

Granuloma faciale as a diagnostic and therapeutic challenge

Granuloma faciale jako wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne

Wiktor Leśniak¹, Konrad Kaleta¹, Grzegorz Dyduch², Adriana Łukasik³, Anna Wojas-Pelc³, Andrzej Kazimierz Jaworek³

¹Students' Dermatology Research Association, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Department of Pathomorphology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

³Department of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

¹Studenckie Koło Naukowe Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

²Katedra Patomorfologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

³Katedra Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 1–12

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.139153>

CORRESPONDING AUTHOR/ ADRES DO KORESPONDENCJI:

Andrzej Kazimierz Jaworek
Katedra Dermatologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
ul. Botaniczna 3
31-501 Kraków, Polska
tel.: +48 694 486 112
e-mail: andrzej.jaworek@uj.edu.pl

ABSTRACT

Introduction: Granuloma faciale is a rare dermatosis classified within the group of eosinophilic dermatoses, which presents a persistent challenge in both diagnosis and treatment.

Objective: Presentation of a case of granuloma faciale along with a comprehensive discussion of the pathophysiology, clinical presentation, and treatment of the disease.

Case report: A 68-year-old man presented to a dermatologist with nodular and plaque-like lesions on his face that had been present for 6 months. Initially, based on histopathological findings, fixed drug eruption was diagnosed, and the patient was instructed to discontinue the medications he had been taking, including acetylsalicylic acid and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Nevertheless, the skin lesions persisted. Following extended differential diagnosis (including dermoscopy and repeated histopathological examination), the diagnosis of granuloma faciale was established and, consequently, cryotherapy with liquid nitrogen was administered, resulting in a significant improvement in the patient's skin condition.

Conclusions: Despite being typically located in the specific areas, granuloma faciale poses diagnostic challenges. Cryotherapy seems to be an effective and safe therapeutic approach in patients who fail to respond to topical medications.

Key words: granuloma faciale, eosinophil, eosinophilic dermatoses, differential diagnosis, cryotherapy.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Ziarniniak twarzy to rzadka choroba należąca do dermatoz eozynofilowych, która stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne.

Cel: Przedstawienie przypadku ziarniniaka twarzy wraz z analizą patofizjologii, obrazu klinicznego i leczenia choroby.

Opis przypadku: Mężczyzna 68-letni zgłosił się do dermatologa ze zmianami guzkowymi i blaszkami na skórze twarzy obecnymi od 6 miesięcy. Na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano rumień trwały i zalecono zaprzestanie przyjmowania dotychczasowych

leków, takich jak kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne. Pomimo to zmiany skórne utrzymywały się. Dalsza diagnostyka różnicowa choroby (przy użyciu dermoskopii i ponownego badania histopatologicznego) umożliwiła rozpoznanie ziarniniaka twarzy i podjęcie decyzji o leczeniu zmian krioterapią ciekłym azotem. Terapia przyniosła wyraźną poprawę stanu skóry.

Wnioski: Pomimo typowej lokalizacji rozpoznanie ziarniniaka twarzy jest trudne. Wydaje się, że krioterapia jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia przy braku odpowiedzi na leki miejscowe.

Słowa kluczowe: ziarniniak twarzy, eozynofil, dermatozy eozynofilowe, diagnostyka różnicowa, krioterapia.

INTRODUCTION

Granuloma faciale (GF) is an extremely rare dermatosis usually presenting clinically as a solitary nodule or multiple nodules located on the facial skin. The condition was first described in 1945 by John Edwin Mackonochie Wigley (1892–1962) as eosinophilic granuloma (the name is now reserved for a variant of Langerhans cell histiocytosis). In 1952, Hermann Karl Benno Pinkus (1905–1985), one of the most eminent dermatopathologists, gave the disease its current name [1–3].

OBJECTIVE

The study presents the case of a patient with multiple granuloma faciale lesions, successfully treated with cryotherapy. Special emphasis is placed on the differential diagnosis of the condition, highlighting the crucial role of histopathological examination in determining the final diagnosis.

CASE REPORT

A 68-year-old Caucasian man sought consultation at the Dermatology Outpatient Clinic due to red-brown nodular lesions on the facial skin, persisting for the past 6 months. The lesions were located on the nasal alae, forehead, and cheek on the right side. The patient was treated topically with clobetasol propionate ointment for a month, resulting in a partial remission of the cheek lesion, with no impact on the remaining skin lesions. During a subsequent visit, a skin biopsy was taken from the residual lesion on the cheek for histopathological examination. The following result was obtained: “the characteristics may be consistent with fixed drug eruption”. Considering the fact that the patient had been taking acetylsalicylic acid at 75 mg/24 hours for the previous 5 years (history of thrombosis of his left eye), it was advised, following consultation with an ophthal-

WPROWADZENIE

Ziarniniak twarzy (*granuloma faciale* – GF) to wyjątkowo rzadka dermatoza manifestująca się klinicznie jako guz (lub guzy) zlokalizowany typowo na skórze twarzy. Choroba została po raz pierwszy opisana w 1945 roku przez Johna Edwina Mackonochie Wigleya (1892–1962) jako ziarniniak kwasochłonny (*eosynophilic granuloma*; nazwa zarezerwowana obecnie dla wariantu histiocytozy z komórek Langerhansa). W 1952 roku Hermann Karl Benno Pinkus (1905–1985) – jeden z największych dermatopatologów – nadał chorobie jej obecną nazwę [1–3].

CEL PRACY

W artykule przedstawiono przypadek chorego z kilkoma ziarniniakami twarzy skutecznie leczonego krioterapią. Szczególną uwagę zwrócono na diagnostykę różnicową schorzenia oraz znaczenie badania histopatologicznego w ustaleniu właściwego rozpoznania.

OPIS PRZYPADKU

68-letni mężczyzna rasy kaukaskiej zgłosił się do poradni dermatologicznej z powodu czerwono-brązowych zmian guzkowych na skórze twarzy utrzymujących się od 6 miesięcy. Zmiany zlokalizowane były na skrzydełkach nosa, czole i policzku po prawej stronie. U chorego zastosowano miejscowo propionian klobetazolu w maści przez miesiąc, uzyskując częściową remisję zmiany w obrębie policzka (bez wpływu na pozostałe zmiany skórne). W czasie kolejnej wizyty pobrano wycinek z resztkowej zmiany skórnej na policzku do badania histologicznego. Otrzymano następujący wynik: „obraz może odpowiadać rumieniowi trwałemu”. Z uwagi na fakt, że pacjent zażywał od 5 lat kwas acetylosalicylowy



Figure 1. Reddish-brown nodule on the nasal ala. Prominent follicular openings and telangiectasias are visible

Rycina 1. Czerwono-brązowy guzek zlokalizowany na skrzydełku nosa. Na powierzchni widoczne są ujścia mieszków włosowych i telangiektazje



Figure 2. Brown plaque on the forehead (visible scar after biopsy)
Rycina 2. Brązowa blaszka na skórze czoła (widoczna blizna po wycinku)

