



CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Síndrome de *Blue Rubber Bleb Nevus* e glomangioma múltiplo: relato de dois casos destacando a importância da histopatologia ☆☆☆



Prezado Editor,

A síndrome de *Blue Rubber Bleb Nevus* (BRBNS) é caracterizada por múltiplas malformações venosas que afetam frequentemente a pele e o trato gastrointestinal, em alguns casos, produzindo sangramento intestinal e anemia por deficiência de ferro.¹ A BRBNS está associada à herança autossômica dominante e afeta igualmente homens e mulheres.² Os glomangiomas originam-se de células musculares perivasculares modificadas, afetam mais o gênero masculino e apresentam padrão de herança autossômico dominante.³

Relatos dos casos

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 11 anos, com história de lesões azuladas no lóbulo da orelha direita e coxa esquerda desde o nascimento. Os pais relataram aumento progressivo no tamanho das lesões ao longo dos anos e o aparecimento de novas lesões semelhantes. Ao exame clínico, apresentava lesão violácea na coxa esquerda com discreto abaulamento à palpação, medindo 4 × 1 cm, pápula violácea no lóbulo da orelha direita medindo 1,5 × 1 cm, discretas manchas violáceas na região lombar e pequena mancha violácea no ombro direito medindo 0,5 cm (fig. 1). Paciente com diagnóstico de doença renal policística e em acompanhamento com nefrologista. Ecocardiograma com Doppler de coxa esquerda

mostrou lesão hipervascular com fluxo predominantemente venoso, sem sinais de fístula arteriovenosa. A angiotomografia de crânio mostrou ectasia de veias corticais nas regiões parietais. A biópsia da lesão em região dorsal evidenciou espaços capilares dérmicos dilatados, positivos para CD34 na imuno-histoquímica; esses achados são compatíveis com BRBNS (fig. 2). Colonoscopia e endoscopia do trato digestivo alto estavam inalteradas.

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 13 anos, hígida, encaminhada ao Serviço de Dermatologia para avaliação de lesão vascular multifocal na região cervical, presente desde o nascimento. Referia aparecimento recente de novas lesões na face e coxa direita (fig. 3). A angiotomografia da região cervical mostrou a presença de um grupo de pequenos vasos com distribuição subcutânea semilunar na região cervical lateral, além de grandes vasos com diâmetros e trajetos normais. O estudo anatomopatológico da lesão da coxa direita evidenciou pele com proliferação vascular mal circunscrita, com espaços vasculares dilatados e presença de células glômicas revestindo o endotélio. O estudo de imuno-histoquímica foi positivo para actina de músculo liso, caldesmon e negativa para CD34, desmina e S100 (fig. 4). Os achados histopatológicos associados ao estudo imuno-histoquímico foram compatíveis com o diagnóstico de glomangioma.

Discussão

BRBNS, também conhecida como síndrome de Bean, é afecção rara em que múltiplas malformações vasculares costumam surgir na pele e no tubo digestivo e que também podem afetar outros órgãos, como coração, fígado, baço, olhos, sistema nervoso central, pulmão, bexiga, tireoide e parótida. As lesões surgem com maior frequência na pele e no intestino delgado, podendo levar a sangramento digestivo e anemia ferropriva. As lesões podem estar presentes ao nascimento, porém costumam aumentar em tamanho e número durante a vida.^{1,4,5} Os glomangiomas se originam dos corpos glômicos junto ao sistema venoso. As células glômicas são células musculares lisas modificadas importantes na regulação da temperatura corporal.⁶ Em geral, os glomangiomas se apresentam com lesões múltiplas que podem estar presentes ao nascimento ou surgir posteriormente, durante a infância. As lesões não costumam afetar a região subungueal e podem afetar órgãos sistêmicos. Antes do resultado anatomopatológico, a BRBNS costuma ser o diagnóstico mais frequentemente considerado.³ Além disso, é importante

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.04.013>

☆ Como citar este artigo: Mosquera-Belalcázar ES, Domingues AA, Coppini A, Luzzatto L, Kiszewski AE. Blue rubber bleb nevus syndrome and multiple glomangiomas: report of two cases highlighting the importance of the histological analysis. An Bras Dermatol. 2023;98:419–23.

