



## DERMATOPATOLOGIA

# Relato de caso e revisão da literatura de linfoma cutâneo intravascular de grandes células B com apresentação clínica de paniculite: diagnóstico difícil, mas com bom prognóstico<sup>☆,☆☆</sup>



Deniz Bayçelebi <sup>a,\*</sup>, Levent Yıldız <sup>a</sup> e Nilgün Şentürk <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turquia

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turquia

Recebido em 2 de junho de 2020; aceito em 20 de agosto de 2020

Disponível na Internet em 2 de janeiro de 2021

## PALAVRAS-CHAVE

Esclerodermia localizada;  
Linfoma intravascular de grandes células B;  
Neoplasias cutâneas;  
Paniculite

**Resumo** O linfoma intravascular de grandes células B é um subtipo raro de linfoma extranodal de grandes células B, não tumoral, caracterizado pela presença de células tumorais no lúmen dos vasos. É dividido em dois tipos principais: clássico e asiático. Os pacientes que apresentam apenas envolvimento cutâneo são em sua maioria mulheres, com idade inferior à de pacientes com linfoma intravascular clássico de grandes células B e têm um prognóstico melhor. Como o diagnóstico de casos com acometimento cutâneo isolado é difícil, considerar a possibilidade dessa doença, um exame histopatológico cuidadoso e a aplicação de novos e eficazes esquemas de tratamento possibilitarão atingir melhores resultados clínicos nesses casos.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

O linfoma intravascular de grandes células B (IVBCL, do inglês *intravascular large B-cell lymphoma*) representa um subtipo raro de linfoma extranodal de grandes células B, não tumoral.<sup>1</sup> É caracterizado pelo acúmulo de células tumorais no lúmen de pequenos e médios vasos.<sup>1</sup> Este tumor foi incluído como neoplasias de células B maduras na classificação da OMS (Organização Mundial da Saúde) de 2008.<sup>2</sup> Neste estudo, o IVBCL será revisado à luz da literatura e descrito

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.08.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Bayçelebi D, Yıldız L, Şentürk N. A case report and literature review of cutaneous intravascular large B-cell lymphoma presenting clinically as panniculitis: a difficult diagnosis, but a good prognosis. *An Bras Dermatol.* 2021;96:72–5.

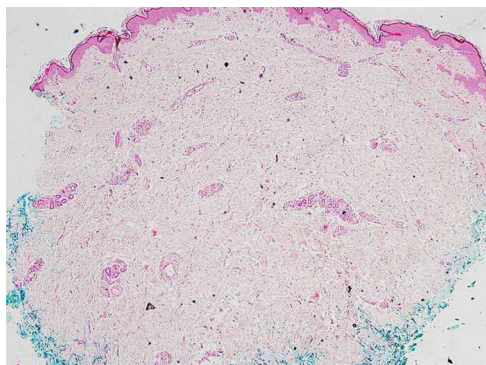
<sup>☆☆</sup> Trabalho realizado no Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turquia.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [drdnz@yahoo.com.tr](mailto:drdnz@yahoo.com.tr) (D. Bayçelebi).



**Figura 1** Aspecto das lesões no membro inferior.

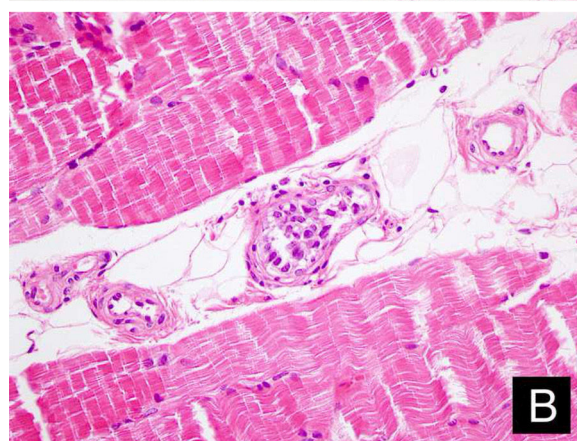
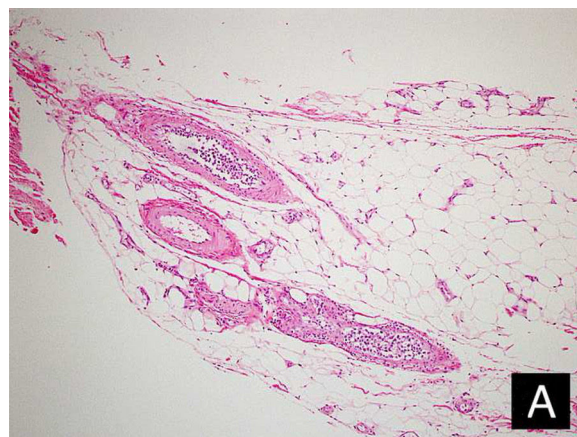


**Figura 2** Histopatologia, de início erroneamente interpretada como esclerodermia (Hematoxilina & eosina, 100×).

um caso que apresenta características clínicas incomuns.

