Marcela Verónica Ricaurte Jiménez

**Microscopia confocal a *laser* na avaliação *in vivo* de tumores cutâneos
de anexo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Marcello Menta
Simonsen Nico

SÃO PAULO

2020

Marcela Verónica Ricaurte Jiménez

**Microscopia confocal a *laser* na avaliação *in vivo* de tumores cutâneos
de anexo**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Marcello Menta
Simonsen Nico

SÃO PAULO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Jiménez, Marcela Verónica Ricaurte
Microscopia confocal a laser na avaliação in vivo
de tumores cutâneos de anexo / Marcela Verónica
Ricaurte Jiménez. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.
Orientador: Marcello Menta Simonsen Nico.

Descritores: 1.Microscopia confocal 2.Neoplasias
cutâneas 3.Neoplasias de anexos e de apêndices
cutâneos 4.Siringoma 5.Tricoepitelioma 6.Neoplasias
das glândulas sebáceas 7.Método diagnóstico não
invasivo 8.Diagnóstico diferencial

USP/FM/DBD-035/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

*Ao melhor companheiro de vida, **Pablo**, meu esposo, por me apoiar sempre, incondicionalmente, não me deixar desistir nunca, e por me ensinar que a persistência é a chave para alcançar nossas metas.*

*Ao melhor presente que Deus me deu, minha filha **Amanda**, por tornar meus dias mais felizes e me ensinar a ser uma pessoa melhor, responsável por me tornar melhor versão de mim mesma.*

*A meus pais, **Zoila e Patricio**, por sempre acreditarem em mim e me ensinarem, pelo exemplo diário, o equilíbrio entre paciência, amor, tolerância e resiliência, além do otimismo de sempre esperar o melhor das pessoas, objetivos que me ajudam a ser feliz e a superar os obstáculos que se apresentam.*

*A meus sogros, **Iván e Elvia**, pelo apoio fundamental durante essa jornada; sem vocês, nada disso teria sido possível.*

Agradecimentos

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

*Aos grandes professores, **Prof. Dr. Cyro Festa Neto** e **Prof. Dr. José Antônio Sanches Junior**, que oportunizaram a janela pela qual hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.*

*A meu orientador, **Prof. Dr. Marcello Menta Simonsen Nico**, pela oportunidade de trabalhar ao seu lado e por ser o maior incentivador na superação de meus limites.*

*Ao grande time de trabalho que colaborou comigo durante o desenvolvimento do mestrado, **Dra. Silvia Lourenço**, **Dra. Neusa Valente** e **Dra. Helena Rochetto**, sempre disponíveis e dispostas a ajudar, obrigada por estarem a meu lado.*

*Devo agradecer a **Dra. Paula Ferreira** de uma maneira especial e sincera por ter me guiado e ensinado tanto durante o mestrado. Seu apoio e confiança no meu trabalho e sua capacidade de guiar minhas ideias tem sido uma contribuição inestimável, não apenas no desenvolvimento desta tese, mas também na minha formação como residente. Muito Obrigada.*

*Aos funcionários do departamento de Dermatologia que sempre colaboraram comigo, especialmente ao **Marcelo** e a **Ruth**, meu sincero agradecimento.*

À Secretaria Nacional de Ciência y Tecnología (SENESCYT) do Equador pelo apoio durante minha formação como especialista, muito obrigada.

*O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de
Financiamento 001.*

Epígrafe

“É uma loucura, não ser o que se é com o máximo de plenitude possível”

Santa Maria Eugenia De Jesus

Fundadora da Assunção

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Lista de abreviaturas**Lista de figuras****Lista de tabelas****Resumo****Abstract**

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO.....	5
2.1	Objetivo geral.....	6
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1	Anexos cutâneos.....	8
3.2	Tumores cutâneos de anexo.....	10
3.2.1	Classificação.....	11
3.2.2	Epidemiologia.....	12
3.2.3	Manifestações clínicas.....	12
3.2.4	Tipos de tumores cutâneos de anexo.....	12
3.2.4.1	Tricoepitelioma.....	13
3.2.4.2	Síndrome de Brooke Spiegler.....	15
3.2.4.3	Siringoma.....	17
3.2.4.4	Sebaceoma.....	20
3.2.4.5	Síndrome de Muir Torre.....	22
3.2.4.6	Fibrofoliculoma.....	24
3.2.4.7	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé.....	25
3.2.4.8	Manifestações renais.....	27
3.2.4.9	Manifestações pulmonares.....	27
3.2.4.10	Diagnóstico.....	28
3.3	Microscopia confocal de reflectância (MCR).....	29
3.3.1	Histórico.....	34
3.4	Microscopia confocal de reflectância: pele normal.....	35
3.5	Microscopia confocal <i>in vivo</i> : revisão da literatura.....	39
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.1	Aprovação ética.....	42
4.2	Casuística.....	42
4.2.1	Critérios de inclusão.....	42
4.2.2	Critérios de exclusão.....	43
4.2.3	Grupo de indivíduos do estudo.....	43

4.3	Coleta de dados clínicos.....	44
4.4	Microscopia confocal reflectante.....	44
4.5	Histopatologia.....	45
5	RESULTADOS.....	46
5.1	Dados clínicos.....	47
5.2	Microscopia confocal e histopatologia.....	49
5.3	Fotografias e fotomicrografias dos casos.....	51
5.4	Resultados adicionais.....	65
6	DISCUSSÃO.....	68
7	CONCLUSÃO.....	73
8	REFERÊNCIAS.....	75
9	ANEXOS	81

Figura 1	O princípio do microscópio confocal.....	30
Figura 2	Cortes da microscopia confocal de reflectância paralelos à superfície cutânea.....	31
Figura 3	Aparelho de microscopia confocal de reflectância.....	33
Figura 4	MCR pele normal.	37
Figura 5	Mosaicos por MCR (1,5 cm x 1,5 cm), mostrando folículos pilosos em várias fases do ciclo folicular.....	38
Figura 6	Fluxograma de avaliação dos indivíduos do estudo.....	43
Figura 7	Caso 1.....	52
Figura 8	Caso 2.....	53
Figura 9	Caso 3.....	54
Figura 10	Caso 4.....	55
Figura 11	Caso 5.....	56
Figura 12	Caso 6.....	57
Figura 13	Caso 7.....	58
Figura 14	Caso 8.....	59
Figura 15	Caso 9.....	60
Figura 16	Caso 10.....	61
Figura 17	Caso 11.....	62
Figura 18	Caso 12.....	63
Figura 19	Caso 13.....	64
Figura 20	MCR Carcinoma basocelular.....	66
Figura 21	MCR Tricoepitelioma.....	67
Figura 22	MCR Sebateoma.....	67

Tabela 1	Dados dos indivíduos coletados a partir dos prontuários e exame clínico.....	48
Tabela 2	Características à MCR <i>versus</i> histopatologia.....	49
Tabela 3	Características por MCR <i>versus</i> histopatologia: carcinoma basocelular.....	66

Jiménez MVR. *Microscopia confocal a laser na avaliação in vivo de tumores de anexo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: Os tumores cutâneos de anexo são definidos como um grupo diverso de neoplasias benignas e malignas, que apresentam diferenciação morfológica para um dos diferentes anexos cutâneos, seja unidade pilossebácea, écrina ou apócrina. Embora a maioria dos tumores cutâneos de anexo seja benigna e sua excisão cirúrgica, curativa, alguns podem fazer parte de síndromes associadas com neoplasias viscerais. O aspecto clínico das neoplasias anexiais é muitas vezes incomparável, com semelhanças clínicas, entre elas, cujo diagnóstico diferencial mais importante é o carcinoma basocelular, uma neoplasia maligna. O diagnóstico é feito por análise histopatológica; reações imunoistoquímicas são utilizadas em casos de dúvida quanto à diferenciação. A microscopia confocal de reflectância é um método de imagem não invasivo que revela a morfologia celular e nuclear da epiderme, colágeno e vasos sanguíneos circulantes na derme e outras estruturas como a unidade pilossebácea, na pele humana, *in vivo*. O objetivo deste trabalho foi analisar as características dos tumores cutâneos anexiais na microscopia confocal e compará-las com suas características histológicas, para demonstrar a utilidade desse método não invasivo no diagnóstico dessas lesões. **MÉTODOS:** estudo prospectivo com casos clínicos suspeitos de tumores cutâneos de anexo; no total, 13 casos foram incluídos, sendo 4 tricoepiteliomas, 1 sebaceoma, 7 siringomas e 1 fibrofoliculoma, tricomodoma. Foi realizada a avaliação clínica, dermatoscópica, exame de microscopia confocal de reflectância e biópsia para análise histopatológica. Posteriormente foi realizada a comparação entre o exame de microscopia confocal e o exame histopatológico. **RESULTADOS:** O exame da microscopia confocal no tricoepitelioma evidenciou blocos celulares sólidos e cordões de células que, na histopatologia, correspondem a ninhos de células basaloideas sólidas e ao padrão cribiforme, respectivamente, além de fenda interestromal e cistos córneos como áreas redondas brilhantes dentro dos blocos. No sebaceoma foram encontradas células grandes de formato cuboidal com citoplasma amplo brilhante e núcleo escuro, dispostas em blocos, porém células basaloideas não puderam ser evidenciadas; nas descrições prévias de sebaceoma, adenoma sebáceo, foram evidentes, além dos sebócitos, células basaloideas, na periferia. Os siringomas exibiram estruturas epiteliais com ramificações em formato de girino ou vírgula e, em seu interior, espaços císticos preenchidos por substância amorfa. O uso da MCR se mostrou útil para diferenciar, entre vários tumores anexiais *in vivo*, no diagnóstico inicial, mesmo sem avaliação de melanoma amelanótico, neste trabalho, existem descrições prévias que diferenciam lesões róseas malignas e benignas com bons resultados. **CONCLUSÃO:** Foi possível avaliar com o uso da microscopia confocal que apesar de ser um exame com limitação de profundidade os diferentes tumores de anexo, pois mesmo com as características da microscopia confocal de superfície, foi possível fazer uma diferenciação entre eles.

Descritores: Microscopia confocal; Neoplasias cutâneas; Neoplasias de anexos e de apêndices cutâneos; Siringoma; Tricoepitelioma; Neoplasias das glândulas sebáceas; Método diagnóstico não invasivo; Diagnóstico diferencial.

Abstract

Jiménez MVR. *Laser confocal microscopy in the in vivo evaluation of adnexal tumors* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

INTRODUCTION: Cutaneous adnexal tumors are defined as a diverse group of benign and malignant neoplasms that present morphological differentiation for one of the different cutaneous attachments, such as pilosebaceous, eccrine or apocrine units. Most cutaneous adnexal tumors are benign and surgical excision is curative, but the presence of some of these tumors may be part of syndromes associated with visceral neoplasms. The clinical aspect of the adnexal neoplasms is often uncharacteristic, with clinical similarity between them, being the most important differential diagnosis the basal cell carcinoma, being this neoplasm malignant. The diagnosis is made by histopathological analysis; immunohistochemical reactions are used in case of doubt as to the differentiation. Confocal reflectance microscopy is a noninvasive imaging method that reveals the cellular and nuclear morphology of the epidermis, collagen, and circulating blood vessels in the dermis and other structures such as the pilosebaceous unit on human skin *in vivo*. The objective of this study was to analyze the characteristics of adnexal cutaneous tumors in confocal microscopy and to compare them with the histological characteristics of the same to demonstrate the utility of this noninvasive method in the diagnosis of these lesions. **METHODS:** prospective study with suspected cases of cutaneous adnexal tumors in a total of 13 cases were included: 4 trichoepitheliomas, 1 sebaceoma, 7 syringomas and 1 fibrofoliculoma / tricodiscoma. Clinical evaluation, dermoscopy, reflectance confocal microscopy examination and biopsy were performed for histopathological analysis. Subsequently, the comparison between the confocal microscopy examination and the histopathological examination was performed. **RESULTS:** The examination of the confocal microscopy in the trichoepithelioma evidenced solid cellular blocks and cords of cells that in the histopathology correspond to nests of solid basaloid cells and to the cribiform pattern respectively, in addition to the interstitial cleft and horny cysts as bright round areas within the blocks. In sebaceous cells large cube-shaped cells with a broad, bright cytoplasm and dark nucleus arranged in blocks were found, but basaloid cells could not be detected. In the previous descriptions of sebaceous / sebaceous adenoma, sebaceous cells were evident in the periphery. Syringomas exhibited epithelial structures with ramifications in the form of a tadpole or comma and within them cystic spaces filled with amorphous substance. The use of MCR has been shown to be useful for differentiating between several adnexal tumors *in vivo* at the initial diagnosis, even if no evaluation has been made in this work of amelanotic melanoma, there are already previous descriptions to differentiate benign and malignant lesions with good results. **CONCLUSIONS:** It was possible to evaluate the use of confocal microscopy in spite of being an examination that has the limitation of the depth of the different adnexal tumors because even with the characteristics of surface confocal microscopy it was possible to differentiate between them.

Descriptors: Microscopy, confocal; Skin neoplasms; Neoplasms, adnexal and skin appendage; Syringoma; Trichoepithelioma; Sebaceous gland neoplasms; Non-invasive diagnostic method; Diagnosis, differential.

1 Introdução

Os anexos cutâneos são estruturas especializadas que derivam do ectoderma, localizadas na derme superficial e profunda. Existem três tipos de anexos cutâneos: unidade pilossebácea, glândulas apócrinas e écrinas ^{1,2}.

Os tumores cutâneos de anexo envolvem um grupo de neoplasias benignas e malignas com diferenciação morfológica para um anexo cutâneo. São neoplasias infrequentes na prática clínica, a maioria de natureza benigna, porém podem fazer parte de síndromes associadas com malignidade visceral como a de Muir Torre e a Síndrome de Birt-Hogg-Dubé. A síndrome Muir Torre é caracterizada por neoplasias sebáceas associadas ao câncer colorretal e a síndrome de Birt-Hogg-Dubé é caracterizada por fibrofoliculomas e tricodiscomas múltiplos associados ao carcinoma de células renais e pneumotórax espontâneo, eis a importância do diagnóstico. Tumores anexiais malignos também podem ocorrer; à exceção do carcinoma basocelular, são bastante raros ¹⁻³.

Clinicamente os tumores cutâneos de anexo podem compartilhar características, como a localização, visto que geralmente muitas vezes se encontram na região facial e no couro cabeludo (por conter maior número de anexos cutâneos), manifestam-se como lesões pápulo-nodulares, cor de pele, com telangiectasias na superfície. O principal diagnóstico diferencial é com o carcinoma basocelular, por apresentar características clínicas e dermatoscópicas semelhantes, podendo clinicamente ser também confundidos com verrugas virais, nevos, cistos e neoplasias mesenquimais ^{4,5}.

O diagnóstico definitivo é obtido pela análise histopatológica na qual os tumores cutâneos de anexo são classificados de acordo com o componente morfológico principal, mas, em algumas ocasiões, faz-se necessária a análise imunoistoquímica. O tratamento definitivo é a excisão cirúrgica ¹⁻⁵.

A avaliação das lesões cutâneas superficiais tem, nos anos recentes, sido auxiliada por métodos que aliam a tecnologia à experiência clínica. Nessa seara, o dermatoscópio é ferramenta importante na prática clínica pois amplia os aspectos das lesões permitindo, com tecnologia óptica, uma avaliação mais acurada baseada em novos critérios morfológicos, que vêm sendo continuamente descritos e validados.

