

## Papulosis linfomatoide asociada a prurigo nodular. Relato de un caso

ADRIANA DE LA TORRE<sup>1</sup>, FARITZA SALAZAR<sup>2</sup>, ELIZABETH BALL<sup>3</sup>

### Resumen

La papulosis linfomatoide es una enfermedad crónica, recurrente, de curso indolente, que junto con el linfoma cutáneo de células grandes anaplásicas, se incluye dentro de los desórdenes cutáneos linfoproliferativos CD30+. Después de la micosis fungoides, es el segundo tipo más frecuente de linfoma cutáneo. Clínicamente, se caracteriza por pápulas y nódulos pardo-eritematosos, recurrentes en tronco y extremidades, con la histología de un linfoma cutáneo de células T. Se han descrito clásicamente tres subtipos histológicos A, B, C, y recientemente se agregaron dos subtipos: D y E. La inmunohistoquímica identifica el antígeno CD30 en las células linfoides T atípicas. El tratamiento de la papulosis linfomatoide incluye observación y seguimiento, corticosteroides tópicos, fototerapia, metotrexate, de acuerdo a la extensión y severidad de los brotes. Se han descrito diversos simuladores clínicos e histológicos de papulosis linfomatoide entre ellos se destaca el prurigo nodular, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda y otros linfomas cutáneos. Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de papulosis linfomatoide quien recibió tratamiento con metotrexate sin mejoría, desarrollando posteriormente lesiones de prurigo nodular. La asociación simultánea de ambas entidades no se ha descrito previamente en la literatura.

**Palabras claves:** papulosis linfomatoide, nódulos, prurito, prurigo nodular

### Lymphomatoid papulosis associated with nodular prurigo. A case report

#### Abstract

Lymphomatoid papulosis is a chronic, relapsing disease of indolent course, together with cutaneous anaplastic large-cell lymphoma, is included within the CD30+ lymphoproliferative skin disorders. After mycosis fungoides, it is the second most common type of cutaneous lymphoma. Clinically, it is characterized by papules and brownish-erythematous nodules recurrent in trunk and extremities, with the histology of a cutaneous T-cell lymphoma. There have been described three histological subtypes A, B, C, and recently subtypes D and E were added. Using immunohistochemistry, the CD30 antigen is identified in atypical lymphoid T cells. Treatment of lymphomatoid papulosis includes observation and monitoring, topical corticosteroids, phototherapy, methotrexate, according to the extent and severity of outbreaks. Various clinical and histological simulators of lymphomatoid papulosis have been described including nodular prurigo, and acute pityriasis lichenoides et varioliformis and other skin lymphomas. Herewith, we present a patient diagnosed with lymphomatoid papulosis who received treatment with methotrexate without improvement, and later developed a nodular prurigo. The simultaneous association of both entities has not been previously described in the literature.

**Keywords:** lymphomatoid papulosis, nodules, pruritus, nodular prurigo

<sup>1</sup> Dermatólogo, egresada del Instituto de Biomedicina

<sup>2</sup> Dermatólogo

<sup>3</sup> Dermatólogo-Dermatopatólogo. Adjunto- Coordinadora Laboratorio de Dermatopatología HUC

Autor para correspondencia:

Adriana De La Torre

Correo electrónico:

dra.adriandelatorre@gmail.com

### Introducción:

La papulosis linfomatoide (PL) es una enfermedad crónica, autolimitada y recurrente. De etiología desconocida y del espectro de los desórdenes cutáneos linfoproliferativos CD30+ junto con el linfoma cutáneo de células grandes anaplásicas.

Se caracteriza clínicamente por pápulas y pequeños nódulos pardo-eritematosos, recurrentes no mayores de 1 cm localizados en el tronco y las extremidades, con tendencia a la "resolución" espontánea.<sup>1-3</sup>

Se han descrito 5 subtipos histológicos.<sup>1</sup> El más frecuente es el A caracterizado por un infiltrado cuneiforme, con linfocitos atípicos grandes, aislados o en grupos y además, de un infiltrado mixto de linfocitos pequeños, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos. Los linfocitos neoplásicos son CD3+, CD4+, CD8- y lo más característico es la expresión de CD30 en la membrana celular y aparato de Golgi de los linfocitos T neoplásicos.

