

Pseudolinfoma na adolescência

Caroline Pereira da Silva¹ , Juliana Alvarenga Jordão¹ , Bruna do Valle Silva¹ , Maíra Touse¹ 

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso incomum de Pseudolinfoma Cutâneo na adolescência, não diagnosticado por aproximadamente oito anos. **Método:** As informações foram obtidas pela revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico das lesões e dos métodos diagnósticos e revisão de literatura. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), número de aprovação 4.952.193, com autorização do paciente e seus responsáveis legais. **Considerações Finais:** o caso relatado evidencia a importância de um diagnóstico fidedigno e dos diagnósticos diferenciais, uma vez que a paciente apresentou a lesão por aproximadamente oito anos, sem receber nenhum diagnóstico e/ou tratamento. Além disso, não só a faixa etária é incomum, mas também a localização da lesão e por esta razão, as informações são fundamentais para auxiliar outros profissionais, com benefício deste estudo para o Sistema de Saúde.

Palavras-Chave: Pseudolinfoma, Linfoma não Hodgkin, Diagnóstico diferencial, Saúde do adolescente.

INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O linfoma representa um grupo de neoplasias malignas com origem de células linfoides, que se apresentam na forma de massas tumorais sólidas e se originam dos tecidos linfoides, como os linfonodos. São divididos em dois grupos principais: Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e Linfoma de Hodgkin ou doença de Hodgkin (DH).¹ Cerca de 30% dos linfomas não Hodgkin acometem tecidos extranodais, como a pele, o segundo órgão mais envolvido após o trato gastrointestinal.² São considerados indolentes, porém, são doenças para as quais não foi encontrada cura.³

Já os pseudolinfomas são um grupo heterogêneo de reações linfoproliferativas cutâneas benignas constituídas por células B e T.⁴ Também são denominadas hiperplasia linfoide cutânea, que melhor descreve seu curso benigno. Nesse contexto, tem-se sarcomatose cutânea, linfocitoma cutâneo, linfadenose cutânea benigna, pseudolinfoma de Spiegler e Fendt e reticuloide actínico, como outras terminologias aceitas para descrever essa dermatose.⁵

Propõe-se que os pseudolinfomas sejam uma resposta inflamatória que gera um acúmulo de células inflamatórias a diversos estímulos, sendo que o resultado dessa resposta inflamatória, evidencia-

da pela histologia, é uma manifestação cutânea similar com a dos linfomas, composta por nódulos, pápulas e máculas, gerando dúvida diagnóstica.^{6,7}

Em relação à epidemiologia, tanto o pseudolinfoma quanto o linfoma são observados principalmente em adultos, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens, numa proporção de 2:1. Acomete principalmente adultos jovens, numa média de 34 anos. Quanto à localização, há preferência de acometimento na região da cabeça, pescoço e extremidades.^{7,8} Diferentemente desse, o linfoma tem sua localização variável.

Sendo assim, torna-se relevante relatar o caso de uma paciente com pseudolinfoma cutâneo, visto sua escassez na literatura, principalmente por sua localização e faixa etária se diferirem do encontrado usualmente, visando agregar informações que ajudem outros profissionais a fazerem o diagnóstico dessa patologia e se atentarem à necessidade de diagnóstico diferencial com o Linfoma, principalmente, por possuir um prognóstico reservado. Portanto, ressalta-se necessidade de um diagnóstico precoce e assertivo, o que fornece ao paciente possibilidade de intervenção inicial, quando o tratamento é, na maioria dos casos, mais efetivo. Ademais, evidencia-se o benefício generalizado deste para o Sistema de Saúde, garantindo a integralidade e qualidade de vida.

¹ Universidade de Franca, Franca (SP), Brasil.



RELATO DO CASO

Paciente, gênero feminino, 11 anos, branca, sem antecedentes patológicos, compareceu ao Ambulatório Médico de Especialidades do Estado de São Paulo, com queixa de lesão de pele na coxa direita desde os três anos.



Figura 1: Mácula avermelhada em região de coxa direita



Figura 2: Mácula avermelhada em região de coxa direita - flash

Lesão iniciou como mácula avermelhada, evoluindo para lesão hipertrófica com cerca de 2 cm de comprimento e 1 cm de espessura, negando prurido no momento da consulta, embora tenha relatado prurido local intermitente e sangramento ocasional, nega dor local e aumento de tamanho.

