

LINFOMA DE CENTRO FOLICULAR CUTÂNEO PRIMÁRIO – UMA ENTIDADE A CONSIDERAR

Cristina Resende¹, Catarina Araújo¹, R. Santos¹, Celeste Brito²

¹Interno do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia e Venereologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology and Venereology.

Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

RESUMO – Introdução: O linfoma de centro folicular cutâneo primário (LCFCP) é o subtipo mais comum de linfoma de células B primário. **Caso clínico:** Doente do sexo feminino, 69 anos, assintomática até há 1 ano, altura em que refere o aparecimento de um nódulo, indolor, na região frontal, tendo sido observada várias vezes no Serviço de Urgência. Ao exame objetivo, observava-se um nódulo, de coloração rosada, localizado na região frontal direita, com 3x2 cm, circundado por pequenas pápulas. Efetuou-se biópsia do nódulo e a histologia foi sugestiva de linfoma folicular. Imunofenotipagem: CD20+, CD3-, CD5-, CD10+, Bcl2+ em raras células. A doente foi enviada para a consulta de Hemato-Oncologia, tendo realizado estadiamento, que foi negativo e tratamento com R-CHOP, seguido de radioterapia. No *follow-up* de 6 meses não se diagnosticaram recidivas. **Conclusão:** Apresenta-se este caso para enfatizar a importância de alertar as outras especialidades para esta entidade, para a diagnosticar atempadamente.

PALAVRAS-CHAVE – Linfoma folicular; Neoplasias da pele.

PRIMARY CUTANEOUS FOLLICLE CENTER LYMPHOMA – A DIAGNOSIS TO CONSIDER

ABSTRACT – Introduction: Follicular lymphoma is the most common B-cell lymphoma to occur as a primary tumor of skin. **Case report:** The case of a 69-year-old caucasian female patient, with a 1 year history of a painless nodule, localized in the frontal region, which had been observed several times on urgency room. On examination, we observed a nontender nodule, 3x2 cm, localized in the frontal region with small papules at the periphery. Histopathologic examination of a biopsy from the nodule was suggestive of follicular lymphoma. Immunophenotyping: CD20+, CD3-, CD5-, CD10+, Bcl2+ in rare cells. The patient was observed by Hematology/ Oncology and the staging was negative and a course of palliative chemotherapy with R-CHOP, followed by radiotherapy was given. During a follow-up of 6 months there wasn't any evidence of recurrences. **Conclusion:** This case report intends emphasize the relevance of educate the doctors for the diagnosis of this disease.

KEY-WORDS – Lymphoma, follicular; Skin neoplasms.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram

Caso Clínico

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Julho/July 2014; Aceite/Accepted – Agosto/August 2014

Correspondência:

Dr.^a Cristina Resende

Serviço de Dermatovenereologia

Hospital de Braga

Sete Fontes – São Victor

4710-243 Braga, Portugal

E-mail: cristinapresende@gmail.com

INTRODUÇÃO

O linfoma de centro folicular cutâneo primário (LCFCP) é o subtipo mais comum de linfoma de células B primário cutâneo, representando 55% de todos os linfomas de células B cutâneos primários e apresenta-se na pele, sem evidência de doença sistémica ou extracutânea¹⁻⁴. É mais frequente nos homens que nas mulheres e a incidência aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico de 60 anos^{1,2}.

A etiologia do LCFCP é ainda desconhecida, mas a infeção por *Borrelia burgdorferi* tem sido implicada em alguns doentes com LCFCP³.

Clinicamente, os doentes com LCFCP apresentam-se com pápulas, placas ou nódulos, isolados ou em grupo, frequentemente não ulcerados^{3,5,6} e localizam-se preferencialmente no couro cabeludo, na região frontal, na região cervical, no tronco e raramente nos membros inferiores^{4,5}. Habitualmente as lesões são assintomáticas.

Histologicamente, caracteriza-se pela proliferação dérmica e subcutânea de células do centro centrofolicular (centrócitos), misturado em proporções variáveis com grandes células transformadas (centroblastos).

De acordo com o padrão de crescimento, é dividido em folicular, nodular, difuso, podendo existir combinação de padrões^{3,5,6}, sendo que as três variantes apresentam um prognóstico e comportamento semelhante. As células neoplásicas expressam constantemente CD20, bcl-6 e inconstantemente CD10 ou CD21, mas o MUM1 nunca é expresso. A translocação (14;18) e a expressão de bcl-2 estão frequentemente ausentes e a presença de um ou ambos os marcadores aumenta a possibilidade de linfoma folicular sistémico com atingimento cutâneo⁶. Todos os linfomas cutâneos requerem um estadiamento, sendo

essencial distinguir o LCFCP dos linfomas B sistémicos com envolvimento secundário da pele, porque a clínica, a orientação e o prognóstico diferem consideravelmente^{3,5,6}.

