



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Hiperplasia de Células de Toker: A propósito de um Caso Clínico**

Rui António Costa Ramos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: *Professor Doutor* José Alberto Fonseca-Moutinho

Covilhã, abril de 2020

## **Dedicatória**

*Ao Francisco. Ao Juvenal. Ao José. À Maria Graciete. À Ana de Jesus. Ao Manuel. Porque nenhum deles viu esta etapa, mas foi graças a eles.*

## Agradecimentos

*Aos meus pais e à minha irmã, porque acreditaram em mim e me deixaram ir.*

*Ao Exmo. Sr. Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho, pelo tempo despendido a ler, a corrigir, a criticar e a sugerir. Um obrigado pelo exemplo, pela exímia orientação, pelo conhecimento transmitido e pela ajuda.*

*Um agradecimento especial à Dra. Rosa Maria Tomé do Laboratório de Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira e aos colaboradores do Laboratório de Patologia e Citopatologia do IPATIMUP pela cedência das imagens histológicas e relatório anatomopatológico.*

*À Sofia, ao Ricardo, à Mariana e ao André, porque nenhum caminho é longo demais quando um amigo nos acompanha. E a outros tantos que estiveram.*

*À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, pelo seu método de ensino inovador, pelos docentes e colaboradores, que em tudo contribuíram para a minha formação.*

## Resumo

As células de Toker são células epiteliais localizadas na camada basal da epiderme do mamilo de prevalência rara, estimada em cerca de dez por cento. Mais raramente, estas células são encontradas em número aumentado, fenómeno conhecido como hiperplasia de células de Toker. A presença de células de Toker na mama é uma ocorrência natural, benigna e que geralmente não condiciona alterações cutâneas do complexo areolo-mamilar nem se associa a achados clínicos significativos. Os casos publicados na literatura sobre a hiperplasia de células de Toker na mama são escassos. Alguns autores relatam esta entidade no contexto de Doença de Paget mamária, Doença de Paget extramamária, Disqueratose Pagetóide e Papulose de Células claras, sendo interpretada como um achado incidental na biópsia de pele dessas condições.

Apresenta-se um caso confirmado de hiperplasia de células de Toker mamilar, com pelo menos 17 anos de evolução, com lesão cutânea associada e sem patologia mamária subjacente, ocorrido no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira. Enfatiza-se a necessidade de incluir esta rara entidade no diagnóstico diferencial das lesões eczematosas do mamilo.

### **Palavras-chaves:**

Células de Toker, Hiperplasia, Alterações cutâneas, Mamilo, Diagnóstico diferencial

## **Abstract**

Toker cells are clear epithelial cells localized within the basal layer of the nipple epidermis, with a rare prevalence estimated to be around ten per cent. More rarely, these cells are found in increased number, phenomenon known by Toker cell hyperplasia. The presence of breast Toker cells occurs naturally, with a benign course and is not associated with cutaneous alterations of the nipple-areola complex neither relevant findings in further work-up. Cases reported about Toker cell hyperplasia of the breast are sparse. Some authors refer to Toker cell hyperplasia as in association with mammary Paget Disease, extramammary Paget Disease, Pagetoid Dyskeratosis and Clear Cell Papulosis, an incidental finding in the work-up of the skin biopsies of those conditions.

A case confirmed from Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira of Toker cell hyperplasia in a nipple, with at least 17-year evolution and associated with cutaneous alterations and no underlying disease, is presented. Moreover, attention is drawn to include this rare entity in the differential diagnosis of inflammatory lesions of the nipple.

### **Keywords:**

Toker cells, Hyperplasia, Cutaneous alterations, Nipple, Differential diagnosis

# Índice

Dedicatória .....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo .....	iv
Abstract.....	v
Lista de siglas e acrónimos .....	vii
1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	11
3. Metodologia.....	12
4. Resultados .....	13
4.1. Caraterização da Hiperplasia das Células de Toker.....	13
4.1.1. Epidemiologia.....	13
4.1.2. Etiologia e Patogenia das células de Toker .....	15
4.1.3. Apresentação Clínica.....	18
4.1.4. Diagnóstico histopatológico.....	19
4.2. Tratamento e Prognóstico .....	26
5. Descrição do caso clínico .....	27
6. Análise dos casos descritos na Literatura.....	32
7. Discussão .....	36
8. Conclusões.....	39
Bibliografia .....	40
Anexos .....	45
Anexo I – Autorização pela Comissão de Ética Hospitalar do CHUCB .....	45

## Lista de siglas e acrónimos

<b>CAM 5.2</b>	<i>Moléculas de adesão celular 5.2</i>
<b>CD138</b>	<i>Sindecano-1</i>
<b>CDIS</b>	<i>Carcinoma Ductal in situ</i>
<b>CEA</b>	<i>Antigénio carcino-embrionário</i>
<b>CHUCB</b>	<i>Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira</i>
<b>CK20</b>	<i>Citoqueratina 20</i>
<b>CK34βE12</b>	<i>Citoqueratina 34βE12</i>
<b>CK5/6</b>	<i>Citoqueratinas 5 e 6</i>
<b>CK7</b>	<i>Citoqueratina 7</i>
<b>CT</b>	<i>Células de Toker</i>
<b>DP</b>	<i>Doença de Paget</i>
<b>DPEM</b>	<i>Doença de Paget Extramamária</i>
<b>DPM</b>	<i>Doença de Paget Mamária</i>
<b>EMA</b>	<i>Antigénio de Membrana Epitelial</i>
<b>EpCAM</b>	<i>Molécula de Adesão Celular Epitelial</i>
<b>GCDFP-15</b>	<i>Fluido da proteína de doença cística macroscópica 15</i>
<b>H&amp;E</b>	<i>Hematoxilina e Eosina</i>
<b>HCT</b>	<i>Hiperplasia de Células de Toker</i>
<b>HER2/neu</b>	<i>Fator de crescimento Epidérmico Humano do Recetor 2</i>
<b>HMB45</b>	<i>Melanoma negro humano</i>
<b>HMWCK</b>	<i>Citoqueratinas de elevado peso molecular</i>
<b>LMWCK</b>	<i>Citoqueratinas de baixo peso molecular</i>
<b>PAS</b>	<i>Ácido Periódico-Schiff</i>
<b>PAS-D</b>	<i>Ácido Periódico-Schiff com Diastase</i>
<b>PCC</b>	<i>Papulose de Células Claras</i>
<b>RE</b>	<i>Recetores de Estrogénio</i>
<b>RP</b>	<i>Recetores de Progesterona</i>

## 1. Introdução

A mama é anatomicamente constituída por parênquima, composto por tecido glandular arranjado em 15 a 20 lobos. Os lobos são o conjunto de lóbulos, drenados por ductos lactíferos independentes, que ao convergirem para o seu óstio no mamilo, apresentam uma parte dilatada, situada profundamente à areóla, o seio lactífero. A rodear e suportar o parênquima, encontra-se o estroma, formado na sua maioria por tecido adiposo, fibro-conjuntivo, vasos linfáticos, vasos sanguíneos e estruturas nervosas (1,2).

O complexo areolo-mamilar forma um disco de pele mamária mais escuro que a pele adjacente devido à hiperpigmentação melânica. A areóla é a área pigmentada que circunda o mamilo, composta por tecido muscular liso e glândulas sebáceas especializadas – as glândulas de Montgomery. O mamilo é a proeminência do centro da areóla, onde abrem os 15 a 20 orifícios dos seios lactíferos que drenam os lobos, abertura através da qual se expulsa para o exterior o produto de excreção da glândula mamária. O mamilo contém tecido conjuntivo e células de músculo liso, formando um esfíncter circular (2,3).

Histologicamente, os ductos colectores mostram uma linhagem celular dupla de células epiteliais e mioepiteliais. O epitélio é do tipo colunar e as células epiteliais localizam-se entre a camada epitelial e a membrana basal. A membrana basal dos ductos é contígua com a membrana basal da pele. Tal proximidade explica o facto de células tumorais originárias dos ductos se estenderem à superfície da pele sem invadir a membrana, como acontece no carcinoma ductal *in situ* (CDIS), ocasionando a lesão eczematosa macroscópica da Doença de Paget Mamária (DPM) (2,4).

O mamilo e a areóla estão cobertos por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, similar ao da epiderme noutras localizações do corpo. Diversos tipos de células compõem a epiderme do complexo areolo-mamilar. Os queratinócitos que compõem a maioria do epitélio estratificado pavimentoso estendem-se até cerca de 1-2 mm proximalmente ao lúmen dos ductos lactíferos (5). Encontram-se em grau variável outras células, que à coloração com Hematoxilina e Eosina (H&E) apresentam um citoplasma pálido, sendo por isso denominadas células claras (1). Vários tipos estão classificados, incluindo-se nas mais comuns:

- 1) Células da Doença de Paget (DP) – associadas aos casos de doença de DPM;
- 2) Células de Toker (CT);
- 3) Células claras epidérmicas alteradas – termo cunhado e popularizado por vários autores; são células queratinocíticas de citoplasma claro, que sofreram alterações não-neoplásicas; distinguem-se das células da DP e das CT pelo seu núcleo pequeno, inconspícuo, cujo citoplasma pode apresentar vacúolos vazios nas secções de rotina; não contém mucina ou substâncias secretórias detetáveis nas células de Paget (1,5).

Historicamente, Orr e Parish (6) observaram pela primeira vez em 1962 células semelhantes às da DP em secções de epiderme normal do mamilo. No entanto, só em 1970 Cyril Toker (7) realizou uma extensa descrição dessas células, apelidando-as com o seu nome. Enquanto estudava o mamilo de várias peças de mastectomia radical por cancro da mama, Toker deparou-se com achados que definiu como (7) “*proliferações celulares epidérmicas de aspeto curioso*”. Ao estudar mais tarde mamilos de mamas sem doença neoplásica, em autópsias de indivíduos que morreram por outras causas, Toker fez a mesma descoberta. Ciente de que essas células poderiam encontrar-se fortuitamente em biópsias e serem confundidas com as células da DP, condicionando erradamente a atitude terapêutica de mastectomia, Toker levou a cabo o estudo de caracterizar e elucidar a natureza dessas células. Pelas suas semelhanças com as células de Paget, mas por terem características benignas, Cyril Toker (7) colocou a hipótese de se tratar da contraparte benigna da DP. Assim, as CT são geralmente achados incidentais que causam dificuldades na sua identificação e que podem levar a diagnósticos incorretos (7–10).

As CT são células epiteliais claras, isto é, cujo citoplasma cora palidamente com o corante H&E. Observam-se mais frequentemente na camada basal da epiderme do mamilo, aparecendo mais comumente isoladas, ou formando agregados ou estruturas glandulares. Representam, portanto, um constituinte normal da pele do mamilo e da aréola (10). Anatomicamente, estas células tendem a aparecer com maior frequência na extremidade do mamilo, perto dos orifícios dos seios lactíferos, mas também se encontram na aréola e na ampola dos ductos lactíferos. Histologicamente, na camada epidérmica da pele, estas células tendem a aparecer mais frequentemente na camada basal, não se restringindo contudo a essa camada (1). Estima-se que a sua prevalência ronde os 10% à microscopia óptica com coloração H&E (7). No entanto, esta prevalência pode ser documentada em até 90% dos casos recorrendo à imuno-histoquímica, devido à reatividade para a citoqueratina 7 (CK7) (11). A distribuição da sua prevalência na população é equilibrada em ambos os sexos e compreende virtualmente qualquer idade (12).

O conceito de Hiperplasia de células de Toker (HCT) não tem uma definição consensual. Ao longo do tempo, algumas classificações foram propostas por diversos autores. Van der Putte *et al* (13) sugeriram em 1995 considerar hiperplasia nos casos em que os agregados teriam mais de 7 CT. Tommaso *et al* (8), em 2008, definiram hiperplasia como a presença de mais de 10 células isoladas por campo e mais de 3 estruturas glandulares formadas por CT. Em 2009, Nofech-Mozes e Hanna (11), reconsideraram, à luz da imuno-histoquímica, apelidar um achado de HCT se existissem agregados com mais de 3 células com positividade para o marcador CK7.

