

# Lesões Nodulares na Face: Estreita Fronteira Diagnóstica Entre a Autoimunidade e a Malignidade

## Nodular Lesions on the Face: Difficult Diagnosis Between Self-Immunity and Malignancy

Sofia Moeda<sup>1</sup>, Ana Boto<sup>1</sup>, Esmeralda Vale<sup>2</sup>, Isabel Freitas<sup>3</sup>, Marta Cabral<sup>1</sup>

Acta Pediatr Port 2018;49:188-92

DOI: 10.21069/APP.2018.12011

### Resumo

A paniculite lúpica é uma forma rara de lúpus eritematoso cutâneo crónico. Deve diferenciar-se de outras entidades inflamatórias crónicas, infecciosas e neoplásicas. Descreve-se o caso de uma criança do sexo feminino, 7 anos, com placas pétreas, eritemato-violáceas e indolores na face, com três anos de evolução. Sem sintomas sistémicos. Sem leucocitose ou citopénias, proteína C reativa 0,06 mg/dL, velocidade de sedimentação 19 mm/h. Foi avaliada por dermatologia, tendo sido colocadas as hipóteses diagnósticas de paniculite lúpica / linfoma paniculítico de células T subcutâneo. Realizou biópsia cutânea. A avaliação oftalmológica, ecografia abdominal e radiografia torácica não revelaram alterações, imunoglobulina G 20,1 g/dL, componentes do complemento C3, C4, CH50 e C1q normais, auto-anticorpos negativos. Exame imunohistoquímico e estudo molecular favoreceram o diagnóstico de paniculite lúpica. Evolução favorável sob hidroxicloroquina e corticóide sistémico, e posteriormente metotrexato. Atualmente em remissão clínica completa. A vigilância e monitorização de compromisso sistémico ou evolução para malignidade são essenciais.

**Palavras-chave:** Criança; Diagnóstico Diferencial; Lúpus Eritematoso Cutâneo; Linfoma paniculítico de células T subcutâneo; Lúpus profundo; Paniculite lúpica; Pele

### Abstract

Lupus panniculitis is a rare variant in the spectrum of cutaneous lupus erythematosus. It is mandatory to differentiate it from other chronic inflammatory disorders, infectious diseases and neoplasms. The authors report the case of a seven-year-old girl presenting hard painless erythematous lesions on the face that developed over three years. No organomegaly or systemic symptoms were detected. Laboratory tests showed no leukocytosis or cytopenia; C-reactive protein was 0.06 mg/dl and sedimentation rate was 19 mm/h. After dermatological observation the differential diagnoses were lupus panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Skin biopsy was performed. Ophthalmologic assessment, abdominal ultrasound and thoracic radiography were normal, immunoglobulin G was 20.1 g/dl, complement components C3, C4, CH50 and C1q were normal, and auto-antibody tests were negative. Histopathological findings and molecular study were in favour of lupus panniculitis. Total remission was induced by hydroxychloroquine and systemic corticosteroids followed by methotrexate. Follow-up for systemic symp-

toms and malignant evolution is essential.

**Keywords:** Child; Diagnosis, Differential; Lupus Erythematosus, Cutaneous; Panniculitis, Lupus Erythematosus; Skin

### Introdução

O lúpus eritematoso sistémico tem uma apresentação, evolução clínica e prognóstico muito diversificados. As manifestações mucocutâneas são variadas e estão presentes em 85% dos casos durante o curso da doença.<sup>1</sup> O lúpus profundo ou paniculite lúpica é uma forma rara de lúpus eritematoso cutâneo crónico, sendo extremamente incomum na idade pediátrica. Tem predomínio no sexo feminino, tal como na população adulta. Foi descrito pela primeira vez por Kaposi em 1883 e denominado desta forma por Irang em 1940.<sup>2</sup> Há poucos casos descritos na literatura.<sup>3</sup> É caracterizado por inflamação do tecido subcutâneo e derme profunda, habitualmente sob a forma de nódulos ou placas subcutâneas, que pode atingir qualquer localização ou extensão no corpo, mas é mais frequente na face, região proximal

1. Departamento de Pediatria, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

2. Serviço de Anatomia Patológica, Hospital da Luz Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Serviço de Dermatologia, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

