

Granuloma Anular Elastolítico de Células Gigantes Associado a Policitemia Vera

Cátia Albino¹, Carlos Machado e Costa², Manuel Neves³, Soares-de-Almeida⁴, J. Braz Nogueira⁵

¹Interna do Internato Complementar de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna/Consultant Chief, Internal Medicine, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar de Hematologia/Consultant, Hematology, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

⁴Professor Auxiliar de Dermatologia/Professor of Dermatology, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁵Diretor do Serviço de Medicina 1/Head of Internal Medicine Department, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria; Professor Catedrático/Professor, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Os autores descrevem um caso de granuloma anular elastolítico de células gigantes (GAECG) em que esta entidade se associa a policitemia vera. As duas situações regrediram com a terapêutica com hidroxiureia. **Caso clínico:** Um homem de 63 anos com queixas de astenia, náuseas, dor no hipocôndrio/flanco direitos e emagrecimento acentuado desde há 4 meses. No mês anterior surgiram numerosas pápulas cutâneas eritematosas agrupadas na região dorso-lombar. Palpava-se esplenomegália. A investigação laboratorial permitiu o diagnóstico de policitemia vera (mutação JAK2 positiva na medula óssea). A biopsia cutânea foi compatível com GAECG. Foi iniciada terapêutica com hidroxiureia, com normalização hematológica e regressão das lesões cutâneas. **Discussão:** O GAECG é, na maioria dos casos, uma dermatose isolada mas pode associar-se a outras doenças sistémicas. O nosso caso é o primeiro descrito em associação com a policitemia vera. A regressão das duas situações à hidroxiureia pode consubstanciar uma possível relação.

PALAVRAS-CHAVE – Granuloma de Células Gigantes; Policitemia Vera.

Annular Elastolytic Giant Cell Granuloma Associated with Polycythemia Vera

ABSTRACT – Introduction: The authors describe a case of annular elastolytic giant cell granuloma (AEGCG) associated with polycythaemia vera. Both diseases resolved with treatment with hydroxyurea. **Case report:** A 63-year-old man refers fatigue, nausea, right upper abdominal pain and marked weight loss for 4 months. During last month he presents multiple grouped erythematous skin papules and plaques in his back. He had a moderate increase of his spleen. The patient was diagnosed with polycythaemia vera (JAK 2 mutation positive in bone marrow). Skin biopsy revealed AEGCG. The patient was treated with hydroxyurea; there was normalization of hematologic changes and regression of skin lesions. **Discussion:** AEGCG is, in most cases, an isolated cutaneous disease but it can be found in association with other systemic diseases. Our patient is the first described with and association of AEGCG and polycythaemia vera. The regression of both diseases with hydroxyurea suggests a possible relationship.

KEY-WORDS – Granuloma, Giant Cell; Polycythemia Vera.

INTRODUÇÃO

O granuloma anular elastolítico de células gigantes é uma doença granulomatosa crónica rara de etiologia desconhecida, descrita pela primeira vez em 1979 por Hanke e

colaboradores.¹ Inclui casos clínicos semelhantes que foram anteriormente descritos como necrobiose lipóidica anular atípica, granuloma de Miescher da face e granuloma actínico de O'Brien.

Correspondência: Dr.º Cátia Albino
Serviço de Medicina 1 - Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria
Av. Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: katialbino@gmail.com

Recebido/Received
Agosto/August 2015
Aceite/Accepted
Setembro/September 2015

Caso Clínico

Consiste em uma ou mais placas anulares vermelho-acastanhadas de crescimento lento com uma zona central hipopigmentada e ligeiramente atrófica. As placas são mais frequentes em áreas expostas ao sol, mas podem surgir em zonas cobertas.

Histologicamente observa-se na derme um infiltrado inflamatório misto constituído por linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas que contêm fragmentos de fibras elásticas no seu interior (elastofagocitose); existe uma perda variável de fibras elásticas no processo inflamatório resultante da sua fagocitose e degradação pelas células gigantes multinucleadas (elastólise). No centro hipopigmentado da lesão há uma escassez de fibras elásticas com pouca ou nenhuma inflamação.

Descrevemos um caso de granuloma anular elastolítico de células gigantes associado a policitemia vera que regrediu com a terapêutica com hidroxiureia.

