

ARTIGO ORIGINAL

Neoplasia maligna de glândula anexial cutânea em couro cabeludo: um caso de dúvida diagnóstica entre carcinoma metastático de mama e tumor primário de glândula sudoríparas.

Malignant adnexal cutaneous tumor of the scalp: a case report of difficult differential diagnosis between metastatic breast cancer and primary sweat gland tumor.

Marcos Alberto Martins^{1,2}, Cinthia Aparecida Moreira^{3,4}, Maria do Carmo Guedes Alcoforado Assunção Queiroz⁵, Walter Henrique Martins^{1,2}, Gerson Vilhena Pereira⁶, Luiz Carlos de Abreu⁷

 Open access

¹Serviço de Cirurgia Plástica do Hospital Samaritano de São Paulo, SP, Brasil.

²Disciplina de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil.

³Mastologista do Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁴Serviço de Mastologia do Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil.

⁵Patologista do Laboratório de Anatomia Patológica - Laboratório LOCUS, São Paulo, SP, Brasil

⁶Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Saúde ABC. Santo André, SP, Brasil.

⁷Professor Titular do Departamento de Educação Integrada em Saúde da UFES, Espírito Santo, Vitória, Brasil.

Autor correspondente
drmam@uol.com.br

Manuscrito recebido: Dezembro 2020
Manuscrito aceito: Fevereiro 2021
Versão online: Março 2021

Resumo

Este artigo descreve o caso de uma mulher de 71 anos que inicialmente foi ao dermatologista para avaliação de tumor de pele no couro cabeludo, e que realizou biópsia incisional desta lesão. O estudo anatomopatológico e imuno-histoquímico revelou um diagnóstico preliminar de metástase de carcinoma de mama. Embora a paciente não tivesse história clínica de câncer de mama, devido a esse resultado, foi encaminhada à mastologista, que investigou seus nódulos mamários para localizar o possível foco primário do carcinoma. Apesar de uma investigação ativa por meio de exames de imagem, biópsias e mamotomia, não foi encontrado nenhum possível foco primário nas mamas. Por fim, a lesão no couro cabeludo também foi totalmente removida por um cirurgião plástico. Novos exames anatomopatológicos e imuno-histoquímicos confirmaram o diagnóstico de metástase de carcinoma de mama. Diante desses resultados, os autores discutem a dificuldade em diagnosticar a diferenciação de uma neoplasia primária ou metastática do couro cabeludo, com os recursos disponíveis atualmente, até a conclusão de que se tratava de um carcinoma primário da glândula sudorípara.

Palavras-chave: carcinoma mamário, carcinoma de glândulas sudoríparas, câncer de pele.

Suggested citation: Martins MA, Moreira CA, Queiroz MCGAA, Martins WH, Pereira GV, Abreu LC. Malignant adnexal cutaneous tumor of the scalp: a case report of difficult differential diagnosis between metastatic breast cancer and primary sweat gland tumor. *J Hum Growth Dev.* 2021; 31(1):177-183. DOI: 10.36311/jhgd.v31.10361

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

Este estudo teve como objetivo relatar e discutir o desafio do diagnóstico diferencial entre um tumor primário de glândulas sudoríparas e metástases cutâneas de carcinoma mamário, usando os recursos de diagnóstico por imagem e anatomopatológicos disponíveis atualmente.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Os pesquisadores examinaram a paciente por meio de testes clínicos, de imagem e de análises laboratoriais. Eles realizaram estudos comparativos de malignidade cutânea e nódulos mamários, principalmente com exames de imuno-histoquímica.

O que essas descobertas significam?

Os achados mostram o desafio de diferenciar um tumor primário de glândula sudorípara de um tumor cutâneo metastático de carcinoma mamário, mesmo com os recursos imuno-histoquímicos atualmente disponíveis. Também evidenciou a importância da história clínica, da correta propedêutica e do estudo detalhado das mamas, para se chegar ao diagnóstico correto, afastando outras possibilidades.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas primárias das glândulas sudoríparas são raras, constituindo menos de 1% de todas as lesões malignas primárias da pele¹. O carcinoma cutâneo apócrino apresenta características semelhantes às metástases do carcinoma cutâneo da mama quando apresenta diferenciação túbulo-lobular ou cordonal. Este é um caso único devido à baixa frequência², à história clínica atípica, mas principalmente ao difícil diagnóstico diferencial histopatológico e avaliação imuno-histoquímica entre essas neoplasias.