CASO CLÍNICO

Doente de 69 anos, assintomática até há cerca de 1 ano, altura em que refere o aparecimento de um nódulo, indolor, não pruriginoso, localizado na região frontal direita, com crescimento progressivo. A doente negava emagrecimento recente, febre ou hipersudorese noturna.

Refere várias idas ao Serviço de Urgência e que a sua lesão foi sempre interpretada como abscesso,



Fig 1 - Nódulo de coloração rosada, com uma superfície lisa e brilhante, localizado na região frontal direita, circundado por pequenas pápulas.

Caso Clínico

tendo sido medicada com vários antibióticos orais, que não soube especificar e corticoterapia oral, com diminuição progressiva da dose, sem qualquer resolução. Por persistência da lesão e aparecimento de novas pequenas lesões satélites, foi enviada à Consulta de Dermatologia. Ao exame objetivo, observava-se um nódulo, de coloração rosada, com uma superfície lisa e brilhante, localizado na região frontal direita, com 3x2cm de dimensões, circundado por pequenas pápulas, com as mesmas características do nódulo, com diâmetro localizado entre 1 a 3 mm (Fig. 1). Não se palpavam adenomegalias nas cadeias periféricas cervicais, supra-claviculares, axilares e inguinais.

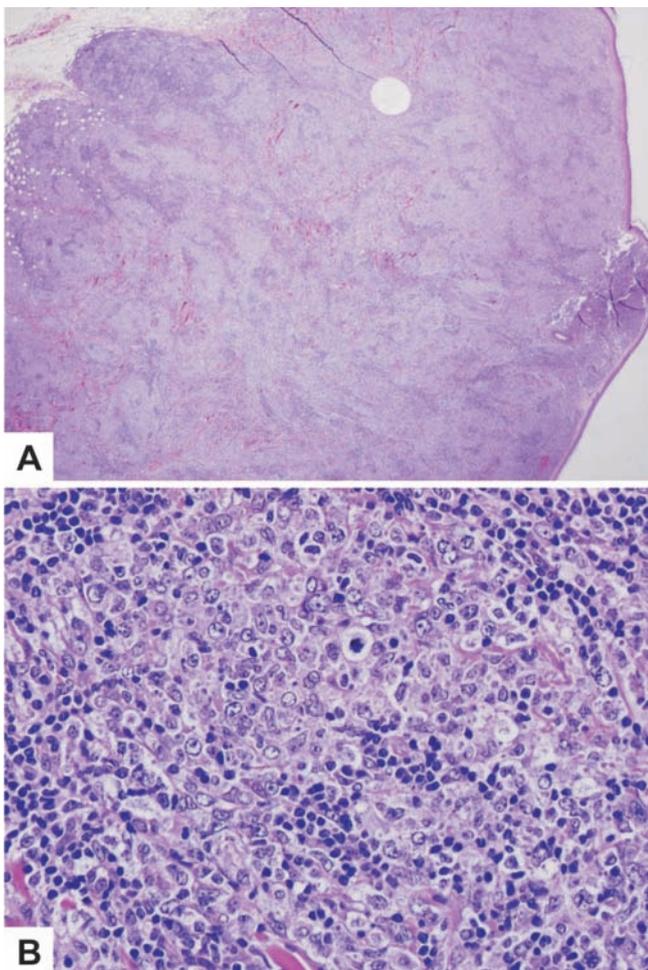


Fig 2 - Envolvimento de toda a espessura da derme e da hipoderme adjacente por processo linfoproliferativo com características de linfoma folicular com áreas foliculares e áreas difusas. A:- H&E, 40x; B:- H&E, 400x.