O papel e as funções das CT permanecem controversos. Além da etiologia e histogénese, permanecem também desconhecidos os estímulos a que estas células estão

sujeitas, ou se esses estímulos condicionam alterações tróficas com tradução clínica (1,12). A mera presença deste tipo de células parece não ter relação com alterações mamilares macroscópicas ou achados clínicos, nem comporta risco de malignidade (14,15). No entanto, alguns autores sugerem que as CT possam ser a contraparte benigna das células da DP (7,16,17) e, por suas assinaláveis semelhanças, estarem na origem da DPM, constituindo este um dos mecanismos que explica a etiopatogénese dessa entidade (18,19).

Assim, a HCT tem sido descrita na literatura como um achado incidental em biópsias realizadas por outros motivos de consulta. Merece especial destaque o seu diagnóstico diferencial com DPM (14), mas também com outras entidades como a disqueratose pagetoide (9), as células neoplásicas do CDIS (15) e o melanoma (20).

Apresenta-se um caso confirmado de HCT mamilar com pelo menos 17 anos de evolução, com lesão cutânea nem patologia mamária associadas, ocorrido no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB). Juntamente com a revisão de literatura, enfatiza-se a necessidade de incluir esta rara entidade no diagnóstico diferencial das lesões eczematosas do mamilo.

## 2. Objetivos

A confirmação de um caso clínico de HCT motivou a realização desta monografia descritiva, com o intuito de aprofundar os conhecimentos mais recentes e o “estado de arte” sobre esta rara entidade. Foram definidos os seguintes objetivos:

- Descrever a epidemiologia da Hiperplasia de Células de Toker;
- Analisar a etiologia e patogenia das Células de Toker;
- Descrever a apresentação clínica da doença;
- Discutir o diagnóstico histopatológico;
- Discutir o tratamento e prognóstico;
- Discutir um caso clínico diagnosticado no CHUCB;
- Discutir os casos da doença descritos na literatura.

### 3. Metodologia

A descrição e caracterização da entidade clínica HCT é apresentada nos moldes de monografia descritiva, para a qual se realizou trabalho de pesquisa bibliográfica em bases de dados científicas. A pesquisa, realizada no período de setembro de 2018 a dezembro de 2019, foi efetuada nas bases de dados da *National Center for Biotechnology Information – PubMed* e da *Biblioteca do Conhecimento On-line – B-on*. Os termos a utilizar incluíram, em língua inglesa, “*Toker cells*” e “*Toker cell hyperplasia*”. Não foram utilizados operadores booleanos nem filtrados resultados por qualquer critério; as aspas fazem parte dos termos a pesquisar, como forma de limitar a pesquisa.

Na totalidade obtiveram-se para os termos “*Toker cells*” 193 e 29 fontes, na *B-on* e *Pubmed*, respetivamente, e para os termos “*Toker cell hyperplasia*”, 23 e 4 fontes, na *B-on* e *Pubmed*, respetivamente. Nas fontes incluem-se artigos de revistas académicas e científicas, livros e e-books. A análise desta pesquisa bibliográfica permitiu selecionar a bibliografia final, através da leitura sumária dos resumos, sendo os artigos selecionados de acordo com o seu teor relativo à revisão descritiva das características clínicas da HCT, que iam ao encontro dos objetivos propostos. Os relatos de caso constantes na literatura foram selecionados pela sua metodologia – relato de caso, sendo na sua totalidade, 4 fontes.

O relato do caso clínico descrito baseia-se na história clínica dada pela doente e na informação recolhida e arquivada do seu processo clínico, cumprindo-se os requisitos do consentimento informado escrito dado pela própria, bem como a aprovação do estudo pela Comissão de Ética Hospitalar do CHUCB (*Anexo I*).

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da Hiperplasia das Células de Toker

#### 4.1.1. Epidemiologia

Em peças operatórias de mastectomia de doentes por carcinoma da mama, a presença de células claras foi reportada no trabalho de Toker (7) com uma prevalência de 10%. Essas células não apresentavam os estigmas citológicos de malignidade reconhecidos nas células de Paget e as peças analisadas não apresentavam o carcinoma ductal terminal caracteristicamente associado à DP.

Ao efetuar a mesma pesquisa em cadáveres de mulheres que morreram de outras causas e não apresentavam carcinoma da mama, a análise dos mamilos revelou uma prevalência de CT semelhante, a rondar os 12%. A prevalência foi constatada em indivíduos de ambos os sexos, igualmente distribuída entre 8 elementos do sexo feminino e 8 elementos do sexo masculino, com uma idade média de 50 anos (idades compreendidas entre os 26 e os 76 anos) (7).

A HCT surge em escassos relatos na literatura. Van der Putte *et al* (13) reportaram em 1995 um caso incomum de DPM confinada à aréola e associada a hiperplasia multifocal de CT. Neste relato de caso, a doente do sexo feminino tinha 47 anos de idade e a lesão apresentava cerca de 10 anos de evolução. Décaussin *et al* (21) publicaram em 1998 um caso DPM associada a HCT num mamilo supranumerário numa doente de 29 anos de idade.

Em 1999, Lundquist *et al* (22) estudaram o uso do marcador imuno-histoquímico CK7 para identificar células de Paget. Além de marcar essas células, os autores encontraram também reatividade nas CT, numa prevalência bastante maior que a microscopia com a coloração H&E. Cerca de 53% dos mamilos obtidos por mastectomia sem DP e cerca de 83% dos mamilos normais obtidos em autópsia apresentavam reatividade com a técnica imuno-histoquímica. As amostras eram de indivíduos de ambos os sexos, com uma distribuição aproximadamente igual à de Cyril Toker (7). Estes resultados vieram mais tarde a ser confirmados por Nofech-Mozes e Hanna (11) em 2009, que relataram a presença das CT em cerca de 88% dos casos, com recurso à sua reatividade imuno-histoquímica para CK7. A amostra era composta por mastectomias devido a carcinoma da mama ou profilaxia da neoplasia, em doentes do sexo feminino, com idade média de  $53.1 \pm 13.5$  anos.

Marucci *et al* (19), em 2001, ao estudarem 12 mamilos excisados por adenomas, identificaram entre eles um caso de HCT. Este estudo confirmava a teoria de que as CT são elementos ductais que migraram para a superfície epidérmica do mamilo, e que as células de Paget seriam a sua contraparte maligna como afirmara Toker (7) anos antes. As amostras

eram provenientes maioritariamente de doentes do sexo feminino, com apenas um masculino, com idades compreendidas entre os 29 e os 69 anos (média de 50 anos) (19). Células com a mesma morfologia, na coloração de rotina H&E que Toker (7) descreveu, e o mesmo perfil imuno-histoquímico que Lundquist *et al* (22) narraram, foram encontradas em 3 e em 8 casos, respetivamente. Além da identificação da mera presença de CT foi ainda identificado um caso de HCT, associado às amostras de adenomas, o qual não foi descrito extensamente pelos autores (19).

O trabalho publicado por Tommaso *et al* (8), em 2008, relatou a mesma prevalência de células claras que Cyril Toker (7), cerca de 10% (40 achados em 390 amostras). O método usado foi o mesmo: microscopia ótica com coloração de rotina H&E (8). Estes autores classificaram ainda os 40 casos encontrados consoante o grau de atipia e a reatividade para marcadores imuno-histoquímicos. Nesses 40 casos, cerca de 6% apresentou CT sem alterações, cerca de 3% apresentou CT hiperplásicas sem atipia e cerca de 1.2% apresentou CT hiperplásicas com atipia. As amostras eram provenientes de mastectomias por carcinoma da mama de doentes do sexo feminino, sem referência à idade média dessas doentes (8).

Em 2014, Hashemi *et al* (23) relataram o caso de um homem de 63 anos com DP extramamária (DPEM) multicêntrica, associada a HCT. Este estudo, além de estabelecer uma relação topográfica entre HCT e DPEM, evidenciou a semelhança de outros estudos anteriores que a HCT não constitui um achado exclusivamente mamilar, nem com atingimento limitado ao sexo feminino.

Mais recentemente, em 2018, Romaní *et al* (24) reportaram um caso de HCT incidental, ao realizar biópsia de um mamilo para excluir DPM. Nesta doente de 44 anos, do sexo feminino, a HCT estava associada hidradenite supurativa complicada por um abscesso, da região mamária.

Em consequência destes resultados, conclui-se que a prevalência de células claras de Toker é estimada em cerca de 10% à microscopia com coloração de rotina H&E. Esta prevalência pode ser documentada em até 90% dos casos se a técnica usada for imuno-histoquímica com reatividade para CK7. A prevalência distribui-se igualmente em ambos os sexos e compreende virtualmente qualquer idade, mas parece um fenómeno mais bem estudado no sexo feminino. A HCT é um fenómeno ainda mais raro, descrito por Tommaso *et al* (8) com prevalência de cerca de 4% e, dentro do espectro da hiperplasia, as células apresentam-se em diferentes graus de atipia. Tem sido descrita na literatura também como uma descoberta incidental, associada a outras doenças.

#### 4.1.2. Etiologia e Patogenia das células de Toker

Ao longo dos anos tem sido motivo de debate a etiologia das CT, assim como o processo que está na base da hiperplasia. Também não se compreendeu ainda totalmente com clareza se as CT desempenham algum papel na patogênese da doença maligna da mama.

As CT encontram-se na pele do mamilo, mas também noutras localizações, como a aréola, em mamilos acessórios, na axila e na vulva (12). Algumas correntes relativamente à sua etiologia têm sido debatidas, levantando-se as seguintes hipóteses: (a) as CT representam elementos que migraram dos ductos mamários excretores para a epiderme do mamilo; (b) as CT representam uma diferenciação mamária abortiva na camada basal da epiderme; (c) as CT são reconhecidas como ninhos embrionários e relacionadas com células encontradas em estruturas écrinas e apócrinas (8,12).

No que respeita ao seu papel na doença, Cyril Toker (7) colocou a hipótese de as CT representarem uma contraparte benigna das células de Paget, pela sua assinalável semelhança. Outra hipótese, segundo o autor, seria que a DPM contém células neoplásicas que migraram dos ductos acometidos pela neoplasia. Em 1995, Van der Putte *et al* (13) admitiram também a hipótese de a HCT estar envolvida na patogênese de DPM e DPEM. O trabalho de Marucci *et al* (19), em 2001, concluíram que as CT têm características semelhantes às células ductais, pelo que a origem de ambas deve ser a mesma, e sugeriram, tal como Cyril Toker (7), que elas seriam a contraparte benigna de células de Paget, particularmente nos casos em que não havia relação com CDIS. Em 2003, também Morandi *et al* (16) apoiaram essa hipótese, acrescentando que as células neoplásicas do carcinoma de Paget, numa pequena minoria dos casos, cerca de 20%, poderiam ter origem da transformação de células glandulares pálidas à microscopia, presentes normalmente na epiderme do mamilo.

Casimiro *et al* (25), em 2008, reacenderam de novo a discussão, publicando no seu trabalho que a microscopia eletrónica identificara uniões desmossómicas entre as células de Paget e os queratinócitos. Ou seja, a existência dessas uniões contrapunha a teoria da natureza migratória das células de Paget. Em linha com as constatações de Marucci *et al* (19) e Manavi *et al* (26), também Casimiro *et al* (25) reforçaram a teoria de que as células de Paget têm uma origem intraepidérmica e não migratória, possivelmente nas CT presentes naturalmente na epiderme do mamilo. Esse fenómeno explica também os casos de DPM sem carcinoma subjacente como com carcinoma em local afastado do complexo areolo-mamilar (25).

Em resumo, a discussão acerca do papel desempenhado pelas CT derivou sempre da possibilidade de transformação maligna em células de Paget, em parte pelas notáveis

semelhanças morfológicas e imuno-histoquímicas entre ambas e, por outro lado, devido à etiologia desconhecida das células de Paget (27). Alguns autores defendem que as células da DP têm origem nas CT (17); outros investigadores entendem que é somente a sua assinalável semelhança o fator de enviesamento a precipitar essa conclusão (18).

