

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

CAMPUS DE BOTUCATU

MICOSE FUNGOIDE: DIAGNÓSTICO NAS FASES INICIAIS
ATRAVÉS DA CORRELAÇÃO CLÍNICO-MORFOLÓGICA E IMUNOISTOQUÍMICA
DAS LESÕES

THAMY YAMASHITA

Botucatu
Junho - 2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

CAMPUS DE BOTUCATU

MICOSE FUNGOIDE: DIAGNÓSTICO NAS FASES INICIAIS
ATRAVÉS DA CORRELAÇÃO CLÍNICO-MORFOLÓGICA E IMUNOISTOQUÍMICA
DAS LESÕES

THAMY YAMASHITA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Patologia.

Orientação - Prof. Dr. Silvio Alencar Marques

Co-orientação - Profa. Dra. Mariangela E A Marques

Botucatu
Junho - 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Yamashita, Thamy.

Micose fungoide : diagnóstico nas fases iniciais através da correlação clínico-morfológica e imunoistoquímica das lesões / Thamy Yamashita. – Botucatu, 2011

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: Silvio Alencar Marques

Co-orientador: Mariangela Esther Alencar Marques

Capes: 40105008

1. Micoses fungoides. 2. Histopatologia.

Palavras-chave: Clínica; Histopatologia; Imunoistoquímica; Linfoma cutâneo de células T; Micose fungoide.

A Deus, ao Marco, meu marido, aos meus pais Silvio e Lucia, e à minha irmã Luciana. Por todo amor e apoio recebidos, por quem sou e por tudo que alcancei.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr Silvio Alencar Marques, pela valiosa orientação deste trabalho e pela referência de seriedade e profissionalismo.

À minha co-orientadora, Professora Dra Mariangela Esther Alencar Marques, exemplo de competência e dedicação, e, principalmente pela amizade.

À acadêmica Bruna Morasse Sasso, pelo auxílio na revisão dos prontuários.

À Professora Dra Márcia Guimarães da Silva pelo apoio e confiança na realização desse trabalho.

À Professora Dra Maria Aparecida Domingues, pelas contribuições durante o desenvolvimento do projeto.

À secretária Vânia A. Soler, pela atenção e gentilezas que sempre me dispensou quando a procurei.

Ao Dr José Ederaldo Q. Telles pela assistência profissional e acadêmica.

Aos meus professores de Patologia da graduação Maria Cristina Furian Ferreira e Amilcar Castro de Mattos pela inspiração e incentivo imprescindíveis na minha escolha por essa especialidade.

Aos técnicos Marcos, Fernando, Celene, José, Ronaldo e Eduardo, e auxiliares Milena e Cristina dos laboratórios de Imunoistoquímica e Histologia pelo compromisso, seriedade e pontualidade no preparo e entrega das lâminas.

Aos meus sogros Mário e Amélia, pelo cuidado diário e apoio constantes.

Aos meus cunhados Marcelo, Ayumi, Andréia e Jorge, e, sobrinhos Bruno e Sayuri, que compreenderam os meus períodos de ausência e apoiaram em orações.

Aos amigos Elisa, Alberto, Denise, Rodrigo, Aline, Clayton, Meyre, Juliana, Bruno, Mariane, Érika, Ana Eliza e Patrícia Fabro pela cumplicidade e carinho durante todos esses anos.

Aos amigos de residência Paula, Alexandre, Juliana C. Melo, Melissa e Amanda pelo bom humor e companheirismo.

Aos amigos Helder, Rafael, Marilú, Saulo, Éllen, André, Christian e Bruno pela sinceridade, respeito e exemplos de lealdade.

Ao José Eduardo Corrente pela eficiente análise estatística.

Ao Comitê de Ética da UNESP, pelo aprimoramento deste trabalho científico.

À CAPES e FAPESP (processo 2010/51505-7), pelo apoio financeiro.

Se a educação sozinha não transformar a
sociedade,
sem ela tampouco a sociedade muda.

Paulo Freire

RESUMO

O diagnóstico preciso das lesões de micose fungoide (MF) em fases iniciais é difícil, pois uma variedade de doenças benignas se sobrepõem clínica e histologicamente. Foram selecionadas 101 biópsias que correspondiam a 67 pacientes cujas lesões se assemelhavam a MF clássica em fases iniciais, do período de 1999 a 2010, que estavam no arquivo do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista. A proporção entre homens:mulheres foi de 2,6:1, com idades que variaram de 17 a 103 anos e idade média de 62,1 anos. O diagnóstico de MF foi confirmado pela correlação dos aspectos clínicos, histopatológicos e perfil imunoistoquímico. Os pacientes com diagnóstico de MF apresentaram-se com máculas e/ou placas correspondentes aos estágios T1 e T2, geralmente em áreas não expostas ao sol. Desses 67 pacientes analisados, 17 (25,5%) tiveram o diagnóstico de MF caracterizado pelos principais critérios histopatológicos: epidermotropismo desproporcional, microabscessos de Pautrier, alinhamento dos linfócitos e algum grau de atipia linfocitária. Em 3 (4,5%) dos pacientes cujo diagnóstico era MF, não apresentaram todos os principais critérios histopatológicos, porém o diagnóstico foi possível pela correlação com o perfil imunoistoquímico característico de CD3+, CD4+ e redução na expressão de CD8, CD7 e/ ou CD2 e CD5. Em 15 (22,5%) casos a suspeita para MF manteve-se, e, em 32 (47,5%) pacientes o diagnóstico de MF foi excluído e esses casos foram classificados como outras doenças. Portanto, mais de 47% dos pacientes foram falso-positivos se considerarmos apenas os aspectos clínicos. Embora o estudo imunoistoquímico seja uma importante técnica diagnóstica auxiliar, a maioria dos diagnósticos das lesões iniciais de MF dependem principalmente da correlação do histórico clínico e achados histopatológicos.

Palavras chaves: Micose Fungoide, Linfoma cutâneo de células T, histopatologia, clínica e imunoistoquímica.

ABSTRACT

Accurate diagnosis of early lesions of mycosis fungoides (MF) is difficult because of the varied clinical and histological patterns that may mimic other benign conditions. Data from 101 biopsies from 67 patients with lesions that seemed classical early MF registered between 1999 and 2010 were retrieved from the Department of Pathology at Botucatu Medical School - Sao Paulo State University. The male:female ratio = 2.6:1, age range 17-103 years and mean age, 62.1 years. The diagnosis of MF was confirmed by correlation with clinical features, histopathology and immunohistochemistry technique. All MF patients presented patch and/or plaques corresponding the T1 and T2 disease staging, usually in non-exposed areas. Out of 67 patients analysed, 17 (25,5%) had the diagnosis of early MF histopathologically characterized by the main diagnostic criteria which are disproportionate epidermotropism, Pautrier's microabscesses, linear arrangement distribution of lymphocytes and some degree of lymphocyte atypia. In 3 (4,5%) patients the diagnosis of MF did not have all the main histopathological criteria, but was also supported by CD3+, CD4+ and reduction of expression of CD8, CD7 and/ or CD2 and CD5, 15 (22,5%) cases remain suspicious for MF and 32 (47,5%) patients were ruled out as other diseases. Indeed, more than 47% were false positive for MF considering only the clinical aspects. Although immunohistochemistry may help, the majority of the diagnosis of early MF still rests upon clinical features and histopathological findings.

Keywords: Mycosis Fungoides, Cutaneous T cell Lymphoma, histopathology, clinic and immunohistochemistry.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 CONCEITUAÇÃO	11
1.2 ASPECTOS HISTÓRICOS DOS LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T.....	12
1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS.....	13
1.4 ASPECTOS CLÍNICOS DA MICOSE FUNGOIDE E SÍNDROME DE SÉZARY.....	14
1.4.1 Micoze fungoide	14
1.4.2 Síndrome de Sézary	18
1.5 VARIANTES CLÍNICAS DA MICOSE FUNGOIDE	19
1.5.1 Micoze fungoide folicular/foliculotrópica	19
1.5.2 Reticuloide pagetoide localizada (tipo Woringer-Kolopp) – Micoze fungoide unilesional	20
1.5.3 Micoze fungoide granulomatosa/cútis laxa granulomatosa	21
1.5.4 Micoze fungoide hipocromiante.....	22
1.5.5 Micoze fungoide eritrodérmica	23
1.5.6 Micoze fungoide poiquilodérmica (<i>poikiloderma atrophicans vasculare</i>)	23
1.5.7 Micoze fungoide purpúrica	24
1.5.8 Micoze fungoide siringotrópica.....	24
1.5.9 Micoze fungoide vésico-bolhosa	25
1.6 MICOSE FUNGOIDE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA	26
1.7 ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO.....	26
1.8 ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS	28
1.9 ASPECTOS IMUNOISTOQUÍMICOS E MOLECULARES	29
2 JUSTIFICATIVA	31
3 OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
4 MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 COLETA E SELEÇÃO DE DADOS.....	32
4.2 PARÂMETROS UTILIZADOS.....	33
4.2.1 Preparação das amostras	34
4.2.2 Protocolo da reação de imunistoquímica	35
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36

5 RESULTADOS	36
5.1 REFERENTE À COLETA DE DADOS.....	36
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CADA GRUPO DE PACIENTES	36
5.3 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DOS GRUPOS 1, 2 E 3	39
5.4 ESTUDO IMUNOISTOQUÍMICO DOS GRUPOS 1, 2 E 3.....	43
6 DISCUSSÃO	45
7 CONCLUSÃO	50
FIGURAS	52
REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITUAÇÃO

Linfomas cutâneos primários (LCP) são definidos como linfomas não-Hodgkin presentes na pele e sem que se demonstre localização extracutânea primária no momento do diagnóstico.¹ A classificação atual dos LCP é produto da cooperação da *World Health Organization* (WHO) e da *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC), e publicada em 2005 sob o título de “WHO-EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas”.²

A classificação WHO-EORTC distingue dois grandes grupos de LCP: os linfomas com origem no linfócito T com residência na pele, denominado de “linfoma cutâneo de células T” (LCCT) e, os com origem no linfócito B, e denominado de “linfoma cutâneo de células B” (LCCB). A esses se somam os linfomas cutâneos de origem nas células *Natural Killer* (NK) e os linfomas provisoriamente não classificáveis segundo a célula de origem.^{2,3}

Os LCCT são constituídos por um grupo heterogêneo de linfomas cutâneos que apresentam comportamento clínico distinto dos linfomas sistêmicos, ainda que se considere aqueles com subtipo histológico semelhante. E, mesmo entre si, os LCCT apresentam extrema variedade na expressão clínica, de máculas a tumores, de indolentes a agressivos, tanto no comportamento biológico, quanto nos aspectos histológicos, imunofenotípicos e, conseqüentemente, no prognóstico.⁴

Os subtipos indolentes de LCCT reúnem a micose fungoide (MF) e suas variantes, o LCP de células T de grandes células anaplásicas, a papulose linfomatoide, o linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile e o linfoma cutâneo de células T CD4+ de pequenas e médias células pleomórficas. Os subtipos mais agressivos reúnem a síndrome de Sézary (SS), o LCP de células-T/NK tipo nasal, o LCP agressivo de células-T CD8+ e, o LCP de células-T inespecífico. Dentre os LCP mais de 65% são do tipo células T, 25% são constituídos por células B e 10% são inespecíficos.^{2,3}

