

Foliculitis pseudolinfomatosa. Estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 19 casos y su diagnóstico diferencial

Sandy Lucero Granados-López¹, Sonia Tousaint-Caire², Clemente Moreno-Collado³, Mauricio Brindis-Zabaleta⁴ y Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,5*}

¹Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular, Centro Médico ABC, México, D.F.; ²Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. SS, México, D.F.; ³Departamento de Dermatología, Centro Médico ABC, México, D.F.; ⁴Laboratorio de Anatomía Patológica. Hospital de Especialidades ISSTEH. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México, D.F.; ⁵Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México, D.F.

Resumen

Introducción: La foliculitis pseudolinfomatosa (FPL) es una forma de hiperplasia linfoide cutánea (HLC) rara, que se presenta más frecuentemente en la región facial en forma de lesión nodular. **Material y métodos:** Presentamos el estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico de 19 casos de FPL. **Resultados:** Los pacientes eran 11 mujeres y 8 hombres (edad promedio de 44.9 años; rango de 9-77 años). Todos los casos eran de lesiones solitarias, a excepción de uno que presentó lesiones múltiples. Histológicamente los infiltrados linfoides fueron difusos o nodulares, con hiperplasia y dilatación de los folículos pilosos y ocasionalmente crecimiento de las unidades ecrinas con aclaramiento nuclear. Por inmunohistoquímica, tres casos mostraron predominio de células B, ocho casos predominio de células B con numerosas células T, seis casos predominio de células T con numerosas células B y dos casos predominantemente de células T. Todos los casos mostraron numerosas células dendríticas perifoliculares positivas al S-100 y CD1a. **Discusión:** La FPL es una forma de hiperplasia cutánea rara que puede semejar linfoma cutáneo. Tiene características clínicas y patológicas propias, y muestra abundantes células dendríticas positivas a la S-100/CD1a, con activación y dilatación de la unidad pilosebácea. La FPL se resuelve por escisión completa o puede presentar regresión espontánea.

PALABRAS CLAVE: Foliculitis pseudolinfomatosa. Pseudolinfoma.

Abstract

Introduction: Pseudolymphomatous folliculitis (PLF) is a rare benign cutaneous lymphoid hyperplasia that most commonly occurs in the facial region as a dome-shaped or flat elevated nodule. **Materials and methods:** We studied the clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of 19 cases of PLF. **Results:** The patients comprised 11 females and eight men (mean age 44.9; age range 9-77 years). All cases were solitary except one case with multiple lesions. The lesions were located in the facial region except one that was located in the back. Histologically, there was a diffuse or nodular lymphoid infiltrate with hyperplastic and distorted hair follicles and occasionally enlarged eccrine units with a clear nuclear morphology. Immunohistologically, three cases showed predominantly B-cells, eight cases predominantly B-cells with numerous T-cells, six cases predominantly T-cells with numerous B-cells, and two cases predominantly T-cells. All lesions showed increased numbers of perifollicular dendritic cells expressing anti-S-100 protein and CD1a. **Discussion:** PLF is a rare, benign, cutaneous lymphoid hyperplasia that may resemble cutaneous lymphoma. It has characteristic clinical and pathologic features showing abundant periadnexal S-100/CD1a -positive dendritic cells with dilated and activated pilosebaceous units. The lesion may resolve with complete excision or present spontaneous regression. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 2:232-41)

Corresponding author: Carlos Ortiz-Hidalgo, cortiz@abchospital.com

KEY WORDS: Pseudolymphomatous folliculitis. Pseudolymphoma.

Correspondencia:

*Carlos Ortiz-Hidalgo
Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular
Centro Médico ABC
Sur 136 116
Col. Las Américas, C.P. 01120, México, D.F.
E-mail: cortiz@abchospital.com

Fecha de recepción: 24-12-2013

Fecha de aceptación: 13-02-2014

Introducción

La foliculitis pseudolinfomatosa es una forma de HLC poco frecuente, que se presenta con lesiones que ocurren predominantemente en pacientes jóvenes, afectando principalmente la piel de la cara¹. Estas lesiones son generalmente solitarias y están constituidas por pápulas eritematosas planas o en forma de «domo» o lesiones nodulares que pueden medir hasta 3 cm de diámetro. Histológicamente hay infiltrado linfoide denso, difuso o nodular en la dermis superficial media y profunda, que puede ser fácilmente confundido con diferentes tipos de linfomas cutáneos². Estas lesiones están compuestas por una población mixta de linfocitos B y T dispuestos predominantemente alrededor de los folículos pilosos con distorsión e hiperplasia irregular de éstos, que generalmente se acompañan de hiperplasia reactiva de conductos ecrinos/apócrinos³. Una característica constante es la presencia de agregados perifoliculares de células de Langerhans positivas a CD1a y proteína S-100^{1,4}.

La foliculitis pseudolinfomatosa es un proceso benigno y autolimitado, y hay informes de regresión completa de las lesiones tras la biopsia. Su etiopatogenia es desconocida, pero se ha propuesto la existencia o de un antígeno localizado en el folículo, que podría producir una respuesta inmunitaria exagerada, o que las células linfoides produzcan citocinas que estimulen la proliferación de los folículos pilosos²⁻⁴.

En este trabajo informamos los hallazgos clinicopatológicos e inmunohistoquímicos de 15 casos de FPL estudiados en colaboración entre el Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC y el Departamento de Dermatología del Hospital General Manuel Gea González, de la Ciudad de México, y hacemos énfasis en el diagnóstico diferencial de estas lesiones.

Material y métodos

De los archivos del Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC y del Departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, de la Ciudad de México, se identificaron 19 casos de FPL en un periodo de 13 años (2000-2013). Se obtuvieron los bloques de parafina y de los expedientes con los datos clínicos de cada paciente.