#### Correspondência

Sofia Moeda

sofia.moeda@hbeatrizangelo.pt

Hospital Beatriz Ângelo, Avenida Carlos Teixeira 514, 2674 Loures, Portugal

Recebido: 11/05/2017 | Aceite: 05/11/2017

dos membros e região glútea.<sup>4</sup> As lesões de maiores dimensões podem sofrer necrose e, raramente, ulcerar. Compromisso de outros órgãos / sistemas está presente em 2% a 5% dos casos.<sup>2</sup> Na superfície das lesões podem estar presentes alterações cutâneas de lúpus discóide (descamação, hiperqueratose folicular, discromia, telangiectasias, atrofia e cicatriz), o que pode ajudar no diagnóstico e correlação clínico-patológica.<sup>5</sup>

É fundamental o diagnóstico diferencial de paniculite lúpica com outras entidades inflamatórias crônicas, infecciosas e neoplásicas. Relativamente às últimas, é sobretudo importante considerar o linfoma paniculítico de células T subcutâneo, que clínica ou macroscopicamente poderá ser indistinguível da primeira. Alguns autores admitem uma sobreposição clínica e imunohistopatológica destas duas entidades,<sup>2,6</sup> sugerindo que possam corresponder a extremos do espectro da mesma doença.<sup>7</sup> No entanto, a hipótese de pertencerem ao mesmo espectro não é amplamente aceite e, na maioria dos casos, as duas patologias são distinguíveis com precisão.<sup>8</sup> Revisões mais recentes clarificam que há casos raros de sobreposição de achados clínicos e histológicos destas duas entidades e que alguns doentes com paniculite lúpica poderão desenvolver linfoma paniculítico de células T subcutâneo posteriormente (em provável relação com patogénese dos últimos).<sup>8</sup>

Descreve-se o caso clínico de uma criança de 7 anos com paniculite lúpica, ilustrando o desafio e abordagem multidisciplinar até ao seu diagnóstico definitivo, evolução da doença e abordagem terapêutica. Na discussão serão feitas considerações acerca do diagnóstico diferencial, destacando-se as particularidades imunohistoquímicas, as problemáticas associadas à evolução e monitorização da doença e a sua abordagem terapêutica.

## Caso Clínico

Criança do sexo feminino, 7 anos de idade, com antecedentes pessoais de dermatite atópica e nódulos subcutâneos de pequenas dimensões na face, recidivantes desde os 3 anos de idade.

Recorreu ao serviço de urgência pediátrica por edema da face associado a sinais inflamatórios com quatro dias de evolução, sem febre ou outra sintomatologia acompanhante, nomeadamente astenia, emagrecimento, aftas orais ou nasais recorrentes, outras lesões cutâneas, fotossensibilidade, alopecia, artralgias, mialgias, sintomas gastrointestinais, xerostomia, xerofthalmia ou inflamação ocular.

Apresentava edema global e simétrico da face. Nas regiões genianas, palpavam-se placas infiltradas de con-

sistência pétreas, com zonas eritemato-violáceas, indolores, conforme visualizado na Fig. 1. Apresentava dois nódulos no mento com características semelhantes. Não se identificava solução de continuidade como porta de entrada de eventual infeção. Palpavam-se pequenos gânglios cervicais (com maior diâmetro inferior a 1 cm), indolores e de consistência elástica. Sem adenopatias palpáveis noutras cadeias ganglionares, hepatomegalia ou esplenomegalia.



**Figura 1.** Edema global e simétrico da face, visualizando-se nas regiões genianas e do mento as placas infiltradas de consistência pétreas, com zonas eritemato-violáceas, indolores.

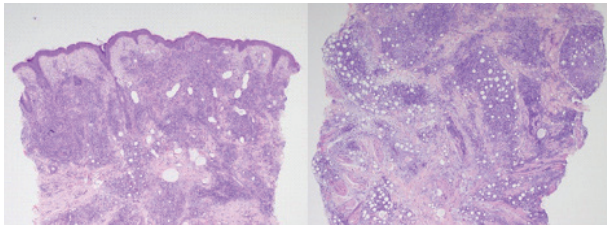
Analiticamente, não apresentava leucocitose ou citopenias, morfologia de sangue periférico sem alterações, proteína C reativa 0,06 mg/dL, velocidade de sedimentação 19 mm/h, lactato desidrogenase 311 U/L e uricemia normal. Realizou ecografia das partes moles da face, que revelou espessamento da derme e tecido subcutâneo, compatível com adenofleimão.