A etiopatogenia das CT não tinha ainda sido clarificada em 2011, quando Van der Putte *et al* (28) geravam mais incerteza ao investigar uma explicação plausível para a sua etiologia. Estes autores conduziram um estudo sobre a região ano-genital em fetos de ambos os sexos. O estudo demonstrou que as células primordiais foliculares envolvidas na formação de glândulas apócrinas e mamárias estão dispersas pela epiderme, onde elas proliferam e se diferenciam em CT. Assim, especulou-se que as CT na região anogenital pudessem provavelmente representar precursores da DP anogenital primária. Já antes, em 2005, Willman *et al* (29) tinham descoberto CT vulvares e lançado a mesma teoria – CT como precursoras de DPEM, apoiada por Belousova (30) um ano depois. Em 2014, Hashemi *et al* (23) relataram um caso DPEM multicêntrica, associada a HCT, num homem de 63 anos. Estes estudos apontaram a HCT como precursora da DPEM pela sua estreita associação topográfica. Essa relação levou os autores do relato a postular que, de forma similar, as CT mamilares poderiam representar precursores da DPM.

No entanto, por a discussão estar longe do fim, Cao *et al* (31), em 2018, concordaram em manter em aberto as duas teorias para a etiologia da DPM: por um lado, as células de Paget têm origem nos ductos lactíferos ou mais profundos que depois migram para a epiderme, onde são encontradas na biópsia; por outro lado, como relataram Marucci *et al* (19) e Cyril Toker (7), as CT são as precursoras das células de Paget, particularmente nos casos sem CDIS subjacente.

Também pelo referido anteriormente, as CT são referidas como precursoras das células de Paget na DPEM, pela sua relação topográfica, dado que em regiões próximas à identificação de células de Paget extramamárias se encontrou HCT (23,32).

Finalmente, as CT podem estar ainda envolvidas na histopatogénese de duas entidades clínicas benignas: a Papulose de Células Claras (PCC) (33,34) e o hamartoma cutâneo com células pagetóides (35). Da mesma forma que as células da DPEM, as células da PCC parecem ser originadas a partir de células epiteliais de glândulas sudoríparas, por sua vez derivadas de CT (36). No caso do hamartoma, o estudo morfológico e imuno-histoquímico das suas células, com perfil semelhante às CT presentes no mamilo, levou ao levantamento da mesma hipótese (35). Contudo, estes fenómenos carecem de mais esclarecimentos (23,37).

Assim, no que às CT diz respeito, que a sua origem não está totalmente esclarecida, e o seu papel no desenvolvimento de patologia, seja ela maligna ou benigna, é ainda alvo de

bastante controversia. De facto, a maior incerteza refere-se à origem das células da DPM, DPEM ou da PCC, o que pode implicar ou não as CT como parte desse processo.

Além da etiologia e histogénese das CT, ainda não estão esclarecidos os estímulos a que estas células estão sujeitas, ou se esses estímulos condicionam alterações tróficas com tradução clínica (1,12). Uma hipótese seria que as células sofrem alterações por estarem expostas a estímulos hormonais, mas a distribuição em ambos os sexos e a afetação de virtualmente todas as idades, como visto anteriormente, parecem não corroborar essa teoria. Assim, pouco se sabe acerca de como as CT se tornam hiperplásicas ou atípicas, e ainda menos sobre o seu envolvimento no desenvolvimento de malignidade.

#### 4.1.3. Apresentação Clínica

As CT são encontradas na epiderme normal do mamilo, dispersas entre os queratinócitos, encontradas em até 10% das amostras com a coloração de rotina (7) e 90% com a imuno-histoquímica (22). A presença de CT em número aumentado é referida como HCT (*Tabela 1*) (8). Não existem aspetos macroscópicos associados que ocasionem um quadro clínico ou que inspirem a procura de cuidados, decorrentes quer da mera presença quer da hiperplasia (9,15). As células não perturbam as *tight-junctions* dos queratinócitos, e a sua presença não resulta na placa escamosa característica da DP. Os seios lactíferos subjacentes têm aparência normal. As CT partilham a aparência e características imuno-histoquímicas com as células luminais normais: imunorreatividade para CK7, citoqueratina CAM 5.2 e recetores de estrogénio (RE) ou recetores de progesterona (RP). As células encontram-se em maior número nos orifícios mamilares dos ductos lactíferos (14,15).

A apresentação mais constante descrita na literatura é o achado incidental de HCT na biópsia de lesão para despiste de outras patologias. Nesses casos, a HCT aparece mais frequentemente associada a patologias do que isoladamente (15). A razão da procura de cuidados não se prende com as manifestações da HCT em si, mas diz respeito às alterações macroscópicas decorrentes da patologia de base, como a DPM (13,21), DPEM (29), a hidradenite supurativa (24), adenomas (19) ou mesmo mamilos supranumerários (21), todas coexistentes com a HCT.

Assim, a mera presença das CT bem como algum grau de hiperplasia é uma ocorrência natural, benigna, que geralmente não comporta alterações na pele do mamilo nem se associa a achados importantes no estudo aprofundado. Estas células devem ser diferenciadas das células da DP, para evitar o sobre-diagnóstico de DP e os procedimentos inadequados (14,15,24).

#### 4.1.4. Diagnóstico histopatológico

Nos cortes com a coloração de rotina H&E, é possível identificar as CT na região basal da epiderme do mamilo. Não são exclusivas dessa camada, encontrando-se em alguns casos dispersas até ao estrato espinhoso da epiderme. Geralmente são de maior tamanho que os seus vizinhos queratinócitos. Têm a forma arredondada a poligonal, núcleo aumentado com pleomorfismo ligeiro e nucléolo pequeno. O citoplasma abundante é eosinofílico, que cora fracamente e pode conter pequenas quantidades de melanina. Tipicamente, as células encontram-se dispersas isoladamente ou em pequenos agregados, mas também podem formar estruturas do tipo glandular (12,14) (Tabela 1).

**Tabela 1: Características morfológicas das células de Toker e das células de Paget.** Adaptado de referência (14): Torous VF, Schnitt SJ, Collins LC. Benign breast lesions that mimic malignancy. *Pathology*. 2017 Feb;49(2):181–96.

	<b>Células de Toker</b>	<b>Células da Doença de Paget</b>
<b>Clínica associada</b>	Nenhuma Descoberta incidental	Erupção cutânea eczematosa no mamilo Crosta escamosa
<b>Microscopia com coloração de rotina H&amp;E</b>		
<i>Localização das células</i>	Camada basal da epiderme (ocasionalmente, suprabasal)	Camada basal inicialmente Toda a epiderme e anexos cutâneos
<i>Formato das células e camadas</i>	Maiores que os queratinócitos Redondo a poligonal Epiderme conservada	Maiores que as células de Toker Acantólise presente Epiderme com acantose e hiperqueratose
<i>Distribuição</i>	Geralmente isoladas Pequenos agregados Estruturas glandulares	Geralmente em agregados Isoladas Estruturas tubulares
<i>Núcleo</i>	Pode estar aumentado Pleomorfismo e atipia mínimos Contornos ligeiramente irregulares	Aumentado Pleomorfismo e atipia marcados Contornos irregulares
<i>Nucléolo</i>	Pequeno	Proeminente
<i>Citoplasma</i>	Abundante Claro ou fracamente eosinofílico	Abundante Descorado ou anofílico Figuras mitóticas Pode conter pigmentos de melanina e vacúolos de mucina

O conceito de HCT não tem uma definição consensual. Ao longo do tempo, algumas classificações foram propostas por diversos autores. Van der Putte *et al* (13) sugeriram em 1995 considerar hiperplasia nos casos em que os agregados teriam mais de 7 CT. Tommaso *et al* (8), em 2008, definiram hiperplasia como a presença de mais de 10 células isoladas por campo e mais de 3 estruturas glandulares formadas por CT. Em 2009, Nofech-Mozes e Hanna (11), reconsideraram, à luz da imuno-histoquímica, apelidar um achado de HCT se existissem agregados com mais de 3 células com reatividade para o marcador CK7.

De um ponto de vista técnico constatou-se que as CT sem hiperplasia desaparecem nas amostras ao fim de algumas secções, ao passo que as CT com hiperplasia ficam retidas ou aparecem em número aumentado ao fim de vários cortes (11).

Tommaso *et al* (8) classificaram ainda as células consoante o seu grau de atipia. As CT atípicas são aquelas que, como referia Toker (7), exibem “*atipia citológica de grau insuficiente para um diagnóstico inequívoco de alteração neoplásica*”. Esta atipia ligeira a moderada manifesta-se por contornos nucleares irregulares, aumento do tamanho do núcleo e nucléolos pequenos e eosinofílicos. À semelhança da HCT, as CT atípicas ficam retidas nas preparações ao fim de vários cortes (12) (Tabela 2).

**Tabela 2 Critérios propostos para a classificação de células de Toker em normais, hiperplásicas e atípicas.** Adaptado de referência (12): Di Tommaso L. (2018) *Toker Cells of the Nipple*. In: van Krieken J. (eds) *Encyclopedia of Pathology*. Springer, Cham

	<b>CT Normais</b>	<b>CT Hiperplásicas</b>	<b>CT Atípicas</b>
<b>CT isoladas (número)</b>	<10	10-20	Qualquer; geralmente 10-20
<b>Agregados de CT (número)</b>	<3	3-10	Qualquer; geralmente 3-10
<b>Presença de CT após vários cortes da amostra</b>	Desaparecem	Conservadas/aumentam	Conservadas/aumentam
<b>Atipia citológica</b>	Ausente	Ausente	Ligeira a moderada

Perante uma lesão inflamatória do mamilo é importante excluir DPM, sendo o estudo anatomopatológico um indispensável aliado da clínica. Na maioria dos casos, a morfologia é suficiente para concluir sobre que tipo de célula se trata (Tabela 1). Não são achados comuns destas células a presença de pleomorfismo celular nem a atipia citológica marcada. A presença destas características merece uma avaliação mais detalhada destas células, através de marcadores imuno-histoquímicos, para diferenciar as CT das células de Paget (12).

As células da DP podem ser escassas ou numerosas. Elas envolvem a epiderme do mamilo, mas também o epitélio dos anexos cutâneos. Também se encontram isoladamente, em grupos, ou mais raramente, em estruturas tubulares. Como referido anteriormente, as células de Paget perturbam as *tight-junctions* dos queratinócitos, permitindo ao fluido extracelular infiltrar-se nas camadas mais superficiais da pele, formando a crosta escamosa que tem tradução clínica. As células de Paget apresentam núcleo grande com pleomorfismo marcado, nucléolos proeminentes e um citoplasma abundante, pálido, anfófilico, que pode conter mucina e/ou melanina. Também se observam figuras mitóticas (14,15). Estes estigmas característicos das células de Paget permitem a distinção das CT, nas quais não se

encontram estes achados. Considerando, no entanto, que poderá existir uma sobreposição notável entre as duas morfologias, justifica-se o diagnóstico histoquímico e a imunofenotipagem. O seu uso isolado não prediz o diagnóstico definitivo, mas apoia-o; todos os achados, clínicos e anatomopatológicos, deverão ser tidos em consideração (14,24).

As CT também devem ser distinguidas das células próprias do CDIS. As células do CDIS têm pleomorfismo nuclear marcado. Também é aparente a perturbação das *tight-junctions* dos queratinócitos, que se evidencia macroscopicamente pela crosta escamosa, e a extensão à superfície da pele pela contiguidade das membranas basais, fenómeno denominado de DPM (14). Geralmente são estes achados a razão da procura de cuidados. O CDIS envolve habitualmente os ductos e lóbulos subjacentes, o que pode não ser visível numa biópsia de tamanho inadequado, ou pode perder-se se a amostra não for bem orientada. Na maioria dos casos, as células do CDIS que envolve a pele do mamilo são fortemente reativas para o marcador HER2/neu. Distintamente, as CT têm perfil imuno-histoquímico semelhante ao das células luminais, não apresentando reatividade para o marcador HER2/neu. Contudo, em alguns casos, pode ser difícil interpretar uma fraca reatividade. Nesses casos, a história clínica do doente e, na histologia, a localização das células e a ausência de pleomorfismo auxiliam na exclusão de CDIS (15).