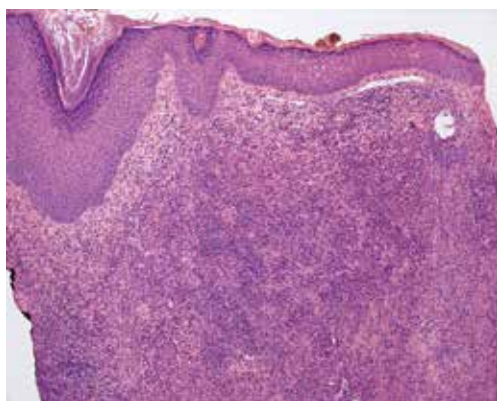


Figure 3. Skin biopsy. Low-power view – dense, mainly perivascular infiltrate within the dermis. The infiltrate spares the upper dermis, creating a prominent Grenz zone (magnification 100×)

Rycina 3. Wycinek ze zmiany. Małe powiększenie – widoczny gęsty naciek zapalny na skórze właściwej zlokalizowany głównie wokół naczyń. Naciek oszczędza górną część skóry właściwej – strefa graniczna (powiększenie 100×)

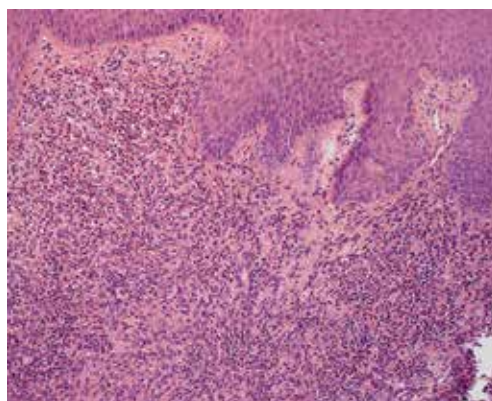


Figure 4. Skin biopsy – Grenz zone (papillary dermatitis with the dense mixed type inflammation below) (200× magnification)

Rycina 4. Wycinek ze zmiany – strefa graniczna (warstwa brodawkowata skóry właściwej z leżącym poniżej nasilonym mieszanokomórkowym odczynem zapalnym) (powiększenie 200x)

mologist, to discontinue the medication and monitor for changes. In addition, the patient intermittently took tranexamic acid because of angioedema of unknown origin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs due to herniated nucleus pulposus in the lumbar spine. The six-month withdrawal period of the drugs did not affect the morphology of the skin lesions. Over the subsequent months, the patient regularly referred to dermatological consultations and used topical steroid ointments (mometasone furoate, methylprednisolone aceponate) and tacrolimus 0.1%, without clinical improvement. After several years, the patient was consulted by the authors of this paper. Clinical and dermatoscopic examinations

w dawce 75 mg/dobę (zakrzepica naczyń oka lewego w wywiadzie), zalecono po konsultacji okulistycznej jego odstawienie i obserwację zmian. Pacjent okresowo przyjmował także kwas traneksamowy z powodu pojedynczych epizodów obrzęku naczynioruchowego o nieustalonej przyczynie oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne ze względu na przepuklinę jądra miazdżystego w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Sześciomiesięczny okres wycofania tych leków nie wpłynął na morfologię zmian skórnych. Przez kilka następnych miesięcy chory okresowo zgłaszał się na konsultacje dermatologiczne i stosował miejscowo maści steroidowe (furoinian mometazonu, aceponian metyloprednizolonu) oraz takrolimus 0,1%, bez efektu klinicznego. Pacjent został konsultowa-

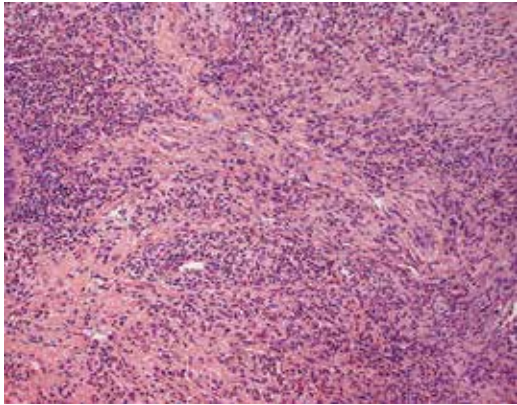


Figure 5. Skin biopsy revealed lymphocytes, eosinophils, and neutrophils within the infiltrate. Pronounced fibrosis between dense collection of inflammatory cells (magnification 200×)

Rycina 5. Wycinek ze zmiany uwidocznił naciek zapalny utworzony przez limfocyty, eozynofile oraz neutrofile. Między skupiskami komórek zapalnych widoczne włóknienie na końcu (powiększenie 200×)

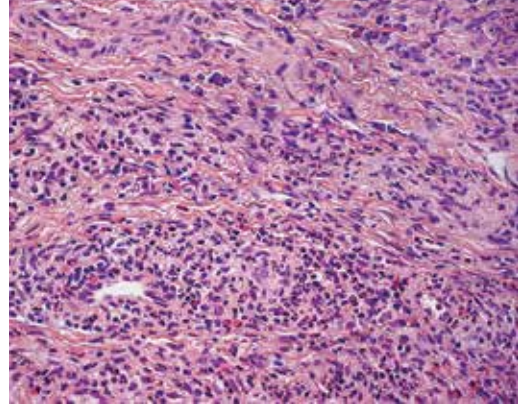


Figure 6. Mixed inflammatory cell infiltrate surrounding a blood vessel is visible with endothelial cell edema. Leukocytoclasia is present (magnification 400×)

Rycina 6. Mieszanokomórkowy naciek zapalny wokół naczynia krwionośnego z widocznym obrzękiem komórek śródbłonna. Cechy leukocytochlorazji (powiększenie 400×)



Figure 7. Patient's skin condition after a course of cryotherapy – nose

Rycina 7. Stan skóry pacjenta po serii zabiegów krioterapii – nos



Figure 8. Patient's skin condition after a course of cryotherapy – forehead

Rycina 8. Stan skóry po serii zabiegów krioterapii – czoło

revealed a 1.5 × 1.5 cm nodule, brown-red in color, on the right nasal ala (P), with isolated telangiectasias and prominent follicular openings (fig. 1). In addition, a brown, flat-topped plaque, 4 × 2.5 cm in diameter, was identified on the right side of the forehead (fig. 2).

ny przez autorów artykułu. W badaniu klinicznym i dermatoskopowym stwierdzono guz o średnicy 1,5 × 1,5 cm, barwy brązowo-czerwonej na skrzydełku nosa po prawej stronie, z obecnością teleangiektazji i wyraźnych ujść mieszków włosowo-łojowych

No pathological eruptions were identified on the right cheek, except for a small biopsy scar. Another biopsy specimen was obtained from the lesion on the forehead for histopathological examination, revealing no pathological changes in the epidermis and papillary dermis (figs. 3, 4). Within the dermis, a dense inflammatory infiltrate comprised of lymphocytes, neutrophils and isolated eosinophils arranged around blood vessels was observed (fig. 5). There were also signs of leukocytoclasia and mild edema of endothelial cells (fig. 6). Based on the correlation between the clinical presentation and histopathological findings, the diagnosis of granuloma faciale (GF) was established. Additional examinations, including CBC, liver enzyme tests, creatinine, general urine analysis, and pulmonary and abdominal imaging, revealed no abnormalities. The patient was informed of the available therapeutic options: topical glucocorticosteroid injections or liquid nitrogen cryotherapy, systemic dapsone or antimalarial drugs. The patient consented only to cryotherapy. After a course of 20 sessions (contact cryotherapy), there was a significant improvement in the skin condition, which the patient deemed completely satisfactory (figs. 7, 8).

