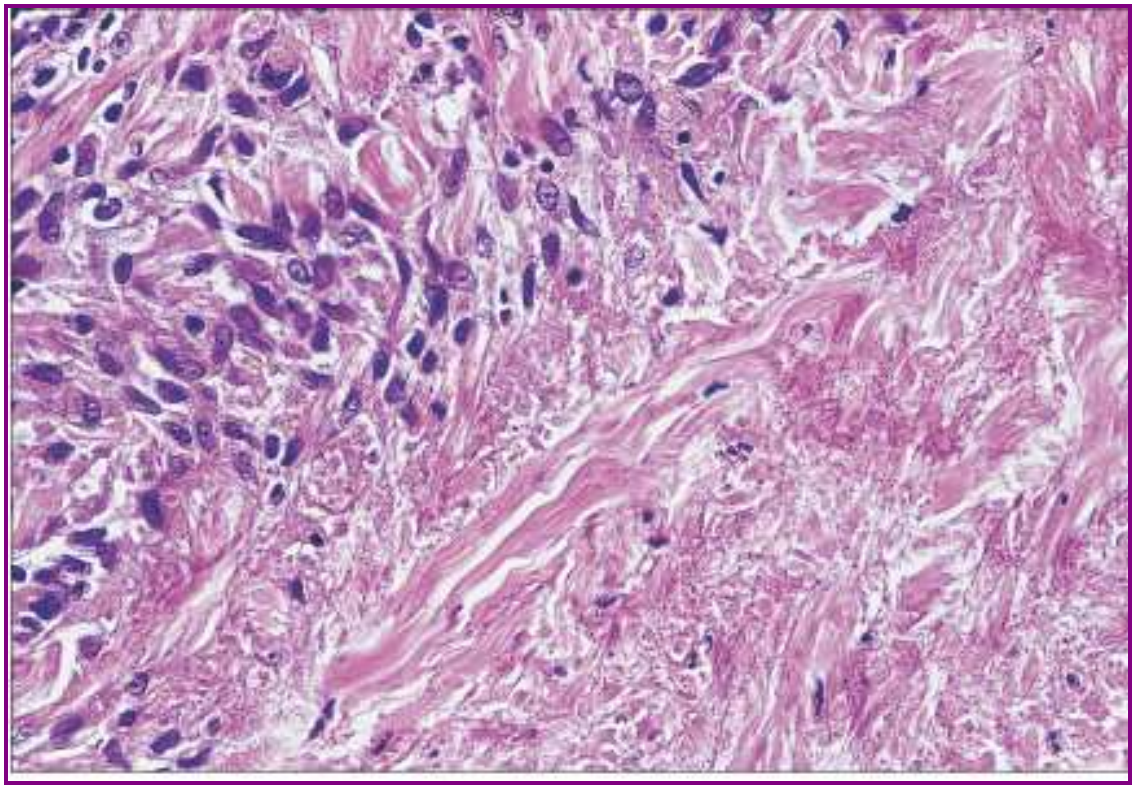
حبيبوم حلقي نموذج سياجي (تكبير أعلى)

الخلايا الناسجة البشرانية واللمفاويات تشكل سياج حول أدمة غير منواة شاحبة

(كولاجين متنخر) بسبب ترسب المخاطين



حبيبوم حلقي موضع:ورم حبيبي سياجي مميز محدد جيداً(مركز نخري محاط برشاحة خلوية)



ورم حبيبي سياجي: كولاجين متجزء وحبيبي بشكل جزئي
سياج محيطي من الخلايا الناسجة ، وخلايا لمفاوية ومصورات ليف ترى صدفة"

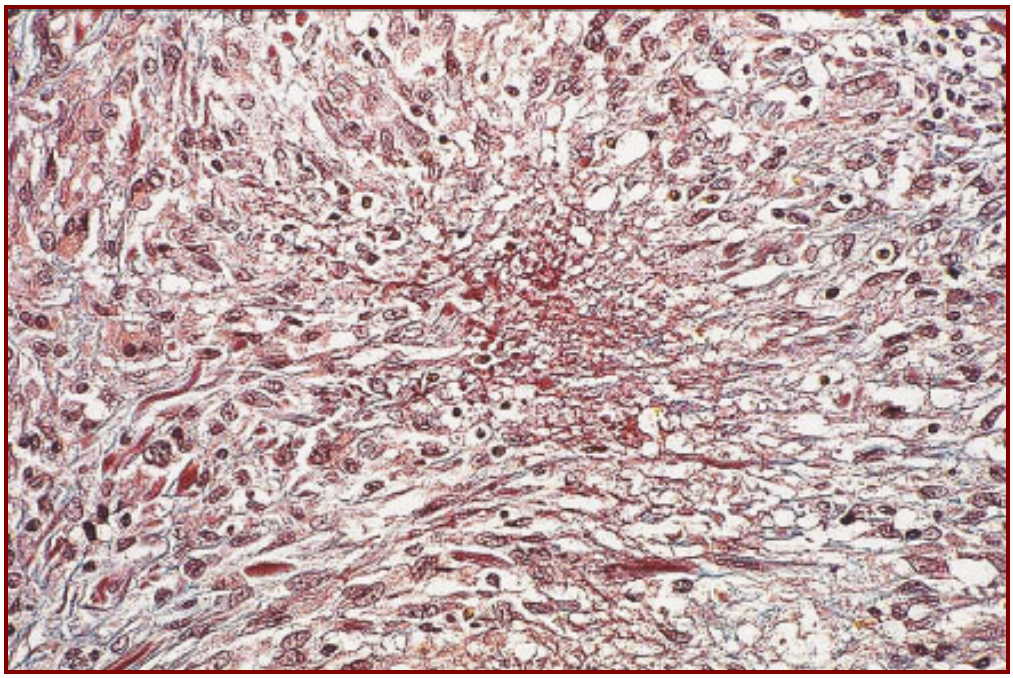


حبيبوم حلقي موضع في راحة اليد ،بؤرة النخر الحيوي محددة جيداً في الأدمة الشبكية العميقة

- تتوضع الأورام الحبيبيَّة السياجية النخرية في الأدمة العلوية والمتوسطة، وذلك بشكل مغاير للبلى الفيزيولوجي الشحماني Necrobiosis Lipoidica والذي تتوضَّع آفاته في كامل الأدمة والنسيج تحت الجلد.

تكون الأماكن بين هذه الأورام الحبيبيَّة في الحبيبوم الحلقي طبيعية نسبياً، رغم أنه قد يُصاب أي جزء من الأدمة أو النسيج تحت الجلد.

ـ إنَّ المراكز النخرية عادةً ما تكون بيضوية الشكل، خالية من النوى، أسسة basophilic بشكل خفيف في بعض الآفات، والسبب في ذلك أنَّ الغراء المتنكِّس يبدو بمظهر أسسي نوعاً ما في بعض الآفات وذلك بسبب وجود عديدات السكرية المخاطية الحامضية acid mucopolysacharides، ولكنَّ الأكثر شيوعاً وجود فرط حمضات eosinophilia و التي تعود جزئياً إلى ترسُّب الليفين (الفيبرين Fibrin) وذلك حسب بعض الدراسات.



ورم حبيبي سياجي : في المركز فيبرين ذو تلون أحمر Martius scarlet blue

ولكنَّ دراسات أخرى تقول بأنَّ الخلايا الحمضة موجودة بشكل متبدل.[134,135]

ففي دراسة واحدة كان وجود الخلايا الحمضة مترافقاً مع النموذج الهندسي السياجي ووجود النخر الحيوي necrobiosis.

يتواجد المخاطين (الموسين) بشكل غزير في بؤر النخر الحيوي ضمن مركز الحبيبوم السياجي، ويمكن أن يُرى بسهولة أكبر عند التلوين بزرقة السيان عند درجة باهاء ٢.٥

Alcian blue at Ph = 2.5، والحديد الغرواني Colloidal iron.

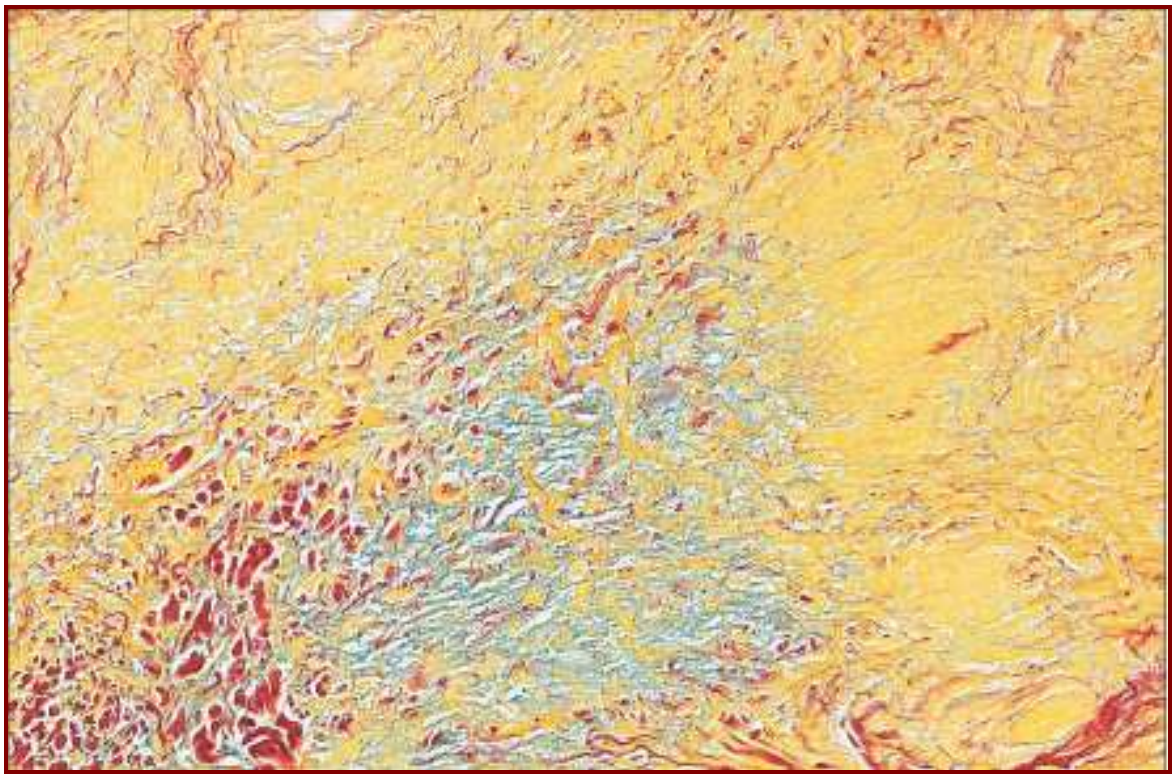
يمكن أن تكشف زيادة المخاطين في ٧٠% تقريباً من عينات الخزعة المأخوذة من آفات الحبيبوم الحلقي.

وتزداد حساسية الكشف باستخدام ملونين مختلفين على الأقل من ملونات المخاطين مثل:

زرقة السيان Alcian blue

أو الحديد الغرواني Colloidal iron

ــ إنَّ الهيبارين سلفات heparin Sulfate هو مكوِّن هام في المخاطين في الحبيبوم الحلقي، ولكن ليس في الأمراض الجلدية الأخرى المترافقة مع ترسُّب المخاطين .



ورم حبيبي سياجي: مخاطين غزير في مركز البؤرة النخرية
Alcian blue–elastic van Gieson

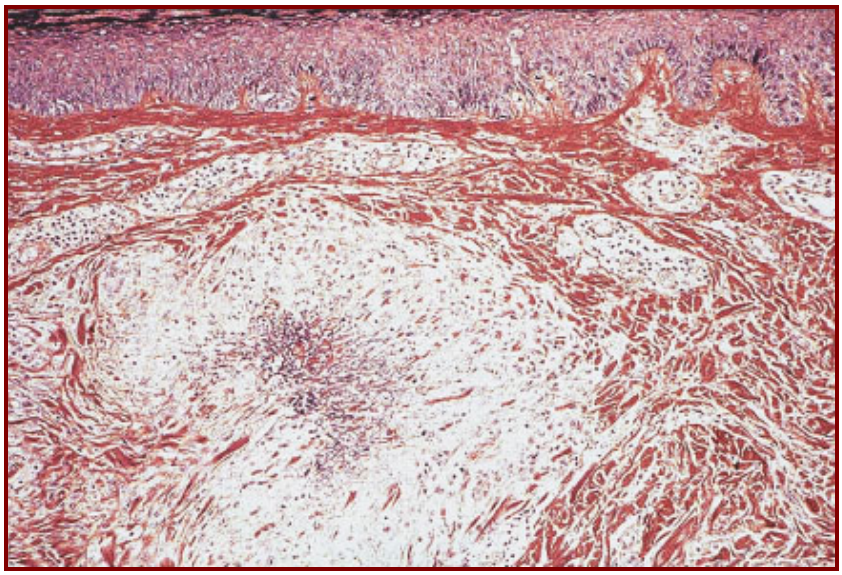
ــ يمكن أن يوجد أيضاً في البؤر النخرية ليفين (فيبرين) Fibrin ، خلايا عَدِلة neutrophilis وغبار نووي nucleaer dust ، حطام متفرق للخلايا التغلظية sparse karryorhetic debris، ترسبات صغيرة من مادة دسمة بشكل قطيرات دسمة Lipid droplets، وإنَّ إجراء التلوينات من أجل الدسم غالباً ما تعطي نتائج إيجابية +.

ــ يوجد تناقص ملحوظ أو غياب في الألياف المرنة elastic tissue fibers ضمن المراكز النخرية[130,131]، وذلك في حوالي ٢٠% من حالات الحبيبوم الحلقي المعمم، و٣٥% من حالات الحبيبوم الحلقي الموضَّع حسب بعض الدراسات[18].

قد نلاحظ بشكل عرضي بلعمة للألياف المرنة elastophagocytosis من قبل خلايا عملاقة giant cells متوضعة في محيط الورم الحبيبي (الحبيبوم) .

حيث يوجد أعداد متفاوتة من الخلايا العملاقة متعددة النوى في المنطقة السياجية للحبيبوم.

ولكنَّ هذه البلعمة ليست تظاهرة تشريحيَّة مرضية نسيجيَّة بارزة في الحبيبوم الحلقي.



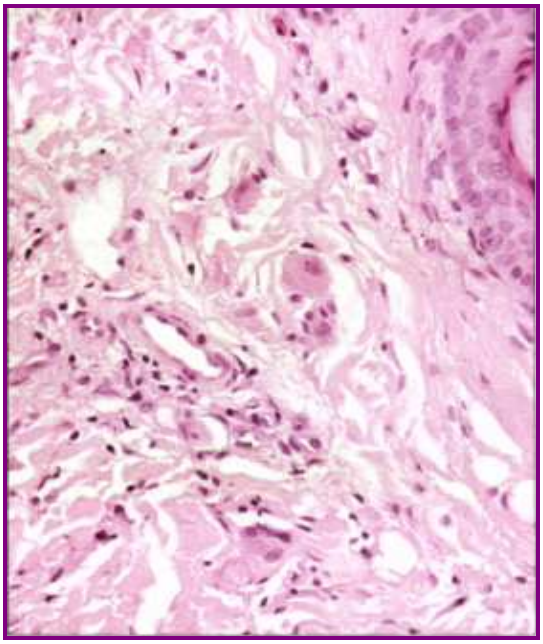
حبيبوم حلقي نموذج سياجي: نقص الألياف المرنة ضمن الحبيبوم،المادة الأسسة في المركز هي فيبرين
Elastic–van Gieson

❷ النموذج الارتشاحي أو الخلالي:

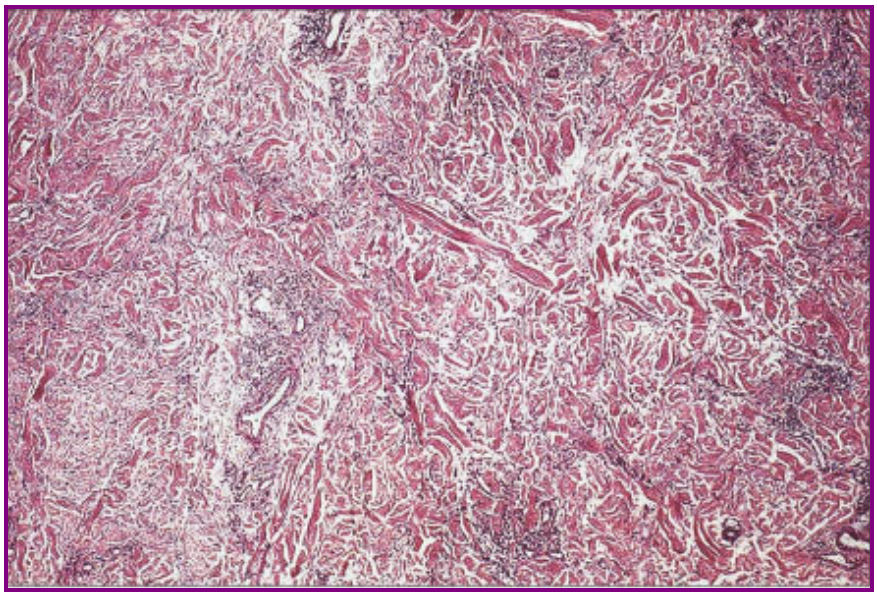
Interstitial or infiltrative Pattern

هو النموذج التشريحي المرضي الأكثر شيوعاً، حيث يحدث في ٧٠% من الحالات تقريباً.

في هذا النموذج لا يكون التنكس الغرائي (التنكس الكولاجيني) منتظم في نموذج عقيـــدي، ولا يشكِّل بؤر نخريّة necrobiosis، ولكن يصيب ألياف غراء معزولة في نموذج عشوائي، وهذا المظهر أفضل ما يمكن تقديره عند الفحص بالتكبير الضعيف .

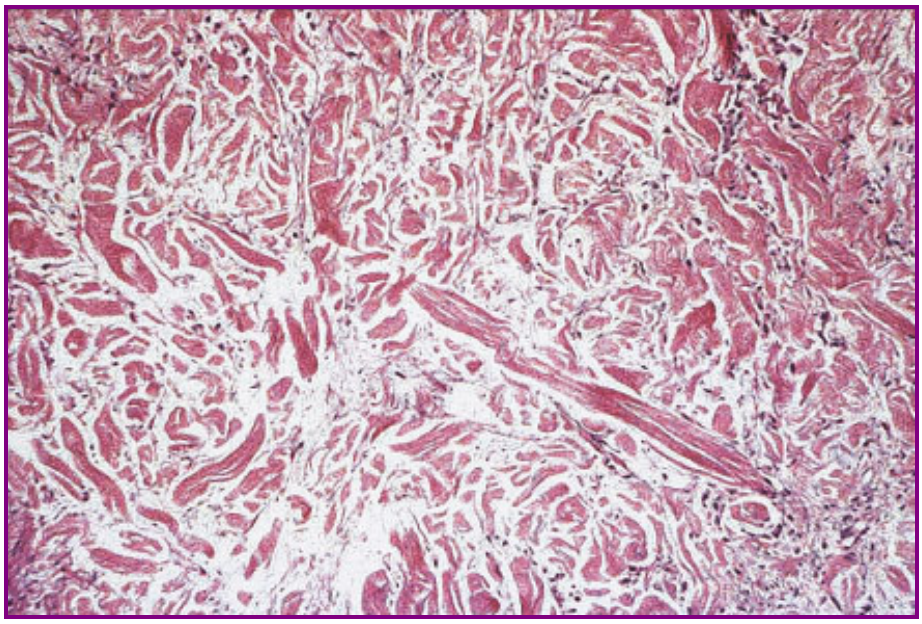


حبيبوم حلقي نموذج خلالي (بالعات كبيرة خلالية ولمفاويات حول وعائية)



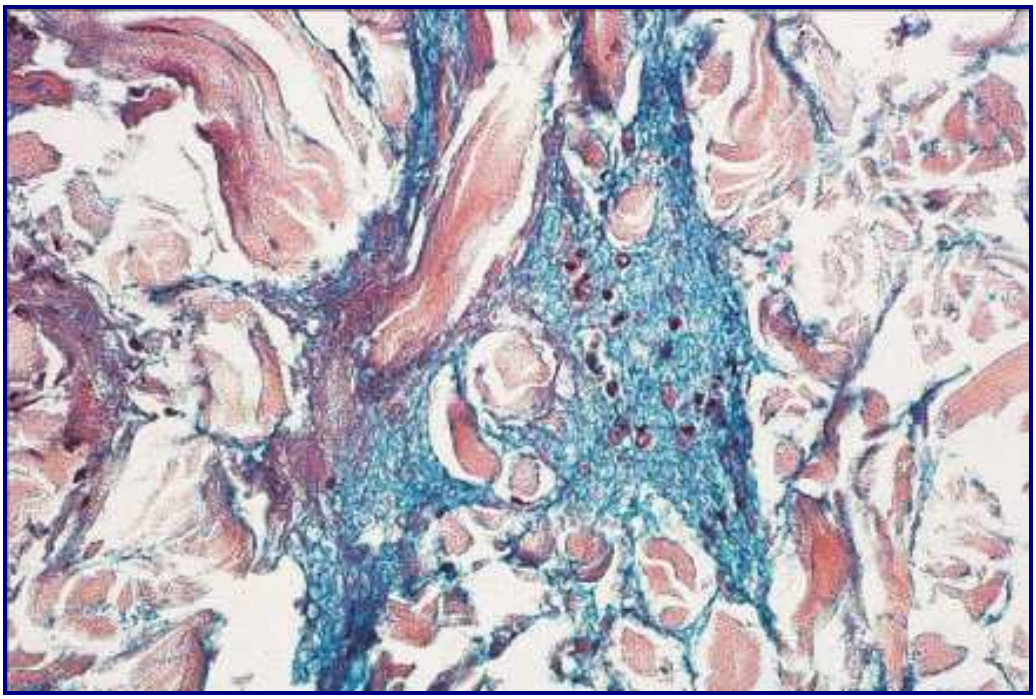
حبيبوم حلقي منتشر نموذج خلالي (حزم الكولاجين تصطف بشكل عشوائي)

ــ توجد الخلايا الناسجة والخلايا اللمفاوية بشكل مبعثر حول الأوعية الدموية وبين ألياف الغراء، حيث تكون ألياف الغراء المصابة متورمة وحمضية بشدَّة وتتناوب مع ألياف غراء سليمة ظاهرياً بحيث تعطي مظهر غير منتظم نوعاً ما .



حبيبوم حلقي منتشر (نمط ارتشاحي) ألياف مفردة متورمة وحمضة بشدة الانفصال الظاهر للألياف سببه زيادة المخاطين

ــ إنَّ تنكس ألياف الغراء أي النخر الحيوي Necrobiosis يكون أصغري أو غائب، ولكــن يمكــن إظهار ترسب مخاطين mucin حبيبي الشكل، أُسسي (قَعِد) basophilic بين حزم الغراء بواسطة التلوين بزرقة السيان والحديد المغرائي Alcian blue and colloidal iron stains .



حبيبوم حلقي منتشر(نمط خلالي)
مادة مخاطينية لييفية غزيرة تتلون بزرقة السيان عند باهاء ٢,٥

❸ الأورام الحبيبيَّة (الحبيبومات) ذات النمط الساركوئيدي أو التدرني:

Granulomas of sarcoidal or tuberculoid type

إنَّ النموذج الساركوئيدي أو التدرني هو نموذج غير شائع.

يتألف هذا النموذج من عقيدات جيدة وواضحة التشكل من الخلايا الناسجة البشرانية (الظهارانية) epithelioid histiocytic مع خلايا عملاقة مرافقة بحيث تشابه الحبيبومات في الساركوئيد.

وبذلك يمكن أن يسبب هذا النموذج مشكلات في التشخيص.

إنَّ وجود المخاطين والخلايا الحمضية يمكن أن يساعد في تمييز الحبيبوم الحلقي عن الساركوئيد.

إن متلازمة بلو Blau syndrome هي متلازمة نادرة ولكنها تسبب صعوبات في التشخيص التفريقي النسيجي، حيث أنها تشمل رشاحة خلالية بالإضافة إلى نموذج ساركوئيدي Sarcoidal Pattern .

* لقد وجد Umbert and Winkelmann أنَّ النموذج النسجي الأشيع هو النمط الخلالي، [122] وهكذا وجَد Friedmann – Birnbaum et al [123].

قام Friedmann – Birnbaum et al بالمقارنة بين التظاهرات التشريحية المرضية النسيجية لكل من الحبيبوم الحلقي الموضَّع والمعمم، ولاحظ أن النموذج الخلالي كان أكثر تواتراً في الحبيبوم الحلقي الموضَّع من المعمم، وأنَّ انتشار نموذج الورم الحبيبي السياجي كان متساوياً تقريباً في كليهما.

أيضاً وجد Winkelmann وَ Dabski أنَّ النموذج الخلالي كان شائعاً في كلا النمطين السريريين للحبيبوم الحلقي (الموضع، المعمم)، وفي حالات كثيرة حدث لوحده بدون الحبيبومات السياجيَّة[124].

ولكن لاحظا أن النموذج السياجي واضح بشكل أكثر تواتراً في الشكل الموضَّع من الشكل المعمم.

إنَّ اختلاف المراقب ووجود أكثر من نموذج في نفس المقطع النسجي قد ساهم في اختلاف التظاهرات النسيجية في هذه السلسلة من الخزعات النسيجية.

* إن الخلايا التائية في الرشاحة اللمفاوية للحبيبوم الحلقي هي من نمط الخلايا التائية المساعدة / المحرِّضة T-helper / inducer Lymphocytes ($CD4^+$) [125-127]، ولكن تمَّ إثبات وجود خلايا لمفاوية تائية مثبِّطة T- Suppressor Lymphocytes (CD8+) ، بشكل مسيطر في الرشاحة الالتهابية وذلك في حالتين مترافقتين مع الخمج بفيروس عوز المناعة البشري المكتسب (الإيدز)[128,129] .

وقد أظهر تحليل لنسائل الخلايا اللمفاوية التائية ونموذج السيتوكينات استجابة للخلايا التائية تتميَّز بتشارك عدد قليل من نسائل الخلايا التائية النوعية للجلد مع العديد من نسائل الخلايا التائية غير النوعية، وكذلك أظهر وجود إنتاج غزير للانترلوكين – ٢ (IL – 2) .

إنَّ الإنتاج الموضعي المرتفع للانترلوكين ٢ (I L – 2) قد يكون مسؤولاً عن الانجذاب غير النوعي للخلايا التائية إلى الأورام الحبيبيَّة [127] .

* في الدراسات فوق البنيوية (التركيبية) Ultrastructural Study يتألف تنكس ألياف الغراء في الحبيبوم الحلقي من:

١ً ــ تورم ألياف الغراء.

٢ً ــ Loss of Periodic Banding.

٣ً ــ تشدُّف (تجزُّؤ) ألياف الغراء Fragmentation وانحلال البنية الليفية مع استبدالها بمادة حُبيبيّة ولُيَيْفيَّة ناعمة.

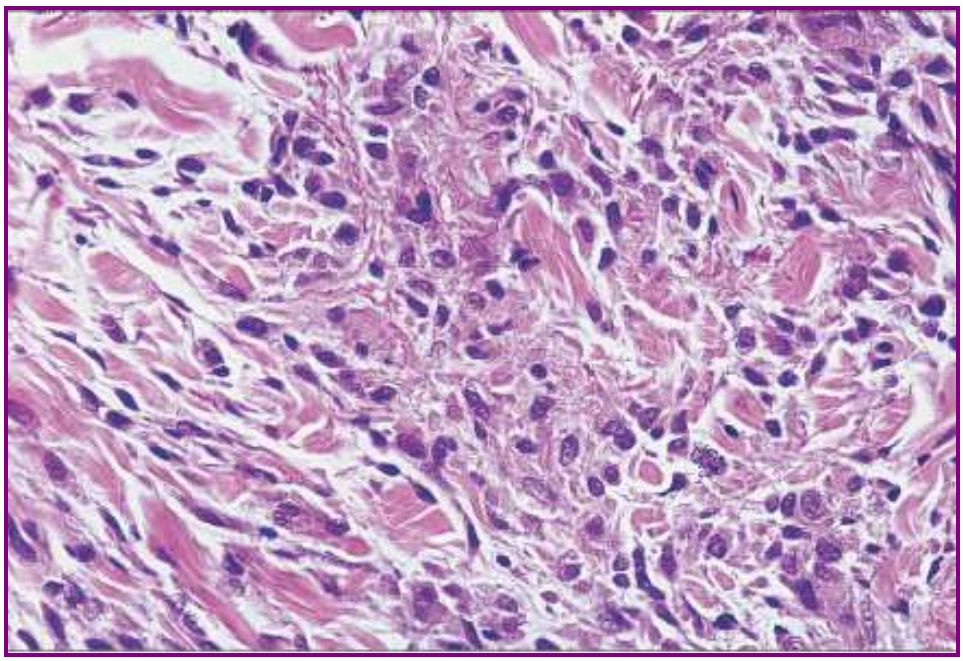
إنَّ التبدُّل الأكثر شيوعاً هو تجزُّء (تشدُّف) حزم الغراء، وهذا يحدث في ٧٩% من حالات الحبيبوم الحلقي الموضَّع، وفي ٥٣% من حالات الحبيبوم الحلقي المعمم وذلك حسب الدراسة التي أجريت من قبل Winkelmann وَ Dabski [124].

أي أنَّ تنكس ألياف الغراء هو بشكل عام أكثر شيوعاً في الحبيبوم الحلقي الموضَّع من الحبيبوم الحلقي المعمَّم [18].

ـ من المحتمل أنَّ Metalloproteinases متورطة في أذية ألياف الغراء والألياف المرنة[132,133].

* غالباً ما ترى الخلايا الناسجة في الحبيبوم الحلقي مرتشحة حول وبين الألياف المصابة، وهذه التظاهرة قد تكون مفتاح تشخيصي مفيد في الحالات الباكرة عندما تكون تبدلات الغراء غير واضحة، وبذلك فهي تعزِّز إجراء فحص مجهري لمقاطع إضافية لكشف تظاهرات نموذجية أخرى.

إن الخلايا الناسجة تعبِّر عن الواسم PG – M1 على سطحها [137].



حبيبوم حلقي منتشر (نموذج ارتشاحي) رشاحة خلايا ناسجة كثيفة تحيط بألياف الغراء

يمكن أن تبدي الخلايا الناسجة معدَّل انقسامي عالي، وتمييز زيادة المعدَّل الانقسامي يعتبر أمر هام وخاصةً في تمييز الحبيبوم الحلقي عن الغرن الظهاراني epithelioid sarcoma [138-141].

* إنَّ الخلايا المصورية (البلاسمية) Plasma cells نادرة في الرشاحة الالتهابية، ويعتبر هذا مفيد في التشخيص التفريقي مع البلى الحيوي الشحماني NPL.

* توجد العدلات Neutrophils بشكل نادر في الرشاحة الالتهابية أيضاً، وإذا وجدت العدلات، خاصَّةً بالترافق مع تبدلات التهاب الأوعية، فإنَّــه مــن المحتمــل أن يترافــق الحبيبــوم الحلقــي مــع مرض جهازي.

* الخلايا الحمضة Eosinophils موجودة بشكل متبدّل.

* إنَّ المران الشمسي Solar elastosis ليس تظاهرة للحبيبوم الحلقي.

* إنّ التبدّلات الوعائية في الجيبوم الحلقي متبدّلة، ولكنها تتضمَّن :[19]

١) ترسُّب الليفين (الفيبرين)، C3 ، والغلوبولين المناعي IgM في جدر الأوعية أو على الغــشاء القاعدي BMZ والذي يتم كشفه بالتألق المناعي المباشر.

أيضاً تم تسجيل IgM cytoid bodies .

٢) انسداد اللمعة الوعائية .

٣) وقد تمّ وصف التهاب الأوعية vasculitis ضمن بؤر النخــر الحيــوي necrobiosis أو بجوارها حسب بعض المؤلفين[136].

وجدت دراسة واحدة أنَّ مرض التهاب الأوعية ذو النمط الكاسر للكريات البيض، الحبيبومي، أو المخثِّر vasculitis disease of leukocytoclastic, granulomatous , or thrombogenic types الموجود ضمن آفات الحبيبوم الحلقي كان منبِّئاً عن مرض جهازي مرافق[20] .

كما أنَّ احتمالية أنَّ الحبيبوم الحلقي هو التهاب جلد سياجي محبّ للعدلات (عَــدِل) وحبيبــومي Palisading neutrophilic and granulomatous dermatitis (كانعكاس لاضطرابات مثل التهــــاب المفاصــــل الريثــــاني rheumatoid arthritis أو الــــورم الحبيبــــي لــــواغنر Wegener's granulomatosis) يجب أن تُؤخذ بعين الاعتبار.

هناك تظاهرة غالباً ما تكون موجودة بشكل أكيد في الحبيبوم الحلقي وهي وجود رشاحة خلايا التهابية مزمنة حول الأوعية في كلّ من الآفة والنسيج المجاور.

* إن التبدلات البشروية في الحبيبوم الحلقي غير واضحة باستثناء الحبيبوم الحلقي الثاقب.

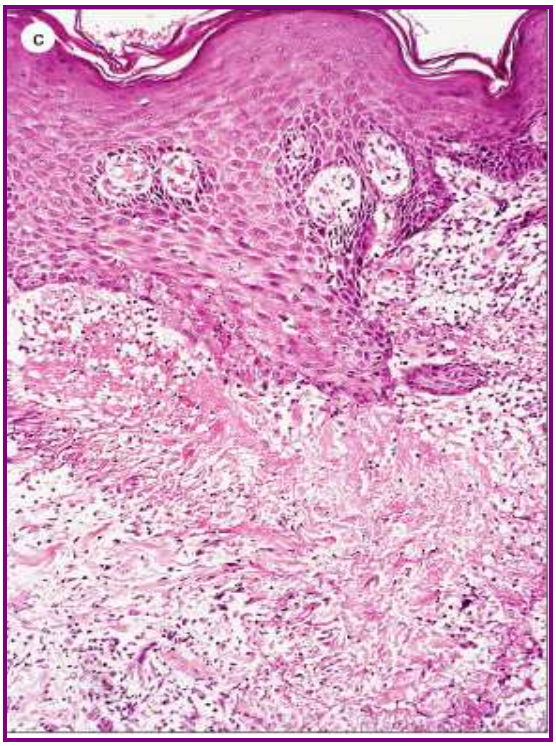
*** في الحبيبوم الحلقي الثاقب:**

تكون منطقة النخر الحيوي necrobiosis سطحية التوضع بالقرب من البشرة مباشرةً، تحــاط برشاحة سياجية الشكل من الخلايا الناسجة (المُنْسِجَة) .

يمكن أن يُبتلع هذا الحطام النخري necrobiosis debris من قِبل البشرة ليشكِّل بذلك قناة ثاقبة perforating channel تطرح عن طريقها المادة النخرية إلى سطح البشرة. [120,121,142]

إذا أجريت مقاطع متسلسلة فإنَّه غالباً ما يظهر الانثقاب مخترقاً جريب شعرة .

يوجد في حواف الانثقاب البشروي درجات متفاوتة من فرط التنسج البشروي epidermal hyperplasia.



حبيبوم حلقي ثاقب(فرط تنسج بشروي تحته منطقة النخر الحيوي محاطة برشاحة سياجية من الناسجات)

*الحبيبوم الحلقي العميق (تحت الجلد):

إنَّ آفات الحبيبوم الحلقي المتوضِّعة تحت الجلد أكبر حجماً من الآفات السطحية، وغالباً ما تتألف هذه الآفات من عقيدات متعددة.

إنَّ هذه الآفات مماثلة لآفات العقيدات الرثيانية rheumatoid nodules سريرياً ونسيجياً.

من الناحية النسجية:

عادةً ما تكون التبدلات النسجية ذات نمط سياجي حبيبومي وتمتد إلى الأدمة العميقة أو النسيج الشحمي تحت الجلد.

غالباً ما توجد كمية كبيرة من النخر الحيوي massive necrobiosis إضافةً إلى كميات غزيرة من المخاطين ، أحياناً توجد قطيرات دسمة.

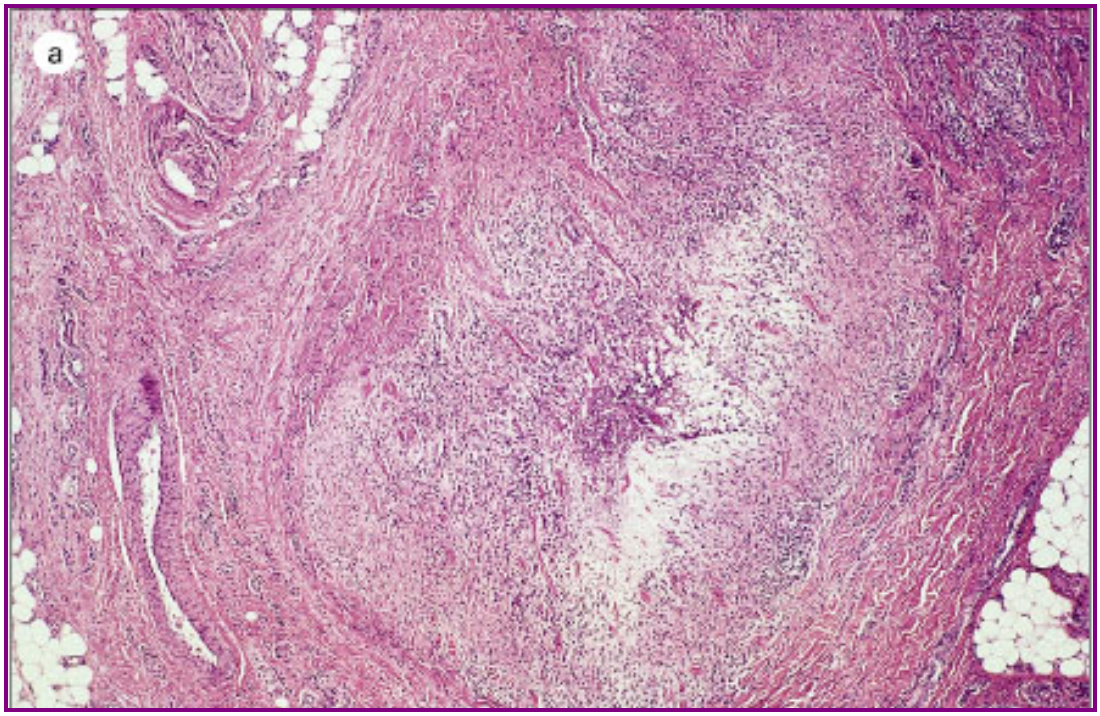
لكن أحياناً يمكن أن يكون المخاطين غائباً ، وفي حالات وجود ترسُّب ليفين (فيبرين) فإنَّ تمييز الحبيبوم الحلقي عن العقيدة الريثانية مستحيل، لكنَّ العقيدة الريثانية عادةً ما تبدي وجود ليفين أكثر نوعاً ما من المخاطين.