CASO CLÍNICO

Um homem de 63 anos, reformado, recorreu à consulta de Medicina. Tinha hábitos alcoólicos (670g/dia) e (82 UMA) tabágicos marcados e antecedentes de sífilis primária tratada aos 32 anos, gastrite e bulbite erosivas e ansiedade generalizada.

Quatro meses antes referiu queixas de astenia e náuseas e, dois meses depois, dor no hipocôndrio/flanco direitos. Durante os quatro meses teve perda de 20% do peso corporal. No mês anterior refere aparecimento de numerosas máculas cutâneas eritematosas dorso-lombares.

Ao exame objetivo estávamos em presença de um doente magro, apirético, sinais vitais dentro da normalidade, com telangiectasias da face, hipertrofia parotídea bilateral, eritema palmar e retração de Dupuytren bilateral, com múltiplas placas cutâneas eritematosas, de tamanhos variados, dispersas pela região dorso-lombar bilateralmente (Fig. 1) e sem outras alterações significativas no exame objetivo.

Na avaliação laboratorial registava-se leucocitose ($13.500 \times 10^9/l$) com 71,1% de neutrófilos, trombocitose ($670.000 \times 10^9/l$), sem anemia e alterações do perfil hepático (AST-48U/l; ALT-80U/l; γ GT-116U/l). A radiografia do tórax não apresentava alterações.

Foi internado para estudo com as hipóteses diagnósticas de neoplasia, sólida ou hematológica, e alcoolismo crónico.

Dos exames efetuados em internamento destaca-se:

- Endoscopia digestiva alta: gastrite do antro e bulbite;
- Ecografia abdominal: fígado de dimensões normais com aspetos ecográficos sugestivos de esteatose e ligeira esplenomegália homogénea;
- Tomografia computadorizada crânio-encefálica: ligeira atrofia cortical bifrontal;
- Tomografia computadorizada cervicotoracoabdominopélvica: moderada esplenomegália homogénea, lipoma da terceira porção do duodeno e trombose parcial da artéria mesentérica superior na vertenteproximal;
- Doseamento da fosfatase alcalina leucocitária, 105 (normal, 15-100);



Figura 1 - Granuloma elastolítico de células multinucleadas: fotografia clínica das pápulas e placas eritemato-violáceas no dorso.

- Mielograma: medula óssea normocelular com ferro diminuído;
- Biopsia óssea: medula hiperclular à custa das três séries hematopoiéticas com maturação das 3 séries; na série megacariocítica identificam-se formas grandes com hiperlobulação que predominam e forma pequenas hipolobuladas; aspetos compatíveis com neoplasia mieloproliferativa crónica; pesquisa de mutação JAK2 na medula óssea positiva;
- Biopsia cutânea compatível com o diagnóstico de granuloma anular elastolítico de células gigantes (Fig. 2), e pesquisa de mutação JAK2 inconclusiva.

Após correção do défice de ferro houve uma subida dos níveis de hemoglobina para 16,4 g/dl.

Nesta altura foram efetuados os diagnósticos de policitemia vera, granuloma anular elastolítico de células gigantes e alcoolismo crónico.

O doente foi referenciado para as consultas de Hematologia e Dermatologia e iniciou terapêutica tópica com corticosteroides para as lesões dermatológicas sem melhoria.

Do ponto de vista da policitemia vera, iniciou terapêutica com hidroxiureia (500 mg/dia) e ácido acetilsalicílico (100 mg/dia) dado tratar-se de uma doente de alto risco (idade superior a 60 anos e presença de trombose mesentérica). Ao fim de 3 meses de terapêutica houve não só normalização da hemoglobina e do hematócrito como regressão das lesões cutâneas (Fig. 3).