Paciente afirma ter passado por consulta pediátrica em rede pública no início do aparecimento

das lesões, cuja conduta foi expectante, sem a realização de exames, prescrição medicamentosa ou encaminhamento para um especialista dermatologista. Somente após sete anos, houve procura assistencial médica novamente, devido à evolução da lesão, momento em que foi realizada consulta com outro pediatra da rede pública, sendo o encaminhamento para especialista dermatologista para realização de diagnóstico, tratamento e seguimento, com uma demora de atendimento de aproximadamente 45 dias, como descrita nesse relato de caso.

Dentre as hipóteses diagnósticas iniciais, foram listadas as lesões linfoproliferativas, com ênfase no linfoma cutâneo de células B e de células T; hemangioma e cicatriz hipertrófica. Outras opções seriam: Dermatite de contato, erupções por drogas; reticuloide actínico e sífilis.

Conduta inicial instituída foi a biópsia da lesão, fragmento elíptico de pele, com 2,8x1,5 centímetros de área e 0,8 centímetros de espessura, abrangendo a tela subcutânea, fixado em formol. Material enviado para histopatológico, com a conclusão evidenciando pele com denso infiltrado linfóide na derme, heterogêneo, com centro germinativo e vasos linfáticos dilatados focalmente na derme superficial, margens cirúrgicas livres, sendo posteriormente encaminhado para estudo imunohistoquímico e opinião diagnóstica, e os resultados obtidos estão descritos no Quadro 1.

Tabela 1

Painel imuno-histoquímico

Anticorpos	Resultado
CD20 - antígeno de linfócito B	Positivo
CD3 - receptor de linfócitos T (cadeia épsilon)	Positivo
CD4 - antígeno de células T auxiliares	Positivo
CD8 - antígeno de células T citotóxicas	Positivo
CD30- antígeno ki-1	Negativo
CD7, linfócito T, células NK e tímócito, clone CD7-272	Positivo
Deoxinucleotidil-transferase (TdT)	Negativo
CD10 - antígeno comum de leucemia linfóide aguda (CALLA)	Negativo
Proteína antiapoptótica BCL-2	Negativo
Proteína BCL6 – fator de transcrição (zine finger)	Positivo

Fonte: O Autor

A partir do estudo imuno-histoquímico foi possível obter o diagnóstico confirmatório, evidenciando pele infiltrada por denso infiltrado linfocitário em derme superficial e média, em faixa, sem atipias, com presença de infiltrado de aspecto nodular. Presença de ocasionais plasmócitos de permeio. Predomínio da população T (CD3+), com relação usual CD4:CD8, seguido por população B (CD20+), sendo os achados correspondentes à hiperplasia linfoide reacional (pseudolinfoma cutâneo).

Nenhum tratamento medicamentoso foi instituído por não haver necessidade, visto que foi realizada exérese diagnóstica e terapêutica da lesão.



Figura 3: Lesão após exérese em coxa direita

Quanto a orientações na alta da paciente, foi orientado um olhar vigilante sob a cicatriz da lesão e eventuais lesões similares que possam aparecer no restante do corpo, e caso sejam vistas alterações, retorno precoce.

Após aproximadamente três anos desde a exérese, a paciente refere cicatrização com boa evolução e nega aparecimento de lesões similares.

DISCUSSÃO

O pseudolinfoma a estímulos desconhecidos, como se observa no caso relatado, representando a maioria dos casos, ou até mesmo a estímulos já

conhecidos, sendo as possíveis causas já estabelecidas em literatura: Dermatite de contato; dermatose purpúrica pigmentada liquenoide; Iestado inflamatório da morfeia; escabiose nodular; paniculite lúpica; infecções virais (herpes simples/zoster, molusco contagioso); tatuagens; vacinações; trauma; joias para orelhas furadas, assim como ouro; acupuntura; infecções com *Borrelia burgdorferi* ou *Leishmania* e reações a drogas (anticonvulsivantes, antipsicóticos, anti-hipertensivos, citotóxicos, anti-irreumáticos, antibióticos, ansiolíticos, anti-histamínicos, antiarrítmicos, esteroides sexuais, agentes que reduzem lipídeos, agentes TNF alfa, ciclosporina e toclizumab).^{4,5}