Inúmeras colorações e marcadores imuno-histoquímicos revelaram-se úteis para o diagnóstico diferencial, apoiando ou excluindo diversas entidades (*Tabela 3*).

**Tabela 3: Quadro elucidativo dos marcadores usados em imuno-histoquímica e sua aplicabilidade prática. Adaptado de referências (13,36-55) .**

<b>Marcador</b>	<b>Descrição</b>	<b>Aplicabilidade</b>
<b>Histoquímica</b>		
<i>H&amp;E</i>	Hematoxilina & Eosina	Corante de rotina universalmente usado na microscopia eletrónica; permite a visualização da morfologia citológica
<i>PAS e PAS-D</i>	Ácido periódico-Schiff e Ácido periódico-Schiff com pré-digestão com diastase	Na mama, células positivas que demonstrem atipia, estejam dissociadas ou apresentem indentações nucleares, são sugestivas de malignidade
<b>Imunofenotipagem</b>		
<i>CAM 5.2</i>	Citoqueratinas 7 e 8	Anticorpo dirigido contra citoqueratina 8 e menor extensão contra citoqueratina 7; confirma a natureza epitelial do tecido, tumor ou componente do tumor
<i>CD138</i>	Sindecano-1	Marcador que apresenta normal positividade para plasmócitos, células B e epitélio estratificado pavimentoso
<i>CEA</i>	Antigénio carcino-embriónico	Marcador de células epiteliais; cora fortemente nos adenocarcinomas; positivo nas células da Doença de Paget
<i>CK 34βE12</i>	Citoqueratina 34βE12	Anticorpo dirigido contra citoqueratina 34βE12; na mama, permite distinguir entre neoplasia intraepitelial lobular ou hiperplasia ductal sem atipia (positividade) e CDIS (negatividade)

Hiperplasia de Células de Toker

<i>CK5/6</i>	Citoqueratinas 5 e 6	Anticorpos dirigidos à expressão de citoqueratinas 5 e 6 no citoplasma de células epiteliais; útil na diferenciação de proliferações benignas da mama (positividade) versus CDIS (negatividade)
<i>CK7</i>	Citoqueratina 7	Anticorpos dirigidos à expressão de citoqueratina 7 na membrana e citoplasma de células epiteliais; confirma natureza epitelial das células; CK7+/CK20- no carcinoma da mama
<i>CK20</i>	Citoqueratina 20	Anticorpos dirigidos à expressão de citoqueratinas 20 na membrana e citoplasma de células epiteliais; CK7+/CK20- no carcinoma da mama
<i>EMA</i>	Antigénio de Membrana Epitelial	Glicoproteína mucina expressa na maioria nas células epiteliais glandulares e ductais; marcador epitelial comum
<i>EpCAM</i>	Molécula de adesão celular epitelial	Anticorpo contra glicoproteínas de membrana; positivo para a maioria dos carcinomas, mas também na superfície basolateral de células epiteliais normais; imunoexpressão pode ser indicadora de mau prognóstico nos carcinomas da mama
<i>GCDFP-15</i>	Fluido da Proteína de Doença Cística Macroscópica 15	Positividade nos carcinomas da mama lobular, primário e metastático
<i>HER2/neu</i>	Fator de crescimento epidérmico humano do recetor 2	Oncogene que regula o crescimento celular; positividade em determinados tumores da mama, com implicações terapêuticas e prognósticas
<i>HMB45</i>	Melanoma negro humano	Marcador comum para confirmar melanoma (melanomas invasivos mostram positividade para este marcador, contrariamente aos nevos, que mostram negatividade na derme profunda)
<i>Ki-67</i>	Marcador nuclear de proliferação celular	A positividade representa elevada taxa de proliferação celular maligna, com implicações terapêuticas e prognósticas
<i>Melan-A</i>	Proteína citoplasmática específica dos melanócitos	Permite estabelecer o diagnóstico de melanoma metastático
<i>p53</i>	Membro da família p53	Diferencia condições malignas (positividade) de condições reativas e metaplásicas (negatividade)
<i>p63</i>	Membro da família p53	Marcador nuclear mioepitelial; exclui invasão nos tumores da mama, se negatividade
<i>RE</i>	Recetores de estrogénio	Marcador nuclear; tem valor terapêutico e prognóstico no cancro da mama; apesar de inúmeras exceções, a sua positividade é relativamente específica para tecido de origem mamário
<i>RP</i>	Recetores de progesterona	No carcinoma da mama tem implicação terapêutica; positividade é normal para células epiteliais da mama, células de Toker e alguns carcinomas da mama
<i>S100</i>	Família de proteínas acídicas, 100% solúveis em sulfato de amónia a pH neutro	Necessário corar núcleo e citoplasma para ser positivo; positividade do marcador no melanoma e alguns tumores da mama

As CT tipicamente mostram reatividade para os marcadores CK7, CAM 5.2 e antigénio de membrana epitelial (EMA), mas de forma variável para os marcadores dos RE e RP. Por outro lado, na maioria dos casos não reagem significativamente com os marcadores HER2/neu, citoqueratina 20 (CK20), fluido da proteína de doença cística macroscópica 15 (GCDFP-15), proteína S100 (S100), citoqueratina 34βE12 (CK34βE12),

membros da família das proteínas de tumor p53 e p63 ou antígeno carcino-embrionário (CEA) (3,8,11,19,25,58–60) (Tabela 4).

**Tabela 4** Características histoquímicas e imunofenotípicas das células de Toket e das células da Doença de Paget. As características que permitem o diagnóstico diferencial, por serem consistentemente distintas, encontram-se realçadas.

	Células de Toket	Células da Doença de Paget	Referências
<b>Histoquímica</b>			
Mucinas (PAS e PAS-D)	-	+	(17,25,37,61)
<b>Imunofenotipagem</b>			
CK7	+	+	(3,11,16,17,19,25,58,60)
CAM 5.2	+	+	(19,59)
EMA	+	+	(3,16,19,58)
RE/RP	+/-	+/-	(8,11,59,60)
HER2/neu	-	+	(3,8,11,16,19,25,59,60)
CK5/6	-	-	(9,59)
CK20	-	+	(3,19,58)
GCDFP-15	-	+/-	(16,58,59)
S100	+/-	+/-	(17,19,59)
CD138/p53	-	+	(8)
p63	-	+/-	(8)
Ki-67	-	+	(60,62)
HMB45	-	-	(9,20)
Melan-A	-	-	(20)
CEA	-	+	(3,17,25)

**Chave:** + = coloração consistentemente positiva; +/- = coloração variável; - = coloração não significativa.  
**Síglas:** H&E, hematoxilina e eosina; PAS, ácido periódico-Schiff; PAS-D, ácido periódico-Schiff-diastase; CK7, citoqueratina 7; CAM 5.2, anticorpo anti-citoqueratina que reage com CK8; EMA, antígeno de membrana epitelial; RE/RP, receptores de estrogênio e receptores de progesterona; HER2/neu, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; CK5/6, citoqueratinas 5 e 6; CK20, citoqueratina 20; GCDFP-15, Fluido da Proteína de Doença Cística Macroscópica 15; CEA, antígeno carcino-embrionário.

As células de Paget evidenciam alguma sobreposição imunofenotípica com as CT, já que similarmente são reativas para os marcadores CK7, CAM 5.2 e EMA, e também demonstram marcação variável para os marcadores RE e RP. Em contraste, na maioria dos casos de DP descritos na literatura, a reatividade dessas células para o marcador HER2/neu é forte, sendo possivelmente a coloração imunológica mais útil no diagnóstico diferencial (4,63). Relativamente às colorações histoquímicas como a mucicarmina, as células de Paget apresentam reatividade, enquanto que as CT não são coradas (8,14) (Tabela 4).

Assim, apesar de algumas características morfológicas das CT lembrarem as células de Paget, a ausência de pleomorfismo e atipia celular juntamente com a imunofenotipagem permitem distinguir as CT comuns das células de Paget.

Tommaso *et al* (8) evidenciaram no seu estudo de 2008 a utilidade do uso combinado dos marcadores CD138/p53 para o diagnóstico diferencial entre os dois tipos de

células. As células da DP não apresentam imunorreatividade para ambos os marcadores, ao passo que as CT apresentam. Park *et al* (60) sugeriram em 2009 a pesquisa da expressão de Ki-67 e Her-2/neu para apoiar esse diagnóstico diferencial. Neste estudo concluíram que as CT não apresentam imunorreatividade para ambos os marcadores, mas as células da DP reagem positivamente a estes marcadores.

Sumariamente, porque a DP e o CDIS figuram no diagnóstico diferencial como os menos tranquilizadores e comportam um tratamento agressivo, a distinção destas células com as CT é uma questão de extrema importância. Tal distinção apoia-se, como foi descrito anteriormente, sobretudo nas características clínicas (mamilo erodido e hiperémico) e nos estigmas de malignidade à microscopia óptica. Além disso, e uma vez que as CT e as células da DP partilham entre si inúmeras características, os dados adicionais da imuno-histoquímica auxiliam nesse diagnóstico diferencial (*Tabela 4*).

Por outro lado, parece também ser importante distinguir outras entidades com as quais as CT se confundem. Diferentemente das CT, as células da disqueratose pagetoide – igualmente um achado incidental, mas de carácter patológico – não apresentam reatividade aos marcadores imuno-histoquímicos EMA, citoqueratinas de baixo peso molecular (LMWCK), CK7, CEA, HER2/neu e melanoma negro humano (HMB45). Apenas os marcadores para citoqueratinas de elevado peso molecular (HMWCK) apresentam reatividade, considerada positiva, na disqueratose pagetoide (9).

Tem ainda lugar o diagnóstico diferencial entre as CT e células do melanoma. Os seguintes marcadores imuno-histoquímicos CK7, EMA, GCDFP-15, CEA, HER2/neu não apresentam reatividade nas células de melanoma, mas, contrariamente às CT, apresentam reatividade para HMB45 e Melan-A (20).

Por último, a imuno-histoquímica poderá ser útil para diferenciar HCT de PCC. Ainda assim, essa utilidade é limitada, uma vez que não se comprova uma diferença imuno-histoquímica marcadamente evidente. No entanto, pode assumir-se que a reatividade para HER2/neu poderá ocasionalmente observar-se na HCT, mas não se verifica na PCC; a coloração para mucinas é consistentemente não reativa na HCT e variavelmente reativa na PCC (37). Estes achados anatomopatológicos devem ser tidos em conta juntamente com a clínica que acompanha a PCC: geralmente manifesta-se em crianças, o seu curso a longo prazo evolui para regressão espontânea, não havendo progressão maligna, o que suporta o carácter benigno da PCC (64).

Em resumo, a apresentação clínica de uma lesão epidérmica mamilar deve levantar várias hipóteses diagnósticas. Entre as lesões benignas devem figurar, por exemplo, dermatite, infecção fúngica, psoríase, disqueratose pagetoide ou PCC. Entre as lesões malignas deve suspeitar-se de melanoma maligno e DPM com CDIS subjacente. Para realizar o diagnóstico diferencial, é importante recorrer ao estudo anatomopatológico da

biópsia da lesão, através das técnicas histoquímicas e imuno-histoquímicas. Finalmente, o anatomopatologista deve ter em mente que a HCT pode constituir um achado incidental, cuja diferenciação entre as células de Paget é decisiva para evitar o sobrediagnóstico de DPM (65).

## 4.2. Tratamento e Prognóstico

As CT são identificadas incidentalmente em secções de mamilo em amostras de mastectomia e a sua mera presença não requer investigação exaustiva ou tratamento desnecessário. Ocasionalmente, são um achado na biópsia efetuada para excluir outras patologias. Nesse caso, a marcha diagnóstica anteriormente discutida deverá ser seguida, com a recomendação para exames adicionais se o índice de suspeição clínica para DP for elevado, com vista ao tratamento agressivo da patologia subjacente (14).