☆☆ Trabalho realizado na Unidade de Dermatologia Pediátrica, Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

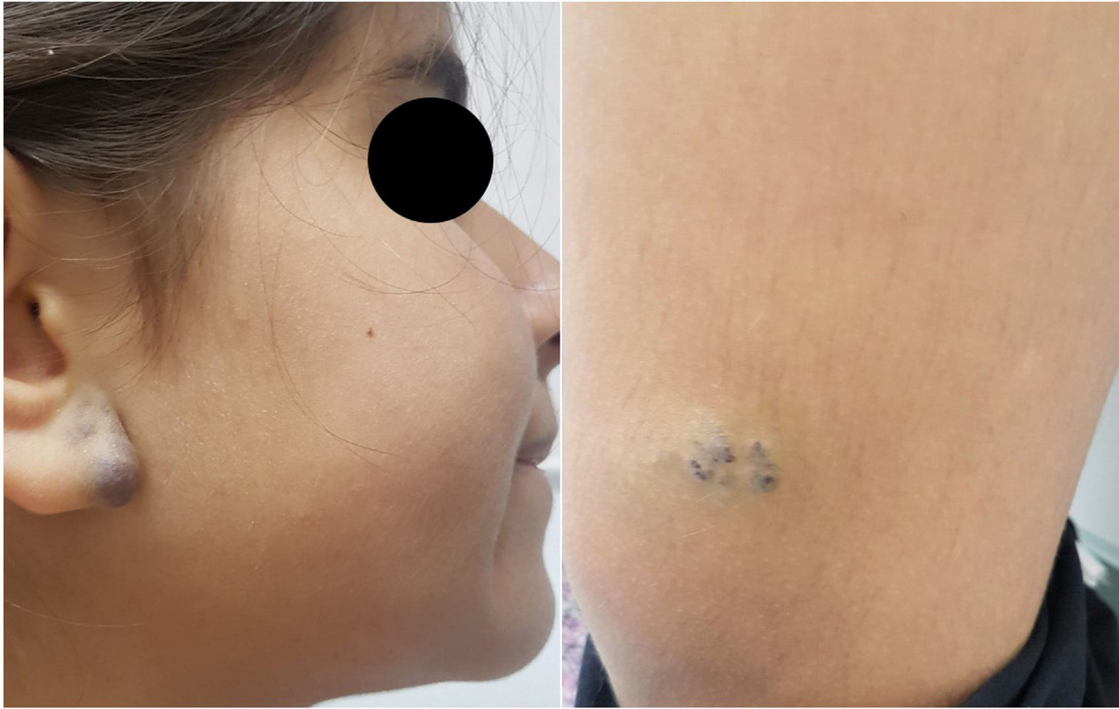


Figura 1 Síndrome de *Blue Rubber Bleb Nevus*. Pápula violácea no lóbulo da orelha direita e lesão violácea na coxa esquerda com discreto abaulamento à palpação.

