

CARTAS - DERMATOPATOLOGIA

Caso peculiar de doença linfoproliferativa afetando a pele e o colo uterino em homem transgênero ☆☆☆



Prezado Editor,

Os linfomas extranodais representam 25% a 35% de todos os linfomas não Hodgkin (LNH). O local mais comum de envolvimento é o trato gastrointestinal, seguido pela pele.^{1,2}

O linfoma centro folicular cutâneo primário (LCF) é a forma mais comum de linfoma cutâneo de células B, representando 50% a 60% dos casos.^{3,4} O LCF afeta principalmente adultos, com excelente prognóstico e sobrevida específica em cinco anos superior a 95%.² Sua disseminação extracutânea é extremamente rara, mas as recorrências são frequentes.⁴

O linfoma primário do trato genital feminino (LPTGF) é extremamente raro, representando 0,2% a 1,1% de todos os linfomas extranodais, com estimativa de 165 novos casos anualmente nos EUA.¹ Envolvimento secundário por linfoma nodal é mais frequente. O sítio mais comum é o ovário, seguido pelo colo uterino, e o subtipo histológico mais comum é o linfoma difuso de grandes células B, seguido pelo linfoma folicular.^{1,5,6}

Em relação a fatores de risco, sugere-se que um possível estímulo antigênico crônico possa ter papel causal, mas nenhum fator foi ainda bem estabelecido. Nos linfomas cutâneos de células B da zona marginal, sugere-se relação com *Borrelia burgdorferi*, mas nem essa associação pôde ser confirmada.⁷ Em se tratando de transgêneros, levanta-se a questão do papel do estímulo hormonal no desenvolvimento de neoplasias. Para neoplasias hormônio-dependentes, como câncer de mama, esse risco existe; para LNH, há hipótese do papel hormonal em alguns estudos, mas essa relação é sugerida para reposição de hormônios femininos, e não foi descrita para hormônios masculinos, como seria o caso de homens transgêneros, como apresentado neste estudo.⁸

Descrevemos um paciente trans masculino de 42 anos, sem comorbidades, que se apresentou ao Ambulatório de Dermatologia com tumor eritematoso, infiltrado, de 3 cm, assintomático, de crescimento lento, na região pré-auricular esquerda (fig. 1). A biopsia de pele revelou infiltrado de pequenos linfócitos, com padrão de crescimento nodular, *botton-heavy*, sem alterações epidérmicas. As células neoplásicas foram CD20⁺ e CD10⁻ e MUM1⁻; com marcação para CD21 evidenciando os folículos linfoides; BCL6⁺ tanto dentro (mais evidente) quanto fora dos folículos; BCL2⁺ em células B e T; CD3 e CD5 revelaram fundo de células T reativas, mas foram negativos nas células atípicas (fig. 2). O exame de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*) mostrou monoclonalidade para o gene IgH na população de células B. O diagnóstico de LCF foi estabelecido e nenhuma evidência de doença extracutânea foi encontrada após o estadiamento com tomografias de tórax, abdome, pelve e cervical e biopsia de medula óssea. O paciente foi tratado com corticoide intralesional com resposta completa (fig. 1B).

Em relação à identidade de gênero, o paciente iniciou transição hormonal (com testosterona) aos 40 anos. Dois anos após o diagnóstico de linfoma cutâneo, o paciente continuou a transição realizando histero-salpingo-ooforectomia total. A análise histológica do colo uterino revelou agregados linfoides em padrão nodular, folicular, com fenótipo semelhante à lesão cutânea – CD20⁺, CD23 evidenciando os nódulos, num fundo rico em células T CD3⁺ e CD5⁺, BCL6⁺ fraco, mas assemelhando-se mais a distribuição das células CD20⁺, CD10⁻, MUM⁻, Bcl2⁻ no centro germinativo, assemelhando-se mais a distribuição das células CD3⁺ e KI67 apresentando falta de polarização dentro dos folículos neoplásicos (fig. 3). A análise de PCR para imunoglobulina foi inconclusiva. A pesquisa da translocação t(14;18) em parafina, tanto no colo quanto na pele da face, foi negativa. O paciente não apresentava sintomas B e nenhum sinal de doença residual no estadiamento com PET-CT e nova biopsia de medula óssea; portanto, optou-se por acompanhamento clínico sem tratamento adicional.

