

Ocorrência simultânea de necrobiose lipoídica ulcerada e granuloma anular em um paciente - Relato de caso*

Simultaneous occurrence of ulcerated necrobiosis lipoidica and granuloma annulare in a patient - Case report

Fernanda Homem de Mello de Souza¹
Marcela Abou Chami Pereira³
Lincoln Fabrício⁵

Camila Ferrari Ribeiro²
Lismary Mesquita⁴

Resumo: Ocorrência simultânea de granuloma anular e necrobiose lipoídica é rara. Sete casos dessa associação foram encontrados na literatura, sendo somente um de necrobiose lipoídica ulcerada. Relata-se caso de concomitância de granuloma anular e necrobiose lipoídica ulcerada, não associada a diabetes *mellitus*, em paciente masculino de 39 anos, com confirmação histopatológica.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*; Granuloma anular; Necrobiose lipoídica; Úlcera cutânea

Abstract: Simultaneous occurrence of granuloma annulare and necrobiosis lipoidica is quite rare. There are seven reported cases in the literature, but only one presenting ulcerated necrobiosis lipoidica. We report a 39-year-old male with histopathologically confirmed granuloma annulare and ulcerated necrobiosis lipoidica, without diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus; Granuloma annulare; Necrobiosis lipoidica; Skin ulcer

INTRODUÇÃO

Granuloma anular (GA) e necrobiose lipoídica (NL) são condições patológicas de etiologia não esclarecida. Apresentam achados histopatológicos similares, e em alguns casos assemelham-se clinicamente. NL tem associação com diabetes *mellitus* (DM) e sua forma ulcerada pode ocorrer em até 35% dos pacientes. Há poucos casos na literatura de associação dessas duas doenças, sendo ainda mais rara a concomitância de GA e NL ulcerada.¹⁻⁷ Relata-se caso dessa concomitância não associada a DM.

RELATO DO CASO

Homem de 39 anos relatava surgimento, havia oito anos, de lesões cutâneas assintomáticas no abdome e membros. Havia três anos, referia surgimento de lesões nas pernas com úlceras dolorosas sobrepostas, que o obrigavam a caminhar com muletas e a ingerir tramadol diariamente. Negava DM, realizava trata-

mento de hipotireoidismo com levotiroxina 100 mcg e usava vitamina E 400 mg/dia. Ao exame, observaram-se placas anulares violáceas nos membros superiores, coxas e abdome, de bordas infiltradas e definidas (Figuras 1 e 2). Nos tornozelos, havia placas castanho-amareladas, confluentes, de centro atrófico com telangiectasias e ulcerações sobrepostas nas regiões maleolares (Figuras 3 e 4). O perfil glicêmico era normal, e o ecodoppler vascular de membros inferiores não evidenciou insuficiência venosa. O paciente realizara, em outro hospital, biópsia de lesão de membro superior, que demonstrou granuloma em paliçada, compatível com GA (Figura 5). Havia sido, também, submetido à corticoterapia sistêmica em outro serviço, mas, segundo o paciente, efeitos adversos levaram à suspensão desse tratamento. Foi realizada biópsia de lesão ulcerada na perna, revelando, na derme profunda e tecido gorduroso subcutâneo, granulomas mal definidos, em

Recebido em 08.03.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 28.08.2010.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (Huec-Fepar) – Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Médica especialista em dermatologia - Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (Huec-Fepar) – Curitiba (PR), Brasil.

² Especializanda em dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (Huec-Fepar) – Curitiba (PR), Brasil.

³ Médica especialista em dermatologia do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (Huec-Fepar) – Curitiba (PR), Brasil.

⁴ Médica patologista do Serviço de Dermatologia do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – Curitiba (PR), Brasil.

⁵ Médico especialista em dermatologia; chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – Faculdade Evangélica do Paraná (Huec-Fepar) – Curitiba (PR), Brasil

paliçada, com áreas de necrobiose, compatíveis com NL ulcerada (Figura 6). Esses achados clínicos e histopatológicos possibilitaram o diagnóstico de GA em concomitância com NL. O paciente foi submetido a antibioticoterapia oral e depois a pentoxifilina oral 400 mg 12/12 horas e a associação gentamicina-beta-metasona tópica, com melhora parcial das úlceras.

