

Linfoma T Cutâneo: Um Diagnóstico Diferencial Desafiante *Cutaneous T Lymphoma: A Challenging Differential Diagnosis*

Raquel Costeira , Ana Oliveira e Costa , Rita Carneiro Silva , Mariana Moreira Azevedo , Cátia Canelas ,
Fernando Salvador 

Resumo:

A celulite é uma infeção comum da pele e tecido celular subcutâneo, de diagnóstico clínico/microbiológico. Apresenta-se o caso de uma mulher, 80 anos, com antecedentes de carcinoma basocelular nasal e dacriocistites de repetição. Observada por febre, lesões cutâneas faciais ruborizadas e lesões aftosas na cavidade oral, com 6 meses de evolução, recrudescentes apesar de terapêutica antibiótica e antivírica. Por diagnóstico de celulite da face, sem resposta a antibioterapia inicial, alargado espectro antibiótico com vancomicina e ceftriaxona, que se mostrou ineficaz. Após isolamento de *Enterococcus faecalis* em colheita microbiológica, foi ajustada antibioterapia segundo teste de sensibilidade, alargando-se estudo com autoimunidade e tomografia computadorizada toraco-abdomino-pélvica, que não revelou alterações. Realizada biópsia, cuja histologia permitiu o diagnóstico de doença linfoproliferativa T cutânea, com início de prednisolona e resolução das lesões. Na ausência de resposta a terapêutica dirigida, a celulite representa um desafio diagnóstico, motivando uma investigação alargada, na qual o estudo histológico é essencial.

Palavras-chave: Celulite; Linfoma de Células T.

Abstract:

*Cellulitis, a common infection of the skin and subcutaneous tissue, relies on a clinical/microbiological diagnosis. This is a case of an 80-year-old woman, with personal history of nasal basal cell carcinoma and recurrent dacryocystitis, examined for fever and 6-month evolution facial skin lesions with canker sores, maintained despite antibiotic and antiviral therapy. Due to the diagnosis of facial cellulitis and lack of response to the empiric antibiotic therapy, a broad-spectrum antibiotic was chosen, with vancomycin and ceftriaxone, also proven ineffective. After isolation of *Enterococcus faecalis*, adjustments were performed according to the sensitivity test. The investigation was widened with an autoimmune study and thoracoabdominal-pelvic computed tomography, both without changes. The biopsy histologic study allowed the*

diagnosis of cutaneous T lymphoproliferative disease. Prednisolone was initiated with resolution of the lesions. In the absence of response to targeted therapy, cellulitis represents a diagnostic challenge, motivating a broad investigation, in which the histological study is essential.

Keywords: Cellulitis; Lymphoma, T-Cell.

Introdução

A celulite é uma infeção comum da pele e do tecido celular subcutâneo, de diagnóstico essencialmente clínico e microbiológico. Apresenta, contudo, necessidade de excluir complicações e revisão de diagnósticos diferenciais ou subjacentes, na ausência de resposta à terapêutica dirigida.¹

Os linfomas cutâneos representam uma entidade nosológica bem definida. A sua apresentação clínica é heterogénea, variando de uma mácula ou pápula cutânea até uma massa, ou a qualquer uma das lesões, associada a celulite de partes moles. O diagnóstico é imunohistológico.² Ainda que a sua localização cervicofacial seja rara,³ bem como a sua circunscrição à pele,⁴ estes constituem um diagnóstico diferencial importante e provável de celulite, quando presentes pápulas e nódulos com sinais inflamatórios de longa duração, refratários ao tratamento.² Os linfomas cutâneos primários de células T (CTCLs) representam 75%-80% dos linfomas cutâneos primários, constituindo um grupo heterogéneo geralmente circunscrito à pele na sua apresentação, sem evidência de doença extracutânea. Variável a nível clínico, histológico e molecular, este linfoma pode seguir um curso indolente ou muito agressivo. Os mecanismos patogénicos subjacentes ainda não são totalmente compreendidos.⁵

Caso Clínico

Senhora de 80 anos, com antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, fibrilhação auricular, hipertensão arterial essencial, carcinoma basocelular do dorso nasal (excisado) e dacriocistites de repetição. Polimedicada, com introdução de mir tazapina concomitante com o início da sintomatologia, que por dúvida de causalidade, suspendeu. Observada no serviço de urgência por febre e lesões cutâneas com 6 meses de evolução (Fig. 1), ciclicamente recrudescentes apesar de terapêutica antibiótica e antivírica, com resposta apenas à corticoterapia oral. Da cronologia da história da doença atual (Fig. 2) há a referir: início dos sinais inflamatórios (edema e