Raramente se ha reportado la presencia de acantosis de la epidermis y la asociación con múltiples queratoacantomas.<sup>4</sup>

El diagnóstico diferencial debe realizarse con picaduras de insectos, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, foliculitis, prurigo nodular y otros linfomas cutáneos.<sup>5</sup>

El tratamiento incluye observación, uso de corticosteroides tópicos, metotrexate y fototerapia, entre otros, de acuerdo con la extensión y severidad de las lesiones.

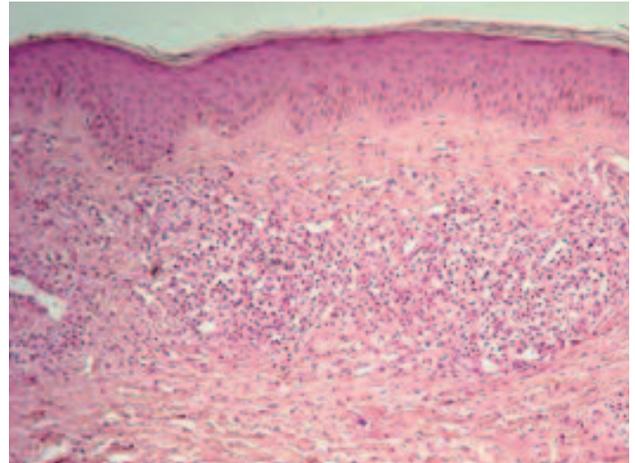
Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de PL que no respondió al tratamiento con metotrexate y desarrolló, posteriormente, lesiones clínicas de prurigo nodular con biopsia de piel que demostró severa acantosis sobre un infiltrado atípico de linfocitos que expresaban CD30.

### Caso clínico:

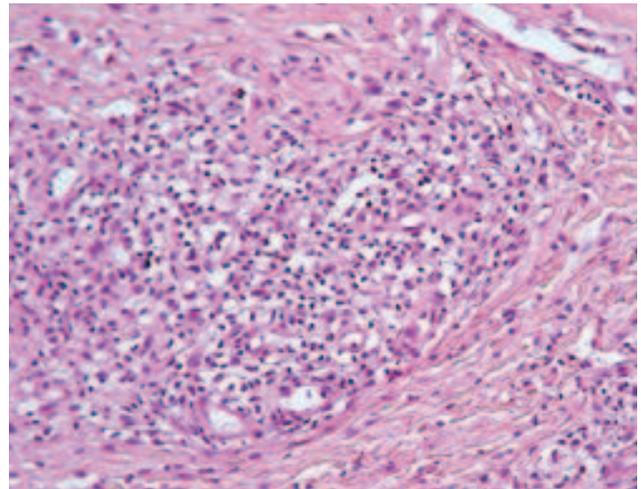
Paciente femenina de 39 años de edad, sin antecedentes personales y familiares pertinentes. Acudió a consulta por pápulas eritematosas, pruriginosas, en brotes, inicialmente, en los miembros inferiores que se extendieron al tronco y los miembros superiores (Figura 1). La biopsia de piel reportó papulosis linfomatoide con estudio inmunohistoquímico acorde (Figuras 2,3,4,).



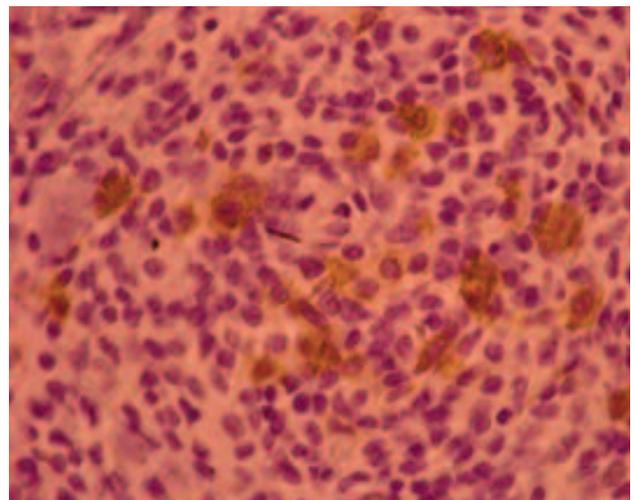
**Figura 1:** Pápulas eritematosas, centro excoriado, en cara medial de antebrazo derecho características de papulosis linfomatoide