DISCUSSION

The reported case is particularly interesting in the context of clinical practice. The disease course and clinical manifestations were non-specific, and the patient remained undiagnosed for over three years despite multiple dermatological consultations. It is important to highlight that the final diagnosis required a biopsy obtained from an untreated skin lesion. The initial biopsy, taken from a resolving lesion treated with topical glucocorticosteroids, was inconclusive and pointed towards the diagnosis of fixed drug eruption.

Granuloma faciale is a chronic condition confined to the skin, classified within the group of eosinophilic dermatoses. It is characterized by a mixed inflammatory infiltrate of acidophilic granulocytes (eosinophils) which are frequently degranulated within the skin lesions. A typical, though non-specific, sign of eosinophilic infiltration in the skin is the presence of the so-called flame figures in histological examination, associated with the accumulation of eosinophil cationic protein (ECP) and major basic protein (MBP), with subsequent collagen denaturation [4, 5]. Moreover, GF may involve eosinophilia in peripheral blood.

Table 1 presents the widely accepted classification of eosinophilic dermatoses into classic types, frequently of varied unknown etiology (unrelated to parasitic infection or hypersensitivity reactions), and non-classic types associated with tissue eosinophilia (of allergic or infectious origin) [4-7].

(ryc. 1). Widoczna była brązowa, płaskowyniosła blaszka o średnicy 4 × 2,5 cm na skórze czoła po prawej stronie (ryc. 2). Nie stwierdzono wykwitów patologicznych na policzku prawym, poza pojedynczą drobną blizną po wycinku. Pobrano kolejny wycinek do badania histologicznego ze zmiany na czole, w którym nie wykazano zmian patologicznych w obrębie naskórka i górnej części skóry właściwej (ryc. 3, 4). W skórze właściwej widoczny był gęsty naciek zapalny złożony z limfocytów, neutrofilów i pojedynczych eozynofiliów układający się wokół naczyń krwionośnych (ryc. 5). Zaznaczone były także cechy leukocytoklazji oraz nieznaczного obrzęku komórek śródbłonna (ryc. 6). Po uwzględnieniu korelacji kliniczno-histopatologicznej ustalono rozpoznanie GF. W wynikach badań dodatkowych (morfologia, badania enzymów wątrobowych, kreatynina, badanie ogólne moczu, badania obrazowe płuc i jamy brzusznej) nie stwierdzono odchyłań od wartości prawidłowych. Pacjent został poinformowany o możliwych opcjach terapeutycznych, takich jak miejscowe iniekcje z glikokortykosteroidów lub krioterapia ciekłym azotem, systemowo – dapson lub leki przeciwmalaryczne. Chory wyraził zgodę wyłącznie na leczenie krioterapią. Po wykonaniu serii 20 zabiegów (technika kontaktowa) uzyskano wyraźną, całkowicie satysfakcjonującą chorego poprawę stanu skóry (ryc. 7, 8).

OMÓWIENIE

Opisany przypadek jest szczególnie ciekawy z praktycznego punktu widzenia. Przebieg choroby oraz obraz kliniczny były niecharakterystyczne, a pacjent ponad 3 lata pozostawał bez ustalonej diagnozy pomimo kilkukrotnych konsultacji dermatologicznych. Warto podkreślić, że ostateczne rozpoznanie wymagało pobrania wycinka z nieleczonej zmiany. Pierwsza biopsja wykonana z ustępującej zmiany leczonej glikokortykosteroidami miejscowymi była niejednoznaczna i sugerowała rozpoznanie rumienia trwałego.

GF to ograniczona do skóry przewlekła choroba zaliczana do grupy dermatoz eozynofilowych. Charakteryzuje się mieszanym naciekiem zapalnym złożonym m.in. z granulocytów kwasochłonnych (eozynofiliów) oraz często ich degranulacją w obrębie zmian skórnych. Typowym, chociaż niespecyficznym objawem nacieku eozynofilowego w skórze jest występowanie tzw. figur płomienistych (*flame figures*) w badaniu histologicznym. Ich obecność związana jest z akumulacją białka kationowego eozynofiliów (*eosinophil cationic protein* – ECP) oraz głównego białko zasadowego (*major basic protein* – MBP) i następczą denaturacją kolagenu [4, 5]. Dodatkowo obecności GF może towarzyszyć eozynofilia krwi obwodowej.

Table 1. Classification of eosinophilic dermatoses (based on [4–7])**Tabela 1.** Podział dermatoz eozynofilowych (na podstawie [4–7])

Classic eosinophilic dermatoses/Klasyczne dermatozy eozynofilowe	Dermatoses with (secondary) eosinophilic infiltration/Dermatozy z (wtórnym) naciekiem z eozynofilów
Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome)/Eozynofilowe zapalenie tkanki podskórnej (zespół Wellsa)	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)/Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (zespół Churga-Strauss)
Eosinophilic fasciitis (Shulman's syndrome)/Eozynofilowe zapalenie powięzi (zespół Schulmana)	Atopic dermatitis/Atopowe zapalenie skóry
Granuloma faciale/Ziarniniak twarzy	Bullous pemphigoid/Pemfigoid pęcherzowy
Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease)/Eozynofilowe krostkowe zapalenie mieszków włosowych (choroba Ofuji)	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis (RCEV)/Nawracające eozynofilowe zapalenie naczyń skóry	Contact dermatitis/Kontaktowe zapalenie skóry
	Prurigo nodularis/Świerzbiczka guzkowa
	Reaction to insect bite/Reakcja po użądleniu owada
	Parasitic infections/Infekcje pasożytnicze
	Dermatitis herpetiformis/Opryszczkowate zapalenie skóry
	Urticaria/Pokrzywka

DRESS – drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.

DRESS – reakcja polekowa z towarzyszącą eozynofilią i objawami ogólnymi.

