

## Papulose Linfomatóide em Idade Pediátrica: Desafios no Diagnóstico e *Follow-up*

Katarína Kieselová<sup>1</sup>, Felicidade Santiago<sup>2</sup>, Victória Guiote<sup>2</sup>, Martinha Henrique<sup>3</sup>, Cristina Amado<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident of Dermatology and Venereology

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant of Dermatology and Venereology

<sup>3</sup>Chefe de Serviço, Diretora do Serviço de Dermatologia/Consultant Chief, Head of Department of Dermatology

<sup>4</sup>Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica/Consultant of Pathology, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal

**RESUMO** – A papulose linfomatóide é uma doença linfoproliferativa cutânea primária, pouco comum que, na maioria dos casos, surge na idade adulta. Apesar de ter a imagem histológica de uma condição maligna, a papulose linfomatóide é, na maioria dos casos, uma doença autolimitada e tem prognóstico favorável. Descreve-se o caso de um menino de 8 anos de idade, saudável, observado por lesões cutâneas polimórficas disseminadas por todo tegumento com 4-6 semanas de evolução. O exame histológico e imunohistoquímico confirmou o diagnóstico de papulose linfomatóide tipo A. Discutem-se os principais desafios no tratamento, *follow-up* e o risco de progressão da papulose linfomatóide para linfomas secundários nesta faixa etária.

**PALAVRAS-CHAVE** – Criança; Neoplasias da Pele; Papulose Linfomatóide.

## Paediatric Lymphomatoid Papulosis: Diagnostic Challenges and *Follow-up*

**ABSTRACT** – Lymphomatoid papulosis is a rare primary T-cell lymphoproliferative cutaneous disorder, mostly affecting adults. Although histopathology suggests a malignant disease, in most cases, lymphomatoid papulosis is a self-limited condition with a good prognosis. We describe the case of an 8-year-old boy, otherwise healthy, who presented with a 4-6 week history of polymorphic cutaneous lesions disseminated over the whole body. Histology and immunohistochemistry confirmed the diagnosis of lymphomatoid papulosis type A. The authors discuss the main challenges in *follow-up*, treatment and the risk of progression of lymphomatoid papulosis to secondary lymphomas in this age group.

**KEYWORDS** – Child; Lymphomatoid Papulosis; Skin Neoplasms.

### INTRODUÇÃO

A papulose linfomatóide (PL) é uma doença linfoproliferativa rara, descrita pela primeira vez por Macaulay (1968) como: “A self-healing rhythmical paradoxical eruption, histologically malignant but clinically benign”.<sup>1</sup> Segundo a classificação da WHO/EORTC a PL está incluída no grupo dos distúrbios linfoproliferativos de células CD30<sup>+</sup>, sendo, na idade pediátrica, a segunda causa mais frequente de

linfoma cutâneo primário.<sup>2</sup> Apesar das características histológicas preocupantes, a maioria dos doentes apresenta um quadro autolimitado, com excelente prognóstico, e uma sobrevida média aos 10 anos próxima de 100%.<sup>3</sup> Devido à baixa casuística em idade pediátrica, o seu tratamento, seguimento e risco de progressão para outro tipo de linfoma ainda não estão completamente estabelecidos nesta faixa etária.

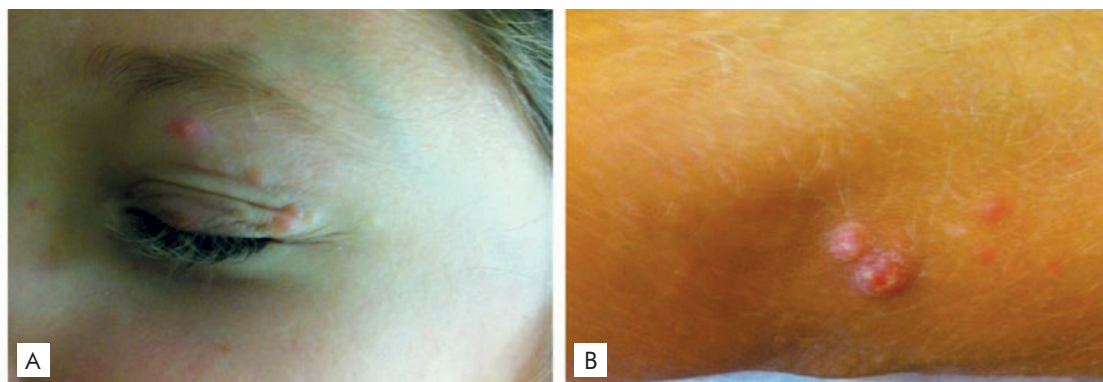
Manuscrito apresentado parcialmente como caso clínico no XV Congresso Nacional de SPDV, 2015.

