CASO CLINICO PATOLOGICO

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología
ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Papulosis linfomatoide

LYMPHOMATOID PAPULOSIS

Ene - Mar 2015 | Vol. 96 N°1

Caso clínico patológico
Rev. argent. dermatol. 2015; 96 (1): 04 – 16
Publicado en línea 2015, Marzo/ Published online March 2015.
Papulosis linfomatoide

Autores | Contacto

RE Achenbach *, S Marina **, GF Sánchez * y M Dutto ******

*** Jefe de la Unidad Dermatología. Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano.**
**** Médico Patólogo. División Patología. Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano.**
***** Médica Patóloga. Hospital General de Agudos Dr. A. Zubizarreta.**
****** Médica del Curso Superior de Especialistas en Dermatología. Asociación Argentina de Dermatología. Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano.**

Hospital General de Agudos "Dr. Ignacio Pirovano". Av. Monroe 3550 (1430). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: rachenbach@hotmail.com

No se declaran conflictos de interés.

Recibido: 02-02-2015
Aceptado para su publicación: 04-03-2015

RESUMEN

Comunicamos el caso de una papulosis linfomatoide en una mujer de 38 años, el tipo histológico es B. Efectuamos una revisión de la entidad y sus interrogantes aún no resueltos. Se reivindica a su descubridor y el nombre inicial de su enfermedad: Warren L Macaulay y erupción rítmica paradojal, respectivamente.

PALABRAS CLAVES

Papulosis linfomatoide; Sub-tipos; Erupción rítmica paradojal.

SUMMARY

A 38 years-old woman with a type B of lymphomatoid papulosis, is reported. A review of this peculiar disease and its unresolved questions is made. We make tribute to the dermatologist who described the disease and the initial name: Warren L. Macaulay and rhythmic paradoxical eruption, respectively.

KEY WORDS

Lymphomatoid papulosis; Types; Rhythmic paradoxical eruption.

INTRODUCCIÓN

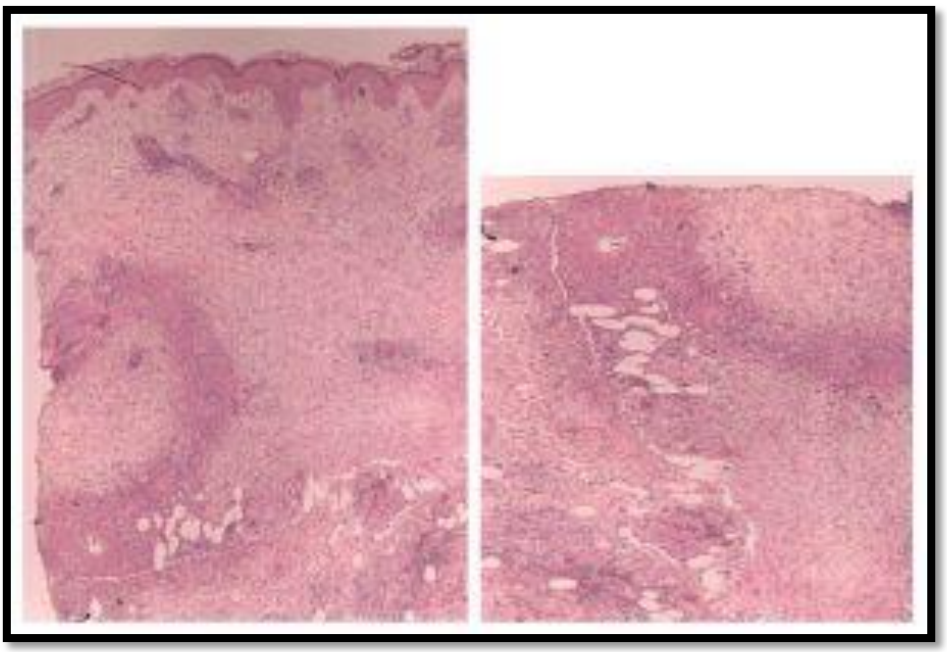
La papulosis linfomatoide (PL) está considerada como un desorden linfo-proliferativo CD30+ infrecuente, el segundo linfoma en incidencia con compromiso predominantemente cutáneo, luego de la micosis fungoide (MF). Comunicamos un nuevo caso de reciente diagnóstico.