O subtipo predominante de LCCT é denominado de MF, que corresponde ao linfoma cutâneo com origem no linfócito T periférico epidermotrópico que expressa o

receptor de células T (TCR) com subunidades $\alpha\beta^+$ e com imunofenótipo $CD4^+$, conhecido como linfócito T de memória ($CD45RO^+$), constituinte do sistema de imunovigilância da pele.^{23,64} É um linfoma cutâneo de pequenos e médios linfócitos circunvolutos.²

A MF representa menos de 1% da totalidade dos linfomas não-Hodgkin, porém é o linfoma cutâneo mais comum. Usualmente apresenta uma evolução indolente e tem excelente prognóstico quando descoberto nos estágios iniciais.^{2,3}

São reconhecidas na classificação WHO-EORTC a forma clássica de MF, também denominada de Alibert-Bazin e três variantes, “folicular”, “reticuloide pagetoide” e a “cútis laxa granulomatosa”.¹ Outros subtipos têm sido referidos na literatura devido a características clínicas, demográficas ou histológicas peculiares, tais como a variedade “hipopigmentada/hiperpigmentada”, “eritrodérmica”, “poiquilotérmica”, “pigmentada púrpura-símile”, “bolhosa/disidrótica”, variedade “papular” e a “invisível”.⁵ A variante leucêmica da MF é denominada SS, com expressão clínica, anatomopatológica e evolutiva, distintas.^{1,5}

1.2 ASPECTOS HISTÓRICOS DOS LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T

A MF foi descrita pela primeira vez em 1806 por Alibert na França, porém a terminologia “MF” foi utilizada apenas em 1813 ainda por Alibert.¹ Em 1870, Bazin descreveu a progressão segundo a história natural da enfermidade e definiu os seus estágios, ainda hoje clássicos: macular (do inglês *patch*), em placas, tumoral e disseminado sistêmico.

Em 1885 Vidal e Brocq introduziram o termo “MF d’*emblée*”, para casos com tumorações linfomatosas cutâneas praticamente desde o início, sem apresentar lesões precursoras.¹ Atualmente, esse antigo subtipo clínico de MF passou a corresponder ao “linfoma cutâneo de células T periférico não especificado”, deixando de ser considerado variante da MF.^{2,6}

Em 1892 descreveu-se a forma eritrodérmica da MF, caracterizada por eritema, descamação e infiltração generalizada da pele e, em 1938 a descrição da SS.¹ A “reticulose pagetoide” foi descrita em 1931 como “doença de Ketron-Goodman” e que corresponderia à forma generalizada e, em 1939, a lesão solitária,

descrita por Woringer-Kolopp, ambos subtipos reunidos hoje sob a denominação de “reticulose pagetoide” que exhibe padrão histológico específico.⁷ Entretanto, segundo Cerroni et al (2009), o termo “reticuloide pagetoide” deve ser reservado à forma de lesão isolada, hiperqueratótica, indolente, conhecida como “Woringer-Kolopp” e, a forma generalizada provavelmente seria melhor classificada como forma clássica de MF ou como formas de LCP de células T outros que não a MF.

A “papulose linfomatoide” foi descrita em 1968 por Macaulay,⁸ como uma forma clinicamente benigna de LCCT, de evolução em surtos, porém, com aspecto morfológico maligno à histopatologia. Em 1975, tomando-se por base a observação de que todas as formas clínicas citadas apresentavam em comum o linfócito de fenótipo T, propôs-se a denominação de “linfoma cutâneo de células T” (LCCT) para denominá-las em seu conjunto e que passou a ser de uso universal.¹

Posteriormente, a denominação LCCT abrangeu outros tipos de LCP que não MF ou variantes, mas que possuíssem como célula de origem o linfócito T. O que inclui o espectro dos LCP CD30⁺, o linfoma subcutâneo primário de células-T paniculite-símile, o LCP de células NK/T tipo nasal e LCP de células-T não classificáveis.^{5,6-11}

Em 2007, a *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL) e a EORTC publicaram uma revisão do estadiamento e classificação específica da MF e da SS, com modificações no sistema de estadiamento e definição mais acurada da síndrome.⁶

1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS

Os LCP constituem-se no segundo mais frequente tipo de linfoma não - Hodgkin de localização extranodal após os linfomas de localização gastrointestinal. Os LCP apresentam incidência anual, estimada, na Europa de 1/100.000 habitantes.²

Ainda na Europa os LCCT constituem-se em 65% a 80% do total de LCP. A MF e variantes correspondem a mais de 50% dos casos de linfomas primários da pele e a aproximadamente 90% do total dos linfomas cutâneos de células T.^{1, 2, 11}

Nos Estados Unidos, no período compreendido entre 1973 e 1992 a

incidência de MF foi de 0,36 casos/100.000 habitantes.¹² A incidência foi maior na população negra em relação à branca numa proporção de 1,7/1 e entre asiáticos/brancos foi de 0,6/1.¹² No período estudado a mortalidade foi decrescente para os casos de MF especificamente e considerada como decorrente do diagnóstico mais precoce dos casos.¹²

Em estudo realizado na Suíça, no período de 1990 a 2009, foram identificados 263 casos de LCP, com média de idade dos pacientes de 59 anos e 1/1,4 na relação entre os sexos masculino/feminino (M/F).¹³ Os LCCT somaram 190 casos (72,2%) e dentre esses a MF correspondeu a 60% (114/190). No período estudado a incidência de MF mostrou-se estável, a incidência de SS decresceu de 17% para 7% dos casos e a incidência de linfomas CD30+ cresceu de 7% para 18% do total de casos.¹³

No Brasil os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicam incidência estimada para o ano de 2010 de 9580 casos novos para o conjunto dos casos de linfomas não-Hodgkin de localização extranodal, o que equivale a aproximadamente a 5,5/100.000 habitantes, e que inclui os LCP, porém, a publicação do INCA não faz distinção quanto aos diferentes subtipos de LCP.¹⁴

A MF, especificamente, acomete adultos de ambos os sexos, com relação M/F entre 1,6 a 2/1, geralmente acima dos 50 anos, mas com incidência crescente em crianças e adolescentes.²

O percentual de sobrevida no quinto ano de acompanhamento oscila entre 16% a 100% a depender do subtipo clínico de LCCT. E, entre 80% a 100% quando se considera MF e variantes, excetuando-se a SS, que apresenta prognóstico mais reservado.^{2,10,66}

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS DA MICOSE FUNGOIDE E SÍNDROME DE SÉZARY

1.4.1 Micoose fungoide

A MF clássica desenvolve-se em estágios clínicos que são utilizados para o estadiamento da enfermidade. Nas fases iniciais a lesão é de difícil diagnóstico e

pode se apresentar com aspecto que remete a diferenciais clínicos como o eczema crônico, a psoríase, a parapsoríase, o líquen esclero-atrófico, a pitiríase liquenoide crônica, e mesmo a pitiríase alba, a cloracne e, por analogia, com demais linfomas cutâneos.^{69, 81} Nesse período a lesão clínica e histologia podem ser inespecíficas e, em média, levam de quatro a seis anos de evolução, sem que o diagnóstico de certeza possa ser estabelecido.⁶⁹

As lesões iniciais, quando plenamente estabelecida correspondem a máculas (Figuras 1, 2, 3, e 5), designadas na língua inglesa como estágio de “*patch*”, na língua francesa como “*plaque*” e de lesões “pré-micósicas”, que na descrição do livro texto “Dermatologia” de Sampaio & Rivitti¹⁵ são descritas como “placa eritemato-escamosas, lembrando psoríase ou parapsoríase”, o que tem implicado em confusões semânticas e agregando dificuldades na própria definição e caracterização do estágio inicial da MF.

O aspecto clínico inicial é de lesão tipo mácula, de coloração eritematosa leve ou rósea, com fina descamação, às vezes com discreta atrofia. A lesão pode ser única ou múltiplas, de diferentes diâmetros e localizações, em geral nas áreas cobertas, particularmente na região glútea e raiz das coxas. Em certos casos o aspecto é de lesão poiquilodérmica, com mácula mosqueada com hiper e hipopigmentação, certa liquenificação e presença de telangiectasias. (Figura 1) O prurido é variável, em geral de leve a moderado. Essas lesões podem ficar estáveis por anos, entrar em remissão ou progredir de forma indolente para o estágio de placas.

Em mãos mais experientes o principal diagnóstico diferencial nessa fase é com a parapsoríase que apresenta superposições clínicas e histológicas com a MF. Nesse contexto há que se distinguir dois tipos de parapsoríase: em pequenas e em grandes placas, definidas genericamente por Brocq em 1902¹ como lesões crônicas, recorrentes, eritematosas, descamativas e comparáveis às lesões “eczematoides, psoriasiformes e liquenoides”.

Embora denominadas de parapsoríase em “placas” as lesões são na realidade tipo “máculas”.¹⁵ A terminologia “em placa” subsiste em função da influência da Escola Francesa de Dermatologia.

A distinção entre lesões de parapsoríase de “pequenas” placas e parapsoríase de “grandes” placas apoia-se em correlações clínico-histopatológicas, sendo que as de “pequenas” placas apresentam diâmetro menor, aspecto

digitiforme, localizadas em geral no tronco e não apresentam atrofia ou telangiectasia.¹⁶ As lesões apresentam diâmetro de 2 a 6 cm, mas comprimento de 10 a 20 cm, daí a denominação de “digitiformes”.¹⁶ Histologicamente, a parapsoríase de pequenas placas caracteriza-se por alterações não específicas como espongiose e padrão psoriasiforme ou liquenoide com exocitose de pequenos linfócitos. Atualmente é consenso que a parapsoríase de “pequenas” placas apresenta mínimo ou mesmo inexistente potencial de evolução para MF.^{16, 17}

A parapsoríase de “grandes” placas se apresenta com lesões de mais de 6 cm de diâmetro, com frequência exibem sinais de atrofia e poiquilodermia. Localizam-se nas regiões glúteas, tronco, raiz das coxas, face interna dos braços e região mamária. Histologicamente o padrão lembra o daquele da parapsoríase de “pequenas” placas, porém, o infiltrado contém linfócitos com núcleos cerebriformes similar ao que se observa na MF.¹⁷⁻²²

Parapsoríase em “grandes” placas é difícil de ser distinguida da MF na fase macular (*patch*) e apresenta progressão para franca MF em 7,5% a 14% dos casos.^{18,19} Sanchez e Ackerman (1979)²⁰ sugeriram que parapsoríase de “grandes” placas deve ser entendida como sinônimo de MF em seu estágio inicial. King-Ismael e Ackerman (1992)²¹ afirmaram que mesmo a parapsoríase de “pequenas” placas é manifestação inicial de MF, o que não é aceito por outros autores.^{17,22}

Outras dermatoses são diferenciais possíveis da MF, em particular quadros de eczema crônico, de etiologia mal definida, e pouco responsivos à terapêutica apropriada. Tais casos com frequência permanecem por longo tempo sob suspeita clínica de MF até que definições diagnósticas precisas ocorram em um ou outro sentido.^{16, 69, 81}

No estágio de placas (Figura 4) as lesões individualmente apresentam-se com infiltração nítida, aumentam em diâmetro e surgem novas lesões. Habitualmente correspondem à evolução de lesões pré-existentes em estágio de máculas, mas podem aparecer *de novo*.^{23,24}

Há a tendência de as lesões assumirem o aspecto anular, policíclicas ou em ferradura, aparecem infiltradas à palpação, de limites precisos e distribuição assimétrica, podendo acometer inclusive a face e o couro cabeludo. Ocasionalmente a lesão em placa pode ulcerar antes de se transformar em lesão tipo tumor.²⁴

A coloração passa de eritemato-róseo para eritemato-vinhosa ou acastanhada, com descamação de intensidade variável e o prurido tende a ser mais

intenso que no estágio de máculas. Os pacientes podem permanecer indefinidamente nesse estágio, entrar em remissão por tempo indeterminado ou progredir para o estágio de tumor.²⁵

O diagnóstico clínico diferencial nessa fase se faz com enfermidades que cursam com infiltração cutânea, sobressaindo-se os demais linfomas cutâneos, primários da pele ou não, os sarcomas cutâneos, as dermatoses infecciosas, com realce para a hanseníase que pode simular lesões infiltradas da MF, as dermatoses infecciosas causadas por fungos e mesmo o lúpus eritematoso com lesões cutâneas. O diagnóstico histológico é mais sensível e mais específico nessa fase do que na fase de máculas, com franco epidermotropismo, presença de microabscesso de Pautrier e não costuma opor dificuldades ao diagnóstico de certeza.

