

a) TÍTULO

LESÕES NODULARES NA FACE: ESTREITA FRONTEIRA DIAGNÓSTICA ENTRE
A AUTOIMUNIDADE E A MALIGNIDADE

NODULAR LESIONS ON THE FACE: DIFFICULT DIAGNOSIS BETWEEN SELF-
IMMUNITY AND MALIGNITY

b) AUTORES E AFILIAÇÃO

Sofia Moeda¹; Ana Boto¹; Esmeralda Vale²; Isabel Freitas³; Marta Cabral¹

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

2 - Departamento de Anatomia Patológica, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

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

c) MORADA E EMAIL DO AUTOR RESPONSÁVEL PELA CORRESPONDÊNCIA

Sofia Moeda: sofia@moeda.name

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

d) TÍTULO BREVE PARA CABEÇALHO

Lesões Nodulares Na Face: Autoimunidade Vs. Malignidade

e) TIPO DE ARTIGO

Caso Clínico

g) CONTAGEM DE PALAVRAS

Resumo: Português - 139; Inglês - 124

Texto: 1356

18 Referências

h) Nº FIGURAS – 4

i) DOCUMENTOS

Carta de apresentação

Declaração de responsabilidade autoral

Declaração de Conflitos de Interesse

Consentimento informado

RESUMO

A paniculite lúpica é uma forma rara de lúpus eritematoso cutâneo crônico. Deve diferenciar-se de outras entidades inflamatórias crônicas, infecciosas e neoplásicas. Descreve-se o caso de uma criança do sexo feminino, sete anos, com placas pétreas, eritemato-violáceas e indolores na face, com três anos de evolução. Sem outros sintomas sistêmicos. Sem leucocitose ou citopénias, PCR 0,06mg/dl, VS 19mm. Foi avaliada por dermatologia e realizada biópsia cutânea, com as hipóteses diagnósticas de paniculite lúpica/ linfoma paniculítico de células T subcutâneo. A avaliação oftalmológica, ecografia abdominal e radiografia torácica não revelaram alterações; IgG 20,1g/dl; 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 sistêmico, e posteriormente metotrexato. Actualmente em remissão clínica completa. A vigilância e monitorização de compromisso sistêmico ou evolução para malignidade são essenciais.

PALAVRAS-CHAVE: paniculite lúpica, linfoma paniculítico de células T subcutâneo, nódulos subcutâneos.

ABSTRACT

Lupus panniculitis is a rare variant in the spectrum of cutaneous lupus erythematosus.

It is mandatory to differentiate from other chronic inflammatory disorders, infectious diseases and neoplasms. We report the case of a 7-year-old girl presenting hard and painless erythematous lesions on the face since three years ago. Neither organomegaly nor systemic symptoms were detected. Analyses had no leukocytosis nor cytopenias, CRP 0,06mg/dl, sedimentation rate 19mm. Dermatologic evaluation suggested biopsy considering lupus panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Ophthalmologic evaluation, abdominal ultrasound and thoracic radiography were normal; IgG 20,1g/dl; normal C3, C4, CH50 and C1q; negative auto-antibodies. Histopathologic findings and molecular study were in favor of lupus panniculitis. Remission was induced by hydroxychloroquine, systemic corticosteroids and also methotrexate. Follow-up concerning systemic symptoms is essential.

KEY-WORDS: lupus panniculitis, subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, subcutaneous nodules.

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 doença¹.

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 1940². Há poucos casos descritos na literatura³. É caracterizado por inflamação do tecido subcutâneo e derme profunda, habitualmente sob a forma de nódulos ou placas subcutâneas, que pode acometer qualquer localização ou extensão no corpo, mas sendo mais frequente na face, região proximal dos membros e região glútea⁴. As lesões de maiores dimensões podem necrotizar e, raramente, ulcerar. Compromisso de outros órgãos/sistemas está presente em 2 a 5% dos casos².

É fundamental o diagnóstico diferencial de paniculite lúpica com outras entidades inflamatórias crónicas, infecciosas e neoplásicas. Relativamente às últimas é sobretudo importante considerar o linfoma paniculítico de células T subcutâneo, que clínica ou macroscopicamente é indiferenciável da primeira. Há relatos recentes na literatura que admitem uma sobreposição clínica e imunohistopatológica destas duas entidades^{2,5}, sugerindo que possam corresponder a extremos do espectro da mesma doença⁶.

Descreve-se em seguida o caso de uma criança de sete 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, sete anos, com antecedentes pessoais de dermatite atópica e nódulos subcutâneos de pequenas dimensões na face, recidivantes desde os três 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 consistência pétreas, com zonas eritemato-violáceas, indolores, conforme visualizado na Figura 1. Apresentava dois nódulos no mento com características semelhantes. Não se identificava solução de continuidade como porta de entrada de eventual infecção. Palpavam-se microadenopatias cervicais, indolores, com diâmetro inferior a um centímetro e de consistência elástica. Sem adenopatias palpáveis noutras cadeias ganglionares, hepato ou esplenomegália.

