

Papulose linfomatóide - Relato de dois casos^{*}

Lymphomatoid papulosis - Report of two cases^{}*

Uwe Wollina¹Claudia Wurbs²Jaqueline Schönlebe³

Resumo: A papulose linfomatóide (PL) constitui uma variante rara dos linfomas cutâneos de células T com a presença de amplo infiltrado intracutâneo de células T positivas para CD30. O exame histológico sugestivo de doença altamente maligna e agressiva opõe-se ao curso crônico-recidivante, muitas vezes auto-limitado, presente na maioria dos casos. São apresentados os relatos de dois pacientes. Uma mulher com 64 anos de idade e história de 10 anos de PL recebeu terapia Puvá em creme, sendo a doença controlada. No segundo caso, uma mulher de 42 anos apresentava história de 18 anos de PL tratada com Puvá e, posteriormente, com fotoquimioterapia extracorpórea (FEC). Durante a FEC, observou-se rápida disseminação metastática que não pôde ser controlada por poliquimioterapia. A paciente foi a óbito após um ano, em razão de metástase no sistema nervoso central.

Palavras-chave: Fotoforese; Linfoma de células T cutâneo; Papulose linfomatóide; Terapia PUVA.

Abstract: *Lymphomatoid papulosis (LP) is a rare variant of cutaneous T-cell lymphomas with large CD30-positive intracutaneous T-cell infiltrate. There is a discrepancy between histology suggesting a highly malignant and aggressive disease and the chronic relapsing mostly self limiting course in most cases. We report two patients. A 64-year-old woman with a 10-year history of LP was treated with cream PUVA that was able to control the disease. The other case, a 42-year-old woman had an 18-year history of LP treated by PUVA and later by extracorporeal photochemotherapy (ECP). During ECP a rapid metastatic spread developed that could not be controlled by polychemotherapy. Eventually she died due to a central nervous system metastasis one year later.*

Keywords: Photopheresis; Lymphoma, T-cell, cutaneous; Lymphomatoid papulosis; PUVA therapy.

INTRODUÇÃO

O linfoma cutâneo de células T (LCCT) cobre uma ampla variedade de doenças com diferentes padrões histológicos e curso clínico. A papulose linfomatóide (PL) refere-se a uma variante rara de LCCT CD30-positivo, com desenvolvimento crônico e recidivante. Apresenta-se clinicamente como uma papulose vermelho-acastanhada disseminada que tende à cura deixando cicatrizes hiperpigmentadas. Podem ocorrer alterações necróticas. A incidência da PL é de cerca de 1,2 a 1,9 casos por milhão de habitantes. Há relatos publicados de PL em crianças, mas a doença parece mais comum entre adultos.¹

A PL é diferenciada por investigação histopatológica em três tipos: A, B e C.¹ O tipo A representa a variante em que predominam células grandes em meio a granulócitos, enquanto o tipo B é caracterizado por células mononucleares cerebriformes de tamanho pequeno ou médio. O tipo C é composto por

grandes células pleomórficas e anaplásticas, sem contribuição significativa de células inflamatórias reativas.² Na PL, as células linfocíticas têm como origem clonal as células T.³ Assim como as células Hodgkin, elas costumam expressar CD30, mas não apresentam fascina, uma proteína ativa em feixes.⁴ Ao contrário dos linfomas de células NK, as grandes células atípicas observadas nos tipos A e C da PL não expressam CD56.⁵

Não há tratamento padronizado ou estudos clínicos controlados. Há evidências advindas de relatos de casos ou de pequenas séries, de que a fotoquimioterapia com psoralenos pode provocar a remissão parcial ou completa,⁶ mas são também demonstrados resultados conflitantes para a fotoquimioterapia.^{7,8}

Os autores relatam os casos de duas pacientes com história prolongada de PL e resultados opostos após a fotoquimioterapia.

Recebido em 23.07.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.12.2004.

* Trabalho realizado no Hospital de Ensino Acadêmico Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstrasse 41, 01067 Dresden, Alemanha.

¹ MD., Departamento de Dermatologia do Hospital de Ensino Acadêmico Dresden-Friedrichstadt, Alemanha.

² MD., Departamento de Dermatologia do Hospital de Ensino Acadêmico Dresden-Friedrichstadt, Alemanha.

³ MD., Instituto de Patologia Georg Schmorl.

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Mulher com 64 anos de idade foi encaminhada ao Departamento de Dermatologia deste hospital com uma história de 10 anos de acometimento crônico-recidivante de pápulas vermelho-acastanhadas. No início, a doença limitava-se à região do pescoço e região proximal dos membros inferiores. Dois anos antes, fora observada a manifestação disseminada em tronco e membros. A paciente relatava sensação de queimação, sendo as pápulas não pruriginosas.

