

\* Autor para correspondência.

E-mail: [luzivasconcelos12@hotmail.com](mailto:luzivasconcelos12@hotmail.com) (L.V. Schaefer).

Recebido em 19 de abril de 2021; aceito em 1 de junho de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.09.007>

2666-2752/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Melanoma cutâneo fino: expressão imuno-histoquímica da endogлина, do VEGF-C e da nestina<sup>☆,☆☆</sup>



Prezado Editor,

A incidência do melanoma está aumentando em todo o mundo, e mesmo tumores pequenos e finos podem metastatizar.<sup>1,2</sup> A progressão tumoral inclui proliferação, neovascularização e linfangiogênese,<sup>3</sup> e muitos mediadores são importantes nessa patogênese. A nestina (importante na proliferação), a endogлина (importante na neovascularização) e o VEGF-C (importante na infangiogênese) já foram descritos no melanoma cutâneo em geral, mas com pouca ênfase em melanomas finos.

Descrevemos os dados clínicos de pacientes com melanoma fino com metástases e melanoma fino sem metástases e a expressividade imuno-histoquímica à nestina, endogлина e VEGF-C. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (número do parecer: 332.405).

Foi realizado um estudo caso-controle com 85 pacientes: 20 deles no grupo caso e 65 no grupo controle.

O grupo caso foi constituído por pacientes que apresentavam metástase de melanoma a partir de uma lesão cutânea primária de melanoma fino (até 1 mm de espessura). Os controles foram pacientes com melanoma fino, mas sem metástase. Foram coletados dados quanto ao sexo, idade, topografia e subtipo histológico do melanoma.

Dos 85 pacientes, 37 expressaram marcadores (sete do grupo caso e 30 do grupo controle). No grupo caso, foram realizadas três lâminas de imuno-histoquímica para cada marcador. No grupo controle, duas lâminas para cada marcador, visando a análise estatística de dados em *clusters*. Foram utilizados os anticorpos nestina (ABCAM<sup>®</sup>), endogлина (CD105) (NOVO CASTRA<sup>®</sup>) e VEGF-C (IN VITRO GEN<sup>®</sup>) com a técnica padrão de imunoperoxidase. A substância cromógena foi o 3-amino-9-etilcarbazol (AEC), como já utilizada em estudo prévio de melanoma.<sup>4</sup>

Para endogлина, foram determinados os *hots spots* de neovascularização das lesões em campos de dez aumentos. Foram consideradas positivas as reações imuno-histoquímicas de moderada a forte intensidade. Foram

fotografados até quatro *hot spots* por lâmina. A captura da imagem foi em objetiva de 40 aumentos. Em seguida, contou-se o número de microvasos de cada lesão. Áreas de fibrose foram evitadas, pois poderiam corresponder à neovascularização de reparo, e não à neovascularização da lesão.

Para a avaliação das diferenças dos marcadores imuno-histoquímicos, utilizamos uma análise com base no procedimento de equações de estimativas generalizadas (*Generalized Estimating Equations* – GEE). Essa técnica leva em consideração o efeito de dados em conglomerados (*clusters*) no qual um determinado paciente pode contribuir com um número maior de observações do que outro. Assim, é feito um ajuste para as medidas correlacionadas obtidas em um mesmo indivíduo. De acordo com os pressupostos de distribuição dos dados, foram utilizadas funções de ligação por identidade (Gaussiana), log e Poisson.

Quanto à análise estatística, os dados quantitativos foram descritos por média e erro-padrão, e as variáveis categóricas foram apresentadas por contagens e percentuais. Comparações iniciais entre os grupos foram realizadas pelo teste *t* de *Student* ou pelo teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ . Os dados foram digitados em planilha de Excel e analisados com o auxílio do programa IBM-SPSS versão 22.0.

A maioria dos pacientes no grupo caso era de homens (75%). Nos controles, 47% dos pacientes eram do sexo masculino. Essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,041$ ). A média de idade no grupo caso foi de 52 anos, e no grupo controle de 55 anos. Nos dois grupos, a localização topográfica mais frequente do melanoma primário foi o tronco. Também nos dois grupos o subtipo histológico mais frequente foi o melanoma de espalhamento superficial. Esses dados não apresentaram diferença estatística (tabela 1).

As reações imuno-histoquímicas dos marcadores estão ilustradas na figura 1 (A: nestina, B: nestina, C: endogлина, D: endogлина, E: VEGF-C, F: VEGF-C).

A reação imuno-histoquímica positiva para endogлина foi considerada moderada a forte. No grupo caso, a média do número de estruturas vasculares identificadas foi de 11,47 com erro padrão de 1,27. No grupo controle foi de 9,22, com erro padrão 0,59. Essa diferença, não foi significativa ( $p = 0,088$ ). Nestina e VEGF-C não apresentaram diferenças entre os grupos.

