

Estudo clínico-patológico de dois casos de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

Pseudoangiomatous stromal hyperplasia clinical pathological study of two cases

Ana Paula Martins Sebastião¹, Cléverton César Spautz², Cícero de Andrade Urban³,
Fátima Satomi Nishimori⁴, Gustavo Rocha Dissenha⁴, Francielle Melina Nih⁴

Trabalho realizado na Unidade de Mama do Hospital Nossa Senhora das Graças e no Centro de Estudos do Hospital Santa Cruz em Curitiba.

¹Patologista, professora de Anatomia Patológica na Universidade Positivo.

²Mastologista (TEMa), professor do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

³Mastologista (TEMa), professor de Metodologia Científica e Bioética na Universidade Positivo.

⁴Acadêmicos de Medicina, Centro de Estudos do Hospital Santa Cruz, Curitiba.

Endereço para correspondência: Cícero de Andrade Urban, Rua Padre Agostinho, 913, ap. 51, Mercês, 80430-050, Curitiba, PR.

Recebido em: 8/5/2009. Aceito após modificações em: 27/5/2009

Palavras-chaves

Hiperplasia estromal
pseudoangiomatosa;
Mama; Tumor nodular.

Keywords

Pseudoangiomatous
stromal hyperplasia;
Breast; Nodular tumor.

RESUMO

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) é uma lesão microscópica comumente encontrada em biópsias de mama como um achado incidental. Caracteriza-se por uma proliferação das células estromais formando uma complexa rede de canais interligados semelhantes a espaços vasculares delineados por células fusiformes. Na macroscopia, é geralmente uma massa fibrosa, bem delimitada, de coloração branca, e mais raramente pode apresentar-se em forma nodular. Na maioria dos casos, a PASH apresenta um crescimento lento, podendo regredir espontaneamente. O tratamento recomendado pela maioria dos autores é a excisão ampla da lesão, com margens livres para evitar as recorrências locais, que ocorrem com frequência. Essa lesão é benigna, sem casos relatados de transformação maligna, e o prognóstico é bom. Foram relatados neste estudo dois casos de PASH com diferentes apresentações clínicas, chamando a atenção para sua diferenciação de outras lesões benignas, tais como fibroadenoma, tumor filodes, hamartomas, e do tumor maligno angiossarcoma.

ABSTRACT

The pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH) of the breast is a common microscopic lesion that may be found incidentally at breast biopsies, and presents histologically with a proliferation of the stromal cells and slit-like pseudovascular spaces with endothelial-like spindle cells. Macroscopically, this lesion presents as a pale fibroblastic mass, well-circumscribed and, less commonly, may be seen as a palpable nodule. Most PASH lesions grow slowly and may regress spontaneously. The treatment usually consists of wide local excision. PASH has a benign origin, good prognosis and there have been no cases of PASH becoming malignant. We report here two cases of PASH with distinct presentations. It is important to distinguish PASH from other breast tumors like fibroadenoma, phyllodes tumor, hamartoma and angiosarcoma.

Introdução

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) é uma lesão proliferativa benigna do estroma mamário, incluída no diagnóstico diferencial das lesões fusocelulares primárias da mama, descrita inicialmente por Vuitch *et al.*¹⁻³. Apresenta-se como massa palpável ou como um achado microscópico associado a outras lesões mamárias benignas ou malignas, acometendo principalmente mulheres na pré-menopausa. Lesões de PASH localizadas ou multi-

RELATO DE CASO

Estudo clínico-patológico de dois casos de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa
Sebastião APM *et al.*

focais, sem formar uma massa, mas principalmente como achados incidentais, foram registradas em 23% de biópsias de mama. Mais raramente podem apresentar-se também na forma nodular (encontradas em 0,4% das biópsias de mama). Além disso, em cerca de 25% dos casos de ginecomastia há associação com PASH⁴. Considerando-se que essa lesão é pouco diagnosticada e a ausência de padronização em sua abordagem terapêutica, o presente estudo descreve os aspectos clínico-patológicos de dois casos de PASH e compara-os com os demais achados da literatura.

