

SEÇÃO ANÁTOMO-CLÍNICA

CENTRO DE ESTUDOS
"REYNALDO QUAGLIATO"

(Hospital Lauro de Souza Lima,
Bauru, SP, Brasil)

GRANULOMATOSE LINFOMATÓIDE
X HANSENÍASE

Sheila Jorge ADAD *
Raul Negrão FLEURY **
Anísio NUNES ***

RESUMO - A granulomatose linfomatóide é uma entidade nosológica primeiramente descrita por A.A. Liebow, C.R.B.Carrington e P. Friedman⁹ em 1972, e caracterizada por processo linfoproliferativo e granulomatoso, polimorfo e pleomorfo, angiocêntrico e angiodestrutivo, envolvendo predominantemente pulmões, mas sendo uma doença sistêmica que também compromete, em ordem de frequência, pele, rins, sistema nervoso central e outras localizações orgânicas poupando, em geral, baço, linfonodos e medula óssea. Atualmente é considerada uma forma peculiar de linfoma T periférico com caráter angiocêntrico, sendo indistinguível histologicamente da reticulose polimorfa (granuloma letal de linha média). Trata-se de uma afecção grave, de mau prognóstico, mas passível de boa resposta terapêutica (corticóide e ciclofosfamida) principalmente nas fases iniciais. A pele é a segunda localização orgânica mais afetada e em 13 a 34% dos casos as lesões cutâneas precedem o comprometimento pulmonar.

Há uma grande variedade de aspectos destas lesões, mas frequentemente são placas eritemato-violáceas, ou lesões anulares infiltradas com clareamento central. O diagnóstico diferencial destas lesões inclui principalmente granuloma anular, sarcoidose e hanseníase. Como esta última afecção é muito frequente entre nós e como na granulomatose linfomatóide há envolvimento de ramos nervosos cutâneos e troncos nervosos periféricos, com sintomas de hipo ou hiperestesia nas lesões e parestesias nos membros, é sempre necessário realizar-se o diagnóstico diferencial. Esta apresentação anátomo-clínica se refere a um homem de 42 anos, com manifestações cutâneas de granulomatose linfomatóide que surgiram concomitantemente com manifestações pulmonares e sistêmicas. Uma biópsia cutânea foi altamente sugestiva de hanseníase tuberculóide devido ao caráter granulomatoso do infiltrado e ao envolvimento e penetração de ramos nervosos. O paciente faleceu em insuficiência respiratória e os achados necroscópicos na pele - demonstram importantes modificações histológicas, com infiltrado mais polimorfo, pleomórfico e angiocêntrico. As mesmas alterações histológicas foram encontradas no CNS, fígado, coração, parede gástrica, próstata, testículos, pulmões e rins. Nestes últimos órgãos haviam grandes nódulos constituídos pelo infiltrado característico e extensas áreas de necrose.

Palavras chave: Hanseníase. Granulomatose linfomatóide.

(*) Prof. Assist. do Depto. de Patologia - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (Uberaba - MG).

(**) Prof. Assist. Doutor do Depto. de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru (USP); Diretor do Serviço de Epidemiologia do Hospital "Lauro de Souza Uma" (Secretaria do Estado da Saúde, Bauru-SP.)

(**) Prof. do Depto. de Patologia Geral da Universidade Federal de Minas Gerais.

História clínica - Um paciente lavrador, branco, de 42 anos de idade, natural e procedente de Patos de Minas, MG, apresentava há 3 meses febre alta e nódulos na pele, inicialmente na região lombar e posteriormente generalizando-se para tronco e membros. Concomitantemente haviam dormência e diminuição de força nos MMII, anorexia, fraqueza e emagrecimento de 12 quilos. Um mês antes da internação foi realizada biópsia cutânea com diagnóstico de hanseníase tuberculóide. Nega etilismo e tabagismo; sem antecedentes de interesse; pais e irmãos sadios. Exame físico - Estado geral regular, mucosas levemente descoradas, lesões cutâneas generalizadas, pápulo-eritematosas, anulares e descamativas; adenomegalia inguinal discreta. Aparelho cardiorespiratório: ndn. PA= 110/60 mm Hg, fígado palpável a 2 cm do rebordo, discreto edema de membros inferiores, hipotrofia muscular leve e generalizada; sensibilidade, força e motricidade normais; sem espessamento de nervos.

