

Adenocarcinoma Mucinoso de Anexo Cutâneo: Relato de Caso

Mucinous Adenocarcinoma of Skin Annex: a Case Report

Adenocarcinoma Mucinoso de Anexo Cutâneo: Relato de Caso

Karolinny Borinelli de Aquino Moura¹; Carolina Dutra²; Carlos Alexandre Rieg³; Marta Vainchenker⁴; Luiz Roberto Medina dos Santos⁵

Resumo

Introdução: O adenocarcinoma mucinoso é uma rara neoplasia formada por células apócrinas da pele hipersecretoras de muco. Pálpebras, couro cabeludo e outras regiões da cabeça e do pescoço são os sítios primários mais acometidos. **Relato do caso:** Os autores descrevem o caso de uma lesão suspeita em couro cabeludo, cuja excisão e análise confirmaram um adenocarcinoma mucinoso de anexo cutâneo. Mesmo após a ressecção, surgiram lesões metastáticas nas regiões retroauricular, cervical, supraclavicular e couro cabeludo. Fez-se, então, quimioterapia e radioterapia. Meses depois, a paciente relatou dor na coluna e no braço com irradiação para a mão e parestesias. Após exames, confirmou-se metástase em linfonodos axilares, em ossos da coluna vertebral, com iminente compressão medular. A radioterapia, então, foi realizada nessas regiões. A paciente apresentou melhora significativa e mantém acompanhamento. **Conclusão:** O adenocarcinoma mucinoso é uma rara neoplasia e as características do relato apresentado tornam-no ainda mais raro. O diagnóstico da doença exige uma correlação clínica, radiológica e patológica. Quando submetidos a tratamento precoce, os pacientes apresentam um bom prognóstico com raras chances de metástases, embora recidivas sejam comuns.

Palavras-chave: Feminino; Neoplasias; Adenocarcinoma Mucinoso; Metástase Neoplásica; Recidiva

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis (SC), Brasil. *E-mail:* karolinny.borinelli@gmail.com.

² Médica Oncologista Clínica do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON). Florianópolis (SC), Brasil. *E-mail:* caro_dutra@hotmail.com.

³ Acadêmico de Medicina da UFSC. Florianópolis (SC), Brasil. *E-mail:* heinzireg@gmail.com.

⁴ Médica Especialista em Anatomia Patológica e Citologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Médica Patologista do CEPON. Florianópolis (SC), Brasil. *E-mail:* vainchenker@hotmail.com.

⁵ Doutor pela Universidade de São Paulo (USP). Professor Livre-Docente pela USP. Médico-Cirurgião de Cabeça e Pescoço do CEPON. Florianópolis (SC), Brasil. *E-mail:* lrmsbob2@terra.com.br.

Endereço para correspondência: CEPON. Rodovia Ademar Gonzaga, SC 404 - Km 0,5 - Itacorubi. Florianópolis (SC), Brasil. CEP: 88034-000.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma mucinoso (ACM) é uma rara neoplasia cuja origem são células apócrinas da pele hipersecretoras de muco¹. Essas células formam uma massa sólida em vários sítios primários, principalmente em pálpebras, couro cabeludo e outros locais da cabeça e do pescoço.

Embora o tumor seja de um prognóstico favorável, há uma alta taxa de recidivas locais mesmo com a garantia da exérese cirúrgica com as margens livres da lesão com a técnica da cirurgia micrográfica de Mohs². Metástases são raras; mas, quando há, é maior a probabilidade de que ocorram regionalmente do que a distância^{3,4}.

O presente artigo relata um raro caso de ACM de anexo cutâneo com apresentação clínica incomum: progressão de doença, recidiva e múltiplas metástases.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 52 anos, apresentou lesão suspeita em couro cabeludo na região occipital esquerda há quatro anos. A paciente realizou excisão dessa lesão e, após, necessitou quatro procedimentos adicionais para ampliação de margem cirúrgica, tendo sido obtida finalmente ressecção R0.

A análise anatomopatológica da lesão demonstrou fragmentos de pele exibindo infiltração da derme por neoplasia epitelial maligna. O tumor é não encapsulado e encontra-se disposto em lóbulos, por vezes separados por traves fibrosas. As células que compõe tal lesão são ora cuboides, ora cilíndricas, com núcleos de médio a grande tamanho, ovalados, discretamento irregulares, vesiculosos, com fendas ocasionais (Figura 1).