Presented as a clinical case at the 15th National Congress of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology, 2015.

**Correspondência:** Katarína Kieselová  
Department of Dermatology - Centro Hospitalar de Leiria – CHL  
Rua das Olhalvas - 2410-197, Leiria, Portugal  
Tel. +351925453121  
**E-mail:** katarinakieselova@gmail.com

**Recebido/Received**  
14 Setembro/September 2016  
**Aceite/Accepted**  
11 Dezembro/December 2016

## Caso Clínico



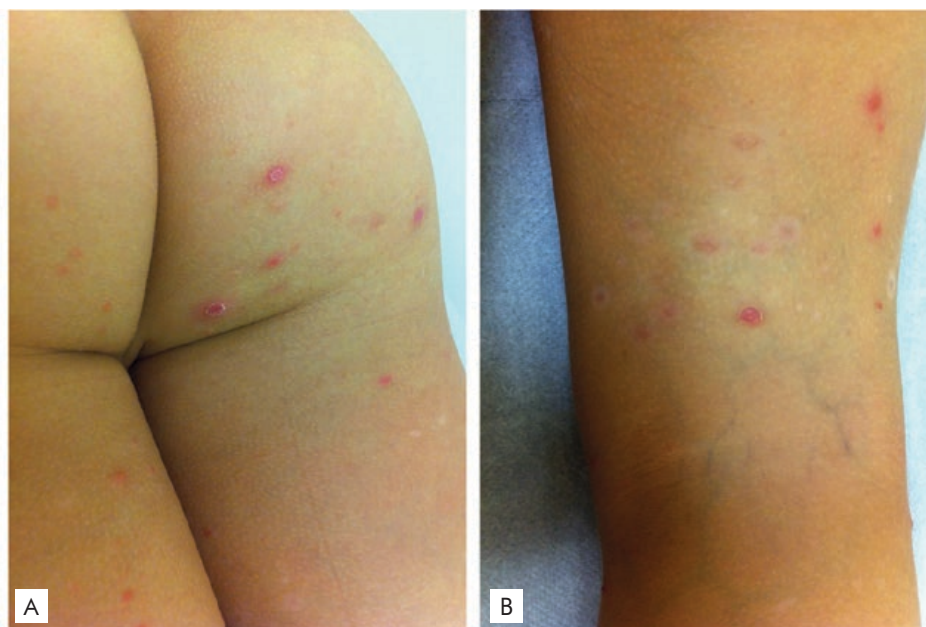
**Figura 1** - Apresentação clínica: pápulas eritematosas na face (A) e lesões papulonodulares agrupadas no cotovelo direito (B).

### CASO CLÍNICO

Criança de 8 anos, sexo masculino, saudável, observado na consulta de Dermatologia por erupção cutânea, assintomática, com 4 a 6 semanas de evolução. As lesões surgiram inicialmente nos joelhos com posterior disseminação a todo o tegumento, afectando as pálpebras, membros superiores e inferiores (Fig. 1), incluindo as regiões palmares e plantares. Apresentavam-se sob a forma de pápulas eritematosas e pústulas, aproximadamente 50, oscilando

esplenomegalia ou atingimento de outros órgãos ou mucosas. Na história clínica, também não foram apurados sinais ou sintomas sistémicos, nomeadamente, história de febre ou quadro viral prévio. A avaliação do contexto epidemiológico revelou-se, igualmente, negativa.

Foram colocadas as seguintes hipóteses de diagnóstico: papulose linfomatóide, molusco contagioso, prurigo agudo e xantomas eruptivos. Numa das lesões mais recentes foi realizada biopsia cutânea que revelou um infiltrado lin-