Dois anos depois, um novo nódulo cutâneo no tórax direito, com mesmo aspecto clínico ao apresentado na face, foi excisado cirurgicamente, com achados histológicos também semelhantes e compatíveis com o diagnóstico de LCF (fig. 1C e D). O paciente está em remissão completa há dois anos.

Após várias discussões multidisciplinares, nenhuma conclusão pôde ser alcançada na unificação dos achados cutâneos e uterinos. Inicialmente, foi feito o diagnóstico de LCF. No entanto, a disseminação extracutânea do LCF

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.02.006>

☆ Como citar este artigo: Cury-Martins J, Giannotti MA, Miyashiro D, Pereira J, Sanches JA. A unique case of a lymphoproliferative disorder affecting the skin and uterine cervix on a male transgender. *An Bras Dermatol.* 2024;99:135–9.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

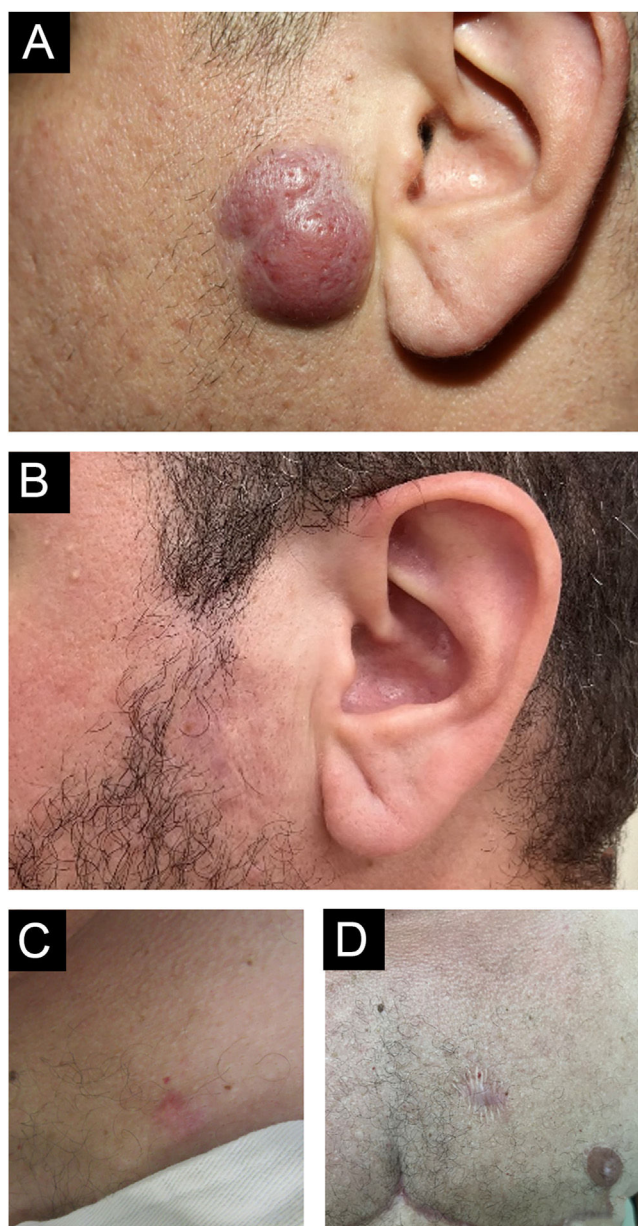


Figura 1 Foto clínica. (A) Tumor eritematoso, infiltrado, de 3 cm, assintomático, de crescimento lento, na região pré-auricular esquerda. (B) Resolução completa após uso de corticosteroides tópicos e intralesionais. (C) Nódulo eritematoso na mama esquerda. (D) Resolução com cicatriz após exérese.

é rara e, quando presente, é mais frequente para linfonodos locais.⁴ Não foi encontrada descrição prévia de disseminação para o colo uterino.

