

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS NÃO INFECCIOSAS ASSOCIADAS À DIABETES
MELLITUS**

Artigo de Revisão

Mariana De Castro Martins¹

Orientador: Professor Doutor Óscar Tellechea^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico: marianadcastromartins@gmail.com

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
LISTA DE TABELAS	8
MATERIAL E MÉTODOS	9
DIABETES: DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA.....	10
COMPLICAÇÕES.....	13
DIABETES E DERMATOLOGIA.....	15
1. NECROBIOSE LIPÓIDICA.....	19
2. GRANULOMA ANULAR	23
2.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE NECROBIOSE LIPÓIDICA E GRANULOMA ANULAR	25
3. DERMOPATIA DIABÉTICA	26
4. PÚRPURA PIGMENTADA.....	29
5. BOLHOSE DIABETICORUM	29
6. PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA.....	31
7. ESPESSAMENTO CUTÂNEO	33
8. ACANTOSE NIGRICANTE	36
9. TELANGIECTASIAS PERIUNGUEAIS.....	39
10. XANTONÍQUIA.....	39
11. XEROSE CUTÂNEA.....	39
12. RUBEOSE FACIAL	40

13. PRURIDO	41
14. XANTOMAS ERUPTIVOS	42
15. DERMATOSE PERFURANTE ADQUIRIDA.....	44
16. VITILIGO	45
17. LÍQUEN PLANO	46
18. PSORÍASE.....	48
19. MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS AO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS.....	51
19.1.SECUNDÁRIAS AO USO DE INSULINA	51
19.2.SECUNDÁRIAS AO USO DE HIPOGLICEMIANTES ORAIS	53
CONCLUSÃO	55
AGRADECIMENTOS	59
BIBLIOGRAFIA	60

LISTA DE ABREVIATURAS

Acs -Anticorpos

AGEs - *Advanced glycation end products*

AN - Acantose Nigricante

BD-Bolhose Diabeticorum

DD-Dermopatia Diabética

DM -Diabetes Mellitus

ED-Escleredema Diabeticorum

GA-Granuloma Anular

HbA1c -Hemoglobina glicosilada

IDF -*International Diabetes Federation*

LADA- *Latent auto-immune diabetes in adults*

LP -Líquen Plano

NL-Necrobiose Lipídica

PCT-Porfíria Cutânea tardia

PP-Púrpura Pigmentada

PUVA -Psolareno com Ultravioleta A

UROD-Uroporfirinadescarboxilase

XE-Xantomas Eruptivos

RESUMO

A Diabetes Mellitus (DM) é a patologia endócrina mais comum, caracterizada por hiperglicemia crónica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. A evolução da doença com hiperglicemia crónica persistente, pode contribuir para o desenvolvimento de várias complicações que prejudicam gravemente a qualidade de vida dos doentes.

No envolvimento da doença a longo prazo, vários sistemas de órgãos são afectados, incluindo a homeostasia da pele, com desenvolvimento de sintomatologia dermatológica em pelo menos um terço dos doentes diabéticos. As lesões cutâneas podem representar a primeira manifestação clínica da diabetes, assim como podem desenvolver-se em qualquer momento da doença. Estas são frequentemente encaradas como marcadores da presença de outras possíveis complicações secundárias à patologia, relacionando-se predominantemente com a doença de longa duração e com o controlo glicémico inadequado

A maioria das dermatoses não infecciosas associadas à DM são relativamente incomuns e não são específicas da doença. No entanto, a sua prevalência é mais elevada na população diabética quando comparada com a população não diabética e quando presentes são fortemente sugestivas de alterações metabólicas subjacentes, e por isso, a sua identificação é fundamental para uma correta gestão da diabetes e uma correta orientação terapêutica.

Palavras-chave: “diabetes mellitus”, “manifestações cutâneas”, “microangiopatia”, “dermopatia diabética”, “necrobiose lipídica”, “granuloma anular”, “acantose nigricante”, “bolhose diabeticorum” “escleredema diabeticorum”

ABSTRACT

Diabetes Mellitus (DM) is the most common endocrine disorder, characterized by chronic hyperglycemia resulting from defects in secretion and / or insulin action. The disease with chronic persistent hyperglycemia may contribute to the development of various complications that severely impair the quality of life of patients.

In the involvement of long-term disease, multiple organ systems are affected, including the homeostasis of the skin with development of skin symptoms in at least a third of diabetic patients. Skin lesions may be the first clinical manifestation of diabetes, and can also develop at any time of the disease. These are often seen as extracutaneous markers of other possible complications secondary to the pathology, predominantly in the long-term illness and associated with poor glycemic control.

Most non-infectious skin diseases associated with DM are relatively uncommon and are not specific to the disease. However, its prevalence is higher in the diabetic population compared to the nondiabetic population, and when they are present can be strongly suggestive of underlying metabolic changes, and therefore, their identification is essential for proper management of diabetes and correct therapeutic approach.

Keywords: “diabetes mellitus”, “cutaneous manifestations”, microangiopathy”, “diabetic dermopathy”, “necrobiosis lipoidica”, “granuloma annulare”, acanthosis nigricans”, “bulhosis diabeticorum” “scleredema diabeticorum”.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças crônicas de maior impacto no mundo, que alcançou proporções pandêmicas devido à sua prevalência continuamente crescente e à sua forte correlação com a obesidade e com os estilos de vida, exercendo um elevado peso socioeconômico na sociedade. A prevalência crescente da DM, mostra a necessidade de um conhecimento minucioso da doença, desde a sua etiologia até às inúmeras complicações que podem estar associadas e que tornam a DM uma causa major de morbidade e mortalidade mundial.

A patogênese das manifestações cutâneas é multifatorial, e elas surgem de uma complexa interação entre alterações bioquímicas, vasculares, imunológicas e metabólicas que ocorrem na Diabetes Mellitus.(1) Estas alterações podem afetar uma grande variedade de sistemas de órgãos, incluindo a pele. Os sintomas dermatológicos podem ser a primeira manifestação da doença ou podem emergir durante toda a sua evolução.(1) Apesar destes sintomas dermatológicos, principalmente os sintomas não infecciosos, não serem ameaçadores de vida, estes podem interferir com a qualidade de vida dos doentes e podem representar a presença de outras complicações associadas, como retinopatia, nefropatia e neuropatia. E por isso, uma examinação dermatológica cuidadosa pode conduzir a um diagnóstico precoce de complicações sistêmicas em doentes diabéticos.(2)

Baseada numa exaustiva revisão da literatura pretendi com este trabalho, realizar uma apresentação sistemática das manifestações cutâneas não infecciosas associadas à Diabetes Mellitus, com foco principal na epidemiologia na população diabética, a apresentação clínica e histológica, a etiopatogenia e uma simples sistematização do seu tratamento.

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Manifestações cutâneas não infecciosas associadas à DM.	18
Tabela 2: Lesões cutâneas frequentemente associadas à DM tipo 1 e DM tipo2.	57
Tabela 3: Sistematização das lesões mais frequentemente abordadas.	58

MATERIAL E MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica desde Junho de 2015 a Dezembro de 2015. A pesquisa de artigos científicos, foi essencialmente obtida a partir de bases de dados como *Medline*, *Pubmed* e *B-On*, concentrada na aquisição e estudo dos artigos, com preferência para os publicados a partir do ano 2003, mas considerando literatura mais antiga se possuindo interesse para o tema abordado. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “diabetes mellitus”, “cutaneous manifestations”, “microangiopathy”, “diabetic dermopathy”, “necrobiosis lipoidica”, “granuloma annulare”, “acanthosis nigricans”, “bulhosis diabeticorum” e “scleredema diabeticorum”.

Foi também solicitada a colaboração do departamento de Arquivo e Documentação da Biblioteca do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC) e da Biblioteca do Pólo III da Universidade de Coimbra.

DIABETES: DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E FISIOPATOLOGIA

Nas últimas décadas, a DM tem-se tornado um sério e crescente problema de saúde pública, devido ao aumento da sua prevalência, morbidade e mortalidade, sendo uma das maiores emergências de saúde global do século XXI. Segundo o *International Diabetes Federation* (IDF)(3), estima-se que 415 milhões de pessoas sejam portadores de Diabetes e que cerca de 318 milhões apresentem tolerância diminuída à glicose, colocando-os numa posição de risco acrescido para o desenvolvimento da patologia no futuro.

Estima-se que em 2015, uma pessoa em cada onze pessoas era portadora de Diabetes Mellitus, e que em 2040, uma em cada dez será portadora de Diabetes.(3) Segundo o IDF, a Europa tem a maior prevalência de crianças com DM tipo 1(3), e cerca de 20% das crianças e adolescentes na Europa têm excesso de peso, e destes, um terço é obeso.(4)

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica, de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crónica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina.(5) A hiperglicemia crónica da diabetes está associada a lesões a longo prazo e à disfunção e falência de diversos órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.(6) Vários processos patogénicos estão envolvidos no desenvolvimento desta doença, desde a destruição auto-imune das células β pancreáticas com conseqüente déficit de produção de insulina, a anormalidades metabólicas que resultam numa resistência à ação da insulina.(5) A ação deficitária da insulina nos tecidos-alvo está na base das anormalidades no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas na diabetes. A secreção inadequada de insulina e a resposta diminuída dos tecidos à mesma, frequentemente coexistem no mesmo paciente (como na Diabetes Mellitus tipo 2), e é importante saber qual anormalidade é a causa primária de hiperglicemia.(5)

Segundo a classificação da Sociedade de Portuguesa de Diabetologia, a Diabetes Mellitus é subdividida, segundo a sua etiologia, em Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus

Tipo 2, Diabetes gestacional e outras causas específicas, sendo que, as duas primeiras são as mais comuns e também as mais abordadas ao longo do presente trabalho.(7)

A DM Tipo 1 refere-se ao processo de destruição das células β dos ilhéus pancreáticos, com insulinopenia absoluta, e conseqüente dependência de insulina exógena para sobrevivência.(4) No momento do diagnóstico estima-se que exista uma redução de 70-80% da massa de células β pancreáticas.(8)

A sua etiologia é maioritariamente auto-imune e os indivíduos com risco elevado de desenvolverem este tipo de diabetes podem normalmente ser identificados pela evidência serológica do processo patológico autoimune e por marcadores genéticos.(5) Os marcadores da destruição imune das células β incluem os autoanticorpos (Acs) anti-ilhéus pancreáticos, anti-insulina, anti-GAD (descarboxilase do ácido glutâmico) e anti-tirosina fosfatase, sendo que um ou mais anticorpos estão presentes em 85-90% dos casos.(5)

Contudo, sabe-se actualmente que o desenvolvimento desta patologia resulta de uma interação entre factores ambientais, em indivíduos geneticamente susceptíveis.(9) Este tipo de diabetes não tem, no entanto, uma forte correlação com a obesidade, apesar de poder estar presente e de ser um factor de risco independente para desenvolvimento de complicações associadas à DM.(5)

A DM tipo 1 corresponde 5 a 10% dos casos de diabetes e a sua forma de progressão é rápida e está habitualmente associada à idade jovem, particularmente crianças e adolescentes, apresentando-se frequentemente com um quadro inaugural de cetoacidose devido à rápida destruição dos ilhéus pancreáticos.(5,7) No entanto, também poderá se manifestar nos adultos devido à produção residual de insulina pelo pâncreas, suficiente para prevenir uma cetoacidose diabética por muitos anos. Neste contexto, alguns estudos têm vindo a revelar que aproximadamente um décimo dos diabéticos diagnosticados entre os 30-70 anos de idade

apresentam uma forma auto-imune da doença – LADA «*latent auto-immune diabetes in adults*».(8)

Numa percentagem menor de doentes não é possível detetar uma causa imunológica subjacente, e por isso, nestes casos estamos perante uma DM Tipo 1 idiopático.(7)

A DM Tipo 2 engloba a forma mais comum de diabetes e caracteriza-se por secreção insuficiente de insulina (insulinopenia relativa), devido à deterioração da função das células β pancreáticas, associada a um maior ou menor grau de insulinoresistência.(4,8) A resistência à insulina acontece quando uma determinada quantidade de insulina não tem a resposta biológica esperada, e por isso, é seguido de um estado compensatório de hiperinsulinemia para manter os níveis normais sanguíneos de glicose e homeostasia lipídica.(4,8) Sendo assim, inicialmente para compensar o estado de insulinoresistência constante, há um aumento de secreção de insulina e este mecanismo compensatório começa a falhar progressivamente, promovendo o despoletar e progressão da doença.(8)

Este tipo de diabetes representa cerca de 90% dos casos totais de diabetes e está frequentemente associada a outros factores de risco, como hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia.(7) O paciente típico com DM tipo 2 é um indivíduo obeso e com história familiar de Diabetes.(4) A obesidade por si só causa algum grau de resistência à insulina.(5) Este fenótipo está associado à síndrome metabólica e a uma elevada morbilidade cardiovascular.(5)

Na DM tipo 2, o grau de hiperglicemia é suficiente para causar alterações patológicas e funcionais nos vários tecidos, mas podem não ser evidentes sintomas clínicos, podendo decorrer um longo período antes da diabetes ser detetada.(5) Mesmo assim, apesar de assintomáticos, estes doentes apresentam um elevado risco de desenvolvimento de complicações macro e microvasculares.(5) Portanto, normalmente este tipo de diabetes tem

uma progressão lenta e é diagnosticado tardiamente, aquando de uma complicação ou detectada, por exemplo, em exames de rotina ou em hospitalizações por outras causas.