Después de la resección quirúrgica, el tejido fue fijado en formol e incluido en parafina. Se realizaron cortes a 4 µm de grosor y teñidos con hematoxilina y

eosina. La inmunohistoquímica se hizo usando el sistema complejo biotina unida a peroxidasa estreptavidina, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El protocolo incluyó desparafinación con xilol y rehidratación en grados descendentes de alcohol a agua. La recuperación antigénica se realizó con *buffer* citrato a pH 6,0 calentado a 95 °C durante 30 min. La actividad de peroxidasa endógena se bloqueó con peróxido de hidrógeno al 3% en metanol. Después de enjuagar con Phosphate buffered saline (PBS), los anticuerpos primarios se incubaron durante una noche en una cámara húmeda. Los anticuerpos primarios utilizados y las clonas, así como la recuperación antigénica, se desglosan en la tabla 1.

Resultados

Las características clínicas se detallan en la tabla 2. La FPL fue más frecuente en mujeres (59%; 11 casos) que en hombres (41%; 8 casos). La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico varió entre 9 y 77 años, con una edad media de 44.9 años. Sólo tuvimos tres casos de pacientes menores de 20 años (de 9, 10 y 11 años de edad). El 57.9% de los pacientes se encontraba asintomático (11 casos), el 26.3% (5 casos) presentaba prurito leve-moderado y el 15.8% (3 casos) manifestaba dolor leve. Un total de 18 casos se localizaron en la cara: 36.8% (7 casos) en mejilla, 31.6% (6 casos) en región nasal, 10.5% (2 casos) en frente, 10.5% (2 casos) en mentón y 5.2% (1 caso) en región retroauricular (Fig. 1). Únicamente un caso mostró la lesión localizada en la espalda. Uno de los pacientes presentó lesiones múltiples en mejilla, dorso de nariz y mentón, caracterizadas por pequeñas placas elevadas. El resto de los casos se presentó como una lesión nodular única o pequeñas pápulas elevadas: 11 de ellas eritematosas con fina escama, 8 de las cuales rosadas. Un caso se encontró adyacente a un nevo melanocítico intradérmico.

El periodo de tiempo de presentación previo al diagnóstico fue de 15 días a 1 año de evolución; 14 pacientes (73.7%) tuvieron una evolución de 15 días a 3 meses.

El tamaño de las lesiones varió de 0.5 a 3 cm, con un promedio de 1.2 cm; nueve lesiones fueron pequeñas, con un diámetro de 1.0 a 1.9 cm. Ninguno de los casos mostró úlcera.

Los diagnósticos clínicos de envío en seis casos fue de linfocitoma cutis, en dos de quiste epidérmico de inclusión, en tres casos de nevo melanocítico y en los ocho casos restantes los diagnósticos fueron micosis fungoides, tricoepitelioma solitario, mastocitoma solitario, prurigo por insectos, tumor de anexos, carcinoma

Tabla 1. Características de los anticuerpos empleados

Anticuerpo	Clona	Casa comercial	Dilución	Pretratamiento	Control positivo
CD20	L26	Bio SB	1:500	Citrato	Amígdala
CD3	RBT-CD3	Bio SB	1:30	Citrato	Amígdala
CD4	RBT-CD4	Bio SB	1:50	Citrato	Amígdala
CD8	CD8-144B	Bio SB	1:200	Citrato	Amígdala
CD68	KP1	Biocare	1:700	Citrato	Amígdala
CD1a	010	Dako	1:500	Citrato	Piel
S-100	4C4.9	Bio SB	1:100	Sin recuperar	Apéndice
κ	L1C1	Cell Marque	1:500	Citrato	Amígdala
λ	Lamb14	Cell Marque	1:500	Citrato	Amígdala
Ki-67	MIB-1	Dako	1:50	Citrato	Amígdala

de células de Merkel, carcinoma basocelular y granuloma anular.

Respecto a las características histopatológicas de los 19 casos, 16 de ellos habían sido estudiados previamente por histopatología y el diagnóstico de envío fue: en nueve casos de HLC/linfocitoma cutis/infiltrado linfocitoide mixto, en tres de FPL, en dos de infiltrado linfocitoide atípico y en dos de linfoma cutáneo. En los tres casos restantes no se emitió diagnóstico previo. En 15 casos la epidermis no presentaba cambios histológicos y en cuatro casos se encontró atrofia epidérmica leve. En 12 casos el infiltrado linfocitoide ocupaba hasta la dermis reticular, en cinco casos abarcaba hasta el tejido subcutáneo y únicamente en dos casos se limitaba a la dermis papilar. En ninguno de los casos se identificó epidermotropismo.

En 11 casos el patrón de infiltración fue difuso y en ocho nodular (Fig. 2). Únicamente un caso mostró folículos linfocitos reactivos con formación de centros germinales.

Todos los casos mostraron dilatación variable de los folículos pilosos, además de irritación del folículo piloso, caracterizado por hiperplasia irregular y/o deformación irregular y engrosamientos de la pared del folículo (Fig. 3). En tres casos se observó infiltrado linfocitario en el folículo piloso, de manera discreta y focal (Fig. 4). En 12 casos se identificó una zona delimitada entre la epidermis y el infiltrado linfocitoide, delimitada por colágena madura, en la dermis papilar (zona de Grenz o banda de Unna). En seis casos se encontraron, focal y aisladamente, algunos linfocitos «atípicos» que presentaban membranas nucleares irregulares, algunos con cromatina condensada y otros

con múltiples nucléolos pequeños (Fig. 4 A). En dos casos hubo hiperplasia de los conductos ecrinos/apócrinos, donde las células luminales presentaban una apariencia «blástica» caracterizada por la presencia de núcleos grandes vesiculosos con la cromatina abierta y nucléolos prominentes (Fig. 4 B).