RELATO DO CASO

Uma mulher brasileira, 71 anos, procurou o dermatologista para a retirada de um tumor de pele em couro cabeludo, na região temporal direita. Foi realizada a biópsia incisional da lesão e a peça foi encaminhada para exame de anatomia patológica em um primeiro laboratório de patologia, escolhido pela dermatologista, com a hipótese diagnóstica de carcinoma basocelular.

O exame de anatomia patológica recebeu um fragmento de 0,3 cm, microscopicamente descrito como um fragmento de pele que apresenta derme infiltrada por neoplasia constituída de células pequenas, de núcleos hiper cromáticos, agrupadas em pequenos nódulos, cordões ou esboçando estruturas anelares, dissecando toda a derme e com epiderme preservada. Não há descrição de comprometimento de margens. O laudo indica metástase de carcinoma de mama e o patologista recomendou a realização de estudo imuno-histoquímico, que poderia auxiliar na determinação do sítio de origem da neoplasia.

A análise imuno-histoquímica foi realizada pelo mesmo patologista e revelou marcadores positivos para Receptor de Estrógeno (RE), Citoqueratina 7 (CK7) e Anticorpo Monoclonal BRST2 (BRST2) (focalmente positivo). É marcador negativo para receptor de progesterona (RP), anticorpo anti-c-erbB-2 (c-erbB-2), Citoqueratina 20 (CK20), fator de transcrição da tireoide-1 (TTF1) e anticorpo monoclonal CDX-2 (CDX2). De acordo com o relatório, o patologista indica que este perfil imuno-histoquímico favorece o diagnóstico de metástase de origem de carcinoma mamário RE-positivo.

Apesar da ausência de história de câncer de mama, a metástase de origem do carcinoma mamário foi a principal hipótese diagnóstica da paciente. A paciente foi encaminhada a uma mastologista, onde fez consulta e

exames de rastreamento de possível carcinoma mamário.

Inicialmente, foi solicitada pela mastologista mamografia digital, que apresentou achados benignos, inalterados em relação ao seu exame mais recente, realizado dois anos antes. A mamografia atual relatou mamas heterogenias densas, que diminui a sensibilidade do método; ausência de nódulos; calcificações esparsas bilateralmente, de aspecto benigno, inclusive grosseira na mama direita; linfonodos de aspecto habitual; BI-RADS 2.

Os resultados ultrassonográficos (USG) indicaram pele e tecido subcutâneo sem alterações; parênquima mamário com ecotextura preservada; regiões axilares preservadas, três nódulos hipocogênicos, ovais e circunscritos, com focos hipocogênicos de permeio (calcificações), localizados na união dos quadrantes laterais de mama direita, classificados como BI-RADS 3 e com sugestão de controle em 3 meses.

Diante desses resultados, uma nova ressonância magnética (RM) da mama revelou uma quantidade moderada de tecido fibroso-glandular heterogêneo, que apresentava discreto realce no fundo do parênquima. Um nódulo oval com margens irregulares foi descrito como um realce pós-contraste heterogêneo e rapidamente progressivo. Localizava-se no compartimento médio da junção do quadrante lateral da mama direita, medindo 1,4 x 0,9 x 0,8 cm, distante 3,4 cm da papila e 3,2 cm da pele (N1), que pode corresponder ao nódulo com calcificações descritas na mamografia. Três nódulos ovais, de margem irregular e realce rapidamente progressivo pós-contraste, localizados na junção do quadrante lateral da mama direita: N2, situado no terço médio (anterior a N1), medindo 0,8 x 0,7 x 0,6 cm, aproximadamente 3,5 cm da papila e 1,5 cm da pele lateral; N3, localizado no terço anterior, medindo 0,7 x 0,6 x 0,5 cm, a cerca de 3,5 cm da papila, e superficial; N4, encontrado no terço médio, medindo 0,7 x 0,6 x 0,4 cm, a cerca de 1,5 cm da papila e 1,0 cm da pele lateral.

