

HIPERPLASIA LINFOIDE CUTÂNEA DE PADRÃO REACIONAL (PSEUDOLINFOMA): RELATO DE CASO

AUTORES

Nayara C. CARAVANTI
Discente UNILAGO

Profa. Dra. Cristina B. VENDRAME
Orientadora Docente UNILAGO

Dra. Bruna S. de AGUIAR
Coorientadora Docente UNILAGO

RESUMO

O pseudolinfoma cutâneo (PLC) não é uma doença específica, mas sim uma resposta inflamatória a estímulos conhecidos ou desconhecidos que simula clinicamente e histologicamente um linfoma maligno, porém, com um curso benigno. Este trabalho teve como objetivo atentar para a necessidade de uma avaliação cautelosa do paciente diante de patologias aparentemente semelhantes. Paciente do gênero feminino, 55 anos procurou atendimento médico com queixa de lesão única, pápulo-eritematosa em região malar esquerda, há seis semanas. Na biópsia da lesão foi encontrado denso infiltrado inflamatório nas porções superior e média da derme, com leves atipias, além de histiócitos e esparsos eosinófilos. A imuno-histoquímica evidenciou população mista de linfócitos B (CD20) e T (CD3). Com os resultados, pôde-se avaliar que é imprescindível a solicitação da imuno-histoquímica para realizar o diagnóstico diferencial entre linfomas e pseudolinfomas e, dar seguimento ao tratamento da paciente segundo a evidência da patologia.

ABSTRACT

Cutaneous pseudolymphoma (PLC) is not a specific disease, but an inflammatory response to known or unknown stimuli that clinically and histologically mimics a malignant lymphoma, but with a benign course. This study aimed to consider the need for a cautious evaluation of the patient in the face of apparently similar pathologies. A 55-year-old female patient sought medical attention with a single lesion, papulo-erythematous lesion in the left malar region, six weeks ago. In the biopsy of the lesion dense inflammatory infiltrate was found in the upper and middle portions of the dermis, with mild atypia, in addition to histiocytes and sparse eosinophils. Immunohistochemistry showed a mixed population of B lymphocytes (CD20) and T (CD3). With the results, it was possible to evaluate that it is imperative to request immunohistochemistry to perform the differential diagnosis between lymphomas and pseudolymphomas and to follow up the patient's treatment according to the evidence of the pathology.

PALAVRAS-CHAVE

Palavras-chave: linfoma; pseudolinfoma, imuno-histoquímica

1. INTRODUÇÃO

Linfomas são neoplasias malignas que se originam da expansão clonal de células linfóides que sofreram alterações no material genético, em protooncogenes e/ou genes supressores de tumor. Essas alterações podem ocorrer em distintos estágios durante a diferenciação da célula linfóide, originando os diversos tipos de linfomas com características moleculares, citogenéticas, imunológicas, morfológicas e clínicas distintas (JUNIOR, W.B., *et al.*, 2014).

Os linfomas são divididos em dois grandes grupos: Linfomas de Hodgkin e Linfomas não Hodgkin. O linfoma de Hodgkin é um distúrbio maligno geralmente originado nos linfonodos, caracterizados pela presença de gigantes neoplásicas, chamadas células de Reed-Sternberg. Os linfomas não Hodgkin são um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas malignas que afetam os tecidos linfóides e outros, entre eles a pele (JUNIOR, W.B., *et al.*, 2014). O termo linfoma cutâneo primário se refere aos que se apresentam na pele, sem evidência de doença extracutânea ao diagnóstico. A pele é o segundo órgão extranodal mais envolvido depois do trato gastrointestinal, compreendendo aproximadamente 18% dos linfomas não Hodgkin, com incidência entre 0,3 e 1:100.000 (JUNIOR, W.B., *et al.*, 2014). Os linfomas cutâneos primários são divididos em dois grandes grupos: linfomas cutâneos primários de células B e linfomas cutâneos primários de células T/NK (MORICZ, C.Z.M., 2004), sendo os linfomas de célula B menos frequentes (AZULAY, R.D., *et al.*, 2015).

