



Review

Eingereicht: 4.9.2020
 Angenommen: 11.12.2020
 Interessenkonflikt
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.14401_g
 English online version on Wiley Online Library

Granuloma anulare und maligne kutane Lymphome: Gibt es eine Assoziation beider Erkrankungen?

Granuloma annulare – is it a paraneoplastic condition for malignant lymphoma?

**Cornelia Sigrid Lissi Müller,
 Thomas Vogt**

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren wurden mehrfach Assoziationen des Granuloma anulare mit malignen kutanen Lymphomen im Sinne einer fakultativen Paraneoplasie beobachtet. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Literatur zum Granuloma anulare zu geben sowie seine Assoziation mit kutanen Lymphomen zu prüfen. Am Beispiel zweier Patienten mit Granuloma anulare und kutanen Lymphomen möchten wir klinisch tätige Dermatologen sowie Dermatopathologen für die mögliche Koinzidenz dieser beiden Erkrankungen sensibilisieren.

Es werden charakterisierende Merkmale und klinisch-pathologische Warnsignale genannt, die den Verdacht auf ein malignes Lymphom lenken können. Es wird empfohlen, bei ungewöhnlichen klinischen Konstellationen (zum Beispiel Verteilungsmuster, subjektive Beschwerden, Alter bei Erstmanifestation, fehlendes Ansprechen auf konventionelle Therapie) an ein zugrundeliegendes kutanes und/oder extrakutanes Lymphom zu denken, insbesondere bei Fehlen anderer bekannter klinischer Auslöser des Granuloma anulare wie Insektenstiche, Traumata oder Varizella-Zoster-Infektionen.

Trotz umfangreicher Literaturrecherche und Untersuchung der bekannten Fälle von Granuloma anulare und malignen Lymphomen lässt sich weiterhin nicht abschließend feststellen, ob das Granuloma anulare paraneoplastisch bei Lymphomen vorkommt oder ob es sich um eine Koexistenz handelt. Jedoch können im Einzelfall die oben genannten Faktoren ein Lymphom-Screening rechtfertigen.

Summary

In recent years, an association between granuloma anulare and the occurrence of malignant cutaneous lymphomas in the sense of a facultative paraneoplasia has been observed several times. The aim of the present work is to provide an overview of the currently available literature on granuloma anulare as well as an analysis of the possible association between cutaneous lymphomas and granuloma anulare. Using the example of two patients with granuloma annular and associated cutaneous lymphomas, we would like to sensitize clinically active dermatologists and dermatopathologists to the possible association between these two diseases.

Characteristic features and clinicopathological signs are discussed, which should lead the suspicion of an associated malignant lymphoma. It is recommended to rule out an underlying cutaneous and/or extracutaneous lymphoma in unusual clinical constellations (e.g. distribution pattern, subjective complaints, age at first

manifestation, lack of response to conventional therapy), especially in the absence of other known clinical triggers of granuloma anulare such as insect bites, trauma or varicella-zoster infections, among others. However, in individual cases the criteria mentioned here justify lymphoma screening.

Einleitung

Erst 1902 wurde der Begriff Granuloma anulare (GA) von H. Radcliffe-Crocker geprägt [1]. Er setzt sich aus charakteristischen feingeweblichen Befunden und dem typischen klinischen anulären Bild zusammen. Das GA ist eine nichtinfektiöse granulomatöse Erkrankung, die durch hautfarbene bis erythematöse Papeln oder Noduli charakterisiert ist und klassischerweise eine anuläre Konfiguration aufweist. Die Dermatose tritt meist sporadisch, selten familiär und bevorzugt bei Frauen auf. Lokalisierte und tief subkutan gelegene Formen sind vorrangig bei Kindern und jungen Menschen zu finden, während generalisierte Formen bevorzugt Menschen im mittleren und höheren Alter betreffen. Prädilektionsstellen sind die Extremitäten (80 % entstehen nach Trauma), es können aber auch Rumpf, Gesicht, selten Augen oder Genitalien betroffen sein. Meist werden keine subjektiven Beschwerden berichtet. Nur selten klagten die Patienten über Juckreiz oder Schmerzen [2–4].

In den vergangenen Jahren wurde verschiedentlich über eine mögliche Assoziation mit malignen Lymphomen berichtet, eine kausale Verbindung konnte jedoch bislang nicht bewiesen werden. Es gibt Studien, die für eine Assoziation sprechen sowie Untersuchungen mit gegenteiligem Ergebnis

[5]. Aus unterschiedlichen Quellen sind Zeiträume von fünf bis 27 Jahren bekannt, die zwischen dem Auftreten des GA und der Lymphomdiagnose oder umgekehrt liegen [6]. Bezüglich der Fragestellung, ob sich zuerst das Lymphom oder das GA manifestiert, wurden beide Möglichkeiten mehrfach dokumentiert.

In der Literatur finden sich mehrere Fall- sowie Korrelationsstudien zu diesem Thema. Zwischenzeitlich ist eine Fülle an Fällen von GA bei Patienten mit malignen Lymphomen dokumentiert [6–23]. Den größten Anteil machten Hodgkin-Lymphome aus, jedoch waren unter anderem auch das folliculäre Lymphom, die chronisch lymphatische Leukämie, das diffus-großzellige Lymphom, kutane T-Zell-Lymphome, das Lennert-Lymphom und T-Zell-Leukämien/Lymphome vertreten [9, 12, 16, 17, 19–21]. Zwischenzeitlich wurden weitere Fälle dokumentiert [13, 24–31].

Patient 1

Bei dem seinerzeit 48-jährigen männlichen Patienten kam es zur Ausbildung einzelner roter Maculae am Abdomen links (Abbildung 1a, b). In einem zuvor auswärtig befundeten Biopsat wurde der Verdacht auf Pseudolymphom ausgesprochen. Bei der Vorstellung in unserer Ambulanz erfolgten zwei weitere



Abbildung 1 Klinische Präsentation des Marginalzonenlymphoms (Patient 1) (a, b).

