

## Papulose Linfomatóide *Agminata*: Uma Entidade Distinta ou uma Forma Localizada?

Débora Bergami Rosa Soares<sup>1</sup>, Mairam Steffen<sup>1</sup>, Thaís Nietsche<sup>1</sup>, Fernanda Silveira Costa<sup>1</sup>, Carolina Portela<sup>1</sup>, Alexandre Carlos Gripp<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pós - graduação em Dermatologia – Residente em Dermatologia no Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>2</sup>Mestre em Dermatologia - Chefe da Enfermaria de Dermatologia e do Ambulatório de Imunobiológicos do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

**RESUMO** – Relatamos o caso de uma paciente de 34 anos de idade com pápulas eritematosas assintomáticas e recorrentes localizadas exclusivamente no antebraço esquerdo, com três anos de evolução. O estudo histopatológico mostrou a presença de infiltrado inflamatório misto, predominantemente linfocitário com células pleomórficas CD30+, e ocasionais figuras de mitose. Estes achados são consistentes com papulose linfomatóide *agminata* que é interpretada por alguns autores como uma entidade distinta, mas que consideramos tratar-se de uma apresentação rara de papulose linfomatóide.

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

## Agminated Lymphomatoid Papulosis: A Distinct Entity or a Localized Form?

**ABSTRACT** – We report a case of a 34-year-old female with asymptomatic and recurrent erythematous papules localized exclusively in her left forearm, for three years. Histopathology showed a predominantly lymphocytic inflammatory infiltrate, with scattered pleomorphic CD30+ cells and occasional mitotic figures. These findings are consistent with agminated lymphomatoid papulosis considered by some authors as a distinct entity, although we believe it represents a rare presentation of lymphomatoid papulosis.

**KEYWORDS** – Lymphocytes; Lymphomatoid Papulosis; Methotrexate; Skin Neoplasms.

### INTRODUÇÃO

A papulose linfomatóide (PL) é considerada uma doença linfoproliferativa cutânea CD30+, rara, caracterizada por lesões em vários estágios de evolução – pápulas, lesões pápulo-necróticas e nódulos-, com resolução espontânea de cada lesão em três a 12 semanas mas de caráter recorrente.<sup>1,2</sup> A PL pode associar-se a linfomas cutâneos primários, sendo a micose fungóide o mais frequente, e mais raramente a linfomas sistêmicos.

Recentemente foram descritos quadros clínicos e histologicamente compatíveis com PL com lesões localizadas a um segmento unilateral do corpo, de evolução flutuante, interpretados como uma nova entidade, a papulose linfomatóide *agminata* persistente,<sup>3,4</sup> do qual relatamos um caso.

### CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 34 anos, apresentando desde há três anos pápulas eritematosas agrupadas, que ocupavam uma área de cerca de 10 cm no antebraço esquerdo. As lesões eram assintomáticas, mas com caráter recorrente e involução parcial espontânea, por vezes resultando em máculas eritematosas cicatríciais, com ou sem descamação superficial (Fig. 1). Com o uso intermitente de creme de clobetasol 0,05% nos anos anteriores houve resposta incompleta. A doente negava comorbidades ou medicação habitual. Os exames laboratoriais (hemograma, função renal e hepática, LDH, serologias para hepatite B, C e VIH) não mostraram alterações. O estudo histopatológico de uma das lesões cutâneas mostrou epiderme com acantose irregular e espongirose discreta, denso infiltrado

**Correspondência:** Débora Bergami Rosa Soares

Departamento de Dermatologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE – UERJ)  
Boulevard 28 de Setembro, n.77 - Vila Isabel. CEP: 20551 – 030 - Rio de Janeiro – RJ - Brasil  
Telef.: (21)2868 - 8000