Relato dos casos

O material para este estudo provém dos arquivos de blocos de parafina e lâminas do Centro de Patologia de Curitiba – Hospital Santa Cruz (CPC-HSC), diagnosticados por dois patologistas, utilizando-se os critérios da OMS⁴ no período entre março de 2006 e abril de 2008. Foram realizados cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina e estudo imunoistoquímico com CD34, vimentina, CD31, S-100 e citoqueratinas de baixo e alto peso moleculares para confirmação diagnóstica (Figuras 1 a 3). Dados de interesse epidemiológico, clínico, radiológico e de tratamento foram coletados mediante pesquisa retrospectiva, utilizando-se os laudos anatomopatológicos do CPC-HSC e prontuários clínicos das pacientes.

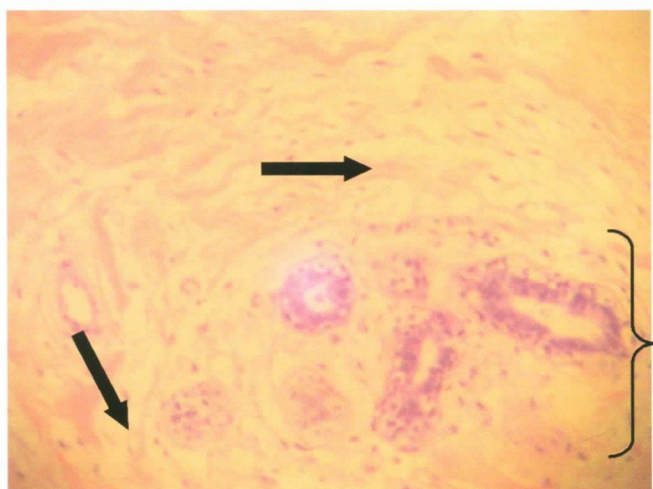


Figura 1. HE 40x – *Core biopsy* mostrando espaços vazios delimitados por células fusiformes (setas). Unidade ducto-lobular terminal normal (chave) (caso 1).

Caso 1: Feminino, 47 anos, G2 P2, primeiro filho aos 22 anos, menarca aos 11 anos, ciclos menstruais regulares. Queixava-se de mastalgia cíclica com piora no período pré-menstrual, sem alterações ao exame físico. A ecografia mamária indicou lesão provavelmente benigna (BI-RADS 3) em mama direita e a mamografia foi inconclusiva (BI-RADS 0). Foi orientado o retorno em seis meses para nova consulta. A paciente retornou ao ambu-

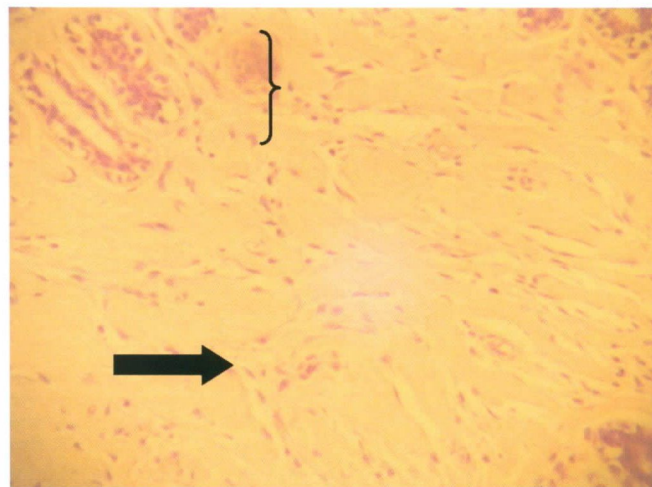


Figura 2. HE 10x – Peça cirúrgica mostrando espaços vazios delimitados por células fusiformes (seta). Unidade ducto-lobular terminal normal (chave) (caso 2).