Mais recentemente, o microscópio confocal reflectante vem sendo incorporado à prática dermatológica em grandes centros, permitindo avaliar, em nível celular, lesões tegumentares superficiais.

A microscopia confocal de reflectância (MCR) é um método de avaliação dermatológico não invasivo que revela a morfologia celular e nuclear da epiderme, colágeno, vasos sanguíneos da derme e outras estruturas como a unidade pilossebácea, na pele humana *in vivo*, com imagens superponíveis às da histologia e alto contraste. Foi inicialmente desenvolvida pela necessidade de visualizar células de uma forma dinâmica. Outras tecnologias têm sido desenvolvidas como a tomografia de coerência óptica ou ultrassonografia de alta frequência, mas a microscopia confocal é a primeira a oferecer resolução em nível celular.

As imagens da microscopia confocal são obtidas pela presença do contraste endógeno. Na pele humana, a maior fonte de contraste endógeno é a melanina, outras fontes seriam a queratina, mitocôndrias, organelas citoplasmáticas e o colágeno localizado na derme, gerando uma imagem brilhante. As imagens apresentam-se em planos paralelos à superfície da pele, diferentes dos cortes histológicos convencionais

que são longitudinais e, por esse motivo, o método exige experiência para correlacionar as imagens histológicas às confocais.

A utilidade da MCR tem sido descrita na avaliação de lesões cutaneomucosas, tanto para o diagnóstico como para o manejo clínico, com boa correspondência aos achados histopatológicos. O uso para lesões melanocíticas está bem estabelecido já que este método tem sido utilizado há mais de 15 anos demonstrando aumento da sensibilidade à avaliação dermatoscópica no diagnóstico de neoplasias melanocíticas.

Este trabalho compara as características de microscopia confocal às histopatológicas dos tumores cutâneos anexiais benignos para avaliar se as imagens obtidas são de utilidade diagnóstica e se há um paralelo com os achados da histopatologia.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

1- Analisar casos clínicos de tumores anexiais cutâneos sob o microscópio confocal de reflectância e comparar as imagens obtidas por esse método com os aspectos morfológicos dessas neoplasias à histopatologia clássica.

3 Revisão da literatura

3.1 Anexos cutâneos

Os anexos cutâneos derivam do ectoderma e começam a se desenvolver no início da vida intrauterina, durante a quarta semana. Localizam-se na derme superficial e profunda, até o tecido celular subcutâneo. São representados histologicamente por três estruturas: a unidade pilossebácea, glândulas écrinas e glândulas apócrinas ^{1,2}.

A unidade pilossebácea origina-se do epitélio embrionário primário e é formada pelo folículo piloso e glândula sebácea. O folículo piloso é uma invaginação tubular da epiderme, responsável pela formação de cabelo. Na derme reticular e parte superficial do tecido celular subcutâneo, encontra-se o bulbo capilar, formando a porção inferior do folículo piloso. As células mitoticamente ativas que revestem as papilas dérmicas sofrem queratinização para formar a haste capilar e a bainha interna da raiz. Cada haste capilar é formada por uma medula interna, cercada por uma camada cortical ampla e altamente queratinizada e uma fina camada externa de queratina sobreposta, denominada cutícula. As duas camadas externas de células epidérmicas do bulbo capilar formam a bainha radicular externa, que consiste em grandes células claras ricas em glicogênio, separada do tecido conjuntivo dérmico circundante por uma membrana espessa composta por tecido fibroso homogeneizado ¹⁻³.

Todas as glândulas sebáceas são dependentes de folículos pilosos, exceto as dos pequenos lábios e da glândula. As glândulas sebáceas consistem em múltiplos lóbulos de células arredondadas (sebócitos), preenchidas por vacúolos ricos em lipídios e margeados por uma única camada de pequenas células germinativas escuras. Os lóbulos

convergem em um ducto curto, que esvazia o conteúdo lipídico dos sebócitos degenerados no folículo piloso ^{1,3}.

As glândulas sudoríparas écrinas originam-se do epitélio epidérmico e se projetam na derme, de forma semelhante às das unidades pilossebáceas, mas contêm menos condensação mesenquimal. Elas estão distribuídas em quase toda a pele. As glândulas sudoríparas são tubulares e consistem em duas porções anatômicas:

A porção secretora está localizada na derme profunda, na junção com o tecido subcutâneo é composta de células piramidais claras e células escuras, muitas vezes difíceis de identificar na microscopia de luz. Estas células, ao exame imunoistoquímico, expressam EMA (antígeno da membrana epitelial), CEA (antígeno carcinoembrionário) e proteína S100 (apenas na camada basal). Uma camada única externa e descontínua de células mioepiteliais que repousam sobre uma membrana basal bem definida está presente e pode ser destacada pela sua positividade para as proteínas actina de músculo liso (SMA), p63 e calponina ao exame imunoistoquímico ^{1,2}.

A parte excretória é composta de uma porção intradérmica e uma porção espiral intraepidérmica (acrossiríngeo) e consiste em uma dupla camada de pequenas células cuboides sem camada mioepitelial subjacente. As células, nesta parte, podem corar com queratina de alto peso molecular (HMWK) e citoqueratina (CK) ^{1,2}.

As glândulas apócrinas são vistas principalmente nas regiões da axila, virilha, púbica e perineal. Em contraste com as glândulas écrinas, as glândulas apócrinas se desenvolvem a partir de uma protuberância superior nos folículos capilares. Eles têm uma porção excretora tubular, em espiral, com lúmen amplamente dilatado, revestida por células epiteliais com citoplasma eosinofílico e aberturas apicais, representando a secreção de decapitação. Também possuem uma camada externa descontínua de células mioepiteliais, repousando sobre uma membrana basal proeminente. O citoplasma das

células glandulares apócrinas pode conter ferro, a ser modificado, colorido, usando o corante azul de Prússia. Essas glândulas também expressam receptores androgênicos, úteis na avaliação de lesões suspeitas de serem carcinomas apócrinos. O ducto excretor das glândulas apócrinas é histologicamente semelhante ao das glândulas écrinas e drena para a haste capilar ⁴.

Um terceiro tipo de glândula sudorípara é a glândula apoécrina. São glândulas atriciais que se abrem diretamente para a superfície da pele, mas sua porção secretora é semelhante à das glândulas apócrinas. Essas glândulas são encontradas principalmente na região axilar e nas lesões do nevo sebáceo de Jadassohn (NSJ); são consideradas como a origem de algumas lesões anexas, como o siringocistoadenoma papilífero (SCAP) e a doença de Fox-Fordyce ^{1,4}.

3.2 Tumores cutâneos de anexo

Iremos aqui comentar apenas sobre os tumores anexiais benignos.

Os tumores cutâneos de anexo são definidos como um grupo diverso de neoplasias benignas e malignas, que apresentam diferenciação identificação morfológica para um dos diferentes anexos cutâneos, seja unidade pilossebácea, écrina ou apócrina ¹. Geralmente são classificados pelo componente morfológico principal e, quando exibem mais de um tipo de diferenciação, são chamados de tumores cutâneos de anexo de componente misto ^{1,3}.

Embora a maioria dos tumores cutâneos de anexo seja benigna e a excisão cirúrgica, curativa, sua presença seria associada a neoplasias viscerais, caracterizando síndromes, como a de Cowdem, a qual é caracterizada por triquilemomas associados a

tumores geniturinários e a adenocarcinoma de mama. Outros exemplos são a síndrome de Brooke Spiegler, caracterizada clinicamente por tricoepiteliomas múltiplos e cilindromas associados à adenocarcinoma de parótida; e a síndrome de Muir Torre, caracterizada por tumores sebáceos relacionados com a presença de adenocarcinoma colorretal, entre outros ^{1-3,5}.

3.2.1 Classificação

Existem múltiplos tipos de tumores cutâneos anexiais e os mais frequentes são agrupados de forma didática de acordo com a origem ^{1,4}:

- **Origem folicular:** tricofoliculoma, tricoadenoma, tricoepitelioma (TE), triquilemoma, fibrofoliculoma, tricodiscoma, poro dilatado de Winer, tumor do infundíbulo folicular, cisto triquilemal e pilomatricoma.
- **Origem sebácea:** hiperplasia sebácea, adenoma sebáceo e sebaceoma.
- **Origem écrina e apócrina:** hidrocistoma,iringoma condroide.
- **Origem écrina:** poroma, hidradenoma, espiroadenomas, cilindroma, iringoma, iringofibroadenoma.
- **Origem apócrina:** iringocistoadenoma papilífero e hidradenoma papilífero.

3.2.2 Epidemiologia

Os tumores anexiais representam a minoria de neoplasias cutâneas, sendo mais frequentes os tumores anexiais benignos do que os malignos. Não apresentam predileção de sexo. Entre os tipos de tumores de anexo benignos, os prevalentes na população geral são os siringomas, os pilomatricomas e os hidradenomas nodulares, apesar de relatos referirem neoplasias sebáceas como as mais frequentes., Em geral, localizam-se na cabeça e pescoço, pela predominância de unidades pilossebáceas e glândulas écrinas e apócrinas ⁶⁻⁹.

3.2.3 Manifestações clínicas

Clinicamente as neoplasias anexiais compartilham características semelhantes, apresentando-se, em geral, como pápulas ou nódulos cor de pele, de crescimento lento, com mais frequência na cabeça e no pescoço

É necessário diferenciá-lo do carcinoma basocelular, neoplasia maligna; por isto, o diagnóstico definitivo é obtido mediante análise histopatológica ^{3,7}.

3.2.4 Tipos de tumores cutâneos de anexo

3.2.4.1 Tricoepitelioma

O tricoepitelioma é um tumor da unidade pilossebácea, raro, benigno, que se origina do folículo piloso.

Foi descrito simultaneamente em 1982, na Inglaterra, por Brooke, como *epitelioma adenoides cysticum*, que evidenciou em cortes histológicos que as massas celulares basais no cório pareciam originar-se tanto na camada celular basal da epiderme como no epitélio dos folículos pilosos, e que os espaços císticos formados por estas massas celulares continham camadas de material córneo e, por vezes, haste capilar. Ao mesmo tempo, nos Estados Unidos, foi descrito por Fordyce como “epitelioma cístico benigno múltiplo” por meio da mesma observação ^{10,11}. Posteriormente, Jarisch afirmou que as massas celulares originavam-se nas bainhas dos folículos pilosos e sugeriu o nome *tricoepitelioma papulosum multiple* ¹⁰. Hartzell sugeriu que as massas celulares do tumor de Brooke distorciam os folículos pilosos e foi a favor do termo “tricoepitelioma”, excluindo os outros anteriores ¹⁰. Também conhecido historicamente como *epitelioma adenoides cysticum*, *acantoma adenoides cysticum*, epitelioma cístico múltiplo benigno, tumor de Brooke ou tricoepitelioma de Brooke-Fordyce. Os termos *epitelioma adenoides cysticum*, epitelioma cístico múltiplo benigno e tricoepitelioma múltiplo são usados para se referir à multiplicidade de lesões.

O tricoepitelioma solitário ocorre nas mesmas regiões anatômicas, porém sem relação com herança. O termo atualmente usado é de tricoepitelioma, já que reflete diferenciação folicular ¹¹.

O tricoepitelioma pode ser classificado em três grupos: tricoepitelioma múltiplo familiar, tricoepitelioma solitário não hereditário e tricoepitelioma desmoplásico ¹².

É um tumor de apresentação rara, sem dados específicos sobre sua prevalência, sem predileção por raça ¹³.

Os tricoepiteliomas são tumores cutâneos de apresentação única ou múltipla, geralmente localizados na região centro facial, com a exceção do tricoepitelioma gigante solitário, cuja predileção é a região inguinal. Como muitos dos tumores anexiais, quando de apresentação múltipla, podem formar parte da síndrome de Brooke Spiegler (tricoepiteliomas, cilindromas e espiroadenomas). Com a cilindromatose familiar, estas doenças apresentam mutações no gene CYLD. Lesões múltiplas são vistas também na síndrome de Rombo (tricoepitelioma, carcinoma basocelular, atrofoderma *vermiculatum*, milia e cianose periférica). A variante solitária ocorre geralmente no rosto de adultos jovens ^{5,12}.

As lesões são bem circunscritas, localizadas na derme superficial, compostas por ilhas de células basaloides e cistos córneos, contendo lamelas de queratina. Um achado importante é a presença de pequenos agregados de fibroblastos, chamados de corpos mesenquimais papilares. As ilhas podem ser fenestradas adenoides ou sólidas. Podem apresentar conexão com a epiderme e calcificação, além de reações de tipo corpo estranho à queratina livre e raramente são evidentes estruturas similares a ductos écrinos. O tumor está envolvido em estroma bem delimitado, rico em fibroblastos, simulando a bainha do tecido conectivo perifolicular normal, que auxilia o diagnóstico ⁵. Estes tumores estão compostos por pequenas células ovais, com paliçada nuclear periférica, simulando o carcinoma basocelular, mas caracterizados por ausência de atipia citológica e atividade mitótica, ausência de fenda peritumoral e, apesar de

exibirem fenda intraestromal, a presença de estroma folicular e a natureza do tumor bem delimitado favorecem o diagnóstico de tricoepitelioma ¹⁴.

Nos casos de difícil diagnóstico, a análise imunoistoquímica é necessária. Deve-se realizar um painel de marcação de moléculas com anticorpos anti-CD34, Bcl-2 e CD10. O padrão típico dos tricoepiteliomas é de células CD34+ estromais, BCL2 epitelial periférico e estromal positivo e CD10 epitelial. A diferença para o carcinoma basocelular (CBC) seria a falta de CD34+ estromal, Bcl-2 difuso e CD10 epitelial positivo, mas estromal negativo. As células de Merkel CK20+ geralmente colonizam ilhas de células basaloides nos tricoepiteliomas, mas estão ausentes na maioria de CBC ^{5,14}.

3.2.4.2 Síndrome de Brooke Spiegler

A síndrome de Brooke Spiegler (SBS) é uma doença de herança autossômica dominante, caracterizada por apresentar neoplasias cutâneas de anexo mais frequentemente cilindromas, tricoepiteliomas e espiroadenomas. Tricoepiteliomas familiares múltiplos (TFM) são uma variante fenotípica da doença caracterizada por apresentar múltiplos tricoepiteliomas sem presença de cilindromas, espiroadenomas ou espiroadenocilindromas. O termo cilindromatose familiar é utilizado para se referir à presença de cilindromas, não sendo SBS ou TFM ¹⁵.

Tumores malignos surgem em associação com as neoplasias cutâneas benignas em 5% a 10% dos pacientes. O gene implicado na patogênese da doença é de supressão tumoral, o CYLD, localizado no cromossomo 16q12-q13 ¹³.

As neoplasias geralmente se localizam na cabeça e no pescoço. O tamanho dos nódulos é variável de 0,5 cm a 3 cm, ou maiores. A quantidade de lesões pode variar de dezenas a centenas. Múltiplas lesões no couro cabeludo são designadas como “síndrome do turbante”¹⁵.

