

Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia: um caso raro em cavidade oral

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: a rare case in the oral cavity

Jefferson da Rocha Tenório¹, Amanda Katarinny Goes Gonzaga¹, Patrícia Guerra Peixe Gonçalves¹,
Denise Hélen Imaculada Pereira de Oliveira¹, Lélia Maria Guedes Queiroz¹

Resumo

A hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia (HALE) é considerada uma lesão vascular benigna rara que acomete, principalmente, o tecido cutâneo e subcutâneo da região de cabeça e pescoço, mas incomum na cavidade oral. Sua etiopatogenia permanece indefinida, sendo descrita como proliferação vascular reacional, malformação vascular ou neoplasia. Tem como principal diagnóstico diferencial a doença de Kimura. Este trabalho relata um caso de um paciente do sexo masculino, de 50 anos, que exibiu aumento de volume nodular na mucosa do lábio superior, com 3 cm de dimensão e 7 anos de evolução. Após a biópsia excisional, o exame histopatológico mostrou lesão bem encapsulada multilobulada com proliferação de capilares sanguíneos com células endoteliais de aspecto epitelióide, infiltrado inflamatório difuso com linfócitos, plasmócitos, inúmeros eosinófilos e presença de folículos linfóides. A análise imuno-histoquímica revelou positividade para CD34 e Ki-67, o que, juntamente com o exame morfológico, direcionou o diagnóstico para HALE.

Palavras-chave: lesões do sistema vascular; hemangioma; diagnóstico diferencial.

Abstract

Angiolymphoid Hyperplasia with eosinophilia (ALHE) is considered a rare, benign vascular lesion that mainly affects the skin and subcutaneous tissues of the head and neck, but is uncommon in the oral cavity. Its etiology remains unclear and it has been described as a reactive vascular proliferation, vascular malformation or neoplasm. Kimura's disease is the primary entity to consider in differential diagnosis. Here we report on a rare case of ALHE involving the upper lip of a 50-year-old male patient that had a nodular swelling with approximately 3 cm, 7 years after initial onset. An excisional biopsy was performed and histopathologic examination revealed a well-encapsulated, multi-lobed lesion with proliferation of blood capillaries, displaying endothelial cells of epithelioid appearance, diffuse inflammatory infiltrate with lymphocytes, plasma cells, numerous eosinophils, and presence of lymphoid follicles. Immunohistochemical tests were positive for the markers CD34 and Ki-67 that, in combination with the results of morphological examination, were suggestive of a diagnosis of ALHE.

Keywords: vascular system lesions; hemangioma; differential diagnosis.

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Departamento de Patologia Oral, Natal, RN, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Junho 14, 2016. Aceito em: Agosto 08, 2016.

O estudo foi realizado no Departamento de Odontologia e na Disciplina de Patologia Oral e Estomatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os tumores vasculares compreendem um grupo de lesões cuja característica é seu amplo espectro histopatológico, incluindo lesões como hemangioma, hemangioendotelioma, angiossarcoma e suas variantes epitelioides. Por causa das diferenças em seus comportamentos clínicos e, conseqüentemente, suas formas de tratamento e prognóstico, é de extrema importância seu acurado e efetivo diagnóstico. Os tumores vasculares epitelioides, por sua vez, são lesões de difícil diagnóstico por causa de sua raridade, suas características morfológicas incomuns e seu comportamento biológico não preditivo¹.

A hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia (HALE) é uma lesão vascular benigna incomum cuja etiologia e patogênese permanecem desconhecidas. A HALE é uma lesão caracterizada histopatologicamente por vasos bem formados, mas frequentemente imaturos, que são delimitados por um endotélio de células de formato epitelióide associado a um proeminente infiltrado inflamatório crônico².

O termo HALE foi proposto por Wells e Whimster em 1969. Mais tarde, em 1983, Enzinger e Weiss adotaram o termo hemangioma epitelióide (HE) para essa lesão. Atualmente, a comunidade científica considera tais denominações sinônimos para uma mesma entidade³.