CASO CLÍNICO

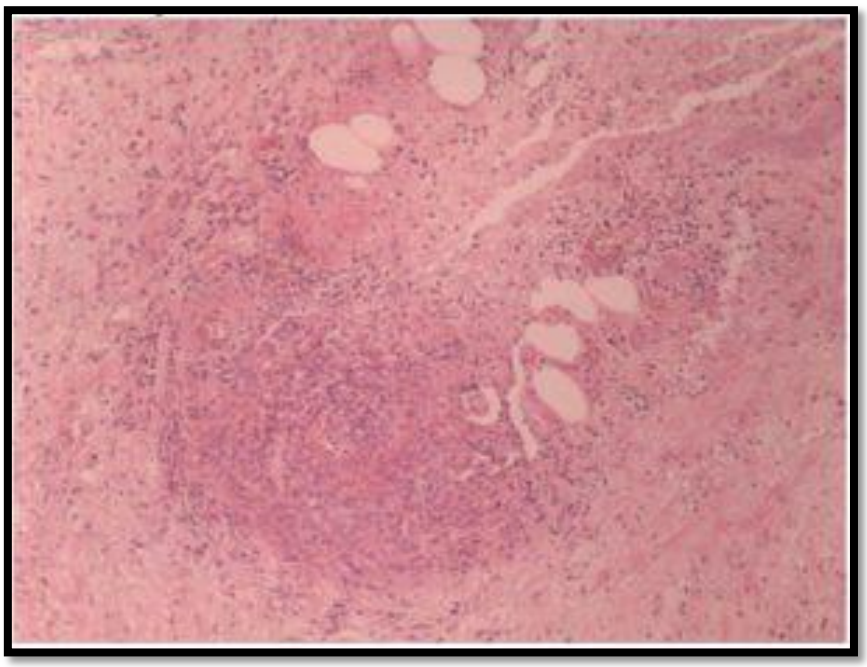
Paciente de 34 años oriunda de Buenos Aires, sin antecedentes personales ni familiares de relevancia. Comienza hace unos 15 meses con lesiones papulosas, algunas nodulares que se ulceran en el sector central, ligeramente dolorosas, evolucionan por brotes subintrantes, de 2 a 4 semanas cada uno. Curan con cicatriz en el sector ulcerado, dichos elementos se localizan en tronco y las extremidades superiores e inferiores. Realizó tratamientos locales sin resultados (Figs 1 a 3).

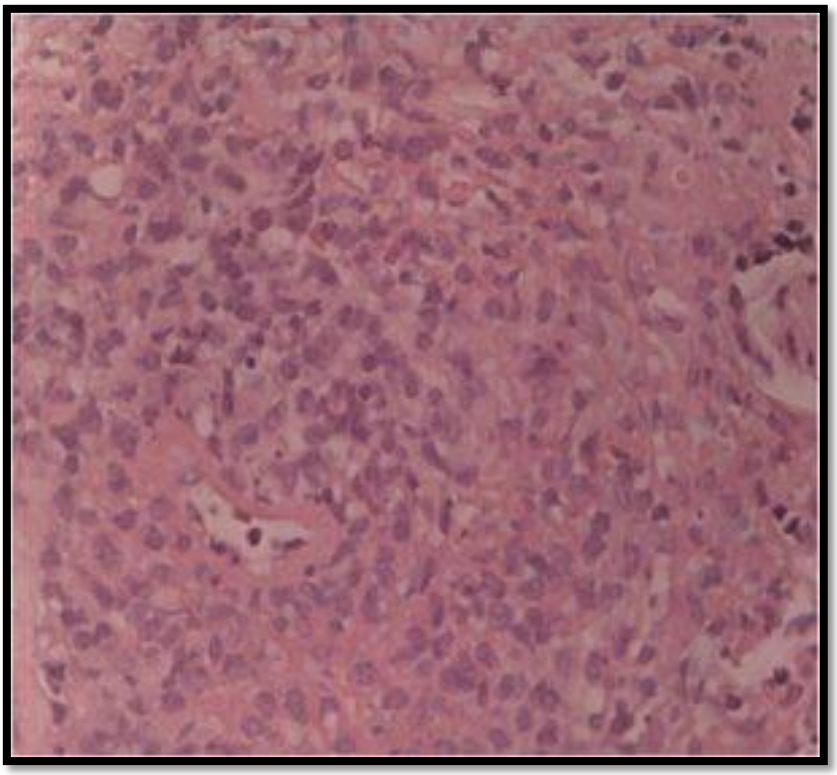
Figs 1, 2, 3 y 4: pápulas y nódulos extendidos en tronco y miembros superiores e inferiores, ulceración central y cicatrices residuales. Brotes sub-intrantes.

