

Resolução completa de granuloma anular elastolítico de células gigantes generalizado com doxiciclina^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

O granuloma anular elastolítico (GAE) é dermatose granulomatosa rara com etiologia e fisiopatologia incertas. As características histopatológicas são elastólise e elastofagocitose. O mecanismo definitivo que leva ao dano das fibras elásticas ainda não foi elucidado; o tratamento é desafiador e o uso de tetraciclinas é controverso em virtude de sua potencial fototoxicidade. Aqui, os autores apresentam um caso de GAE generalizado com resolução completa após doxiciclina diária. Foram revisados os casos anteriores tratados com tetraciclinas.

Paciente do sexo masculino, de 88 anos, com hipertensão leve em tratamento com lisinopril, procurou o Departamento de Dermatologia apresentando múltiplas placas anulares eritematosas e levemente pruriginosas com centro atrófico localizadas na região dorsal, ombros, parte posterior da região cervical e parte superior do tórax que haviam aparecido no mês anterior (fig. 1A). O diagnóstico diferencial inicial incluiu lúpus eritematoso cutâneo subagudo, granuloma anular generalizado e psoríase anular. Biopsia por *punch* obtida de borda eritematosa mostrou na histopatologia a presença de infiltrado granulomatoso dérmico disperso com células gigantes multinucleadas e elastofagocitose compatível com o diagnóstico de GAE (fig. 2). Exames laboratoriais incluindo hemograma completo, glicemia, função hepática e renal e anticorpos antinucleares foram normais. Considerando que as lesões não estavam localizadas em áreas fotoexpostas, a pouca exposição solar do paciente e os casos previamente relatados de GAE tratados com tetraciclinas, foi iniciada doxiciclina 100 mg/dia. Após cinco meses, observou-se resolução completa das lesões e do prurido (fig. 1B). Entretanto, as lesões recidivaram rapidamente quando a doxiciclina foi suspensa, mas após sua reintrodução, o paciente apresentou melhora acentuada durante os 12 meses seguintes.

O GAE foi descrito pela primeira vez como granuloma actínico por O'Brien, em 1975, para indicar o papel causal do dano solar desencadeando elastólise e elastofagocitose. Entretanto, a pele fotoenvelhecida apresentando alterações degenerativas da elastina raramente está associada à elastofagocitose. As lesões de GAE geralmente estão localizadas na pele não exposta; portanto, outros fatores além do calor e da radiação ultravioleta devem ser considerados. Vários eventos podem lesar as fibras elásticas e desencadear a resposta inflamatória que leva à sua fagocitose. Um desses gatilhos pode ser a hiperglicemia no diabetes

mellitus, já que tem sido frequentemente relatada como doença concomitante. Muitas outras associações, como neoplasias malignas e doenças inflamatórias, já foram descritas, mas provavelmente a apresentação mais comum é a forma idiopática¹. Apesar de seu curso benigno, o GAE pode levar vários anos para apresentar resolução, porque as lesões geralmente são extensas e podem exigir diferentes modalidades de tratamento para prevenir sua progressão. Os efeitos anti-inflamatórios e antigranulomatosos das tetraciclinas são bem conhecidos, mas essa medicação não é considerada tratamento conveniente em virtude de sua fototoxicidade e do risco raramente relatado de desencadear GAE². Entretanto, as tetraciclinas mostraram excelentes resultados, com resposta completa nas formas limitadas^{3,4} e generalizadas⁵ envolvendo a pele exposta e não exposta ao sol, sem efeitos colaterais. A **tabela 1** resume as principais características do presente paciente e dos três casos publicados anteriormente de GAE tratados com tetraciclinas.³⁻⁵

Em conclusão, as tetraciclinas devem ser consideradas tratamento seguro de primeira linha para pacientes com GAE extenso ou generalizado ou opção de segunda linha para formas localizadas que não respondem aos tratamentos tópicos convencionais.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Marín-Piñero D: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Sola-Casas MA: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Perez-Muñoz N: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.05.011>

☆ Como citar este artigo: Marín-Piñero D, Sola-Casas MÁ, Perez-Muñoz N. Complete resolution of generalized annular elastolytic giant cell granuloma with doxycycline. *An Bras Dermatol*. 2024;99:150-3.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, Espanha.

Conflito de interesses

Nenhum.