## Relato do caso

Paciente do sexo feminino, 46 anos de idade, apresentou-se ao ambulatório de dermatologia com queixa de vermelhidão difusa e dolorosa em ambos os membros inferiores (fig. 1). A paciente não se beneficiou com corticoterapia e antibióticos tópicos; foi realizada biópsia da coxa direita da paciente, com diagnóstico clínico preliminar de paniculite. Uma amostra de tecido cutâneo minimamente inflamado foi observado microscopicamente. O hemograma completo estava normal. A velocidade de sedimentação foi 111 mm/h, e o nível de lactato desidrogenase (LDH) foi 794 U/L. Nenhuma célula atípica foi observada no esfregaço de sangue periférico. Os estudos de citometria de fluxo não foram diagnósticos. A ressonância magnética da coxa da paciente mostrou alterações consistentes com fasciíte e miosite. O resultado da eletromiografia (EMG) foi normal. Uma semana depois, foi realizada biópsia com diagnóstico clínico diferencial de morfeia, paniculite, fasciíte eosinofílica, escleromixedema e linfoma cutâneo. Nessa biópsia, alterações inflamatórias sutis foram confundidas com morfeia. A paciente recebeu terapia com corticosteroide e metotrexato porque a análise microscópica da amostra havia erroneamente indicado morfeia (fig. 2). Com a progressão dos achados clínicos, a lâmina histológica foi reexaminada e, no grande aumento, foram observadas células linfoides atípicas dentro de vasos profundos. Linfoma intravascular de grandes células B foi então considerado no caso. A avaliação imuno-histoquímica

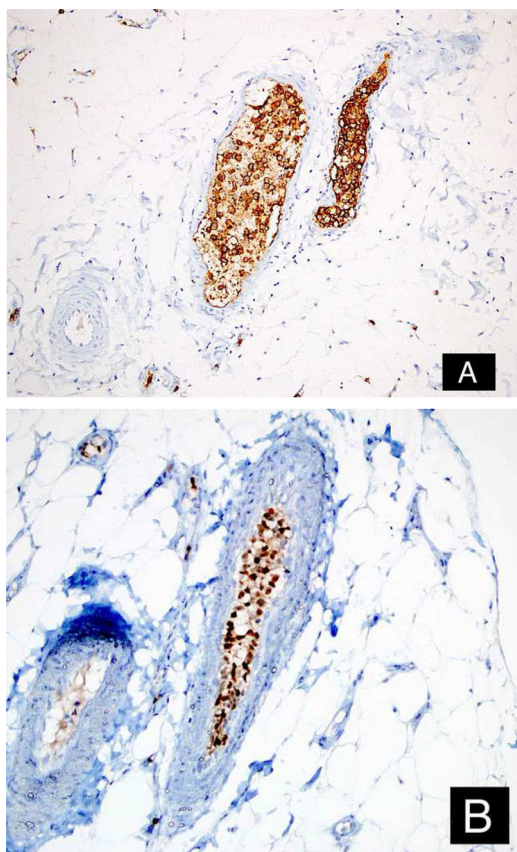


**Figura 3** Células tumorais nos lúmens dos vasos no tecido adiposo subcutâneo (A: Hematoxilina & eosina, 100×) e tecido muscular (B: Hematoxilina & eosina, 400×).

revelou a presença de grandes células linfoides positivas para Pax5, Mum1 e CD20, e negativas para CD31, CD5, CD56 e CD138 (fig. 3 A-B y fig. 4 A-B). Grandes células linfoides foram observadas no lúmen dos vasos do músculo estriado, tecido adiposo e tecido conjuntivo na forma de êmbolos tumorais livres não invasivos. O CD3 foi reativo em células linfoides perivasculares. Imunomarcação foi observada em 5% das grandes células linfoides intravasculares com CD5. C-myc foi positivo (> 40%). Bcl-2 foi positivo, enquanto Bcl-6, CD10, CD30, ALK, EBV e PDL-1 foram negativos. Foi considerado o linfoma intravascular de grandes células B, do tipo de células B ativadas (não centro germinativo). A biópsia da medula óssea foi normal. Exames de tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada (TC) abdominal, ressonância magnética (RM) e exame endoscópico foram normais. O tratamento com R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) foi iniciado.