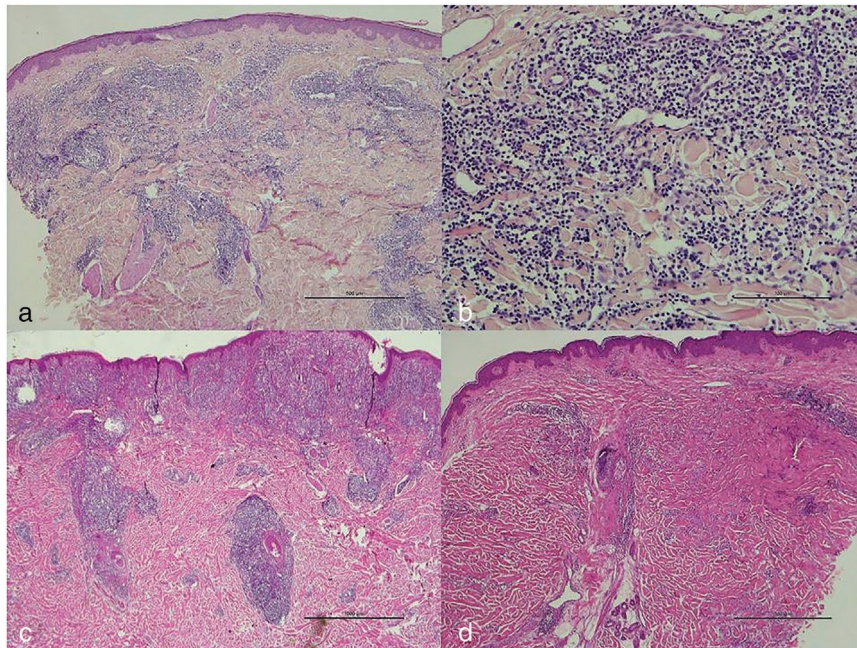


Abbildung 2 Histologische Befunde im Verlauf bei Patient 1. Erste Befunde, welche histologisch zunächst als atypische lymphoide zellige Proliferation eingeordnet wurden (Hämatoxylin-Eosin-Färbung [HE]) (a, b). In der HE-Färbung einer Exzisionsbiopsie vom linken Oberarm konnte das Marginalzonenlymphom mit sekretorischer Differenzierung (IgG4/κ) im Verlauf auch histologisch gesichert werden. Man beachte die typische grenzfreie Zone sowie die dichten manschettensförmigen, lymphoide zelligen, perifollikulären und knotig interstitiellen Infiltrate (c). Zeitgleich mit dem Marginalzonenlymphom auftretendes GA; hier eine Biopsie vom Ellenbogen (HE) (d).

Hautbiopsien. Nach umfangreicher Umfelddiagnostik wurde zum damaligen Zeitpunkt eine atypische lymphoide zellige Proliferation im Sinne eines T-Zell-Pseudolymphoms diagnostiziert und differenzialdiagnostisch ein klein-/mittelgroßzelliges pleomorphes kutanes T-Zell Lymphom diskutiert (Abbildung 2a, b). Es erfolgte die Anbindung des Patienten in der hiesigen onkologischen Sprechstunde. Wir entschieden uns für ein abwartendes Vorgehen und vierteljährliche klinische Verlaufskontrollen. Über ein Jahr später berichtete der Patient über eine neu aufgetretene Hautveränderung am linken Oberarm. Ein topischer Therapieversuch mit Mometason-haltiger Salbe folgte. Die Läsion waren weitere drei Monate später trotz der lokalen Therapie rasch progredient. Klinisch zeigte sich am rechten Oberarm proximal streckseitig ein circa 2,5 cm durchmessender erythematöser Knoten. Juckreiz oder Schmerzen wurden verneint. An beiden Ellenbogen imponierten mehrere bis maximal 2 mm durchmessende erythematöse Papeln. Es erfolgten erneut zwei diagnostische Biopsien. Am rechten Oberarm zeigte sich nun – referenzhistologisch bestätigt – ein Marginalzonenlymphom mit sekretorischer Differenzierung (IgG4/κ) (Abbildung 2c). In der folgenden Ausbreitungsdiagnostik konnte eine Organbeteiligung im Sinne eines systemischen/nodalen Lymphoms nicht nachgewiesen werden. Die Probeentnahme vom rechten Ellenbogen hingegen zeigte histologisch ein GA

(Abbildung 2d). Im April 2013 konnten an zwei weiteren Lokalisationen (Flanke links und Rückenmitte) erneut Läsionen des Marginalzonenlymphoms biopsisch gesichert werden. Diese wurden operativ entfernt, flankiert von Rituximab-Gaben und einer weiteren Betreuung des Patienten durch die Kollegen der Hämatonkologie. Das GA erwies sich jedoch im weiteren Verlauf als chronisch und therapierefraktär.

Patientin 2

Die 74-jährige Patientin stellte sich mit seit circa acht Monaten bestehenden Hautveränderungen vor, betont im Bereich der unteren Extremität und auch der Handrücken (Abbildung 3a, b). Nebentächlich bestand ein Diabetes mellitus Typ 2. Unter lokaler Therapie mit einem Kombinationspräparat mit Flupredniden und Miconazol war es zu einer langsamen Ausbreitung auf das restliche Integument gekommen. Seit Dezember 2010 bestanden neue Läsionen an der Stirn und am Hals (Abbildung 3c). In den laborchemischen Untersuchungen fielen eine dezente Leukozytose und eine Lymphopenie auf, die Lymphozyten-Subpopulationen zeigten sich hingegen unauffällig. Sonographisch ließen sich reaktiv vergrößerte Lymphknoten darstellen. Biopsisch konnte am Hals und an der Stirn



Abbildung 3 Granuloma anulare bei Patientin 2 am Bein (a) und am Handrücken (b). Lymphomläsionen im Gesicht (c).

die Diagnose eines großzellig-anaplastischen CD30-positiven T-Zell-Lymphoms vom inflammatorischen Typ gestellt werden (Abbildung 4b). An diesem Präparat gelang der Nachweis eines dominierenden TCR-gamma-/beta-*Peaks*, der auf eine klonale T-Zell-Population hinwies. Nebenbefundlich konnte im weiteren Verlauf in Biopsien vom Abdomen und linken Oberschenkel ein GA histologisch gesichert werden (Abbildung 4a). Auch in diesem Präparat gelang der Nachweis eines dominierenden TCR-gamma-/beta-*Peaks*, was auf eine klonale T-Zell-Population hinwies; jedoch entsprach die Fragmentlänge dieses auffälligen *Peaks* nicht der Fragmentlänge des dominanten *Peaks* aus dem oben genannten Lymphompräparat. Es erfolgte die Anbindung der Patientin in der dermatoonkologischen Sprechstunde. Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax, der sonographischen Untersuchung des Abdomens, der CT-Ausbreitungsdiagnostik, der Lungenfunktionsuntersuchung und einer Knochenmarkspunktion konnte eine systemische Beteiligung nicht nachgewiesen werden. Abschließend konnte somit die Diagnose eines primären kutanen T-Zell-Lymphoms/Ki1-Lymphoms gestellt werden. Von April 2011 bis Mai 2011 erfolgte eine Radiatio der Lymphknoten am Hals und der Läsionen an der Stirn bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy. Die Therapie wurde subjektiv gut vertragen und es kam zu vollständiger Rückbildung der Lymphomknoten. Interessanterweise zeigten auch die Granuloma-anulare-Läsionen eine deutliche Rückbildungstendenz und waren rasch nicht mehr therapiebedürftig. Im weiteren Verlauf waren die regelmäßig durchgeführten sonographischen Lymphknoten-Untersuchungen sowie die laborchemische Diagnostik (Routinelabor, Lymphozyten-Subpopulation) unauffällig.

