



Reticulose pagetoide em um cão: relato de caso

[Pagetoid reticulosis in a dog: case report]

R.D. Mazaro¹, F.S. Luz¹, D.M. Lorensetti², G. Hartmann², R.A. Figuera³

¹Aluno de pós-graduação - Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria, RS

²Aluno de graduação - Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria, RS

³Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria, RS

RESUMO

Reticulose pagetoide é a expressão utilizada para uma das mais raras formas de linfoma descritas em cães. Trata-se de um distúrbio linfoproliferativo cutâneo que emerge de linfócitos T intraepidérmicos. Descreve-se aqui um caso de reticulose pagetoide com apresentação localizada, muito semelhante à doença de Woringer-Kolopp dos humanos, que acometeu um cão, Boxer, fêmea de 10 anos de idade. O paciente foi atendido devido ao aparecimento de um nódulo na região nasolabial, com evolução clínica de cerca de 30 dias. Histologicamente o nódulo era composto por uma proliferação linfoide intraepidérmica e anexal. Os linfócitos neoplásicos, células T confirmadas por meio da imunomarcagem positiva para CD3 e negativa para CD79, eram grandes células redondas e monomórficas. Apesar de rara, a reticulose pagetoide é um distúrbio linfoproliferativo de fácil suspeita com base apenas na morfologia celular. Esse neoplasma deverá ser lembrado sempre que um padrão linfoide intraepidérmico estiver presente.

Palavras-chave: linfoma cutâneo, linfoma epiteliotrópico, doença de Woringer-Kolopp

ABSTRACT

Reticulosis pagetoide is an expression used for one of the rare forms of lymphoma described in dogs. It is a cutaneous lymphoproliferative disorder that emerges from intraepidermal T-cells. We describe a case of pagetoid reticulosis with localized presentation, very similar to Woringer-Kolopp's disease in humans, which affected a 10-year-old Boxer female. The patient was seen due to the appearance of a nodule in the nasolabial region with clinical evolution of about 30 days. Histologically, it was composed of an intraepidermal and annexal lymphoid proliferation. Neoplastic lymphocytes, T-cells confirmed by CD3-positive and CD79-negative immunolabeling, were large, round, and monomorphic cells. Although rare, pagetoid reticulosis is an easily suspected lymphoproliferative disorder based only on cell morphology. This neoplasm should be remembered whenever an intraepidermal lymphoid pattern is present.

Keywords: cutaneous lymphomas, epitheliotropic lymphomas, Woringer-Kolopp's disease

INTRODUÇÃO

A reticulose pagetoide, também conhecida como doença de Woringer-Kolopp, foi primeiramente descrita na França, na década de 1930, por Frederick Woringer e Pierre Kolopp, em um menino de 13 anos que apresentava uma placa eritematosa na região do antebraço (Steffen, 2005). Em 1973 Braun-Falco designou essa condição como reticulose pagetoide devido à distribuição intraepidérmica das células

linfoides, semelhante à doença de Paget do mamilo.

Reticulose pagetoide ocorre raramente em cães, o que confirma o pequeno número de casos relatados nessa espécie (Shaddock *et al.*, 1978; Johnson e Patterson, 1981). É considerada uma desordem cutânea linfoproliferativa originária de linfócitos T, que possui comportamento biológico benigno, embora haja potencial para disseminação (Willemze *et al.*, 2005). Macroscopicamente se caracteriza pela presença

Recebido em 3 de abril de 2018

Aceito em 8 de outubro de 2018

E-mail: renamazaro92@gmail.com

de pápulas, nódulos ou placas solitárias, eritematosas e/ou queratóticas, ulceradas ou não (Shadduck *et al.*, 1978; Johnson e Patterson, 1981; Valli *et al.*, 2002), localizadas principalmente nas junções mucocutâneas e nas extremidades dos membros, particularmente nos coxins digitais (Gross *et al.*, 2005). Além de cães, as únicas outras espécies animais em que a doença já foi descrita incluem, até o momento, alpaca (*Vicugna pacos*) (Hasbach e Stern, 2016), camundongo (Abbott *et al.*, 1991) e porquinho-da-índia (Martorell *et al.*, 2011).

