

# Granuloma anular disseminado em paciente com diabetes mellitus tipo II: tratamento bem sucedido com dapsona

*Disseminated granuloma annulare in a patient with type II diabetes mellitus: successful treatment with dapsone*

K. Massucatti, TR Villa, V. Bedin

Fundação Técnico-Educacional Souza Marques. Fundação Pele Saudável. Serviço de Dermatologia. São Paulo-Brasil.

## Correspondência:

Katyane Massucatti  
Rua Tamoyos, 31, Lagoa do Meio, Linhares  
CEP: 29904210. Espírito Santo (ES). Brasil  
Tel.: (27)9946.893/(27)3373.3395  
e-mail: dra.katyane@yahoo.com.br

## Resumo

O granuloma anular é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida, que acomete preferencialmente mulheres. A forma disseminada dessa dermatose pode estar associada a desordens sistêmicas imunossupressoras. Algumas medidas terapêuticas vêm sendo empregadas, tais como: corticosteróides, psoralênicos com radiação ultravioleta A, retinóides sistêmicos, pentoxifilina, antimicrobianos e a dapsona. Relataremos um caso de granuloma anular disseminado, em paciente portadora de *diabetes mellitus* tipo II, que obteve excelente resposta terapêutica com o uso de dapsona.

(K. Massucatti, TR Villa, V. Bedin. Granuloma anular disseminado em paciente com diabetes mellitus tipo II: tratamento bem sucedido com dapsona. Med Cutan Iber Lat Am 2010;38(6):241-243)

**Palavras chave:** Granuloma anular disseminado, diabetes mellitus, pentoxifilina, dapsona.

## Summary

*Granuloma Annulare is a granulomatous disease of unknown etiology that affects preferentially women. The generalized form of this dermatosis may be associated with systemic disorders immunologic. Some therapies have been tried, including: corticosteroids, ultraviolet-A radiation, systemic retinoids, pentoxifylline, antimicrobials and dapsone. We report a case of disseminated granuloma annulare, in patient with type II diabetes mellitus, that presenting an excellent clinical response with dapsone.*

**Key words:** Disseminated granuloma annulare, diabetes mellitus, pentoxifylline, dapsone.

O granuloma anular (GA) é uma entidade dermatológica autolimitada, de caráter inflamatório crônica, que acomete preferencialmente mulheres[1, 2]. Está frequentemente associada a alguma doença imunossupressora, como o diabetes mellitus, a artrite reumatóide e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)[3]. A variante disseminada do GA apresenta-se com inúmeras pápulas eritematosas, agrupadas, bordas elevadas, de formato anular, distribuídas pelo corpo, principalmente tronco e extremidades. Em alguns casos do Granuloma Anular Disseminado (GAD) pode ocorrer resolução espontânea das lesões, porém, na maioria das vezes o emprego de algumas terapias faz-se necessária, como o uso de glicocorticóides, retinóides sistêmicos, pentoxifilina, radiação ultravioleta-A, tacrolimus, pimecrolimus e dapsona[1, 3].

## Caso clínico

Paciente feminina, 59 anos, casada, natural do Rio de Janeiro (RJ). Referia, na ocasião da primeira consulta, lesões avermelhadas na pele há oito meses. Havia sido tratada com hidrocortisona tópica durante dois meses, não obtendo melhora clínica.

Na história pregressa, a paciente relatou apresentar diabetes mellitus tipo II, em tratamento com hipoglicemiantes orais.

Ao exame dermatológico, foram evidenciadas múltiplas lesões anulares eritematosas, com bordas elevadas, atrofia central, simétricas, não pruriginosas, medindo aproximadamente dois centímetros cada uma, localizadas principalmente nos membros superiores (Figuras 1, 2, 3).

Foi realizada biópsia de uma das lesões do membro superior direito. O resultado do exame histopatológico mos-



**Figura 1.** Lesões anulares com bordas elevadas, eritematosas em mãos direita e esquerda.



**Figura 2.** Lesões anulares com bordas elevadas, eritematosas em braço esquerdo.

trou predominância, na derme reticular superficial e média, de processo inflamatório granulomatoso, em focos periféricos de colágeno necrobiótico, bem como histiócitos isolados ou perivascularares, circundados por uma disposição em palçada[7], compatível com diagnóstico de GAD (Figura 4).

Para excluir outras enfermidades, foi realizado o exame anti-HIV tipos 1 e 2, visto que a frequência do GAD é maior em portador de imunodeficiências e dosada glicemia de jejum para acompanhamento do diabetes mellitus tipo II. O anti-HIV foi negativo e a glicemia de jejum estava dentro do valor da normalidade.

