

ENFERMEDAD DE WORINGER-KOLOPP REPORTE DE UN CASO

Dr. Juan Morantes*
 Dra. María Cristina Sucre **
 Dr. Oscar Reyes J.***

Morantes J, Sucre G. M.C, Reyes JO. **Enfermedad de WoringerKolopp. Reporte de un caso.** Derm Venez. 1997; 35: 29-32

RESUMEN

La enfermedad de Woringer-Kolopp es un desorden linfoproliferativo clonal de células T, raro, bien definido que afecta la piel; clínicamente benigno pero histológicamente maligno. Se presenta como una placa hiperqueratótica, asintomática caracterizada por un infiltrado de células mononucleares citológicamente atípicas. Se reporta el caso de un paciente de 52 años que presentó la enfermedad con características clínicas e histopatológicas típicas que fue tratado con radioterapia y quimioterapia con buena evolución.

Palabras Clave: Reticulosis Pagetoide. Woringer-Kolopp.

ABSTRACT

Woringer-Kolopp disease is a rare, localized, histologically malignant but clinically benign T cell lymphoproliferative disorder involving the skin. This is a hyperkeratotic plaque characterized by an infiltrate of cytologically atypical mononuclear cells. A 52 year old man was seen with clínica[and histopathologic features distinctive of this disease and he was treated with radiotherapy and chemotherapy with total recovery.

INTRODUCCION:

La reticulosis pagetoide es un desorden linfoproliferativo raro bien definido que afecta la piel.⁽¹⁾ Se ha dividido en dos tipos clínicos: localizado (enfermedad de Woringer-Kolopp) y diseminado (enfermedad de Ketron-Goodman).⁽²⁾ Sus características histológicas o en los marcadores de superficie celulares de linfocitos que infiltran la epidermis son similares pero el curso clínico es diferente.^(1,3)

La enfermedad de Woringer-Kolopp, descrita por primera vez en 1939, es la variante localizada, benigna; se pre-

senta como una placa hiperqueratótica asintomática histológicamente caracterizada por un infiltrado de células mononucleares citológicamente atípicas. Las lesiones son histopatológicamente similares a la micosis fungoide a menudo con marcado epidermotropismo y formación de microabscesos⁽⁴⁾. Clínicamente las lesiones son placas hiperqueratóticas, eritematosas, descamativas, de bordes levemente elevados, circinados con tendencia a la curación central que se desarrollan principalmente en la cara dorsal de las extremidades. A pesar del curso crónico, el desarrollo del linfoma sistémico es raro. En general tienen buen pronóstico^(3,5)

La variante generalizada o enfermedad de Ketron-Goodman consiste en numerosas placas rojizas semejante a la micosis fungoide, se desarrollan

rápidamente, afectan ganglios linfáticos y otros órganos y su comportamiento biológico es agresivo^(1,3); es usualmente fatal y algunos autores lo han definido como una variante de micosis fungoide con epidermotropismo pronunciado⁽²⁾.

Histopatológicamente, la epidermis, particularmente en la porción inferior está infiltrada con numerosas células mononucleares. El núcleo es atípico, grande e hiper cromático y de forma irregular y está rodeado por un espacio claro tipo halo, con apariencia pagetoide. Dos o más núcleos están arreglados en nidos y tienen un halo no teñido en la periferia semejando microabscesos de Pautrier. La dermis contiene sólo un infiltrado inflamatorio no específico⁽⁶⁾

Se presenta un caso de enferme-

* Adjunto del Servicio de Dermatología, Hospital Militar "Carlos Arvelo"
 ** Residente de postgrado de Dermatología Hospital Militar "Carlos Arvelo"
 *** Dermatopatólogo adjunto del Servicio de Dermatología, Instituto de Biomedicina.

dad de Woringer-Kolopp con características clínicas e histopatológicas típicas pero cuya repuesta al tratamiento fue inusual.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 57 años natural del Estado Falcón y procedente de Caracas quien presentaba desde hace 12 años, lesión en glúteo izquierdo, asintomática, de crecimiento lento y progresivo, que no mejoraba con diferentes tratamientos médicos motivo por lo cual consultó en febrero de 1996 cuando se realizó biopsia de piel que reportó enfermedad de Woringer-Kolopp.

Al examen físico se trataba de un paciente, en buenas condiciones generales, de piel morena clara quien tenía una placa circular rojiza, de borde infiltrado pigmentado levemente descamativo de 14 por 12 cm., situado en glúteo izquierdo. Así como, pápulas de 0.3 a 0.4 cm, pigmentadas y rojas en cuello y tronco; y onicosis, hiperqueratosis subungueal y cambio de color en 1ª uña pie izquierdo. El resto del examen físico normal a excepción de aumento de volumen a nivel de regiones inguinales; y al tacto rectal, aumento del tamaño de la próstata. No se palparon adenomegalias. (Fig. 1).