Neste contexto, é muito importante a detecção precoce de factores de risco e o incentivo à prevenção, com mudanças de estilo de vida, como perda de peso e aumento de actividade física.

Existem outros tipos de desenvolvimento de Diabetes Mellitus com causas específicas, menos comuns, como defeitos genéticos nas funções da célula β , defeitos genéticos na acção da insulina, patologias do pâncreas exócrino, endocrinopatias, induzida por infecções ou fármacos e outros Síndromes genéticos.(7)

Segundo o autor D.Guelho *et al.* (8) a hipótese de um «*continuum*» fisiopatológico na Diabetes Mellitus, baseia-se no princípio de que para o desenvolvimento de diabetes num determinado individuo, há uma interação entre vários fatores ambientais desencadeantes numa base individual de suscetibilidade genética, e é este desequilíbrio criado resulta no aparecimento de manifestações fenotipicamente distintas, refletindo a heterogeneidade da doença.

COMPLICAÇÕES

As complicações da Diabetes Mellitus são uma causa major de incapacidade, redução da qualidade de vida e morte prematura.(3)

Estima-se que em 2015, a Diabetes terá sido responsável por 14,5% de todas as causas de mortalidade global nos indivíduos na faixa etária entre os 20 e os 79 anos. A doença cardiovascular é uma das principais causas de morte entre a população diabética.(3)

As complicações da DM ocorrem como resultado de anormalidades bioquímicas, estruturais e funcionais, afetando vários sistemas de órgãos responsáveis pela elevada morbidade e mortalidade inerentes à diabetes.

As complicações vasculares a longo prazo da DM englobam alterações macrovasculares, como aterosclerose acelerada, que aumenta o risco de desenvolvimento de doença coronária, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica.(5) Hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, vida sedentária, tabagismo e valores glicêmicos alterados contribuem para o risco aumentado de desenvolvimento de complicações cardiovasculares.

As complicações vasculares da diabetes englobam também alterações microvasculares, com espessamento da membrana basal dos pequenos vasos, que irão determinar uma perfusão inadequada a vários órgãos, incluindo a pele,(10) e a sua prevenção e detecção precoce é fundamental, visto que, por exemplo, a afeção da microcirculação da retina e do rim, a longo prazo, pode levar à perda de visão irreversível e insuficiência renal, respetivamente.

A neuropatia diabética, é a degeneração do sistema nervoso periférico, caracterizada por dano difuso ou focal das fibras nervosas periféricas somáticas ou autónomas, como consequência da persistência de valores de glicémia demasiado elevados durante longos períodos de tempo. A Neuropatia diabética pode-se manifestar de múltiplas formas, conforme o padrão de disposição das fibras nervosas afetadas e o mesmo paciente pode apresentar-se com mais de um tipo de neuropatia concomitantemente. A neuropatia autonómica pode causar sintomas gastrointestinais, geniturinários, cardiovasculares e disfunção sexual.(5) Muito frequentemente as extremidades são afectadas, devido à lesão do sistema sensitivo ou sensitivo-motor, com dor, parestesias e perda da sensibilidade com padrão em “luva e meia” (polineuropatia sensoriomotora periférica e distal).(11)

Esta perda de sensibilidade é particularmente importante porque os doentes podem traumatizar as áreas dessensibilizadas e pode ser particularmente perigoso em indivíduos diabéticos, com compromisso vascular e difícil cicatrização(4), aumentando acentuadamente o risco de infeção, gangrena e amputação.(12)

As lesões ulcerativas cutâneas, podem surgir da perda de sensibilidade, provocada pela neuropatia sensoriomotora, e/ou isquemia devido às lesões de aterosclerose no membro inferior, e formar respetivamente, o pé neuropático ou o pé isquémico.(13) No pé isquémico do diabético observam-se características clínicas que traduzem alterações isquémicas dos membros inferiores, nomeadamente, claudicação intermitente, rarefação pilosa com pele fria e atrófica, unhas distróficas, diminuição dos pulsos arteriais, dores e ardor nocturno nos pés.(4) Neste contexto, é necessário alertar os doentes para adotarem as medidas de prevenção do pé diabético.(14)

DIABETES E DERMATOLOGIA

As complicações cutâneas são comuns na diabetes, aproximadamente 30% dos doentes diabéticos irão apresentar algum tipo de manifestação cutânea durante o curso da doença e estas podem ser o primeiro sinal da diabetes, ou até anunciar o diagnóstico por muitos anos.(15)

A DM, de modo similar a outras doenças endócrinas, pode causar alterações nas propriedades funcionais e mecânicas da pele.(15) As alterações da homeostasia da pele podem desenvolver-se, quer por alterações primárias do metabolismo da pele, induzidas pela diabetes, quer por complicações associadas, como vasculopatia ou neuropatia.(15)

A etiologia das várias condições dermatológicas associadas à DM ainda não é completamente esclarecida, no entanto, um factor etiológico muito importante é a microangiopatia diabética, conhecida por ser uma complicação major associada à doença. Sem dúvida que o mecanismo que causa anormalidades vasculares na retina e nos glomérulos, será o mesmo que afeta a microvasculatura da pele.(8) A rede microvascular da pele está particularmente alterada na DM, e esta piora com a idade. As membranas basais perivasculares estão espessadas e as células endoteliais acumulam-se. O colagénio tipo IV e laminina são depositados em excesso

e o lúmen vascular mostra dilatação irregular e estreitamento.(16)

A hiperglicemia afecta principalmente as células endoteliais vasculares e este parece ser o fator primário responsável pelo desenvolvimento de disfunção endotelial e dano orgânico na DM.(2) Um dos principais efeitos biológicos diretos da hiperglicemia crónica é glicosilação não enzimática, que altera várias proteínas estruturais e reguladoras.(6) Este processo ocorre naturalmente durante o envelhecimento e é severamente impulsionado na DM, levando à acumulação de produtos finais de glicosilação avançada (AGEs).(15,16) O aumento dos produtos finais da glicosilação com acentuação da lesão oxidativa e aumento da actividade da proteína C reactiva, parecem ser potenciais mecanismos subjacentes à lesão microvascular diabética.(2,10)

As lesões dermatológicas são marcadores externos de possíveis complicações da doença, e por esse motivo, devem alertar o clínico para suspeição de outras lesões orgânicas com avaliação e referenciação, se necessário, para outras especialidades.(2) Estas complicações dermatológicas da DM podem fornecer pistas do estado metabólico actual e passado.(12) Apesar destes sintomas dermatológicos não serem ameaçadores de vida, podem ter elevado impacto na qualidade de vida dos doentes, contribuindo para o aumento da morbilidade.(2)

Segundo o estudo de Demirseren *et al.* (2) com participação de 750 pacientes diabéticos (tipo 1 ou tipo2), em que foram monitorizados vários parâmetros, inclusive características clínicas e demográficas, lesões dermatológicas, níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e a presença de nefropatia, neuropatia ou retinopatia, concluiu-se que, 79,3% dos doentes envolvidos apresentavam pelo menos um tipo de lesão cutânea. Relativamente às lesões microvasculares concomitantes, 38% dos doentes apresentavam neuropatia, 23,3% apresentavam nefropatia e 22,9% apresentavam retinopatia. A prevalência de lesões dermatológicas aumenta na presença de nefropatia ou retinopatia.

Também foi concluído que a prevalência da patologia dermatológica é mais elevada em doentes com um inadequado controlo glicémico (HbA1c superior ou igual a 8 mmol/mL), e na doença de longa duração (DM superior a 5 anos de evolução). Quanto mais longa a evolução da doença e quanto mais elevados os níveis de HbA1c, maior a frequência de complicações microvasculares e alterações dermatológicas.

Tabela 1 Manifestações cutâneas não infecciosas associadas à DM.

ERITEMAS ANULARES	DERMOPATIAS PÚRPURICAS/VASCULÍTICAS	DERMOPATIAS BOLHOSAS	ESPESSAMENTO CUTÂNEO	ALTERAÇÕES UNGUEAIS	OUTRAS
Necrobiose Lipóidica	Dermopatia Diabética	Bolhose Diabeticorum	Pápulas de Huntley	Telangiectasias periungueais	Xantomas Eruptivos
Granuloma Anular	Púrpura Pigmentada	Porfíria Cutânea Tardia	Infiltração cerosa dos dedos/mãos	Xantoníquia	Dermatose perfurante adquirida
			Escleredema Diabeticorum		Rubeose facial
			Acantose Nigricante		Vitiligo
					Líquen Plano
					Psoríase

1. NECROBIOSE LIPÓIDICA

A Necrobiose Lipóidica (NL) é uma doença granulomatosa idiopática rara, que se caracteriza pela degenerescência do colagénio, pela formação de granulomas em paliçada e pelo espessamento da parede dos vasos.(17)

A NL é uma patologia mais prevalente no sexo feminino (num ratio de 3:1), com apresentação mais frequente na terceira ou quarta década de vida e com uma prevalência de apenas 0,3%-1,2% na população diabética.(17–19) Esta patologia tem sido sistematicamente associada à DM, apesar de esta correlação ser questionada ao longo dos tempos devido aos seus resultados inconsistentes, (17,18) e apesar de a NL surgir independente da diabetes em cerca de 25% a 33% dos casos.(13) O desenvolvimento de NL precede o diagnóstico de diabetes em até 14% dos doentes, o diagnóstico é simultâneo em até 24% dos doentes e o aparecimento de NL é posterior ao diagnóstico de diabetes em 62% dos casos.(17)

A NL ocorre mais frequentemente na DM tipo 1, apesar de poder estar associada a ambos os tipos de diabetes.(12) A presença de DM tipo 1 correlaciona-se com o desenvolvimento de NL numa fase mais precoce da doença, comparativamente à DM tipo 2 ou não diabéticos.(18,20) Aliás, a idade média do desenvolvimento de NL nos diabéticos tipo 1 é aos 22 anos, enquanto nos diabéticos tipo 2 o aparecimento das lesões é, aproximadamente, aos 49 anos de idade.(9,12,18) Outra correlação interessante é que o aparecimento de NL no sexo feminino parece ser mais precoce comparativamente ao sexo masculino, mas a evolução neste último grupo parece ser mais severa e com pior prognóstico devido à maior probabilidade de ulceração (58% versus 15%).(17)

No estudo de Marcoval *et al.* envolvendo 35 doentes com NL, 23 indivíduos eram diabéticos (65,71%), 29 eram do sexo feminino e 6 do sexo masculino, com idade média de 47,20 anos.(18)