Caso Clínico

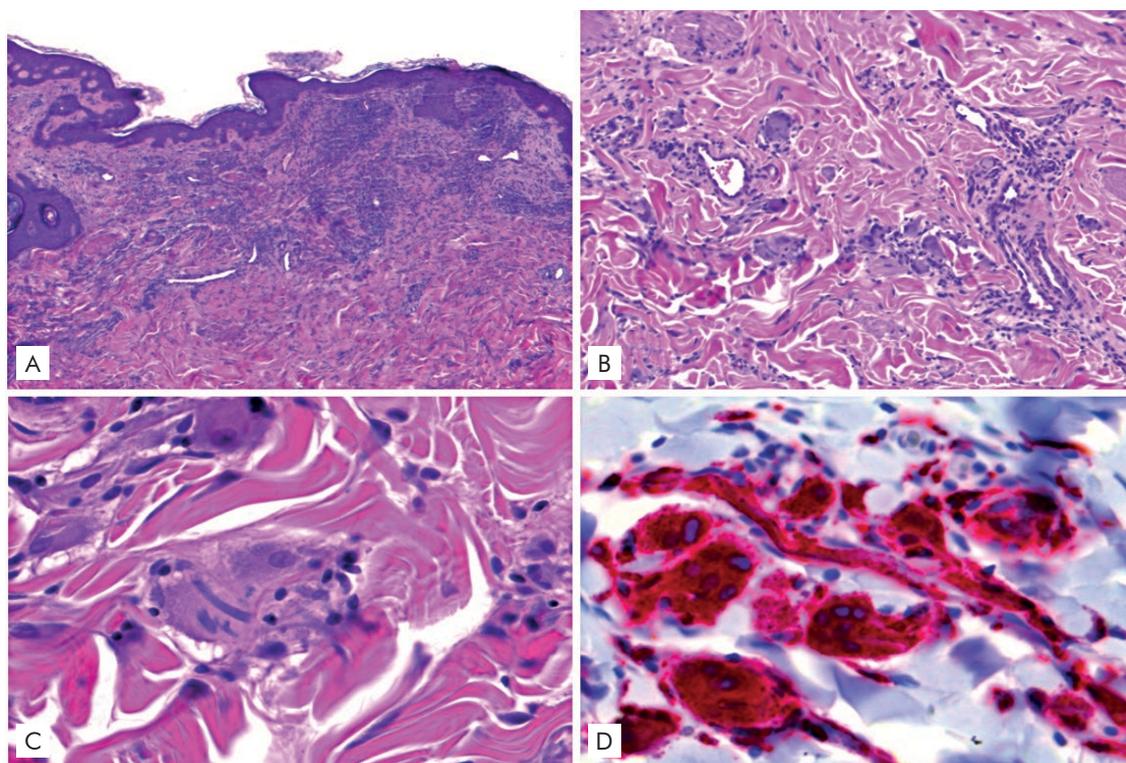


Figura 2 - Biopsia cutânea de granuloma elastolítico de células multinucleadas: A) infiltrado inflamatório granulomatoso na derme (H&E, x 40); B) infiltrado inflamatório misto constituído por linfócitos, histiócitos e células gigantes multinucleadas (H&E, x100); C) fibras elásticas no interior de células gigantes (H&E, x 400); D) imuno-histoquímica com marcador histiocitário CD68 que expressam as células gigantes.



Figura 3 - Regressão das lesões cutâneas após tratamento com hidroxiureia.

Presentemente, e após 5 anos de seguimento, e sob terapêutica com hidroxiureia, o doente apresenta-se clinicamente bem, com controlo da doença hematológica (Eritrocitos- $3.700 \times 10^9/l$, Hb-13.9 g/dl, leucócitos- $7.880 \times 10^9/l$, plaquetas- $307.000 \times 10^9/l$) e sem evidência de lesões cutâneas.

DISCUSSÃO

O granuloma anular elastolítico de células gigantes é uma doença cutânea rara de etiologia desconhecida. Afeta preferencialmente mulheres de meia-idade e idosas, embora tenham sido descritos alguns casos em crianças.²⁻⁴ Localiza-se mais frequentemente em áreas expostas ao sol, tendo-se especulado que os raios ultravioleta possam desencadear alterações nos fibroblastos da derme com produção de fibras elásticas anómalas, com modificação da sua antigenicidade que resultaria numa resposta imunológica celular e na formação de granulomas.⁵⁻⁷ Esta teoria é suportada pelos achados imuno-histoquímicos que revelam um predomínio de linfócitos CD4 sobre os linfócitos CD8 nas lesões.⁶⁻⁸ No entanto, a doença pode surgir em áreas cobertas^{2-10,12-13,22} e, num caso foi descrita uma disseminação sistémica (pele, olhos, gânglios linfáticos e aparelho digestivo),² o que leva a pensar que podem existir outros fatores para além da radiação ultravioleta que alteram as fibras elásticas e podem desempenhar um papel na patogénese desta doença cutânea.⁵ Na maioria dos casos trata-se de uma dermatose