A HALE pode acometer qualquer região da cabeça e do pescoço, incluindo ossos maxilares, glândulas salivares, tecidos musculares e pele. A mucosa oral é um sítio pouco frequente e com escassos relatos na

literatura, mas, quando ocorre, os locais mais afetados são os lábios, a mucosa jugal e a língua⁴.

O objetivo deste manuscrito é relatar um caso raro de HALE em mucosa labial e, adicionalmente, discutir os principais critérios de diagnóstico histopatológicos e imuno-histoquímicos.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 50 anos, cor parda, procurou o Serviço de Diagnóstico Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil, com queixa de lesão assintomática em mucosa labial superior com cerca de 7 anos de evolução. A história médica não era contributória. O exame extraoral revelou discreto aumento de volume na região subnasal (Figura 1A). Os linfonodos cervicais não estavam palpáveis. O paciente não relatou história de trauma local ou picada de insetos. O exame intraoral revelou nódulo localizado no plano submucoso na mucosa labial superior, firme à palpação, com aspecto tumoral e cor semelhantes à mucosa, medindo aproximadamente 2,5 cm (Figura 1B). A hipótese diagnóstica foi a de neoplasia benigna de glândula salivar. Foi realizada biópsia excisional sob anestesia local, sendo obtidos cinco pequenos fragmentos de tecido mole, que foram fixados em formol a 10% e enviados para análise histopatológica.

O exame histopatológico revelou uma lesão vascular benigna, caracterizada pela proliferação de capilares sanguíneos com espessa parede vascular, além de expressiva quantidade de eosinófilos. Tratava-se de uma lesão bem delimitada e encapsulada com



Figura 1. Exame clínico: (A) Discreto aumento de volume na região labial superior; (B) Notável lesão nodular na região de submucosa labial com superfície de coloração semelhante à da mucosa oral.

múltiplos lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo fibroso (Figuras 2A e 2B). Os capilares eram delineados por células endoteliais de aparência epitelioide, com citoplasma amplo e eosinofílico, além de núcleo vesicular e nucléolos evidentes (Figura 2C). Áreas de hialinização perivascular também foram observadas. A lesão possuía evidente componente inflamatório, composto principalmente por eosinófilos, linfócitos e plasmócitos (Figura 2C). Alguns centros germinativos também compunham

a lesão (Figura 2D). Atipias celulares e mitoses não foram encontradas.

O espécime foi então submetido a cortes de 3 μ m para estudo imuno-histoquímico com os anticorpos anti-CD-34 e Ki-67. A lesão revelou moderada (15-50% de células marcadas sob aumento de 200x) positividade para o marcador CD-34 nas estruturas vasculares (Figura 3A), além de moderada marcação para o Ki-67, o que reafirmou o potencial proliferativo dessa lesão (Figura 3B).