Exames complementares - Reação de Mitsuda: negativa; pesquisa de BAAR em lóbulos de orelhas, muco nasal, e nódulo do braço: negativa. Sorologia para Chagas, lues, toxoplasmose: negativa. Exame de urina - proteínas: 93,6 mg%, traços de hemoglobina, frequentes células epiteliais, leucócitos 10 a 15 p/campo; cilindros granulosos finos e grossos (8 a 10 p/campo); numerosos cristais de oxalato de cálcio e urato amorfo. Hemograma (2 dias antes da internação) - hemácias: 4,2 milhões/mm³, hemoglobina: 12,5 g%; hemató-crito 38%, leucócitos: 8.600/mm³ (4-86-0-0-3-7). Leucograma (11^o dia de internação) 3.600 leucócitos/mm³ (3-76-8-0-0-10-3). Dosagem de proteínas no 2^o dia de internação: PT = 5,3 g%; Alb= 2,4 g%; glob= 3,8 g%; no 11. dia de internação: PT= 4,9 g%; Alb= 1,9 g% e glob= 3,0 g%. Radiografia do tórax (1^o dia de inter-

nação): imagens nodulares difusas em ambos pulmões, Area cardíaca normal.

Evolução - Os nódulos cutâneos persistiram durante toda a internação (15 dias) com discreta regressão. Houve intensificação progressiva da anorexia e fraqueza; nos últimos dias surgiu dispnéia aos pequenos esforços e em decúbito; sonolência. Apresentou esparsos picos febris, não diários. Persistência de discreto edema de membros inferiores e de leve esplenomegalia. Nas horas que precederam o óbito, mostrava intensa dispnéia, roncacos, sibilos e estertoração pulmonar, tendo entrado em apnéia.

Tratamento - Rifampicina, talidomida e dapsona durante toda internação. Meticortem (40 mg/dia) introduzido nos últimos 6 dias de vida.

Revisão da biópsia cutânea - A biópsia foi feita um mês antes da internação: reação inflamatória cutânea em focos múltiplos, extensos, localizados em todos os níveis e agredindo a epiderme; focos inflamatórios constituídos por células histiocitárias volumosas, de citoplasma abundante, homogêneo, acidófilico e núcleos vesiculosos; há regular quantidade de células linfocitóides distribuídas entre os histiócitos, sem atipias e sem formarem halos. Em alguns focos histiocitários há esboços tuberculóides; os ramos nervosos envolvidos na reação mostram penetração peri e endoneural por células inflamatórias. Baciloscopia negativa (Figuras 1 e 2).

Dados necroscópicos - Na autópsia observou-se externamente lesões cutâneas disseminadas no tronco e membros, representadas por pápulas e pequenas placas, arredondadas, de diâmetro entre 0,5 e 0,7 cm, de tonalidade intensamente violácea; nos membros inferiores eram quase planas e de tonalidade

castanho clara. À abertura havia hidrotórax e hidroperitônio discreto; nódulos pulmonares variando de 1 a 2 cm de diâmetro mostrando superfícies de corte de tonalidade pardo-clara, consistência firme (Figura 3); no ápice do pulmão esquerdo, observou-se uma cavidade irregular, 1,0 cm, mal delimitada com conteúdo líquido, escuro e fétido. Nódulos com as mesmas características, medindo até 1,5 cm de diâmetro foram observados em ambos os rins, em córtex e medula. Havia intensa congestão e trombose em plexos venosos periprostáticos. Notou-se ainda adenomegalia generalizada e discreta, esplenomegalia e áreas irregulares de solidificação do parênquima pulmonar sugestivas de broncopneumonia.