Los resultados de la inmunomarcación se muestran en la tabla 3. El infiltrado linfocitoide fue clasificado de acuerdo a lo propuesto por Arai, et al., quienes describieron cuatro patrones¹: a) predominio de células B, b) predominio de células B con numerosas células T, c) predominio de células T con numerosas células B, y d) predominio de células T. Con base a lo anterior, nuestro estudio mostró la distribución del patrón «a» en tres casos, del patrón «b» en ocho casos, del patrón «c» en seis casos y del patrón «d» en dos casos. En 14 de los casos se realizó CD4 y CD8, y de éstos, 12 presentaban predominio de CD4 (85.7%) y en los dos restantes la relación fue de 1:1 (Fig. 5). La relación $\kappa:\lambda$, que fue sin presentar restricción de cadenas ligeras. Característicamente todos los casos mostraron expresión de CD1a y S-100 en células de Langerhans hiperplásicas, que se encontraban distribuidas predominantemente alrededor de los folículos pilosos y entre el infiltrado linfocitoide donde predominaban los linfocitos T (Fig. 6). Las células CD1a fueron escasas o nulas en las áreas con predominio de linfocitos B.

Los índices de proliferación medidos con el anticuerpo Ki-67 fueron bajos en todos los casos: el 57.9% (11 casos) tuvo índices $\leq 10\%$ y el 26.3% (5 casos) presentó índices de 11-20%. Únicamente tres casos presentaron índices del 30% (15.7% de los casos).

Tabla 2. Características clínicas

Caso	Edad	Sexo	Localización	Tamaño	Morfología	Color	Síntomas	Diagnóstico clínico	Diagnóstico envío	Tiempo de evolución
1	54	F	Región paranasal	1 x 1 cm	Nódulo bien circunscrito con escama	Rosado	Dolor	Nevo traumático	Nevo más infiltrado por linfocitos atípicos	15 días
2	59	F	Frente	1.4 x 1.2 cm	Ovoide, exofítico, firme, móvil	Eritematoso	Ninguno	Linfocitoma cutis	Infiltración linfoide atípica	2 meses
3	70	M	Mejillas, dorso de la nariz, mentón	2 cm	Placas de aspecto nodular	Eritematovioláceo	Prurito	Micosis fungoide	HLC	1 año
4	63	F	Mejilla	1 cm	Nódulo	Eritematoso	Prurito	Prurito por insectos	Linfocitoma cutis	6 meses
5	67	F	Ala izquierda de la nariz	1 cm	Cupuliforme, lisa	Rosado	Ninguno	Tumor de anexos	FPL	2 meses
6	11	F	Espalda	1.3 x 0.8 cm	Nodular	Eritematoso	Ninguno	Nevo	Biopsia del hospital	1 mes
7	40	F	Mentón	0.8 cm	Semicircular, bien definido	Eritematoso	Prurito leve	Linfocitoma cutis	Linfocitoma cutis	1 mes
8	45	M	Dorso de la nariz	3 x 2 cm	Nódulo de bordes irregulares con escama	Eritematovioláceo	Prurito	Carcinoma de células de Merkel	Linfocitoma cutis	8 meses
9	62	F	Puente nasal	5 mm	Nódulo	Eritematoso	Asintomático	Quiste epidérmico	Biopsia del hospital	1 mes
10	57	F	Mejilla	1.5 x 1 cm	Nódulo subcutáneo	Eritematovioláceo	Dolor	Quiste epidérmico	Linfocitoma cutis	2 meses
11	26	F	Retroauricular	2 x 1 cm	Pápula indurada con depresión central	Eritematoso	Dolor	Granuloma anular	HLC	3 meses
12	51	M	Ala nasal	0.8 cm	Pápula	Rosado	Ninguno	Linfocitoma cutis	HLC	1 mes
13	47	F	Base de la nariz	1.5 x 1.1 cm	Nódulo	Rosado	Ninguno	Carcinoma basocelular	Biopsia del hospital	9 meses
14	37	M	Mejilla	1 cm	Placa	Eritematoso	Ninguno	Linfocitoma cutis	FPL	1 mes
15	40	M	Frontal	0.5 cm	Nódulo	Rosada	Pruriginosa	Nevo	FPL	45 días
16	77	M	Mentón	0.8 cm	Nódulo hemisférico	Eritematoso	Ninguno	Tricoepitelioma solitario	Linfoma B	2 semanas
17	10	M	Mejilla izquierda	0.8 x 0.5 cm	Nódulo	Rosado con telangiectasias	Ninguno	Mastocitoma solitario	Linfocitoma cutis	2 meses
18	29	M	Mejilla izquierda	0.8 x 0.8 cm	Nódulo	Rosado	Ninguno	Linfocitoma cutis	Pseudolinfoma de células B	5 meses
19	9	F	Mejilla derecha	1 cm	Placa sobrelevada	Eritematoso	Ninguno	Linfocitoma cutis	Proceso linfoproliferativo	1 mes

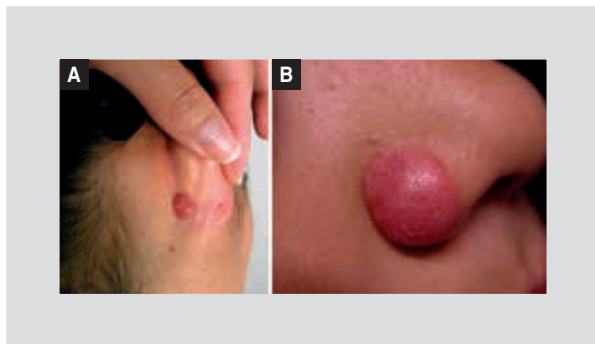


Figura 1. Aspecto clínico de la FPL. **A:** lesión retroauricular derecha en mujer de 26 años de edad. **B:** lesión en ala nasal derecha en niño de seis años de edad.