Já o pseudolinfoma cutâneo (PLC) não é uma doença específica, mas sim uma resposta inflamatória a estímulos conhecidos ou desconhecidos (GAURI PANSE, M.B.B.S., *et al.*, 2010) que simula clinicamente e histologicamente um linfoma maligno, mas possui um curso benigno (GAURI PANSE, M.B.B.S., *et al.*, 2010.; S. SHTILIONOVA. *et al.*, 2010). O termo pseudolinfoma deve ser reservado para casos idiopáticos, em que as causas ou mecanismos de proliferação linfocitária não tenham sido identificadas. Sempre que possível devem ser preferidos termos mais específicos, que contenham a causa da hiperplasia linfocitária (JUNIOR, W.B., *et al.*, 2014).

A histopatologia é uma ferramenta importante no diagnóstico de PLC, e é necessário distinguir PLC de infiltrações de células inflamatórias cutâneas reativas e linfoma. Nenhuma característica histológica única pode confirmar o diagnóstico de linfoma ou pseudolinfoma (MIGUEL, D., *et al.*, 2018). Características histológicas importantes do PLC que ajudam a distingui-lo de outros infiltrados de células inflamatórias cutâneas benignas são a presença de números variáveis de linfócitos de médio a grande porte, que podem parecer atípicos, ao lado de muitos linfócitos pequenos e outras células inflamatórias (MARCHI, M.F.S., *et al.*, 2014; MIGUEL, D. *et al.*, 2018).

Este trabalho teve como objetivo descrever um caso de uma paciente com lesão em região malar esquerda que gerou dúvida diagnóstica ao exame anatomopatológico sendo necessária a solicitação da imuno-histoquímica, ressaltando, dessa forma, a importância da solicitação deste exame na diferenciação de linfomas e pseudolinfomas uma vez que a clínica e a histologia são parecidas e é de grande importância realizar diagnóstico diferencial devido a malignidade do linfoma.

2. METODOLOGIA

Foi feita avaliação do prontuário da paciente, fornecido pela coorientadora Dra. Bruna Somílio, analisando exame físico e exames complementares utilizados para o diagnóstico da paciente, fazendo correlação com a literatura citada na bibliografia.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNILAGO – por meio da Plataforma Brasil e número do parecer 2.821.980. A paciente envolvida recebeu as informações, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e autorizou a pesquisa em seu prontuário.

3. RESULTADOS

Paciente M.S.H, do gênero feminino, 55 anos, produtora rural, procurou Campanha Nacional do Câncer de Pele em Olímpia, interior de SP, com queixa de lesão única, pápulo-eritematosa em região malar esquerda (Figura 1), há seis semanas.

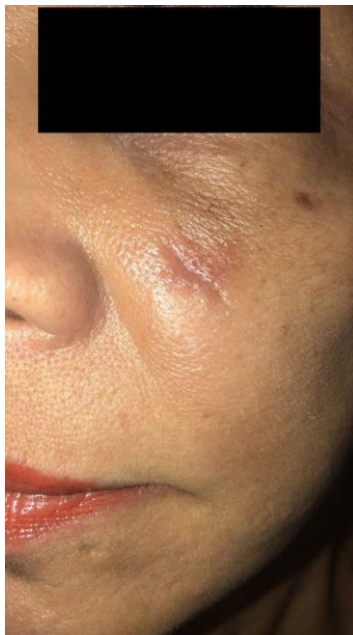


Figura 1 - Lesão pápulo-eritematosa em região malar esquerda.

Negava prurido e algia, mas confirmava evolução no tamanho da lesão. Histórico de mielodisplasia, em uso contínuo de doss (vitamina D3), soyfemme, ômega 3 e uma vez ao mês faz uso de osteoban e citoneurim B12 injetável. Dentre as hipóteses diagnósticas foram listadas carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma basocelular (CBC), ceratose actínica e Bowen.