O sexo masculino já é reconhecido como o que apresenta pior prognóstico nos doentes com melanoma.<sup>2</sup> Neste estudo, os pacientes com melanoma fino e metástases do sexo masculino prevaleceram quando comparados ao feminino.

A nestina, importante na proliferação celular, e o VEGF-C, importante na infangiogênese, já foram descritos no melanoma cutâneo em geral.

A endogлина (também conhecida como CD105) participa da angiogênese por meio da proliferação e migração das

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.11.005>

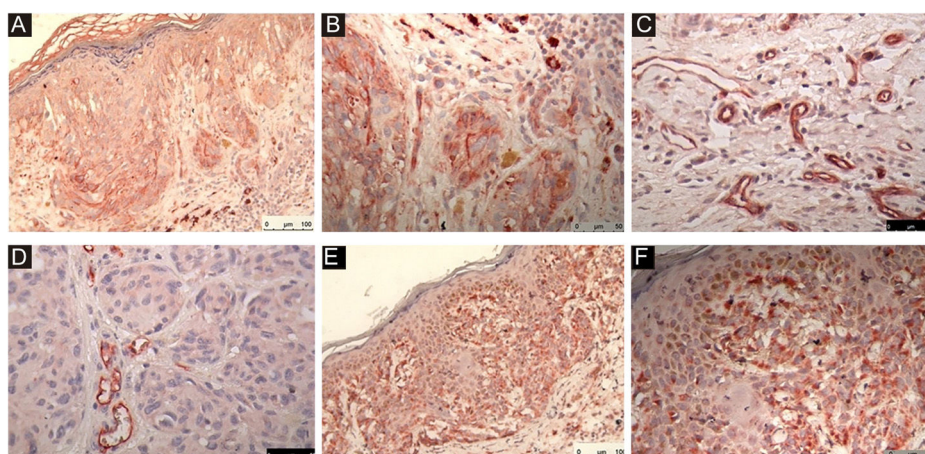
☆ Como citar este artigo: Rey MC, Roehe A, Riccardi F, Souza BS, Bevilaqua M, Bonamigo RR. Thin cutaneous melanoma: investigation of the immunohistochemical expression of endoglin, VEGF-C and nestin. *An Bras dermatol.* 2022;97:814-6.

☆☆ Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Patologia e Dermatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Tabela 1** Características gerais dos pacientes com melanoma fino com metástases (Casos) e sem metástases (Controles)

Característica	Controles (n = 65)	Casos (n = 20)	p
Idade, anos (média ± desvio padrão)	55,0 ± 11,0	52,8 ± 15,9	0,577
Sexo, masculino, número (%)	31 (47,7)	15 (75)	0,041
Topografia, número (%)			0,209
Tronco	25 (38,5)	14 (70,0)	
Membros superiores	18 (27,7)	2 (10,0)	
Membros inferiores	7 (10,8)	2 (10,0)	
Face	5 (7,7)	0	
Escalpo	3 (4,6)	1 (5,0)	
Outros	7 (10,8)	1 (5,0)	
Subtipo histológico, número (%)			0,311
Melanoma espalhamento superficial	56 (86,2)	16 (80,0)	
Lentigo maligno melanoma	6 (9,2)	1 (5,0)	
Melanoma nodular	1 (1,5)	1 (5,0)	
Melanoma acral	1 (1,5)	1 (5,0)	
Outros	1 (1,5)	1 (5,0)	

Dados apresentados como médias ± erro-padrão ou contagens (percentuais).



**Figura 1** Expressões imuno-histoquímicas. (A) Nestina (20X). (B) Nestina (40X). (C) Endoglina (40X). (D) Endoglina (40X). (E) VEGF-C (20X). (F) VEGF-C (40X).

células endoteliais e da morfogênese dos capilares.<sup>5</sup> Foi identificada a possibilidade do envolvimento da endoglina na regulação das propriedades biológicas das células do melanoma.<sup>6</sup> A expressão da endoglina já foi detectada em lesões melanocíticas e em culturas de células de melanoma,<sup>7</sup> indicando seu possível envolvimento na regulação das propriedades biológicas das células do melanoma.<sup>6</sup>

É possível que ocorra participação da endoglina na angiogênese observada em melanomas finos, em especial nos tumores com metástases, mas este estudo não evidenciou comprovação estatística definitiva.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Maria Carolina Widholzer Rey: Concepção e o desenho do estudo; levantamento dos dados/análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise

e interpretação dos dados; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Adriana Roehe: Levantamento dos dados/análise e interpretação dos dados; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Felice Riccardi: Levantamento dos dados/análise e interpretação dos dados; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Beatriz Silva de Souza: Levantamento dos dados/análise e interpretação dos dados; obtenção, análise e interpretação dos dados; crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Marielle Bevilaqua: Redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; revisão; crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

Renan Rangel Bonamigo: Concepção e desenho do estudo; levantamento dos dados/análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual importante; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual na conduta propedêutica e/ou terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; aprovação final da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Agradecimentos







Agradecemos a colaboração inestimável do Dr. Mário Wagner e da Dra. Tatiana Wittee Neetzow Nunes.