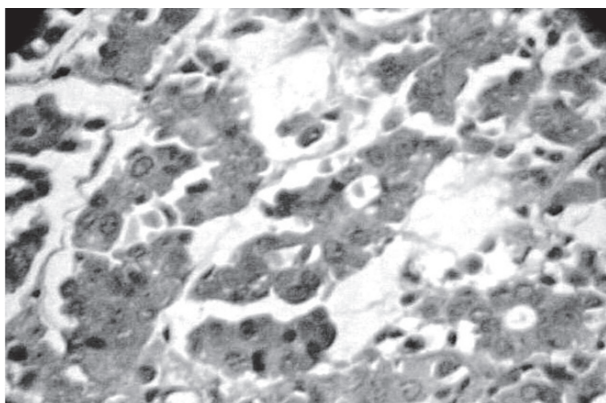


Figura 1. Adenocarcinoma mucinoso em coloração HE. Presença de células ora cuboidais ora cilíndricas, com núcleos de médio a grande tamanho, ovalados, discretamento irregulares, vesiculosos, com fendas ocasionais

Há permeio de grande quantidade de material mucoide, PAS (+); e, ainda, invasão angiolímfática. Existem, também, microcalcificações, focos de hemorragia

antigos, e várias figuras de mitoses. A neoplasia demonstrou positividade citoplasmática focal para os marcadores imunoistoquímicos mamaglobina, BRST-2 e sinaptofisina, além de positividade nuclear para os receptores de progesterona e estrógeno (Figura 2). Tal descrição é compatível com ACM.

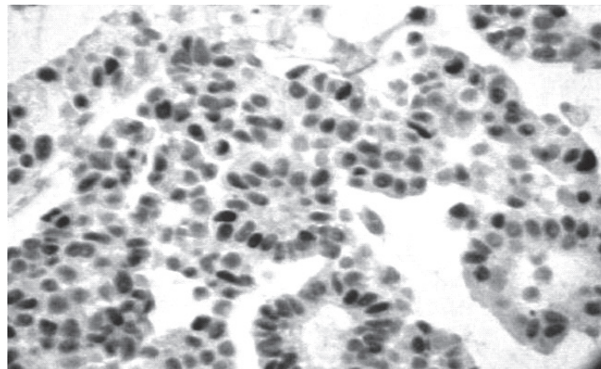


Figura 2. Adenocarcinoma mucinoso positivo para receptor de estrógeno (RE+)

Foi realizado estadiamento sistêmico com tomografia computadorizada (TC) de tórax, pescoço, abdômen, pelve; avaliação ginecológica; endoscopia digestiva alta (EDA), mamografia; exames laboratoriais e exame clínico completo, os quais foram todos normais. Com base nisso, a paciente foi diagnosticada com um ACM primário de anexo cutâneo.

Um ano depois, a paciente evoluiu com linfadenomegalias na região retroauricular esquerda. Fez-se a ressecção dessa lesão e a análise histopatológica demonstrou tratar-se de neoplasia com o mesmo perfil daquela ressecada do couro cabeludo - metástases.

No ano seguinte, foram palpados linfonodos na região cervical anterior, supraclavicular esquerda, retroauricular e no couro cabeludo, de até 1 cm, sendo esses móveis e endurecidos. A paciente foi, então, submetida a esvaziamento cervical posterolateral esquerdo, com laudo anatomopatológico mostrando 38 linfonodos comprometidos em 76 analisados, sempre mantendo o perfil histológico inicial. As margens cirúrgicas estavam comprometidas e sem possibilidade de ampliação das mesmas. Foi procedido novo estadiamento sistêmico que foi negativo para outras metástases. Procedeu-se, assim, à radioterapia do campo envolvido de 63 Gy em 35 frações com quimioterapia concomitante radiosensibilizadora com cisplatina, cujo tratamento foi finalizado em janeiro de 2011.

Sete meses depois, ocorreu progressão linfonodal axilar, tendo sido submetida a esvaziamento axilar ipsilateral, que revelou metástases em três dos 17 linfonodos analisados. Logo após, a paciente referiu dor no membro superior direito, associada à parestesia local, e dor na coluna cervical e torácica alta. A ressonância magnética de coluna

cervicotorácica evidenciou metástases ósseas e epidurais difusas em colunas cervical e torácica, com fratura de corpo de C7, além de iminente compressão medular.

A paciente, então, foi medicada com corticoterapia e encaminhada à radioterapia, a qual foi realizada nas colunas cervical e torácica, além da região axilar esquerda com 30 Gy em 20 frações. Após o término do tratamento de escolha, em janeiro de 2012, a paciente em questão teve melhora significativa do quadro clínico e mantém acompanhamento, sem evidência de compressão medular.

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEP/CEPON) com número de comprovante 015771/2012 e emissão de parecer favorável sob o número 74498.