Serviço de Medicina Interna, CHTMAD, Hospital de Vila Real, Vila Real, Portugal



Figura 1: Progressão clínica das lesões faciais entre Dezembro (A), Março (no serviço de urgência, B) e Abril sob corticoterapia 1 mg/kg (C).

rubor) da região infranasal 6 meses antes, com resposta parcial à antibioterapia empírica com amoxicilina/ácido clavulânico; no final do ciclo antibiótico recrudescimento dos sinais inflamatórios com novas lesões do dorso do nariz até à região orbital direita e lesões ulceradas no lábio superior, tendo sido assumida nova celulite e medicada com flucloxacilina, com resolução parcial dos achados clínicos. Avaliada por Cirurgia Maxilofacial que efetuou biópsia do lábio, cuja histologia se revelou inconclusiva, sem sinais de malignidade. Um mês depois, novo agravamento dos sinais inflamatórios da face e, mais uma vez, vesículas com conteúdo transparente, sugestivas de lesões herpéticas, pelo que iniciou tratamento com aciclovir oral e flucloxacilina, tendo completado 3 ciclos

de 14 dias por agravamentos sucessivos. Realizou imagem da face, sem sinais de extensão em profundidade da infeção. Por suspeita de possível ponto de partida em dacriocistite, avaliada por Oftalmologia e executada posteriormente dacriocistorrinostomia, sem intercorrências. Contudo, por nova recidiva das lesões, observada por Dermatologia e medicada com minociclina, deflazacorte e mupirocina tópica. Apresentou melhoria clara, contudo com ressurgimento dos sinais inflamatórios com o desmame do glicocorticoide e ainda aparecimento de lesões ulceradas de novo na mucosa jugal e palato. Por evolução desfavorável das lesões, recorreu ao Serviço de Urgência (SU). À admissão, apresentava edema e rubor da face na linha média, desde a glabella até ao lábio

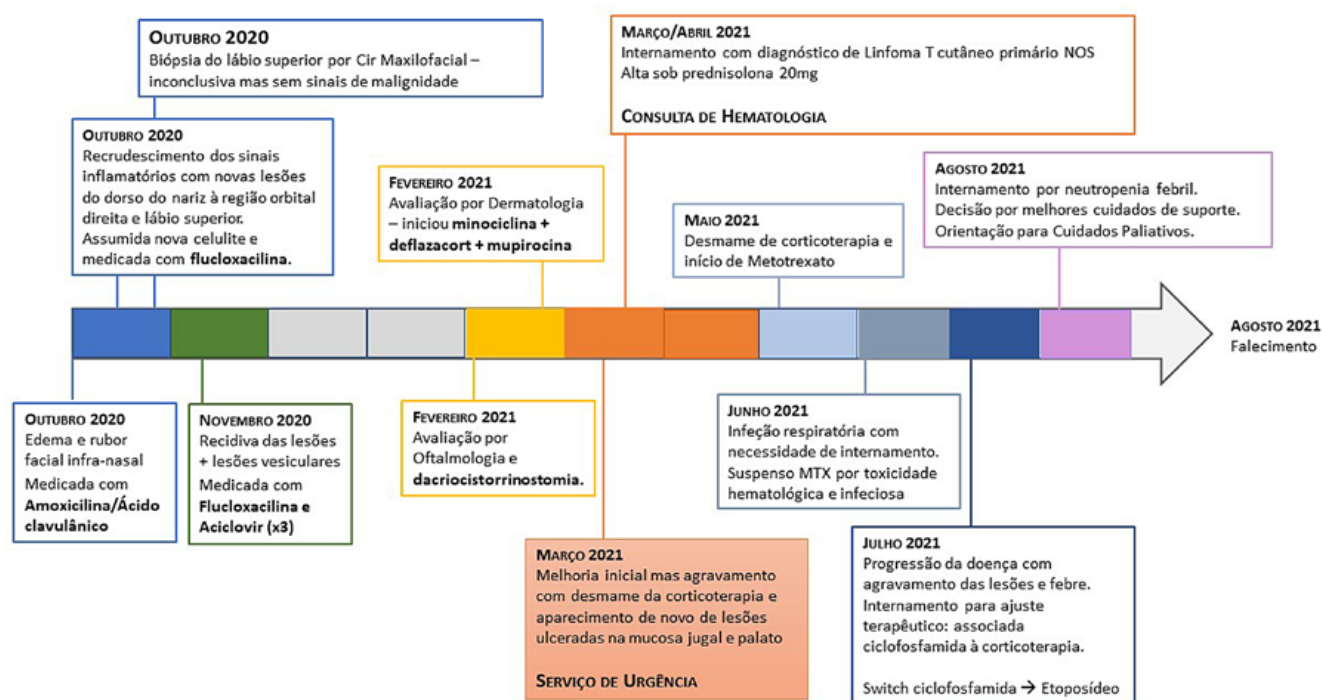


Figura 2: Cronologia da história da doença atual.