Além disso, a ressonância magnética descreveu pontos de realce esparsos bilaterais inespecíficos, com menos de 0,5 cm, e ausência de imagens císticas, bem como linfonodomegalias axilar, intercostal ou infraclavicular. Assim, esses resultados sugerem que um dos nódulos com realce heterogêneo pode corresponder às calcificações da mamografia e foi categorizado na categoria 4 do BI-RADS.

Uma segunda USG foi realizada para confirmar achados anteriores e mostrou quatro nódulos sólidos na junção do quadrante lateral da mama direita, o maior heterogêneo e o mais profundo medindo 1,3 x 0,9 x 0,7 cm (N1), associados a calcificações intermediárias. Os outros sólidos e nódulos de margens angulares são descritos como: N2, medindo 0,7 x 0,6 x 0,4 cm (terço médio), N3 medindo 0,5 x 0,4 x 0,3 cm (terço anterior), e N4, medindo 0,3 x 0,3 x 0,3 cm, correspondente àqueles da ressonância magnética descrita acima. Biópsias guiadas por USG dos dois maiores nódulos foram recomendadas.

Antes da realização da mastotomia, o oncologista clínico solicitou tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET / TC oncológica), que não evidenciou anormalidade de radiofármaco significativo para o caso.

Foi realizada mastotomia guiada por USG de dois nódulos mamários direitos. O estudo anatomopatológico realizado por outro patologista, escolhido pelo mastologista, indicou fragmentos de papiloma intraductal com áreas de esclerose, focos de adenose esclerosante e calcificação distrófica. Tecido mamário adjacente com alteração de células colunares, hiperplasia ductal usual, microcalcificações intraluminais raras, metaplasia apócrina, fibrose e infiltração adiposa intersticial também foi detectado. Assim, o patologista sugeriu uma biópsia excisional da lesão para um estudo histopatológico abrangente.

Diante dessa situação, não sendo encontrado o possível foco primário do carcinoma de mama, foi solicitada a revisão dos estudos anatomopatológicos e imuno-histoquímicos da amostra biopsiada primariamente no couro cabeludo. Para evitar conflitos de interesse,

a amostra foi analisada por um terceiro laboratório de patologia, diferente dos dois laboratórios envolvidos nos exames anteriores do couro cabeludo e da mama. Os novos resultados imuno-histoquímicos revelaram Proteína RE (ID5) 100% positiva (+++ / +++) (Fig. 1), Proteína RP (PgR636) negativa (Fig. 2), Oncoproteína c-erbB-2 negativa (pontuação 0), Ki-67 (MIB1) positivo em <1% das células neoplásicas e Mamoglobina positivo nas células neoplásicas (Fig. 3). Com este resultado, o diagnóstico de infiltração de carcinoma de mama RE-positivo foi reiterado.

De posse dessas informações, decidiu-se, em discussão em equipe multidisciplinar, que fosse realizada cirurgia para retirada do setor mamário direito, com retirada dos nódulos para descartar ou confirmar a patologia mamária e reabordagem do local da lesão no couro cabeludo, para o remoção em sua totalidade e ampliação de margens.

A mastologista realizou a cirurgia de retirada do setor mamário direito, juntamente com o cirurgião plástico, que ressecou e ampliou as margens da lesão no couro cabeludo e o anatomopatológico final no setor mamário direito apresentou papiloma intraductal esclerosante periférico múltiplo e associado a calcificação distrófica; alterações fibrocísticas com metaplasia apócrina. Ao mesmo tempo, no exame imuno-histoquímico apresentava proteína RE (ID5) 80% positiva (+++ / +++) , Proteína RP (PgR636) positiva (+++ / +++) , Oncoproteína c-erbB-2 negativo (pontuação 0) e Ki-67 (MIB1) positivo em <1% das células proliferadas e p63 positivo em células mioepiteliais, concluindo: papiloma intraductal e esclerosante.