DISCUSSÃO

O ACM é uma rara neoplasia que é caracterizada pela formação de um tumor de aparência gelatinosa e de crescimento lento⁵. Desde a descrição original da doença por Lennox et al., em 1952⁶, até 2008, apenas aproximadamente 200 casos foram relatados na literatura⁷. A prevalência da doença é maior entre homens (58,8%), entre a quinta e sétima décadas de vida; sendo a incidência média do tumor de 0,07 por milhão de pessoas-ano⁷.

O ACM pode gerar uma sintomatologia muito variada e inespecífica. Na forma mais comum, apresenta-se como uma massa assintomática, de crescimento lento durante meses a anos, indolor, papular ou nodular, subcutânea ou cutânea, variando de 5 mm a 120 mm de diâmetro. A lesão é frequentemente única e isolada e pode ser vermelha, rosa, cinza, azul ou roxa. A superfície pode ser lisa, ulcerada ou crostosa⁸.

Como o diagnóstico visual de uma lesão com essas características e os sintomas por ela provocados podem ser os mais variáveis possíveis, deve-se proceder à biópsia excisional da mesma. Os diagnósticos diferenciais incluem inúmeras patologias, como, nevo, hidrocistoma, sarcoma de Kaposi, cisto epidermoide, melanoma, carcinoma sebáceo, carcinoma de células escamosas, hemangioma, metástases⁹⁻¹².

Histologicamente, o ACM é um tumor composto por células pequenas, que formam aglomerados irregulares - dispostos em cordões, arranjos cribiformes ou estruturas tubulares - flutuando em meio a material mucinoso. As células epiteliais são poligonais, com citoplasma eosinofílico, por vezes vacuolizadas. As células tumorais têm um núcleo geralmente vesicular, com nucléolos inconspícuos. A mucina PAS (+) é formada por ácido mucopolissacarídeo não sulfatado com ácido siálico, sendo consistente com a retida função celular, além de ser uma indicação de que o tumor é bem diferenciado. Figuras de mitose são raras^{1,13}.

Confirmado o diagnóstico patológico de ACM, também é relevante distinguir por meio de uma análise sistêmica se a doença é primária ou metastática em determinado sítio, já que o ACM primário é frequentemente confundido com doença metastática da mama, do trato gastrointestinal ou da pele.

Através de exame imuno-histoquímico, também se pode possibilitar maior acurácia diagnóstica, pois seu padrão é característico. As células tumorais são positivas para o antígeno carcinoembrionário, antígeno de membrana epitelial, citoqueratina de peso molecular baixo, α -lactalbumina, amilase salivar do tipo, β 2-microglobulina, fator de transcrição da tireoide 1, fator de transcrição da tireoide 3. A expressão de receptor de estrogênio pode ser forte, mas a expressão do receptor de progesterona é variável¹⁴.

Com relação ao comportamento do tumor, os carcinomas mucinosos são, geralmente, avasculares, o que ajuda a explicar a sua baixa taxa de metástases - sendo 10% para linfonodos regionais e apenas 3% de forma generalizada. A maioria das metástases envolve linfonodos regionais, pulmões e, raramente, a glândula parótida¹⁵⁻¹⁶. A progressão óssea é rara (7% dos pacientes metastáticos)¹⁶. Múltiplas recorrências da doença não são incomuns (29,4%)¹⁷; contudo a morte pela mesma é excepcional.

Com relação à conduta terapêutica a ser adotada, a quimioterapia e a radioterapia podem ser ineficazes, já que o ACM pode ser resistente a elas; portanto, a excisão cirúrgica é o tratamento de escolha na maioria dos casos.

Alguns autores sugerem a cirurgia micrográfica de Mohs como uma alternativa para a exérese local, permitindo maior controle da excisão do tecido². Ainda, tem sido recomendado que a excisão seja feita com pelo menos 1 cm para as margens, dadas as altas taxas de recorrência da doença¹⁸⁻²⁰. Além da ampla excisão local da lesão, faz-se dissecação de linfonodos locoregionais clinicamente positivos; já a dissecação de linfonodos clinicamente negativos permanece controversa^{17,21}.

Autores dividem suas opiniões quanto ao uso de radioterapia adjuvante; com alguns casos em que ocorreu benefício e outros, não²²⁻²³. Entretanto, no ACM recorrente, a eficácia dessas terapias cai significativamente. Ainda há poucos dados em relação a esquemas e doses de quimioterapia que possam ser utilizados na doença avançada, bem como sobre o resultado dos mesmos, tendo em vista a raridade dessa patologia, especialmente em um cenário de doença metastática.