Tendo em vista a proposta terapêutica de uso de dapsona, foi realizada dosagem da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), visto que pacientes que apresentam valores reduzidos dessa enzima, têm maior chance de sofrer hemólise desencadeada pelo uso da dapsona. O resultado deste exame também foi normal.

Depois de definido o diagnóstico de GAD, foi iniciado o tratamento com dapsona (100 mg/dia). A paciente obteve melhora clínica durante seis meses de terapia com a dapsona. Após a suspensão da medicação, não se observou recidiva do GAD no intervalo de doze meses.



**Figura 3.** Lesões anulares com bordas elevadas, eritematosas em mão direita.

## Comentários

O GA é uma dermatose crônica benigna de etiologia desconhecida, observada com maior incidência em crianças e adultos jovens, sobretudo no gênero feminino[3, 4].

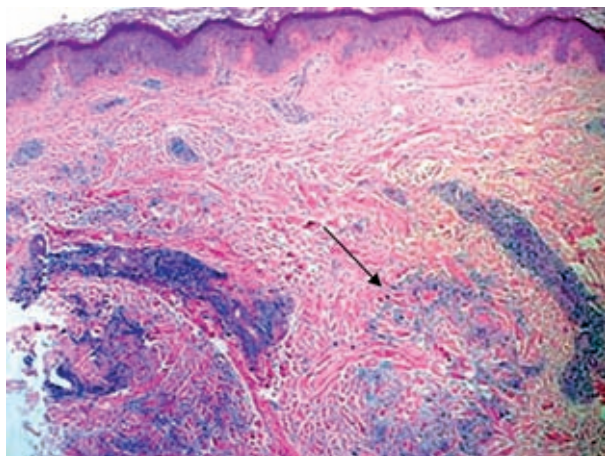
Colcott Fox descreveu primeiramente esta desordem com o nome de erupção anular dos dedos. Radcliffe-Crocker deu o seu nome atual. A etiologia do GA é ainda desconhecida, no entanto, o seu surgimento tem sido relatado após picada de inseto, infecções virais (HIV, Epstein-Barr, herpes zoster), ingestão de alopurinol, doenças reumatológicas (artrite reumatóide) e endocrinológicas (diabetes mellitus). Ele provoca, qualquer que seja a sua causa, uma reação inflamatória peculiar. A maioria dos especialistas acredita que há uma reação imunológica, causando uma inflamação perivascular e alteração das fibras colágenas e elásticas[2, 4].

O GA pode se apresentar sob quatro formas clínicas distintas: localizada, generalizada ou disseminada, subcutânea e perfurante[3, 4].

A forma localizada é o tipo mais comum e acomete com maior frequência crianças e jovens. As lesões geralmente são únicas, anulares, eritemato-violáceas, dispostas no dorso das mãos ou dos pés[4, 5].

A forma generalizada, mais comumente conhecida como disseminada, acomete principalmente crianças e adultos jovens. É uma variante rara, encontrada em 15% dos pacientes com GA[5, 6]. Conforme mostra a literatura, o GAD está associado ao *diabetes mellitus* em 30% dos casos, uma taxa bastante elevada, quando comparada com a frequência com que o GA encontra-se na população geral[6, 7]. Apresentam-se como lesões pápulo-eritematosas, anulares, com bordas elevadas e atrofia central, podendo ou não ocorrer prurido, medindo aproximadamente quatro centímetros, com crescimento centrífugo após semanas ou meses, sendo encontrada principalmente no tronco e membros superiores[3, 4]. No entanto, também pode ocorrer nos membros inferiores[3, 4, 7].

A forma subcutânea acomete preferencialmente crianças, apresentam-se como múltiplos nódulos nos membros, mimetizando os nódulos reumatóides, vistos na artrite reumatóide[4, 8].



**Figura 4.** Processo inflamatório granulomatoso com colágeno necrobiótico, histiócitos perivasculares circundados por disposição em paliçada (HE, 100x).

Já na forma perfurante, as lesões caracterizam-se por pequenas pápulas, com ulceração central, disseminadas por todo corpo[2, 8].

O diagnóstico diferencial do GA deve ser feito com líquen plano anular, *eritema elevatum diutinum*, necrobiose lipóidica, hanseníase tuberculóide, sífilis, parapsoríase, mastocitose e sarcoidose[4, 6, 9]. O diagnóstico é baseado no aspecto clínico da lesão e confirmado pela histopatologia. A tendência das lesões no GA é involuir espontaneamente em dois anos, no entanto, nos casos disseminados, a involução é mais lenta, podendo ocorrer em três a quatro anos[5, 9, 10]. Em alguns casos, a simples biópsia das lesões, pode provocar regressão das mesmas[10, 11].