Quanto fisiopatologia do pseudolinfoma, Hussein⁸ sugere que o resultado de pseudolinfomas cutâneos ocorrem de recrutamento predominantemente dérmico e acúmulo seletivo de um ou dois subconjuntos de células imunes (células B e T), por meio de etapas sequenciais. Inicialmente, antigênica, o encontro envolve interações entre as células de Langerhans epidérmicas, antígenos estranhos e queratinócitos vizinhos, levando à geração de sinais antigênicos que são acionados por linfócitos B e T imunocompetentes, macrófagos e células dendríticas. As células dendríticas deixam os capilares na derme papilar, passam pela epiderme como linfócitos intraepiteliais e deixam a pele por meio de vasos linfáticos aferentes.

Durante o caminho percorrido, essas células regulam positivamente sua imunocompetência com a liberação de vários mediadores (citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão celular e outros mediadores), que ajudam na seleção, recrutamento, extravasamento e migração das células imunes (linfócitos, histiócitos e células dendríticas) através do tecido conjuntivo para compartimentos específicos da pele. Eles também estimulam os fibroblastos dérmicos e o revestimento das células endoteliais e os vasos dérmicos a participarem do processo inflamatório em curso. A localização específica do tecido e acúmulo de células imunológicas resultariam, portanto, na formação de células pseudolinfomas cutâneos.

O resultado dessa resposta inflamatória é uma manifestação clínica similar com a dos linfomas, ambos se manifestam como nódulos solitários, pápulas e placas infiltrativas decorrentes de infiltração linfocitária, gerando dúvida diagnóstica. Com menos frequência, podem se apresentar como

eritema persistente ou eritroderma esfoliativo. Ademais, embora não haja um quadro clínico único que comprove uma lesão maligna ou benigna, múltiplos nódulos ou placas fundamentam a suspeita de um linfoma maligno. A linfadenopatia também é mais sugestiva de linfoma. No entanto, o tipo misto de pseudolinfoma de células B e T também pode mostrar linfadenopatia.⁵

Quanto à conduta adotada, ocasionalmente, tal semelhança requer múltiplas biópsias, avaliação imuno-histoquímica e técnicas de biologia molecular, sendo que a existência de um único tipo de célula aponta o diagnóstico no sentido de linfoma, enquanto a policlonalidade, no sentido de pseudolinfoma. Essa diferenciação precisa ser enfatizada, tendo em vista o tratamento e prognóstico do paciente.^{4,9}

A confirmação diagnóstica, portanto, se faz por uma combinação de sinais clínicos, histopatologia, imuno-histoquímica e acompanhamento do paciente, para análise do curso da doença⁵. As principais características histológicas que favorecem o diagnóstico do pseudolinfoma é a presença de um infiltrado misto com histiócitos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. A presença de macrófagos com corpos tingíveis, células dendríticas foliculares preservadas e uniformemente espaçadas (destacadas pela coloração imuno-histoquímica CD21), centros germinativos polarizados preservados, ausência de coloração de BCL-2 favorece o diagnóstico de pseudolinfoma. Com isso, ficou evidente a necessidade da imuno-histoquímica para a realização do diagnóstico diferencial. Além disso, a clínica e o acompanhamento são fundamentais para o tratamento definitivo⁶.

Opções de tratamento para o pseudolinfoma incluem observação, agentes tópicos, como esteroides potentes e corticosteroides intralesionais, agentes sistêmicos e modalidades físicas, como criocirurgia, fotoquimioterapia, radioterapia local e excisão cirúrgica, sendo essa a adotada no relato descrito. Em revisão sistemática de Miguel⁵, evidenciou-se que a escolha de tratamento deve ser feita individualmente para cada paciente de acordo com a etiologia e localização. Devido à possível evolução para linfoma maligno que pode ocorrer, talvez induzido por estimulação antigênica persistente, um acompanhamento de pelo menos cinco anos é necessário para descartar o risco de

linfoma cutâneo e, caso nenhuma excisão cirúrgica for realizada, um acompanhamento vigilante é altamente recomendado. No entanto, a progressão para linfoma cutâneo foi observada em apenas uma minoria dos casos.^{5,10,11}