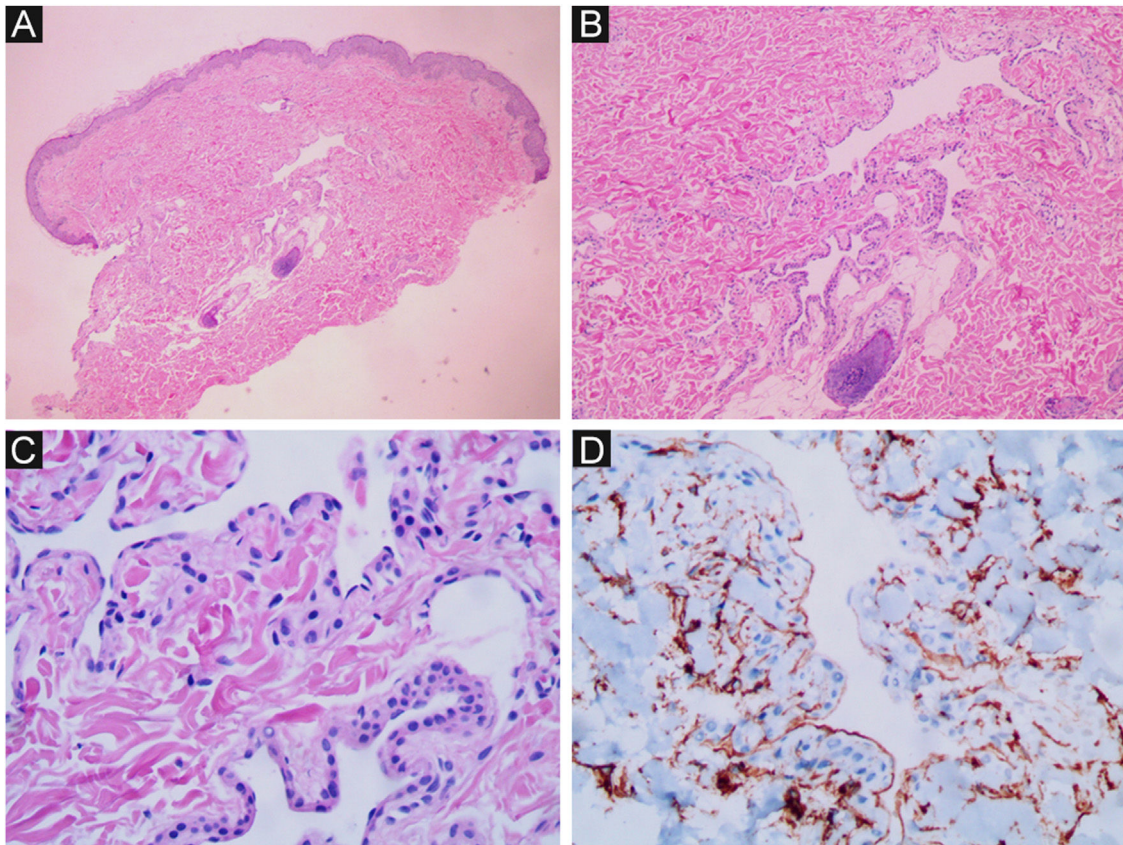


Figura 2 Síndrome de *Blue Rubber Bleb Nevus*. Espaços capilares dilatados, limitados por fina camada de células endoteliais. (A) Hematoxilina & eosina, 40 \times . (B) Hematoxilina & eosina, 100 \times . (C) Hematoxilina & eosina, 400 \times . (D) Imuno-histoquímica positiva para o anticorpo CD34, evidenciando o endotélio vascular (400 \times).



Figura 3 Glomangiomas. Múltiplas lesões vasculares na região cervical e uma única lesão palpável na coxa direita.

considerar outros diagnósticos diferenciais para glomangioma múltiplo, como hemangiomas, malformações venosas e síndrome de Maffucci.¹

Em ambos casos as lesões primárias são descritas como pápulas azuladas com aparência vascular e tamanhos variados. Ambos os tipos de lesões tendem a ser indolores, porém lesões dolorosas não são incomuns. Os glomangiomas podem ser dolorosos durante a gravidez e o período menstrual.⁴ Além disso, as lesões têm ampla distribuição cutânea, podendo afetar face, tronco ou extremidades nas duas doenças.^{3,6,7} Uma consideração importante é que os glomangiomas múltiplos afetam principalmente a pele, enquanto na BRBNS o envolvimento da pele e do trato gastrointestinal é muito comum.⁸

Herança autossômica dominante também foi demonstrada em ambas enfermidades.^{1,6} No caso da BRBNS, está ligada a mutações somáticas no gene *TEK*, que codifica a proteína TIE2, um receptor de membrana do tipo tirosina quinase para angiopoietinas (fatores de crescimento vascular) presentes nas células endoteliais. As malformações multifocais como a BRBNS são predominantemente causadas por duas mutações somáticas no mesmo alelo do gene *TEK*.¹ No caso dos glomangiomas, foi descrito padrão autossômico dominante com penetrância incompleta e expressão variável causados por mutação no gene da glomulina (*GLMN*) localizado no cromossomo 1p21-p22.^{6,9}