**E-mail:** deborabrosa@gmail.com

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.75.4.741>

**Recebido/Received**

05 Maio/May 2017

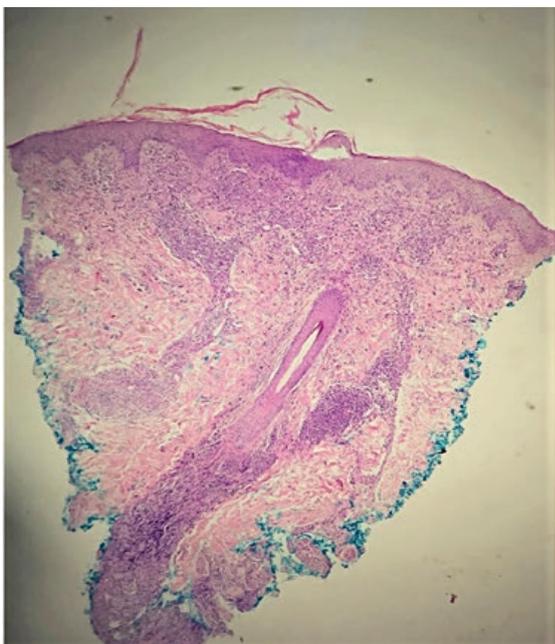
**Aceite/Accepted**

28 Setembro/September 2017

## Caso Clínico

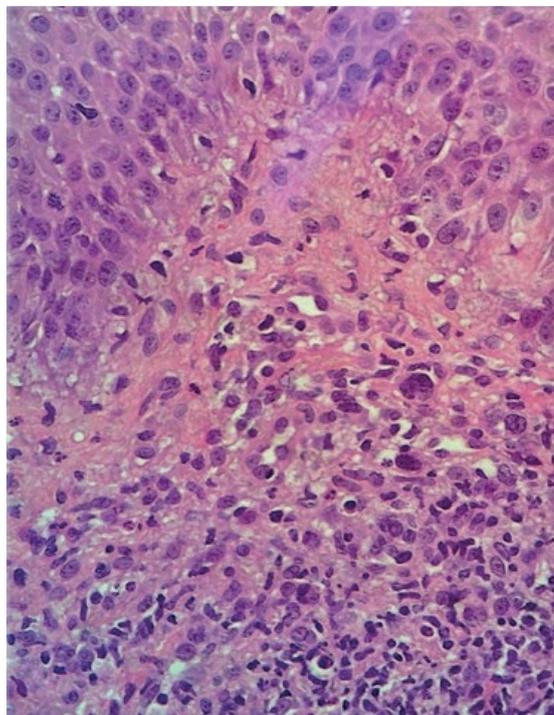


**Figura 1** - Pápulas eritematosas, algumas discretamente infiltradas, com descamação leve superficial na face medial anterior de antebraço esquerdo.

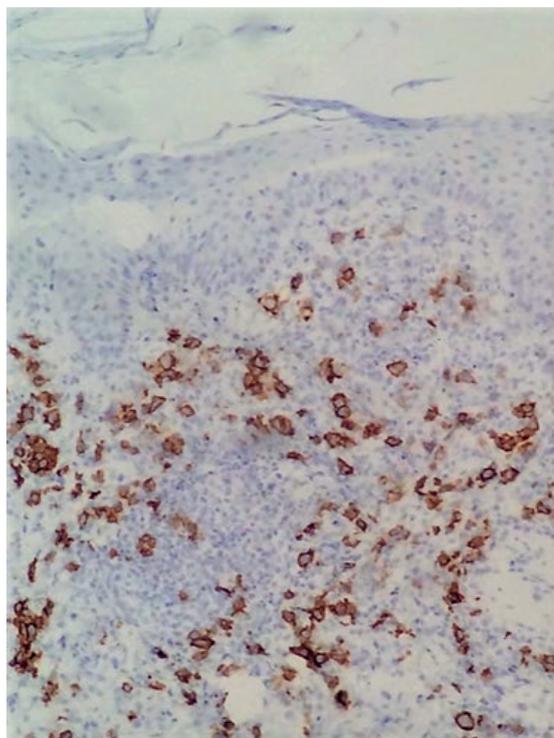


**Figura 2** - O estudo histopatológico demonstra infiltrado de linfócitos atípicos na derme, dispostos em cunha, com distribuição perivascular e perifolicular (H&E, 40 x).

inflamatório dérmico superficial e profundo em forma de cunha e de localização perivascular e perianexial (Fig. 2). Era um infiltrado predominantemente linfocítico, contendo células mono e multinucleadas grandes, pleomórficas e atípicas com algumas figuras de mitose (Fig. 3). O estudo imunohistoquímico evidenciou positividade para CD4 e CD30 (Fig. 4) e foi negativo para *anaplastic lymphoma kinase* (ALK)-1, CD3, CD10, CD20, CD15, *fascina*, CD56 e *epithelial membrane antigen* (EMA). Os achados histológicos foram, assim, compatíveis com proliferação linfomatóide CD30+, sugestivos de PL do subtipo histológico A.