En la biopsia de piel teñida con hematoxilina-eosina se observó hiperqueratosis laminar difusa con paraqueratosis focal, epitelio irregularmente acantótico y un marcado epidermotropismo de células predominantemente mononucleares atípicas, asumiendo en algunas zonas aspecto pagetoide (Fig. 2). A mayor

acercamiento, se observaron núcleos hiper cromáticos y pleomórficos, la mayoría rodeados de un halo claro formando en algunas zonas microabscesos de Pautrier y en otras formando nidos grandes dentro del epitelio. En dermis superior se apreció un infiltrado linfohistiocitario denso, perivascular y difuso. Al correlacionar con la clínica se hizo el

FIG. 1

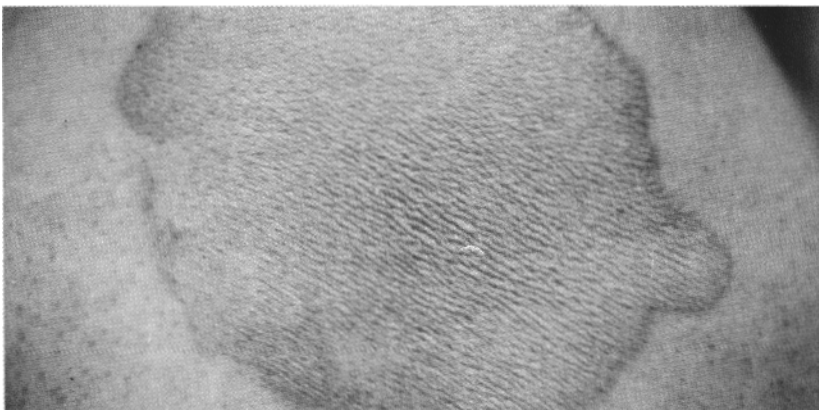
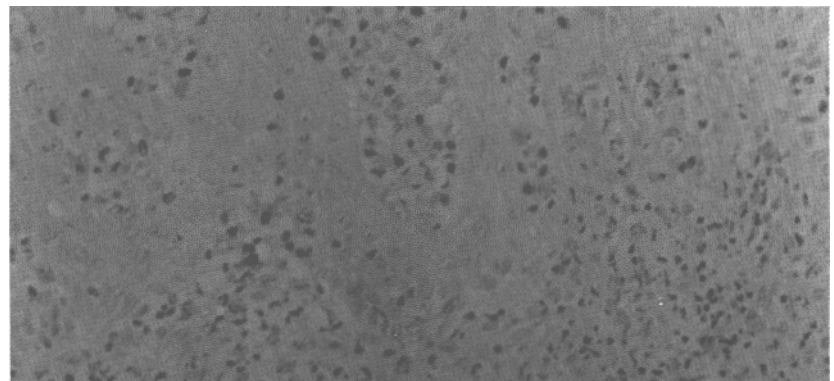


FIG 2



FIG 3



diagnóstico de reticulosis pagetoide localizada o enfermedad de Woringer-Kolopp. (Fig. 3).

Se realizó marcaje con el anticuerpo monoclonal OPD4 que pertenece al *cluster* CD45Ro el cual reacciona con células T CD4 siendo positivo en este caso, lo que lo catalogó como enfermedad de Woringer-Kolopp fenotipo células T CD4 ayudador/inductor.

Los estudios de laboratorio de ruti-

na, perfil hepático, renal VDRL y HIV, al igual que la radiografía de tórax fueron normales. En el ecosonograma abdominal se observó lesión granulomatosa hepática difusa y nefrolitiasis renal bilateral; y la tomografía axial computarizada tóraco-abdominal fue básicamente normal, no demostrándose alteraciones sugestivas de enfermedad secundaria, sólo se vio próstata aumentada de tamaño y orificios inguinales amplios. Fue evaluado por hematología, en sangre periférica no hubo alteraciones de la serie roja ni de las plaquetas; la serie mononuclear mostró linfocitos atípicos, algunos de gran tamaño y alteraciones en la forma del núcleo pero no con las formas descritas en el síndrome de Sézary. Serie polinuclear normal. No se observaron células tumorales ni elementos extraños. El aspirado de médula ósea: celularidad normal con presencia de las 3 series mieloides. Serie granulocítica y megacariocítica normal. Serie eritrocítica: cambios megaloblásticos moderados. Serie plasmocítica: aumento en 10% de formas inmaduras. Serie linfocítica: aumento en 40% de formas inmaduras. Hemosiderina: aumentada. No hubo células tumorales ni elementos extraños. Se concluye médula ósea con ligera plasmocitosis y linfocitosis. Hemosiderosis con moderados cambios megaloblásticos.