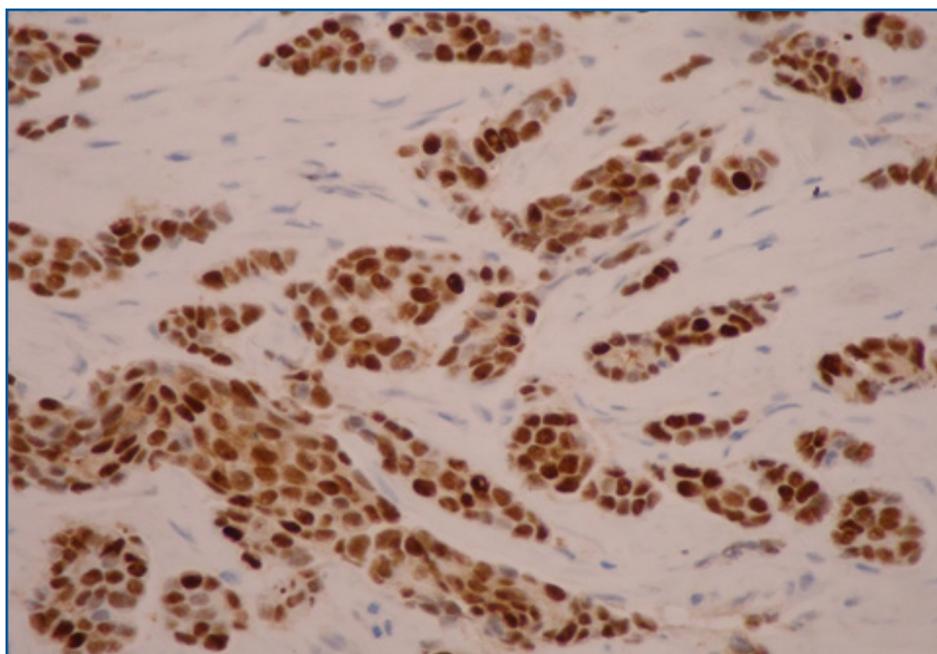


Figura 1: Detalhe imuno-histoquímico do tumor primário do couro cabeludo demonstrando Receptor de Estrógeno positivo (ID5+). Positividade visível nos núcleos das células neoplásicas

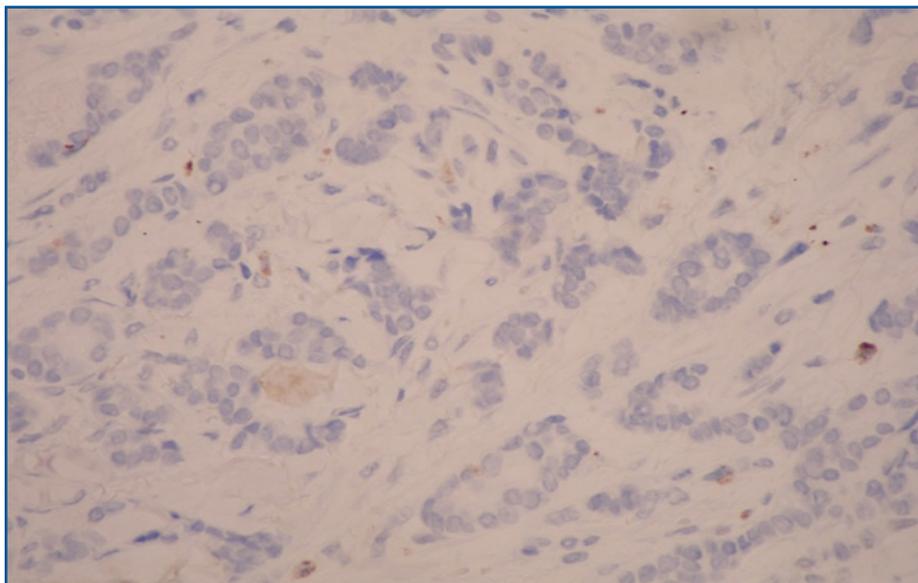


Figura 2: Detalhe imuno-histoquímico do tumor primário do couro cabeludo demonstrando Receptor de Progesterona negativo (PgR636 negativo).