Eosinophils make up to 5% of total leukocytes in peripheral blood, and when their count exceeds 6% ($> 500/\text{mm}^3$), the condition is classified as eosinophilia. Hypereosinophilia is a clinical condition characterized by an elevation in blood eosinophil count above $1,500/\text{mm}^3$ and/or the presence of eosinophilic infiltrates in body tissues. The ratio of blood/tissue eosinophils in humans is 1 : 100. In patients with GF, eosinophilia is transient and usually mild [8–11]. The immunophenotype of mature eosinophils is characterized by the expression of adhesion molecules including CD11b, CD62L, Siglec-8 lectin, complement receptor 1 (CD35), chemokine CCR3 receptor (CD193), and interleukin 5 receptor α subunit (CD125). Currently, their differentiation from other granulocytes primarily relies on the analysis of forward scatter channel (FSC) and side scatter channel (SSC) in flow cytometry [8–10, 12, 13]. A brief description of eosinophils is presented in table 2. Eosinophils differentiate from CD34+ stem cells in the bone marrow. The process is mainly stimulated by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and further influenced by interleukins (IL) IL-3 and IL-5. Following their release from the bone marrow, eosinophils typically remain in the blood for 8 to 18 hours. Subsequently, they migrate to the tissues without re-entering the circulation. The survival of eosinophils is known to vary from 2 to 5 days, depending on the tissue studied. However, *in vitro* studies have demonstrated that their survival can be extended up to 14 days following cytokine stimulation. The dominant population of eosinophils comprises gastrointestinal eosinophils residing in the lamina propria in all segments of the gastrointestinal tract below the esophagus [12–15]. The primary function of eosinophils is protection against multicellular parasites, which is achieved through the presence of specific acidophilic granules

W tabeli 1 przedstawiono ogólnie przyjęty podział dermatoz eozynofilowych na: klasyczne o zróżnicowanej, często nieznannej etiologii (niezwiązanej z infekcją pasożytniczą i reakcjami nadwrażliwości) oraz nieklasyczne choroby skórne przebiegające z eozynofilią tkankową (o podłożu alergicznym lub zakaźnym) [4–7].

Eozynofile stanowią do 5% leukocytów krwi obwodowej, gdy ich liczba wynosi 6% lub więcej ($> 500/\text{mm}^3$), definiujemy jako eozynofilię. Hiper-eozynofilia to sytuacja kliniczna, kiedy stwierdza się eozynofile w krwi w liczbie powyżej $1500/\text{mm}^3$ i/lub występują nacieki złożone z eozynofilów w tkankach. Stosunek liczby eozynofilów znajdujących się w krwi do obecnych w tkankach wynosi 1 : 100. U pacjentów z GF eozynofilia jest przejściowa i zwykle słabo wyrażona [8–11]. Immunofenotyp dojrzałych eozynofilów wykazuje ekspresję molekuł adhezyjnych CD11b, CD62L, lektyny Siglec-8, receptora 1 dopełniacza (CD35), receptora dla chemokiny CCR3 (CD193) oraz podjednostki alfa receptora dla IL-5 (CD125). Obecnie jednak ich różnicowanie od innych granulocytów opiera się przede wszystkim na analizie rozproszenia przedniego (*forward scatter channel* – FSC) i rozproszenia bocznego (*side scatter channel* – SSC) w cytometrze przepływowym [8–10, 12, 13]. Skróconą charakterystykę eozynofilów przedstawiono w tabeli 2. Eozynofile różnicują się z komórek macierzystych CD34+ w szpiku kostnym, a proces ten jest stymulowany przez GM-CSF (najsilniej), a także interleukiny (IL) 3 i 5 (IL-3, IL-5). Czas ich obecności w krwi po opuszczeniu szpiku kostnego wynosi od 8 do 18 godzin, po czym migrują do tkanek i nie powracają już do krążenia. W zależności od badanej tkanki ich dalsza przeżywalność wynosi od 2 do 5 dni, choć w warunkach *in vitro* potwierdzono, że może

Table 2. Selected characteristics of eosinophilic cells [8–10, 12–16]**Tabela 2.** Wybrane cechy komórek eozynofilowych [8–10, 12–16]

Histological features/ Cechy histologiczne	12–17 μm in diameter, bilobed nucleus, large acidophilic granules (up to 1 μm) in the cytoplasm/o średnicy 12–17 μm , dwupłatkowe jądro komórkowe, duże kwasochłonne ziarnistości do 1 μm w cytoplazmie
Acidophilic granules/Kwasochłonne ziarnistości	MBP, ECP, EDN, EPO, CLC/GaI-10
Reactive oxygen species/Reaktywne formy tlenu	$\text{O}^{\cdot-}$, H_2O_2 , $\text{BrO}^{\cdot-}$, $\text{ClO}^{\cdot-}$, $\text{HOSCN}^{\cdot-}$, NO
Surface markers/Markery powierzchniowe	CD9, CD11b, CD15, CD35, CD62L, IL-5Ra (CD125), CD123, CCR3(CD193), Siglec-8
Released cytokines/Wydzielane cytokiny	IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TNF- α , IFN- γ , TGF- β , GM-CSF
Mediators derived from arachidonic acid/ Mediatory pochodne kwasu arachidonowego	LTC ₄ , LTD ₄ , LTE ₄ , PGE2
Main target organs/ Głównie narządy docelowe	Digestive tract, uterus, ovaries, mammary gland, thymus, spleen, lymph nodes/ Przewód pokarmowy, macica, jajniki, gruczoł sutkowy, grasicca, śledziona, węzły chłonne
Conditions associated with eosinophil dysfunction/Choroby związane z dysfunkcją eozynofilów	Type I allergies (e.g. allergic bronchial asthma), eosinophilic granulomatous vasculitis, eosinophilic dermatoses/Alergie typu I (np. astma oskrzelowa alergiczna), eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń, dermatozy eozynofilowe
Body organs physiologically devoid of eosinophils/Narządy pozbawione fizjologicznie eozynofilów	Lungs, esophagus, skin/Płuca, przełyk, skóra

MBP – major basic protein, ECP – eosinophil cationic protein, EDN – eosinophil-derived neurotoxin, EPO – eosinophil peroxidase, CLC/GaI-10 – Charcot-Leyden crystal galectin, CD – cluster of differentiation, IL – interleukin, IL-5Ra – interleukin 5 receptor alpha subunit, CCR3 – c-c chemokine receptor type 3, Siglec-8 – sialic acid-binding Ig-like lectin 8, TNF- α – tumor necrosis factor α , IFN- γ – interferon γ , TGF- β – transforming growth factor β , GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, LTC – leukotriene, PGE2 – prostaglandin E2.

Table 3. Differential diagnosis of granuloma faciale [26–28, 38, 39]**Tabela 3.** Diagnostyka różnicowa ziarniniaka twarzowego [26–28, 38, 39]

Non-cancerous conditions/Choroby nienowotworowe	Cancers/Choroby nowotworowe
Rosacea (granulomatous variant)/Trądzik różowaty (odmiana ziarniniakowa)	Skin lymphomas/Chłoniaki skóry
Erythema elevatum et diutinum/Rumień wyniosły i długotrwały	Basal cell carcinoma/Rak podstawnkomórkowy
Discoid lupus erythematosus/Toczeń rumieniowaty krążkowy	Melanoma/Czerniak
Jessner lymphocytic infiltration/Naciek limfocytarny Jessnera	Hemangioma/Naczyniak
Sarcoidosis/Sarkoidoza	Kaposi's sarcoma/Mięsak Kaposiego
Seborrheic keratosis/Brodawka łojotokowa	
Kimura's disease/Choroba Kimury	
Histiocytosis/Histiocytoza	
Foreign body cutaneous granuloma (FBCG)/Ziarniniak skóry wywołany przez ciało obce	
Cutaneous tuberculosis/Gruźlica skóry	
Follicular mucinosis/Mucynoza mieszkowa	
Keloid/Keloid	

in the cytoplasm comprising, among others, MBP, ECP, eosinophil peroxidase (EPO), and eosinophil-derived neurotoxin (EDN). In addition, eosinophils exhibit moderate phagocytic activity and the capacity to present antigens to T cells. When activated, they can produce large amounts of free oxygen radicals [15]. Eosinophils can also potentially contribute to antiviral immunity, especially against RNA viruses (e.g. RSV), while granule proteins (e.g. ECP and EDN) display ribonuclease activity by degrading single-stranded RNA viruses. In broad terms, the role of eosinophils

być wydłużona nawet do 14 dni w wyniku stymulacji cytokinowej. Dominującą populacją eozynofilów są eozynofile przewodu pokarmowego rezydujące w lamina propria we wszystkich segmentach przewodu pokarmowego poniżej przełyku [12–16]. Główną funkcją eozynofilów jest ochrona przed pasożytami wielokomórkowymi, do czego wykorzystują obecne w cytoplazmie specyficzne kwasochłonne ziarnistości zawierające m.in. MBP, ECP, peroksydazę eozynofilową (eosinophil peroxidase – EPO) oraz neurotoksynę eozynofilową (eosinophil-derived neurotoxin

