

Hiperplasia angiolinfoide como causa de eosinofilia

Angiolymploid hyperplasia as the cause of eosinophilia

Carolina B. Bub¹

Tatiana C. Pereira¹

Paulo R. G. Oliveira²

Nydia S. Bacal¹

João Carlos C. Guerra¹

A hiperplasia angiolinfoide (Hale e doença de Kimura são duas entidades que podem se manifestar como nódulos, placas ou pápulas, de localização predominante em face, região retroauricular e cervical. São causas raras de eosinofilia e ainda há muita discussão em torno de suas etiopatogenias. Para alguns autores trata-se de duas patologias distintas enquanto para outros são manifestações diferentes da mesma doença. O presente artigo relata o caso de um paciente asiático que apresentava história de prurido generalizado há um ano, acompanhado de pápulas em membros e nódulo de aproximadamente 5 cm de diâmetro em região retroauricular direita com aumento progressivo. O hemograma apresentava leucocitose às custas de eosinofilia. Os achados sugerem uma superposição entre as duas patologias, pois clinicamente são sugestivos de doença de Kimura, mas a histopatologia e imuno-histoquímica confirmaram a origem endotelial da lesão, sendo compatível com Hale. Os autores destacam a raridade do caso como causa de eosinofilia, assim como alertam para a dificuldade do diagnóstico e da diferenciação entre as duas patologias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Palavras-chave: Eosinofilia; hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia; doença de Kimura.

Introdução

A hiperplasia angiolinfoide (Hale) foi inicialmente descrita em 1969, por Wells e Whimster,¹ e, na ocasião, foi denominada como hiperplasia angiolinfoide subcutânea com eosinofilia. A doença caracteriza-se por lesões papulosas ou nodulares, solitárias ou múltiplas, e de cor violácea, o que sugere a origem vascular da doença. As lesões estão frequentemente localizadas na fronte, face, região retroauricular e cervical. Parece haver maior incidência em indivíduos do sexo feminino, sendo mais comum em pacientes com idades entre 30 e 50 anos e sem predominância de raça. Sua etiopatogenia ainda permanece indefinida, contudo alguns trabalhos sugerem uma provável proliferação vascular anormal com resposta inflamatória secundária.²

A eosinofilia está presente em somente 20% dos casos

Hale. O seu mecanismo fisiopatológico nesta patologia ainda é motivo de discussão, mas poderia ser explicado através da produção de interleucinas (principalmente interleucina -5 e 3) pelos linfócitos presentes nas lesões, com consequente ativação e diferenciação dos eosinófilos.³

A hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia geralmente é confundida com a doença de Kimura e alguns artigos definem as diferentes características clínicas e histopatológicas destas duas entidades.^{4,5} Assim, além da doença de Kimura, o diagnóstico diferencial de Hale deve incluir também angiossarcoma, hemangiomas e reação a picada de insetos.^{2,4}

Relato de caso

T.T, sexo masculino, 58 anos, apresentava história de surgimento de nódulo retroauricular com coloração vinhosa

¹Médica(o) Hematologista do Centro de Hematologia de São Paulo – São Paulo, SP.

²Médico Patologista do Pathos Diagnósticos Médicos – São Paulo, SP.

Centro de Hematologia de São Paulo – São Paulo, SP.

Correspondência: Carolina Bonet Bub
Av. Brigadeiro Luís Antonio, 2533 – Jardim Paulista
01401-000 – São Paulo, SP – Brasil
Tel.: (+55 11) 3372-6611 Fax.: (+55 11) 3372-6614
E-mail: carolina@chsp.org.br

e com aumento progressivo há um ano. Acompanhando o quadro surgiram pápulas acastanhadas e pruriginosas em membros. Negava emagrecimento ou quadro febril. Ao exame apresentava pele xerótica, com pápulas e crostas em membros e nódulo de aproximadamente 5 cm de diâmetro em região retroauricular direita (Figura). Não havia linfonodomegalia, assim como o fígado e baço não eram palpáveis.



