






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.

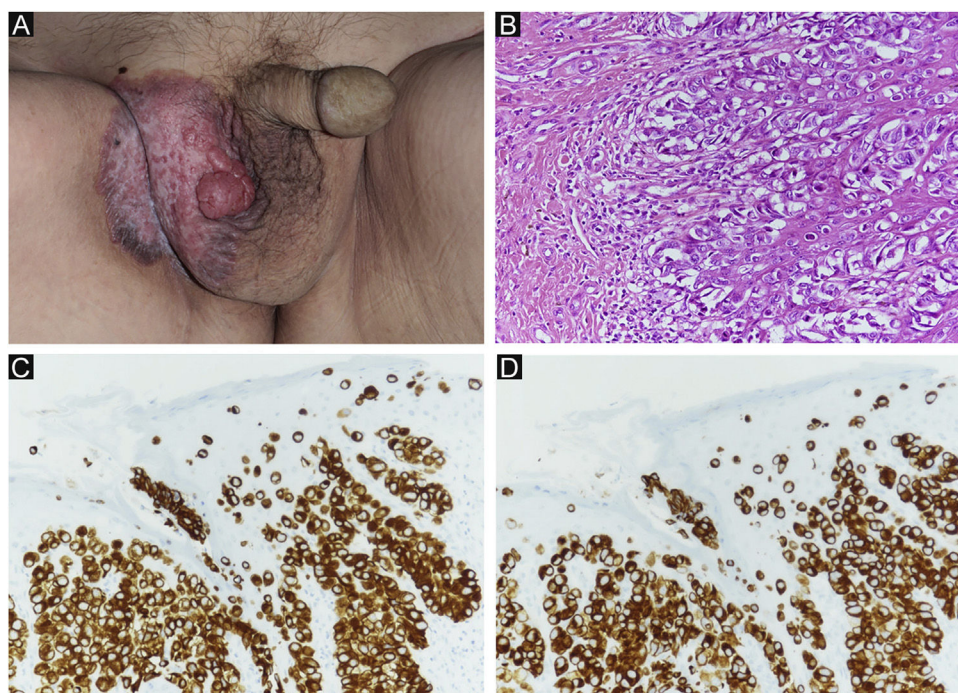


Figura 1 (A) Achados clínicos de DPEM primária. Erupção cutânea e lesões elevadas a região escrotal direita. (B) DPEM primária: as células neoplásicas proliferam individualmente e em arranjo alveolar na camada basal da epiderme e infiltram a derme. As células tumorais têm vesículas de cor pálida e os núcleos têm formato irregular e distribuição desigual (Hematoxilina & eosina, 200 x). (C) Imunomarcagem positiva para CK7 (CK7 200 x). (D) Imunomarcagem positiva para CAM2.5 (CAM2.5, 200 x).



Figura 2 Achados clínicos. (A) Observa-se massa subcutânea na região inguinal direita. (B) Células atípicas com citoplasma pálido em lesão de rápido crescimento; os achados são semelhantes aos da doença de Paget invasiva anterior (Hematoxilina & eosina, 400 x).

linfovascular.⁴ Metástases linfonodais são fator prognóstico importante.⁵

Outros tumores primários podem se desenvolver de modo secundário à DPEM. A incidência de neoplasias malignas secundárias é supostamente alta (8,6%-42%).^{2,6-8} DPEM invasiva está associada a maior risco de neoplasias malignas secundárias do que DPEM *in situ*. Pacientes com DPEM invasiva têm risco 50% maior de desenvolver neoplasias malignas secundárias após o diagnóstico original.¹ Esse risco permanece significativamente elevado ao longo do tempo. Portanto, o exame minucioso de outros tumores durante o seguimento é recomendado em pacientes com DPEM.⁸

Tem sido frequentemente relatado que a DPEM está associada a vários tumores malignos.^{1,2,8,9} Em particular, foi

relatado que há risco aumentado de tumores geniturinários e colorretais secundários em pacientes com DPEM das regiões vulvar e perianal.²

Kiltos et al.⁹ conduziram um estudo de análise de banco de dados nos Estados Unidos e relataram que os cânceres gastrintestinal, de mama e urogenital são as neoplasias malignas secundárias mais comuns em pacientes com doença de Paget vulvar invasiva, e que o risco de desenvolver neoplasias malignas secundárias é maior nesses pacientes do que na população em geral (controles). Os autores também relataram que a frequência de neoplasias malignas secundárias do trato gastrintestinal, trato urinário, trato genital, sangue e pele é maior em pacientes com DPEM vulvar invasiva do que na população em geral. Karam et al.¹ analisaram

