

Infiltrados Linfocitários Cutâneos Simuladores de Linfoma

¹Ana Isabel Teixeira, ¹Ana Isabel Gouveia, ²Susana Brás, ³Luís Miguel Soares de Almeida

¹Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

²Interna do Internato Complementar de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Graduated Consultant of Dermatology; Professor associado de Dermatologia/Associated Professor of Dermatology, Unidade de Investigação em Dermatologia, IMM Lisboa, Serviço de Dermatovenereologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

RESUMO – Os pseudolinfomas cutâneos englobam um grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas que têm em comum o facto de simularem clínica ou histologicamente linfomas cutâneos primários. O seu diagnóstico é difícil pois não existem critérios precisos que diferenciem os infiltrados linfocitários reactivos dos infiltrados linfocitários neoplásicos. Os pseudolinfomas podem ser classificados de acordo com a predominância de linfócitos do tipo B versus T, ou agrupados segundo o tipo de linfoma cutâneo que mimetizam. O objectivo deste trabalho é discutir as pistas diagnósticas (histológicas e/ou clínicas) mais importantes na separação entre as várias entidades simuladoras de linfoma e os linfomas cutâneos que estas mimetizam.

PALAVRAS-CHAVE – Linfoma; Neoplasias da Pele; Pseudolinfoma.

Cutaneous Lymphoid Infiltrates Simulating Cutaneous Lymphoma

ABSTRACT – Cutaneous pseudolymphoma refers to a heterogenous group of dermatosis which simulates cutaneous malignant lymphomas clinically and/or histopathologically. There are no diagnostic criteria to differentiate reactive from neoplastic infiltrates. Cutaneous pseudolymphoma can be divided into T- and B-cell variants depending on the predominant cell type in the infiltrate or classified according to the specific malignant lymphoma they simulate. This paper attempts to discuss the clinical and histological clues that are most relevant to the discrimination of lymphoma simulators from the true cutaneous lymphoma.

KEY-WORDS – Lymphoma; Pseudolymphoma; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

Os pseudolinfomas cutâneos englobam um grupo heterogéneo de entidades clínico-patológicas que têm em comum o facto de simularem clínica e/ou histologicamente linfomas cutâneos primários. O termo pseudolinfoma não é uma entidade diagnóstica *per se* devendo ser desencorajado na prática clínica. Trata-se de um padrão de reacção cutânea a estímulos conhecidos ou desconhecidos resultando na acumulação benigna de células linfocíticas na pele.

Não existem dados exactos relativamente à incidência, prevalência ou distribuição geográfica porque não há

critérios diagnósticos precisos que diferenciem os infiltrados reactivos dos infiltrados neoplásicos e a clínica pode ser muito variável. A correlação clínico-patológica, o recurso a técnicas de imunohistoquímica e de biologia molecular são essenciais para chegar ao correcto diagnóstico que, muitas vezes, pode ser revelado apenas após um largo período de *follow-up*. A identificação de um factor etiológico evidente é também de grande utilidade diagnóstica, pois os pseudolinfomas estão frequentemente dependentes de uma estimulação antigénica como infecções, fármacos, ou reacções de corpo estranho.

Correspondência: Ana Isabel Teixeira
Serviço de Dermatovenereologia, Hospital de Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz - 1649-035 Lisboa, Portugal
E-mail: anaisa_tx@hotmail.com

Recebido/Received
Outubro/October 2015
Aceite/Accepted
Dezembro/December 2015

Educação Médica Contínua

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos pseudolinfomas em variantes B versus T pode ser “enganadora” uma vez que muitos pseudolinfomas apresentam infiltrados inflamatórios mistos e, o mesmo factor etiológico pode provocar respostas fenotipicamente diferentes. Desta forma, é mais correcta a enumeração das dermatoses simuladoras de linfoma cutâneo e o seu

agrupamento segundo o linfoma cutâneo que mimetizam (Tabela 1).¹

MÉTODOS

Neste trabalho foi efectuada uma revisão com o objectivo de discutir as pistas diagnósticas (histológicas e/ou clínicas) mais importantes na separação entre as várias entidades

Tabela 1 - Classificação dos pseudo-lymphomas cutâneos. Adaptado de Cerroni L. Skin Lymphoma: The illustrated Guide. 4th ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2014¹

| ENTIDADE CLINICO-PATOLÓGICA | LINFOMA CUTÂNEO QUE MIMETIZA |
|--|---|
| Reticulóide actínico | Micose Fungóide/ Síndrome Sezary |
| Dermatite de contacto linfomatóide | |
| Queratose liquenóide linfomatóide | |
| Líquen aureus/Dermatite púrpura pigmentada | |
| Líquen escleroso | |
| Vitiligo | |
| Dermatite anular liquenóide juvenil | |
| Acrodermatite crónica atrófica pseudolinfomatosa (variante superficial) | |
| Dermatite atópica pseudolinfomatóide | |
| Erupção a fármacos linfomatóide, variante liquenóide | |
| Sífilis secundária (variante superficial) | |
| Pseudolinfoma B/T solitário idiopático (variante superficial) | |
| Infiltrados linfóides atípicos (CD30+) associados a: parapoxvírus, molusco contagioso, herpes simples, herpes zoster etc.. | |
| Úlceras mucocutâneas associadas a EBV | |
| Reacção a picada de artrópode persistente | |
| Sífilis primária | |
| Paniculite lúpica | Linfoma T subcutâneo, “paniculite-like” |
| Pseudolinfoma B/T solitário idiopático (variante nodular) | Linfoma T CD4+ de pequenas/médias células |
| Linfocitoma cutis | Linfoma cutâneo centrofolicular |
| Erupção a fármacos linfomatóide, variante linfócito B | |
| Pseudolinfoma relacionado com vacinação | |
| Pseudolinfoma relacionado com tatuagem | |
| Sífilis secundária (variante nodular) | |
| Doença de Castleman | Linfoma cutâneo de zona marginal |
| Granuloma plasmocítico cutâneo | |
| Plasmocitose cutânea | |
| Placa linfoplasmocítica pré-tibial da infância | |