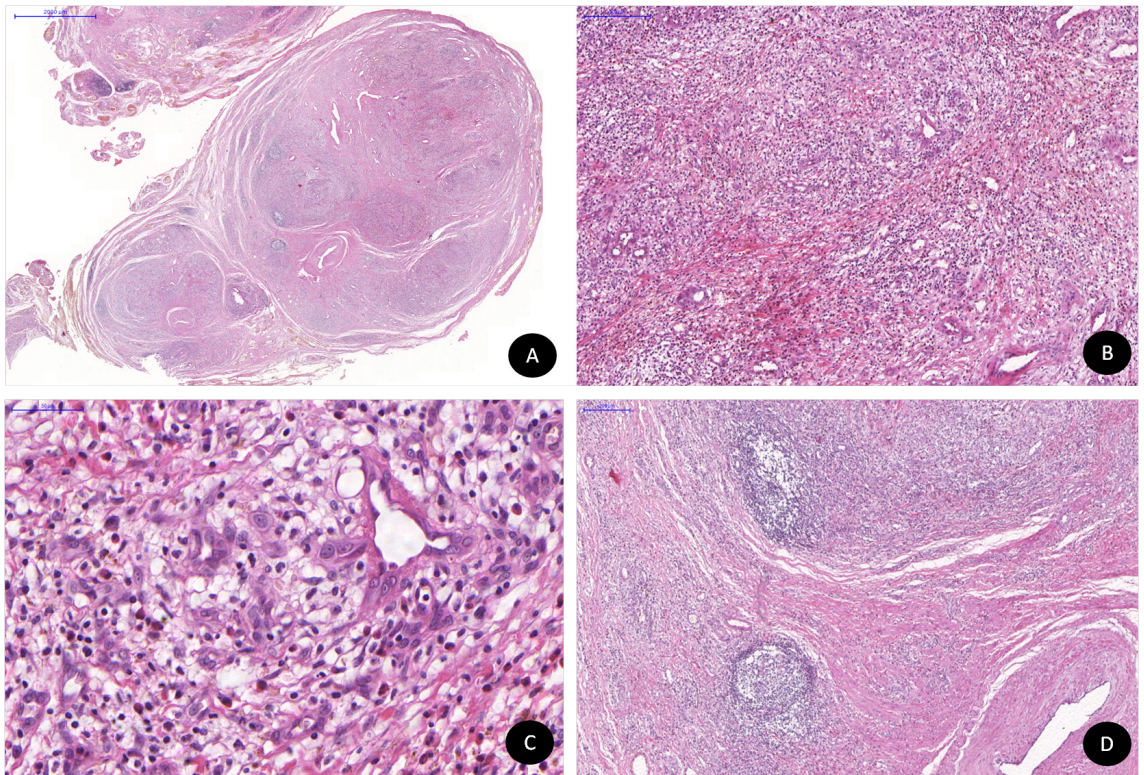


Figura 2. Exame histopatológico: (A) Lesão de aspecto multinodular; (B) Proliferação vascular em arranjo lobular separada por finos septos de tecido conjuntivo fibroso e permeada por infiltrado inflamatório misto; (C) Pequenos vasos com endotélio de células epitelioides e inúmeros eosinófilos adjacentes às formações vasculares; (D) Centros germinativos.

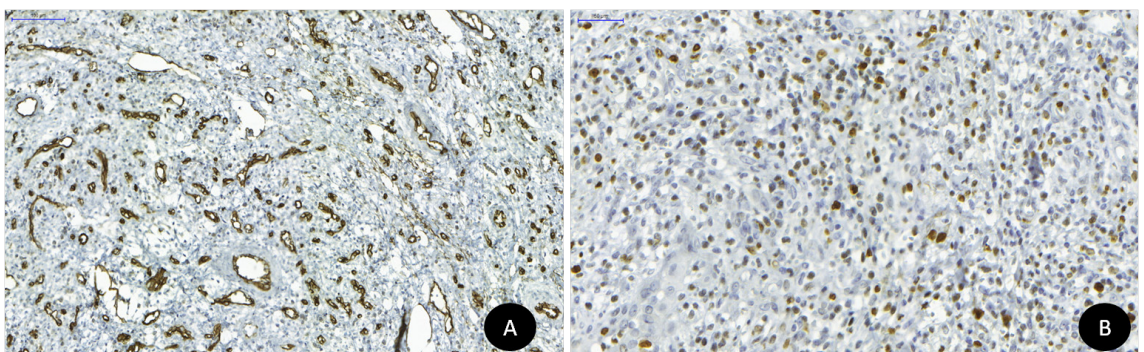


Figura 3. Análise imuno-histoquímica: (A) Padrão de marcação para a proteína CD34; (B) Padrão de marcação para a proteína Ki-67.

Com base nos dados clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos, o diagnóstico final foi de HALE. O paciente continua sob acompanhamento clínico e, até o presente momento, não apresentou recidiva.

■ DISCUSSÃO

A HALE em mucosa oral é uma doença rara frequentemente confundida com outras lesões vasculares de aparência epitelióide e com outras lesões de tecidos moles de natureza não vascular. Na literatura, vários outros termos têm sido utilizados pelos mais diversos pesquisadores para descrever essa lesão, entre eles: hemangioma epitelióide, hiperplasia linfóide angioblástica nodular com eosinofilia, linfocitose, hemangioma histiocitóide, granuloma pseudopigênico e granuloma pigênico atípico⁵.