Table 4. Characteristics of the most common dermatoses differentiated with GF [27, 28, 40–42]**Tabela 4.** Charakterystyka najczęstszych dermatoz różnicowanych z GF [27, 28, 40–42]

Disease/Choroba	Predominant clinical features/Najistotniejsze cechy kliniczne
Rosacea/ Trądzik różowaty	Erythema (transient or persistent) of facial skin (especially cheeks, forehead, and chin), dilation of small superficial vessels, often accompanied by papules and pustules (or hypertrophic lesions)/Rumień (przejściowy lub utrwalony) skóry twarzy (zwłaszcza policzków, czoła i brody), rozszerzenie drobnych, powierzchniowych naczyń często z obecnością grudek, krost (ewentualnie zmian przerostowych).
Sarcoidosis/Sarkoidoza	Particularly lupus pernio with infiltrative foci, blue-violet or red in color, located primarily on the nose, cheeks, earlobes, lips or forehead. The skin lesions persist for an extended period and typically leave behind scars and telangiectasias/Szczególnie odmiana sarkoidu odmrozinowego (<i>lupus pernio</i>) z obecnymi ogniskami naciekowymi barwy sinioletowej lub czerwonej zlokalizowanymi głównie na nosie, policzkach, płatkach usznych, wargach lub czole. Zmiany utrzymują się długo i ustępują często z pozostawieniem blizn i teleangiektazji.
Cutaneous lymphoma/ Chłoniak skóry	Non-specific onset of lesions (erythema, dry, frequently itchy patches or slightly crusted plaques). More specific lesions include nodules or tumors which often become ulcerated. Also, the adjacent lymph nodes should be monitored for potential enlargement. OBLIGATORY is skin lesion biopsy/Początek zmian nieswoisty (rumień, suche, często swędzące plamy lub nieznacznie napieczone blaszki). Bardziej swoiste są guzy lub guzki, często ulegające owrzodzeniu. Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwe powiększenie okolicznych węzłów chłonnych. Biopsja ze zmian OBLIGATORYJNA.
Erythema elevatum et diutinum/ Rumień wyniosły i długotrwały	Red, purple or brown plaques or papules appearing bilaterally with a predilection for the dorsal aspects of the joints. Histologically, the findings are very similar to GF/ Czerwone, fioletowe lub brązowe blaszki lub grudki pojawiające się symetrycznie z predylekcją do grzbietowych części stawów. Histologicznie obraz bardzo podobny do GF.

Table 5. GF treatment methods [43–46]**Tabela 5.** Metody leczenia GF [43–46]

Topical treatment/Leczenie miejscowe	Systemic treatment/Leczenie ogólne	Invasive therapies/Inwazyjne metody terapii
Topical tacrolimus/Takrolimus stosowany miejscowo	Dapsone/Dapson	Contact cryotherapy (liquid nitrogen)/ Krioterapia kontaktowa (ciekły azot)
Topical glucocorticosteroids/ Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo	Clofazimine/Klofazymina	Cryotherapy with fractional Er:YAG and CO ₂ laser/Krioterapia laserem frakcyjnym Er:YAG i laserem CO ₂
Topical tofacitinib/Tofacytynib stosowany miejscowo	Psoralen with UV-A therapy/Psolaren łączony z terapią UV-A	Excision of skin lesion/Wycięcie zmiany
	TNF- α antagonists/Antagoniści (TNF)- α	Glucocorticosteroids in intradermal injections/Glikokortykosteroidy w iniekcjach śródskórnych

Er:YAG – erbium doped yttrium aluminum garnet laser, UV-A – ultraviolet A.

Er:YAG – laser erbowo-yagowy, UV-A – ultrafiolet A.

in the immune system can be characterized as that of an activator (or amplifier) of the immune response. MBP stimulates the degranulation of basophils and mast cells, triggering the rapid release of substantial amounts of inflammatory mediators in the tissue. Moreover, eosinophils produce cytokines that impact the immune polarization of T cells, targeting the inflammatory response depending on the etiology of inflammation [15].

The key role in the pathophysiology of eosinophilic dermatoses is attributed to the process of eosinophil migration to the skin occurring in response to a gradient of specific chemokines or other mediators that affect membrane receptors. The central role is played by eotaxin 3 (CCL11), with additional involvement from the complement component C5a,

– EDN). Eozynofile przejawiają również umiarkowaną aktywność fagocytarną i zdolność do prezentacji antygeny limfocytom T, a aktywowane potrafią generować znaczną liczbę wolnych rodników tlenowych [15]. Eozynofile mogą odgrywać również istotną rolę w odporności przeciwwirusowej, szczególnie przeciw wirusom RNA (np. RSV), a białka ziarnistości (np. ECP i EDN) wykazują aktywność rybonukleazy, degradując jednoniciowe RNA wirusów. Najogólniej rolę eozynofila w układzie immunologicznym można określić jako aktywatora (wzmacniacza) odpowiedzi immunologicznej. MBP stymuluje degranulację bazo-filów i mastocytów, co prowadzi w tkance do gwałtownego uwolnienia znacznych ilości mediatorów zapalnych. Dodatkowo eozynofile produkują cytokiny wpływające na polaryzację immunologiczną lim-

platelet-activating factor (PAF), leukotrienes B4 and C4, prostaglandin D2, and the chemokine RANTES (CCL5; regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) [5]. Another important factor in eosinophil chemotaxis is the capacity for diapedesis. Constitutive expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) molecules on endothelial cells prevents a greater number of these cells from leaving the circulation due to their low affinity to these adhesion molecules. The phenomenon prevents the infiltration of healthy tissues by eosinophils. The secretion of IL-4 and IL-13 at the site of inflammation stimulates the expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) molecules on the endothelium, which show a predilection for eosinophils. The interaction between $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha 4\beta 7$ integrins with VCAM-1 molecules on endothelial cell surfaces leads to a partially selective, cytokine concentration-dependent migration of eosinophils into tissues. From the viewpoint of eosinophil physiology, a particularly important cytokine is IL-5. It stimulates eosinophil functions and viability, and it is also responsible for stimulating bone marrow stem cells to produce eosinophils [5, 16–18].