Os tumores que mais frequentemente surgem são espiroadenomas, cilindromas ou espiroadenocilindromas, geralmente na etapa da puberdade, de crescimento lento e aumento em número com a idade. Seu crescimento rápido está associado com ulceração e sangramento e pode indicar transformação maligna. Os pacientes com o fenótipo típico de SBS apresentam múltiplos tricoepiteliomas como pápulas cor de pele, múltiplas, de 0,2 cm a 1 cm, localizadas no rosto, especialmente nos sulcos nasolabiais¹⁵.

No fenótipo de TFM, os tricoepiteliomas estão localizados geralmente na região centro facial, atingindo com mais frequência a porção central das sobrancelhas e sulcos nasolabiais. As lesões podem variar de dezenas a centenas de neoplasias até confluir e desfigurar. Este fenótipo também se inicia durante a puberdade ou mais precocemente e aumenta em tamanho e número com a idade. Crescimento rápido pode sugerir transformação para carcinoma basocelular¹³.

As características histológicas dos tumores, seja na síndrome de Brooke Spiegler ou no tricoepitelioma múltiplo familiar, são idênticas às dos tumores esporádicos.

Espiroadenomas histologicamente apresentam-se como lóbulos bem delimitados, compostos por células basaloides entremeadas com células pálidas e linfócitos, componentes integrais da neoplasia. As células basaloides podem adotar um padrão trabecular, reticular ou sólido¹⁵.

Os cilindromas caracterizam-se por nódulos monomórficos de células basaloídes rodeados de material eosinofílico em padrão de quebra-cabeça ¹⁵.

O tricoepitelioma ou tricoblastoma cribiforme é considerado uma neoplasia bifásica, com diferenciação para epitélio folicular e estroma folicular específico. Está conformado por células basaloídes arranjadas em padrão cribiforme e o estroma é similar à papila folicular. A bainha perifolicular é composta por feixes de colágeno e fibroblastos fusiformes, e pode apresentar diferenciação *ductal* ^{13,15}.

O tratamento definitivo é a excisão cirúrgica, mas também tem sido utilizado *laser resurfacing*, eletrocirurgia, crioterapia e dermoabrasão. *Laser erbium:yag* e CO₂ têm sido usados e estão relacionados com menor formação de cicatrizes e recorrências após dois anos, comparados aos tratamentos convencionais ¹³.

Existem descrições de alguns tratamentos farmacológicos já que teriam menor índice de complicações, o uso de imiquimod a 5%, em associação com tretinoína 1% gel tem tido resposta favorável e resolução de até 80% das lesões. O uso de corticosteroides ou anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) poderia ser efetivo pelos efeitos inibitórios nas funções no NF- κ B (fator nuclear- κ B), aspirina em associação com adalimumab apresentou altos índices de melhora por bloqueio da ativação do NF- κ B, induzida pelo TNF- α ¹³.

3.2.4.3 Siringoma

O termo siringoma deriva do Grego *syrinx*, que significa tubo. No século 19, pensava-se que os siringomas tinham origem glandular, mas a imunoistoquímica e a microscopia eletrônica evidenciaram a origem écrina ¹⁶.

Os siringomas constituem um espectro dos tumores cutâneos esporádicos benignos que surgem da região dérmica profunda do ducto sudoríparo, localizado na união com a espiral secretora da glândula. A proliferação de células no lúmen do ducto acontece durante o desenvolvimento de estruturas espirais, quando o suor não pode sair até a superfície ^{16,17}.

Apresentam-se sobretudo em mulheres jovens e, frequentemente, envolvem a cabeça e o pescoço, com predileção pelas pálpebras ¹⁸.

Uma variante infrequente é o siringoma eruptivo descrito por Jacquet e Darier em 1987. Clinicamente caracterizado por múltiplas pápulas amareladas ou amarronzadas e de consistência firme, são lesões frequentemente localizadas no tronco anterior, pescoço, abdômen superior, axilas e região periumbilical, surgindo durante a puberdade e a infância. Existe, também, um aumento na incidência de siringoma eruptivo em pacientes com síndrome de Down e raramente ocorre de forma familiar ².

Entre os diagnósticos diferenciais, deve-se considerar a *acne vulgaris*, hiperplasia sebácea, *milia liquen* plano, xantoma eruptivo, urticária pigmentosa e hidrocistoma. O diagnóstico definitivo é obtido por análise histológica, apresentando as mesmas características que o siringoma clássico. A patogênese do siringoma eruptivo é controversa, pode representar uma proliferação ductal reativa da glândula écrina posterior a processo inflamatório ^{2,5}.

Histologicamente os siringomas são simétricos, bem circunscritos, limitados à derme superior, usualmente sem conexão com a epiderme. Estes tumores apresentam proliferação de células epiteliais e estão arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos, exibindo, às vezes, formato de vírgula ou girino. Os túbulos estão alinhados por uma ou duas camadas de células epiteliais monomórficas cuboidais com pequenos núcleos

normocrômicos e citoplasma eosinofílico. No lúmen tubular é frequente achar material eosinofílico PAS (ácido periódico de Schiff) positivo ².

O siringoma deve ser distinguido do carcinoma anexial microcístico e do carcinoma siringoide écrino. Em contraste com os siringomas, o carcinoma siringoide écrino apresenta atipia citonuclear, atividade mitótica, invasão perineural e linfovascular, padrão de crescimento infiltrativo com extensão do tumor à derme profunda, além de tecido subcutâneo, e potencial para recorrência e metástase a distância ⁴.

O tratamento é principalmente cosmético, pois são lesões benignas, não progressivas, geralmente assintomáticas. Existem vários tratamentos tanto clínicos como cirúrgicos, com índices de sucesso variáveis, já que estão localizadas na derme, e a maioria dos métodos tanto cirúrgicos como de destruição química podem deixar cicatrizes. Os tratamentos previamente descritos incluem dermoabrasão, excisão, criocirurgia, eletrodissecação, *peeling* químico, retinoides tópicos e orais. O uso de *laser* de CO₂ em combinação com *peeling* de ácido tricloroacético promove a regeneração tissular. Eletrocoagulação com agulhas isoladas intralesionais diminui o tamanho e o número de lesões progressivamente, minimizando o risco de cicatriz e hiperpigmentação, mas requer várias sessões para melhores resultados. Apesar das desvantagens, o *laser* de CO₂ e eletrocoagulação representam as melhores opções de tratamento na atualidade ^{2,4}.

3.2.4.4 Sebaceoma

O termo sebaceoma foi introduzido por Ackerman, em 1984, para referir-se a um tumor não usual das glândulas sebáceas que já era conhecido, mas sua terminologia causava confusão. Até então, o termo epitelioma sebáceo era usado para se referir a uma lesão benigna insuficientemente diferenciada para ser considerada um adenoma sebáceo, mas bem diferenciada para ser considerada um carcinoma basocelular ou carcinoma sebáceo ¹⁹.

Clinicamente os sebaceomas são tumores pequenos, pápulo-nodulares de coloração amarelada, isolados, em geral localizados no rosto, couro cabeludo e, menos frequentemente, no tronco. São lesões de crescimento lento sem recidiva após excisão cirúrgica. Podem se desenvolver a partir de um nevo sebáceo. Geralmente surgem isoladamente ou em associação à síndrome de Muir Torre (SMT). Afetam mais os idosos. O surgimento precoce em mulheres está relacionado com aumento de risco para desenvolver SMT ^{19,20}.

Os lóbulos tumorais são compostos por uma mistura de células basaloides germinativas e sebócitos maduros com células imaturas, superando em número as células maduras (>50%). Ductos sebáceos estão presentes. As células germinativas apresentam citoplasma escasso e núcleos pequenos com nucléolos não proeminentes e ausência de atipia citológica. Pode haver mitose, mas formas anormais não são frequentes. Paliçada periférica ausente ou presente focalmente, ausência de fenda peritumoral ^{1,21}.

A dermatoscopia dos tumores sebáceos, em geral, demonstra dois padrões principais: tumores com depressão central, exibindo telangiectasias radiais ao redor de

centro opaco branco-amarelado. Em tumores sem depressão central, a dermatoscopia mostra vasos arborizantes sobre um fundo esbranquiçado ou amarelado, com glóbulos tipo comedão que representam glândulas sebáceas dilatadas ¹⁹.

A microscopia confocal revela lesões bem delimitadas com lóbulos ovóides, células basaloídes e estruturas escuras tubulares que representam os vasos sanguíneos ²².

Existe verdadeira dificuldade para diferenciar o sebaceoma de outras neoplasias sebáceas em algumas ocasiões. A hiperplasia sebácea se diferencia do sebaceoma, por apresentar aumento do tamanho dos lóbulos sebáceos, que estão conectados por um ducto excretório e um infundíbulo simples. O adenoma sebáceo é formado por múltiplos lóbulos delimitados por um septo de tecido conectivo e contém menos células imaturas que sebócitos maduros. O carcinoma sebáceo é pouco diferenciado, mas contém células atípicas, frequentes mitoses, núcleos amplos e nucléolos proeminentes ²³.

O diagnóstico diferencial é ainda mais complexo quando existem poucas células sebáceas presentes e a arquitetura ondulada do tumor auxilia nesses casos. Quando há dúvidas, a análise imunoistoquímica torna-se necessária, sendo o tricoblastoma PHLDA+ e não expressa receptores androgênicos. Já o sebaceoma é parcialmente PHLDA+ e tem expressão massiva de receptores androgênicos. O carcinoma basocelular é Ber-EP4+ e EMA-, enquanto sebaceoma é Ber-EP4- e EMA+. Camadas homogêneas de sebócitos imaturos e citologia regular sugerem poroma, mas este apresenta menor quantidade de basófilos, sem expressão de EMA, CK17 ou receptores androgênicos ^{20,24}.

3.2.4.5 Síndrome de Muir Torre

A síndrome de Muir Torre (SMT) foi descrita por Muir *et al.* em 1967 e, a seguir, por Torre *et al.*, em 1968 ^{25,26}. A SMT é uma doença autossômica dominante e uma variante fenotípica do câncer colorretal sem polipose hereditário (*hereditary non-poliposys colorectal cancer*, HNPCC) conhecida como síndrome de Lynch ²⁰.

Desde o início, a palavra sebaceoma tem sido relacionada com a presença da síndrome de Muir Torre (SMT); suas principais manifestações são neoplasias sebáceas múltiplas, com exceção de hiperplasias sebáceas. Está associada a uma mutação em um dos genes reparadores do DNA (*mismatch repair genes*, MMR), responsáveis pela instabilidade de microssatélites, a qual ocorre principalmente nos genes MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

A SMT é definida por uma associação de malignidade visceral e tumores cutâneos sebáceos (sebaceoma, adenoma sebáceo ou carcinoma sebáceo) ou múltiplos queratoacantomas. Hiperplasias sebáceas estão excluídas desta síndrome. Tem sido descrito um subtipo da síndrome, sendo o mesmo classificado com SMT tipo II, no qual existe inativação de um gene reparador de remoção de base que leva a um padrão de herança autossômica recessiva ^{20,21}.

Ocorre mais frequentemente no sexo masculino 3:2. A idade média de surgimento de neoplasias sebáceas é 53 anos, variando de 21 anos a 88 anos. Além disso, o surgimento de tumores cutâneos pode acontecer 25 anos antes ou até 37 anos depois de malignidade visceral ²⁰.

A síndrome de Muir Torre predispõe os portadores a desenvolverem câncer colorretal sem associação de polipose com alto risco de morte. Também predispõe ao

desenvolvimento de câncer de endométrio em mulheres, assim como outras formas de câncer (gástrico, ovário, hepatobiliar, pancreático e do trato urinário). O diagnóstico precoce de SMT permite realizar monitorização rigorosa, triagem frequente e tratamento precoce, quando necessário ²⁷.

Existem critérios para realizar o diagnóstico da síndrome e estes são classificados em três grupos: A, B, e C. O paciente deve apresentar pelo menos uma neoplasia sebácea ou imunoistoquímica negativa para MLH1 e MSH6 ou MSH2, MLH12 e MSH6 e, pelo menos, uma malignidade visceral ou as três características do grupo C (queratoacantomas múltiplos, múltipla malignidade visceral e história familiar de SMT) (19). Análise imunoistoquímica deve ser realizada para confirmar o diagnóstico da síndrome. Ausência de coloração para os genes de reparação MMR tem 8% de sensibilidade para SMT. A realização e a análise imunoistoquímica nas neoplasias colorretais apresentam maior sensibilidade e especificidade do que nas neoplasias sebáceas. Em pacientes com história familiar positiva e presença de outras malignidades, a análise imunoistoquímica e a genética devem ser usadas apenas para confirmação do diagnóstico e não como testes diagnósticos ^{20,24}.

Após o diagnóstico, os pacientes devem realizar avaliações anuais para malignidade visceral e cutânea. Pacientes com neoplasias sebáceas devem ser investigados para malignidade visceral e neurológica, incluindo endoscopia alta e baixa, além de avaliação geniturinária naqueles com SMT tipo II. As avaliações colonoscópicas devem se iniciar precocemente, entre 18 anos e 20 anos, e gastroduodenoscopia, de 25 anos a 30 anos. Avaliação testicular e de próstata anuais e avaliação ginecológica, incluindo ultrassom transvaginal e amostras de endométrio devem ser feitas, além de testes que incluem raios-x de tórax, citologia cervical e

urinária, antígeno carcinoembrionário, sangue oculto nas fezes, enzimas hepáticas e análise hematológica ²⁰.

A maioria das neoplasias cutâneas pode ser resolvida com excisão cirúrgica. Os carcinomas sebáceos têm risco de angioinvasão e metástase, por esse motivo a excisão cirúrgica deve incluir margens de 5 mm a 6 mm. A cirurgia micrográfica de Mohs é também apropriada para o carcinoma sebáceo. A radioterapia é útil como adjuvante após recorrência, metástase regional e terapia paliativa ^{19,20}.

3.2.4.6 Fibrofoliculoma

Os fibrofoliculomas são tumores considerados por Ackerman e colaboradores como hamartomas do epitélio folicular ²⁸.

Fibrofoliculomas e tricodiscomas são conhecidos por formar parte da síndrome de Birt-Hogg-Dubé. Existem relatos de fibrofoliculomas solitários em pacientes de 1 ano a 36 anos, mas as duas apresentações de fibrofoliculomas, seja na síndrome de Birt-Hogg-Dubé como nos solitários, demonstram clinicamente pápulas pequenas cor de pele, em formato de domo, especialmente localizadas no mento, nariz, bochechas, orelhas, sobrancelhas, sem sintomas aparentes. Estes dois tumores são clinicamente indistinguíveis um do outro, por isso a necessidade de diferenciação por meio da análise histopatológica ^{29,30}. Estas neoplasias apresentam diferenciação folicular mesenquimatosa, porém com achados histológicos diferentes.

Os fibrofoliculomas podem ser clinicamente difíceis de diferenciar dos fibroepitelimas de Pinkus, fibromas perifoliculares, triquilemomas, tricodiscomas, tricoepiteliomas e tricofoliculomas ³⁰.

Histologicamente o fibrofoliculoma é um hamartoma benigno que se origina do folículo pilossebáceo e consiste em uma expansão fibrosa da bainha da raiz que rodeia o folículo piloso com cordões de tecido conectivo perifolicular, os mesmos que podem conter sebócitos ou lóbulos sebáceos que se dispõem no estroma subjacente. O infundíbulo pode apresentar dilatação cística. O estroma é mucinoso com fibras paralelas de colágeno fibrilar e, eventualmente, células dendríticas. Os fibrofoliculomas são neoplasias benignas, portanto não requerem tratamento cirúrgico. Vários métodos cirúrgicos podem ser tentados para erradicação de lesões múltiplas.