Relativamente à HCT ou à presença de atipia nestas células, pouca literatura descreve a sua gestão clínica. A incerteza na etiologia e etiopatogenia destas células determina que ainda não haja consenso acerca de algum tipo de tratamento que possa ser oferecido a estes doentes. No entanto, Tommaso *et al* (8), no seu estudo de 2008, apoiaram a teoria formulada por Cyril Toker: a de que as CT seriam elementos intra-epidérmicos de origem mamária e que uma fração delas adquiriria a capacidade de proliferar e expandir (7). Esta transição morfológica seria atingida através do aumento da atipia nuclear, perfil de células dendríticas e, provavelmente, expressão de HER2/neu. Tendo em conta o grau de atipia e a expressão desse marcador, provenientes dessa transição, bem como as suas presumíveis implicações no desenvolvimento de doença, os autores defendem, de um ponto de vista prático, que a melhor abordagem será a excisão da pele peri-areolar e parênquima envolvente (8).

Assim, a mera presença de CT é um evento normal que não requer diagnóstico exaustivo nem tratamento desnecessário. A presença de hiperplasia destas células pode ser vigiada ou excisada, mas a presença de estigmas de atipia parece obrigar a um critério mais rigoroso de profilaxia que passa pela exérese da lesão, dada a incerteza do seu curso natural. Apesar destas considerações, trata-se de uma lesão benigna de prognóstico favorável, pelo que o tratamento é sempre questionável.

## 5. Descrição do caso clínico

Paciente do sexo feminino, caucasiana, 82 anos de idade, reformada, veio à consulta externa de Ginecologia e Obstetrícia a 16/07/2018 referenciada pelo clínico de Medicina Geral e Familiar (MGF), por lesão eczematosa do mamilo esquerdo, reconhecida pela doente como presente há pelo menos 17 anos. A doente relatou não ter quaisquer outros sintomas acompanhantes nem antecedentes traumáticos no local.

Dos antecedentes ginecológicos referiu a idade da menarca por volta dos 13 anos, com ciclos regulares até à menopausa; início da atividade sexual aos 21 anos de idade; anticoncepção por coito interrompido; G2/P2, partos eutócicos a termo aos 22 e 25 anos de idade, com recém-nascidos do sexo feminino e masculino, respetivamente, com amamentação materna exclusiva de ambos os recém-nascidos durante 3 meses. Nos antecedentes familiares referiu pai com carcinoma da próstata; não existe mais história familiar de doença ou neoplasia da mama. Dos antecedentes pessoais apenas relatou correção cirúrgica da incontinência urinária de esforço. Atualmente medicada com extracto de *Ginkgo biloba*, sinvastatina, ácido acetilsalicílico na dose de antiagregante e brotizolam.

Ao exame físico objetivou-se lesão mamilar eritemato-descamativa não pruriginosa, vermelho-acastanhada, que envolve o mamilo e a aréola mamilar esquerdos, de bordos irregulares, mas bem definidos, que resulta em ligeira tração cutânea na área afetada, de forma elíptica e com dimensões aproximadas de 50 mm no seu eixo maior (*Figura 1*). A palpação mamária não desperta dor e não se palparam nódulos ou alterações de consistência no tecido mamário nem adenopatias nas cadeias ganglionares; não há corrimento à expressão mamilar.

Os resultados de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente mamografia e ecografia, não revelaram evidência imagiológica de patologia mamária. A mamografia é compatível com BI-RADS® 1 (*American College of Radiology*).



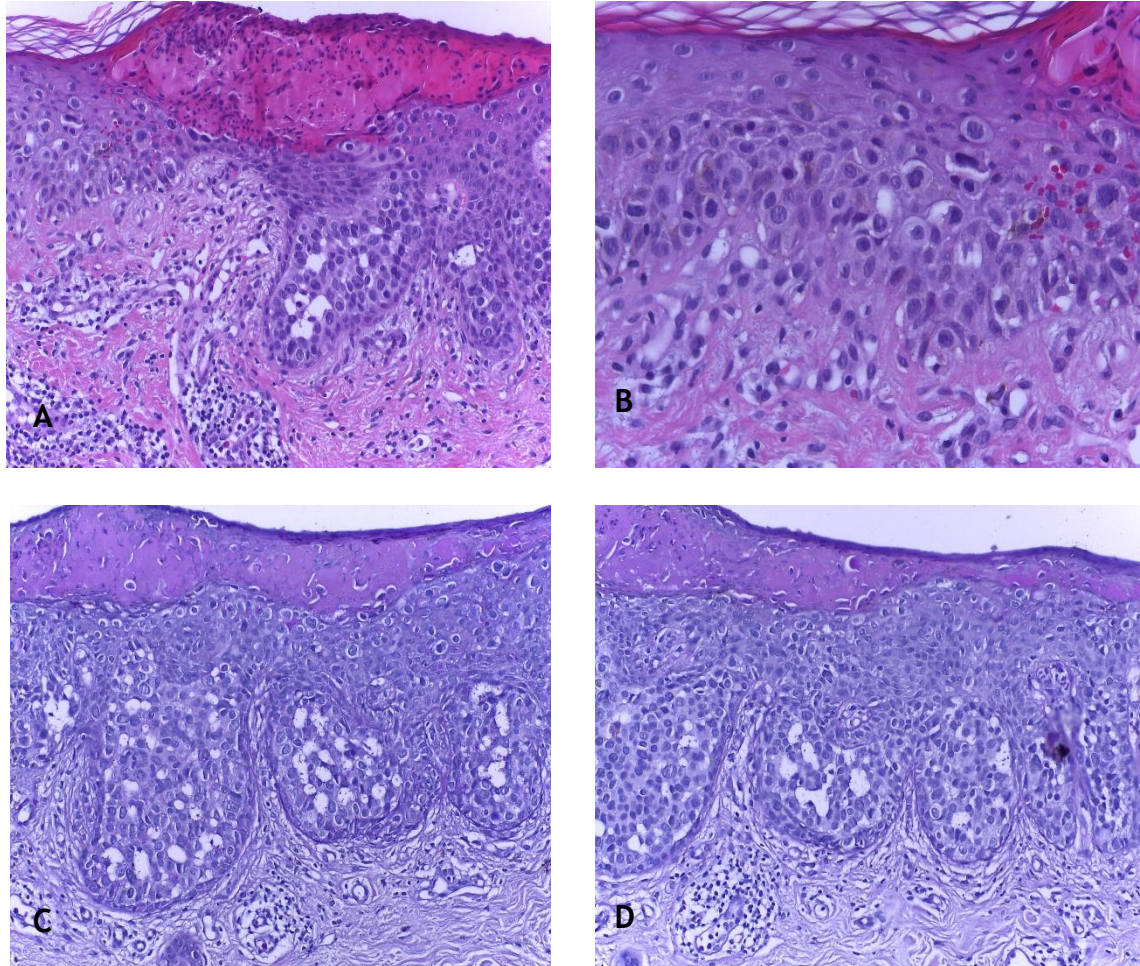
**Figura 1** Alteração cutânea eczematososa no mamilo esquerdo. A lesão eritemato-descamativa não pruriginosa de bordos irregulares não se acompanha de outros sinais ou sintomas; a palpação mamária é normal, bem como o estudo imagiológico (não mostrado).

No diagnóstico diferencial foram consideradas entidades benignas, como dermatose inflamatória, a mais frequente, eczema, e malignas, como DPM – de especial relevância pela possibilidade de alojar CDIS subjacente. Para esclarecimento definitivo realizou-se exame histopatológico da lesão através de biópsia com dermatomo de *Keyes* n.º 6, obtendo-se material de pele e anexos sobre o qual foi realizado estudo histológico com H&E e imuno-histoquímico.

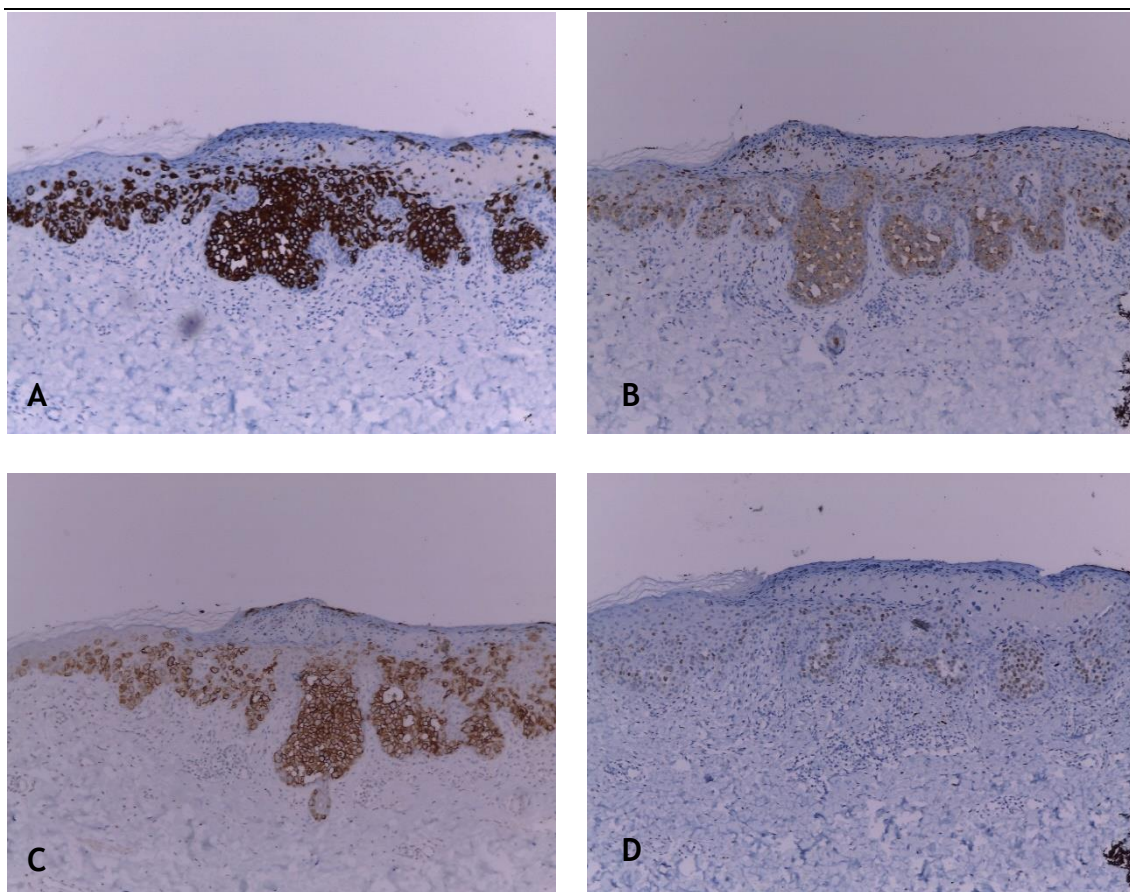
A descrição macroscópica do fragmento obtido identificou um retalho cilíndrico de pele, com 0.5 cm de diâmetro e 0.4 cm de profundidade. Ao exame histológico com a coloração de rotina H&E observou-se presença de células epitelioides na epiderme, isoladas ou em agregados de tamanhos variáveis, distribuídas em toda a sua espessura. Estas células têm atipia mínima, cromatina fina, nucléolos visíveis, citoplasma amplo e clarificado (*Figura 2A e 2B*). Observou-se ainda, associadamente, ligeiro processo inflamatório crônico com hiperqueratose e lesão crostosa. Não se observou displasia ou neoplasia maligna.

O estudo histoquímico com a coloração ácido periódico-Schiff sem (PAS) e com diastase (PAS-D) não apresentou reatividade para mucinas (*Figuras 2C e 2D*). Ao estudo

imuno-histoquímico, realizado por método de amplificação por polímeros *XT ultraview DABv3*, com técnica automatizada no equipamento *BenchMarck™XT Ventana Medical System*, observou-se expressão de CK7, CEA, EpCAM e RE (*Figuras 3A-D*); e ausência de reatividade para CK5/6, CK20, S100, GCDFP-15, p63 e HER2/neu (*Figuras 4A-F*).