No estágio de tumor, as lesões, antes maculares ou em placa, assumem o aspecto de pápula ou nódulo, de coloração eritemato-vinhosa, com possível progressão para verdadeiros tumores. Não é incomum que nesta fase coexistam lesões tipo máculas e placas. As lesões tendem a ser múltiplas acompanhadas de infiltração cutânea que, quando de localização facial, dão o aspecto de face leonina.²

Além da face, os locais preferenciais são as regiões axilares, inguinocrurais, inframamárias e antecubitais.^{2,15} Contudo, locais incomuns podem ser acometidos, como as mucosas oral e genital.⁵

Os tumores apresentam coloração eritematosa ou eritemato-vinhosas com dimensões variáveis.¹⁵ Com a evolução do quadro as lesões tumorais podem ulcerar e infectar secundariamente.²⁶

Saliente-se que paciente em estágio de tumor e com remissão clínica ao tratamento pode recair sob a forma de máculas e placas ou mesmo sob a forma de tumor, sendo que o aparecimento de máculas costuma ser o primeiro sinal de recaída da enfermidade.⁵ Nestas circunstâncias, a história natural da doença apresenta um curso mais rápido e logo novos tumores estarão presentes.⁵

A disseminação linfonodal ou visceral é nula no estágio de mácula, rara no estágio de placa, mas passa a ser relativamente frequente no estágio tumoral.^{2,15} O acometimento ocorre primeiro em linfonodos regionais, os quais drenam as áreas que apresentam as lesões cutâneas. O comprometimento visceral pode acontecer em diversos órgãos como baço, fígado e pulmão, embora a medula óssea seja raramente acometida.^{2,15}

A transformação de MF para a variante anaplásica de grandes células do LCCT CD30+ tem sido relatada entre 8 a 55% das fases tumorais de MF.⁷⁵⁻⁷⁷ E, mais de 50% das mortes de MF são causadas por septicemia por *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa*.²³

1.4.2 Síndrome de Sézary

A SS é caracterizada pela tríade de manifestações composta por eritrodermia com prurido, linfadenomegalia e linfócitos atípicos circulantes (células de Sézary).^{5,24,25} Manifestações clínicas associadas incluem o lagoftalmo, alopecia, hiperqueratose palmo-plantar, e oncodistrofia. A eritrodermia pode ser evolução de quadro prévio de máculas e placas, evoluir de eritrodermia de etiologia idiopática ou surgir *de novo*.^{5, 24, 25}

Os pacientes são em geral idosos, de ambos os sexos. O aspecto clínico da eritrodermia na SS dificilmente se distingue das eritrodermias associadas a outras enfermidades, a não ser em certos casos, por ser menos descamativa e apresentar mais infiltração que as demais.²⁷ Porém, a princípio é indistinguível apenas em bases clínicas e deve ser diferenciada das eritrodermias de origem eczematosa, da psoríase e das farmacodermias.^{15, 25}

Há que salientar que a SS deve ser diferenciada da eritrodermia como evolução da MF. Na classificação WHO-EORTC as entidades MF e SS são listadas como enfermidades independentes e pacientes com história prévia de MF e que desenvolvem eritrodermia não são incluídos como SS e sim entendidos como forma eritrodérmica da MF.^{1, 2} Contudo, há autores que sugerem que esses casos devam ser classificados como “SS precedidos de MF”.²⁷

Embora a síndrome seja entendida como fase leucêmica de linfoma cutâneo de células-T o comprometimento da medula óssea é raro sendo encontrado apenas nas formas avançadas da enfermidade.²⁸

O critério de diagnóstico da síndrome segundo o recomendado pela ISCL-EORTC e outros autores é que se demonstre a presença de um ou mais dos seguintes critérios: identificação de população monoclonal de linfócitos circulantes por métodos moleculares ou citogenéticos e que exista identidade entre o clone de

linfócitos T circulante e o clone presente na pele; que haja ao menos 1000 células de Sézary por mm³ de sangue periférico; marcada predominância de células CD4+ em relação às CD8+ (com razão > 10); deve haver uma população aumentada de células CD4+/CD7- no sangue periférico, células de Sézary com diâmetro >14 µm; que estas representem > 20% dos linfócitos circulantes, ou ainda, que se demonstre a perda de marcadores CD2, CD3, CD4 e CD5.^{2, 5, 24, 27}

O sistema de estadiamento utilizado para MF é também utilizado para a SS, sendo que por definição a síndrome é classificada no estágio III.⁶ Tanto os pacientes de MF quanto os da SS têm chance aumentada de desenvolverem uma segunda neoplasia maligna.^{5, 27}

1.5 VARIANTES CLÍNICAS DA MICOSE FUNGOIDE

1.5.1 Micoose fungoide folicular/foliculotrópica

A MF folicular tem sido classificada como entidade separada da forma clássica por suas características clínicas, histológicas distintas e por sua refratariedade ao tratamento.^{2, 5} É descrita na literatura sob diversas designações: MF foliculotrópica; MF pilotrópica; MF foliculocêntrica; MF com mucinose folicular.^{2, 5, 29-35} Alguns autores entendem que a última denominação deva ser distinguida da MF folicular, porém a maioria dos autores aceita o conceito de que ambas pertencem ao espectro de manifestações clínico-histopatológicas da MF foliculotrópica.²⁹⁻³⁵

Os pacientes com MF folicular apresentam uma distribuição por sexos peculiar com a razão de 1/4 na relação M/F.³⁴ Na clínica, as lesões manifestam-se inicialmente de aspecto acneiformes, comêdo-símile, ou como placas de milium (mílio), pápulas foliculares, queratose folicular, placas eritematosas, placa papulosa e alopecica (alopécia mucinosa) inclusive com secreção de mucina (mucinoorreia).^{5, 24, 34}

As localizações preferenciais de início das lesões clínicas são a face, pescoço e tronco superior e o prurido é moderado a grave. O comprometimento acentuado do folículo piloso com hiperplasia folicular pode resultar na formação de

lesões que dão aspecto tumoral mesmo na ausência de tumor verdadeiro, correspondendo à MF pseudotumoral.³⁶

Os diferenciais clínicos da MF folicular devem ser aqueles que cursam com formação de cistos e pseudo comêdos, como a cloracne, nevus comedônicos, rosácea granulomatosa e granuloma facial.^{30-33, 36,37}

À microscopia, a MF folicular se expressa por infiltrado linfocitário denso, o qual circunda e infiltra o folículo piloso e, usualmente, poupa a epiderme no espaço interfolicular. Em torno de 10% há presença de epidermotropismo aliado ao foliculotropismo.^{5, 24, 33, 34} O infiltrado é constituído de linfócitos de pequeno e médio tamanho com núcleo irregular e com formação de microabscesso de Pautrier no interior do epitélio folicular.^{33, 34} Os folículos classicamente mostram “plug” córneo e, às vezes, degeneração mucinosa do epitélio com grau variável de intensidade.³⁴

Estudos relativos à alopecia mucinosa idiopática sugerem que a mesma, à semelhança da parapsoríase de grandes placas, reticuloide pagetoide localizada (Woringer-Kolopp) e a MF de lesão isolada, deva ser considerada como forma localizada de LCCT.³⁷

Evidências indicam que o prognóstico da MF folicular é pior quando comparado com a forma clássica, com índice de sobrevida em 10 anos de seguimento igual a 26% e, quanto ao estadiamento, o diagnóstico da MF folicular implicaria em considerar o paciente já como pertencente ao estágio III, independente da aparência clínica da lesão ao diagnóstico.^{6, 33}

1.5.2 Reticuloide pagetoide localizada (tipo Woringer-Kolopp) - Micoose fungoide unilesional

A reticuloide pagetoide é considerada uma variante da MF por suas características clínicas, evolutivas e anatomopatológicas. O termo reticuloide pagetoide deve ser reservado para a lesão localizada, conhecida como doença de Woringer – Kolopp, descrita em 1939.⁷ A doença de Ketrón-Goodman, descrita em 1931, foi considerada anteriormente como forma generalizada da reticuloide pagetoide por apresentar padrão histológico de intenso epidermotropismo em contraste com infiltrado dérmico não tão pronunciado.⁷ Porém, não é mais aceita

como exemplo de reticuloide pagetoide e representa, mais provavelmente, formas generalizada da MF clássica ou LCCT CD8+ citotóxico, epidermotrópico e de evolução grave.^{7, 34, 38}

À histologia, apresenta hiperplasia pronunciada da epiderme com intenso epidermotropismo de linfócitos pequenos ou médios e de núcleo cerebriforme. Imunofenotipicamente também há diferenças entre a reticuloide pagetoide e a MF clássica, pois a imunomarcagem pode expressar positividade para ambas as linhagens CD4 e CD8 concomitantemente ou ser negativa para ambas.^{5, 24}

O índice de proliferação celular estimado pela imunomarcagem do Ki-67 é maior do que o observado na MF clássica, sendo > 30% na reticuloide pagetoide e de <10% na MF. O prognóstico da reticuloide pagetoide é excelente nas lesões permanecendo localizadas e sem disseminação.^{5, 24, 34}

A reticuloide pagetoide deve também ser diferenciada da MF unilesional.^{39, 40} Essa última corresponde à lesão clássica de MF isolada, com clínica, localização topográfica, histopatológica, e evolutivamente superponível à MF clássica. É entendida como sendo única lesão, localizada em geral na mama, axila ou região glútea, de padrão eritemato-descamativo com atrofia ou poiquilodermia e com excelente resposta à quimioterapia tópica ou à irradiação.^{5, 24, 40}

1.5.3 Micoze fungoide granulomatosa/cútis laxa granulomatosa

É considerada variante rara e foi descrita inicialmente por Ackerman e Flaxman em 1970.⁴¹ É subdividida em dois subtipos: MF com padrão granulomatoso observado em diferentes quadros clínicos clássicos de placa e tumor, e, mesmo no infiltrado linfonodal. Portanto, um padrão de infiltrado granulomatoso que está presente na forma clássica.^{2, 5, 24}