3.2.4.7 Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

A síndrome foi descoberta em 1977 por Arthur R. Birt, Georgina R. Hogg e James Dubé. Eles descreveram a presença de fibrofoliculomas, tricomodomas e acrocórdons no couro cabeludo fronte, rosto, pescoço e dorso superior em uma família com 15 membros, após os 25 anos. Também descobriram que as lesões cutâneas eram herdadas de forma autossômica dominante. Posteriormente, em 2005, Schmidt e colaboradores relataram o fenótipo em 219 pacientes ^{29,30}.

Em 1999, Toro e colaboradores descreveram pela primeira vez a presença de tumores cutâneos e carcinoma de células renais, e sua herança autossômica dominante na síndrome. Nesse estudo foram evidentes as manifestações pulmonares que os pacientes apresentavam ²⁹.

Em 2001, Schmidt e colaboradores e Khoo e colaboradores acharam o *locus* no braço curto do cromossomo 17 e, posteriormente, Nickerson e colaboradores, em 2002,

descreveram a relação da síndrome ao gene FLCN no cromossomo 17, o mesmo que codifica a proteína foliculina ²⁹.

Em 2002, Zbar e colaboradores reportaram que os pacientes com a síndrome apresentavam um risco sete vezes maior de desenvolver carcinoma de células renais e 50 vezes maior de apresentar pneumotórax espontâneo ²⁹.

Schmidt e colaboradores descreveram, em 2005, que as mutações do gene FLCN resultaram em terminação prematura e perda da função da proteína foliculina, sugerindo ser um gene de supressão tumoral ²⁹.

As neoplasias mais frequentes associadas a este tumor são fibrofoliculomas, tricodiscomas e acrocórdons. Os tricodiscomas e fibrofoliculomas apresentam as mesmas características clínicas, como pápulas assintomáticas múltiplas, pequenas, cor de pele, em formato de domo, firmes, em áreas extensas do corpo. Tricodiscomas e fibrofoliculomas são indistinguíveis à observação clínica ^{28,30}.

O tricodiscoma é um tumor hamartomatoso. Pensava-se que havia diferenciação do disco piloso, uma estrutura mítica, mas atualmente foram descritos fibromas perifoliculares com estroma mixoide em vez de fibroso. Consiste em células fusiformes dispostas ao redor dos folículos e distribuídas entre as fibras de colágeno espessadas, com vasos sanguíneos pequenos, de paredes finas entremeadas. O componente epitelial se dispõe na periferia, exibindo sebócitos maduros. O estroma é delimitado perifericamente por cordões infundíbulos sebáceos e carece de fibras elásticas.

Os acrocórdons ou pólipos fibroepiteliais são lesões frequentes, relacionadas com obesidade e idade avançada; localizados geralmente na axila, pescoço e virilha, sem risco de malignidade. A relação com a síndrome de Birt-Hogg-Dubé pode ser acidental, já que são lesões muito frequentes ^{30,31}.

Entre os diagnósticos diferenciais encontra-se a hiperplasia sebácea, fibroadenomas, CBC e outras com múltiplos tumores cutâneos, como síndrome de Cowden, Rombo e Bazex-Dupre-Christol³⁰.

3.2.4.8 Manifestações renais

Pacientes com SBHD apresentam risco maior para desenvolver tumor de células renais com potencial de malignidade variado, que aumenta com a idade e, aos 70 anos, a ameaça de adquirir carcinoma de células renais é de 16%. Existem relatos de surgimento do carcinoma desde os 20 anos de idade, mas frequentemente se apresentam ao redor dos 50 anos de idade³⁰.

Embora sua histologia seja diferente daquela dos tumores renais esporádicos, podem surgir múltiplos tumores renais¹⁸.

Os sintomas surgem quando a doença está avançada. São caracterizados por hematúria macroscópica, dor em flancos, fadiga e tumor palpável. Todo paciente com diagnóstico recente da síndrome deve realizar imagens abdominais como tomografia computadorizada, ultrassonografia ou ressonância magnética para afastar o diagnóstico de tumores renais^{18,30}

3.2.4.9 Manifestações pulmonares

Cistos pulmonares múltiplos são encontrados em 67% a 90% dos pacientes e, aproximadamente, 40% evoluem com pneumotórax espontâneo. Embora possam

aparecer entre 0 a 407 cistos, o número deve ser avaliado por tomografia computadorizada, ^{18,29}. A maioria dos pacientes é assintomática, com manifestações quando o pneumotórax se desenvolve; seu tratamento na SBHD é similar ao de outras etiologias. Os pacientes com SBHD devem realizar triagem frequente para evitar metástase. Todo paciente com suspeita de SBHD deve realizar TC de tórax, RMN abdominal ou TC abdominal e triagem para mutações no FLCN ^{18,29}.

3.2.4.10 Diagnóstico

O diagnóstico é baseado nas características clínicas e histopatológicas. Quando os tumores têm características ambíguas, a análise imunoistoquímica é necessária para diferenciação ^{1,4,14}. Neste caso utilizam-se os seguintes marcadores:

- Ber-Ep4 e TDAG51 (gene 51 associado à morte de células T): marcadores de diferenciação folicular, variável em alguns tumores de origem apócrina e écrina.
- Citoqueratina 20 a receptor androgênico: a presença de citoqueratina 20 positiva nas células de Merkel que colonizam os tumores foliculares benignos e ausência de positividade do receptor androgênico ajuda a distinguir esses tumores do carcinoma basocelular.
- CD34: marcador de diferenciação triquilemal e positivo no estroma no tricodiscoma.
- EMA (*epithelial membrane antigen*) e CEA (antígeno carcinoembrionário): marcadores para glândula sudorípara e de diferenciação ductal.

- Marcadores mioepiteliais (actina de músculo liso, p63, S100, calponina): Usado para avaliar a perda de células mioepiteliais em adenocarcinomas invasivos ou para avaliar a diferenciação mioepitelial em tumores mistos cutâneos.
- Beta-catenina: positivo para tumores matriciais do cabelo (pilomatricoma).
- Adipofilina: marcador de linhagem sebocítica.
- CD117 (c-kit): marcador positivo no carcinoma adenoide cístico.
- Fosfo-histona H3 e Ki-67: para avaliar atividade mitótica e proliferação tumoral.
- MSH2, MLH1 MSH6 e PMS2: para avaliar perda da expressão das proteínas nos tumores sebáceos associados à síndrome de Muir Torre.

3.3 Microscopia confocal de reflectância (MCR)

O uso do microscópio confocal surgiu a partir da necessidade de visualizar células de uma forma mais dinâmica. Várias tecnologias têm sido descritas para avaliarem a pele, mas a microscopia confocal de reflectância é a única que tem conseguido a visualização em nível celular. A microscopia confocal de reflectância é um método de imagem não invasivo que revela a morfologia celular e nuclear da epiderme, colágeno e vasos sanguíneos circulantes na derme e em outras estruturas, como a unidade pilossebácea, na pele humana *in vivo* ¹⁹.

Envolve o uso de uma fonte de luz que ilumina uma pequena porção de tecido. A luz refletida é fotografada em um detector após passar através de um *pinhole*, que evita que a luz fora de foco atinja o detector, e a região em foco é fotografada; por esse motivo é chamada de confocal. A fonte de luz pontual é digitalizada, o que permite o

seccionamento virtual de planos horizontais do tecido *in vivo*, criando uma imagem de todo o plano da amostra ¹⁹ (Figura 1).

Figura 1 - O princípio do microscópio confocal. A luz é focada no tecido por uma lente objetiva. A luz que é refletida pelo tecido é coletada por uma lente objetiva e espelhada no orifício (*pinhole*). A luz que se espalha de fora do plano focal é rejeitada pelo orifício (*pinhole*) (Gonzalez et al, 2017)³⁴

O corte óptico da microscopia confocal é orientado paralelamente à superfície cutânea, diferentemente dos cortes histopatológicos, os quais têm orientação perpendicular à superfície ^{19,28} (Figura 2).

Figura 2 - Cortes da microscopia confocal de reflectância paralelos à superfície cutânea. Pele normal. Imagens de 500 μm x 500 μm . Fonte: *Vivascope systems brochure. Monitoring T. and Therapeutic Monitoring VivaScope® Systems.*

Os fatores que agem na penetração da luz são o comprimento de onda da iluminação, o poder de iluminação, a refletividade das camadas superficiais e as propriedades de dispersão da derme. Comprimentos de onda maiores penetram mais profundamente nos tecidos; em contrapartida, a resolução diminui ²⁸.

As imagens da microscopia confocal são obtidas pela presença do contraste endógeno. Na pele humana, a maior fonte de contraste endógeno é a melanina, seguida pela queratina, mitocôndrias, organelas citoplasmáticas e colágeno localizado na derme. Assim, todas as células que contêm melanina, como os queratinócitos basais e os melanócitos, geram uma imagem brilhante ²⁷.

Os microscópios confocais disponíveis comercialmente possuem um comprimento de onda de 830 nm com iluminação de 1 mW a 5 mW, que é seguro para o tecido e não causa dano ocular, com lentes objetivas de imersão de 0,7 NA a 1,2 NA (*numeral aperture*) e aumento de 20x a 100x, permitindo um campo de imagem de 1 mm a 0,2 mm, resolução lateral de 0,5 μ m a 1 μ m e espessura de 2 μ m a 5 μ m. O microscópio confocal usado rotineiramente apresenta uma lente objetiva de 30x, oferecendo imagens horizontais de 500 μ m x 500 μ m, com 0,9 NA, com resolução de 1.000 pixels x 1.000 pixels, suficiente para gerar imagens da epiderme, derme papilar e derme reticular superior ²⁷.

Para permitir a visualização de áreas maiores de tecido com diferentes aumentos, similares aos obtidos na histopatologia, uma sequência de imagens em um plano bidimensional é gerado por meio de um *software* organizado em mosaico, dependendo do aparelho utilizado; neste caso seria o Vivascope 1.500, já que o Vivascope 3.000 não permite fazer mosaico Mas possui o *hand-held* que o faz mais dinâmico e de fácil acesso para várias áreas anatômicas. Um grupo de até 16 x 16 imagens capturadas criam o mosaico que exibe imagens de tecido de 8 mm x 8 mm que corresponde à magnificação de 2x; ao realizar *zoom* nas imagens, permite abrir submosaicos a maiores magnificações, similares aos analisados nos cortes histológicos. As lentes de imersão na água são usadas para diminuir o índice de refração da água e minimizar aberrações esféricas ocasionadas pela passagem de luz através da interface

água-tecido. Géis a base de água também são utilizados, já que diminuem irregularidades de refração, sendo mais úteis se o local a ser examinado não for plano ²⁸. Um anel de metal magnético que se acopla ao microscópio e mantém contato com a pele é utilizado para manter a água ou gel imóveis, captando as imagens e reduzindo possíveis artefatos ²⁸.

Existem, atualmente, várias versões do microscópio confocal: para avaliação *in vivo* o Vivascope 1.500, Vivascope 1.500 *multilaser*, Vivascope 3.000 (Figura 3) e para avaliação *ex vivo*, Vivascope 2.500 *multilaser*.

Figura 3 - Aparelho de microscopia confocal de reflectância. Vivascope 3.000, Lucid inc., Rochester, NY ²⁸.

3.3.1 Histórico

Em 1957, Marvin Minsky depositou uma patente para o microscópio confocal, o mesmo que desenvolveu no ano 1955, durante um estágio na Universidade de Harvard³².

Este sistema foi utilizado apenas em 1995. Durante esse ano, o protótipo de microscópio confocal conseguiu capturar imagens da epiderme e derme papilar com contraste moderado e profundidade e campo de visão limitado, usando comprimentos de onda visíveis e próximos ao infravermelho e lentes objetivas com aumento, resolução e distância fixas. O equipamento era utilizado apenas nos membros superiores e o local a ser avaliado não conseguia ser perfeitamente estabilizado para uma captura apropriada de imagens^{10,32}.

Com o passar do tempo foram obtidos comprimentos de onda maiores e próximos do infravermelho, lentes objetivas com aumento e abertura numérica variáveis, distâncias maiores e tamanhos variáveis de pinholes; foi criado um anel de contato com a pele, associado à fita adesiva dupla face para se manter fixo em diferentes locais do corpo, além de um *handpiece* que faz movimentos de extensão e rotação, permitindo o acesso do microscópio aos diferentes sítios do corpo. Diferentes lentes de imersão foram desenvolvidas, géis a base de água são os mais úteis, especialmente em áreas convexas, por serem mais viscosos. Por fim, baseando-se em resultados experimentais, criou-se o microscópio confocal *in vivo*, que pode ser facilmente transportado e utilizado para triagem e diagnóstico de lesões, como os disponíveis atualmente^{10,32}.

3.4 Microscopia confocal de reflectância: pele normal

É necessário, primeiro, conhecer as características da pele normal e seus anexos por microscopia confocal para entender as patologias:

- **Estrato córneo**

Localizado a 0 μm -15 μm da superfície da pele, apresenta-se como uma superfície altamente reflectante, rodeada por dermatóglifos evidenciados como áreas lineares escuras não reflectantes. A imagem é a mais brilhante pelos diferentes índices refratários na interface entre o médio de imersão e a pele que produzem dispersão da luz. Os queratinócitos são poligonais anucleados, medindo de 10 μm a 30 μm de dimensão, com aspecto de estruturas brilhantes poligonais com linhas escuras ao redor³³.

- **Estrato granuloso**

Localizado de 15 μm a 20 μm da superfície, queratinócitos poligonais de 25 μm a 35 μm de dimensão, com citoplasma granuloso brilhante pelos grânulos de querato-hialina, aspecto de aro brilhante ao redor do núcleo escuro central, oferecendo o típico padrão em favo de mel³³.

- **Estrato espinhoso**

São evidentes núcleos menores de maior densidade de 20 μm a 100 μm da superfície. Queratinócitos espinhosos são de 15 μm a 25 μm de formato poligonal com núcleo oval escuro central e citoplasma brilhante fino. Os queratinócitos estão arranjados em padrão de favo de mel³³.

- **Camada basal**

A uma profundidade de 50 μm a 100 μm , exibe uma camada única de células. As mesmas que são uniformes em tamanho e formato medindo de 7 μm a 12 μm e altamente reflectantes pela melanina. Na epiderme, as maiores fontes de contraste são oferecidas pela melanina e melanossomos. Na camada basal, os queratinócitos pigmentados se apresentam como estruturas brilhantes ovais pelo alto índice de reflectância da melanina. Nos fototipos II-IV, os queratinócitos basais oferecem um padrão em pedra de calçamento ^{33,34}.

- **Junção dermoepidérmica**

Papilas dérmicas apresentando-se como áreas escuras redondas e ovais com vasos capilares rodeadas de queratinócitos basais em arranjo circular denominado *edge papillae* ³³.

- **Derme**

A derme papilar superficial, evidente a uma profundidade de 100 μm -150 μm , onde é possível visualizar capilares sanguíneos que se apresentam como estruturas tubulares com mistura de células altamente e fracamente reflectantes. Dependendo do fototipo e do local anatômico avaliado, pode ser evidenciada a derme reticular, já que a MCR permite visualizar até uma profundidade de mais ou menos 200 μm .