simuladoras de linfoma e os linfomas cutâneos que estas mimetizam.

1. Infiltrados inflamatórios simuladores de micose fungóide/ síndrome de Sezary

Neste grupo foram incluídas as dermatoses mais relevantes que podem cursar com a presença de infiltrados linfocitários de densidade variável, localizados na derme superficial, constituídos por células de tamanho pequeno a médio com graus variáveis de epidermotropismo.

O **reticulóide actínico** é um mimetizador clássico da histologia de micose fungóide/síndrome de Sezary. No entanto, a caracterização imunohistoquímica destes infiltrados mostra prevalência de linfócitos T CD8+. O quadro clínico e uma investigação complementar diagnóstica que inclua o cálculo da dose eritematosa mínima de radiação visível/UVA/UVB são a chave para o correcto diagnóstico.² Está descrita, em alguns casos, a presença de células de Sezary circulantes, no entanto, nestes casos o ratio CD4/CD8 no sangue periférico é inferior a 10:1, ao contrário do que se observa no Síndrome de Sezary.³⁻⁵

Tabela 2 - Alergéneos implicados no desenvolvimento de dermatite de contacto linfomatóide

| |
|------------------------------------|
| • Níquel |
| • Ouro |
| • Isopropil-difenilenediamina |
| • Cobalto |
| • Naftenato |
| • Dihidroclorido de etilenediamina |
| • p-fenilenediamina |
| • Teca |

A **dermite de contacto alérgica linfomatóide** é um padrão de reacção linfomatóide resultante do contacto persistente com o alergénio (Tabela 2).⁶ Histologicamente é evidente um infiltrado linfocitário denso na derme superficial,

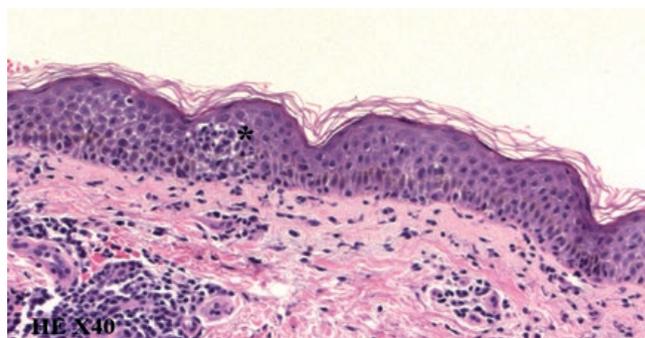


Figura 1 - Dermite de contacto linfomatóide. Espongiose focal da epiderme. Epidermotropismo com formação de pseudo-microabscessos de Pautrier (*) constituídos por células de Langerhans, queratinócitos e alguns linfócitos.

com presença de vesículas espongíóticas intra-epidérmicas que simulam microabscessos de Pautrier-Darier mas, são constituídos maioritariamente por células de Langerhans, podendo conter também linfócitos pequenos (sem atipias e, em reduzido número) e queratinócitos (Fig. 1).⁷ O estudo imunohistoquímico pode mostrar positividade para CD4 no interior destas vesículas, o que dificulta o diagnóstico diferencial, contudo as células são também CD3 negativas e expressam CD1a e CD68. As características distintivas consistem nos graus variáveis de acantose e espongiose, de maior intensidade nesta dermatose.^{6,8}

O diagnóstico é efectuado correlacionando estes dados histológicos com a clínica e, as provas epicutâneas que confirmam a etiologia.

A **queratose liquenóide (linfomatóide)** é uma lesão única, localizada habitualmente no tronco, que nalguns casos resulta da regressão de uma verruga seborreica ou de um lénfigo. Caracteriza-se por um infiltrado linfocitário em banda, associado a acantose e hiperqueratose da epiderme, fazendo lembrar uma lesão única de líquen plano. Tem por vezes um epidermotropismo marcado, que a torna indistinguível da micose fungóide. O diagnóstico assenta nestes casos numa boa correlação clínico-patológica.^{9,10}

No **liquen áureus/dermite púrpura pigmentada liquenóide**, o infiltrado linfocitário denso, em banda, pode por vezes confundir-se com a micose fungóide. A distinção faz-se

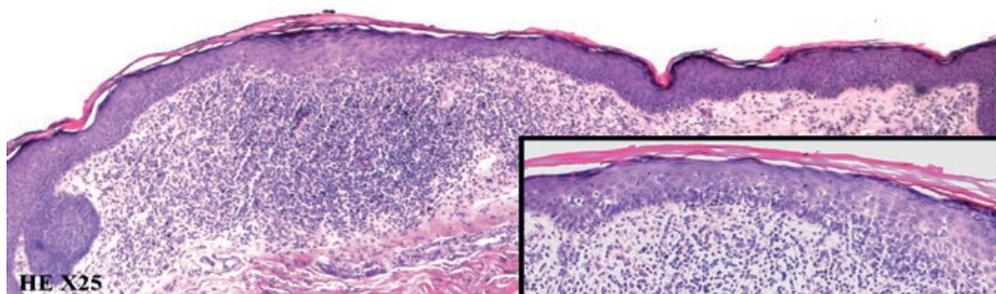


Figura 2 - Queratose liquenóide linfomatóide. Infiltrado linfocitário em banda na derme superficial. Marcado epidermotropismo (destacado no canto inferior direito).