**Figura 2:** H/E 10x. Epidermis sin modificaciones. Denso infiltrado cuneiforme



**Figura 3:** H/E 20x. Infiltrado linfoide con aislados linfocitos atípicos



**Figura 4:** Inmunohistoquímica. 20x Linfocitos atípicos CD30+

Recibió tratamiento con metotrexate 25 mg semanal durante un año sin mejoría clínica, con persistencia de las lesiones y el prurito intenso crónico, motivo por el cual, la paciente fue reevaluada. Al examen físico, la paciente fototipo cutáneo IV, presentó múltiples pápulas y nódulos pigmentados, "indurados", algunos excoriados, con costras, de tamaño variable entre 3 mms hasta 1 cm, localizados en el tronco y las extremidades (Figuras 5,6)

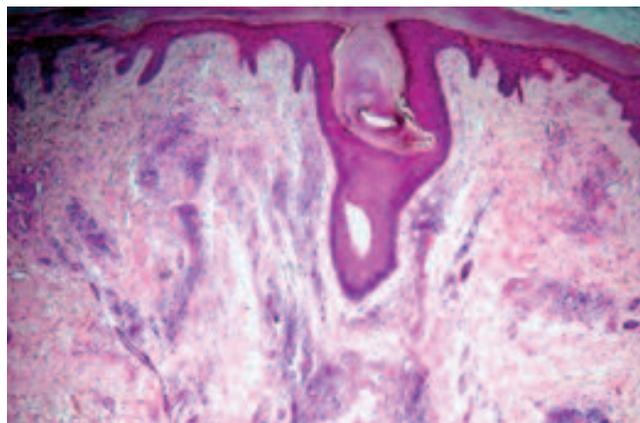


**Figura 5:** Pápulas y nódulos eritematopigmentados, indurados, en miembros superiores.

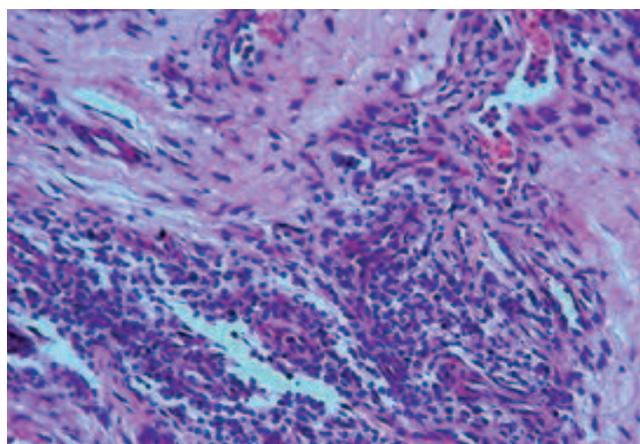


**Figura 6:** Pápulas y nódulos eritematopigmentados, liquenificados, infiltrados, en miembros inferiores.

Se realizó una nueva biopsia de piel: la histopatología evidenció hiperqueratosis compacta, acantosis irregular con hiperplasia del infundíbulo folicular y acentuada hiperqueratosis folicular, fibrosis de la dermis papilar e infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo en cuña, formado por linfocitos pleomórficos de tamaño pequeño, sin eosinófilos (Figuras 7 y 8).