## Discussão

Descrito pela primeira vez por Plegler e Tappeiner em 1959 como sendo de origem endotelial, esse linfoma, responsável por menos de 1% de todos os linfomas, é caracterizado pela proliferação de células neoplásicas no lúmen de peque-



**Figura 4** As células tumorais foram positivas para CD20 (A: DAB, 200×) e MUM-1 (B: DAB, 200×).

nos vasos.<sup>1,3,4</sup> O mecanismo de aparecimento desse tumor, que prevalece em menos de um em um milhão e do qual há aproximadamente 500 casos relatados até o momento, ainda não é conhecido.<sup>1,2,5</sup> A prevalência é um pouco maior

em homens, e a média de idade é de 67-70 anos (variando de 13 a 90 anos).<sup>3,4</sup> Seu desenvolvimento tem sido geralmente relatado em pacientes imunossuprimidos.<sup>6</sup>

Os sintomas variam de acordo com os órgãos afetados e a distribuição geográfica (tabela 1). O envolvimento do sistema nervoso central e cutâneo é o mais comum.<sup>1</sup> O IVBCL foi dividido em dois tipos principais, dependendo das apresentações clínicas: clássico (presente principalmente nos países ocidentais) e asiático (presente principalmente nos países orientais).<sup>1,2</sup> O tipo ocidental é caracterizado por sintomas neurológicos e dermatológicos, enquanto o tipo oriental é caracterizado por síndrome hemofagocítica.<sup>1,2</sup> Em alguns casos, são observados sintomas de ambos os tipos, e esses casos são chamados de variante intermediária.<sup>1</sup> Diversos casos de envolvimento de órgãos periféricos, incluindo pulmões, rins e órgãos endócrinos, bem como o envolvimento de linfonodos, já foram relatados.<sup>2,3</sup>

As manifestações cutâneas ocorrem em cerca de metade dos pacientes com IVBCL do tipo ocidental e incluem erupção maculopapular, nódulos, placas violáceas, púrpura, úlceras, alterações com aspecto em casca de laranja ou infiltração semelhante à celulite.<sup>3,4</sup> As lesões foram mais comumente descritas como nódulos, placas, máculas, induração e telangiectasia.<sup>7</sup> Os pacientes que apresentam apenas envolvimento cutâneo são mais jovens e frequentemente do sexo feminino, e seu prognóstico é melhor em comparação com pacientes com a forma clássica de IVBCL.<sup>3,4</sup> Uma biópsia profunda da pele livre de lesões é recomendada em função do envolvimento não ser superficial.<sup>8,9</sup> Esse linfoma é mais comum e perceptível em lesões hipervascularizadas semelhantes a hemangioma. Uma biópsia dessas lesões hipervascularizadas apresenta maior probabilidade de ser diagnóstica.<sup>8</sup> As lesões são mais comumente observadas nas coxas, pernas, tronco, braços e região inframamária.<sup>7</sup> Quando um paciente apresenta tromboflebite recorrente, eri-

**Tabela 1** Principais padrões de IVBCL e seus sintomas

Cutâneo (ocidental)	Asiático (oriental)	Cutâneo isolado
<i>Sintomas cutâneos</i>	Síndrome hemofagocítica	Sintomas cutâneos
Erupção maculopapular	Envolvimento da medula óssea	Erupção maculopapular
Nódulos	Pancitopenia	Nódulos
Placas violáceas	Hepatoesplenomegalia	Placas violáceas
Púrpura	Insuficiência de múltiplos órgãos	Púrpura
Úlceras	Sintomas B	Úlceras
Aspecto em casca de laranja		Aspecto em casca de laranja
Infiltração semelhante a celulite		Infiltração semelhante a celulite
<i>Sintomas neurológicos</i>		
Estado mental alterado		
Déficits sensoriais ou motores		
Fraqueza generalizada		
Demência rapidamente progressiva		
Convulsões		
Hemiparesia		
Disartria		
Ataxia		
<i>Sintomas B</i>		
<i>Envolvimento de órgãos periféricos</i>		

tema nodoso recorrente e erisipela que não responde à antibioticoterapia, deve-se considerar a possibilidade de IVBCL.<sup>7</sup>

Os achados laboratoriais mais comuns são aumento de LDH e  $\beta 2$  microglobulina.<sup>3</sup> A fosfatase ácida prostática foi investigada como um indicador diagnóstico.<sup>3</sup>