**Figura 3** - Detalhe do infiltrado inflamatório mostrando linfócitos atípicos (H&E, 400 x).



**Figura 4** - Estudo imunohistoquímico mostrando grandes linfócitos que marcam positivamente para CD30, com um padrão predominantemente membranar.

Perante os achados clínicos e histológicos fez-se o diagnóstico de PL *agminata* e, devido a preocupações estéticas persistentes da paciente e incapacidade de resolução completa com corticoide tópico, adicionou-se ao creme de ureia a 10% e creme de clobetasol tratamento com metotrexato 12,5 mg/semana por via subcutânea, obtendo-se melhoria parcial às cinco semanas de tratamento (Fig. 5).



**Figura 5** - Melhora clínica após 5 semanas de administração de metotrexato.

### DISCUSSÃO

A PL foi descrita por Macaulay em 1968 com contradições sobre sua natureza benigna ou maligna.<sup>2</sup> Atualmente pertence ao grupo de doenças linfoproliferativas primárias cutâneas CD30+, em conjunto com o linfoma primário cutâneo de grandes células anaplásicas, e caracteriza-se por proliferação clonal de células T CD30+. Tem carácter recorrente,<sup>2</sup> e etiologia obscura, sendo questionado o papel das infeções víricas como fator desencadeante.<sup>3,4</sup>

Afeta todas as idades, mas é mais comum acima dos 50 anos. As lesões cutâneas, pápulas e/ou nódulos eritematosos variam entre 4 a 20 mm, podem ter necrose central, tendem à resolução espontânea em três a oito semanas, por vezes com cicatriz variceliforme ou hiperpigmentação residual.<sup>4,5</sup> O número de lesões é variável, desde poucas até centenas, habitualmente em diferentes estádios de desenvolvimento de localização electiva ao abdómen inferior, glúteos e membros inferiores.<sup>5</sup>

O diagnóstico depende da correlação entre lesões cutâneas típicas com as características histológicas, imunofenotípicas (expressão de CD30) e citogenéticas típicas (rearranjo clonal de genes de células T - TCR),<sup>6</sup> podendo este estar presente em 60% das lesões de PL.<sup>7</sup> Existem vários subtipos histológicos, mas a subclassificação tem sofrido alterações recentes. O subtipo A é o mais comum, caracterizado por um infiltrado em forma de cunha com neutrófilos, eosinófilos e histiócitos, como o caso apresentado. No tipo B observam-se linfócitos de tamanho pequeno

a médio com núcleos cerebriformes (simulando as características observadas na micose fungóide); o tipo C, linfócitos CD30+ grandes (assemelhando-se ao linfoma cutâneo primário de grandes células B anaplásico). Outros tipos raros incluem o tipo D, com infiltrado de linfócitos predominantemente CD8+ e o E, caracterizado por infiltrado angio-destrutivo de linfócitos de pequeno a médio porte que expressam CD30 e CD8. Um novo tipo, F, tem sido descrito com infiltrado peri-folicular e foliculotropismo.<sup>8</sup>

Em 2007 Heald *et al* descreveram a papulose linfomatóide *agminata* persistente com base em sete doentes com quadros de erupção cutânea crónica, persistente e bem circunscrita, de pápulas e nódulos, que se diferenciavam da PL clássica pela apresentação localizada e restrita a um segmento unilateral do corpo, pela evolução flutuante sem involução total, mas que após radioterapia apresentaram remissões prolongadas. Estes casos foram interpretados pelos autores como pertencendo a uma nova entidade de comportamento clínico mais próximo da micose fungóide.<sup>3,4</sup> Segundo Sharma *et al*,<sup>9</sup> esta forma de PL *agminata* ou localizada poderá representar cerca de 22% dos casos de PL, mas é considerada pela maioria dos autores uma variante clínica sem significado prognóstico definido.