Figura: (A) Pápulas difusas de coloração acastanhada e pruriginosas localizadas nos membros. (B) Foto em detalhe das lesões em membros

Os exames laboratoriais: Hb: 15,5g/dL, plaquetas: 275.000/mm³, GB: 10.500/mm³ (47% Eosinófilos), DHL: 796U/l. Sorologias para HIV, Hepatites B e C negativas, dosagem de imunoglobulinas, ferritina e eletroforese de proteínas séricas normais. O ultrassom de abdome revelou esteatose hepática leve e baço normal. A biópsia de medula óssea mostrou-se normocelular, com hiperplasia eosinofílica, e a imunofenotipagem assim como o cariótipo eram normais. A exérese da lesão nodular em região retroauricular revelou que os cortes histológicos eram compatíveis com lesão nodular envolvendo derme e tecido celular subcutâneo. A lesão era caracterizada por proliferação de vasos sanguíneos formados por células endoteliais com citoplasma abundante, de aspecto epitelióide, circundadas por infiltrado inflamatório constituído por linfócitos e abundantes eosinófilos. O estroma apresentava vários graus de fibrose e hialinização e albergava folículos linfoides reativos. O estudo imunohistoquímico realça as populações celulares presentes. O conjunto dos achados foi indicativo de hiperplasia angio-linfoide com eosinofilia.

Após a excisão da lesão houve melhora importante do prurido cutâneo, que era generalizado, redução das pápulas em membros e também resolução da eosinofilia em sangue periférico (GB: 6.000/mm³, sendo 0,3% de eosinófilos). Após seis meses de acompanhamento não houve recidiva das lesões.

Discussão

Muitas classificações já foram propostas para nomear as causas de eosinofilia. Atualmente é possível compreender melhor a fisiopatologia da eosinofilia em determinadas entidades devido a novas descobertas nos aspectos moleculares das doenças.^{3,6} Simon & Simon³ propõem uma classificação muito interessante para os quadros de eosinofilia; através dela os distúrbios eosinofílicos são classificados em causa intrínseca e extrínseca. Os distúrbios eosinofílicos de causa intrínseca abrangem as doenças hematológicas, ocorrendo a partir de alterações das células-tronco hematopoéticas pluripotentes e multipotentes, onde estão incluídas as doenças mieloproliferativas crônicas, síndromes mielodisplásicas e leucemias agudas com diferenciação eosinofílica. Já os de causa extrínseca abrangem as doenças autoimunes, alérgicas, infecciosas e neoplasias não hematológicas. Neste grupo, células que não pertencem à linhagem eosinofílica, como, por exemplo, células tumorais e linfócitos, liberam citocinas (principalmente interleucina-5 e 3) que ativam e induzem a diferenciação dos eosinófilos. Os achados anatomo-clínicos da doença de Kimura são sugestivos de um processo alérgico/autoimune; já aqueles encontrados na Hale, motivo de ainda muita discussão, estariam associados a um processo neoplásico do endotélio vascular.² Assim, a eosinofilia encontrada nestas patologias pode ser explicada pelos mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios eosinofílicos extrínsecos.

A etiologia da Hale ainda não é bem estabelecida. Acredita-se que seja malformação resultante de um *shunt* arteriovenoso subjacente. Alguns autores sugerem que achados clinicopatológicos são compatíveis com processo neoplásico vascular com uma resposta inflamatória secundária; já outros sugerem um processo reativo e cicatricial após traumas ou infecções de repetição.^{2,7,8}

Trata-se de um processo primariamente vascular e histologicamente caracteriza-se por proliferação vascular e infiltrado inflamatório. O componente vascular é constituído por células endoteliais atípicas, de forma epitelióide, que, por vezes, apresentam vacúolos citoplasmáticos. Estas células formam capilares ou cordões sólidos e podem ser envoltas por um estroma fibromixóide. Já o componente inflamatório caracteriza-se por infiltrado constituído predominantemente por linfócitos, eosinófilos em número variável, plasmócitos e mastócitos. Folículos linfoides são raros ou ausentes na maioria dos casos.^{2,4}