Caso Clínico

isolada, mas pode associar-se a outras doenças. O maior número de casos de associação foi descrito com a diabetes mellitus.^{1,5,9,11-13} No entanto, há casos descritos de associação com outras doenças sistêmicas (sarcoidose,¹ arterite de células gigantes,¹⁴ amiloidose cutânea,¹¹ vitiligo^{8,15}) e com doenças neoplásicas (leucemia/linfoma cutâneo de células T,^{16,17} leucemia mieloblástica aguda,¹⁸ gamapatia monoclonal de significado indeterminado,¹⁹ carcinoma da próstata²⁰). Dada a raridade desta doença, discute-se se estas associações são realmente significativas ou fruto do acaso.

Trata-se da primeira descrição que associa o granuloma anular elastolítico de células gigantes a policitemia vera.

Têm sido experimentados múltiplos tratamentos com graus variáveis de sucesso. Foram ensaiados corticosteroides (tópicos,^{4,7,8,11,20-21} intralesionais^{1,3} e sistêmicos²), antimaláricos (cloroquina,^{1,6,22} hidroxicloroquina^{1,7,13,21}), quinacrina,¹³ ciclosporina,⁷ clofazimina,⁶ isotretinoína,¹² retinoides-PUVA,¹ tacrolimus,^{19,20,23} pimecrolimus,²¹ tranilast,²⁴ esteréis do ácido fumárico⁵, iodeto de potássio,⁴ crioterapia e excisão cirúrgica. Em alguns casos pode ocorrer remissão espontânea.^{10,22}

O nosso caso é, como foi referido, a primeira descrição de associação com a policitemia vera. A terapêutica com corticosteroides tópicos não surtiu efeito. No entanto, o tratamento da doença hematológica com hidroxiureia resultou não só no controlo da policitemia vera como também na regressão rápida das lesões cutâneas. Podemos estar em presença de uma situação em que existe uma verdadeira relação entre as duas doenças e em que a resposta à hidroxiureia consubstancia uma possível relação, em que o tratamento da policitemia vera conduz à regressão da doença cutânea que poderá ser uma sua consequência. Apenas identificámos na literatura dois casos em que o granuloma anular elastolítico de células gigantes regrediu com o tratamento da doença associada, um caso de leucemia mieloblástica aguda¹⁸ e outro de linfoma cutâneo primário de células T¹⁷; no primeiro caso, a recidiva da leucemia foi acompanhada pela recorrência da doença cutânea.

No entanto, não pode ser excluído que a regressão do granuloma anular elastolítico de células gigantes seja consequência do fármaco utilizado. Na verdade, pode acontecer que a regressão das lesões cutâneas seja resultante da atividade imunossupressora da hidroxiureia e não do tratamento da policitemia vera, podendo a associação das duas doenças ser puramente aleatória e não existir uma relação causal.