Em internamento completou 10 dias de antibioterapia com flucloxacilina, sem melhoria. Foi avaliada por dermatologia e realizada biópsia cutânea, com as hipóteses diagnósticas de paniculite lúpica / linfoma paniculítico de células T subcutâneo.

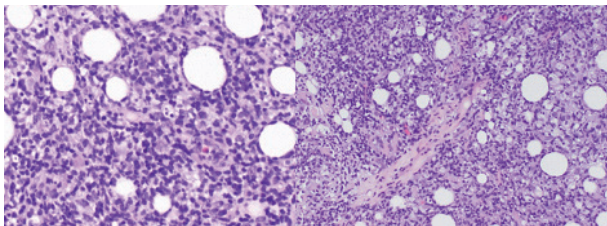
Da investigação adicional realizada salienta-se avaliação oftalmológica, ecografia abdominal e radiografia torácica sem alterações; ligeira hipergamaglobulinemia (20,1 g/dL) sem outras alterações na eletroforese das proteínas; componentes do complemento C3, C4, CH50 e C1q normais; anticorpos antinucleares (ANA) e restantes auto-anticorpos pesquisados negativos: anticorpos *anti-double stranded DNA* (dsDNA *Crithidia luciliae*), anticorpos anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Sm, anti-RNP, anti-centrómero, anti-Scl-70, anti-cardiolipina imunoglobulina M / imunoglobulina G, anti-beta 2 glicoproteína I imunoglobulina M / imunoglobulina G, anticoagulante lúpico. Função renal e hepática e exame sumário da urina sem alterações. Foram realizadas serologias para os vírus da imunodeficiência humana,

hepatite B, hepatite C, *citomegalovírus*, vírus Epstein-Barr, sífilis (*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL) que foram negativas. Imunoglobulina G positiva para varicela, pesquisa de DNA de *Borrelia burgdorferi* por reação em cadeia da polimerase negativa, *interferon gamma release assay* (IGRA) negativo.

O exame histopatológico e imunohistoquímico da biópsia cutânea demonstrou um infiltrado denso, nodular, ocupando toda a derme e invadindo o panículo adiposo, constituído por linfócitos (CD4, CD8 e CD20), alguns plasmócitos, histiócitos e agregados de células dendríticas CD123 positivas, favorecendo a hipótese de paniculite lúpica (Figs. 2 e 3). A investigação foi complementada com estudo molecular, que excluiu monoclonalidade das células T. A pesquisa de DNA de *Borrelia*



**Figura 2.** Exame histopatológico demonstrando infiltrado denso, nodular, ocupando toda a derme e invadindo o panículo adiposo, constituído por linfócitos (CD4, CD8 e CD20), alguns plasmócitos, histiócitos e clusters de células dendríticas CD123 positivas, favorecendo a hipótese de paniculite lúpica (coloração hematoxilina-eosina).



**Figura 3.** Exame histopatológico ilustrativo do rimming dos adipócitos pelos linfócitos (coloração hematoxilina-eosina).

*burgdorferi* na biópsia foi negativa.

Iniciou terapêutica com hidroxicloroquina oral (5,5 mg/kg/dia) e pomada de dipropionato de betametasona 0,05%, e alertou-se para a necessidade de proteção solar. Verificou-se evolução favorável, com diminuição do tamanho e consistência das lesões, embora sem remissão clínica completa. Entretanto, em fase de desmame do corticoide tópico (seis semanas), houve reagramento das lesões, sem resposta à reintrodução do mesmo, pelo que iniciou terapêutica com prednisolona oral (máximo 1 mg/kg/dia), com melhoria significativa. Apesar desta evolução favorável sob hidroxicloroquina e corticoide sistêmico durante quatro meses, não se assistiu a remissão clínica completa, pelo que se decidiu associar metotrexato oral (15 mg/m<sup>2</sup>/semana), com boa resposta clínica. Atualmente, após desmame gradual e progressivo

da prednisolona (completou sete meses), esta já foi suspensa e a criança está estável, em remissão completa, sob terapêutica com hidroxicloroquina e metotrexato, persistindo apenas áreas vestigiais e sequelares de lipoatrofia, conforme visualizado na Fig. 4. Mantém-se sem qualquer evidência de atingimento sistêmico, nomeadamente sem compromisso hematológico, neurológico, articular ou renal. Mantém seguimento em ambulatório por reumatologia pediátrica e dermatologia.