O infiltrado granulomatoso pode se expressar por padrão sarcoídico, por padrão tipo granuloma anular e ou de células gigantes multinucleadas.² Às vezes tão expressivo que o diagnóstico de MF não é identificado e o quadro interpretado como de “dermatose granulomatosa”.⁵

A cútis laxa granulomatosa se diferencia pelo padrão clínico-histopatológico que apresenta em que se associam lesões em placa infiltrada e lesões cutâneas

flácidas, pendulares, redundante, tipo *cútis laxa* (*slack skin*), eritemato-acastanhadas, principalmente em áreas de dobras, cujo padrão histológico constituído predominantemente por denso epidermotropismo e pela presença de células gigantes multinucleadas.^{5, 24}

Observa-se células engolfando linfócitos e fibras elásticas, fenômeno denominado de *emperipolesis*, as fibras elásticas podem estar totalmente ausentes e pode-se detectar mucina na lesão.^{5, 24, 35, 42} Em alguns c

asos a *cútis laxa* granulomatosa é seguida pelo aparecimento de linfoma de Hodgkin.⁴³

Além dos subtipos acima descritos e que são entendidos como variantes da MF na classificação WHO-EORTC de 2005,^{2, 24, 34} são observadas ainda as expressões clínicas descritas como:

1.5.4 Micoze fungoide hipocromiante

É um subtipo que se manifesta sob a forma de máculas hipocrômicas e na ausência de lesões de MF clássica.⁴⁴ Caracteriza-se por lesões múltiplas, de diversos diâmetros com difícil diferencial clínico em relação à hanseníase indeterminada, pitíriase alba, dermatite atópica, pitíriase versicolor extensa, hipopigmentação pós-inflamatória e vitiligo nas fases iniciais.^{5, 24, 34} É mais observada em pacientes de pele tipo IV-VI, que são as peles etnicamente mais pigmentadas, mas é também observada em pacientes de pele clara.

A MF hipocromiante é o subtipo clínico mais observada em crianças e adolescentes. As lesões podem ser assintomáticas ou discretamente pruriginosas, serem pouco conhecidas e mesmo pouco valorizadas entre os dermatologistas.

A histologia é indistinguível de uma MF clássica, porém o imunofenótipo pode revelar frequência aumentada de imunomarcção de linfócitos CD8+ segundo o observado em amostra de 15 pacientes com MF hipocromiante.⁴⁴

Contudo, Werner et al. (2005)⁴⁵ chamam a atenção para a possibilidade de erros diagnósticos passíveis de ocorrer pela semelhança clínica e histológica com diversas enfermidades, particularmente a pitíriase alba. Descrevem os possíveis erros diagnósticos e mesmo a impossibilidade de adequada análise de casos

descritos de MF hipocromiante a partir da revisão de 106 relatados na literatura na língua inglesa. O curso clínico é o mesmo da MF clássica, com boa resposta terapêutica à fototerapia e repigmentação pós-tratamento. ⁴⁶

1.5.5 Micoses fungoide eritrodérmica

Pacientes com MF clássica podem, ainda que raramente, desenvolver quadro eritrodérmico no curso avançado de sua enfermidade. O quadro é praticamente indistinguível clinicamente da SS, porém, o histórico clínico distinto, o não cumprimento dos critérios diagnósticos da síndrome e o estudo oncogenético demonstram que se trata de uma manifestação incomum evolutiva da MF clássica. ⁴⁷

O aspecto histológico e imunofenótipo são idênticos àqueles da MF. Após tratamento o paciente pode recair exibindo placas e tumores convencionais ou com o padrão eritrodérmico prévio. ^{5, 24, 27}

1.5.6 Micoses fungoide poiquilodérmica (*poikiloderma atrophicans vasculare*)

Neste subtipo clínico as lesões são caracterizadas por máculas eritemato-acastanhadas, ou alternando hipo e hiperpigmentação, xeróticas, atróficas e com telangiectasias na superfície. As localizações principais são na mama e na região glútea. O quadro histológico é peculiar, pois apresenta epiderme atrófica, com perda das cristas interpapilares e o infiltrado é liquenoide com fibrose da derme papilar. ^{5, 24, 47}

Vasos dilatados são observados na derme superficial. Quando inexistem outras manifestações da MF clássica o diagnóstico é extremamente difícil e se apoia em estreita correlação clínico-histológica, no imunofenótipo e na evolução do quadro. ^{5, 24, 34, 47}

1.5.7 Micoose fungoide purpúrica

Trata-se de forma rara de MF em que as lesões maculares são persistentes, purpúricas e pigmentadas e, histologicamente apresentam hemácias extravasadas na derme, melanófagos e histiócitos. Porém há evidências histológicas da MF clássica, como infiltrado em faixa na derme superficial, epidermotropismo de linfócitos atípicos e alinhamento de linfócitos na camada basal, que auxiliam no diagnóstico diferencial com o líquen aureus ou com farmacodermias que cursam com quadro purpúrico.^{47,48}

A maioria das células são CD4+ mas pode haver expressão de células CD8+. Rearranjo molecular monoclonal de TCR tem sido demonstrado no infiltrado da MF purpúrica, mas também em casos de farmacodermias purpúricas, denominadas de “púrpura pigmentada atípica”, portanto nem sempre é fácil definir com absoluta certeza o diagnóstico de MF purpúrica.^{34, 48-50}

1.5.8 Micoose fungoide siringotrópica

Forma rara de MF em que há infiltração acentuada de células linfomatosas nas glândulas e ductos sudoríparos écrinos.^{5, 51} Clinicamente as lesões tendem a ser únicas, isoladas, em placas eritemato-acastanhadas, discretamente descamativas, mas podem se expressar por agrupamento de pápulas eritematosas.^{5,51}

Com frequência há alopecia associada à lesão. Não há, aparentemente, localização preferencial das lesões. O infiltrado linfocitário é denso ao redor e no interior da glândula, pode invadir a epiderme, entretanto o epidermotropismo não é comum e, é rara a visualização de microabscesso de Pautrier.^{51-53, 91} A detecção de monoclonalidade de linfócitos CD4+ mais rearranjo gênico de TCR indicam que o quadro pertence ao espectro da MF, embora também seja utilizado o termo “linfoma cutâneo de células T siringotrópico” para tais quadros.^{5, 24, 34, 51-53}

1.5.9 Micose fungoide vésico-bolhosa

Lesões vesiculosas, bolhosas e disidrosiformes associadas à MF são extremamente raras.⁵ Tais lesões se manifestam como lesões isoladas ou múltiplas, flácidas ou tensas aparecendo sobre pele normal ou sobre base eritematosa ou associada a placas e tumores. As localizações preferenciais são o tronco e os membros.

Caso o quadro acompanhe outras lesões sugestivas ou típicas de MF ou se há história prévia de MF o diagnóstico pode ser definido com mais facilidade. Mas, o aparecimento *de novo* implica em grande dificuldade diagnóstica tanto na clínica como na histologia.⁵⁴

Os aspectos histológicos de epidermotropismo de linfócitos cerebriformes e mesmo a formação de microabscessos de Pautrier são observados.⁵⁴ A formação da vesícula-bolha pode se dar na localização subcórnea, intraepidérmica ou subepidérmica.⁵ O mecanismo de formação sugerido é da confluência de microabscessos de Pautrier e acúmulo de linfócitos na camada basal levando a perda de coesão dermo-epidérmica.^{5,54, 55}

A presença de vésico-bolhas acompanhando a MF parece ser indicativa de mal prognóstico, pois cerca de 50% dos pacientes evoluem a óbito dentro de um ano do aparecimento de vésico-bolhas.^{5, 24, 34, 54, 55} Uma variante disidrosiforme, com lesões localizadas nas palmas e plantas têm sido descrita.⁵⁶

Além dos subtipos clínicos descritos acima, a MF pode se manifestar ou vir acompanhada de expressões morfológicas incomuns e atípicas, tais como: MF papular, anetodérmica, hiperqueratósica, vegetante, pustular, ictiosiforme e mesmo “invisível”.⁵⁷⁻⁶² Essa última denominação diz respeito à pele de aparência normal que exhibe tanto à histopatologia, ao imunofenótipo, quanto à microscopia eletrônica evidências de infiltração por linfócitos monoclonais e atípicos. Em geral esses pacientes apresentam lesões clássicas ou sugestivas de MF e são denominadas de lesões de MF “invisível” pela aparência normal ao exame clínico.^{61, 62}

1.6 MICOSE FUNGOIDE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A MF é a causa mais comum de linfoma cutâneo na infância e adolescência. Na distribuição dos casos de MF, a incidência abaixo dos 20 anos de idade é pequena, porém parece ser crescente, particularmente o subtipo hipocromiante em pacientes de peles de fototipo alto. Além da MF hipocromiante outro subtipo relativamente frequente é o da reticulose pagetoide isolado (Woringer-Kolopp). Outra ocorrência peculiar nessa faixa etária é a MF associada à alopecia mucinosa e à MF CD8+. ⁴⁴

Casos com semelhança clínica à pitíriase liquenoide e variceliforme aguda (PLEVA) também ocorrem na infância, sendo particularmente difíceis de serem diagnosticadas como MF, e, têm sido descritas apenas em crianças e adolescentes, mostrando que esse tipo peculiar de MF é restrito a essa faixa etária. ⁶³

Também é controverso o curso evolutivo da MF na infância e adolescência, alguns autores sugerem que a evolução é mais rápida e agressiva com envolvimento extracutâneo frequente. ⁶³ Contudo, outros autores opinam que a evolução segue o padrão de MF observado entre os adultos. ^{5, 24}

1.7 ESTADIAMENTO E CLASSIFICAÇÃO

Olsen et al. (2007)⁶ publicaram as normas de estadiamento da MF e da SS como resultado das discussões da *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL) e da *European Organization of Research and Treatment of Cancer* (EORTC), à luz de avanços da biologia celular e molecular e aos avanços nas técnicas diagnósticas.

A publicação diz respeito à MF, incluindo seus subtipos e à SS e, encontra-se reproduzida na tabela 1 e 2. A correspondência entre os achados clínicos e histológicos da pele, dos linfonodos e o estadiamento está expressa nas tabelas 3 e 4.

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO PARA MICOSE FUNGOIDE E SÍNDROME DE SÉZARI:

PELE

T1 – máculas limitadas, pápulas, e/ou placas restritas a 10% da superfície corporal. Pode ser estratificada em T1A (máculas apenas) ou T1b (máculas e placas)
 T2 – máculas, pápulas ou placas cobrindo mais que 10% da superfície corporal. Pode ser estratificada em T2a (apenas máculas) ou T2b (máculas e placas)
 T3 – Um ou mais tumor (≥ 1 cm de diâmetro)
 T4 – Confluência de eritema cobrindo $\geq 80\%$ da superfície corporal

LINFONODO

N0 – Ausência de linfonodo periférico anormal
 N1 – Presença de linfonodo periférico anormal. Histopatologia Dutch grau 1
 N1a – clone negativo. N1b – clone positivo
 N2 – Presença de linfonodo periférico anormal. Histopatologia Dutch grau 2
 N2a – clone negativo e N2b – clone positivo
 N3 – Presença de linfonodo periférico anormal. Histopatologia Dutch grau 3 ou 4 com clone positivo ou negativo
 Nx - Presença de linfonodo periférico anormal sem comprovação histológica.