Educação Médica Contínua

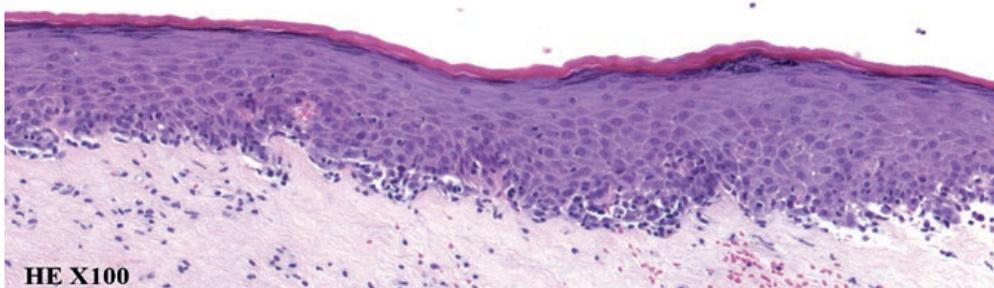


Figura 3 - (482/12). Líquen escleroso genital. Infiltrado linfocitário na derme superficial com numerosos linfócitos intra-epidérmicos nas camadas mais inferiores da epiderme.

através da correlação clínico-patológica. São características as manchas purpúricas, por vezes castanho-douradas no líquen aureo, habitualmente solitárias ou localizadas.

Do ponto de vista histológico a existência de extravasão eritrocitária com deposição de hemossiderina (evidenciada através da coloração de Perls), de dermite de interface e, a ausência de atipia citológica relevante nos linfócitos, favorecem o diagnóstico destas entidades.¹¹

Também o **líquen escleroso**, principalmente em topografia genital, pode apresentar aspectos histológicos indistinguíveis da micose fungóide (Fig. 3). Neste caso, é essencial a correlação clínico-patológica, tendo em atenção a raridade de lesões de micose fungóide solitárias na região genital.¹²

Lorenzo Cerroni propõe o termo **pseudolinfoma de células B/T solitário idiopático** para incluir os casos de lesão única que não se enquadram nas entidades supracitadas e descritas na Tabela 1. Trata-se de uma entidade controversa, sem critérios diagnósticos ou etiologia bem definida, o que leva a múltiplos relatos sugerindo nomes distintos para este tipo de infiltrados.

Podem ser observados dois padrões clínicos: uma variante superficial, clinicamente caracterizada por uma mancha/placa eritematosa solitária, muitas vezes descamativa, localizada no tronco, com características histológicas sobreponíveis a micose fungóide e, uma variante nodular clinicamente caracterizada por um nódulo, único, não ulcerado, localizado frequentemente na região cervical e face, que mimetiza o linfoma T CD4+ de pequenas/médias células.^{1,13,14}

2. Infiltrados linfóides com grandes células CD30+

A expressão do antigénio CD30 em infiltrados cutâneos é característica de um espectro de doenças linfoproliferativas que inclui a papulose linfomatóide, o linfoma primário cutâneo anaplásico de grandes células T e a infiltração cutânea por linfoma anaplásico de grandes células T ganglionar ou sistémico, sendo necessária a exclusão de micose fungóide prévia. Na micose fungóide, a existência de células grandes, independentemente da imunomarcagem CD30, em percentagem superior a 25%, significa transformação em grandes células, implicando um pior prognóstico.¹⁵ Pode também ser encontrada em casos de doença de Hodgkin

Tabela 3 - Entidades não neoplásicas que podem apresentar histologicamente infiltrados cutâneos com grandes células CD30+

| DERMATOSES | |
|---|--|
| Infecciosas | |
| Infecções por Herpes simples | |
| Infecções por Herpes zoster | |
| Molusco contagioso | |
| Infecções por parapoxvírus (<i>milker's nodule</i>) | |
| Nódulos escabióticos | |
| Sífilis (primária) | |
| Não infecciosas | |
| Dermite atópica | |
| Pitíriase liquenóide e varioliforme aguda (PLEVA) | |
| Erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos | |

com envolvimento cutâneo ou em outros linfomas B/T, bem como, numa variedade de entidades benignas reactivas (Tabela 3).^{16,17}

A **reação persistente a picada de artrópode** e os **nódulos escabióticos** podem ter aspectos clínicos atípicos que não permitem fazer o diagnóstico clínico imediato. A histologia destes casos demonstra infiltrados linfocitários densos na derme superficial e profunda com presença de reduzido número de plasmócitos e eosinófilos. Como regra, são observados grandes linfócitos atípicos que expressam o antigénio CD30 (Fig. 4). A epiderme pode ter graus variáveis de espongiase, hiperplasia e hiperqueratose.