A etiologia da HALE ainda não foi esclarecida, mas foi proposto que sua patogênese inclui processo neoplásico, reação de hipersensibilidade, reação vascular inflamatória ou reação tecidual a trauma prévio, como visto em casos de fistulas arteriovenosas traumáticas adquiridas. Também é relatado que elevados níveis séricos de estrogênio (como ocorre na gravidez ou no uso de contraceptivos orais) podem promover o crescimento dessa lesão. No entanto, atualmente, a hipótese mais aceita é a de que se trata de uma hiperplasia vascular reacional ocasionada por diferentes estímulos⁶.

Muitos casos de HALE são relatados por surgirem de um trauma prévio, o que não aconteceu no presente relato.

Clinicamente, apresenta-se como pápulas ou nódulos menores que 3 cm, de coloração rosa a acastanhada e superfície lisa, que acometem, principalmente, a superfície da pele e o tecido subcutâneo da cabeça e do pescoço. As regiões de cabeça e pescoço mais acometidas são orelha e couro cabeludo³. Casos em cavidade oral são raros⁴. Prurido, dor, ulceração e sangramento podem estar associados^{3,4}, embora não tenham sido vistos no presente caso.

É mais comum entre a segunda e a quarta décadas de vida, com predomínio entre o sexo feminino. Pode se apresentar de forma solitária, como no presente caso, ou de forma múltipla e disseminada⁷.

A HALE é também chamada de hemangioma epitelióide devido à presença de células endoteliais arredondadas com citoplasma abundante. Essas células circundam os numerosos espaços vasculares presentes na lesão. Histopatologicamente, observa-se também um significativo componente inflamatório composto por linfócitos, plasmócitos e numerosos eosinófilos⁸. A ausência de eosinófilos na lesão dificulta o diagnóstico, o que não ocorreu no presente caso.

Os principais diagnósticos diferenciais, do ponto de vista clínico, são: tumores de glândulas salivares, hemangioma, sarcoma de Kaposi, linfoma, picada de insetos e granuloma piogênico. Quando observada histopatologicamente, a HALE se assemelha a lesões vasculares de aparência epitelióide, como as variantes epitelióides do hemangioendotelioma e do angiossarcoma. Contudo, o hemangioendotelioma epitelióide é uma lesão *borderline* caracterizada por moderado pleomorfismo celular e canais vasculares fracamente definidos. Além disso, as células epitelióides dessa lesão apresentam vacuolização intracitoplasmática característica. Por sua vez, a variante epitelióide do angiossarcoma é uma lesão de comportamento clínico agressivo, infiltrativo e destrutivo, com elevado pleomorfismo celular, além da presença de mitoses e áreas de necrose⁹.

O principal diagnóstico diferencial da HALE é a doença de Kimura – ambas são consideradas dermatoses eosinofílicas e apresentam semelhanças morfológicas. No entanto, a doença de Kimura é marcada por eosinofilia sérica e hiperimunoglobulinemia, além de envolvimento linfonodal^{9,10}. No paciente do presente relato, não foram encontradas características relacionadas à doença de Kimura.

A análise imuno-histoquímica revela positividade para CD31, CD34 e fator VIII¹¹. No presente caso, houve imunopositividade para CD-34, o que corrobora os achados da literatura.

Essa lesão pode ser tratada através de injeção intralesional de isotretinoína, glicocorticóides, interferon alfa e terapia de irradiação. No entanto, a excisão cirúrgica é considerada a terapia mais eficaz¹², realizada no caso do presente relato. Alguns autores relatam taxas de recidiva de até 2/3 dos casos, porém, neste caso, o paciente está sob acompanhamento há seis meses sem recidiva da lesão. O prognóstico, após a ressecção cirúrgica, é favorável. O curso da lesão é crônico e benigno, e não há relatos de transformação maligna¹³.