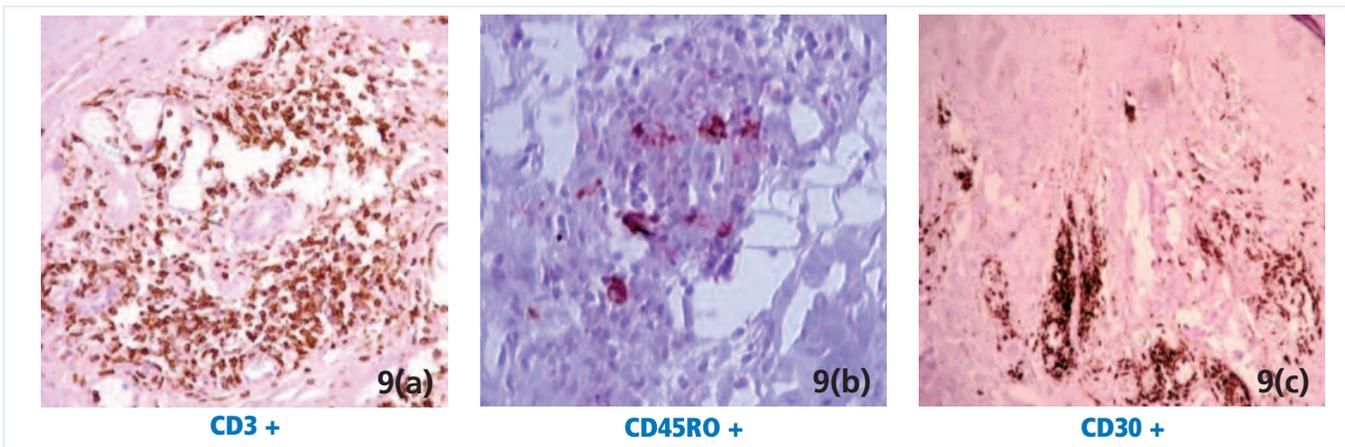


**Figura 7:** H/E 10x. Hiperqueratosis compacta, acantosis irregular. Infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo, en cuña.



**Figura 8:** H/E 40x. Infiltrado inflamatorio formado por linfocitos pleomórficos, de pequeño tamaño

El estudio inmunohistoquímico demostró marcaje en las células tumorales para CD3+, CD45Ro+ y CD30+ (Figura 9), que confirma el diagnóstico de papulosis linfomatoide asociado con cambios epidérmicos de prurigo nodular.



**Figura 9:** Inmunohistoquímica. (a) CD3+; (b) CD45RO +; (c) CD30 +

Se le indicó tratamiento con acetónido de triamcinolona intralesional mensual, tacrolimus tópico, hidroxicina 25 mg diarios VO y al mes de tratamiento se observó mejoría clínica. Sin embargo, en vista de la aparición de nuevas lesiones se decidió agregar talidomida al tratamiento previo, a dosis de 50 mg diarios vía oral, con ello, se logró mejoría clínica del prurito y de las lesiones después de dos meses de tratamiento.

### Discusión:

La PL es una enfermedad crónica, recurrente y autolimitada. En 1968, Warren Macaulay la describió como una "erupción rítmica paradójica" por tener una evolución clínica benigna y la histología de un linfoma.<sup>1,3</sup>

Se incluye dentro de los desórdenes linfoproliferativos CD30+ y constituye la segunda forma más frecuente de linfoma cutáneo primario de células T, después de las micosis fungoides (20-30 %).<sup>1</sup>

Se presenta entre la cuarta y quinta década de la vida, con cierta preferencia por el sexo masculino sobre el femenino (1,5/1), con algunos reportes en la población infantil.<sup>2,4</sup>

La clínica se caracteriza por brotes recurrentes de lesiones pápulo-nodulares o pápulo-necróticas, eritematosas, algunas con centro costroso, en diferentes estadios de evolución, localizados en el tronco y las extremidades. Generalmente, la erupción se resuelve en 3 a 6 semanas, deja cicatrices atróficas o hiperpigmentación residual.<sup>1,3,4</sup>

La enfermedad presenta un pronóstico excelente con una supervivencia global de 100 % a los 5 años de seguimiento, pero con un riesgo entre 5% a 20% de desarrollar una segunda neoplasia linfoproliferativa como micosis fungoides, enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes CD30+ cutáneo y sistémico así como enfermedades no linfoproliferativas.<sup>6,8</sup>

La etiología es desconocida, aunque se han descrito factores genéticos y relacionados con la inmunidad del huésped. Se ha propuesto la existencia de subclones derivados de un clon anormal oculto de células T, que adquieren anomalías genéticas para dar lugar a PL, linfoma de Hodgkin y micosis fungoides en el mismo paciente.

Este modelo explica la observación de que la PL puede preceder, coexistir o seguir a un linfoma maligno. El clon oculto tendría características de células madre neoplásicas, pero se ha demostrado que existe una relación clonal entre PL y micosis fungoides; se han detectado clones idénticos de linfocitos T en lesiones de pacientes con ambas condiciones simultáneamente.

Igualmente, se ha observado que células atípicas CD30+ de papulosis linfomatoide y células de Reed- Sternberg de linfoma de Hodgkin en un mismo paciente, pertenecen al mismo clon.<sup>3,5</sup>

Desde el punto de vista, histopatológico se han descrito 3

subtipos histológicos A, B, C. El A es el más común, (75% de los casos) y el observado en la paciente.<sup>1</sup>; El B se observa solo en 4 % de los pacientes y presenta una histología similar a la micosis fungoides; El C se observa en 10 % de los casos y es histológicamente idéntico a un linfoma de células grandes anaplásicas.

Recientemente, se ha descrito el D que simula a un linfoma angiocéntrico con linfocitos atípicos medianos que expresan frecuentemente CD8.<sup>1</sup>

El E es muy epidermotrópico y simula un linfoma epidermotrópico agresivo CD8+. El cuadro histológico no influye en el pronóstico ni en la evolución clínica de la enfermedad.

Los hallazgos inmunohistoquímicos demuestran expresión de marcadores para linfocitos T colaboradores (CD3+, CD4+, CD8-, CD45 Ro+) en las células tumorales. En algunos casos puede haber pérdida de la expresión de marcadores pan-linfocitos T. El "rearrreglo" genético del receptor de células T puede observarse entre 60% a 70% de las lesiones.

Entre las opciones terapéuticas se encuentran: corticoides tópicos, antibióticos orales como tetraciclinas, fototerapia, metotrexate a dosis bajas o intralesional, interferón- y retinoides sistémicos.<sup>7-9</sup>

Ninguna de las terapias produce una remisión sostenida. Los pacientes con escasas lesiones o no cicatriciales no requieren tratamiento. Si las lesiones son muy numerosas y sintomáticas, se recomienda bajas dosis de metotrexate o PUVA como una alternativa<sup>10</sup>. Además, se ha descrito el uso de talidomida en desórdenes linfoproliferativos CD30+ cuando se presenta enfermedad multicéntrica.<sup>3</sup>

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades simuladoras de PL entre las que destacan: picaduras de insectos, pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, foliculitis, otros linfomas cutáneos y el prurigo nodular.<sup>5</sup> Además, se han descrito entidades clínico-patológicas que expresan CD30 que deben considerarse para el diagnóstico diferencial como: infecciones virales del tipo "orf", nódulo del ordeñador, molusco contagioso, verrugas vulgares, herpes simple y Zoster; picaduras de artrópodos, escabiosis y erupciones por drogas, hidradenitis supurativa, rinofima y quistes, consideradas como pseudolinfomas de células T CD30+.<sup>11</sup>

Se ha descrito en la literatura la presencia de acantosis prominente en algunos casos de PL y una rara asociación con múltiples queratoacantomas. En estos casos, se observa un infiltrado inflamatorio dérmico constituido por células linfoides atípicas CD30+, que forma parte del infiltrado inflamatorio reactivo encontrado en queratoacantomas.<sup>14</sup>

Otros autores reportan linfomas CD30+ y PL asociados a hiperplasia pseudoepiteliomatosa con o sin atipia de queratinocitos que son confundidas histológicamente con

carcinoma de células escamosas y queratoacantomas. En estos casos, la clínica es clave para el diagnóstico al presentarse lesiones en áreas no fotoexpuestas.<sup>12</sup>

La relación entre proliferación de células CD30+, epidérmica, con o sin atipia de queratinocitos no ha sido bien comprendida. Se cree que la proliferación epidérmica se debe a diversos factores entre los que se destacan: unión del antígeno CD30 con su "ligando", producción de EGF, EGFR y TGF- por células CD30+ y producción de citoquinas locales que impiden la unión del antígeno CD95 apoptótico con su "ligando" expresado también en células CD30+ que evita así la apoptosis de los queratinocitos, por lo cual, se necesitan realizar más estudios para entender esta asociación.<sup>13-15</sup>

El prurigo nodular es una erupción crónica caracterizada por pápulas y nódulos eritemato-pigmentados, pruriginosos, liquenificados y excoriados, localizados en extremidades, relacionados con prurito y rascado crónico. Histopatológicamente se caracteriza por acantosis irregular de la epidermis, que puede llegar a ser pseudocarcinomatosa, con hiperqueratosis compacta e hipergranulosis.

En la dermis superficial existe un infiltrado inflamatorio, constituido por linfocitos, grados variables de fibrosis o incluso esclerosis y proliferación vascular de capilares.

El tratamiento del prurigo nodular refractario consiste en el uso de talidomida y lenalidomida, gabapentina, pregabalina, esteroides y calcipotriol tópico, y esteroides intralesional, con resultados variables.

Recientemente, se destaca el uso de lenalidomida, un derivado de la talidomida, pero con menos efectos secundarios de neuropatía periférica.<sup>16-18</sup>

No se han encontrado casos publicados en la literatura de coexistencia de PL y prurigo nodular. La paciente presentó manifestaciones clínicas e histopatológicas de PL, sin embargo, no mejoró con metotrexate. Es posible que la persistencia de las lesiones con el rascado continuo indujera los cambios epidérmicos de prurigo nodular en lesiones de PL, a pesar del tratamiento inicial con metotrexate, por la falla en el control del prurito.

### Conclusiones:

La papulosis linfomatoide es una enfermedad crónica y recurrente, de etiología desconocida. No se ha reportado la coexistencia entre papulosis linfomatoide y prurigo nodular, probablemente haya un subregistro, pues ambas entidades se caracterizan por prurito intenso.

La paciente fue tratada inicialmente con metotrexate sin mejoría clínica, debido al prurito y rascado crónico. Desarrolló lesiones de prurigo nodular sobre las ya existentes de papulosis linfomatoide. El seguimiento a largo plazo de la paciente es importante debido a la asociación de papulosis linfomatoide con la aparición de una nueva neoplasia linfoproliferativa. ●

### Referencias

1. Kempf W, Kasakov D, Kerl K. Cutaneous Lymphomas: An Update. Part 1: T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphomas and Related Conditions *Am J Dermatopathol* 2014; 36:105-120
2. Ganapathi KA, Pittaluga S, Odejide O, Freedman AS, Jaffe ES. Early lymphoid lesions: conceptual, diagnostic and clinical challenges. *Haematologica*. 2014;99:1421-1432
3. Salas C et al. Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario con involución espontánea. Reporte de caso. *Folia dermatol. Peru* 2009; 20: 153-157
4. Cerroni L. My approach. Lymphoproliferative lesions of the skin. *Clin Pathol* 2006;59:813-826.
5. Alperovich M. Papulosis linfomatoide. *Dermatol Argent* 2011;17: 354-364
6. Association of Clinicopathological characteristics with secondary Neoplastic Lymphoproliferative disorders in Lymphomatoid papulosis patients. Nikolaou V et al. *Leuk Lymphoma*. 2014; 22:1-20
7. Alaibac M, Zarian H, Russo I, Peserico A. CD30+ lymphoproliferative disorders of the skin: still an open question. *G Ital Dermatol Venereol*. 2012;147:545-52
8. Tan AW, Giam YC. Lymphomatoid papulosis associated with recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:110-2
9. Kempf W et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118:4024-35.
10. Ball E, Martín R, Marcano M, García ML. Estudio clínico-patológico prospectivo de una casuística de pacientes con enfermedad cutánea linfoproliferativa CD30+. *Dermatol Venez* 2007;45:10-22
11. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *Skin Lymphoma: The illustrated guide*. 3º ed. Edit Wiley-Blackwell
12. Scarisbrick JJ, Calonje E, Orchard G, Child FJ, Russell-Jones R. Pseudocarcinomatous change in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous CD30 lymphoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 6 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:239-247
13. Guitart J, Gordon K. Keratoacanthomas and lymphomatoid papulosis. *Am J Dermatopathol* 1998;20:430-432
14. Fernández-Flores A. CD30+ cell population in common keratoacanthomas: a study of 21 cases. *Romanian J Morphol Embryol Physiol* 2008;49:159-162
15. Cespedes YP, Rockley PF, Flores F et al. Is there a special relationship between CD30-positive lymphoproliferative disorders and epidermal proliferation?. *J Cutan Pathol* 2000;27:271-275
16. Ordi-Ros J, Cosiglio FJ. Current therapeutic indications of thalidomide and lenalidomide. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:360-4
17. Taefehnorooz H, Truchetet F, Barbaud A, Schmutz JL, Bursztejn AC. Efficacy of thalidomide in the treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:344-5
18. Orlando A, Renna S, Cottone M. Prurigo nodularis of Hyde treated with low-dose thalidomide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13:141-5