Na histopatologia, espaços vasculares dilatados e a presença de células glômicas revestindo o endotélio são exclusivos de glomangiomas, juntamente com características imuno-histoquímicas positivas para SMA (marcador de proteína relacionada à actina presente no músculo liso),

caldesmon (marcador de proteína relacionadas à actina e à calmodulina presentes no músculo liso) e miosina (marcador de proteína presente nos músculos), o que confirma a natureza muscular dessas células. A imuno-histoquímica para esses marcadores é negativa na BRBNS. Nesta última, é possível identificar espaços capilares dilatados irregulares circundados por uma fina camada de células endoteliais (que são positivas para CD34) na derme ou tecido adiposo subcutâneo.^{6,7}

O diagnóstico da BRBNS é confirmado pelo exame histopatológico e imuno-histoquímico. Uma ampla gama de terapias está descrita, desde conduta expectante até excisão cirúrgica, terapia a *laser*, escleroterapia das lesões e rapamicina sistêmica. O tratamento irá variar de acordo com os sintomas, o envolvimento de órgãos e o surgimento de complicações no decorrer da doença, levando em consideração que pacientes com sangramento gastrointestinal leve podem ser tratados de maneira conservadora com suplementos de ferro e transfusões. Por outro lado, pacientes com maior comprometimento devem iniciar o tratamento sistêmico com o sirolimus, que atua inibindo a angiogênese e tem mostrado bons resultados.^{2,7,10} Já os tratamentos descritos para o glomangioma envolvem excisão cirúrgica, *laser* terapia e escleroterapia das lesões ou tratamento expectante.^{7,8}

As semelhanças clínicas entre essas duas afecções e a falta de estudo anatomopatológico podem levar a diagnóstico incorreto e, conseqüentemente, a tratamento inadequado.³ Deve-se notar que uma abordagem terapêutica multidisciplinar é recomendada em pacientes com esses diagnósticos.

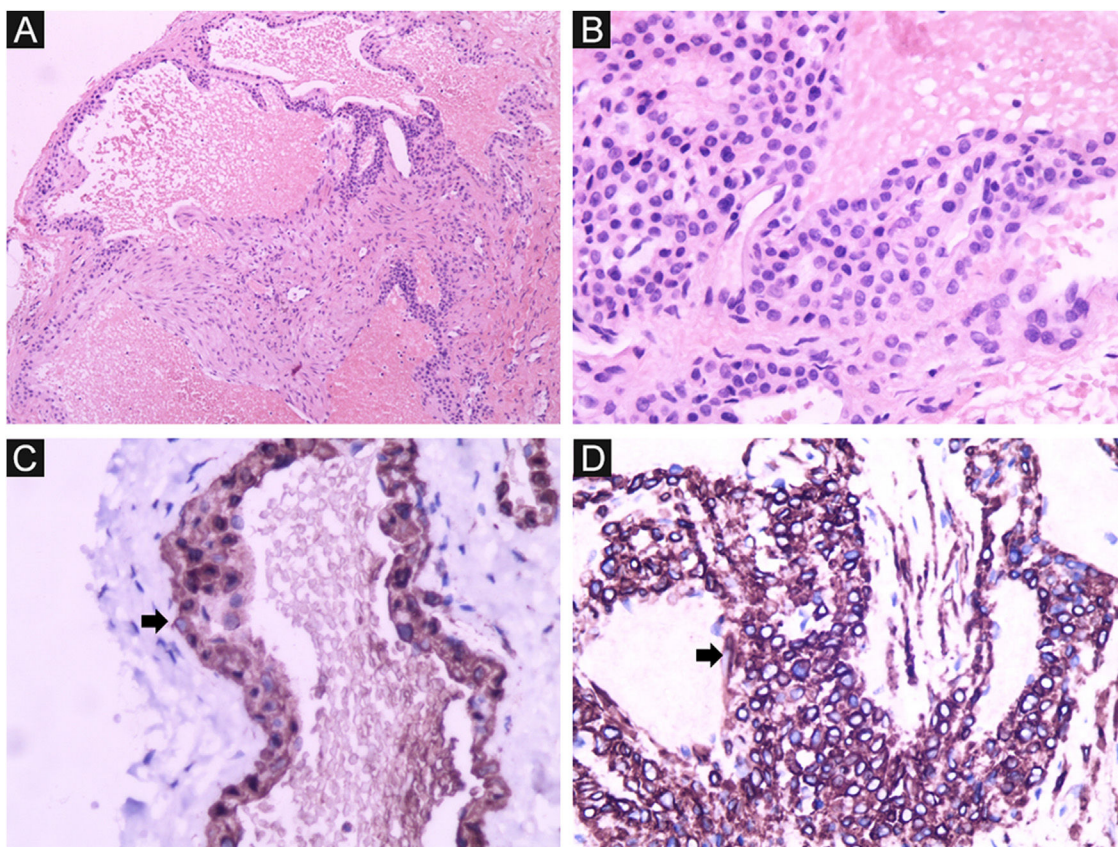


Figura 4 Glomangioma. Espaços vasculares dilatados e presença de células glômicas revestindo o endotélio. (A) Hematoxilina & eosina, 100 \times . (B) Hematoxilina & eosina, 400 \times . (C) Imuno-histoquímica positiva para actina de músculo liso (SMA, 400 \times). (D) Imuno-histoquímica positiva para Caldesmon (Caldesmon, 400 \times).

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores






Elsa Stella Mosquera-Belalcázar: Elaboração e redação.
 Aline Alves Domingues: Revisão da literatura e redação.
 Alessandra Coppinni: Revisão da literatura e redação.
 Laura Luzzatto: Participação efetiva na orientação dos dados; aprovação da versão final.
 Ana Elisa Kiszewski: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Baigrie D, Rice AS, An IC. Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan, 2021 Jul 12.
- Isoldi S, Belsha D, Yeop I, UC A, Zevit N, Mamula P, et al. Diagnosis and management of children with Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome: A multi-center case series. *Dig Liver Dis.* 2019;51:1537-46.
- Lu R, Kratben RA, Sanchez RL, Hsu S. Multiple glomangiomas: Potential for confusion with blue rubber bleb nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:729-31.
- Iqbal A, Cormack GC, Scerri G. Hereditary multiple glomangiomas. *Br J Plast Surg.* 1998;51:32-7.
- Nahm WK, Moise S, Eichenfield LF, Paller AS, Nathanson L, Malicki DM, et al. Venous malformations in blue rubber bleb nevus syndrome: Variable onset of presentation. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:101-6.
- Blume-Peytavi U, Adler YD, Geilen CC, Ahmad W, Christiano A, Goerdts S, et al. Multiple familial cutaneous glomangioma: A pedigree of 4 generations and critical analysis of histologic and genetic differences of glomus tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:633-9.
- Mayba JN, Cullingham K. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Cmaj.* 2019;191:E841.
- Calduch L, Monteagudo C, Martínez-Ruiz E, Ramón D, Pinazo I, Cardá C, et al. Familial generalized multiple glomangiomyoma: report of a new family, with immunohistochemical and ultrastructural studies and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:402-8.
- Borroni RG, Narula N, Diegoli M, Grasso M, Concardi M, Rosso R, et al. A novel mutation of the glomulin gene in an Italian family with autosomal dominant cutaneous glomuvenous malformations. *Exp Dermatol.* 2011;20:1032-4.
- Wong XL, Phan K, Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF. Siroli-mus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review. *J Paediatr Child Health.* 2019;55:152-5.

Elsa Stella Mosquera-Belalcázar ^a,
Aline Alves Domingues ^a, Alessandra Coppini ^a,
Laura Luzzatto ^b e Ana Elisa Kiszewski ^{a,c,d,*}

^a Serviço de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Departamento de Patologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

^d Unidade de Dermatologia Pediátrica, Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: kiszewski@gmail.com (A.E. Kiszewski).

Recebido em 14 de fevereiro de 2022; aceito em 27 de abril de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.02.013>
2666-2752/ © 2023 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/>).