A NL é uma afeção benigna e a sua etiologia contínua indefinida, apesar de existirem

algumas possíveis causas para o seu desenvolvimento, nomeadamente, trauma localizado, microangiopatia, deposição de fibrina e imunoglobulinas, degenerescência do colagénio e alterações metabólicas.(21) No entanto, a verdadeira etiologia destas lesões estará provavelmente na combinação de alguns destes fatores.(17,22)

Pormenorizando as principais alterações fisiopatológicas da NL: **as anormalidades vasculares**, que resultam do espessamento da parede dos vasos, fibrose e proliferação endotelial, com progressiva oclusão do lúmen; **as anormalidades do colagénio**, que resultam, proeminentemente, da ausência das estrias transversais; **a deposição de imunoglobulina M (IgM), fibrina e C3** na junção dermo-epidérmica; **vasculites** mediadas por anticorpos com modificações estruturais na vasculatura levando a obliteração e necrobiose; e a formação de **granulomas inflamatórios** desde as fases precoces da patologia.(17)

A NL tem um aspeto clínico característico. As lesões aparecem como manchas eritematosas ovais ou irregulares, confluentes, que se expandem para placas largas e bem circunscritas de bordos violáceos, com centro atrófico e/ou deprimido e telangiectásico (Figura 1). A atrofia que se estabelece com o decorrer do tempo, inicia-se no centro das lesões e quando é pronunciada, permite então a visualização do desenho vascular subjacente (Figura 2).(13,20) As lesões usualmente são múltiplas e bilaterais, no entanto, no momento do diagnóstico, 16 a 27% das lesões são solitárias.(18)

As áreas mais frequentemente afetadas são os membros inferiores, electivamente a zona pré-tibial e dorso dos pés, sendo essa área afetada, exclusivamente, em 85% dos casos. Outras áreas podem ser acometidas como a face, tronco e membros superiores.(12) No entanto, a presença de múltiplas lesões afetando várias áreas corporais é rara.(23) Alguns estudos têm proposto o aparecimento de lesões de NL em áreas acometidas por neuropatia, explicando assim a sua localização predominante(1), e os indivíduos diabéticos com NL apresentam um risco mais elevado de possuírem retinopatia e nefropatia.(4,23,24)

Nos casos menos graves não é habitual queixas de prurido, ardência ou dor, de modo que o principal desconforto destes pacientes é o desconforto estético. Apesar de serem habitualmente assintomáticas, quando as lesões ulceram, os doentes podem referir sintomatologia.(10,12) As lesões podem ulcerar espontaneamente ou após trauma e podem complicar com infeção.(12,21,22) Até um terço das lesões podem evoluir para úlcera após sujeitas a trauma.(10)

A Ulceração é uma complicação relativamente comum, ocorrendo em até 35% dos doentes(12,25,26), e a NL continua a ser uma das complicações da diabetes mais desfigurante, incapacitante e refractária.(12) No entanto, a degenerescência maligna com desenvolvimento de carcinoma espinocelular é rara e deve-se suspeitar quando a ulceração não consegue ser revertida, apesar das medidas curativas conservadoras.(23) Sendo assim, as ulcerações devem ser avaliadas para a prevenção de infeção e para detecção precoce de possível desenvolvimento de carcinoma espinocelular.(1)

Apesar de o diagnóstico ser basicamente clínico, a biópsia deve ser realizada para diferenciar a NL de outras possíveis patologias com aparências clinicas semelhantes, como por exemplo, Granuloma Anular.(17)

Histologicamente, as lesões apresentam focos de degenerescência do colagénio, alterações inflamatórias de tipo granulomatoso e processo vasculítico, com infiltrado inflamatório perivascular, espessamento da membrana basal e obliteração do lúmen dos vasos. As alterações ocorrem de modo estratificado ao longo da espessura de derme, e caracteristicamente, observa-se plasmócitos no infiltrado.(23)

O tratamento de NL é bem conhecido como problemático e desafiador.(12) A remissão espontânea após uma média de 8 a 12 anos após aparecimento das lesões, foi observada em apenas 17% no estudo de Patrascu *et al.* envolvendo 171 doentes com NL.(24) Os efeitos do controlo glicémico é ainda um assunto bastante controverso nos trabalhos que

abordam esta dermatose, muitos estudos apoiam que o seu controlo não ocasiona por si só uma evolução mais favorável da dermatose, mas pode diminuir a sua incidência.(20,21)

Os dermocorticóides tópicos e intra-lesionais são usados para controlar a progressão inflamatória nas lesões solitárias. O seu uso é bastante benéfico para controlar o eritema inicial mas impõe-se um especial cuidado porque pode acentuar o componente atrófico das lesões, e por isso, é necessária uma aplicação cuidadosa nos bordos ativos da lesão. A maioria dos doentes tratados eficazmente, com a corticoterapia tópica ou intralesional, apresentam lesões não ulcerativas.(17)

Outros tratamentos que têm sido usados, em casos severos extensivos, incluem corticoterapia sistémica, psolareno com ultravioleta A (PUVA), inibidores da calcineurina, ciclosporina, metotrexato, pentoxifilina, adalimumab, infliximab, cloroquina, fumaratos, e mediadores do fluxo sanguíneo cutâneo.(17,20)

As lesões de NL tendem a recorrer na cessação de terapia e a cura com cicatrizes permanentes, atrofia e desfiguração é habitual.(12)



Figura 1 Necrobiose Lipóidica - retirada de Hatten *et al.* (20)



Figura 2 Necrobiose Lipóidica - retirada de Korber *et al.* (19)

2. GRANULOMA ANULAR

O Granuloma Anular (GA) é uma dermatose de etiopatogenia desconhecida, com um padrão histopatológico (granulomatoso) e clínico (em anel), que justifica a sua designação.(13)

Assim como na NL, a prevalência da DM em doentes com GA parece ser apenas de 0.3%.(12) O GA é mais comum no sexo feminino, em idade jovem, e a sua apresentação na infância ou adolescência deve solicitar a avaliação de fatores de risco e correta investigação para Diabetes Mellitus.(27,28) Apesar de a sua etiologia não ser totalmente esclarecida e da sua hipotética correlação com a diabetes, os clínicos devem ter em consideração uma possível associação, visto que a raridade de diabetes e de GA nas crianças sugere que esta associação possa não ser casual.(28) A associação de certo número de casos de granuloma anular com diabetes verifica-se sobretudo com diabetes insulínica.(13) No entanto, a correlação entre DM e GA tem sido controversa.(20,21,29)

Inúmeras teorias foram propostas para a patogénese de GA: vasculite por imunocomplexos com deposição de imunoglobulinas, complemento e fibrinogénio; reação de hipersensibilidade do tipo IV causando alterações degenerativas; distúrbios metabólicos e lesão primária de colagénio e/ou elastina.(25,29)

Histologicamente observa-se, na derme média, infiltração linfocitária perivascular e granulomas linfo-histocitários em paliçada, envolvendo áreas de degenerescência do colagénio dérmico e áreas com depósitos de mucina.(29–31) Assemelha-se um pouco a áreas de Necrobiose Lipídica focal, mas dele se distingue, entre outros aspetos, pela ausência de plasmócitos no infiltrado inflamatório.(16) As alterações vasculares com espessamento da parede também podem ser observadas no GA.(30)

A presença proeminente de mucina pode ser útil na diferenciação entre GA de outras condições granulomatosas, como Necrobiose Lipídica, Sarcoidose, nódulo reumatóide, e

Doença de Crohn (29).

A sua morfologia clínica habitual é em forma de um ou mais anéis que se podem agrupar em largas placas anelares, com cor variável, desde rosa pálido até eritematoso ou violáceo, cujo centro se encontra geralmente deprimido em relação à periferia (Figura 3).(22) Predominantemente, estas lesões dispõem-se no dorso das mãos e dos pés e a forma localizada é a forma mais comum de GA.(29) Além da forma anelar localizada, podem-se observar outros tipos clínicos, nomeadamente, o granuloma anelar disseminado, pápulas com figuração arciforme, formas subcutâneas do tipo nodular e, menos frequentemente, as formas ditas perfurantes.(13) No entanto, a DM tem sido associada mais frequentemente à forma generalizada do granuloma anular.(1,12,22,27) A forma generalizada do GA define-se pela presença de 10 ou mais lesões características, ou por placas anulares dispersas. Esta forma generalizada correlaciona-se com o aparecimento das lesões mais tardio, com uma forma mais crónica e recidivante, com formas mais raras de resolução espontânea, e geralmente, com uma resposta menos eficaz ao tratamento comparativamente à forma localizada.(29)

As lesões localizadas são tipicamente assintomáticas e a evolução natural é longa, durante semanas/meses, com desaparecimento espontâneo em mais de metade dos casos em dois anos.(27,31) Apesar de as lesões poderem regredir espontaneamente, em 40% dos casos há recorrência.(25) Na forma generalizada apresentam uma evolução mais prolongada, e apenas em raros casos resolve espontaneamente.(20)

Há múltiplos casos reportados de associações do GA com doença sistémica, como DM, malignidade, disfunção tiroideia, anormalidades lipídicas e infeções.(21)

O tratamento selecionado é baseado na severidade da doença.(29) Sendo assim, em formas limitadas circunscritas, o tratamento com corticosteróides tópicos potentes(31) é considerado o tratamento de primeira linha e é muitas vezes suficiente.(29) No entanto, outras medidas podem ser adotadas, como a injeção intralesional com corticóides sistémicos como

metilprednisolona ou betametasona.(13) A aplicação de tacrolimus tópico também tem sido reportada com sucesso nas lesões de GA localizadas.(29,31)

Nas formas disseminadas, o tratamento é mais difícil e pode ser necessário o uso de isotretinoína oral, tratamento com psolareno e Ultravioleta A(13,20).

Um estudo retrospectivo com 33 pacientes com GA generalizado sob terapêutica com PUVA mostrou eficácia em 66% dos doentes, no entanto, a maioria obteve recorrências em dois anos.(31)

Algumas terapêuticas com clorpropamida, dapsona, anti-malários(20), infliximab, adalimumab, metotrexato(31), têm demonstrado sucesso em casos isolados de GA generalizado.



Figura 3 Granuloma Anular - retirada de Torres *et al.*(4)

Diagnóstico diferencial entre Granuloma Anular e Necrobiose Lipídica

Muitas vezes a distinção entre a NL e o GA não é fácil, pois estas patologias partilham algumas diferenças e algumas semelhanças. Particularmente, ambas as patologias podem-se apresentar como lesões anulares (Tabela 1), que raramente envolvem a face, ambas ocorrem mais frequentemente em mulheres e ambas apresentam uma associação com a DM. (30)

Na examinação histológica de GA e NL, ambas apresentam áreas de necrobiose

central com infiltrado granulomatoso de histiócitos e linfócitos; no entanto, o GA apresenta aumento da deposição de mucina nos granulomas inflamatórios, enquanto a NL apresenta aumento de lípidos extracelulares e plasmócitos entre as células do infiltrado; o GA apresenta localização típica na derme superficial/média, enquanto a NL acomete toda a derme e tecido subcutâneo.(26)

Estas duas patologias também diferem no curso da doença, sendo que o GA é mais comum em idades jovens, enquanto a NL ocorre mais tardiamente e é rara na infância e o GA é usualmente transitório com a maioria dos casos a resolverem-se em dois anos de evolução e a NL segue uma evolução crônica com frequentes complicações, como a ulceração.(30)

No entanto, ambas as patologias têm sido encontradas no mesmo paciente muito raramente. No estudo de Rupley *et al.*(26) foram analisados 11 casos de diagnóstico simultâneo de GA e NL no mesmo paciente, e verificou-se que 9 destes 11 doentes eram mulheres (82%), com idade média de 30 anos no momento da apresentação simultânea das duas patologias dermatológicas. As lesões de NL foram observadas nos membros inferiores e as lesões de GA foram observadas no tronco e extremidades superiores e inferiores. Destes 11 doentes avaliados, 7 apresentavam diabetes mellitus ou pré-diabetes.

