



CASO CLÍNICO

Sarcoma de células dendríticas foliculares agravado pela doença de Castleman hialino-vascular associada ao pênfigo paraneoplásico: estudo do tumor e tratamento bem-sucedido ☆,☆☆

Jing Wang ^{a,*}, Xiaoyue Wang ^b, Juan Xu ^a e Pengfei Song ^a

^a Departamento de Dermatologia, The Eighth Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China

^b College of Biological Science, University of California, Davis, Estados Unidos

Recebido em 29 de março de 2017; aceito em 7 de abril de 2018

Disponível na Internet em 14 de novembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Castleman;
Pênfigo;
Sarcoma de células dendríticas foliculares

Resumo Obteve-se sucesso no tratamento e acompanhamento de um caso de pênfigo paraneoplásico associado a sarcoma de células dendríticas foliculares agravado pela doença de Castleman hialino-vascular. Paciente do sexo feminino, 56 anos, apresentava líquen plano erosivo recalcitrante na cavidade oral, língua e mucosa genital e também erupções polimorfas por todo o corpo. Exames histológicos das lesões cutâneas, imunofluorescência indireta em epitélio de bexiga de rato e *western blot* para proteínas de queratócitos humanos identificaram anticorpos antiepidermícos no soro da paciente. O PET scan e a tomografia computadorizada acusaram presença de massa na região retroperitoneal da paciente. Os exames patológicos e de imuno-histoquímica também corroboraram o diagnóstico de sarcoma de células dendríticas foliculares originado da doença de Castleman hialino-vascular. A paciente encontra-se em remissão completa após acompanhamento por quatro anos.

© 2019 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/>).

Introdução

O pênfigo paraneoplásico (PNP) é uma doença bolhosa autoimune caracterizada pelas complicações causadas por algumas neoplasias específicas. A doença de Castleman é a malignidade mais frequentemente associada ao PNP na China. Sarcomas de células dendríticas foliculares são tumores relativamente raros, relacionados às reações imunes e às doenças autoimunes. Estudamos e tratamos com sucesso um caso de PNP associado a sarcoma de células dendríticas foliculares que aparentemente se originou da doença de Castleman.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.009>

☆ Como citar este artigo: Wang J, Wang X, Xu J, Song P. Follicular dendritic cell sarcoma aggravated by hyaline-vascular Castleman's disease in association with paraneoplastic pemphigus: study of the tumor and successful treatment. An Bras Dermatol. 2019;94:578–81.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do Eighth Affiliated Hospital Sun Yat-sen University, Shenzhen, Guangdong, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: 1109379478@qq.com (J. Wang).



Figura 1 Manifestações clínicas da paciente. A, Exame dermatológico revelou ulcerações com crosta hemorrágica nos lábios e exsudato branco amarelado e erosões na superfície lateral da língua. B, Pápulas eritematosas na face e pálpebras e congestão conjuntival e erosão no olho direito. C, As lesões cutâneas cicatrizaram em dois meses e as úlceras orais, em seis meses após a remoção do sarcoma de células dendríticas foliculares associado. Nenhuma lesão mucocutânea recorrente foi observada em quatro anos. D, Grande úlcera com crosta hemorrágica no calcanhar.

Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 56 anos, apresentava úlceras na cavidade oral e lábios por um mês e erupções cutâneas por dez dias. O exame dermatológico identificou erosões e úlceras rasas na cavidade oral, língua, lábios, conjuntiva e nas regiões genital e anal (fig. 1 A e B). Erupções polimorfas, inclusive eritema, vesículas, pápulas e placas avermelhadas, foram observadas no tronco e nas extremidades distais. A paciente também apresentava perda de cabelo, pápulas e cicatrizes no couro cabeludo, além de dispneia e tosse seca por duas semanas. O resultado da espirometria sugeriu distúrbio ventilatório misto. Raios-X do tórax e tomografia computadorizada (TC) mostraram colapso dos lobos médios e inferiores dos pulmões com opacidade em vidro fosco, sugerindo bronquiolite obliterante. O exame de ultrassonografia detectou uma massa solitária de 10 × 8 × 8 cm de tamanho no abdômen e as TC e PET identificaram uma massa hipermetabólica atrás da cabeça do pâncreas (fig. 2).