Los macrófagos que fueron marcados con CD68 se encontraron de escasos a moderados, y de manera aislada entre el infiltrado en 17 de los casos. En un caso se encontró la presencia de histiocitos epitelioides que forman focalmente un microgranuloma y en ningún caso se encontraron células gigantes multinucleadas aisladas.

Discusión

Los pseudolinfomas cutáneos corresponden a un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos reactivos benignos de células B y T en respuesta a varios estímulos (infecciones, medicamentos, piquetes de mosquito, etc.), que simulan linfomas clínica y/o histológicamente³. Actualmente se emplea más el término HLC que el de pseudolinfoma³. En los últimos años se han clasificado las HLC en entidades clinicopatológicas

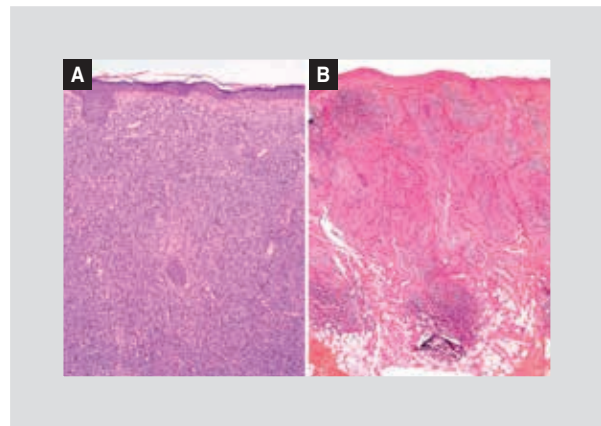


Figura 2. Folliculitis pseudolinfomatosa. **A:** infiltrado inflamatorio difuso. **B:** infiltrado linfoide nodular (H&E, x4).

más específicas, como el pseudolinfoma cutáneo inducido por vacunación y la FPL⁵.

Rijlaarsdam y Willemze⁶ han dividido los pseudolinfomas de acuerdo al predominio de linfocitos T y B (Tabla 4). Otra clasificación también utilizada es la de Burg y Braun-Falco/Kerl y Smolle, quienes los dividen en seis tipos: 1) infiltrado compuesto por células no linfoides: neuroblastoma, tumor de células de Merkel; 2) neoplasias ricas en linfocitos: linfadenoma cutáneo (tricoblastoma); 3) reacciones estromales en displasias epiteliales y neoplasias malignas de tejidos blandos: variantes linfoides de queratosis actínica; 4) enfermedades no relacionadas directamente con la piel: enfermedad de Rosai-Dorfman, enfermedad de Castleman, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, pseudotumor inflamatorio y malacoplaquia; 5) enfermedades dermatológicas clásicas que simulan linfomas cutáneos: liquen escleroso y atrófico, variantes de lupus eritematoso,

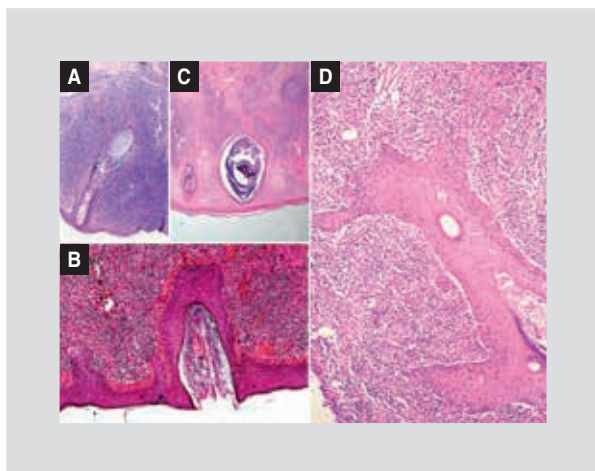


Figura 3. Folliculitis pseudolinfomatosa con dilatación irregular de folículos e infiltrado linfoide acentuado (**A, B y C**) (x4). Irritación del folículo piloso con irregularidades de la pared secundaria a infiltrado inflamatorio denso perifolicular (**D**) (HE, x10).

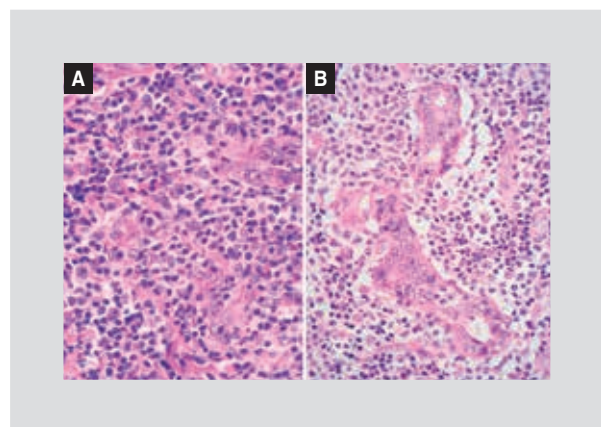


Figura 4. **A:** infiltrado inflamatorio mixto, con escasos linfocitos atípicos (H&E, x20). **B:** núcleos de conductos ecrinos con cromatina clara «blástica» rodeados de infiltrado inflamatorio denso (H&E, x40).