Ätiologie, Pathogenese und Assoziationen mit anderen Erkrankungen

Die Ätiologie des GA ist weiterhin nicht genau bekannt. Assoziationen mit Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen und Dyslipidämien wurden schon länger vermutet, konnten jedoch bisher statistisch nicht sicher verifiziert werden. Medikamentenassoziierte GA-Formen wurden unlängst publiziert und erweitern das Spektrum möglicher Auslöser [32]. Assoziationen mit malignen Neoplasien wurden schon früh postuliert. Bei diesen handelte es sich meist um Lymphome, jedoch wurden auch maligne Lungentumoren häufig beobachtet [33]. Die Hautveränderungen wurden weiterhin nach Verletzungen wie Insektenstichen, BCG-Impfung, Medikamenteneinnahme, vermehrter Sonnenstrahlung oder Phototherapie (PUVA) beobachtet. Das GA trat auch begleitend oder nach viralen Infektionen (EBV-Infektion, HIV-Infektion, Hepatitis B und C, Herpes zoster) auf [3, 13, 15].

Unter anderem wird aufgrund histomorphologischer Merkmale (granulomatöse Dermatose) und der Präsenz CD4-positiver T-Zellen in immunhistochemischen Untersuchungen eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion (Th1-Antwort) Typ IV nach Coombs und Gell gegen unbekannte Antigene vermutet. Diese führt zu einer durch inflammatorische Zellen angeregten Matrixdegeneration. Der Arbeitsgruppe von Hanna et al. gelang der Nachweis einer Degeneration elastischer Fasern mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen. Die Autoren folgerten, dass das elastische Gewebe die eigentliche Zielstruktur beim GA ist,

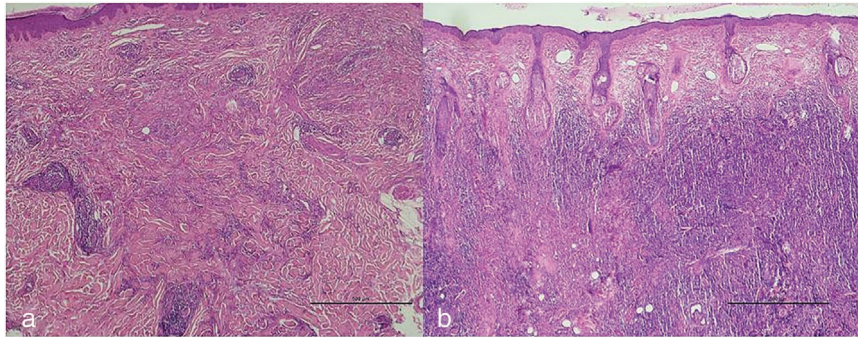


Abbildung 4 In der Hautbiopsie vom linken Bein wurde das GA histologisch gesichert (Hämatoxylin-Eosin-Färbung [HE]). Mehrherdige interstitielle granulomatöse Infiltration mit Palisadengranulomen und zentralen Muzinablagerungen (a). Großzellig anaplastisches T-Zell-Lymphom vom inflammatorischen Typ (HE). Pandermale knotige Infiltrate aus CD30-positiven Alk-1-negativen lymphoiden Zellen (b).

während die Kollagensynthese im Sinne eines reparativen Prozesses gesteigert ist [34].

Mittels *In-situ*-Hybridisierung und Immunfluoreszenzfärbung können infiltrierende Interferon (IFN) γ -produzierende T-Lymphozyten und die typischen *tumor necrosis factor* (TNF) α - und Matrix-Metalloproteinasen (MMP)-exprimierenden CD68⁺-Makrophagen gezeigt werden. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass eine Th1-dominierte Immunantwort wichtig für die Pathogenese des GA ist [2, 4, 9, 35].

Klinisches Bild

Es existieren verschiedene klinische Formen dieser granulomatösen Dermatitis: lokalisierteres, generalisiertes, subkutanes und perforierendes GA (Tabelle 1). In der Literatur werden zusätzliche Sonderformen erwähnt, unter anderem das interstitielle und das erythematöse GA. Die disseminierte Form wird je nach Quelle als eigenständige Form oder als Unterform der generalisierten Form dargestellt. Selten kann es zu extremer Ausdehnung auf bis zu 20 cm kommen (GA giganteum) [2, 15]. Die häufigste Form ist die lokalisierte, welche 75 % der Fälle ausmacht und kleinherdig-anulär ist [2]. Im Gegensatz zur disseminierten Variante beschränkt sich die lokalisierte Form auf die Akren (insbesondere auf die Hand- und Fußrücken) sowie juxtaartikuläre Läsionen [3, 4].

Die subkutane Form, gelegentlich auch als pseudoreumatische Knoten bezeichnet, ist häufiger bei Kindern. Klinisch zeichnet sich diese durch harte schnell wachsende asymptomatische subkutane Knoten aus, oft prätibial, periorbital, gluteal oder an den Händen lokalisiert [2].

Das GA perforans, eine weitere Variante, die an Armen und Beinen auftritt, ist selten. Charakteristisch ist die

gelegentliche Entleerung einer weißlichen Masse (Perforation). Von den Betroffenen klagen 25 % über Pruritus. Ebenfalls 25 % der Patienten haben Schmerzen, vor allem bei Läsionen an den Händen [2]. Nicht selten kommt es zur Ausbildung atropher hypo- und hyperpigmentierter Narben.

Die generalisierte Form weist eine biphasische Altersverteilung mit zwei Gipfeln auf: Kinder unter zehn Jahren und – deutlich häufiger – Erwachsene über 40 Jahren. Die Läsionen sind meist asymptomatisch. Im Gegensatz zur lokalisierten Form kann diese Variante drei bis vier Jahre, aber auch bis zu 10 Jahre persistieren [3, 35]. Zehn oder mehr Läsionen, häufig am Rumpf, Nacken, Capillitium, manchmal auch im Gesicht sind für diese Form des GA charakteristisch [2].

Diagnosestellung und Differenzialdiagnosen

Eine Diagnosestellung gelingt häufig bereits durch die Anamnese und das typische klinische Bild. Differenzialdiagnostisch kommen weitere Erkrankungen mit anulärem Erscheinungsbild wie das Erythema chronicum migrans in Betracht. Andere anuläre Hautbefunde sind durch eine epidermale Beteiligung klinisch abgrenzbar; dazu zählen Tinea corporis, Pityriasis rosea, nummuläres Ekzem, Psoriasis und Erythema anulare centrifugum. Weitere differenzialdiagnostische Überlegungen umfassen den subakut kutanen Lupus erythematodes, auch eine anuläre Urtikaria beziehungsweise eine Urtikariavaskulitis, eine circinäre Sarkoidose oder Pseudolymphome wie das Erythema migrans arciforme et palpabile. Auch maligne lymphoproliferative Erkrankungen müssen klinisch und histologisch von einem GA abgegrenzt werden.