A reação de imunofluorescência indireta revelou depósitos de IgG nos espaços intercelulares do epitélio de bexiga de rato. O *western blot* demonstrou anticorpos antiepidermícos no soro da paciente, os quais reconheceram os antígenos de envoplaquina, periplaquina, desmogleína 3 e proteínas ligantes da família das plaquinas (fig. 2).¹ O resultado do teste de Elisa para o anticorpo antidesmogleína 3 (MBL, Japão) foi 108 (positivo). A reação de imunofluorescência direta da lesão cutânea da paciente mostrou depósitos de IgG nos espaços intercelulares da epiderme.

O exame histológico da biópsia da lesão cutânea mostrou bolhas acantolíticas intraepidérmicas, necrose de querati-

nócitos individuais, degeneração vacuolar na interface e infiltrado linfocitário difuso que ocupava toda a derme.

O exame histológico do tumor removido apresentava diversas áreas com células fusiformes em arranjo estoriforme, permeadas por alguns linfócitos pequenos. A cromatina era vesicular com nucléolos pequenos e variação leve a moderada no tamanho dos núcleos. O exame morfológico sugeriu diagnóstico de sarcoma de células dendríticas foliculares. A localização dos tumores no retroperitônio na presença de muitos vasos sanguíneos com algumas bandas fibrosas sugeria doença de Castleman subjacente. No entanto, os folículos típicos são raros.

CD20 e CD21 detectaram trabéculo em forma de serpentina e nodular com penetração de muitos vasos sanguíneos. As áreas estoriformes foram positivas para CD35, S-100 e vemitina e fracamente positivas para CD21 e CD68. Essas células dendríticas foliculares estão claramente fora dos folículos (fig. 3).

O diagnóstico final foi de sarcoma de células dendríticas foliculares, agravado pela doença de Castleman hialino-vascular associada ao pênfigo paraneoplásico.

Foram seguidos os novos critérios de tratamento.^{2,3} A remoção cirúrgica do tumor foi feita imediatamente após a confirmação do diagnóstico. Imunoglobulina intravenosa (IgIV) foi usada antes, durante e após o procedimento cirúrgico. Metilprednisolona 48 mg foi administrada diariamente e a dosagem foi reduzida gradualmente nos três anos subsequentes.

As lesões cutâneas melhoraram em dois meses e as úlceras orais, em seis meses. Após 12 meses, a reação de imunofluorescência indireta reduziu gradualmente de 1:128 para indetectável. O valor do Elisa para o anticorpo antidesmogleína 3 diminuiu de 108 para negativo. Contudo, a paciente ainda apresentava dispneia e tosse seca. O segundo raios-X de tórax sugeriu a persistência da bronquiolite obliterante.^{4,5}

Discussão

O título de anticorpo diminuiu a níveis indetectáveis 12 meses após o tratamento e não houve recorrência de PNP ou tumores após quatro anos. Outro estudo relatou o caso de uma mulher de 27 anos com sarcoma de células dendríticas foliculares que se originou da doença de Castleman hialino-vascular.⁴ Seu tratamento foi acompanhado por mais de dez anos. No atual estudo, observou-se que as células tumorais B retiradas do tumor, quando em cultura, têm a habilidade de produzir autoanticorpos que reconhecem os antígenos da epiderme (dados não mostrados). Concluiu-se que quando um tumor é detectado em associação ao PNP, sua total remoção é necessária para a remissão completa da doença. IgIV deve ser administrada antes, durante e após o procedimento cirúrgico.^{2,4}

De acordo com um estudo sobre tumores associados ao PNP, a doença de Castleman é o distúrbio linfoproliferativo mais comum.² Seu padrão histopatológico é subdividido em tipo hialino-vascular (DCHV) e tipo plasmocítico (DCP). Nesses casos, as infecções são as causas mais frequentes de óbito. O sarcoma de células dendríticas foliculares é um tumor raro que costuma ser confundido com linfoma. No entanto, alguns casos de sarcoma de células dendríticas