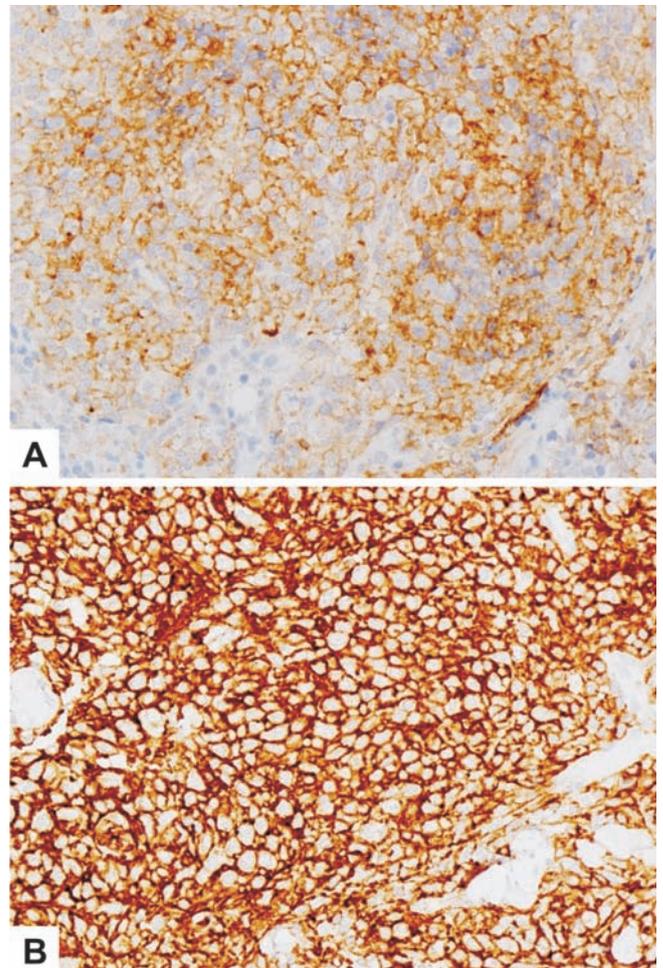


Fig 3 - Imunofenótico: CD10+ (A) e CD20+ (B).

Efetou-se biópsia incisional do nódulo e de uma pápula adjacente e o resultado histológico revelou envolvimento de toda a espessura da derme e da hipoderme adjacente por processo linfoproliferativo com características de linfoma folicular com áreas foliculares e áreas difusas, grau 3b. A imunofenotipagem revelou: CD20⁺, CD3⁻, Cd5⁻, CD10⁺, Bcl2⁺ em raras células, CD30⁻ e ALK⁻ (Fig.s 2 e 3).

A doente foi enviada para a consulta de Hemato-Oncologia, tendo realizado uma tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica, uma biópsia da medula óssea e análises, incluindo a serologia da Borrelia e a desidrogenase láctica que não revelaram alterações de relevo. Realizou também TC cerebral, no qual se observou uma lesão ovalada cutânea e subcutânea na região frontal direita, que captava homoganeamente contraste, traduzindo lesão vascularizada. Não se verificavam, contudo, alterações da

Caso Clínico

calote ou alterações do parênquima cefálico, com valor patológico.

Atendendo aos achados clínicos, histológicos e imunofenotípicos efetuou-se o diagnóstico de LCFCP.

Na consulta de Grupo de Hemato-Oncologia optou-se pela realização de tratamento com 4 ciclos de rituximab - ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina e prednisolona (R-CHOP), seguido de radioterapia. Após o tratamento a doente entrou em remissão clínica (Fig .4) e num período de *follow-up* de 6 meses não se diagnosticou nenhuma recidiva.



Fig 4 - Remissão completa após a realização de quimioterapia com R-CHOP e radioterapia.

DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico do LCFCP é por vezes um autêntico desafio para o médico e o diagnóstico diferencial inclui várias lesões inflamatórias, como quistos epidermóides, abscessos, bem como carcinoma basocelular, carcinoma de células de Merkel, hiperplasia linfóide cutânea e linfomas T cutâneos³. A doente do presente caso clínico referiu várias idas ao Serviço de Urgência, no período de 1 ano e a lesão foi sempre interpretada como abscesso, tendo sido medicada com vários fármacos, sem qualquer melhoria, o que condicionou um atraso do diagnóstico e no tratamento adequado.

Num doente com suspeita de LCFCP é imperativo fazer um estadiamento, para exclusão da hipótese de linfoma B sistémico, com envolvimento secundário da

pele, porque o comportamento clínico, prognóstico e orientação terapêutica diferem consideravelmente³⁻⁵. Recomenda-se a realização de um estudo analítico completo, incluindo a desidrogenase láctica e as serologias da Borrelia,^{3,5} bem como a realização de TC toraco-abdomino-pélvico, principalmente em doentes com adenopatias palpáveis. Também se deve considerar a realização de uma biópsia da medula óssea¹⁻³.

Nesta doente foi feito o estadiamento e excluiu-se o envolvimento sistémico, pelo que se confirmou a hipótese de se tratar de LCFCP.