VISCERAL

M0 – ausência de comprometimento visceral
 M1 – presença de comprometimento visceral (há necessidade de confirmação histopatológica e o órgão envolvido ser especificado)

SANGUE PERIFÉRICO

B0 – ausência de comprometimento sanguíneo importante ($\leq 5\%$ dos linfócitos do sangue periférico são atípicos – células de Sézary)
 B0a – clone negativo. B0b – clone positivo
 B1 – presença de $> 5\%$ de linfócitos atípicos no sangue periférico, mas não preenche o critério de B2.
 B1a – clone negativo e B1b – clone positivo
 B2 – presença de ≥ 1000 células de Sézary por mm^3 de sangue periférico, com clone positivo

FONTE: ISLC/EORTC (2007)

TABELA 2. REVISÃO DO ESTADIAMENTO PARA MICOSE FUNGOIDE E SÍNDROME DE SÉZARI:

Estágio	T	N	M	B
IA	1	0	0	0 ou 1
IB	2	0	0	0 ou 1
II	1 ou 2	1 ou 2	0	0 ou 1
IIB	3	0 a 2	0	0 ou 1
III	4	0 a 2	0	0 ou 1
IIIA	4	0 a 2	0	0
IIIB	4	0 a 2	0	1
IVA1	1 a 4	0 a 2	0	2
IVA2	1 a 4	3	0	0-2
IVB	1 a 4	0 a 3	1	0-2

FONTE: ISLC/EORTC (2007)

TABELA 3. CORRESPONDÊNCIA CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DA REVISÃO DO ESTADIAMENTO SEGUNDO A ISCL/EORTC:

ESTADIAMENTO

I – Corresponde à doença confinada à pele como manchas ou placas (IA – localizada, < 10% da superfície corporal; IB – ≥ 10% da superfície corporal).
 II – Manchas ou placas com aumento linfonodal, sem evidência histológica de linfoma nodal (IIB – admite a presença de tumores cutâneos).
 III – Eritrodermia generalizada e aumento linfonodal, sem evidência histológica de linfoma nodal (IIIA - apenas eritrodermia; IIIB - Eritrodermia + presença de células de Sézary circulantes ≥ 5%).
 IV – Disseminação sanguínea, nodal ou visceral (IVA1 – mais de 1000 células de Sézary por mm³ de sangue periférico. IVA2 – disseminação nodal; IVB - disseminação metastática visceral).

FONTE: ISLC/EORTC (2007)

TABELA 4. GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DO LINFONODO SEGUNDO O SISTEMA HOLANDÊS DE CLASSIFICAÇÃO RECONHECIDO PELA ISCL E EORTC.

ESTADIAMENTO

N1	Grau 1 - linfadenopatia dermopática
N2	Grau 2 - comprometimento pela MF (presença de linfócitos cerebriformes > 7,5µm)
N3	Grau 3 - substituição parcial da arquitetura do linfonodo (presença de várias células atípicas cerebriformes)
	Grau 4- completa substituição da arquitetura do linfonodo.

FONTE: ISLC/EORTC (2007)

1.8 ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS

A histopatologia da MF depende do estágio em que é realizada a biópsia, e, quando esta é realizada em estágios iniciais (manchas e placas), os achados microscópicos são diversas vezes inespecíficos e se sobrepõem ao de outras doenças inflamatórias ou não neoplásicas.^{80,92} Além disso, o tratamento clínico nessas fases pode ter sido empírico com o uso de corticoesteroides tópicos, sendo necessário à descontinuidade do tratamento cerca de 2 a 4 semanas antes da realização da biópsia, pois, sob corticoterapia, os achados histológicos da MF podem ficar mais brandos, dificultando ainda mais o diagnóstico de certeza da MF.¹⁶

No estágio de mancha ou mácula da MF, com a lesão bem estabelecida do ponto de vista clínico, observa-se infiltrado de linfócitos margeando a camada basal (Figuras 6 e 9) e um epidermotropismo de células isoladas. A maioria dessas células são linfócitos pequenos e diferenciados com núcleos discretamente arredondados

ou cerebriformes. A epiderme pode apresentar acantose, hiperqueratose (Figura 6) ou sinais de dano da camada basal (incontinência pigmentar) e edema.

Pode haver proeminência de vênulas pós-capilares e infiltrado contendo eosinófilos, plasmócitos, macrófagos e células dendríticas dérmicas e, a fibrose da derme papilar pode estar presente (Figura 8). A intensidade do infiltrado é variável sendo crescente à medida que a lesão evolui e se aproxima do aspecto clínico de lesão em placa.^{16, 64}

Na forma clínica em placa bem constituída, o aspecto anatomopatológico é de epiderme com certo grau de acantose, de padrão psoriasiforme, com espongiose rara ou ausente. O infiltrado de linfócitos com núcleos cerebriformes é denso, subepidérmico, por vezes em faixa (Figura 11). O epidermotropismo é mais proeminente e o microabscesso de Pautrier é encontrado em um terço dos casos (Figuras 7 e 11).^{16, 64} O infiltrado dérmico apresenta maior número de células atípicas, com núcleos irregulares e cerebriformes. Observa-se também a presença de linfócitos e plasmócitos no infiltrado dérmico.⁶⁴

O estágio tumoral caracteriza-se por um infiltrado difuso e denso de linfócitos cerebriformes de médio a grande tamanho com perda do epidermotropismo. Há uma diminuição concomitante do número de linfócitos T reativos e das células dendríticas. Nessa fase pode ocorrer a transformação para linfoma T de grandes células CD30⁺ ou CD30⁻.^{11, 64}

Embora o linfoma anaplásico de grandes células CD30⁺ primário com frequência tenha uma boa evolução, os linfomas CD30⁺ secundários associados à MF apresentam um prognóstico reservado com sobrevida média de 11 a 36 meses.^{23, 77, 82}

1.9 ASPECTOS IMUNOISTOQUÍMICOS E MOLECULARES

As células tumorais da MF são caracterizadas como linfócitos T periféricos epidermotrópicos, cujo fenótipo é CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD8⁻ CD20⁻ e CD30⁻. (Figuras 12, 13 e 14). Raramente são observados casos CD4⁻ e CD8⁺.^{66, 15}

A avaliação da proporção CD4/CD8 nos linfócitos T (Figuras 14 e 15) constitui um ponto de referência para ampliar a investigação diagnóstica, pois, embora tenha baixa sensibilidade, apresenta alta especificidade.^{66, 15}

A perda da expressão do CD7 pode ser observada mesmo nas fases iniciais da doença (Figura 17). No entanto, a negatividade para CD7 isolada, não é critério suficiente para o diagnóstico, podendo ser demonstrada em dermatoses inflamatórias.⁷⁴ Com raras exceções, tanto o Ki-67 quanto o CD 30, tendem a negatividade nas fases iniciais de MF.^{66,90}

O antígeno específico para o tropismo cutâneo de linfócitos (*cutaneous leucocyte-associated antigen receptor* – CLA), reconhecido pelo anticorpo HECA-452 é expresso na maioria dos casos de MF, em linfomas e discrasias de células T.⁶⁶

O CLA é também expresso em vários tipos de dermatoses inflamatórias exceto no lupus eritematoso. A perda da expressão do CLA pode ser indicativa da progressão do linfoma T para uma fase mais agressiva, por exemplo, transformação para linfoma CD30+.^{66, 15}

Os estudos imunoistoquímicos procuram demonstrar a perda de antígenos próprios das células T nos linfócitos da epiderme, embora esse achado isolado não seja específico. Por exemplo, a expressão diminuída ou perda de expressão de CD2 ou CD5 (Figura 16) tem sido considerada de valor para o diagnóstico, porém, sua sensibilidade é baixa.^{66, 15}

A completa avaliação da expressão dos antígenos T pode fornecer informações que corroborem com o diagnóstico, mas ainda assim a sensibilidade continua baixa.^{66, 15} Por outro lado, o estudo da clonalidade, associado à imunoistoquímica oferece alta especificidade diagnóstica, especialmente quando há perda isolada da expressão do CD7.^{64, 15}

O método diagnóstico de biologia molecular mais empregado na detecção de linfócitos T monoclonais, é análise do rearranjo gênico do TCR, que pode ser realizado através dos métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou Southern blot. Porém, alguns estudos demonstraram que apenas 53% dos casos de MF em fases iniciais apresentaram população de linfócitos T monoclonais.^{78, 84-89} Outro inconveniente é que várias dermatites também podem ter expansão monoclonal de células T.^{23,83}

As observações acima têm levado especialistas à discussão quanto as dificuldades diagnósticas das lesões iniciais de MF e proposto algoritmos que incluam a histopatologia, imunohistoquímica e técnicas de biologia molecular para melhorar a acurácia diagnóstica.¹⁵⁻¹⁸

2 JUSTIFICATIVA

Visto que as alterações histopatológicas da MF nas fases iniciais são discretas, podendo ser superponíveis às encontradas nas lesões inflamatórias ou outras não neoplásicas de pele, e, que os critérios histológicos são muitas vezes subjetivos, é de extrema importância que se padronize de forma objetiva os principais critérios diagnósticos dessa entidade. Pois o diagnóstico realizado precocemente tem impacto significativo na evolução da doença e sobrevida do paciente.

A MF é relativamente rara, por isso os trabalhos publicados sobre critérios histológicos diagnósticos nas fases iniciais não possuem amostra muito grande de pacientes. O presente trabalho aumentará essa casuística e fornecerá um panorama dessa doença em pacientes brasileiros, podendo-se traçar comparações com os estudos já realizado em outras populações.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Comparar as características clínicas, morfológicas e imunohistoquímicas dos pacientes com hipótese diagnóstica de MF.

Estudar as características histológicas e imunohistoquímicas das lesões de MF em estágio T1 e T2.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Constatar a relevância dos critérios histopatológicos isolados e em associação ao perfil imunistoquímico para auxílio no diagnóstico precoce da MF.

Avaliar a sensibilidade e especificidade dos principais critérios histopatológicos e a partir disso, propor uma estratificação dos pacientes quanto ao grau de suspeita diagnóstica para MF.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 COLETA E SELEÇÃO DE DADOS

Trata-se de um estudo transversal em que foram estudados os prontuários e as biópsias de casos cuja suspeita clínica diagnóstica era de MF clássica do serviço de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP) no período de 1999 a 2010.

A revisão das lâminas coradas pela hematoxilina e eosina (HE) foi realizada por uma Dermatopatologista, uma Patologista e um Dermatologista às “cegas”, isto é, sem o conhecimento da evolução clínica e do diagnóstico final das lesões biopsiadas.

Foi selecionada para análise dos resultados apenas uma biópsia por paciente. Portanto, caso o paciente tivesse mais de uma biópsia foi escolhida aquela com maior grau de suspeita para MF.

Foram posteriormente excluídos os casos em que havia dúvida sobre a fase clínica da doença ou aqueles que não foram possíveis a avaliação morfológica pelo HE.

Este trabalho teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNESP (Protocolo CEP 3471-2010).