Efectuamos el diagnóstico clínico de PL y el examen histopatológico mostró las características de una PL tipo B, con un predominio de células CD30+ superior al 50% (Figs 4 a 10).



Figs 5 y 6: H & E, 40 X: epidermis con hiperqueratosis. Dermis papilar con edema e infiltrado inflamatorio, superficial y profundo de disposición perivascular y perianexial. Extensión del proceso inflamatorio y neoproliferativo linfocítico hacia la dermis reticular.





Figs 7 y 8: H & E, 40 X y 100 X: necrosis de la dermis incluyendo algunas glándulas sudoríparas. Disposición perivascular de linfocitos de pequeño a mediano tamaño con leve pleomorfismo, acompañados por linfocitos de menor tamaño, neutrófilos y eosinófilos. CD 30+.

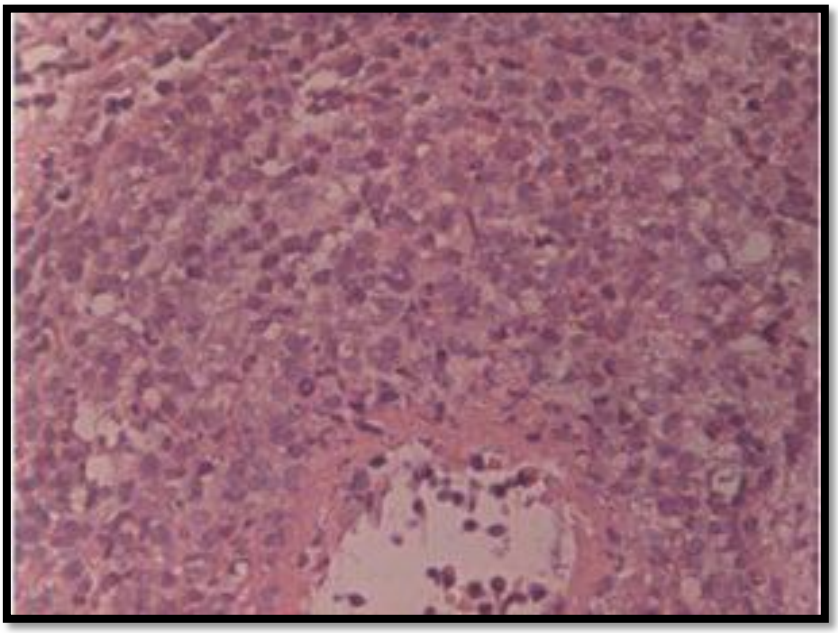
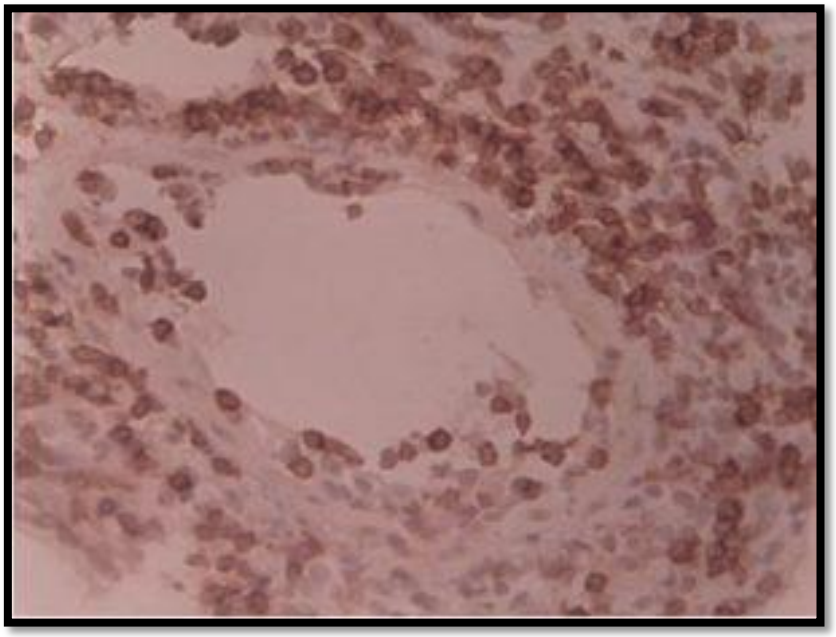
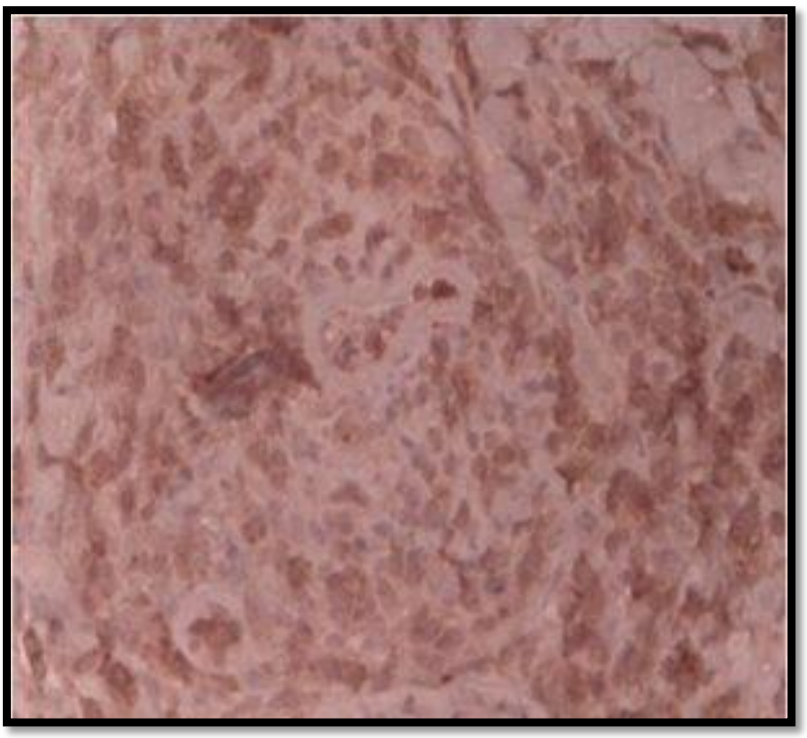