3. DERMOPATIA DIABÉTICA

A Dermopatia Diabética (DD) é considerada a manifestação cutânea mais comum na população diabética, com uma frequência que varia de 9 a 55%.(21) No entanto, também está presente em cerca de 20% de indivíduos não diabéticos, e por isso, não é específica da DM.(21,22)

A dermatose ocorre mais frequentemente no sexo masculino (2:1), em idades superiores a 50 anos e em doentes com DM com longo tempo de evolução. Por outro lado, a DD é particularmente rara em crianças.(4)

Maioritariamente, correlaciona-se com a presença de doença avançada e de complicações microvasculares severas, como nefropatia, retinopatia ou neuropatia.(1,10) A presença de DD é um indicador de um controlo inadequado da doença.(4)

No estudo de Demirseren *et al.*(2) com participação de 750 pacientes diabéticos (tipo 1 ou tipo2), em que foram monitorizados vários parâmetros, inclusive, características clínicas e demográficas, lesões dermatológicas, níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c), e a presença de nefropatia, neuropatia ou retinopatia, concluiu-se que as alterações microangiopáticas são responsáveis pela patogénese da DD. Associa-se frequentemente com a presença de nefropatia e retinopatia, e embora, seja uma patologia que não requer uma preocupação especial no tratamento, pode ser um indicador de outras complicações microvasculares que devem ser pesquisadas cuidadosamente.(2,9)

Uma relação entre DD e doença arterial coronária tem sido também demonstrada.(9)

A etiologia da Dermopatia Diabética é desconhecida, mas as explicações centram-se, essencialmente, no trauma e na microangiopatia.(12) De facto, é possível induzir novas lesões de DD por ação local, como por exemplo ação traumática ou térmica, mas apenas nos indivíduos onde a dermatose já se encontra presente, o que pode indicar um compromisso microvascular, provavelmente associado a fatores individuais de predisposição.(13) No entanto, a especificidade da DD para a diabetes contínua controversa.(12)

À examinação histológica, a epiderme dos pacientes afectados apresenta atrofia das cristas epidérmicas, hiperqueratose moderada e diversos graus de pigmentação basal.(4,13) A derme papilar revela telangiectasias, proliferação de fibroblastos e edema, bem como, microangiopatia hialina, extravasamento de eritrócitos, depósitos de hemossiderina e infiltrado moderado perivascular de linfócitos, histiócitos e caracteristicamente, plasmócitos.(4)

As lesões caracterizam-se pelo aparecimento gradual de manchas pequenas, atróficas e

eventualmente descamativas, que aumentam de dimensões e confluem muitas vezes em arranjo linear.(13) Apresentam-se bilateralmente, não simétricas, em localização preferencial pré-tibial, que tendem a regredir após alguns anos (1-2 anos), deixando uma área atrófica, depressiva e hiperpigmentada no local de origem. Inicialmente são lesões eritematosas, que evoluem para lesões pigmentadas na sequência de depósitos de hemossiderina devido ao extravasamento de eritrócitos.(13,32) E por isso, o clínico muitas vezes observa apenas a fase final das lesões: máculas atróficas, cicatrizadas, hiperpigmentadas, finamente escamosas (Figura4).(20) É um processo dinâmico com lesões em diferentes estágios de evolução presentes ao mesmo tempo.(12)

O curso das lesões é bastante favorável, maioritariamente são assintomáticas e resolvem espontaneamente.(1,4,32) O tratamento deve-se focar essencialmente na doença de base e na tentativa de controlo glicémico. Devido à secura da pele, que acompanha em regra a dermatose, aconselha-se a aplicação de emolientes.(16)

Apesar as lesões de DD não requererem tratamento, é imperativo a avaliação destes doentes para triagem de outras complicações microvasculares, dado que, apresentam maior probabilidade de possuírem outras complicações para além da Dermopatia Diabética.(1)



Figura 4: Dermopatia Diabética (42)

4. PÚRPURA PIGMENTADA

A Púrpura Pigmentada (PP) coexiste com a Dermopatia Diabética (manchas pigmentadas na zona pré tibial), em cerca de 50% dos casos.(12)

As dermatoses purpúricas pigmentadas não constituem uma entidade única mas um grupo heterogéneo de dermatoses comuns, idiopáticas, que se apresentam como petéquias e manchas pigmentadas, assintomáticas e com distribuição na zona pré-tibial, com extensão ocasional nos tornozelos e no dorso dos pés.(12,33) Estas lesões desenvolvem-se na sequência do extravasamento de eritrócitos a partir do plexo venoso superficial. A deposição de hemossiderina é responsável pela sua pigmentação característica.(12)

Pensa-se que esteja relacionada com a permeabilidade capilar anormal em doentes com microangiopatia diabética, sendo mais prevalente em doentes idosos, que apresentem nefropatia e retinopatia, um fator a favor da sua associação com as alterações microvasculares.(2)

As características histológicas incluem infiltrado linfocítico superficial e marcada deposição de hemossiderina com extravasamento dos eritrócitos.(33)

5. BOLHOSE DIABETICORUM

A Bollose Diabeticorum (BD) é uma dermatose bolhosa, não inflamatória e rara, característica da DM de longa duração e com prevalência de 0.5% na população diabética, sendo mais frequente na DM tipo 1. Predomina no sexo masculino (2:1) e nos doentes com neuropatia diabética de longa duração.(20,21) A formação de bolhas espontâneas, ocasionalmente, desenvolve-se nas extremidades inferiores dos diabéticos tipo 1, portadores de Neuropatia diabética.(16)

Estas lesões aparecem de forma abrupta, mais frequentemente nos membros inferiores, particularmente no dorso dos pés, e ocasionalmente, no couro cabeludo e nas mãos.

Caracterizam-se clinicamente por bolhas não dolorosas de dimensões variáveis, desde alguns milímetros até alguns centímetros, e que contém fluido estéril no seu interior (Figura 5).(13)

As lesões são assintomáticas mas ocasionalmente pode surgir um desconforto leve ou sensação de queimadura.(10)

A etiologia desta manifestação é desconhecida e numerosos mecanismos têm sido propostos, nomeadamente, níveis de glucose no sangue flutuantes, microangiopatia, neuropatia, alterações no metabolismo do cálcio ou magnésio, exposição UV, fenómenos auto-ímmunes e insuficiência vascular.(1,12) A evidência mais sugestiva para microangiopatia como causa etiológica, é a aparência espessada da parede dos vasos nas lesões.(10) Este processo microangiopático condiciona um suprimento sanguíneo escasso, estando mais propenso ao desenvolvimento de acantólise e formações bolhosas.(22)

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, da evolução e na exclusão de outras dermatoses bolhosas.(12) O diagnóstico diferencial inclui Pênfigo bolhoso, Epidermólise bolhosa adquirida, Porfíria cutânea tardia, Impetigo bolhoso, Eritema multiforme.(20,21) No entanto, o aparecimento espontâneo das formações bolhosas, particularmente isoladas nos membros, devem alertar para o despiste de Diabetes.(6)

A avaliação histológica pode auxiliar no diagnóstico em determinados casos.(12) Histologicamente, o plano de clivagem com conseqüente formação bolhosa, pode apresentar-se em diferentes níveis. Mais comumente é intraepidérmico ou subepidérmico, ao nível da lâmina lúcida, sem acantólise, e usualmente, estas lesões resolvem-se espontaneamente sem cicatriz. O plano de clivagem pode, todavia, ocorrer abaixo da junção dermo-epidérmica com destruição das fibras de ancoragem e neste tipo de lesões bolhosas verifica-se cicatriz residual e atrofia.(12)

A maioria das lesões resolve espontaneamente em 2 a 6 semanas, sem cicatriz residual.(10) Mas nem sempre a evolução é fácil, e infecção e ulceração podem ocorrer como

complicação, principalmente no contexto de lesões bolhosas nos pés, que podem progredir para osteomielite, necrose e possível amputação.(12)

O tratamento é sintomático e conservativo, e neste contexto, foca-se na prevenção de infecções.(21) Quando a lesão bolhosa alcança dimensões consideráveis e torna-se sintomática, esta pode ser drenada e para o alívio sintomático podem ser usadas compressas de solução salina. Os antibióticos tópicos podem ser necessários para prevenção de infecção(20), mas geralmente não são necessários.(21) No entanto, a BD pode ser, em parte, prevenida pela aplicação frequente de emolientes, de forma a impedir o impacto mecânico da xerose cutânea.(16)



Figura 5: Bolhose Diabeticorum-retirada de Behm *et al.*(6)

6.PORFIRIA CUTÂNEA TARDIA

A Porfiria cutânea tardia (PCT), a forma mais comum de porfiria, surge na deficiência da quinta enzima da via da síntese do heme (Uroporfirinogénio descarboxilase- UROD), que resulta na acumulação de porfirinas na pele e no fígado.(34)

Normalmente manifesta-se entre a quarta e quinta década de vida, com fragilidade da pele e formações bolhosas (Tabela 1) nas áreas foto expostas (mãos e face), assim como disfunção hepática(34), e a esta apresentação é comum quer na forma familiar ou na forma esporádica.(13) As vesículas e as bolhas, dolorosas, são substituídas por cicatrizes híper ou

hipopigmentadas e ocasionalmente podem-se observar placas esclerodermiformes.(13) O quadro clínico cutâneo, associado a alteração da cor da urina (vermelho-escuro ou alaranjada), sugere o diagnóstico.(13)

Nas últimas décadas alguns autores têm estabelecido uma correlação entre PCT e DM tipo 2, com prevalência de DM, em coortes de doentes com PCT, de até 40%. No estudo de C.Munoz-Santos *et al.*(34) a prevalência da DM foi de 23,7%, numa coorte de 152 doentes, com PCT, provenientes da Catalunha-Espanha. Este mesmo estudo referiu que doentes com PCT e com anormalidades no metabolismo glicémico apresentavam muito frequentemente elevações persistentes de ferritina sérica e maior probabilidade de apresentarem história familiar de primeiro grau de DM. Neste contexto, os pacientes com elevação sérica de ferritina no momento do diagnóstico de PCT parecem ter uma predisposição para o desenvolvimento de anormalidades do metabolismo glicémico.(35)

A Hiperferritinémia na PCT pode reflectir uma sobrecarga de ferro, assim como pode representar a produção hepática de reagentes de fase aguda em estados pró inflamatórios.(35)

Apesar de o mecanismo patogénico para esta correlação continuar especulativo, algumas características intrínsecas da PCT (acumulação de porfirinas, disfunção hepática e alterações nos níveis de ferro) ou os factores de risco associados à PCT (HCV ou abuso de álcool) parecem ter contribuição significativa para o desenvolvimento de alterações metabólicas nestes doentes, com evolução para DM.(34) O Excesso de ferro pode levar à sua acumulação hepática e pancreática, com lesão oxidativa celular e lesão orgânica com danificação das células β pancreáticas, e possível desenvolvimento de DM. Neste contexto, os níveis persistentemente elevados de ferritina sérica parecem representar um factor de risco independente para o desenvolvimento de DM nos pacientes com PCT.(34)

O tratamento mais efectivo para PCT consiste na redução da sobrecarga de ferro através de flebotomias. No entanto, não foi demonstrada normalização da ferritina a longo

prazo ou alguma tendência protetora na DM, mas em pacientes com tendência marcada para níveis persistentemente elevados de ferritina sérica, a supressão eficaz das reservas de ferro por meio de flebotomias e acompanhamento rigoroso dos níveis de ferritina podem ajudar a prevenir a DM, como mostrado em doentes com Hemocromatose.(34) Nos doentes em que a terapêutica por flebotomias não é conveniente ou está contraindicada, a administração oral de cloroquina ou hidroxicloroquina pode ser eficaz.(13)

7.ESPESSAMENTO CUTÂNEO

O espessamento cutâneo na população diabética está correlacionado, frequentemente, com doença progressiva de longa data e pode ter um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes.(22) No entanto, a incidência desta complicação tem diminuído recentemente devido a um melhor ensinamento sobre a doença, e por conseguinte, melhor controlo glicémico.(4)

Clinicamente, a pele diabética pode sofrer espessamento e endurecimento que é classificado em 3 formas: a primeira, caracteriza-se por um espessamento mensurável mas assintomático; a segunda forma, caracteriza-se por espessamento clinicamente aparente envolvendo as mãos e os dedos; e por último, a terceira fase com o Escleredema Diabeticorum, um síndrome raro, em que há espessamento dérmico clinicamente marcado, no dorso superior e face posterior do pescoço.(12,20)

O espessamento cutâneo do dorso das mãos está presente em 20-30% da população diabética.(16,20) Este acometimento parece estar estreitamente relacionado com a duração da diabetes e com a idade.(36)

As manifestações variam desde as denominadas Pápulas de Huntley, até à mobilidade articular limitada, que pode ser bastante incapacitante e dolorosa, em fases avançadas, devido à redução da extensão activa dos dedos pelo espessamento cutâneo marcado. As pápulas de

Huntley são múltiplas pápulas cerosas que se apresentam agrupadas na superfície extensora dos dedos, nas superfícies articulares ou na região periungueal.(20) Apesar de tipicamente assintomáticas, podem apresentar-se com maior aridez e, ocasionalmente, prurido.