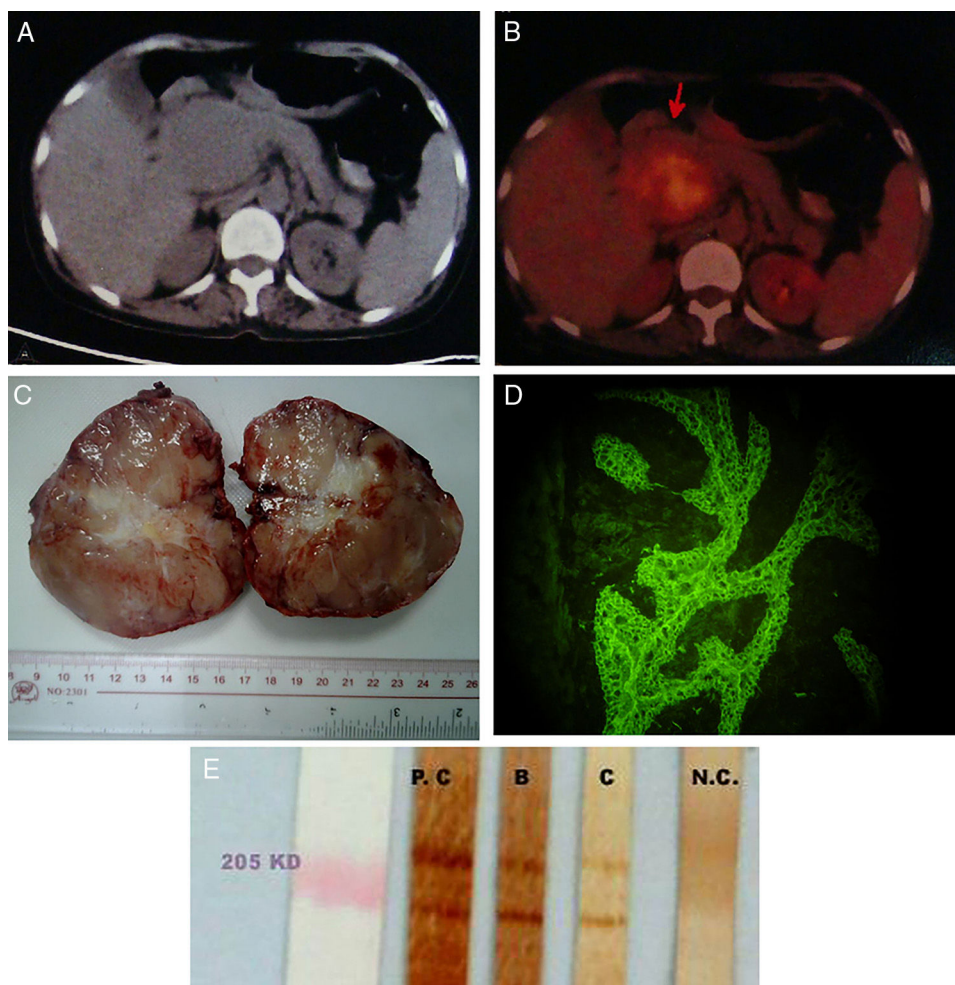


Figura 2 Detecção por imagem, exame macroscópico do tumor e identificação de autoanticorpos no soro da paciente. **A**, Tomografia computadorizada mostra massas solitárias de aproximadamente $10 \times 10 \times 8$ cm na região retroperitoneal do abdômen. **B**, PET e TC mostram massa hipermetabólica atrás da cabeça do pâncreas, sugerindo a presença de um tumor maligno no tecido mesenquimal. **C**, As massas de $10 \times 10 \times 8$ cm removidas da paciente. Cortes histológicos mostraram coloração cinza a amarelo, com aparência suculenta. **D**, Reação de imunofluorescência indireta do soro da paciente mostrou depósitos de IgG nos espaços intercelulares do epitélio de bexiga de rato. **E**, *Western blot*; o soro reconheceu bandas de periplaquina 190 kDa e envoplaquina 210 kDa de proteínas de queratinócitos humanos. A faixa B inclui a amostra no presente caso; a faixa C inclui amostra de outro paciente com PNP; PC é o controle positivo.

foliculares podem originar da doença de Castleman.⁵ Neste estudo, os exames histopatológicos e imunoquímicos confirmaram o diagnóstico de sarcoma de células dendríticas foliculares. Porém, a presença de folículos com aspecto em serpentina e polivasculares sugeriu que o sarcoma de células dendríticas foliculares se originou da doença de Castleman hialino-vascular. Curiosamente, uma análise de 14 casos de doença de Castleman hialino-vascular mostrou que 11 deles consistiam de variantes da DCHV ricas em estroma. Todos os 11 casos foram extraídos de pacientes com PNP.^{5,6} As razões pelas quais as células dendríticas na doença de Castleman apresentam crescimento excessivo em pacientes com PNP são ainda desconhecidas. Estudos com foco nas relações entre a origem da estimulação antigênica, células dendríticas e células linfáticas podem ajudar a compreender melhor a patogenia autoimune do PNP. A bronquiolite obliterante é frequentemente associada ao PNP e à doença de Castleman e seu tratamento continua a ser desafiador em pacientes com PNP.^{7,8}

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Jing Wang: aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Xiaoyue Wang: elaboração e redação do manuscrito.