O colágeno se aprecia como estruturas fibrilares moderadamente reflectantes, arranjadas em padrão reticular na derme papilar ou em feixes agrupados em fascículos na derme reticular.

Células inflamatórias também podem ser visualizadas. Melanófagos são facilmente reconhecidos, já que possuem melanina, bastante reflectante. Na MCR os melanófagos se apresentam como células irregulares brilhantes com bordas mal definidas, sem núcleo visível, em geral, maiores que os melanócitos ³⁴.

Figura 4 - MCR pele normal. **A.** Camada córnea, material brilhante separado por sulcos escuros. **B.** Dermatóglicos são evidentes como sulcos escuros que limitam estruturas romboidais. **C.** Camada granulosa está composta por queratinócitos grandes distribuídos em favo de mel. **D.** Camada espinhosa exibe típico padrão em favo de mel na epiderme **E.** Queratinócitos brilhantes dispostos em ilhas, observam-se próximos à junção dermoepidérmica. **F.** Camada basal composta por queratinócitos brilhantes dispostos em aros ao redor da derme papilar. **G.** Histopatologia (HE) correspondente à pele normal e às camadas analisadas na MCR. (Gonzalez et al, 2017)³⁴

- **Estruturas anexiais**

- **Folículo piloso**

Os folículos pilosos são evidentes na pele exceto em palmas, plantas e locais especiais como lábios, glândula do pênis e lábios menores. São constituídos por quatro regiões anatômicas: infundíbulo, istmo, região suprabulbar e bulbo. Geralmente apenas o infundíbulo é visualizado por MCR, mas em áreas como o rosto, observa-se o folículo em maior extensão. Seu orifício aparece como área escura arredondada, rodeada de células reflectantes, *debris* de queratina contendo haste capilar. Nas porções mais profundas de um folículo piloso, identificam-se camadas concêntricas de células com paliçada periférica e estroma escuro (Figura 5).

A haste capilar se apresenta como uma estrutura cilíndrica brilhante sem padrão celular no centro ^{33,34}.

- Ductos sudoríparos écrinos

A porção superficial do ducto excretório écrino é evidente como estrutura brilhante ovoide ou redonda, centralmente oca, que percorre em espiral a epiderme e a derme. Possui um diâmetro menor do que o folículo piloso e não tem haste capilar no centro ³⁴.

- Ductos sudoríparos apócrinos

Geralmente não são evidentes já que se inserem no infundíbulo folicular por cima do ponto de inserção do ducto sebáceo. Encontram-se apenas na virilha e na axila. Quando evidentes são retos, lembrando um folículo piloso sem haste ³⁴.

- Glândula sebácea

Em maior quantidade no rosto, as células acinares sebáceas são altamente reflectantes com aspecto de mórula. Cada sebócito apresenta núcleo escuro redondo, rodeado de citoplasma brilhante multilobular ³⁴.

Figura 5 - Mosaicos de MCR (1.5 x 1.5 cm) mostrando folículos pilosos em várias fases do ciclo folicular. A. MCR no estrato granuloso, espinhoso: vários folículos como buracos escuros pequenos sem haste capilar no lúmen (setas branca, rosa, vermelha e verde) e outros folículos exibem maior diâmetro com haste capilar estreito (setas amarelas). **B.** Na derme reticular superior, porções mais profundas dos folículos (setas azuis) e a papila folicular central (ponta da seta azul) **C.** Histopatologia (HE), exibindo folículos pilosos na derme superficial. (Gonzalez et al, 2017)³⁴

3.5 Microscopia confocal *in vivo*: revisão da literatura

Existem, na literatura, relatos descrevendo o uso da microscopia confocal na avaliação de alguns tumores cutâneos anexiais ^{20,22-24}.

Em 2002, TACHIHARA e colaboradores descreveram uso do microscópio confocal na avaliação de um poroma écrino pigmentado localizado na região malar, no intuito de descrever suas características, compará-las com a histopatologia e diferenciá-lo do melanoma maligno, ao vivo, em correlação à histopatologia. Eles evidenciaram características como os blocos tumorais e as bordas que o separam da matriz, o que auxilia o diagnóstico diferencial de tumores como carcinoma basocelular ²⁴.

Em 2007, ARDIGO descreveu o uso do microscópio confocal de reflectância para avaliação de tricoepiteliomas, sendo dois desmoplásicos e dois tricoepiteliomas clássicos. Os quatro tumores avaliados compartilhavam características similares às do carcinoma basocelular, como a presença de ilhas de células tumorais formando cordões, porém as conexões com folicular e cistos de queratina ajudaram a favorecer o diagnóstico de tricoepitelioma, os mesmos que não eram evidentes no CBC ²³.

No ano de 2012, MOSCARELLA e colaboradores realizaram um estudo prospectivo no qual analisaram características clínicas dermatoscópicas e de microscopia confocal em neoplasias sebáceas. Foram avaliados 18 adenomas sebáceos e 2 sebaceomas. Foi realizada a microscopia confocal de 3 adenomas sebáceos. Observaram que existem dois padrões clínicos dermatoscópicos: tumores com depressão central que apresenta telangiectasias radiais ou vasos em coroa ao redor de uma área sem estruturas brancas amareladas; e tumores sem depressão central, que dermatoscopicamente apresentam vasos arborizantes sobre área branca amarelada e

alguns glóbulos amarelos tipo comedão. Ao MCR três adenomas sebáceos demonstraram lesões bem delimitadas, lóbulos sebáceos compostos por células ovóides com núcleos escuros e brilhantes e citoplasma altamente refratário; os lóbulos sebáceos estavam delimitados por células basaloídes e vasos sanguíneos na derme ³⁵.

GILL M e colaboradores escreveram uma revisão no ano de 2016, fazendo uma comparação entre as características clínicas, dermatoscópicas e da microscopia confocal para ajudar o diagnóstico diferencial de lesões róseas benignas e malignas. Foi desenhado um algoritmo para avaliar lesões róseas passo a passo, estabelecendo características à confocal de melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e sua diferenciação das lesões róseas benignas como dermatofibroma, tricoepitelioma, queratoses seborreicas, hiperplasia sebácea, adenoma sebáceo, tricoepitelioma, acantoma de células claras, dermatofibroma e angioma ³⁶.

Mais tarde, em 2017, CÜRE e colaboradores realizaram microscopia confocal de reflectância em um paciente com síndrome de Brooke Spiegler, o mesmo que apresentava múltiplos tricoepiteliomas e cilindromas. Foram avaliados um cilindroma e um tricoepitelioma. Os achados no cilindroma foram ninhos ovais como ilhas escuras similares a CBC, que se arranjavam em padrão de serra. O tricoepitelioma apresentou cistos de queratina e feixes paralelos brilhantes envolvendo o tumor. Os achados por MCR foram similares à histopatologia, permitindo realizar boa correlação das estruturas.

Diante destes dados publicados, levantamos a hipótese de que o método de avaliação dermatológica por microscopia confocal de reflectância (MCR) poderia auxiliar o diagnóstico inicial de alguns tumores cutâneos anexiais, especialmente de apresentação solitária ou de difícil diagnóstico clínico.

4 Materiais e Métodos

4.1 Aprovação ética

Este projeto de pesquisa recebeu aprovação comitê de ética em pesquisa da instituição – CAPPesq (CAAE: 67111217.7.0000.0068). (Ver Anexo A)

Os indivíduos do estudo foram incluídos após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 Casuística

Estudo prospectivo em que foram avaliados indivíduos com hipótese diagnóstica de tumor de anexo cutâneo, matriculados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), que se encaixavam nos critérios de inclusão definidos para o presente estudo.

4.2.1 Critérios de inclusão

Indivíduos com hipótese diagnóstica clínica de tumor cutâneo de anexo.

4.2.2 Critérios de exclusão

Indivíduos que não concordaram e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo B).

4.2.3 Grupo de indivíduos do estudo

Foram selecionados consecutivamente 35 indivíduos com hipótese diagnóstica de tumor cutâneo de anexo, convidados a passar pela avaliação. Trinta indivíduos compareceram para avaliação e cinco indivíduos não compareceram. Dos 30 indivíduos avaliados, 16 apresentaram outros tumores no diagnóstico definitivo. Foram incluídos no trabalho 13 indivíduos com diagnóstico de tumores cutâneos de anexo (Figura 6).

Figura 6 – Fluxograma de avaliação dos indivíduos do estudo.

4.3 Coleta de dados clínicos

Foram coletados dados epidemiológicos dos prontuários médicos do Ambulatório de Dermatologia do HC-FMUSP dos indivíduos selecionados, e as características como idade, sexo, antecedentes patológicos pessoais e familiares e história da doença atual foram avaliadas.

4.4 Microscopia confocal reflectante

Após a coleta dos dados clínicos, foi realizada a avaliação das lesões suspeitas por um sistema disponível comercialmente de microscopia confocal para realização de imagens *in vivo* (Vivascope 3000, Lucid Inc., Rochester, NY) . Este aparelho funciona com uma iluminação próxima ao laser de diodo de 830 nm, operando a uma potência de 14 mW no tecido. A estrutura que entra em contato com a pele consiste em um anel de metal com uma cobertura de vidro. Uma lente objetiva de 0,9 de abertura é conectada a este anel após a aplicação de gel de ultrassom entre as lentes e a cobertura de vidro. A microscopia confocal adquire imagens horizontais de 500 um por 500 um, equivalentes a cerca de 30x de aumento, com uma resolução de 1000x1000 pixels. Cortes horizontais seriados da lesão são obtidos, desde a camada córnea até a derme reticular superficial, a intervalos de 4 a 5 um até 300 um de profundidade.

As imagens foram armazenadas no computador acoplado ao aparelho de microscopia confocal para serem, posteriormente, analisadas e salvas em um CD.

4.5 Histopatologia

Após a realização da microscopia confocal *in vivo* nas lesões suspeitas, os indivíduos foram submetidos à exérese das lesões para análise histopatológica e confirmação diagnóstica. Os espécimes obtidos foram fixados em formol tamponado a 10% e embebidos em parafina. No tecido emblocado, foram realizados cortes consecutivos no sentido perpendicular à epiderme e, posteriormente, corados com hematoxilina e eosina (HE) para análise histológica e correlação aos achados da microscopia confocal. Os espécimes foram analisados morfológicamente em microscópio óptico (Nikkon Optiphot) equipado com câmera digital para registro dos resultados em fotomicrografia.

5 Resultados

Foram avaliados 30 indivíduos desde maio de 2017 até novembro de 2018 com características clínicas que sugeriam tumor cutâneo de anexo, dos quais apenas 13 tiveram como diagnóstico definitivo tumores anexiais benignos, entre eles 1 sebaceoma, 4 tricoepiteliomas, sendo 1 te solitário e 3 te múltiplos, 7 siringomas, sendo 2 siringomas eruptivos e 5 siringomas palpebrais típicos e 1 fibrofoliculoma, tricodiscoma. Eram 10 mulheres e 3 homens, cuja idade variou de 9 anos a 68 anos.

Dos 3 casos de tricoepitelioma múltiplo, 2 estavam associados com a síndrome de Brooke Spiegler e um dos casos foi interpretado como tricoepitelioma múltiplo não familiar. O caso de sebaceoma estava associado à síndrome de Muir Torre. No caso de fibrofoliculoma, tricodiscoma, a paciente foi diagnosticada com síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

5.1 Dados clínicos

Os dados clínicos dos indivíduos do estudo encontram-se detalhados na tabela

1.

Tabela 1 – Dados dos indivíduos coletados a partir dos prontuários e exame clínico

Caso	Idade (anos)	Sexo	Localização	Descrição dermatológica
1	37	F	Supralabial frontal	Múltiplas pápulas cor de pele bem delimitadas, brilhantes, alguns confluentes.
2	41	F	Face, dorso das mãos	Nódulos e tumores cor de pele, múltiplos, alguns confluentes, bem delimitados.
3	39	M	Epicanto esquerdo e asa nasal esquerda	Nódulos brilhantes, cor de pele com telangiectasias na superfície.
4	9	M	Sulco nasogeniano à esquerda	Nódulo róseo com telangiectasias na superfície, bem delimitado.
5	44	F	Palpebral inferior	Pápulas acastanhadas de consistência firme, medindo 3 mm a 4 mm, aproximadamente.
6	69	F	Infraorbitário esquerdo	Pápulas cor de pele, confluentes.
7	32	F	Palpebrais e infraorbitários	Pápulas cor de pele múltiplas confluentes.
8	47	F	Tórax e abdome	Múltiplas pápulas cor de pele, confluentes.
9	21	F	Infraorbitário esquerdo	Múltiplas pápulas de pele confluentes.
10	26	F	Pescoço	Múltiplas pápulas amarronzadas.
11	33	F	Infraorbitário bilateral	Pequenas pápulas cor de pele.
12	59	M	Dorso superior à esquerda	Nódulo de coloração rósea, firme, bem delimitado com telangiectasias na superfície.
13	49	F	Face	Múltiplas pápulas amareladas brilhantes.

Legenda: F – feminino; M-masculino.

5.2 Microscopia confocal e histopatologia

Os achados histopatológicos relacionados ao exame de MCR podem ser observados na tabela 2.

Tabela 2 – Características por MCR *versus* histopatologia

Casos	Diagnóstico	MCR	Histopatologia
1	Tricoepitelioma	Blocos de células basaloídes; cistos córneos; clivagem interestromal.	Localizado na derme papilar e reticular superior; lóbulos de células basaloídes em paliçada periférica; estroma circundante fibrótico; múltiplos cistos córneos.
2	Tricoepitelioma	Grandes blocos tumorais, alguns com estruturas brilhantes no seu interior, representando os cistos córneos; feixes brilhantes ao redor do tumor; espaço escuro separando os feixes de colágeno que rodeiam o tumor.	Células basais formando blocos com lamelas de queratina concêntrica dentro dos blocos tumorais; colágeno ao redor dos blocos; fenda interestromal.
3	Tricoepitelioma	Cordões de células brilhantes se ramificando; blocos tumorais com células brilhantes dispostas na periferia; fenda separando estroma entre dois grandes blocos tumorais.	Blocos tumorais compostos por células basais dispostas em paliçada periférica e áreas exibindo padrão cribiforme; fenda interestromal.
4	Tricoepitelioma	Cordões de células brilhantes, formando grandes blocos com cistos córneos no interior dos blocos; estroma brilhante em feixes ao redor dos blocos.	Células basais dispostas em blocos exibindo padrão cribiforme; cistos córneos dentro dos blocos tumorais; estroma fibroso se dispondo ao redor do tumor.
5	Siringoma	Hiperpigmentação da camada basal; aspecto de girino ou vírgula pela distribuição das células epiteliais; espaços císticos preenchidos por substância amorfa.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.