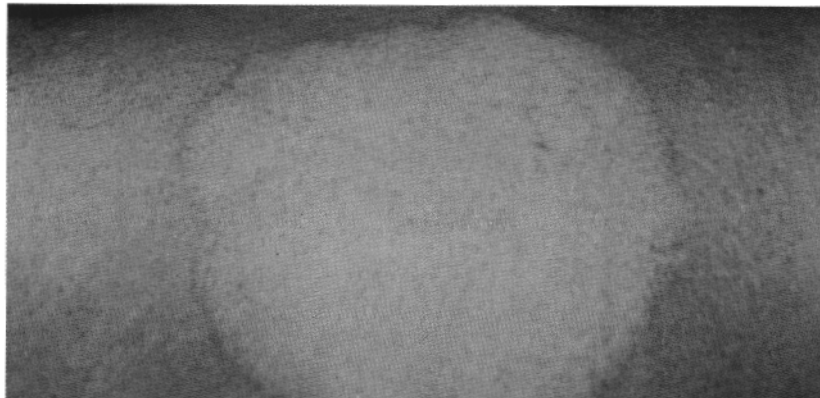
El paciente fue tratado con radioterapia, 3000 Cgy divididos en 10 sesiones de 300 Cgy cada una, pero por persistencia de la lesión al concluir el tratamiento, se decidió la administración de 5 ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida a 650 mg/m² superficie corporal/dosis (1 gr) combinado con vincristina a 1.4 mg/m² superficie corporal/dosis (2mg) durante 3 meses, aplanándose los bordes de la lesión. A los 5 meses de finalizado el tratamiento, el paciente presentaba una

mácula residual de centro hipocrómico y borde pigmentado (Fig. 4) y se realizó biopsia control donde se observó epitelio acantótico, con algunos melanófagos y en dermis un escaso infiltrado linfocitario perivascular.

DISCUSION

El análisis genético ha demostrado que este tipo de enfermedad es un desorden proliferativo clonal de células T⁽²⁾. El infiltrado celular monoclonal atípico en la enfermedad de Wroninger-Kolopp está compuesto por linfocitos T activados, aunque el fenotipo puede ser variable. El análisis inmunohistoquímico lesiona) ha revelado que puede predominar células T CD4+, CD8+ ó CD4-CD8-^(1,2,4,5) Esto contrasta con linfoma cutáneo de células T - micosis fungoide (LCCT MF) en la cual una población de linfocitos T maduros CD4+ es usualmente detectada. Las células de LCCT muestran en fenotipo de células T memoria, CD45Ro positivo después del reconocimiento del antígeno disparador de su receptor de células T. El receptor de células T probablemente controla la conducta biológica de las células malignas al menos en la fase cutánea de la enfermedad y sirve como marcador clonal específico para monitorear la progresión de la enfermedad⁽⁷⁾.

FIG 4



Estudios de inmunofenotipo muestran células T intraepidérmicas atípicas, que expresan numerosos antígenos de activación como CD25, CD30, CD71 y la pérdida del Ag CD2, CD5 y CD45 en esta población es muy característica⁽³⁾. Los linfocitos T intraepidérmicos en la reticulosis pagetoide localizada no expresan el CD45Ro, la molécula marcador de células T memoria. Esto es raro porque la células T invasoras son usualmente del fenotipo memoria. Esto podría ser la base molecular del curso clínico benigno y largo y serviría para distinguir el tipo localizado de reticulosis pagetoide de otro tipo de linfomas cutáneos de células TM.

La falta de expresión de CD45Ra y CD45Ro en reticulosis pagetoide es única porque las células T expresando cualquier isoforma de la familia de moléculas de CD45 no se ha observado en el timo o periféricamente. Aún más sorprendente es que las células T intraepidérmicas en la enfermedad de Wroninger-Kolopp fallan en expresar cualquier molécula CD45 ya que en células T normales alrededor del 10% de las proteínas de la membrana pertenecen a esta familia⁽¹⁾.

Se reportó un caso de Wroninger-Kolopp con predominio de células T

Ki-1 (CD30+) citotóxicas/supresoras. Esto sugeriría que la enfermedad de Woringer-Kolopp tendría una presentación clínica e histológica similar pero una heterogeneidad inmunofenotípica marcada con células atípicas aparentemente malignas y se podría considerar como un espectro de desordenes linfoproliferativos atípicos caracterizado por linfocitos T altamente epidermotrópicos y no una variante localizada de micosis fungoide⁽⁵⁾. El antígeno activado asociado CD30 fue débilmente expresado o ausente en cada uno de los 3 casos estudiados en otro reporteH.