Fig 9: H & E, 100 X: disposición perivascular de linfocitos de pequeño a mediano tamaño con pleomorfismo, acompañados por linfocitos de menor tamaño.





Figs 10 y 11: CD4+ y CD30+ (abajo) en los linfocitos atípicos.

Comenzamos la terapéutica con dosis bajas de metotrexato (MTX) semanales, de 12,5 mg para evitar cicatrices residuales, motivo de preocupación del paciente. La evolución es excelente con desaparición de las lesiones, mediante la ingesta del primer comprimido. Seguiremos con la medicación y el control evolutivo.

COMENTARIOS

Historia del hombre y su enfermedad: pocas veces en la dermatología un nombre ha estado asociado tanto a la enfermedad que descubriera. Warren L. Macaulay "vivió" para su enfermedad, nace en Nueva Jersey en 1915, trabajó hasta de lavaplatos para costearse sus estudios en la Universidad de Minnesota, se recibe de médico en 1943, realiza su internado en el San Bernardino County Hospital, en Long Beach, California. Posteriormente, se alista en la Marina donde por poco pierde la vida en el Pacífico y recibe la condecoración del "Corazón Púrpura" por su heroísmo. Luego de su aprendizaje básico en dermatología en Minnesota, junto a su familia se muda a Fargo, en Dakota del Norte en 1949, de donde se jubilaría 39 años después a los 70 años, en 1985. Ejerció la jefatura de la Fargo Clinic durante 31 años y enseño dermatología en el San Luke. Su gran "hobby" fue "su" enfermedad. La Fargo Clinic no era un sitio de gran nivel académico para la investigación, era fundamentalmente asistencial, por lo que la producción de publicaciones debía efectuarse en "horas extras, quemando la cera de las velas a la noche", cosa que realmente hizo Macaulay escribiendo mucho y estudiando más acerca de la PL.
En la primavera de 1964, atiende una paciente de 38 años con una historia de pápulas y nódulos recurrentes, que regresan espontáneamente al tiempo que aparecen otros. Sorprendentemente, los hallazgos histológicos eran de franca malignidad, pero la evolución de la paciente era buena, persistiendo los brotes por años y dejando al médico perplejo. Publica su caso en 1968 en los Archives of Dermatology, su primera intención era denominar la entidad "erupción rítmica paradojal", pero a instancias de Hermann Pinkus, lo cambia por papulosis linfomatoide, que aún persiste. Publica su experiencia en varios artículos más y trabajó incansablemente acumulando datos

y casos comunicados de PL; comprende rápidamente que esta no era una enfermedad más, sino un enigma todavía no resuelto. Su camino se cruza con el de Marshall Kadin, un auténtico "linfomaníaco" en el Beth Israel Hospital y en la Universidad de Harvard. Kadin recibe de Macaulay el registro de los casos y comienzan una fundación para el estudio de la PL. Notablemente para ese entonces, 1999, su primera paciente (Mrs "F") permanecía viva y permitió que se le efectuasen nuevas biopsias para control evolutivo. En los inicios de la década de los 80, se reconoce el CD30 (antes K1) y en 1997; es reconocida como una entidad nosológica independiente por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer).[1,4]

En 1987, el mismo Macaulay repasa su enfermedad y reconoce que en ocasiones, el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Mucha-Habermann o pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA) es muy difícil, tanto clínicamente como histológicamente, pero afirma correctamente que en el PLEVA no se observan células atípicas, por lo que no cree sean lo mismo. Al mismo tiempo, efectúa un llamado a los investigadores en oncología a estudiar el tema, sugiere un espectro de estas "erupciones rítmicas paradojales" y subdivide a la PL en tipo A, con predominio de células de Reed-Sternberg y tipo B, con predominio de células "cerebriformes" que se ven en la MF; en su espectro incluye a la histiocitosis auto resolutiva.

En esos tiempos Macaulay se preguntaba: ¿son las células atípicas realmente malignas?, ¿por qué las lesiones curan o resuelven espontáneamente?, ¿qué inhibe la evolución inexorable de un linfoma? y ¿por qué ciertos casos se asocian a un linfoma progresivo?

Afirmó, equivocadamente, que algunos casos de PLEVA podían "transformarse" en PL, le transfiere antes de su retiro su material a Kadin y en 1986, otro experto en linfomas, Willemze resume los tres tipos principales de PL, reconociendo que existían formas mixtas. El inicial K1, que originalmente se creyó marcaba células de Reed-Sternberg, permaneció como marcador de estos linfomas a células grandes (y no-grandes) anaplásicos y la PL (hoy el CD30). [2,3,4]

CLÍNICA

Varían según el momento evolutivo de cada elemento lesional, en general se presenta con pápulas firmes, de no más de 2 cm de diámetro, eritematosas, con un grado de tinte violáceo variable, nódulos que suelen ulcerarse, en ocasiones hemorrágicos y necróticos, pueden coalescer. Característicamente surgen por brotes que duran de 2 a 8 semanas, a veces más y el número de lesiones varía de unas pocas a cientos de ellas.

No es infrecuente que los nódulos ulcerados, sean confundidos con procesos infecciosos como forúnculos o abscesos y hasta el pioderma gangrenoso, se incluye en los diagnósticos diferenciales. [2,3,4]

HISTOPATOLOGÍA

La lesión completamente desarrollada-monomorfa: infiltrado en forma de cuña con el vértice hacia bajo de los linfocitos anormales, perivasculares superficiales y profundos, así como intersticiales. Linfocitos anormales con núcleos grandes pleomórficos, redondeados y nucléolos prominentes rodeados por citoplasma anfofílico abundante. Linfocitos bi-nucleados que remedan las células de Reed-Sternberg, algunos en mitosis atípicas, edema de la dermis papilar, en ocasiones la interface se encuentra oscurecida por el infiltrado de linfocitos atípicos. Puede observarse espongiosis y vesiculación como erosión, ulceración y escamo-costras con neutrófilos.