A Hale predomina em adultos, com média de acometimento aos 40 anos de idade. É mais frequente nas mulheres e não existe predominância de raça. Clinicamente se apresenta através de nódulos ou pápulas, média de 1 cm de diâmetro e com predominância na fronte, face, região retroauricular e cervical, mas já foi descrita em outras localizações.^{9,10,11} A lesão raramente se apresenta com linfonodomegalia satélite. São encontrados níveis normais de IgE e a eosinofilia no

Quadro 1. Características anatomoclínicas da doença de Kimura e Hale - uma comparação com o caso clínico relatado

	Doença de Kimura	Hale	Caso Clínico
Manifestações clínicas			
Sexo	Masculino	Feminino	Masculino
Raça	Asiática	Sem predominância	Asiática
Idade	2ª a 3ª década de vida	3ª a 5ª década de vida	5ª década de vida
Tamanho e número de lesões	>2 cm, única	<2cm, geralmente múltipla	>2 cm (a principal), múltipla
Local da lesão	Cabeça e pescoço	Cabeça e pescoço	Região retroauricular e membros
Prurido	Ausente	Presente	Presente
Linfonodomegalia	Comum	Ausente	Ausente
IgE sérica	Geralmente elevado	Normal	Normal
Eosinofilia periférica	Presente	Ausente (presente em 20% dos casos)	Presente
Achados anatomopatológicos			
Vascularização	Discreta	Intensa	Intensa
Profundidade	Subcutâneo e muscular	Derme e subcutâneo	Derme e subcutâneo
Folículos linfoides	Presente	Não frequente	Presente
Fibrose	Marcante	Não marcante	Presente
Eosinófilos	Presente	Variável	Presente

sangue periférico está presente somente em 20% dos casos, o que torna o caso clínico relatado mais raro. O tratamento padrão é a excisão cirúrgica, o que pode proporcionar cura definitiva. Contudo, há casos em que há recidiva e, nestes, alguns tratamentos propostos são: criocirurgia com nitrogênio líquido, radioterapia local ou injeções intralesionais de corticoide.^{9,12,13,14} Existem casos relatados de regressão espontânea.¹⁵

Há muita confusão na literatura médica para a distinção entre Hale e doença de Kimura. A doença de Kimura foi inicialmente descrita por Kim e Szeto¹⁶ em 1937 e tornou-se mais conhecida após a descrição sistemática realizada por Kimura em 1948.¹⁷ Já a Hale foi inicialmente descrita em 1969 por Wells e Whimster,¹ e, nesta ocasião, os autores propuseram que esta entidade estaria intimamente relacionada com a doença de Kimura. Desde então, devido à semelhança no local de manifestação das lesões (cabeça e pescoço), devido à grande variedade de achados histológicos na Hale, relatos sobre a coexistência das duas entidades em um mesmo paciente e, principalmente, devido à raridade destas duas patologias, muitos autores as citam como manifestações de uma mesma doença.^{1,8,18,19} Para comprovar que Hale e doença de Kimura não estão relacionadas entre si, outros autores têm se dedicado a estabelecer critérios de definição para cada uma delas.^{2,4,7,20} Googe PB *et al.*,² Briggs PL,⁴ Fetsch JF *et al.*⁷ e Chun SI *et al.*²⁰ citam que os achados anatomoclínicos da doença de Kimura são consistentes com um processo alérgico ou autoimune; já aqueles encontrados na Hale estariam associados a um processo neoplásico do endotélio vascular, onde o processo inflamatório é secundário.² O Quadro 1 mostra as principais características de cada uma destas patologias, comparando-as com os achados encontrados em nosso paciente.