Tabla 3. Resultados de Inmunohistoquímica

Caso	Infiltrado linfoide	CD1a	S-100	CD4:CD8	Ki-67	$\kappa:\lambda$	CD68
1	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular	Perifolicular	2:1	8%	1:1	Aisladas
2	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular	Perifolicular y difuso	2:1	30%	1:1	Aisladas
3	Predominio «B»	Perifolicular y en áreas T	Perifolicular	2:1	30%	1:1	Aisladas
4	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular y difuso	Perifolicular y difuso	3:1	20%	1:1	Aisladas
5	Predominio «T»	Perifolicular	Perifolicular	3:1	10%	2:1	Abundantes difuso
6	Predominio «T» con numerosas células B	Perifolicular	Perianexial	1:1	20%	1:1	Aisladas
7	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular	Perifolicular y difuso	1:1	10%	1:1	Aisladas
8	Predominio «T» con numerosas células B	Perifolicular	Perifolicular	2:1	10%	1:1	Abundantes difuso
9	Predominio «T» con numerosas células B	Perifolicular	Perianexial	2:1	8%	1:1	Aisladas
10	Predominio «B»	Perifolicular	Perifolicular	3:1	10%	1:1	Aisladas
11	Predominio «B»	Perifolicular	Perifolicular	2:1	12%	1:1	Aisladas
12	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular y difuso	Perifolicular y difuso	5:1	6%	1:1	Aisladas
13	Predominio «T» con numerosas células B	Perifolicular y difuso	Aislado difuso	1:1	10%	1:1	Aisladas
14	Predominio «T» con numerosas células B	Perifolicular y difuso	Aislado difuso	2:1	15%	1:1	Abundantes difuso
15	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular	Perifolicular	4:1	40%	1:1	Aisladas
16	Predominio «T»	Perifolicular y difuso	Perifolicular	3:1	15%	1:1	Aisladas
17	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular y difuso	Perifolicular	5:1	10%	1:1	Aisladas
18	Predominio «T» con numerosas células B	Perifolicular	Perifolicular aislado	4:1	5%	1:1	Aisladas
19	Predominio «B» con numerosas células T	Perifolicular	Perifolicular y difuso	3:1	5%	1:1	Aisladas

paniculitis lobular linfocítica, dermatitis linfomatoide y FPL, y 6) unidades específicas de pseudolinfoma cutáneo: angioqueratoma pseudolinfomatoso acral infantil, eritema migratorio arciforme palpable, hiperplasia angiolinfoide y enfermedad de Kimura⁷.

La foliculitis pseudolinfomatosa fue descrita en 1986 por NS McNutt y es una variante clinicopatológica poco frecuente de la HLC, con únicamente pocos casos descritos en la literatura⁸. Ésta se manifiesta habitualmente

como una lesión nodular solitaria localizada en la cara, que principalmente afecta a la nariz, las mejillas o la frente; sin embargo, también se han descrito casos en párpados y espalda alta^{1,9}.

La foliculitis pseudolinfomatosa se presenta preferentemente en la cuarta década de la vida y afecta tanto a hombres como a mujeres. Sin embargo, la edad puede oscilar entre los dos años de edad hasta los 67, con una media de 38.6 años¹. En nuestra serie encontramos un

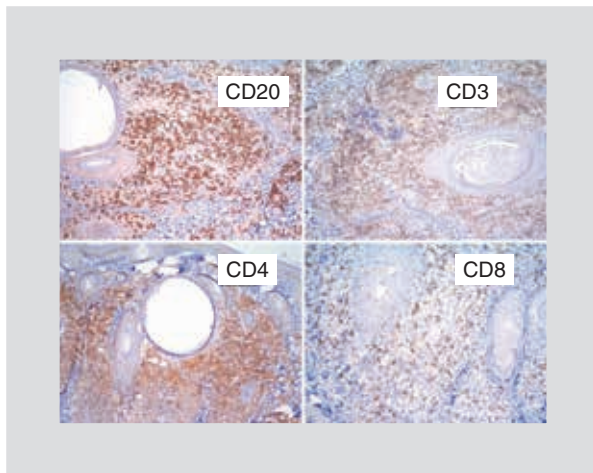


Figura 5. Foliculitis pseudolinfomatosa con infiltrado linfoide mixto. Inmunomarcación con anti-CD20, anti-CD3, anti-CD4 y anti-CD8.

ligero predominio en mujeres y dos pacientes mayores de 70 años.

Clínicamente puede ser difícil diferenciar la FPL de otras entidades, como de linfomas cutáneos primarios, que se pueden presentar como lesiones nodulares solitarias. Con la dermatoscopia se pueden observar prominentes vasos arborizantes con pequeñas manchas amarillentas foliculares y perifoliculares y puntos rojos foliculares, aunque no son hallazgos específicos de esta entidad¹⁰.

La foliculitis pseudolinfomatosa se presenta generalmente como una lesión en elevada en domo de crecimiento rápido, asintomática o con sintomatología leve como dolor o prurito⁹. La presentación con lesiones múltiples es poco frecuente y en nuestra serie únicamente encontramos un paciente con múltiples lesiones nodulares localizadas en mejillas, dorso de nariz y mentón¹¹. Para su diagnóstico es necesaria la confirmación histológica.

No se conoce con precisión la etiopatogenia de la FPL. Algunos autores opinan que es una forma peculiar de rosácea y otros indican que es una reacción linfoide secundaria a un problema primario del folículo piloso⁹. Se ha postulado la existencia de un antígeno localizado en el folículo que pudiera desencadenar una respuesta inflamatoria exagerada en la zona perifolicular. Esto podría explicar que tras la biopsia en muchos casos desaparezca la lesión, ya que se eliminaría el supuesto antígeno implicado¹. Kasakov, et al. han sugerido que los linfocitos podrían producir citocinas que estimularan la proliferación del folículo linfoide³.

