

## Caso Clínico

# Reticulose Pagetóide de Woringer-Kolopp, uma Variante Rara de Micose Fungóide

Bárbara Roque Ferreira<sup>1</sup>, Miguel Pinto Gouveia<sup>1</sup>, José Carlos Cardoso<sup>2</sup>, José Pedro Reis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médica Interna de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia/Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia/Graduated Consultant of Dermatology, Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**RESUMO – Introdução:** A reticulose pagetóide é uma variante rara de micose fungóide. Caracteriza-se por uma mancha ou placa, geralmente numa extremidade, assintomática, e hiperqueratósica. Foi descrita uma forma disseminada, mas a classificação recente reserva o termo apenas para a variante localizada (classicamente, “Woringer-Kolopp”). **Caso clínico:** Observámos uma doente, de 58 anos, por uma placa solitária, queratósica, acastanhada, 15mm x 18mm, na face plantar do hálux esquerdo. Tinha anos de evolução, recentemente com dor local. A histopatologia mostrou um infiltrado de pequenos linfócitos atípicos com extensa invasão pagetóide da epiderme. Na imunohistoquímica observou-se um predomínio de células T CD4+. Os achados confirmaram o diagnóstico de reticulose pagetóide. Aplicou-se, diariamente, propionato de clobetasol 0,05%, em pomada, com melhoria clinicamente significativa após dois meses. **Conclusões:** Embora seja classificada como uma variante da micose fungóide, a reticulose pagetóide tem características clínicas e histopatológicas próprias, relativamente uniformes, e um perfil imunofenotípico heterogéneo. Contrariamente à micose fungóide, não ocorre envolvimento extracutâneo.

**PALAVRAS-CHAVE** – Linfoma células T cutâneo; Micose Fungóide; Neoplasias da Pele; Reticulose Pagetóide.

## Pagetoid Reticulosis Woringer–Kolopp type, a Rare Variant of Mycosis Fungoides

**ABSTRACT – Introduction:** Pagetoid reticulosis is a rare variant of mycosis fungoides. The typical lesion is a solitary, slow-growing, well circumscribed and hyperkeratotic plaque or patch. A widespread form was also described, but, according to the last classification, the term is reserved for the localized variant (classically, “Woringer-Kolopp”). **Case report:** We observed a 58-year-old patient, with a solitary keratotic plaque, 15mm x 18mm, on the plantar surface of the left halux. The lesion had been present for years, recently with local pain. The biopsy showed an infiltrate of small atypical lymphocytes with pagetoid invasion of the epidermis. On immunohistochemistry, a predominance of CD4+ T cells was observed. The results confirmed the diagnosis of pagetoid reticulosis. Two months after 0.05% clobetasol propionate applied daily, significant improvement was observed. **Conclusions:** Although pagetoid reticulosis is considered a variant of mycosis fungoides, it shows characteristic clinical and histopathological features, and a heterogeneous immunophenotype. Extracutaneous involvement has not been reported.

**KEY-WORDS** – Mycosis Fungoides; Skin Neoplasms; Pagetoid Reticulosis; T-cell Lymphoma cutaneous.

### INTRODUÇÃO

A reticulose pagetóide (RP) é uma variante rara de micose fungóide (MF) descrita, pela primeira vez, em 1939, por Frédéric Woringer e Pierre Kolopp. A designação

“Woringer-Kolopp” foi atribuída por Braun-Falco *et al*, 44 anos depois, em homenagem a Woringer e Kolopp.<sup>1,2</sup> Apesar de ter sido descrita, também, uma forma de RP disseminada (“Ketrion-Goodman”), a classificação da WHO (World

**Correspondência:** Bárbara Roque Ferreira  
Serviço de Dermatologia - Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto - 3000-075 Coimbra, Portugal  
Tel.: 00 351 239400420 - Fax: 00 351 239400490  
**E-mail:** barbara.roqueferreira@gmail.com

**Recebido/Received**  
14 Junho/14 June 2016  
**Aceite/Accepted**  
9 Agosto/9 August 2016

## Caso Clínico

Health Organization) e da EORTC (European Organization for Research and The Treatment of Cancer), de 2005, reserva o termo “reticulose pagetóide” apenas para a variante localizada (classicamente designada de “Woringer-Kolopp”), que não se associa a envolvimento sistémico.<sup>2</sup>

Os linfomas cutâneos de células T (LCCT) representam 65-92% de todos os linfomas cutâneos, muitos dos quais geralmente se apresentam sob a forma de múltiplas lesões.<sup>3</sup> Contudo, alguns subtipos raros, nomeadamente variantes atípicas de micose fungóide, podem apresentar-se como lesões solitárias.<sup>3</sup> A RP representa menos de 1% dos LCCT.<sup>4</sup> Clinicamente observa-se uma mancha ou placa, solitária, com crescimento centrífugo, lento, ao longo de anos, geralmente localizada numa extremidade.<sup>4</sup> A lesão é hiperqueratósica ou psoriasiforme, traduzindo a existência de proliferação epidérmica de células T atípicas.<sup>4</sup> O diagnóstico de RP resulta da correlação entre os achados clínicos, histopatológicos e imunohistoquímicos.<sup>4</sup>

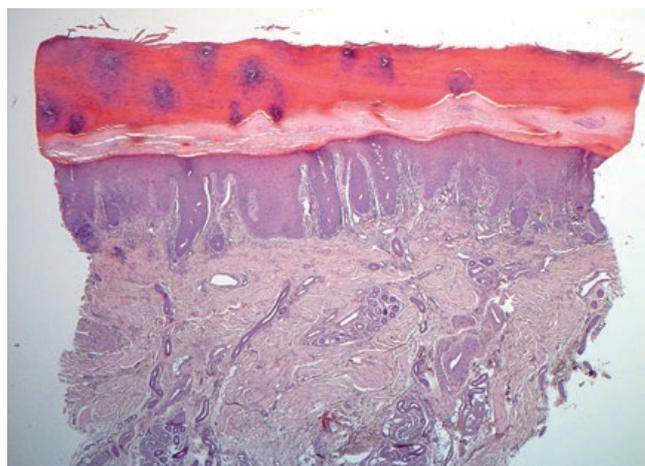
### CASO CLÍNICO

Uma doente, de 58 anos, caucasiana, sem antecedentes pessoais patológicos de relevo, foi enviada à consulta de dermatologia por uma placa, solitária, ligeiramente queratósica, eritemato-acastanhada, de bordos irregulares e limites relativamente bem definidos, com 15mm x 18mm, localizada na face plantar do hálux esquerdo (Fig. 1). A lesão referida tinha anos de evolução e crescimento lento. Não tinha sido previamente observada nem submetida a qualquer tratamento. Recentemente associava-se a dor local, o que motivara o pedido de observação. Ao exame objetivo, não havia outras alterações nem coexistia semiologia sistémica. Foram colocadas as hipóteses diagnósticas de verruga, hipoqueratose circunscrita palmoplantar, poroqueratose, poroma écrino, siringofibroadenoma écrino.

Foi realizada biopsia cutânea para estudo histopatológico, onde se observou um epitélio com acantose, vagamente psoriasiforme, e um infiltrado constituído por pequenos linfócitos, frequentemente circundados por um

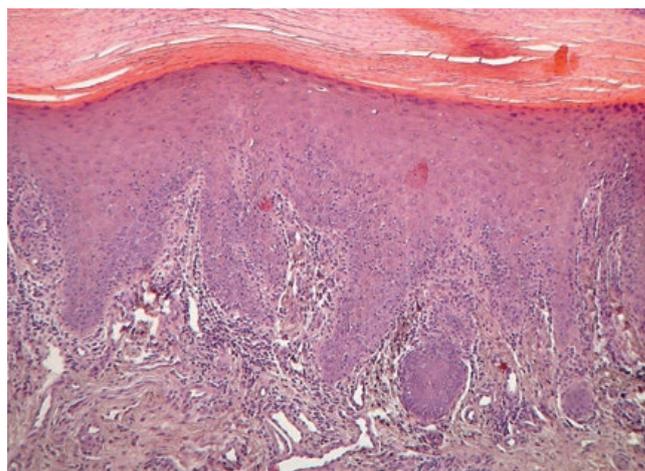


**Figura 1** - Placa solitária, assintomática, queratósica, acastanhada, 15mmx18mm, na face plantar do hálux esquerdo com vários anos de evolução – Reticulose pagetóide pré-tratamento.



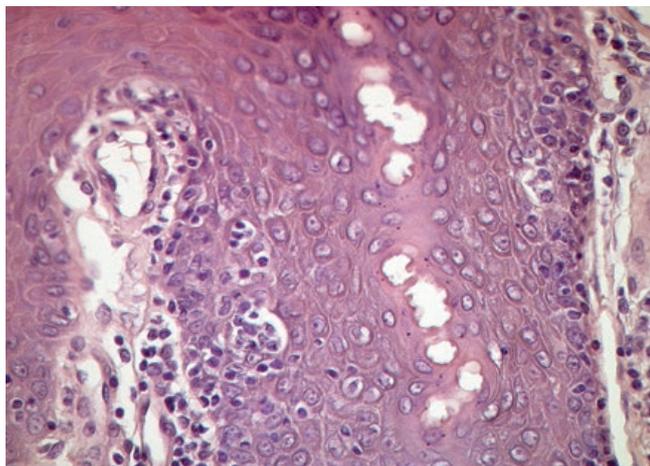
**Figura 2** - Histopatologia, hematoxilina-eosina, ampliação original 40x – infiltrado de intensidade ligeira, confinado à epiderme e à junção dermo-epidérmica, sem siringotropismo.

halo perinuclear e com irregularidade dos contornos nucleares. Estes linfócitos atípicos localizavam-se na derme papilar, apresentando extensa invasão pagetóide da epiderme. Não se observou siringotropismo. Os achados da histopatologia sugeriam a hipótese de RP (Fig.s 2, 3, 4). A imunohistoquímica mostrou um predomínio de células T-helper, com CD3+, CD5+ e CD4>CD8, CD2-, e ainda perda parcial de CD7 e CD20 praticamente nulo permitindo (Fig. 5). O conjunto dos resultados do estudo histopatológico e da imunohistoquímica, em conjugação com a forma de apresentação clínica, permitiram colocar o diagnóstico de RP. Propôs-se tratamento com aplicação diária de propionato de clobetasol a 0,05%, em pomada, em oclusão, com melhoria clínica significativa e resolução das queixas algicas, após dois meses de tratamento.



**Figura 3** - Histopatologia, hematoxilina-eosina, ampliação original 100x – infiltrado de pequenos linfócitos atípicos com extensa invasão pagetóide da epiderme.

## Caso Clínico



**Figura 4** - Histopatologia, hematoxilina-eosina, ampliação original 400x - linfócitos intra-epidérmicos, com núcleos pleomórficos e indentados, acompanhados de halo perinuclear.

### DISCUSSÃO

A RP de Woringer-Kolopp é observada em qualquer idade, incluindo em crianças.<sup>2</sup> Parece ter incidência mais elevada na idade de 54 anos e ser mais prevalente no sexo masculino.<sup>3</sup>

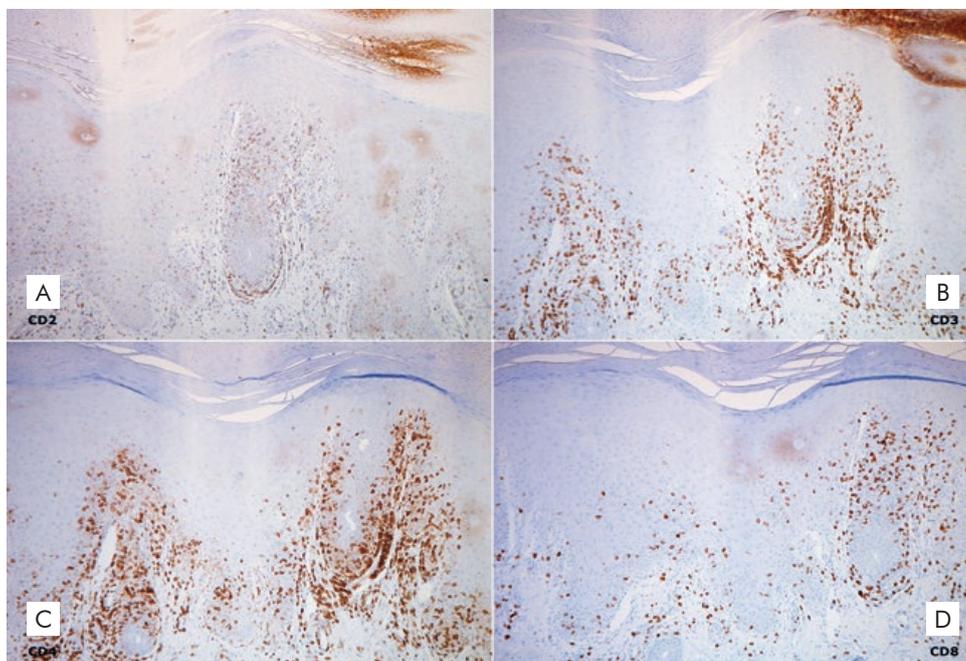
A apresentação clínica habitual corresponde a uma lesão solitária, com evolução indolente, localizada numa extremidade, contrariamente à MF, em que as lesões são habitualmente observadas no tronco e outras áreas não foto-expostas.<sup>5</sup> Por outro lado, é comum a lesão de RP permanecer sem diagnóstico ao longo de vários anos, à semelhança do caso descrito.<sup>6</sup> As razões para o diagnóstico tardio prendem-se com a

raridade da patologia, a sua natureza assintomática e a diversidade de diagnósticos diferenciais. Perante uma mancha ou placa, solitária e queratósica, de localização numa extremidade, eczema e psoríase são as hipóteses mais frequentemente colocadas, contrariamente ao observado no nosso caso.<sup>2,7</sup> No caso apresentado, o diagnóstico tardio deveu-se à pouca especificidade das características da lesão e ao facto de ter permanecido assintomática durante vários anos.

Do ponto de vista histopatológico, a RP distingue-se da micose fungóide pelo epidermotropismo significativo dos linfócitos atípicos e pela hiperqueratose mais marcada.<sup>2,5,6</sup> O termo "reticulose pagetóide" deve-se à semelhança entre a arquitetura celular, com epidermotropismo significativo, exibida por estas células atípicas e a observada no adenocarcinoma intra-epidérmico da doença de Paget mamária.<sup>3</sup>

A nível imunohistoquímico, na RP, podem ser observados vários fenótipos, nomeadamente, CD4+, CD8+, CD4-/CD8- ou CD4+/CD8+, contrariamente à maioria dos casos de MF clássica, onde o fenótipo celular é CD4+.<sup>2,5,6</sup> Cerca de 50% dos doentes com RP exibem o fenótipo CD8+. Não parece haver diferença, em termos prognósticos, entre os vários fenótipos.<sup>6</sup> Na doente descrita, observou-se, ainda, perda parcial de CD7, confirmando observações prévias de que cerca de 92% dos casos de RP se associam a perda parcial ou completa de CD7.<sup>5</sup>

Foram descritas várias opções terapêuticas,<sup>2,8,9</sup> mas a resposta é variável, tendo sido descritos casos sem remissão e outros com recidiva frequente.<sup>10</sup> Foi também descrita a regressão completa.<sup>11</sup> Sendo a RP uma forma rara de LCCT, de comportamento clínico local heterogéneo e evolução desconhecida, deve manter-se o doente em vigilância.<sup>10,11</sup> Apesar



**Figura 5** - Imunohistoquímica: A - CD2 negativo; B - CD3 positivo; C - CD4 positivo; D - CD8 negativo.

## Caso Clínico

de não existir evidência quanto à periodicidade de *follow-up*, entendemos que essa decisão deverá ser tomada caso a caso, dependendo da correlação clínico-patológica e da resposta terapêutica. No presente caso, a doente tem sido observada a cada três meses.

Em conclusão, a RP de Woringer-Kolopp deve ser suspeitada perante uma mancha ou placa, única, queratósica, particularmente numa extremidade. A lesão é habitualmente assintomática e, por isso, os doentes recorrem tardiamente à observação clínica. Pode tornar-se sintomática quando se localiza numa área corporal sujeita a traumatismo, como na doente descrita (lesão na face plantar do hálux). A confirmação do diagnóstico requer avaliação histopatológica e imunohistoquímica. Embora seja classificada como uma variante da micose fungóide, tem características clínicas e histopatológicas próprias, relativamente uniformes, e um perfil imunofenotípico heterogéneo. Apesar de ser localizada apenas à área corporal afetada pela lesão, o comportamento clínico local é incerto, tendo sido descritos vários tratamentos com resultados variáveis, recomendando-se, por isso, vigilância.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de pessoas e animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**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.

**Protection of human and animal subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## REFERÊNCIAS

1. Braun-Falco O, Marghescu S, Wolf HH. Pagetoid reticulosis (Morbus Woringer-Kolopp). *Hautarzt*. 1973; 24:11-21.
2. Morariu SH, Rotaru M, Vartolomei MD, Turcu M, Chio-toroiu AL, Suci M, et al. Pagetoid reticulosis Woringer-Kolopp type, a particular variant of mycosis fungoides: a case report. *Rom J Morphol Embryol*. 2014; 55:1469-72.
3. Ally MS, Robson A. A review of the solitary cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol*. 2014; 41:703-14.
4. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Elsevier Health Sciences; 2012.
5. Mourtzinou N, Puri PK, Wang G, Liu ML. CD4/CD8 double negative pagetoid reticulosis: a case report and literature review. *J Cutan Pathol*. 2010; 37:491-6.
6. Martin SJ, Cohen PR, Cho-Vega JH, Tschen JA. CD8+ Pagetoid Reticulosis Presenting as a Solitary Foot Plaque in a Young Woman. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3:46-9.
7. Wang SC, Mistry N. Woringer-Kolopp disease mimicking psoriasis. *CMAJ*. 2015; 187:1310.
8. Su O, Dizman D, Onsun N, Bahali AG, Biyik Ozkaya D, Tosuner Z, et al. Treatment of localized pagetoid reticulosis with imiquimod: a case report and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30:324-6.
9. Ledet J, Groysman V, Sami N. Woringer-Kolopp (Pagetoid Reticulosis) disease successful response to bexarotene gel. *Dermatol Ther*. 2016; 29:28-31.
10. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke RA, Sander CA, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2000; 13:502-10.
11. Skiljevic D, Bogdanovic Z, Vesic S, Vukicevic-Sretenovic J, Gajic-Veljic M, Medenica L. Pagetoid reticulosis of Woringer-Kolopp. *Dermatol Online J*. 2008; 14:18.