**Figura 2** O exame histopatológico da biópsia de pele clinicamente afetada revelou a presença de células com núcleo redondo e citoplasma claro, dispersas na epiderme inferior, em número aumentado – Hiperplasia de células de Toker. As colorações para mucinas (**2C** e **2D**) não apresentaram reatividade. **A:** coloração de rotina H&E (ampliação 20x). **B:** coloração de rotina H&E (ampliação 40x). **C:** coloração com PAS (ampliação 20x). **D:** coloração com PAS-D (ampliação 20x).

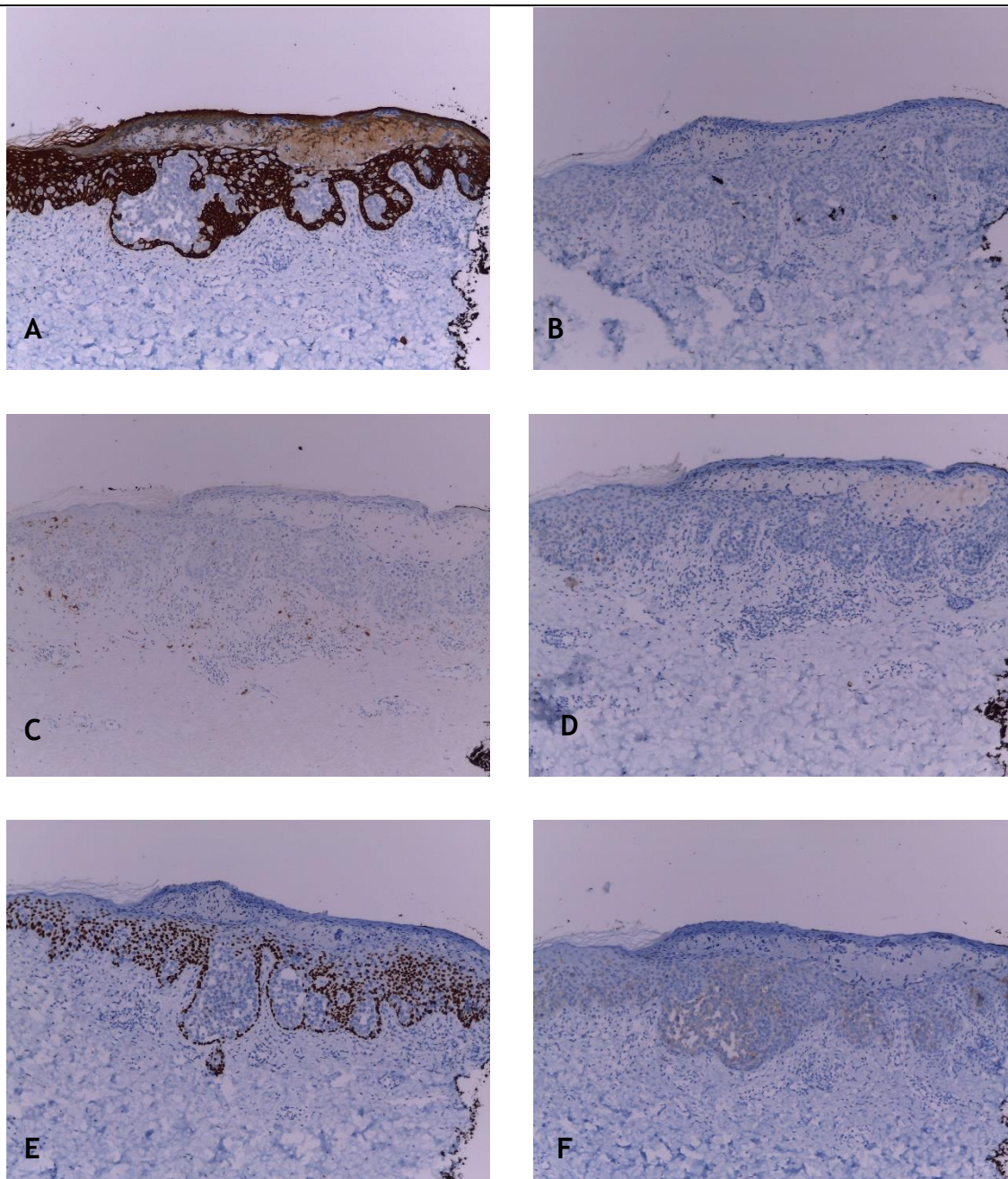


**Figura 3** O estudo imuno-histoquímico da biópsia de pele do complexo aréolo-mamilar clinicamente afetada evidenciou *reatividade* nas células de Toker espalhadas pela epiderme inferior, para os seguintes marcadores: CK 7 (A, ampliação 10x); CEA (B, ampliação 10x); EpCAM (C, ampliação 10x; RE (D, ampliação 10x).

O quadro morfológico e imunofenotípico foi compatível com o diagnóstico de HCT associado a lesão inflamatória crônica inespecífica, atribuído à data de 23/08/2018.

Valorizando e integrando o quadro no contexto clínico-radiológico, e apesar de o diagnóstico não evidenciar malignidade, colocou-se como opção de tratamento a excisão cirúrgica da lesão, a que a doente se opôs, por se encontrar familiarizada com a sua presença desde há largos anos. Como tal, ficou agendado seguimento e vigilância pelo clínico de MGF, sem tratamento em curso.

A doente continua assintomática com a lesão aparentemente estável, não tendo sido realizados mais estudos até ao momento.



**Figura 4** O estudo imuno-histoquímico da biópsia de pele do complexo aréolo-mamilar clinicamente afetada não evidenciou reatividade para os seguintes marcadores: CK5/6 (A, ampliação 10x); CK20 (B, ampliação 10x); S100 (C, ampliação 10x); GCDFP-15 (D, ampliação 10x); p63 (E, ampliação 10x); HER2/neu (F, ampliação 10x).

## 6. Análise dos casos descritos na Literatura

Os casos apresentados na *Tabela 5* foram selecionados de acordo com os critérios descritos na secção “3. Metodologia”. A análise da pesquisa bibliográfica realizado nos motores de busca permitiu selecionar as seguintes fontes, que dizem respeito aos casos relatados na literatura nos quais se observou a presença de HCT.

**Tabela 5 Levantamento dos Relatos de Caso e suas características reportados na literatura.**

<b>Autor, ano (referência)</b>	<b>Idade Sexo</b>	<b>Caraterísticas Clínicas do Caso</b>
Van der Putte, 1995 (13)	47 Feminino	<p><b>Motivo da Consulta:</b> Pequena lesão (2.0x1.5cm) na aréola da mama direita de crescimento lento com noção de 10 anos de evolução, sem sinais de desconforto</p> <p><b>Antecedentes:</b> <b>AG:</b> Multípara <b>AF:</b> irrelevantes, sem HF cancro da mama <b>AP:</b> Doença fibroquística da mama esquerda, documentada por biópsia, 5 anos antes, sem lesão aparente na mama direita <b>EO:</b> lesão vermelho-acastanhada, ligeiramente infiltrada a ocupar a quase totalidade do quadrante superior externo da aréola</p> <p><b>ECD's:</b> mamografia sem evidência de neoplasia subjacente; colhida biópsia por punção</p> <p><b>Estudo anatomopatológico:</b> <b>Histológico:</b> com H&amp;E, células compatíveis com células de Paget, na aréola afetada; 7 focos isolados de células com estrutura glandular no restante tecido areolar, evidenciando menos atipia e pleomorfismo que as células de Paget – distinção morfológica <b>Imuno-histoquímico:</b> <i>positividade</i> para PAS-D; CAM 5.2; EMA; RE; RP</p> <p><b>Diagnóstico definitivo:</b> Hiperplasia multifocal de células de Toket associada a Doença de Paget Mamária</p> <p><b>Tratamento:</b> Excisão em cone do mamilo e tecido mamário subjacente</p> <p><b>Seguimento:</b> Livre de DPM ao fim de 2 anos após cirurgia; protocolo NE</p>
Décaussin, 1998 (21)	29 Feminino	<p><b>Motivo da Consulta:</b> Mamilo acessório solitário e unilateral à esquerda, que cresceu na segunda gravidez, motivando remoção 3 meses após o parto</p> <p><b>Antecedentes:</b> <b>AG:</b> 2G <b>AF:</b> irrelevantes, sem HF cancro da mama <b>AP:</b> Doença fibroquística da mama esquerda, documentada por biópsia, 5 anos antes, sem lesão aparente na mama direita <b>EO:</b> mamilo de 0.5cm de extensão, sem ulceração ou eczema, situado 5cm abaixo da mama esquerda sobre a linha mamária; sem alterações macroscópicas nas duas mamas</p>

		<p><b>ECD's:</b> mamografia sem evidência de carcinoma primário ou metastático; ecografia abdominal normal; colhida biópsia por punção</p> <p><b>Estudo anatomopatológico:</b>  <b>Histológico:</b> maioria das células compatíveis com DPM. Identificadas células com pleomorfismo e atipia em menor grau que as células de Paget, interpretadas como HCT.  <b>Imuno-histoquímico:</b> <i>positividade</i> para CEA; EMA; <i>negatividade</i> para HER2/neu</p> <p><b>Diagnóstico definitivo:</b>  Doença de Paget em mamilo supranumerário, associada a HCT, sem CDIS subjacente</p> <p><b>Tratamento:</b>  Excisão alargada da lesão</p> <p><b>Seguimento:</b>  NE</p>
Hashemi, 2014 (23)	63 Masculino	<p><b>Motivo da Consulta:</b>  Erupção cutânea da virilha e região genital com duração de 8 anos, sem resposta a tratamentos tópicos</p> <p><b>Antecedentes:</b>  <b>AF:</b> NE  <b>AP:</b> NE  <b>EO:</b> placas confluentes eritematosas e maceradas no escroto, corpo do pênis, região inguinal bilateral e períneo; placas eritematosas e aveludadas na axila direita de dimensões 4x5cm e pequena placa na axila esquerda</p> <p><b>ECD's:</b> estudo analítico, colonoscopia, cistoscopia e RM abdomino-pélvica normais; PET-CT compatível com processo inflamatório nos nódulos inguinais bilaterais; pesquisa de HPV negativa; colhidas biópsias</p> <p><b>Estudo anatomopatológico:</b>  <b>Histológico:</b> com H&amp;E, compatível com células neoplásicas de carcinoma intraepidérmico; sem carcinoma subjacente na derme; identificada hiperplasia de células de Toker na região periumbilical, clinicamente não afetada: células de núcleo arredondado e pequeno, cromatina vesicular, citoplasma claro e ausência de hiper Cromasia.</p> <p><b>Diagnóstico definitivo:</b>  Doença de Paget extramamária, associada a HCT, sem evidência de carcinoma infiltrativo</p> <p><b>Tratamento:</b>  Dirigido à DPEM</p> <p><b>Seguimento:</b>  Seguimento para o tratamento da DPEM, que não respondeu  Seguimento da HCT NE</p>
Romaní, 2018 (24)	44 Feminino	<p><b>Motivo da Consulta:</b>  Lesão nodular eritematosa na aréola mamária</p> <p><b>Antecedentes:</b>  <b>AG:</b> NE  <b>AF:</b> irmã com cancro da mama  <b>AP:</b> Hidradenite supurativa da região mamária, inguinal e perianal desde os 26 anos  <b>EO:</b> zona eritematosa e indurada, sem alteração da superfície epidérmica, compatível com abscesso associado a hidradenite</p>