DISCUSSÃO

GA é doença granulomatosa benigna de etiologia desconhecida, caracterizada por grupos de pápulas ou placas anulares que predominam no dorso de mãos e pés. Incide mais em mulheres, com razão F:M de 2,3:1.⁸ A associação de GA e DM já foi muitas vezes investigada, mas permanece controversa, assim como sua relação com tireoidite autoimune. NL, por sua vez, é considerada doença rara e degenerativa do tecido conectivo que se apresenta com inflamação cutânea granulomatosa em paliçada. Ocorre principalmente em adultos jovens, três vezes mais em mulheres.⁹ Sessenta e cinco por cento dos pacientes com NL apresentam DM; entretanto, NL ocorre em somente 0,3% da população com DM.^{10,11}

Inúmeras teorias foram propostas para a patogênese das lesões de GA. Vasculite por imunocomplexos com deposição de imunoglobulinas, complemento e fibrinogênio nos vasos sanguíneos foi sugerida. Reação de hipersensibilidade linfócito-mediada do tipo IV causando alterações degenerativas, liberação monocitária de enzimas lisossomais causando degeneração necrobiótica e processo imune mediado por células também foram propostos.⁸ Além disso, distúrbios metabólicos e lesão primária de colágeno e/ou elastina mediada por mecanismo imunológico também foram aventados. Alguns autores sugerem que a NL seja uma vasculite por imunocomplexos. Outros



FIGURA 2: Lesões de granuloma anular disseminadas

fatores implicados na patogênese da NL são produção anormal de colágeno, microangiopatia diabética ou migração neutrofílica alterada. Recentemente os achados de expressão de Glut-1 (transportador de glicose eritrocitária humano) em áreas de colágeno esclerótico sugerem que anormalidades no transporte de glicose por fibroblastos podem contribuir para os achados histopatológicos.⁹

O diagnóstico de ambas as doenças baseia-se em dados clínicos e histopatológicos. As lesões de GA são geralmente assintomáticas, mas pode haver prurido. Lesões primárias típicas apresentam-se como pápulas eritematosas, solitárias ou coalescentes, com frequência em configuração anular. Lesões secundárias podem tornar-se amarronzadas. Essas lesões podem regredir espontaneamente, mas 40% recorem. Há diferentes formas de GA: localizada, generalizada, perfurante e subcutânea. Recentemente foi rela-



FIGURA 1: Lesões de granuloma anular nos membros



FIGURA 3: Lesões de necrobiose lipóidica ulcerada no tornozelo



FIGURA 4: Lesões de necrobiose lipóidica e granuloma anular

tada forma macular. O prognóstico do GA é similar nas formas generalizada e localizada, mas resolução é menos provável em pacientes com a forma generalizada.⁸ Já as lesões da NL apresentam-se como pápulas ou placas eritematosas que crescem centrifugamente e tornam-se marrom-amareladas, com atrofia e telangiectasias no centro e bordas eritematosas elevadas. Podem ser únicas ou múltiplas e frequentemente coalescem. Na maioria dos casos as lesões são bilaterais e ocorrem nos membros inferiores. A área pré-tibial é a mais acometida, mas podem ocorrer lesões no couro cabeludo, face, tronco, pênis ou ainda difusas. As lesões tendem a ser crônicas, com progressão variável, podendo haver longos períodos de quiescência ou resolução. Em 25-35% dos casos ocorre ulceração, e carcinoma espinocelular já foi relatado sobre lesões de longa data.^{9,10} Deve-se diferenciar NL de xantogranuloma necrobiótico (XN), patologia rara e crônica,

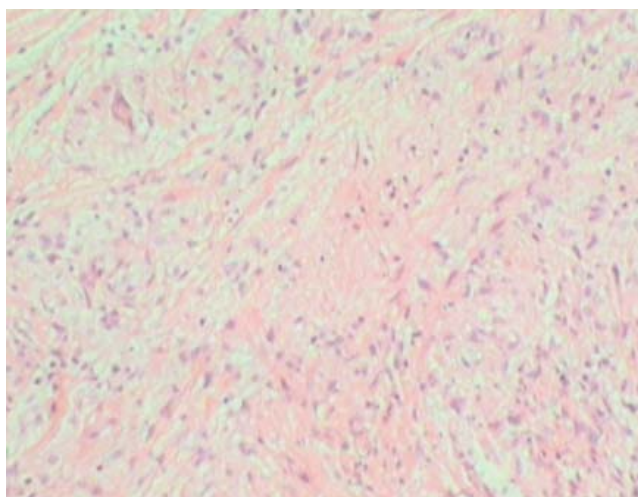


FIGURA 5: Granuloma em paliçada, compatível com granuloma anular (HE, 100x)