يوجد حافة كثيفة من الخلايا اللمفاوية، الناسجة والمصوِّرة لليف تحيط بالمركز النخري.

الخلايا العملاقة متعددة النوى giant cells شائعة، وغالباً ما توجد الحمضات.

يمكن أن نلاحظ وجود تليُّف في النسيج المحيط بالآفة.

لقد وجد Patterson أنَّ تلوين الموسين في آفات الحبيبوم الحلقي بزرقة السيان Alcian blue staining هو الوسيلة الأكثر فائدة في التمييز بين العقيدات الرثيانية والحبيبوم الحلقي.[143]



حبيبوم حلقي تحت الجلد (عقيدة نخرية كبيرة ضمن النسيج تحت الجلد مع تليف محيط)

* إن الأشكال الحطاطية والخطية من الحبيبوم الحلقي (أو الحبيبوم الحلقي الحطاطي والخطي) تبدي تظاهرات نسجية مشابهة للتظاهرات النسجية في الحبيبوم الحلقي النموذجي.

* تتضمن الاضطرابات الأخرى التي تملك تظاهرات نسجية مشابهة للحبيبوم الحلقي:

أشكال الفطار الفطراني MF [144-147] ، التهاب الجلد الحبيبومي الخلالي (التهاب الجلد الحبيبومي الخلالي مع التهاب المفاصل، التهاب الجلد الحبيبومي الخلالي مع لويحات، التهاب الجلد الحبيبومي السياجي المحبّ للعدلات) [148-154]، والارتكاس الدوائي الحبيبومي الخلالي .[155-156]

*** التظاهرات السريرية:**

* الحبيبوم الحلقي هو مرض جلدي سليم عادةً محدِّد لذاته، يتظاهر بشكل تقليدي على شكل لويحات قوسية أو حلقية Annular or arcuate plaques متوضعة على الأطراف عند أشخاص يافعين[2].



حبيبوم حلقي : المظهر السريري يتألف من حطاطات متلاقية بحيث تشكل لويحة قوسية على

(أ) ظهر اليد ، (ب) والسطح الخارجي للذراع

* القصة الوصفية هي حطاطة أو عدة حطاطات مع ضخامة نابذة بعيدة عن المركز وشفاء مركزي بحيث تشكل الآفات القوسية أو الحلقية.

هذه الآفات الحلقية غالباً ما تشخّص خطأً على أنها سعفة جسد وتعالج بشكل غير ناجح بالمضادات الفطرية الموضعية.

* إن الحبيبوم الحلقي غالباً غير عرضي.

يمكن أن نشاهد حكة خفيفة ، ولكنّ الآفات المؤلمة نادرة .

* قد تسبب الآفات العقيدية على القدم عدم ارتياح بسبب الحذاء .

* الهدف التجميلي غالباً هو اهتمام البالغين والمرضى المراهقين، وخاصةً في حال المرض المعمم.

* إنَّ التوزع التقريبي لآفات الحبيبوم الحلقي:

٦٠% مقتصرة على اليدين والذراعين.

٢٠% على الساقين والقدمين.

٧% على كل من الطرفين العلويين والسفليين.

٥% على الجذع.

٥% على الجذع إضافة إلى مناطق أخرى.

إنَّ الآفات على الوجه تعتبر نادرة.

* قد تكون اللويحات بلون الجلد، قرنفلية pink، حمامية erythematous أو بنفسجية violaceous، وبالتأمل القريب يبدو أنها تتألف من حطاطات صغيرة مفردة تقيس بضعة ميليميترات بالقطر.

* يمكن أن يحدث أيضاً حطاطات مسررة مفردة أو عقيدات، خاصةً على الأصابع.

* تتضمن الأشكال السريرية للحبيبوم الحلقي:

النمط الموضع Localized type

النمط المعمم Generalized or disseminated type

النمط تحت الجلد Subcutaneous type

النمط الثاقب Perforating type

النمط اللطخي (البقعي) Patch type

النمط الخطي Linear type

النمط البثري الجريبي Follicular Pustulous type

النمط الحطاطي المسرَّر Papular umbilicated type

* يوجد تراكب بين الأشكال المختلفة ويمكن أن يتشارك أكثر من نمط شكلي عند نفس المريض.

إنَّ أشكال الحبيبوم الحلقي يمكن أن تحدث لوحدها أو بالترافق مع الآفات الحلقية.

الأشكال السريرية للحبيبوم الحلقي:

① الحبيبوم الحلقي الموضّع Localized Granuloma Annulare:

ــ الشكل الموضع هو النمط الأكثر شيوعاً للحبيبوم الحلقي.

ــ عادةً ما يتظاهر في العقود الثلاثة الأولى من الحياة، ويترافق مع أرجحية للإناث بنسبة (٢.٢٥: ١).

ــ يتظاهر سريرياً على شكل حطاطة واحدة أو عدة حطاطات ملساء صغيرة تجتمع معاً لتشكل آفة حلقية أو قوسية الشكل وهو الشكل الأكثر شيوعاً للحبيبوم الحلقي.

ــ قد تكون الآفة بلون الجلد، حمامية أو بنفسجية، عادةً ما تقيس١– ٥ سم بالقطر ، وعادةً ما تميل الآفات الحلقية لتزداد حجماً وتكبر بشكل نابذ .

ــ إنَّ تمطيط الجلد يساعد في رؤية هذه الحطاطات بسهولة أكبر.



حبيبوم حلقي موضع نموذجي على البرجمة ،ويظهر تمطيط الجلد حافة شفافة مطرزة

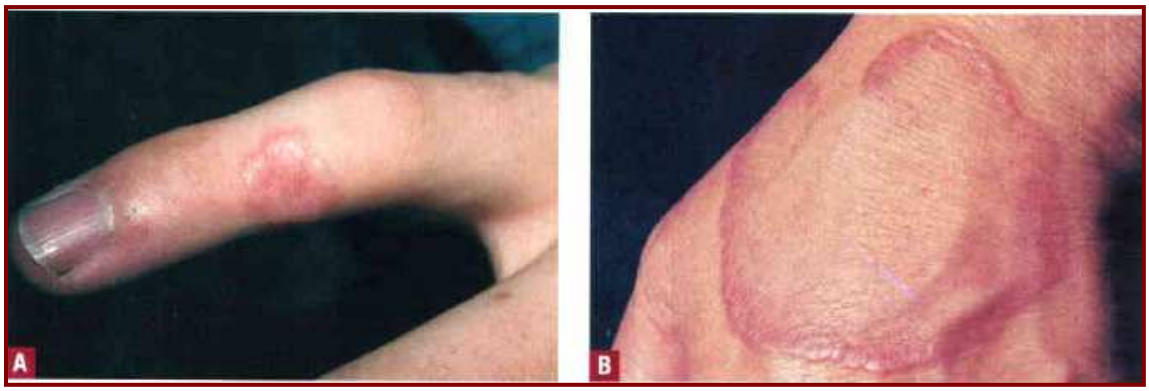


الحطاطات النموذجية للحبيبوم الحلقي

ـــ إنَّ البشرة المغطية للآفات عادةً طبيعية، وغالباً لا يوجد وسوف، ولكنَّ العلامات السطحية قد تشتدّ فوق الحطاطات المفردة.

ـــ إنَّ الحافة الحلقية قاسية بالجس ، وقد تكون مستمرة أو تتألف من حطاطات متفرقـــة أو متلاقيـــة بحيث تشكل دائرة كاملة أو جزء من الدائرة .

ـــ قد يكون الجلد ضمن الحافة الحلقية ذو مظهر بنفسجي أو مصطبغ.



(ب) آفة حلقية كبيرة للحبيبوم الحلقي متوضعة على ظهر اليد (أ) آفة حلقية نموذجية للحبيبوم الحلقي متوضعة على الإصبع

ـ يمكن أن يظهر أيضاً حطاطات مفردة قاسية ، وبعض الآفات، وغالباً ما تكون طرفية، تكبر على شكل عقيدات أكثر من امتلاكها شكل حلقي .

ـ الآفات الحطاطية على الأصابع قد تكون مسررة.

ـ حوالي ٥٠% من المرضى لديهم آفات مفردة.

ـ قد تكون الآفات مفردة أو متعددة، ويمكن أن تحدث في أي مكان على الجلد، رغم أن أشيع مواقع الإصابة هي:

المواقع الطرفية (أي ظهر اليدين والقدمين وظهر الأصابع خاصة)، المعصمين والكاحلين، والطرفين السفليين .



حبيبوم حلقي موضع مع عقيدة على يد طفل





حبيبوم حلقي موضع على ظهر اليد (موقع إصابة نموذجي)



حبيبوم حلقي موضع على جانب الإصبع



حبيبوم حلقي موضع على ظهر القدم عند طفل
(ت.ت :سعفة جسد)

ــ تظهر الآفات عند نسبة قليلة من المرضى على كل من الطرفين العلويين والسفليين، وأحياناً قد يصاب الجذع .

ــ إنَّ إصابة الوجه غير شائعة، وكذلك الأجفان .

ــ إن الآفات على الراحتين والأخمصين تعتبر استثنائية وترى مصادفةً .

ـ عادةً ما تكون الآفات غير عرضية، رغم أنَّ بعضها قد تكون ممضَّة عند اللمس، كذلك تم وصف حدوث آفات طرفية مؤلمة، ذات بدء حاد [166].

ـ إنَّ الآفات الحلقية الموضعة ممكن أن توجد بالتشارك مع الأشكال اللطخية أو تحت الجلدية .

ـ على الرغم من أنَّ الآفات قد تكون دائمة، فإنَّ الشفاء يمكن أن يحدث عند نصف المرضى تقريباً وذلك خلال فترة سنتين من البدء تقريباً، رغم أنَّ نكس الآفات شائع لسوء الحظّ.

ـ أحياناً وبشكل مثير للدهشة، تتراجع الآفات بشكل عفوي بعد إجراء الخزعة .

ـ يوجد فقط تقرير حالة وحيد يصف حدوث حبيبوم حلقي جلدي مع آفات مشابهة ذات توضع داخل البطن .

إنَّ النماذج الأخرى للحبيبوم الحلقي يمكن أن تحدث لوحدها أو بالترافق مع الآفات الحلقية.

② الحبيبوم الحلقي المعمم أو المنتشر :

Generalized or Disseminated Granuloma Annulare

ـ يحدث عند ٨ – ١٥% من المرضى المصابين بالحبيبوم الحلقي تقريباً [167,168].

ـ معظم المرضى بالغين، ولكن يمكن أن يشاهد في الطفولة .

ـ على الرغم من أن الحبيبوم الحلقي المعمم يمكن أن يحدث عند الأطفال، فإنَّ العمر الوسطي عند البدء أكبر من العمر الوسطي في الشكل الموضع من الحبيبوم الحلقي وفي سلسلة المرضى التي تم دراستها من قبل Winkelmann وَ Dabski كان العمر الوسطي عند بدء الحبيبوم الحلقي المعمم ٥١,٧ سنة (٥١سنة و ٧ أشهر)[169].

ـ إنّ أكثرية الحالات تحدث عند المرضى من العقد الرابع إلى العقد السابع، أما بقية الحالات فهي تظهر خلال العقد الأول من الحياة.

ـ وكما هو الحال في الشكل الموضَّع من الحبيبوم الحلقي، فإنه يوجد زيادة في حدوث الحبيبوم الحلقي المعمم عند الإناث، حث تصاب الإناث بمعدل ضعف إصابة الذكور.

ـ رغم أنَّ الشكل الموضع للحبيبوم الحلقي هو أكثر شيوعاً عند الأشخاص الأسوياء مناعياً من الشكل المعمم، فإنَّ الشكل المعمم يسيطر عند المرضى المخموجين بفيروس عوز المناعة البشري المكتسب (الإيدز) [170-174].

ــ يُعرّف الحبيبوم الحلقي المعمم على أنه آفات تحدث على الأقل على الجذع مع أحد الطرفين العلويين أو السفليين أو كليهما.

ــ بخلاف المرض الموضّع، فإنَّ الجذع يصاب كثيراً، بالإضافة إلى العنق والأطراف.

ــ يمكن أيضاً أن يصاب الوجه، الفروة ، الراحتين، والأخمصين .

ــ يتظاهر الحبيبوم الحلقي المعمم سريرياً على شكل حطاطات صغيرة ذات أعداد هائلة كبيرة واسعة الانتشار، تتوزع بشكل متناظر على الجذع والأطراف، وبعض هذه الحطاطات يتلاقى ويندمج معاً ليُشكل لويحات حلقية صغيرة أو لطخ أكبر حجماً مختلَّة التلون discolored ذات حواف مرتفعة قوسية وساعية Serpiginous .



حبيبوم حلقي منتشر (حطاطات متعددة ولويحات حلقية صغيرة)



حبيبوم حلقي معمم : (أ) آفات حطاطية صغيرة جداًبحيث لا تظهر الشكل الحلقي
(ب) آفات حلقية متعددة على الذراع السفلي



حبيبوم حلقي معمم (حطاطات ولويحات واسعة الانتشار)



حبيبوم حلقي معمم (آفات حلقية متعددة على البطن)

ــ قد تكون الآفات بلون الجلد، حمامية، زهرية (قرنفلية) ، بنفسجية، سمراء (سفعية tan) أو صفراء.

ــ إنَّ المنطقة المغطاة بالحطاطات الحلقية غالباً ما تكون ذات لون بنفسجي .

ــ يختلف عدد الآفات من العشرات إلى مئات الآفات.

ــ الشكل المسيطر للآفات إما أن يكون حلقي أو غير حلقي .

ــ الشكل المعمم للحبيبوم الحلقي الثاقب أيضاً تم وصفه [176-179].

ــ إنَّ عدم إصابة مواقع اللقاح في حالة حبيبوم حلقي معمم تعتبر ظاهرة ذات أهمية ومثيرة للانتباه[175].

ــ قد تكون الآفات غير عرضية أو حاكة بحيث أنَّ الحكة تشكّل شكاية بارزة في بعض الحالات.

ـ إنَّ الحبيبوم الحلقي المعمم يتصف ب :

١ ـ عمر بدء متأخر أكثر.

٢- استجابة أسوأ للمعالجة.

٣ ـ وانتشار متزايد للأليل HLA – BW35.

ـ في دراسة واحدة شملت (١٠٠) مائة مريض مصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم كان لدى ٤٥% منهم شذوذات بالدسم وهي تتضمَّن ارتفاع كوليسترول الدم، ارتفاع الشحوم الثلاثية بالدم، أو كليهما .[9]

ـ كما هو الحال في الشكل الموضع، فإنَّ الحبيبوم الحلقي المعمم يستمر لفترة طويلة ، ولكنَّ بعض المرضى يحدث لديهم شفاء خلال أربع سنوات.

ـ تم تسجيل حدوث ضمور الجلد البقعي anetoderma كاختلاط للحبيبوم الحلقي المعمم بشكل استثنائي [221].

ـ تم توثيق حالة مريض واحد أصيب بالحبيبوم الحلقي بالترافق مع تورم ملحوظ في اليدين، ومريض آخر طوَّر المرض (أي الحبيبوم الحلقي) بعد الحمامى عديدة الأشكال (E.M) Erythema multiform .

③ الحبيبوم الحلقي الثاقب Perforating Granuloma Annulare:

ـ تم تسميته من قبل Owens وَ Freeman في عام ١٩٧١ [176,180].

ـ هو شكل نادر من الحبيبوم الحلقي، حيث يمثل ٥% من حالات الحبيبوم الحلقي.

وقد سُجل حدوثه بشكل مرتفع في جزر الهاواي [178-179].

ـ يتظاهر سريرياً على شكل حطاطات صغيرة ذات تسرُّر مركزي، ويمكن أن يكون هناك نضح أو خروج سائل لزج كريمي رائق قليلاً ، عندما يجف هذا السائل فإنه يشكل جلبة والتي تطرح أخيراً، ويمكن أن تترك مكانها عند الشفاء ندبة ضمورية، ناقصة التصبغ أو مفرطة التصبغ.

ـ قد تكون الآفات موضعَّة، عادةً على ظهر اليدين والأصابع، أو معممة فوق الجذع والأطراف.[177-180]

ـ وصف أيضاً حدوث الحبيبوم الحلقي الثاقب بشكل استثنائي على الأذنين، وضمن ندبات الحلأ النطاقي وبعد إجراء الوشم ، إضافة إلى حدوثه بشكل معمم (الحبيبوم الحلقي الثاقب المعمم). حيث وصفت حالة حبيبوم حلقي ثاقب معمم عند رضيع[181].

ـ يمكن أن يصيب هذا الشكل كلّ من الأطفال والبالغين.

ــ وجدت الآفات الثاقبة عند بعض الأشخاص المخموجين بفيروس عوز المناعة البــشري المكتــسب (+ HIV) والمصابين بالحبيبوم الحلقي.

ــ تم دراسة مجموعة من المرضى مصابين بهذا الشكل حيث لوحظ:

٢٤% من هؤلاء المرضى شكوا من الحكة.

وَ ٢١ % منهم شكوا من الألم.

وبقية المرضى غير عرضيين.

ــ يمكن أن يكون هناك أشكال سريرية للحبيبوم الحلقي الثاقب وهي:

١ ــ الحبيبوم الحلقي الحطاطي المسرر على ظهر اليدين عند الأطفال [199]

Papular Umilicated Granuloma Annulare

٢ ــ والنمط البثري الجريبي المعمم للحبيبوم الحلقي [200]

Generalized Follicular Pustular Type of Granuloma Annulare

ــ من الناحية النسيجية: يتميز الحبيبوم الحلقي الثاقب بوجود انطراح عبر بشروي للغراء المتنخر[10].



حبيبوم حلقي ثاقب

(غالباً ماتصاب الأطراف، ويمكن أن يرى الحطام المتنخر في مركز الآفة)



حبيبوم حلقي ثاقب

(قد تملك الحطاطات سدادة مركزية متقرنة أو تسرر)



حبيبوم حلقي حطاطي في المرفق (التشخيص السريري قد يكون أكثر صعوبة في حال عدم وجود لويحات حلقية)

④ الحبيبوم الحلقي تحت الجلد: Subcutaneous Granuloma Annulare

هو شكل غير شائع للحبيبوم الحلقي، ويأخذ العديد من التسميات والمرادفات وهي تتضمن:

* العقيدات الرثيانية الحميدة Benign Rheumatoid Nodules [182]

* العقيدات الرثيانية الكاذبة Pseudorheumatoid Nodules [183,184]

* الحبيبوم الحلقي الأدمي العميق Deep Dermal Granuloma Annulare [185-186]

* الحبيبوم (الورم الحبيبي) السياجي تحت الجلد Subcutaneous Palisading Granuloma Annulare [187]

* الحبيبوم (الورم الحبيبي) النخري تحت الجلد المعزول Isolated Subcutaneous Gramloma Annulare [188]

* والحبيبوم (الورم الحبيبي) النخري تحت الجلد Subcutaneous Necrobiotic Granuloma Annulare [188]

ـ يحدث هذا الشكل بشكل مسيطر عند الأطفال حيث يميل لإصابة الأطفال في السنوات الأولى من الحياة (السنة الخامسة إلى السادسة) ولكنه وصف أيضاً عند المرضى البالغين[189-191].

في دراسة واحدة شملت ٣٧ مريض، كان العمر الوسطي للإصابة أربع سنوات وثلاثة أشهر (٤,٣ سنوات).

ـ إنَّ آفات الحبيبوم الحلقي المتوضعة تحت الجلد أكبر حجماً من الآفات السطحية، وغالباً ما تتظاهر هذه الآفات سريرياً على شكل عقيدات كبيرة، ثابتة إلى قاسية ، بلون الجلد، غير عرضية وغير مؤلمة، متوضعة في الأدمة العميقة والنسيج تحت الجلد.

يمكن أن تمتد إلى العضلة الموجودة بالأسفل، والعقيدات الموجودة على الفروة والحجاج غالباً ما تكون ملتصقة بالسمحاق الموجود تحتها.

ـ يمكن أن يعتقد بشكل خاطئ أنَّ هذه الآفات هي عقيدات ريثانية وهذا ما يقود إلى تسميتها اصطلاحاً العقيدات الرثيانية الكاذبة.

ـ تتضمن المواقع النموذجية للإصابة:

الوجه الأمامي للساقين (خاصة الظنبوب) بشكل مسيطر، ظهرالقدمين، الكاحلين، الإليتين ، اليدين، الراحتين والفروة.[192,193]

نادراً ما تتوضع الآفات على القضيب، والأجفان وحول الحجاج، تحت السمحاق وهي مواقع غير اعتيادية للإصابة .[2,191,194]

إنَّ العقيدات المتوضِّعة على الفروة، الأجفان وحول الحجاج يمكن أن تبدي تحدياً تشخيصياً.[188]

ـ غالباً ما تقيس الآفات المفردة من ٦ مم إلى ٣,٥ سم بالقطر.

ـ تم تسجيل حالة حبيبوم حلقي تحت الجلد خلقية [195].

ـ إنَّ العقيدات المتوضعة تحت الجلد قد تزيد الشبهة حول الخباثة أو المرض الرثياني.

ولكن بالتعريف هؤلاء الأطفال المصابين بالحبيبوم الحلقي تحت الجلد ليس لديهم التهاب مفاصل رثياني أو حمَّى رثوية.

ـ يذكر في بعض الحالات وجود قصَّة رض سابقة.

ـ يمكن أن تكون الآفات حديثة النشوء على جلد سليم de novo ، أو قد تظهر بالترافق مع حطاطات جلدية نموذجية، حيث أنه في حوالي ٥٠% من المرضى المصابين بالحبيبوم العميق لديهم أيضاً آفات كلاسيكية مرافقة.

ـ عادةً ما تتراجع الآفات بعد عدَّة سنوات من الإصابة لكن تظهر حالات النكس عند ١٩% من المرضى .

ـ إنَّ موجودات التصوير بالرنين المغناطيسي تعتبر مفيدة تشخيصياً [196-198].

⑤ الحبيبوم الحلقي اللطخي Patch Granuloma Annular:

ـ شكل واضح من الحبيبوم الحلقي، عادةً ما يصيب النساء البالغات .[204]

ـ يتميَّز بوجود آفات بقعية macular lesions تظهر على شكل لطخ حمامية، بلون بني محمر أو بنفسجية بدون حافة حلقية على الأطراف والجذع وخاصةً على ظهر القدمين بشكل متناظر.

ـ يمكن أن تفقد الآفات الشكل الحلقي، ولكنها تبدي الموجودات النسيجية للحبيبوم الحلقي الخلالي، مما يسمح بوضع التشخيص مجهرياً.

ـ لوحظ أيضاً عند المرضى حمامى جلدية قوسية arcuate dermal erythema

ـ وصف أيضاً عند المرضى إيجابيي فيروس عوز المناعة البشري المكتسب HIV حمامى متلاقية معممة generalized confluent erythema .

⑥ الحبيبوم الحلقي الخطي: Linear Granuloma Annulare

ـ شكل نادر جداً من الحبيبوم الحلقي، يمكن أن يملك توزع ثنائي الجانب .[202,203]

ـ اقترح أنَّ الحالات التي يحدث فيها آفات خطية قد تكون أمثلة عن التهاب الجلد الحبيبومي الخلالي interstitial granulomatous dermatitis [205]

وأن الحالات التي يحدث فيها آفات لطخية (بقعية) قد تكون أيضاً أمثلة عن الشكل الحبيبومي الخلالي من الارتكاس الدوائي.[205]

*هناك أشكال أخرى نادرة للحبيبوم الحلقي تم تسجيلها وهي تتضمّن:

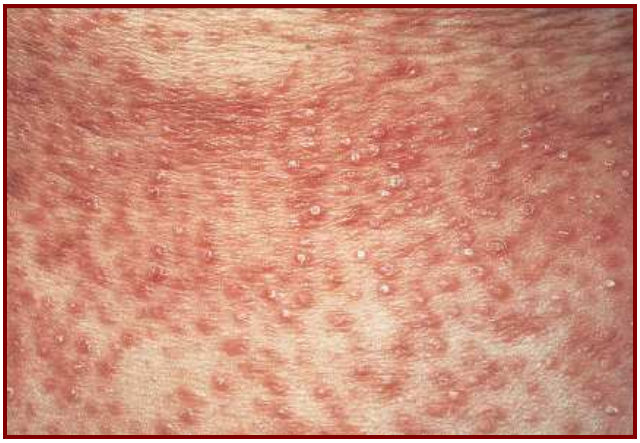
⑦ الجيبوم الحلقي الحطاطي المسرَّر: Papular Umbilicated Granuloma Annulare

يظهر الجيبوم الحلقي الحطاطي على شكل حطاطات بلون الجلد أو ناقصة التصبغ، بقطر ١–٣ مم على الوجه الظهري لليدين، غالباً عند الأطفال الذكور.

قد تكون الآفات أحياناً مسرَّرة أو معممة [199]



حبيبوم حلقي حطاطي (حطاطات واسعة الإنتشارعلى الظهر والكتفين)



حبيبوم حلقي حطاطي (حطاطات صغيرة وصفية متعددة)

⑧ الجيبوم الحلقي البثري الجريبي: Follicular Pustulous Granuloma Annulare:

تحدث في هذه الحالة من الحبيبوم الحلقي أورام حبيبيَّة (حبيومات) نخزية سياجية في نمـــوذج حول جريبي [200].

⑨ الجيبوم الحلقي الثاقب المعمم البثري:

Pustular Generalized Perforating Granuloma Annulare

حيث توجد رشاحة كثيفة من العدلات في مناطق النخر الحيوي necrobiosis [201].

⑩ تم تسجيل حدوث **<u>شكل مخرِّب من الحبيبوم الحلقي Destructive form</u>**.[219,220]

* من المواقع غير الشائعة التي تحدث فيها آفات الحبيبوم الحلقي:

الأذنين حيث يكون الشكل الثاقب غير اعتيادي بشكل خاص [339]، القضيب [206-210]، الراحتين [211]، والمناطق حول العينين.[212-217]



حبيبوم حلقي على الأذن

* إنَّ الإصابة تعف عن الأغشية المخاطية، على الرغم من وجود تقرير عن إصابة المخاطية الفموية عند مريض مصاب بخمج عوز المناعة البشري المكتسب (الإيدز).[172]

* تم وصف الحبيبوم الحلقي على أنه ارتكاس حبيبومي نظير ورمي تجاه أورام الأعضاء الصلبة، داء هودجكن، لمفوما لاهودجكن، والفطار الفطراني الحبيبومي.[11-14]

كثيراً ما تكون التظاهرات السريرية للحبيبوم الحلقي عند هؤلاء المرضى غير نموذجية، مع وجود آفات مؤلمة في مواقع غير اعتيادية تتضمن الراحتين والأخمصين.

* هناك أشكال سريرية غير نموذجية من الحبيبوم الحلقي ترافقت مع الخمج بفيروس عوز المناعة البشري المكتسب (الإيدز) HIV. [17]

* يمكن أن يحدث الحبيبوم الحلقي الكلاسيكي (أي الموضع) والثاقب في ندبات الحلأ النطاقي.[16]

الموجودات الفيزيائية المتعلقة بالحبيبوم الحلقي:

ــ معظم مرضى الحبيبوم الحلقي هم أصحاء، وليس لديهم أي موجودات فيزيائية شاذة أخرى.

ــ يمكن أن تحدث آلام مفصلية بالترافق مع الآفات المؤلمة على اليدين .

ــ هناك اضطراب متعددة الأجهزة يسمَّى بـِ:

التهاب الجلد الحبيبومي الخلالي مع التهاب المفاصل

Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis

حيث يوجد فيه: ١] آفات مفصلية.

٢] آفات جلدية شبيهة بالحبيبوم الحلقي .

لوحظ وجود إصابة فموية عند مريض واحد لديه إصابة مرافقة بفيروس عوز المناعة البــشري المكتسب HIV.[172]

مرافقات الحبيبوم الحلقي Associations :

١] الداء السكري.

٢] Mauriac syndrome (داء سكري شبابي، قصر قامة، ضخامة كبدية).

٣] التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي.

٤] الورم الغدي السمي في الدرق (داء بلومر).

٥] التهاب العنِبيَّة Uveitis.

٦] الأورام الخبيثة.

٧] التهاب الشريان الصدغي.

٨] القشيعة.

٩] البلى الحيوي الشحماني .

١٠] الساركوئيد.

١١] خمج التهاب الكبد C المزمن.

١٢] فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.

* يوجد نقاشات كثيرة حول وجود ترافق بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري.[238-250]

حيث لم تثبت العديد من الدراسات وجود أي علاقة بينهما، بينما اقترحت دراسات أخرى وجود ترافق [238-249] ، بعض هذه الدراسات فضل وجود ترافق بين الداء السكري والحبيبوم الحلقي المعمم[241-243] ، وبعضها الآخر فضّل وجود ترافق بين الداء السكري والحبيبوم الحلقي الموضّع،[240,244] ومن المحتمل الحبيبوم الحلقي العقيدي الموضع.[245]

ومن المثير للانتباه أن نلاحظ أنه في ثلاثة تقارير كان أكثر المرضى السكريين هم من النمط الأول ١ المعتمد على الأنسولين.

في دراسة واحدة استخدمت تصميم حالة – شاهد case control design لم تظهر أي ترافق بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري غير المعتمد على الأنسولين من النمط الثاني ٢.

ولكن لم تشمل مجموعة المرضى المدروسة أي مريض مصاب بالنمط الأول من الداء السكري.

لذلك نحن بحاجة إلى الكثير من الدراسات لتوضيح الترافق بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري حيث يسّجل فيها نموذج الحبيبوم الحلقي ونمط الداء السكري.

* Thomas et al وصف حالة مريض مصاب بالحبيبوم الحلقي في الجلد، ولديه آفات داخل البطن، داء سكري معتمد على الأنسولين، وداء صماوي متعدد Polyendocrine disease حيث لوحظ لدى هذا المريض وجود علاقة بين ضبط الداء السكري والحبيبوم الحلقي.[251]

* تم وصف الحبيبوم الحلقي عند طفل مصاب بمتلازمة Mauriac وهي تتضمن داء سكري شبابي، قصر قامة وضخامة كبدية. [252]

* قد يترافق كل من الحبيبوم الحلقي الموضع والمعمم مع التهاب الدرق المناعي الذاتي عند السيدات حسب بعض الدراسات.[253-259]

وقد أشارت نتائج دراسة حالة – شاهد case – control study إلى وجود ترافق بين الحبيبوم الحلقي الموضع والتهاب الدرق المناعي الذاتي.[259]

في حالة حبيبوم حلقي معمم واحدة تحسنت الآفات الجلدية بالتوافق مع اختفاء الأضداد المضادة للدرق antithyroid antibodies واستعادة حالة السواء الدرقي. [254]

* تم تسجيل حدوث الحبيبوم الحلقي المعمم عند مريض مصاب بالورم الغدي السمي في الدرق toxicadenoma of the thyroid (داء بلومر Plummer's disease)[260].

* اقترحت تقارير حديثة إمكانية الترافق بين الحبيبوم الحلقي والتهاب العِنبيَّة Uveitis.[261,262]

* Li et al قام بتلخيص وتحليل التقارير بإمكانية وجود علاقة بين الحبيبوم الحلقي والأورام الخبيثة.[263]

في الحالات التي تمَّ مراجعتها، كانت الآفات الجلدية تملك التظاهرات النسجية والتشريحية المرضية للحبيبوم الحلقي، ولكنها كانت غالباً غير موجودة سريرياً (على سبيل المثال آفات مؤلمة على الراحتين والأخمصين) وحدثت عند مريض مصاب بورم (وفي ٥٠% من الحالات كان الورم لمفوما Lymphoma).

واستنتجوا بذلك عدم وجود علاقة محدَّدة أو واضحة بين الحبيبوم الحلقي والأورام الخبيثة.

* يوجد تقارير معزولة عن حدوث التهاب الشريان الصدغي temporal arteritis عند مريض مصاب بالحبيبوم الحلقي المعمم[264]، وكذلك تقارير عن تشارك الحبيبوم الحلقي مع القشيعة morphea.[265]

* ذُكرت عدة حالات حدث فيها الحبيبوم الحلقي مع البلى الفيزيولوجي الشحماني عند نفس المريض[266-269]، إضافة إلى حالات عديدة ترافق فيها الحبيبوم الحلقي مع الساركوئيد عند نفس المريض.[270-273]

التشخيص Diagnosis :

ــ عادةً ما يشخَّص الحبيبوم الحلقي بشكل مباشر بالاعتماد على التظاهرات السريرية حيث يوجد انتظام حلقي نموذجي للحطاطات أو بالاعتماد على التظاهرات التشريحية المرضية النسيجية بواسطة خزعة الجلد.

ــ لا يوجد فحوص مخبرية تساعد في تأكيد التشخيص، كما أنَّ التحريات والفحوص الخاصة عادةً غير ضرورية.

يمكن أن يحتاج إلى تقييم إضافي لنفي مرض جهازي مثل خمج، ساركوئيد أو خباثة وذلك في الحالات غير النموذجية للحبيبوم الحلقي.

إنَّ التحري عن مرض غدي صماوي مستطب إذا كان لدى المريض علامات أو أعراض داء سكري أو سوء وظيفة الغدة الدرقية.

ــ يمكن أن يتم إجراء الصور والدراسات الشعاعية في الحبيبوم الحلقي تحت الجلد وذلك :

١.عندما تكون التظاهرات السريرية غير مميَّزة .

٢. أو عندما تكون التظاهرة السريرية غير نموذجية مع وجود ضخامة سريعة أو ألم.

في هذه الحالة (أي الحبيبوم الحلقي تحت الجلد) تبدي الصورة الشعاعية كتلة نسيج رخوة غير نوعية بدون تكلس أو إصابة العظم.

أما الفحص بالأمواج فوق الصوتية (الإيكو) فهو يبدي أو يكشف منطقة ناقصة الصدى في النسيج تحت الجلد.

وعند الفحص بالرنين المغناطيسي MRI تظهر الإصابة على شكل كتلة ذات حواف غير واضحة، ذات كثافة مساوية أو أعلى قليلاً من كثافة العضلة وذلك في الصور المأخوذة في الزمن الأول T1 ، وتكون غير متجانسة ولكن عالية الإشارة بشكل مسيطر في الصور المأخوذة في الزمن الثاني T2.

التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

* إنَّ تشخيص الحبيبوم الحلقي الموضَّع يوضع بناءً على الفحص السريري، ونادراً ما يستطبّ تقييم أكثر من ذلك.

* يتضمن التشخيص التفريقي للحبيبوم الحلقي التقليدي الآفات الحلقية

مثل: سعفة الجسد tinea corporis، الحزاز المسطح الحلقي Annulare L.P ، الذأب الحمامي الجلدي تحت الحاد SCLE، الذأب الحمامي الولادي، الحمامى المزمنة الهاجرة في داء لايم، الحمامى الحلقية النابذة، الحمامى عديدة الأشكال Erythema multiform ، البلى الحيوي الشحماني، الورم الحبيبي السفعي (الضيائي) actinic granuloma ،جلاد العدلات الحمي الحاد Acute febrile neutrophilic dermatosis، الطفحة السلية tuberculide [229]، والافرنجي الثالثي tertiary syphilis.[230]

* نادراً ما تبدي آفات الحبيبوم الحلقي تبدلات بشروية مثل الوسوف، ومع ذلك، فإن الحزاز المسطح الحلقي والسعفة ما تزال تؤخذ بعين الاعتبار في التشخيص التفريقي.

حيث تكون السعفة ملتهبة بشكل أكبر، والحاقة الحلقية وسفيَّة ويمكن استبعادها بواسطة فحص الوسوف بماءات البوتاسيوم KOH.

أمَّا الحزاز المسطح الحلقي فهو يتميَّز بلويحات بنفسجية مسطَّحة تغطيها خطوط ويكهام.

* إنَّ اللويحات المقوَّسة والحلقية للفطار الفطراني Mycosis Fungoides (M.f) [231] ، الساركوئيد أو الجذام الحدّي Borderline Leprosy يمكن أن تشابه الحبيبوم الحلقي أيضاً، وهذا يتطلَّب إجراء خزعة من أجل وضع التشخيص المحدَّد.

إن شكل وتوزع الآفات يمكن أن يقلِّد الفطار الفطراني (M.F) .