A forma clássica de PL deve ser diferenciada do envolvimento cutâneo do linfoma de grandes células anaplásico, micose fungóide CD30+, outros linfomas cutâneos de células T expressando CD30+, e pseudolinfomas.<sup>5</sup> A forma de PL localizada faz diagnóstico diferencial essencialmente com o linfoma primário cutâneo de grandes células B anaplásico, uma vez que a sua apresentação clássica são nódulos de rápido crescimento podendo ter frequentemente lesões satélite. No entanto, as lesões de linfoma cutâneo primário de grandes células B anaplásico geralmente são de maiores dimensões e, apesar de poderem resolver espontaneamente à semelhança da PL, não apresentam carácter recorrente.<sup>1</sup>

A PL clássica pode associar-se a linfomas, sobretudo micose fungóide, linfoma cutâneo primário de grandes células B anaplásico e doença de Hodgkin,<sup>10</sup> numa frequência que tem sido difícil de estabelecer, variando entre 10% a 20%, até 40% a 60% em estudos mais recentes.<sup>10</sup> Gruber *et al* estimou um risco cumulativo de 80% de desenvolver um linfoma após um período de seguimento de 20 a 30 anos, pelo que recomenda o acompanhamento a longo prazo.<sup>11</sup> Os fatores de risco para a sua associação a linfoma ainda são desconhecidos, pois os estudos envolvem populações limitadas, mas são sugeridos a idade avançada, o subtipo histológico C e a presença de rearranjo monoclonal de genes de células T (TCR) nas lesões cutâneas.<sup>10,11</sup> Não está definido o prognóstico da forma limitada ou *agminata*.

O tratamento da PL é na maioria dos casos insatisfatório, e considerando as altas taxas de recidiva<sup>3,5</sup> e o curso do quadro tipicamente auto-limitado, leva a questionar a necessidade de tratamento.<sup>5</sup> Os casos com impacto cosmético podem beneficiar de doses baixas de metotrexato, PUVA, mostarda nitrogenada ou carmustina tópica,<sup>5</sup> e com

## Caso Clínico

resultados mais discutíveis, radioterapia.<sup>5</sup> No nosso caso a paciente iniciou tratamento com metotrexato, além do corticoide tóxico potente, com melhoria parcial, não havendo registo de evolução para linfoma.

### CONCLUSÃO

A forma *agminata* de PL descrita neste caso, da qual há poucos relatos na literatura. é uma variante localizada de PL, e enquadrável também no espectro das doenças linfoproliferativas CD30+. Os autores ressaltam a raridade desta variante e a necessidade de mais estudos para conhecer melhor a evolução e prognóstico desta forma em comparação à forma disseminada. Embora os dados na literatura sugiram um comportamento benigno, ressaltamos a importância do acompanhamento a longo prazo a fim de assegurar a deteção precoce de neoplasias associadas.

**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.

**Protecção 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. Pileri A, Bacci F, Neri I, Ciabatti S, Stefoni V, Zinzani PL, et al. Persistent agmination of lymphomatoid papulosis: an ongoing debate. *Dermatology*. 2012; 225:131-4.
2. Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis: a continuing self-healing eruption, clinically benign-histologically malignant. *Arch Dermatol*. 1968; 97:23-30.
3. Heald P, Subtil A, Breneman D, Wilson LD. Persistent agmination of lymphomatoid papulosis: an equivalent of limited plaque mycosis fungoides type of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57:1005-11.
4. Torrelo A, Colmenero I, Hernández A, Goiriz R. Persistent agmination of lymphomatoid papulosis. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26:762-4.
5. Solovastu LG, Vâta D, Ciobanu D, Statescu L, Rotaru M. The importance of histopathology findings in lymphomatoid papulosis. *Rom J Morphol Embryol*. 2014; 55:1527-30.
6. Leong WM, Aw CW, Tan KB. Lymphomatoid papulosis and recurrent transitional cell carcinoma of the bladder: a paraneoplastic association. *Dermatol Online J*. 2014; 20:17.
7. Fernández-Guarino M, Carrillo-Gijón R, Jaén-Olasolo P. Papulosis linfomatoide: hallazgos clínico - patológicos em 18 pacientes. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103:388-93.
8. Wieser I, Chee W O, Rakhshandra T, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74:59-67.
9. Sharma V, Xu G, Petronic-Rosic V, Gerami P. Clinicopathologic challenge. Regional lymphomatoid papulosis, type A. *Int J Dermatol*. 2007; 46:905-9.
10. Cordel N, Tressières B, D'Incan M, Machel L, Grange F, Estève É, et al. Frequency and risk factors for associated lymphomas in patients with lymphomatoid papulosis. *Oncologist*. 2016; 21:76-83.
11. Gruber R, Sepp NT, Fritsch PO, Schmuth M. Prognosis of lymphomatoid papulosis. *Oncologist*. 2006; 11:955-7.