Tabelle 1 Einteilung klinischer Sonderformen des Granuloma anulare.

Varianten des Granuloma anulare (GA)	Klinik
Lokalisiertes GA	Häufigste Form, meist an Hand- und Fußrücken lokalisiert, oft selbstlimitierend
Generalisiertes GA	Bei Kindern < 10 J. oder Erwachsene > 40 J., oft Persistenz über 3–4 Jahre oder länger; oft > 10 Läsionen am Rumpf, Nacken, Capillitium
Subkutanes GA	Häufig bei Kindern. Oft prätibial, periorbital, gluteal und an Händen; jahrelanger Verlauf (5–15 Jahre) ist charakteristisch
Perforierendes GA	Häufig bei Kindern, zentrale Nabulung mit Krustenbildungen; narbige Abheilung möglich
Disseminiertes GA	Multiple Läsionen, disseminiert auftretend an Stamm und Extremitäten, vor allem im Erwachsenenalter
Interstitielles GA	Spezifische Histologie: keine knotigen, sondern eher diffuse interstitielle Infiltrate aus CD68-positiven Histozyten und Lymphozyten rund um Alcianblau-positive Muzinablagerungen in der retikulären Dermis; Keine Nekrobiosezonen
Erythematöses GA	Flächenhafte randbetonte Erytheme bei fehlendem oder nur sehr diskretem Infiltrat
Granuloma anulare giganteum	Selten, bis 20 cm Durchmesser

Dermatohistopathologie

Beim GA läuft, ähnlich wie bei der Necrobiosis lipoidica, eine granulomatöse Entzündungsreaktion mit Abbau- und Regenerationsvorgängen im Kollagenbindegewebe ab. Histologisch zeigen sich nekrobiotische Bindegewebsdegenerationen mit palisadenförmig angeordneten Histozyten, Kollagendegeneration mit scholliger Segregation, Muzineinlagerung sowie diskrete bis kräftige perivaskuläre lymphohistiozytäre Infiltrate. Die lymphohistiozytischen Infiltrate, zuweilen auch als

„pseudolymphomatös“ bezeichnet, können sich als Fallstrick entpuppen, wenn sie als andere kutane lymphoproliferative Erkrankungen missinterpretiert werden. Frische Läsionen können zentral neutrophile Granulozyten aufweisen. Die Epidermis ist unauffällig [3, 4, 35, 36]. Immunfluoreszenzoptische Untersuchungen können Antikörper- und Komplementfaktor-Ablagerungen (IgG und C3) um die Gefäße in der Dermis im Sinne eines vaskulitischen Musters zeigen. Aus pathogenetischer Sicht nährt dieser Umstand die ätiologische These über eine Immunkomplex-medierte Typ-III-Reaktion. Obwohl Palisadengranulome das typische morphologische Charakteristikum dieser Erkrankung sind, können seltener auch sarkoidale oder tuberkuloide Granulome beobachtet werden [37]. Bei der interstitiellen oder inkompletten Form lassen sich diffuse interstitielle Infiltrate aus CD68- und CD163-positiven Histozyten und Lymphozyten mit Muzinablagerungen in der retikulären Dermis nachweisen [38]. Die wichtigsten histologischen Merkmale des GA wurden in Tabelle 3 zusammengestellt. Bislang konnten keine histomorphologischen Merkmale herausgearbeitet werden, welche im paraneoplastischen Kontext hilfreich sein könnten [33].

Differenzialdiagnostisch wichtig, wenngleich lokalisationsabhängig sehr schwierig, ist die Abgrenzung zur Necrobiosis lipoidica. Beide Erkrankungen können vor allem im Initialstadium überlappende histologische Befunde aufweisen. Bei der Necrobiosis lipoidica ist insbesondere die Konfluenz der in allen Dermis-schichten gelegenen Nekrobiosezonen sowie die Beimengung von Plasmazellen typisch.

Als weitere wichtige Differenzialdiagnose sind aus dermatohistologischer Sicht Rheumaknoten zu erwähnen. Hier ist eine eosinophile Nekrobiose mit umgebendem palisadenartigen histiozytären Infiltrat charakteristisch.

Auszuschließen sind zudem Mykobakteriosen (Granulome mit verkäsender Nekrose, mehrkernige histiozytäre Riesenzellen, Nachweis säurefester Stäbchen in der Ziehl-Neelsen-Färbung oder ein Erregernachweis in der Auramin-Färbung oder durch PCR) sowie die Sarkoidose (epitheloidzellige, Lymphozyten-arme, sogenannte „nackte“ Granulome ohne Nekrobiose).

Eine besondere Differenzialdiagnose der Sonderform des interstitiellen GA ist die interstitielle granulomatöse Dermatitis [36]. Hier zeigen sich neben palisadenförmig angeordneten Histozyten und perivaskulären lymphozytären Infiltraten typischerweise *flame figures*, zumeist basophile Areale aus degeneriertem Kollagen. Gewisse Schwierigkeiten bestehen in der histologischen Differenzierung zwischen granulomatösen kutanen T-Zell-Lymphomen und reaktiven granulomatösen Dermatosen wie die Sarkoidose oder das GA. In solchen Fällen kommt es nicht selten zu einer jahre- bis jahrzehntelangen Verzögerung bei der Stellung der korrekten Diagnose. Daher empfahlen Pfaltz et al. bereits 2011, bei dieser Fragestellung eine molekulare Analyse auf ein T-Zell-Rezeptor-Rearrangement durchzuführen.

Tabelle 2 Übersicht über die bislang publizierten Fallberichte der Assoziation von GA und Lymphomen.