Dados microscópicos . Os fragmentos colhidos ao nível dos nódulos cutâneos, mostraram epiderme atrófica com moderada hiperqueratose e crostas. Há infiltrado inflamatório em todos os níveis, extensos, mal delimitados e agredindo a epiderme. O infiltrado inflamatório é nitidamente angiocêntrico, apostado aos pequenos vasos, que se apresentam dilatados, com endotélio tumefeito e/ou proliferado; frequentemente as células inflamatórias penetram a parede vascular com dissociação das camadas e espessamento. O infiltrado é polimorfo com predomínio de linfócitos de formas e tamanhos variados, histiócitos não diferenciados, ao lado de histiócitos maiores, com citoplasma abundante e acidófilo, esboçando arranjo epitelióide e células plasmocitoides. O infiltrado penetra anexos, dissocia

o colágeno e se estende ao tecido celular sub-cutâneo. Há envolvimento e penetração por células inflamatórias de ramos nervosos cutâneos (Figuras 4 e 5), e focos de necrose de adenômeros sudoríparos, com intensa fragmentação nuclear e extravazamento de hemácias. Alguns linfócitos mostram núcleos maiores, irregulares e de cromatina densa. Algumas pequenas veias do derma profundo e tecido celular sub-cutâneo mostram luzes ocupadas por material trombótico calcificado.

Os nódulos pulmonares e renais mostram-se constituídos por extensos focos de necrose, tendo na periferia o infiltrado inflamatório já referido com nítida tendência angiocêntrica penetrando vasos arteriais e venosos (Figura 6 e 7). Este infiltrado penetra septos e parede brônquica sempre com as mesmas características, por vezes mostrando algumas células bizarras com núcleos multilobulados, nucléolos proeminentes e cromatina grosseira. Nos rins observa-se algumas áreas com predomínio de histócitos volumosos, de citoplasma róseo e núcleos vesiculosos. Este infiltrado polimorfo em grau discreto e com pequenas variações de características é observado também em: plexo coróide, espaço sub-aracnoideo, suprarenais, miocárdio, parede gástrica, espaço porta, pâncreas, próstata, testículos, baço. Os linfonodos mostram arquitetura preservada e em áreas corticais focos de células histiocitárias, algumas com esboço epitelióide e outras fagocitando hemácias. Nos pulmões, ao lado do infiltrado referido, observa-se focos de exsudato sero-fibrino-neutrófilico em alvéolos.

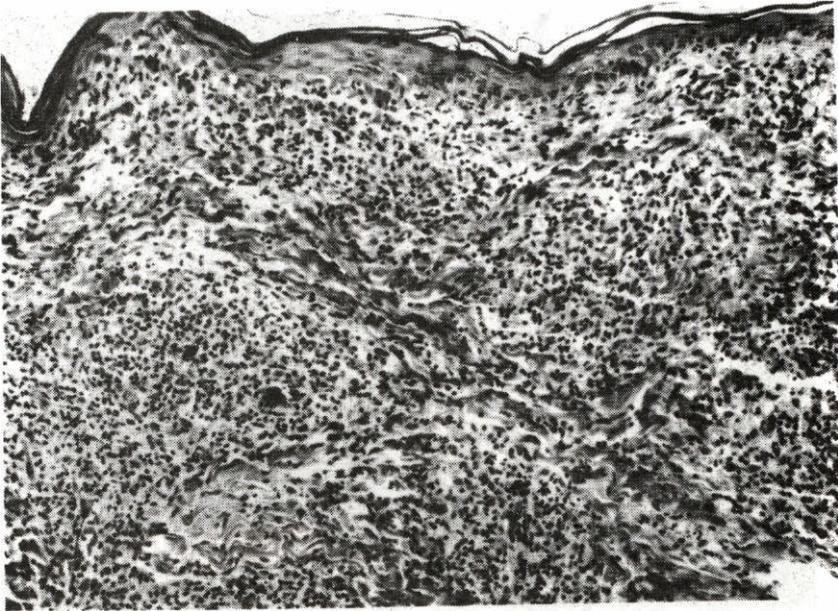


FIGURA 1 - Biópsia cutânea. Reação inflamatória crônica granulomatosa no derma, extensa e agredindo a epiderme. Hematoxilina-Eosina. Aumento de 40 X.