4.2 PARÂMETROS UTILIZADOS

Tendo em vista a dificuldade da uniformização dos critérios histológicos para o diagnóstico das lesões de MF precoce alguns algoritmos têm sido propostos. Guitart et al (2001) publicaram um sistema de graduação baseado na avaliação sequencial de critérios histopatológicos principais e secundários em diferentes magnificações do microscópio, melhorando a acurácia diagnóstica entre os dermatopatologistas.⁶⁸

A ISCL propôs em 2005 um algoritmo diagnóstico para apresentações de MF clássica nas fases iniciais, que utiliza um sistema de pontuação para critérios clínicos, histopatológicos, biomoleculares e imunoistoquímicos.¹⁶

Levando em consideração os algoritmos propostos por Guitart et al (2001) e as recomendações da ISCL, no presente trabalho sugeriu-se uma classificação que consiste em quatro critérios histopatológicos maiores: epidermotropismo, atipias linfocitárias, alinhamento de linfócitos e microabscesso de Pautrier, e, quatro menores: hiperqueratose, hiperplasia epidérmica, espongiose e fibrose da derme papilar.

Os parâmetros de atipias linfocitárias (irregularidade na carioteca e tamanho), alinhamento de linfócitos e microabscesso de Pautrier foram graduados como A = ausente ou P = presente.

Os parâmetros histológicos de epidermotropismo, hiperqueratose, hiperplasia epidérmica, espongiose e fibrose da derme papilar foram graduados da seguinte forma: A= ausente, 1+= mínimo, 2+= discreto, 3+= moderado e 4+= intenso.

Considerou-se alinhamento de linfócitos quando havia 4 ou mais linfócitos alinhados sequencialmente na camada basal e o microabscesso de Pautrier quando pelo menos 3 linfócitos estavam agrupados na epiderme.⁷⁸ O epidermotropismo caracterizou-se pela presença de linfócitos intraepidérmicos.

Os pacientes foram divididos em três grupos denominados de: grupo 1- “grau de suspeita zero ou 1” – segundo a inexistência ou insuficiência dos critérios histopatológicos e imunoistoquímicos para o diagnóstico de MF, portanto excluiu-se essa hipótese; grupo 2- “grau de suspeita 2”, em que o conjunto dos achados histopatológicos e/ou imunoistoquímicos não permitiam a exclusão ou a confirmação

diagnóstica conclusiva de MF; grupo 3 – “grau de suspeita 3 e 4” com base nos achados histopatológicos associados ou não ao perfil imunoistoquímico característico, que permitiam a confirmação diagnóstica de MF.

A estratificação quanto ao grau de suspeita diagnóstica para MF baseado na morfologia e imunoistoquímica foi realizado da seguinte forma:

-Grau de suspeita 0 ou 1: ausência de critérios maiores ou presença de apenas um critério maior.

-Grau de suspeita 2: epidermotropismo \leq 2+ e atipias linfocitárias.

-Grau de suspeita 3: epidermotropismo \geq 3+, atipias linfocitárias, e, correlação com o perfil imunoistoquímico característico para MF.

-Grau de suspeita 4: epidermotropismo presente e pelo menos mais dois critérios maiores.

Os marcadores imunoistoquímicos (CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD30 e Ki-67) foram graduados quanto a proporção de células que coraram de cada caso: 0 = 0 a 5% de positividade, 1+= positivo em >5 a 25%, 2+ = positivo em >25 a 50%, 3+= positivo em > 50 a 75% e 4+ = >75% de positividade.

O perfil imunoistoquímico foi realizado em 11 pacientes com grau de suspeita 1, escolhidos aleatoriamente por sorteio, o que corresponde a 34,4% dos casos do grupo 1, em 13 pacientes com grau de suspeita 2, isto é, 86,7% dos casos do grupo 2 e em 20 pacientes cujo grau de suspeita era 3 e 4, referente a 100% dos casos do grupo 3.

4.2.1 Preparação das amostras

a) As amostras incluídas em parafina foram seccionadas com navalhas de aço inox 77x 8 mm na espessura de 3 micra em micrótopo rotativo.

b) Os cortes das amostras foram estendidos em lâminas histológicas de vidro 76x26mm/3x1, foscas, previamente tratadas com organo-silano.

c) Após permanecerem por 18 horas em estufa a 58° C, os cortes passaram pelo processo de desparafinização em xilol e em seguida passaram pelo etanol absoluto seguindo para hidratação.

4.2.2 Protocolo da reação de imunistoquímica

- a) Bloqueio da peroxidase endógena em solução de peróxido de hidrogênio 3% por 10 minutos em temperatura ambiente.
- b) Recuperação antigênica pelo calor, utilizando-se solução Trilogy (Cell Marque) em panela pressurizada (Pascal-Dako) por 3 minutos.
- c) A incubação primária foi realizada utilizando-se os anticorpos Anti-CD2 (Monoclonal de Camundongo - Novocastra - Clone AB75) 1:100 ; Anti-CD3 (Policlonal de Coelho - Cell Marque) pronto para uso; Anti-CD4 (Monoclonal de Coelho - Cell Marque - Clone SP35) pronto para uso; Anti-CD5 (Monoclonal de Coelho - Cell Marque - Clone SP19) pronto para uso; Anti-CD7 (Monoclonal de Camundongo - Biocare – Clone BC-272) 1:100; Anti-CD8 (Monoclonal de Camundongo - Cell Marque - Clone C8/144B) pronto para uso; Anti-CD20 (Monoclonal de Camundongo - Cell Marque - Clone L26) pronto para uso; Anti-CD30 (Monoclonal de Camundongo - Cell Marque - Clone Ber-H2) pronto para uso; Anti-CD45 (Monoclonal de Camundongo - Cell Marque - Clone 2B11 e PD7/26) pronto para uso; Ki67 (Monoclonal de Coelho - Cell Marque - Clone SP6) por um período de 30 minutos em temperatura ambiente.
- d) As incubações secundárias e terciárias foram realizadas utilizando-se o sistema de amplificação para camundongo e coelho por 10 minutos em temperatura ambiente e o sistema HRP de Detecção por Polímero por 10 minutos em temperatura ambiente (HiDef Detection System Cell Marque)
- e) Os marcadores foram revelados pelo cromógeno 3,3-diaminobenzidina (DAB Substrate Kit Cell Marque) e contra corados em hematoxilina segundo Harris (MERCK).
- f) Os cortes passaram posteriormente pelo processo de desidratação em etanol absoluto, passando para o xilol.
- g) Por fim as lâminas foram montadas com lamínulas 24x32 (KNITTEL) por meio de resina sintética Permount (FISHER).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O Teste Qui-quadrado foi utilizado para estudar a associação entre os critérios de epidermotropismo e espongióse e também para avaliar a diferença de proporções entre os demais critérios histopatológicos de cada grupo de pacientes. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Todos os cálculos foram analisados no programa SAS, versão 9.2.

5 RESULTADOS

5.1 REFERENTE À COLETA DE DADOS

Foram estudadas 101 biópsias que deram entrada no Serviço de Patologia da FMB com hipótese clínica diagnóstica de MF. Tais biópsias correspondiam a 67 pacientes seguidos no Serviço de Dermatologia da FMB cujas características clínicas, que sugeriam a possibilidade de MF, como hipótese isolada ou uma das hipóteses formuladas.

Foi realizada a avaliação histológica e imunoistoquímica as cega, com base nos parâmetros previamente definidos para o estudo.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CADA GRUPO DE PACIENTES

Quando os pacientes foram revelados, identificados e seu histórico clínico foi dado a conhecer, pode-se esclarecer que (tabela 5):

Grupo 1 - os pacientes neste grupo somaram 32 pacientes (47,7%) da amostra, com predomínio masculino de 21 pacientes ($21/32 = 65,6\%$), a relação entre os gêneros masculino/ feminino (M/F) foi de 1,9/1. A média de idade dos pacientes do sexo masculino foi de 65,7 anos e os do sexo feminino de 60,9 anos.

Destes 32 pacientes com grau de suspeita zero ou 1, não se confirmou a MF, clínica e evolutivamente em 26 pacientes(81,25%) e outros seis pacientes(18,75%) correspondiam a MF tratada.

O tempo de acompanhamento desses pacientes variou de um a nove anos. Vinte e três pacientes (71,8%) eram de cor branca, quatro de cor parda ou negra (12,5%) e em cinco pacientes não havia registro de cor (15,6%). O tempo de queixa das lesões alvo de hipótese e biópsia foi de um mês a 30 anos, com mediana de 12 meses de queixa.

Quanto a topografia, o segmento cefálico foi acometido em quatro pacientes (12,5%), o tronco em 23 pacientes (71,8%), os membros superiores em 20 (62,5%), os membros inferiores em 17 (53,1%) e não informado em um paciente (3,1%). Se excluirmos os casos que correspondiam à MF tratada as proporções mudam para: segmento cefálico com 15,4% (4/26) de participação, tronco para 69% (18/26), membros superiores para 65,4% (17/26) e membros inferiores para 50% (13/26) das localizações referidas no Grupo 1.

A soma maior que 100% decorre da possibilidade do mesmo paciente apresentar mais de um tipo de lesão.

As características clínicas referidas foram de lesões eritemato-descamativas, ou eritemato-acastanhadas em 17 pacientes (53,1%), em placa eritemato-descamativa em oito pacientes (25%), de lesão hipocrômica em quatro (12,5%) e não informada em dois pacientes (6,5%).

As hipóteses clínicas formuladas foram de único diagnóstico de MF em dois (6,5%) pacientes, e de MF, eczema crônico ou eczema de contato em 18 (56,5%) pacientes, mais parapsoríase em 11 (34,4%) pacientes, mais psoríase ou farmacodermia em quatro (12,5%) pacientes, mais hanseníase ou pitiríase alba em dois (6,25%) pacientes e mais pitiríase liquenoide, líquen esclero-atrófico, papulose linfomatoide, xerose cutânea, eritema pigmentar fixo e eritroqueratoelastoidose em um (3,1%) paciente cada hipótese.

O Grupo 2, constituído por pacientes com elementos sugestivos de MF, segundo os dados anatomopatológicos e de imunoistoquímica, mas não entendidos como suficientes para o diagnóstico definitivo, foi composto por 15 pacientes (22,4%) da amostra, sendo 14 do sexo masculino (14/15 = 93,3%). A distribuição foi de 66,7% de cor branca, média de idade desses pacientes foi de 59,3 anos.

As localizações topográficas das lesões foram no segmento cefálico em 22%, no tronco de 88,8%, nos membros superiores de 66,7%, nos membros inferiores de 100% dos casos. As hipóteses formuladas, clinicamente, para esse grupo de paciente foi de MF como único diagnóstico em dois casos (13,3%), e MF, eczema crônico ou dermatite de contato em 44,4% dos pacientes, hanseníase e psoríase em 33,3%, e as demais hipóteses: parapsoríase, papulose linfomatoide, pitiríase liquenoide crônica, líquen esclero-atrófico, líquen plano, eritema figurado, farmacodermia, e pitiríase alba em um caso cada paciente. O tempo de seguimento clínico desses casos foi de seis meses a sete anos.

Seis pacientes (40%) se confirmaram evolutiva e clinicamente, como portadores de MF. Neste grupo de paciente, aqueles com diagnóstico de MF compunham-se de cinco indivíduos brancos e um pardo, com média de idade de 51,1 anos, cujas lesões eram em tronco e membros inferiores em 100% dos casos e nos membros superiores em 33,3%. As lesões nesses pacientes com MF comprovada foram de padrão eritematoso e eritêmato-acastanhadas descamativas em três pacientes, hipocrômicas em dois e máculo-papular em um paciente.