	Assoziierte Neoplasie	Zeitspanne zwischen GA und Neoplasie	Referenz
64/F	Lennert-Lymphom	18 Monate vor Neoplasie	(1)
68/M	Mycosis fungoides	2 Wochen nach Neoplasie	(2)
39/M	Hodgkin-Lymphom	simultan	(3)
69/M	Folikuläres Lymphom	4 Jahre nach Neoplasie	(4)
85/F	Hodgkin-Lymphom	1 Jahr vor Neoplasie	(5)
37/F	Hodgkin-Lymphom	3 Wochen nach Knochenmarktransplantation	(6)
51/F	Lennert -Lymphom	5 Monate nach Herpes zoster	(7)
66M	Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloische Leukämie	2 Monate vor Neoplasie	(8)
40/M	Hodgkin-Lymphom, Seminom	7 Jahre nach Hodgkin-Lymphom	(9)
57/F	Nodulär sklerosierendes Hodgkin-Lymphom	3 Jahre nach Neoplasie	(10)
25/M	Nodulär sklerosierendes Hodgkin-Lymphom	6 Jahre nach Neoplasie	(10)
58/M	Hodgkin-Lymphom	11 Monate nach Neoplasie	(11)
XX	Lymphom	3 Jahre vor Neoplasie	(12)
60/F	Nodulär sklerosierendes Hodgkin-Lymphom	27 Jahre nach Neoplasie	(13)
75/M	Nodulär sklerosierendes Hodgkin-Lymphom	4 Monate vor Neoplasie	(13)
20/M	Nodulär sklerosierendes Hodgkin-Lymphom	3½ Jahre nach Neoplasie	(13)
75/M	Klein-lymphozytäres Lymphom	1 Jahr vor Neoplasie	(13)
68/M	Klein-lymphozytäres Lymphom	5 Jahre vor Neoplasie	(13)
68/F	Klein-lymphozytäres Lymphom	3 Monate nach Neoplasie	(13)
64/F	Folikuläres F/DBCL	11 Monate vor Neoplasie	(13)
66/M	Folikulär gemischtes Lymphom	8 Jahre nach Neoplasie	(13)
59/F	Folikuläres LCL	11 Jahre nach Neoplasie	(13)
52/F	Diffuse F/DBCL	2 Jahre nach Neoplasie	(13)
66F	Diffuse LCL	3 Jahre vor Neoplasie	(13)
73/F	Diffuse LCL	1 Jahr vor Neoplasie	(13)
46/F	Sézary-Syndrom	2 Jahre vor Neoplasie	(13)
59/M	Mycosis fungoides	5 Jahre nach Neoplasie	(14)
70/M	T-Zell-Leukämie/Lymphom	3 Monate vor Neoplasie	(15)
XX/F	Hodgkin-Lymphom	Unklar	(16)
29/M	Hodgkin-Lymphom	2 Jahre vor Neoplasie	(17)
77/F	T-Zell-Lymphom	5 Monate vor Neoplasie	(18)
67/M	B-Zell-Lymphom	2 Jahre vor Neoplasie	(19)
72/M	B-CLL	5 Jahre nach Neoplasie	(20)
76/M	B-CLL	2 Jahre nach Neoplasie	(20)
57/F	Marginalzonenlymphom	6 Jahre vor Neoplasie	(21)
54/M	Mycosis fungoides	Einige Monate nach Neoplasie	(22)
62/F	Mycosis fungoides	Keine Angabe	(23)
64/F	Non-Hodgkin-Lymphom	3 Monate vor Neoplasie	(24)
73/M	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	10 Jahre nach Neoplasie	(25)
94/M	CLL	Unklar	(26)

Fortsetzung

Tabelle 2 Fortsetzung.

	Assoziierte Neoplasie	Zeitspanne zwischen GA und Neoplasie	Referenz
70/M	Initial MGUS; später IgG-kappa-Myelom	3 Jahre nach MGUS	(27)
73/M	Non-Hodgkin-Lymphom	3 Monate nach Neoplasie	(28)
72/F	Non-Hodgkin-Lymphom	18 Monate nach Neoplasie	(29)
61/F	Essenzielle Thrombozythämie	8 Jahre nach Neoplasie	(30)

Abk.: F, weiblich; M, männlich; GA, Granuloma anulare; LCL, großzelliges Non-Hodgkin-Lymphom; F/DBCL, folliculäres oder diffuses B-Zell-Lymphom; SCL, kleinzelliges B-Zell-Lymphom; MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*. (Referenzen in dieser Tabelle online).

Der Nachweis eines polyklonalen T-Zell-Infiltrats erleichtert die Diagnose eines reaktiven Infiltrats im Rahmen des GA deutlich, wengleich die Detektion monoklonaler T-Zell-Populationen beim GA, wie in dem hier präsentierten Fall 2, nicht zu einer Missinterpretation führen dürfen und einer sorgsam klinisch-pathologischen Korrelation bedürfen [39].

Assoziation von GA und malignen Lymphomen: Koinzidenz oder Kausalität?

Ein kausaler Bezug zwischen GA und malignen Lymphomen der Haut beziehungsweise nodalen Lymphomen im Sinne der Paraneoplasie ist derzeit noch unsicher. Eine Übersicht über aktuell publizierte GA-Fälle mit assoziierten hämato-onkologischen Neoplasien ist in Tabelle 2 dargestellt. Pathologische Korrelationen zwischen chronischen Entzündungen der Haut und systemischen Neoplasien werden seit langem diskutiert. Erstmals postulierte 1863 Rudolf Virchow die Existenz einer gegenseitigen Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer chronischen Entzündung, die sich als lymphoretikuläres Infiltrat manifestieren kann, und der Entwicklung von Neoplasien. Ein Zusammenspiel von Entzündung, intrinsischer Immundysfunktion, Hormonen, Zytokinen und Interleukinen, angiogenetischen Faktoren und epigenetischen Veränderungen wird postuliert [40]. Vielfach wurde berichtet, dass

diese inflammatorischen Dermatosen der Entwicklung von malignen Monaten bis Jahre vorausgehen können [40].

Paraneoplastische Syndrome werden *per definitionem* nicht direkt vom Tumor oder seinen Metastasen hervorgerufen, sondern sie werden vielmehr indirekt durch die oben genannten Mechanismen induziert [41]. Auf diese Weise können unterschiedliche nephrologische, neurologische, dermatologische, endokrinologische und hämatologische Krankheitsbilder entstehen. Im Kontrast zur Definition der paraneoplastischen Dermatosen durch Curth in 1976 definiert McLean 1993 wie folgt: Die Dermatose tritt mehrheitlich nach der Malignomdiagnose auf und Dermatose und Neoplasie zeigen einen parallelen Verlauf [42, 43]. Diese Definition lässt sich *in praxi* nur schwierig anwenden, da weder klinisch noch anamnestisch derlei genaue Angaben gemacht werden. Zudem gehen Hautsymptome dem Tumor oft voraus. Es ist jedoch vorstellbar, dass das Erreichen einer gewissen Tumormasse eine notwendige Voraussetzung ist, damit die oben genannten Mediatorssubstanzen oder hormonartig wirkenden Polypeptide freigesetzt werden und ihre Wirkung entfalten können.

Atypische klinische Verläufe als Prädiktor für assoziierte Lymphome?