Estas são mais prevalentes na DM tipo 2 e tem-se verificado uma prevalência de 75% na população diabética vs 12% na população não diabética.(12)

No entanto, no estudo de Sehgal *et al.* refere-se uma frequência de até 30% do Síndrome de mão diabética, mais recentemente nomeada de Síndrome de mobilidade articular limitada, entre a população diabética tipo 1, com idade inferior a 22 anos de idade.(9)

No Síndrome de mobilidade articular limitada, com infiltração cerosa dos dedos/mãos, os doentes apresentam mobilidade limitada das articulações metacarpofalângicas e interfalângicas, que geralmente inicia-se no quinto dedo, com progressão proximal até ao polegar.(12) Um sinal característico é o sinal da prece, observado pela incapacidade de manter as palmas das mãos unidas.(1,37) A associação com a doença de Dupuytren é também relativamente comum, e cerca de 25% dos casos são portadores de diabetes, com aumento da incidência e gravidade em função da idade.(12,13)

Este sinal clínico de espessamento cutâneo das mãos, com mobilidade articular limitada é um sinal de alarme, visto ser positivamente correlacionável com a diabetes de longa duração e com o mau controlo da doença,(12) sendo assim, é um marcador cutâneo de outras possíveis complicações microvasculares.(37) No entanto, não é claro se o controlo glicémico rigoroso pode prevenir o desenvolvimento deste síndrome.(1)

À examinação histopatológica observa-se espessamento da derme, aumento das ligações cruzadas entre as bandas de colagénio na derme reticular e acumulação de pequenas quantidades de mucina.(9)

O Escleredema diabeticorum (ED) ocorre em 2,5-14% da população diabética.(12,20,21) Afeta cerca de 30% dos diabéticos tipo 2, particularmente homens

obesos.(16) No entanto, a prevalência de ED na população diabética é provavelmente subestimada.(38)

Para o diagnóstico, teremos considerar algumas características do ED, como o facto de esta patologia ser mais frequente em indivíduos com DM de longa duração, com uma evolução insidiosa, mais prevalente em diabéticos tipo 2 com controlo glicémico inadequado, usualmente permanente, não se correlaciona com infeção prévia e é limitada ao dorso superior, ombros e face posterior do pescoço (Figura 6).(9) Ocasionalmente tem sido associado a eritema e pigmentação da pele afectada.(39) O escleredema, em fases avançadas, pode induzir limitação dos movimentos dos membros superiores, assim como doença pulmonar restritiva.(9,38)

É importante a distinção clínica entre o espessamento subjacente a uma Diabetes Mellitus e uma Esclerodermia Sistémica. Na Esclerodermia teremos que pesquisar um espessamento difuso da pele, e focar em outros aspetos que podem estar relacionados, como disfagia, dificuldade respiratória, fenómeno de Raynaud, telangiectasias e etc.(40) Para além da distinção clínica, a ausência de autoanticorpos, como SCL-70, anticorpo antinuclear, anti-SS-A(Ro) e anti-SS-B (La), é a favor do diagnóstico de ED.(9,40)

O espessamento cutâneo parece estar directamente relacionado com a glicosilação não-enzimática excessiva das fibras de colagénio, tornando as fibras de colagénio mais resistentes às colagenases, com diminuição da degradação e a sua acumulação na derme(21,39), e com a estimulação da proliferação de fibroblastos e síntese de componentes da matriz extracelular(39,40).

O diagnóstico é clínico, no entanto, o diagnóstico definitivo é confirmado por biópsia.(21) Histologicamente, observa-se espessamento da derme, com alargamento das bandas de colagénio e preenchimento das fenestrações entre as bandas de colagénio com mucina, sem sinais inflamatórios. A epiderme não é afectada.(6,9)

Não se conhece tratamento eficaz para a esclerodermia diabética.(12,20) O tratamento é difícil e muitos doentes apresentam já múltiplas complicações.(16) A primeira medida a enfrentar é a tentativa de controlo da doença com regularização dos parâmetros glicémicos, apesar de que os estudos têm demonstrado a sua ineficácia na possibilidade de reversão das lesões com o controlo glicémico.(39)

A PUVA parece ser a opção mais eficaz, mas outras opções de tratamento poderão abranger glucocorticóides tópicos ou intralesionais potentes, metrotexato em baixas doses, prostaglandina E e fisioterapia. A combinação de PUVA e fisioterapia pode ajudar na melhora de mobilidade em doentes com escleredema diabetorum severo.(12)



Figura 6: Escleredema Diabeticorum – retirada de Mattos e Dinato *et al.* (38)

8.ACANTOSE NIGRICANTE

A Acantose Nigricante (AN) é um marcador cutâneo de obesidade e resistência à insulina.(32) A sua prevalência pode atingir 74% dos doentes obesos, e é um fator preditivo de insulinoresistência, de hiperinsulinémia e de Diabetes Mellitus Tipo 2.(12,21)

As lesões de AN são o protótipo dos efeitos na pele resultantes da resistência à insulina,

porque as altas concentrações de insulina que se ligam ao receptor de crescimento insulina-like estimulam a proliferação de queratinócitos, apresentando-se histologicamente, pela hiperqueratose, papilomatose e acantose moderada com hiperpigmentação basal.(6,22) Um aspecto histológico similar à AN pode ocorrer nos locais de injeção de insulina.(41)

A AN apresenta-se clinicamente com manchas hiperpigmentadas no pescoço e nas pregas cutâneas, nomeadamente, axilas, virilhas e linha submamária (Figura 7). Podem aparecer em outras localizações, mas não tão comuns.(32) No sexo feminino são proeminentes na região vulvar.(13) Podem apresentar-se em superfícies extensoras, nomeadamente nas superfícies articulares dos dedos das mãos.(42) Pode também haver acometimento das mucosas, com manchas pigmentadas e pápulas agrupadas.(13)

Tem um início insidioso e as lesões intensificam gradualmente a sua pigmentação, com espessamento cutâneo e superfície áspera e rugosa. Em fases mais avançadas podem apresentar-se com aspeto verruciforme e papilomatoso.(13) No entanto, em regra, a AN é assintomática, embora em raros casos pode tornar-se dolorosa, macerada e com ligeiro odor desagradável.(12)

Quando estas lesões estão presentes e não há história pessoal de Diabetes e/ou obesidade, podem ser indicativas de outras endocrinopatias, e por isso, é aconselhável o estudo de Síndrome de Cushing, Acromegália, Doença tiroideia, Síndrome poliquístico ovárico ou malignidade.(22) Sendo assim, como a AN está associada à resistência à insulina, obesidade e, ocasionalmente, malignidade, justifica-se a distinção entre a AN maligna e benigna. A AN maligna agrupa-se nas dermatoses paraneoplásicas e constitui um sinal de presença de neoplasia maligna, associada frequentemente a Neoplasia gástrica.(12) Na AN benigna consideram-se vários tipos, sendo a pseudoacantose nigricante o subtipo que engloba a associação da doença com os indivíduos obesos, surgindo na idade adulta e na presença de resistência à insulina.(13)

O tratamento da AN tem como principal objetivo corrigir a patologia de base.(32) Desta forma, a alteração do estilo de vida é a primeira medida a enfrentar.(16) A perda de peso e o exercício físico podem diminuir resistência à insulina e favorecer bastante a reversibilidade destas lesões, quando encaradas como uma consequência da obesidade.(1,20) Se as lesões são assintomáticas não se requer tratamento. Os emolientes associados a ácido salicílico ou retinóides podem ser usados para melhorar lesões espessadas em áreas maceradas. A isotretinoína sistêmica melhora as lesões de AN, mas estas podem recorrer se o tratamento é descontinuado.(20)



Figura 7: Acanthose Nigricante – Retirada de Hattem *et al.* (20)

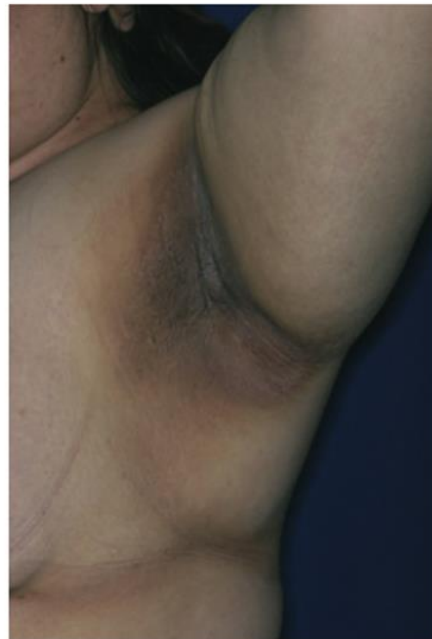


Figura 8: Acanthose Nigricante - retirada de Behm *et al.*(6)

9. TELANGIECTASIAS PERIUNGUEAIS

As telangiectasias periungueais aparecem como capilares dilatados visíveis a olho nu na região periungueal. Uma prevalência que pode atingir os 49% tem sido descrita entre a população diabética.(20,21)

Os indivíduos diabéticos apresentam com frequência eritema periungueal, associado à dilatação do plexo vascular superficial, que é um marcador funcional de microangiopatia.(10,12)

Este tipo de eritema não deve ser confundido com paroníquia, causada por infecção bacteriana ou fúngica.(12)

Não se requer tratamento nas telangiectasias periungueais.(21)

10. XANTONÍQUIA

A cor amarelada da pele é mais evidente nas superfícies palmo-plantares e nas unhas (Figura 9), resultante da acumulação dérmica dos produtos de glicosilação.(13)

A sua prevalência na população diabética com DM tipo 2 é de 40-50%, mas também pode estar presente, com alguma frequência, em idosos e em pacientes com patologias ungueais, como onicomicose, e por isso, estas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.(12)

A descoloração anormal nos diabéticos é mais frequente sobre a extremidade distal da unha do Hallux.(20)



Figura 9: Xantoníquia – retirada de Behm *et al.*(6)

11. XEROSE CUTÂNEA

A xerose cutânea é um sinal comum e uma das manifestações cutâneas mais precoces no curso da diabetes, com uma prevalência de até 22% dos pacientes com DM tipo 1.(4,36)

Os resultados do estudo de Pavlovic *et al.* concluem que é a manifestação cutânea mais comum na população jovem, portadores de DM tipo 1.(36) A apresentação de xerose cutânea na diabetes parece estar correlacionada com a microangiopatia diabética.(16)

As características clínicas são baseadas na observação de sinais objetivos de redução da hidratação do estrato córneo e diminuição da atividade das glândulas sebáceas em doentes diabéticos, sem comprometimento da barreira epidérmica.(9,15,27)

12.RUBEOSE FACIAL

É a cor rosada na face (Figura10), relativamente comum e com prevalência de 3-5% na população diabética.(21) No entanto, segundo Duff *et al.*(21) num estudo com a participação de 150 doentes, 59% dos doentes com diabetes apresentavam cor rosada facial marcada. A prevalência desta condição é mais elevada em indivíduos portadores de DM tipo 2 (21-59%), comparativamente aos indivíduos com DM tipo 1, que apresentam uma prevalência de 7% e este facto está diretamente relacionado com o tempo de evolução da doença.(4)

A presença de rubeose facial correlaciona-se com o controlo glicémico inadequado(21) e é o resultado da vasodilatação do plexo superficial com contribuição significativa de alterações microangiopáticas.(2) Deste modo, pode corresponder a uma pista para mais processos de microangiopatia secundários à doença, e sendo assim, o rastreio de outras possíveis complicações microvasculares é aconselhado.(2) A hipertensão, que frequentemente coexiste com a DM, também é comum nestes doentes e pode exacerbar a lesão vascular.(9,10,36)

O tratamento passa por um controlo rigoroso da glicémia e também por evitar substâncias

vasodilatadoras.(1,12)



Figura 10: Rubeose Facial – retirada de Namazi *et al.* (51)

13.PRURIDO

O prurido é uma sensação desagradável que evoca o desejo ou o reflexo de coçar que pode ter como ponto de partida o sistema nervoso periférico (dérmico ou neuropático) ou sistema nervoso central (neuropática, neurogénica ou psicogénica).(43)

É amplamente aceite que o prurido ocorre com maior frequência na população diabética comparativamente à população em geral.(12)

O estudo de Yamaoka *et al.*(44) conclui que a prevalência de prurido, principalmente prurido do tronco de etiologia desconhecida, é significativamente maior na população diabética do que na população não diabética, na mesma faixa etária; 12% dos diabéticos em regime ambulatorial queixam-se de prurido e esta prevalência é quatro vezes superior do que na população não diabética; conclui-se adicionalmente que os sintomas sensoriais bilaterais nos pés e arreflexia do tendão de Aquiles ocorrem com uma prevalência significativamente maior na população diabética com prurido. O estudo referido suspeita que o prurido do tronco de etiologia desconhecida seja uma complicação da diabetes e que a polineuropatia diabética possa ser uma possível etiologia deste prurido, especialmente quando relacionado com a

disfunção nervosa simpática e lesão direta das fibras sensoriais.(44) A disfunção nervosa simpática inclui disfunção da função sudomotora que se manifesta, entre outros sinais, por xerose cutânea.(9,44)

Apesar de o tratamento do prurido do tronco de etiologia desconhecida ainda esteja em contante atualização e sob investigação, pensa-se que duas classes de fármacos possam ser bastante benéficas para estes doentes, entre elas, anti-histamínicos, que podem ser eficazes no prurido moderado relacionado com a irritação da pele devido à xerose cutânea e neurotrópico, como gabapentina, que pode ser eficaz no prurido severo.(43,44)

14.XANTOMAS ERUPTIVOS

Os Xantomas Eruptivos (XE) representam a acumulação lípidos no interior de macrófagos de localização dérmica.(1) Os XE são raros e ocorrem mais frequentemente em doentes com DM tipo 2 mal controlada.(21) Apenas cerca de 0,1% dos diabéticos irão apresentar xantomas eruptivos.(20,22)

Associam-se a hipertrigliceridemia marcada, com acumulação de quilomicrons e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Manifestam-se em formas de hiperlipoproteinemia primária do tipo I e V.(13) A diabetes mal controlada e o abuso de álcool podem ser causas secundárias de hipertrigliceridémia(6). A acumulação dos triglicéridos séricos resulta da diminuição da atividade da lípase das lipoproteínas e ocasionalmente, quando o nível de triglicéridos excede 2000 mg/dL, os lípidos ir-se-ão depositar na pele, no interior de macrófagos da derme.(21)

No momento do diagnóstico é importante obter o perfil lipídico porque doentes com os XE apresentam um risco acrescido de doença coronária e de pancreatite aguda.(21)

As lesões cutâneas caracterizam-se pelo aparecimento abrupto de pápulas eritemato-amareladas, em forma de cúpula, pruriginosas, muitas delas com base eritematosa, e que se

dispersam simetricamente, com localização preferencial nas nádegas e nas superfícies de extensão dos membros (Figura 11).(13,45)

O diagnóstico pode ser clínico e confirmado com biópsia das lesões.(21)

A chave histológica característica é a acumulação de células espumosas com infiltrado inflamatório de linfócitos e neutrófilos, na derme.(6,20)

O tratamento tem como objetivo reduzir a concentração sérica de triglicerídeos, normalizar hiperlipidemia e hiperglicêmica, com modificação da dieta e incentivo ao exercício físico, assim como medicação sistêmica para reversão desta condição e prevenção de possíveis complicações futuras.(6) Os xantomas regridem lentamente à medida que os valores vão-se normalizando, podendo permanecer como lesões hiperpigmentadas pós-inflamatórias e ocasionalmente como cicatrizes, não sendo incomum a recidiva clínica dermatológica caso haja deterioração metabólica e retorno dos valores elevados.

O tratamento de curto prazo inclui excisão pode incluir a curetagem ou a terapia a laser.(6)



Figura 11: Xantomas Eruptivos – retirada de Ladizinski *et al.* (45)

15.DERMATOSE PERFURANTE ADQUIRIDA

As doenças perfurantes são patologias em que ocorre migração transepidermica de componentes da matriz extracelular da derme, por inflamação e/ou degenerescência.(1,46)

As principais dermatoses perfurantes são: Doença de Kyrle, Elastose perfurante serpiginosa, Foliculite perfurante e Colagenose perfurante reactiva (CPR). Com exceção da Elastose perfurante serpiginosa, estas dermatoses perfurantes associam-se a insuficiência renal, e/ou diabetes, com relativa frequência, sendo o fenómeno de Koebner uma característica clinicopatológica comum a todas elas.(13) Estas dermatoses perfurantes denominam-se genericamente adquiridas, quando surgem em associação com afeções gerais.(13) Sendo assim, os principais fatores associados são a DM tipo 2, a Insuficiência renal crónica, sobretudo se Hemodiálise, a Hipertensão arterial crónica e a Nefropatia por Imunoglobulina A.(46)

Na população diabética estima-se uma prevalência de cerca de 50%. É mais comum na DM tipo 2 (72,7%) do que na DM tipo 1 (27,3%). A idade média de apresentação é de 56 anos.(46)

Os mecanismos etiológicos propostos incluem o trauma menor (frequentemente associado a coceira devido ao prurido) nos indivíduos suscetíveis, microvasculopatia e depósito de substâncias não removidas pela diálise, que provocam necrose das fibras de colagénio da derme com consequente eliminação transepidermica.(1,46)

As lesões típicas são placas, pápulas e nódulos com 4 a 10 mm, que umbilicam em 3 a 5 semanas e regridem em 6 a 8 semanas, ficando com um tampão queratósico muito aderente, cujo descolamento pode sangrar. Posteriormente resta apenas uma cicatriz ou mancha hiperpigmentada.(46) As lesões localizam-se predominantemente nas superfícies extensoras dos membros e das mãos, tronco e cabeça.(20) Os sintomas mais frequentemente associados são o prurido (72,7%) e a dor (9,1%).(46)

A confirmação do diagnóstico é através da caracterização histopatológica que apresenta uma invaginação epidérmica, envolvendo ou não um folículo pilossebáceo, centrada por rolhão córneo, onde se distinguem massas de material basófilo. O rolhão córneo na profundidade está em contacto com a camada basal da epiderme ou mesmo com a derme, e neste ponto observam-se células necrosadas e tecido conjuntivo em degenerescência. Na derme subjacente à lesão observa-se infiltrado inflamatório com granulócitos neutrófilos, linfócitos e macrófagos.(13)

O tratamento é pouco eficaz e deve-se tratar, particularmente, a patologia subjacente.(6) Deve ser evitado o trauma e a coceira na zona afectada, e neste contexto, o alívio do prurido é uma boa estratégia para o tratamento.(12)

As terapêuticas disponíveis incluem queratolíticos tópicos, anti-histamínicos, corticosteróides tópicos, retinóides tópicos, psolareno e radiação Ultravioleta A, Ultravioleta B, crioterapia,(20)(46) talidomida e alopurinol(46).

Há casos de remissão espontânea, após o controlo da DM, após transplante renal e após interrupção da Hemodiálise. No entanto, a recorrência é a regra. (46)

16.VITILIGO

O Vitiligo é o distúrbio de despigmentação mais comum, com prevalência de 0.3-0.5% na população mundial.(21) Afeta igualmente homens e mulheres, com idade de apresentação entre os 20 anos e apresenta-se, clinicamente, como manchas despigmentadas na pele, cabelo e mucosas.(21)

Os doentes com DM tipo 1 acarretam uma maior probabilidade de apresentarem vitiligo, comparando com os doentes com DM tipo 2 (3.6% vs 0.4%) e comparando com a população em geral.(12)

Esta patologia encontra-se frequentemente associada a outras patologias auto-imunes que estão presentes em 20-30% dos casos, nomeadamente Tiroidite de Hashimoto, Doenças de Graves, Artrite reumatóide, Diabetes mellitus tipo 1, Anemia perniciosa, Lúpus eritematoso sistémico e Doenças de Addison.(21) Como entidade auto-imune que a caracteriza, parece fazer sentido um possível grau de associação com a diabetes do tipo insulino dependente.(6,22)

No entanto, no estudo de Sheth *et al.* a patologia da tiróide é considerada a comorbilidade mais frequente no vitiligo.(47)

As terapias dermatológicas tentam reduzir a resposta celular T e induzir a regeneração e migração de melanócitos.(21) No entanto, o seu tratamento é, geralmente, insatisfatório.(20,21)

As terapêuticas de primeira linha englobam tratamento tópico (corticóides ou inibidores de calcineurina) e/ou Ultravioleta B. Estes tratamentos são longos e complicados pelo seus possíveis efeitos adversos.(21)

17. LÍQUEN PLANO

O Líquen plano (LP) é uma dermatose incomum, afetando menos de 1% da população geral (21), sendo originada por presumível autoagressão imunitária dirigida contra as células basais da epiderme, sobre as quais atuam os linfócitos T citotóxicos.(13) Na DM é considerada uma associação com alterações imunológicas, tornando assim possível uma correlação entre a DM e o LP de especial interesse.(48) Esta associação não é fácil de ser explicada, embora a literatura indique que os doentes com LP apresentam uma maior prevalência de tolerância diminuída à glicose, DM e resistência à insulina.(48)

A prevalência de LP nos doentes com DM tipo 1 ou DM tipo 2 parece ser de 2%-4%.(21) No entanto, segundo Van Hattem *et al.*(20) a maioria dos estudos realizados têm

examinado, com maior frequência, a prevalência de DM em doentes com LP, e não o contrário. Segundo o mesmo autor, a prevalência de LP na DM tipo 1 parece ser significativamente mais elevada vs a população de controlo, mas a mesma relação não parece existir com a DM tipo 2. Neste sentido, mais estudos são necessários para esclarecer esta possível associação.