O diagnóstico diferencial entre estas dermatoses e a papulose linfomatóide é uma limitação bem conhecida na dermatopatologia sendo essencial a correlação clínico-patológica.^{18,19}

A infecção por **herpes simplex** ou **herpes zoster** é outra situação que pode simular um linfoma cutâneo T com infiltrados linfocitários densos com células atípicas CD30+. O quadro clínico destes casos pode ser diferente do habitual,

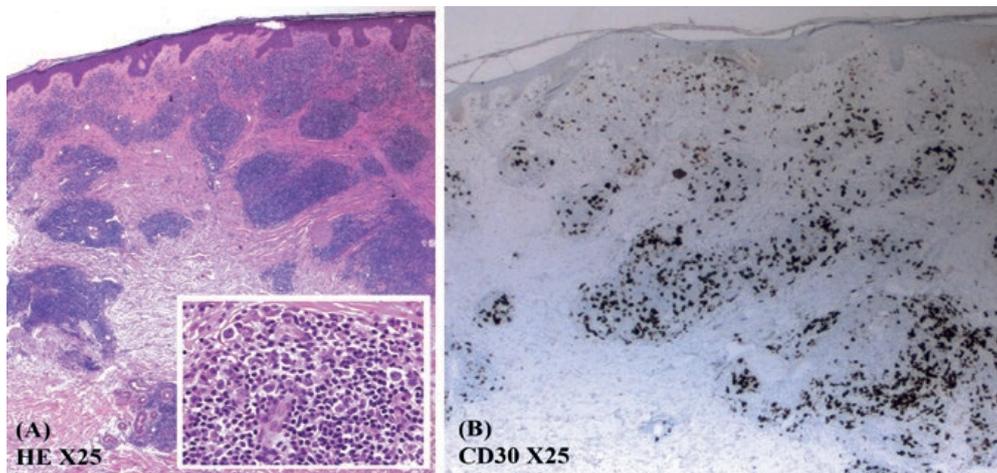


Figura 4 - (1819/15) Nódulo escabiótico axilar. (A) Infiltrado linfocitário denso na derme superficial e profunda. Linfócitos atípicos destacados no canto inferior direito (B) Presença de células CD30 positivas isoladas e agrupadas na derme simulando histopatologicamente Papulose Linfomatóide. Contudo, as lesões resolveram após tratamento anti-escabiótico, sem recidiva.

com presença de pápulas em vez de vesículas, ou de lesões vegetantes em doentes imunocomprometidos. As alterações decorrentes do efeito citopático viral podem estar ausentes ou ser necessário efectuar vários cortes para as revelar (herpes incógnito). Uma importante pista diagnóstica é a presença de necrose apenas ao nível dos folículos pilosos/glândulas sebáceas e, a etiologia viral pode ser confirmada com recurso a técnicas de imunohistoquímica e biologia molecular.^{17,20}

A infecção por **molusco contagioso** pode cursar com características clínicas atípicas em casos de localização em áreas afectadas por outras dermatoses, traumatismo local ou imunossupressão. Histologicamente pode ser encontrado um infiltrado inflamatório denso constituído por linfócitos atípicos, de grandes dimensões CD30+. O diagnóstico é efectuado com a observação dos corpos de Henderson-Paterson que podem ser apenas revelados em cortes mais profundos.^{21,22}

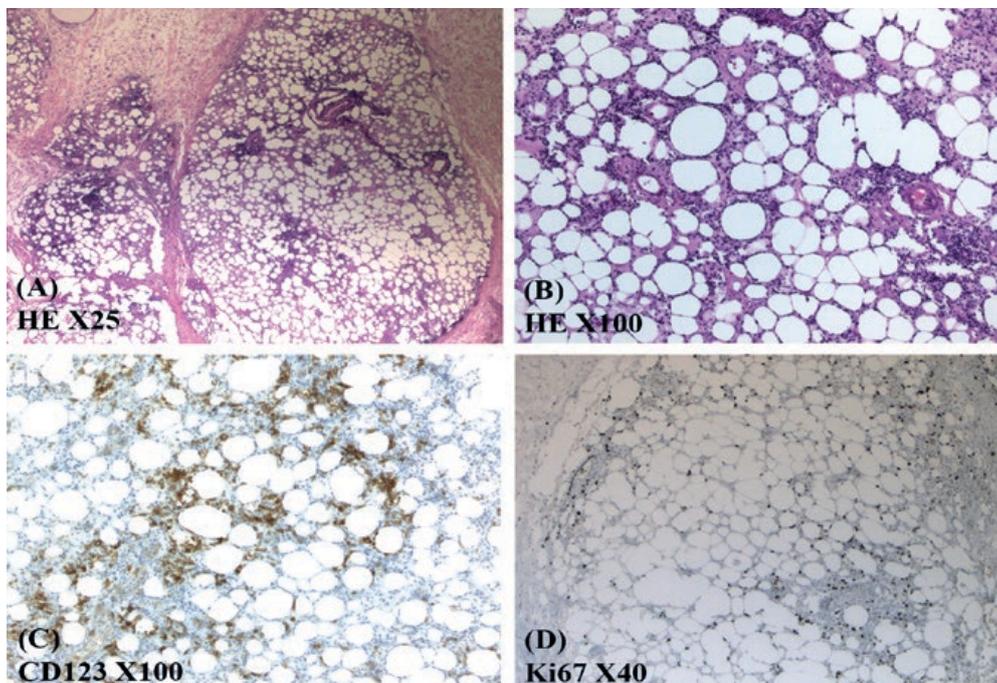


Figura 5 - Panniculite lúpica. (A) Panniculite lobular com infiltrado inflamatório denso, (B) constituído por linfócitos, histiócitos e plasmócitos. (C) Clusters de células CD123 positivas. (D) Ausência de *rimming* de lóbulos por linfócitos com elevada actividade proliferativa, demonstrado pela imunomarcagem com Ki67.