## Referências

1. Raimondi S, Suppa M, Gandini S. Melanoma epidemiology and sun exposure. *Acta Derm Venereol.* 2020;100, adv00136.
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – update 2016. *Eur J Cancer.* 2016;63:201–17.
3. Leiter U, Meier F, Schitteck B, Garbe C. The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol.* 2004;86:172–8.
4. Rey MCW, Bonamigo RR, Cartell A, Furian R, Bonfá R, Bonfá R. MMP-2 and TIMP-2 in cutaneous melanoma: association with prognostic factors and description in cutaneous metastases. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:413–4.
5. Park S, Sorenson CM, Sheibani N. PECAM-1 isoforms, eNOS and endoglin axis in regulation of angiogenesis. *Clin Sci (Lond).* 2015;129:217–34.
6. Dolinsek T, Sersa G, Prosen L, Bosnjak M, Stimac M, Razborsek U, et al. Electrotransfer of plasmid DNA encoding an anti-mouse

endoglin (CD105) shRNA to B16 melanoma tumors with low and high metastatic potential results in pronounced anti-tumor effects. *Cancers (Basel).* 2015;8:3.

7. Altomonte M, Montagner R, Fonsatti E, Colizzi F, Cattarossi I, Brasoaneu LI, et al. Expression and structural features of endoglin (CD105), a transforming growth factor  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3 binding protein, in human melanoma. *Br J Cancer.* 1996;74:1586–91.

Maria Carolina Widholzer Rey <sup>a,\*</sup>, Adriana Roehle <sup>b</sup>, Felice Riccardi <sup>c</sup>, Beatriz Silva de Souza <sup>d</sup>, Mariele Bevilaqua <sup>a,e</sup> e Renan Rangel Bonamigo <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Patologia e Medicina Legal, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Hospital Santa Rita, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; Diretor executivo, Grupo Brasileiro de Melanoma, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>d</sup> Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>e</sup> Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: [caro2rey@yahoo.com.br](mailto:caro2rey@yahoo.com.br) (M.C. Rey).

Recebido em 30 de agosto de 2021; aceito em 15 de novembro de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.09.008>

2666-2752/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Tratamento da hidradenite supurativa com adalimumabe – experiência da prática diária em centro terciário de Lisboa, Portugal<sup>☆,☆☆</sup>

Prezado Editor,

A hidradenite supurativa (HS) é uma doença inflamatória cutânea, crônica, debilitante, potencialmente mutilante.<sup>1-3</sup> Longo atraso entre o início da HS e seu diagnóstico é



comum,<sup>1,4,5</sup> e parece ter impacto na resposta ao tratamento com biológicos.<sup>5</sup> Atualmente, o adalimumabe é o único agente biológico aprovado para o tratamento da HS moderada a grave.

Estudo retrospectivo foi conduzido para analisar a subpopulação de pacientes com HS tratados com adalimumabe em centro terciário de Lisboa, Portugal, entre 2016 e 2019. Foram recuperadas informações epidemiológicas, clínicas e terapêuticas. A atividade da HS e a resposta ao adalimumabe foram monitoradas no momento inicial e nas semanas 16 (S16), 24 (S24) e 52 (S52). Exame clínico inicial e um mínimo de 16 semanas de seguimento foram necessários para a inclusão no estudo. Pacientes que necessitaram de aumento das doses de adalimumabe e casos de HS paradoxal foram excluídos. Os pacientes podiam receber tratamentos adjuvantes quando considerados adequados. Utilizaram-se instrumentos de avaliação de gravidade, especificamente *Hurley Staging System*, *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (iHS4)*, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* e escala visual analógica para dor (EVA dor). A resposta ao tratamento foi avaliada utilizando a escala *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HISCR)*.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.12.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Neves JM, Cunha N, Lencastre A, Cabete J. Treating hidradenitis suppurativa patients with adalimumab: a real-life experience of a tertiary care center in Lisboa, Portugal. *An Bras Dermatol.* 2022;97:816–9.

<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal.