

# TUMOR LINFO-EPITELIAL CUTÂNEO (Linfadenoma Cutâneo)

A. POIARES BAPTISTA, O. TELLECHEA, J. P. REIS

Clínica de Dermatologia e Venereologia. Hospital da Universidade de Coimbra. Coimbra.

## RESUMO

O estudo de um caso do tumor actualmente designado como Linfadenoma cutâneo e a revisão da literatura permitiu verificar que as características clínicas e histológicas são bastante uniformes e de relativamente fácil diagnóstico. Pelo contrário, os dados imunocitoquímicos são relativamente dispares. A histogénese do tumor e, em consequência, a sua posição nosológica é discutível: tumor anaxial pilosebáceo? écrino? variedade de basalioma? A designação de Tumor linfo-epitelial cutâneo ou de Tumor epitélio-lymphohistiocitário parece ser mais adequada do que a de Linfadenoma cutâneo, que de resto já fora utilizada para designar o Linfocitoma cutâneo benigno.

## SUMMARY

### Lymphoepithelial tumor of the skin

The study of a case of Cutaneous Lymphadenoma and a literature review allowed us to verify that, in contrast to immunohistochemical findings, clinical and histological dates are basically reproducible. Accordingly the eccrine or hair follicle natures of the neoplasm cannot be either excluded or confirmed. The initial terms "Cutaneous lympho-epithelial tumor" or "Epithelial-lymphohistiocytic tumor" seem more suitable than that of "Cutaneous lymphadenoma" to describe this peculiar skin neoplasm.

## INTRODUÇÃO

Em 1987, Santa Cruz e Barr, baseando-se em oito casos, descreveram uma entidade tumoral benigna com a designação *Tumor Linfo-Epitelial*. Os mesmos autores publicaram, quatro anos mais tarde, um estudo de revisão de 13 casos agora sob o nome de *Linfadenoma cutâneo*.

É um tumor raro (cerca de 37 casos publicados) cuja nosologia e histogénese são discutíveis: nova entidade tumoral? tipo particular de tumor anaxial écrino ou piloso? ou particular variedade de basalioma?

A observação de um caso permitiu-nos o seu estudo e fazer a revisão da literatura.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 31 anos, com lesão nodu-

lar, hemisférica, eritematosa, indolor, de 0.5 cm de diâmetro, localizada na fronte, com três anos de evolução. Diagnosticada de basalioma perolado, foi excisada em bloco. Decorrido um ano sem recidiva.

O exame histopatológico mostrou haver proliferação tumoral nodular (*figura 1*), ocupando a totalidade da espessura da derme, constituída por um conjunto de proliferações arredondadas, lobulares ou alongadas e trabeculares, de dimensões variadas, isoladas ou confluentes, envolvidas por um estroma fibroso, desmoplásico, coexistindo discreto infiltrado linfomonocitário relativamente disperso.

As formações lobulares e alongadas (*figuras 2 e 3*) são limitadas por duas ou três camadas de células basalóides, por vezes esboçando palissada, limitando área central constituída por uma amálgama de pequenos linfócitos e

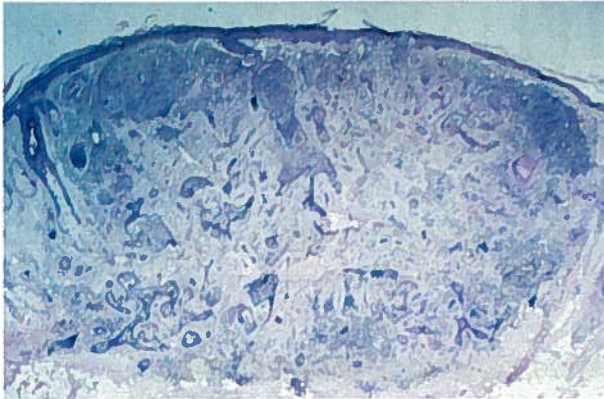


Fig.1 - Proliferação tumoral dérmica constituída por lóbulos e trabéculas

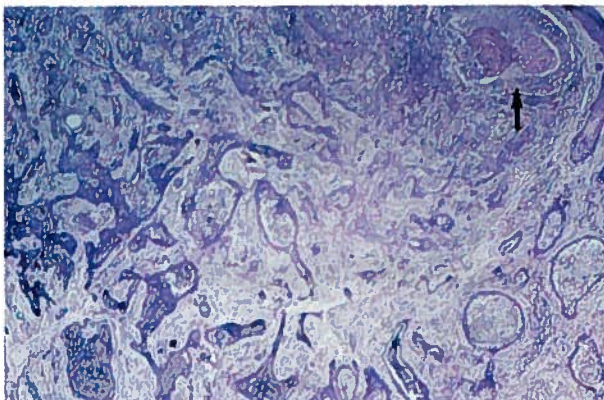


Fig.2 - Pormenor das formações lobulares e das trabéculas envolvidas por estroma desmoplásico. Foco de queratinização à direita (seta).

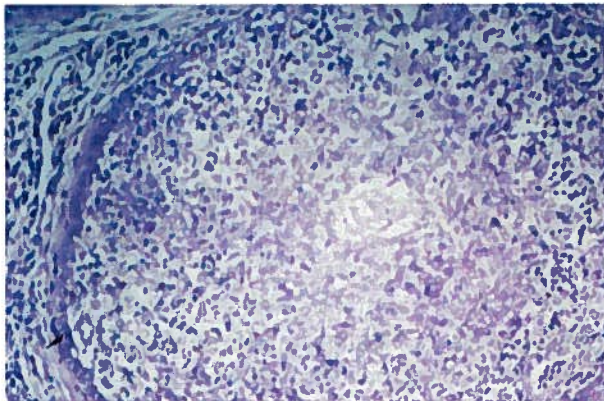


Fig.3 - Pormenor dum lóbulo limitado, à esquerda, por células basalóides e preenchido por amalgama de células linfocitárias e histiocitárias.

de células de maiores dimensões, de citoplasma claro, mal defenido, de núcleo pouco basófilo. Ausência de atipias nucleares e de mitoses. A notar um pequeno foco de queratinização ortoqueratósica numa zona mais superficial e periférica do tumor (figura 2), aparentemente sem relação com este, assim como a existência de dois *ninhos* intraepidérmicos de células idênticas às da área central das formações lobulares (epidermotropismo? participação histogénica do acrosiringio ou de poro

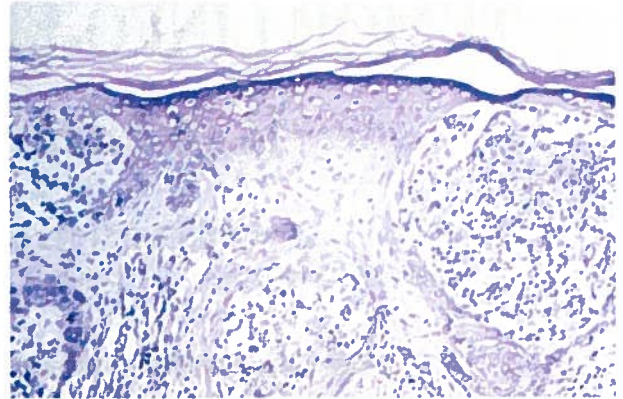


Fig.4 - Dois "ninhos" intra-epidérmicos de células tumorais.

folicular?) (figura 4). A sublinhar também a observação de duas imagens de diferenciação ductal no seio das formações trabeculares, uma das quais queratinizada (figura 5). Ausência de imagens de conexão com os folículos pilosebáceos.

O estudo imunocitoquímico (Quadro 1) mostrou positividade à citocina KL1 apenas nas células basalóides; na área central o EMA, a proteína S100 e o UCHL (linfócitos T) eram positivos mas de modo disperso, embora presentes na grande maioria da massa tumoral. Os marcadores CEA e 4KB5 (linfócitos B) foram negativos.

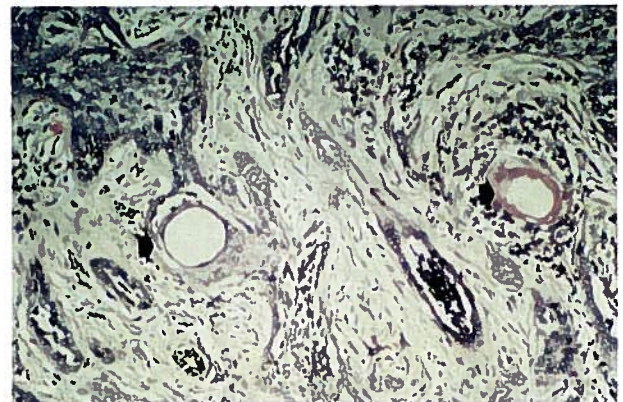


Fig.5 - Diferenciação ductal intra e extra-tumoral (setas).

## DISCUSSÃO

O interesse da neoplasia descrita por Santa Cruz et al<sup>1,2</sup> reside não apenas na sua raridade, mas também na sua interpretação nosológica e histogénica.

Clinicamente, caracteriza-se por lesão única, pápulo-nodular, de 0,5 a 1 cm de diâmetro, indolor, localizada na grande maioria das vezes na cabeça e pescoço, excepcionalmente nos membros inferiores<sup>1</sup>. Predomina no sexo masculino, sobretudo dos 30 aos 50 anos. Tem evolução lenta, de dois a cinco anos, por vezes de alguns meses<sup>2,3</sup> ou de mais de 20 anos<sup>1,4</sup>. O diagnóstico clínico evocado é, na maioria dos casos, o de basilioma ou de nevo melanocítico acrómico.

Quadro I - Estudo imunohistoquímico (caso pessoal)

Anticorpos	Cél. basalóides	Cél. Intralobulares
KL1 (Imunotécnica)	+	-
EMA (DAKO)	-	+
CEA (DAKO)	-	-
S100 (DAKO)	-	+
UCHL1 (DAKO)	-	+
4KB5 (DAKO)	-	-

Histologicamente, o tumor forma um nódulo intradérmico, de limites relativamente definidos, constituído por um conjunto de formações arredondadas e/ou trabeculares, limitadas por células basalóides muitas vezes dispostas em palissada e contendo numerosas células dispersas, do tipo linfocitário, epitelióide e histiocitário. O estroma é fibroso, do tipo desmoplásico.

Podem existir focos de queratinização no seio dos lobulos, interpretados como esboços de diferenciação folicular<sup>1,2,6,8,10,11</sup>, imagens de diferenciação ductal<sup>8,19</sup> siringomatosa<sup>7</sup>. Masouyé<sup>5</sup> assinala a coexistência de um osteoma e Wechsler et al<sup>6</sup> depósitos intralobulares de mucina.

As relações de continuidade com a epiderme e com os anexos não são a regra. Todavia, Civatte et al<sup>9</sup>, Requena et al<sup>8</sup> e Krahl e Kohl<sup>19</sup> observaram conexões com a epiderme, tal como no caso presente. A contiguidade com os folículos pilosos, pouco frequentes, tem sido argumento da origem pilosebácea do tumor ou como falsa imagem de diferenciação pilosa<sup>3</sup>. As relações com as glândulas écrinas são de contiguidade, mesmo nos casos de haver diferenciação ductal<sup>8</sup>, como no nosso caso.

O diagnóstico diferencial poderá ser discutido com o timo dérmico, síringoma de células claras, carcinoma *linfo-epitelial-like* cutâneo e com o basalioma.

O timo dérmico<sup>13</sup> representa a localização ectópica do timo. É um tumor congénito, bilateral, simétrico, ulcerado ou cicatricial, em regra associado a outras anomalias facio-branquiais. Histologicamente é formado por nódulos dérmicos de células linfocitárias e epiteliais, com disposição variada: cortico-medular com os corpusculos de Hassel, nas formas bem diferenciadas; trabecular, de células basalóides, infiltradas por linfócitos, nas formas imaturas. Por vezes coexistem estruturas ductais branquiais.

No síringoma de células claras<sup>14</sup>, a diferenciação canalicular é constante e bem evidente, as células claras limitantes, em duas ou três camadas são bem desenhadas e ricas em glicogénio, as formações nodulares não contêm células linfocitárias, a disposição neoplásica é mais superficial e menos nodular, sem estroma desmoplásico.

Porém, Tsang e Chang<sup>7</sup> consideram o tumor linfo-epitelial como um *siringoma sólido linfotrópico* em virtude de terem observado a presença de estruturas ductais localizadas no centro dum lóbulo com uma celularidade semelhante à da neoplasia envolvente e a presença do antigénio carcino-embrionário.

O carcinoma *linfo-epitelioma like* cutâneo<sup>15,16</sup>, muito raro, localiza-se na derme profunda, é composto por lobulos epiteliais ou por trabéculas de células eosinófilas com numerosas atipias e mitoses, e por um infiltrado de células linfocitárias confinadas à estrutura epitelial. Surge em idosos e tem uma rápida evolução. Requena e Sanchez-Yus<sup>8</sup> sugerem a hipótese de que possa ser o equivalente maligno do tumor linfo-epitelial cutâneo, sem todavia ser o resultado da sua evolução maligna. Seria um carcinoma *de novo* em pele normal.

A diferenciação com o basalioma, em particular na sua forma de células claras<sup>17</sup> é mais discutível. Para alguns autores<sup>4,11</sup> o tumor linfo-epitelial cutâneo será um basalioma com diferenciação pilosa ou écrina, em que o infiltrado intralobular é apenas inflamatório, *probably an expression of aberrant lymphocyte-epithelial trafficking*<sup>4</sup> que provocaria a dissociação progressiva das células neoplásicas e que explicaria o crescimento muito lento da neoplasia. Contudo, Krahl e Kohl<sup>19</sup> negam esta interpretação, baseados em critérios morfológicos e também porque no estudo de dois casos pessoais, e ao contrário dos basaliomas, não evidenciaram a presença da *typical basement membrane-like staining of perilobular connective tissue stroma with peanut agglutinin*.

Na realidade, a maioria dos autores admite que o tumor linfo-epitelial é de origem anexial écrina ou pilosebácea; porém, os argumentos, quer morfológicos quer imunocitoquímicos não são constantes e são muitas vezes divergentes.

Assim, o achado de raras estruturas ductais<sup>3,7,8</sup>, (caso pessoal) e a positividade dos marcadores CEA e/ou EMA a nível destas estruturas e dos vacuolos intracelulares, não encontrados no nosso caso, tem sido invocados a favor da origem écrina do tumor. Contudo estes achados são pouco específicos e serão tão frequentes nas neoplasias écrinas como sebáceas<sup>16</sup>.

De igual modo, a sua natureza pilosebácea é baseada na observação de imagens de continuidade entre a proliferação e as estruturas pilosebáceas, de focos de queratinização intralobular e, em especial, pela existência possível de células sebáceas ou de formações idênticas ao germe pilar no seio das massas tumorais<sup>1,6,10</sup>. No entanto tais imagens são raramente encontradas. A ausência da imunoreactividade CEA em todo o tumor e a positiv-

dade para EMA apenas nas células intralobulares, como na nossa observação, assim como a expressão de queratinas *duras*, que não pudemos avaliar, podem também sugerir a diferenciação pilosebácea. Contudo, notemos que os dados da imunocitoquímica não são concordantes nos diversos estudos. Assim, o EMA, positivo no nosso caso apenas nas células intralobulares, foi negativo nos casos de Wechsler et al<sup>6</sup> e de Filosa et al<sup>11</sup>; também o CEA, negativo no nosso caso, no de Aloï et al<sup>4</sup> e de alguns outros<sup>6,7,9</sup> foi *focalmente positivo no citoplasma das células basais* no caso de Vaquero Perez<sup>3</sup>. Para Masouyé<sup>5</sup> o comportamento das células tumorais em relação aos anticorpos anti-involucrína, com positividade em áreas no seio dos lobulos e a ausência de marcação das células basalóides periféricas, seria compatível com qualquer dos tipos de diferenciação.

O significado das células intralobulares dendríticas proteína S100 positivas, dos linfócitos T e/ou B e dos histiócitos, é desconhecido: infiltrado tumoral? infiltrado inflamatório reaccional?

## CONCLUSÃO

Nenhum dos argumentos evocados para apoiar a histogénese pilosebácea ou écrina deste tumor tem valor decisivo. Assim, a designação inicial de *Tumor linfoepitelial*<sup>1,12</sup> ou de *Tumor epiteliolinfocitário*<sup>9,11</sup> parece-nos mais apropriada do que a actualmente mais usada, a de *Linfadenoma cutâneo* que sugere uma estreita relação com estruturas ganglionares. Acresce que a designação de linfadenoma já é utilizada como sinónimo de Linfocitoma Cutâneo Benigno (*Linfadenoma Cutis*).