Educação Médica Contínua

Tabela 4 - Fármacos implicados no aparecimento de erupções linfomatóides cutâneas

| | |
|---|---|
| Anti-epiléticos | Fenitoína, carbamazepina, mefenitoína, trimetadona, fenobarbital, primidona, butobarbital, metsuximida, fensuximida |
| Anti-psicóticos | Clorpromazina, tioridazina, promatazina |
| Inibidores da enzima conversora da angiotensina | Captopril, enalapril, benazepril |
| Bloqueadores beta | Atenolol, labetalol |
| Bloqueadores dos canais do cálcio | Verapamil, diltiazem |
| Diuréticos | Amiloride, hidroclorotiazida |
| Citotóxicos | Ciclosporina, Metotrexato |
| Antibióticos | Penicilina, dapsona, nitrofurantoína |
| Antidepressivos | Fluoxetina, doxepina, desipramina, amitriptilina, hidroclorida, lítio |
| Ansiolíticos | Colnazepam, lorazepam |
| Anti-histaminicos | Difenidramina |
| Antagonistas H2 | Cimetidina, ranitidina |
| Anti-arritmicos | Procainamida |

3. Infiltrados simuladores de linfoma T subcutâneo

O *lupus profundus* ou **paniculite lúpica** é uma paniculite lobular linfocitária com características tanto clínicas, como histológicas, sobreponíveis ao linfoma T subcutâneo. Histologicamente, distingue-se deste pela presença de *clusters* de linfócitos B de tamanho variável podendo formar centros germinativos, na periferia dos lóbulos de gordura,²³ pela ausência de "rimming" de adipócitos por linfócitos com actividade proliferativa, pela presença de clusters de células CD123+ e, pela policlonalidade dos re-arranjos TCR (Fig. 5). Em cerca de um a dois terços dos casos há alterações da epiderme e junção dermo-epidérmica características de lupus.²⁴

4. Erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos

As reacções adversas medicamentosas são uma das patologias mais frequentemente observadas em dermatologia. Os

aspectos clínicos são muito variáveis e as características histológicas também, podendo alguns fármacos induzir a formação de infiltrados linfocitários que simulam linfomas. Classicamente os fármacos que mais vezes originam estes quadros são anti-epiléticos, nomeadamente a fenitoína (Tabela 4).²⁵⁻²⁷

Reconhecem-se dois padrões clínicos e histológicos que mimetizam quer linfomas T como a micose fungóide/síndrome de Sezary, quer linfomas B como o linfoma centrolímbico ou de zona marginal.

Clinicamente, a **erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos de padrão T** caracteriza-se por exantema macular, por vezes confluyente em eritrodermia, evidenciando agravamento em áreas foto expostas. Histologicamente, observam-se infiltrados linfocitários densos, na derme superficial, com presença de grande número de linfócitos atípicos, alguns com expressão de antígeno CD30. Eosinófilos estão frequentemente presentes (Fig. 6). Curiosamente, é a

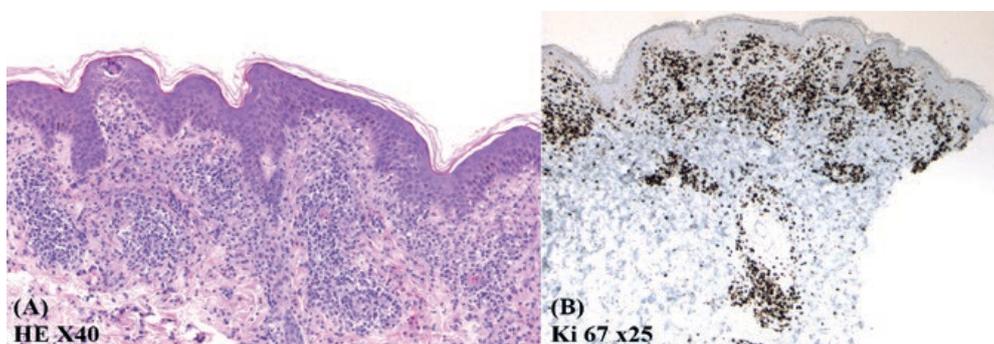


Figura 6 - Erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos de padrão T. (A) Infiltrado linfocitário denso, em banda, na derme superficial. **(B)** Elevada actividade proliferativa, demonstrado pela imunomarcagem com Ki67.