No estudo de Hussein⁸, foi descrito um modelo histopatológico que sugere a potencial via patológica para o desenvolvimento do linfoma cutâneo de uma proliferação atípica e pseudolinfoma. A linfomagenesia cutânea pode passar por três estágios. No primeiro, a estimulação antigênica persistente de tecidos linfoides associados à pele leva à formação de infiltrados linfoides (análogos a linfonodos reativos), ou seja, pseudolinfomas cutâneos. Durante esse primeiro estágio, o sistema imunológico do hospedeiro consegue controlar a proliferação linfoide, não há alterações genéticas, portanto, as lesões têm comportamento biológico benigno. Na segunda fase, com o dano ao tecido já acontecendo, raros pseudolinfomas cutâneos adquirem algumas alterações genéticas e evoluem para proliferações linfoides atípicas. Nessa fase, o sistema imunológico do hospedeiro começa a perder o controle sobre as proliferações linfoides e as lesões têm comportamento biológico imprevisível. Essas lesões atípicas podem regredir, persistir ou progredir para linfomas. No terceiro estágio, há aquisição de alterações genéticas significativas que empurram essas lesões atípicas no caminho para transformação linfomatosa. Durante a terceira fase, o sistema imunológico do hospedeiro perde o controle sobre as proliferações linfoides e as lesões apresentam um comportamento agressivo.

CONCLUSÃO

Evidencia-se, portanto, a importância do atendimento médico adequado, conhecimento prévio teórico-clínico, visto que o pseudolinfoma e o linfoma de células B e T são patologias com apresentação clínica e/ou histológica similares, com prognósticos totalmente diferentes, para um diagnóstico assertivo e consequente tratamento adequado. Ademais, ressalta-se a necessidade do entendimento prévio da história natural da doença, visto a possível, porém rara, progressão do pseudolinfoma para o linfoma cutâneo.

REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, Sheyla Fernanda da Costa *et al.* Aspectos epidemiológicos dos casos de leucemia e linfomas em jovens e adultos atendidos em hospital de referência para câncer em Belém, Estado do Pará, Amazônia, Brasil. **Revista Pan-Amaz Saúde**, [s. l.], ed. 6, p. 43-50, 2015.
2. DE CASTRO, D. L. V.; SANTOS, V. L. C. de G.; MATSUBARA, M. da G. Artigo de Atualização – Linfoma cutâneo: um Câncer de Pele Pouco Conhecido. **Estima – Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, [s. l.], v. 13, n. 4, 2016.
3. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Linfoma Cutâneo. **Doenças de pele**, [s. l.], 2017.
4. SHETTY, Sujeeth Kumar *et al.* Pseudolymphoma versus lymphoma: An important diagnostic decision. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathologists**, [s. l.], ed. 20, p. 328, 2016.
5. MIGUEL, Diana; PECKRUHN, Melanie; ELSNER, Peter. Treatment of Cutaneous Pseudolymphoma: A Systematic Review. **Acta Dermato-Venereologica**, [s. l.], ed. 98, p. 310-317, 2018.
6. CARAVANTI, Nayara C.; VENDRAME, Cristina B.; AGUIAR, Bruna S. de. HIPERPLASIA LINFOIDE CUTÂNEA DE PADRÃO REACIONAL (PSEUDOLINFOMA): RELATO DE CASO. **Revista Corpus Hippocraticum**, [s. l.], 2019.
7. MARCHI, Mauricio Felippi de Sá *et al.* Pseudolinfoma cutâneo: Relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, [s. l.], ed. 12, 2014.
8. HUSSEIN, Mahmoud Rezk Abdelwahed. Cutaneous pseudolymphomas: inflammatory reactive proliferations. **Expert Review of Hematology**, [s. l.], ed. 6, p. 713-733, 2013.
9. ZHOU, Linghong Linda; MISTRY, Nisha. Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma). **Canadian Medical Association Journal**, [s. l.], ed. 190, p. 398, 2018.
10. PRABHU, Vinod; SHIVANI, Aslam; PAWAR, Vishrabdha R,. Idiopathic cutaneous pseudolymphoma: An enigma. **Indian Dermatology Online Journal**, [s. l.], ed. 5, p. 224-226, 2014.

Autor Correspondente:
Juliana Jordão
jjulianajordao@outlook.com

Editor:
Prof. Dr. Felipe Villela Gomes

Recebido em: 23/03/2022
Aprovado em: 06/03/2023