Analiticamente, não apresentava leucocitose ou citopenias, morfologia de sangue periférico sem alterações, proteína C-reactiva (PCR) 0,06mg/dl, velocidade de sedimentação (VS) 19mm, lactato desidrogenase (LDH) 311U/L e uricémia normal.

Realizou ecografia das partes moles da face que revelou espessamento da derme e tecido subcutâneo, compatível com adenofleimão.

Em internamento completou dez dias de antibioticoterapia 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 hipergamaglobulinémia (20,1g/dl) sem outras alterações na electroforese das proteínas; C3, C4, CH50 e C1q normais; anticorpos anti-nucleares (ANA's) 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 IgM/ IgG, anti-Beta 2 Glicoproteína I IgM/ IgG, anticoagulante lúpico). Função renal e hepática e exame sumário da urina sem alterações. Foram realizadas serologias para Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Vírus da Hepatite B (VHB), Vírus da Hepatite C (VHC), Citomegalovírus (CMV), Vírus *Epstein-Barr* (EBV), Sífilis (*Venereal Disease Research Laboratory* – VDRL) que foram negativas; IgG positivo para varicela; pesquisa de PCR DNA de *Borrelia burgdorferi* 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 clusters de células dendríticas CD123 positivas, favorecendo a hipótese de paniculite lúpica (Figuras 2 e 3). A investigação foi complementada com estudo

molecular que excluiu monoclonalidade das células T. A pesquisa de DNA de *Borrelia burgdorferi* na biópsia foi negativa.

Iniciou terapêutica com hidroxicloroquina (5,5mg/kg/dia) e pomada de dipropionato de betametasona 0,05%, verificando-se evolução favorável, com diminuição do tamanho e consistência das lesões, embora sem remissão clínica completa. Entretanto, em fase de desmame do corticóide tópico (seis semanas), houve reagramento das lesões, sem resposta à reintrodução do mesmo, pelo que iniciou terapêutica com prednisolona oral (máximo 1mg/kg/dia), com melhoria significativa. Apesar desta evolução favorável sob hidroxicloroquina e corticóide sistêmico durante quatro meses, não se assistiu a remissão clínica completa, pelo que se decidiu associar metotrexato (15mg/m²/semana), com boa resposta clínica. Na Figura 4 é possível visualizar o efeito da terapêutica após seis meses. Actualmente, após desmame gradual e progressivo da prednisolona (completou sete meses), esta já foi suspensa e encontra-se estável, em remissão completa, sob terapêutica com hidroxicloroquina e metotrexato, persistindo apenas áreas vestigiais e sequelares de lipoatrofia. 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.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de paniculite lúpica pode ser definitivo após exclusão exaustiva de outras entidades inflamatórias crónicas, 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 doença⁷. Exige a diferenciação clínica e histológica sobretudo de linfoma paniculítico de células T subcutâneo, podendo existir sobreposição das duas entidades⁵. O linfoma paniculítico de células T subcutâneo é um linfoma raro, sendo responsável por menos de 1% do grupo dos linfomas não-Hodgkin⁸. Tem risco de progressão para síndrome hemofagocítica (em 15 a 20% dos casos)⁹, condicionando maior morbi-mortalidade.

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 adipócitos¹⁰. 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 linfoma¹¹.

Relativamente à evolução clínica, a paniculite lúpica é uma patologia crónica com evolução recidivante. As alterações mucocutâneas 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^{12,13}. Colocou-se a hipótese de que a maior probabilidade de progressão para doença sistémica possa estar associada à positividade de ANA's^{14,15}.

Além desta possibilidade, pode também existir associação com outras doenças auto-imunes para além do lúpus eritematoso sistémico, necessitando de constante vigilância para a realização de um diagnóstico atempado. Está descrita associação

com artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, colite ulcerosa, tiroidite de Hashimoto, anemia hemolítica auto-imune e trombocitopénia imune¹⁶.

A terapêutica, na ausência de compromisso sistémico, não é consensual. Baseia-se na utilização de corticóides tópicos potentes e/ou sistémicos e, em casos refractários, imunossuppressores e/ou imunomoduladores⁴. O tratamento com agentes biológicos, como o rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20), tem sido descrito como agente promissor de última linha¹⁷, mas raramente utilizado em formas não sistémicas, com compromisso apenas muco-cutâneo. Muitos autores apoiam a terapêutica com anti-maláricos e a necessidade de protecção solar¹⁸.

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. 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.

REFERÊNCIAS

1. Rothfield, N.F. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment
McCarthy EJ, editor. Arthritis and allied conditions: a textbook of
rheumatology. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989.p.1077–94.
2. Javier Fraga, Amaro García-Díez. Lupus Erythematosus Panniculitis.
Dermatol Clin 2008;26: 453-463 Elsevier Inc.
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, M.S., Su, W.P.D. Lupus erythematosus panniculitis. Med
1989;73:1113–1125.
5. Arps DP, Patel RM. Lupus profundus (panniculitis): a potential mimic of
subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Arch Pathol Lab Med
2013;137:1211–1215.
6. Pincus LB et al. Subcutaneous panniculitis-like T cell lymphoma with
overlapping clinicopathologic features of LE: coexistence of 2 entities? Am J
Dermatopathol 2009 Aug 31;6:520-6.