* الحبيبوم الحلقي تحت الجلد (العميق) يمكن أن يكون مشابه سريرياً للعقيدات الرثيانية، عقيدات الحمى الرثوية، الحمامى العقدة Erythema Nodosum، الكيسة نظيرة الجلد Dermoid cyst الغرن الظهاراني (الساركوما البشرانية) epithelioid sarcoma، الساركوئيد تحت الجلد، والأخماج الحبيبومية العميقة.

عندما نقع بين تشخيص الحبيبوم الحلقي العميق مقابل العقيدة الرثيانية، فإنّ إجراء اختبار لمستوى العامل الريثاني rheumatoid factor (RF) يحدِّد المرضى الذين هم على خطورة للإصابة بالعقيدات الرثيانية ، حث أنَّ العقيدات الرثيانية عادةً ما تحدث في حال وجود التهاب

مفاصل وارتفاع عيار العامل الريثاني R.F، كما أنها تبدي وجود ليفين fibrin أكثر نوعاً ما من المخاطين mucin نسيجياً.

* إن التشخيص التفريقي للعقيدات تحت الجلد في الفروة والساقين عند الأطفال واسع ويتضمن:

الرض، الخمج، والأورام، وعادةً ما يكون من الضروري إجراء خزعة تشخيصية.

أما عند البالغين، فإنَّ الآفات العقيدية تحت الجلد يجب أن تفرَّق عند الساركوئيد والعقيدات الرثيانية.

* يتضمن التشخيص التفريقي للحبيبوم الحلقي الثاقب:

١] المليساء السارية molluscum contagiosum .[232]

٢] اضطرابات الإطراح عبر البشرة أو الاضطرابات الثاقبة transepidermal elimination disorders مثل :

الداء الكولاجيني (المغرائي) الثاقب Perforating collagenosis

الجلاد الثاقب المكتسب acquired Perforating dermatosis

داء كيرل Kyrle's disease

المران الثاقب الساعي elastosis perforans serpiginosa

التهاب الجريبات الثاقب.

٣] الساركوئيد.

٤] الورم الشائكي المتقرن (الشوكوم المتقرِّن) keratoacanthoma.

٥] لدغ الحشرات.

٦] حبيبوم جسم أجنبي.

٧] الطفحة التدرنية الحطاطية النخرية Papulonecrotic Tuberculide.

٨] النخالية الحزازانية حماقية الشكل الحادة Pityriasis Lichenoides et varidiformis acuta

٩] كما ذكر أنَّ الغرن الظهاراني (الساركوما البشرانية) epithelioid sarcoma يمكن أن يظهر متخفياً على شكل حبيبوم حلقي ثاقب.

إنَّ التفريق بين الحبيبوم الحلقي الثاقب وهذه الأمراض يتم بالاعتماد على الموجودات التشريحية المرضية النسيجية.[2]

من المثير للانتباه أنه ولا واحدة من الحالات السابقة تفضِّل الأصابع.

* إنَّ الحبيبوم الحلقي الحطاطي يمكن أن يشابه عضات مفصليات الأرجل orthropod bites، الإفرنجي الثانوي، الصفرومات (الأورام الصفراء) Xanthomas، وداء كثرة المُنْسِجات non – x – histiocytosis مثل أورام الخلية المُنْسِجَة الطفحية eruptive histiocytomas.

* في حال وجود مرض جهازي يمكن أن نصادف آفات شبيهة بالحبيبوم الحلقي مع التظاهرات الإضافية لالتهاب الأوعية ومكونة هامة من خلايا التهابية حادة .

* يمكن أن تحدث طفوح دوائية شبيهة بالحبيبوم الحلقي.

إن وجود تبدلات مرافقة في السطح الفاصل interface changes من الناحية التشريحية المرضية يرجِّح أن تكون الإصابة طفح دوائي drug eruption .

* يتضمن التشخيص التفريقي التشريحي المرضي النسجي للحبيبوم الحلقي:

القشيعة، اللمفوما الجلدية تائية الخلايا، الأورام الصفراء والغرن الظهاراني (الساركوما البشرانية).

على الرغم من أنَّ الغرن الظهاراني epithelioid Sarcoma مع ما يرافقه من نخر جغرافي الشكل geographic necrosis يمكن أن يملك تشابه سطحي مع الحبيبوم الحلقي عند الفحص بالتكبير الضعيف، فإنَّ درجة اللانموذجية النووية وتعدد الأشكال nuclear atypia and pleomorphism في الغرن الظهاراني هي التي توضِّح الفروق بينهما في معظم الحالات.

بالإضافة لذلك فإنّ الغرن الظهاراني غالباً ما يبدي ارتشاح ورمي حول العصب perineural tumor infiltration .

لكن يجب أن نلاحظ أنَّ الفعالية الانقسامية mitotic activity يمكن أن تصادف في الحبيبوم الحلقي .

في الحالات المعقَّدة، فإنَّ القرنين والتنشطية المناعية (الارتكاس المناعي) للمستضد الغشائي الظهاري في الغرن الظهاراني يجب أن يُساعد في التشخيص التفريقي.

* إنَّ خمج المتفطرات البحرية mycobacterium marinum يقلِّد من الناحية النسجية الحبيبوم الحلقي الخلالي interstitial granuloma annulare. [235]

وتتضمن التشاخيص التفريقية النسيجية الأخرى للحبيبوم الحلقي الخلالي:

الفطار الفطراني الحبيبومي [236]، التهاب الجلد الحبيبومي الخلالي والارتكاس الدوائي الحبيبومي الخلالي.

* هناك حالات نادرة من الفطار الفطراني يمكن أن تترافق مع ارتكاس نسجي مشابه للحبيبوم الحلقي.

إنَّ وجود خلايا لمفاوية خلالية مع لا نموذجية نووية وانحياز بشروي epidermotropism يجب أن يحلّ التشخيص التفريقي مع الحبيبوم الحلقي، على اعتبار أنَّ هذه التظاهرة لا ترى في الحبيبوم الحلقي، ولكن في الحالات المعقدة فإننا قد نحتاج لإجراء دراسات التنميط المناعي وإعادة الترتيب المورثي.

السير السريري والإنذار:

* معظم حالات الحبيبوم الحلقي الموضَّع تشفى عفوياً بدون عقابيل، على الرغم من أنَّ بعض الآفات قد تكون دائمة.

* قد تشفى الآفات خلال بضعة أسابيع أو تستمر لعدة سنوات حيث أنَّ الشفاء يمكن أن يحدث عند نصف المرضى تقريباً وذلك خلال فترة سنتين من البدء تقريباً، رغم أنَّ نكس الآفات شائع لسوء الحظ.

يمكن أن تتطور الآفات الناكسة بعد أشهر أو حتى سنوات بعد شفائها، وكثيراً ما يكون النكس في نفس موقع الإصابة البدئي.

* أحياناً وبشكل مثير للدهشة تتراجع الآفات بشكل عفوي بعد إجراء الخزعة .

وقد ناقش Levin et al مسألة شفاء آفات الحبيبوم الحلقي بعد إجراء الخزعة، وقد لاحظ ندرة المعلومات المرتبطة بهذه الظاهرة في الأدب الطبي.

توجد أدلة نادرة عن حدوث شفاء بعد إجراء الخزعة، ولكنَّ توثيق هذه الأدلة قليل.

* أظهر المسح الذي تمَّ إجراؤه من قبل Smith and Well [159] أنه في حوالي ٥٠% من المرضى المصابين بالحبيبوم الحلقي شفيت الآفات خلال سنتين.

ولكن حوالي ٤٠% من هؤلاء المرضى الذين شفيت آفاتهم حدث لديهم نكس، وفي أغلبية الحالات حدث النكس في نفس مواقع الآفات الأصلية.

* لا يبدو أنه يوجد في هذه الدراسة أيَّة فروقات في الإنذار بين الأشخاص المصابين بآفات مفردة والأشخاص المصابين بآفات متعددة على الرغم من وجود انطباع بأنَّ الشفاء العفوي هو أقل احتمالاً بالحدوث في الحبيبوم الحلقي المعمم من الموضع، فإنَّه لا يوجد أي تأكيد موثَّق لهذا.

* ولكن من الأهمية بمكان، في هذا السياق، أنَّ إحداث التخديش أو التندب Scarification هو شكل من أشكال العلاج الفيزيائي والذي تمَّ تأييده والدفاع عنه في الماضي.[226-228]

* غالباً ما يكون الحبيبوم الحلقي المعمم ذو سير مديد أكثر من الحبيبوم الحلقي الموضع ، حيث يستمر لفترة طويلة ولكنَّ بعض المرضى يحدث لديهم شفاء خلال أربع سنوات .

* يمكن أن يحدث ضمور الجلد البقعي anetoderma كاختلاط للحبيبوم الحلقي المعمم بشكل استثنائي.[221]

* كذلك سجَّل حدوث انحلال النسيج المرن في الأدمة المتوسطة mid – dermal elstolysis مع الحبيبوم الحلقي، وبشكل تالي للآفات المشابهة للحبيبوم الحلقي.[222,223]

* في حالة أخرى، تمَّ افتراض أنَّ نقص الألياف المرنة كان مسؤولاً عن تطور زؤانات مفتوحة على حافة آفات الحبيبوم الحلقي الحادث على مناطق معرَّضة للضياء [224].

* يمكن أن ينتج عن الحبيبوم الحلقي الثاقب حدوث تندب Scaring .

* أحياناً يحدث شفاء عفوي من الإصابة خلال أشهر أو سنوات من البدء.

* أما الحبيبوم الحلقي تحت الجلد فعادةً ما تتراجع الآفة بعد عدة سنوات لكنَّ حالات النكس تظهر عند ١٩% من المرضى.

المعالجة Treatment :

يعتبر الحبيبوم الحلقي مرض سليم محدد لذاته Self – Limited ، ويميل أحياناً للهجوع والتراجع بشكل عفوي، وبالتالي يجب إجراء تقييم دقيق لفعالية أي معالجة للمرض، ولكن يمكن أحياناً في بعض حالات الحبيبوم الحلقي الموضَّع غير العرضي وغير المشوِّه جمالياً أن نكتفي بتطمين المرضى أن الهجوع العفوي هو السير الطبيعي للمرض مع المراقبة السريرية للآفات، وخاصةً عند الأطفال حيث أنَّ انتظار الشفاء العفوي لتلك الآفات هو أفضل من تعريضهم لإزعاج بعض الطرق العلاجية.

رغم ذلك فإنَّ السير السريري للحبيبوم الحلقي مختلف ومتقلِّب ويوجد طرق علاجية عديدة تصنَّف كما يلي:

❶ الحبيبوم الحلقي الموضَّع:

معالجات الخط الأول:

١ ــ انتظار الشفاء العفوي.

٢ – تطبيق الستيروئيدات القشرية الموضعية مع أو بدون ضماد كتيم Topical corticosteroids

٣ ــ حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة Intralesional Corticosteroisds

٤ ــ المعالجة القرية (المعالجة بالتبريد) Cryotherapy [275]

معالجات الخط الثاني:

١ ــ مثبطات الكالسينورين الموضعية Topical Calcineurin inhibitors :

تاكروليموس ٠,١% مرهم Tacrolimus 0.1% ointment. [330,331]

بيمبكيروليموس كريم Pimecrolimus cream. [332]

٢ ــ ايميكيمود ٥% كريم موضعي Topical Imiquimod 5% cream. [328,329]

٣ ــ حقن الانتروفيرون داخل الآفة Intralesional Interferon

انترفيرون غاما ٨ -Interferon

انترفيرون بيتا β -Interferon

٤ ــ المعالجة الضوئية Phototherapy UVA1 .

٥ ــ المعالجة الضوئية الديناميكية مع حمض ٥ أمينوليفولنيك الموضعي 5 ALA Photodynamic Therapy .

٦ ــ التخديش Scarification .

٧ ــ الجراحة Surgery .

٨ ــ خزعة الجلد Skin biobsy

٩ ــ حقن ماء عقيم أو محلول ملحي (سالين) داخل الآفة Intralesional sterile water or saline solution .

❷ الحبيبوم الحلقي المعمم:

معالجات الخط الأول:

١ ــ المعالجة الضوئية الكيميائية Photochemotherapy with psoralens (PUVA) .

٢ ــ المعالجة الضوئية phototherapy NBUVB , UVA1.

٣ ــ ريتنوئيدات (ايزوترتينوئين جهازي) Retinoids .

٤ ــ دابسون Dapsone [314]

٥ ــ تاكروليموس موضعي Topical Tacrolimus .

معالجات الخط الثاني:

١ ــ سيكلوسبورين Cyclosporine [305-308]

٢ ــ ستيروئيدات قشرية جهازية Corticosteroids (CS)

٣ ــ كلورامبوسيل Chlorambucil [309-313]

٤ ــ مضادات الملاريا Antimalarials

(Hydroxychloroquine , Chloroquine)[315-317]

٥ ــ بنتوكسيفيللين Pentoxifylline [319]

٦ ــ فيتامين E موضعي .[325]

٧ ــ مثبط ٥ – ليبواكسجينياز مع فيتامين E [326]

5 - Lipoxygenase inhibitor (Zileuton) Plus Vitamine E

٨ ــ نياسيناميد (نيكوتيناميد) Niacinamide (Nicotinamide) [318]

٩ ــ استرات حمض الفوماريك Fumaric acid esters [321-323]

١٠ ــ Defibrotide [327]

١١ ــ مثبطات العامل المنخر للورم ألفا TNFα inhibitors (Infliximab, Etanercept)

١٢ ــ Efalizumab (Anti - CD 11a) .

١٣ ــ الليزر النابض الصباغي Pulsed dye Laser (PDL) [278]

١٤ ــ ليزر ثاني أكسيد الكربون Co2 Laser

١٥ ــ دوكسيسيكلين Doxycycline

١٦ ــ هيدروكسي يوريا Hydroxyurea

١٧ ــ Bath PUVA

١٨ ــ يوديد البوتاسيوم Potassium iodide (KI) [279-281]

١٩ ــ Pimecrolimus

٢٠ ــ كلوفازيمين Clofazimine. [324]

٢١ ــ Tranilast. [320]

* إن السيتروئيدات القشرية الموضعية Tepical steroids، مع أو بدون ضماد كتيم، وحقن السيتروئيدات القشرية داخل الآفة هي العلاجات الموضعية الاعتيادية والتي تأخذ الخط الأول في العلاج.

ــ تستخدم السيتيروئيدات القشرية الموضعية القوية من قِبل العديد من أطباء الجلد، ولكن غالباً ما تكون ذات فائدة قليلة.

حيث يستخدم كلوبتيازول بروبيونات Clobetasol Propionate تحت تغطية بضماد هيدروكولوئيد hydrocolloid dressing في المرض المزمن بفواصل أسبوعية لفترة ٤ – ٦ أسابيع.

هذه المعالجة تعتبر وسيلة علاجية غير مؤلمة، ولكنّ الدليل على فعاليتها غير قوي مطلقاً، رغم حدوث الشفاء التام عند حالة واحدة من ثلاث حالات حبيبوم حلقي عولجت لمدة ٤ أسابيع ، كذلك شفيت الآفات المعممة للحبيبوم الحلقي عند مريض واحد عولج باستخدام كلوبيتازول بروبيونات موضعي، ولكن حدث عند المريض التهاب جلد بالتماس والذي قد يكون له دور علاجي.

ــ إنَّ حقن السيتيروئيدات القشرية داخل الآفة، إما بواسطة الحقن بالإبرة أو بواسطة الجهاز الحاقن النفاث Jet injector يبدو أنه أكثر فعالية في تدبير الآفات الموضَّعة.[274]

حيث يحقن داخل الآفة ٠,١ مل ترياسينولون أسيتونيد بتركيز ٢,٥ – ٥ مغ / مل (Triamcinoline acetonide 2.5 - 5 mg / ml) ويكرر عند الضرورة بفواصل ٦ – ٨ أسابيع، وفي حال حدوث نكس نعيد المعالجة.

حققت هذه المعالجة حسب بعض الدراسات شفاء تام عند ٦٨% من المرضى بعد ٣ جلسات علاجية بفواصل ٦ – ٨ أسابيع.

حدث نكس عند نصف المرضى ولكن استجابوا لإعادة المعالجة.

يجب الانتباه وأخذ الحذر عند حقن الستيروئيدات القشرية خشية حدوث ضمور شديد.

وقد تبيَّن أنَّ استعمال السيتيروئيدات القشرية الموضعية أقل فعالية من الحقن داخل الآفة حتى لو استعملت تحت ضماد كتيم بسبب عمق الأفات في الأدمة.

* تعتبر المعالجة القرية (المعالجة بالتبريد) Cryotherapy باستخدام الآزوت السائل Liquid Nitrogen أو أكسيد الآزوت Nitrous Oxide معالجة فعَّالة للحبيبوم الحلقي الموضَّع، ويمكن أن تتكرر بفواصل ٣ – ٤ أسابيع .

أجريت دراسة شملت ٣١ مريض مصابين بالحبيبوم الحلقي، عولج ٢٢ مريض منهم بالآزوت السائل و٩ مرضى عولجوا بأكسيد الآزوت، ولوحظ أن ٨١% من الآفات الموجودة لديهم شفيت بعد دورة (تجميد ، إذابة) واحدة عند أكثرية المرضى .

إنَّ النتيجة التجميلية التي حصل عليها بالجراحة القرية بواسطة أكسيد الآزوت كانت مستقلَّة عن حجم الآفة، بينما تمَّ الحصول على نتيجة تجميلية أفضل عند الأشخاص المعالجين بالآزوت السائل ولديهم آفات ذات حجم أصغر، حيث سجَّل حدوث ندبات ضمورية مستمرَّة عند أربع مرضى لديهم آفات كبيرة عولجت بالآزوت السائل.

وبسبب ذلك افترض المعالجين أنَّ استخدام أكسيد الآزوت كمبرِّد أفضل من استخدام الآزوت السائل في علاج الحبيبوم الحلقي.

* اقترحت تقارير حديثة أنَّ معالجة الحبيبوم الحلقي الموضَّع بالايميكيمود الموضعي Topical imiquimod[328,329] ، تاكروليموس Tacrolimus[330,331]، وبيميكروليموس Pimecrolimus قد تكون مفيدة.[332]

أجريت دراسة تضمنت ٤ مرضى مصابين بآفات حبيبوم حلقي متعددة على أطراف، عولج هؤلاء المرضى مرة واحدة يومياً بكريم ايميكيمود ٥% موضعي وقد لوحظ أنَّ أغلبية الآفات شفيت خلال ٦ – ١٢ أسبوع دون أن تنكس خلال فترة متابعة ١٠ – ١٨ شهر .

كما سجَّلت حالة طفل ساءت حالة الحبيبوم الحلقي الموجودة لديه بعد تطبيق كريم ايميكيمود٥% Imiqimod 5% مصادفةً والذي كان يستخدم لعلاج ثآليل مسطحَّة مجاورة .

* تم علاج الحبيبوم الحلقي الموضَّع بنجاح بحقن جرعات منخفضة من الانترفيرون غاما البشري المؤشبَّ داخل الآفة ٧- Recombinant human interferon [276] ، حيث حدث الشفاء التام

للآفات الموجودة عند ثلاث مرضى عولجوا بهذه الطريقة بجرعة ٢,٥ × ١٠ ^{٥} وحدة دولية / مل ضمن الآفة ($2.5 - 10^{5}$ Iu/ Lesion) خلال سبعة أيام متتالية ، ثم ثلاث مرات أسبوعياً لمدة أسبوعين، مع عدم حدوث نكس خلال متابعة استمرَّت اثنا عشر شهراً (سنة كاملة)، ولكن التأثيرات الجانبية والتكلفة العالية لا تبرِّر هذه المعالجة.

كما استخدمت حديثاً بنجاح الانترفيرون بيتا-١ الإنساني Interferon- β المستخلص من مولدات الليف حقناً موضعياً في آفات الحبيبوم الحلقي عند (٤) أربع مرضى بمقدار (٠,١) مل بتركيز ٢ × ١٠ ^{٦} وحدة دولية / مل مرة واحدة أسبوعياً، حيث لوحظ تحسُّن الآفات الجلدية وتسطحها بعد جلستين علاجيتين وتراجعاً تاماً بعد ٥ – ٦ جلسات، بينما لم يلاحظ أي تحسُّن في الآفات التي تركت دون معالجة أو عولجت حقناً بسائل غفل Placebo، ويعتقد أنَّ آلية تأثير الانترفيرون بيتا- ١ هي تثبيط عملية نضوج وتحول الخلايا وحيدة النوى إلى بالعات.

ولم يسبب الحقن أي تأثيرات غير مؤغوب فيها باستثناء حمامى موضعية في مواقع الحقن، ورغم التحسُّن السريع فقد حدث النكس بعد شهرين عند مريضين، بينما لم يلاحظ حدوث نكس عند المريضين الآخرين بعد خمسة شهور وسنة على التوالي، واستجابت بدورها الآفات الناكسة بشكل جيد للمعالجة مرة أخرى بحقن الانترفيرون بيتا- ١ واستمر الشفاء ٦ و ٨ أشهر على التوالي.

* استخدمت مؤخراً بنجاح المعالجة الضوئية الديناميكية بالمشاركة مع ٥ أمينوليفولينك أسيد الموضعي Topical 5 - aminolaevulinic acid Photodynamic therapy [277] في علاج الحبيبوم الحلقي الموضَّع ، وقد أعطت فائدة عند مجموعة صغيرة من المرضى

* سجلت فعالية المعالجة الضوئية Phototherapy بالأشعة فوق البنفسجية B ضيقة الحزمة Narrow Band UVB (NB UVB) والأشعة فوق البنفسجية A1 (UVA1) في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم.[291-293]

كذلك استخدمت هذه الأشعة في معالجة الحبيبوم الحلقي الموضع في بعض الحالات.

* تم استخدام الأشعة فوق البنفسجية UVA1 في معالجة حبيبوم حلقي موضَّع ذو آفات متعددة.

فقد أجريت دراسة شملت ٤ مرضى تم علاجهم بجرعة عالية من الأشعة فوق البنفسجية UVA1، حيث تم البدء بجرعة ٦٠ جول/ سم^{٢} لكل نصف الجسم في اليوم الأول ($60\ J / cm^{2}$) متبوعاً بجرعات يومية ثابتة تقدر بـِ ١٠٠ جول /سم^{٢} ($100\ J/ cm^{2}$) .

وفي دراسة شملت ٢٠ مريض لديهم حبيبوم حلقي معمم، خضع هؤلاء للمعالجة الضوئية بالأشعة فوق البنفسجية UVA1 (٣٤٠ – ٤٠٠ نانومتر)، وقد أعطت نتائج جيدة أو ممتازة عند نصف المرضى، مع استجابات مُرضية عند الأغلبية ، لكنَّ إيقاف المعالجة تلاه نكس باكر للمرض.

- يبدو أنَّ المعالجة الضوئية الكيميائية photochemotherapy (البوفا PUVA) هي معالجة فعالة للحبيبوم الحلقي المعمم، حيث أعطت نتائج جيدة باستخدام كل من البسورالينات الفموية والموضعية .[282-290]

فقد ذكر كل من Kerker et al , Hindson et al معالجة ثلاثة وخمسة مرضى على التوالي بالبسورالين الفموي ثم بالأشعة فوق البنفسجية UVA ، حيث يعطى المرضى ٠,٤ مغ/ كغ من الميتوكسالين Methoxalen فموياً قبل ساعة من التعرض للأشعة فوق البنفسجية A، وتحدد الجرعة الشعاعية البدئية حسب نمط الجلد وهي تتراوح بين ٢ــ ٤ جول/ سم٢.

ولقد ذكرت التقارير السابقة أن التحسُّن الذي حُدِّد بتسطح الآفات الحطاطية وتراجع الحمامى، حدث خلال شهرين من بدء المعالجة عند كل المرضى (أي بمعدل ٥ – ١٢ جلسة) وحدث الشفاء التام في كل المرضى خلال ٣ – ٤ أشهر (بمعدل ٢١–٣٥ جلسة) حيث عاد الجلد لمظهره الطبيعي باستثناء بعض البقع مفرطة التصبغ التي تراجعت بعد ٦ أشهر، ولكن سُجِّل تأخر في حدوث التحسُّن في الآفات الثاقبة عند بعض مرضى الحبيبوم الحلقي .

حدث النكس عند معظم المرضى وتمت السيطرة على الآفات الناكسة بزيادة عدد جلسات المعالجة لفترة محدودة، ومن هنا ضرورة الإبقاء على معالجة داعمة طويلة الأمد (بمعدل ١ – ٢ جلسة أسبوعياً) لتأمين فترة شفاء طويلة من الداء.

أجريت دراسة أخرى على خمسة مرضى مصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم، تمَّ علاجهم بالـ PUVA، وذلك باستخدام ميتوكسي بسورالين الفموي oral methoxy Psoralen مرتان إلى ٣ مرات أسبوعياً.

حصل الشفاء عند جميع المرضى بعد فترة ٣ – ٤ أشهر، ولكن حدث النكس عند (٤) أربع مرضى بعد إيقاف المعالجة.

وقد استجاب هؤلاء المرضى على معالجات إضافية .

كما سجلت تقارير مشابهة عند المعالجة بـ البوفا الفموية باستخدام ٥ ميتوكسي بسورالين 5 methoxy psoralen، وأيضاً باستخدام bath PUVA.

* وإنه لمن المثير أن تكون المعالجة الكيميائية الضوئية (البوفا PUVA) ذات تأثير إيجابي على مرضى الحبيبوم الحلقي المعمم، حيث ذكر العديد من الباحثين على النقيض من ذلك أنَّ المعالجة بالـ PUVA هي أحد مثيرات الحبيبوم الحلقي المعمم [98]، وهذا مشابه لما يحدث في أمراض أخرى مثل: الاندفاع الضيائي عديد الأشكال Polymorphus Light eruption (PMLE) حيث يمكن للمعالجة بالبوفا PUVA أن تثير أو تثبِّط المرض.

* سجل تراجع آفات الحبيبوم الحلقي باستخدام مناورات علاجية غير نوعية مثل:

١. التخديش Scarification عن طريق وخز الآفات بالإبرة.

٢. إجراء خزعة الجلد Skin biobsy .

٣. حقن ماء عقيم أو محلول ملحي (سالين) داخل آفات الحبيبوم الحلقي Intralesional Sterile Water or Saline Solution

١. عولج مريضين مصابين بالحبيبوم الحلقي الموضَّع بنجاح بواسطة التخديش عن طريق وخز الآفات بإبرة قياس ١٩ حتى يحدث نزف شعري.

كرِّرت المعالجة أسبوعياً لمدة ٨ أسابيع، ثم كل ٢ – ٣ أسابيع بعد ذلك .

ـــ يمكن أن يتم معالجة الحالات المعنِّدة للحبيبوم الحلقي الموضَّع بإجراء التخديش.

٢. إنَّ بعض آفات الحبيبوم الحلقي قد تراجعت بشكل تلقائي بعد إجراء خزعة الجلد حسب بعض الدراسات، وكذلك بعد حقن محلول ملحي أو ماء عقيم ضمن الآفة ولكن ذلك يحتاج إلى مزيد من الدراسات.

* من المعالجات المقترحة والتي جرِّبت في الحبيبوم الحلقي هي المعالجة الجراحية Surgery. وقد أجريت معالجة جراحية ناجحة لحبيبوم حلقي عقيدي بحجم الورم بواسطة الكشاطة shave excision ، ثم ترك الجرح ليترمم بالمقصد الثاني .

إن الآفات الكبيرة، الوذمية قد تتطلب الاستئصال الجراحي.

* تبيّن وجود فائدة لكل من إترتينات etretinate[294-296] ، والإيزوترتينوئين isotretinoin[297-302] في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم.

أيضاً قد حسَّن الإيزوتريتنوئين الحبيبوم الحلقي الموضع [303] والثاقب [304].

- عولجت ست (٦) مريضات مصابات بالحبيبوم الحلقي المعمم بالايزوتريتنوئين، وحدث لديهنَّ شفاء تام أو شبه تام .
- كما تمت معالجة مريض لديه داء سكري غير معتمد على الأنسولين (نمط II) مرافق للحبيبوم الحلقي المعمم بشكل ناجح بالإيزوترتينوئين .

في هذه الحالات المسجلة، لم تكن جرعة الايزوتريتنوئين المستخدمة واضحة دائماً.

ففي بعض الحالات كانت الجرعة المستخدمة حوالي ٤٠ مغ يومياً مع تحسُّن المرضى بعد حوالي ٣ أشهر، وحالات أخرى كانت الجرعة ٠,٥ – ٠,٧٥ مغ / كغ/ يوم [27].

ـ تم استخدام ايتريتنات etretinate بنجاح عند مريض لديه حبيبوم حلقي معمم.[34]

- لم يذكر استخدام الأستريتين acitretin في العلاج.
- ذكرت حالة مريض لديه حبيبوم حلقي معمم مع متلازمة عسر تصنع النقي Myelodysplastic syndrom أجريت له معالجة ناجحة بالإيزوتريتنوئين الجهازي مع استخدام كريم بيمكروليموس موضعي Topical Pimecrolimus cream 1% .

ـ أيضاً ذكر استخدام كريم بيمكروليموس ١% موضعي pimecrolimus في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم .

* استخدم الدابسون في معالجة الشكل المعمم من الحبيبوم الحلقي[29]، وسجلت نتائج جيدة عند مريضين، وهذا ما دفع Steiner et al إلى استخدام الدابسون في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم بجرعة ١٠٠ مغ/ يوم عند البالغين، و ٥٠ مغ / يوم عند الأطفال لفترات تراوحت بين ٢ – ١٨ أسبوع، وحصلوا على شفاء تام عند ٤ مرضى، وشفاء جزئي عند ٣ مرضى من أصل ١٠ مرضى أي ما يقارب نسبة استجابة تتراوح بين شفاء تام وجزئي في ٩٠% من المرضى، بعد فشل معالجات سابقة عديدة، ولكن سجِّل حدوث النكس بعد ٣ أشهر من إيقاف المعالجة .

كما أجريت دراسة عولج فيها (٦) ست مرضى مصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم بـِ ١٠٠ مغ/ يومياً دابسون.[314]

أظهر جميع هؤلاء المرضى استجابة كاملة، وخمسة (٥) منهم حدث لديهم الشفاء خلال ٨ أسابيع، كما وثّق استمرار الشفاء عند (٤) أربع مرضى منهم لمدة ٤ –٢٠ شهر بعد إيقاف المعالجة بالدابسون .

وعلى الرغم من أنَّ آلية تأثير العقار لم تحدد في الحبيبوم الحلقي فإنَّ مستخدميه يرون أنَّ هذا الدواء مفيد في السيطرة على الأقل في تحسين الآفات في أغلبية مرضى الحبيبوم الحلقي على الرغم من فشله في تحقيق شفاء تام نهائي للداء.

* جرِّب استخدام التاكروليموس الموضعي Topical Tacrolimus في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم، حيث تمت الدارسة عند (٤) أربع مرضى عولجوا بشكل ناجح لفترة ٦ أسابيع.

أظهر مريضين شفاء تام واستمر هذا الشفاء فترة ٦ أسابيع على الأقل، ومريضين آخرين حدث لديهم تحسُّن ملحوظ .

* كما استخدم البعض يوديد البوتاسيوم Potassium Iodide في معالجة الشكل المعمم من الحبيبوم الحلقي مع ذكر بعض النجاح في تحريض الشفاء وتراجع المرض، ولكن سجل النكس بعد قطع المعالجة ، فقد استخدم هذا العقار بجرعة ٥٠ مغ / ٣ مرات يومياً من المحلول المشبع بشدة ليوديد البوتاسيوم supersaturated solution of potassium iodide ، ثم تزاد بعد ٨ أسابيع حتى ٣٠٠ مغ/ ٣ مرات يومياً، مع ضرورة التأكد من عدم وجود اضطراب درقي قبل بدء المعالجة كداء غريف أو التهاب درق تحت حاد نظراً لإمكانية تطور سلعة درقية مع أو بدون نقص نشاط درق في حال وجود مرض درقي.

رغم أنَّ بعض التقارير أشارت إلى التأثير المفيد لاستخدام يوديد البوتاسيوم الفموي في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم[279,280] ، فقد أجريت دراسة ثنائية التعمية، غفل– شاهد ، متصالبة على ١٠ مرضى مصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم ، وتم إعطاؤهم يوديد البوتاسيوم الفموي، ولم تظهر هذه الدارسة أي فائدة ليوديد البوتاسيوم الفموي على الغفل في المعالجة.[281]

بشكل عام فإنَّ استجابة الحبيبوم الحلقي المعمم للمعالجة بيوديد البوتاسيوم هي أبطأ من استجابة الجلادات الحمامية (كالحمامى العقدة) لهذه المعالجة، ولم تعرف آلية تأثير هذا العقار.

*هناك تقارير قليلة عن نجاح محدود لاستخدام السيتروئيدات الجهازية systemic steroids في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم، والتي قد تؤدي إلى تراجع مؤقت للآفات، ولكن لا يستطب استعمالها لفترات طويلة نظراً لتأثيراتها الجانبية الخطيرة .

* من المعالجات الجهازية التي استخدمت في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم :

مثبطات العامل المنخِّر للورم ألفا مثل انفليكسيماب، وإيتانرسبت

TNF –α inhibitors (Infliximab , Etanercept)[333]

ومعدِّلات الخلية التائية: T – cell modulator

إيفاليزوماب efalizumab (anti – CD 11a)[334]

حيث تم تسجيل حدوث شفاء سريع للآفات المعممة المعنِّدة على العلاج وذلك بالمعالجة بـِ efalizumab , Infliximab.

وقد لاحظ Shupack وَSiu شفاء الآفات المعممة عند مريض تمت معالجته بـِ Etanercept .

ولكن في سلسلة من أربع (٤) مرضى لاحظ Kreuter et al عدم وجود تبدُّل أو تردِّي أثناء المعالجة بـــ Etanercept .[336]

كما سجِّل أنَّه استخدام Etanercept في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم ناجح ولكن بشكل متبدِّل.[335]

وقد ذكرت حالة حبيبوم حلقي معمم شُفيت أثناء معالجة الصداف بـِ :

Efalizumab (T – cell modulator) وهو معدِّل الخلية التائية .

* استخدم كذلك الكلوفازيمين Clofazimine (وهو مشتق فينوتيازيني يستخدم في معالجة الجذام) بجرعة ١٠٠ مغ مرتين يومياً لمعالجة الشكل المعمم من الحبيبوم الحلقي، ثم تخفف الجرعة بعد تحسُّن ٥٠% من الآفات.

ولقد حصل شفاء تام عند (٣) ثلاثة مرضى، وشفاء جزئي عند ثلاثة آخرين من أصل ١٠ مرضى خضعوا للمعالجة بالكلوفازيمين، لكن المرض نكس عند مريضين بعد إيقاف المعالجة .

* تم استخدام علاجات أكثر سمية للحبيبوم الحلقي المعمم وهذا ما يزال مثار جدل.

- حيث ذكرت تقارير فعالية المعالجة بالسيكلوسبورين cyclosporine (cys) فقد تم علاج أربع (٤) مرضى بجرعة البدء ٤ مغ / كغ / يوم لمدة ٤ أسابيع، ثم تمَّ إنقاص هذه الجرعة لاحقاً ٠,٥ مغ / كغ / يوم كل أسبوعين إلى أن حصل شفاء الآفات بشكل تام خلال ٣ أسابيع عند جميع المرضى، دون أن يحصل أي نكس خلال فترة متابعة استمرَّت اثنا عشر شهراً. [31,32]
- أيضاً ذكرت معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم المعنِّد بـ هيدروكسي يوريا Hydroxyurea عند مريضين، وحصلت الاستجابة على المعالجة خلال شهر إلى شهرين من بدء المعالجة، ولكن حصل النكس عند مريض واحد بعد إيقاف المعالجة .
- تم استخدام مضادات الملاريا Antimalarias للسيطرة على الحبيبوم الحلقي المعمم عند الأطفال.[315-317]

وكانت جرعة الكلوروكين Chloroquine المستخدمة ٣ مغ/ كغ / يوم، وهيدروكسي كلوروكين Hydroxychliroquine هي ٦ مغ / كغ / يوم.[28]

وصل (٦) ست أطفال إلى شفاء تام للآفات الموجودة لديهم خلال ٤ – ٦ أسابيع من البدء بالعلاج بواسطة هيدروكسي كلوروكين، وحافظوا على الشفاء لفترة وسطية سنتان ونصف.

استخدم هيدروكسي كلوروكين في هذه الدراسة بجرعة ٣ مغ / كغ / يوم عند (٤) أطفال، وبجرعة ٦ مغ / كغ / يوم عند طفلين آخرين .

- استخدم الكلورامبوسيل بجرعة منخفضة في علاج الحبيبوم الحلقي المعمم.[33]

حيث أجريت دراسة ضمت (٦) ست مرضى عولجوا بجرعة ٢ مـــغ/ مرتان يومياً، ولـــوحظ حدوث تحسُّن ملحوظ عند خمسة منهم خلال ١٢ أسبوع.

يرى المؤلفون أن الكلوراميوسيل يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار فقط في حالات الحبيبوم الحلقي المعنِّدة والتي تحتاج إلى معالجة، وفقط لفترة أعظمية مدتها ١٢ أسبوع .

* استخدمت علاجات أخرى مع فائدة واضحة في حالات معزولة أو أعداد صـــغيرة مـــن المرضـــى المصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم وهي تتضمَّن:

- **نياسيناسيد niacinamide (نيكوتيناميد nicotinamide):**

وقد لوحظ في بعض الحالات استجابة الحبيبوم الحلقي المعمـــم علـــى جرعـــة عاليـــة منـــه ٥٠٠ مـــغ/ ثلاث مرات يومياً.[26]

- **بنتوكسيفيللين Pentoxifylline :**

سجلت حالة حبيبوم حلقي معمم عولجت بنجاح بالبنتوكسيفيللين[30].