FIGURA 2 - Detalhe da Figura 1. Células histiocitárias modificadas com leve diferenciação epitelíóide e linfócitos. Seta: ramos nervosos infiltrados por células inflamatórias. Hematoxilina-Eosina. Aumento de 160 X.



FIGURA 3 - Secção de pulmão esquerdo. Nódulo compacto, bem delimitado, no lobo inferior.

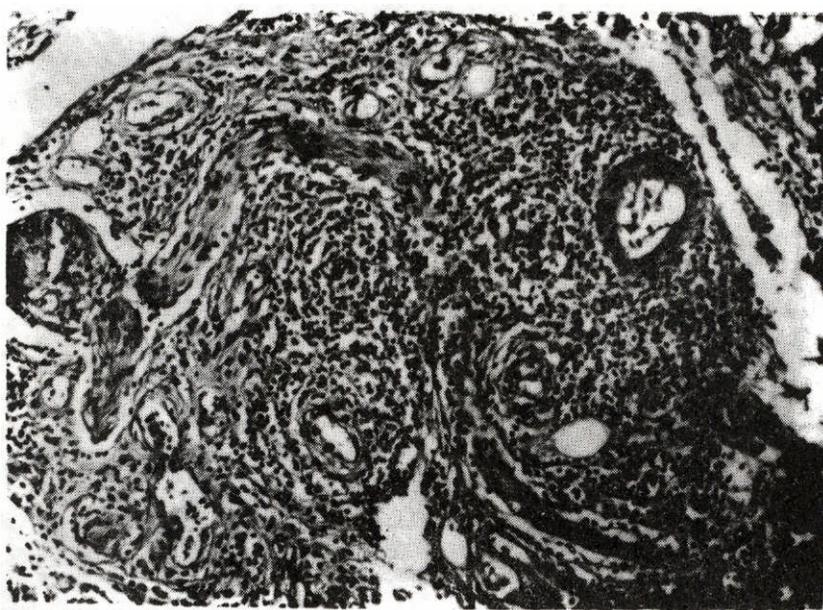


FIGURA 4 - Fragmento de pele (material necroscópico). Infiltrado polimorfo envolvendo e penetrando vasos e ramos nervosos no derma profundo. Hematoxilina-Eosina. Aumento de 40 X.