Foi realizada exérese da lesão pela equipe de cirurgia plástica da campanha, com medida da menor margem lateral de 0,2 cm, para exame anatomopatológico. À macroscopia o material do retalho cutâneo de forma elíptica tinha dimensão 1,1 x 0,6 cm, espessura 0,6 cm; a lesão presente na superfície externa apresentava dimensão de 0,4 x 0,3 cm. A medida da menor margem lateral 0,2 cm. O tipo da lesão foi caracterizado como discretamente elevada e pardacenta.

À microscopia fragmentos de pele apresentando epiderme preservada, exceto por esparsos ceratinócitos disceratócitos. Nas porções superior e média da derme evidenciando denso infiltrado inflamatório, predominantemente, linfocitário perivascular e perianexial, com leves atipias, além de histiócitos e esparsos eosinófilos. Presença de focos de edema da derme superficial. Dessa forma foi recomendada a realização do exame imuno-histoquímica para tipagem celular do infiltrado, sendo que a farmacodermia do tipo linfomatoide não pôde ser excluída no exame anatomopatológico da amostra.

O material anatomopatológico foi encaminhado para realização do exame imuno-histoquímica e os resultados obtidos estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 – Painel imuno-histoquímico. Fonte: autoria própria

Reagente	Resultado
BCL-2	Positivo em linfócitos pequenos
BCL-6	Negativo
CD 10	Negativo (controle interno positivo)
CD 20 (PanB)	Positiva em alguns linfócitos pequenos
CD 23	Negativo
CD 3 (PanT)	Positivo em alguns linfócitos pequenos
CD 5	Positivo em alguns linfócitos pequenos
Ciclina D1	Negativo (controle interno positivo)
Ki 67	Positivo em 15 a 20% das células

O resultado da imuno-histoquímica associado ao quadro histológico contribuiu para o diagnóstico de pseudolinfoma cutâneo. Nenhum tratamento medicamentoso foi instituído por não haver necessidade, visto que foi realizada exérese diagnóstica e terapêutica da lesão.

4. DISCUSSÃO

A confirmação diagnóstica do linfoma cutâneo não é fácil. Os exames considerados "padrão ouro" são a histopatologia e a imuno-histoquímica. Para a classificação dos linfomas é imprescindível a realização do estudo imuno-histoquímico, cujo painel de anticorpos é racionalizado conforme os achados histológicos (MORICZ; SANCHEZ Jr., 2005). Neste trabalho, tais exames foram utilizados para discriminar se o infiltrado era composto por linfócitos B ou T/NK.

Clinicamente, os linfomas cutâneos primários de células B apresentam-se na maioria das vezes como pápula, placa ou nódulo. A coloração pode variar de eritematosa a violácea. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, disseminadas ou agrupadas em uma região corpórea e raramente apresentam ulceração ou necrose (MORICZ, C.Z.M., 2004).

Os linfomas cutâneos primários de célula T compreendem variedades epidermotrópicas (a micose fungóide e a Síndrome de Sézary) e as não essencialmente epidermotrópicas, que se expressam na pele por pápulas, nódulos e placas tumorais. A etiologia é desconhecida sendo admitida a combinação de inúmeros fatores como imunossupressão, imunoestimulação, vírus oncogênico e anormalidades nos fatores que controlam a ativação das células T. Além das manifestações cutâneas, produzem lesões viscerais, muitas das quais não são detectadas clinicamente, mas somente por meio de necrópsia. Mais recentemente, estão sendo utilizados exames imuno-histoquímicos e/ou citometria de fluxo para o diagnóstico (RIVITTI, E.A., 2014).