En general, el curso clínico de Woringer-Kolopp es benigno pero se recomienda estudiarlo como linfoma maligno de cualquier otro tipo y seguir la evolución del paciente ya que existe el reporte de un caso que se inició como una reticulosis pagetoide localizada y tres años después desarrolló la forma generalizada siendo quizás localizada la manifestación inicial, lo que sugiere que las conductas clínicas de estos dos tipos de reticulosis pagetoide no son tan diferentes como se había pensado previamente⁽⁹⁾. A pesar de la presencia de linfocitos T atípicos, la enfermedad de Woringer-Kolopp, típicamente sigue un curso benigno por largos períodos de tiempo antes y después del tratamiento⁽⁴⁾.

La forma localizada responde favorablemente a cirugía con márgenes de 0.5 cm y/o radioterapia (cuando son placas gruesas), también se ha utilizado bombardeo de electrones, PUVA y mostaza nitrogenada más radioterapia^(3, 4,8).

Los avances en inmunohistoquímica para el diagnóstico de enfermeda-

des mediadas por linfocitos T está ayudando a clarificar la controversia con respecto a la enfermedad de Woringer-Kolopp. Sin embargo, mientras se ha demostrado que el infiltrado mononuclear de linfocitos T, su relación a LCCT continúa debatiéndose. hasta el presente, hay evidencia que la enfermedad de Woringer-Kolopp es un desorden linfoproliferativo de linfocitos T CD4+CD7-(1). Así la enfermedad comparte similitudes histológicas, fenotípicas y genotípicas con lesiones en estadio temprano de LCCT MF epidermotrópicas en la cual el análisis de probandas genéticas e inmunohistoquímicas podría revelar a veces escasas anomalías. A diferencia de la LCCT MF típica, la evolución hacia linfoma no es característica de la enfermedad Woringer-Kolopp. Así su larga latencia, apariencia histológica, y características patofisiológicas unifocales sugieren un tumor maligno de baja agresividad biológica (Micosis Fungoide unilesional) o un tumor benigno con baja tasa de transformación maligna (Reticulosis Pagetoide). Como la enfermedad de Woringer-Kolopp es rara y las lesiones no se dejan sin tratamiento, su controversia) historia natural es difícil de clarificar con estudios prospectivos; pero se recomienda su seguimiento cercano y manejo conservador⁽⁴⁾.

En este caso, a pesar que la histopatología es típica de Woringer-Kolopp nos llama la atención la falta de respuesta a dosis relativamente altas de radioterapia lo que nos hace pensar que pudiéramos estar en presencia de una placa de micosis fungoide única, aunado a esto la expresividad del CD45 Ro. Por esto creemos que los anticuerpos monoclonales en el futuro no sirvan sólo como marcaje celular sino que se pudieran determi-

nar algunos que sean útiles para el pronóstico y conocer mejor el comportamiento biológico de estas lesiones. Debemos seguir muy de cerca a estos pacientes y estudiarlos completamente, como si fuera una enfermedad sistémica para tener un punto de partida en caso de transformación a una forma generalizada.

Agradecemos la colaboración de la Dra. Rita Pichardo y del Dr. Félix Tapia en la realización del marcaje inmunofenotípico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sterry, Hauschild. Loss of leucocyte common antigen (CD45) on atypical lymphocytes in the localized but not disseminated type of Pagetoid Reticulosis. *Br J Dermatol* 1991; sep. 125(3):238-42.
2. Yagi et al. Disseminated pagetoid reticulosis: need for long term follow-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994 Feb. 30 (2 pt 2): 345-9.
3. Fitzpatrick *Dermatology in General Medicine*, Fourth edition, 1993 Mc Graw Hill.
4. Bums, Chan, Cooper Woringer-Kolopp Disease (Localized Pagetoid Reticulosis) or Unilesional Mycosis Fungoides? *Arch. Dermatol.* 1995; 131: 325-329.
5. Snoller et al. A case of Woringer-Kolopp disease with ki-1 (CD30) + cytotoxic suppressor cells. *Arch. Dermatol.* Vol. 128 Apr. 1992: 526-529.
6. Lever, W. *Histopathology of the Skin*. 7th edition (1990) J. B. Lippincott Company.
7. Demiere, Foss, Koh. proceedings of the International Consensus Conference on cutaneous T cell lymphoma (CTCL) Treatment. Recommendations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997, 36: 460.
8. Deneau et al. Woringer-Kolopp Disease (Pagetoid Reticulosis). *Arch. Dermatol.* Vol. 120, Aug. 1984, 1.045-1.051.
9. Fleury, Planas, Rodríguez. Reticulosis Pagetoide. *Dermatología Venezolana* 1985 (23). 12-18.