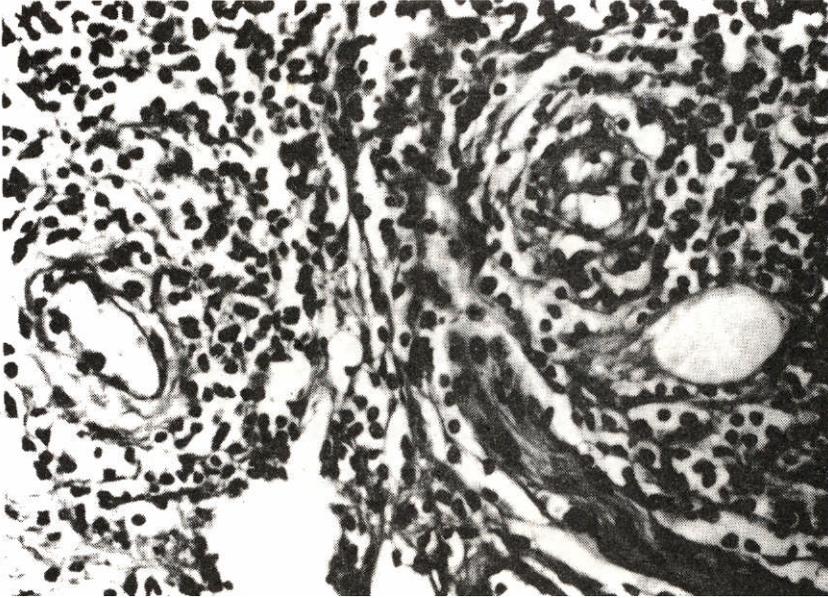


FIGURA 5 .Detalhe da Figura 4. Tendência angiocêntrica do infiltrado e envolvimento e penetração de ramo nervoso. Hematoxilina-Eosina. Aumento de 160 X.

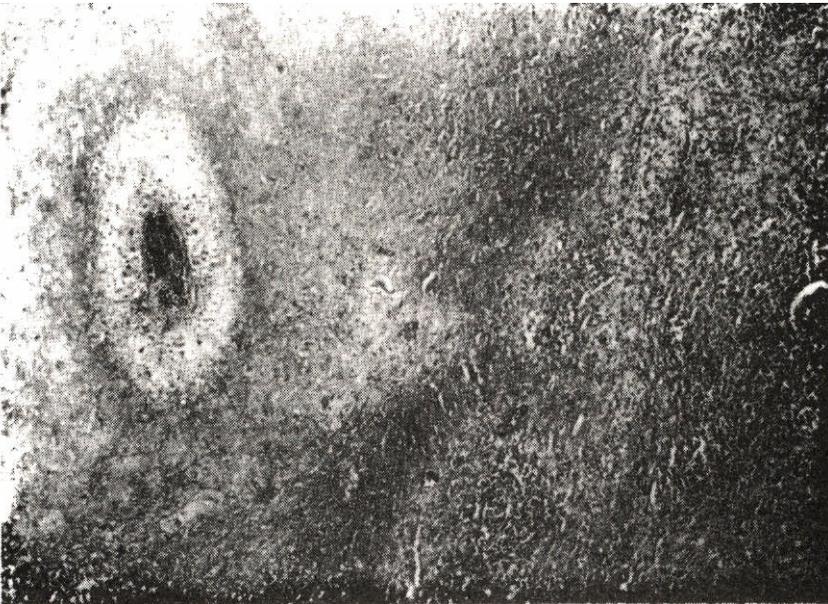


FIGURA 6 .Rim. Área extensa de necrose centrada por vasculite. Infiltrado no tecido renal adjacente. Hematoxilina-Eosina. Aumento de 40 X.

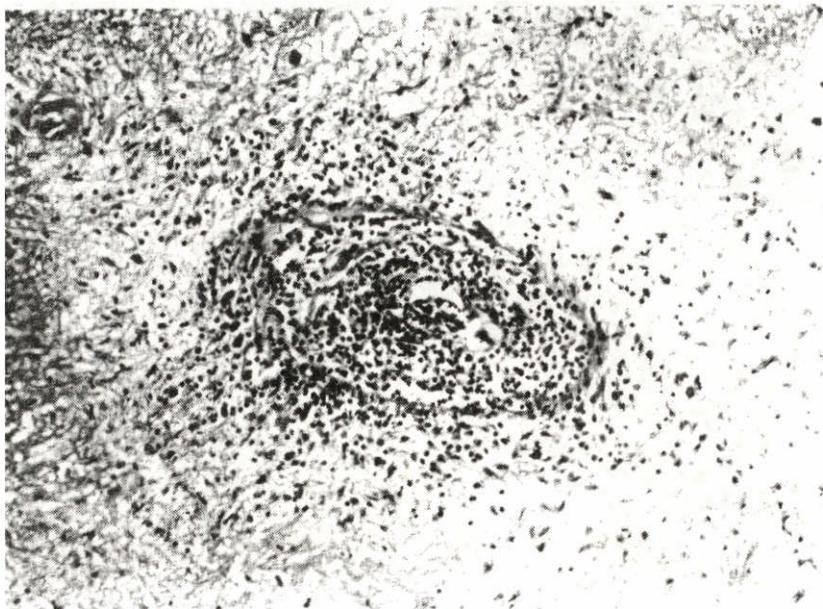


FIGURA 7 . Vasculite e necrose em parênquima pulmonar. Hematoxilina Eosina. Aumento de 100 X.