Em cães, a reticulose pagetoide é classificada como um tipo específico de linfoma cutâneo epiteliotrópico, caracterizado por um curso clínico relativamente benigno, diferente do que ocorre em dermatopatologia humana, em que é considerada uma variação da micose fungoide (Valli *et al.*, 2002; Willemze *et al.*, 2005), em razão do seu comportamento biológico mais agressivo, havendo duas apresentações clínicas, que incluem: lesões cutâneas solitárias (doença de Woringer-Kolopp) ou múltiplas (doença de Ketron-Goodman). Histologicamente, essas duas apresentações são idênticas; a diferença está no comportamento biológico. Para alguns autores (Willemze *et al.*, 2005), a doença de Ketron-Goodman, devido à sua agressividade, com a possibilidade de envolvimento sistêmico, deve ser reconhecida como uma variante de micose fungoide, e o termo reticulose pagetoide deve ser empregado, unicamente, para a forma solitária da doença (doença de Woringer-Kolopp).

Baseando-se na raridade com que essa forma de linfoma cutâneo é descrita na medicina veterinária, este relato tem como objetivo descrever um caso de reticulose pagetoide em um cão, por meio dos achados macroscópicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos e, com isso, auxiliar patologistas veterinários na condução de seu diagnóstico, incluindo a reticulose pagetoide como um possível diagnóstico diferencial de tumores cutâneos que ocorrem na forma de nódulo em cães.

CASUÍSTICA

O caso descrito é proveniente da rotina de patologia cirúrgica do Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). O espécime de biópsia foi fixado em solução de formol tamponado a 10%,

processado rotineiramente para histopatologia e corado pela hematoxilina-eosina (HE). A fim de determinar a origem para os linfócitos neoplásicos, secções dos mesmos fragmentos de tecido corados pela HE foram submetidas à técnica de imuno-histoquímica (IHQ) enzimática. A técnica foi empregada mediante a realização de imunomarcação para linfócitos T e B, utilizando-se, respectivamente, o anticorpo para CD79 e para CD3, por meio do protocolo padronizado no LPV-UFSM, descrito a seguir.

Após a desparafinização e a reidratação dos tecidos, foi realizada a recuperação antigênica com solução de Tris-EDTA (pH 9,0) no forno de micro-ondas, em alta potência, por 10 minutos. Para realizar o bloqueio da peroxidase endógena, foi utilizado peróxido de hidrogênio a 3% por 20 minutos. O bloqueio das reações inespecíficas foi realizado com *Protein Block* por 10 minutos, em temperatura ambiente. Como anticorpo primário, foram utilizados os anticorpos monoclonal anti-CD79 (Clone JCB117, Dako Cytomatic; pré-diluído) e monoclonal anti-CD3 (Clone F7. 2.38, Dako Cytomatic; pré-diluído), produzidos em camundongo. Ambos os anticorpos foram incubados por 60 minutos, em estufa, a 37°C. O anticorpo secundário e o polímero *Reveal Complement* e *Reveal HRP Conjugate HRP* foram utilizados consecutivamente, incubados a 25°C por 30 minutos e revelados mediante a adição do cromógeno tetracloro de 3-3' diaminobenzidina (DAB) por cinco minutos. A contracoloração foi realizada com hematoxilina de Harris. Linfonodos de cães foram utilizados como controle positivo, e o controle negativo foi obtido pela omissão do anticorpo primário. Para a obtenção do último, foi utilizada apenas a solução de Tris-EDTA (pH 9,0).

Um canino, Boxer, fêmea, com 10 anos de idade, chegou para atendimento ao Hospital Veterinário Universitário (HVU) da UFSM por apresentar um nódulo, de 3cm de diâmetro, em região nasolabial. Segundo o proprietário, a evolução da lesão era de cerca de 30 dias. Foi realizada biópsia excisional, com posterior encaminhamento para avaliação histopatológica no LPV-UFSM.

Macroscopicamente, o nódulo era recoberto por pele parcialmente ulcerada, macio ao toque e ao corte. A superfície de corte era homogeneamente branca. Histologicamente, era composto por uma

Reticulose pagetoide...

proliferação densamente celular, bem demarcada, não encapsulada e infiltrativa, restrita à epiderme (Fig. 1 e 2) e ao epitélio anexal. O padrão de organização celular era caracterizado por ninhos de dimensões variáveis, separados por queratinócitos remanescentes. Nas áreas mais afetadas, em que a quantidade de células neoplásicas era maior, restavam poucos e achatados queratinócitos circundando esses ninhos (Fig. 2). As células eram redondas, de limites celulares distintos, compostas por moderada quantidade de citoplasma claro, que lhes dava um aspecto de “vazio citoplasmático”.

Os núcleos eram redondos, ovais ou reniformes, localizados centralmente e constituídos por cromatina frouxamente arranjada, por vezes, vesicular. Os nucléolos eram, em sua maioria, únicos, grandes, basofílicos e variavelmente evidentes (Fig. 3). A fim de confirmar o diagnóstico de linfoma e determinar a origem dos linfócitos neoplásicos, IHQ para CD79 e CD3 foi realizada e revelou intensa imunomarcção para linfócitos T (anti-CD3) (Fig. 4) e ausência de imunomarcção para linfócitos B (anti-CD79), o que permitiu estabelecer o diagnóstico de reticulose pagetoide.