		<p><b>ECD's:</b> punção aspirativa por agulha fina inconclusiva; ecografia compatível com abscesso; mamografia sem evidência de neoplasia; não resposta ao tratamento motivou biópsia por punção</p> <p><b>Estudo anatomopatológico:</b>  <b>Histológico:</b> células claras grandes e intraepidérmicas, a levantarem a suspeita de DPM  <b>Imuno-histoquímico:</b> <i>positividade</i> para CK7; CAM 5.2; EMA; RE; <i>negatividade</i> para CEA; Ki-67; p53; HER2/neu</p> <p><b>Diagnóstico definitivo:</b>  Hiperplasia das Células de Toker (achado incidental)</p> <p><b>Tratamento:</b>  HCT sem tratamento especificado  Abscesso tratado com antibioterapia e dermocorticóide</p> <p><b>Seguimento:</b>  Resolução da lesão aos 2 meses  Seguimento da HCT NE</p>
<p>Caso apresentado, 2018</p>	<p>82  Feminino</p>	<p><b>Motivo da Consulta:</b>  Referenciada pelo clínico de MGF por lesão eczematosa do mamilo esquerdo com noção de 17 anos de evolução, sem sinais de desconforto</p> <p><b>Antecedentes:</b>  <b>AG:</b> G2/P2  <b>AF:</b> pai com carcinoma da próstata, sem HF cancro da mama  <b>AP:</b> cirurgia corretiva da incontinência urinária de esforço  <b>EO:</b> lesão mamilar eritemato-descamativa não pruriginosa, vermelho-acastanhada, envolvendo o mamilo e a aréola mamilar esquerdos, de bordos irregulares, mas bem definidos, com ligeira tração cutânea na área afetada, com dimensões cerca de 30-40 mm no eixo maior; palpação mamária e ganglionar sem alterações; sem corrimento</p> <p><b>ECD's:</b> mamografia e ecografia sem evidência de neoplasia subjacente; colhida biópsia por punção</p> <p><b>Estudo anatomopatológico:</b>  <b>Histológico:</b> com H&amp;E, células compatíveis com células Toker, em número aumentado – hiperplasia; ligeiro processo inflamatório crónico  <b>Imuno-histoquímico:</b> <i>positividade</i> para CK7, CEA, EpCAM e RE; <i>negatividade</i> para PAS, PAS-D, CK5/6, CK20, S100, GCDFP-15, p63, HER2/neu</p> <p><b>Diagnóstico definitivo:</b>  Hiperplasia de células de Toker associada a lesão inflamatória crónica inespecífica</p> <p><b>Tratamento:</b>  Proposta de excisão da lesão, recusada pela doente</p> <p><b>Seguimento:</b>  Agendado seguimento com o médico assistente</p>

**Siglas:** AF, antecedentes familiares; AG, antecedentes ginecológicos; AP, antecedentes pessoais; ECD's, exames complementares de diagnóstico; EO, exame objetivo; DPEM, doença de Paget extra-mamária; DPM, doença de Paget mamária; HCT, hiperplasia de células de Toker; HF, história familiar; HPV, papiloma vírus humano; MGF, medicina geral e familiar; NE, não especificado; PET-CT, tomografia por emissão de positrões acoplada a tomografia computadorizada; RE, recetores de estrogénio; RM, ressonância magnética; RP, recetores de progesterona.

**Siglas de corantes e marcadores:** de acordo com tabelas 3 e 4.

Da análise aos casos apresentados realçam-se os seguintes pontos: (a) a HCT foi relatada como um achado incidental em todos eles, em simultâneo com uma patologia de base, patologia essa que condicionou alterações clínicas evidentes e constituiu o motivo da procura de cuidados – e não as manifestações da HCT em si; (b) o sexo feminino parece ser o mais afetado, evidente pela maioria dos estudos, no entanto, como ilustrado pelo caso de Hashemi *et al* (23) – descrito por esse motivo -, a HCT não é exclusiva apenas do sexo feminino nem circunscrita à região mamilar; (c) não se tiram conclusões acerca da idade de aparecimento da HCT nem relativamente aos estímulos que lhes estão na origem; (d) os meios complementares de diagnóstico não detetam malignidade subjacente, mesmo nos casos em que DPM coexiste com HCT; (e) a biópsia da lesão, o estudo histológico, morfológico e imuno-histoquímica revestem-se de especial importância no diagnóstico diferencial de lesão mamilar, nomeadamente para excluir DPM; (f) o tratamento e seguimento da lesão dirigem-se à doença subjacente, o que suporta o carácter benigno da HCT, mas não permite tirar conclusões sobre o curso natural desta alteração.

Todos estes aspetos correlacionam-se com o que foi descrito na revisão de literatura: a HCT como uma entidade benigna, sem manifestações clínicas evidentes, mas sem conhecimento da sua progressão, do seu papel na etiologia da malignidade ou dos estímulos que a iniciaram.

O presente caso descrito articula-se com os restantes descritos, porém, com algumas observações dignas de destaque: procura de cuidados foi motivada por lesão mamilar, mas com tempo de evolução substancialmente maior; a HCT foi um achado incidental; o processo de base é uma reação inflamatória crónica inespecífica, característica de lesões eczematosas ou infeções fúngicas e, portanto, distintas das entidades associadamente descritas; não se evidenciaram estigmas de malignidade, displasia ou neoplasia subjacente.

Por último, outras questões permanecem por responder, como os estímulos que levaram à hiperplasia, se a HCT já existia ou não previamente à lesão, que curso natural tomará e, portanto, se a abordagem terapêutica será a adequada no médio-longo prazo. Diferentemente dos casos mencionados, nos quais o tratamento foi dirigido à patologia de base, por recusa da doente ao tratamento oferecido a lesão não foi excisada e mantém-se sob vigilância apertada.

## 7. Discussão

Apresenta-se um caso clínico de HCT mamilar, confirmado histologicamente, com pelo menos 17 anos de evolução, que se apresenta clinicamente com lesão eritemato-descamativa não pruriginosa, sem outros sinais e sintomas associados, e sem evidência clínica, imagiológica e histológica de doença subjacente.

As CT foram descritas pela primeira vez por Cyril Toker (7), em 1970, através da observação microscópica de 340 mamilos. As células de morfologia característica que vieram a adotar o nome daquele autor estavam presentes em cerca de 10% dos casos com a coloração de rotina H&E. Contudo, em série publicada em 2009, Nofech-Mozes e Hanna (11) relataram a sua presença das CT em até 90% dos casos, com recurso à sua reatividade imuno-histoquímica por CK7. As CT são células claras intra-epidérmicas não neoplásicas, localizadas na camada basal e ocasionalmente suprabasal da epiderme do mamilo e aréola. Nas *Tabelas 2 e 3* são apresentadas as suas características morfológicas, histológicas e imuno-histoquímicas. O termo “hiperplasia das células de Toker” não reúne consenso na sua definição, referindo-se ao aumento de número de CT nas camadas profundas da epiderme, considerando-se geralmente esse número entre 3 a 20 células por campo num agregado, ou por vezes formando “glândulas” (8,14).

A presença das CT é uma ocorrência natural, benigna, que geralmente não comporta alterações na pele do mamilo nem se associa a achados importantes no estudo aprofundado (14,15,24). Contudo, Morandi *et al* (16) concluíram que até cerca de 20% das células de Paget se originam da transformação neoplásica de células pré-existentes, pelo que é comumente aceite a teoria alternativa de que as CT poderão ser suas precursoras e a «contraparte benigna» na DPM e DPEM, particularmente nos casos de DPM sem carcinoma subjacente (10,66).

Perante uma lesão inflamatória do mamilo é importante excluir DPM. Na avaliação inicial da lesão, fazem parte do diagnóstico diferencial as seguintes entidades: eczema, infeção fúngica, psoríase, melanoma e DPM (65). O estudo anatomopatológico auxilia na diferenciação destas entidades. Na maioria dos casos, a morfologia à microscopia ótica com coloração H&E é suficiente para concluir acerca da presença de estigmas de malignidade nas células. No entanto, poderá existir uma sobreposição considerável entre as morfologias, pelo que se justifica o recurso à imuno-histoquímica (14,24).

Os casos publicados sobre a HCT são escassos. Van der Putte *et al* (13) reportaram em 1995 um caso incomum de DPM confinada à areola e associada a HCT multifocal, numa mulher de 47 anos. Estes autores descreveram a presença de células claras em sete focos isolados na aréola que eram mais pequenas e menos pleomórficas que as células tumorais

da DPM, distribuídas em agregados sugerindo estruturas glandulares. Essas células foram identificadas através do estudo morfológico e a sua reatividade para os marcadores imuno-histoquímicos PAS-D, CAM 5.2, EMA, RE e RP. Concluíram tratar-se de um caso DPM sem carcinoma subjacente associado a hiperplasia multifocal de CT. Especularam ainda que a DPM sem carcinoma subjacente, associada à HCT poderia beneficiar de uma abordagem cirúrgica menos agressiva, combinada com seguimento mais apertado.

Décaussin *et al* (21) reportaram em 1998 um caso de células claras intra-epiteliais num mamilo supranumerário de uma mulher com 29 anos. O diagnóstico definitivo foi de DPM associada a HCT, sugerindo que a HCT pode surgir em mamilos supranumerários. À imuno-histoquímica, as células evidenciaram reatividade para os marcadores CEA e EMA e não reatividade para o marcador HER2/neu.

Em 2014, Hashemi *et al* relataram um caso de HCT associada a DPEM e concluíram que a HCT desempenhava um papel relevante na etiopatogénese da DPEM como suas precursoras. As CT foram identificadas em biópsias de lesão de pele íntegra, através do estudo morfológico, não se detetando os estigmas de malignidade presentes nas células de Paget da DPEM. Este relato reportou a presença de HCT num homem de 63 anos, com DPEM associada. De modo similar, sugeriram que as CT mamilares estão na origem da DPM.

Mais recentemente, em 2018, Romaní *et al* (24) reportaram que ao realizar biópsia por punção num abcesso associado a hidradenite supurativa da região mamária, numa mulher de 44 anos, mesmo não havendo alterações da superfície epidérmica sugestivas de eczema ou DPM, foi levantada a suspeita de DPM durante a observação microscópica. O estudo imuno-histoquímico, que evidenciou reatividade para os marcadores CK7, CAM 5.2, EMA e RE, e não reatividade para os marcadores CEA, Ki-67, p53, HER2/neu, permitiu concluir tratar-se de HC. Os autores alertam para a importância de o anatomopatologista considerar HCT no diagnóstico diferencial das biópsias da região mamilar, para evitar sobrediagnosticar incorretamente casos de DPM.

No presente caso, de uma mulher de 82 anos, a reatividade imuno-histoquímica para CK7, CAM 5.2, EMA e a não reatividade para mucinas e HER-2/neu, juntamente com as características citológicas e o contexto clínico e radiológico sustentaram o diagnóstico de HCT.

Em todos os casos apresentados os exames de imagem não evidenciaram doença maligna subjacente. A procura de cuidados deveu-se a manifestações clínicas condicionadas por entidades subjacentes, e a HCT foi identificada incidentalmente associada a DPM, DPEM e hidradenite supurativa. O estudo anatomopatológico, quer morfológico quer imuno-histoquímico, revelou-se crucial para distinguir as células de HCT das células com estigmas de malignidade da DP. O tratamento e o seguimento foram dirigidos à entidade de

base. O caso apresentado encontra-se em linha com a maioria destas conclusões. No entanto, evidencia algumas diferenças assinaláveis, como o tempo de evolução da lesão substancialmente maior e a HCT estar associada a uma patologia de base não descrita nos casos relatados. Contudo, e à semelhança do que está descrito, a HCT deste caso é também um achado incidental, concomitante com uma lesão inflamatória crónica inespecífica da região areolo-mamilar. A abordagem terapêutica tomada tendo em conta a preferência da doente – seguimento e vigilância ativa sem tratamento prescrito – parece ser adequada ao tipo de lesão e à luz do que se sabe. Finalmente, várias questões continuam em aberto: que estímulos estão implicados na etiologia da HCT, qual o prognóstico a longo prazo e qual a conduta terapêutica mais adequada.

## 8. Conclusões

O interesse em desenvolver a revisão bibliográfica apresentada surgiu do facto de a HCT ser uma entidade bastante rara, a qual o anatomopatologista deve considerar e estar alerta no estudo histopatológico, evitando assim o sobre-diagnóstico de DP. Tal revisão permitiu ainda compreender a necessidade de incluir esta rara entidade no diagnóstico diferencial das lesões eczematosas do mamilo.