The precise pathophysiology of GF remains unclear due to the rarity of the condition, which underscores the need for further research, including studies in animal models [19, 20]. The condition appears to be associated with the mechanism of eosinophilic leukocytoclastic vasculitis. The inflammatory process is confined to the skin (single-organ cutaneous small-vessel vasculitis), and this positioning of GF is widely accepted [1, 21]. On direct immunofluorescence, deposits of IgG, IgA, IgM, C3c, and C1q antibodies suggest that vasculitis during the course of GF involves classical activation of the complement pathway [22]. Higher counts of IgG4-positive plasma cells have also been noted within GF eruptions. This observation may imply that the dermatosis represents a local manifestation of an IgG4-dependent disease, though it remains unclear whether the finding is specific [23–25].

As the name of the disorder suggests, skin lesions in GF affect the face and they are multifocal in approximately 30% of cases. Ortonne *et al.* [26], in their retrospective study encompassing the largest group of GF patients to date (66 individuals, mean age: 53 years), found the most commonly affected sites to include the forehead (38%), cheeks (30%), nose (27.5%), and eyelid (10.5%). Facial involvement in GF may be attributed to the heating of tissues in this body region which may occur in certain occupations (e.g. in welders) or exposure to UV radiation [27, 28]. Extrafacial involvement is infrequent (only 5/66 patients in the study by Ortonne *et al.*) and represents a particularly demanding diagnostic challenge. Lesions may be located on the trunk, limbs, and even in the genital area [6, 26,

focytów T, co powoduje kierunkowanie odpowiedzi zapalnej (zależnie od etiologii zapalenia) [15].

W patofizjologii dermatoz eozynofilowych szczególnie istotny jest proces migracji eozynofilów do skóry, który następuje w odpowiedzi na gradient odpowiednich chemokin lub innych mediatorów wpływających na receptory błonowe. Główną rolę odgrywa eotaksyna 3 (CCL11), a także składnik C5a dopełniacza, czynnik aktywujący płytki (PAF), leukotrieny B4 i C4, prostaglandyna D2 oraz chemokina RANTES (CCL5; *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) [5]. Istotną w chemotaksji eozynofilów jest także zdolność diapedezy. Konstytutywna ekspresja międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych 1 (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1) na komórkach śródbłonna uniemożliwia większej liczbie tych komórek opuszczenie krążenia ze względu na niewielkie powinowactwo do tych cząsteczek adhezyjnych. To zjawisko zapobiega infiltracji zdrowych tkanek przez eozynofile. Wydzielane w miejscu zapalenia IL-4 oraz IL-13 indukują ekspresję cząsteczek adhezyjnych śródbłonna naczyniowego (*vascular cell adhesion molecule 1* – VCAM-1) na śródbłonna, które wykazują predylekcję do eozynofilów. W wyniku interakcji integrzyn $\alpha 4\beta 1$ oraz $\alpha 4\beta 7$ z cząsteczkami VCAM-1 na powierzchni komórek endotelium dochodzi do częściowo selektywnego, zależnego od stężenia cytokin, przechodzenia eozynofilów do tkanek. Szczególnie ważną w fizjologii eozynofila cytokiną jest IL-5, która stymuluje funkcje oraz żywotność tej komórki, a także odpowiada za pobudzanie komórek macierzystych szpiku do ich wytwarzania [5, 16–18].

Ze względu na rzadkość występowania dokładna patofizjologia GF wciąż nie została ustalona i konieczne są dalsze badania (także na modelach zwierzęcych) [19, 20]. Wydaje się, że schorzenie związane jest z mechanizmem leukocytoklastycznego zapalenia naczyń z dominującym komponentem eozynofilowym. Proces zapalny ograniczony jest do skóry (*single-organ[skin] small vessel vasculitis*), a takie pozycjonowanie GF jest powszechnie akceptowalne [1, 21]. W badaniu immunofluorescencji bezpośredniej obecne złoża przeciwciał IgG, IgA, IgM, C3c i C1q sugerują, że aktywacja dopełniacza na drodze klasycznej uczestniczy w zapaleniu naczyń w przebiegu GF [22]. Obserwowano także zwiększoną liczbę plazmacytów IgG4-dodatnich w obrębie wykwitów GF, co może sugerować, że dermatoz reprezentuje zlokalizowaną postać choroby IgG4-zależnej, niemniej wciąż pozostaje niejasne, czy jest to obserwacja swoista [23–25].

Zgodnie z nazwą zmiany skórne w przebiegu GF dotyczą twarzy i mogą być wieloogniskowe w około 30% przypadków. Ortonne i wsp. [26] w badaniu retrospektywnym obejmującym opis największej liczby pacjentów z GF (66 osób, średnia wieku 53 lata) wskazali, że najczęstszymi lokalizacjami zmian były: czoło (38%), policzki (30%), nos (27,5%) oraz powieka (10,5%). Lokalizacja twarzowa GF może wynikać ze wzmożonego ocieplenia

28, 29]. GF manifests as smooth, soft nodules/tumors, papules or plaques, brown-red, violaceous or blue in color, accompanied by telangiectasias and prominent follicular openings. The mean size of the skin lesions is approximately 2 cm in diameter. Notably, the lesions never ulcerate. The condition is typically asymptomatic, though moderate pruritus may be present in some patients [26, 30].

GF affects primarily middle-aged to elderly Caucasian men. However, reliable epidemiological data is lacking due to the rarity of this dermatosis [31].

Clinical suspicion of GF can also be verified by dermoscopy, which typically reveals features including parallel dilated blood vessels, brown dots and globules, and prominent dilated follicular openings [32]. The usefulness of this diagnostic method has been highlighted in recent studies [33, 34].

The conclusive diagnosis of GF should be based on histopathological findings. GF is characterized by the presence of a grenz zone, perivascular mixed inflammatory infiltrate (neutrophils, lymphocytes, plasma cells and eosinophils) with nuclear dust, vascular leakage and even fibrinoid necrosis. All these elements contribute to a typical picture of leukocytoclastic vasculitis [1, 27]. Grenz zone is a band of normal-appearing collagen within the superficial papillary layer of the dermis, which separates the inflammatory infiltrate from the epidermis and hair follicles [35]. Despite the name of the condition, histopathological examination of GF lesions reveals no features of granuloma [36, 37]. Oliveira *et al.* in their study [27] showed a significant prevalence of T cells (CD3+; CD8+>CD4+) over B cells (CD20+) in the inflammatory infiltrate.

GF needs to be differentiated from various dermatoses (table 3 [26–28, 38, 39]) that are known to affect facial skin and present similar symptoms.

It appears to be particularly important to differentiate GF from rosacea (granulomatous variant), sarcoidosis, cutaneous lymphoma, and erythema elevatum et diutinum (EED) for accurate diagnosis (table 4) [27, 28, 40–42].

Therapeutic management of patients diagnosed with granuloma faciale is a complex issue. As yet, there are no widely accepted therapeutic recommendations for GF in the existing literature (table 5) [25, 43–45].