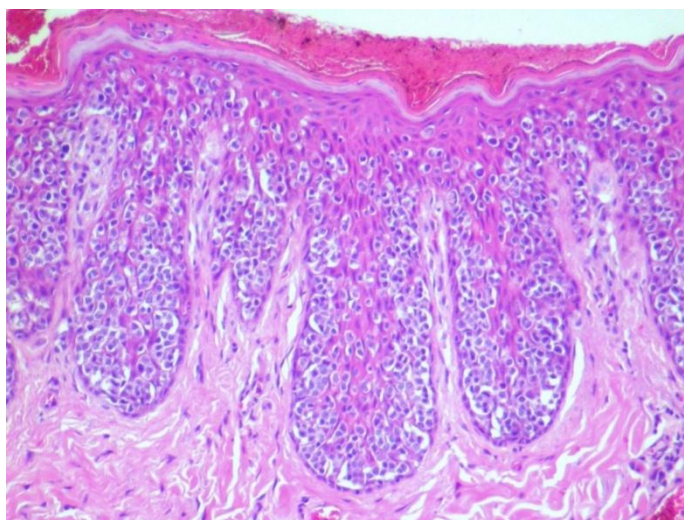


Figura 1. Pele, região nasolabial, reticulose pagetoide, cão. Infiltrado intraepidérmico de grandes células redondas que causa espessamento na forma de “cristas de rede”. HE. Obj. 4x.

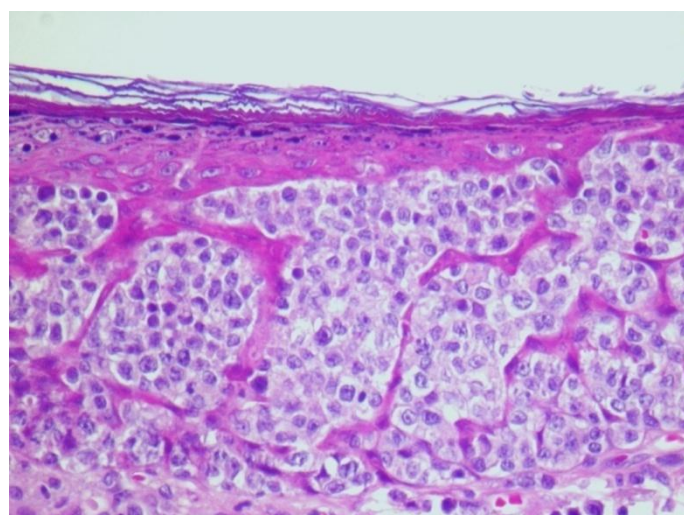


Figura 2. Pele, região nasolabial, reticulose pagetoide, cão. Ninhos formados pelo “aprisionamento” de grandes células redondas entre os queratinócitos remanescentes. HE. Obj. 20x.