Após o diagnóstico de ACM, o paciente deve ser seguido de forma periódica, devido à possibilidade de recidiva e de resgate cirúrgico se a mesma ocorrer. Exames mais específicos podem ser realizados de acordo com os sintomas que porventura surgirem.

O presente relato de caso demonstrou a presença de um ACM de couro cabeludo. Foram realizados exames

complementares, para análise sistêmica da paciente, que exibiram padrões de normalidade, descartando assim, a possibilidade de o ACM ser secundário a algum dos possíveis sítios primários de doença.

Nesse caso, ainda, houve várias recidivas e metástases, submetidas a inúmeras ressecções cirúrgicas, com margens comprometidas. As recorrências da doença envolveram tanto linfonodos regionais como sítios a distância, incluindo o esqueleto - o que é bastante raro nessa patologia.

A paciente realizou ressecção das lesões, quimioterapia e radioterapia, após a primeira recidiva. A ressecção de lesões secundárias com radioterapia sequencial foi uma alternativa eficaz apenas no controle locorregional, não inviabilizando o curso agressivo da doença que evoluiu com progressão sistêmica. Em relação à doença óssea, após radioterapia, ela permaneceu estabilizada até o presente momento.

CONCLUSÃO

O ACM é uma rara neoplasia formada por células apócrinas e que pode acometer inúmeros locais da cabeça e do pescoço. O diagnóstico da doença exige uma correlação clínica, radiológica e patológica. Quando submetidos a tratamento precoce, os pacientes apresentam um bom prognóstico com raras chances de metástases, embora recidivas sejam comuns.

As características do relato apresentado tornam-no ainda mais raro, já que esse caso ocorre em um paciente do sexo feminino, em uma localização menos frequente (couro cabeludo) e com uma apresentação incomum - ocorrem várias recidivas e metástases múltiplas tanto regionais quanto a distância e também em locais raros (ossos).

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) e à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

CONTRIBUIÇÕES

Karolinny Borinelli de Aquino Moura, Carolina Dutra e Carlos Alexandre Rieg trabalharam na concepção e planejamento do projeto de pesquisa; obtenção e/ou análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Marta Vainchenker e Luiz Roberto Medina dos Santos trabalharam na obtenção e/ou análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica.

Declaração de Conflito de Interesses: A médica Carolina Dutra é *speaker* dos seguintes laboratórios: Merck, Astra-Zenica e MSD. Os demais autores não possuem nenhum conflito de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Ku BS, Kwon OE, Kim DC, Song KH, Lee CW, et al. A case of primary mucinous carcinoma of the skin. *Korean J Dermatol* 2005;43(9):1228-32.
2. Marra DE, Schanbacher CF, Torres A. Mohs micrographic surgery of primary cutaneous mucinous carcinoma using immunohistochemistry for margin control. *Dermatologic Surg* 2004; 30(5):799-802.
3. Ajithkumar TV, Nileena N, Abraham EK, James FV, Nair MK. Bone marrow relapse in primary mucinous carcinoma of skin. *Am J Clin Oncol* 1999; 22 (3):303-4.
4. Hanby AM, McKee P, Jeffery M, Grayson W, Dublin E, Poulson R, et al. Primary mucinous carcinomas of the skin express TFF1, TFF3, estrogen receptor, and progesterone receptors. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(9):1125-31.
5. Mardi K, Diwana VK. Primary cutaneous mucinous carcinoma: A rare entity. *Indian Dermatol Online J* 2011; 2(2):82-4.
6. Lennox B, Pearse AG, Richards HG. Mucin-secreting tumours of the skin with special reference to the so-called mixed-salivary tumour of the skin and its relation to hidradenoma. *J Pathol Bacteriol* 1952; 64(4):865-80.
7. Breiting L, Christensen L, Dahlstrom K, Breiting V, Winther JF. Primary mucinous carcinoma of the skin: a population-based study. *Int J Dermatol* 2008; 47(3):242-5.
8. Scilletta A, Soma PF, Grasso G, Scilletta R, Pompili G, Tarico MS, et al. Primary cutaneous mucinous carcinoma of the cheek . Case report. *G Chir.* 2011 Jun-Jul; 32(6-7):323-5.
9. Weber PJ, Hevia O, Gretzula JC, Rabinovitz HC. Primary mucinous carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14:170-2.
10. Karimipour DJ, Johnson TM, Kang S, Wang TS, Lowe L. Mucinous carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:323-6.
11. Kavanagh GM, Rigby HS, Archer CB. Giant primary mucinous sweat gland carcinoma of the scalp. *Clin Exp Dermatol.* 1993; 18(4):375-7.
12. Liszauer AD, Brownstein S, Codère F. Mucinous eccrine sweat gland adenocarcinoma of the eyelid. *Can J Ophthalmol.* 1988; 23(1):17-21.
13. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Friedlander MA, Lin O. Fine needle aspiration biopsy of primary mucinous carcinoma of the skin. *Acta Cytol* 2006; 50(3):317-22.
14. Papalas J, Proia A. Primary Mucinous carcinoma of the eyelid. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128 (9):1160- 65.
15. Carson HJ, Gattuso P, Raslan WF, Reddy V. Mucinous carcinoma of the eyelid. An immunohistochemical study. *Am J of Dermatopath.* 1995; 17:494-8.