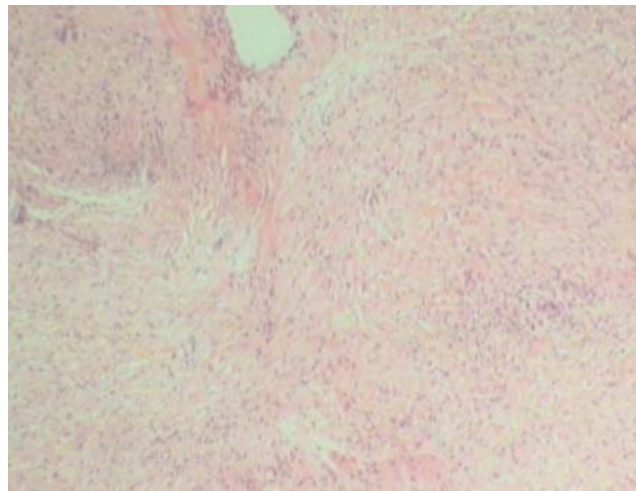


FIGURA 6: Na derme profunda e tecido gorduroso subcutâneo, granulomas mal definidos, em paliçada, com áreas de necrobiose, compatíveis com necrobiose lipóidica ulcerada (HE, 40x)

com lesões clínicas e anatomopatologicamente similares às da NL, havendo acometimento frequente periorbital e de sítios extracutâneos e, além disso, forte associação com doenças linfoproliferativas.¹²

Histopatologicamente, o GA mostra focos de inflamação crônica linfo-histiocitária, ocasionalmente com células multinucleadas, acometendo mais comumente a derme superficial e média, com arranjo intersticial ou com formação de granulomas em paliçada envolvendo áreas de degeneração do colágeno e com deposição de mucina. As lesões da NL são, em certo grau, similares às do GA. A epiderme é normal, atrófica ou ausente, se houver ulceração. A infiltração granulomatosa envolve toda a derme e com frequência se estende ao tecido subcutâneo, causando paniculite septal. Ocorrem granulomas em paliçada, com histiócitos ao redor de áreas de colágeno degenerado em septos.^{9,10} Nessas áreas, lipídeos, cristais de colesterol e mucina podem estar presentes. A necrobiose é mais extensa e menos definida em comparação ao GA. A característica mais marcante para o diagnóstico de NL como causa do processo inflamatório envolvendo o subcutâneo é a coexistência de lesões similares na derme, com bandas horizontais de células inflamatórias, intercaladas com áreas de colágeno degenerado e fibrose, envolvendo toda a espessura da derme. A presença de infiltrado inflamatório composto predominantemente de neutrófilos no septo é característica de estágios precoces de NL. Formação linfoide folicular é observada no septo espessado de lesões antigas. Quando as lesões tornam-se atróficas, o infiltrado inflamatório diminui e pequenos granulomas permanecem com células gigantes multinucleadas em meio a colágeno fibrótico e degenerado.⁹ Também deve-se considerar como diagnóstico diferencial o XN, no

qual células gigantes características são encontradas, com formas anguladas, amplo citoplasma eosinofílico e núcleos agrupados e hiper cromáticos e a presença mais frequente de nódulos linfoides. Já a NL apresenta bandas mais largas de deposição lipídica e cristais de colesterol com maior frequência.¹²

A distinção histopatológica de GA e NL pode ser difícil. O GA apresenta localização típica na derme superficial e média, enquanto a NL acomete toda a derme e tecido subcutâneo. O padrão do granuloma do GA é focal e em paliçada, enquanto a NL apresenta-se mais difusa, com faixas horizontais e degeneração de colágeno mais pronunciada. No GA há presença de mucina, enquanto na NL veem-se depósitos de lipídeo extracelular.² Devido às similaridades histológicas entre GA e NL, essas condições podem representar dois pontos de um espectro contínuo do mesmo processo.⁷