En las alteraciones linfoproliferativas, la invasión de infiltrado linfoide atípico a los anexos es una característica que favorece el diagnóstico de linfoma sobre la

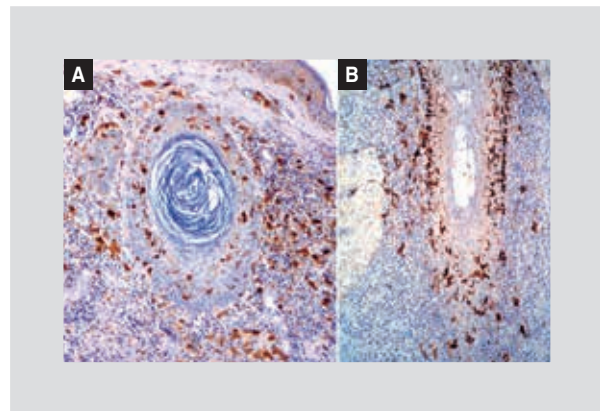


Figura 6. Inmunomarcación con CD1a (A) y proteína S-100 (B) en células de Langerhans hiperplásicas predominantemente intra- y perifoliculares.

HLC. Los linfomas T comúnmente muestran epidermotropismo y los linfomas B pueden presentar involucro de los anexos y es común observar lesiones linfoepiteliales (lesiones de linfocitos hacia los conductos de glándulas ecrinas/apócrinas) en los linfomas de la zona marginal extraganglionares (linfoma tipo MALT)¹².

Se ha utilizado el término de invasión folicular cuando el infiltrado por linfocitos irrumpe y destruye el epitelio de los folículos, y se han descrito dos tipos de esta invasión: en un tipo los folículos pilosos son destruidos y finalmente borrados, y en el otro es donde

Tabla 4. Clasificación de los pseudolinfomas cutáneos⁶

- Pseudolinfomas cutáneos de células T
 - Con infiltración en banda (la mayoría de los casos)
 - Exantema linfomatoide por fármacos o medicamentos
 - Dermatitis por contacto linfomatoide
 - Reticuloide actínica
 - Sarna nodular
 - Formas idiopáticas
 - Formas clonales
 - Con infiltrado nodular (pequeño porcentaje de casos)
 - Inducido por medicamentos (principalmente anticonvulsivos)
 - Nódulos persistentes después de picadura de insectos
 - Sarna nodular
- Pseudolinfomas cutáneos de células B (con infiltración nodular)
 - Linfocitoma cutáneo por *Borrelia burgdorferi*
 - Linfocitoma cutáneo tras la inyección de antígenos
 - Linfocitoma cutáneo secundario a un tatuaje
 - Linfocitoma cutáneo después de infección por herpes zóster
 - Formas idiopáticas
 - Pseudolinfoma de células B clonales

los folículos pilosos no presentan daño, pero se encuentran irritados y muestran formas irregulares en la pared; este último tipo es el que estuvo presente en todos los casos de nuestra serie¹². Característicamente, en la FPL se identifican cambios en el folículo piloso que consisten en hiperplasia irregular del epitelio con deformación de la pared y en ocasiones con epitelio borrado y delineado por infiltrado variable de linfocitos. Estos cambios en el folículo piloso se conocen como «activación folicular»^{1,4,12}. En la FPL, el infiltrado linfocitario usualmente se encuentra separado de la epidermis por una zona de Grenz, también llamada banda de Unna, y no presenta epidermotropismo¹.

Aunque con frecuencia existe hiperplasia de los folículos pilosos en la FPL, Kazakov, et al. han demostrado recientemente que la hiperplasia puede también verse en linfomas cutáneos, por lo que no es un dato que pueda ser de ayuda en el diagnóstico diferencial³.

El infiltrado linfocítico en la FPL consta de una población mixta de linfocitos B y T y una mezcla irregular de macrófagos, que en ocasiones pueden formar granulomas³. El infiltrado puede estar compuesto predominantemente de células B, con predominio de células B con escasas células T, predominantemente de células T o con predominio de células T con escasas células B¹. No hay restricción de cadenas ligeras ni expresión de predominio de receptores de células T⁴. Los estudios realizados con polimerasa de reacción en cadena para búsqueda de clonalidad del receptor de células T y reordenamientos de genes de la cadena pesada de inmunoglobulina han resultado negativos^{1,4}. A este respecto, es de interés que en el estudio de Kazakov, et al. encontraran reordenamiento monoclonal de genes del receptor de linfocitos T (TCR) e inmunoglobulina H (IgH) en 22 de sus casos de FPL (19 y 3, respectivamente) de los 42 casos que formaron su población total. Los autores concluyeron que esta clonalidad no tuvo impacto en el curso clínico, pero que el seguimiento de sus casos ha sido corto³.

Una característica de la FPL es la hiperplasia de células de Langerhans. Estas células dendríticas se identifican con proteína S-100 y CD1a, y se acumulan predominantemente alrededor y dentro del folículo piloso y entre el infiltrado inflamatorio con predominio de inmunofenotipo T. Se piensa que esta distribución característica perifolicular indica una marcada respuesta inmune alrededor de la unidad pilosebácea¹. Sin embargo, es importante remarcar que en su estudio Baldassano, et al. describieron que en 16 casos de linfoma de la zona marginal, las células dendríticas S-100+/CD1a+ se distribuían entre la epidermis y la dermis, y

en 14 casos de HLC, sin encontrar diferencias en cuanto a densidad y distribución de estas células dendríticas entre estas dos entidades¹³. De la misma manera, Jones, et al. no hallaron un patrón de distribución de las células dendríticas entre linfomas e HLC¹⁴, y Nestle y Nickoloff describieron que las células dendríticas se concentraban en áreas perivasculares cerca de la epidermis en infiltrados linfocitos benignos de la piel¹⁵.