16. Fukamizu H, Tomita K, Inoue K, Takigawa M. Primary mucinous carcinoma of the skin. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*. 1993; 19:625-8.
17. Martinez SR, Young SE. Primary mucinous carcinoma of the skin: a review. *Int J Oncol* 2005; 2:432-7
18. Kim JB, Choi JH, Kim JH, Park HJ, Lee JS, Joh OJ, et al. A case of primary cutaneous mucinous carcinoma with neuroendocrine differentiation. *Ann Dermatol* 2010; 22 (4):472-7.
19. Lee GA, Cominos D, Sullivan TJ Clinicopathological report: mucinous carcinoma of the eyelid. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999; 27(1):71-3.
20. Krishnakumar S, Rambhatla S, Subramanian N, Mahesh L, Biswas J. Recurrent mucinous carcinoma of the eyelid. *Indian J Ophthalmol* 2004; 52 (2):156-7.
21. Abe S, Matsumoto Y, Fujita T. Primary mucinous carcinoma of the skin. *Plast Reconstr Surg*. 1997; 99:1160-4.
22. Anderson PJ, Dobson CM, Berry RB. Mucinous adenocarcinoma of the face: A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33(6):610-2.
23. Karimipour DJ, Johnson TM, Kang S, Wang TS, Lowe L. Mucinous carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36(part 2):323-6.

Abstract

Introduction: The mucinous adenocarcinoma is a rare neoplasm composed of apocrine skin cells that produce mucus. Eyelids, scalp and other regions of the head and neck are the most primary sites affected. **Case report:** The authors describe a suspicious lesion in the scalp, whose excision and analysis confirmed a mucinous adenocarcinoma of Skin Annex. Even after resection, there were metastatic lesions in these regions: retroauricular, cervical, supraclavicular and scalp. Thus, she went under chemotherapy and radiotherapy. Months later, the patient reported back pain radiating to the arm, hands and paresthesias. After examination, metastases have been confirmed on axillary lymph nodes, bones of the spine, with imminent spinal cord compression. Then, radiation therapy was done in these regions. The patient has improved significantly and, nowadays, she keeps monitoring it. **Conclusion:** The mucinous adenocarcinoma is a rare neoplasm and the characteristics of this reported case makes it even rarer. The diagnosis requires clinical, radiological and pathological correlation. When the patients are submitted to early treatment, they have a good prognosis with few chances of metastases, although recurrences are common.

Key words: Female; Neoplasms; Adenocarcinoma, Mucinous; Neoplasm Metastasis; Recurrence

Resumen

Introducción: El adenocarcinoma mucinoso es una rara neoplasia formada por células apocrinas de la piel hiper secretoras de moco. Párpados, cuero cabelludo y otras regiones de la cabeza y el cuello son los sitios primarios más acometidos. **Relato del caso:** Los autores describen el caso de una lesión sospechosa en el cuero cabelludo, cuya excisión y análisis han confirmado un adenocarcinoma mucinoso. Aún después de la resección, surgieron lesiones metastásicas en las regiones retro auriculares, cervicales, supraclaviculares y cuero cabelludo. Se hizo, entonces, quimioterapia y radioterapia. Meses después, la paciente informó dolor en la columna y en el brazo, con irradiación para la mano y parestesias. Después de las pruebas, se confirmó metástasis en los linfonodos axilares, en los huesos de la columna vertebral, con inminente compresión medular. La radioterapia, entonces fue realizada en estas regiones. La paciente ha presentado una mejoría significativa y mantiene seguimiento. **Conclusión:** El adenocarcinoma mucinoso es una rara neoplasia y las características del relato presentado lo convierten en aún más rara. El diagnóstico de la enfermedad requiere una correlación clínica, radiológica y patológica. Cuando sometidos a tratamiento precoz, los pacientes presentan un buen pronóstico, con raras posibilidades de metástasis, aunque las recidivas sean comunes.

Palabras clave: Femenino; Neoplasias; Adenocarcinoma Mucinoso; Metástasis de la Neoplasia; Recurrencia