Várias modalidades de tratamento têm sido empregadas no tratamento de GA, incluindo corticosteroides tópicos e intralesionais; dapsona; injeções de ouro e bismuto; agentes antimaláricos; isoniazida; colchicina; clofazimina; testosterona intramuscular; tratamento com radiação; ácidos fumáricos; mustarda nitrogenada tópica; imiquimod; retinoides tópicos; luz ultravioleta; *pulsed dye laser* e tratamentos cirúrgicos, incluindo enxertia, dermoabrasão, crioterapia e eletrodissecção, entre outros, todos com graus varia-

dos de sucesso.^{8,13}

Uma vez que as lesões de NL, além de esteticamente inoportunas, podem ser dolorosas e infectar secundariamente, há necessidade de tratamento. Várias opções terapêuticas foram descritas, todas de sucesso limitado: corticosteroides – tópicos, intralesionais e sistêmicos –, retinoides tópicos, tacrolimus tópico, drogas antiplaquetárias como aspirina ou ticlopidina, agentes que diminuem a viscosidade sanguínea como pentoxifilina, micofenolato mofetil, ácidos fumáricos, ciclosporina, cloroquina, talidomida, Puva, terapia fotodinâmica e drogas anti-TNF.^{9,10,11,14,15}

Somente sete casos foram relatados na literatura de concomitância de GA e NL num mesmo paciente, sendo somente um caso de NL ulcerada.¹⁻⁷ Apesar de serem doenças com similaridades anatomopatológicas, as biópsias foram capazes de diferenciá-las no caso aqui descrito. Devido à raridade da associação, pouco se sabe sobre terapêutica específica. Uma vez que a patologia que trazia maior morbidade ao paciente era a NL e considerando-se o perfil pouco aderente do paciente, optou-se por pentoxifilina oral e corticoterapia tópica, por serem opções de menor necessidade de monitoramento, tendo havido redução das úlceras e da dor ao longo de meses. O paciente voltou a deambular sem muletas e suspendeu o uso de opioides, mantendo o uso de analgésicos simples. □

REFERÊNCIAS

- Berkson MH, Bondi EE, Margolis DJ. Ulcerated necrobiosis lipoidica diabetorum in a patient with history of generalized granuloma annulare. *Cutis*. 1994;53:85-6.
- Crosby DL, Woodley DT, Leonard DD. Concomitant granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. Report of a case and review of the literature. *Dermatologica*. 1991;183:225-9.
- Schwartz ME. Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. Simultaneous occurrence in a patient. *Arch Dermatol*. 1982;118:192-3.
- Cohen LJ. Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:123-4.
- Feldman FF. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica in the same patient. *Arch Dermatol*. 1968;98:677-8.
- Burton JL. Granuloma annulare, rheumatoid nodules, and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol*. 1977;97 Suppl 15:52-4.
- Marchetti F, Gerarduzzi T, Longo F, Faleschini E, Ventura A, Tonini G. Maturity-onset diabetes of the young with necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:247-50.
- Snizek PJ, DeBloom JR, Arpey CJ. Treatment of Granuloma Annulare with the 585 nm Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg*. 2005;31:1370-3.
- Peyrí J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis Lipoidica. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:87-9.
- Tokura Y, Mizushima Y, Hata M, Takigawa M. Necrobiosis lipoidica of the glans penis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:921-4.
- O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, Young MM, Rogers S, Barnes L. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 1999;140: 283-6.
- Macedo DM, Hirata SH, Michalany NS, Enokihara MMSS, Enokihara MY. Xantogranuloma necrobiótico solitário sem paraproteinemia. *An Bras Dermatol*. 2008;83:243-6.
- Breuer K, Gutzmer R, Völker B, Kapp A, Werfel T. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters. *Br J Dermatol*. 2005;152:1290-5.
- Kreuter A, Knierim C, Stücker M, Pawlak F, Rotterdam S, Altmeyer P, Gambichler T. Fumaric acid esters in necrobiosis lipoidica: results of a prospective noncontrolled study. *Br J Dermatol*. 2005;153:802-7.
- Berking C, Hegyi J, Arenberger P, Ruzicka T, Jemec GB. Photodynamic Therapy of Necrobiosis Lipoidica - A Multicenter Study of 18 Patients. *Dermatology*. 2009;218:136-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Fernanda Homem de Mello de Souza

R. Gal. Polli Coelho, 355, Tarumã

82800-180 Curitiba, PR

E-mail: nandabms@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Souza FHM, Ribeiro CF, Pereira MAC, Mesquita L, Fabrício L. Ocorrência simultânea de necrobiose lipóidica ulcerada e granuloma anular em um paciente – Relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):1007-10.