Uma possibilidade seria a de um linfoma nodal primário afetando secundariamente a pele e o colo uterino. No entanto, não foram encontrados sinais de envolvimento nodal no estadiamento com tomografia e posteriormente PET-CT, nem na biópsia de medula óssea, no momento de cada um dos diagnósticos da pele e colo uterino. Além disso, os linfomas nodais são geralmente Bcl2⁺ nos centros germinativos.⁹

Isso levou a uma terceira proposição de dois diferentes linfomas de células B foliculares extranodais primários: um LCF e um LPTGF. Também para essa associação, não foi encontrada descrição prévia.

Outra possibilidade seria a do envolvimento de o colo uterino representar um pseudolinfoma. Lesões linfoma-like do colo uterino foram descritas pela primeira vez em 1985, com outros relatos raros.^{5,10} Au et al. descreveram três casos de linfomas cervicais de células B, mas após revisão, concluíram que dois de três eram, de fato, pseudolinfomas. Os casos relatados geralmente regrediam espontaneamente quando a biópsia era repetida. Como possíveis pistas diagnósticas para o pseudolinfoma, sugere-se uma distribuição mais superficial do infiltrado, com heterogeneidade das células linfoides e ausência de massas ou ulcerações, mas isso também pode ocorrer em linfomas indolentes. Pode-se sugerir que a detecção do rearranjo do gene da imunoglobulina por PCR auxilia na diferenciação dessas duas entidades, uma vez que o linfoma é geralmente clonal enquanto espera-