Li et al. erforschten die Verbindung zwischen dem GA und malignen Neoplasien anhand von 16 Fällen, die in 14 Fallstudien und zwei Korrelationsstudien von 1966 bis 2001 in der Medline-Datenbank dokumentiert wurden [15]. Es wurde festgehalten, dass die Lymphome mit 56 % den größten Anteil an Neoplasien ausmachten und unter den Lymphomen das Hodgkin-Lymphom am häufigsten vorkam. Die meisten Patienten wiesen klinisch ungewöhnliche Merkmale des GA auf, wenn man ein spätes Erkrankungsalter oder ein atypisches klinisches Erscheinungsbild beachtet [33]. Unter den 16 Patienten waren die häufigsten klinischen Formen die lokalisierte oder die generalisierte Form des GA. Das Erkrankungsalter der GA-Patienten variierte zwischen

Tabelle 3 Histologische Merkmale des Granuloma anulare.

Unauffällige Epidermis
Palisadenförmig angeordnete Histiocyten
Kollagendegeneration
Muzinablagerung
Lymphohistiozytäre Infiltrate
Seltener sarkoide oder tuberkuloide Granulome

25 und 85 Jahren, das mittlere Alter betrug 54 Jahre. Die Geschlechtsverteilung zeigte keine Präferenz. Ungefähr die Hälfte der entnommenen Biopsien zeigte ein typisches Bild mit nekrobiotischen Veränderungen, umgeben von palisadenförmig angeordneten Histiozyten und Muzineinlagerung. Bei den meisten Patienten wurde die Diagnose GA nach der Lymphomdiagnose gestellt (bei 8 Patienten danach, bei 5 davor und bei 3 gleichzeitig). Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz bezüglich der klinischen Formen des GA zwischen Lymphomen und anderen Neoplasien, histologischen Mustern, Alter, Geschlecht und Zeitpunkt der Diagnosestellung gefunden werden.

Eine statistische Signifikanz konnte jedoch bei den Patienten mit einem atypischen klinischen Bild bezüglich des Erkrankungsalters nachgewiesen werden (mittleres Alter: 68 vs. 48 Jahre; $P = 0,02$).

Es liegen zwei Korrelationsstudien (14, 19) vor, denen zwar kein Nachweis einer kausalen Verbindung zwischen GA und malignen Lymphomen gelang, die jedoch interessante Beobachtungen machen konnten [6, 8]. Dabski et al. bezogen sich in ihrer Studie auf Daten von 100 Patienten mit generalisiertem GA, die innerhalb eines Zeitraums von 20 Jahren (1966–1986) gesammelt wurden und von denen 14 Neoplasien hatten [8]. Die Zeit zwischen der Diagnose des GA und Krebsentstehung schwankte von 14 Jahren vor bis 25 Jahre nach der Diagnose einer Neoplasie. In der anderen Korrelationsstudie, durchgeführt von Barksdale et al., wurden 12 415 Patienten mit malignen Lymphomen aus dem Zeitraum von 1976–1992 erfasst [6]. Davon hatten 13 Patienten ein GA. Von diesen 13 Patienten hatten mehrere untypische Symptome. Es wurden schmerzhafte Verläufe, untypische Körperlokalisationen (Palmae, Plantae, Gesicht) oder beides bei sieben von 13 Patienten beschrieben. Eine weitere interessante Beobachtung war, dass bei fünf von diesen sieben Patienten mit atypischer Klinik das GA vor dem Lymphom entstanden war. Die überwiegende Zahl der Fallberichte über die Assoziation von GA und Lymphomen, welche in Tabelle 2 aufgelistet sind, zeigten ein Auftreten des GA nach der Malignomdiagnose. Zudem konnte festgehalten werden, dass bei Patienten mit atypischem klinischen Bild die Zeit zwischen der Diagnose des GA und des Lymphoms kürzer war als in der Gruppe der Patienten mit typischer Klinik [6].

Auch in den von uns vorgestellten Fällen wiesen beide Patienten ein höheres, für das GA eher untypisches Alter auf (48 Jahre und 74 Jahre). Beide Patienten waren allerdings beschwerdefrei (kein Juckreiz, keine Schmerzen). Patient 1 hatte zusätzlich einen vorbekannten Diabetes mellitus Typ 2. Beide Patienten berichteten von dem Entstehen neuer Hautläsionen, die bioptisch als GA gesichert werden konnten, einige Monate nachdem die ersten Zeichen des Lymphoms aufgetreten waren.

Barksdale et al. stellten verschiedene Hypothesen bezüglich der Genese von Granulomen bei Neoplasien auf. Sie postulierten, dass die Granulomgenese als eine Antwort des Patienten auf den Tumor aufgefasst werden und daher als Anzeichen einer besseren Prognose gegenüber Patienten mit Tumoren gleicher Art und gleichem Stadium ohne Granulomgenese interpretiert werden kann [6].

Möglich ist aber auch, dass eine granulomatöse Entzündungsreaktion im Zusammenhang mit einem malignen Lymphom eine zufällige Beobachtung oder eine Abweichung der Immunantwort bei Patienten mit einem gestörten Immunsystem darstellt. Diese Theorie wird zusätzlich von Cohen et al. unterstützt, der auch den Begriff „Malignitäts-assoziiertes Granuloma anulare“ prägte [44].

Die Arbeitsgruppe von Bassi et al. spekulierte auf ein noch nicht identifiziertes Tumorantigen, welches die Entwicklung eines GA als immunologische Reaktion stimuliert [31]. Kawakami et al. favorisierten auch die protektive Rolle des GA bei einem 70-jährigen Patienten, in dessen betroffener Haut sich CD3⁺/CD4⁺/CD5⁺/CD25⁺-Zellen nachweisen ließen, während sein Blut DNA des humanen T-Zell-Leukämie-Virus Typ 1 (HTLV-1) aufwies, womit die Diagnose einer adulten T-Zell-Leukämie gestellt werden konnte [13]. Die Granuloma-anulare-artigen Hautläsionen wurden in diesem Fall als immunologische Hypersensitivität gegen die Tumorzellen oder persistierende HTLV-1-Antigene interpretiert. Rongioletti et al. diskutieren hingegen zwei Arten kutaner nichtinfektiöser Granulome, die mit malignen Lymphomen assoziiert sind: Beim ersten Typen zeigen sich granulomatöse Infiltrate zusammen mit neoplastischen Zellen innerhalb der Hautläsionen des Lymphoms, während der zweite Typ aus Granuloma-anulare-ähnlichen Befunden oder Sarkoid-ähnlichen Granulomen besteht, die eine unspezifische Manifestation des zugrundeliegenden Lymphoms darstellen [20].

Hautläsionen mit nichtinfektiösen epitheloiden granulomatösen Veränderungen wurden bereits bei Patienten mit T-Zell-Leukämie beobachtet und als eine protektive Reaktion des Patienten gegen das Fortschreiten der T-Zell-Leukämie gewertet [22, 45].