Tabela 2 – Características por MCR *versus* histopatologia (continuação)

Casos	Diagnóstico	MCR	Histopatologia
6	Siringoma	Estruturas ductais profundas na derme superior, circundada por ilhas e cordões de células epiteliais que aparecem esbranquiçadas. Estruturas escuras profundas parcialmente preenchidas com substância amorfa cinza. A estrutura do siringoma inclui um espaço cístico e cordões de células epiteliais. Espaço ductal com formato tipo girino. Estruturas celulares epiteliais sólidas com espaços proliferativos tipo vírgula.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.
7	Siringoma	Estruturas profundas similares a ductos na derme superior, circundada por ilhas sólidas de células epiteliais; células basais rodeadas de ninhos epiteliais aparentemente mais brilhantes pela pigmentação melânica; ductos profundos rodeados por uma proliferação de células epiteliais protuberantes com aspecto periférico de “pétala de rosa”; lúmen ductal escuro rodeado por cordões de células epiteliais salientes e alongadas que se encontram na parede do ducto. Um material amorfo acumulado no centro do lúmen. Ductos e cordões epiteliais que emergem do centro das estruturas escuras, algumas mostrando o típico formato de vírgula. O centro das estruturas profundas apresenta-se como pequenas massas cinzentas amorfas. Os ductos pequenos são delimitados por uma camada de células epiteliais brilhantes.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.
8	Siringoma	Hiperpigmentação da camada basal, mais reflectante; padrão em favo de mel preservado; células epiteliais ductais organizadas em aspecto de girino ou vírgula; espaços císticos preenchidos por substância amorfa.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.
9	Siringoma	Cordões de células epiteliais brilhantes ao redor de uma estrutura ductal, espaço escuro central localizado na derme superior; estrutura do siringoma em formato de vírgula.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.

Tabela 2 – Características por MCR versus histopatologia (continuação)

Casos	Diagnóstico	MCR	Histopatologia
10	Siringoma	Hiperpigmentação da camada basal; células epiteliais ductais organizadas em ao redor de ductos com aspecto de girino; espaços ductais profundos com conteúdo amorfo no interior.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.
11	Siringoma	Na derme superior observam-se estruturas compostas por células brilhantes em cordões, organizados em formatos de girino ou vírgula.	Neoplasia localizada na derme reticular superior; células epiteliais arranjadas em ninhos, cordões ou túbulos com feixes de colágeno, dando aspecto de vírgulas ou girinos.
12	Sebaceoma	Blocos de células grandes com citoplasma escuro e núcleos grandes e brilhantes; ausência de fenda entre o bloco tumoral e o estroma.	Localizado na derme superior e profunda; nódulos de células basaloídes e sebócitos maduros, sem fenda entre o estroma e o tumor.
13	Fibrofoliculoma	Estrutura folicular pela qual emana cordão de células brilhantes evidente desde a derme superficial até a profundidade; estroma brilhante arranjado em feixes.	Localizada na derme superior e média, expansão fibrosa da bainha da raiz que rodeia o folículo piloso. Estroma mucinoso e colágeno fibrilar em volta.

5.3 Fotografias e fotomicrografias dos casos

As fotografias e fotomicrografias dos casos podem ser observadas nas figuras 7 a 19.

Figura 7 – Caso 1

Caso 1: **A.** Múltiplos tricoepiteliomas na região centro facial. **B e C.** Histopatologia: Bloco de células basaloides na derme superficial e média, queratina concêntrica no interior dos blocos. Clivagem interestromal evidente. **D e E.** Dermatoscopia: Vasos arboriformes, pseudocistos córneos. **F a K.** Cortes seriados na MCR de um tricoepitelioma: observa-se o padrão em favo de mel preservado. À medida que aprofunda a imagem se evidencia a presença dos blocos tumorais (linhas brancas). **I e J.** Cordões delgados de células brilhantes formando blocos tumorais (setas brancas). Cisto córneo evidente brilhante dentro de um bloco de células (seta azul), **K.** Espaço escuro separando o estroma (asterisco).

Figura 8 – Caso 2

Caso 2: **A.** Tricoepiteliomas múltiplos. **B.** Dermatoscopia vasos arboriformes, cistos tipo milia. **C e D.** Histopatologia (HE) blocos de células basaloides, fenda interestromal, cistos de queratina dentro dos blocos tumorais. **E a H:** cortes seriados na MCR de um tricoepitelioma. **E e F.** bloco tumoral (linhas brancas) com cistos córneos no interior evidenciados como estruturas brilhantes redondas (setas azuis) estroma brilhante (setas brancas) **G.** Estruturas arredondadas brilhantes interpretadas como blocos tumorais (linhas brancas). **H.** Estroma brilhante se ramificando e parte de um bloco tumoral (setas brancas).

Figura 9 – Caso 3

Caso 3: **A.** Tricoepiteliomas aspecto clínico. **B e C.** Dermatoscopia, telangiectasias arboriformes, de fundo branco amarelado **D e E.** Histopatologia (HE) blocos sólidos de células basaloides e áreas exibindo padrão cribiforme estroma rico em fibroblastos, fenda separando o estroma. **F, G, H:** MCR cortes seriados de um tricoepitelioma exibindo cordões delgados de células brilhantes se ramificando, formando ninhos (setas brancas). Estroma brilhante. **I.** Fenda separando (setas azuis) o estroma e blocos tumorais sólidos (linhas brancas).

Figura 10 – Caso 4

Caso 4: **A:** Tricoepitelioma solitário **B:** Dermatoscopia: Fundo branco amarelado, cistos tipo milia **C e D:** Histopatologia (HE) blocos de células basaloides separados por estroma rico em fibroblastos, cistos córneos dentro dos blocos **E a I:** MCR cortes seriados do tricoepitelioma: bloco tumoral (dentro da linha branca) com cistos córneos brilhantes no interior do bloco (setas brancas). **I.** feixes de estroma brilhante (setas azuis) entre os blocos tumorais.

Figura 11 – Caso 5

Caso 5: A. Siringomas palpebrais. B. Histopatologia (HE): Estruturas epiteliais dérmicas sólidas e císticas, algumas apresentam conteúdo. C a F MCR: Cortes seriados transversais de uma pápula de siringoma. C e D. Hiperpigmentação da camada basal. E e F. Estrutura do siringoma dentro do círculo vermelho. Cordões de células epiteliais adotando formato de girino. Espaço cístico exibindo conteúdo amorfo, escuro no seu interior (setas azuis). F. Área escura dentro do siringoma preenchida por material amorfo brilhante (setas azuis).

Figura 12 - Caso 6

Caso 6: **A.** Siringomas palpebrais típicos. **B.** Histopatologia (HE) do siringoma: estruturas epiteliais dérmicas sólidas e císticas, algumas apresentam conteúdo. **C.** Camada basal hiperpigmentada (setas azuis). **D.** Ductos profundos rodeados por uma proliferação de células epiteliais protuberantes com aspecto periférico de “pétala de rosa” (dentro dos círculos vermelhos). **E e F.** Estrutura do siringoma localizados na derme superior: a estrutura inclui um espaço cístico (setas azuis) e cordões de células epiteliais (linhas vermelhas).

Figura 13 – Caso 7

Caso 7: A - Siringomas peripalpebrais típicos. B e C - histopatologia (HE) de uma pápula biopsiadas – estruturas epiteliais dérmicas sólidas e císticas, algumas apresentam conteúdo. D a I - RCM: cortes seriais transversais de um siringoma palpebral. D e E - estruturas ductais profundas na derme superior (no centro do círculo vermelho), circundado por ilhas e cordões de células epiteliais que aparecem esbranquiçadas (círculo vermelho). As estruturas escuras profundas são parcialmente preenchidas com substância amorfa cinza. Note-se entre os círculos azuis nas letras D e E, três pequenas estruturas císticas. F - A estrutura do siringoma delineado por um círculo vermelho: a estrutura inclui um espaço cístico e cordões de células epiteliais (linha vermelha). G e H - Espaços císticos parcialmente preenchidos com substância amorfa cinza (setas azuis), e espaço ductal com formato tipo “girino”. I - Estruturas celulares epiteliais sólidas com espaços proliferativos tipo “vírgula” (estruturas dentro do círculo vermelho).

Figura 14 – Caso 8

Caso 8: **A** - Aspecto clínico do siringoma eruptivo. **B**- Histopatologia (HE) da biópsia de uma pápula - estruturas epiteliais dérmicas sólidas e císticas, algumas apresentando conteúdo. **C a H**- MCR cortes transversais de uma pápula de siringoma. **D**- Estruturas profundas similares a ductos na derme superior (no centro do círculo vermelho), circundadas por ilhas sólidas de células epiteliais. Células basais rodeadas de ninhos epiteliais aparentemente mais brilhantes pela pigmentação melânica. **E**- Ductos profundos rodeados por uma proliferação de células epiteliais protuberantes com aspecto periférico de “pétala de rosa”. **F**- Lúmen ductal escuro rodeado por cordões de células epiteliais salientes e alongadas que se encontram na parede do ducto. Um material amorfo acumulado no centro do lúmen (setas). **F a H**- aparência dos siringomas na derme superior: ductos e cordões epiteliais que emergem do centro das estruturas escuras, algumas mostrando o típico formato de vírgula. O centro das estruturas profundas se apresenta como pequenas massas cinzentas amorfas. Os ductos pequenos são delimitados por uma camada de células epiteliais brilhantes.

Figura 15 – Caso 9

Caso 9: A- Siringomas peripalpebrais típicos. B- Histopatologia (HE) – estruturas epiteliais dérmicas solidas e císticas. C a E - RCM: cortes seriais transversais de um siringoma palpebral. C- Na derme observa-se células brilhantes dispostas em cordão adotando formato de girino (linha vermelha) e embaixo espaço escuro profundo que seria o espaço ductal de outro siringoma (seta azul) D e E - Estrutura do siringoma formado por células brilhantes organizadas em fila (circulo vermelho).

Figura 16 – Caso 10

Caso 10: A-Siringoma eruptivo. B- Rede pigmentar discreta e múltiplas estruturas pequenas brancas arredondadas. C-Histopatologia (HE) – estruturas epiteliais dérmicas sólidas e císticas, algumas apresentando conteúdo. D a G- MCR cortes transversais de uma pápula de siringoma. D- Hiperpigmentação da camada basal (setas azuis). E e F- Na derme superior estruturas escuras similares a ductos, circundadas por cordões de células epiteliais (círculo vermelho). G- Lúmen ductal escuro rodeado por cordões de células epiteliais, material amorfo acumulado no centro do lúmen (seta azul).

Figura 17 – Caso 11

Caso 11: A-Siringoma palpebral típico. B- Histopatologia (HE) - estruturas epiteliais dérmicas solidas e císticas, algumas apresentando conteúdo. C a E- MCR cortes transversais de uma pápula de siringoma. C- Hiperpigmentação da camada basal (setas verdes). D e E- Lúmen ductal escuro rodeado por cordões de células epiteliais (linha vermelha), material amorfo acumulado no centro do lúmen (seta azul).

Figura 18 – Caso 12

Caso 12: **A.** Sebaceoma no dorso à esquerda. **B e C.** Histopatologia (HE): Bloco de células basaloides e sebócitos maduros sem paliçada ou fenda separando o tumor do estroma. **D, E e F.** Cortes seriados do sebaceoma MCR: blocos de células de citoplasma abundante com núcleos grandes (linha branca), células sebáceas com aparentes grânulos reflectantes e núcleo grande bem delimitado (setas brancas).

Figura 19 – Caso 13

Caso 13: **A.** Fibrofolliculomas aspecto clínico. **B e C.** Dermatoscopia: cistos tipo milia sobre fundo amarelado. Vasos arboriformes. **D e E.** (HE): Proliferação de células epiteliais, formando cordões emanando do folículo piloso **F a H:** MCR cortes seriados de um fibrofolliculoma. **F:** estroma brilhante arranjado em feixes (setas brancas) **G e H.** Cordões finos brilhantes originando-se do folículo estroma brilhante ao redor.

5.4 Resultados adicionais

Entre os casos avaliados com hipótese inicial de tumor cutâneo de anexo, foram realizados exames de microscopia confocal de reflectância e análises histopatológicas em sete casos que apresentaram carcinoma basocelular como diagnóstico definitivo.

Dos 7 indivíduos examinados (5 mulheres e 2 homens), todos apresentavam lesões nodulares, cor de pele com telangiectasias na superfície, 5 localizados na região facial, 1 cervical e 1 no tronco.

Na avaliação por microscopia confocal de reflectância foram evidentes os achados que sugeriam que o tumor analisado era um carcinoma basocelular. Os mais relevantes foram a presença de blocos tumorais de células brilhantes que exibiam paliçada periférica, fenda evidenciada como espaço escuro separando o bloco tumoral do estroma, o estroma evidenciado como feixes brilhantes entre os blocos tumorais e, finalmente, polarização dos queratinócitos, evidenciada como direcionamento dos queratinócitos para um eixo, mas evidente apenas em dois casos dos sete avaliados histopatologicamente as características foram similares às achadas na MCR (Figuras 20, 21 e 22)

Tabela 3- Características por MCR *versus* histopatologia: carcinoma basocelular

Microscopia confocal de reflectância	Histopatologia
Células brilhantes dispostas em blocos	Blocos de células basaloídes
Presença de células dispostas em fila na periférica dos blocos tumorais	Paliçada periférica
Espaço escuro disposto entre o bloco tumoral e o estroma	Fenda peritumoral
Feixes brilhantes ao redor dos blocos tumorais	Estroma peritumoral
Polarização dos queratinócitos	Não apresentou correlação histopatológica

Figura 20 - Seções RCM do carcinoma basocelular. **A.** Estrato espinhoso MCR mostrando polarização de queratinócitos (setas brancas) **B.** Ninhos de tumores dérmicos (círculo branco) mostrando paliçada periférica, fenda peritumoral (setas brancas) e estroma brilhante.

Figura 21 - Seções RCM do tricoepitelioma. **A.** Ilha de tumor exibindo estruturas redondas brilhantes dentro do ninho (setas brancas). O estroma refrátil é visto. **B** Cordões de células brilhantes ramificando-se em finos ninhos de células basaloides (linhas brancas). Nenhuma fenda é mostrada.

Figura 22 - A seção RCM de um CBC, mostrando múltiplos ninhos tumorais, simulando um cacho de uvas todos, com fenda peritumoral (setas brancas) **B.** Seção RCM de um sebaceoma com um grupo de células brilhantes cuboidais (dentro das linhas brancas), observe que a fenda peritumoral e a paliçada periférica estão ausentes.

6 Discussão

A diagnose definitiva dos tumores cutâneos anexiais é histopatológica. Apesar de, mais comumente, tratarem-se de tumores benignos, essas proliferações podem fazer parte de síndromes genéticas relacionadas a alterações viscerais, inclusive neoplasias malignas internas, como na síndrome de Muir-Torre ¹. O aspecto clínico dos tumores anexiais é, na maioria das vezes, incomparável; sendo assim, são frequentemente confundidos clinicamente com carcinomas basocelulares (CBC), verrugas virais, nevos, dermatofibromas, cistos e tumores mesenquimais benignos ⁴.

Diversas publicações recentes mostram que a microscopia confocal de reflectância é arma útil na diagnose de várias doenças cutâneas e mucosas mesmo sem o auxílio de biopsias, pelo fato de que os padrões morfológicos das imagens obtidas por esse método usualmente correspondem às obtidas através da análise histopatológica ²⁹. O alcance do microscópio confocal de reflexão é de 300 micra de profundidade, permitindo assim a análise da maioria das neoplasias anexiais; dessa forma, supusemos que o estudo das neoplasias anexiais à microscopia confocal de reflectância pudesse gerar imagens de interesse e possivelmente superponíveis ao seu aspecto histopatológico, assim como ocorre em outras dermatoses onde o processo patológico se localiza superficialmente ²⁹.