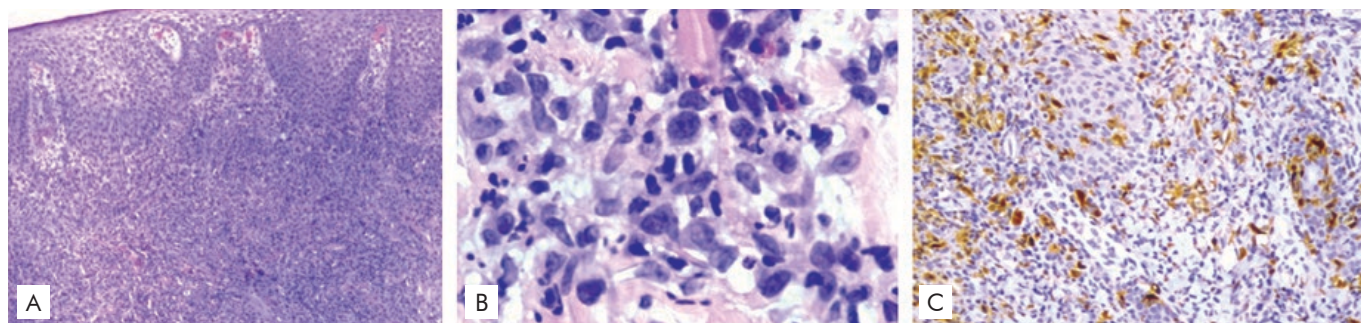


**Figura 2** - Pápulas eritematosas na região glútea (A) e na face posterior da coxa a coexistir com hipopigmentação residual a refletir regressão espontânea das lesões (B).

entre as 2 e 7mm, algumas com ulceração (Figs.1 e 2a), em vários estadios de evolução. Nos membros inferiores, onde surgiram as primeiras lesões, coexistiam também áreas de hipopigmentação residual (Fig. 2b).

A criança apresentava um excelente estado geral, e o exame objetivo não revelou linfadenopatias, hepato/

fóide pleomórfico, localizado na derme (Fig. 3a). Microscopicamente, era constituído por uma população linfóide heterogénea com linfócitos grandes e atípicos, formando pequenos grupos e misturando-se com linfócitos mais pequenos, neutrófilos e eosinófilos (Fig. 3b). O estudo imunohistoquímico mostrou numerosas células mononucleadas



**Figura 3** - Imagem histopatológica: Infiltrado atípico linfóide na derme com múltiplas células inflamatórias (A). Células atípicas inclusivamente formas multi-nucleares (B), estudo imunohistoquímico com positividade CD30 (C).

que expressam CD30 (Fig. 3c) e são focalmente positivas para CD7, sendo negativos os restantes marcadores de células T (CD3, CD5, CD4 e CD8), proteína ALK-1, CD15 e CD20. Recorrendo ao Ki-67, determinou-se um índice proliferativo, para a população das células grandes, de 50-60%. Da conjugação dos dados clínicos e histológicos, obteve-se a confirmação do diagnóstico de papulose linfomatóide tipo A. Posteriormente, foi realizado o estudo de reordenamento do recetor de células T (RCT), por método de PCR em bloco de parafina da amostra cutânea, que não mostrou clonalidade.

A investigação complementar, tanto analítica (hemograma e bioquímica), como imagiológica (radiografia do tórax e ecografia abdominal), não revelou alterações, excluindo-se, portanto, envolvimento sistémico. Foi instituído tratamento tópico com aceponato de metilprednisolona a 0,1%.

A criança mantém-se desde há 2 anos em seguimento na nossa consulta, com resolução de algumas lesões mas reaparecimento de outras por surtos, mantendo bom estado geral e estando ausentes quaisquer sinais de envolvimento sistémico.

### DISCUSSÃO

A PL é uma doença linfoproliferativa de células T, que pode ocorrer em qualquer idade, sendo contudo rara em idade pediátrica (4% numa cohort de 180 doentes).<sup>2,4</sup> Nesta faixa etária, a idade média de início da doença foi aos  $8,5 \pm 5$  anos, sendo um lactente de 8 meses o doente mais novo reportado.<sup>4,5</sup> À semelhança da apresentação na forma adulta, observa-se um ligeiro predomínio no sexo masculino (Tabela 1).<sup>2,4,6</sup> A PL tem curso crónico, evoluindo por surtos com intervalos variáveis. Os episódios

**Tabela 1** - Características principais da PL em idade pediátrica<sup>4</sup>

Idade (n = 164)	8,5 ± 5,0	
Sexo (n = 237)	M = 139 (58,6%)	F = 98 (41,4%)
Abordagem terapêutica* (n = 157)	Sem tratamento	31
	Corticoesteróides tópicos	75
	Antibiótico (oral/ tópico)	48
	Tratamento com UV (UVB, PUVA, luz UV)	33
	Corticoesteróides orais	11
	Metotrexato	6
Linfomas associados (n = 14)	Linfoma anaplásico de células grandes – cutâneo	10
	Linfoma anaplásico de células grandes – sistémico	2
	Micose fungóide <sup>15</sup>	1
	Lesão cerebral atípica com mutação idêntica de células T	1

\* Tratamentos mais frequentes.