Os pseudolinfomas de células T são um grupo heterogêneo de entidades clínico-patológicas que incluem reticulóide actínica, dermatite linfomatóide de contato, erupção linfomatóide de drogas e infiltrado linfocítico de Jessner (RIJLAARSDAM, J. U.; WILLEMZE, R., 1994). Já o pseudolinfoma de células B representa uma entidade em si, usando vários termos para se referir a ela (RIJLAARSDAM, J. U.; WILLEMZE, R., 1994). Corresponde ao linfocitoma cútis (hiperplasia cutânea linfóide, pseudolinfoma de Spiegler-Fendt ou linfadenose cutânea benigna), que pode ser inclusive desencadeado por *Borrelia burgdorferi*, doença de Kimura, doença de Castleman e a granulomatose linfomatóide. (AZULAY, R.D., et al., 2015).

As apresentações clínicas mais frequentes do pseudolinfoma de células B são pápulas, nódulos ou placas, eritemato-violáceas, infiltradas. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, sem predileção por local acometido (MORICZ, C.Z.M., 2004). Os achados histopatológicos são de infiltrado nodular difuso, acometendo a derme reticular (AZULAY, R.D. et al., 2015).

A paciente em questão apresentava uma lesão solitária pápulo-eritematosa, em região malar esquerda, em evolução, sem área de ulceração ou necrose, sem acometimento de linfonodos e sem evidências de lesão extra-cutânea.

No exame anatomopatológico foram evidenciados acometimento da epiderme por esparsos ceratinócitos disceratócitos, denso infiltrado inflamatório, predominantemente, linfocitário perivascular e perianexial nas porções superior e média da derme, e presença de focos de edema na derme superficial. De acordo com a literatura, pseudolinfomas de células T apresentam infiltrado perivascular e acomete a derme perianexial como também a epiderme (AZULAY, R.D. et al., 2015) e pseudolinfomas de células B apresentam achados histopatológicos de infiltrado nodular difuso, acometendo a derme reticular (AZULAY, R.D. et al., 2015).

Não haviam presença de células de Reed-Stenberg, dessa forma, a hipótese de linfoma de Hodgkin pôde ser descartada. Essas características encontradas na microscopia não puderam contribuir para realizar diagnóstico diferencial entre linfoma não-Hodgkin e pseudolinfoma de células B ou T, que ficaram entre as principais hipóteses diagnósticas, sendo que a diferenciação só foi realizada após solicitação da imuno-histoquímica.

Em relação ao painel imuno-histoquímico, foi evidenciado um padrão misto entre linfócitos B e linfócitos T e presença de histiócitos e eosinófilos, no exame anatomopatológico, corroborando com os dados da literatura relatando que os pseudolinfomas são tradicionalmente divididos em células T e B (S. SHTILIONOVA. et al., 2010.; MARCHI, M.F.S., et al., 2014) porém, a grande maioria consiste em misturas dessas células combinadas a histiócitos e, ocasionalmente, plasmócitos e eosinófilos (MARCHI, M.F.S., et al., 2014).

Apresentam como agentes causais mais frequentes as drogas, infecções, picadas de insetos, vacinas ou pigmentos de tatuagens (MORICZ, C.Z.M., 2004; AZULAY, R.D., et al., 2015). As drogas associadas ao desenvolvimento de PLC incluem anticonvulsivantes, antipsicóticos, anti-hipertensivos, citotóxicos, anti-reumáticos, antibióticos, ansiolíticos, anti-histamínicos, antiarrítmicos, esteróides sexuais, agentes hipolipemiantes e, mais recentemente, agentes do fator de necrose antitumoral (TNF)- α , tocilizumab e ciclosporina (MIGUEL, D. et

al., 2018; AZULAY, R.D., *et al.*, 2015). As drogas utilizadas pela paciente tais como, doss (vitamina D3), ômega 3, osteoban e citoneurim B12 não parecem ter associação com o surgimento da lesão, visto que suas classes não constam na literatura como um provável agente causal, exceto soyfemme, (isoflavona) que é um medicamento fitoterápico semelhante ao estrógeno natural, sendo assim, um esteroide sexual, apesar de não ter sido comprovada ser a causa do PLC desta paciente.