O líquen plano, com apresentação entre os 30 e 60 anos de idade, caracteriza-se pela formação de pápulas pequenas, poligonais, de cor variável, desde o rosado até ao violáceo, estriadas (estrias de Wickham), com brilho típico e que se podem apresentar isoladas ou conglomeradas. Clinicamente, o LP é descrita como a dermatose dos “4 p”: “*pruritic, purple, polygonal and papules or plaques*”.(21)

Predominantemente localiza-se na superfície de flexão dos membros, sobretudo antebraços, e mucosas, apesar de poder aparecer no tronco ou em qualquer outro ponto da pele.(13)

No entanto, a observação de lesões nas mucosas é prevalente em mais de metade dos doentes e, muitas vezes, pode ser a única área afetada. O envolvimento da mucosa oral com padrão reticular é o mais comum e observa-se manchas ou pápulas esbranquiçadas, confluentes em padrão linear ou reticular e, ocasionalmente, ulcerativas.(13) O padrão com envolvimento da mucosa oral parece ser o padrão mais comum na população diabética.(20,22,48) Esta associação do líquen plano oral com a diabetes foi observada em 27% dos casos.(6)

O diagnóstico é clínico, mas a biopsia deve ser realizada para a confirmação.(21) Histologicamente, o seu padrão é bastante característico, com infiltrado inflamatório denso em banda, predominantemente linfocitário, na derme superficial; degenerescência vacuolar das células basais e apoptose das células basais (corpos de Civatte) que se associam a depósitos de imunoglobulinas constituindo os denominados corpos colóides.(13) A epiderme mostra acantose irregular em “dentes de serra”, hiperqueratose ortoqueratótica e aumento focal do estrato granuloso.(13)

O tratamento de primeira linha consiste em corticosteróides tópicos e/ou ciclosporina tópica.(20) A potência dos corticosteróides usados depende da área envolvida, corticosteróides de alta potência podem ser usados nas lesões do tronco e extremidades, enquanto lesões na face ou áreas intertriginosas, devem ser usados corticosteróides de baixa-moderada potência. Estas precauções existem pela possível atrofia induzida pela corticoterapia. A eficácia do tratamento deve ser avaliada após 3 semanas.(21)

Muitas vezes o tratamento tópico com corticosteróides tópicos potentes é suficiente, e podem-se associar anti-histamínicos anti-H1 para aliviar o prurido.(13)

Outras possibilidades terapêuticas englobam corticosteróides sistêmicos, retinóides orais ou fototerapia.(6) Sem tratamento, a dermatose é persistente, e por vezes muito incomodativa pelo prurido, cuja intensidade é, no entanto, variável de doente para doente.(13)

18. PSORÍASE

A Psoríase é uma doença inflamatória crónica, que se caracteriza por pápulas ou placas eritematosas e descamativas, que ocorrem mais frequentemente em áreas do couro cabeludo, joelhos, cotovelos, tronco, membros inferiores e unhas.(21) A lesão cutânea elementar de psoríase é a mancha eritematodescamativa, circular, bem definida.(13)

O curso natural da doença, na maior parte dos casos, envolve períodos de exacerbação e períodos de remissão e o desencadeamento das crises relaciona-se frequentemente com fatores inespecíficos, como doenças gerais, sobretudo infecções, administração de certos fármacos, estímulos emocionais.(13) Esta patologia pode desenvolver-se em qualquer idade, sendo sua apresentação mais frequente na faixa etária entre os 15 e os 30 anos, e sendo incomum abaixo dos 10 anos de idade.(21)

As vias inflamatórias e a suscetibilidade genética parecem ser os principais fatores na patogenia da doença. Vários fatores de risco têm sido associados à psoríase, incluindo tabaco, hipertensão, obesidade e resistência à insulina.(12)

Neste contexto, a prevalência mundial da psoríase estima-se que seja cerca de 1-3%.(12) Aproximadamente 9% da população diabética (tipo 1 ou 2) apresenta psoríase e estudos mostram que o diagnóstico de psoríase aumenta a predisposição para desenvolvimento de DM, assim como para o desenvolvimento de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral.(21) Um estudo com 52000 participantes concluiu que doentes com psoríase têm um risco mais elevado, cerca de 49-56%, de desenvolver DM tipo 2 mais tarde na vida.(21)

É referido que o risco de desenvolvimento de diabetes parece ser maior em doentes com psoríase de longa evolução e de maior severidade, e portanto, parece haver uma associação de dose-efeito da psoríase com o risco de desenvolvimento de DM. Consistentes com o risco acrescido de desenvolvimento de DM, os pacientes com psoríase parecem ter aumento da gordura visceral.(49) Para além destes fatos, tem sido proposto que doentes com psoríase severa que apresentam alteração dos níveis glicémicos, tem maior dificuldade em beneficiar do tratamento e necessitam de uma terapêutica mais agressiva.(22)

Ilustrando este ponto, descreve-se o caso de Ogoshi *et al.*(50) de uma doente com história de psoríase severa com 20 anos de evolução, que fazia vitamina D tópica e terapêutica intermitente com irradiação ultravioleta B, sem melhorias significativas, e que terá sido diagnosticada com DM tipo 2 muitos anos após o diagnóstico de psoríase e terá iniciado terapia com insulina. As lesões psoriáticas terão melhorado significativamente após a introdução da insulina na terapêutica, e assumindo que a doente não alterou o tratamento da doença de base, presume-se que exista uma correlação aparente entre a severidade da psoríase e os níveis glicémicos séricos.

Sabe-se então que a síndrome metabólica, a doença cardiovascular e a DM tipo 2 são prevalentes na psoríase, no entanto, a correlação entre hiperglicemia e psoríase continua por esclarecer.(50) Os estudos mostram evidência de alguns processos fisiopatológicos em comum entre a Psoríase e a DM tipo 2: processos inflamatórios imunomediados, especialmente envolvendo citocinas inflamatórias como Interleucina 6 (IL6) e TNF, envolvendo leptina e adiponectina e fatores ambientais, como o tabaco.(12)

Um recente estudo indicou que a adiponectina inibe a produção de TNF-alfa e o TNF- alfa reduz a produção de adiponectina, ou seja, cada um antagoniza a função do outro. Os níveis de adiponectina na psoríase estão diminuídos, e por isso, estão correlacionados negativamente com a severidade da doença. Assim, especula-se que, que a redução da hiperglicemia possa regularizar positivamente as concentrações de adiponectina no plasma, e desta forma se consiga suprimir o processo inflamatório induzido pelo TNF alfa.(50)

O tratamento dos doentes com psoríase consiste em imunomoduladores tópicos ou sistêmicos, assim como terapia com ultravioleta e aplicações a laser.(21) A fototerapia com ultravioleta B e ultravioleta A com psolareno tem sido usado por várias décadas, e demonstrada eficácia em casos moderados.(21)

19.MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS SECUNDÁRIAS AO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS:

19.1 SECUNDÁRIAS AO USO DE INSULINA

As impurezas nas preparações de insulina, a própria molécula de insulina em si ou os aditivos podem causar reacções alérgicas. Com o uso de insulina recombinante humana, a incidência das reacções alérgicas à insulina diminuíram, e por isso, actualmente os casos reportados são raros e abrangem menos de 1% da população diabética.(6,12)

Segundo Van Hattem *et al.*(20) as reacções alérgicas à insulina podem ser classificadas em quatro subgrupos, nomeadamente:

- Reações imediatas locais atingem o máximo de intensidade em 15-30 min e normalmente tendem a desaparecer em 1 hora. Clinicamente, observam-se lesões eritematosas, que podem evoluir para urticária. Este mecanismo é mediado por Imunoglobulina E (IgE).
- Reações generalizadas, caracterizadas por eritema generalizado e urticária, que evolui do eritema imediato local inicial. Anafilaxia é extremamente rara.
- Hipersensibilidade do tipo retardada, que são mais comuns. Usualmente aparecem após 2 semanas do início do uso de terapia com insulina, como um nódulo pruriginoso no local da injeção.
- Bifásico que consiste na dualidade entre reacção imediata local e retardada, associada a doença sistémica com alterações dos parâmetros laboratoriais. Reações com formação de complexos imunes.

O tratamento de escolha para as reacções alérgicas imediatas locais é a mudança da insulina para preparações mais purificadas. Outras medidas para controlar a alergia podem ser

adotadas, como o uso de anti-histamínicos, a adição de glicocorticóides à insulina, terapia descontinuada, terapia de dessensibilização ou mudança no sistema de administração da insulina.(12,20,27)

Outras complicações cutâneas locais incluem formação de quelóides, pápulas hiperqueratósicas, púrpura e alterações localizadas da pigmentação.(27) A terapia com insulina também pode causar **lipoatrofia** ou **lipohipertrofia**, que podem coexistir.

A **Lipoatrofia** consiste no aparecimento de áreas deprimidas circunscritas aos locais de injeção de insulina, 6 a 24 meses após o início da terapia, devido à atrofia do tecido adiposo subcutâneo.(20) As crianças e as mulheres obesas são as mais frequentemente afectadas.

Pode ser um processo inflamatório mediado por complexos imunes ou por possíveis componentes lipolíticos presentes na preparação de insulina. Outras teorias etiológicas são variadas, desde criotrauma pela insulina refrigerada, até hiperprodução local do fator tumoral de necrose alfa, pelos macrófagos induzidos pela insulina injectada. Desde a introdução da insulina humana recombinante, a lipoatrofia tornou-se rara(20). Os pacientes com essa condição apresentam também alta prevalência de atopia(27).

A **Lipohipertrofia** assemelha-se clinicamente a lipomas, apresentando-se como nódulos cutâneos moles nos locais típicos de injeção da insulina. A lipohipertrofia é o efeito adverso mais comum da insulino-terapia, com prevalência de cerca de 27% na população diabética.(6)

É considerado como uma resposta local à acção lipogénica da insulina e pode prevenida pela rotatividade nos locais de injeção.(12,20) No entanto, estas áreas apresentam-se muitas vezes hipoanestésicas, o que leva o paciente a seleccionar aquele local repetidamente, e assim, a perpetuar o processo.(27)

São então decorrentes do efeito anabolizante da insulina, o que é visto particularmente em homens. Essas áreas ocasionam absorção errônea e incompleta da insulina, e difícil controle glicêmico.(6,27,36)

19.2 SECUNDÁRIAS AO USO DE HIPOGLICEMIANTE ORAIS

1. **Sulfonilureias de primeira geração:** As manifestações cutâneas associadas a agentes hipoglicemiantes estão mais frequentemente relacionadas com uso de sulfonilureias de primeira geração, como clorpropamida ou tolbutamida. Entre 1-5% dos diabéticos com esta terapia desenvolvem reações cutâneas nos primeiros dois meses.(12) Erupções maculo-papulares são as apresentações mais comuns, e tendem a desaparecer com a interrupção da medicação causadora. Outras reações cutâneas poderão, no entanto aparecer, como eritema generalizado, urticária, erupções liquenóides, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, eritema nodoso e fotossensibilidade.(20) Em cerca de 30% dos diabéticos, que fazem uso da clorpropamida, pode surgir rubor facial, sensação de tontura, taquicardia e cefaleia, cerca de 20 minutos após a ingestão de álcool.(27) Estes sintomas usualmente desaparecem após mais ou menos uma hora.(20)
2. **Sulfonilureias de segunda geração:** glipizida e glimepirida também têm sido associadas a manifestações cutâneas. As reações dermatológicas mais frequentemente associadas com a glipizida são fotossensibilidade, urticária e prurido.(12) Estas lesões são observadas com menos frequências quando relacionadas com a glimepirida.(20)
3. **Metformina:** É o tratamento de primeira linha no tratamento de DM tipo 2. As reações dermatológicas podem apresentar-se durante o seu uso, como erupção psoriasiforme, eritema multiforme exsudativo e vasculite leucocitoclástica.(6,12)

Exantema, eritema, prurido e urticária também são reportados com menor frequência.(20)

4. **Acarbose:** é minimamente absorvido pelo intestino, apenas cerca de 1% de uma dose atinge a corrente sanguínea, e por isso, raramente causa efeitos adversos.(20)
5. **Tiazolidinedionas:** Edema tem sido reportado como efeito adverso da rosiglitazona e pioglitazona.(20)

CONCLUSÃO

O estudo das manifestações cutâneas na Diabetes Mellitus é um tema incipiente e a multiplicidade de formas de apresentação e subdivisão das lesões, se deve em parte, pela grande dificuldade em estabelecer uma correlação entre muitas destas patologias e a DM.

As alterações metabólicas associadas à Diabetes Mellitus exercem um grande impacto em vários órgãos, incluindo a pele, sendo que, aproximadamente um terço dos diabéticos apresenta alterações cutâneas. Ainda assim, a maioria das dermatoses associadas à DM são relativamente incomuns e não são específicas da doença. No entanto, a prevalência destas lesões cutâneas é mais elevada na população diabética, quando comparada com a população não diabética.

A DM pode induzir variadas formas de dermatoses, que podem apresentar variados graus de associação com a DM. A Dermopatia diabética, com máculas pequenas, atróficas e hiperpigmentadas, confluentes em arranjo linear, caracteristicamente na zona pré-tibial, é comum na população diabética, com uma prevalência que pode alcançar os 55%.

A rubrose fácil, com vasodilatação do plexo superficial com contribuição significativa de alterações microangiopáticas, também é relativamente frequente, podendo alcançar até 59% dos doentes com DM tipo 2.