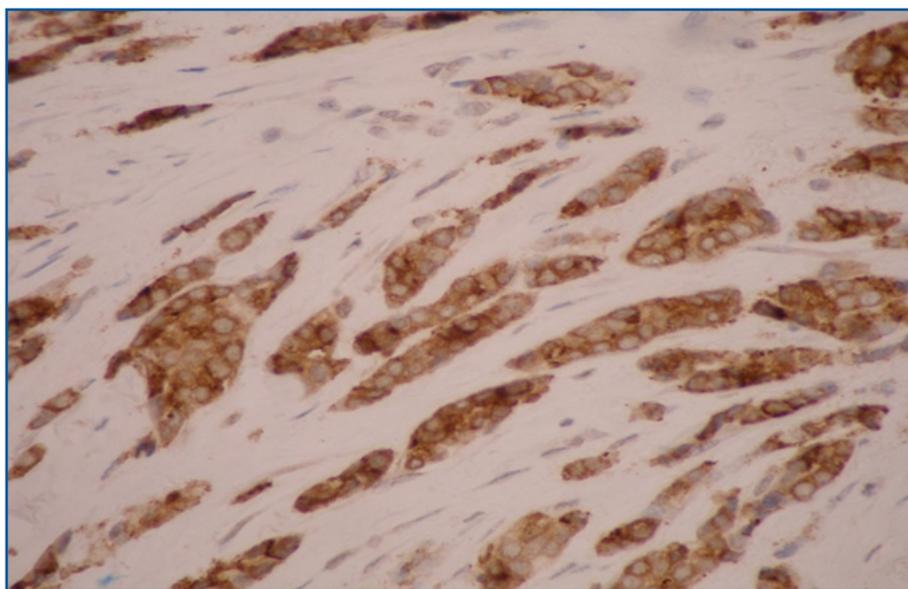


Figura 3: Detalhe imuno-histoquímico do tumor primário do couro cabeludo demonstrando positividade para Mamoglobina.

A análise anatomopatológica da reintervenção cirúrgica da lesão do couro cabeludo confirmou a presença de carcinoma invasivo residual (Fig. 4) com padrão túbulo-lobular (Fig. 5 e 6), processo inflamatório crônico com fibrose cicatricial e reação de corpo estranho de células gigantes, e margens cirúrgicas livres. Não foi necessário repetir o estudo imuno-histoquímico desta amostra.

Até 12 meses de acompanhamento ambulatorial, a paciente permaneceu sem recidiva de tumores mamários ou cutâneos.

■ DISCUSSÃO

A mama pode ser considerada uma glândula apócrina, assim como a glândula sudorípara, mas modificada³. O tumor anexial cutâneo primário é raro e pode compartilhar características com o carcinoma ductal mamário, uma vez que os ductos mamários são glândulas

sudoríparas modificadas⁴. A principal dificuldade é que pode não haver distinção histopatológica entre o carcinoma cutâneo metastático da mama e um carcinoma primário das glândulas sudoríparas.

As metástases cutâneas são detectadas em cerca de 0,6 - 10,4% dos pacientes com malignidade interna. Depois do melanoma, os carcinomas de mama e de pulmão são as principais fontes de metástase cutânea em mulheres e homens respectivamente⁵.

Do ponto de vista anatomopatológico, o presente caso é bastante interessante por apresentar algumas peculiaridades. A primeira delas é o aspecto histológico em si, pois as células neoplásicas formam, além de túbulos (Fig. 5), uma disposição cordonal (Fig. 6), aspecto esse amplamente encontrado em neoplasia de mama (carcinoma lobular aspecto clássico ou túbulo-lobular). Os carcinomas de glândulas sudoríparas podem apresentar