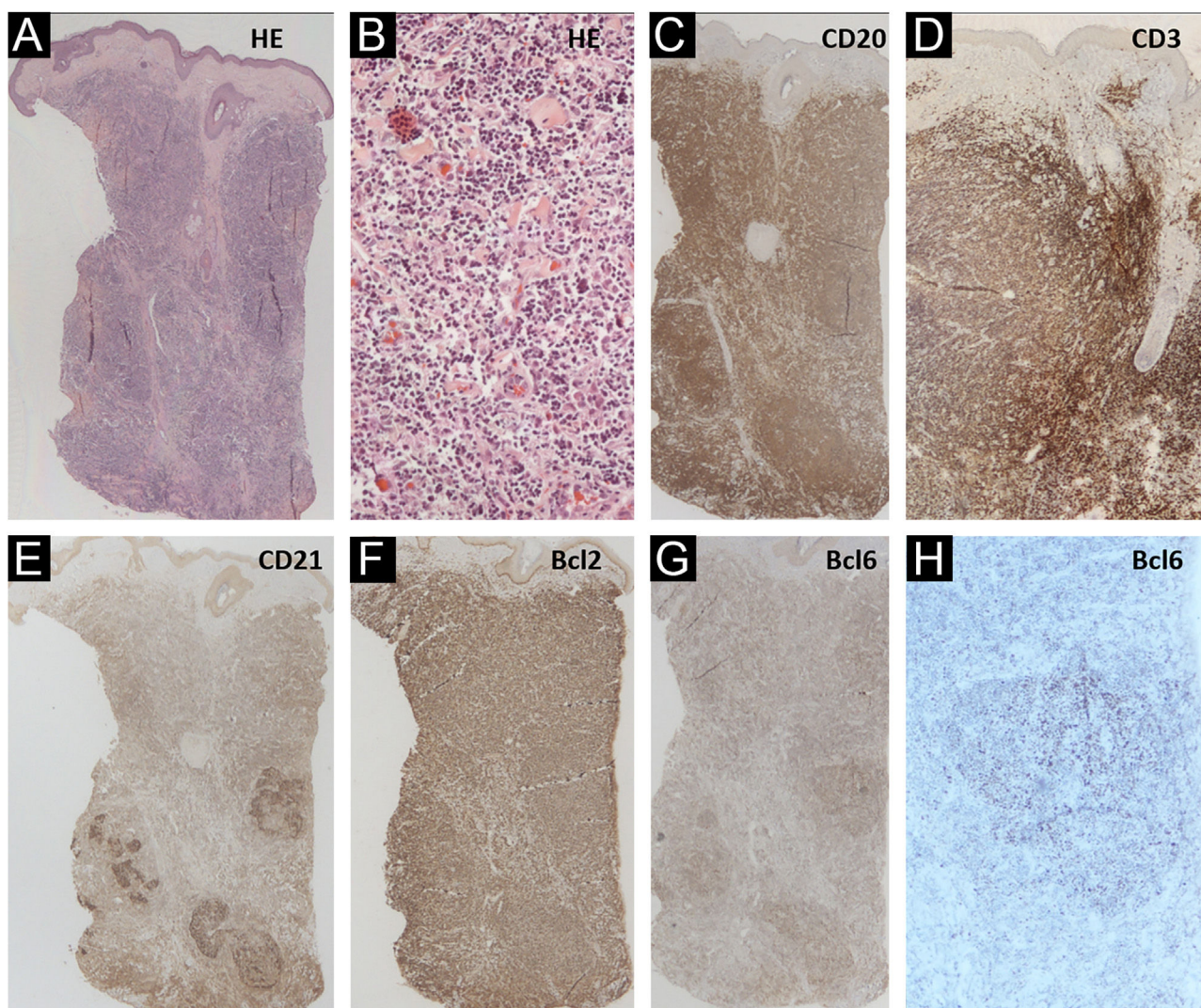


Figura 2 Biopsia de pele. (A e B) Hematoxilina & eosina (10 × e 200 ×) mostrando infiltrado *botton-heavy* de pequenos linfócitos, com padrão de crescimento nodular e sem alterações epidérmicas. (C) CD20 (10 ×) destacando as células B neoplásicas. (D) CD3 (10 ×) evidenciando o rico infiltrado de células T associado. (E) CD21 evidenciando áreas com esboços de folículos. (F) Bcl2⁺ (10 ×) em células B e T. (G e H) Bcl6⁺ (10 × e 40 ×) dentro e fora dos centros germinativos

-se que o pseudolinfoma, como processo reacional e não neoplásico, seja policlonal. No entanto, estudos anteriores mostraram que o rearranjo clonal também pode ser detectado em condições benignas, relatadas, por exemplo, em 50% das hiperplasias linfoides gástricas benignas e 41% das lesões linfoepiteliais benignas das glândulas salivares.^{11,12} Assim, mesmo não sendo conclusivo, poderia ser mais uma ferramenta para auxiliar (mas não definir) o diagnóstico. Infelizmente, no presente caso, a detecção clonal na amostra parafinada do colo uterino foi inconclusiva.

Embora não tenha sido possível um diagnóstico definitivo, descrevemos a associação de duas doenças linfoproliferativas raras e as armadilhas diagnósticas desse grupo de doenças.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Jade Cury-Martins: 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; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Marcelo Abrante Giannotti: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Denis Miyashiro: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Juliana Pereira: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Jose Antonio Sanches: Aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados;