A importância do diagnóstico de Acanthose Nigricante também deverá ser realçada, por apresentar-se como um marcador cutâneo da obesidade e de resistência à insulina, com uma apresentação clínica também bastante característica e de fácil reconhecimento, através das manchas hiperpigmentadas, predominantemente no pescoço e pregas cutâneas.

Algumas destas dermatoses podem interferir bastante com a qualidade de vida dos doentes, não só a nível estético mas também a nível funcional, nomeadamente o espessamento cutâneo do dorso das mãos, presente em cerca de 20-30% dos doentes diabéticos e que pode tornar-se bastante incapacitante e doloroso, com limitação da mobilidade articular.

Estas lesões mais comuns correlacionam-se, mais frequentemente, com diabéticos de longa duração e com patologia avançada e mal controlada, e com a presença de outras complicações microvasculares, como neuropatia, nefropatia e retinopatia, o que reforça a presença de processos fisiopatológicos em comum.

No entanto, e apesar das investigações, a etiologia exata destas manifestações cutâneas continua inconclusiva. Contudo, é plausível afirmar que a patologia dermatológica associada à diabetes surge na sequência de várias causas, em que a lesão microvascular com diminuição do fluxo sanguíneo à pele, representa um fator de elevada importância na explicação da sua etiopatogenia.

As lesões cutâneas são encaradas como complicações da doença, e o controlo da doença subjacente continua a ser a medida unicamente eficaz para a sua prevenção. Neste sentido, continuam os esforços para educar os pacientes e incentivar à mudança para estilos de vida saudáveis, na tentativa de prevenir lesão orgânica a longo prazo, e deste modo, diminuir a morbilidade e mortalidade associada à doença.

Tabela 2 Lesões frequentemente associadas à DM tipo 1 ou DM tipo 2. Adaptado de Van Hattem *et al.*(20)

DIABETES MELLITUS TIPO 1	DIABETES MELLITUS TIPO 2
Necrobiose Lipóidica	Espessamento Cutâneo
Bolhose diabetiorium	Dermopatia Diabética
Vitiligo	Acantose Nigricante
Líquen Plano	Dermatose perfurante adquirida
	Xantomas eruptivos
	Xantoníquia

Tabela 3 Sistematização das lesões cutâneas mais frequentemente abordadas. Adaptado de Bologna *et al.* (42)

DERMATOSE	DESCRIÇÃO CLÍNICA	COMENTÁRIOS
Rubeose facial	Aparência ruborizada da face e pescoço	Melhora com controlo diabético
Dermopatia Diabética	Máculas atróficas hiperpigmentadas, confluentes em arranjo linear na zona pré-tibial	Possivelmente precipitado por trauma. Não patognomónico de DM.
Bolhose Diabeticorum	Bolhas não inflamatórias nas extremidades inferiores	Patogénese desconhecida.
Necrobiose Lipídica	Manchas eritematosas ovais ou irregulares. Centro atrófico telangiectásico e bordos violáceos activos. Localização preferencial nos membros inferiores. Ulceração é comum e recuperação prolongada.	Nem todos os doentes apresentam DM
Granuloma Anular	Lesões anelares disseminadas com centro geralmente deprimido em relação à periferia. Localização preferencial no dorso das mãos e dorso dos pés	A correlação entre GA e DM é controversa
Escleredema Diabeticorum	Espessamento dérmico do dorso superior e face posterior do pescoço	Deposição de mucina. Controlo glicémico não mostra benefícios terapêuticos. Sem tratamento efectivo.
Acantose Nigricante	Pescoço e pregas cutâneas com manchas pigmentadas, com superfície áspera e rugosa	Comumente associada à insulinoresistência. Maioria dos doentes são obesos. Mais comum em indivíduos com pele mais pigmentada.
Xantomas Eruptivos	Pápula eritemo-amareladas de início abrupto durante um período de semanas a meses. Localização preferencial nas superfícies extensoras e nádegas.	Associado a níveis séricos elevados de triglicéridos em doentes com controlo glicémico inadequado. Controlo dos parâmetros metabólicos reverte as lesões.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Óscar Tellechea, meu orientador, pela oportunidade única de poder elaborar esta tese e pela referência que é para mim;

À minha família e amigos pelo apoio incondicional ao longo desta e de todas as etapas da minha vida.

Bibliografia

1. Levy L, Zeichner JA. Dermatologic manifestation of diabetes. *J Diabetes*. 2012;4(1):68–76.
2. Demirseren DD, Emre S, Akoglu G, Arpacı D, Arman A, Metin A, et al. Relationship Between Skin Diseases and Extracutaneous Complications of Diabetes Mellitus: Clinical Analysis of 750 Patients. *Am J clin Dermatol*. 2014;15(1):65–70.
3. Cho NH, Whiting D, Forouhi N, Guariguata L, Hambleton I, Majeed A, et al. Diabetes [Internet]. Seventh ed. Cavan D, Fernandes J da R, Makaroff L, Ogurtsova K, Sara Webber, editors. Karakas Print; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>
4. Baselga Torres E, Torres-Pradilla M. Cutaneous Manifestations in Children with Diabetes Mellitus and Obesity. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)*. 2014;105(6):546–57.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
6. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012;26(10):1203–11.
7. Aschner P, Assal J-P, Bennett P, Groop L, Jervell J, Kanazawa Y. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. Available from: www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175
8. Guelho D, Isabel Paiva, Carvalheiro M. Diabetes mellitus - um <continuum> fisiopatológico. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab*. 2013;7(2):28–35.
9. Sehgal V, Bhattacharya S, Verma P. Juvenile, insulin-dependent diabetes mellitus, type 1-related dermatoses. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(6):625–36.

10. Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ, Srinivasan SK, Huerter CJ, Rendell MS. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(4):225–37.
11. Saúde M da. Programa Nacional de Prevenção e controlo de Diabetes. DGS. 2007.
12. Murphy-Chutorian B, Han G, Cohen SR. Dermatologic Manifestations of Diabetes Mellitus. A Review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):869–98.
13. Rodrigo FG, Gomes MM, Silva AM, Filipe PL. DERMATOLOGIA- Ficheiro Clínico e Terapêutico. Fundação Calouste Gulbenkian; 2010. 47,48,261-266,477,478,651,652 p.
14. DGS. Organização de cuidados, prevenção e tratamento do Pé Diabético. Norma da DGS. 2011.
15. Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, Davoudi SM, Robati RM, Hoseini MS, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: A controlled study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(2):146–9.
16. Piérard GE, Seité S, Hermanns-Lê T, Delvenne P, Scheen A, Piérard-Franchimont C. The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermocosmetic management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:127–35.
17. Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;33(3):343–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863515000169>
18. Marcoval J, Armayones SG, F.Valenti-Medina. Necrobiosis Lipoidica : A Descriptive Study of 35 Cases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.* 2015;106(5).
19. Korber A, Dissemond J. Necrobiosis lipoidica diabeticorum. *Cmaj.* 2007;155(Suppl 2):2007.
20. Thio HB, Hattem S Van, BOOTSMA H. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J*

- Med. 2008;75.
21. Duff M, Demidova O, Blackburn S, Shubrook J. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. *Am DIABETES Assoc.* 2015;48(10):304–5.
 22. Han G. A new appraisal of dermatologic manifestations of diabetes mellitus. 2014.
 23. Hammami H, Youssef S, Jaber K, Dhaoui MR, Doss N. Perforating necrobiosis lipoidica in a girl with type 1 diabetes mellitus: a new case reported. *Dermatol Online J [Internet]*. 2008;14(7):11.
 24. Pătrașcu V, Giurcă C, Ciurea RN, Georgescu CC, Ciurea ME. Ulcerated necrobiosis lipoidica to a teenager with diabetes mellitus and obesity. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(1):171–6.
 25. Homem F, Souza DM De, Abou M, Pereira C, Fabrício L, Ribeiro CF. Ocorrência simultânea de necrobiose lipóidica ulcerada e granuloma anular em um paciente - Relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2011;86(Figura 5):1007–10.
 26. Rupley KA, Riahi RR, Hooper DO. Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica with sequential occurrence in a patient: report and review of literature. *Dermatol Pract Concept.* 2015;5(1):29–34.
 27. Minelli L, Salmazo JC, Marcondes M, Nonino AB, Neme L. Diabetes mellitus and cutaneous affections. *An Bras Dermatol.* 2003;78(6):735–47.
 28. Akyuek N, Atabek ME, Eklioglu BS, Tol H. A rare case of granuloma annulare in a 6-year-old child with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocr Met.* 2013;35(3):385–7.
 29. Keimig EL. Granuloma Annulare. *Dermatol Clin.* Elsevier Inc; 2015;33(3):315–29.
 30. Davison JE, Davies A, Moss C, Kirk JMW, Taibjee SM, Agwu JC. Links between granuloma annulare, necrobiosis lipoidica diabetorum and childhood diabetes: a matter of time? *Pediatr Dermatol.* 2010;27(2):178–81.
 31. Thornsberry LA, English JC. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of

- granuloma annulare: An update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(4):279–90.
32. Stulberg DL, Clark N, Tovey D. Common Hyperpigmentation Disorders in Adults : Melanoma, Seborrheic Keratoses, Acanthosis Nigricans, Melasma, Diabetic Dermopathy, Tinea Versicolor, and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Am Fam Physician.* 2003;
 33. Kim DH, Seo SH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Characteristics and Clinical Manifestations of Pigmented Purpuric Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2015;27(4):404–10.
 34. Santos CM, Guilabert A, Moreno N, Gimenez M, Darwich E, To-figueras J, et al. The association between porphyria cutanea tarda and diabetes mellitus : analysis of a long-term follow-up cohort. *Br J Dermatol.* 2011;(Dm):486–91.
 35. R. J. Hift. Porphyria cutanea tarda, iron, inflammation and diabetes mellitus. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):486.
 36. Pavlovic M, Milenkovic T, Misovic M, Dakovic D, Todorovic S, Dakovic Z, et al. The Prevalence of Cutaneous Manifestations in Young Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(8):1964–7.
 37. Cherqaoui R, McKenzie S, Nunlee-Bland G. Diabetic cheiroarthropathy: a case report and review of the literature. 2013;2013(Figure 1):3–5.
 38. Dinato SLM e, Costa GL da, Dinato MC, Sementilli A, Romiti N. Escleroderma de Buschke associado ao diabetes mellitus tipo 2: relato de caso e revisão de literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(1):852–3.
 39. Martín C, Requena L, Manrique K, Manzarbeitia FD, Rovira A. Scleredema diabeticorum in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Case Rep Endocrinol.* 2011;2011:560273.
 40. Gruson LM, Jr AF. Scleredema and diabetic sclerodactyly. *Dematology Online J.* 2005;11(4):7–8.

41. Matthew G, Simon SI. Cutaneous Insulin Reaction Acanthosis Nigricans Resembling. *Arch Dermatol.* 1986;122:30–2.
42. Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro JM, Manchi A, et al. *Dermatology.* Mosby. Hodgson S, editor. 2003. 716-717 p.
43. Vinik AI. Barely Scratching the Surface. *Diabetes Care.* 2010;33(1):210–2.
44. Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Ohta T, Furuta H, et al. Truncal Pruritus of Unknown Origin May Be a Symptom of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes care J.* 2010;33(1).
45. Ladizinski B, Lee KC. Eruptive xanthomas in a patient with severe hypertriglyceridemia and type 2 diabetes. *CMAJ.* 2013;185(18):1600.
46. Dantas A, Melo G. Um caso de dermatose perfurante adquirida. *Revi Port Clin Geral.* 2011;27:378–80.
47. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities Associated with Vitiligo: A Ten-Year Retrospective Study. *Dermatology.* 2013;227(4):311–5.
48. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoglu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):198–202.
49. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martinez-Cambor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):783–93.
50. Ogoshi M, Horikawa T. Rapid improvement of psoriasis in diabetes subsequent to glucose lowering. *Int J Dermatol.* 2014;53(e):80–157.
51. Namazi MR, Jorizzo JL, Fallahzadeh MK. Rubeosis faciei diabeticorum: a common, but often unnoticed, clinical manifestation of diabetes mellitus. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:70–1.