- **استرات حمض الفوماريك Fumaric acid esters:**

عولج (٨) مرضى مصابين بالحبيبوم الحلقي المعمم بإسترات حمـــض الفومـاريـــك ولـــوحظ حدوث هجوع للمرض عند (٣) مرضى، وهجوع جزئي عند (٤) مرضى، لكن التأثيرات الجانبية المرافقة أدت إلى سحب المعالجة عند نصف المرضى.

- **فيتامين E الموضعي :**

المستخدم في علاج الحبيبوم الحلقي المعمم.

- كمـــا اســـتخدم أيـــضاً المـــشاركة بـــين مثـــبط ٥ – ليبوأكـــسيجناز مـــع فيتـــامين E 5 – Lipoxygenase inhibitor (Zileuton) Plus Vitamine E لعلاج الحبيبـــوم الحلقـــي المعمم بجرعة ٢٤٠ مـــغ/ ٤ مرات يومياً من Zileuton مع ٤٠٠ وحدة دولية / ٤ مرات يومياً من فيتامين E.

- **Defibrotide:**

عولجت حالة حبيبوم حلقي معمم بـــ Defibrotide وحصل هجوع ســـريري كامـــل مـــع اغمقاق شعر تدريجي.

- **Doxycycline دوكسيسيكلين:**

جرِّب الدوكسيسيكلين في معالجة الحبيبوم الحلقي المعمم وقد سجلت استجابة في بعض الحالات.

- **Bath PUVA :**

سجِّل شفاء حبيبوم حلقي حطاطي مسرَّر معمم generalized papular umbilicated granuloma annulare عند طفل بعد معالجته بـ Bath PUVA.[290]

- **ليزر ثاني أكسيد الكربون Co2 Laser**

الليزر النابض الصباغي pulsed dye Laser (PDL) [278]

عولجت لويحة مفردة بثلاث جلسات من الليزر النابض الصباغي PDL (٥٨٥ نانومتر) عند مريض مصاب بالحبيبوم الحلقي المعمم وكانت نتيجة المعالجة ناجحة .

* معظم العلاجات التي ذكرت سابقاً قد استخدمت في علاج المرضى المصابين بالحبيبوم الحلقي الثاقب، مع درجات متفاوتة من نجاح العلاج .[337]

* إنَّ آفات الحبيبوم الحلقي تحت الجلد يجب أن تترك لتشفى بشكل عفوي حالما يتم تأكيد التشخيص.[338]

* يمكن أن يحدث الشفاء العفوي في الحبيبوم الحلقي خلال سنتين من البدء في ٥٠% من الحالات، ولكنَّ معدَّل النكس يصل إلى ٤٠% من الحالات.

إنَّ الآفات الناكسة تميل للحدوث في مواقع الإصابة الأصلية، ولكنها تشفى بشكل أسرع من الآفات الأصلية، حيث تشفى ٨٠% من الآفات خلال سنتين.

إنَّ مدَّة الآفات غير المعالجة تتراوح من عدَّة أسابيع إلى عدَّة عقود .[37]

٢

ثانياً – الدراسة العملية

مقدمة نظرية :

- يعتبر الحبيبوم الحلقي من أشيع الأمراض الجلدية الحبيبومية غيرإنتانية المنشأ ، وهويصيب بشكل أكثر شيوعاًالأطفال والبالغين الشباب ، لكن يمكن أن يتطور في أي فئة عمرية .

- يمتلك هذا الاضطراب أنماطاًسريرية مختلفة ،حيث يشمل طيفها :

النمط الموضع للإصابة وهو الأكثر شيوعاً، النمط المعمم ، النمط الثاقب، النمط البقعي (اللطخي)، والنمط العميق بتوضعه ما تحت الجلد .

- من ناحية أخرى يمتلك هذا المرض تبدلات نسجية وصفية تساهم بشكل رئيسي بتشخيصه ، وخاصة" في التظاهرات غير الاعتيادية له .

- أما بالنسبة للتدبير العلاجي فهو يختلف حسب شدة الإصابة السريرية وانتشارها.

هدف الدراسة :

تحديد المظاهر السريرية والنسجية لهذا الاضطراب مع شمل الدراسة لتقييم بعض الطرائق العلاجية المختلفة المستخدمة لعلاج هذا المرض .

مدة الدراسة :

تمتد هذه الدراسة على مدى عامين (٢٠٠٩-٢٠١٠) .

خطوات إجراء الدراسة:

- ***مكان الدراسة:***مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق.

- ***حجم العينة:***جميع مرضى الحبيبوم الحلقي المراجعين للمشفى خلال فترة الدراسة ، وسطياً٣٠ مريضاً.

- ***طريقة الدراسة:***

* تقييم كامل لمريض الحبيبوم الحلقي من فحص سريري ومخبري اعتماداًعلى القصة السريرية والتظاهرات الجلدية للاضطراب مع استخدام التحاليل المخبرية اللازمة .

* إجراء دراسة نسجية شاملة لكل المرضى المراجعين بشكوى الحبيبوم الحلقي على اختلاف تظاهراتهم السريرية في وحدة التشريح المرضي في المشفى.

* إجراء دراسة علاجية بمجموعات مقسمة حسب الشكل السريري للإصابة وشدتها وانتشارها ، وإجراء دراسة علاجية مقارنة ضمن هذه المجموعات .

* سيخصص لكل مريض استمارة تتضمن المعلومات التي نحصل عليها.

تكاليف الدراسة :

لا يوجد .

* وفيمايلي الاستمارة الخاصة بمرضى الحبيبوم الحلقي والتي استخدمت في تسجيل المعلومات .

الاستمارة الخاصة بمرضى الحبيبوم الحلقي

اسم المريض: العمر: الجنس:

المهنة: السكن: رقم الهاتف:

الحالة العائلية: العادات الشخصية:

السوابق المرضية الشخصية:

السوابق المرضية العائلية:

السوابق الدوائية والجراحية:

مدة الشكاية:

التوزع الفصلي للإصابة:

التوزع التشريحي للآفات:

عدد الآفات وانتشارها:

الشكل السريري للآفات:

الأعراض والعلامات المرافقة: الألم الحكة

العوامل المؤهبة:

الأمراض الجهازية المرافقة:

موجودات أخرى بالفحص السريري:

موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسجية:

الفحوص المخبرية: سكر الدم HIV Elisa

كوليسترول الدم الغليسريدات الثلاثية في الدم

الفحوص الشعاعية:

العلاج المطبق:

التحسن على العلاج:

نكس الآفات:

متابعة المرضى وملاحظات أخرى:

٣

ثالثاً – الدراسة الإحصائية

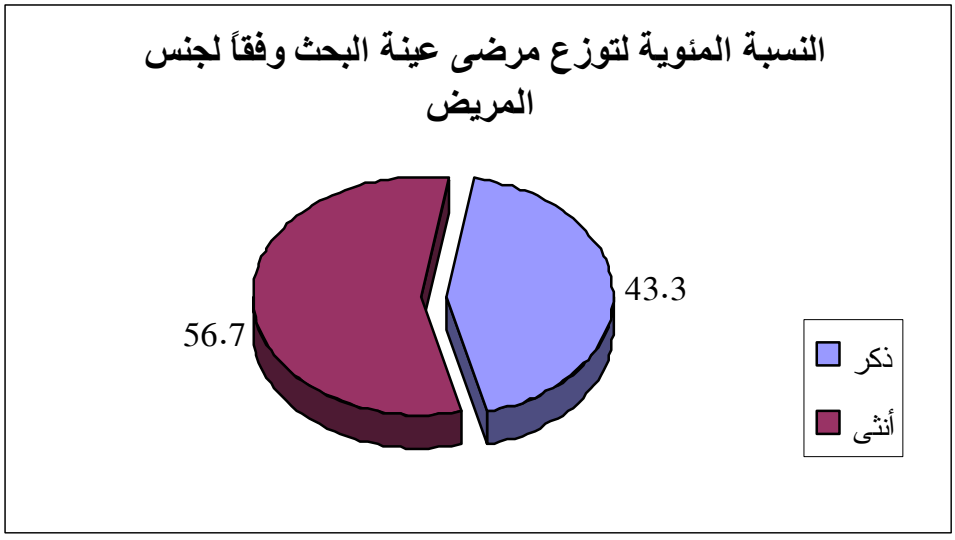
أولاً – وصف العينة:

كانت عينة البحث مؤلفةً من ٣٠ مريضاً ومريضةً مصابين بآفات الحبيبوم الحلقي وتراوحت أعمارهم بين عام واحد و٥٥ عاماً، وقد كان توزع المرضى في العينة وفقاً للعمر والجنس كما يلي:

١ – توزع مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١) يبين توزع مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكر	13	43.3
أنثى	17	56.7
المجموع	30	100

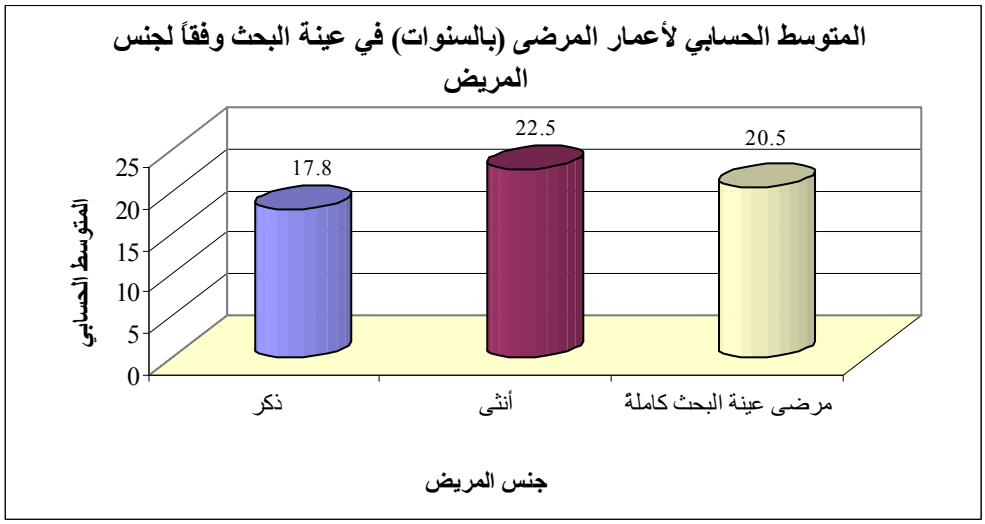


مخطط رقم (١) يمثل النسبة المئوية لتوزع مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

٢ – المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (٢) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

المتغير المدروس	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي
عمر المريض (بالسنوات)	ذكر	13	3	55	17.8
	أنثى	17	1	48	22.5
	مرضى عينة البحث كاملةً	30	1	55	20.5



مخطط رقم (٢) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

٣- توزع مرضى عينة البحث وفقاً لعمر المريض:

عمر المريض	عدد المرضى	النسبة المئوية
العقد الاول	٥	%١٤
العقد الثاني	٧	%٢٤
العقد الثالث	١٢	%٣٧
العقد الرابع	٣	%١٣
العقد الخامس	٢	%٧
العقد السادس	١	%٥
المجموع	٣٠	١٠٠

ثانياً – الدراسة الإحصائية التحليلية:

- تم الاستقصاء عن بعض خصائص المرضى (وجود السوابق المرضية ووجود العوامل المؤهّبة للإصابة بالحبيبوم الحلقي وعدد الآفات الموجودة لدى المريض والإصابة بالداء السكري) لكل مريض ومريضة من مرضى عينة البحث كما تم الاستقصاء عن كل من مدة الشكاية من الآفة (بالأشهر) والفصل الذي حدثت فيه الإصابة (خريف، شتاء، ربيع، صيف) والمكان التشريحي للإصابة وتم تحديد الشكل السريري للآفة وتم الاستقصاء عن وجود الأعراض المرافقة كالألم والحكّة، وتمّ تحديد موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية لكل حالة من الحالات المدروسة في عينة البحث، ثم وضع المرضى على العلاج المناسب حسب الشكل السريري للحبيبوم الحلقي (الموضع ، المعمم ، اللطخي ، العقيدي تحت الجلد) .

وتشمل الطرق العلاجية التي وضع عليها المرضى في هذه الدراسة :

(تطبيق ستيروئيد موضعي، معالجة قريّة (بالتبريد)، حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة، التراجع الذاتي للآفة بعد إجراء الخزعة ، المعالجة بالدابسون ، المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية)، ثم تمت مراقبة درجة الشفاء وتم تقدير نسبة الشفاء الحاصلة في ثلاث فترات زمنية مختلفة (بعد شهر واحد، بعد شهرين اثنين، بعد ستة أشهر) لكل حالة من الحالات المدروسة في عينة البحث. وقد تم إعطاء كل درجة من درجات الشفاء قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير كما في الجدول التالي:

جدول رقم (٣) يبين الدرجات المعتمدة للشفاء في عينة البحث ونسب الشفاء الموافقة والقيم الموافقة المعطاة لكل درجة.

درجة الشفاء	نسبة الشفاء	القيمة الموافقة المعطاة
عدم تحسّن	%٠	٠
تحسّن جزئي	%٥٠	١
شفاء تامّ	%١٠٠	٢

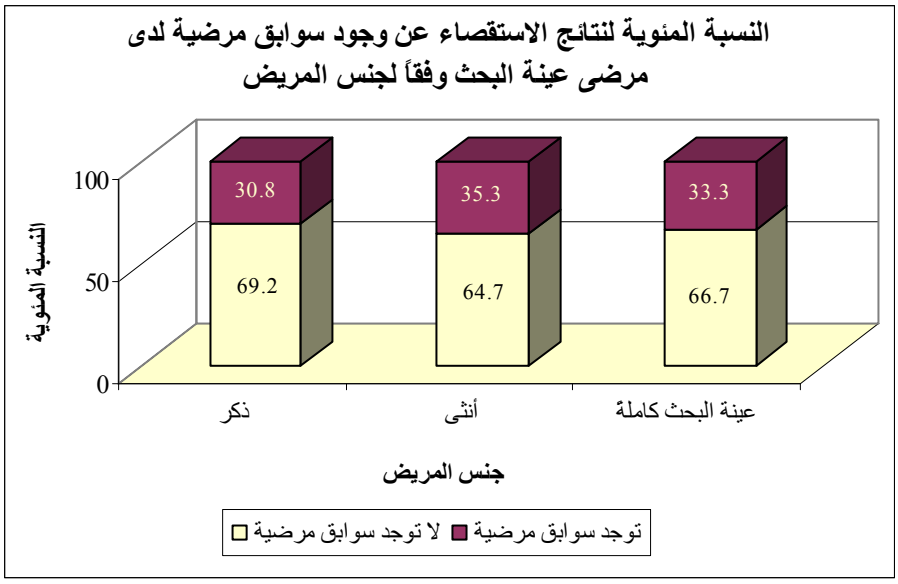
كما تمت مراقبة حدوث النكس في نهاية فترة المراقبة لكل حالة من الحالات التي حدث فيها شفاء تامّ في عينة البحث ثم تم حساب التكرارات والنسب المئوية الموافقة لنتائج الاستقصاء والمعاينة السريرية وتمت دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة على تكرارات درجة الشفاء بعد ستة أشهر في مجموعة الآفات الموضّعة وكانت نتائج التحليل كما يلي:

١ – نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص المرضى في عينة البحث:

➢ نتائج الاستقصاء عن وجود السوابق المرضية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (٤) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود السوابق المرضية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لا توجد سوابق مرضية	توجد سوابق مرضية	المجموع	لا توجد سوابق مرضية	توجد سوابق مرضية	المجموع
ذكر	9	4	13	69.2	30.8	100
أنثى	11	6	17	64.7	35.3	100
مرضى عينة البحث كاملةً	20	10	30	66.7	33.3	100



مخطط رقم (٣) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود السوابق المرضية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

السوابق المرضية التفصيلية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

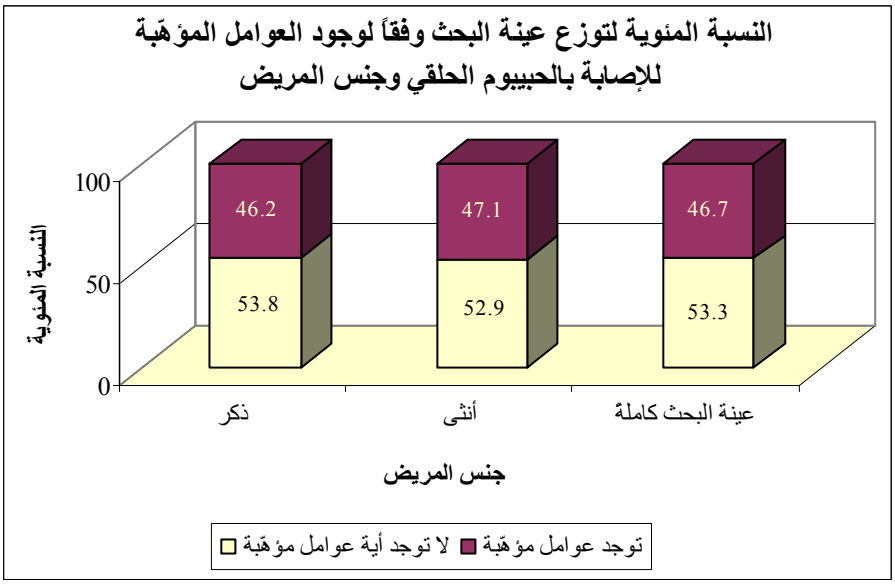
جدول رقم (٥) يبين نتائج تحديد السوابق المرضية التفصيلية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

السوابق المرضية التفصيلية	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً
داء سكري DM نمط I	2	2	4	50.0	33.3	40.0
داء سكري DM نمط II	2	0	2	50.0	0	20.0
قصور درق	0	1	1	0	16.7	10.0
خمج مزمن بفيروس التهاب الكبد B	0	2	2	0	33.3	20.0
أدينوما درقية	0	1	1	0	16.7	10.0
المجموع	4	6	10	100	100	100

➢ نتائج الاستقصاء عن وجود العوامل المؤهّبة لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (٦) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود العوامل المؤهّبة لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لا توجد عوامل مؤهّبة	توجد عوامل مؤهّبة	المجموع	لا توجد عوامل مؤهّبة	توجد عوامل مؤهّبة	المجموع
ذكر	7	6	13	53.8	46.2	100
أنثى	9	8	17	52.9	47.1	100
مرضى عينة البحث كاملةً	16	14	30	53.3	46.7	100



مخطط رقم (٤) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود العوامل المؤهّبة لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض

➢ العوامل المؤهّبة التفصيلية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

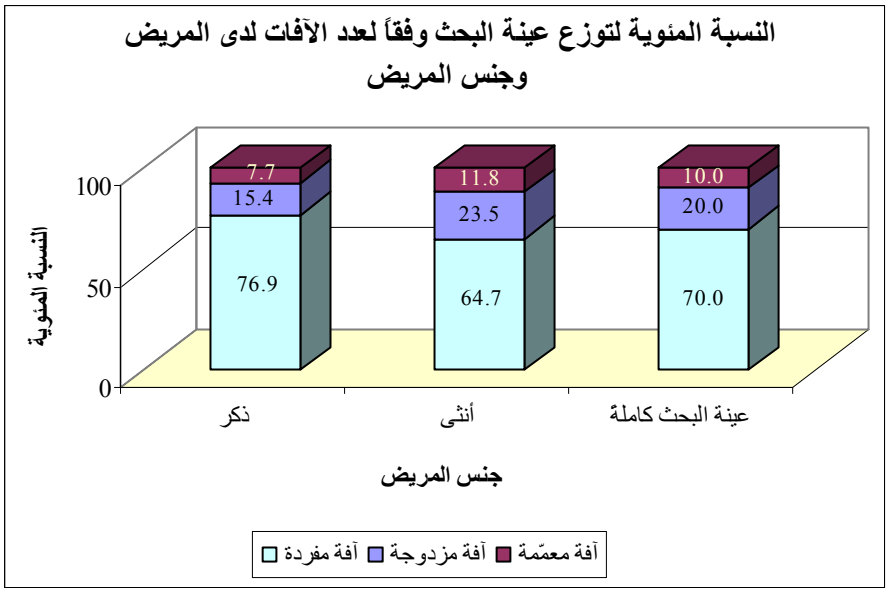
جدول رقم (٧) يبين نتائج تحديد العوامل المؤهّبة التفصيلية لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

العوامل المؤهّبة التفصيلية	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى	المجموع
داء سكري DM نمط I	2	2	4	33.3	25.0	28.6
داء سكري DM نمط II	2	0	2	33.3	0	14.3
رضوض متكررة	2	2	4	33.3	25.0	28.6
قصور درق	0	1	1	0	12.5	7.1
خمج مزمن بفيروس التهاب الكبد B	0	2	2	0	25.0	14.3
أدينوما درقية	0	1	1	0	12.5	7.1
المجموع	6	8	14	100	100	100

➢ نتائج الاستقصاء عن عدد الآفات لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (٨) يبين نتائج الاستقصاء عن عدد الآفات لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى				النسبة المئوية			
	آفة مفردة	آفة مزدوجة	آفة معمّمة	المجموع	آفة مفردة	آفة مزدوجة	آفة معمّمة	المجموع
ذكر	10	2	1	13	76.9	15.4	7.7	100
أنثى	11	4	2	17	64.7	23.5	11.8	100
مرضى عينة البحث كاملةً	21	6	3	30	70.0	20.0	10.0	100

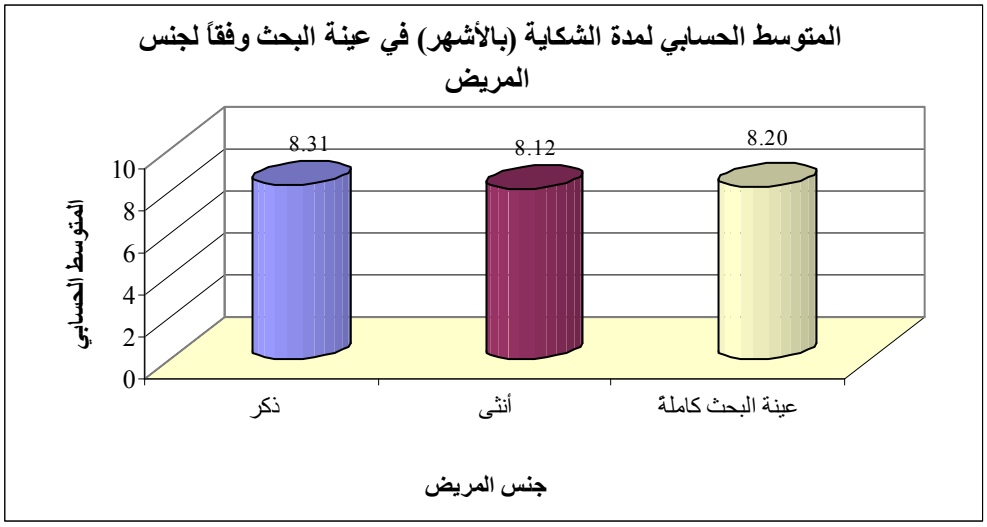


مخطط رقم (٥) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عدد الآفات لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

- **المتوسط الحسابي لمدة الشكاية (بالأشهر) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:**

جدول رقم (٩) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي لمدة الشكاية (بالأشهر) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

المتغير المدروس	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي
مدة الشكاية (بالأشهر)	ذكر	13	2	18	8.31
	أنثى	17	2	18	8.12
	عينة البحث كاملةً	30	2	18	8.20

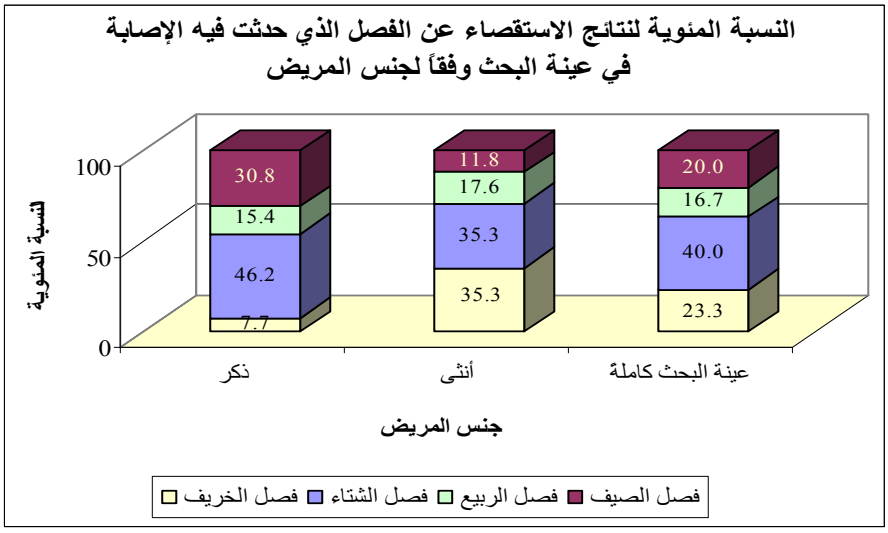


مخطط رقم (٦) يمثل المتوسط الحسابي لمدة الشكاية (بالأشهر) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن الفصل الذي حدثت فيه الإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٠) يبين نتائج الاستقصاء عن الفصل الذي حدثت فيه الإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

الفصل الذي حدثت فيه الإصابة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً
فصل الخريف	1	6	7	7.7	35.3	23.3
فصل الشتاء	6	6	12	46.2	35.3	40.0
فصل الربيع	2	3	5	15.4	17.6	16.7
فصل الصيف	4	2	6	30.8	11.8	20.0
المجموع	13	17	30	100	100	100

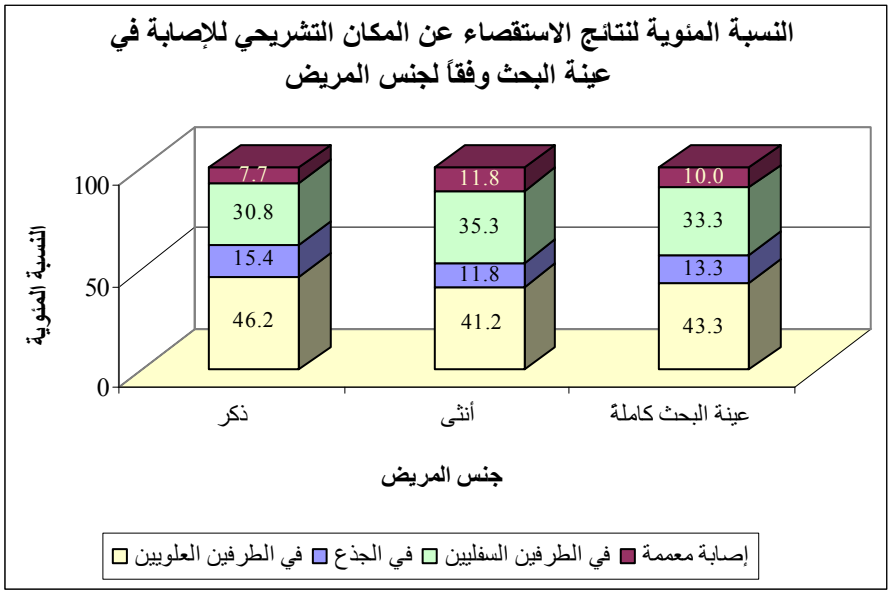


مخطط رقم (٧) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن الفصل الذي حدثت فيه الإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن المكان التشريحي للإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١١) يبين نتائج الاستقصاء عن المكان التشريحي للإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

المكان التشريحي للإصابة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً
في الطرفين العلويين	6	7	13	46.2	41.2	43.3
في الجذع	2	2	4	15.4	11.8	13.3
في الطرفين السفليين	4	6	10	30.8	35.3	33.3
إصابة معممة	1	2	3	7.7	11.8	10.0
المجموع	13	17	30	100	100	100



مخطط رقم (٨) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن المكان التشريحي للإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ المكان التشريحي التفصيلي للإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

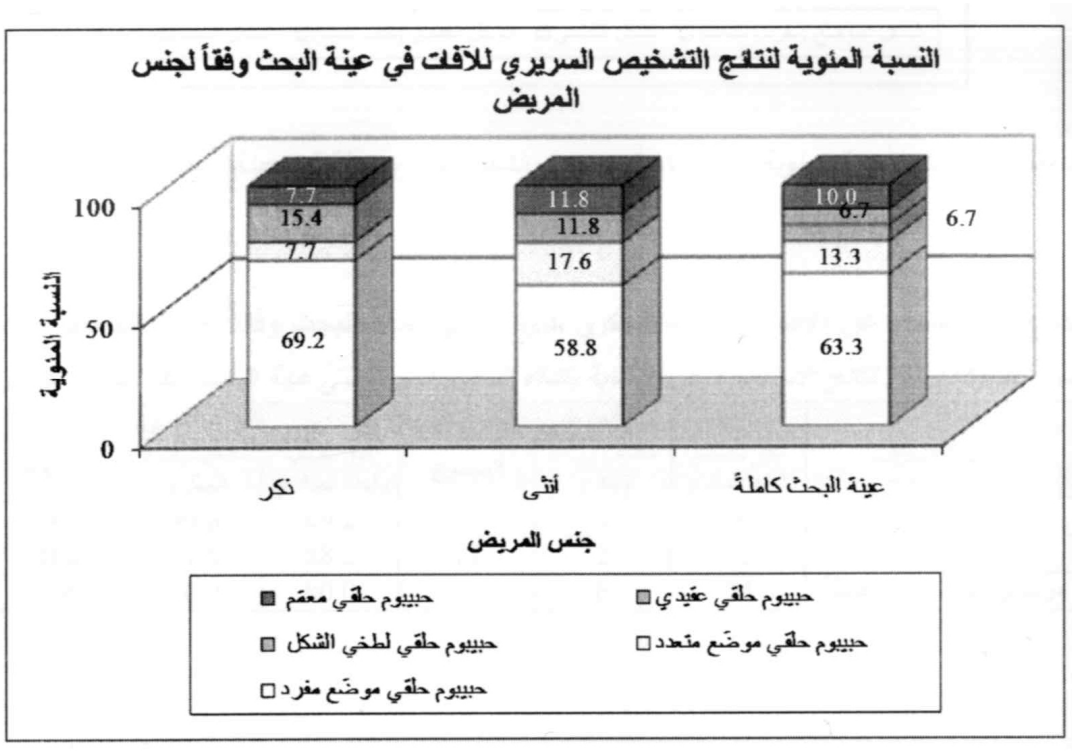
جدول رقم (١٢) يبين نتائج تحديد المكان التشريحي التفصيلي للإصابة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

المكان التشريحي التفصيلي للإصابة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى	المجموع
ظهر الإصبع الوسطى	0	1	1	0	5.9	3.3
ظهر اليد	2	3	5	15.4	17.6	16.7
معصم اليد	0	1	1	0	5.9	3.3
الذراع	4	2	6	30.8	11.8	20.0
الجذع	2	2	4	15.4	11.8	13.3
الساق	4	4	8	30.8	23.5	26.7
ظهر القدم	0	2	2	0	11.8	6.7
العنق والجذع والطرفين العلويين	0	1	1	0	5.9	3.3
العنق والجذع والطرفين السفليين	0	1	1	0	5.9	3.3
العنق والجذع والطرفين العلويين والطرفين السفليين	1	0	1	7.7	0	3.3
المجموع	13	17	30	100	100	100

➢ نتائج التشخيص السريري للآفات في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٣) يبين نتائج التشخيص السريري للآفات في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

التشخيص السريري للآفات	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً
حبيبوم حلقي موضّع مفرد	9	10	19	69.2	58.8	63.3
حبيبوم حلقي موضّع متعدد	1	3	4	7.7	17.6	13.3
حبيبوم حلقي لطخي الشكل	0	2	2	0	11.8	6.7
حبيبوم حلقي عقيدي	2	0	2	15.4	0	6.7
حبيبوم حلقي معمّم	1	2	3	7.7	11.8	10.0
المجموع	13	17	30	100	100	100

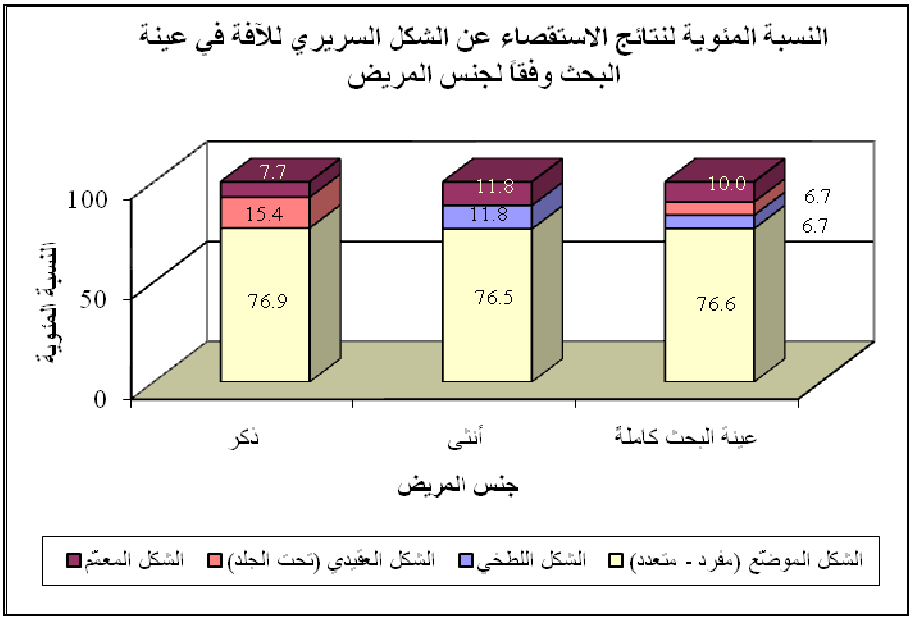


مخطط رقم (٩) يمثل النسبة المئوية لنتائج التشخيص السريري للآفات في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن الشكل السريري للآفة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٤) يبين نتائج الاستقصاء عن الشكل السريري للآفة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

الشكل السريري للآفة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً
الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	10	13	23	76.9	76.5	76.6
الشكل اللطخي	0	2	2	0	11.8	6.7
الشكل العقيدي (تحت الجلد)	2	0	2	15.4	0	6.7
الشكل المعمّم	1	2	3	7.7	11.8	10.0
المجموع	13	17	30	100	100	100

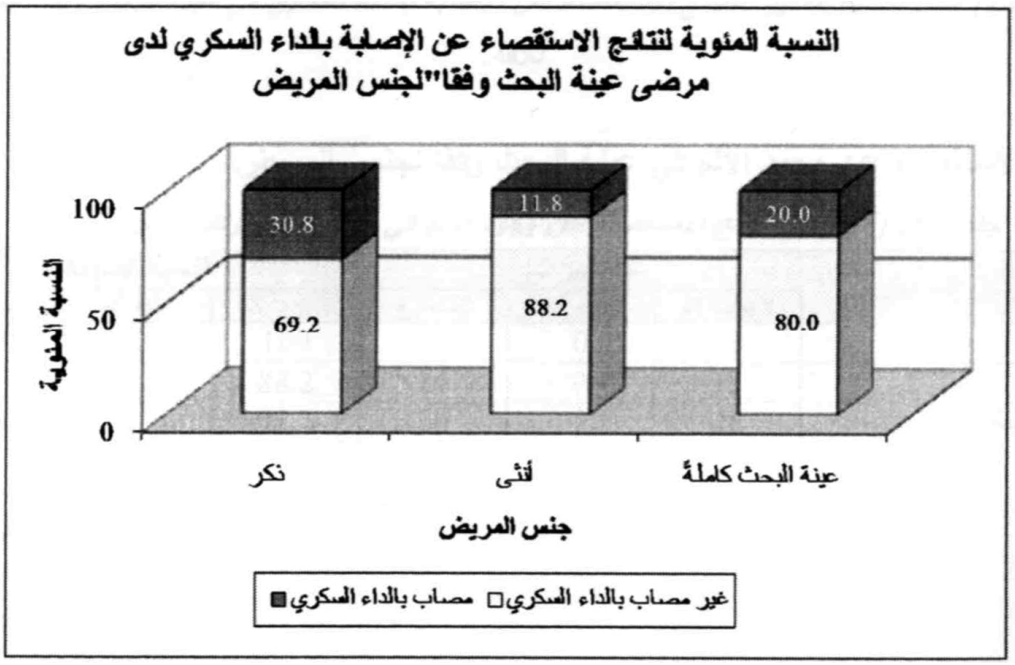


مخطط رقم (١٠) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن الشكل السريري للآفة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٥) يبين نتائج الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	غير مصاب بالداء السكري	مصاب بالداء السكري	المجموع	غير مصاب بالداء السكري	مصاب بالداء السكري	المجموع
ذكر	9	4	13	69.2	30.8	100
أنثى	15	2	17	88.2	11.8	100
مرضى عينة البحث كاملةً	24	6	30	80.0	20.0	100