Lesiones mixtas desarrolladas: infiltrado en cuña de linfocitos perivasculares superficiales y

profundos e intersticiales, en general pequeños y a menudo con plasmocitos, neutrófilos y eosinófilos, núcleos anormales grandes y pleomórficos, muchos con aspecto “cerebriforme”, algunos con mitosis atípicas, edema de la dermis papilar, infiltrado de interface con ocasional vacuolización, espongiosis y vesiculización en ocasiones.
Los diagnósticos diferenciales más importantes son con la enfermedad de Hodgkin auténtica, la micosis fungoide (pueden ser indistinguibles histológicamente), las picaduras de insecto y el PLEVA, esta última desprovista de linfocitos atípicos. [4]
Se debe recordar que la PL es un linfoma CD30+, no una enfermedad inflamatoria benigna; puede simular una afección inflamatoria porque contiene células inflamatorias mezcladas, muchas veces sobrepasando en número a los linfocitos atípicos. Si bien la clínica es similar en las diferentes variantes de PL, llámese pápulas, nódulos con o sin ulceración, lo que a primera vista puede confundirse con un PLEVA, los linfocitos atípicos CD30+ son de ayuda crucial para el diagnóstico. Estos suelen ser distintivamente aberrantes y permiten vislumbrar el diagnóstico diferencial, con un pseudolinfoma por picaduras. Cuando episódicamente la enfermedad de Mucha-Habermann (PLEVA) se asocia con linfocitos grandes y pleomórficos, puede producirse un problema para el diagnóstico diferencial; en esta última las claves son: extravasación de eritrocitos, queratinocitos apoptóticos individuales y palidez de la epidermis alta, producida por el pasaje de neutrófilos, que se pone de manifiesto por montículos de paraqueratosis.
Como estos hallazgos no siempre están en el PLEVA, el diferencial puede ser difícil, pero la evolución nunca afecta órganos internos en el Mucha-Habermann; por otra parte, si en la PL los nódulos son grandes y se ulceran, el compromiso interno por el linfoma es más frecuente que ocurra. En un 10% de las biopsias de PL pueden observarse hallazgos de vasculitis, con fibrina en la pared de los pequeños vasos, trombos intraluminales pero solo se ven en pocos vasos, por lo que se la considera otro epifenómeno; en el PLEVA, estos cambios vasculares son extremadamente raros. Las alteraciones en la epidermis pueden ser indistinguibles de los de la MF, ya Ackerman recordaba, que esta última puede presentarse como pápulas, por lo que la relación entre estas dos es incuestionable, al igual que con la enfermedad de Hodgkin y los linfomas primarios de la piel anaplásicos, a células grandes. [5,6,7]
Ubicación nosológica: la PL se encuentra definida como un linfoma cutáneo primario CD30+, siendo el segundo en frecuencia luego de la MF, las dos variantes más comunes son la PL y el linfoma primario cutáneo a células grandes anaplásico (LPCCGA), aunque colocando un toque “Ackermaniano” no debemos olvidar que pueden las células no ser grandes y por definición básica todo linfoma es sistémico. Ambos tienen en común el buen pronóstico clínico, la cronicidad y la evolución por brotes típica de días a semanas.
La PL, en un 4 a 25% de los casos desarrolla una MF, Hodgkin o un linfoma primario a células grandes anaplásico ganglionar (nodal). El LPCCGA, tiende a presentarse con lesiones de mayor tamaño que las de la PL, ulceradas, escasas, con involución espontánea en más del 50 % de los casos, en contraste con su contrapartida ganglionar, la diseminación extracutánea ocurriría en un 10 % de los pacientes.
En la PL, el estudio histopatológico es fundamental, de preferencia abarcando una lesión entera por losange o con sacabocado no menor a 4 mm. Según los criterios histológicos ya mencionados, se ha subdividido en tipo A (símil Hodgkin), tipo B (símil MF) tipo C: mixto y se han agregado el tipo D: linfocitos con predominio de CD8+ y CD30+ de pequeño o mediano tamaño, el mayor número de casos son los de tipo A y con linfocitos CD4+.
Nuestro caso puede corresponder a un tipo B con linfocitos CD4+, de PL típica clínicamente. El estudio de laboratorio es el de rutina y los de imágenes, son los que los hallazgos clínicos sugieran en cuanto al compromiso extracutáneo. No es de utilidad la clasificación TNM para la PL. [8]
Cerroni y col en una revisión de 87 casos, encontraron 78 con un solo subtipo de PL (64 de tipo A, 3