Comentário - Esta afecção sistêmica caracterizada histologicamente por infiltrado mononuclear polimorfo e pleiomorfo com atipias de células linfocitóides, frequente arranjo granulomatoso e tendência angiocêntrica com vasculites e necroses, mostrando manifestações macroscópicas sob a forma de nódulos pulmonares, cutâneos e renais, manifestações sistêmicas (febre, queda do estado geral, emagrecimento) e óbito por insuficiência respiratória, constitui a granulomatose linfomatóide (LYG). A.A. Liebow, C.R.B. Carrington e P. Friedman⁹ definiram esta nova entidade patológica com base no estudo de 40 casos, caracterizando-a como um processo linfoproliferativo e granulomatoso, angiocêntrico e angiodestrutivo envolvendo predominantemente os pulmões. Nesta localização e também nos rins, as lesões se caracterizam por nodulações com tendência à necrose de coliquação e escavação. Há frequente envol-

vimento cutâneo, do sistema nervoso central e periférico, e em menor frequência de outras localizações, sendo poupados os linfonodos, baço e medula óssea. Estas características permitiram diferenciar esta entidade patológica da granulomatose de Wegener e dos linfomas extranodais, embora os autores referissem que 13% dos pacientes desenvolveram linfomas durante a evolução da doença. A evolução era má, notando-se alguns resultados com a terapia por corticóides. Depois desta primeira publicação, casos isolados e novas séries foram descritas^{8,11,4}, definindo melhor as características clínicas e anatomicopatológicas, diferenciando a entidade de outras como a granulomatose de Wegener, a angeite linfocitária benigna granulomatosa, a granulomatose sarcóide necrotizante e os linfomas não Hodgkin. A tendência atual é se considerar a granulomatose linfomatóide como uma variante histológica de linfoma pe-

riférico de células T²⁻³. Alguns autores consideram a granulomatose linfomatóide e a reticulocitose pleomórfica de vias aéreas superiores (granuloma letal de linha média) como uma mesma entidade patológica com apresentações clínico-patológicas diversas^{3,6,5}. Seriam considerados como linfomas angiocêntricos que se diferenciariam dos restantes linfomas não Hodgkin pelo caráter angiocêntrico e angiodestrutivo provocando necroses não só no tecido tumoral como nos tecidos normais adjacentes e não afetando os linfonodos⁵. Podem no entanto, evoluir para outros linfomas, ou surgirem como complicação durante a evolução de linfomas e leucemias^{3,8,9}. Estudos prospectivos e avaliação de casos isolados tem mostrado, em casos iniciais, boa resposta à terapêutica associada de corticóides e ciclofosfamida⁵. Neste sentido torna-se importante o conhecimento das lesões cutâneas. A pele é comprometida em 40 a 53% dos casos, e em 13 a 34% dos casos as lesões cutâneas precedem o comprometimento pulmonar^{2,3,7}. É possível pois diagnosticar-se a doença através da biópsia cutânea e a partir daí, avaliar-se o restante comprometimento orgânico e iniciar-se a terapêutica apropriada, melhorando-se o prognóstico.

As lesões cutâneas são em geral polimorfas apresentando-se sob a forma de nódulos sub-cutâneos, ou dérmicos, "rash" máculo-papular, eritema macular, e mais raramente lesões ulceradas. São descritas lesões em placas eritematosas, ou eritematovioláceas, que podem assumir arranjo anular com clareamento central. Mais raramente há vesículas, ictiose e alopecia ou lesões semelhantes à necrobiose lipóidica. Entre os diagnósticos diferenciais, inclui-se granuloma anular, sarcoidose e moléstia de Hansen^{2,3,7,12}.

