

GRANULOMATOSE LINFOMATÓIDE COM ENVOLVIMENTO PREDOMINANTE DA PELE EM PACIENTE IMUNODEPRIMIDO

*Lymphoid granulomatosis with skin involvement
in a immune deficient patient*

JOÃO GUIDUGLI NETO¹ DEBORAH KRUTMAN ZVEIBIL² ARTHUR KATZ³
VICTOR STRASSMANN⁴ GUIDO LEVI⁵

Paciente de 31 anos de idade com diagnóstico clínico e laboratorial de Aids e história de massa nas regiões glúteas.

Histologicamente o tumor era caracterizado por um denso infiltrado celular; com a quase totalidade das células reagentes imunohistoquimicamente com o anticorpo anti-Pan T. Raras células mostraram-se reativas com o anti-soro anti-P B e também para a pesquisa de cadeias leves Kappa e Lambda de imunoglobulinas. O infiltrado era predominantemente perivascular com áreas irregulares de necrose, dados estes compatíveis com o diagnóstico de granulomatose linfomatóide. O raio X de pulmão mostrou inúmeros nódulos pulmonares, compatíveis com a hipótese de metástases. O paciente não recebeu as medidas terapêuticas indicadas pela presença de leucopenia persistente e infecções oportunistas. O paciente veio a falecer três meses após o diagnóstico.

*Unitermos: Pele - granulomatose linfomatóide.
Keywords: Skin - lymphomatoid granulomatosis.*

Trabalho realizado no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Israelita Albert Einstein.

- 1- Coordenador do Serviço de Anatomia Patológica.
- 2- Médica Patologista
- 3- Médico Oncologista.
- 4- Médico Cirurgião.

Endereço para correspondência: Av. Albert Einstein, 627. Depto de Anatomia Patológica - CEP 05652-000 - Morumbi - São Paulo - SP.

Introdução

Granulomatose linfomatóide (GL) foi primeiramente descrita em 1972 por Liebow *et al.* (13), como a infiltração linforreticular atípica do pulmão, angiocêntrica, necrotizante e polimorfa. Poderia também estender-se para a pele, rins e sistema nervoso central (SNC), além de outros locais. A patogênese da doença e sua correlação com linfoma é controversa.

Anders *et al.* (1) descreveram um caso de GL confinado ao SNC e Montilla *et al.* (14) envolvendo a cavidade oral em pacientes com imunodeficiência adquirida. (Aids). Nós recentemente observamos caso com características de GL em um paciente HIV-positivo com envolvimento predominantemente cutâneo. Reportamos aqui esse caso.

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 31 anos, branco, com diagnóstico clínico e laboratorial de Aids, estabelecido três anos



Figura 1 - Tecido celular subcutâneo com forte infiltrado de mononucleares; no centro da fotografia há área angiocêntrica (H. & E., aprox. 100 x).

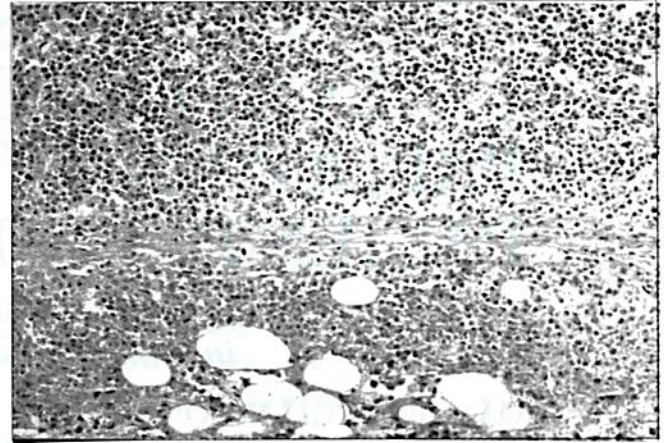


Figura 2 - Transição do derma para o tecido celular subcutâneo com forte infiltração de mononucleares; há alguns focos de necrose coagulativa (H. & E., aprox. 220 x).

antes, com história de alguns episódios de infecções oportunistas como toxoplasmose cerebral, CMV e PCC. Foi submetido a terapêutica antiviral com AZT, quando desenvolveu tumoração glútea bilateral, de consistência endurecida, sem sinais inflamatórios, com crescimento rápido, fator este que levou o paciente a procurar o hospital. No lado esquerdo a massa média 15 x 6cm.

Inicialmente pensou-se em lesão inerente ao uso de medicação intramuscular. O paciente desenvolveu um quadro de dor de tipo ciática quando da realização da biópsia.