In der Literatur finden sich mehr Hinweise für eine Assoziation des GA mit primär kutanen T-Zell-Lymphomen; Berichte einer Assoziation mit kutanen B-Zell-Lymphomen sind weitaus seltener [10, 25, 28–30]. Passend zu der bereits oben geschilderten Überlegung, das GA als einen zugrundeliegenden immunologischen Prozess bei Lymphomen zu interpretieren, schildern Sokumbi et al. und Fullen et al. jeweils Patienten, bei denen sich histologisch gleichzeitig Granuloma-anulare-ähnliche Zonen aber auch neoplastische B-Zell-Infiltrate zeigten [10, 29].

Auch wenn es unklar bleibt, ob die Hautläsionen ein primärer neoplastischer Prozess mit sekundärer granulomatöser

Entzündung in Form eines GA oder ob sie vielmehr ein GA mit sekundärer Rekrutierung neoplastischer B-Zellen als Teil einer Zellantwort sind, befürworten Sokumbi et al., dieses Phänomen zukünftig in Diagnostik und Therapie einzubeziehen.

Wanet et al., Sokumbi et al. und Kovich et al. berichten insgesamt über vier verschiedene Patienten mit GA und kutanen B-Zell-Lymphomen/B-Zell-Leukämien, bei denen die Dermatose gegenüber konventionellen therapeutischen Ansätzen refraktär war, eine allmähliche Ausbreitung zeigte und bei zwei Patienten stark juckte [25, 29, 30].

Martin et al. berichteten 2009 über eine 77-jährige Patientin mit EBV-assoziiertem B-Zell-Lymphom, die im Verlauf ein GA entwickelte [26]. Wegen der Progression der Dermatose und des Fehlens GA-assoziiierter Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen leitete der zuständige Onkologe die Suche nach einem B-Zell-Lymphom-Rezidiv oder anderen Neoplasien ein. So wurde ein angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom diagnostiziert. Die Autoren schlagen vor, dieses Vorgehen zukünftig bei Abwesenheit bekannter GA-assoziiierter Phänomene beizubehalten. Auch Nordmann et al. empfehlen ein Screening der Patienten mit generalisiertem GA hinsichtlich eines Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Schilddrüsenerkrankungen sowie Malignomen empfohlen [46].

Im Jahr 2012 berichteten Koochek et al. über die Koexistenz des GA und einer Mycosis fungoides bei demselben Patienten [24]. Wie schwer es sein kann, Mycosis fungoides und GA klinisch voneinander abzugrenzen, zeigten 2012 auch Mizuno et al. anhand einer 62-jährigen Patientin, bei der eine CD8-positive granulomatöse Mycosis fungoides über Jahre ein generalisiertes GA imitierte [27]. Die Autoren vertreten die Meinung, dass bei einem therapierefraktären generalisierten GA die Möglichkeit eines zugrundeliegenden kutanen (granulomatösen) Lymphoms in Betracht gezogen werden sollte und empfehlen eine detaillierte Inspektion und wiederholte Hautbiopsien [27].

Schlussfolgerungen

Aufgrund der großen Schwankungsbreite der in der Literatur gefundenen Fälle bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens der Hautläsion und der Tumormanifestation sowie Klinik und Verlauf kann derzeit keine allgemeine Aussage getroffen werden, ob McLeans Kriterien über kutane Paraneoplasien in Bezug auf das GA und Lymphome erfüllt sind.

In den von uns vorgestellten zwei Fallberichten jedoch trat das GA erst nach Diagnose der Lymphome auf, im zweiten Fall konnte auch in der als GA eingeordneten Erkrankung eine monoklonale T-Zell-Population gefunden werden, die jedoch nicht identisch mit dem Klon des Lymphoms dieser

Patientin war. Die Läsion war jedoch auch in Kenntnis der Klonalität klinisch eher einem GA als einer granulomatösen Mycosis fungoides zuzuordnen. Das GA war bei Patientin 2 im Verlauf rückläufig und wies somit einen parallelen Verlauf zur Tumorerkrankung auf. Bei Patient 1 verhielt sich das GA hoch-chronisch, wobei auch das Marginalzonenlymphom immer wieder rezidierte, so dass auch hier ein synchroner Verlauf der entzündlichen und der neoplastischen Erkrankung zu beobachten war.

Somit wurden in unseren Fällen die Kriterien einer Paraneoplasie nach McLean erfüllt. Auch wenn die kausale Assoziation zwischen GA und malignen Lymphomen sowie ursächliche genetische Veränderungen/Pathomechanismen weiterhin nicht verlässlich belegt werden können, erscheint es sinnvoll, auf dieses bereits mehrfach beobachtete Phänomen aufmerksam zu machen. Um ein Lymphom-Screening in jedem Fall eines GA eindeutig zu empfehlen, sind die vorhandenen Daten jedoch nicht belastbar genug.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass verschiedene Hypothesen zu einer möglichen Verbindung existieren: Mehrere Autoren vertreten die Meinung, dass die Entstehung eines GA in Verbindung mit Lymphomen als immunologische Reaktion gewertet werden und somit möglicherweise eine protektive Funktion haben kann. Die Gegner dieser Hypothese argumentieren vor allem mit der langen Latenzzeit bis zum Auftreten eines Lymphoms.

So schlagen wir folgende Kriterien vor, die als Warnsignale für das Vorliegen einer Neoplasie bei GA in Frage kommen und evaluiert beziehungsweise ausgeschlossen werden sollten:

- symptomatische Läsionen (Juckreiz, Schmerz),
- disseminierte oder generalisierte klinische Formen,
- zunehmende Ausbreitung,
- hohes Patientenalter,
- fehlendes Ansprechen auf die dermatologische Therapie,
- Fehlen typischer GA-assoziiierter nicht-neoplastischer Erkrankungen.

Insgesamt kann postuliert werden, dass bei untypischem Verlauf, Befallsmuster, Alter und Beschwerdebild eine erneute klinische Inspektion, wiederholte Biopsien mit Klonalitätsuntersuchungen sowie eventuell ein Lymphom-Screening hilfreich sein könnten.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dr. Nevena Boteva für die konstruktive Zusammenarbeit im Zuge der Manuskripterstellung.