Tabela 1 Visão geral dos casos publicados de GAE tratados com tetraciclinas

Artigo	Casos	Idade	Sexo	Comorbidades	Padrão e localização	Tratamentos anteriores	Tetraciclina e dose	Desfecho
Nanbu et al. (2015) ³	1	46	Masculino	Nenhuma	Placa anular solitária na têmpora	Corticosteroide tópico	Minociclina 200 mg/dia e 100 mg/dia	Resolução após 11 semanas
Kabuto et al. (2017) ⁵	1	80	Masculino	Diabetes <i>mellitus</i>	Placas anulares na parte posterior do pescoço, região dorsal, tórax, parte superior dos braços, pulsos, dorso das mãos e coxas	Tacrolimus tópico, corticosteroide tópico e tranilast oral	Minociclina 200 mg/dia e 100 mg/dia	Resolução após seis meses
Jeha et al. (2020) ⁴	1	67	Masculino	Doença renal crônica, diabetes <i>mellitus</i> e doença arterial coronariana	Placas anulares na região ventral dos antebraços e proximal das coxas	Corticosteroides tópicos e intralesionais	Doxiciclina 200 mg/dia	Resolução após seis meses
Presente caso	1	88	Masculino	Hipertensão	Placas anulares em toda a região dorsal, ombros, região cervical posterior e parte superior do tórax	Nenhum	Doxiciclina 100 mg/dia	Resolução após cinco meses

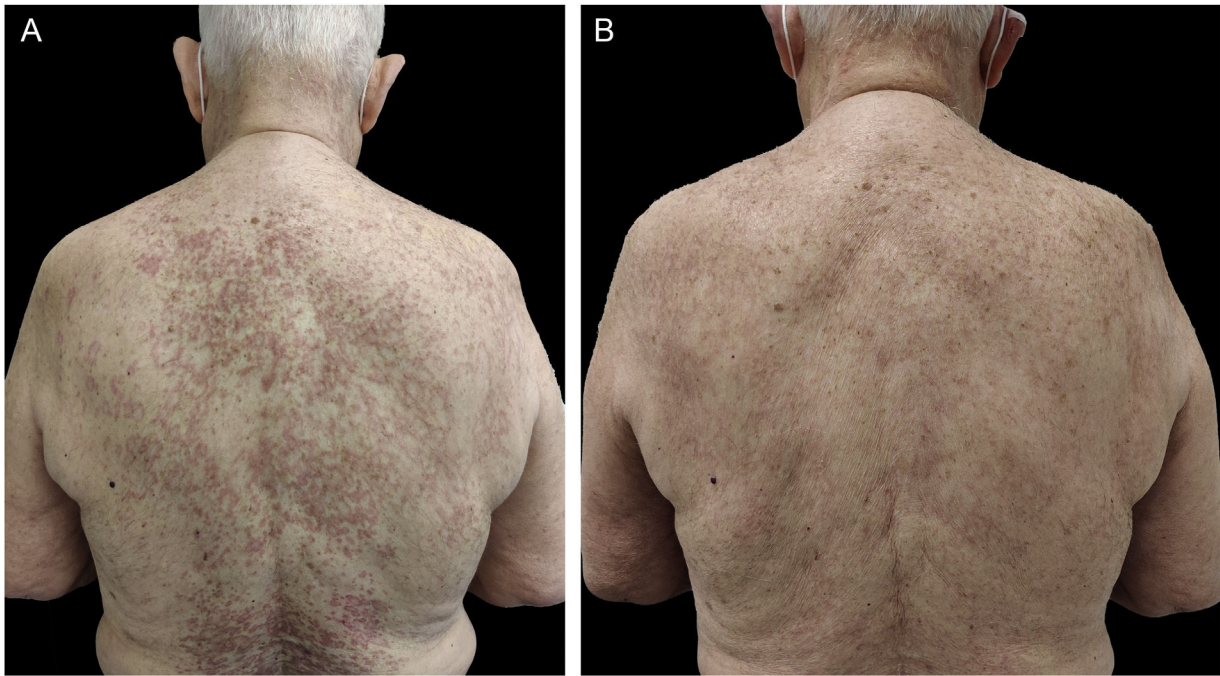


Figura 1 (A) Múltiplas placas anulares eritematosas nas regiões dorsal e cervical posterior na consulta inicial. (B) Resolução completa das lesões após cinco meses em tratamento com doxiciclina 100 mg/dia.