Para testar esta hipótese, tentámos identificar a mutação JAK2 na biópsia cutânea; no entanto, o resultado desta pesquisa foi inconclusivo. A identificação da mutação nas lesões cutâneas poderia comprovar, de forma definitiva, a associação causal entre as duas entidades. No entanto, esta hipótese continua de pé dada a regressão simultânea das duas doenças com a terapêutica com hidroxiureia.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH Jr. Annular elastolytic giant cell granuloma: A clinicopathologic study of five cases and a review of similar entities. *J Am Acad Dermatol.* 1979; 1:413-21.
2. Kurose N, Nakagawa H, Izumi K, Nogita T, Furue M, Ishibashi Y. Systemic elastolytic granulomatosis with cutaneous, ocular, lymph nodal, and intestinal involvement: Spectrum of annular elastolytic giant cell granuloma and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:359-63.
3. Boneschi V, Brambilla L, Fossati S, Parini F, Alessi E. Annular elastolytic giant cell granuloma. *Am J Dermatopathol.* 1988; 10:224-8.
4. Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Annular elastolytic giant cell granuloma. *Pediatr Dev Pathol.* 2002; 5:305-9.
5. Gutzmer R, Breuer K, Kiehl P, Kapp A, Werfel T. Successful therapy of annular elastolytic giant cell granuloma with fumaric acid esters. *Dermatology.* 2002; 205:421-4.
6. Özaya-Bayazit E, Büyükbabani N, Baykal C, Öztürk A, Okçu M, Soyer HP. Annular elastolytic giant cell granuloma: Sparing of a burn scar and successful treatment with chloroquine. *Br J Dermatol.* 1999; 140:525-30.
7. Ventura F, Vilarinho C, Duarte ML, Pardal F, Brito C: Two cases of annular elastolytic giant cell granuloma: Different response to the treatment. *Dermatol Online J.* 2010; 16:11.
8. Watabe D, Akasaka T: Annular elastolytic giant cell granuloma developing on lesions of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2013; 52:1458-60.
9. Limas C: The spectrum of primary cutaneous elastolytic granuloma and their distinction from granuloma annulare: A clinicopathological analysis. *Histopathology.* 2004; 44:277-82.
10. Misago N, Ohtsuka Y, Ishii K, Narisawa Y. Papular and reticular elastolytic giant cell granuloma: rapid spontaneous regression. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87:89-90.
11. Lee Y-S, Vijayasingam S, Chan HL. Photosensitive annular elastolytic giant cell granuloma with cutaneous amyloidosis. *Am J Dermatol.* 1989; 11:443-50.
12. Basak PY, Icke I, Akkaya VB, Basak K. Lack of response to isotretinoin in annular elastolytic giant cell granuloma. *J Dermatol.* 2004; 31:678-81.
13. Kelly BJ, Mrstik ME, Ramos-Caro FA, Iczkowski KA: Papular elastolytic giant cell granuloma responding to hydroxychloroquine and quinacrine. *Int J Dermatol.* 2004;

- 43:964-6.
14. Shoimer I, Wismer J. Annular elastolytic giant cell granuloma associated with temporal arteritis leading to blindness. *J Cutan Med Surg*. 2011; 15:293-7.
 15. Merino de Paz N, Rodríguez-Martín M, Bustínduy MG, Martín-Herrera A, Noda-Cabrera A: Strict Anatomical Colocalization of Vitiligo and Elastolytic Granulomas. *Case Rep Dermatol*. 2010; 2:13-7.
 16. Kuramoto Y, Watanabe M, Tagami H: Adult T cell leukemia accompanied by annular elastolytic giant cell granuloma. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70:164-7.
 17. Boussault P, Tucker ML, Weschler J, Riaux A, Bervas-Quehenervé C, Quist D, Derancourt C: Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma associated with an annular elastolytic giant cell granuloma. *Br J Dermatol*. 2009; 160:1119-38.
 18. Garg A, Kundu RV, Plotkin O et al: Annular elastolytic giant cell granuloma heralding onset and recurrence of acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol*. 2006; 142:532-3.
 19. Rongioletti F, Baldari M, Burlando M, Parodi A. Papular elastolytic giant cell granuloma: report of a case associated with monoclonal gammopathy and responsive to topical tacrolimus. *Clin Exp Dermatol*. 2010; 35:145-8.
 20. Asahina A, Shirai A, Horita A, Saito I. Annular elastolytic giant cell granuloma associated with prostate carcinoma: demonstration of human metalloelastase (MMP-12) expression. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37:70-2.
 21. Can B, Kavala M, Türkoğlu Z, Zindancı I, Topaloğlu F, Zehmheri E. Successful treatment of annular elastolytic giant cell granuloma with hydroxychloroquine. *Int J Dermatol*. 2013; 52:509-11.
 22. Klemke C-D, Siebold D, Dippel E, Hildenbrand R, Bleyl U, Goerd S. Generalised annular elastolytic giant cell granuloma. *Dermatology*. 2003; 207:420-2.
 23. Espiñeira-Carmona MJ, Arias-Santiago S, Aneiros-Fernández J, Fernández-Pugnaire MA, Naranjo-Sintes R, Aneiros-Cachaza J. Annular erythematous papules in the neckline. *Dermatol Online J*. 2011; 17:7.
 24. Morita K, Okamoto H, Miyachi Y. Papular elastolytic giant cell granuloma: a clinical variant of annular elastolytic giant cell granuloma or generalized granuloma annulare? *Eur J Dermatol*. 1999; 9:647-9.