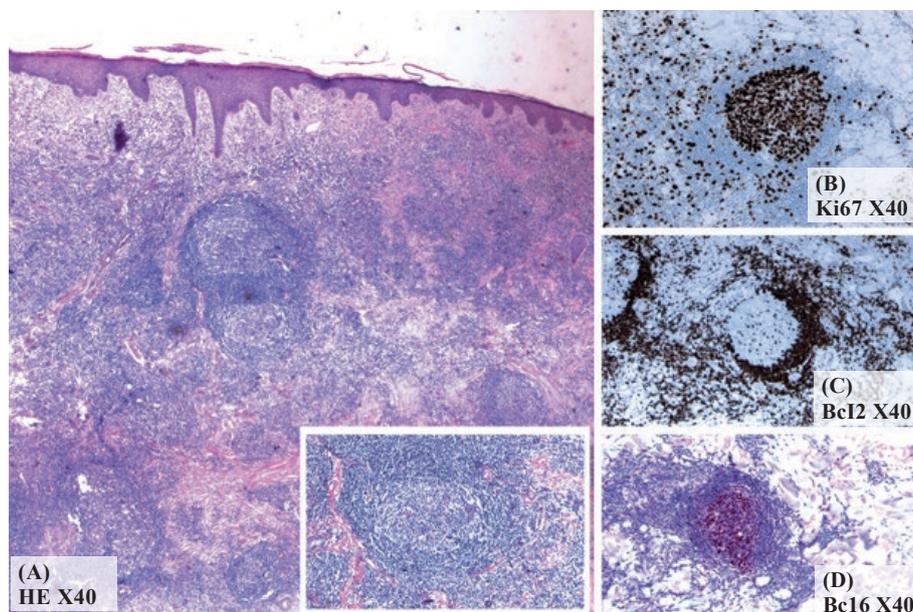


Figura 7 - Linfocitoma cutis. (A) Infiltrado linfocitário ocupando toda a derme, com formação de centros germinativos com presença de macrófagos com "tingible-bodies", destacados no canto inferior direito. (B) Imunomarcação com ki67 demonstra elevada actividade proliferativa. (C) Centro germinativo sem marcação para Bcl2 mas, (D) positividade para Bcl6.

associação desta atipia celular com um elevado índice proliferativo (Ki67 \approx 100%) que permite o diagnóstico diferencial com estadios iniciais de micose fungóide/síndrome de Sezary.^{28,1}

As **erupções linfomatóides cutâneas secundárias a fármacos de padrão B**, caracterizam-se, clinicamente, pela presença de pápulas e nódulos dispersos. Histologicamente, mostram alterações similares ao linfocitoma *cutis* (ver abaixo) com formação de centros germinativos reactivos. Mais uma vez a presença de eosinófilos é frequente.²⁹

5. Infiltrados linfocitários B com presença de folículos linfóides

Os infiltrados linfocitários B com presença de folículos linfóides podem ser observados em entidades como os linfomas B do tipo centrofolicular, ou de zona marginal, bem como em infiltrados pseudolinfomatosos como o linfocitoma *cutis*, erupção linfomatóide cutânea secundária a fármacos, a tatuagens ou vacinação.¹

Existem algumas características que nos permitem distinguir um folículo neoplásico de um folículo reactivo nomeadamente a presença, no último, de uma zona do manto evidente, com polarização e, macrófagos com citoplasma com "tingible-bodies". Através de técnicas de imunohistoquímica podemos observar nos centros germinativos positividade para o antigéneo CD20, CD10 e Bcl-6, e ausência de marcação para Bcl-2, não se encontrando marcação fora dos centros germinativos para CD19, CD10 ou Bcl-6. A elevada actividade proliferativa evidenciada pela marcação com Ki67 superior a 90% é uma pista diagnóstica importante.^{30,31}

O **linfocitoma cutis** (também conhecido como linfadenose

benigna *cutis*, linfoplasia cutânea benigna, hiperplasia linfóide cutânea, ou pseudolinfoma de Spiegler-Fendt) é uma entidade de apresentação clínica variada (pápulas ou nódulos não ulcerados, solitários ou agrupados, eritematosos ou hiperpigmentados), caracterizada histologicamente por infiltrados linfocitários B e T dérmicos com um padrão "top-heavy" e, formação de folículos com centros germinativos sem critérios de "malignidade" (ver acima) (Fig. 7). A pista diagnóstica mais importante é a etiologia clara: é quase invariavelmente despoletada por um estímulo antigénico como uma tatuagem, vacinação, picada de artrópode, fármacos, ou infecções (*Borrelia* em áreas endémicas).² O **linfocitoma cutis associado a infecção por *Borrelia*** apresenta especificidades clínicas como o envolvimento de lóbulo da orelha, mamilo ou escroto e, histopatológicas como a presença de infiltrados linfocitários em toda a derme e por vezes hipoderme com centros germinativos desprovidos de zona de manto podendo confluir simulando um linfoma cutâneo B difuso de grandes células. A imunohistoquímica revela centros germinativos com positividade para CD10 e Bcl-6 e negatividade para Bcl-2, com uma actividade proliferativa normal a elevada. Por vezes, o diagnóstico definitivo é impossível de efectuar apenas com os dados histológicos mas, a correlação clínico-patológica, nomeadamente a localização típica das lesões é uma importante pista diagnóstica.^{32,33}

Estão descritos casos de pseudolinfomas em áreas de vacinação, quando uma reacção inflamatória exagerada ocorre no **local de inoculação da vacina**.^{34,35} Histologicamente os achados podem simular um linfoma B cutâneo do tipo centrofolicular. Contudo, os centros germinativos apresentam características reactivas e, em alguns casos observa-se

Educação Médica Contínua

uma área central de necrose rodeada por estes centros germinativos. No que toca a **tatuagens** é o pigmento vermelho (mercúrio) que mais vezes é responsável por infiltrados pseudolinfomatosos e a observação do pigmento exógeno sugere o correcto diagnóstico.³⁶

6. Outros

Muitas outras entidades podem cursar com características clinico-patológicas simuladoras de linfoma mas foram propositadamente deixadas de parte pela sua raridade (por exemplo: plasmocitose cutânea, doença de Kikuchi-Fujimoto, placa pré-tibial linfoplasmocítica, hematopoiese extramedular cutânea ou histiocitose intralinfática).