Treatment of patients with GF is regarded as challenging and relies on experience in different medical centers. Initial treatment is usually based on topical medications, and if these prove ineffective, systemic drugs and/or invasive procedures may be considered [44]. Recent reports have highlighted the therapeutic efficacy of topical treatment with 2% tofacitinib, a janus kinase (JAK) inhibitor. It is important to note that topical JAK inhibitors carry a lower risk of complications and can be used in the treatment of patients with immunosuppression and multimorbidity [45].

też okolicy w warunkach zawodowych (np. spawacze) lub w związku z narażeniem na UV [27, 28]. Lokalizacja pozatwarzowa jest rzadka (w badaniu Ortonne i wsp. zaledwie u 5 spośród 66 chorych) i stanowi szczególnie problem diagnostyczny. Zmiany mogą się umiejscawiać na tułowiu, kończynach, a nawet w okolicy genitalnej [6, 26, 28, 29]. GF to gładkie, miękkie guzy lub guzki, grudki lub blaszki koloru brązowego (ewentualnie brązowo-czerwonego, fioletowego lub sinego) z obecnością teleangiektazji i wyraźnych ujść mieszków włosowych. Średnia wielkość zmian wynosi około 2 cm. Zmiany skórne nigdy nie ulegają owrzodzeniu. Choroba zazwyczaj przebiega bez objawów (czasem obecny jest umiarkowany świąd) [26, 30].

GF dotyka najczęściej mężczyzn rasy kaukaskiej w średnim lub podeszłym wieku, ale z uwagi na rzadkość dermatozy brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych [31].

Podjęcie kliniczne GF może być uzupełnione o badanie dermoskopowe, które zwykle potwierdza obecność równoległych, poszerzonych naczyń krwionośnych, brązowych kropek i globul oraz wyraźnych poszerzonych ujść mieszków włosowych [32]. Użyteczność tej metody diagnostycznej podkreślają prace z ostatnich lat [33, 34].

Ostateczne rozpoznanie GF powinno opierać się na wyniku badania histopatologicznego. GF charakteryzuje obecność strefy granicznej, okołonacyniowego mieszanego nacieku zapalnego (neutrofile, limfocyty, plazmocyty oraz eozynofile) z obecnością pyłu jądrowego (*nuclear dust*), przesiąkania nacyniowego, a nawet martwicy włóknikowej. Wszystkie te elementy składają się na obraz leukocytoklastycznego zapalenia naczyń [1, 27]. Strefa graniczna to pasmo prawidłowego kolagenu w warstwie brodawkowatej skóry właściwej, który oddziela naciek zapalny od naskórka i mieszków włosowych [35]. Pomimo nazwy choroby w badaniu histopatologicznym GF brakuje cech ziarniniaka [36, 37]. W badaniu Oliveira i wsp. [27] wykazano znaczną dominację limfocytów T (CD3+; CD8+>CD4+) nad limfocytami B (CD20+) w nacieku zapalnym.

GF należy różnicować z licznymi dermatozami (tab. 3 [26–28, 38, 39]), które mogą zajmować skórę twarzy i manifestować się podobnymi objawami.

Szczególnie istotne wydaje się rozróżnienie GF od trądziku różowatego (odmiana ziarniniakowa), sarkoidozy, chłoniaka skóry oraz rumienia wyniosłego i długotrwałego (*erythema elevatum et diutinum* – EED) (tab. 4) [27, 28, 40–42].

Postępowanie terapeutyczne w przypadku ziarniniaka twarzy jest złożone i w dostępnej literaturze nie ma powszechnie przyjętych rekomendacji (tab. 5) [25, 43–45].

Leczenie chorych z GF jest uznawane za trudne i opiera się na doświadczeniach własnych leczących ośrodków. Najczęściej stosuje się terapię miejscową,

The patient reported on here consented only to cryotherapy as a treatment option. The choice of this therapeutic modality was motivated by the patient's additional general comorbidities and low risk of complications. The application and efficacy of cryotherapy in the management of GF are confirmed by the existing studies [46]. Recent publications also provide evidence for the benefits of combined cryo- and laser therapy in GF (Er: YAG fractional laser; CO₂ laser), particularly in patients with drug-refractory GF [46, 47].

CONCLUSIONS

The case reported here is similar to the cases of GF documented in the existing literature. Nevertheless, given the rarity of the disease, reporting new cases is important to prevent diagnostic errors and improve the efficacy of therapies.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

a gdy nie przynosi ona oczekiwanego efektu, rozważane są leki ogólnoustrojowe i/lub wdrażane procedury inwazyjne [44]. W najnowszych doniesieniach wykazano istotną skuteczność miejscowo stosowanego inhibitora kinazy janusowej (*Janus kinase* – JAK) 2% tofacytynibu. Warto podkreślić, że miejscowo działające inhibitory JAK niosą ze sobą mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i mogą być one wykorzystywane w leczeniu pacjentów z immunosupresją oraz wielochorobowością [45].

Nasz pacjent wyraził zgodę jedynie na krioterapię jako opcję terapeutyczną. Wybór tej metody leczenia związany był z dodatkowymi obciążeniami ogólnymi pacjenta oraz niewielkim ryzykiem rozwoju powikłań. Wykorzystanie i efektywność krioterapii w GF znajduje potwierdzenie w dostępnych publikacjach [46]. Najnowsze piśmiennictwo wskazuje na efektywność technik łączonych krio- i laseroterapii w GF (laser frakcyjny Er:YAG; laser CO₂), szczególnie u pacjentów z lekooporną odmianą GF [46, 47].

WNIOSKI

Przedstawiony przypadek pacjenta jest podobny do przypadków GF dotychczas opisanych w piśmiennictwie. Wydaje się jednak, że z uwagi na rzadkość schorzenia zgłaszanie nowych zachorowań pozwoli uniknąć błędów diagnostycznych i poprawi efektywność stosowanych metod terapii.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Griffiths C.E.M., Barker J., Bleiker T.O., Chalmers R., Creamer D.: Rook's Textbook of Dermatology. John Wiley & Sons 2016.
2. Kyriakides K., Selkin G., Selkin B., Iwenofu H., Magro C.M.: Chronic fibrosing vasculitis in the setting of still disease. *J Clin Rheumatol* 2019, 25, e127-e130.
3. Dowlati B., Firooz A., Dowlati Y.: Granuloma faciale: successful treatment of nine cases with a combination of cryotherapy and intralesional corticosteroid injection. *Int J Dermatol* 1997, 36, 548-551.
4. Long H., Zhang G., Wang L., Lu Q.: Eosinophilic skin diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016, 50, 189-213.
5. Peckruhn M., Elsner P., Tittelbach J.: Eosinophilic dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019, 17, 1039-1051.
6. Marzano A.V., Genovese G.: Eosinophilic dermatoses: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2020, 21, 525-539.
7. Ociepa K., Woźniacka A., Żebrowska A.: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with carbamazepine (DRESS syndrome) – case report and literature review. *Dermatol Rev* 2016, 103, 376-382.
8. Hassani M., van Staveren S., van Grinsven E., Bartels M., Tesselaar K., Leijte G., et al.: Characterization of the phenotype of human eosinophils and their progenitors in the bone marrow of healthy individuals. *Haematologica* 2020, 105, e52-e56.
9. Gorczyca W., Sun Z.Y., Cronin W., Li X., Mau S., Tugulea S.: Immunophenotypic pattern of myeloid populations by flow cytometry analysis. *Methods Cell Biol* 2011, 103, 221-266.
10. Skonieczka K., Matiakowska K., Haus O.: Nowotwory układu krwiotwórczego przebiegające z pierwotną hipereozynofilią i ich diagnostyka [The hematological malignancies related to primary hypereosinophilia and their diagnostics]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014, 68, 1530-1537.
11. Marcoval J., Moreno A., Peyr J.: Granuloma faciale: a clinicopathological study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, 269-273.
12. Zustakova M., Kratochvilova L., Slama P.: Apoptosis of eosinophil granulocytes. *Biology (Basel)* 2020, 9, 457.
13. Weller P.F., Spencer L.A.: Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol* 2017, 17, 746-760.
14. Park Y.M., Bochner B.S.: Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010, 2, 87-101.
15. Rothenberg M.E., Hogan S.P.: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006, 24, 147-174.
16. Acharya K.R., Ackerman S.J.: Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem* 2014, 289, 17406-17415.