As células do centro folicular geralmente expressam CD20⁺, CD79a⁺, Bcl-6⁺ e Bcl-2⁻ (podendo apresentar uma fraca positividade numa minoria de células B), com expressão variável de CD43 e CD10^{2,3,5}. A imunohistoquímica para MUM1 e FOX-P1 é negativa na maioria dos casos^{3,5}.

Diferentemente, da sua variante nodal, o LCFCP expressa menos frequentemente Bcl-2 proteína e está raramente associado com a translocação (14,18)^{5,6}.

A imunofenotipagem desta doente revelou: CD20⁺, CD3⁻, Cd5⁻, CD10⁺, Bcl2⁺ em raras células, CD30⁻ e ALK⁻, estando de acordo com a literatura.

A radioterapia é uma das opções preferidas para o LCFCP se existirem poucas lesões ou se as lesões estiverem circunscritas a uma área, podendo também ser usada em recidivas tardias, embora a dose ótima e o número de sessões ainda não tenha sido bem estabelecido^{4,5}. No caso de uma lesão de pequenas dimensões, a cirurgia é o tratamento de eleição, evitando algumas complicações locais associadas à radioterapia^{2,5}. A quimioterapia com ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, vincristina, prednisolona e rituximab (CHOP) ou R-CHOP é outra opção, particularmente para doentes com doença cutânea extensa e multifocal e em doentes que desenvolvem doença extra-cutânea^{2,5,6}.

Neste caso, por causa das grandes dimensões do nódulo e da presença de múltiplas lesões satélites, numa reunião conjunta com o Grupo de Hemato-Oncologia optou-se pelo tratamento com 4 ciclos de R-CHOP, seguido de radioterapia (30Gy em 15 frações), resultando numa remissão completa das lesões cutâneas.

Independentemente, do padrão de crescimento, da contagem de blastos e da presença/ ausência de múltiplas lesões cutâneas, o LCFCP tem bom prognóstico, com uma sobrevivência aos 5 anos do LCFCP superior a 95%^{3,5,6}. As recidivas locais estão descritas em 20% dos casos, mas estão confinadas à pele,

sendo tratadas com radioterapia e não parecem alterar o prognóstico e a progressão sistêmica da doença é muito rara^{2,5,6}. Os fatores que pioram o prognóstico no LCPFCP são: lesões localizadas nos membros inferiores, idade avançada, sexo feminino e grande extensão das lesões².

Apesar do bom prognóstico do LCPFCP, uma orientação e vigilância multidisciplinar pela Dermatologia, Anatomia Patológica, Hemato-Oncologia e Radioterapia é de extrema importância para a realização do diagnóstico, estadiamento correto e para uma adequada escolha da modalidade terapêutica⁵. O estadiamento da doença deve ser repetido em caso de recidiva ou anualmente, sendo que a radiografia torácica deve ser repetida em períodos de 2-3 anos³⁻⁵.

A doente do presente caso clínico, apesar de ser do sexo feminino, não tem outros fatores de mau prognóstico e mantém-se em seguimento regular na consulta para avaliar a possibilidade de recidivas cutâneas ou disseminação extra-cutânea da doença^{2,4,5}.

Apresentamos este caso clínico como exercício médico e educativo para as especialidades médicas, pois houve um atraso de diagnóstico de 1 ano, pelo que temos de estar alerta para esta entidade, sendo que por vezes com uma anamnese e um exame físico minuciosos, é possível referenciar atempadamente o doente à consulta de Dermatologia.

REFERÊNCIAS

1. Soon CW, Pincus LB, Ai WZ, McCalmont TH. Acneiform presentation of primary cutaneous follicle center lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(4):887-9.
2. Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(3):343.e1-11.
3. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(3):329 e1-13.
4. Fernandez-Flores A, Smucler-Simonovich A, Escalante F, Manjon JA. The differential diagnosis between primary cutaneous large B-cell lymphoma and cutaneous follicular lymphoma: prognostic and therapeutic implications. *Am J Dermatopathol*. 2011; 33(8):819-26.
5. Ceovic R, Jovanovic I, Kostovic K, Rados J, Dotlic S, Radman I, et al. Radiotherapy of primary cutaneous follicle center lymphoma: case report and review of literature. *Radiat Oncol*. 2013; 8(1):147.
6. Lemeray J, Guillot B, Dereure O. A polycyclic annular erythematous plaque on the trunk: a quiz. Annular primary cutaneous follicle centre lymphoma. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92(2):221-3.