Entre as patologias associadas observava-se isquemia cardíaca crônica com hipertonia arterial, diabetes *mellitus* tipo II e estruma nodular.

No exame clínico foram observados em todo o corpo, com exceção da face, pápulas e nódulos disseminados de tamanhos variados, alguns cobertos por crosta (Figura 1). Também foram observadas cicatrizes e manchas hiperpigmentadas.

Foram realizadas diversas biópsias de pele de lesões do tronco e membros inferiores. O exame histopatológico revelou amplo infiltrado dérmico de células linfomonocitoides, incluindo células grandes com núcleos atípicos e mitoses (Figura 2). A imuno-histoquímica (PAAP) revelou positividade para CD30 (células grandes), CD8 e antígeno intracelular de células T - TIA1 (somente algumas células); a imunocoloração para fascina foi negativa. Foi também observada a presença de granulócitos, principalmente eosinófilos.

Investigação laboratorial: observou-se leve aumento na contagem de eosinófilos (5,6%) e razão aumentada entre T4/T8 por citometria de fluxo (3,7). Não foram observadas células atípicas na circulação sanguínea.



FIGURA 1: Pápulas disseminadas e pequenos nódulos (paciente 1).

O ultra-som de órgãos pélvicos e abdominais e o raio-X de tórax não revelaram qualquer manifestação de LCCT. Observou-se evidências de esteatose hepática.

Foi realizado o diagnóstico de PL, tipo A.

A terapia Puva em creme foi aplicada por duas semanas, associada ao uso de um unguento com uréia. O breve tratamento hospitalar foi seguido por um curso de quatro semanas de tratamento ambulatorial levando à melhora da sensação de queimação e remissão parcial da PL.

Caso 2

Uma mulher com 42 anos de idade foi encaminhada ao Departamento de Dermatologia deste hospital para o tratamento de lesões pápulo-nodulares recidivantes na região de tronco e membros. Apresentava história de 18 anos de papulose recidivante com auto-resolução. Os tratamentos anteriores, como a irradiação UVB e UVA, Puva, dapsona e fosfato de vidarabina, mostraram somente efeitos leves e temporários, quando alcançados.

No exame clínico foram observadas pápulas eritematosas múltiplas na região do tronco e membros, algumas com o desenvolvimento de crosta ou erosão (Figuras 3 e 4).

Foram obtidas diversas biópsias de pele das lesões que revelaram denso infiltrado dérmico composto por células linfóides grandes e atípicas em meio a eosinófilos e neutrófilos. O fenótipo imunológico era positivo para CD3 e CD30 e negativo para CD4 e CD8 (Figuras 5 e 6).

Investigação laboratorial: observou-se um índice aumentado de células T ativadas como demonstrado por *fluorescent activated cell sorting analysis* (FACS). Os exames laboratoriais de rotina mostraram-se normais, sem células atípicas na circulação periférica.

As imagens obtidas por ultra-som revelaram a presença de um linfonodo aumentado na axila. A tomografia computadorizada mostrou linfonodos aumentados aortopulmonares e retocavas.

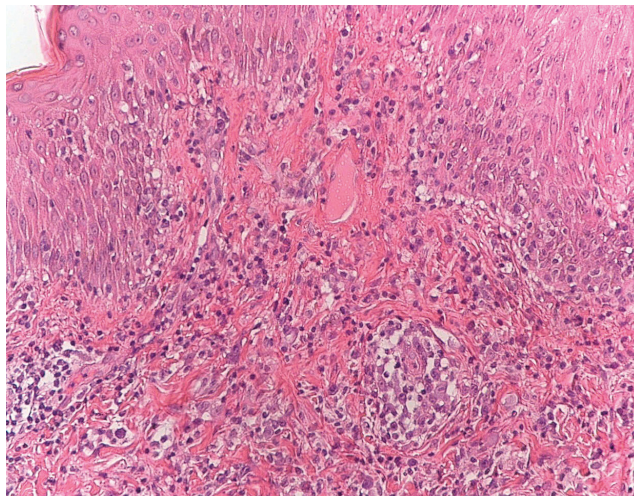


FIGURA 2: Exame histopatológico da paciente 1 (HE; 20x)



FIGURA 3: Pápulas disseminadas, lesões apresentando crostas e erosões (paciente 2)



FIGURA 4: Detalhe da figura 3.