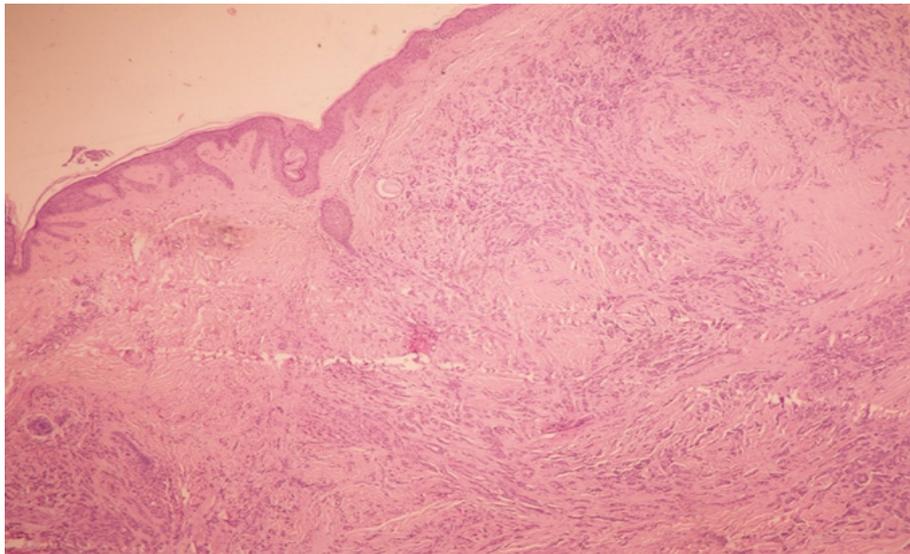


Figura 4: Tumor primário do couro cabeludo apresentando infiltração neoplásica. HE 10x.

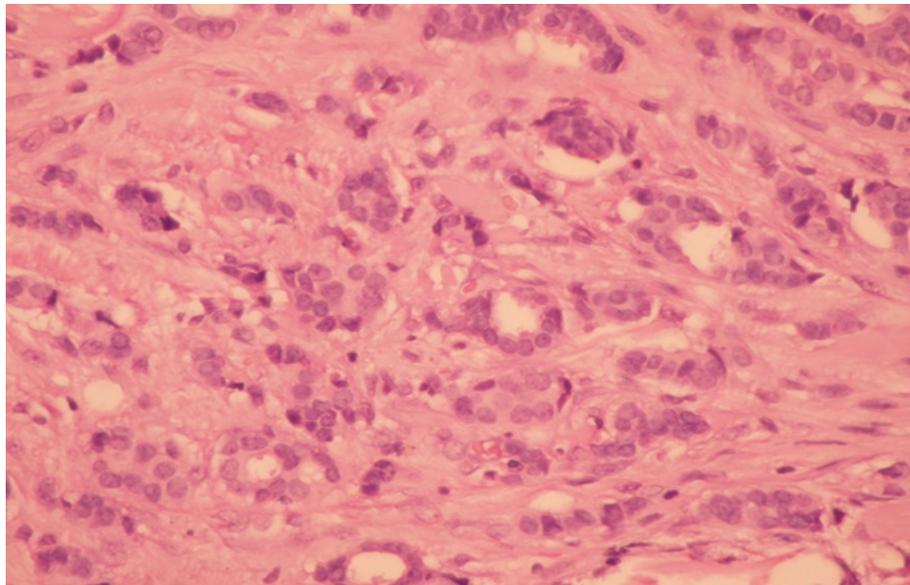


Figura 5: Detalhe histológico do tumor primário do couro cabeludo, demonstrando arranjo tubular. HE 20x.