Por ser eu mesma portadora de siringomas palpebrais, interessei-me por seu estudo durante a Residência Médica em Dermatologia. O acesso ao Microscópio confocal Vivascope 3000, com a sua sonda, apropriada para aplicação em estruturas pequenas da face, nos levou a avaliar o siringoma e outras neoplasias anexiais com esse aparelho.

O siringoma, neoplasia benigna de possível origem écrina bastante comum, foi o primeiro estudado por nós, sendo encontradas estruturas muito similares àqueles presentes à histopatologia ². Após estudarmos siringomas palpebrais em um caso, partimos para a observação de lesões em casos extra-palpebrais e disseminados, encontrando notável paralelismo com a histopatologia.

A epiderme superficial não apresentou alterações significativas nos siringomas. Células brilhantes foram frequentemente observados na epiderme profunda, sendo interpretados como hiperpigmentação de queratinócitos da camada basal. Esse detalhe foi reconhecido recentemente no estudo histopatológico dessa neoplasia; apesar de não ter valor diagnóstico, esteve presente na maior parte dos casos por nós estudados ⁴⁰.

Observamos a presença de estruturas epiteliais sólidas e ductais na derme. Essas estruturas epiteliais frequentemente exibiam ramificações ductais circundadas por uma camada de células epiteliais brilhantes dispostas em formatos idênticos àqueles classicamente comparados aos de “vírgulas” e “girinos” na dermatopatologia clássica. Essas foram as alterações mais marcantes dos siringomas à microscopia confocal. Esses achados originais já foram por nós publicados (Anexo C) ²¹. Não tentamos estabelecer diferenças entre o siringoma e o carcinoma anexial microcístico e outros carcinomas écrinos sob a microscopia confocal, confusão diagnóstica comum em dermatopatologia quando se analisam biopsias superficiais ⁴¹.

Entusiasmados com a fidedignidade das imagens obtidas no siringoma, progredimos para o estudo à microscopia confocal de outras neoplasias anexas, mais difíceis de serem encontradas na prática clínica, o que explica a pequena quantidade de casos no presente estudo, que, por sua natureza, tem de ser prospectivo.

Foram estudados quatro casos de tricoepitelioma, sendo um isolado, dois ligados à síndrome de Brooke-Spiegler e um tricoepitelioma múltiplo não familiar. Quando comparados aos aspectos histopatológicos, houve achados interessantes no estudo desse tumor: à microscopia confocal, casos onde se observaram imagens de cordões de células formando blocos delgados corresponderam a padrão cribiforme à histopatologia; por outro lado, casos onde à microscopia confocal observavam-se blocos de células, sem ramificação, evidenciaram padrão tumoral sólido à histopatologia.

O tricoepitelioma deve ser diferenciado clínica e histopatologicamente do CBC. Imaginamos, desde o início, que estabelecer diferenças entre esses dois processos à microscopia confocal seria muito difícil, pela semelhança arquitetural e celular. Ambas mostraram a presença de blocos de células basaloides com paliçada periférica; no entanto, polarização de queratinócitos, presente na maioria dos casos, não foi observada no tricoepitelioma. Neste, ocorreu na superfície um padrão semelhante ao da epiderme normal, com representação das camadas granulosa e espinhosa com contornos celulares bem demarcados, formando uma rede que se assemelha a “favo de mel”. Outra diferença observada foi quanto à fenda peritumoral, vista no CBC como espaço escuro separando os blocos tumorais, enquanto no tricoepitelioma a fenda ocorreu apenas entre o contorno externo da neoplasia e o estroma.

Quanto ao sebateoma, a microscopia confocal mostrou aspecto celular que permite admitir a presença de sebócitos (células de citoplasma amplo e brilhante com núcleos escuros), no entanto, ainda não há, na literatura e nem em nossa casuística, um número suficiente de casos estudados para que se individualizem as distintas neoplasias com diferenciação sebácea à microscopia confocal.

O estudo das neoplasias foliculares ligadas à síndrome de Birt- Hogg- Dubé (fibrofoliculomas e tricodiscomas) à microscopia confocal ainda não havia sido realizado, tratando-se, assim, de observação inédita. Encontramos a presença de delgados cordões de células brilhantes conectadas ao folículo piloso, iniciando na derme superficial e sendo observados até a profundidade, aspecto esse similar ao visto na histopatologia.

Não foi, de forma alguma, nosso intento, ao realizar o presente estudo, preconizar a realização da microscopia confocal nos tumores cutâneos anexiais em substituição ao exame histopatológico na prática corrente. Este permanece sendo, sem nenhuma dúvida, o padrão ouro na diagnose dessas neoplasias, já que é utilizado há muito mais tempo e os seus critérios morfológicos para diagnose estão bem estabelecidos. Será necessário o estudo de inúmeros mais casos sob a microscopia confocal com o intuito de se estabelecerem critérios realmente fidedignos e testados para que possam ser utilizados na prática clínica. Por hora, o que podemos afirmar é que esse método, nas neoplasias estudadas, fornece imagens bastante superponíveis aos aspectos clássicos à histopatologia; sendo interpretadas por olhos experientes, torna-se ferramenta interessante para a diagnose *in vivo*.

7 Conclusão

- 1- As imagens dos tumores anexiais obtidas através do microscópio confocal de reflectância foram superponíveis aos aspectos dessas neoplasias, arquiteturais e celulares, vistos à histopatologia clássica. O estudo de um maior número de casos pode proporcionar o estabelecimento de critérios úteis para a diagnose segura dessas neoplasias através desse novo método diagnóstico.

8 Referências

1. Alsaad KO, Obaidat NA, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms - Part 1: An approach to tumours of the pilosebaceous unit. , *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60: 129–44.
2. Ackerman AB, de Viragh P, Chongchitnant N. Neoplasms with follicular Differentiation. Lea & Febiger; Philadelphia: 1993
3. Danialan R, Mutyambizi K, Aung P, Prieto VG, Ivan D. Challenges in the diagnosis of cutaneous adnexal tumours. *J Clin Pathol*. 2015;68(12):992–1002.
4. Obaidat NA, Alsaad KO, Ghazarian D. Skin adnexal neoplasms - Part 2: An approach to tumours of cutaneous sweat glands. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60: 145–59.
5. Ho J, Bhawan J. Folliculosebaceous neoplasms: A review of clinical and histological features. *Journal of Dermatology*. 2017: 259–78.
6. Samaila M. Adnexal skin tumors in Zaria, Nigeria. *Ann Afr Med*. 2009;7(1):6.
7. Saha A, Das NK, Gharami RC, Chowdhury SN, Datta PK. A clinico-histopathological study of appendageal skin tumors, affecting head and neck region in patients attending the dermatology opd of a tertiary care centre in eastern India. *Indian J Dermatol*. 2011;56(1):33–6.
8. Rajalakshmi V, Selvakumar S, Rajeswari K, Meenakshi Sundaram K, Veena G, Ramachandran P. Case series of skin adnexal tumours. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;8(9):FC07-FC10.
9. Coull BJ, van Steensel MAM, Luijten M, Claessens T, Vernooij M. Birt–Hogg–Dubé syndrome and the skin. *Fam Cancer*. 2013;12(3):381–5.
10. Traenkle HL. Epithelioma adenoides cysticum, trichoepithelioma and basal cell cancer. *Arch Derm Syphilol*. 1940;42(5):822.

11. Centurión SA, Schwartz RA, Lambert WC. Trichoepithelioma papulosum multiplex. *Journal of Dermatology*. 2000;(27):137–43.
12. Harvey NT, Budgeon CA, Leecy T, Beer TW, Kattampallil J, Yu L, et al. Interobserver variability in the diagnosis of circumscribed sebaceous neoplasms of the skin. *Pathology*. 2013;45(6):581–6.
13. Karimzadeh I, Namazi MR, Karimzadeh A. Trichoepithelioma: A Comprehensive Review. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(2):162–5.
14. Tellechea O, Cardoso JC, Reis JP, Ramos L, Gameiro AR, Coutinho I, et al. Benign follicular tumors. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):780–98.
15. Kazakov D V. Brooke-Spiegler Syndrome and Phenotypic Variants: An Update. *Head Neck Pathol*. 2016;10(2):125–30.
16. Ciarloni L, Frouin E, Bodin F, Cribier B. Syringomes : étude anatomoclinique de 244 cas. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(8–9):521–8.
17. Williams K, Shinkai K. Evaluation and management of the patient with multiple syringomas: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1234–1240.e9.
18. Teixeira M, Ferreira M, Machado S, Alves R, Selores M. Eruptive syringomas. 2005;11(3):34.
19. Rajadhyaksha M, González S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: Advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol*. 1999;113(3):293–303.
20. di Meo N, Stinco G, Gatti A, Fadel M, Vichi S, Trevisan G. Dermoscopy of skin adnexal neoplasms: A continuous challenge. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2016(24):158–60.

-
21. Jiménez MR, Rocchetto H, Ferreira PS, Sanguenza M, Lourenço S V., Nico MMS. Evaluation of syringomas by in vivo reflectance confocal microscopy: A report of two cases. *Am J Dermatopathol*. 2017;39(11):845–8.
 22. London V, Saadat P, Vadmal MS. Complex adnexal tumours of the skin: a report of three cases and review of literature. *J Clin Pathol*. 2012;65(9):819–22.
 23. Ardigo M, Zieff J, Scope A, Gill M, Spencer P, Deng L, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscope findings of trichoepithelioma. *Dermatology*. 2007;215(4):354–8.
 24. Tachihara R, Choi C, Langley RGB, Anderson RR, González S. In vivo confocal imaging of pigmented eccrine poroma. *Dermatology*. 2002;204(3):185–9.
 25. Muir EG, Bell AJY, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg*. 1967;54(3):191–5.
 26. Torre D. Multiple sebaceous tumors. *Arch Dermatol*. 1968;98(5):549–51.
 27. Halpern AC, Rossi A, Marghoob A, Nehal KS, Rajadhyaksha M. Reflectance confocal microscopy of skin in vivo: From bench to bedside. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2016(49):7–19.
 28. Nehal KS, Gareau D, Rajadhyaksha M. Skin Imaging With Reflectance Confocal Microscopy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008(27): 37–43.
 29. Alessi SS, Nico MMS, Fernandes JD, Lourenço S V. Reflectance confocal microscopy as a new tool in the in vivo evaluation of desquamative gingivitis: Patterns in mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris and oral lichen planus. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):257–64.

-
30. Patrizi A, Neri I, Marzaduri S, Varotti E, Passarini B. Syringoma: A review of twenty-nine cases. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(6):460–2.
 31. Soler-Carrillo J, Estrach T, Mascaró JM. Eruptive syringoma: 27 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* maio de 2001;15(3):242–6.
 32. Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning.* 1988;10(4):128–38.
 33. Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP. Preface. *Reflectance Confocal Microscopy for Skin Diseases.* 2012;5-6 .
 34. Gonzalez S. Reflectance confocal microscopy of cutaneous tumors, second edition. *Reflectance Confocal Microscopy of Cutaneous Tumors, Second Edition.* 201; 1-536 p.
 35. Moscarella E, Argenziano G, Longo C, Cota C, Ardigò M, Stigliano V, et al. Clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of sebaceous neoplasms in Muir-Torre syndrome. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(6):699–705.
 36. Gill M, González S. Enlightening the Pink. Vol. 34, *Dermatologic Clinics.* 2016; 443–58.
 37. Van Erp PEJ, Gerritsen M-JP, Peppelman M, van de Kerkhof PCM, Wolberink EAW, Blokkx WAM. In vivo Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtype by Reflectance Confocal Microscopy. *Dermatology.* 2013;227(3):255–62.
 38. Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero ALC, Malvehy J, Puig S, Rajadhyaksha M, et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: Consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):644–58.

39. Kos E, Lourenço S V., Nico MMS, Bologna SB, Sanguenza M, Borguezan Nunes T. In Vivo Reflectance Confocal Microscopy Evaluation of Cheilitis Glandularis. *Am J Dermatopathol*. 2014;37(3):197–202.
40. Ghanadan A, Khosravi M. Cutaneous syringoma: a clinicopathologic study of 34 new cases and review of the literature. *Indian J Dermatol*. 2013;58:326.
41. Wallace JS, Bond JS, Seidel GD, et al. An important mimicker: plaquetype syringoma mistakenly diagnosed as microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Surg*. 2014;40:810–812.

Anexo A - Aprovação ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MICROSCOPIA CONFOCAL A LASER NA AVALIAÇÃO IN VIVO DE TUMORES CUTÂNEOS DE ANEXO

Pesquisador: Marcello MEnta Simonsen Nico

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 67111217.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.426.959

Apresentação do Projeto:

Realizar a comparação entre o aspecto de tumores cutaneos visualizados atraves da microscopia confocal e os achados histologicos obtidos por biopsias das lesoes

Objetivo da Pesquisa:

Comparar as características clinicas observadas atraves da microscopia confocal, que não é metodo invasivo, com os achados histologicos de biopsias realizadas nestes tumores anexiais cutaneos benignos. Pesquisa prospectiva, em que serão consultados prontuarios e serão realizados exames confocal não invasivo, e retirada total ou parcial da lesão para o exame histologico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A microscopia confocal não apresenta risco por ser metodo não invasivo. A realização de biopsias faz parte da rotina disgnostica destes tumores, podendo porem acarretar efeitos adversos indesejaveis

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não apresenta questionamentos éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores adequaram o TCLE.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.426.959

Recomendações:

APROVADO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_897399.pdf	24/11/2017 08:24:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_FINAL_RCM_3.doc	23/11/2017 11:10:26	MARCELA VERONICA RICAURTE JIMENEZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Marcela_Ricaurte_2.docx	30/05/2017 10:44:00	Marcello MEnta Simonsen Nico	Aceito
Outros	Registro_online_16457.pdf	13/04/2017 13:37:58	MARCELA VERONICA RICAURTE JIMENEZ	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	13/04/2017 13:30:06	MARCELA VERONICA RICAURTE JIMENEZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.426.959

SAO PAULO, 11 de Dezembro de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: MICROSCOPIA CONFOCAL A LASER NA AVALIAÇÃO *IN VIVO* DE TUMORES CUTÂNEOS DE ANEXO.

PESQUISADOR PRINCIPAL: Marcela Veronica Ricaurte Jiménez.

CARGO/FUNÇÃO: Médica pós-graduanda do Departamento de Dermatologia do Instituto Central do Hospital Das Clínicas da FMUSP (ICHC- FMUSP).

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Marcello Menta Simonsen Nico.

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO X

RISCO MAIOR ☐

DURAÇÃO DA PESQUISA: Dois Anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

CONVITE PARA PARTICIPAR NO ESTUDO

Você ou seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa pelo fato de apresentar um tumor cutâneo de anexo.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DO ESTUDO

Os tumores cutâneos de anexo são um grupo de tumores de difícil diagnóstico clínico, que precisam de biopsias para o diagnóstico definitivo. Nosso objetivo é avaliar quais são as características destes tumores através da microscopia confocal e comparar com as características dos tumores na análise histopatológico.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS E MÉTODOS QUE SERÃO EMPREGADOS

Microscopia confocal. É um aparelho a laser que serve para avaliação de lesões da pele, não necessita de anestesia local já que não causa dor. Neste procedimento o aparelho será encostado sobre a lesão e posteriormente poderemos evidenciar as características da mesma na tela do computador.