Foi realizado o diagnóstico de PL, tipo A. A fotoforese extracorpórea com 8-metoxipsoraleno a 0,6mg/kg de peso corporal foi aplicada por uma unidade de FEC Therakos® (Johnson & Johnson) para a leucoforese intermitente e fotoquimioterapia *ex vivo*. Durante cada tratamento, eram obtidos e retransfundidos 240ml de leucócitos provenientes do *buffy coat*. Os tratamentos eram realizados em dois dias consecutivos, uma vez por mês. A paciente respondeu rapidamente após três ciclos, com resposta parcial. A FEC foi mantida por mais três meses, contudo houve progressão da doença com acometimento linfonodal secundário. A quimioterapia sistêmica com 1mg vincristina/dia e 200mg ribomustina (dias 1 e 8) foi introduzida com resposta inicial das metástases linfonodais. Após um ano, a paciente foi a óbito em razão de metástase cere-

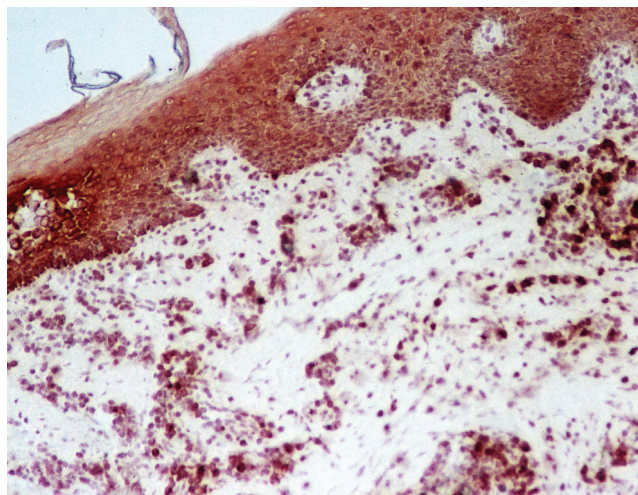


FIGURA 5: Investigação imuno-histoquímica da paciente 2 - visão geral da expressão de CD30 (técnica de APAAP)

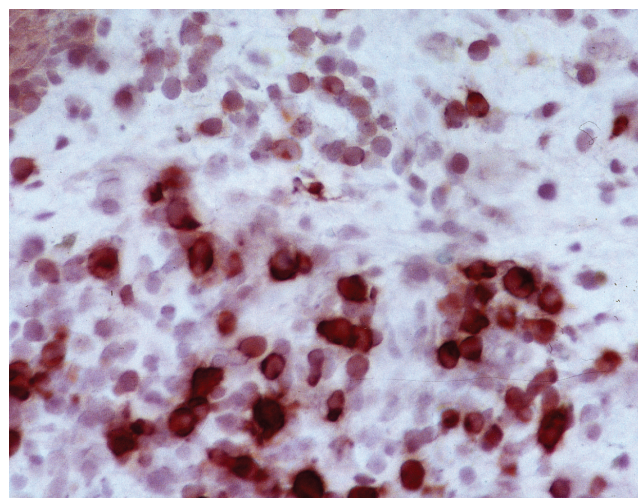


FIGURA 6: Detalhe da figura 5.

bral. Esse caso parece representar a progressão da PL para linfoma sistêmico CD30-positivo.

DISCUSSÃO

A PL constitui uma forma crônica e recidivante de LCCT caracterizada por nódulos e pápulas com auto-resolução. Macaulay (1968) caracterizou a doença como histologicamente maligna, mas clinicamente benigna.¹ Hoje, a PL é considerada doença rara, uma variante distinta no espectro da LCCT.^{1,2} Enquanto a doença por si só apresenta progressão lenta, existe risco cumulativo de transformação maligna de cerca de 15% após 15 anos.⁹

No caso da paciente 2, foi observada a progressão para linfoma sistêmico com positividade para CD30. Essa mudança de comportamento biológico pode ser explicada pelo escape do controle de crescimento pelas células do linfoma com transformação do fator de crescimento beta (TGF-beta) e do ligante CD30.¹⁰ Os principais diagnósticos diferenciais da PL estão resumidos no quadro 1.