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Cornelia S.L. Müller
 Medizinisches Versorgungszentrum für Histologie
 Zytologie und molekulare Diagnostik Trier GmbH

Wissenschaftspark Trier
 Max-Planck-Straße 5 und 17, 54296 TRIER

E-Mail: cornelia.mueller1977@icloud.com

Literatur

- 1 Ngonga GF, Ferrari D, Lorusso L et al. [Paraneoplastic syndromes: pathogenetic theories, clinical aspects and therapeutic approach]. *Ann Ital Med Int* 2005; 20: 28–38.
- 2 Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma anulare. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1729–34.
- 3 Thornsberrry LA, English 3rd JC. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma anulare: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 279–90.
- 4 Weber HO, Borelli C, Rocken M et al. Treatment of disseminated granuloma anulare with low-dose fumaric acid. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 295–8.
- 5 Gabaldon VH, Haro-Gonzalez-Vico V. Lack of an association between generalized granuloma anulare and malignancy: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1799–800.
- 6 Barksdale SK, Perniciaro C, Halling KC et al. Granuloma anulare in patients with malignant lymphoma: clinicopathologic study of thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 42–8.
- 7 Bhushan M, Craven NM, Armstrong GR et al. Lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma) presenting as atypical granuloma anulare. *Br J Dermatol* 2000; 142: 776–80.
- 8 Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma anulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 39–47.
- 9 Dadban A, Slama B, Azzedine A et al. Widespread granuloma anulare and Hodgkin's disease. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 465–8.
- 10 Fullen DR, Jacobson SN, Valdez R et al. Granuloma anulare-like infiltrates with concomitant cutaneous involvement by B-cell non-Hodgkin's lymphoma: report of a case. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 57–61.
- 11 Garrie SA, Hirsch P, Levan N. Granuloma anulare-like pattern in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1972; 105: 717–9.
- 12 Harman RR. Hodgkin's disease, seminoma of testicle and widespread granuloma anulare. *Br J Dermatol* 1977; 97(Suppl 15): 50–1.
- 13 Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Granuloma anulare-like skin lesions as an initial manifestation in a Japanese patient with adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 848–52.
- 14 Krahl D, Hartschuh W, Tilgen W. Granuloma anulare perforans in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 859–62.
- 15 Li A, Hogan DJ, Sanusi ID et al. Granuloma anulare and malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2003; 25: 113–6.
- 16 Miyamoto T, Mihara M. Subcutaneous granuloma anulare with Hodgkin's disease. *J Dermatol* 1996; 23: 405–7.
- 17 Nevo S, Drakos P, Goldenhersh MA et al. Generalized granuloma anulare post autologous bone marrow transplantation in a Hodgkin's disease patient. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 631–633.
- 18 Ono H, Yokozeki H, Katayama I et al. Granuloma anulare in a patient with malignant lymphoma. *Dermatology* 1997; 195: 46–7.
- 19 Paul M, Cribier B, Heid E et al. [Generalized granuloma anulare and drug-induced immunodeficiency]. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 1051–4.
- 20 Rongioletti F, Cerroni L, Massone C et al. Different histologic patterns of cutaneous granulomas in systemic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 600–5.
- 21 Schwartz RA, Hansen RC, Lynch PJ. Hodgkin's disease and granuloma anulare. *Arch Dermatol* 1981; 117: 185–6.
- 22 Setoyama M, Kerdel FA, Byrnes JJ et al. Granuloma anulare associated with Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 1997; 36: 445–8.
- 23 Wong WR, Yang LJ, Kuo TT et al. Generalized granuloma anulare associated with granulomatous mycosis fungoides. *Dermatology* 2000; 200: 54–6.
- 24 Koochek A, Fink-Puches R, Cerroni L. Coexistence of patch stage mycosis fungoides and interstitial granuloma anulare in the same patient: a pitfall in the clinicopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 198–202.
- 25 Kovich O, Burgin S. Generalized granuloma anulare. *Dermatol Online J* 2005; 11: 23.
- 26 Martin JE, Wagner AJ, Murphy GF et al. Granuloma anulare heralding angioimmunoblastic T-cell lymphoma in a patient with a history of Epstein Barr virus-associated B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: e168–71.
- 27 Mizuno K, Suzuki A, Kato N et al. CD8-positive granulomatous mycosis fungoides mimicking generalized granuloma anulare. *J Dermatol* 2012; 39: 1068–9.
- 28 Shindo M, Yoshida Y, Yamamoto O. Granuloma anulare detected by positron emission tomography with computed tomography in a diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 174–5.
- 29 Sokumbi O, Gibson LE, Comfere NI et al. Granuloma anulare-like eruption associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 996–1003.
- 30 Wanat KA, Elenitsas R, Kim EJ et al. Granuloma anulare associated with cutaneous marginal zone lymphoma: a case linking a hematologic malignancy with granulomatous dermatitis. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 844–6.
- 31 Bassi A, Scarfi F, Galeone M et al. Generalized granuloma anulare and non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 484–5.
- 32 Lee SB, Weide B, Ugurel S et al. Vemurafenib-induced granuloma anulare. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 305–8.
- 33 Mangold AR, Cumsy HJL, Costello CM et al. Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma anulare in association with solid organ malignancies: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 913–920.e1.
- 34 Hanna WM, Moreno-Merlo F, Andrighetti L. Granuloma anulare: an elastic tissue disease? Case report and literature review. *Ultrastruct Pathol* 1999; 23: 33–8.

- 35 Acharya U. Successful treatment of disseminated granuloma anulare with oral fumaric acid esters. *Int J Dermatol* 2013; 52: 633–4.
- 36 Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma anulare: histopathology and immunopathology. Systematic review of 100 cases and comparison with localized granuloma anulare. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 28–39.
- 37 Cota C, Ferrara G, Cerroni L. Granuloma anulare with prominent lymphoid infiltrates (“pseudolymphomatous” granuloma anulare). *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 259–62.
- 38 Müller CS, Hiatt KM, Vogt T et al. Expression of CD163 in granulomatous dermatitis is not the tool that makes the difference. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 793–5.
- 39 Pfaltz K, Kerl K, Palmedo G et al. Clonality in sarcoidosis, granuloma anulare, and granulomatous mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2011; 33: 659–62.
- 40 Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE et al. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J* 2011; 17: 10.
- 41 Boudin G. [Paraneoplastic syndromes. Introductory note]. *Ann Med Interne* 1970; 121: 49–50.
- 42 McLean DI. Toward a definition of cutaneous paraneoplastic syndrome. *Clin Dermatol* 1993; 11: 11–3.
- 43 Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, GSL, Popkin GL, Rees TD (eds.). *Cancer of the skin*: Philadelphia. WB Saunders, 1976.
- 44 Cohen PR. Granuloma anulare associated with malignancy. *South Med J* 1997; 90: 1056–9.
- 45 Higaki Y, Mizushima J, Kawashima M et al. Cutaneous granulomas associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Dermatology* 2003; 206: 157–60.
- 46 Nordmann TM, Kim JR, Dummer R et al. A monocentric, retrospective analysis of 61 patients with generalized granuloma anulare. *Dermatology* 2020; 236: 369–74.