7. Cesare Massone e colab. Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): Clinical, histopathological and molecular analysis of nine cases. *J Cutan Pathol* 2005;32:396-404.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008.p. 294–295.
9. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111:838-845.
10. Noah A. Brown et al. Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol* February 2015;143:265-273.
11. LeBlanc, R.E. et al. Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016;40:745–754.
12. Mascaro, J.M., Herrero, C., Hausmann, G. Uncommon cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:122-31.
13. Yu-Kun Zhao et al. Lupus Panniculitis as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. *Medicine* April 2016;95:16.

14. Ng PP, Tan SH, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol* 2002;41:488-490.
15. Guissa V. et al. Lupus erythematosus panniculitis in children and adolescents. *Acta Reumatol Port* 2012; 37:82-85.
16. Bisma Ben Dhaou et al. Lupus erythematosus panniculitis: A case report. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery* 2016
17. Moreno-Suarez, F., Pulpillo-Ruiz, A. Rituximab for the treatment of lupus erythematosus panniculitis. *Dermatol. Ther.* 2013;26:415–418.
18. Al Daabil M, Massarotti EM, Fine A, et al. Development of SLE among 'potential SLE' patients seen in consultation: long-term follow- up. *Int J Clin Pract* 2014;68:1508–1513.

FIGURAS



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

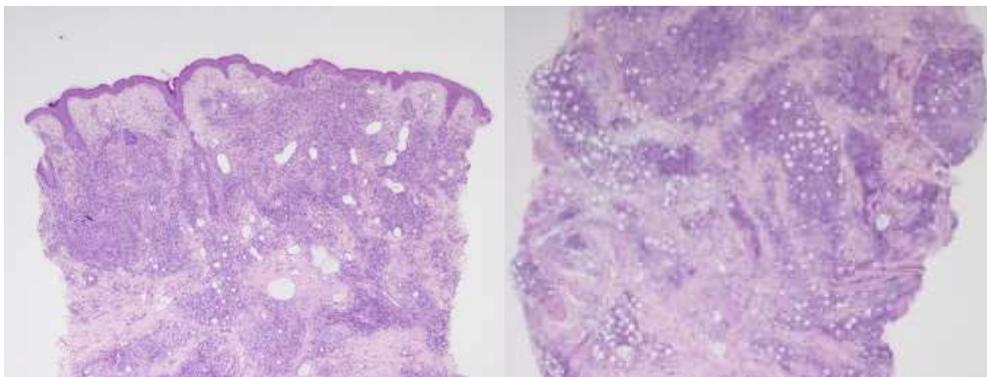


Figura 2 - Exame histopatológico demonstrando infiltrado denso, nodular, ocupando toda a derme e invadindo o panículo adiposo, constituído por linfócitos (CD4, CD8 e CD20), alguns plasmócitos, histiócitos e *clusters* de células dendríticas CD123 positivas, favorecendo a hipótese de paniculite lúpica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

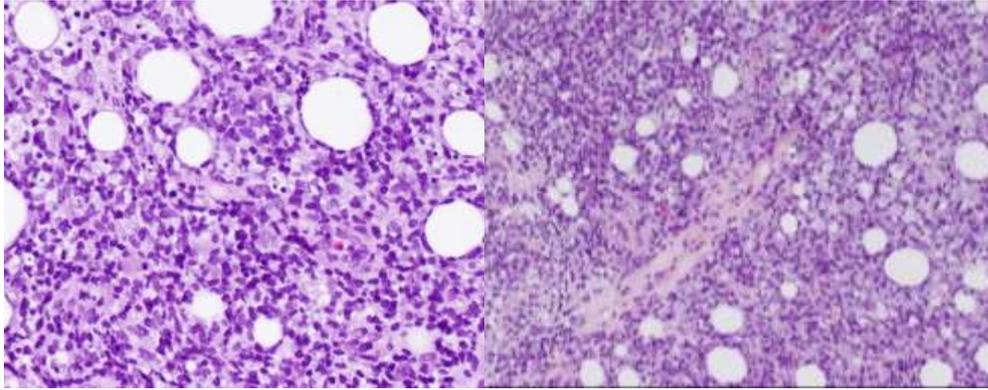


Figura 3 - Exame histopatológico ilustrativo do *rimming* dos adipócitos pelos linfócitos (coloração: Hematoxilina e Eosina).



Figura 4 - Efeito da terapêutica após seis meses.

O QUE ESTE CASO ENSINA

1. O lúpus profundo ou paniculite lúpica é uma forma rara de lúpus eritematoso cutâneo crônico, particularmente na infância.
2. O diagnóstico de paniculite lúpica exige a diferenciação clínico-histológica de linfoma paniculítico de células T subcutâneo, podendo coexistir sobreposição.
3. A monitorização é essencial pela possibilidade de progressão para doença sistêmica ou malignidade.
4. A terapêutica não é consensual, mas baseia-se na utilização de corticóides e hidroxicloroquina e, em casos refractários, imunossupressores e imunomoduladores.