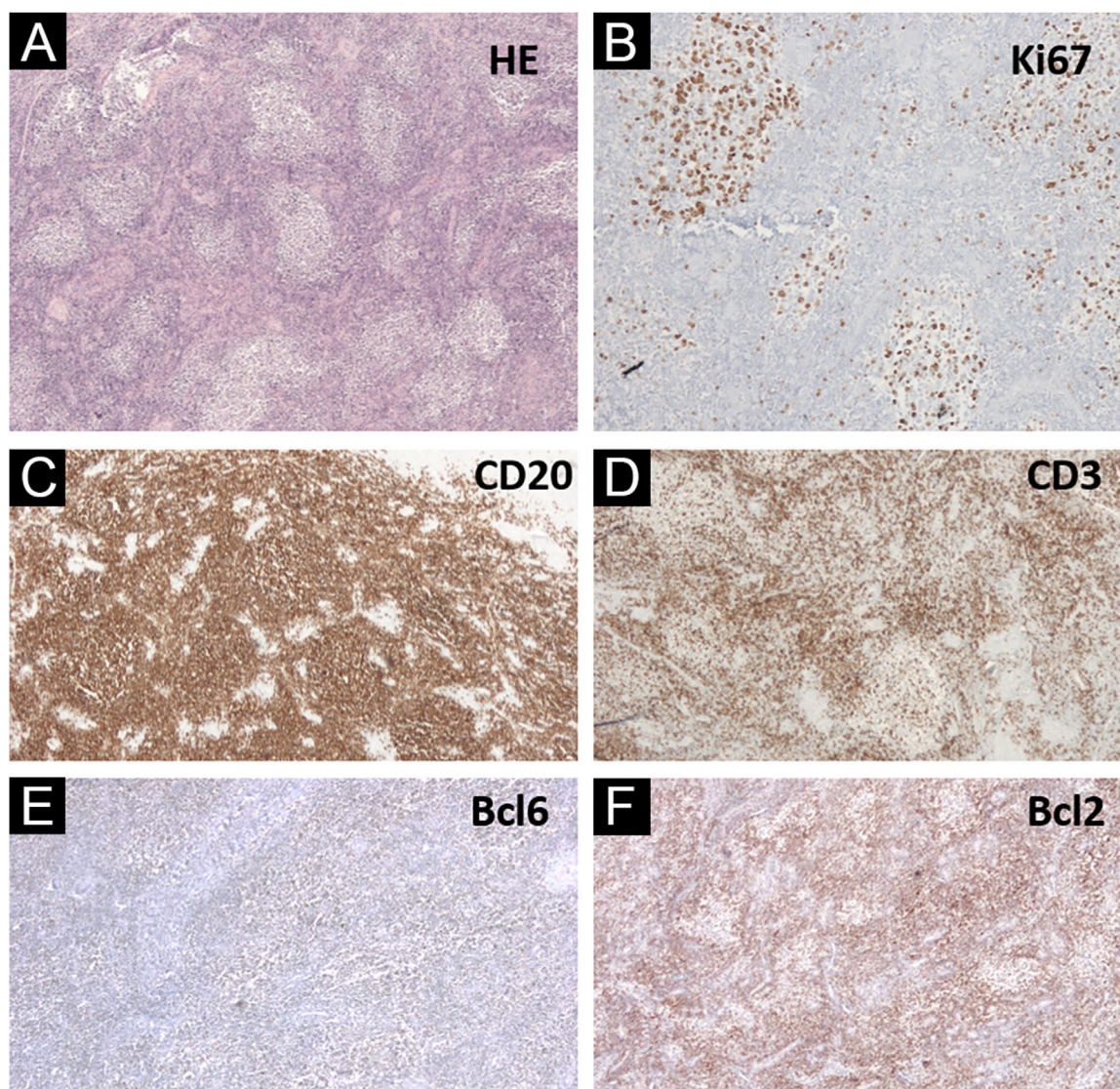


Figura 3 Biópsia de colo uterino. (A) Hematoxilina & eosina (40 ×) mostrando agregados linfoides em padrão nodular e folicular. (B) Ki67 (200 ×) com falta de polarização dentro dos folículos neoplásicos. (C) CD20 (40 ×) destacando as células B esboçando folículos. (D) CD3⁺ nas células ao redor dos folículos linfoides. (E) Bcl6⁺ fraco, mas assemelhando-se às células CD20⁺. (F) Bcl2⁻ (40 ×) nos folículos linfoides, com distribuição semelhante às células CD3⁺

participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2023.09.007](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.09.007).

Referências

1. Nasioudis D, Kampaktsis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol.* 2017;145:305–9.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133:1703–14.
3. Hope CB, Pincus LB. Primary cutaneous B-cell lymphomas with large cell predominance-primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, leg type and intravascular large B-cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34:85–98.
4. Subramaniyam S, Magro CM, Gogineni S, Tam W, Mathew S. Primary cutaneous follicle center lymphoma associated with an extracutaneous dissemination: a cytogenetic finding of potential prognostic value. *Am J Clin Pathol.* 2015;144: 805–10.