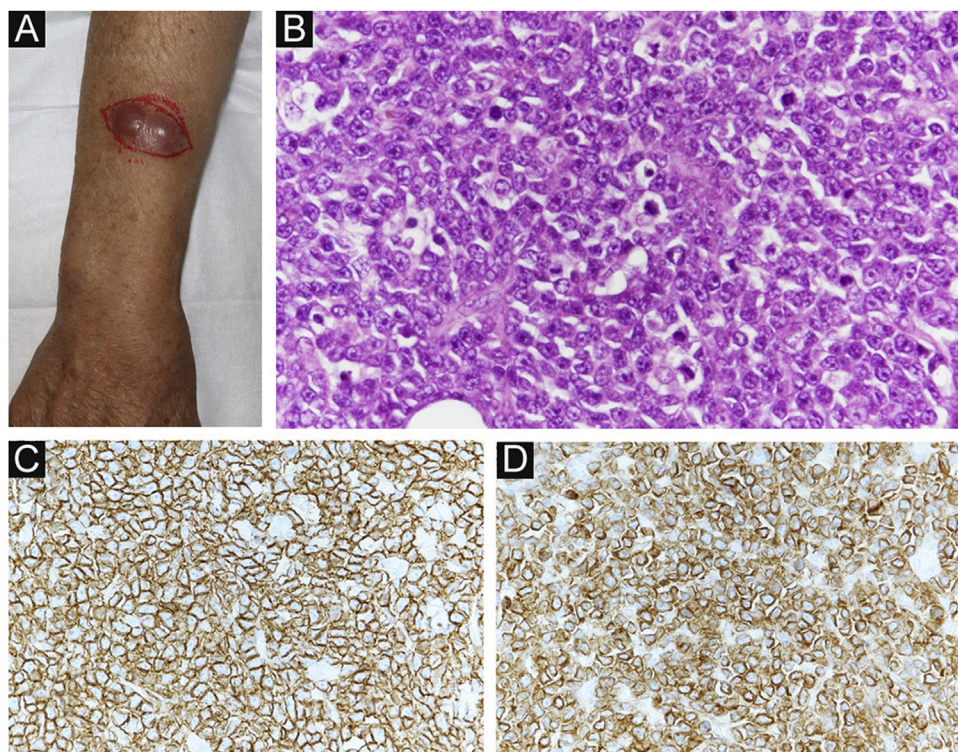


Figura 3 (A) Achados clínicos: observa-se tumoração subcutânea que era dolorosa no antebraço direito. (B) Proliferação difusa de pequenas células arredondadas atípicas na derme profunda (Hematoxilina & eosina, 200 ×). (C) Imunomarcação positiva para CD20 (MYC, 400 ×). (D) Imunomarcação positiva para CD79a (BCL-2, 400 ×).

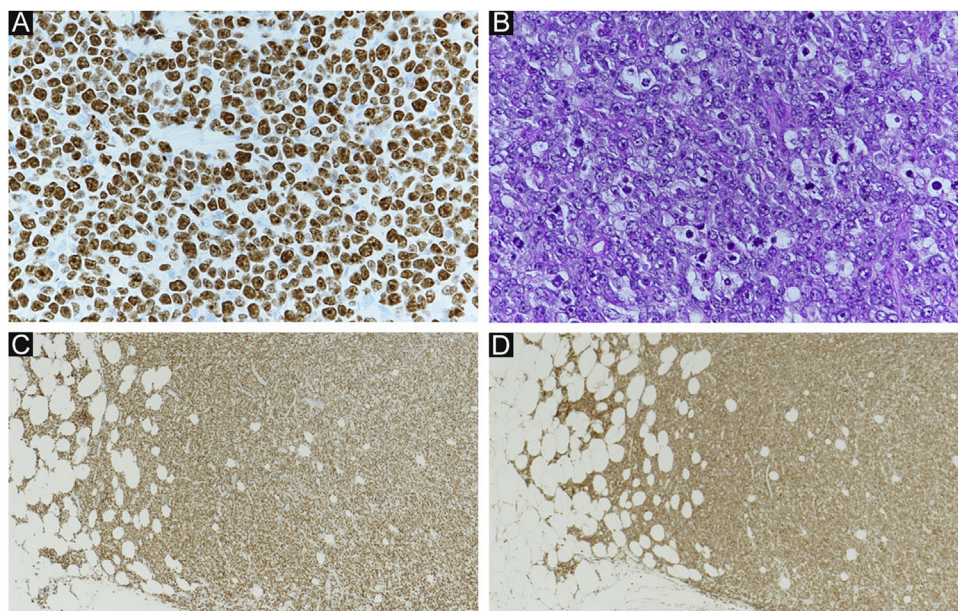


Figura 4 (A) Índice Ki-67: 99%. (B) Aspecto de "céu estrelado" (macrófagos fagocitando fragmentos nucleares em meio à proliferação de linfócitos atípicos). (A e B) mostram linfoma de alto grau. (C) Imunomarcação positiva para MYC (MYC, 40 ×). (D) Imunomarcação positiva para BCL-2 (BCL-2, 40 ×). (C e D) mostram achados de linfoma de dupla expressão.