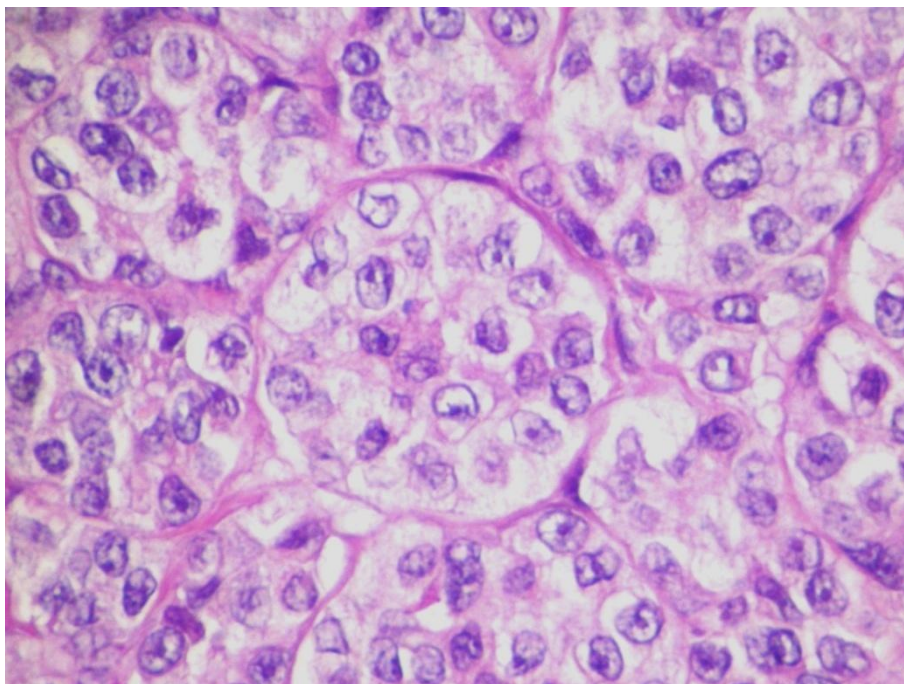


Figura 3. Pele, região nasolabial, reticulose pagetoide, cão. Ninhos de células redondas com citoplasma abundante e de aspecto vazio, com núcleos redondos ou reniformes, constituídos por cromatina frouxamente arranjada, por vezes vesicular, e nucléolo variavelmente evidente. HE. Obj. 20x.

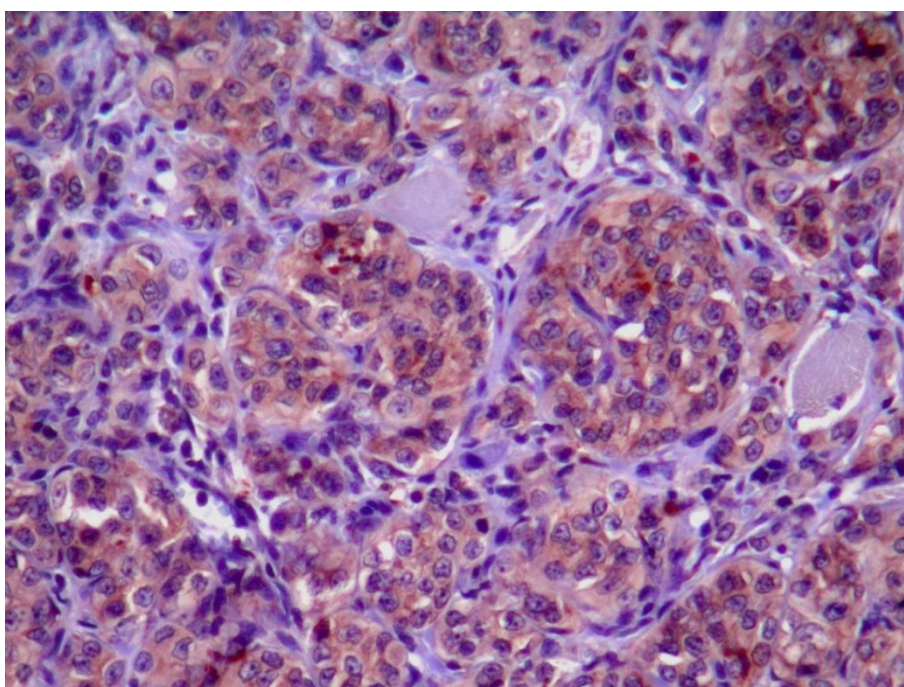


Figura 4. Pele, região nasolabial, reticulose pagetoide, cão. Forte imunomarcção citoplasmática confirmando a origem linfoide T das células. Método da estreptavidina-biotina (CD3). Obj. 20x.

DISCUSSÃO

Em humanos, a reticulose pagetoide (doença de Woringer-Kolopp) é classicamente uma condição localizada, caracterizada macroscopicamente pela presença de lesões cutâneas, solitárias, na forma de pápulas, nódulos ou placas, eritematosas e/ou queratóticas, localizadas geralmente nas extremidades dos membros (Haghighi *et al.*, 2000). O padrão macroscópico (nódulo) e a localização da lesão cutânea (junção mucocutânea) observada neste caso são similares ao que é descrito para a reticulose pagetoide (doença de Woringer-Kolopp) na literatura veterinária (Gross *et al.*, 2005; Martorell *et al.*, 2011; Hasbach e Stern, 2016). No entanto, uma diferença importante entre este caso e os casos descritos em animais foi encontrada. Relataram-se lesões cutâneas numerosas, distribuídas multifocalmente pela superfície corporal, exsudativas ou não, lembrando dermatopatias fúngicas ou imunomediadas (Shaddock *et al.*, 1978; Martorell *et al.*, 2011; Hasbach e Stern, 2016). Uma possível explicação para essa diferença no padrão de distribuição das lesões cutâneas poderia ser um maior período de evolução das lesões, bem como o tempo necessário para a realização do diagnóstico definitivo.