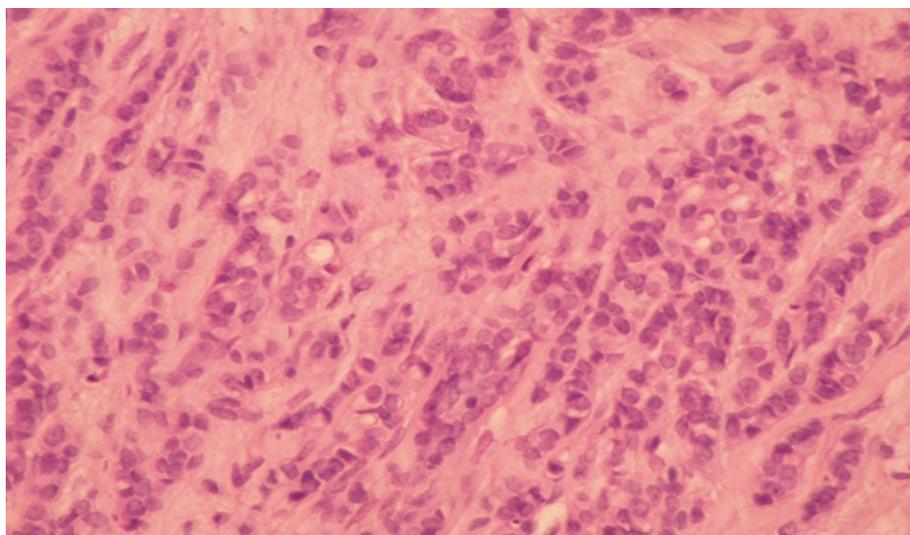


Figura 6: Detalhe histológico do tumor primário do couro cabeludo, demonstrando arranjo cordonal. HE 20x.

esse aspecto histológico. No entanto, é uma apresentação mais rara, levando o patologista a pensar primeiro na doença metastática da mama, a condição clínica mais frequente. O carcinoma de glândula sudorípara é muito raro⁶.

O diagnóstico diferencial entre metástase de carcinoma de mama e tumor anexial cutâneo primário também é uma das tarefas de imuno-histoquímica mais desafiadoras⁷, uma vez que a maioria dos marcadores são os mesmos. Na literatura, Piris et al., compararam os perfis dos dois tumores, e embora não tenha havido diferença significativa na frequência de expressão da Citoqueratina 5 (CK5) e da Citoqueratina 6 (CK6), da proteína p63 (p63), da proteína HER2 (HER2), da proteína GATA3 (GATA3) e Mamoglobina no carcinoma cutâneo apócrino versus carcinoma mamário apócrino, a expressão de CK5 e CK6 forte e difusa e / ou a expressão de Mamoglobina foram observadas apenas no carcinoma apócrino cutâneo⁸.

Embora o primeiro patologista afirme em seu laudo, que o favorecimento para o diagnóstico de metástase de carcinoma de origem mamária se devia pela positividade do receptor de estrógeno (RE), podemos acrescentar que a suspeita de ser primário de mama também foi favorecida pela positividade ao BRST2. O RE é muito inespecífico e o BRST2 é positivo para tumores de mama, glândulas salivares e sebáceas⁹.

Portanto, o carcinoma cutâneo apócrino é provavelmente Adipofilina negativa, RE positivo, RP pode ser negativo ou positivo, HER2 negativo e pode exibir CK5 e CK6 forte e difusa e / ou expressão positiva de Mamoglobina. Enquanto um carcinoma mamário apócrino é provavelmente Adipofilina positivo, RP positivo, RE negativo e frequentemente exibe HER2 positivo (+++ / +++), com a amplificação do gene HER2 correspondente. Um painel de Adipofilina, RE, RP, HER2, CK5 e CK6 e Mamoglobina pode ser útil para distinguir o carcinoma apócrino cutâneo do carcinoma apócrino mamário⁸. A anamnese, os dados clínicos da paciente e os exames de imagem são essenciais para diferenciá-los, principalmente se a paciente tiver história prévia de carcinoma de mama ou confirmação de lesão primária de mama^{10,11}.

Nos dias atuais, a avaliação imuno-histoquímica tem sido de grande valia no estudo das neoplasias tanto para seu diagnóstico, identificação de sítios primários, fatores prognósticos e preditivos de resposta terapêutica. Infelizmente essa reação apresenta limitações e o presente caso demonstra isso uma vez que existe uma sobreposição de positividade entre tumores com origem em anexos cutâneos e na glândula mamária. Embora com intensidades variadas os seguintes marcadores podem ser positivos tanto em mama como em glândulas de anexos cutâneos: RE, Mamoglobina, BRST2 e outros. Por isso, era fundamental descartar a possibilidade de câncer primário de mama

Como a paciente apresentava nódulos mamários, estes foram investigados, sendo sua benignidade confirmada tanto pelo exame anatomopatológico quanto pelo estudo imuno-histoquímico, que resultaram em papiloma esclerosante intraductal.

■ CONCLUSÃO

O diagnóstico final da neoplasia primária das glândulas sudoríparas foi um diagnóstico de exclusão, o que significa que, após afastar todas as possíveis origens do tumor mamário, concluiu-se que a lesão do couro cabeludo era um carcinoma primário das glândulas sudoríparas.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital Samaritano de São Paulo, pelo apoio a esta pesquisa. Agradecemos à Dra. Isabella Batista Martins Portugal, pela revisão técnica da tradução.