## Caso Clínico

demoram entre 2 a 8 semanas, com remissão espontânea, parcial ou completa.<sup>7</sup> A doença pode persistir ao longo da vida, contudo, em idade pediátrica parece ter maior tendência para a resolução espontânea, na medida em que quase metade dos casos atinge a remissão completa.<sup>2</sup> Um estudo que incluiu uma série de 25 crianças identificou uma correlação da PL com infeção viral prévia em 7 casos (28%) e com dermatite atópica, igualmente em 7 casos. Neste sentido, os autores sugerem que na idade pediátrica a PL será, provavelmente, mais uma condição reacional do que uma doença maligna.<sup>7</sup>

As manifestações clínicas da PL em idade pediátrica e adulta são semelhantes. As lesões podem surgir em qualquer localização do corpo, sendo mais frequentes no tronco e nos membros.<sup>4</sup> O atingimento da face e das mucosas é raramente reportado. Clinicamente, as lesões típicas de PL são pápulas ou nódulos eritematosos ou acastanhados, podendo desenvolver hemorragia central e crosta. Destaca-se, que no caso apresentado o doente tinha lesões em áreas menos frequentes, como a face e as nádegas, e também foram observadas pústulas, reportadas em cerca de 5% dos casos. A erupção regride espontaneamente na totalidade ou, nalguns casos, deixando hipo-/hiperpigmentações ou cicatrizes superficiais varioliformes.<sup>2,4,6-9</sup> As lesões são geralmente assintomáticas, contudo, foi identificada uma maior frequência de prurido (40%) na idade pediátrica.<sup>7</sup>

Histologicamente, distinguem-se 6 subtipos de PL, alguns concorrendo para o diagnóstico diferencial com linfomas mais agressivos. A revisão sistemática de PL em idade pediátrica, publicada em 2016, que incluiu 251 doentes identificou 106 crianças com subtipo A (79,1%), sendo este subtipo histológico o mais frequente, tanto nos adultos como nas crianças.<sup>4</sup>

Na idade pediátrica, a PL é uma entidade pouco frequente, o que torna o seu diagnóstico inicial desafiante, tendo que ser equacionados outros diagnósticos diferenciais mais comuns, como moluscos contagiosos ou prurigo. Tendo em conta a semelhança clínica e histológica da PL com a pitiríase liquenóide, que também pode apresentar positividade para CD30 e CD8 no estudo imunohistoquímico, este é também um diagnóstico diferencial a considerar. Importa ainda referir a associação entre pitiríase liquenóide e PL, até num terço das crianças.<sup>4,12</sup> O linfoma anaplásico de células grandes (LACG) também expressa o marcador CD30, pelo que tem de ser diferenciado da PL para evitar tratamentos incorretos.<sup>4</sup>

A maioria das crianças diagnosticadas com PL receberam tratamento (80,3%), no entanto 20% não foi intencionalmente tratada.<sup>4</sup> As principais opções terapêuticas foram os corticoesteróides tópicos e orais, antibióticos (nomeadamente macrólidos), metotrexato e fototerapia (Tabela 1).<sup>4,6,9,13,14</sup> A resposta observada é variável, sendo, na maioria dos casos, limitada à diminuição da sintomatologia associada ou à supressão do surgimento de novas lesões. Acrescenta-se que, dos tratamentos experimentados, parece não haver nenhum que possa diminuir o risco

de progressão para outro tipo de linfoma.<sup>4</sup> Pelo exposto, a maioria dos autores concorda que, dado o curso benigno da doença e a elevada taxa de resolução espontânea, na generalidade dos casos, o tratamento não é necessário, e só deve ser considerado se a doença afectar de forma significativa o doente.<sup>3,4,6,9,14</sup>