Grupo 3- os pacientes nesse grupo somaram 20 pacientes (29,8%) da amostra, sendo 14 do sexo masculino ($14/20 = 70\%$) e seis do sexo feminino, com relação M/F = 2,3/1 e a média de idade dos pacientes foi de 65,5 anos. Dos pacientes com grau de suspeita 3 e 4 reunidos neste grupo, todos se confirmaram do ponto de vista clínico, evolutivo e terapêutico como MF.

As características clínicas destes pacientes corresponderam a: 15 (75%) pacientes foram identificados como de cor branca, quatro (20%) de cor parda e um paciente (5%) como de origem oriental. As lesões localizaram-se topograficamente no segmento cefálico em quatro pacientes (5%), no tronco em 18 (90%), nos membros superiores em oito (40%) e nos membros inferiores em 18 (90%) pacientes. Na localização dos membros inferiores, as lesões foram na região glútea e coxa na quase totalidade dos casos (88,8%).

As descrições das lesões foram muito variáveis, como maculares: eritêmato-descamativas, eritêmato-acastanhadas descamativas ou eritêmato-violáceas descamativas em 80% dos casos; foram descritas como placas eritêmato-descamativas em quatro pacientes (20%), como lesões hipocrômicas em dois pacientes (10%) e como poiquilodérmicas em um paciente (5%).

A hipótese diagnóstica de MF foi única em cinco casos (25%) e nos demais havia a hipótese de MF e outros diagnósticos diferenciais. Dentre os diagnósticos diferenciais estavam: parapsoríase em cinco pacientes (25%); eczema crônico ou dermatite de contato em quatro (20%); linfoma não especificado, tinea corporis e hanseníase em três pacientes cada hipótese (15%), e pitiríase alba, eritema pigmentar fixo, farmacodermia, psoríase, púrpura pigmentar crônica, sífilis, papulose linfomatoide e pitiríase liquenoide em um caso cada hipótese (5%).

TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PACIENTES NOS GRUPOS 1, 2 E 3 DE ACORDO COM O GRAU DE SUSPEITA DIAGNÓSTICA PARA MF

	GRAU DE SUSPEITA	NÚMERO DE PACIENTES	%
Grupo 1	0	15	22,4
	1	17	25,4
Grupo 2	2	15	22,4
Grupo 3	3	3	4,5
	4	17	25,4
		67	

Legenda: Grupo 1 = Excluído MF, Grupo 2 = Suspeita para MF e Grupo 3 = Diagnóstico de MF

Grau de suspeita: 0=Excluído MF, 1=Excluído MF, 2=Suspeita para MF,

3=Diagnóstico de MF e 4=Diagnóstico de MF

FONTE: O autor (2011)

5.3 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS DOS GRUPOS 1, 2 E 3

Dentre os 67 pacientes biopsiados, 24 (35,8%) foram submetidos a mais de uma biópsia, cujo intervalo de tempo variou de alguns meses a 7 anos. A mediana do número de biópsias realizadas por paciente foi de 2 e a média de 2,4. (Tabela 6)

Desses 24 pacientes observou-se em 11 casos (45,8%) um aumento no grau de suspeita para o diagnóstico de MF, comparando-se a primeira com a última biópsia realizada. Em oito casos (33,3%), o diagnóstico de MF foi dado no momento da primeira biópsia, em sete (29,1%) se manteve excluído o diagnóstico de MF da primeira a última biópsia e em apenas 3 (12,5%) houve uma redução quanto ao grau de suspeita, possivelmente pela instituição de um tratamento.

TABELA 6 - CORRELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE PACIENTES REBIOPSIADOS, ANO DA PRIMEIRA E ÚLTIMA BIÓPSIA, GRAU DE SUSPEITA DIAGNÓSTICA E QUANTIDADE DE BIÓPSIAS REALIZADAS

NÚMERO DE PACIENTES	ANO DA PRIMEIRA BX	ANO DA ÚLTIMA BX	GRAU DE SUSPEITA DA PRIMEIRA BX	GRAU DE SUSPEITA DA ÚLTIMA BX	NÚMERO DE BX/PACIENTE
1	2001	2008	0	4	4
2	2003	2007	0	4	3
3	2001	2008	3	1	3
4	2007	2008	2	0	2
5	2007	2008	4	2	2
6	2001	2002	1	1	2
7	2001	2002	1	3	2
8	2002	2008	3	4	2
9	2001	2001	0	1	2
10	2001	2002	0	0	2
11	2002	2003	1	1	2
12	2002	2003	0	2	2
13	2006	2010	1	4	4
14	1999	2001	0	1	3
15	2002	2003	2	1	2
16	2008	2009	4	3	2
17	2007	2007	0	1	2
18	2005	2009	3	3	2
19	2007	2007	2	2	2
20	2007	2008	2	4	2
21	2007	2009	4	4	4
22	2007	2009	4	4	3
23	2008	2008	0	1	2
24	2008	2008	4	2	2
					58

Legenda: Grau de suspeita: 0=Excluído MF, 1=Excluído MF, 2=Suspeita para MF, 3=Diagnóstico de MF e 4=Diagnóstico de MF

FONTE: o autor (2011)

Quanto aos critérios histopatológicos maiores os dados estão expostos de forma completa e individualizada na Tabela 7.

Verifica-se no grupo 1 que os critérios de tamanho, irregularidade da carioteca dos linfócitos, alinhamento e microabscessos de Pautrier estiveram ausentes respectivamente em 90,6%, 87,5%, 96,9% e 96,9% dos pacientes, o que corroborou com o diagnóstico clínico final, excluindo-se a hipótese de MF.

No grupo 2, o alinhamento de linfócitos e os microabscessos de Pautrier foram ausentes em 100% dos casos. Quanto à atipia linfocitária, o tamanho dos linfócitos epidérmicos em relação aos dérmicos manteve-se normal em 66,7%, e a irregularidade dos linfócitos esteve presente em 80% dos pacientes, esta última característica apresentou significância estatística se comparado ao grupo 1.

Apenas no grupo 3, o epidermotropismo foi moderado ou intenso, portanto, quanto a intensidade de epidermotropismo a especificidade foi de 100%. Porém a sensibilidade em relação ao critério, sem graduação de intensidade, foi de 65%, pois

esteve presente de forma mínima ou discreta em 62,5% dos indivíduos do grupo 1 e em 100% dos pacientes do grupo 2.

O alinhamento de linfócitos e os microabscessos de Pautrier estiveram presentes no grupo 3, em 40% e 85% respectivamente. O que demonstra maior sensibilidade para esse último parâmetro. Embora ambos tiveram significância estatística para o diagnóstico.

TABELA 7 - CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS MAIORES SEGUNDO OS GRUPOS 1, 2 E 3

TOTAL DE PACIENTES	AUSENTE / PRESENTE	ALINHAMENTO DE LINFÓCITOS		MICROABSCCESSOS DE PAUTRIER		ATIPIA DE LINFÓCITOS			
		Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	TAMANHO EPIDÉR/DÉRMICOS		IRREGULARIDADE CARIOTECA	
						Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%
Grupo 1 32	A	31	96,9	31	96,9	29	90,6	28	87,5
	P	1	3,1	1	3,1	3	9,4	4	12,5
Grupo 2 15	A	15	100,0	15	100,0	10	66,7	3	20,0
	P	0	0,0	0	0,0	5	33,3	12	80,0
Grupo 3 20	A	12	60,0	3	15,0	4	20,0	0	0,0
	P	8	40,0	17	85,0	16	80,0	20	100,0

Legenda: Grupo 1 = Excluído MF, Grupo 2 = Suspeita para MF e Grupo 3 = Diagnóstico de MF

A=Ausente, P=Presente

FONTE: o autor (2011)

Os critérios histopatológicos menores estão presentes da seguinte forma (Tabela 8):

No grupo 1, a ausência de hiperqueratose foi observada em 7 (21,9%) de 32 pacientes, sendo que sua maior concentração foi na presença de mínima hiperkeratose (40,6%). A hiperplasia epidérmica e a espongiose foram ausentes ou mínimas na maior parte dos casos, 81,3% e 87,4%, respectivamente e, em nenhum houve a graduação de intensa. A fibrose da derme papilar variou de ausente (56,2%) à discreta (15,6%), e não se apresentou de forma moderada ou intensa.

Em relação ao grupo 2, a hiperqueratose esteve ausente em 26,7% dos casos e também teve seu pico de incidência na graduação de intensidade mínima, 8 (53,3%) do total de 15 pacientes. A hiperplasia epidérmica e a espongiose tiveram sua variação entre mínima a discreta em 100% dos casos e em 93,2% respectivamente. Na fibrose da derme papilar a maior parte apresentou-se de forma mínima, 8 (53,3%) casos; 5 (33,3%) como ausente e apenas 1 caso (6,7%) foi graduado como moderada e nenhum como intensa.

Quanto ao grupo 3, a hiperqueratose foi mínima ou discreta em 90% dos casos. A hiperplasia epidérmica concentrou-se no grau de intensidade mínimo (45%), e, apresentou distribuição semelhante entre as graduações ausente, discreta e moderada. A espongiose esteve entre ausente, mínima e discreta em 85% dos pacientes, em 15% foi moderada e em nenhum caso verificou-se a forma intensa. Diferentemente dos grupos 1 e 2, a fibrose da derme papilar foi mínima ou discreta em 17 (85%) de 20 pacientes.

Os critérios de hiperplasia epidérmica e fibrose da derme papilar não se apresentaram como intensas em nenhum dos grupos.

A presença ou ausência, e, a variabilidade na graduação de intensidade dos critérios menores não foram estatisticamente significantes, se comparados individualmente.

TABELA 8 - GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DOS CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS MENORES SEGUNDO OS GRUPOS 1, 2 E 3

TOTAL DE PACIENTES	GRAU DE INTENSIDADE	HIPERCERATOSE		HIPERPLASIA EPIDÉRMICA		FIBROSE DA DERME PAPILAR	
		Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%
Grupo 1 32	A	7	21,9	11	34,4	18	56,3
	1+	13	40,6	15	46,9	9	28,1
	2+	10	31,3	4	12,5	5	15,6
	3+	1	3,1	2	6,3	0	0,0
	4+	1	3,1	0	0,0	0	0,0
Grupo 2 15	A	4	26,7	6	40,0	5	33,3
	1+	8	53,3	3	20,0	8	53,3
	2+	2	13,3	6	40,0	1	6,7
	3+	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	4+	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Grupo 3 20	A	1	5,0	4	20,0	2	10,0
	1+	12	60,0	9	45,0	11	55,0
	2+	6	30,0	3	15,0	6	30,0
	3+	1	5,0	4	20,0	1	5,0
	4+	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Legendas: A=Ausente, 1+=Mínimo, 2+=Discreto, 3+=Moderado, 4+=Intenso

Grupo 1 = Excluído MF, Grupo 2 = Suspeita para MF e Grupo 3 = Diagnóstico de MF

FONTE: o autor (2011)

Destaca-se ainda o epidermotropismo desproporcional (Figura 10), isto é, a presença de células mononucleares isoladas ou agrupadas na epiderme sem ou com discreta espongiose, que segundo a análise feita por Sanchez e Ackermann em 1979, era o critério mais importante para o diagnóstico de MF.²⁰

Observou-se no presente estudo o epidermotropismo desproporcional em 70% dos casos do grupo 3 e em 26,7% dos casos do grupo 2. E, segundo a análise

estatística houve concordância razoável entre os graus de intensidade do epidermotropismo e da espongiose no grupo 1, e não houve concordância nos grupos 2 e 3, o que demonstra a significância estatística da avaliação conjunta desses dois critérios para uma conclusão diagnóstica.