Doença de Paget extramamária invasiva com metástases linfonodais e linfoma de células B de alto grau

Prezado Editor,

A doença de Paget extramamária (DPEM) pode estar associada a várias outras neoplasias malignas.¹ A relação entre DPEM e neoplasias malignas secundárias tem sido frequentemente relatada. Em decorrência dos riscos aumentados de outras neoplasias malignas, recomenda-se o acompanhamento prolongado para DPEM e avaliação para neoplasias malignas. Pacientes com DPEM da vulva e regiões perianais apresentam maior risco de neoplasias malignas derivadas dos sistemas geniturinário e colorretal.² Entretanto, outras neoplasias malignas também podem se desenvolver. Apenas alguns casos de DPEM associada a linfomas foram relatados anteriormente.^{1,3} O presente relato descreve um paciente que desenvolveu linfoma de células B de alto grau durante o seguimento de DPEM invasiva com metástases linfonodais.

Relato do caso

Paciente do sexo masculino, 80 anos, foi encaminhado ao departamento dos autores em decorrência de DPEM *in situ* da região escrotal (fig. 1A). A tomografia computadorizada (TC) pré-operatória não revelou metástases. Foi realizada ressecção tumoral com margem de 10 mm e enxertia de pele. A histopatologia do espécime excisado revelou DPEM invasiva (fig. 1B-D). Entretanto, as margens horizontais e verticais estavam livres de neoplasia. O paciente

realizou seguimento ambulatorial. Aproximadamente dois anos após a cirurgia, observou-se linfadenopatia inguinal direita (fig. 2A), sem lesões cutâneas evidentes. A biópsia de linfonodo revelou metástases da DPEM. Foi realizada dissecação linfonodal nas áreas inguinal e da artéria ilíaca externa. Histopatologicamente, 7/12 linfonodos apresentaram evidências de metástases de DPEM invasiva (fig. 2B). Radioterapia (RT) pós-operatória foi administrada e o paciente recebeu dose total de 46 Gy.

Um mês após a RT, a TC revelou linfonodos intraperitoneais diminuídos. No entanto, foram observadas linfadenopatias em gânglios para-aórticos e supraclaviculares esquerdos. O paciente não desejava receber RT adicional ou quimioterapia sistêmica e optou por receber tratamento paliativo de suporte. Posteriormente, foram observadas disseminação peritoneal e múltiplas metástases linfonodais intra-abdominais.

Quatro meses após a RT, observou-se tumoração subcutânea dolorosa no antebraço direito (fig. 3A). O tumor foi ressecado para alívio da dor. Histopatologicamente, observou-se proliferação difusa de pequenas células atípicas arredondadas (fig. 3B). Tanto CD20 quanto CD79a, que são marcadores específicos para a linhagem B de células linfoides, foram positivos na imuno-histoquímica (fig. 3C-D). Ki-67 estava significativamente elevado a 99% (fig. 4A). Além disso, foi observado aspecto de “céu estrelado” (observaram-se macrófagos fagocitando fragmentos nucleares em meio à proliferação de linfócitos atípicos; fig. 4B). Esses achados indicavam neoplasia maligna de alto grau. O exame patológico confirmou linfoma de células B de alto grau. A imuno-histoquímica mostrou positividade para MYC e BCL-2, consistente com linfoma de dupla expressão (fig. 4C-D). Uma semana depois, o paciente deu entrada no departamento por deterioração de seu estado geral. A TC revelou achados sugestivos de lesões no seio maxilar, crânio e lesões sistêmicas múltiplas (fig. 5). O paciente recebeu tratamento paliativo e progrediu a óbito 12 dias após a internação.

Discussão

O prognóstico da DPEM, neoplasia maligna intraepidérmica, é favorável na maioria dos casos. No entanto, o prognóstico da DPEM invasiva é ruim, especialmente em casos de invasão

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.04.012>

☆ Como citar este artigo: Ueda M, Omori M, Sakai A. Invasive extramammary Paget's disease with lymph node metastases and high-grade B-cell lymphoma. *An Bras Dermatol.* 2023;98:424–8.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Plástica, Yodogawa Christian Hospital, Kunijima, Osaka, Japão.