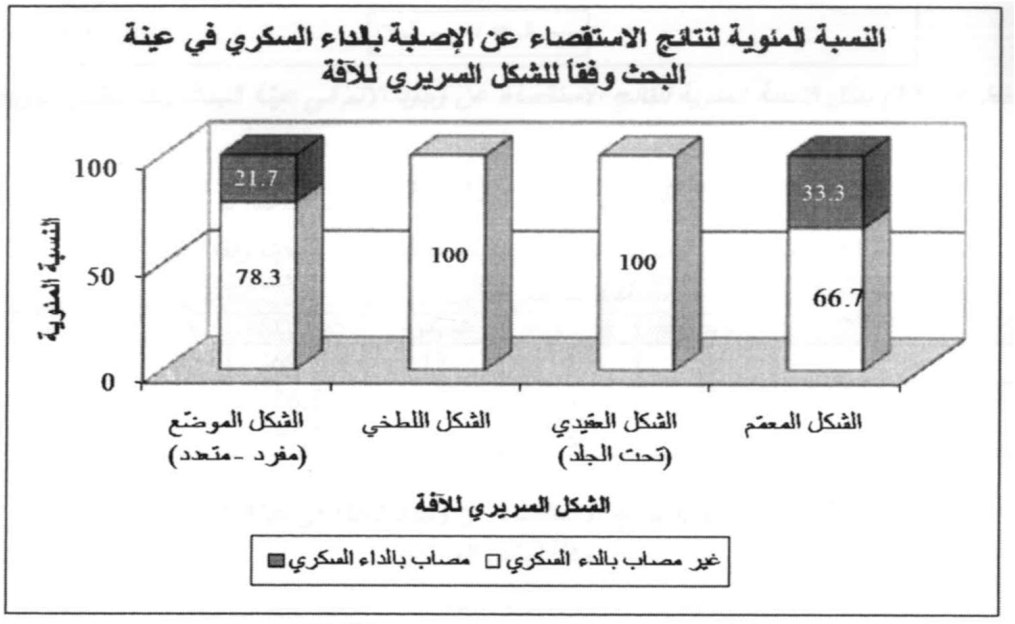


مخطط رقم (١١) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري لدى مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة:

جدول رقم (١٦) يبين نتائج الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

الشكل السريري للآفة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	غير مصاب بالداء السكري	مصاب بالداء السكري	المجموع	غير مصاب بالداء السكري	مصاب بالداء السكري	المجموع
الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	18	5	23	78.3	21.7	100
الشكل اللطخي	2	0	2	100	0	100
الشكل العقيدي (تحت الجلد)	2	0	2	100	0	100
الشكل المعمّم	2	1	3	66.7	33.3	100

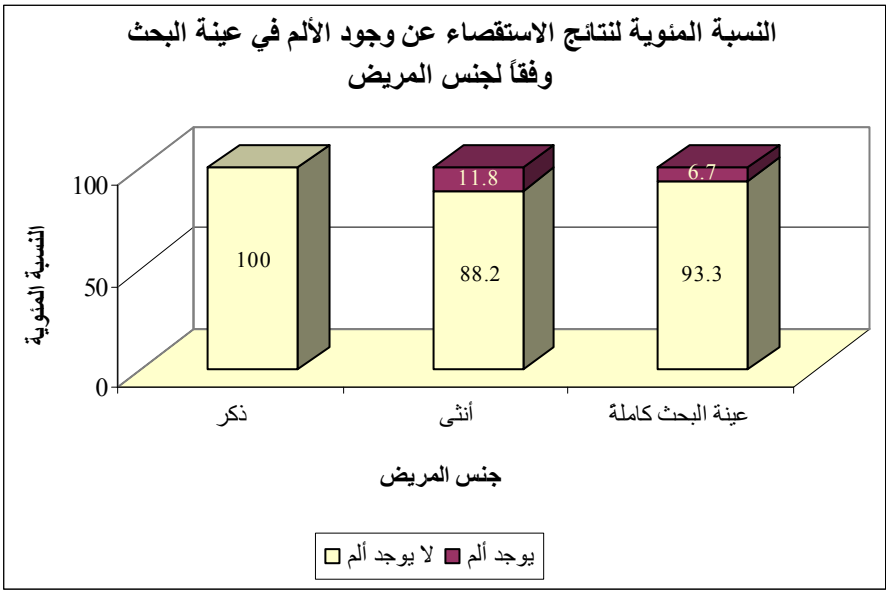


مخطط رقم (١٢) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

➢ نتائج الاستقصاء عن وجود الألم في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٧) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود الألم في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لا يوجد ألم	يوجد ألم	المجموع	لا يوجد ألم	يوجد ألم	المجموع
ذكر	13	0	13	100	0	100
أنثى	15	2	17	88.2	11.8	100
عينة البحث كاملةً	28	2	30	93.3	6.7	100

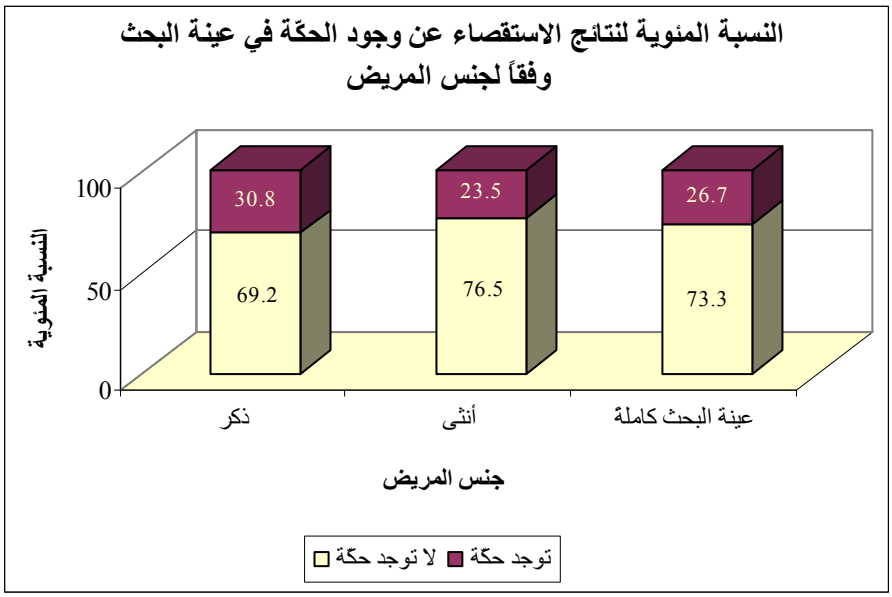


مخطط رقم (١٣) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود الألم في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن وجود الحكّة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٨) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود الحكّة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لا توجد حكّة	توجد حكّة	المجموع	لا توجد حكّة	توجد حكّة	المجموع
ذكر	9	4	13	69.2	30.8	100
أنثى	13	4	17	76.5	23.5	100
عينة البحث كاملةً	22	8	30	73.3	26.7	100

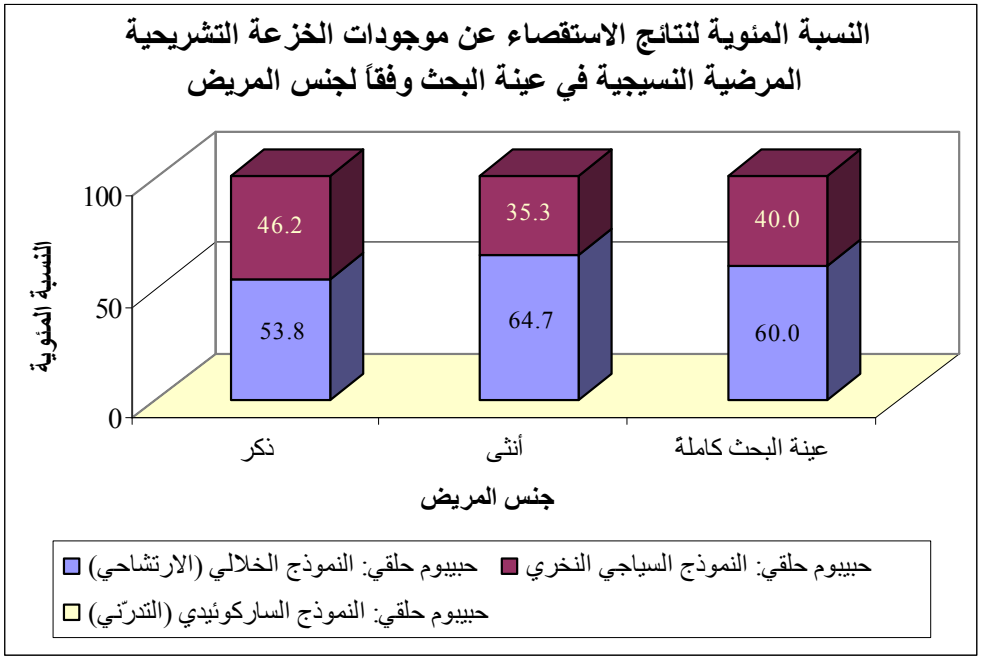


مخطط رقم (١٤) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود الحكّة في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية في عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

جدول رقم (١٩) يبين نتائج الاستقصاء عن موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

جنس المريض	عدد المرضى				النسبة المئوية			
	حبيبوم حلقي: النموذج الخلالي (الارتشاحي)	حبيبوم حلقي: النموذج السياجي النخري	حبيبوم حلقي: النموذج الساركوئيدي (التدرّني)	المجموع	حبيبوم حلقي: النموذج الخلالي (الارتشاحي)	حبيبوم حلقي: النموذج السياجي النخري	حبيبوم حلقي: النموذج الساركوئيدي (التدرّني)	المجموع
ذكر	7	6	0	13	53.8	46.2	0	100
أنثى	11	6	0	17	64.7	35.3	0	100
عينة البحث كاملةً	18	12	0	30	60.0	40.0	0	100

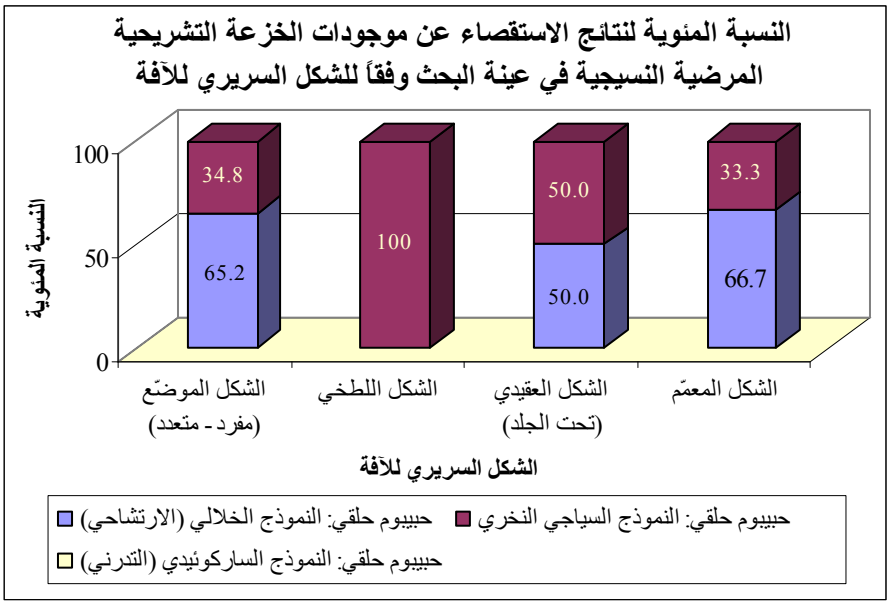


مخطط رقم (١٥) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية في عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

➢ نتائج الاستقصاء عن موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة:

جدول رقم (٢٠) يبين نتائج الاستقصاء عن موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

الشكل السريري للآفة	عدد المرضى				النسبة المئوية			
	حبيبوم حلقي: النموذج الخلالي (الارتشاحي)	حبيبوم حلقي: النموذج السياجي النخري	حبيبوم حلقي: النموذج الساركوئيدي (التدرّني)	المجموع	حبيبوم حلقي: النموذج الخلالي (الارتشاحي)	حبيبوم حلقي: النموذج السياجي النخري	حبيبوم حلقي: النموذج الساركوئيدي (التدرّني)	المجموع
الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	15	8	0	23	65.2	34.8	0	100
الشكل اللطخي	0	2	0	2	0	100	0	100
الشكل العقيدي (تحت الجلد)	1	1	0	2	50.0	50.0	0	100
الشكل المعمّم	2	1	0	3	66.7	33.3	0	100



مخطط رقم (١٦) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن موجودات الخزعة التشريحية المرضية النسيجية في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

- تم وضع مرضى عينة البحث وهم ٣٠ مريض ومريضة على العلاج المناسب حسب الشكل السريري للحبيبوم الحلقي (الموضع ، المعمم ، اللطخي ، العقيدي تحت الجلد) .

إن عدد مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع ٢٣ مريض ومريضة بشكليه المفرد والمتعدد ، وعدد الآفات الموجودة لديهم ٢٧ آفة، وقد قسم هؤلاء المرضى إلى أربع (٤) مجموعات علاجية بشكل عشوائي بحيث نضمن التجانس بينهم :

١. تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم (موميتازون فيوروات 1% Mometasone furoate).

٢. حقن ستيروئيد داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد Triamcinolone Acetonide).

٣. المعالجة القرية (بالتبريد) بالآزوت السائل.

٤. التراجع الذاتي للآفة (دون أي علاج).

- أما مرضى الحبيبوم الحلقي المعمم فهم ثلاثة ، خضع مريضين منهم للمعالجة بالدابسون بعد إجراء الفحص السريري والمخبري اللازم ، وخضعت مريضة واحدة للمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية NB UVB .

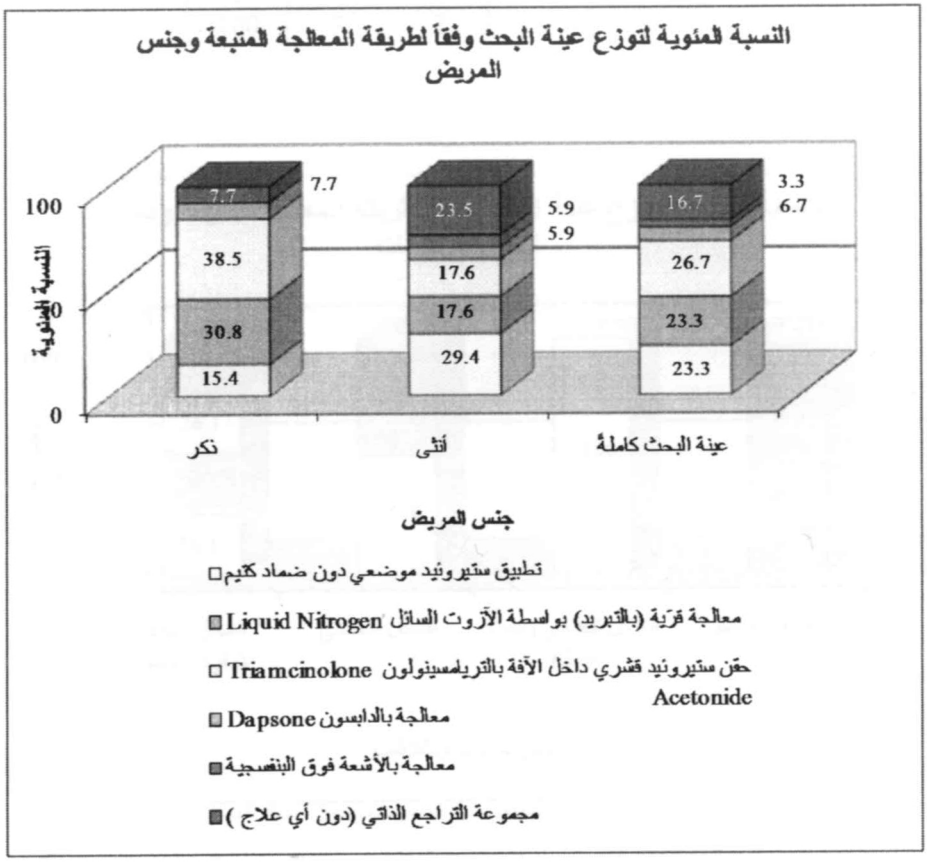
- الحبيبوم الحلقي العقيدي (تحت الجلد) : خضع كلا المريضين للمعالجة بحقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون Triamcinolone Acetonide.

- الحبيبوم الحلقي اللطخي : مريضيتين خضعت إحداهما للمعالجة بتطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم (موميتازون فيوروات ١% كريم) ، وخضعت المريضة الأخرى للمعالجة القرية بالآزوت السائل.

➢ توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة وجنس المريض:

جدول رقم (٢١) يبين توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة وجنس المريض.

طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً	ذكر	أنثى	عينة البحث كاملةً
تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم	2	5	7	15.4	29.4	23.3
معالجة قرّية (بالتبريد) بواسطة الآزوت السائل Liquid Nitrogen	4	3	7	30.8	17.6	23.3
حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون Triamcinolone Acetonide	5	3	8	38.5	17.6	26.7
مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج)	1	4	5	7.7	23.5	16.7
معالجة بالدابسون Dapsone	1	1	2	7.7	5.9	6.7
معالجة بالأشعة فوق البنفسجية	0	1	1	0	5.9	3.3
المجموع	13	17	30	100	100	100

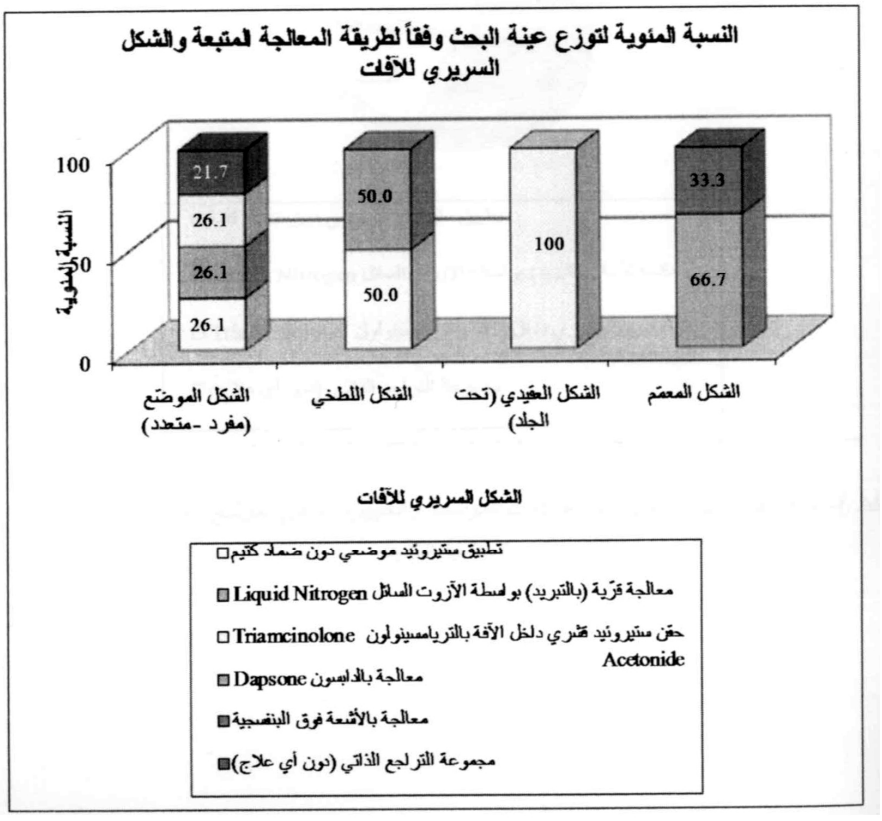


مخطط رقم (١٧) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة وجنس المريض.

➢ توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والشكل السريري للآفات:

جدول رقم (٢٢) يبين توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والشكل السريري للآفات.

طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى				النسبة المئوية			
	الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	الشكل اللطخي	الشكل العقيدي (تحت الجلد)	الشكل المعمّم	الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	الشكل اللطخي	الشكل العقيدي (تحت الجلد)	الشكل المعمّم
تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم	6	1	0	0	26.1	50.0	0	0
معالجة قرّية (بالتبريد) بواسطة الآزوت السائل Liquid Nitrogen	6	1	0	0	26.1	50.0	0	0
حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون Triamcinolone Acetonide	6	0	2	0	26.1	0	100	0
مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج)	5	0	0	0	21.7	0	0	0
معالجة بالدابسون Dapsone	0	0	0	2	0	0	0	66.7
معالجة بالأشعة فوق البنفسجية	0	0	0	1	0	0	0	33.3
المجموع	23	2	2	3	100	100	100	100

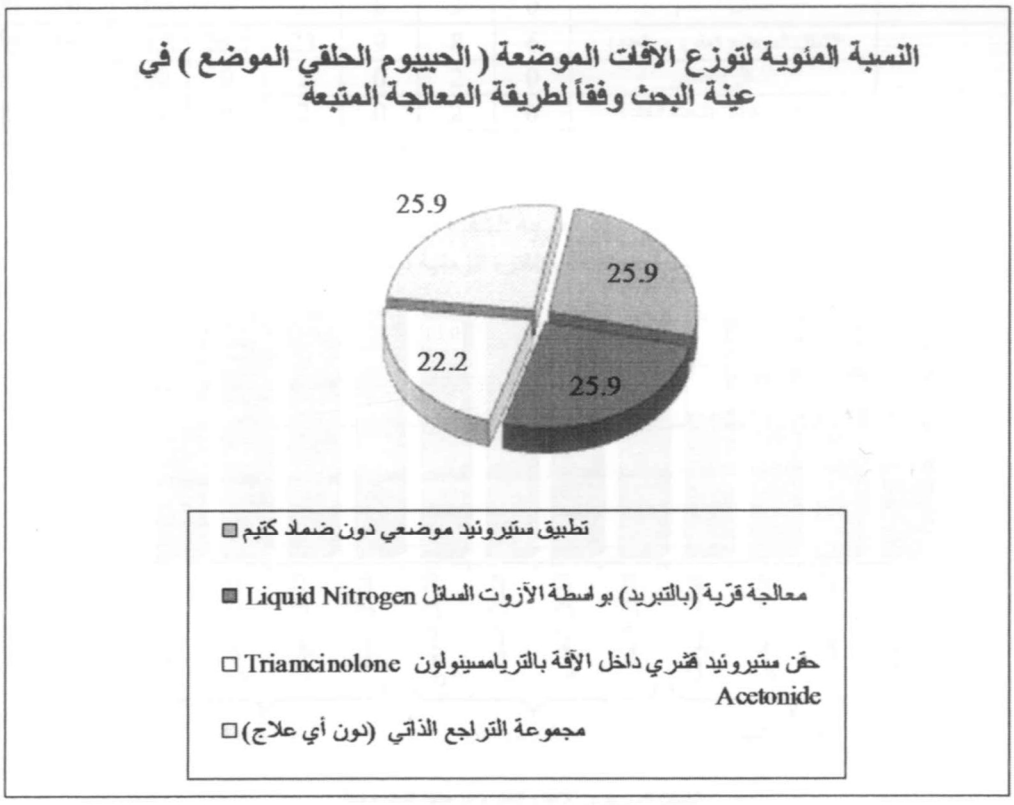


مخطط رقم (١٨) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والشكل السريري للآفات.

➢ توزع الآفات الموضّعة (الحبيبوم الحلقي الموضع) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

جدول رقم (٢٣) يبين توزع الآفات الموضّعة في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

طريقة المعالجة المتبعة	عدد الآفات	النسبة المئوية
تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم	7	25.9
معالجة قرّية (بالتبريد) بواسطة الآزوت السائل Liquid Nitrogen	7	25.9
حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون Triamcinolone Acetonide	6	22.2
مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج)	7	25.9
المجموع	27	100



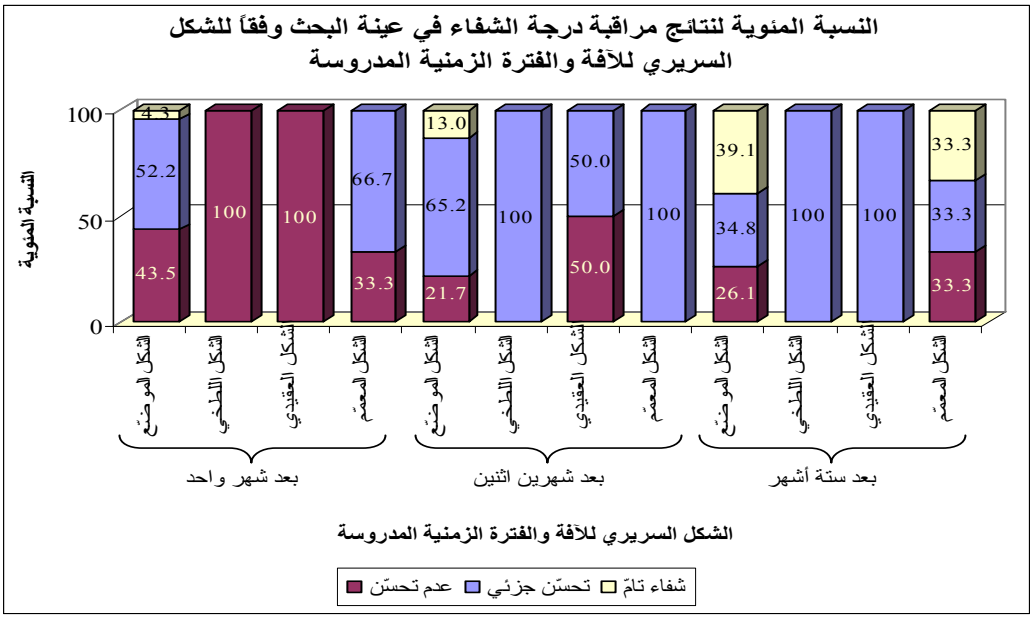
مخطط رقم (١٩) يمثل النسبة المئوية لتوزع الآفات الموضّعة (الحبيبوم الحلقي الموضع) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

٣ – دراسة درجة الشفاء:

➢ نتائج مراقبة درجة الشفاء في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة والفترة الزمنية المدروسة:

جدول رقم (٢٤) يبين نتائج مراقبة درجة الشفاء في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة والفترة الزمنية المدروسة.

الفترة الزمنية	الشكل السريري للآفة	عدد المرضى				النسبة المئوية			
		عدم تحسّن	تحسّن جزئي	شفاء تامّ	المجموع	عدم تحسّن	تحسّن جزئي	شفاء تامّ	المجموع
بعد شهر واحد	الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	10	12	1	23	43.5	52.2	4.3	100
	الشكل اللطخي	2	0	0	2	100	0	0	100
	الشكل العقيدي (تحت الجلد)	2	0	0	2	100	0	0	100
	الشكل المعمّم	1	2	0	3	33.3	66.7	0	100
بعد شهرين اثنين	الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	5	15	3	23	21.7	65.2	13.0	100
	الشكل اللطخي	0	2	0	2	0	100	0	100
	الشكل العقيدي (تحت الجلد)	1	1	0	2	50.0	50.0	0	100
	الشكل المعمّم	0	3	0	3	0	100	0	100
بعد ستة أشهر	الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	6	8	9	23	26.1	34.8	**39.1**	100
	الشكل اللطخي	0	2	0	2	0	100	**0**	100
	الشكل العقيدي (تحت الجلد)	0	2	0	2	0	100	**0**	100
	الشكل المعمّم	1	1	1	3	33.3	33.3	**33.3**	100

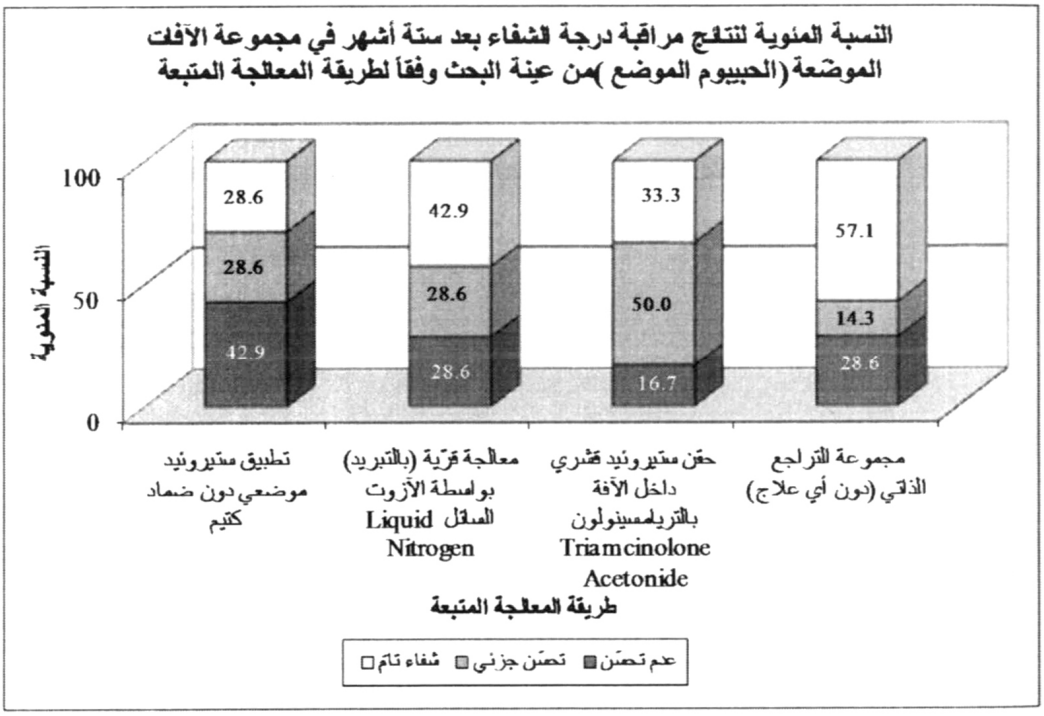


مخطط رقم (٢٠) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الشفاء في عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة والفترة الزمنية المدروسة.

➢ نتائج مراقبة درجة الشفاء بعد ستة أشهر في مجموعة الآفات الموضّعة من عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

جدول رقم (٢٥) يبين نتائج مراقبة درجة الشفاء بعد ستة أشهر في مجموعة الآفات الموضّعة(الحبيبوم الموضع) من عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

الشكل السريري للآفة = الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)									
الفترة الزمنية	طريقة المعالجة المتبعة	عدد الآفات				النسبة المئوية			
		عدم تحسّن	تحسّن جزئي	شفاء تامّ	المجموع	عدم تحسّن	تحسّن جزئي	شفاء تامّ	المجموع
بعد ستة أشهر	تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم	3	2	2	7	42.9	28.6	**28.6**	100
	معالجة قرّية (بالتبريد) بواسطة الآزوت السائل	2	2	3	7	28.6	28.6	**42.9**	100
	حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون	1	3	2	6	16.7	50.0	**33.3**	100
	مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج)	2	1	4	7	28.6	14.3	**57.1**	100



مخطط رقم (٢١) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الشفاء بعد ستة أشهر في مجموعة الآفات الموضّعة من عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

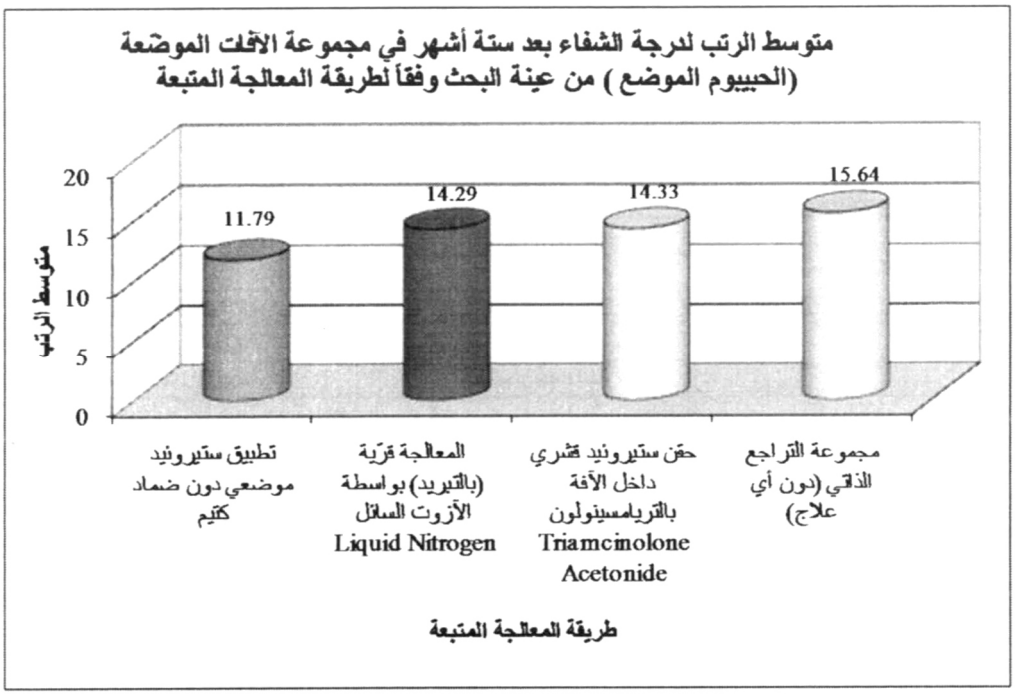
➢ دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة على درجة الشفاء بعد ستة أشهر في عينة البحث:

- تم إجراء اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الشفاء بعد ستة أشهر بين مجموعات طريقة المعالجة المتبعة المدروسة (مجموعة تطبيق الستيروئيد الموضعي، مجموعة المعالجة القريّة (بالتبريد)، مجموعة حقن الستيروئيد القشري، مجموعة التراجع الذاتي(دون أي علاج)) في عينة البحث عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع فقط (أما بالنسبة للأشكال السريرية الأخرى لايمكن أن نطبق هذا الاختبار الإحصائي بسبب قلة عدد المرضى في هذه الأشكال) كما يلي:

- إحصاءات الرتب:

جدول رقم (٢٦) يبين متوسط الرتب لدرجة الشفاء بعد ستة أشهر في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

الشكل السريري للآفة = الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)			
المتغير المدروس	***طريقة المعالجة المتبعة***	**عدد الآفات**	**متوسط الرتب**
درجة الشفاء بعد ستة أشهر	تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم	7	11.79
	معالجة قرّية (بالتبريد) بواسطة الآزوت السائل	7	14.29
	حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون	6	14.33
	مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج)	7	15.64



مخطط رقم (٢٢) يمثل متوسط الرتب لدرجة الشفاء بعد ستة أشهر في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

- **نتائج اختبار Kruskal-Wallis:**

جدول رقم (٢٧) يبين نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الشفاء بعد ستة أشهر بين مجموعات طريقة المعالجة المتبعة المدروسة في عينة البحث.

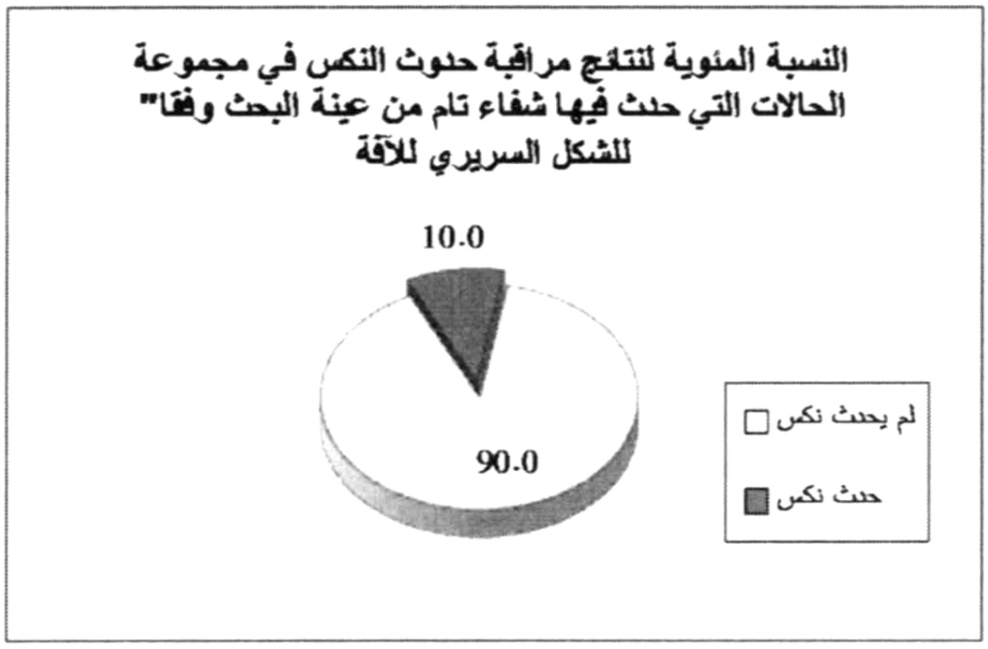
المتغير المدروس	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
درجة الشفاء بعد ستة أشهر	0.980	3	0.806	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة ٠.٠٥، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الشفاء بعد ستة أشهر بين مجموعات طريقة المعالجة المتبعة المدروسة (مجموعة تطبيق الستيروئيد الموضعي، مجموعة المعالجة القريّة (بالتبريد)، مجموعة حقن الستيروئيد القشري داخل الآفة، مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج)) عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع في عينة البحث.