O caso em particular apresentado é concordante com a maioria dos casos encontrados na literatura: a HCT surge no mamilo como um achado incidental numa biópsia de pele realizada para excluir DPM. Não obstante, diferentemente de outros casos, não foi encontrada doença maligna subjacente, apenas um processo inflamatório crónico inespecífico a condicionar manifestações macroscópicas. A biópsia foi fundamental no diagnóstico definitivo. O seguimento e vigilância ativa sem tratamento prescrito, de acordo com a preferência da doente e considerando o carácter benigno da lesão, de prognóstico favorável, parecem constituir uma abordagem aceitável. Várias questões permanecem em aberto, como que fatores estão implicados na HCT, que progressão e implicações terá a longo prazo e qual a melhor conduta terapêutica.

De um ponto de vista de prático, chama-se a atenção para considerar a HCT um achado anatomopatológico de carácter benigno, e recomenda-se uma biópsia diagnóstica em mulheres a fim de esclarecer o diagnóstico diferencial de lesões eczematosas do mamilo.

## Bibliografía

1. Rosen PP, Koerner FC, Hoda SA, Brogi E. ANATOMY AND PHYSIOLOGIC MORPHOLOGY. In: Rosen's Breast Pathology. 4th ed. Philadelphia: WILLIAMS & WILKINS, LIPPINCOTT; 2014. p. 22-24. Chap. 1.
2. Young B, O'Dowd G, Woodford P. WHEATER'S FUNCTIONAL HISTOLOGY: A TEXT AND COLOUR ATLAS. 6th ed. Livingstone C, editor. Philadelphia: Elsevier; 2014.
3. Garijo MF, Val D, Val-Bernal JF. An overview of the pale and clear cells of the nipple epidermis. *Histol Histopathol*. 2009;24(3):367-76.
4. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treatment Reviews*. 2001.
5. Garijo MF, Val D, Val-Bernal JF. Toker cells have reproducible morphological criteria that have frequently been misinterpreted. *Histopathology*. 2008 Sep;600-2.
6. Orr JW, Parish DJ. The nature of the nipple changes in Paget's disease. *J Pathol Bacteriol*. 1962;84:201-8.
7. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer*. 1970 Mar;25(3):601-10.
8. Di Tommaso L, Franchi G, Destro A, Broglia F, Minuti F, Rahal D, et al. Toker cells of the breast. Morphological and immunohistochemical characterization of 40 cases. *Hum Pathol*. 2008 Sep;39(9):1295-300.
9. Garijo MF, Val D, Val-Bernal JF. Pagetoid dyskeratosis of the nipple epidermis: an incidental finding mimicking Paget's disease of the nipple. *APMIS*. 2008 Feb;116(2):139-46.
10. Lloyd J. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol*. 2000 Oct 1;53(10):742-9.
11. Nofech-Mozes S, Hanna W. Toker Cells Revisited. *Breast J*. 2009 Jul;15(4):394-8.
12. Di Tommaso L. Toker Cells of the Nipple. [Internet]. van Krieken J. (eds) *Encyclopedia of Pathology*. 2018. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-28845-1\\_4769-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-28845-1_4769-1)
13. Van der Putte SCJ, Toonstra J, Hennipman A. Mammary Paget's Disease Confined to the Areola and Associated with Multifocal Toker Cell Hyperplasia. *Am J Dermatopathol*. 1995 Oct;17(5):487-93.
14. Torous VF, Schnitt SJ, Collins LC. Benign breast lesions that mimic malignancy. *Pathology*. 2017 Feb;49(2):181-96.
15. Dillon DA, Lester SC. Lesions of the Nipple. *Surg Pathol Clin*. 2009 Jun;2(2):391-

- 412.
16. Morandi L, Pession A, Marucci GL, Foschini MP, Pruneri G, Viale G, et al. Intraepidermal cells of paget's carcinoma of the breast can be genetically different from those of the underlying carcinoma. *Hum Pathol.* 2003 Dec;34(12):1321–30.
  17. Fernandez-Flores A. Toker-cell pathology as a unifying concept. *Histopathology.* 2008;52(7):889–91.
  18. Liegl B, Moinfar F. 'Toker cells' as origin of Paget's disease: fact or fiction? *Histopathology.* 2008 Jun;52(7):891–2.
  19. Marucci G, Betts CM, Golouh R, Peterse J, Foschini MP, Eusebi V. Toker cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. *Virchows Arch.* 2002 Aug 1;441(2):117–23.
  20. Dubrovsky E, Jalalabi F, Black DM, Sahin A. Incidental Paget's Disease of the Nipple in a Prophylactic Skin-Sparing Mastectomy for BRCA1 Mutation: Implications for Increased Use of Prophylactic Nipple Sparing Mastectomy. *Int J Cancer Clin Res.* 2016 Feb 28;3(1):10–3.
  21. Decaussin M, Laville M, Mathevet P, Frappart L. Paget's disease versus Toker cell hyperplasia in a supernumerary nipple. *Virchows Arch.* 1998 Mar 4;432(3):289–91.
  22. Lundquist K, Kohler S, Rouse R V. Intraepidermal Cytokeratin 7 Expression Is Not Restricted to Paget Cells But Is Also Seen in Toker Cells and Merkel Cells. *Am J Surg Pathol.* 1999 Feb;23(2):212–9.
  23. Hashemi P, Kao GF, Konia T, Kauffman LC, Tam CC, Sina B. Multicentric primary extramammary paget disease: A Toker cell disorder? *Cutis.* 2014;
  24. Romaní J, Sáez E, Corbacho M, Luelmo J. Hiperplasia de células de Toker: importancia en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Paget mamaria. *Piel.* 2018 Dec;8–11.
  25. Casimiro L, Ninet VZ. Artemisa Educación Médica Continuada Enfermedad de Paget mamaria. 2008;36(1):3–12.
  26. Manavi M, Hudelist G, Schatten C, Battistutti WB, Pischinger KID, Czerwenka KF. Characteristics of clear cells and toker cells in the epidermis of underlying nipple duct adenoma. *Anticancer Res.* 2002;
  27. Subramanian A, Birch H, McAvinchey R, Stacey-Clear A. Pagets disease of uncertain origin: case report. *Int Semin Surg Oncol.* 2007 Dec 6;4(1):12.
  28. Van Der Putte SCJ. Clear cells of toker in the developing anogenital region of male and female fetuses. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(8):811–8.
  29. Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. Vulvar Clear Cells of Toker. *Am J Dermatopathol.* 2005;27(3):185–8.
  30. Belousova IE, Kazakov D V., Michal M, Suster S. Vulvar toker cells: The long-

- awaited missing link - A proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary paget disease [2]. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(1):84–6.
31. Cao L, Yao M, Sun P, Gao H. Case Report Cytokeratin 7- and human epidermal growth factor receptor 2-negative Paget disease of the nipple : a case report and review of the literature. 2018;11(8):8770–3.
  32. Yu Y, Sukhatme S, Loo DS. Clear Cell Papulosis: A Connection of Clear Cells to Toket Cells or Paget Disease. *JAMA Dermatology.* 2009 Sep 1;145(9):1066–8.
  33. Kuo T, Chan H-L, Hsueh S. Clear Cell Papulosis of the Skin. *Am J Surg Pathol.* 1987 Nov;11(11):827–34.
  34. Kuo T, Huang C-L, Chan H-L, Yang L-J, Chen M-J. Clear cell papulosis: Report of three cases of a newly recognized disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Aug;33(2):230–3.
  35. Pierard-Franchimont C, Dosal FL, Estrada JA, Pierard GE. Cutaneous Hamartoma with Pagetoid Cells. *Am J Dermatopathol.* 1991 Apr;13(2):158–61.
  36. Kim YC, Mehregan DA, Bang D. Clear cell papulosis.: An immunohistochemical study to determine histogenesis. *J Cutan Pathol.* 2002;29(1):11–4.
  37. Kim S-W, Roh J, Park C-S. Clear Cell Papulosis: A Case Report. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(5):401–3.
  38. Pernick N. PAS (Periodic Acid-Schiff) [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from:  
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainspas.html>.
  39. Pernick N. BerEP4 / EpCAM [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from:  
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsepcam.html>
  40. Pernick N. Gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15). PathologyOutlines.com website.
  41. Podoll M. HER2 (c-erbB2) breast [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from:  
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsbreasther2.html>
  42. Pernick N. HMB45 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainshmb45.html>
  43. Roychowdhury M. Ki67 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainski67.html>
  44. Chen Y. MelanA / MART1 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from:  
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsmart1.html>
  45. Pernick N. p53 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21].

- Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsp53.html>
46. Pernick N. p63 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsp63>
  47. Pernick N. Estrogen receptor [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainser.html>
  48. Pernick N. Progesterone receptor [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsprog.html>
  49. Pernick N. Cytokeratin CAM 5.2 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainscam52.html>
  50. Pernick N. S100 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainss100.html>
  51. Pernick N. CD138 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd138>
  52. Pernick N. CEA / CD66e [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainscea.html>
  53. Pernick N, Hamilton K. Cytokeratin 34 beta E12 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck34be12.html>
  54. Terlević R. Cytokeratin 5/6 [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck5and6.html>
  55. Maniar K, Umphress B. Cytokeratin 7 (CK7, K7) [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck7.html>
  56. Hamilton K, Pernick N. Cytokeratin 20 (CK20, K20) [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck20.html>
  57. Pernick N. Epithelial membrane antigen (EMA) [Internet]. PathologyOutlines.com website. [cited 2019 Oct 21]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsema.html>
  58. Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE. Clear cells of Toker in accessory nipples. *J Cutan Pathol.* 2003 Apr;30(4):256–60.
  59. Jacobs T. Clear cells of Toker in the Nipple Epidermis [Internet]. Breast Pathology Specialty Conference Handout - Case 2. USCAP. 2010. Available from:

- <http://uscapknowledgehub.org/index.htm?99th/specbreah2.htm>
60. Park S, Suh YL. Useful immunohistochemical markers for distinguishing Paget cells from Toker cells. *Pathology*. 2009;41(7):640–4.
  61. Dubar S, Boukrid M, Bouquet de Joliniere J, Guillou L, Vo QD, Major A, et al. Paget's Breast Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Front Surg*. 2017 Oct 23;4(October).
  62. Fu W, Loboeki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in paget disease of the breast. *J Surg Oncol*. 2001;77(3):171–8.
  63. Karakas C. Paget's disease of the breast. *J Carcinog*. 2011;10(1):31.
  64. Seykora CM, Dalton SR, Brown PJ. Clear cell papulosis: Report and review. *Dermatol Online J*. 2018;
  65. Whitaker-Worth DL, Carlone V, Susser WS, Phelan N, Grant-Kels JM. Dermatologic diseases of the breast and nipple. *J Am Acad Dermatol*. 2000;
  66. Saeed D, Shousha S. Toker cells of the nipple are commonly associated with underlying sebaceous glands but not with lactiferous ducts. *J Clin Pathol*. 2014 Nov;67(11):1010–2.

## Anexos

### Anexo I – Autorização pela Comissão de Ética Hospitalar do CHUCB



RECEBIDO  
07 JUN 2019

Assunto: Projecto de Investigação n.º 74/2018- "Hiperplasia das Células de Toker: Relato de Caso"	
Para: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	Nº: 02/2019
De: Gabinete de Investigação e Inovação	Data: 04-01-2019


Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de Rui António Costa Ramos, aluno de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Hiperplasia das Células de Toker: Relato de Caso", a realizar no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher, no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia deste Centro Hospitalar.

Envio ainda o parecer nº 43/2018, emitido pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Cova da Beira.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.

Com os melhores cumprimentos,

A Coordenadora do Gabinete de Investigação e Inovação,

  
\_\_\_\_\_  
(Dr.ª Rosa Saraiva)

Centro Hospitalar Cova da Beira  
Presente em reunião de C.A.  
em 14 JUN 2019

Despacho  
**Admitido**

Presidente de C.A. / Director Clínico  
Dr. João José Castilheiro Alves

Vogal de C.A.  
Dr. Vítor Manuel Mendes de Mota

Vogal de C.A.  
Dr.ª Maria de Jesus Brando Marques

Ente. Diretor Clínico  
Ente. João José Castilheiro Alves

RS/MA