Apesar das variações macroscópicas mencionadas anteriormente, tanto em humanos como em animais, a reticulose pagetoide (doença de Woringer-Kolopp) é histologicamente sempre caracterizada por uma proliferação de linfócitos neoplásicos confinados à epiderme e ao epitélio anexal, os quais, quando submetidos à técnica de imuno-histoquímica, são intensamente positivos para o marcador de linfócitos T (anti-CD3) e negativos para o marcador de linfócitos B (anti-CD79) (Haghighi *et al.*, 2000; Gross *et al.*, 2005; Martorell *et al.*, 2011; Hasbach e Stern, 2016), a exemplo do caso aqui relatado.

Como diagnósticos diferenciais macroscópicos, foram incluídos todos aqueles tumores de pele que ocorrem na forma de nódulos cutâneos solitários em cães, porém, quanto à histopatologia, a micose fungoide e o linfoma cutâneo não epiteliotrópico foram os principais diferenciais considerados. Na micose fungoide, a proliferação de linfócitos neoplásicos ocorre a partir da porção superior da derme, os quais vão comprimindo e invadindo a epiderme

difusamente ou na forma de pequenos agregados celulares, denominados microabscessos de Darier-Pautrier (Moore *et al.*, 2009). Isso é diferente da forma de linfoma aqui apresentada, em que os linfócitos neoplásicos estão restritos à epiderme e ao epitélio anexal, poupando a derme, o que provoca o seu espessamento, e não apenas sua compressão, reforçando, assim, o diagnóstico de reticulose pagetoide. No linfoma cutâneo não epiteliotrópico, a derme e o tecido subcutâneo são infiltrados por linfócitos neoplásicos organizados na forma de manto ou como agregados perivascularares, não ocorrendo epiteliotropismo (Gross *et al.*, 2005). A presença do epiteliotropismo e o não acometimento subcutâneo foram, para este caso, os critérios fundamentais para a exclusão do diagnóstico de linfoma cutâneo não epiteliotrópico. Ainda que a reticulose pagetoide seja uma condição rara em cães, ela deve ser incluída no plano diagnóstico de tumores cutâneos que ocorrem na forma de nódulos solitários nessa espécie, principalmente para aqueles casos em que ela acomete junções mucocutâneas.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, D.P.; MASSON, M.T.; BONNET, M.C. A condition resembling pagetoid reticulosis in a laboratory mouse. *Lab. Anim.*, v.25, p.153-155, 1991.
- BRAUN-FALCO, O.; MARGHESCU, S.; WOLFF, H.H. Pagetoid reticulosis: morbus Woringer-Kolopp. *Hautarzt*, v.24, p.11-11, 1973.
- GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. *et al.* Mesenchymal neoplasms and other tumors: lymphocytic tumors. In: GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J. *et al.* *Skin diseases of the dog and cat*. 2.ed. Iowa: Blackwell Science, 2005. p.709-892.
- HAGHIGHI, B.; SMOLLER, B.R.; LEBOIT, F.E. *et al.* Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp Disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod. Pathol.*, v.13, p.502-510, 2000.
- HASBACH, A.E.; STERN, A.W. Pagetoid reticulosis (epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma) in an adult alpaca (*Vicugna pacos*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, v.28, p.469-472, 2016.

- JOHNSON, J.A.; PATTERSON, J.M. Canine epidermotropic lymphoproliferative disease resembling pagetoide reticulosis in man. *Vet. Pathol.*, v.18, p.487-493, 1981.
- MARTORELL, J.; SUCH, R.; FONDEVILLA, D. *et al.* Cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with systemic spread in a guinea pig (*Cavia porcellus*). *J. Exot. Pet. Med.*, v.20, p.313-317, 2011.
- MOORE, P.F.; AFFOLTER, V.K.; GRAHAM, P.S. *et al.* Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Vet. Dermatol.*, v.20, p.569-576, 2009.
- SHADDUCK, J.A.; REEDY L.; LAWTON G. *et al.* A canine cutaneous lymphoproliferative disease resembling mycosis fungoides in Man. *Vet. Pathol.*, v.15, p.716-724, 1978.
- STEFFEN, C. Ketron-Goodman disease, Woringer-Kolopp disease, and pagetoide reticulosis. *Am. J. Dermatopathol.*, v.27, p.68-85, 2005.
- VALLI, V.E.; JACOBS, R.M.; PARODI, A.L. *et al.* *Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals*. World Health Organization – International histological classification of tumors of domestic animals. 2.ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2002. 190p.
- WILLEMZE, R.; JAFFE, E.S.; BURG, G. *et al.* WHO-EORTC Classification of cutaneous lymphomas. *Blood*, v.105, p.3768-3785, 2005.