Nos adultos, estão bem caracterizados os fatores de prognóstico e o risco de progressão para outro linfoma (5-20%), mais frequentemente micose fungóide (MF), linfoma de Hodgkin e LACG do grupo de linfomas não-Hodgkin.<sup>6</sup> Estudos mostram que o subtipo histológico A e o rearranjo monoclonal de genes de RCT são considerados fatores favoráveis à progressão para outro tipo de linfoma.<sup>10,11</sup> Já em idade pediátrica, dada a sua raridade, a evolução da PL ainda não está bem descrita, o que representa um grande desafio para os dermatologistas. Embora raros, estão descritos casos de PL com início em idade pediátrica associados a outros linfomas. A revisão recente dos 251 doentes pediátricos com o diagnóstico de PL revela que em 14 (5,6%) surgiram outras neoplasias (Tabela 1). Destes, dez desenvolveram LACG, por oposição às observações em adultos, nos quais o mais frequente é a MF.<sup>4</sup> Até hoje, apenas um caso pediátrico de PL com MF hipopigmentada foi reportado.<sup>15</sup> Os linfomas associados podem ocorrer antes, concomitantemente ou anos depois do início de PL.<sup>14</sup> Pelo risco descrito, a maioria dos autores está de acordo com a necessidade de seguimento regular ao longo da vida,<sup>4,6-8,14</sup> no entanto, as principais características de *follow-up* ainda se encontram por definir. A maioria dos trabalhos carece de dados específicos de monitorização clínica ou recomendações de exames complementares para identificação precoce de desenvolvimento de outro tipo de linfoma. Em geral, recomenda-se manter um seguimento regular, estando indicado, em cada consulta, realizar exame objetivo completo, direcionado, nomeadamente, para o envolvimento sistémico, procurando detectar organomegalias abdominais ou linfadenopatias periféricas. Os exames complementares de diagnóstico, tanto laboratoriais como imagiológicos, são necessários apenas nos casos de alterações detetadas no exame objetivo.<sup>14</sup>

### CONCLUSÃO

A PL pertence ao grupo das doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células CD30+, com evolução benigna, na maioria dos casos, quer nos adultos, quer nas crianças. Ainda que o prognóstico seja considerado excelente, os raros casos isolados de progressão para outro linfoma refletem a necessidade de seguimento de todos os doentes, incluindo os pediátricos, ao longo da vida.

### AGRADECIMENTOS

Os autores fazem um agradecimento especial ao Dr. José Carlos Cardoso (CHUC) e ao Dr. Fernando Gallardo (Hospital del Mar, Barcelona) pela ajuda imprescindível no diagnóstico.

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

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

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

### REFERÊNCIAS

1. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. Arch Dermatol. 1968; 97:23-31.
2. Kempf W, Kazakov D, Belousova I, Mitteldorf C, Kerl K. Paediatric cutaneous lymphomas: a review and comparison with adult counterparts. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2015; 9:1696-709.
3. Willemze R, Jaffe E, Meijer C, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005; 105:3768-85.
4. Wieser I, Wohlmuth C, Nunez C, Duvic M. Lymphomatoid papulosis in children and adolescents: a systematic review. Am J Clin Dermatol. 2016; 17:319-27.
5. Ruffieux C, Delacrétaz J. Lymphomatoid papulosis in an 8-month-old child. 9-year remission. Dermatologica. 1985; 171:368-70.
6. Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases. Arch Dermatol. 2004; 140:306-12.
7. Miquel J, Fraitag S, Hamel-Teillac D, Molina T, Brousse N, de Prost Y, et al. Lymphomatoid papulosis in children: a series of 25 cases. Br J Dermatol. 2014; 171:1138-46.
8. Zirbel G, Gellis S, Kadin M, Esterly N. Lymphomatoid papulosis in children. J Am Acad Dermatol. 1995; 33:741-8.
9. Martorell-Calatayud A, Hernández-Martín A, Colmenero I, Vañó-Galván S, López-Obregón C, Armand A, et al. Lymphomatoid papulosis in children: report of 9 cases and review of the literature. Actas Dermosifiliogr. 2010; 101:693-701.
10. De Souza A, El-Azhary RA, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE. In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: a retrospective study of 123 patients. J Am Acad Dermatol. 2012; 66:928.
11. Cordel N, Tressières B, D'Incan M. Frequency and risk factors for associated lymphomas in patients with lymphomatoid papulosis, French Study Group on Cutaneous Lymphoma. Oncologist. 2016; 21:76-83.
12. Boccara O, Blanche S, de Prost Y, Brousse N, Bodemer C, Fraitag S. Cutaneous hematologic disorders in children. Pediatr Blood Cancer. 2012; 58:226-32.
13. Yip L, Darling S, Orchard D. Lymphomatoid papulosis in children: experience of five cases and the treatment efficacy of methotrexate. Australas J Dermatol. 2011; 52:279-83.
14. Van Neer F, Toonstra J, Van Voorst Vader P, Willemze R, Van Vloten W. Lymphomatoid papulosis in children: a study of 10 children registered by the Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. Br J Dermatol. 2001; 144:351-4.
15. Queller JN, Bognet RA, Kozic H, Lee JB, Sahu J, Hyde PM. A case of mycosis fungoides and lymphomatoid papulosis occurring simultaneously in a child. J Clin Aesthet Dermatol. 2012; 5:46-8.