➢ نتائج مراقبة حدوث النكس في مجموعة الحالات (المرضى) التي حدث فيها شفاء تــامّ من عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة:

جدول رقم (٢٨) يبين نتائج مراقبة حدوث النكس في مجموعة الحالات(المرضى) التي حدث فيها شفاء تامّ من عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

الشكل السريري للآفة	حدوث النكس	عدد المرضى	النسبة المئوية
الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	لم يحدث نكس	8	88.9
	حدث نكس	1	11.1
	المجموع	9	100
الشكل المعمّم	لم يحدث نكس	1	100
	حدث نكس	0	0
	المجموع	1	100
مجموعة الحالات التي حدث فيها شفاء تامّ من عينة البحث كاملةً	لم يحدث نكس	9	90
	حدث نكس	1	10.0
	المجموع	10	100

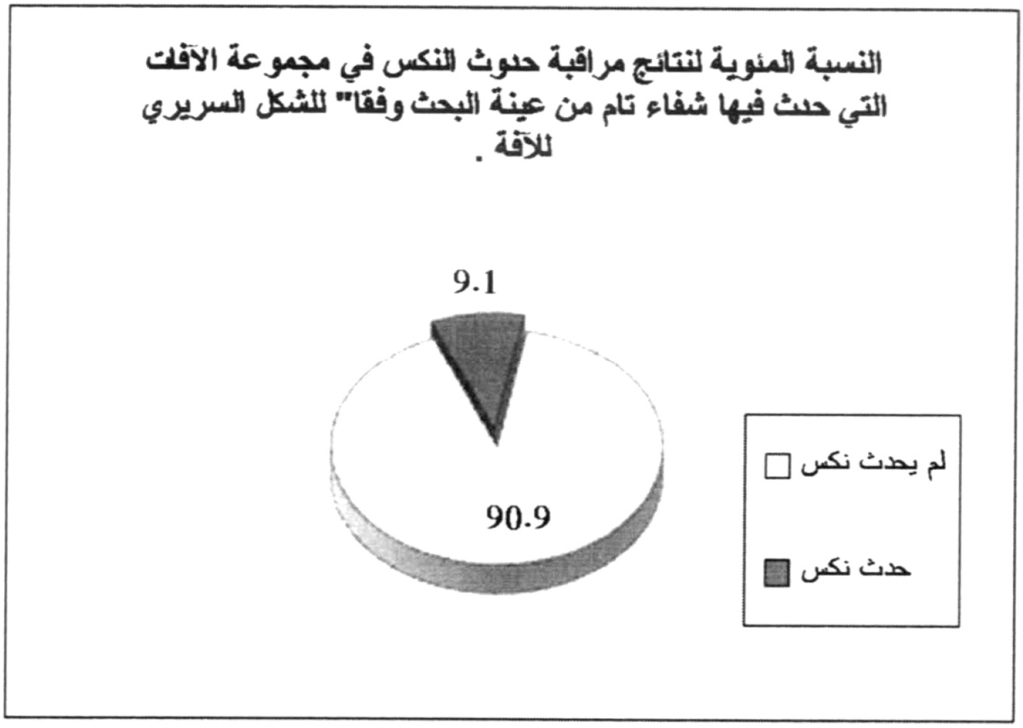


مخطط رقم (٢٣) يبين نتائج مراقبة حدوث النكس في مجموعة الحالات(المرضى) التي حدث فيها شفاء تامّ من عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

➢ نتائج مراقبة حدوث النكس في مجموعة الآفات التي حدث فيها شفاء تـــامّ مـــن عينـــة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة:

جدول رقم (٢٩) يبين نتائج مراقبة حدوث النكس في مجموعة الآفات التي حدث فيها شفاء تامّ من عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

الشكل السريري للآفة	حدوث النكس	عدد الآفات	النسبة المئوية
الشكل الموضّع (مفرد – متعدد)	لم يحدث نكس	10	90.9
	حدث نكس	1	9.1
	المجموع	11	100



مخطط رقم (٢٤) يبين نتائج مراقبة حدوث النكس في مجموعة الآفات التي حدث فيها شفاء تامّ من عينة البحث وفقاً للشكل السريري للآفة.

٤ المناقشة والاستنتاجات

المناقشة والاستنتاجات

أجريت دراسة سريرية ،نسجية وعلاجية للحبيبوم الحلقي في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بجامعة دمشق للعامين ٢٠٠٩-٢٠١٠ ،وشملت الدراسة ٣٠ مريض ومريضة شخص لديهم الحبيبوم الحلقي سريرياً، وأكد تشخيص المرض بإجراء الخزعة التشريحية المرضية في وحدة الجراحة الجلدية في المشفى.

تراوحت أعمار المرضى بين عام واحد و٥٥ عام أكثرهم في العقد الثالث والثاني من الحياة (بنسبة ٣٧%، ٢٤% على التوالي)، وبلغت نسبة الذكور المصابين ٤٣,٣%من إجمالي مرضى العينة بينما بلغت نسبة الإناث المصابات ٥٦,٧% أي أن إصابة الإناث كانت أشيع من إصابة الذكور.

درست بعض الخصائص السريرية للمرضى في العينة المدروسة حيث شملت مايلي :

١. دراسة السوابق المرضية : وبلغت ٣٣,٣%عند إجمالي مرضى العينة وشملت الداء السكري بنمطيه الأول والثاني بنسبة ٤٠% ،٢٠% من إجمالي المرضى للنمطين على التوالي ، قصور الدرق بنسبة ١٠%من المرضى ،الخمج المزمن بفيروس التهاب الكبد البائي بنسبة ٢٠% .
٢. الإصابة بالداء السكري: حيث بلغت نسبة المصابين بالداء السكري٢٠% من إجمالي مرضى العينة، وغير المصابين ٨٠% .

الشكل الموضع ٢١.٧%، المعمم ٣٣,٣%، والشكل اللطخي ٠% ،والشكل العقيدي ٠% (لايوجد إصابة بالداء السكري في كل من الشكل العقيدي واللطخي)،أي أنه أقل من ثلث مرضى الحبيبوم الحلقي مصابين بالداء السكري ،وكانت الإصابة بالداء السكري أكثر شيوعاًفي الشكل المعمم للحبيبوم الحلقي من الشكل الموضع ، في حين لايوجد أي إصابة بالداء السكري عند مرضى الشكل اللطخي والعقيدي .

٣. كانت نسبة العوامل المؤهبة عند المرضى ٤٦,٧% أي أقل من نصف المرضى تقريباً لديهم عوامل مؤهبة للإصابة (الداء السكري وهو أكثر شيوعاً بنسبة ٤٢,٩%، تليها الرضوض المتكررة بنسبة ٢٨,٦% ،أما الإصابة الدرقية فكانت أقل العوامل المؤهبة شيوعاًعند المرضى بنسبة ١٤,٢% من المرضى).
٤. عدد الآفات لدى المرضى:

الآفات المفردة بنسبة ٧٠%وهي الأكثر شيوعاً

الآفات المتعددة بنسبة ٢٠%

الآفات المعممة بنسبة ١٠%

٥. إن أغلب آفات المرضى لم تكن منذ فترة زمنية طويلة، حيث تراوحت مدة الشكاية من الآفات بين شهرين إلى سنة ونصف، وسطياً منذ ٨ أشهر تقريباً.

٦. كانت الإصابات بالحبيبوم الحلقي ليس لها علاقة بالتعرض لأشعة الشمس عند أغلب المرضى، حيث كانت الإصابة أكثر شيوعاًفي فصل الشتاء بنسبة ٤٠% ، أما في فصل الصيف بنسبة ٢٠%.

٧.المكان التشريحي للإصابة :

كانت الإصابة أكثر شيوعاً في الطرفين العلويين بنسبة ٤٣,٣% وهو مكان شائع للإصابة.

أما الإصابة المعممة فهي الأقل شيوعاً بنسبة ١٠%وهذا يتوافق مع الدراسات النظرية للحبيبوم الحلقي .

٨. الأشكال السريرية للإصابة :

الشكل الموضع هو الأكثر شيوعاً بنسبة ٧٦,٦% وهذا يتوافق مع الدراسات النظرية للحبيبوم الحلقي، الشكل المعمم بنسبة ١٠%

الشكل اللطخي والشكل العقيدي بنسبة متساوية لكليهما ٦,٧% وهما الأقل انتشاراً.

أما الشكل الثاقب لم يلاحظ أبداً في دراستنا .

٩. الأعراض المرافقة للحبيبوم الحلقي :

الألم وجد عند ٦,٧% من المرضى

الحكة وجدت عند ٢٦,٧% من المرضى

أي أنه غالباً مايكون الحبيبوم الحلقي غير عرضي.

*** الدراسة النسجية :**

درست بعض الموجودات التشريحية المرضية بعد إجراء الخزعة :

النموذج الارتشاحي (الخلالي) هو الأكثر شيوعاً بنسبة ٦٠%

النموذج السياجي هو أقل انتشاراً بنسبة ٤٠%

أما النموذج الساركوئيدي لم يلاحظ أبداً.

وكان النموذج الخلالي هو الأشيع في كل من الشكل المعمم والموضع للإصابة .

*** الدراسة العلاجية :**

وضع مرضى الحبيبوم الحلقي الداخلين في الدراسة وهم ٣٠ مريض ومريضة على المعالجة المناسبة بناء"على الشكل السريري للحبيبوم الحلقي (الموضع ،اللطخي ،العقيدي تحت الجلد ،المعمم).

يبين الجدول (٢٢,٢١) النسب المئوية لمرضى عينة البحث حسب الطريقة العلاجية المتبعة :

١. تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم (موميتازون فيوروات ١%كريم) بنسبة ٢٣,٣% من إجمالي مرضى العينة (بنسبة ٢٦,١% للشكل الموضع ، ٥٠% للشكل اللطخي) .
٢. المعالجة القرية بواسطة الآزوت السائل بنسبة ٢٣,٣% من إجمالي مرضى العينة (٢٦,١% للشكل الموضع ، ٥٠% للشكل اللطخي)
٣. حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة بالتريامسينولون أسيتونيد بنسبة ٢٦,٧% من إجمالي مرضى العينة (بنسبة ٢٦,١% للشكل الموضع ،١٠٠% للشكل العقيدي تحت الجلد).
٤. مجموعة التراجع الذاتي (دون علاج) مع المراقبة الدورية بنسبة ١٦,٧% من إجمالي مرضى العينة (٢١,٧% للشكل الموضع)
٥. المعالجة بالدابسون بنسبة ٦,٧% من إجمالي مرضى العينة (٦٦,٧% للشكل المعمم) .
٦. المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية بنسبة ٣,٣% من إجمالي مرضى العينة (٣٣,٣% للشكل المعمم).

<u>الحبيبوم الحلقي الموضع :</u>

يوجد ٢٣ مريض ومريضة مصابين بالحبيبوم الموضع (بشكليه المفرد والمتعدد) لديهم ٢٧آفة.

نلاحظ من الجدول (٢٣) أنه تم توزيع الآفات الموضعة بشكل عشوائي إلى أربع (٤) مجموعات علاجية بحيث نضمن التجانس بين المرضى وهذه المجموعات هي :

١. تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم (موميتازون فيوروات ١%كريم) مرتان يومياً لمدة شهر ، ثم مرة واحدة يومياً لمدة شهر ثم إيقاف المعالجة ، طبق على٧ آفات بنسبة ٢٥,٩% من الآفات الموضعة .
٢. حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد بتركيز ٥مغ/مل) بمعدل ٣ جلسات علاجية أو جلستين علاجيتين بفاصل شهر بين كل جلسة علاجية ، حسب الاستجابة للعلاج ، طبق الحقن على ٦ آفات بنسبة ٢٢,٢% من الآفات الموضعة .
٣. المعالجة بالتبريد بواسطة الآزوت السائل بمعدل جلسة تبريد كل أسبوعين لمدة شهرين حسب الاستجابة للعلاج ، طبقت على ٧ آفات بنسبة ٢٥,٩% من الآفات الموضعة.
٤. التراجع الذاتي للآفة (دون علاج) مع المراقبة بشكل دوري بعد إجراء الخزعة الجلدية ، طبق على ٧ آفات بنسبة ٢٥,٩% من الآفات الموضعة .

الحبيوم الحلقي العقيدي تحت الجلد :

خضع كلا المريضين للمعالجة بحقن ستيروئيد قشري داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد بتركيز ٥مغ/مل) بمعدل ٣ جلسات علاجية أو جلستين علاجيتين بفاصل شهر بين كل جلسة علاجية ، حسب الاستجابة للعلاج .

الحبيوم الحلقي اللطخي :

مريضتين خضعت إحداهما للمعالجة بتطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم (موميتازون فيوروات ١%كريم) مرتان يومياً لمدة شهر ، ثم مرة واحدة يومياً لمدة شهر ثم إيقاف المعالجة .

وخضعت المريضة الأخرى للمعالجة القرية بواسطة الآزوت السائل بمعدل جلسة تبريد كل أسبوعين لمدة شهرين حسب الاستجابة للعلاج .

الحبيوم الحلقي المعمم :

ثلاث مرضى : خضعت مريضة واحدة للمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية NB UVB بمعدل ٣ جلسات أسبوعياً.

وخضع مريضين للمعالجة بالدابسون ١٠٠ مغ/يوم ، وذلك بعد إجراء فحص سريري كامل (وخاصة" الجهاز القلبي، الرئوي، المعدي المعوي، العصبي والكلوي) وإجراء الفحوص المخبرية التالية :

تعداد دم شامل CBC مع تعداد الكريات البيض WBC

وظائف الكبد SGPT,SGOT

وظائف الكلية (بولة ، كرياتينين) ، وتحليل البول

معايرة Glocose -6- phosphate dehydrogenase = G6PD

وفي كل زيارة نقوم بمتابعة سريرية ومخبرية

المتابعة السريرية :

١. فحص الأعصاب المحيطية الحركية (اعتلال أعصاب محيطية حركي).

٢. فحص أعراض وعلامات الميتيموغلوبينيميا methemoglobinemia .

٣. تقييم أي سوء في مرض قلبي وعائي موجود سابقاً.

المتابعة المخبرية :

١. تعداد دم شامل CBC مع تعداد الكريات البيض WBC أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع، ثم كل أسبوعين حتى الأسبوع ١٢.

٢. تعداد الشبكيات Reticulocyte counte.

٣. وظائف الكبد SGPT,SGOT كل ٣-٤ أشهر.

٤. وظائف الكلية وتحليل البول كل ٣-٤ أشهر.

*** متابعة العلاج ودراسة درجة الشفاء عند المرضى :**

الحبيبوم الحلقي اللطخي :

نلاحظ من الجدول (٢٤) أنه بعد شهر واحد عدم وجود أي تحسن ٠%عند كلا المريضيتين (سواء" المعالجة بالآزوت السائل أو بتطبيق ستيروئيد موضعي)

لكن بعد شهرين اثنين حصل تحسن جزئي بمعدل ٥٠% عند المريضتين ، واستمر هذا التحسن الجزئي عند كلتيهما بعد ٦أشهر من تطبيق العلاج، ولم يحدث شفاء تام عند أي واحدة من المريضتين.

أي أنه لايوجد فرق بين العلاج بالتبريد بواسطة الآزوت السائل والعلاج بتطبيق ستيروئيد موضعي على الآفة في الحبيبوم الحلقي اللطخي .

درجة الشفاء بعد ٦ أشهر: عدم تحسن ٠%

تحسن جزئي ١٠٠%

شفاء تام ٠%

* لم نطبق الاختبارات الإحصائية بسبب قلة عدد المرضى (مريضتين) .

الحبيبوم الحلقي العقيدي تحت الجلد :

نلاحظ من الجدول (٢٤) أنه بعد شهر واحد عدم وجود أي تحسن ٠%عند كلا المريضين.

وبعد شهرين : بقي مريض واحد دون أي تحسن ، بينما حدث تحسن جزئي بمعدل ٥٠% عند المريض الآخر.

بعد ٦ أشهر : حدث تحسن جزئي عند المريض الأول ، وحافظ المريض الثاني على التحسن الجزئي دون حدوث شفاء تام عند أي واحد منهما .

أي أننا لم نحصل على شفاء تام عند المعالجة بحقن سيتروئيد قشري داخل العقيدات.

درجة الشفاء بعد ٦ أشهر: عدم تحسن ٠%

تحسن جزئي ١٠٠%

شفاء تام ٠%

* لم نطبق الاختبارات الإحصائية بسبب قلة عدد المرضى (مريضين).

الحبيبوم الحلقي المعمم :

* أجريت لمريضة واحدة معالجة بالأشعة فوق البنفسجية NB UVB بمعدل ٣ جلسات أسبوعياً.

نلاحظ من الجدول (٢٤) أنه بعد شهر واحد (١٢ جلسة)عدم وجود أي تحسن ٠%

باستمرارالمعالجة بعد شهرين (٢٤ جلسة) لاحظنا حدوث تسطح نسبي في الآفات الحطاطية مع تراجع جزئي في الحمامى أي تحسن جزئي بمعدل ٥٠%.

واستمر التحسن الجزئي بمعدل ٥٠% بعد ٦ أشهر رغم الاستمرار بمعدل جلسة واحدة أسبوعياً لمدة شهر إضافي .

* عند المعالجة بالدابسون :نلاحظ بعد شهر واحد حدوث تحسن جزئي بمعدل ٥٠% عند كلا المريضين ، مع استمرار التحسن الجزئي بعد شهرين ، لكن بعد ٦ أشهر حدث شفاء تام ١٠٠% عند مريض واحد ، بينما عادت الآفات إلى نفس المظهر السريري قبل البدء بالعلاج عند المريض الآخر.

أي أن المعالجة بالدابسون كانت أسرع في إحداث التحسن الجزئي عند المرضى بالمقارنة مع المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية بعد شهر واحد من بدء العلاج .

وبعد ٦ أشهر من العلاج حدث الشفاء التام عند مريض واحد معالج بالدابسون ، في حين لم نلاحظ حدوث شفاء تام وإنما تحسن جزئي فقط عند المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية .

درجة الشفاء بعد ٦ أشهر: عدم تحسن ٣٣,٣%

تحسن جزئي ٣٣,٣%

شفاء تام ٣٣,٣%

* لم نطبق الاختبارات الإحصائية بسبب قلة عدد المرضى (٣ مرضى).

الحبيبوم الحلقي الموضع :

نلاحظ من الجدول (٢٤) أن درجة الشفاء تزداد مع التقدم بالعلاج حيث أن النسب المئوية للشفاء التام

بعد شهر واحد : ٤,٣%

بعد شهرين : ١٣%

بعد ٦ أشهر: ٣٩,١%

* عند مراقبة درجة الشفاء بعد ٦أشهر في مجموعة الآفات الموضعة حسب الطريقة العلاجية المتبعة لاحظنا حسب الجدول(٢٥) أن النسبة المئوية للشفاء التام :

عند تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم ٢٨,٦%

المعالجة بالتبريد بواسطة الآزوت السائل ٤٢,٩%

حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة ٣٣,٣%

مجموعة التراجع الذاتي (دون أي علاج) ٥٧,١%

* أجري اختبار **Kruskal-Wallis** لدراسة دلالات الفروق في تكرارات درجة الشفاء بعد ٦ أشهر بين الطرق العلاجية الأربع المتبعة عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع وذلك بحساب متوسط الرتب ، ثم حساب قيمة مستوى الدلالة المقدرة P-value .

حيث وجدنا أن هذه القيمة P-value=0.806 وهي أكبر بكثير من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لايوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارت درجة الشفاء بين الطرق العلاجية المتبعة عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع (تطبيق ستيروئيد موضعي، المعالجة القرية بواسطة الآزوت السائل ، حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة ، التراجع الذاتي دون أي علاج) .

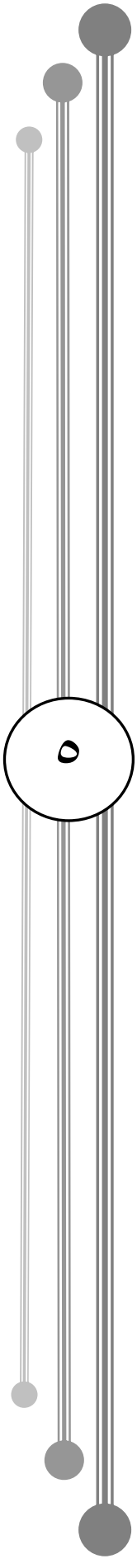
* تمت مراقبة حدوث النكس عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع اللذين حدث لديهم شفاء تامّ وعددهم٩ مرضى ، حيث حدث النكس عند مريض واحد فقط أي أن النسبة المئوية للنكس ١١,١% ،أما النسبة المئوية للمرضى غير الناكسين فهي ٨٨,٩% .

وعند دراسة حدوث النكس في آفات الحبيبوم الحلقي الموضع التي حدث فيها شفاء تام والتي بلغ عددها ١١ آفة ،لاحظنا حدوث النكس في آفة واحدة فقط أي بنسبة ٩,١%، بينما كانت النسبة المئوية للآفات غير الناكسة ٩٠,٩% ، أي أن نسبة النكس في دراستنا كانت قليلة جداً .

* أما عند دراسة النكس بالنسبة للحبيبوم الحلقي المعمم فلاحظنا حدوث الشفاء التام عند مريض واحد ولم يحدث لديه نكس ،أن النسبة المئوية لحدوث النكس هي ٠% ، وكانت النسبة المئوية للمرضى غير الناكسين ١٠٠%.

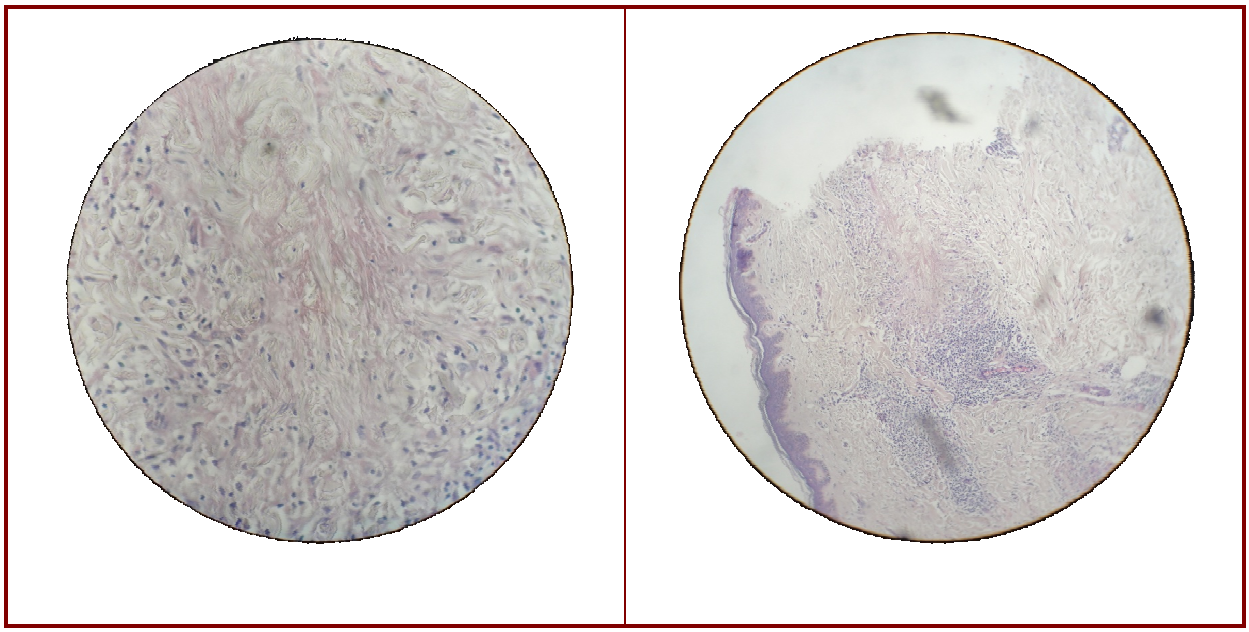
* وبالتالي عند دراسة النكس عند جميع مرضى عينة البحث كاملة" اللذين حدث لديهم شفاء تام وعددهم ١٠مرضى ، نلاحظ حدوث النكس عند مريض واحد فقط أي أن النسبة المئوية للنكس ١٠% ، في حين بلغت النسبة المئوية للمرضى غير الناكسين ٩٠% .

أي النسبة المئوية للنكس في دراستنا قليلة جداً .



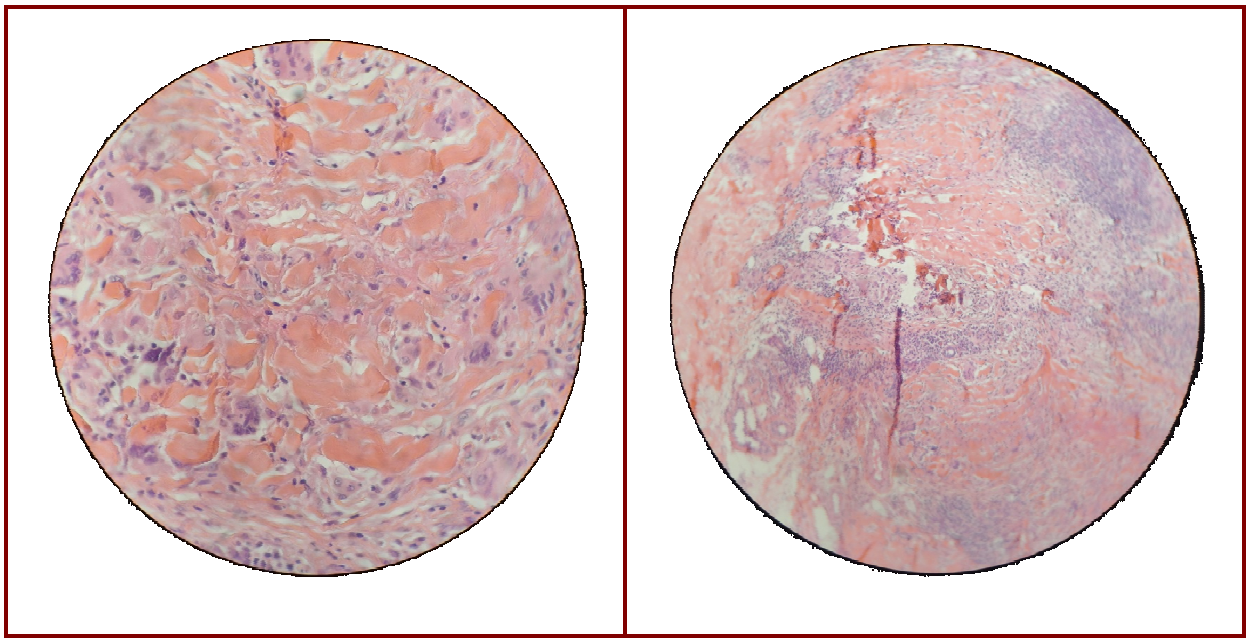
٥

الصـور التـشريـحية المرضية والسـريـريـة



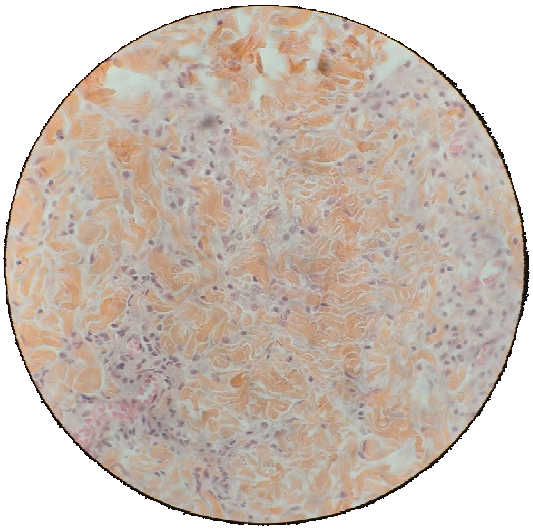
صورة رقم (١): مريض لديه حبيبوم حلقي النموذج السياجي النخري بالتكبير الضعيف مركز نخري محاط برشاحة سياجية خلوية من الخلايا اللمفاوية والناسجة

صورة رقم (٢): نفس المريض السابق لديه حبيبوم حلقي النموذج السياجي النخري بالتكبير القوي نلاحظ المركز النخري والسياج المحيط من الخلايا اللمفاوية والناسجة

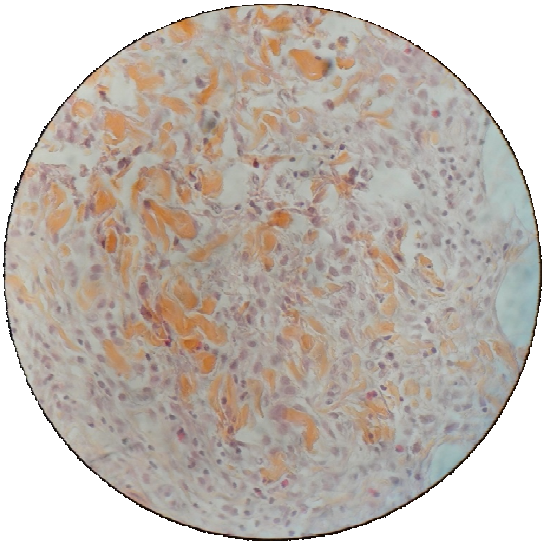


صورة رقم (٣): مريض لديه حبيبوم حلقي النموذج السياجي النخري بالتكبير الضعيف نلاحظ بؤرتين من المركز النخري كل منهما تحاط برشاحة سياجية من الخلايا اللمفاوية والناسجة ويوجد في المحيط بعض الخلايا العملاقة متعددة النوى

صورة رقم (٤): نفس المريض السابق حبيبوم حلقي النموذج السياجي النخري بالتكبير القوي نلاحظ في الرشاحة السياجية في المحيط الخلايا اللمفاوية والناسجة مع نسبة معتبرة من الخلايا العملاقة متعددة النوى



صورة رقم (٥): مريض لديه حبيبوم حلقي النموذج الخلالي (الارتشاحي) نلاحظ ألياف غراء غيرنموذجية متوضعة بشكل عشوائي وبينها الخلايا اللمفاوية والناسجة مبعثرة بين الألياف



صورة رقم (٦) : مريض لديه حبيبوم حلقي النموذج الخلالي الارتشاحي ألياف الغراء غير نموذجية تتوضع بشكل عشوائي مع وجود خلايا ناسجة وبشرانية إضافة" لبعض الخلايا الحمضة مبعثرة بين الألياف



صورة رقم (٧): مريض طفل لديه حبيبوم حلقي موضع نموذجي على الإصبع يأخذ شكل لويحة قوسية حمامية



صورة رقم (٨): مريض طفل لديه حبيبوم حلقي موضع نموذجي اللويحة الحلقية ممتدة على الإصبع وظهر القدم



صورة رقم (٩) : مريض لديه حبيبوم حلقي موضع على الساعد لويحة حلقية الشكل نموذجية حمامية غير عرضية



صورة رقم (١٠): مريضة لديها حبيبوم حلقي موضع متعدد على المعصم لويحات حلقية بنفسجية متداخلة



صورة رقم (١١): مريضة لديها حبيبوم حلقي لطخي الشكل متوضع على الساق



صورة رقم (١٢): مريضة لديها حبيبوم حلقي معمم (منتشر) حطاطات صغيرة متعددة حمامية متوضعة على العنق وأعلى الصدر



صورة رقم (١٣): نفس المريضة السابقة حبيبوم حلقي معمم (منتشر) حطاطات صغيرة حمامية على جانب العنق وأسفل الوجه



صورة رقم (١٤):نفس المريض السابقة لديها حبيبوم حلقي معمم (منتشر) نلاحظ وجود لويحتين حلقيتين حماميتين على ظهر المعصم



صورة رقم (١٥): مريض لديه حبيبوم حلقي معمم (منتشر) حطاطات حمامية تأخذ الشكل الحلقي على ظهر اليدين مع حطاطات صغيرة على الساعدين



صورة رقم (١٦): مريضة لديها حبيبوم حلقي معمم (منتشر) لويحات قوسية وحلقية ،حمامية وبلون الجلد ، بأقطار مختلفة متوضعة على ظهر اليدين

٦ المقارنة مع الدراسات العالمية

المقارنة مع الدراسات العالمية

الدراسة السريرية:

١. دراسة Saurat JH, Calza AM, Studer EM : وهي دراسة العوامل المؤهبة للحبيبوم الحلقي والعوامل الممرضة المرافقة أجريت على ٨٤ مريض في Swizerland عام ١٩٩٦ م:

وجد أن ١٥% من المرضى لديهم التوتر stress كعامل محرض هام للحبيبوم الحلقي ١٢% من المرضى لوحظ لديهم ترافق بين الحبيبوم الحلقي والداء السكري (٤ من النمط الأول، ٣ من النمط الثاني).

الإصابة بالداء السكري :

أشيع في الشكل الموضع من المعمم (عكس دراستنا)

٧٤% من مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع

٢٦% من مرضى الحبيبوم الحلقي المعمم.

العوامل المؤهبة	** دراسة Calza AM, Studer EM	دراستنا
الرضوض المتكررة	١٥%من المرضى	٢٨,٦%من المرضى
الداء السكري	١٢%من المرضى	٤٢,٩%من المرضى
الداء السكري نمط ١	%١٧,١	%٢٨,٦
الداء السكري نمط ٢	%٨,٣	%١٤,٣
الإصابة بالداء السكري	٧٤%من مرضى الحبيبوم الموضع	٢١,٧%من مرضى الحبيبوم الموضع
	٢٦%من مرضى الحبيبوم المعمم	٣٣,٣%من مرضى الحبيبوم المعمم
مجموع العوامل المؤهبة	٣٧%من المرضى	٤٦,٧%من المرضى

** Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Dermatology. 1996;193(4):364-8
Department of Dermatology, University Hospital of Geneva, Switzerland.

وهي دراسة التظاهرات السريرية والنسجية للحبيبوم الحلقي والترابط بينهما في **Yun JH, Lee JY**

٢. دراسة Yun JH, Lee JY: وهي دراسة التظاهرات السريرية والنسيجية للحبيبوم الحلقي والترابط بينهما في كوريا عام ٢٠٠٩ م :

	دراسة**Yun JH, Lee JY**	دراستنا
الشكل الموضع	%٦٨,٤	%٧٦,٦
الشكل المعمم	%١٣,٧	%١٠
الداء السكري	%١٥	%٢٠
السوابق المرضية	%٣٥	%٣٣,٣
نسبة الذكور	%٦١,٢	%٤٣,٣
نسبة الإناث	%٣٢,٨	%٥٦,٧

وجدنا في هذه الدراسة أنَّ الشكل الموضع أشيع من المعمم الإصابة بالداء السكري أقل من ثلث المرضى السوابق المرضية عند ثلث المرضى تقريباً، لكن إصابة الذكور أشيع من إصابة الإناث (عكس دراستنا).

**Ann Dermatol. 2009 May;21(2):113-9. Epub 2009 May 31.

Yun JH, Lee JY, Kim MK, Seo YJ, Kim MH, Cho KH, Kim MB, Lee WS, Lee KH, Kim YC, Lee SJ, Choi GS, Won YH, Ihm CW, Yoon TY.

Department of Dermatology, School of Medicine & Medical Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Korea.

الدراسة النسجية :

١. دراسة Lee JY, Yun JH: وهي دراسة التظاهرات السريرية والنسجية للحبيبوم الحلقي والترابط بينهما في كوريا في عام ٢٠٠٩ :

	دراسة Lee JY, Yun JH **	دراستنا
النموذج السياجي	%٢٨,٥٢	%٤٠
النموذج الخلالي	%٢٦,٤٨	%٦٠

إنَّ نسبة الإصابة بالشكل السياجي أعلى قليلاً من الشكل الخلالي وهي متقاربة قليلاً، لكن عكس دراستنا.

**Ann Dermatol. 2009 May;21(2):113-9. Epub 2009 May 31.

Yun JH, Lee JY, Kim MK, Seo YJ, Kim MH, Cho KH, Kim MB, Lee WS, Lee KH, Kim YC, Lee SJ, Choi GS, Won YH, Ihm CW, Yoon TY.

Department of Dermatology, School of Medicine & Medical Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Korea.

٢. دراسة Friedman-Birnbaum R عام ١٩٨٩م :

وهي دراسة نسجية مقارنة بين الحبيبوم الحلقي الموضع والمعمم

أجريت هذه الدراسة لمقارنة الموجودات النسجية المأخوذة من ٤١ عينة نسجية للحبيبوم الحلقي وزعت كما يلي :

١٥ مريض حبيبوم حلقي موضع

٢٦ مريض حبيبوم حلقي معمم

وكانت النتائج كمايلي :

النموذج الارتشاحي (الخلالي) أشيع من النموذج السياجي النخري

نسبته ٧٣% نسبته ٢١,٩%

النموذج الارتشاحي (الخلالي) أشيع في الحبيبوم الموضع من الحبيبوم المعمم

النموذج السياجي متساوي تقريباً من حيث الشيوع في الحبيبوم الموضع والمعمم

النموذج النسجي الأقل انتشاراً هو النموذج الساركوئيدي (التدرني) بنسبة تقدر ب ٥,١%.

	دراسة **Friedman-Birnbaum R**	دراستنا
النموذج الارتشاحي	%٧٣	%٦٠
النموذج السياجي	%٢١,٩	%٤٠
النموذج الساركوئيدي	%٥,١	%٠
	النموذج الخلالي أشيع من السياجي	النموذج الخلالي أشيع من السياجي
	الخلالي أشيع في الموضع من المعمم	الخلالي أشيع في المعمم من الموضع
	النموذج الساركوئيدي هو الأقل انتشاراً	النموذج الساركوئيدي هو الأقل انتشاراً

**Am J Dermatopathol. 1989 Apr;11(2):144-8.
Friedman-Birnbaum R, Weltfriend S, Munichor M, Lichtig C.
Department of Dermatology, Rambam Medical Center, Technion - Institute of Technology, Haifa.