Também a sífilis, considerada a “grande imitadora” pode apresentar-se, nos seus diferentes estadios, com características pseudolinfomatosas simulando tanto quadros de micose fungóide, como linfoma cutâneo B de zona marginal.

7. Exames de biologia molecular

A pesquisa de clonalidade dos arranjos dos receptores TCR e das cadeias de imunoglobulinas é geralmente negativa em dermatoses reactivas, enquanto que a monoclonalidade sugere uma entidade maligna. Contudo, a presença de monoclonalidade dos receptores TCR foi demonstrada em doentes com papulose linfomatóide, reticulóide actínico, dermatites de contacto linfomatóides, em queratoses liquenóides, também no líquen áureo, líquen escleroso e outras dermatoses simuladores de linfoma. Apesar de reconhecido o seu contributo na resolução de casos duvidosos, nunca deve ser interpretada isoladamente, mas em conjunto com os dados clínicos, histológicos e da imunohistoquímica.²⁸

CONCLUSÃO

Não existe um exame que isoladamente seja capaz de separar os infiltrados linfocitários cutâneos duvidosos em benignos ou malignos. É sempre necessária uma história clínica minuciosa que permita identificar os eventuais factores desencadeantes e a sua relação temporal com o aparecimento da dermatose. É de notar que o mesmo factor etiológico pode ser responsável por padrões pseudolinfomatosos distintos e, o mesmo padrão pseudolinfomatoso pode ser desencadeado por diferentes estímulos. Isto é particularmente notório nas reacções adversas medicamentosas em que o mesmo fármaco pode ser responsável por quadros clinicopatológicos diferentes. Para o correcto diagnóstico dos pseudolinfomas é preciso estar familiarizado com os vários diagnósticos diferenciais e integrar sistematicamente os achados clínicos e patológicos com as técnicas de imunohistoquímica e de biologia celular, nunca valorizando demasiado achados histopatológicos que não se enquadrem no quadro clínico. Por vezes, apenas após longos períodos de *follow-up* podemos ter a certeza diagnóstica.

Existe controvérsia relativamente à eventual progressão dos infiltrados pseudolinfomatosos para verdadeiros linfomas. Por um lado, é conhecida a relação causal entre a estimulação antigénica persistente e o desenvolvimento de

linfomas, como postulado no modelo de progressão de hiperplasia linfóide induzida pelo *Helicobacter pylori* para linfoma tipo MALT na mucosa gástrica. Contudo, não existem dados suficientes que documentem esta progressão nos infiltrados linfocitários cutâneos e, muitos dos casos reportados como evolução maligna, após revisão dos exames complementares mostram que o diagnóstico inicial seria já de linfoma cutâneo.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. **Direito à privacidade e consentimento escrito:** Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Privacy policy and informed consent:** The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

REFERÊNCIAS

1. Cerroni L. Skin Lymphoma: The illustrated Guide. 4th ed. Oxford:John Wiley & Sons; 2014.
2. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. J Am Acad Dermatol. 1998; 38:877-95; quiz 896-7.
3. Heller P, Wieczorek R, Waldo E, Meola T, Buchness MR, Soter NA, et al. Chronic actinic dermatitis: an immunohistochemical study of its T-cell antigenic profile, with comparison to cutaneous T-cell lymphoma. Am J Dermatopathol 1994; 16:510-6.
4. Norris PG, Morris J, Smith NP, Chu AC, Hawk JL. Chronic actinic dermatitis: an immunohistologic and photobiologic study. J Am Acad Dermatol 1989; 21:966-71.
5. Pacheco D, Fraga A, Travassos AR, Antunes J, Freitas J, Soares de Almeida L, et al. Actinic reticuloid imitating Sézary syndrome. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2012; 21:55-7.
6. Knackstedt TJ, Zug KA. T cell lymphomatoid contact dermatitis: a challenging case and review of the literature. Contact Dermatitis. 2015; 72:65-74.
7. Gomez Orbaneja J, Iglesias Diez L, Sanchez Lozano JL, Conde Salazar L. Lymphomatoid contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1976; 2:139-43.
8. Martinez-Moran C, Sanz-Munoz C, Morales-Callaghan AM, Garrido-Rios AA, Torrero V, Miranda-Romero A. Lymphomatoid contact dermatitis. Contact Dermatitis 2009; 60:53-5.
9. Kossard S. Unilesional mycosis fungoides or lymphomatoid keratosis? Arch Dermatol 1997; 133:1312-3.
10. Choi MJ, Kim HS, Kim HO, Song KY, Park YM. A case of lymphomatoid keratosis. Ann Dermatol. 2010; 22:219-22.