**Figura 4.** Atualmente, após desmame gradual e progressivo da prednisolona (completou sete meses), encontra-se estável sob terapêutica com hidroxicloroquina e metotrexato, persistindo apenas áreas vestigiais e sequelares de lipoatrofia.

## Discussão

O diagnóstico de paniculite lúpica pode ser definitivo após exclusão exaustiva de outras entidades inflamatórias crônicas, infecciosas e neoplásicas, como ilustrado pela investigação adicional realizada no caso clínico descrito. Trata-se de um diagnóstico particularmente difícil quando o envolvimento subcutâneo é a única manifestação da doença.<sup>9</sup>

Relativamente a doenças inflamatórias crônicas, importa excluir entidades como eritema nodoso, eritema induzido de Bazin, morfeia profunda,<sup>2,5</sup> dermatomiosite, sarcoidose, paniculite traumática ou reação tóxica a fármacos. Das causas infecciosas a destacar a infeção por *Borrelia burgdorferi*, sífilis e infeções virais. No entanto, a diferenciação clínica, histológica e molecular mais importante é com linfoma paniculítico de células T subcutâneo,<sup>2</sup> uma vez que pode existir sobreposição das duas entidades, dificultando assim a diferenciação histológica<sup>6</sup> e implicando diferenças no prognóstico. O linfoma paniculítico de células T subcutâneo é um linfoma raro, sendo responsável por menos de 1% do grupo dos linfomas não-Hodgkin.<sup>10</sup> A sobrevida em cinco anos é de cerca de 80%.<sup>11</sup> Tem risco de progressão para síndrome hemofagocítica (em 15% a 20% dos casos),<sup>12</sup> condicionando maior morbimortalidade e sobrevida em cinco anos de cerca de 50%.<sup>11</sup>

Como referido anteriormente, a imunofenotipagem e o estudo molecular são fundamentais para o diagnóstico diferencial. No linfoma paniculítico de células T subcutâneo identificam-se linfócitos T atípicos citotóxicos, CD8 positivos, que muitas vezes fazem *rimming* em torno de adipócitos.<sup>11</sup> Contrariamente, os agregados de linfócitos B, células dendríticas e plasmócitos, assim como a necrose hialina, favorecem a hipótese de paniculite lúpica como descrito neste caso, embora também tenham sido identificados em alguns casos de linfoma.<sup>13</sup> Relativamente à evolução clínica, a paniculite lúpica é uma patologia crónica com evolução recidivante. As alterações cutâneas podem remitir completamente ou cicatrizar com lipoatrofia. A maioria dos casos tem bom prognóstico. Apesar da paniculite lúpica se manifestar tendencialmente por alterações mucocutâneas, a monitorização é essencial pela possibilidade de progressão para doença sistémica. Esta verifica-se em 2% a 5% dos casos.<sup>5,14</sup> Colocou-se a hipótese de que a maior probabilidade de progressão para doença sistémica possa estar associada à positividade de ANA.<sup>15,16</sup>

Além desta possibilidade, pode também existir associação com outras doenças autoimunes, além do lúpus eritematoso sistémico, necessitando de constante vigilância para a realização de um diagnóstico atempado. Está descrita associação com artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, colite ulcerosa, tiroidite de Hashimoto, anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia imune.<sup>17</sup> A terapêutica, na ausência de compromisso sistémico, não é consensual. Baseia-se na utilização de corticoides tópicos potentes e/ou sistémicos e, em casos refratários, imunossuppressores e/ou imunomoduladores.<sup>4</sup> O tratamento com agentes biológicos, como o rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20), tem sido descrito como agente promissor de última linha,<sup>18</sup> mas raramente utilizado em formas não sistémicas, com compromisso apenas mucocutâneo. Muitos autores apoiam a terapêutica com antimaláricos, a necessidade de proteção solar<sup>19</sup> e a cessação tabágica. Concluindo, a paniculite lúpica ou lúpus profundo é uma patologia rara cujo diagnóstico depende de um elevado grau de suspeição. É fundamental a diferenciação clínico-histológica com outras entidades inflamatórias crónicas, infecciosas e neoplásicas, nomeadamente de linfoma paniculítico de células T subcutâneo. Trata-se,