Juan Xu: participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Pengfei Song: obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

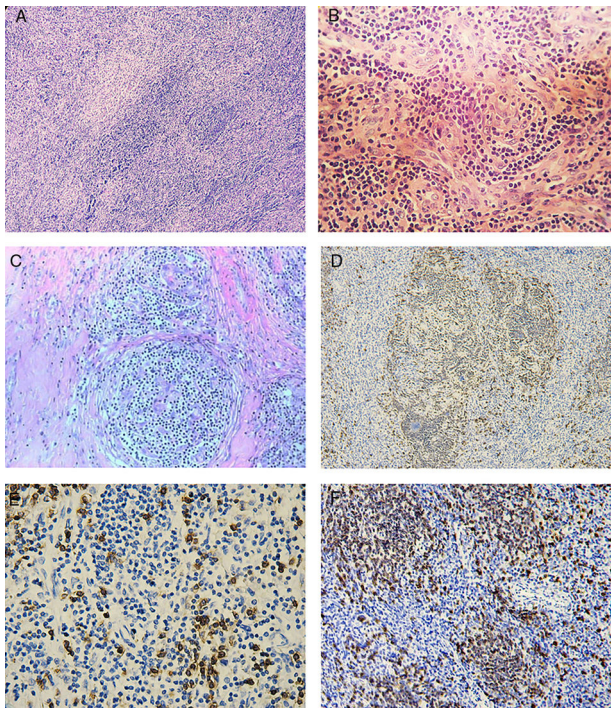


Figura 3 Histopatologia e coloração imuno-histoquímica do tumor. **A**, Exame histológico mostrou diversas áreas com grande número de células dendríticas tumorais fusiformes e ovoides com arranjo estoriforme e permeadas por linfócitos pequenos e muitos vasos sanguíneos, além de algumas bandas fibrosas (hematoxilina & eosina, 100×). **B**, Cromatina das células tumorais fusiformes vesiculares; nucléolos pequenos presentes. Tamanho dos núcleos de variação leve a moderada (hematoxilina & eosina, 200×). **C**, Folículos residuais observados entre as áreas estoriformes com presença de folículos em forma de serpentina e polivasculares, típicos de casos de doença de Castleman hialino-vascular (hematoxilina & eosina, 200×). **D**, CD23 mostrou trabéculo em forma de serpentina e nodular com penetração de muitos vasos sanguíneos; (imuno-histoquímica, 100×). **E**, CD21 positivo nas regiões celulares nas margens dos folículos residuais (imuno-histoquímica, 200×). **F**, Linfócitos CD3 positivos encontrados nos folículos residuais e entre as células tumorais fusiformes (imuno-histoquímica, 200×).

Referências

1. Zhang B, Zheng R, Wang J, Bu D, Zhu X. Epitopes in the linker subdomain region of Envoplakin recognized by autoantibodies in PNP patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:832–40.
2. Wang J, Zhu X, Li R, Tu P, Wang R, Zhang L, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor: a commonly reported subtype of paraneoplastic pemphigus in China. *Arch Dermatol.* 2005;141:1285–93.
3. Wang L, Bu D, Yang Y, Chen X, Zhu X. Castleman's tumours and production of autoantibody in paraneoplastic pemphigus. *Lancet.* 2004;363:525–31.
4. Wang J, Bu DF, Li T, Zheng R, Zhang BX, Chen XX, et al. Autoantibody production from a PNP associated tumor thymoma and a follicular dendritic cell sarcoma. *Br J Dermatol.* 2005;153:558–64.
5. Xiong Y, Zhang Y, Wang Y, Na J, Li T. Stroma-rich variant of hyaline-vascular Castleman's disease: a clinicopathologic and histogenetic study. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2010;39:14–8.
6. Guo D, Xiao WZ, Hu M, Hua ZH, Dong H, Gu JW. Interdigitating dendritic cell sarcoma complicated with paraneoplastic pemphigus after surgery of resection. *Chin Med J (Engl).* 2013;126:1797.
7. Zhen JF, Zhang L, Cao XX, Feng J, Zhou DB, Lin SB. Clinical Analysis of Unicentric Castleman's Disease with Paraneoplastic Pemphigus and Bronchiolitis Obliterans. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2017;39:492–8.
8. Lonowski S, Goldbach H, Holland V. Atypical laboratory presentation of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease. *JAAD Case Rep.* 2017;3:138–9.