Pesquisa foi realizada na Disciplina de Cirurgia Plástica do Centro Universitário Saúde ABC, Santo André, SP, Brasil e no Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP.

■ REFERÊNCIAS

1. Abenoza P, Ackerman AB. In: Neoplasms with eccrine differentiation – Ackerman's histologic diagnosis of neoplastic skin diseases: a method by pattern analysis. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1989.
2. Vasilakaki T, Skafida E, Moustou E, et al. Primary Cutaneous Apocrine Carcinoma of Sweat Glands: A Rare Case Report. *Case Reports in Oncology*. 2011;4(3):597-601. DOI: 10.1159/000335244
3. Zelger BG, Stelzmueller I, Dunst KM, Zelger B. Solid apocrine carcinoma of the skin: report of a rare adnexal neoplasm mimicking lobular breast carcinoma. *J Cutan Pathol* 2008;35(3):332e6. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2007.00804.x
4. Schweitzer J, Vermeesch J, Zaleski T, et. al. Primary cutaneous apocrine carcinoma: 2 cases and review of the pertinent histologic findings. *JAAD Case Rep*. 2016 Oct 14;2(5):411-414. DOI: 10.1016/j.jocr.2016.08.003
5. Paolino G, Panetta C, Didona D, et. al. Folliculotropic Cutaneous Metastases and Lymphangitis Carcinomatosa: When Cutaneous Metastases of Breast Carcinoma Are Mistaken for Cutaneous Infections. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016 Jun;24(2):154-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477179/>

6. Koerner FC. Cutaneous Neoplasms. In: Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, Rosen PP (eds) *Rosen's Breast Pathology*. 4th. ed. Philadelphia, LWW, 2014.p. 1217 -1237.
7. Fernandez-Flores A. Primary cutaneous apocrine carcinoma versus metastasis, a plea to the dermatopathology community. *Am J Dermatopathol* 2010 Dec;32(8):853e4. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181bbc473
8. Piris A, Peng Y, Boussahmain C, Essary LR, et al. Cutaneous and mammary apocrine carcinomas have different immunoprofile. *Human Pathology - Volume 45, Issue 2, February 2014*, p. 320-326. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.09.007>
9. Ferringer T. Skin. In: Lin F, Prichard J, editors. *Handbook of practical immunohistochemistry: Frequently Asked Questions*. New York, NY: Springer, 2015. P. 521-41. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1578-1>
10. Kim HK, Chung KI, et.al, Lee TJ. Primary apocrine carcinoma of scalp: report of primary scalp cutaneous apocrine carcinoma indistinguishable from cutaneous metastasis of breast carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Mar;65(3):e67-70. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.11.001
11. Pucevich B, Catinchi-Jaime S, Ho J, Jukic DM. Invasive primary ductal apocrine adenocarcinoma of axilla: a case report with immunohistochemical profiling and a review of literature. *Dermatol Online J*. 2008 Jun 15;14(6):5. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/3zc2p6qn>

Abstract

This paper describes a case of a 71-year-old female who initially went to a dermatologist to assess a scalp skin tumor, which performed an incisional biopsy. Anatomopathological and immunohistochemical study revealed a preliminary diagnosis of breast carcinoma metastasis. Although the patient had no medical history of breast cancer, due to this result, she was referred to a mastologist, who investigated her breast nodules for the possible primary focus of the carcinoma. Despite an active investigation through imaging tests, biopsies, and mammotomy, without finding any possible primary focus on the breasts. Finally, the lesion on the scalp was entirely removed by a plastic surgeon. New anatomopathological and immunohistochemical exams confirmed the diagnosis of breast carcinoma metastasis. Given these results, the authors discuss the difficulty in diagnosing differentiation from a primary or metastatic neoplasm of the scalp, with the resources currently available, until the conclusion that it was a primary carcinoma of the sweat gland.

Keywords: breast carcinoma, sweat gland carcinoma, skin cancer.

©The authors (2021), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.