portanto, de um diagnóstico de exclusão, apoiado nos achados histológicos e de imunohistoquímica. De notar que pode existir sobreposição entre paniculite lúpica e linfoma paniculítico de células T subcutâneo, sendo que alguns autores têm sugerido que se trate de extremos do espectro da mesma doença, apesar de não ser uma consideração amplamente consensual. O seguimento a longo prazo destes doentes é essencial, particularmente pelo risco de progressão para doença sistémica ou para malignidade. Neste caso, verificou-se evolução favorável com remissão clínica completa sob imunossupressão. Por estes motivos se torna a descrição deste caso tão importante.

#### O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- O lúpus profundo ou paniculite lúpica é uma forma rara de lúpus eritematoso cutâneo crónico, particularmente na infância.
- O diagnóstico de paniculite lúpica exige a diferenciação clínico-histológica de linfoma paniculítico de células T subcutâneo, podendo coexistir sobreposição.
- A monitorização é essencial pela possibilidade de progressão para doença sistémica ou, raramente, para malignidade.
- A terapêutica não é consensual, mas baseia-se na utilização de corticoides e hidroxilcloroquina e, em casos refratários, imunossuppressores e imunomoduladores.

#### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

#### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

#### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

#### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

#### Agradecimentos

Foi obtido o consentimento do tutor legal.

#### Apresentações e Prémios

Este caso clínico foi publicado noutra versão na revista do Hospital Beatriz Ângelo de 2017. Ganhou o prémio de Melhor Caso Clínico no Congresso Nacional de Pediatria em 2016.

#### Referências

1. Rothfield NF. Systemic lupus erythematosus: Clinical aspects and treatment. In: McCarthy EJ, editor. Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989.p.1077-94.
2. Fraga J, García-Díez A. Lupus erythematosus panniculitis.

Dermatol Clin 2008;26:453-63.

3. Park HS, Choi JW, Kim BK, Cho KH. Lupus erythematosus panniculitis: Clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. Am J Dermatopathol 2010;32:24-30.
4. Peters MS, Su WP. Lupus erythematosus panniculitis. Med Clin North Am 1989;73:1113-26.

5. Zhao YK, Wang F, Chen WN, Xu R, Wang Z, Jiang Y, et al. Lupus panniculitis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine* 2016;95:e3429.
6. Arps DP, Patel RM. Lupus profundus (panniculitis): A potential mimic of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1211-5.
7. Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, Ricci R, Buzio C, Fox LP, et al. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with overlapping clinicopathologic features of lupus erythematosus: Coexistence of 2 entities? *Am J Dermatopathol* 2009;6:520-6.
8. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. In: Cerroni L, editor. *Skin lymphoma: The illustrated guide*. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2014.p.120-32.
9. Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, et al. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2005;32:396-404.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2008.
11. Brown NA, Ross CW, Gudjonsson JE, Wale D, Pawarode A, Maillard I, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with bone marrow involvement. *Am J Clin Pathol* 2015;143:265-73.
12. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: Definition, classification, and prognostic factors: an EORTC cutaneous lymphoma group study of 83 cases. *Blood* 2008;111:838-45.
13. LeBlanc RE, Tavallaee M, Kim YH, Kim J. Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis. *Am J Surg Pathol* 2016;40:745-54.
14. Mascaro JM, Herrero C, Hausmann G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:122-31.
15. Ng PP, Tan SH, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: A clinicopathologic study. *Int J Dermatol* 2002;41:488-90.
16. Guissa VR, Trudes G, Jesus AA, Aikawa NE, Romiti R, Silva CA. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents. *Acta Reumatol Port* 2012; 37:82-5.
17. Dhaou BB, Kefi A, Aydi Z, Rachdi I, Hammami H, Daoud F, et al. Lupus erythematosus panniculitis: A case report. *J Dermatol Dermatologic Surg* 2017;21:110-2.
18. Moreno-Suarez F, Pulpillo-Ruiz A. Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol Ther* 2013;26:415-8.
18. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, Tsao H, Ho P, Schur PH, et al. Development of SLE among "potential SLE" patients seen in consultation: Long-term follow-up. *Int J Clin Pract* 2014;68:1508-13.