del tipo B y 11 C), los 7 restantes presentaron más de un tipo, además observaron variantes con mucinosis epitelial y folicular, infiltrados siringotrópicos, formación de vesículas y metaplasia siringoescamosa y un caso con todo el folículo piloso afectado (PL folicular). De los 8 linfomas asociados, 4 fueron MF y 4 Hodgkin. Concluyen afirmando que el diagnóstico diferencial histopatológico con la MF, puede ser extremadamente difícil y agregan que como criterio histopatológico en el tipo C, se requieren las características citológicas del tipo A, pero también linfocitos atípicos en forma de nódulos o colgajos en más de un 50% del total del infiltrado. En ocasiones, el infiltrado "en banda" predomina sobre la forma "en cuña" en el tipo A y a la inversa, el epidermotropismo puede ser notorio en los tipos A y C, siempre con linfocitos anormales. El diagnóstico del tipo B, símil MF, debe efectuarse con la correlación clínico-patológica estricta, no se han comunicado casos de PL con inmunomarcación CD30-, el tamaño del linfocito no debe ser determinante para el diagnóstico, la PL y el LPCCGA podrían ser considerados los extremos de un espectro.

La asociación con MF o Hodgkin puede ser concomitante, anterior o posterior al diagnóstico de PL, siendo imprescindible el control evolutivo a largo plazo. En los niños es frecuente hallar las lesiones localizadas en una o dos áreas corporales. [9]

Un motivo de controversia que continúa, es si la PL agminada persistente es una variante de PL u otro linfoma. Esta supuesta variante fue descrita en 2007 por Heald y col en 7 pacientes, que presentaban pápulas persistentes localizadas que mejoraban transitoriamente pero sin curar totalmente en ningún momento, la evolución era de 5 meses a 12 años y afectaba áreas del tronco y muslos, en todos los casos el CD30 fue positivo y el patrón correspondía al tipo A en 5 casos y en 2 al B. Heald propuso que este linfoma requería terapéutica por su tendencia progresiva. La variedad localizada papulosa de MF, (el-Azhary, 1994) predomina en niños y adultos jóvenes, con localizaciones segmentarias y lesiones recurrentes. El tema es debatido y para otros autores el linfoma de Heald es un linfoma compuesto. [10,11]

Pronóstico: más de 46 años luego de haber sido descrita por Macaulay, la PL sigue siendo un rompecabezas en el que la mayoría de las preguntas que se hizo el mismo Macaulay no han sido contestadas, no sabemos a ciencia cierta por qué un 10 % o más de los pacientes evolucionan con otro linfoma. Tanto la OMS como la EORTC han incluido a la PL dentro de los linfomas primarios cutáneos anaplásicos CD30+.

El tipo B posee linfocitos atípicos positivos para CD30, los tipos A y C expresan CD2, CD3 y CD4 con escasos CD1, CD7 y CD8; recientemente se ha comprobado que varias PL son CD8+. La clonalidad para linfocitos T se observa en un 50% de los casos, pero su significado no es claro, al igual que los receptores para quemoquinas que si bien tienen cierta relevancia en la MF, no se conoce la misma en la PL.