Em nosso meio, este último diagnóstico diferencial é muito importante porque a hanseníase é muito frequente. Por outro lado,

principalmente as placas eritematosas, frequentemente com arranjo anular podem perfeitamente lembrar as lesões da hanseníase tuberculóide reacional ou dimorfa reacional. Mais ainda, devido à infiltração celular de ramos nervosos cutâneos, é referida nas lesões de granulomatose linfomatóide, hipoestesia e hiperestesia, enquanto o comprometimento de troncos nervosos, pode levar a manifestações parestésicas nos membros^{2,7,10}. Assim clinicamente as lesões cutâneas junto com comprometimento neurológico na LYG necessitam ser diferenciadas da hanseníase. Nos casos onde, concomitantemente, houver comprometimento sistêmico, o diagnóstico diferencial é fácil, tendo em vista que raramente a hanseníase, mesmo nas fases mais ativas, apresenta comprometimento sistêmico grave, porém, como em cerca de 15 a 34% dos casos, as lesões cutâneas precedem as alterações sistêmicas pode haver necessidade de diagnóstico diferencial mais acurado.

Do ponto de vista histológico é possível que em lesões cutâneas mostrando componente histiocitário granulomatoso, sem atipias linfocitárias evidentes e com envolvimento inflamatório de ramos nervosos, o caráter angiocêntrico passe despercebido e o diagnóstico de hanseníase seja considerado. Como em geral o quadro inflamatório é intenso, pode ser considerada a possibilidade de hanseníase tuberculóide reacional onde a baciloscopia é frequentemente negativa. No presente caso, a biópsia inicial, fazendo-se abstração do quadro sistêmico, é fortemente sugestiva de hanseníase tuberculóide, isto porque predomina quadro histiocitário granulomatoso^{1,2}, sem caráter angiocêntrico e com envolvimento de ramos nervosos. Na segunda biópsia o quadro modificou-se totalmente tornando-se mais polimorfo, pleiomórfico com caráter nitidamente angiocêntrico, e focos de necrose, embora permanecessem alguns focos granulomatosos e comprometimento

mais evidente de ramos nervosos^{4,5}. O patologista consultante examinando esta biópsia e - desconhecendo os restantes dados de autópsia, já levantou a hipótese de LYG, que foi confirmada pelo conjunto da autópsia, que caracterizou um quadro bastante típico desta entidade. Estranha-se neste caso o caráter predominantemente histiocitário e granulomatoso da biópsia inicial, aspecto já referido na literatura¹, e que talvez faça parte das alte-

rações imunológicas que precedem a instalação da LYG com todas as suas características.

A LYG deve ser considerada, pois, uma patologia, embora rara, de grande interesse em dermatologia, devido sua gravidade e por mostrar frequente lesões cutâneas, que necessitam ser diferenciadas de outras dermatoses, incluindo, principalmente no Brasil, a hanseníase.