## BIBLIOGRAFIA

- SANTA CRUZ DJ, BARR RJ - Lymphoepithelial tumor of the skin (abstr) - J. Cutan. Pathol., 1987; 14, 345.
- SANTA CRUZ DJ, BARR RJ, HEADINGTON IT - Cutaneous lymphadenoma - Am. J. Surg. Pathol., 1991; 15:101-110.
- VAQUERO PEREZ M. - Linfadenoma cutis: un nuevo tumor con células "claras" - Piel, 1994;9:293-295.
- ALOÏ F, TOMASINI C, PIPPIONE M - Cutaneous Lymphadenoma. A Basal Cell Carcinoma with unusual inflammatory reaction pattern? - Am. J. Dermatopathol., 1993; 15: 353-357.
- MASOUYÉ I - Cutaneous Lymphadenoma: report of 2 cases - Dermatology, 1992; 185:62-65.
- WECHSLER I, FROMONT G, ANDRE J-M, ZAFRANI ES - Cutaneous Lymphadenoma with focal mucinosis - J. Cut. Pathol., 1992; 19:142-144.
- TSANG WY, CHAN JKC - So-called Cutaneous Lymphadenoma: a lymphotropic solid syringoma? - Histopathology, 1991; 19: 382-385.
- REQUENA L, SANCHEZ-YUS E - Cutaneous Lymphadenoma with ductal differentiation - J. Cut. Pathol., 1992; 19 : 429-433.
- CIVATTE J, MOULONGUET-MICHAU I, MARINHO E, CAVALIER-BALLAY E, VEROLA O. - Tumeur épithelio-lympho-histiocytaire. A propos de 3 cas. - Ann. Dermatol. Venereol (Paris), 1990; 117 :441-444.
- BOTELLA R, MACKIE RM - Cutaneous Lymphadenoma A case report and review of the literature. - Br. J. Dermatol. 1993; 128: 339-341.
- FILOSA G, BUGATTI L, CIATTAGLIA G - Epithelio-lympho-histiocytic tumor : a controversial entity - Eur. J. Dermatol., 1994; 4 : 376-378.
- HAVARD S, GROSSIN M, BELAICH S, BOCOUEY L - Tumeur lympho-epitheliale cutanée. A propos d'un cas avec revue de la littérature et discussion nosologique. - Ann Pathol, 1991; 11:248-252.
- BARR RJ, SANTA CRUZ DJ, PEARL RM - Dermal Thymus. A light microscopic and immunohistochemical study. - Arch. Dermatol., 1989; 125:1681-1684.
- FEIBELMAN CE, MAIZE JC - Clear Cell Syringoma - Am J Dermatopath., 1984;6: 139-150.
- WALKER AN, KENT D, MITCHELL AR - Lymphoepithelioma-like carcinoma in the skin - J. Am Acad. Dermatol., 1990; 22: 691-693.
- WICK MR, SWANSON PE, LEBOIT PE, SIRICKLER JG, COOPER PN - Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the skin with adnexial differentiation. - J. Cut. Pathol., 1991; 18: 93-102.
- BARNADAS MA, FREEMAN RG - Clear Cell Basal Epithelioma - J. Cut. Pathol., 1988;15: 1-7.
- ABENOZA P, ACKERMAN B. - Neoplasms with eccrine differentiation - Lea & Febiger, Filadelfia, 1991
- KRAHL D, KOHL PK - Cutaneous Lymphadenoma as distinct from Basal Cell Carcinoma - J Eur Acad Dermat Venereol, 1995;6: 40-46.

## ADENDA

Após a redacção deste trabalho, foram publicados dois artigos, por Diaz-Cascajo e por Betti e Alessi, que consideram este tumor como a variedade adamantinóide do Tricoblastoma nodular.

Contudo, no nosso exemplo, como na maioria dos casos, não coexistem aspectos típicos de Tricoblastoma; de igual modo não explicam a razão da existência das células linfocitárias e histiocitárias intralobulares.

DIAZ-CASCAJO et al: Cutaneous Lymphadenoma. A peculiar variant of nodular Trichoblastoma - Am. J. Dermatopath., 1998,18 : 186-191.  
BETTI, R., ALESSI, E: Nodular Trichoblastoma with Adamantinoid features - Am. J. Dermatopath., 1996,18 :192-195.