QUADRO 1: Principais diagnósticos diferenciais de papulose linfomatóide

Diagnósticos diferenciais	Diferenciação da PL por:
Pitíriase liquenóide e varioliforme aguda (Pleva)	negatividade para CD30
Pitíriase liquenóide crônica	negatividade para CD30
Linfoma de células NK	positividade para CD56
Linfoma cutâneo de grandes células anaplásicas	sem auto-resolução
Infiltrados cutâneos secundários por doença de Hodgkin	positividade para fascina

O tratamento da PL ainda não foi padronizado. Com base em uma ampla experiência com o LCCT, a quimioterapia com múltiplos agentes só é indicada para pacientes que apresentem a doença avançada ou acometimento extracutâneo. Ela é raramente indicada ou contraindicada para os casos de linfoma limitado à pele com positividade para CD30. O metotrexato em baixas doses (≤ 25 mg em intervalos de uma a quatro semanas) representa tratamento eficaz e bem tolerado para a PL.¹¹ A esteatose hepática e o diabetes *mellitus*, como observado na paciente 1, constituem contra-indicações relativas, uma vez que elevam o risco de efeitos colaterais hepáticos, incluindo cirrose. A FEC é utilizada no LCCT de tipos micose fungóide e síndrome de Sézary com algum sucesso. Ela parece funcionar como uma espécie de vacina.^{12,13} No caso da paciente 2, a FEC apresentou apenas um efeito positivo temporário, sendo posteriormente observada a progressão da PL para acometimento sistêmico. Não há outros

relatos publicados sobre o uso da FEC no tratamento da PL.

Uma nova opção de tratamento pode ser o uso de bexaroteno. Dez pacientes portadores de PL foram tratados de forma oral ($n = 3$) ou tópica ($n = 7$) com resposta parcial.¹⁴ Portanto, o bexaroteno pode constituir mais uma opção no tratamento paliativo da PL. Uma vez iniciada a transição para uma forma mais agressiva de linfoma, o controle da doença só pode ser alcançado por tempo limitado.

A PL é doença rara com diagnósticos diferenciais importantes. Ela representa uma forma mais branda de LCCT com desenvolvimento crônico, mas deve ser monitorada para que não se deixe de notar uma possível transição para formas mais agressivas de linfoma. Não existe um padrão de tratamento, mas a fotoquimioterapia pode ser uma opção para o controle da doença. Outras opções com experiência limitada são o uso em baixa dosagem de metotrexato e, provavelmente, de bexaroteno. □

REFERÊNCIAS

1. Willemze R, Meyer CJ, van Vloten WA. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol.* 1982; 107: 131-44.
2. Paulli M, Berti E, Rosso R, et al. CD30/Ki-1-positive lymphoproliferative disorders of the skin - clinicopathologic study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1343-54.
3. Steinhoff M, Hummel M, Anagnostopoulos I, Kaudewitz P, Seitz V, Assaf C, et al. Single-cell analysis of CD30+ cells in lymphomatoid papulosis demonstrates a common clonal T-cell origin. *Blood.* 2002; 100: 578-84.
4. Kempf W, Levi E, Kamarashev J, Kutzner H, Pfeifer W, Petroski-Halios T, et al. Fascin expression in CD30-positive cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Cutan Pathol.* 2002; 29: 295-300.
5. Harvell J, Vaseghi M, Natkunam Y, Kohler S, Kim Y. Large atypical cells of lymphomatoid papulosis are CD56-negative: a study of 18 cases. *J Cutan Pathol.* 2002; 29: 88-92.
6. Volkenandt M, Kerscher M, Sander C, Meurer M, Röcken M. PUVA-bath photochemotherapy resulting in rapid clearance of lymphomatoid papulosis in a child. *Arch Dermatol.* 1995; 131: 1094.
7. Wolf P, Cohen PR, Duvic M. Ambivalent response of lymphomatoid papulosis treated with methoxypsoralen and UVA. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30: 1018-20.
8. Wollina U. Lymphomatoid papulosis treated with extracorporeal photochemotherapy. *Oncol Reports.* 1998; 5: 57-9.
9. Cabanillas F, Armitage J, Pugh WC, et al. Lymphomatoid papulosis: a T-cell dyscrasia with a propensity to transform into malignant lymphoma. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 210-7.
10. Kadin ME, Levi E, Kempf W. Progression of lymphomatoid papulosis to systemic lymphoma associated with escape from growth inhibition by transforming growth factor-beta and CD30 ligand. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 941: 59-68.
11. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 470-81.
12. Knobler R, Girardi M. Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T cell lymphomas. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 941: 123-38.
13. Wollina U, Kaatz M. Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. An overview of current status. *Int J Immunopathol Pharmacol Section Dermatol.* 2002; 14:411-8.
14. Krathen RA, Ward S, Duvic M. Bexarotene is a new treatment option for lymphomatoid papulosis. *Dermatology.* 2003; 206: 142-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Dr. Uwe Wollina, MD
 Department of Dermatology
 Academic Teaching Hospital Dresden-Friedrichstadt
 Friedrichstrasse 41 - 01067 Dresden Germany
 Tel: (49) 351-4801210 / Fax: (49) 351-4801219
 E-mail: wollina-uw@kbfdf.de