En 123 pacientes con PL diagnosticados entre 1991 a 2008, de Souza y col hallaron que las formas mixtas y las que tenían clonalidad única, podrían tener más tendencia a la asociación con otro linfoma como MF o Hodgkin. El que marquen CD8+ no cambia el pronóstico así como los CD56+. En un 20% al menos de pacientes con PL las biopsias pueden mostrar patrones diferentes a lo largo del tiempo, el tipo A, el más frecuente presenta un predominio de CD8+, luego el B con un ligero predominio de CD4+ y por último el C con solo CD4+, 9 fueron mixtos en este trabajo de la Clínica Mayo.[12]

TRATAMIENTO

Ninguno es curativo, para la PL los más utilizados son: metotrexato, a dosis de 25 mg o menos cada 1 a 4 semanas, con la existencia de recaídas al suspenderlo y teniendo en cuenta los efectos

secundarios de un tratamiento a muy largo plazo.
La fototerapia: PUVA (psoralenos más UVA) se ha ensayado sin mayores detalles en la dosis y control evolutivo a largo plazo, existen recaídas luego de la suspensión de la misma, el "baño PUVA", la UVB y la helioterapia son de utilidad, siempre teniendo en cuenta la no curación ni un gran cambio en la evolución natural de la enfermedad.
Los corticoides tópicos se han usado solos o combinados con escasos resultados, tal como lo sucedido en nuestro paciente.
La terapéutica con inmunomoduladores y retinoides con datos limitados incluyen al IF-α, retinoides, bexarotene e imiquimod. La combinación de MTX e IF-α podría ser de cierta utilidad.
Estrategia de no intervención: sea de primera elección por lo ya expresado en cuanto al fracaso, en alterar el curso evolutivo de las otras terapéuticas, se la recomienda en casos de pacientes con escasas lesiones.
En los linfomas primarios cutáneos a células grandes anaplásico CD30+, se agregan la extirpación quirúrgica y la radioterapia, especialmente de lesiones grandes de 2-3 cm o más. [8] En conclusión, desde 1968 a la fecha, las principales preguntas que Macaulay se hacía y nos hacía, no han sido respondidas por los estudiosos del tema. Esta enigmática enfermedad continúa siendo una «erupción rítmica paradojal", en la que el control a muy largo plazo, es fundamental para poder tratar los linfomas que eventualmente puedan aparecer. Nunca se debe perder el concepto que es en un linfoma y por lo tanto el compromiso sistémico, puede esperarse con "expectación armada", si es posible.

REFERENCIAS

1. Burgdorf W, Kempf W. Warren L. Macaulay (1915-2006). J Am Acad Dermatol 2006; 55: 730-732.

2. Macaulay WL. Lymphomatoid Papulosis. A continuing self-healing eruption. Clinically benign-histologically malignant. Arch Dermatol 1968; 97: 23-30.

3. Macaulay WL. Lymphomatoid Papulosis update: A Historical perspective. Arch Dermatol 1989; 125 (10): 1387-1389.

4. Kadin ME. Characteristic Immunologic Profile of Large Atypical Cells in Lymphomatoid Papulosis: Posible Implications for Histogenesis and Relationship to other Diseases. Arch Dermatol 1986; 122: 1388-1399.

5. Tokura Y, Takigawa M, Oku T y col. Lymphomatoid papulosis. Histological and Immunohistochemical studies in a patient with scaly pigmented eruption. Arch Dermatol 1986; 122: 1400-1405.

6. Ackerman AB y col. In: Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. Williams y Wilkins Editores. Philadelphia. USA. 1997.

7. Achenbach RE, Schroh RG, Arra A. Erupción rítmica paradojal. Rev Argent Dermatol 1996; 77: 8-14.

8. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer M y col. EORT, ISCLand, USCLC Consensus recommendation for the treatment of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: Lymphomatoid Papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 2011; 13(118): 4024-4033.

9. Caelen LE, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis: Reappraisal of Clinicopathologic Presentation and Classification into Subtypes A, B and C. Arch Dermatol 2004; 140: 441-447.

10. Pileri A, Bacci F, Neri I y col. Persistent Agmination of Lymphomatoid Papulosis: Ann Ongoing Debate. Dermatology 2012; 2(225): 131-134.

11. Heald P, Subtil A, Breman D y col. Persistent agmination of lymphomatoid papulosis: an equivalent of limited plaque mycosis fungoide type of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 1005-1011.

12. De Souza A, el-Azhary, Camilleri MJ y col. In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: A retrospective study of 123 patients. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 928-937.