الدراسة العلاجية :

١. **دراسة Steiner A** عام ١٩٨٥م

٢. **دراسة Czarnecki** عام ١٩٨٦م

٣. **دراسة Saied** عام ١٩٨٠م

	دراسةSteiner A	دراسة Czarnecki	دراسة Saied	دراستنا
عدد المرضى	١٠	٦مرضى	٢ مريضين	٢ مريضين
جرعة الدابسون	١٠٠ مغ يومياً	١٠٠مغ يومياً	٢٠٠مغ يومياً	١٠٠مغ يومياً
مدة المعالجة	٢–١٨ أسبوع	٤–١٢ أسبوع	٤–٤٤أسبوع	٨ أسبوع
الشفاء التام	٤ مرضى	(٦) الكل شفاء	١	١
التحسن الجزئي	٣ مرضى	–	–	–
عدم التحسن	٣مرضى	–	١	١
التاثيرات الجانبية	صداع ، ضعف	تعب	لا يوجد	تعب

1. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Sulfone treatment of granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:1004–8.
2. Czarnecki DB, Gin D. The response of generalized granuloma annulare to dapsone. *Acta Derm Venereol*. 1986;66:82–4.
3. Saied N, Schwartz RA, Estes SA. Treatment of generalized granuloma annulare with dapsone. *Arch Dermatol*. 1980;116:1345–6.

٧

التـوصيـات

التوصيـــات

* عند الشك السريري بتشخيص الحبيبوم الحلقي يجب إجـــراء فحـــص ســـريري شـــامل للمـــريض وهذا يتضمن :

العوامل المؤهبة والسوابق المرضية ، الأعراض المرافقة (الألم والحكة)، الاستقصاء عن الإصابة بالداء السكري مع إجراء فحص مخبري لأرقام السكر إن لزم الأمر، مدة الشكاية ، العلاقة مع التعرض لأشعة الشمس ، الشكل السريري للآفة ، وتوضعها التشريحي الدقيق وانتشار الآفـــة (موضعة، معممة)، العلاجات السابقة للآفة ومدى فعاليتها .

* بعد الفحص السريري نقوم بإجراء خزعة نسجية حيث تؤكد التشخيص السريري كما تبين النموذج النسجي للورم الحبيبي الحلقي (النموذج الخلالي ، السياجي، الساركوئيدي)

* ثم يتم وضع المريض على المعالجة المناسبة للآفة حسب عمر المريض ، الشكل السريري للآفـــة وانتشارها والعلاجات السابقة المجراة للآفة حيث أن بعض الآفات تتراجع بشكل عفـــوي ، وقـــد يكون هدف المعالجة هو الناحية التجميلية .

هناك طرق علاجية مختلفة للحبيبوم الحلقي الموضع تشمل :

المعالجة بالتبريد (الآزوت السائل)

تطبيق ستيروئيد موضعي

حقن ستيروئيد داخل الآفة

المراقبة بعد إجراء خزعة الجلد

أما الشكل المعمم فهناك طرق علاجية مختلفة من بينها : المعالجـــة بالدابـــسون ، المعالجـــة الضوئية والمعالجة الضوئية الكيميائية ، الريتنوئيدات الجهازية وغيرها ، ويجـــب الأخـــذ بعـــين الاعتبار الأمراض الجهازية لدى المريض بحيث نختار المعالجة الأنسب له .

يجب إجراء المزيد من الدراسات العلاجية ولفترات زمنية كافية للوصول إلى أفضل النتـــائج العلاجية عند المرضى.

٨

الخلاصـــة

الخلاصـــة

الحبيبوم الحلقي هو مرض التهابي حبيبي سليم ، شائع نسبياً،محدد لذاته ،عادة" غير عرضي ذو سببيات غير معروفة .

يصيبب هذاالمرض بشكله الموضع بشكل رئيسي الأطفال والبالغين الصغار،أما الشكل المعمـــم فهو أشيع عند البالغين. تصاب الإناث بشكل أكبر من الذكور.

إن الآلية الإمراضية مدروسة بشكل قليل ،ومعظم السببيات غير معروفة وغير واضحة ،وأكثر الحالات تحدث عند أطفال أصحاء من ناحية أخرى .

ذكرت العديد من العوامل المؤهبة للمرض مثل :الرضوض ، الأخمـــاج ، لـــدغ الحـــشرات ، اللقاحات ، التعرض لأشعة الشمس ، بعض الأدوية ،الخباثة ، الأمراض الدرقية والداء السكري .

من الآليات الإمراضية المدروسة للحبيبوم الحلقي :

❶ حديثة التهاب الأوعية المعتمد على المعقدات المناعية

❷ ارتكاس فرط الحساسية الآجل (المتأخر) المتواسط بالخلايا

❸ أذية ألياف الغراء (الكولاجين Collagen) بواســطة الأنزيمــات المُحَلمهــة للبالعــات الكبيــرة والجسيمات الحالة.

❹ تنكس الألياف المرنة

❺ إنَّ زيادة حدوث الداء السكري وَ HLA – B8 يمكن أن يكون أيضاً ذو أهمية إمراضية .

إن الحبيبوم الحلقي هو التهاب جلد حبيبومي يتميَّز بما يلي:

١ ً ــ تنكس بؤري في ألياف الغراء والألياف المرنة.

٢ ً ــ ترسب المخاطين (الموسين Mucin).

٣ ً ــ وجود رشاحة من الخلايا اللمفاوية Lymphocytes والخلايــا الناســجة histiocytes بتوضع حول وعائي وخلالي وذلك في الأدمة العلوية والمتوسطة.

هناك ثلاثة نماذج نسيجية للحبيبوم الحلقي وهي:

① الأورام الحبيبيَّة السياجية النخرية وهي الآفة النسيجية الأكثر تميُّزاً في الحبيبوم الحلقي.

② النموذج الخلالي أو الارتشاحي هو النموذج التشريحي المرضي الأكثر شيوعاً، حيث يحدث في ٧٠% من الحالات تقريباً.

③ الأورام الحبيبيَّة ذات النمط الساركوئيدي أو التدرني .

إن المظهر السريري التقليدي للحبيبوم الحلقي هو لويحة قوسية أو حلقية تتألف من حطاطات صغيرة، ملساء حمامية أو بلون الجلد ، ذات شفاء مركزي أكثر ما تتوضع على الأطراف وخاصةً الطرفين العلويين .

تتضمن الأشكال السريرية للحبيبوم الحلقي:

١- النمط الموضع

٢- النمط المعمم

٣- النمط العقيدي تحت الجلد

٤- النمط الثاقب

٥- النمط اللطخي (البقعي)

٦- النمط الخطي

٧- النمط البثري الجريبي

٨- النمط الحطاطي المسرَّر

عادةً ما يشخَّص الحبيبوم الحلقي بشكل مباشر بالاعتماد على التظاهرات السريرية حيث يوجد انتظام حلقي نموذجي للحطاطات أو بالاعتماد على التظاهرات التشريحية المرضية النسيجية بواسطة خزعة الجلد.

لا يوجد فحوص مخبرية تساعد في تأكيد التشخيص، كما أنَّ التحريات والفحوص الخاصة عادةً غير ضرورية.

* معظم حالات الحبيبوم الحلقي الموضَّع تشفى عفوياً بدون عقابيل، على الرغم من أنَّ بعض الآفات قد تكون دائمة.

* قد تشفى الآفات خلال بضعة أسابيع أو تستمر لعدة سنوات حيث أنَّ الشفاء يمكن أن يحدث عند نصف المرضى تقريباً وذلك خلال فترة سنتين من البدء تقريباً، رغم أنَّ نكس الآفات شائع لسوء الحظ.

* أحياناً وبشكل مثير للدهشة تشفى الآفات بشكل عفوي بعد إجراء الخزعة .

يوجد طرق علاجية عديدة تصنَّف حسب الشكل السريري للمرض كما يلي:

❶ الحبيبوم الحلقي الموضَّع:

١ ــ انتظار الشفاء العفوي.

٢- تطبيق الستيروئيدات القشرية الموضعية مع أو بدون ضماد كتيم.

٣ ــ حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة.

٤ ــ المعالجة القرية (المعالجة بالتبريد).

❷ الحبيبوم الحلقي المعمم:

١ ــ المعالجة الضوئية الكيميائية

٢ ــ المعالجة الضوئية phototherapy NBUVB , UVA1.

٣ ــ ريتنوئيدات (ايزوترتينوئين جهازي)

٤ ــ دابسون Dapsone

٥ ــ تاكروليموس موضعي

يتألف البحث من دراسة سريرية، نسجية وعلاجية لثلاثين مريض ومريضة شخص لديهم الحبيبوم الحلقي سريرياً.

وتم تأكيد التشخيص نسجياً بواسطة الخزعة التشريحية المرضية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في جامعة دمشق للعامين ٢٠٠٩-٢٠١٠م.

تراوحت أعمار المرضى بين عام واحد و٥٥ عام أغلبهم في العقد الثالث والثاني من الحياة، وكانت إصابة الإناث أشيع من إصابة الذكور.

درست بعض الخصائص السريرية للمرضى في العينة المدروسة كالسوابق المرضية مثل الداء السكري حيث بلغت نسبة المصابين ٢٠% من إجمالي المرضى ،وكانت الإصابة بالداء السكري أكثر شيوعاًفي الشكل المعمم للحبيبوم الحلقي من الشكل الموضع .

إن أقل من نصف مرضى العينة تقريباً لديهم عوامل مؤهبة للإصابة (الداء السكري وهو اكثر شيوعاً بنسبة ٤٢,٩% ،تليها الرضوض المتكررة بنسبة ٢٨,٦% ،أما الإصابة الدرقية فكانت أقل العوامل المؤهبة شيوعاًعند المرضى بنسبة ١٤,٢%من المرضى).

تم الاستقصاء عن عدد الآفات لدى المرضى وكانت الآفات المفردة هي الأكثر شيوعاً بنسبة ٧٠%.

أما الآفات المعممة فكانت نسبتها ١٠% .

لوحظ أن الإصابة بالحبيبوم الحلقي ليس لها علاقة بالتعرض لأشعة الشمس .

كانت الإصابة أكثر شيوعاًفي الطرفين العلويين .

إن الشكل الموضع هو الأكثر شيوعاً بنسبة ٧٦,٦% وهذا يتوافق مع الدراسات النظرية للحبيبوم الحلقي.

أما الشكل المعمم لوحظ بنسبة ١٠%، أما الشكل اللطخي والشكل العقيدي وجدا بنسبة متساوية لكليهما ٦,٧% وهما الأقل انتشاراً ، والشكل الثاقب لم يلاحظ أبداً في دراستنا.

كذلك درست الموجودات التشريحية المرضية بعد إجراء الخزعة.

وتبين أن النموذج الارتشاحي هو الأكثر شيوعاً بنسبة ٦٠% والنموذج السياجي هو أقل انتشاراً بنسبة ٤٠% ،أما النموذج الساركوئيدي لم يلاحظ أبداً .

وكان النموذج الخلالي (الارتشاحي) هو الأشيع في كل من الشكل الموضع والمعمم للإصابة .

وضع مرضى الحبيبوم الحلقي الداخلين في الدراسة وهم ٣٠ مريض ومريضة على المعالجة المناسبة بناء"على الشكل السريري للإصابة (الموضع ،اللطخي ،العقيدي تحت الجلد ، المعمم) .

حيث قسم المرضى المصابين بالحبيبوم الموضع (بشكليه المفرد والمتعدد) وهم ٢٣ مريض ومريضة لديهم ٢٧ آفة بشكل عشوائي إلى أربع (٤) مجموعات علاجية :

١. تطبيق ستيروئيد موضعي دون ضماد كتيم (موميتازون فيوروات ١%كريم) ، طبق على٧ آفات بنسبة ٢٥,٩% من الآفات الموضعة .

٢. حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد بتركيز ٥مغ/مل) ، طبق الحقن على ٦ آفات بنسبة ٢٢,٢% من الآفات الموضعة .

٣. المعالجة بالتبريد بواسطة الآزوت السائل ، طبقت على ٧ آفات بنسبة ٢٥,٩% من الآفات الموضعة .

٤. التراجع الذاتي للآفة (دون علاج) مع المراقبة بشكل دوري بعد إجراء الخزعة الجلدية ، طبق على ٧ آفات بنسبة ٢٥,٩% من الآفات الموضعة .

أجري اختبار **Kruskal-Wallis** لدراسة دلالات الفروق في تكرارات درجة الشفاء بعد ٦أشهر بين الطرق العلاجية الأربع المتبعة عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع وذلك بحساب متوسط الرتب ، ثم حساب قيمة مستوى الدلالة المقدرة P-value .

حيث وجدنا أن هذه القيمة P-value=0.806 وهي أكبر بكثير من القيمة 0.05 ، أي أنه عند مستوى الثقة ٩٥% لاحظنا أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارت درجة الشفاء بين الطرق العلاجية المتبعة عند مرضى الحبيبوم الحلقي الموضع (تطبيق ستيروئيد موضعي ، المعالجة القرية بواسطة الآزوت السائل ، حقن ستيروئيد قشري داخل الآفة ، التراجع الذاتي دون أي علاج) .

* بقية مرضى عينة البحث لا تنطبق عليهم معايير الدراسة الإحصائية بسبب قلة عدد المرضى.

***مرضى الحبيبوم الحلقي المعمم :**

ثلاث مرضى ، خضعت مريضة واحدة للمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية NBUVB وحدث لديها تحسن جزئي بنسبة ٥٠% بعد ٦ أشهر من المعالجة ، بينما خضع المريضين الآخرين للمعالجة بالدابسون حيث حدث شفاء تام ١٠٠% عند مريض واحد ، بينما عادت الآفات إلى نفس المظهر السريري قبل البدء بالعلاج عند المريض الآخر .

أي أن المعالجة بالدابسون كانت أسرع في إحداث التحسن الجزئي عند المريضة بالمقارنة مع المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية بعد شهر واحد من بدء العلاج .

وبعد ٦ أشهر من العلاج حدث الشفاء التام عند مريض واحد معالج بالدابسون ،في حين لم نلاحظ حدوث شفاء تام وإنما تحسن جزئي فقط عند المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية .

أي أن المعالجة بالدابسون كانت أفضل نسبياً من الأشعة فوق البنفسجية .

*** مرضى الحبيبوم الحلقي العقيدي :**

٢ مريضين خضعا للمعالجة بحقن ستيروئيد قشري داخل الأفة وحصلا على تحسن جزئي بنسبة ٥٠%عند كلا المريضين بعد انتهاء المعالجة .

*** مرضى الحبيبوم الحلقي اللطخي:**

٢ مريضين طبق لدى مريض ستيروئيد موضعي ، أما المريض الآخر فتم العلاج بالتبريد بالآزوت السائل، وحصلنا على تحسن جزئي بمعدل ٥٠% بعد ٦أشهر من انتهاء المعالجة عند كلا المريضين .

أي أنه لايوجد فرق بين العلاج بالتبريد بواسطة الآزوت السائل والعلاج بتطبيق ستيروئيد موضعي على الآفة في الحبيبوم الحلقي اللطخي .

Abstract

Granuloma annulare is a benign granulomatous inflammatory dermatosis . It is relatively common, self limited, usually asymptomatic and of unknown aetiology .

The localized form of the disease affects predominantly children and young adultes , while the generalized form is more common in adultes .

The disease affects females more than males .

The pathogenesis of G.A is poorly understood , and the aetiology is unknown and unclear in otherwise healthy children .

There are variety of predisposing factores include :

Truma , insect bites , infections ,vaccinations ,sun exposure ,some drugs , malignancy ,thyroid diseases , and diabetes mellitus (D.M) .

The most common pathogenetic mechanisms of G.A are :

1. Immunocomplex-mediatd vasculitis.
2. Cell-mediated delayed hypersensitivity reaction .
3. Damage of collagen fibers by macrophage lysosomal hydrolytic enzymes.
4. Elastic fibers degeneration .
5. The increased incidences of diabetes mellitus (D.M) and HLA-B8 may also be of pathogenetic significance .

G.A is a granulomatous dermatitis characterized by :

1. Focal degeneration of collagen and elastic fibers .
2. Mucin deposition .
3. Perivascular and interstitial lymphohistiocytic infiltrate in the upper and mid dermis .

There are three(3) histological patterns :

1. Necrobiotic palisading granulomas whicsh is the most characteristic histological lesion seen in granuloma annulare
2. Interstitial or Infiltrative pattern which is the most common histological pattern , accounting for approximately 70% of cases .
3. Granulomas of Sarcoidal or Tuberculoid type .

G.A classically presents as arciform or annulare plaques , consisting of small, smooth, flesh-coloured or erythematous papules ,with central clearing , located on the extremities especially the upper extremities .

The clinical variants of G.A include :

1. Localized type.
2. Generalized or Disseminated type .
3. Subcutaneous (Nodular) type .
4. Perforating type .
5. Patch type .
6. Linear type .
7. Folliculare Pustulous type .
8. Papular Umbilicated type .

Usually G.A is diagnosed directly based on its clinical features , or based on histopathologic features by skin biopsy .

There are no laboratory tests which aid in confirming the diagnosis ,and special tests and investigation s are usually not necessary .

Most cases of localized G.A resolve spontaneously without sequelae although some of the lesions may be permanent .

Some of the lesions may resolve within few weeks or may be persist for several years , so that healing can occur at almost half of the patients during a period of almost two years from the start , although the recurrence of the lesions is unfortunately common .

Sometimes the lesions resolve spontaneously after skin biopsy .

Treatment options for Granuloma Annulare include :

Localized G.A :

1. Await spontaneous resolution .
2. Apply topical corticosteroid with or without occlusion .
3. Administer intralesional triamcinolone acetonide .
4. Cryotherapy .

Generalized G.A :

1.Photochemotherapy .

2.Phototherapy NBUVB,UVA1 .

3.Retinoides (systemic isotretinoin) .

4.Dapsone .

5.Topical Tacrolimus .

This thesis consists of clinical, histological and therapeutic study on thirty (30) patients with Granuloma Annulare which is diagnosed clinically .

The diagnosis was confirmed by the histopathological biopsy in the Hospital of Dermatology and Venerology at Damascus University for the years 2009-2010 AD .

Patients ranged in age between one(1) year and 55 years old ,and the disease was most common in females .

Some of the clinical characteristics of the patients in the sample were studied , such as previous disaeas , for example the percentage of the patients with diabetes mellitus (D.M) was 20% of the total patients , and the incidence of diabetes mellitus (D.M) was more common in the generalized type of G.A than the localized type .

Less than half of the sample patients almost have predisposing factors for G.A (diabetes mellitus D.M is the most common (42,9%),followed by repeated trauma (28,6%), and the thyroid diseases were the les common of predisposing factors (14,2%)) .

The survey of number of lesions was that the single lesions were the most common (70%), while the percentage of the generalized lesions was 10% .

We noticed that G.A had no relationship with exposure to sun .

G.A was more common on the upper extremities .

The Localized form of G.A was the most common (76,6%) and this corresponds with theoretical studies ,while the percentage of the Generalized form of G.A was 10% .

We have noticed that the percentage of each Patch and Nodular type of G.A was equal (6,7%) , and the two types were the less common types.

We did not notice the Perforating type of G.A in our study .

In addition , we studied the histopathological features after skin biopsy .

We have noticed that the Infiltrative (Interstitial) Pattern of G.A was the most common 60% , and the Palisading Pattern was the less common 40% ,while we did not noticed the Sarcoidal Pattern .

The Infiltrative (Interstitial) Pattern was the most common in both Localized and Generalized types of G.A .

The thesis is included also therapeutic study of G.A .

The thirty (30) patients (males and females) were treated depending on the clinical type of G.A (localized , patch , nodular or subcutaneous ,and generalized) .

The patients with Localized Granuloma Annulare (single and multiple lesions) were 23 males and females ,and they have 27 lesions .

They were randomly devided into four (4) groups :

1. Apply topical corticosteroid without occlusion (mometasone furoat 1% cream) .It was applied on 7 lesions (25,9% of localized lesions) .
2. Administer intralesional corticosteroid (triamcinolone acetonide 5mg/ml) .It was applied on 6 lesions (22,2% of localized lesions) .
3. Cryotherapy with liquid nitrogen . It was applied on 7 lesions (25,9% of localized lesions) .
4. A wait spontaneous resolution (without any treatment) with periodic monitoring after skin biopsy .It was applied on 7 lesions (25,9% of localized lesions) .

We performed Kruskal –Wallis test to know the indications of the differences in the frequencies of the degree of healing after 6 months between the four therapeutic methods used in patients with Localized G.A by calculating the average of ranks ,and then the estimated value of significance level (= sig. = P-value = P.) .

We found that P-value =0.806 which is much larger than the value of 0.05, meaning that at the 95% confidence level we did not find statistically significant differences in the frequencies of the degree of healing between the four therapeutic methods used in patients with Localized G.A (application topical corticosteroid , cryotherapy with liquid nitrogen , intralesional corticosteroid , spontaneous resolution (without any treatment)) .

We did not study other patients of the sample statistically because they were few .

Generalized G.A :

Three patients , one patient was treated with NBUVB and improved partially by 50% after 6 months of treatment .

The other two patients were treated with Dapsone, one of them had complete healing 100%, while the lesions returned to the same clinical appearance before starting treatment in the other patient .

This means that the treatment with Dapsone was faster in induction partial improvement when compared with UVtreatment (phototherapy) after one (1) month of treatment .

After 6 months of treatment ,complete healing occurred in one patient treated with Dapsone , while we did not notice complete healing but only partial improvement with UVtreatment (phototherapy).

So that treatment with Dapsone was relatively better than UVtreatment (phototherapy).

Nodular G.A :

Two patients were treated with intralesional corticosteroid (Triamcinolone acetonide) and both of them had partial improvement 50%after 6 months of treatment .

Patch G.A :

Two patients , one of them was treated with topical corticosteroid , while the other patient was treated with cryotherapy (liquid nitrogen), and both of them had partial improvement 50%after 6 months of treatment .

This means that there is no difference in the treatment of Patch G.A between cryotherapy with liquid nitrogen and application topical corticosteroid .

٩

المـراجـــع

References

References

1. MillsA,ChettyR.Auricular granulomaannulare. Aconsequen ceoftrauma? Am JDermatopathol.1992;14: 4313.

2. MuhlbauerJE.Granulomaannulare. JAmAcadDermatol. 1980; 3: 217-30.

3.BuechnerSA,WinkelmannRK,BanksPM.IdentificationofT-cell subpopulationsing ranulomaannulare. ArchDermatol.1983;119:125-8.

4. FayyaziA,SchweyerS,EichmeyerB,etal.ExpressionofIFN-gamma, coexpression of TNF-alphaandmatrix metalloproteinasesandapoptosisofT lymphocytes andmacrophagesingranulomaannulare.Arch DermatolRes.2000; 292: 384-90.

5.UmbertP, WinkelmannRK.Histologic,ultrastructural, and istochemical studies ofgranulomaannulare. Arch Dermatol.1977;113:1681-6.

6. HannaWM, Moreno-MerleF,AndrighettiL. Granuloma annulare: anelastic tissuedisease? Casereportand literaturereview. UltrastructPathol.1999;23:33-8.

7. Friedman-BirnbaumR,HaimS,Gideone0,BarzilaiA.Histocompatibility antigensingr anulomaannulare. BrJDermatol.1978;98:425-8. Histocompatibility anti gensingranulomaannulare. BrJDermatol.1978;98:425-8.

8.CronquistSD, Stashower ME, Benson PM. Deep dermalgranu lomaann ularepresentin gasane yelidtumorinachild,withreview ofpediatric eyelidlesions. Pediatr Dermatol.1999;16:377-80.

9. DabskiK,WinkelmannRK. Generalize dgranuloma annulare: clinical and laboratory find ingsin100 patients. Jam Acad Dermatol. 1989; 20: 39-47.

10. PenasPF, Jones-Caballero M,Fraga J, Sanchez-PerezJ, Garcia-DiezA. Perforatinggran ulomaannulare. Lnt JD ermatol.1997;36: 340-8.

11. Barksdale SK, Perniciaro C, Hailing KC, Strickler JG.Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma:clinicopathologic study of thirteen new cases. J Am Acad Dermatol. 1994;31:42-8.

12.Ono H, Yokozeki H,Katayama I, Nishioka K. Granuloma annulare in a patient with malignant lymphoma. Dermatology. 1997;195:46-7.

13. Cohen PR. Granuloma annulare associated with malignancy. Southern Med J. 1997;90:1056-9.

14. Wong WR,Yang U, Kuo TI,Chan HL. Generalizedgranuloma annulare associated with granulomatous mycosis fungoides. Dermatology. 2000;200:54-6.

15. Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. Dermatology.1996; 193:364-8.

16. Ohata C, Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zoster scars. J Dermatol. 2000;27:166-9.

17. O'Moore EJ, Nandawni R, Uthayakumar S, et al. HIV- associated granuloma annulare (HAGA): a report of six cases. Br J Dermatol. 2000;142: 1054-6.

18. Dabski K,Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: histopathology and immunopathology. J Am Acad Dermatol. 1989; 20: 28-39.

19. Dahl MV, Ullman S,Goltz RW. Vasculitis in granulomaannulare: histopathology and direct immunofluorescence. Arch Dermatol. 1977;133:463-7.

20. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. Hum Pathol.1996;27:50-6.

21. Blume-Peytavi U, Zouboulis CC,Jacobi H, et al.Successful outcome of cryosurgery in patients with granuloma annulare. Br J Dermatol. 1994;130:494-7.

22. Muchenberger S, Schopf E, Simon JC. Phototherapy with UV-A-1 for generalized granuloma annulare [letter). Arch Dermatol. 1997;133:1605.

23. Setterfield J, Huilgol SC,Black MM. Generalised granuloma annulare successfully treated with PUVA. Clin Exp Dermatol. 1999;24:458-60.

24. Rouilleault P. C02 laser and granuloma annulare[letter). J Dermatol Surg Oneal. 1988;14:120.

25. Weiss JM, Muchenberger S, Schopf E, Simon JC. Treatment of granuloma annulare by local injections with low-dose recombinant human interferon gamma. JAm Acad Dermatol. 1998; 39:117-19.

26. Ma A, Medenica M. Response of generalized granuloma annulare to high-dose niacinamide. Arch Dermatol. 1983;119:836-9.

27. Ratnavel RC, Norris PG. Perforating granuloma annulare: response to treatment with isotretinoin. JAm Acad Dermatol. 1995; 32:126-7.

28. Simon M Jr, von den Driesch P. Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children. J Am Acad Dermatol. 1994; 31:1064-5.

29. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Sulfone treatment of granuloma annulare. JAm Acad Dermatol. 1985;13:1004-8.

30. Rubel DM, Wood G, Rosen R, Jopp-McKay A.Generalised granuloma annulare successfully treated with pentoxifylline. Australas J Dermatol. 1993;34:103-8.

31. Fiallo P. Cyclosporin for the treatment of granuloma annulare [letter). Br J Dermatol. 1998;138:369-70.

32. Filotico R, Vena GA,Coviello C, Angelini G. Cyclosporin in the treatment of generalized granuloma annulare. JAm Acad Dermatol. 1994;30:487-8.

33. Kossard S, Winkelmann RK. Low-dose chlorambucil inthe treatment of generalized granuloma annulare. Dermatologica. 1979;158:443-50.

34. Asano Y, Saito A, ldezuki T, Igarashi A. Generalized granuloma annulare treated with short-termadministration of etretinate. J Am Acad Dermatol.2006;54:s245-7.

35. Kim YJ, Kang HY, Lee ES, Kim YC.Successful treatment of granuloma annulare with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy.J Dermatol.2006;33:642-3.

36. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Failure of etanercept therapy in disseminated granuloma annulare. Arch Dermatol. 2006;142:1236-7.

37. Wells RS, Smith MA. The natural history of granuloma annulare. Br J Dermatol. 1963;75:199-205.

38. Fox TC Ringed eruption of the fingers. Br J Dermatol1895; 7: 91-2.

39. Radcliffe Crocker H Granuloma annulare. Br J Dermatol1902; 14: 1-9

40. Muhlbauer JE.Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol1980; 3: 217-30,

41. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D, Granuloma annulare. Int J Dermatol1997;36: 326-33.

42. Muhlbauer JE .Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol1980; 3: 217-30.

43. Dahl MV. Speculations on the pathogenesis of granuloma annulare AustralasJDermatol1985; 26: 49-57.

44. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare Int J Derma tal 1997;36: 326-33.

45. Moyer DG.Papular granuloma annulare Arch DermataI1964; 89: 41- 5.

46. Wilsmann TD, Wenzel J, Gerdsen R et al. Granuloma annulare induced byscabies. Acta Derm Venereal 2003; 83: 318.

47. Trujillo-Santos AI, Aguiar-Garcia F, Gonzalez-Hermoso C. Subcutaneous nodulesafter a cat bite. Arch intern Med 2001; 161: 2043-4.

48. Young HS, Coulson IH.Granuloma annulare following waxing-induced folliculitis.Clin Exp Dermatol 2000; 25: 274--{i.

49. Beer WE, Wilson Jones E Granuloma annulare following tuberculin Heaf tests.Trans St. Jahn's Hasp Dermata! Sac 1966; 52: 68- 70

50. Houcke-Bruge C, Delaporte E, Catteau B et al. Granuloma annulaire apres vaccinationpar Ie BCG. Ann Dermatol Vr!neniol 2001; 128: 541-4.

51. Kakurai M, Kiyosawa T, Ohtsuki M, Nakagawa H. Multiple lesions of granulomaannulare following BCG vaccination: case report and review of the literatureInt J Dermatal 2001; 40: 579-81.

52. Wolf F, Grezard P, Berard F et al. Generalized granuloma annulare and hepatitisB vaccination.Eur I Dermatol 1998; 8: 435-6.

53. Criado PR, de Oliveira RR, Vasconcellos C et al. Two case reports of cutaneousadverse reactions following hepatitis B vaccine: lichen planus and granulomaannulare. lEur Acad Dermatol Venereal 2004; 18: 603-6.

54. Ma HI, Zhu WY, Yue XZ. Generalized granuloma annulare associated withchronic hepatitis B virus infection. J Eur Acad Dermatol Venereal 2006; 20: 186-9.

55. Baykal C, Ozkaya-Bayazit E, Kaymaz R. Granuloma annulare possibly triggeredby antitetanus vaccination. J Eur Acad Dermatol Venereal 2002; 16: 516-8.

56. Baskan EB, Tunali S, Kacar SD et al A case of granuloma annulare in a child followingtetanus and diphtheria toxoid vaccination J Eur Acad Dermato! Venereal2005; 19: 639-40.

57. Beer WE, Wayte DM, Morgan GW.Knobbly granuloma annulare (GA) of thefingers of a milkman-a possible relationship to his work.Clin Exp Dermatol1992; 17: 63-4.

58. Borgia F, Cannavo SP, Guaneri F et al. Isomorphic response after saphenectomyin a patient with granuloma annulare.f Am Acad Dermatol 2004; 50 (Supp!. 2):531-3.

59. Winkelmann RK.The granuloma annulare phenotype and tuberculosis. I AmAcad Dermatol 2002; 46: 948-52.

60. Herron MD, Florell SR. Disseminated granuloma annulare accompanying Mycobacteriumtuberculosis lymphadenitis. Int J Dermatol 2004; 43: 961-3.

61. Ward WHo Warts and granuloma annulare, BMI 1956; 2: 1484.

62. Guill MA, Goette DK. Granuloma annulare at sites of healing herpes zoster. ArchDermatol 1978; 114: 1383.

63. Kleber R, Landthaler M, Burg G. Post-zoster granuloma annulare. Hautarzt 1989;40: 110-1

64. Zanolli MD, Powell BL, McCalmont T et al Granuloma annulare and disseminatedherpes zoster. Int I DermatoI1992; 31: 55-7

65. Hayakawa K, Mizukawa Y, Shiohara T, Nagashima M. Granuloma annularearising after herpes zoster. Int I Dermatol1992; 31: 745-6

66. Krahl D, Hartschuh W, Tilgen W. Granuloma annulare perforans in herpes zosterscars. I Am Acad Dermatol 1993; 29: 859-62.

67. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P et al. Cutaneous reactions at sites of herpeszoster scars: an expanded spectrum Br f Derma tal 1998; 138: 161-8.

68. Bygum A. Granuloma annulare after herpes zoster: isotopic response UgeskrLaeger 1998; 20: 4429-30.

69. Ohata C. Shirabe H, Takagi K, Kawatsu T. Granuloma annulare in herpes zosterscars. I Dermatol 2000; 27: 166-9.

70. Chang SE, Bae GY, Moon KC et al. Subcutaneous granuloma annulare followingherpes zoster. Int I Dermatol 2004; 43: 298-9.

71. Serfling U, Penneys NS, Zhu WY et al. Varicella-zoster virus DNA in granulomatousskin lesions following herpes zoster: a study by the polymerase chainreaction, J Cutan Patl1011993; 20: 28-33.

72. Spencer SA, Fenske NA, Espinoza CG et al. Granuloma annulare-like eruptiondue to chronic Epstein-Barr virus infection. Arch Dermatol1988; 124: 250-5.

73. Person JR. Generalized granuloma annulare, mononucleosis and positive rheumatoidfactor.Int J Dermatol 1995; 34: 40-1.

74. Toro JR, Chu P, Ben Yen T-S, LeBoit PE. Granuloma alIDulare and human immunodeficiencyvirus infection Arch Dermatol1999; 135: 1341-6.

75. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. Hum Pathol 2000; 31: 488-97.

76. Granel B, Serratrice I, Rey J et al. Chronic hepatitis C virus infection associatedwith a generalized granuloma annulare. I Am Acad Dermatol2000; 43: 918-9

77. Kluger N, Moguelet P, Chaslin-Ferbus D et al. Generalized interstitial granulomaannulare induced by pegylated interferon-alpha Dermatology 2006; 213: 248-9.

78. Huerter CJ, Bass J, Bergfeld WF, Tubbs RR. Perforating granuloma annulare ina patient with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol1987; 123:1217-20

79. Bakos L, Hampe 5, da Rocha JL et al. Generalized granuloma annulare in apatient with acquired immunodeficiency syndrome. I Am Acad Dermatol1987;17: 844-5.

80. Jones SK, Harman RRM. Atypical granuloma annulare in patients with theacqUired immunodeficiency syndrome. JAm Acad Dermatol1989; 20: 299-300.

81. Cohen PR, Grossman ME, Silvers DN, DeLeo VA. Generalized granuloma annularelocated on sun-exposed areas in a human immunodeficiency virus-seropositiveman with ultraviolet B photosensitivity Arch Dermatol1990; 126: 830-1.

82. McGregor JM, McGibbon DH. Disseminated granuloma annulare as a presentationof acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clin Exp DermatoI1992;17: 60-2.

83. Muitoz-Perez MA, Garcia-Bravo B, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F. Coexistenceof allergic contact dermatitis and granuloma annulare in an HIV-I-infectedpatient: a casual association? Am I Contact Dermatitis 1999; 10: 100-1.

84. Cohen PR Granuloma annulare. A mucocutaneous condition in human immunodeficiencyvirus-infected patients. Arch Dermatol1999;135: 1404-7.

85. O'Moore EJ, Nandawni R, Uthayakumar 5 et al. HIV-associated granulomaannulare (HAGA); a report of six cases. Br J Dermatol 2000; 142: 1054-6.

86. Morris SD, Cerio R, Paige DG. An unusual presentation of diffuse granulomaannulare in an HIV-positive patient-immunohistochemical evidence of predominantCD8 lymphocytes. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 205-8.

87. Calista D, Landi G. Disseminated granuloma annulare in acquired immunodeficiencysyndrome: case report and review of the literature. Cutis 1995; 55:158- 60

88 . Strle F, Preac-Mursic V, Ruzic E et al Isolation of Borrelia burgdorferi from a skinlesion in a patient with granuloma annulare Infection 1991; 19: 351-2

89. Aberer E, Schmidt BL, Breier F et al. Amplification of DNA of Borrelia burgdorferiin urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus etatrophicus. Arch Dermatol1999; 135: 210-2.

90. Halkier-Sorensen L, Kragballe K, Hansen K. Antibodies to the Borrelia burgdorferiflagellum in patients with scleroderma, granuloma annulare and porphyriacutanea tarda. Acta Dern! Venereal 1989; 69: 116-9

91. Smoller BR, Madhusudhan KT, Scott MA, Horn TD Granuloma annulare:another manifestation of Bartonella infection? Am I Dermatopathol 2001; 23:510-3

92. McLelland I, Young 5, Marks JM, Lawrence CM. Seasonally recurrent granulomaannulare of the elbows. Clin Exp Dermatol1991; 16: 129- 30

93. Uenotsuchi T, Imayama 5, Furue M. Seasonally recurrent granuloma annulareon sun-exposed areas Br I Dermatol1999; 141: 367.

94. Leppard B, Black MM. Disseminated granuloma annulare.A variant in whichthe lesions involve the sun-exposed areas. Trans St John's Hasp Dermatol Soc 1972;58: 186-90.

95. Duncan WC, Smith JD, Knox JM.Generalized perforating granuloma annulare.Arch Dermatol 1973; 108: 570-2

96. Izumi AK. Generalized perforating granuloma annulare Arch Dermatol 1973;108: 708-9.

97. Derancourt C, Sensor M, Atallah Let al. Granuloma annulaire des zones photoexposeeschez deux malades ayant en une greff hepatique. Ann Dermatol Venereal2000; 127: 723- 7

98. Dorval J-C, Leroy J-p, Masse R. Granulomes annulaires dissemines apres PUV Atherapie. Ann Dermatol Vr!nereoI1979; 106: 79-80.

99. AI-Hoqail IA, AI-Ghamdi AM, Martinka M, Crawford RI Actinic granuloma isa unique and distinct entity A comparative study with granuloma annulare. AmJ Dermatopathol 2002; 24: 209-12.