ABSTRACT - Lymphomatoid granulomatosis (LYG) was first described by LIEBOW, A.A. *et al*⁹. Histologically is characterized by an lymphohistiocytic infiltrate with granulomatous features, polymorphous and pleomorphic, angiocentric and angio destructive and mainly involves lungs, skin, kidneys and CNS. LYG does not involves spleen, bone marrow and lymphnodes. Presently there is a concept that LYG is an angiocentric variant of T-cell peripheral lymphoma and histologically indistinguishable from polymorphic reticulosis of the upper airways (midline lethal granuloma). The prognosis for patients with LYG is guarded. Treatment with cyclophosphamide and prednisone may lead to remission in early cases. The skin is the most commonly involved extrapulmonary organ and in 13 to 34% of patients the skin lesions precede the pulmonary involvement. The clinical features of the skin lesions may vary, but frequently they are erythematous and violaceous plaque lesions or annular infiltrated lesions with central clearing. The differential diagnosis of these lesions includes granuloma annular, sarcoidosis and Hansen's disease. Since Hansen's disease is common among us and that LYG includes involvement of cutaneous branches and nerve trunks, with hypo or hyperesthesia in skin lesions and paresthesia of limbs, it is of utmost importance to make differential diagnosis. This report deals with a 42 years old male with cutaneous lesions of LYG and concomitant pulmonary and systemic manifestations. A first skin biopsy roughly suggested tuberculoid leprosy due to a granulomatous and perinural localization of cellular infiltrate. The patient died on respiratory insufficiency and the necropsy findings of the skin revealed important histological modifications. The infiltrate was more polymorphous, pleomorphic and angiocentric. The same histological features were found in CNS, heart, digestive tract, liver, prostate, testes, lungs and kidneys. In these two last organs there were large nodules made of the characteristic cellular infiltrate and also large necrotic areas.

Key words: Hanseniasis. Lymphomatoid granulomatosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - BENDER, B.L.; KAPADIA, S.B.; SYNKOWSKI, D.R.; ZITELLI, J.A. Lymphomatoid granulomatosis preceded by chronic granulomatous dermatitis. **Arch. Derm.**, **114**: 1547-8, 1978.
- 2 - BRODELL, R.T.; MILLER, C.W.; EISEN, A.Z. Cutaneous lesions of lymphomatoid granulomatosis. **Arch. Derm.**, **122**:303-306, 1986.
- 3 - CAMISA, C. Lymphomatoid granulomatosis: two cases with skin involvement. **J. Amer. Acad. Derm.**, **20**:571-8, 1989.
- 4 - SCULY, R.E.; GALDABINI, J.J.; McNEELY, B.V. Case records of the Massachusetts General Care Hospital. Case 31 - 1975. **New England J. Med.**, **293**: 292-297, 1975.
- 5 NEWBURGER, P.E. & HARRIS, N. Case records of the Massachusetts General Care Hospital. Case 40 -1987. **New Engl. J. Med.**, **317**: 879-890, 1987.

- 6 - HALPERIN, E. C. & DOSORITZ, D.F. Lymphomatoid granulomatosis. **New Engl. J. Med.**, **306**: 294-295, 1982.
- 7 - JAMBROSIC, J.; ASSASD, D.A.; SIBBALD, R.G. Lymphomatoid granulomatosis. **J. Amer. Acad. Derm.**, **17**: 621-631, 1987.
- 8 - KATZEINSTEIN, A.L.A., CARRINGTON, C.R.B.; LIEBOW, A.A. Lymphomatoid granulomatosis: a clinico-pathologic study of 152 cases. **Cancer**, **43**: 360-373, 1979.
- 9 - LIEBOW, A.A.; CARRINGTON, C.R.B.; FRIEDMAN, P. Lymphomatoid granulomatosis. **Hum. Path.**, **3**: 457-533, 1972.
- 10 - RONGIOLETTI, F.; DESIRELLO, G.; NAZZARI, G. Ulcerated plaque and nodules on the thigh of a patients with febrile pulmonary diseases. **Arch. Derm.** **124**: 572-575, 1988.
- 11 - SALDANHA, M.J.; PATCHEFSKY, A.S.; ISRAEL, H.I.; ATKISON, G.W. Pulmonary angiitis and granulomatosis. The relationship between histological features, organ involvement and response to treatment. **Hum. Path.**, **8**: 391-409, 1977.
- 12 - WOOD, M.L; HARRINGTON, C.I.; SLATER, D.N.; ROONEY, N.; CLARK, A. Cutaneous lymphomatoid granulomatosis: a rare case of recurrent skin ulceration. **Brit. J. Derm.**, **110**: 619-625, 1984.