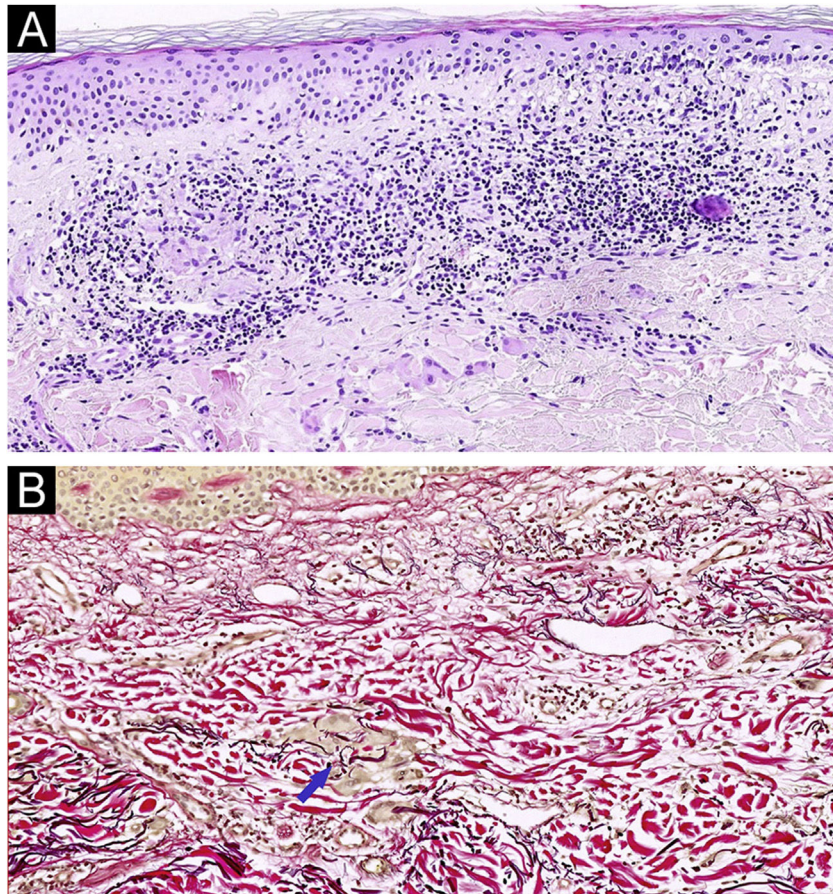


Figura 2 (A) Histopatologia da pele mostrando infiltrado granulomatoso dérmico disperso com fagocitose de fibras elásticas por células gigantes multinucleadas. (Hematoxilina & eosina, 100 ×). (B) Elastofagocitose por células gigantes multinucleadas demonstrada pela coloração das fibras elásticas. A seta azul indica a elastofagocitose. (Verhoeff-Van Gieson, 100 ×).

Referências

1. Gutiérrez-González E, Pereiro M Jr, Toribio J. Elastolytic actinic giant cell granuloma. *Dermatol Clin*. 2015;33:331–41.
2. Lim DS, Triscott J. O'Brien's actinic granuloma in association with prolonged doxycycline phototoxicity. *Australas J Dermatol*. 2003;44:67–70.
3. Nanbu A, Sugiura K, Kono M, Muro Y, Akiyama M. Annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with minocycline hydrochloride. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:756–7.
4. Jeha GM, Luckett KO, Kole L. Actinic granuloma responding to doxycycline. *JAAD Case Rep*. 2020;14(6):1132–4.
5. Kabuto M, Fujimoto N, Tanaka T. Generalized annular elastolytic giant cell granuloma successfully treated with the long-term use of minocycline hydrochloride. *Eur J Dermatol*. 2017;27:178–9.

Dídac Marín-Piñero ^{a,*}, M. Ángeles Sola-Casas ^a
e Noelia Perez-Muñoz ^b

^a Departamento de Dermatologia, Hospital Universitari Sagrat Cor, Grupo Quirónsalud, Barcelona, Espanha
^b Departamento de Patologia, Hospital Universitari General de Catalunya, Grupo Quirónsalud, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Espanha

* Autor para correspondência.