Los linfocitos en la FPL son de tamaño variable sin atipia, o únicamente mostrando atipia leve y sin formas nucleares cerebriformes. El epidermotropismo no es una característica habitual de la FPL. Generalmente se encuentran también pequeños agregados de histiocitos positivos al CD68 o CD163 alrededor de los folículos hiperplásicos, y en ocasiones éstos forman granulomas no necróticos¹⁶.

Posiblemente, el diagnóstico diferencial más importante es con diversos linfomas cutáneos T, con el linfoma cutáneo de la zona marginal, la micosis fungoides foliculotrópica, la rosácea granulomatosa, la papulosis linfomatoide folicular (PLF) y otras formas de HLC, como la picadura de insectos^{9,12} (Tabla 5).

La micosis fungoides foliculotrópica se caracteriza por presentar infiltrado linfocitario que invade y rodea los folículos pilosos y que son predominantemente linfocitos T/CD4+⁴. El linfoma de la zona marginal se distingue de la FPL por la presencia de una proliferación de células de la zona marginal, con diferenciación plasmocitoide variable, donde se pueden identificar lesiones linfocitocéntricas que hacen estos linfocitos con los conductos ecrinos/apócrinos, y pueden presentar folículos linfocitarios con centros germinales, lo que fácilmente se confunde con diversos procesos reactivos¹⁸. En este escenario, la inmunomarcación encontrando restricción a cadenas ligeras y/o los estudios genéticos moleculares ayudan al diagnóstico^{4,18}.

Un patrón linfocitario multinodular prominente puede ser difícil de diferenciar de linfomas B cutáneos primarios. Aquí, la atipia linfocitaria, junto con la expresión inmunohistoquímica difusa de CD20, CD10 y Bcl-6, y una proliferación alta (medida con Ki-67) pueden ser útiles para diferenciar un linfoma de un pseudolinfoma¹⁸.

La rosácea granulomatosa entra en el diagnóstico diferencial, ya que ambos se presentan en áreas anatómicas similares y muestran un infiltrado linfocitocéntrico alrededor de la unidad pilosebácea con macrófagos y formación de granulomas. Estos granulomas podrían ser una respuesta posiblemente al *Demodex folliculorum*, que juega un papel en la patogénesis de la rosácea. Este ácaro no se identifica en casos de FPL. Además, en la rosácea hay datos histológicos

Tabla 5 Diagnóstico diferencial

	Clinica	Histología	Inmunohistoquímica	Reordenamiento clonal IgH	Reordenamiento clonal TCR	Tratamiento	Sobrevida a 5 años
FPL	Lesión nodular solitaria en la cara	Infiltrado difuso o nodular foliculotrópico compuesto por linfocitos con un número variable de histiocitos, células plasmáticas e inmunoblastos, agrandan y deforman el pelo, CD perianexiales	Células B y T; CD CD1a, S-100 alrededor de los folículos; no hay restricción de cadenas	No	No	Escisión. Regresión después de la biopsia	Curso benigno
Linfoma de células B rico en células T	Lesión nodular solitaria en cabeza o cuello	Infiltrado de linfocitos pequeños e histiocitos con escasas células grandes atípicas	Células grandes B, restricción de cadenas ligeras	Sí	No	Quimioterapia	30%
Linfoma centro folicular primario	Lesiones nodulares en cabeza y cuello	Infiltrado nodular o difuso de centrocitos, centroblastos; folículos neoplásicos	Células B, CD10+, CD5-, Bcl-6+	Sí	No	Quimioterapia	> 95%
Micosis fungoides foliculotrópica	Manchas o placas, hiperqueratosis folicular en cara o parte superior del tórax	Infiltrado foliculotrópico de células irregulares de pequeñas a medianas, en epidermis, microabscesos de Pautrier, ± depósitos de mucina	CD3+, CD4+, CD7-	No	Sí	Esteroides tópicos, PUVA, retinoides, INF- α , quimioterapia	70-80%
HLC B	Pápulas solitarias o lesiones nodulares en cabeza, lóbulo de la oreja, pezones, área inguinal, escroto	Infiltrado nodular dérmico con formación de centros germinales, infiltrado por linfocitos alrededor de anexos, asociado a infiltrado con células T, histiocitos, eosinófilos, células plasmáticas	Células B en nódulos, no hay restricción de cadenas, CD CD21+	No	No	Remover el agente causante, esteroides tópicos, tacrolimus tópico	Curso benigno
Rosácea granulomatosa	Pápulas café amarillas y nódulos con involucro malar y perioral	Infiltrado linfohistiocítico perivascular y perianexial con ocasionales células gigantes, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos; lesiones papulopustulares con pronunciada inflamación granulomatosa, abscesos perianexiales	Mixto con células B y T	No	No	Evitar los desencadenantes, protector solar, antibióticos, isotretinina	Curso benigno
PLF ¹⁹	Lesiones nodulares únicas o múltiples, en ocasiones ulceradas, o pústulas	Infiltrado perifolicular con foliculotropismo, hiperplasia del epitelio folicular y dilatación del folículo piloso	Linfocitos grandes atípicos CD30+	No	No	?	?

PUVA: psolareno + rayos ultravioleta A; INF- α : interferón α .

de foliculitis aguda sin hiperplasia importante de células dendríticas CD1a/S-100+⁴.

La papulosis linfomatoide folicular es una alteración que muestra infiltrado linfoide, predominantemente T perifolicular con foliculotropismo e hiperplasia del epitelio folicular con dilatación del folículo piloso, lo que puede semejar FPL. Sin embargo, en la FPL los linfocitos son grandes con atipia variable y característicamente expresan CD3+, CD4+ y CD30, y el CD8 generalmente es negativo. Además, la mayoría de los casos de papulosis linfomatoide muestra reordenamiento genético del TCR¹⁹.