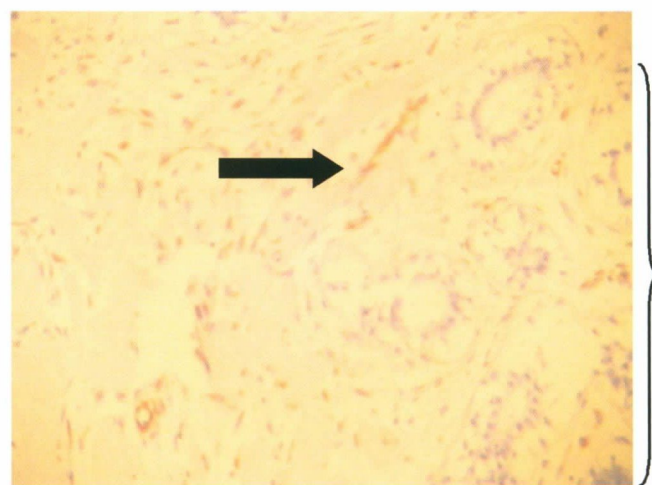


Figura 3. CD31 40x – Peça cirúrgica mostrando espaços vazios delimitados por células fusiformes positivas para CD31 (seta). Unidade ducto-lobular terminal normal (chave) (caso 2).

latório após três meses, referindo persistência da mastalgia, surgimento de nódulo palpável no quadrante superior externo (QSE) e aumento de volume da mama direita. O exame clínico dessa mama revelou aumento de volume e da vascularização cutânea e uma massa maldefinida em QSE de aproximadamente 5 cm. A mamografia revelou área nodular de limites parcialmente definidos em QSE de mama direita, suspeita de malignidade (BI-RADS 4A), e, pela ecografia, área maldefinida em QSE (BI-RADS 4A). Foi realizada *core biopsy*, revelando alteração colunar de células ductais, fibrose estromal e hiperplasia pseudoangiomatosa (Figura 1). O estudo imunoistoquímico revelou positividade para CD34 e vimentina; os marcadores CD31, S-100 e citoqueratinas de baixo e alto peso moleculares foram negativos. Foi prescrito anti-inflamatório não hormonal (AINH) com melhora da dor e redução da massa após uma semana. Dois meses após a última consulta, a

paciente apresentou novo episódio de mastalgia e aumento de volume de mama direita, os quais cederam com o uso de AINH. Após oito meses, a paciente retornou ao ambulatório assintomática. A mamografia mostrou diminuição da área nodular (BI-RADS 3). A ecografia mostrou área maldefinida em QSE de mama direita (BI-RADS 3), também menor em relação ao exame anterior. Optou-se, neste caso, por fazer apenas o acompanhamento clínico.

Caso 2: Feminino, 45 anos, história de nódulo com períodos de aumento e regressão parcial de volume em mama esquerda há sete anos. No exame clínico, foi detectado um nódulo bem delimitado, amolecido e móvel em quadrante inferior externo (QIE) de mama esquerda, com aproximadamente 7 cm em seu maior eixo. Pela ecografia, foi encontrado nódulo maldelimitado (BI-RADS 4A), em QIE da mama esquerda, com dimensões de 5,4 x 2,4 x 5,1 cm. A mamografia detectou um nódulo ovoide circunscrito, BI-RADS 0, em QI de mama esquerda, com 7,5 cm. Foi realizada *core biopsy*, que constatou um padrão indicativo de hiperplasia estromal pseudoangiomatosa. Como tratamento, foi realizada a ressecção do nódulo, assim como reconstrução mamária parcial com remodelamento glandular e mamoplastia de aumento com prótese mamária redonda de perfil moderado com 200 cc da marca Allergan Style 120 retromuscular e simetrização em mama oposta, sem intercorrências ou queixas no pós-operatório e no seguimento após um ano. O diagnóstico histopatológico final confirmou o achado de PASH nodular associado a tecido mamário normal (Figuras 2 a 4).