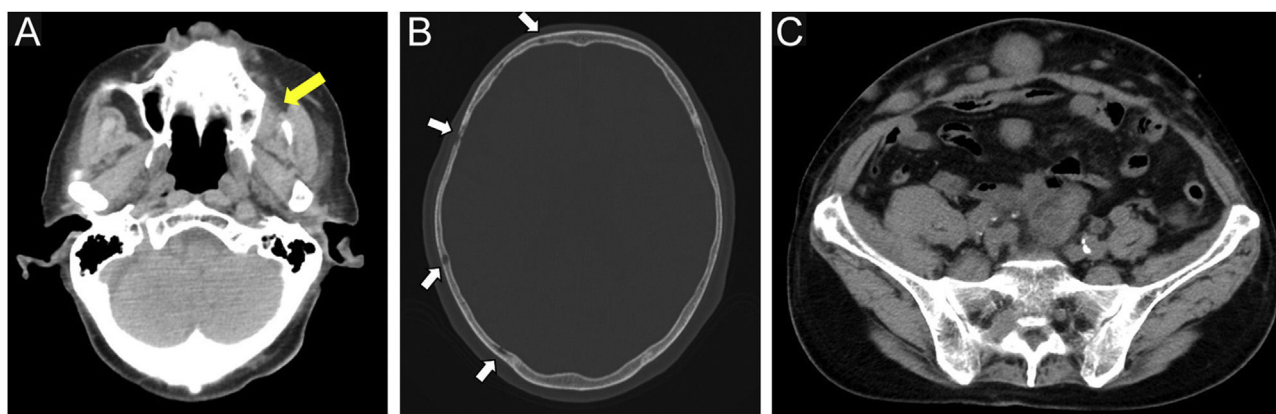


Figura 5 Achados de tomografia computadorizada. (A) Tumor de partes moles no seio maxilar esquerdo (seta amarela). (B) Alterações osteolíticas no crânio (setas brancas). (C) Múltiplas metástases abdominais subcutâneas e intraperitoneais.

a razão de prevalência padronizada para o desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias após o diagnóstico inicial de DPEM invasiva e relataram que a razão observada para a esperada (taxa observada/taxa esperada) para linfoma era ≥ 1 , embora nenhuma diferença significativa fosse aparente. Entretanto, existem apenas alguns relatos de DPEM associada a linfoma.^{1,3} Além disso, nenhum estudo forneceu descrição detalhada.

No presente caso, as linfadenopatias em torno da artéria ilíaca externa direita foram consideradas metástases de DPEM invasiva. No entanto, as metástases distantes subsequentes provavelmente eram linfoma. O rápido aumento do tecido subcutâneo abdominal, do seio maxilar e do osso do crânio eram sugestivos de comprometimento por linfoma.

No presente caso, a imunomarcagem para MYC e BCL-2 mostrou achados positivos. A coexpressão de MYC/BCL-2 sem rearranjos subjacentes é um novo indicador de prognóstico adverso, denominado linfoma de dupla expressão.¹⁰ Esse paciente apresentava neoplasia maligna avançada, e o índice Ki-67 estava significativamente elevado a 99%. A doença era altamente maligna e progredia rapidamente.

DPEM invasiva também apresenta metástases linfáticas e pode ser difícil de diferenciar de linfoma maligno, como observado no presente caso. O diagnóstico de linfoma maligno de células B de alto grau foi estabelecido pela primeira vez com base em amostra de lesão cutânea metastática ressecada. Essa condição patológica afeta significativamente o tratamento, o prognóstico e a condição sistêmica dos pacientes.

Os autores acreditam que pacientes com DPEM invasiva necessitam de seguimento, considerando a possibilidade de desenvolvimento de tumores malignos que podem influenciar o prognóstico, além de neoplasias malignas genitourinárias e colorretais.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Misato Ueda: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta terapêutica dos casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Makoto Omori: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.

Ayumi Sakai: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação intelectual em conduta terapêutica de casos estudados; revisão crítica do manuscrito.




Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Karam A, Dorigo O. Increased risk and pattern of secondary malignancies in patients with invasive extramammary Paget disease. *Br J Dermatol.* 2014;170:661–71.
2. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Finkelstein DM, Ott MJ. Prognosis and management of extramammary Paget's disease and the association with secondary malignancies. *J Am Coll Surg.* 2003;196:45–50.
3. Besa P, Rich TA, Delclos L, Edwards CL, Ota DM, Wharton JT. Extramammary Paget's disease of the perineal skin: role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:73–8.
4. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG.* 2005;112:273–9.
5. Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol.* 2008;158:313–8.

6. Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, Hoskins WJ, Lewis JL Jr. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1990;39:374-7.
7. Siesling S, Elferink MA, van Dijck JA, Pierie JP, Blokx WA. Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:951-5.
8. van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WA, Pierie JP, Capocaccia R. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:214-21.
9. Kiltz TP, Long B, Glasgow AE, Bakkum-Gamez JN, Habermann EB, Cliby WA. Invasive vulvar extramammary Paget's disease in the United States. *Gynecol Oncol.* 2020;157:649-55.
10. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. *Cancer.* 2018;124:4622-32.

Misato Ueda *, Makoto Omori  e Ayumi Sakai 

Departamento de Cirurgia Plástica, Yodogawa Christian Hospital, Kunijima, Osaka, Japão

* Autor para correspondência.

E-mail: sakuramochi0v0@yahoo.co.jp (M. Ueda).

Recebido em 23 de agosto de 2021; aceito em 19 de abril de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.02.011>

2666-2752/ © 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).