Un dato importante histopatológico general en el diagnóstico diferencial entre FPL y procesos linfoides neoplásicos es que en la HLC a menudo se identifican numerosos macrófagos reactivos, células de Langerhans y células dendríticas dérmicas, que son poco frecuentes en los linfomas²⁰.

La mayoría de los casos informados de FPL en la literatura tuvo remisión total después de la biopsia o de la extirpación quirúrgica de la lesión completa²¹. Son muy raros los casos que presentan recurrencia después de la escisión de la lesión^{3,4}. Se ha informado buena respuesta a la inyección local con acetónido de triamcinolona¹⁸. En caso de lesiones múltiples, donde la extirpación no es posible, se recomienda el uso de ciclosporina oral, que ha dado buena respuesta¹¹.

Aunque no está demostrada la posibilidad de progresión hacia un linfoma, algunos autores recomiendan una monitorización estrecha de los pacientes^{8,20}.

Conclusiones

La foliculitis pseudolinfomatosa es una lesión que puede simular linfoma, que se presenta con mayor frecuencia entre la 4.^a y 6.^a década de la vida y que clínicamente aparece como una lesión nodular solitaria (generalmente asintomática), de rosada a eritematosa y con un tamaño promedio de 1.2 cm de diámetro. La mayoría de las lesiones se localiza en la cara, principalmente en las mejillas y región nasal. En nuestra serie, el 73.7% de los pacientes tenía menos de tres meses de evolución. Histológicamente presenta infiltrado inflamatorio nodular o difuso compuesto por linfocitos B y T, con «activación» (irritación) de folículos

pilosos y con la hiperplasia de células dendríticas S-100/CD1a positivas. No hay atipia significativa, necrosis, apoptosis, úlceras ni epidermotropismo, características que ayudan a diferenciarla de un linfoma primario cutáneo. Las lesiones tienen un curso benigno, con raros reportes de recurrencia local.

Bibliografía

1. Arai E, Okubo H, Tsuchida T, Kitamura K, Katayama I. Pseudolymphomatous folliculitis: a clinicopathologic study of 15 cases of cutaneous pseudolymphoma with follicular invasion. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(11):1313-9.
2. Dargent JL, Debois J, Sass U, Theunis A, Andre J, Simonart T. Unusual T cell pseudolymphoma with features of so-called pseudolymphomatous folliculitis. *Dermatology*. 2002;204(2):159-61.
3. Kazakov DV, Belousova IE, Kacerovska D, et al. Hyperplasia of hair follicles and other adnexal structures in cutaneous lymphoproliferative disorders: a study of 53 cases, including so-called pseudolymphomatous folliculitis and overt lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(10):1468-78.
4. Kwon EJ, Kristjansson AK, Meyerson HJ, et al. A case of recurrent pseudolymphomatous folliculitis: A mimic of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):994-1000.
5. Bergman R, Khamaysi K, Khamaysi Z, Ben Arie Y. A study of histologic and immunophenotypic staining patterns in cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):112-24.
6. Rijlaarsdam JU, Willemze R. Cutaneous pseudolymphomas: classification and differential diagnosis. *Semin Dermatol*. 1994;13(3):187-96.
7. Shtilionova S, Drumeva P, Balabanova M, Krasnaliev I. Modern classification of cutaneous pseudolymphomas. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*. 2010;16 book 3: 156.
8. McNutt NS. Cutaneous lymphohistiocytic infiltrates simulating malignant lymphoma. En: Murphy GF, Mihn MC, eds. *Lymphoproliferative disorders of the skin*. Boston: Butterworths; 1986. p. 256-85.
9. García-Río I, Almeida Llamas V, Moreno V. A midfacial nodule of recent onset. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(7):635-6.
10. Fujimura T, Hidaka T, Hashimoto A, Aiba S. Dermoscopy findings of pseudolymphomatous folliculitis. *Case Rep Dermatol*. 2012;4(2):154-7.
11. Nakamura M, Kabashima K, Tokura Y. Pseudolymphomatous folliculitis presenting with multiple nodules. *Eur J Dermatol*. 2009;19(3):263-4.
12. Arai E, Shimizu M, Hirose T. A review of 55 cases of cutaneous lymphoid hyperplasia: reassessment of the histopathologic findings leading to reclassification of 4 lesions as cutaneous marginal zone lymphoma and 19 as pseudolymphomatous folliculitis. *Hum Pathol*. 2005;36(5):505-11.
13. Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA, Harris NL, Duncan LM. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma. Comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(1):88-96.
14. Jones D, Jorgensen JL, Shamsafaei A, Dorfman DM. Characteristic proliferations of reticular and dendritic cells in angioimmunoblastic lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(8):956-64.
15. Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cell in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin*. 1994;12(2):271-82.
16. Petersson F. Pseudolymphomatous folliculitis with marked lymphocytic folliculo- and focal epidermotropism—expanding the morphologic spectrum. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):323-5.
17. Lee MW, Lee DK, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Clinicopathologic study of cutaneous pseudolymphomas. *J Dermatol*. 2005;32(7):594-601.
18. Lee HW, Ahn SJ, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. A case of pseudolymphomatous folliculitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20(2):230-2.
19. Kempf W, Kazakov DV, Baumgartner HP, Kutzner H. Follicular lymphomatoid papulosis revisited: a study of 11 cases, with new histopathological findings. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):809-16.
20. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(5):568-74.
21. Kakizaki A, Fujimura T, Numata I, Hashimoto A, Aiba S. Pseudolymphomatous folliculitis on the nose. *Case Rep Dermatol*. 2012;4(1):27-30.