17. Gleich G.J., Klion A.D., Lee J.J., Weller P.F.: The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013, 68, 829-835.
18. Nagata M., Nakagome K., Soma T.: Mechanisms of eosinophilic inflammation. *Asia Pac Allergy* 2020, 10, e14.
19. Emery C.B., Affolter V.K., Outerbridge C.A., Lam A.T.H., White S.D.: A case of atypical multifocal nodular eosinophilic dermatosis in a Labrador retriever dog. *Vet Dermatol* 2020, 31, 321-e82.
20. Bradley C.W., Cain C.L., Wong T.S., Ferracone J.D., Goldschmidt K.H., Mauldin E.A.: Discriminatory features of acute eosinophilic dermatitis with oedema (Wells-like syndrome) and sterile neutrophilic dermatosis (Sweet's-like syndrome) in dogs. *Vet Dermatol* 2019, 30, 517-e157.
21. Fondati A., Fondevila D., Ferrer L.: Histopathological study of feline eosinophilic dermatoses. *Vet Dermatol* 2001, 12, 333-338.
22. Barnadas M.A., Curell R., Alomar A.: Direct immunofluorescence in granuloma faciale: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol* 2006, 33, 508-511.
23. Kavand S., Lehman J.S., Gibson L.E.: Granuloma faciale and erythema elevatum diutinum in relation to immunoglobulin g4-related disease: an appraisal of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 2016, 145, 401-406.
24. Cesinaro A.M., Lonardi S., Facchetti F.: Granuloma faciale: a cutaneous lesion sharing features with IgG4-associated sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 2013, 37, 66-73.
25. Morgado-Carrasco D., Giavedoni P., Mascaró J.M. Jr, Iranzo P.: Assessment of treatment of refractory granuloma faciale with intralesional rituximab. *JAMA Dermatol* 2018, 154, 1312-1315.
26. Ortonne N., Wechsler J., Bagot M., Grosshans E., Cribier B.: Granuloma faciale: a clinicopathologic study of 66 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53, 1002-1009.
27. Oliveira C.C., de Carvalho Ianhez P.E., Marques S.A., Marques M.E.A.: Granuloma faciale: clinical, morphological and immunohistochemical aspects in a series of 10 patients. *An Bras Dermatol* 2016, 91, 803-807.
28. Nakahara T., Moroi Y., Tashiro A., Kiryu H., Furue M.: The interaction of inflammatory cells in granuloma faciale. *Dermatol Rep* 2010, 2, e17.
29. Omulecki A., Mlynek A., Kulczycka L.: Extrafacial granuloma faciale – case report. *Dermatol Rev* 2010, 97, 264-267.
30. Deen J., Moloney T.P., Muir J.: Extrafacial granuloma faciale: a case report and brief review. *Case Rep Dermatol* 2017, 9, 79-85.
31. Kolovos A., Juniat V., Allin J., Slattery J., Selva D.: Granuloma faciale involving the tarsoconjunctival surface of the eyelid. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021, 37, e148-e149.
32. Lallas A., Sidiropoulos T., Lefaki I., Tzellos T., Sotiriou E., Apalla Z.: Photoletter to the editor: dermoscopy of granuloma faciale. *J Dermatol Case Rep* 2012, 6, 59-60.
33. Jardim M.M.L., Uchiyama J., Kakizaki P., Valente N.Y.S.: Dermoscopy of granuloma faciale: a description of a new finding. *An Bras Dermatol* 2018, 93, 587-589.
34. Chauhan P., Meena D.: Dermoscopy of granuloma faciale in the skin of color. *Indian Dermatol Online J* 2022, 13, 686-687.
35. Abbas O., Mahalingam M.: The grenz zone. *Am J Dermatopathol* 2013, 35, 83-91.
36. Thiyanaratnam J., Doherty S.D., Krishnan B., Hsu S.: Granuloma faciale: case report and review. *Dermatol Online J* 2009, 15, 3.
37. Deen J., Moloney T.P., Muir J.: Extrafacial granuloma faciale: a case report and brief review. *Case Rep Dermatol* 2017, 9, 79-85.
38. Tekely E., Kądziała-Wypyska G., Chodorowska G.: Fixed drug eruption – pathogenesis and diversity of clinical manifestations. *Dermatol Rev* 2012, 99, 252-258.
39. Shpiliyuk R.G., Antonova O.V., Belousova I.E., Samtsov A.V.: Exceptional case of a granuloma faciale with extrafacial involvement. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2020, 96, 36-41.
40. Tupikowska M., Chlebicka I., Maj J.: Erythema elevatum et diutinum in a young man coexisting with autoimmune polyglandular syndrome type 3 – case report. *Dermatol Rev* 2015, 102, 326-330.
41. Błaszczak M.: Cutaneous sarcoidosis: clinical presentation and diagnostic difficulties. *Dermatol Rev* 2012, 99, 185-194.
42. Pulitzer M.: Cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lab Med* 2017, 37, 527-546.
43. Alsoror E., Kiss N., Medvecz M., Naqeshbandi A.F., Bergler-Czop B., Alsarari I., et al.: A case of granuloma faciale successfully treated with systemic dapsone. *Dermatol Ther* 2020, 33, e13162.
44. Lindhaus C., Elsner P.: Granuloma faciale treatment: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2018, 98, 14-18.
45. Chen A., Harview C.L., Rand S.E., Harms J.L.: Refractory granuloma faciale successfully treated with adjunct topical JAK inhibitor. *JAAD Case Rep* 2023, 33, 91-94.
46. Bayne K., Fornwalt B.E., Jonda C.F., Cash A.D.: Successful novel treatment of granuloma faciale using CO2 emulated Er:YAG laser ablation. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021, 9, e3847.
47. Paradisi A., Ricci F., Sbano P.: Drug-resistant granuloma faciale: treatment with carbon dioxide-GaAs laser. *Dermatol Ther* 2016, 29, 317-319.

Received: 5.06.2023

Accepted: 14.02.2024

Otrzymano: 5.06.2023

Zaakceptowano: 14.02.2024

How to cite this article

Leśniak W., Kaleta K., Dyduch G., Łukasik A., Wojas-Pelc A., Jaworek A.K.: Granuloma faciale as a diagnostic and therapeutic challenge. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.139153>.