O que chama a atenção no caso relatado é a coexistência de um achado anatomopatológico consistente com Hale e algumas manifestações clínicas que são marcantes na doença de Kimura (raça, sexo, tamanho da lesão principal e eosinofilia no sangue periférico). Tais achados levam os autores a alertar sobre a dificuldade do diagnóstico, devido à sobreposição de achados anatomoclínicos destas duas entidades. Também nos leva a reconsiderar que hiperplasia angiolinfóide com eosinofilia e doença de Kimura podem estar relacionadas como diferentes estágios da mesma doença.

Abstract

Angiolymphoid hyperplasia (Hale) and Kimura disease are two entities that can manifest as subcutaneous nodules, plaques, or papules, and the predominant localization is face, retroauricular and cervical region. They are rare causes of eosinophilia and there is discussion regarding their etiopathogenesis. Some authors propose that these two diseases are truly individual, but others say that they are separate points on a single spectrum. This article is a case report of an asian patient that showed a one year duration of generalized pruritus, with papules on the limbs and a 5 centimeter nodule on the right retroauricular region with slow progression of the size. The hemogram showed leucocytosis with eosinophilia. These findings suggest an overlap between these two diseases, they are clinically suggestive of Kimura disease diagnosis, but the histopathology with HE and immunohistochemistry confirmed the endothelial origin of the lesion that was compatible with Hale. The authors emphasize the rarity of the case as the cause of eosinophilia, also alert for the challenge of the diagnosis and distinction between these two diseases. Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Key words: Eosinophilia; angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia; Kimura disease.

Referências Bibliográficas

1. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol.* 1969;81(1):1-14.
2. Googe PB, Harris NL, Mihm MC Jr. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities. *J Cutan Pathol.* 1987;14(5):263-71.
3. Simon D, Simon HU. Eosinophilic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1291-300.
4. Briggs PL. Doença de Kimura não é hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia: correlação clinicopatológica com revisão da literatura e definição de critérios diagnósticos. *An Bras Dermatol.* 2006; 81(2):167-73.
5. Seregard S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia should not be confused with Kimura's disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(1):91-3.
6. Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27(3):529-49.
7. Fetsch JF, Weiss SW. Observations concerning the pathogenesis of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia). *Mod Pathol.* 1991;4(4):449-55.
8. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(5 Pt 1):781-96.
9. Nogueira A, Accioly-Filho JW, Castro MCR, Maceira JP, Ramos-e-Silva M. Hiperplasia angiolinfoide com eosinofilia - relato de dois casos. *An Bras Dermatol.* 2003;78(1):79-85.
10. Thompson JW, Colman M, Williamson C, Ward PH. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the external ear canal. *Arch Otolaryngol.* 1981;107(5):316-9.
11. Tsuboi H, Masuzawa M, Katsuoka K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia affecting the nail bed and underlying bone. *J Dermatol.* 2006;33(6):399-402.
12. Yuen HW, Goh YH, Low WK, Lim-Tan SK. Kimura's disease: a diagnostic and therapeutic challenge. *Singapore Med J.* 2005;46(4): 179-83.
13. Wozniacka A, Omulecki A, Torzecka JD. Cryotherapy in the treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Med Sci Monit.* 2003;9(1):CS1-4.
14. Cheney ML, Googe P, Bhatt S, Hibberd PL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (histiocytoid hemangioma): evaluation of treatment options. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993; 102(4 Pt 1):303-8.
15. Lin B, Tan SH, Looi A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the eyelid with spontaneous regression. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2008;24(4):308-10.
16. Kim HT, Szet C. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease. *Chin Med J.* 1937;23:699-700.
17. Kimura T, Voshimura S, Ishikawa E. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues. *Trnas Soc Pathol Jpn.* 1948;37:170-80.
18. Chong WS, Thomas A, Goh CL. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two disease entities in the same patient: case report and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006;45(2):139-45.
19. Esmaili DD, Chang EL, O'Hearn TM, Smith RE, Rao NA. Simultaneous presentation of Kimura disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2008;24(4):310-1.
20. Chun SI, Ji HG. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(6 Pt 1):954-8.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 08/05/2009
Aceito após modificações: 08/07/2009