A forma localizada do GA é mais comumente encontrada em nosso meio. No presente trabalho, a paciente apresentava a forma disseminada da doença, demons-

trando assim, a raridade da apresentação do caso aqui descrito[7, 10, 12].

Outro fato relevante, observado durante a condução deste caso, foi o emprego da dapsona para o tratamento da paciente. A resposta terapêutica foi surpreendentemente boa com o uso dessa droga, quando comparado à hidrocortisona tópica previamente empregada. Ainda sobre esse aspecto, poderia ter sido considerado o uso de esteróide oral. Porém, além da paciente apresentar diabetes mellitus tipo II, é sabido que os corticóides orais oferecem resultados que, na maioria das vezes, não se sustentam, ocorrendo recidivas precoces e freqüentes[13, 14, 15].

Assim como a corticoterapia pode causar diversos efeitos colaterais, a dapsona eventualmente também pode causar algumas alterações sistêmicas, tais como hemólise, metahemoglobinemia e agranulocitose (Síndrome sulfona). Sendo assim, avaliações das funções renal, hepática e G6PD, devem ser realizadas periodicamente[13, 16]. No referido caso, a paciente não apresentou nenhum efeito colateral com o uso da dapsona.

Outros tratamentos também poderiam ter sido empregados, tais como: antimicrobianos, pentoxifilina, PUVA, anti-maláricos e retinóides sistêmicos. Estudos têm mostrado, inovadoras classes medicamentosas que também poderão ser utilizadas no GAD, como a vitamina E (400 UI/dia), o inibidor da 5-lipoxigenase (2400 mg/dia) e a isotretinoína (1 mg/kg/dia)[13, 16, 17].

## Conclusão

Além de ser uma dermatose pouco freqüente e de etiologia desconhecida, o diagnóstico e a terapia do GA é ainda um desafio nos dias de hoje. No caso clínico relatado, a paciente apresentava uma variante rara do GA, a forma disseminada. Optamos por tratá-la com dapsona (100 mg/dia), sendo observada melhora das lesões em apenas seis meses de tratamento.

## Referências bibliográficas

1. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. Edinburgh: Mosby, vol. 2, 2003; 1460-63.
2. Cather CJ, Cather CJ. Diverse manifestations associated with a single dermatosis. *BUMC Proceedings* 2003; 16: 349-51.
3. Azulay-Abulafia L, Azulay RD, Azulay DR. Afecções granulomatosas de etiologia não esclarecida. *Dermatologia Azulay e Azulay*, 3ªed. Guanabara Koogan SA, Rio de Janeiro, 2004; 158-9.
4. Martín-Sáez E, Fernández-Guarino M, Carrillo-Gijón R, Muñoz-Zato E, Jaén-Olasolo P. Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: a case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 64-8.
5. Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1729-34.
6. Dahl MV. Granuloma Annulare. In: Dermatology in General Medicine. Freedberg JM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, 5ª ed. New York: McGraw-Hill, 1999; 1152-7.
7. Minelli L, Nonino BA, Salmazo CJ, Neme L, Marcondes M. Diabetes Mellitus e afecções cutâneas. *An Bras Dermatol* 2003; 78: 735-47.
8. Wu JS, Nguyen QE, Nielsen AT, Pellegrini EA. Nodular tertiary syphilis mimicking Granuloma Annulare. *J Am Acad Dermatol* 2004; 42: 378-80.
9. Wollina U. Granuloma annulare disseminatum responding to fumaric acid esters. *Dermatology Online Journal* 2008; 14: 12.
10. Özkan S, Fetil E, Izler F, Pabuccuoglu U, Yalçın N, Günes TA. Anetoderma secondary to generalized Granuloma Annulare. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 335-8.
11. Kreuter A, Gambichler T, Altmeyer P. Treatment of disseminated granuloma annulare with fumaric acid esters. *BCM Dermatol* 2002; 19: 2-5.
12. Levin AN, Patterson WJ, Yaoc LL, Wilson BB. Resolution of patch-type Granuloma Annulare lesions after biopsy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 426-9.
13. Zhu IY, Stiller JM. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *Am Acad Dermatol* 2001; 45: 420-34.
14. James DW, Berger GT, Elston MS. Doenças da pele. *Dermatologia clínica*. Elsevier, 10ª ed., 2007; 31: 701-4.
15. Shin MT, Turel-Ermertcan A, Ozturkcan S, Turkdogan P. Generalized Granuloma Annulare in a patient with type II Diabetes Mellitus: successful treatment with Isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 111-4.
16. Smith KJ, Norwood C, Skelton H. Treatment of disseminated Granuloma Annulare with a 5-lipoxygenase inhibitor and Vitamin E. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 667-70.
17. Schnopp C, Tzaneva S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 Phototherapy for disseminated Granuloma Annulare. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2005; 21: 68.