Foi realizada biópsia incisional com propósito diagnóstico. No momento desta foi encontrada massa não encapsulada, amarelada, friável e de aparência necrótica. O material foi fixado em formalina tamponada e posteriormente embebido em parafina, e então feito cortes com 6 micrômetros tanto para histologia convencional, como para técnicas imunoistoquímicas.

Algumas seções foram usadas para coloração com hematoxilina e eosina, assim como também foram submetidas a coloração pelas técnicas de Ziehl-Neelsen e impregnação pela prata-metamina (Grott). Outras seções foram utilizadas no emprego de técnicas imunoistoquímicas usando método indireto pela técnica da Avidina-Biotina-Peroxidase (9). Foram utilizados anticorpos anticadeias leves Kappa e Lambda de imunoglobulinas, Pan B, Pan T (Dakopstts-Denmark) após digestão com tripsina. Foi utilizado também o anticorpo alfa-1-antiquimiotripsina sem digestão enzimática prévia. As diluições utilizadas, para os anticorpos primários, variaram de 1/200 até 1/5.000. Diaminobenzidina (DAB) foi utilizado como cromógeno e todas as seções foram contracoradas pela hematoxilina de Harris.

A histologia da lesão foi caracterizada por focos confluentes geográficos de necrose de coagulação. Extenso infiltrado linfocitário e de outros monucleares foi encontrado

na derme, mostrando pleomorfismo nuclear. O infiltrado era difuso, mas predominantemente em arranjo angiocêntrico, dando um aspecto de vasculite. Estendia-se desde o tecido adiposo do subcutâneo e por toda a derme.

Um grande número de células no infiltrado mostrou positividade no uso do anticorpo anti-Pan T. As outras reações foram negativas, exceto a pesquisa de cadeias leves Kappa e Lambda de imunoglobulinas e Pan B, que mostrou-se positiva em alguns linfócitos esparsos em meio ao infiltrado.

Um raio X de tórax revisto mostrava múltiplos nódulos bilaterais, compatíveis com metástases pulmonares. Tomografias realizadas das regiões abdominal e pélvica mostraram-se normais. Não foi constatado envolvimento do SNC.

Não havia condições clínicas para terapêutica específica, devido leucopenia persistente e várias infecções oportunistas. Deterioração progressiva de seu estado clínico levou-o a óbito três meses depois do diagnóstico.

Discussão

Desde a descrição feita por *Liebow et al.* (13) em 1972, GL tem sido classificada como fazendo parte de um grupo de doenças caracterizadas por vasculite pulmonar com caráter angiocêntrico e necrotizante, assim como com um componente granulomatoso. Desde a primeira descrição muita controvérsia tem surgido em relação a esta lesão no que concerne a eventual malignidade e sua correlação com linfomas.

Katzenstein et al. (11) revisaram 150 casos, (incluindo aqueles de *Liebow et al.* (13)), mostrando o envolvimento de múltiplos sítios extrapulmonares e estabelecendo uma faixa de mortalidade em torno de 63%. Nós podemos encontrar de 53% a 85% em outras séries *Fauci et al.* (7), *Sordillo et al.* (16). Havia também progressão para linfoma não-Hodgkin em 12% a 47% *Fauci et al.* (7).

O diagnóstico de GL não pode ser feito com inteira confiabilidade em bases puramente histológicas. Necessita também de confirmação imunoistoquímica.

Os casos típicos, como o nosso, são compostos por um infiltrado celular misto com linfócitos, plasmócitos, histiócitos e alguns linfócitos plasmocitoides. Algumas células com características de células mononucleares bizarras são encontradas de permeio. O infiltrado é predominantemente angiocêntrico, e principalmente no SNC pode ser confundido com linfomas de células B ou T *Anders et al.* (2). Fora do SNC os achados morfológicos não são tão característicos de linfoma. No nosso caso o caráter angiocêntrico era marcante. Necrose foi um achado importante e predominante em muitos campos (figura 1).

Muitos relatos mostram que a maioria dos linfócitos têm um padrão de célula T maduras *Cohen et al.*(5), *Sordillo et al.* (16), *Bleiweiss & Strauchen* (4). Na pele tem sido descrito que a célula principal no infiltrado da derme é CD4 positiva *Atkinson et al.* (3); *Harris et al.* (8); *Rongioletti et al.* (15).

A relação da GL com linfoma é controversa. Para alguns autores esta é uma forma de um linfoma verdadeiro *Kradin & Mark* (12); *Colby & Carrington* (6); para outros autores ela faz parte de um grupo de doenças com granulomas e vasculite, que propriamente um linfoma *Sordillo et*

al. (16); *Israel et al.* (10). Nosso caso mostra uma predominância de células T, segundo suas expressões fenotípicas obtidas por técnica imunoistoquímica, com algumas células com padrão de células B. Isto, em conjunto com demonstração de pouco rearranjo de genes de outros receptores de células T ou genes de imunoglobulinas em um caso de GL pulmonar descrito por *Bleiweiss & Strauchen* (4) respaldam o segundo ponto de vista.