superior, com extensão à região ocular direita, com lesões aftosas na cavidade oral e úlcera com base necrótica na mucosa jugal do lábio superior. Sem outros achados ao exame físico, nomeadamente sem adenopatias ou organomegalias. Do estudo realizado no SU, apenas a destacar elevação de parâmetros inflamatórios (PCR 2,7 mg/dL e VS 85 mm/1^a h) e TC da face com expansão do saco lacrimal e opacificação cutânea adjacente na fossa lacrimal, pirâmide nasal (e imediações) direita com defeito/atraso do realce, traduzindo foco de necrose liquefactiva (acima do canto medial da órbita direita). Revelava ainda sinais de pansinusite perinasal com envolvimento exclusivo pré-septal e sem sinais de osteomielite.

Assumido o diagnóstico de celulite com ponto de partida em dacriocistite, foi internada no serviço de Medicina Interna e iniciada antibioterapia de largo espectro com vancomicina e ceftriaxona. Melhoría clínica progressiva, com apirexia ao terceiro dia de internamento, e melhoria paulatina das lesões, ainda que sem resolução completa. Efetuou estudo complementar no internamento, nomeadamente com esfregaço de sangue periférico com ligeira hipossegmentação de polimorfonucleares; estudo imunológico negativo (rastreamento de ANAs, anti ds-DNA e ANCA, anti-SSA/SSB) sem consumo de complemento e com doseamento de imunoglobulinas normal; estudo paraneoplásico negativo (tomografia computadorizada-TC cervico-toraco-abdomino-pélvica sem alterações de relevo) assim como o estudo serológico (herpes simples, VIH, vírus hepatotrópicos e pesquisa de *Treponema pallidum*). Realizada nova colheita microbiológica das lesões orais e, por isolamento de *Enterococcus faecalis*, alterada antibioterapia para ciprofloxacina segundo o teste de sensibilidade antibiótica, contudo, sem melhoria adicional. Pela suspeita de aftas orais recidivantes, feita prova terapêutica com colquicina, que se revelou também ineficaz. Apresentou como intercorrência agravamento do estado geral em contexto de provável infeção nosocomial pelo que iniciou empiricamente piperacilina/tazobactam, com boa resposta.

Após investigação inicial, sem evidência de doença oncológica e/ou autoimune, o diagnóstico só foi possível após nova biópsia com estudo histológico e imunohistoquímico das lesões jugais e da narina direita, que mostrou tratar-se de doença linfoproliferativa T de envolvimento cutâneo, sem outra característica distintiva (NOS). O estudo imunohistoquímico revelava marcação difusa para CD3, ausência de marcação para CD56 e CD20 e ainda marcação em 70% a 80% da população linfóide com anticorpo anti-Ki-67. A imunofenotipagem de sangue periférico não documentou presença de células malignas.

Após discussão multidisciplinar com Hematologia foi decidido iniciar pulso de 5 dias de prednisolona 1 mg/kg, com resolução quase completa das lesões. No 27º dia de internamento a doente teve alta orientada para consulta de Hematologia sob prednisolona 20 mg/dia, à qual foram associados metotrexato, ciclofosfamida e etoposídeo, mas

com necessidade de constantes ajustes por toxicidade e/ou agravamento das lesões. A doente acabou por falecer nos 6 meses seguintes ao diagnóstico.

Discussão

Sinais e sintomas ou patologias mal definidas com meses de evolução e abordagem multidisciplinar, representam sempre um desafio na abordagem diagnóstica e terapêutica.