Discussão

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (PASH) é uma entidade histológica encontrada em biópsias de mama, mais comumente como um achado incidental, e pode estar associada a alterações benignas (como fibroadenoma, hamartomas, tumor filodes e alterações fibrocísticas) e malignas^{1,5,6}. Macroscopicamente, é uma massa fibrosa, bem delimitada, de coloração branca, acinzentada ou amarronzada (Figura 4). Ocasionalmente, podem ser encontrados cistos dentro das lesões. Hemorragia e necrose não são comuns⁶.

A forma clínica de PASH pode variar, como observado nos dois casos aqui descritos. Geralmente, apresenta-se como uma massa palpável, única, bem delimitada e indolor, por isso frequentemente confundida com fibroadenoma. A paciente do caso 1 apresentava uma massa maldefinida (espessamento) palpável, de aproximadamente 5 cm, no quadrante superior externo da mama direita. Ao contrário da maioria dos casos⁷, ela apresentava dor, com piora no período pré-menstrual. Já a paciente do caso 2 apresentou um nódulo bem delimitado, amolecido e mó-

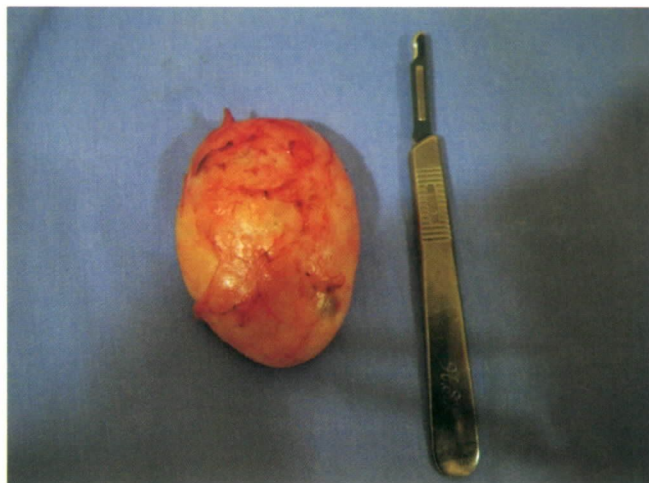


Figura 4. Lesão nodular pseudoencapsulada, bem circunscrita e sólida. Apresentação rara da doença que pode ser confundida com fibroadenoma nos exames radiológicos (caso 2).

vel em quadrante inferior externo da mama esquerda, com suspeita clínica de fibroadenoma. Formas nodulares de PASH são raras, tendo sido descritos apenas cinco casos na literatura^{1,7-10}.

Sua etiologia ainda não está completamente elucidada; no entanto a maioria dos autores concorda que há um forte componente hormonal, o que é apoiado pelo fato de que a lesão aparece mais comumente em mulheres no menacme ou naquelas no período pós-menopausa em terapia de reposição hormonal⁹. Vuitch *et al.*³ observaram a semelhança histológica da PASH com o estroma mamário na fase lútea do ciclo menstrual, sugerindo que essa lesão poderia representar uma resposta anormal dos miofibroblastos ao estímulo da progesterona sobre o tecido estromal mamário normalmente responsivo ao estrogênio. Essa resposta exagerada a eventos fisiológicos normais explicaria a gênese da forma tumoral ou nodular de PASH. Também foi sugerido que as formas tumorais de PASH possam representar um processo neoplásico⁹. Anderson *et al.*¹¹ observaram maior expressão de receptores de progesterona em células estromais de pacientes com PASH. As pacientes apresentadas neste estudo tinham 47 e 45 anos, respectivamente, apresentavam ciclos menstruais regulares e, portanto, ainda estavam no menacme. Elas não foram avaliadas quanto à expressão de receptores de progesterona e estrogênio.

A hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, como o próprio nome já diz, caracteriza-se microscopicamente por uma proliferação de células do mesênquima estromal interlobular e interductal, formando uma complexa rede de canais interligados semelhantes a espaços vasculares – de onde deriva o nome “pseudoangiomatosa” – delineados por células fusiformes^{3,10,12} (Figuras 1 e 2). Çomonoglu *et al.*² relataram a apresentação incomum de células gigantes multinucleadas presentes nos espaços pseudovasculares.

Primeiramente, esses espaços pseudovasculares eram considerados por alguns patologistas como resultantes da perda de coesão entre os fibroblastos do estroma, ou artefatos, sendo esta última hipótese posteriormente descartada^{3,10}. Estudos recentes propõem que tais espaços seriam canais verdadeiros, abertos, fazendo parte de um complexo arranjo de pré-linfáticos ligados ao sistema linfático principal na mama. Através destes poderia ocorrer a disseminação de células tumorais em lesões malignas¹⁰. O termo hiperplasia estromal pseudoangiomatosa contempla apenas o componente estromal da lesão, mas já foram descritas associações com hiperplasia de ductos e epitélio lobular, metaplasia apócrina e formação de cistos¹.

É importante saber reconhecer a PASH para evitar o falso diagnóstico de angiossarcoma, pois essas lesões se assemelham no tamanho da massa (usualmente 3 cm ou mais) e possuem características microscópicas que sugerem canais interligados⁹. Os angiossarcomas mamários, no entanto, contêm mitose, necrose e hemorragia no lúmen vascular. Há também características citológicas de malignidade, como invasão para o parênquima mamário, crescimento endotelial papilar e células endoteliais hipercrômicas^{7,9,10}. Quando é difícil estabelecer o diagnóstico de PASH, a imunoistoquímica pode ser muito útil. Nesta técnica, os marcadores endoteliais fator VIII são negativos, enquanto as células endoteliais do angiossarcoma são fator VIII positivo⁷. Outras características imunoistoquímicas das células fusiformes adjacentes aos espaços pseudovasculares no PASH são positividade para CD34, vimentina e para receptores de progesterona, e negatividade para CD31, citoqueratinas, CD68 e também para receptores de estrogênio⁴. A imunorreatividade de PASH para SMA é variável¹. A desmina usualmente também é negativa, mas pode apresentar-se positiva em lesões fasciculares⁴.

Os achados radiológicos não são específicos⁶ e podem se assemelhar aos do fibroadenoma. Na mamografia, encontra-se geralmente uma massa bem ou parcialmente circunscrita, não calcificada^{1,6,12}. Mamografias realizadas nas pacientes 1 e 2 revelaram, respectivamente, área nodular de limites parcialmente definidos em QSE de mama direita BI-RADS 4A e nódulo ovoide circunscrito, em quadrante inferior de mama esquerda, de 7,5 cm e BI-RADS 0.

Na ecografia, as lesões geralmente são sólidas e bem definidas. Apesar de a maioria ser hipoeoica, elas podem variar bastante quanto à ecogenicidade^{1,12}. A ecografia de uma das pacientes deste estudo mostrou área maldefinida (BI-RADS 3) em QSE de mama direita. Mercado *et al.*¹² avaliaram as características ecográficas de 13 lesões de PASH, das quais 9 eram circunscritas e 4 tinham limites maldefinidos. A textura era homogênea em 7 das 13 massas e heterogênea em 6, enquanto 2 tinham pequenas áreas císticas

com centro hipoeoico e periferia hiperecoica. Além disso, a maioria das lesões era oval, com o eixo longitudinal da lesão paralelo à parede torácica. Isso sugere que as massas de PASH crescem entre planos fasciais, similar ao crescimento de lesões benignas como o fibroadenoma¹² (Figura 4).