O PLC pode ser histopatologicamente indistinguível do linfoma cutâneo. Esta diferenciação importante pode exigir testes adicionais, como imuno-histoquímica ou rearranjo de genes. Um infiltrado misto de células B e T é mais sugestivo para PLC (MIGUEL, D. *et al.*, 2018). Apresentam, frequentemente, infiltrado celular composto por células B (CD20 positivas) e também células T (CD3 ou CD45RO), além da presença de policlonalidade do infiltrado celular, que podem ser evidenciadas através da imuno-histoquímica. Usualmente, pode-se observar a presença de células dendríticas (CD23 ou CD21 positivas) no centro dos folículos linfoides, esboçando o arcabouço folicular nos pseudolinfomas (MORICZ, C.ZM., 2004). As características encontradas no anatomopatológico da paciente não puderam fazer o diagnóstico diferencial entre linfoma e pseudolinfoma e o painel imuno-histoquímico evidenciou padrão misto entre células B e T, apresentando CD 20 e CD 3 positiva em alguns linfócitos pequenos, o que, de acordo com a literatura, sugere um PLC.

Pacientes com diagnóstico de pseudolinfoma, eventualmente, progridem para linfoma maligno, o que gera confusão a respeito dessa nosologia. Nesses casos, pseudolinfoma pode representar um pré-linfoma não diagnosticado na avaliação inicial. Evidências de que o linfoma se desenvolve em clone de linfócitos que já estavam presentes nas lesões recentes podem representar que o pseudolinfoma seja uma fase de proliferação clonal na qual o sistema imune do hospedeiro tenha controle sobre o processo, levando a um comportamento biológico benigno (JUNIOR, W.B., *et al.*, 2014).

5. CONCLUSÃO

Apenas o exame anatomopatológico não consolida o diagnóstico devido às semelhanças tanto da clínica quanto da microscopia entre os linfomas e pseudolinfomas. Assim, o médico pode apresentar dificuldades no diagnóstico sendo essencial a solicitação da imuno-histoquímica para o diagnóstico diferencial. Portanto, este exame não pode passar despercebido e ao concluir que a lesão representa um pseudolinfoma é necessário realizar exérese da lesão pelo risco de malignizar, apesar deste, ser baixo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZULAY R.D; AZULAY D.R.; ABULAFIA L.A. **Azulay Dermatologia**: 6 edição, rev. e atual. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p.650-666, 2015.

GAURI PANSE, M.B.B.S., *et al.* **Cutaneous Pseudolymphoma**. MedScape, 26 mar, 2010. Citado em 8 Feb 2018. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1099188-overview>.

JUNIOR, W.B.; CHIACCHIO, N.D.; CRIADO, P.R. **Tratado de dermatologia**. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, p. 2015 e 2067, 2014.

MARCHI, M.F.S., *et al.* Pseudolinfoma cutâneo: relato de caso. **Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. v. 12, n. 2, p. 165, abr-jun 2014.

MIGUEL, D.; PECKRUHN, M.; ELSNE, P. **Treatment of Cutaneous Pseudolymphoma: A Systematic Review.** Acta Derm Venereol, v. 98, p. 310-316, 2018.

MORICZ, C.Z.M. **Processos linfoproliferativos cutâneos de células B: a difícil distinção entre linfomas e pseudolinfomas.** Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

MORICZ, C.Z.M.; SANCHEZ, JR J.A. **Lymphoproliferative processes of the skin Part 1 – Primary cutaneous B-cell lymphomas.** Anais Brasileiro de Dermatologia; v. 80, n. 5, p.461-71, 2005.

RIJLAARSDAM, J. U. & WILLEMZE, R. **Cutaneous pseudolymphomas: classification and differential diagnosis.** Semin. Dermatol., v. 13, n. 3, p. 187-96, 1994.

RIVITTI E.A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti:** 1ed. São Paulo: Editora Artes Médicas. p.571-582, 2014.

S. SHTILIONOVA, *et al.* **What is pseudolymphoma and its nature.** Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers), vol. 16, n. 3, 2010.