Biopsia. A biopsia é um procedimento que consiste em retirar um pedaço de pele para a posterior análise histopatológica. O procedimento será realizado com anestesia local, posteriormente será feita a retirada de um fragmento pequeno de pele e será colocado um curativo com gaze e micropore, sem precisar de outros cuidados além de limpeza diária no local. A biopsia será realizada para fins diagnósticos, sendo a microscopia confocal o único exame adicional.

DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS E RISCOS PELA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Microscopia Confocal: não gera nenhum tipo de dor apenas um discreto desconforto no local, no momento de realização do exame.

Biopsia: A picada da agulha para anestesia poderá causar um leve desconforto que passará em alguns segundos, após a anestesia não é esperado nenhum tipo de dor, após o procedimento é possível que haja inchaço e leve desconforto na região da biópsia, que desaparece em poucos dias, sem maiores problemas. Os principais riscos associados especificamente a este procedimento são: sangramento, infecção, dor, rompimento dos pontos, cicatriz inestética. Caso alguma destas complicações acontecerem poderão ser manejadas adequadamente no ambulatório pela equipe respectiva.

BENEFÍCIOS PARA O PARTICIPANTE

O principal benefício deste estudo é saber se a microscopia confocal é um método diagnóstico efetivo para este tipo de tumores. Todos os procedimentos serão feitos por profissionais capacitadas e treinadas, em lugares com toda a infraestrutura necessária para garantir a segurança do indivíduo.

ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA PARA OS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Os indivíduos que participem do estudo serão acompanhados frequentemente no ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, durante e após terminar o estudo, mesmo no caso de interrupção do estudo. Se participar do estudo, você será esclarecido de todos os procedimentos que irá fazer, será informado dos riscos e benefícios e em qualquer momento você poderá pedir qualquer informação que desejar.

GARANTIA DE ACESSO

Você terá a plena liberdade de participar ou não do estudo, e de retirar o seu consentimento em qualquer etapa do estudo sem nenhum problema nem penalização alguma, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa e aos profissionais responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas. Garantimos que você receberá uma via deste termo de consentimento. A participação ou não do estudo depende de você e se decidir participar, deverá assinar esse Termo de Consentimento.

Você é livre para desistir a qualquer momento desse estudo, e se decidir não participar, isto não afetará de nenhuma maneira a qualidade de tratamento que você recebe em nossa Unidade. Você continuará a ter o atendimento com os médicos para orientações.

As informações obtidas serão analisadas e não será divulgada a identificação de nenhum indivíduo. Se você aceitar participar do estudo, todos os seus registros médicos serão armazenados em um computador para fins da pesquisa e não serão divulgados. Somente a equipe médica saberá quais informações estão relacionadas a vocês. Os resultados do estudo poderão ser publicados em literatura médica, mas sua identidade e/ou a de seu filho não serão reveladas.

VIABILIDADE DE INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS À SAÚDE E DESPESAS DECORRENTES DA PESQUISA

Não há indenização deste procedimento, pois ele não é experimental, já sendo utilizado em outros serviços, sendo realizado apenas com seu consentimento. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

MATERIAL COLETADO

Os dados e o material coletado (fragmento de pele) que serão usados nesta pesquisa serão armazenados de acordo com a resolução 441/2011. Será pedido um novo consentimento para o caso de uso futuro do material armazenado. Permito a utilização de exames já realizados por mim, em outro momento, com fins diagnósticos, caso possa fazer parte da pesquisa.

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:

 BAIRRO: CIDADE

 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

Anexo C - Artigo Publicado no The American Journal of Dermatopathology

BRIEF REPORT

Evaluation of Syringomas by In Vivo Reflectance Confocal Microscopy: A Report of Two Cases

Marcela R. Jiménez, MD,* Helena Rocchetto, MD,* Paula S. Ferreira, MD,*
 Martin Sanguenza, MD,† Silvia V. Lourenço, DDS,‡ and Marcello M. S. Nico, MD*

Abstract: Syringomas are benign adnexal tumors that are characterized histologically by the presence of small solid and cystic epithelial structures in the upper half of the reticular dermis. Reflectance confocal microscopy is a noninvasive diagnostic method that enables in vivo visualization of tissues with a resolution that approximates that of conventional histopathology. The use of this method in skin imaging over the past several years has improved dermatological diagnoses, creating the potential for its wide application in such diagnoses, especially for benign and malignant skin tumors. We describe its use in the diagnosis of syringoma in 2 patients and correlate the resulting clinical, histopathological, and digital reflectance confocal microscopy images.

Key Words: syringoma, reflectance confocal microscopy, noninvasive diagnostic method, benign adnexal neoplasm

(*Am J Dermatopathol* 2016;0:1–4)

INTRODUCTION

Syringomas are benign sweat gland neoplasms with ductal differentiation. Their clinical features comprise tiny, smooth, skin-colored papules that are usually situated in and localized to the periorbital skin; lesions can also be seen on other skin sites, such as the neck and genitalia, and can even be widespread over the integument (eruptive syringoma). Syringomas occur in approximately 0.6% of the population and are more frequent in women.^{1–3}

Histologically, this neoplasm is limited to a well-circumscribed locus in the upper half of the reticular dermis, consisting of proliferating epithelial cells that are arranged in nests, cords, or tubules and small cysts along with thickened bundles of collagen. The shapes of these epithelial structures are said to resemble commas and tadpoles in most dermatopathology books.^{1–3} Superficial milia-like structures with acrosyringeal differentiation are occasionally observed. The epidermis is usually normal, but hyperpigmentation of basal keratinocytes can occur.⁴

From the *Department of Dermatology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; †Department of Pathology, Hospital Obrero, La Paz, Bolivia; and ‡Department of Pathology, Dental School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

The authors declare no conflicts of interest.

Reprints: Marcello M. S. Nico, MD, Rua Itapeva 500 3ºA, CEP-01332-000, São Paulo, Brazil (e-mail: mentanico@hotmail.com).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

The clinical aspects of these lesions are often characteristic, especially in their classical peripalpebral location. However, they should be considered in the spectrum of papular dermatoses when other sites are involved. The nature of the lesion is confirmed by the observation of its distinct histopathological features.

In recent years, reflectance confocal microscopy (RCM) has been used to characterize various neoplastic and nonneoplastic skin diseases in vivo.^{5–10} RCM is a noninvasive imaging technique that enables en face (horizontal sections) visualization of tissue with digital resolution at the cellular level, close to that of conventional histopathology. Its use in routine consultations helps the clinician in making a diagnosis, because it can guide the biopsy site or even replace this procedure in diseases that have well-defined diagnostic RCM criteria.

We report our evaluation of 2 cases of syringoma by RCM and compare the findings with their classical histopathological aspects.

PATIENTS AND METHODS

Two patients with typical syringomas were examined—1 presented with infrapalpebral lesions, and the other had eruptive lesions.

The lesions in both patients were examined using a commercially available handheld RCM system for in vivo imaging (Vivascope 3000; Lucid, Rochester, NY). Briefly, this instrument operates with near-infrared illumination using a diode laser at 830 nm, operating at a power of 14 mW at the tissue level. The living tissue contact device consists of a metal tissue ring with a coverglass window. An objective lens is attached to the tissue ring after the application of ultrasound gel between the objective lens and coverglass window. The RCM acquires horizontal images in a 500 × 500 µm field of view, equivalent to approximately ×30 magnification, with a resolution of 1000 × 1000 pixels. Sequential serial horizontal optical sections of skin were obtained from the superficial layers to the upper dermis at intervals of 4–5 µm, up to 300 µm deep, providing cellular details. The images were then stored in silico.

For the histological evaluation, a biopsy was performed with a 4-mm punch taken from 1 lesion in each patient. The biopsy specimens were fixed in phosphate-buffered neutral formalin, embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin. The biopsy material was then analyzed using an optical microscope.

FIGURE 1. A, Typical peripalpebral syringomas. B, C, Histopathology of a biopsied papule—solid and cystic epithelial dermal structures, some containing secretion (hematoxylin and eosin $\times 100$). D–I, RCM: Serial transversal sections of a palpebral syringoma papule (original magnification $\times 30$). D, E, A lumen in the upper dermis (in the center of the red outlined circle), surrounded by solid islands and cords of epithelial cells that appear whitish in color (red circle). The lumen is partially filled with an amorphous gray substance. Note within the blue circle in D and E, three small cystic structures. F, A syringoma structure outlined by a red outline: the structure comprises a cystic space and cords of epithelial cells. G, Multiple superficial cystic lumina surrounded by pigmented epithelial cells (bright rim of cells). H, Hollow cystic spaces partially filled with a gray amorphous substance (blue arrow), and a sprouting ductal space with tadpole-like shape. I, Solid epithelial cell structure with proliferating comma-like ductal spaces (structures within the red circle).

FIGURE 2. A, Clinical aspect of eruptive syringoma (B) histopathology of a biopsied papule—solid and cystic epithelial dermal structures, some containing secretion (hematoxylin and eosin $\times 100$). C–H, RCM serial transversal sections of a syringoma papule (original magnification $\times 30$). C, Luminal structure in the upper dermis (in the center of the red outlined circle), surrounded by solid islands of epithelial cells that appear whitish in color. Basal cells surround the epithelial nests and appear brighter due to melanin pigmentation. D, Lumen surrounded by a proliferation of epithelial cells with a peripheral aspect of “rose petal” (red outlined circle). E, Dark ductal lumens surrounded by bulging and elongated epithelial cells cords that array from the duct wall. An amorphous material accumulated in the lumen center (blue arrows). F–H, Aspects of syringomas within the upper dermis: Ducts and epithelial cords that sprout from central hollow structures, some showing the typical “comma” shape. The center of the hollow structures presents gray amorphous small masses. The small ducts are lined by a layer of bright reflective epithelial cells.

RESULTS

Patient 1 presented with typical infrapalpebral syringomas (Fig. 1A), whereas patient 2 presented with eruptive syringoma with lesions that were distributed throughout the face, neck, chest, and abdomen (Fig. 2A).

By histopathological analysis, the biopsied papules were typical for syringomas and consisted of superficial dermal proliferation of epithelial cells that were arranged in nests, cords, or tubules, organized into small solid and cystic epithelial structures, with thickened bundles of collagen (Figs. 1B, C, 2B). Ductal secretions were commonly seen inside the ducts as eosinophilic material (Fig. 1C).

The chief aspects of all lesions by RCM were similar. The superficial layers of the epidermis were highly reflective (bright) as a result of a detectable horny layer. In the superficial and intermediate layers of the epidermis (mean depth of approximately 10–40 μm), the keratinocytes appeared regular and small, and the architectural pattern of the honeycomb was typical. In certain areas of the basal layer (approximately 50 μm deep), groups of bright keratinocytes were detected and were interpreted as areas of basal layer hyperpigmentation.

The dermis was observed at a depth of approximately 51–152 μm and was represented, in its superficial aspects, by dark areas that were surrounded by rims of epithelia. In certain areas, these keratinocytes were bright, encircling hollow dark areas, interpreted as lumina (Figs. 1D, 2C). These lumina were surrounded by epithelial cells that were organized into small nests (Fig. 2C). The deeper aspects of the lumina were enveloped by groups of epithelial cells that revealed ramifications of duct-like structures that were lined by a layer of bright epithelial cells (Figs. 1H, I, 2F–H). In the center of the lumina, we observed small amorphous masses (Figs. 1G, H, 2E—arrows), which we interpreted as ductal secretions seen on histopathology (Fig. 1C). In certain regions, solid epithelial proliferation was also detected (Fig. 1I circles). Superficial cystic lumina surrounded by bright (pigmented) cells were occasionally observed (Fig. 1G).

DISCUSSION

In most cases, syringomas are easily diagnosed clinically^{1–3}—a biopsy is confirmatory, although this procedure is usually not performed in typical cases. A histopathological diagnosis is essential, primarily for lesions on unusual sites, such as the limbs and genitalia.

Many recent publications have shown that RCM is a useful tool in diagnosing several mucocutaneous diseases without the aid of biopsies, because the morphological patterns that are revealed by this method usually correspond to those in the histopathological analysis.^{5–9} The scope of RCM includes the epidermis and superficial dermis—up to 300 microns deep, which is where syringomas usually develop—prompting us to study this benign neoplasm by RCM.

The superficial epidermis of syringomas did not undergo significant changes. Bright keratinocytes were detected in the deeper layers of the epidermis and were interpreted as hyperpigmentation of basal keratinocytes. Basal layer hyperpigmentation

has recently been reported to occur in syringomas.⁴ Although it had no diagnostic value, this aspect was present in most lesions in our patients.

In the dermis, solid and ductal epithelial structures were present. These epithelial structures often developed ramifications of duct-like structures that were lined by a layer of bright epithelial cells; the ramifications frequently assumed the classically described “tadpole” or “comma” shapes that are seen by histopathology. We found these alterations to be the most significant changes in the syringomas by RCM.

Dark round spaces (lumina) with epithelial lining were also detected on the dermis, in the interior of which small amorphous masses were seen, which we interpreted as duct secretions. This secretion is also frequently observed in ductal syringomatous structures by histopathology (Figs. 1C, 2B).

The lesions in our 2 cases did not present with superficial milia-like structures, a characteristic—but not diagnostic—feature that can occur in certain patients.

This study has reported the practical use of high-resolution imaging by RCM in the evaluation of syringomas, demonstrating good correlation between the resulting images and the classical histopathological aspects. This evidence highlights a powerful diagnostic tool in the examination of this common disease, primarily if a biopsy is not performed. This study did not attempt to differentiate syringomas from microcystic adnexal carcinomas and other sweat gland carcinomas by RCM—a common pitfall in superficial shave biopsies for histology¹¹—necessitating adequate clinicopathological correlation.

REFERENCES

1. Patrizi A, Neri I, Marzaduri S, et al. Syringoma: a review of twenty-nine cases. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:460–462.
2. Soler-Carrillo J, Estrach T, Mascaro JM. Eruptive syringoma: 27 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:242–246.
3. Teixeira M, Ferreira M, Machado S, et al. Eruptive syringomas. *Dermatol Online J*. 2005;11:34.
4. Ghanadan A, Khosravi M. Cutaneous syringoma: a clinicopathologic study of 34 new cases and review of the literature. *Indian J Dermatol*. 2013;58:326.
5. Giambrone D, Alamgir M, Masud A, et al. The diagnostic accuracy of in vivo confocal microscopy in clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:317–319.
6. Wielowieyska-Szybińska D, Białek-Galas K, Podolec K, et al. The use of reflectance confocal microscopy for examination of benign and malignant skin tumors. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:380–387.
7. Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, et al. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. *Photochem Photobiol*. 2008;84:1421–1430.
8. Lourenço SV, Kos E, Borguezan Nunes T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy evaluation of cheilitis glandularis: a report of 5 cases. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:197–202.
9. Alessi SS, Nico MM, Fernandes JD, et al. Reflectance confocal microscopy as a new tool in the in vivo evaluation of desquamative gingivitis: patterns in mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris and oral lichen planus. *Br J Dermatol*. 2013;168:257–264.
10. Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, et al. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol*. 1995;104:946–952.
11. Wallace JS, Bond JS, Seidel GD, et al. An important mimic: plaque-type syringoma mistakenly diagnosed as microcystic adnexal carcinoma. *Dermatol Surg*. 2014;40:810–812.