■ REFERÊNCIAS

- Errani C, Zhang L, Panicek DM, Healey JH, Antonescu CR. Epithelioid hemangioma of bone and soft tissue: a reappraisal of a controversial entity. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(5):1498-506. PMID:21948309. <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-011-2070-0>.
- Nangia R, Puri A, Gupta R, Bansal S, Negi A, Chauhan I. Epithelioid hemangioma of lingual alveolar mucosa: an immunohistochemical case report. *Case Rep Med.* 2014;2014:436240. PMID:24715910.
- Aggarwal A, Keluskar V. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) in the oral mucosa. *Indian J Dent Res.* 2012;23(2):271-4. PMID:22945722. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9290.100439>.
- Al-Muharraqi MA, Faqi MK, Uddin F, Ladak K, Darwish A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (epithelioid

- hemangioma) of the face: an unusual presentation. *Int J Surg Case Rep.* 2011;2(8):258-60. PMID:22096746. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2011.03.007>.
5. Di Vitantonio H, De Paulis D, Ricci A, et al. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and entrapment of the ulnar nerve. *Surg Neurol Int.* 2016;7(6, Supl 5):S160-3. PMID:27069750. <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.177896>.
 6. Parimalam K, Thomas J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with pregnancy: a rare report. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):125. PMID:26955154. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.174182>.
 7. Machado I, Chong A, Serrano A, et al. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) of the heart with peripheral eosinophilia and nephrotic syndrome. *Int J Surg Pathol.* 2016;24(1):59-65. PMID:26338719. <http://dx.doi.org/10.1177/1066896915604254>.
 8. El Sayed F, Dhaybi R, Ammoury A, Chababi M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: efficacy of isotretinoin? *Head Face Med.* 2006;2(1):32. PMID:17020619. <http://dx.doi.org/10.1186/1746-160X-2-32>.
 9. Devi B, Jena S, Behera B, Kar D, Patro S. Epithelioid hemangioma: a report of two cases. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):510-2. PMID:25284864. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.139918>.
 10. Chen H, Thompson LD, Aguilera NS, Abbondanzo SL. Kimura disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(4):505-13. PMID:15087670. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200404000-00010>.
 11. Eroglu CN, Cigerim L, Ozkan BT, Gunhan O. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the angle region of the mandible. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(1):108. PMID:26097322. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.157216>.
 12. Lembo S, Balato A, Cirillo T, Balato N. A long-term follow-up of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated by corticosteroids: when a traditional therapy is still up-to-date. *Case Rep Dermatol.* 2011;3(1):64-7. PMID:21487464. <http://dx.doi.org/10.1159/000323182>.
 13. Alaidarous A, Bouissou X, Mazereeuw-Hautier J, Bulai-Livideanu C, Lamant L, Paul C. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia

treated with low-dose methotrexate. *JAAD Case Rep.* 2015;1(6):342-4. PMID:27051774. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jidcr.2015.08.006>.

Correspondência

Jefferson da Rocha Tenório
 Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN,
 Departamento de Odontologia
 Av. Senador Salgado Filho, 1787 - Lagoa Nova
 CEP 59056-000 - Natal (RN), Brasil
 Tel.: (87) 99604-0256
 E-mail: jeffersonrtenorio@gmail.com

Informações sobre os autores

JRT - Cirurgião-dentista pela Universidade de Pernambuco (UPE), com mestrado em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
 AKGG - Cirurgiã-dentista pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e doutoranda em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
 PGPG - Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e doutoranda em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
 DHIPO - Cirurgião-dentista, com mestrado e doutorado em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).
 LMGQ - Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), com doutorado em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo (USP); Professora das disciplinas de Patologia Geral e Patologia Oral da UFRN.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: AKGG, LMGQ
 Análise e interpretação dos dados: JRT, AKGG, PGPG
 Coleta de dados: JRT, AKGG, PGPG
 Redação do artigo: JRT, AKGG
 Revisão crítica do texto: JRT, AKGG
 Aprovação final do artigo*: JRT, AKGG, PGPG, DHIPO, LMGQ
 Análise estatística: N/A.
 Responsabilidade geral pelo estudo: JRT

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras.*