A celulite é uma entidade nosológica que, quando tratada precocemente, tem um curso habitualmente benigno.⁶ A antibioterapia, isoladamente, é eficaz em aproximadamente 90% dos casos.⁷ A recorrência prende-se, na maior parte das vezes, com complicações locais (abscessos, fascíte, osteomielite entre outros), resistência a antimicrobiano^{6,7} e/ou imunossupressão do doente. Após exclusão de complicações locais pelos exames de imagem (sem extensão em profundidade e com palato íntegro, logo sem possível comunicação cutânea ou lacrimal com as úlceras da cavidade oral) e dada ineficácia dos diferentes cursos de antimicrobianos revelou-se necessário ponderar outros diagnósticos diferenciais para os sinais inflamatórios da pele, com maior pertinência para a doença oncológica e doença autoimune, dada idade e clínica recrudescente e recidivante. Foram ainda excluídas outras condições imunossupressoras além da idade.

Dada a enorme variabilidade das manifestações cutâneas nas doenças autoimunes e, perante a presença de úlceras/aftas orais, foi equacionada a hipótese de doença de Behçet. O tempo de demora dos resultados laboratoriais, a progressão das lesões e o desconforto da doente propiciaram a realização de prova terapêutica com colquicina, contudo sem resposta. Os resultados laboratoriais e a evolução clínica confirmaram não se tratar de doença autoimune.

A doença oncológica, local ou sob a forma de manifestação paraneoplásica, constitui outro diagnóstico diferencial importante de celulite refratária ou recidivante.⁷ Dada a idade da doente e os antecedentes de carcinoma basocelular numa localização contígua, esta hipótese foi considerada como provável e investigada. Depois do trato gastrointestinal, a pele é a localização extraganglionar mais comum para o linfoma não Hodgkin,⁵ tendo sido por isso também um dos diagnósticos possíveis equacionados desde a admissão. Contudo, a ausência de achados semiológicos patognómicos limitou o seu diagnóstico mais célere. Uma vez que o diagnóstico dos linfomas T cutâneos exige avaliação de imunohistologia específica,⁴ é essencial que a suspeita clínica seja sempre partilhada com o patologista, de forma a garantir uma melhor contextualização e orientação.^{2,3} No caso apresentado, a existência de uma avaliação histológica prévia “benigna” condicionou um atraso no diagnóstico. Assim, importa referir as implicações da demora associada a estes diagnósticos mais trabalhosos que, invariavelmente, se tornam mais prolongados no tempo e que, por vezes, levam à perda de oportunidade para iniciar terapêuticas dirigidas com

intuito ainda curativo. A infecção nosocomial é uma intercorrência frequente nestes casos e, frequentemente, amputa o estabelecimento de um diagnóstico definitivo ou tratamento, como é o exemplo da corticoterapia, protelada até diagnóstico definitivo.

Em conclusão, sinais inflamatórios da pele sem resposta ao tratamento antimicrobiano devem sempre levantar a suspeição de linfoma T cutâneo, que, pelos sinais inespecíficos e envolvimento cutâneo exclusivo, obrigam a um diagnóstico imunohistológico. Apesar da ausência de envolvimento sistêmico, o linfoma T cutâneo NOS apresenta uma elevada morbimortalidade com uma sobrevida a 5 anos de apenas 15%. ■

Declaração de Contribuição

RC, AOC, RCS, MMA, CC, FS – Redação e revisão do manuscrito, aprovação da versão final

Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

RC, AOC, RCS, MMA, CC, FS – Writing and review of the manuscript, approval of the final version

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

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.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Raquel Costeira – raquelandrecoiteira@gmail.com

Serviço de Medicina Interna, CHTMAD, Hospital de Vila Real, Vila Real, Portugal

Avenida da Noruega Lordelo 5000-508, Vila Real

Recebido / Received: 2022/02/09

Aceite / Accepted: 2022/08/07

Publicado online / Published online: 2023/03/31

REFERÊNCIAS

1. Kroshinsky D, Grossman ME, Fox LP. Approach to the patient with presumed cellulitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:168-78. doi: 10.1016/j.sder.2007.09.002.
2. Dummer R, Vermeer MH, Scarisbrick JJ, Kim YH, Stonesifer C, Tensen CP, et al. Cutaneous T cell lymphoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:61. doi: 10.1038/s41572-021-00296-9.
3. Benbouzid MA, Bencheikh R. Cervicofacial cellulitis revealing cutaneous lymphomas. *Rev Stomatol Chir Maxillofacial.* 2007;108:228-30.
4. Strauss M, Kolkova Z, Laurian N, Zohar Y. Cutaneous malignant lymphoma of the nasal tip. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986;95:208-10. doi: 10.1177/000348948609500222.
5. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood.* 2019;133:1703-14. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268.
6. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect.* 2006;134:293-9. doi: 10.1017/S095026880500484X.
7. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: e10–e52