100. Ackerman AB. Vasculitis: the true and near-true Am J Dermatopathol 2002; 24:521-2

101. Al-Hoqail IA, Martinka M, Crawford RI Vasculitis: the true and near-true:authors' reply. Am J Dermatopathol 2002; 24: 522-3.

102. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH Jr. Annular elastolytic giant cell granuloma.A clinicopathologic study of five cases and a review of similar entities. J Am AcadDermatol 1979; 1: 413-21

103. Ragaz A, Ackerman AB. Is actinic granuloma a specific condition? Am J Dermatopathol1979;1: 43-50.

104 . Wilson Jones E. Actinic granuloma.Am] Dermatopathol1980; 2: 89-90.

105. Weedon D Actinic granuloma: the controversy continues. Am] Dermatopathol1980; 2: 90-1.

106. Revenga F, Rovira I, Pimentel J, Alejo M. Annular elastolytic giant cell granuloma--actinic granuloma. Clin Exp Dermatol1996; 21: 51-3

107. O'Brien JP, Regan W. Actinically degenerate elastic tissue is the likely antigenicbasis of actinic granuloma of the skin and of temporal arteritis. J Am Acad Dermato11999;40: 214-22.

108. Gradwell E, Evans S. Perforating granuloma annulare complicating tattoos. B,' JDermatol1998; 138: 360-1.

109. Bed low AJ, Wong E, Cook MG, Marsden RA. Perforating collagenosis due to reddye in a tattoo. Br J Dermatol1998; 139: 926-7.

110. Abraham Z, Feuerman Ej, Schafer I, Feinmesser M. Disseminated granulomaannulare following erythema multiforme minor. Australas J Dermatol 2000; 41:238-41.

111. Lim AC, Hart K, Murrell D. A granuloma annulare-like eruption associated withthe use of amlodipine. Australas J Dermatol 2002; 43: 24-7.

112. Dahl MV, Ullman S, Goltz RW Vasculitis in granuloma annulare: histopathologyand direct immunofluorescence Arch Dermatol1977; 113: 463-7.

113. Umbert P, Winkelmarm RK. Granuloma annulare: direct immunofluorescencestudy. Br J Dermato l1976; 95: 487-92.

114. Bergman R, Pam Z, Lichtig C et al Localized granuloma annulare.Histopathologicaland direct immunofluorescence study of early lesions, and the adjacentnormal-looking skin of actively spreading lesions. Am J DermatopalhoI1993; 15:544-8.

115. Cherney KJ, Lindroos WE, Goltz RW et al Leukocyte function in granulomaannulare Br J Dermalol1979; 101: 23--31.

116. Buechner SA, Winkelmann RK, Banks PM. Identification of T-cell sub-populationsin granuloma annulare. Arch Dermatol1983; 119: 125-8.

117. Modlin RL, Vaccaro SA, Gottlieb Bet al Granuloma annulare. Identification ofcells in the cutaneous infiltrate by immunoperoxidase techniques. Arch PalholLab Med 1984; 108: 379-82

118. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B el al. Expression of IFN gamma, coexpressionof TNF alpha and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytesand macrophages in granuloma annulare. Arch Dennatol Res 2000; 292:384-90.

119. Friedman-Birnbaum R, Haim S, Gideone 0, Barzilai A. Histocompatibility antigensin granuloma annulare. Comparative study of the generalized and localizedtypes. Br J Dermatol1978; 98: 425-8.

120. Weedon D. Skin Pathology, 2nd edn. London: Churchill Livingstone, 2002:200-2.

121. Elder 0, Elenitsas R, Jaworsky C, Johson B Jr, eds. Lever's Histopathology of theSkin Bth edn. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 328-30.

122. Umbert P, Winkelmann RK. HistologiC, ultrastructural and histochemical studiesof granuloma annulare Arch Dermatol1977; 113: 1681-6.

123. Friedman-Birnbaum R, Weltfriend S, Munichor M, Lichtig C.A comparativehistopathologic study of generalized and localized granuloma annulare. Am JDermatopathol1989; 11: 144-8.

124. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: histopathologyand immunopathology.Systematic review of 100 cases and comparison withlocalized granuloma annulare. JAm Acad Dermatol1989; 20: 28-39.

125. Buechner SA, Winkelmann RK, Banks PM. Identification of T-cell subpopulationsin granuloma annulare. Arch Dermatol1983; 119: 125-8.

126. Kallioinen M, Sandberg M, Kinnunen T, Oikarinen A. Collagen synthesis ingranuloma annulare. J Invest Dermatol1992; 98: 463-8.

127. Mempel M, Musette P, Flageul B et al. T-cell receptor repertoire and cytokinepattern in granuloma annulare: defining a particular type of cutaneous granulomatousinflammation. J Invest Dermatol 2002; 118: 957-66.

128. Huerter q , Bass J, Bergfeld WF, Tubbs RR. Perforating granuloma annulare ina patient with acquired immunodeficiency syndrome. Immunohistologic evaluationof the cellular infiltrate. Arch Dermatol19B7; 123: 1217-20.

129. Morris SO, Cerio R, Paige DG.An unusual presentation of diffuse granulomaannulare in an HIV-positive patient-immunohistochemical evidence of predominantCOB lymphocytes. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 205-8.

130. Friedman-Birnbaum R, Weltfriend S, Kerner H, Lichtig C. Elastic tissue changesin generalized granuloma annulare. Am J Dermatopathol1989; 11: 429-33.

131. Hanna WM, Moreno-Merlo F, Andrighetti L Granuloma annulare: an elastictissue disease? Case report and literature review. Ultrastruet Pathol 1999; 23:33-8.

132. Vaalamo M, Kariniemi A-L, Shapiro SO, Saarialho-Kere U. Enhanced expressionof human metalloelastase (MMP-12) in cutaneous granulomas and macrophagemigration. J Invest Dermatol1999; 112: 499-505.

133. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B et al. Expression of IFNy, coexpression ofTNFo; and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophagesin granuloma annulare Areh Dermatol Res 2000; 292: 384- 90.

134. Silverman RA, Rabinowitz AD. Eosinophils in the cellular infiltrate of granulomaannulare. J Cutan Patho11985; 12: 13-17.

135. Romero LS, Kantor GR. Eosinophils are not a clue to the pathogenesis of granulomaannulare. Am J Dennatopathol1998; 20: 29-34.

136. Dahl MV, Ullman S, Goltz RW. Vasculitis in granuloma annulare: histopathologyand direct immunofluorescence. Arch Dermatol1977; 113: 463-7.

137. Groisman GM, Schafer I, Amar M, Sabo E. Expression of the histiocytic markerPG-M1 in granuloma annulare and rheumatoid nodules of the skin. J CutanPathol 2002; 29: 590-5.

138. Heenan PJ, Quirk q, Papadimitriou JM.Epithelioid sarcoma.A diagnosticproblem. Am J Dermatopathol1986; 8: 95-104.

139. Trotter MJ, Crawford RI, O'Connell JX, Tron VA. Mitotic granuloma annulare: aclinicopathologic study of 20 cases. J Cutan Patho/1996; 23: 537-45.

140. Lopez-Rios F, Rodriguez-Peralto JL, Castano E, Gil R. Epithelioid sarcomamasquerading as perforating granuloma annulare. Histopathology 1997; 31:102-3.

141. Shmookler BM, Gunther SF. Superficial epithelioid sarcoma: a clinical andhistologic simulant of benign cutaneous disease. JAm Acad Dermatol1986; 14:893-8.

142. Pefias PF, Jones-Caballero M, Frage J et al. Perforating granuloma annulare. IntJ Dermatoll997; 36: 340-8.

143. Patterson JW.Rheumatoid nodule and subcutaneous granuloma annulare.Acomparative histologic study. Am J DermatopatilOl1988; 10: 1-8

144. Chen K-R, Tanaka M, Miyakawa S. Granulomatous mycosis fungoides withsmall intestinal involvement and a fatal outcome.Br J Dermatal 1998; 138:522-5.

145. Fischer M, Wohlrab L Audring TH et al. Granulomatous mycosis fungoides.Report of two cases and review of the literature J Eur Acad Dermatol Venereol2000; 14: 196-202.

146. Su LD, Kim YH, LeBoit PE et al. Interstitial mycosis fungoides, a variant ofmycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphoea.J Cutan Pathol 2002; 29: 135-4l.

147. Eisman S, O'Toole EA, Jones A, Whittaker SJ. Granulomatous mycosis fungoidespresenting as an acquired ichthyosis. Clin Exp Dermato/2003; 28: 174-6.

148. Chu P, Connolly MK, LeBoit PE. The histopathologic spectrum of palisadedneutrophilic and granulomatous dermatitis in patients with collagen vasculardisease Arch Derma tal 1994; 130: 1278-83.

149. Long D, Thiboutot DM, Majeski IT et al. Interstitial granulomatous dermatitiswith arthritis JAm Acad DermatoI1996; 34: 957-6l.

150. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J et al. Interstitial granulomatousdermatitis with arthritis. In: Ackerman AB, ed. Histologic Diagnosis of InflammatorySkin Diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis. Baltimore:Williams & Wilkins, 1997: 459-62.

151. Aloi P, Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis withplaques Am I DermatopathoI1999; 21: 320-3

152 . Verneuil L, Dompmartin A, Comoz F et al. Interstitial granulomatous dermatitiswith cutaneous cords and arthritis: a disorder associated with autoantibodies.JAm Acad Dermatol 2001; 45: 286-9l.

153. Sangueza OP, Caudell MD, Mengesha YM et al. Palisaded neutrophilic granulomatousdermatitis in rheumatoid arthritis. JAm Acad Dermatol2002; 47: 251-7

154. Kroesen S, Itin PH, Hasler P. Arthritis and interstitial granulomatous dermatitis(Ackerman syndrome) with pulmonary silicosis Semin Arthritis Rheum 2003; 32:334-40

155. Magro CM, Crowson AN, Schapiro BL. The interstitial granulomatous drugreaction: a distinctive clinical and pathological entity I Cutan Pa/hol 1998; 25:72- 8.

156. Perrin C, Lacour J-p, Castanet J, Michiels J-F.Interstitial granulomatous drugreaction with a histological pattern of interstitial granulomatous dermatitis AmJ Derma/opathol 2001; 23: 295- 8.

157. Muhlbauer JE.Granuloma annulare. JAm Acad Dermatol1980; 3: 217-30.

158. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare. Int J Dermatol1997;36: 326-33.

159. Wells RS, Smith MA.The natural history of granuloma annulare.Br J Dermatol 1963; 75: 199-205.

160. Rubin M, Lynch FW. Subcutaneous granuloma annulare. Comment on familial granuloma annulare. Arch Dermatol 1966; 93: 416-20.

161. Arner Sf Aspergren N. Familial granuloma annulare.Acta Denn Venereol (Stockh) 1968; 48: 253--4.

162. Goolamali SK, Stevenson CJ. Granuloma annulare in identical twins. Br J Dermato11972; 86: 636-7.

163. Friedman SI, Winkelmann RK Familial granuloma annulare.Report of two cases and review of the literature. JAm Acad Dermatol1987; 16: 600-5.

164. Abrusci V, Weiss E, Planus G. Familial generalized perforating granuloma annulare. Inl J Dermatol1988; 27: 126-7.

165. Suite M, Jankey N. Familial granuloma annulare. Int J DermatoI1992; 31: 818.

166. Brey NV, Malone J, Callen JP. Acute-onset, painful acral granuloma annulare.Arch Dermalol2006; 142: 49-54

167. Stankler L, Leslie G. Generalized granuloma annulare: a report of a case and review of the literature Arch Dermatol1967; 95: 509-13.

168. Dicken CH, Carrington SG, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare.Arch Dermalol1969; 99: 556--<i3

169. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. J Am Acad Dermatoll989; 20: 39-47.

170. Bakos L, Hampe S, daRocha JL el al. Generalized granuloma annulare in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermalol 1987; 17: 844-5.

171. Toro JR, Chu P, Ben Yen T-S, LeBoit PE Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection Arch Dermaloll999; 135: 1341-6

172. Cohen PR. Granuloma annulare.A mucocutaneous condition in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Dermatol1999; 135: 1404- 7

173. O'Moore EJ, Nandawni R, Uthayakumar S et al. HIV-associated granuloma annulare (HAGA): a report of six cases. Br J Dermatol 2000; 142: 1054--<i.

174. Morris SO, Cerio R, Paige DG.An unusual presentation of diffuse granuloma annulare in an HIV-positive patient-immunohistochemical evidence of predominant CD8 lymphocytes. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 205-8.

175. Huilgol SC, Liddell K, Black MM Generalized granuloma annulare sparing vaccination sites.Clin Exp Dermatol 1995; 20: 51-3.

176. Owens OW, Freeman RG.Perforating granuloma annulare. Arch Dermalol 1971;103:64-7

177. Delaney TI, Gold SC, Leppard B Disseminated perforating granuloma annulare.Br J Dermatoll973; 89: 523--<i.

178. Izumi AK.Generalized perforating granuloma annulare. Arch Dermatal 1973; 108: 708-9

179. Samlaska CP, Sandberg GO, Maggio KL, Sakas EL. Generalized perforating granuloma annulare. J Am Acad Dermalol1992; 27: 319-22.

180. Peii.as PF, Jones-Caballero M, Fraga J et al. Perforating granuloma annulare. Int J Dermatol1997; 36: 340-8

181. Choi JC, Bae JY, Cho Set al Generalized perforating granuloma annulare in an infant Pediatr Dermatol 2003; 20: 131-3.

182. Simons FER, Schaller JG Benign rheumatoid nodules. Pediatrics 1975; 56: 29-33

183. Burrington JD 'Pseudorheumatoid' nodules in children: report of 10 cases. Pediatrics 1970; 45: 473-8

184. Barzilai A, Huszar M, Shpiro 0 el al. Pseudorheumatoid nodules in adults: a juxta-articular form of nodular granuloma annulare Am J Dermatopathol 2005; 27: 1-5.

185. McDermott MB, Lind AC, Marley EF, Dehner LP. Deep granuloma annulare (pseudorheumatoid nodule) in children: clinicopathologic study of 35 cases. Pediatr Dev Palho11998; 1: 300-8.

186. Salomon RI, Gardepe SF, Woodley DT. Deep granuloma annulare in adults.Int J Dermatol1986; 25: 109-12

187. Minifee PK, Buchino]J. Subcutaneous palisading granulomas (benign rheumatoid nodules) in children. J Pediatr Surg 1986; 21: 1078-80.

188. Hutchinson ACS, Hurray DH, Smith MT, Shannon AB. Subcutaneous granuloma annulare of the scalp: a case report and case review. Cutis 2005; 76: 377-82.

189. Feiner El, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. Pediatrics 1997; 100: 965-7.

190. Grogg KL, Nascimento AG Subcutaneous granuloma annulare in childhood: clinicopathologic features in 34 cases. Pediatrics 2001; 107: E42 p.580 (Abstr.).

191. Dutton J], Escaravage GK Jr. Periocular subperiosteal deep granuloma annulare in a child. Ophthalmol Plasl Reconslr Surg 2006; 22: 141-3

192. Takeyama I, Sanada T, Watanabe M et al. Subcutaneous granuloma annulare in a child's palm: a case report J Hand Surg Am 2006; 31: 103--{i

193. Mur EC, Fernandez CM, Hermosa JMH.Bilateral and subcutaneous palmar nodules in a 2-year-old child suggesting deep granuloma annulare. J Eur Acad Dermatol Venereal 2005; 19: 100- 3

194. Sidwell RU, Green JSA, Agnew K et al. Subcutaneous granuloma annulare of the penis in 2 adolescents J Pedialr Surg 2005; 40: 1329-31.

195. De Aloe G, Risulo M, Sbano P et al. Congenital subcutaneous granuloma annulare Pediatr Dermatol 2005; 22: 234--6.

196. Kransdorf MI, Murphey MD, Temple HI Subcutaneous granuloma annulare: radiologic appearance. Skeletal Radiol1998; 27: 266-70.

197. Chung S, Frush DP, Prose NS el al. Subcutaneous granuloma annulare: MR imaging features in six children and literature review. Radiology 1999; 210: 845-9.

198. Shehan JM, El-Azhary RA. Magnetic resonance imaging features of subcutaneous granuloma annulare. Pediatr Dermatol 2005; 22: 377-8.

199. Lucky AW, Prose NS, Bove K et al. Papular umbilicated granuloma annulare.A report of four pediatric cases.Arch DermatoI1992; 128: 1375--8.

200. Vargas-Diez E, Feal-Cortizas C, Fraga J et al. Follicular pustulous granulomaannulare Br J Dermatol1998; 138: 1075-8.

201. Garno Villegas R, $opena Barona J, Guerra Tapia A et al. Pustular generalized perforating granuloma annulare. Br J Dermatol 2003; 149: 866-8.

202. McDow RA, Fields JP.Linear granuloma annulare of the finger.Cutis 1987; 39: 43-4.

203. Harpster EF, Mauro T, Barr RJ.Linear granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1989; 21: 1138-41.

204. Mutasim OF, Bridges AG. Patch granuloma annulare: clinicopathologic study of 6 patients. J Am Acad Dermalol 2000; 42: 417-21.

205. Weedon D. Skin Pathology, 2nd edn. London: Churchill Livingstone, 2002: 200.

206. Narouz N, Allan PS, Wade AH. Penile granuloma annulare.Sex Tral1sm Infect 1999; 75: 186-7

207. Kossard S, Collins AG, Wegman A, Hughes MR. Necrobiotic granulomas localized to the penis: a possible variant of subcutaneous granuloma annulare. J Culan Palholl990; 17: 101-4

208. Hillman RI, Waldron S, Walker MM, Harris JR. Granuloma annulare of the penis.Genitol/rin Med 1992; 68: 47-9.

209. Laird SM. Granuloma annulare of the penis Genitourin Med 1992; 68: 277.

210. Lucas F, Viraebn R. Granulome palissadique du penis: une variante de granulome annulaire profond. Ann Dermatol venereol 2002; 129: 1046-8.

211. Hsu S, Lehner AC, Chang JR. Granuloma annul are localized to the palms. Jam Acad Dermaloll999; 41: 287-8

212. Mc Farland JP, Kauh YC, Luscombe HA Periorbital granuloma annulare. Arch Dermalol 1982; 118: 190- 1.

213. Bucji ER, Daicker B, Huber P, Bucker SA. Granuloma annulare des Augenlides.Klin Monlabl Augenheikd 1995; 207: 91-4.

214. Moegelin A, Thalmann U, Haas N Subcutaneous granuloma annulare of the eyelid A case report. Int J Oral Maxillofac Surg 1995; 24: 236-8.

215. Sandwich JT, David LS. Granuloma annulare of the eyelid: a case report and review of the literature. Pedialr Dermatol1999; 16: 373--<i.

216. Cronquist SO, Stashower ME, Benson PM. Deep dermal granuloma annulare presenting as an eyelid tumor in a child, with review of pediatric eyelid lesions.Pediatr Dermalol 1999; 16: 377--80

217. Ramaesh K, Bhagat S, Wharton SB, Singh J. Orbital nodular granuloma annulare in a juvenile diabetic. Eye 2002; 16: 670-3.

218. Toro JR, Chu P, Ben Yen T-S, LeBoit PE Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection. Arch Dermatol1999; 135: 1341--<i

219. Dabski K, Winkelmann RK. Destructive granuloma annulare of the skin andunderlying tissues-report of two cases. Clin Exp Dermatol1991; 16: 218-21.

220. Bancroft LW, Perniciaro C, BerquistTH. Granuloma annulare: radiographic demonstration of progressive mutilating arthropathy with vanishing bones. Skelelal Radio11998; 27: 211-4.

221. Ozkan S, Fetil E, Izler F el al. Anetoderma secondary to generalized granuloma annulare. JAm Acad Dennalol 2000; 42: 335-8.

222. Adams BB, Mutasim OF. Colocalization of granuloma annulare and mid-dermal elastolysis JAm Acad Dermalol 2003; 48: S25-7.

223. Yen A, Tschen I, Raimer SS. Mid-dermal elastolysis in an adolescent subsequent to lesions resembling granuloma annulare. JAm Acad Dermatol1997; 37: 870-2.

224. Sudy E, Urbina F, Espinosa X. Open comedones overlying granuloma annulare in a photoexposed area. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22: 273-4

225. Levin NA, PattersonJW, Yao LL, Wilson BB.Resolution of patch-type granuloma annulare lesions after biopsy. JAm Acad Dermatol 2002; 46: 426-9.

226. Shakhnes IE.Lechenic kol'tsevidnoi granulemy methodom skarifikatsii. Vestrz Dermatol Venerol1977; 4: 78-9

227. Robinson HM Sr. Treatment for granuloma annulare. Arch Dermatol 1953; 67: 320.

228. Wilkin JK, DuComb D, Castrow FF. Scarification treatment of granuloma annulare.Arch Dermatol1982; 118: 68-9

229. Tsai J, Chen GS, Lan LH, Lan CCE. Cutaneous tuberculid clinically resembling generalized granuloma annulare. Clin Exp Dermatol 2007; 32: 450-1.

230. Jones Wu S, Nguyen EQ, Nielsen TA, Pellegrini EA. Nodular tertiary syphilis mimicking granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 378- 80

231. Wu H, Barusevicius A, Lessin SR. Granuloma annulare with a mycosis fungoideslike distribution and palisaded granuloma of CD68-positive histiocytes. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 39-44.

232. Kapembwa MS, Goolamali SK, Price A, Boyle S. Granuloma annulare masquerading as molluscum contagiosum-like eruption in an HIV-positive African woman. JAm Acad Dermatol 2003; 49 (Supp!. 2): S184--6.

233. Samlaska CP, Sandberg GD, Maggio KL, Sakas EL. Generalized perforating granuloma annulare. J Am Acad Dermatol1992; 27: 319-22.

234. Pei\as PF, Jones-Caballero M, Fraga J et al. Perforating granuloma annulare. Int J Dermatol1997; 36: 340-8.

235. Barr KL, Lowe L, Su LD. Mycobacterium marinum infection simulating interstitial granuloma annulare: a report of two cases. Am J Dermatopathol 2003; 25: 148- 51.

236. Jouary T, Beylot-Barry M, Vergier B et al. Mycosis fungoides mimicking granulomaannulare. Br J Dermatol 2002; 146: 1102-4

238. Muhlbauer JE.Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol1980; 3: 217-30.

239. Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D Granuloma annulare. Int J DemLatol1997; 36: 326-33.

240. Veraldi S, Bencini PL, Drudi E, Caputo R. Laboratory abnormalities in granuloma annulare: a case-control study. Br J DermatoI1997; 136: 652-3.

241. Romaine R, Rudner EJ, Altman J. Papular granuloma annulare and diabetes mellitus.Report of cases. Arch DermatoI1968; 98: 152-4.

242. Haim S, Friedman-Birnbaum R, Shafrir A. Generalized granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases. Br J Dermatol 1970; 83: 302-5.

243. Haim S, Friedman-Birnbaum R, Haim N et al. Carbohydrate intolerance in patients with granuloma annulare. Study of fifty-two cases Br J Dermatol1973; 88: 447-Sl.

244. Muhlemann MF, Williams ORR Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus BT J Dermatol1984; 111: 325- 9

245. Choudry K, Charles-Holmes R Are patients with localized nodular granuloma annulare more likely to have diabetes mellitus? Clin fxp Dennatol 2000; 25: 451- 3.

246. Nebesio CL, Lewis C, Chuang I-Y. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. Br J Dermatol 2002; 146: 122-4.

247. Gannon TF, Lynch PJ. Absence of carbohydrate intolerance in granuloma annulare.I Am Acad Dermatal1994; 30: 662-3.

248. Studer EM, Calza A-M, Saurat J-H Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. Dermatologtj 1996; 193: 364-8.

249. Kakourou I, Psychou F, Voutetakis A et al. Low serum insulin values in children with multiple lesions of granuloma annulare: a prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereal 2005; 19: 30-4.

250. Cox NH. Diabetes and the skin: an update for dermatologists. Expert Rev Dermatal 2007; 2: 305-16.

251. Thomas DJB, Rademaker M, Munro DO ef al. Visceral and skin granuloma annulare, diabetes, and polyendocrine disease.BMI 1986; 293: 977-8.

252. Goldin 0 , Rook A, Gairdner D. Granuloma annulare in Mauriac's syndrome. Br I Dermatol197S; 93 (SuppL 11): 3l.

253. Gross PR, Shelley WB The association of generalized granuloma annulare with antithyroid antibodies. Acta Derm Venereal (Stockh) 1971; 51: 59-62

254. Willemsen MJ, de Coninck AL, Jonckheer MH, Roseeuw 01. Autoimmune thyroiditis and generalized granuloma annulare: remission of the skin lesions after thyroxine therapy. Dermatologica 1987; 17S: 239-43

255. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratoryfindings in 100 patients I Am Acad Dermatol1989; 20: 39-47

256. Magro CM, Crowson AN, Regauer S. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease Hum Pafho11996; 27: 50-6.

257. Vazquez-Lopez F, Gonzalez-Lopez MA, Raya-Aguado C, Perez-Oliva N Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report. J Am Acad Dermafol 2000; 43: 943-5.

258. Kappeler 0, Troendle A, Mueller B Localized granuloma annulare associated with autoimmune thyroid disease in a patient with a positive family history for autoimmune polyglandular syndrome type II. Eur I f ndocrinol 2001; 145: 101-2.

259. Vasquez-Lopez F, Pereiro M Jr, Manjon Haces JA et al. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: a case-<:ontrol study. JAm Acad Dermatol 2003; 48: 517-20.

260. Tursen U, Pata C, Kaya TI et al. Generalized granuloma annulare associated with Plummer's disease. J fur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 419- 20.

261. Oz 0 , Tursen U, Yildirim 0 ef al Uveitis associated with granuloma annulare. fur I Ophthalmal 2003; 13: 93-5.

262. Van Kooij B, Canninga van Dijk M, de Boer J et al. Is granuloma annulare related to intermediate uveitis with retinal vasculitis? Br J Ophthalmol 2003; 87: 763-6.

263. Li A, Hogan OJ, Sanusi DI, Smoller BR. Granuloma annulare and malignant neoplasms. Am J Dermatopatlwl 2003; 25: 113-6.

264. Fukai K, Ishii M, Kobayashi H et al. Generalized granuloma annulare in a patient with temporal arteritis-are these conditions associated? Clin Exp Dermatal1990; IS: 70-2

265. Ben-Amitai 0, Hodak E, Lapidoth M, David M. Coexisting morphoea and granuloma annulare-are the conditions related? Clin Exp Dermatol1999; 24: 86-9.

266. Feldman FF. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica in the same patient Arch Dermatol1968: 98: 677-8.

267. Schwartz ME Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. Simultaneous occurrence in a patient Arch Dermatol1982; 118: 192-3

268. Burton JL.Granuloma annulare, rheumatoid nodules and necrobiosis lipoidica.BI' J Dermatol1977; 77 (SuppL 15): 52-4.

269. Berkson MH, Bondi EE, Margolis OJ. Ulcerated necrobiosis lipoidica diabeticorum in a patient with a history of generalized granuloma annulare.Cutis 1994; 53: 85-6.

270. Umbert P, Winkelmann RK. Granuloma annulare and sarcoidosis.Br I Dermatol 1977; 97: 481-6.

271. Harrison P, Shuster S. Granuloma annulare and sarcoidosis. Br I Dermatol1979; 100: 231.

272. Kato H, Yoshihiko F, Kitajima Y et al.A case of granuloma annulare and sarcoidosis.I Dermatol1985; 12: 63- 9.

273. Ehrich EW, McGuire JL, Kim YH. Association of granuloma annulare with sarcoidosis.Arch Dermatol1992; 128: 855-6.

274. Sparrow G, Abell E. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica treated by jet injector.Br J Dermatol1975; 93: 85--9.

275. Blume-Peytavi U, Zouboulis Ch C, Jacobi H et al. Successful outcome of cryosurgery in patients with granuloma annulare. Br J Dermatol1994; 130: 494-7.

276. Weiss JM, Muchenberger S, Schopf E, Simon Je.Treatment of granuloma annulare by local injections with low-dose recombinant human interferon gamma.JAm Acad Dermatol1998; 39: 117-9

277. Kim YJ, Kang HY, Lee ES, Kim YC Successful treatment of granuloma annulare with topical5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. J Dermatol 2006; 33: 642-3.

278. Sniezek PI, De Bloom JR 2nd, Arpey CJ Treatment of granuloma annulare with the 585 nm pulsed dye laser. Dermatol Surg 2005; 31: 1370- 3.

279. Giessel M, Graves K, Kalivas J Treatment of disseminated granuloma annulare with potassium iodide. Arch Dermatol1979; 115: 639-40.

280. Caserio RJ, Eaglstein WH, Allen CM. Treatment of granuloma annulare with potassium iodide. JAm Acad Dermatol1984; 10: 294-5.

281. Smith JB, Hansen CD, Zone JJ. Potassium iodide in the treatment of disseminated granuloma annulare. JAm Acad Dermatol1994; 30: 791-2.

282. Hindson TC, Spiro JG, Cochrane H. PUV A therapy of diffuse granuloma annulare Clin Exp Dermatol1988; 13: 2&-7.

283. Kerker BJ, Huang CP, Morison WL. Photochemotherapy of generalized granuloma alIDulare. Arch Dermatol1990; 126: 359-61

284. Langrock A, Weyers W, Schill WB.Balneophotochemotherapie bei disseminiertem Granuloma anulare.Hautarzt 1998; 49: 303- 6.

285. Setterfield I, Huilgol SC, Black MM. Generalized granuloma annulare successfully treated with PUV A. Clin Exp Dermatol1999; 24: 458-60

286. Szegedi A, Begany A, Hunyadi J. Successful treatment of generalized granuloma annulare with polythene sheet bath PUV A. Acta Denn Venereol (Stockh) 1999; 79: 84-5.

287. Salomon N, Walchner M, Messer G et al. Bade-PUVA-Therapie bei Granuloma anulare.Hautarzt 1999; 50: 275-9.

288. Schmutz JL.PUV A therapy of granuloma annulare. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 451-3

289. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf FR, Zollner TM et al Cream psoralen plusultraviolet A therapy for granuloma annulare. Br J Dermatol 2001; 144: 996-9.

290. Batchelor R, Clark S. Clearance of generalized papular umbilicated granuloma annulare in a child with bath PUVA therapy. Pediatr Dermatol 2006; 23: 72-4.

291. Inui 5, Nishida Y, Itami S, Katayama 1.Disseminated granuloma aru1Ulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 533-4

292. Muchenberger 5, Schopf E, Simon Je. Phototherapy with UV -A-1 for generalized granuloma annulare. Arch Dennatol1997; 133: 1605.

293. Schnopp C, Tsaneva 5, Mempel M et al. UV Al phototherapy for disseminated granuloma annulare Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21: 68-71

294. Botella-Estrada R, Guillen C, Sanmartin 0, Aliaga A. Disseminated granuloma annulare: resolution with etretinate therapy. Arch Dermntol1992; 26: 777-8

295. Harth W, Richard G. Retinoide in der Therapie des Granuloma anulare disseminatum. Hautarzt 1993; 44: 693-8

296. Asano Y, Saito A, Idezuki T, Igarashi A. Generalized granuloma annulare treated with short-term administration of etretinate. J Am Acad Dermatol 2006; 54: S245- 7.

297. Schleicher SM, Milstein HJ. Resolution of disseminated granuloma annulare following isotretinoin therapy.Cutis 1985; 36: 147-8.

298. Schleicher SM, Milstein HJ, Lim SJM, Stanton CD.Resolution of disseminated granuloma annulare with isotretinoin. Int J Dermatol1992; 31: 371-2.

299. Tang WY, Chong LY, Lo KK Resolution of generalized granuloma annulare with isotretinoin therapy. Int J Dermatol1996; 35: 455-6.

300. Adams DC, Hogan DJ. Improvement of chronic generalized granuloma annulare with isotretinoin. Arch Dermatol 2002; 138: 1518-9.

301. Looney M, Smith KM. Isotretinoin in the treatment of granuloma annulare. Ann Pharmacother 2004; 38: 494-7.

302. Pasmatzi E, Georgiou S, Monastirli A, Tsambaos D. Temporary remission of disseminated granuloma annulare under oral isotretinoin therapy. Int J Dermatol 2005; 44: 169-71.

303. Young HS, Coulson IH. Granuloma annulare following waxing induced folliculitis. Clin Exp Dermatol20oo; 25: 274-6.

304. Ratnavel RC, Norris PG. Perforating granuloma annulare: response to treatment with isotretinoin. JAm Acad DermatoI1995; 32: 126- 7.

305. Filotico R, Vena GA, Coviello C, Angelini G. Cyclosporine in the treatment of generalized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol1994; 30: 487-8.

306. Ho Vc. Cyclosporine in the treatment of generalized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol1995; 32: 298.

307. Fiallo P. Cyclosporin for the treatment of granuloma annulare.Br J Dermatol1998; 138: 369- 70.

308. Spadino 5, Altomare A, Cainelli C et al. Disseminated granuloma annulare: efficacyof cyclosporine therapy. Int J lmrrllmopathol Pharmacol2006; 19: 433-8.

309. Kossard 5, Winkelmann RK. Response of generalized granuloma annulare to alkylating agents.Arch Dermatol1978; 114: 21&-20.

310. Kossard 5, Winkelmann RK. Low-dose chlorambucil in the treatment of generalized granuloma annulare. Dermatologica 1979; 158: 443-50.

311. Rudolph RI. Disseminated granuloma annulare treated with low-dose chlorambucil. Arch Dermatol1979; 115: 1212-3

312. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. J Am Acad Dermatol1989; 20: 39-47.

313. Winkelmann RK, Stevens Je.Successful treatment response of granuloma annulare and carpal tunnel syndrome to chlorambucil Mayo Clin Proc 1994; 69: 1163- 5.

314. Saied N, Schwartz RA, Estes SA. Treatment of generalized granuloma annulare with dapsone. Arch Dermatol1980; 116: 1345-6.

315. Mandel EH.Disseminated granuloma annulare. Report of a case treated with chloroquine phosphate (Aralen). Arch Dermatol1959; 79: 352-3.

316. Stritzler C. Generalized granuloma annulare (apparently responding well to chloroquine therapy). Arch Dermatol1961; 83: 1033-4.

317. Carlin MC, Ratz JL.A case of generalized granuloma annulare responding to hydroxychloroquine. Cleve Clin J Med 1987; 54: 229-32.

318. Ma A, Medenica M. Response of generalized granuloma annulare to high-dose niacinamide. Arch Dermatol1983; 119: 83&-9 .

319. Rubel DM, Wood G, Rosen R, Jopp-McKay A. Generalized granuloma annulare successfully treated with pentoxifylline. Australas J DermatoI 1993; 34: 103-8.

320. Yamada H, Ide A, Sugiura M et al. Treatment of granuloma annulare with tranilast.J Dermatol1995; 22: 354-6.

321. Schulze DA, Petzoldt D. Granuloma anulare disseminatum---erfolgreiche Therapie mit Fumarsaureester. Hautarzt 2001; 52: 228-30.

322. Eberlein-Konig B, Mempel M, Stahlecker J et al. Disseminated granuloma annulare- treatment with fumaric acid esters. Dermatology 2005; 210: 223-6.

323. Breuer K, Gutzmer R, Volker B et al. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters . Br J Dermatol 2005; 152: 1290-5.

324. Mensing H. Clofazimine-therapeutische Alternative bei Necrobiosis lipoidica und Granuloma anulare Hautarzt 1989; 40: 99-103.

325. Burg G Disseminated granuloma annuLare: therapy with vitamin E topicall Dermatology 1992; 184: 308-9.

326. Smith KJ, Norwood C, Skelton H. Treatment of disseminated granuloma annulare with a 5-lipoxygenase inhibitor and vitamin E. Br J Dermatol2002; 146: 667-70.

327. Rubegni P, Sbano P, Fimiani M. A case of disseminated granuloma annularetreated with defibrotide: complete clinical remission and progressive hair darkening.Br J Dermatol 2003; 149: 437-9.

328. Kuwahara RT, Skinner RB Jr. Granuloma annulare resolved with topical application of imiquimod. Pediatr Dermatol2oo2; 19: 368-9.

329. Badavanis G, Monastirli A, Pasmatzi E, Tsambaos D. Successful treatment of granuloma annulare with imiquimod cream 5%: a report of four cases. Acta Derm Venereal (Stackh) 2005; 85: 547-8.

330. Jain S, Stephens CJM.Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. Br J Dermatal 2004; 150: 1042-3.

331. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. Br J Dermatal 2004; 150: 792-4

332. Rigopoulos D, Prantsidis A, Christofidou E et al. Pimecrolimus 1 % cream in the treatment of disseminated granuloma annulare. Br J Dermatal 2005; 152: 1364-5

333. Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab Br J Dermatal 2005; 152: 552-5.

334. Goffe BS Disseminated granuloma annulare resolved with the T-cell modulator efalizumab. Arch Dermatal2004; 140: 1287-8

335. Shupack I, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. Arch Dermatal 2006; 142: 394-5.

336. Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Failure of etanercept therapy in granuloma annulare. Arch Dermatal 2006; 142: 1236-7.

337. Pef\as PF, Jones-Caballero M, Fraga J et al. Perforating granuloma annulare. Int J Dermatal1997; 36: 340-8.

338. Feiner EI, Steinberg IB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. Pediatrics 1997; 100: 965- 7

339. Farrar CW, Bell HK, Dobson CM, Sharpe GR. Perforating granuloma annulare presenting on the ears. Br J Dermatol 2002; 147: 1026-8.

340. Trap R, Wiebe B. Granuloma annulare localized to the shaft of the penis. Scand JUral Nephrol1993; 27: 549- 51

****