O prognóstico é incerto na literatura; quase 50% dos pacientes apresentam remissão com quimioterapia (*Fauci et al.* (7)) e alguns pacientes podem apresentar remissão mesmo na ausência de tratamento. Nós realmente não sabemos qual o real prognóstico em pacientes imunodeprimidos, como o nosso.

Muitos relatos tentaram estabelecer fatores clínicos e histológicos específicos que pudessem prover critérios para a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver um linfoma, ou que poderiam beneficiar-se de uma terapia mais agressiva. *Sordillo et al.* (16) relataram uma possível relação entre maior número de células linforreticulares atípicas e a presença de sintomas neurológicos com um pior prognóstico. Nosso caso tinha a doença restrita à pele e histologicamente a lesão era bem diferenciada, provavelmente de bom prognóstico para o paciente.

Summary

A 31-year-old male with a clinical and laboratorial diagnosis of Aids came with a history of a bilateral gluteal mass. Histologically it was characterized by a heavy infiltrate, the most of all reacting with Lambda and Kappa light chains antibodies. The infiltrate was clearly perivascular with irregular areas of necrosis, wich lead to the diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. A x-ray of the patient had many persistent leukopenia and many opportunistic infections, the patient did not receive specific therapeutic measures. The condition deteriored and the patient died three months after the diagnosis.

Referências bibliográficas

- 1 - ANDERS, K. et al. - *Lymphomatoid granulomatosis and malignant lymphoma of the central nervous sistem in the acquired immunodeficiency syndrome.* Hum Pathol, 20:326-34, 1989.
- 2 - ANDERS, K. et al. - *Neuropathologic findings in the acquired immunodeficiency syndrome (Aids).* Clin Neuropathol, 5:1-20, 1986.
- 3 - ATKINSON, C. H. et al. - *Sequential half-boody irradiation in lymphomatoid granulomatosis.* Cancer, 63:652-6, 1989.
- 4 - BLEIWEISS, I. J. & STRAUCHEN, J. A. - *Lymphomatoid granulomatosis of the lung: report of case and gene rearrangement studies.* Hum Pathol, 19:1109-12, 1988.
- 5 - COHEN, M. L. et al. - *Pulmonary lymphomatoid granulomatosis with immunodeficiency terminating as malignant lymphoma.* Pathology, 11:537-50, 1979.
- 6 - COLBY, T. V. & CARRINGTON, C. B. - *Pulmonary lymphoma: current concepts.* Hum Pathol, 14:884-7, 1983.
- 7 - FAUCI, A. S. et al. - *Lymphomatoid granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience over 10 years.* New Engl J Med, 306:68-74, 1982.
- 8 - HARRIS, T. J. et al. - *Lymphomatoid papulosis and lymphomatoid granulomatosis: T-cell subset population.* J Invest Dermatol, 76:326. 1981. (abstracts).
- 9 - HISU, S. M.; RAMEL, L. & FANGER, H. - *Use of avidin-biotinperoxidase complex (ABC) in immunoperoxidase technique: a comparison of ABS and unlabeled antibody (PAP) procedure.* J Histochem, 29:577- 1981.
- 10 - ISRAEL, H. L.; PATCHEFSKY, A. S. & SALDANA, M. J. - *Wegeners granulomatosis, lymphomatoid granulomatosis and benign lymphocitic angiitis and granulomatosis of the lung.* Ann Inter Med 87:691. 1977.
- 11 - KATZENSTEIN, A. A.; CARRINGTON, C. B. & LIEWBOW, A. A. - *Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathological study of 152 cases.* Cancer, 143:360-73, 1979.
- 12 - KRADIN, R. L. & MARK, E. J. - *Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development.* Hum Pathol, 14:857-67, 1983.
- 13 - LIEWBOW, A. A.; CARRINGTON, C. B. R. & FRIDMAN, P. J. - *Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immunodeficiency syndrome.* Hum Pathol, 3:457-553, 1972.
- 14 - MONTILLA, P. et al. - *Lymphomatoid granulomatosis and the acquired immunodeficiency syndrome.* Ann Inter Med, 106:166-7, 1987 (letter).
- 15 - RONGIOLETTI, F. et al. - *Natural killer cells and lymphomatoid granulomatosis.* Br J Dermatol, 115:514-5, 1986.
- 16 - SORDILLO, P. P. et al. - *Lymphomatoid granulomatosis: an analysis of clinical immunological characteristics.* Cancer, 49:2070-6, 1972.