E-mail: marindidac@gmail.com (D. Marín-Piñero).

Recebido em 9 de março de 2022; aceito em 1 de maio de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.09.011>

2666-2752/ © 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Psoríase pustulosa desencadeada após terapêutica com atezolizumabe e bevacizumabe

Prezado Editor,

Atezolizumabe (ATZ) e bevacizumabe (BVZ) são utilizados na imunoterapia de alguns tumores avançados.^{1,2} ATZ é um inibidor de *checkpoint* imune, antagonista de PDL1, expressa nas células tumorais que possibilita tanto a evasão das células tumorais do sistema imune quanto a redução na proliferação de células-T.¹ Essa classe pode causar diversos efeitos adversos cutâneos, principalmente imunomediados, como dermatoses neutrofílicas, bolhosas e vitiligo.¹ BVZ é um anti-VEGF; portanto, com ação antiangiogênica,² e também estão descritos efeitos colaterais cutâneos, como exantema e dificuldade na cicatrização tecidual.³

Apresentamos evento adverso cutâneo raro, a psoríase pustulosa, após início da associação terapêutica acima.

Paciente do sexo masculino, 55 anos, com história de psoríase leve com controle apenas com tópicos, iniciou com placas eritematoescamosas com pústulas em dorso de mãos, cotovelos, pernas e pés após iniciar terapia com ATZ + BVZ para hepatocarcinoma. A administração dessas medicações ocorria a cada 21 dias, infundidas no mesmo dia. Durante o acompanhamento, houve supressão da infusão em virtude de internação por quadro gripal. Na ocasião, houve melhora rápida das lesões, em quatro semanas (fig. 1A). Após esse período, as infusões foram retomadas e houve recidiva da psoríase (fig. 1B), reforçando a associação do quadro cutâneo com os fármacos. A apresentação do paciente, na

forma de placas eritematoescamosas com pústulas (fig. 2) e generalização das pústulas para tronco (fig. 3A), associada ao anatomopatológico (fig. 3B) com pústulas intraepidérmicas e infiltrado psoriasiforme, possibilitou o diagnóstico de agudização psoriásica, sob forma de psoríase pustulosa, desencadeada pela imunoterapia antineoplásica. O caso constituiu desafio terapêutico, visto que o paciente é portador de hepatocarcinoma desenvolvido em vigência de cirrose por hepatite C crônica. Portanto, apresenta contraindicação ao uso de fármacos como acitretina e metotrexato, pelo risco de toxicidade hepática grave (incluindo estado de insuficiência), e ao uso de anti-TNF diante do diagnóstico de hepatite C. Além disso, o paciente desenvolveu artrite em interfalangeanas, reforçando a escolha por terapêutica sistêmica. Considerando-se essas limitações, optou-se por inibidor de interleucina (IL), o ustekinumabe (anti-IL 12/23).

Interessante ressaltar que há relatos de melhora de psoríase com o uso de BVZ.^{4,5} Sabe-se que a proliferação vascular na derme papilar tem importante papel na fisiopatologia da psoríase.² Ademais, constatou-se que os níveis de VEGF são maiores nas lesões psoriásicas, quando se compara com pele sadia. Também se observou que os níveis plasmáticos do fator são maiores nos pacientes com psoríase do que nos hígidos.²

Por outro lado, o ATZ parece induzir estado pró-inflamatório, ocorrendo mudança no perfil de citocinas, com aumento de TNF- α e IL-17, o que justificaria surgimento ou piora de quadros de psoríase.¹ As alterações cutâneas com o ATZ geralmente ocorrem dentro de cinco a nove semanas após seu início.¹ Neste caso, ocorreu piora da psoríase nove semanas após iniciar a terapêutica, em concordância com a literatura. Foram descritas exacerbações de psoríase sob as apresentações gutata, invertida e palmoplantar com o uso de ATZ.¹ Portanto, o caso destaca-se pela combinação relacionada com erupção e também pela apresentação incoerente, na forma pustulosa.

Suporte financeiro

Nenhum.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.02.003>

☆ Como citar este artigo: Andrade MML, Tejada GL, Peruzzo J, Bonamigo RR. Pustular psoriasis triggered by therapy with atezolizumab and bevacizumab. *An Bras Dermatol*. 2024;99:153–5.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.