Na maioria dos casos, PASH apresenta um crescimento lento, embora casos de rápido crescimento já tenham sido descritos^{6,9,10}. Algumas lesões podem regredir espontaneamente¹. Em ambas as pacientes relatadas, houve episódios de regressão parcial espontânea e posterior retomada do crescimento.

O tratamento recomendado pela maioria dos autores é a excisão ampla da lesão com margens livres para evitar as recorrências locais, cuja incidência é de 15%-22%^{3,10}. No entanto, existem casos de refratariedade ao tratamento, resultando em mastectomia após múltiplas recorrências⁹. As formas difusas de PASH, pela dificuldade de excisão local da lesão, requerem também muitas vezes a mastectomia¹⁰. Não existem informações suficientes em relação ao efeito do tratamento com radioterapia ou com agentes antiestrogênicos⁷. Há um caso relatado na literatura em que PASH foi tratada com tamoxifeno¹³. Em relação ao tratamento das pacientes dos casos 1 e 2, optou-se, respectivamente, pelo tratamento sintomático com acompanhamento clínico e tratamento cirúrgico (ressecção de nódulo e reconstrução mamária).

Essa lesão é benigna e não houve casos relatados de transformação maligna¹. É importante que o patologista reconheça esse padrão de lesão mamária, evitando diagnósticos de malignidade ou de tecido mamário normal perante uma lesão palpada ou encontrada em exames de imagem. Mesmo se considerando a origem benigna da lesão, bom prognóstico e indicação de cirurgia conservadora, o seguimento clínico a longo prazo é recomendado a todos os pacientes até que a natureza dessa lesão mamária seja mais bem compreendida^{6,10}.

Referências

1. Okoshi K, Ogawa H, Suwa H, Saiga T, Kobayashi H. A case of nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *Breast Cancer*. 2006;13(4):349-53.
2. Çomunoglu N, Çomunoglu C, Ilvan S, Callay Z, Müslümanoğlu M. Mammary pseudoangiomatous stromal hyperplasia composed of predominantly giant cells: an usual variant. *Breast J*. 2007;13(6):568-70.
3. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA. Pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol*. 1986;17(2):185-191.
4. Tavassoli FA, Deville P. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
5. Khoury T, Hurd T, Tan D. Phyllodes tumor with pseudoangiomatous stroma hyperplasia. *Breast J*. 2005;11(4):285-7.

6. Yoo K, Woo OH, Yong HS, Kim A, Ryu WS, Koo BH, et al. Fast-growing pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: report of a case. *Surg Today*. 2007;37:967-70.
7. Leon ME, Leon MA, Ahuja J, Garcia FU. Nodular myofibroblastic stromal hyperplasia of the mammary gland as an accurate name for pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the mammary gland. *Breast J*. 2002;8(5):290-3.
8. Gow KW, Mayfield JK, Lloyd D, Shehata BM. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in two adolescent females. *Am Surg*. 2004;70:605-8.
9. Singh KA, Lewis MM, Runge RL, Carlson GW. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia. A case for bilateral mastectomy in a 12-year-old girl. *Breast J*. 2007;13(6):603-6.
10. Zubor P, Kajo K, Dussan CA, Szunyogh N, Danko J. Rapidly growing nodular pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast in an 18-year-old girl. *APMIS*. 2006;114:389-92.
11. Anderson C, Ricci AJ, Pedersen CABS, Cartun RX. Immunocytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign stromal lesions of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:145-9.
12. Mercado CL, Naidrich SA, Hamele-Bena D, Fineberg SA, Buchbinder SS. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: sonographic features with histopathologic correlation. *Breast J*. 2004;10(5):427-32.
13. Pruthi S, Reynolds C, Johnson RE, Gisvold JJ. Tamoxifen in the management of pseudoangiomatous stromal hyperplasia. *Breast J*. 2001;7:434-9.