5. Yang G, Deisch J, Tavares M, Haixia Q, Cobb C, Raza AS. Primary B-cell lymphoma of the uterine cervix: Presentation in Pap-test slide and cervical biopsy. *Diagn Cytopathol.* 2017;45:235–8.
6. Patel JM, Dolitsky S, Bachman GA, Buckley de Meritens A. Gynecologic cancer screening in the transgender male population and its current challenges. *Maturitas.* 2019; 129:40–4.
7. Naldi L, Minelli C. Exploring the causes of cutaneous B-cell lymphoma: we should learn from the Lyme disease experience. *Dermatology.* 2000;201:353–5.
8. Costas L, de Sanjosé S, Infante-Rivard C. Reproductive factors and non-Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;92:181–93.
9. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Fleuren GJ, Meijer CJ, Willemze R. Bcl-2 Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol.* 2003;149:1183–91.
10. Au WY, Chan BC, Chung LP, Choy C. Primary B-cell lymphoma and lymphoma-like lesions of the uterine cervix. *Am J Hematol.* 2003;73:176–9.
11. Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, Bhutani M, Maksymiuk AW, Lukie BE. Distinct B-cell clonal bands in *Helicobacter pylori* gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol.* 2000;190:47–54.
12. Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW, Johnson JT, Swerdlow SH. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lympho-epithelial lesions: a clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Hum Pathol.* 1997;28:850–61.

Jade Cury-Martins ^{a,*}, Marcelo A. Giannotti ^b,
Denis Miyashiro ^a, Juliana Pereira ^c
e José Antonio Sanches ^a

^a Departamento de Dermatologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Patologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: jadecury@yahoo.com.br (J. Cury-Martins).

Recebido em 13 de junho de 2022; aceito em 25 de fevereiro de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.09.007>

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/>).

Nova técnica de inclusão em parafina de amostra de unha fixada em formalina, obtida por excisão tangencial – Molde de batata como guia ^{☆☆}



Prezado Editor,

A amostra obtida por excisão tangencial do leito/matriz ungueal é fina e frágil e muitas vezes dobra-se após ser imersa em meio fixador. Isso dificulta a orientação e a inclusão em parafina da amostra. A superfície epidérmica normalmente é facilmente identificável em biopsias de pele em contraste com a derme brilhante. No entanto, as biopsias da matriz ou do leito ungueal geralmente carecem de placa ungueal que, se presente, pode ajudar a identificar o topo da amostra. Sem a unha, as superfícies epidérmica e dérmica são brilhantes.¹ Consequentemente, em caso de inclusão inadequada, o patologista tem dificuldade em identificar as diferentes regiões da unidade ungueal e analisar as alterações morfológicas.²

Foram descritas técnicas de fixação do material a um papel, no qual foi desenhado o aparelho ungueal, que visam identificar a porção epitelial e o local de onde a biopsia foi obtida.²⁻⁴ Entretanto, mesmo que todas essas técnicas produzam clara distinção da porção epitelial e sinalização adequada do local da biopsia, pode ocorrer perda de orientação no momento da inclusão do tecido em parafina. Se a orientação estiver comprometida, por exemplo, a epiderme normal pode simular papiloma, resultando em erro de diagnóstico.

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da metodologia de inclusão das amostras utilizando uma batata (*Solanum tuberosum*) como molde guia, após aprovação do Comitê de Ética (CAAE: 48711821.0.3001.5442).

Dois amostras obtidas para a investigação de melanoniúquia ungueal foram selecionadas e dispostas sobre um pedaço de papel filtro no local correspondente ao diagrama desenhado do aparelho ungueal, com o epitélio da matriz voltado para cima. O papel foi dobrado para envolver o material, depois grampeado, e o envelope foi imerso em formol a 10%.³ No laboratório, as amostras foram retiradas do papel filtro e inseridas em um sulco produzido em uma rodela de batata (fig. 1) previamente preparada cortando-a em pedaços de aproximadamente 2 × 1,5 × 0,5 cm e mantidos imersos em formol a 10% por no mínimo 24 horas, e até 30 dias, para evitar seu amolecimento. O pedaço de batata, com o tecido dentro, foi colocado em um cassete para processamento histológico. A aplicação desse método resultou em inclusão perfeita, com boa exposição longitudinal das amostras ungueais circundadas pelas células tuberosas (figs. 1 e 2).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.01.005>

[☆] Como citar este artigo: Bertanha L, Mello CD, Damas II, Stelini RF, Di Chiacchio N, Cintra ML. A new technique of paraffin-embedding of formalin-fixed nail sample, obtained by tangential excision - Potato as guide mold. *An Bras Dermatol.* 2024;99:139–41.

^{☆☆} Trabalho realizado na Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil e Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, SP, Brasil.