As células linfoides neoplásicas têm grandes núcleos de aspecto vesicular, citoplasma estreito e nucléolos proeminentes únicos ou múltiplos.<sup>2,5</sup> Uma variante de pequenas células foi identificada.<sup>3</sup> Observa-se um espectro morfológico que varia de centroblastos a imunoblastos e plasmablastos, incluindo formas raras com morfologia anaplásica.<sup>5</sup> Pode aparecer em padrões coesos, não coesos e marginais.<sup>5</sup> Além dos capilares, os sinusoides do fígado e da medula óssea, e a polpa vermelha do baço geralmente estão infiltrados por linfócitos atípicos.<sup>4</sup>

Esses tumores geralmente expressam antígenos de células B. A positividade para CD5 foi relatada em 30%-38% dos casos; esses casos foram associados a envolvimento da medula óssea/sangue periférico e trombocitopenia.<sup>1</sup> Além disso, anormalidades neurológicas foram observadas com menor frequência em casos positivos para CD5 do que em casos negativos para CD10.<sup>1</sup> Apenas um caso com positividade para CD30 foi descrito até o momento.<sup>9</sup>

Biópsia de medula óssea, RM e PET do cérebro são necessários para o estadiamento.<sup>9</sup> Alguns sugerem fazer uma biópsia aleatória de pele de aparência normal, biópsia da medula óssea e biópsia pulmonar transbrônquica como parte do estadiamento.<sup>8</sup> Pacientes com IVBCL respondem mal à quimioterapia multiagentes.<sup>3</sup> A taxa de resposta geral de pacientes com IVBCL tratados com CHOP é de 59%, e a taxa de sobrevida de três anos é de 33% em países ocidentais.<sup>5</sup> A combinação de quimioterapia e rituximabe produziu resultados positivos em estudos subsequentes.<sup>1</sup> Como o caso positivo para CD30 de Provasi et al. apresentou recidiva após a quimioterapia, considerou-se que esse marcador pudesse estar correlacionado com a resistência à quimioterapia nesse linfoma.<sup>9</sup> No caso de autópsia com IVBCL extenso, forte expressão do ligando 1 de morte programada (PD-L1) foi demonstrada em linfócitos neoplásicos.<sup>10</sup> Este achado pode ter desdobramentos terapêuticos significativos.<sup>10</sup> A taxa de sobrevida anual foi de 22% para outros casos de IVBCL e de 56% na variante cutânea.<sup>4</sup>

O diagnóstico é mais difícil quando há envolvimento cutâneo isolado. Considerar a possibilidade dessa doença, o exame microscópico cuidadoso e a aplicação de novos e eficazes regimes de tratamento produzirão melhores resultados clínicos em casos de IVBCL.

## Suporte financeiro

Nenhum.

## Contribuição dos autores

Deniz Bayçelebi: Elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Levent Yıldız: Revisão crítica do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

Nilgün Şentürk: Concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final do manuscrito.

## Conflito de interesses

Nenhum.

## Referências

1. Emmanuela OI, Ozdemirli M. Intravascular large B-cell lymphoma mimicking temporal arteritis. *Case Rep Rheumatol*. 2018;2018:5364985.
2. Poropatich K, Dittmann D, Chen YH, Raparia K, Wolniak K, Gao J. A small case series of intravascular large B-cell lymphoma with unexpected findings: subset of cases with concomitant extravascular central nervous system involvement mimicking primary CNS lymphoma. *J Pathol Transl Med*. 2017;51:284–91.
3. Orwat DE, Batalis NI. Intravascular large B-cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:333–8.
4. Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:149–61.
5. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132:1561–7.
6. Ciftçi S, Güler A, Akkoyun F, Turhan T, Celebisoy N, Sirin H, et al. Nadi r b r r skemi k i n me nede i : i ntravasküler B hücreli lenfoma. *Türk J Cerebrovasc Dis*. 2014;20:69–72.
7. Röglin J, Böer A. Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory diseases of the skin. *Br J Dermatol*. 2007;157:16–25.
8. Matsue K, Asada N, Odawara J, Aoki T, Kimura S, Iwama K, et al. Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2011;90:417–21.
9. Provasi M, Bagnoli F, Fanoni D, Alberti-Violetti S, Tomasini D, Berti E. CD30 expression in a case of intravascular large B-cell lymphoma, cutaneous variant. *J Cutan Pathol*. 2019;46:44–51.
10. Sakakibara A, Inagaki Y, Imaoka E, Ishikawa E, Shimada S, Shimada K, et al. Autopsy case report of intravascular large B-cell lymphoma with neoplastic PD-L1 expression. *J Clin Exp Hematop*. 2018;58:32–5.