11. Fink-Puches R, Wolf P, Kerl H, Cerroni L. Lichen aureus. Clinicopathologic features, natural history, and relationship to mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2008; 144:1169-73.
12. Citarella L, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Lichen sclerosus with histopathologic features simulating early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003; 25:463-5.
13. Cerroni L1, Fink-Puches R, El-Shabrawi-Caelen L, Soyer HP, LeBoit PE, Kerl H. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1999; 21:518-24.
14. Beltraminelli H1, Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:317-22.
15. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105:3768-85.
16. El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis. Reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C. *Arch Dermatol*. 2004; 140:441.
17. Werner B, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Large CD30-positive cells in benign, atypical lymphoid infiltrates of the skin. *J Cutan Pathol*. 2008; 35:1100-7.
18. Hwong H, Jones D, Prieto VG, Schulz C, Duvic M. Persistent atypical lymphocytic hyperplasia following tick bite in a child: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18:481.
19. Gallardo F, Barranco C, Toll A, Pujol RM. CD30 antigen expression in cutaneous inflammatory infiltrates of scabies: a dynamic immunophenotypic pattern that should be distinguished from lymphomatoid papulosis. *J Cutan Pathol*. 2002; 29:368.
20. Leinweber B, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of cutaneous herpes virus infections (herpes simplex, herpes varicella/zoster). A broad spectrum of presentations with common pseudolymphomatous aspects. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30:50-5
21. Moreno-Ramírez D, García-Escudero A, Ríos-Martín JJ, Herrera-Saval A, Camacho F. Cutaneous pseudolymphoma in association with molluscum contagiosum in an elderly patient. *J Cutan Pathol*. 2003; 30:473-5.
22. Del Boz González J, Sanz A, Martín T, Samaniego E, Martínez S, Crespo V. Cutaneous pseudolymphoma associated with molluscum contagiosum: a case report. *Int J Dermatol*. 2008; 47:502-4.
23. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological, and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2005; 32:396-404.
24. Bosio F, Boi S, Caputo V, Chiarelli C, Oliver F, Ricci R, et al. Lobular panniculitic infiltrates with overlapping histopathologic features of lupus panniculitis (lupus profundus) and subcutaneous T-cell lymphoma: A conceptual and practical dilemma. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39:206-11.
25. Sarantopoulos GP, Palla B, Said J, Kinney MC, Swerdlow SM, Willemze R, et al. Mimics of cutaneous lymphoma: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139:536-51.
26. Breza TS Jr, Zheng P, Porcu P, Magro CM. Cutaneous marginal zone B-cell lymphoma in the setting of fluoxetine therapy: a hypothesis regarding pathogenesis based on in vitro suppression of T-cell-proliferative response. *J Cutan Pathol*. 2006; 33:522-8.
27. Crowson AN, Magro CM. Antidepressant therapy: a possible cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Arch Dermatol*. 1995; 131:925-9.
28. Arps DP1, Chen S, Fullen DR, Hristov AC. Selected inflammatory imitators of mycosis fungoides: histologic features and utility of ancillary studies. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138:1319-27.
29. Albrecht J, Fine LA, Piette W. Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management. *Dermatol Clin*. 2007; 25:233-44.
30. Rijlaardam JU, Meijer CJ, Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas. *Cancer* 1990; 65:2301-6.
31. Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. Differential diagnosis in dermatopathology III. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993.
32. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi* associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31:232-40.
33. Grange F, Wechsler J, Guillaume JC, Tortel J, Tortel MC, Audhuy B, et al. *Borrelia burgdorferi* associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:530-4.
34. Cerroni L, Borroni RG, Massone C, Chott A, Kerl H. Cutaneous B-cell pseudolymphoma at the site of vaccination. *Am J Dermatopathol* 2007; 29:538-42.
35. Chong H, Brady K, Metze D, Calonje E. Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma)-clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. *Histopathology* 2006; 48:182-8.
36. Kluger N, Vermeulen C, Mouguellet P, Cotten H, Koeb MH, Balme B, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) in tattoos: a case series of seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:206-13.

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

1. Relativamente às erupções linfomatóides cutâneas secundárias a fármacos:

- a) Estão descritas exclusivamente em associação com uma classe de fármacos: os anti-convulsivantes;
- b) A presença de elevada atipia e pleomorfismo celular em associação a um elevado índice proliferativo deve levar o clínico a reconsiderar o diagnóstico e investigar um verdadeiro linfoma cutâneo;
- c) O mesmo fármaco pode ser responsável por diferentes padrões histológicos.

2. Relativamente ao Lupus Profundus:

- a) Pode simular clínica e histologicamente o linfoma T subcutâneo, apresentando ambas as entidades imagens de paniculite septal;

- b) Uma das características que permite o diagnóstico diferencial com o linfoma T subcutâneo é a ausência de "rimming" de adipócitos por linfócitos com actividade proliferativa;
- c) No exame histológico, raramente são observáveis alterações da camada epidérmica.

3. Relativamente aos infiltrados cutâneos com presença de células CD30+:

- a) A presença deste tipo de células é exclusiva de entidades neoplásicas;
- b) A presença deste tipo de células é exclusiva de entidades primariamente cutâneas;
- c) Podem ser encontrados em lesões de herpes simples ou herpes zoster.