A individualização desses critérios em relação a cada um dos grupos estudados segue abaixo, na Tabela 9.

TABELA 9 - GRADUAÇÃO DE INTENSIDADE DO EPIDERMOTROPISMO E DA ESPONGIOSE NOS GRUPOS 1, 2 E 3

TOTAL DE PACIENTES	GRAU DE INTENSIDADE	EPIDERMOTROPISMO		ESPONGIOSE	
		Nº PACIENTES	%	Nº PACIENTES	%
Grupo 1 32	A	12	37,5	17	53,1
	1+	18	56,3	11	34,4
	2+	2	6,3	4	12,5
	3+	0	0,0	0	0,0
	4+	0	0,0	0	0,0
Grupo 2 15	A	0	0,0	6	40,0
	1+	5	33,3	1	6,7
	2+	10	66,7	7	46,7
	3+	0	0,0	1	6,7
	4+	0	0,0	0	0,0
Grupo 3 20	A	0	0,0	7	35,0
	1+	2	10,0	5	25,0
	2+	5	25,0	5	25,0
	3+	12	60,0	3	15,0
	4+	1	5,0	0	0,0

Legendas: A=Ausente, 1+=Mínimo, 2+=Discreto, 3+=Moderado, 4+=Intenso
Grupo 1 = Excluído MF, Grupo 2 = Suspeita para MF e
Grupo 3 = Diagnóstico de MF

FONTE: o autor (2011)

5.4 ESTUDO IMUNOISTOQUÍMICO DOS GRUPOS 1, 2 E 3

Ao analisar os achados imunoistoquímicos realizados nos grupos 1, 2 e 3, verificou-se que em todos os casos houve uma positividade predominante do CD3 tanto epidérmico quanto dérmico, em detrimento da mínima ou ausente expressão do marcador de linfócito B, CD20, o que comprova a presença de células T com tropismo para pele. (Tabela 10 e 11)

A relação CD4/CD8 do infiltrado intraepidérmico, apresentou-se aumentada em 5 de 11 pacientes do grupo 1, o que corresponde a 45,5%, em 2 de 13 pacientes (15,4%) do grupo 2 e, em 7 de 20 pacientes (35%) no grupo 3. Considerando-se o

aumento dessa relação no infiltrado dérmico, foi observado em 18,2% dos pacientes do grupo 1, 23% do grupo 2 e 45% do grupo 3.

Quanto à redução na expressão do CD7 comparado à positividade do CD3, ela ocorreu em 100% dos casos tanto nos linfócitos epidérmicos, como nos dérmicos. Enquanto que a ausência do CD7 nos linfócitos intraepidérmicos em 54,5%, 33,3% e 69,2% dos casos nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente.

A maioria dos casos, 90,1% no grupo 1, 100% no grupo 2 e 85% no grupo 3, houve positividade do marcador CD5 no infiltrado linfocitário epidermotrópico. Entretanto, sua negatividade ocorreu de forma mais expressiva no grupo 3, 35% dos casos, se comparado com o grupo 2, 16,6%, e o grupo 1, 18,2%.

A marcação do CD2 foi positiva em praticamente metade dos linfócitos intraepidérmicos de todos os grupos. Porém com redução da expressão, se comparado ao CD3, tanto nos linfócitos da epiderme, quanto da derme.

A negatividade ou mínima positividade dos marcadores Ki- 67 e CD30 era esperada, uma vez que foram selecionados pacientes com lesões iniciais de MF. Exceto um paciente que apresentou positividade para esses marcadores em mais de 50% das células do infiltrado dérmico.

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DO PERFIL IMUNOISTOQUÍMICO DOS GRUPOS 1, 2 E 3 AVALIADOS NA EPIDERME

TOTAL DE PACIENTES	GRAU DE INTENSIDADE	CD 3	CD 4	CD 8	CD 7	CD 5	CD 2	CD 30	CD 20	CD 45	Ki-67
		Nº P	Nº P	Nº P	Nº P						
Grupo 1 11	I			1	1		2	1	11	1	1
	0		1	2	6	2	4	10			8
	1+		2	6		4	2				2
	2+	1	2	1	4	3	2				
	3+	4	6	1		2	1				
	4+	6								10	
Grupo 2 13	I		2		1	1	1	1	13	1	
	0			1	4	2	7	12			13
	1+		1	3	6	5	1				
	2+		8	9	1	4	3				
	3+	2	2		1	1	1			1	
	4+	11									11
Grupo 3 20	I				7		5	2	20	2	2
	0		1	3	9	7	8	18			16
	1+		5	9	2	3	3				2
	2+		7	6	2	5	1				
	3+	3	4	2		2	2				
	4+	17	3			3	1			18	

Legenda: Grupo 1 = Excluído MF, Grupo 2 = Suspeita para MF e Grupo 3 = Diagnóstico de MF
 Proporção de células positivas: 0 = de 0 a 5%, 1+= acima de 5 a 25%, 2+ = acima de 25 a 50%,
 3+= acima de 50 a 75% e 4+ = acima de 75%
 I=Inconclusivo
 Nº P = Número de pacientes

FONTE: o autor (2011)

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DO PERFIL IMUNOISTOQUÍMICO DOS GRUPOS 1, 2 E 3 AVALIADOS NA DERME

TOTAL DE PACIENTES	GRAU DE INTENSIDADE	CD 3	CD 4	CD 8	CD 7	CD 5	CD 2	CD 30	CD 20	CD 45	Ki-67
		Nº P	Nº P	Nº P	Nº P						
Grupo 1 11	I			1	1		2	1		1	1
	0				1		3	8	10		8
	1+		1	6	3	2	3	1	1		1
	2+	1	5	4	6	5	1				
	3+	5	5			3	2	1		5	1
4+	5				1				5		
Grupo 2 13	I		2		1	1	1	1		1	
	0				2	1	2	10	9		8
	1+			3	5		5	2	4		5
	2+	1	7	9	4	6	4				
	3+	4	3	1	1	5	1			1	
4+	8	1							11		
Grupo 3 20	I				7		5	2		2	2
	0						1	16	16		12
	1+			7	8	2	7	2	4		6
	2+		6	12	5	6	6				
	3+	7	10	1		8	1				
4+	13	4			4				18		

Legenda: Grupo 1 = Excluído MF, Grupo 2 = Suspeita para MF e Grupo 3 = Diagnóstico de MF
 Proporção de células positivas: 0 = de 0 a 5%, 1+= acima de 5 a 25%, 2+ = acima de 25 a 50%,
 3+= acima de 50 a 75% e 4+ = acima de 75%
 I=Inconclusivo
 Nº P = Número de pacientes

FONTE: o autor (2011)

6 DISCUSSÃO

O estudo retrospectivo de prontuários como base de dados para trabalhos de teor semelhante submete o pesquisador à variabilidade na quantidade e qualidade dos informes, tais como: diversidade na descrição dermatológica clínica, pois diferentes médicos são os que avaliam os pacientes durante o período considerado para o estudo; variabilidade na quantidade de hipóteses diagnósticas possíveis a depender da experiência e conhecimento do médico assistente, ausência de informação se as biópsias foram realizadas na vigência de tratamento ou após período de interrupção dos tratamentos tópicos ou sistêmicos em uso, perda de seguimento de pacientes e, mais raramente, extravio do prontuário.

A existência de ambulatórios especializados, com protocolos específicos e principalmente com prontuários organizados separadamente dos demais pacientes ou de forma eletrônica, minimizariam essa possibilidade de viés na coleta dos

dados. Portanto, deve ser considerado que os dados clínicos apresentados têm um componente de viés que estudos clínicos dessa natureza comportam.

Da análise dos 32 pacientes que corresponderam ao Grupo 1, constituído de pacientes cuja revisão as cegas de exames anatomopatológicos e estudo imunoistoquímicos correspondiam a pacientes em que a hipótese de MF podia ser descartada, em 26 deles a hipótese de MF foi realmente descartada clinicamente no período de seguimento, e seis pacientes correspondiam a pacientes com MF tratada no momento da biópsia.

Considerando-se que os seis pacientes com MF tratada não ofereciam elementos histológicos e imunoistoquímicos ao momento da biópsia para identificá-los como tal, a especificidade dos critérios utilizados foi de 100%. Ou seja, a análise e os critérios utilizados não permitiram avaliações falso-positivas. Em outras palavras, a proporção de indivíduos sem a doença no momento da biópsia com análise histopatológica ou imunoistoquímica negativa para MF foi de 100% e tal informação foi produto dos critérios adotados.

Porém, considerando-se os seis casos de MF tratada e que a análise não foi capaz de reconhecê-los o cálculo passa a ser de sensibilidade do método e dos critérios utilizados. A sensibilidade nesse caso correspondeu a 81,25% (26/32).

O tempo de acompanhamento clínico dos pacientes desse grupo foi bastante variável, mas com relatos de aparecimento das lesões presentes entre poucos meses a 30 anos de história clínica, com mediana de 12 meses. O que aponta para a cronicidade da lesão e daí, provavelmente, a intuição do médico assistente em sugerir a hipótese de MF.

As localizações apontadas como sede de lesão mostram um perfil diferente do observado nos pacientes com MF comprovado, com maior incidência de lesões, proporcionalmente, localizadas em tronco e nos membros superiores e menor frequência nos membros inferiores. As hipóteses formuladas para os pacientes desse grupo foram as mais variadas, com apenas dois casos de hipótese única de MF, e em 93,75% a hipótese de MF foi acompanhada de outra hipótese, mostrando a menor expectativa de diagnóstico de MF no grupo 1.

Das hipóteses diagnósticas referidas sobressaíram-se as de eczema crônico ou eczema de contato e parapsoríase, que mostra certa coerência, pois, são usualmente os principais diagnósticos diferenciais na rotina. Portanto, tomando-se

como ponto de corte no tempo a análise para esse trabalho havia nesse grupo 26 pacientes, onde o diagnóstico de MF não se confirmou.

O Grupo 2 constituiu-se de 15 pacientes, os quais o grau de suspeita da análise histológica e/ou imunoistoquímica foi intermediário, permanecendo um grupo desafiador do ponto de vista anatomopatológico. Em seis casos cujo diagnóstico foi firmado pelo acompanhamento clínico, inclusive dois que foram biopsiados com hipótese única de MF, os critérios histológicos maiores tiveram uma especificidade boa ao separar esses casos do grupo 1, para que se mantivesse o acompanhamento clínico, porém a sensibilidade do método não foi suficiente para a conclusão diagnóstica de MF.

As características clínicas dos casos com e sem hipótese MF nesse grupo em particular, mostrou distinção entre as localizações de lesão, sugerindo que presença de lesões nos membros superiores foi mais associada com outro diagnóstico do que MF e que, ao contrário, as lesões nos membros inferiores foram mais correlacionadas com lesões específicas. Os demais dados não destoaram do conjunto, mas a exiguidade dessa amostra impede maiores conclusões.

O Grupo 3, no qual reuniu-se os casos cujo diagnóstico pode ser firmado em bases histológicas e imunoistoquímicas, constituído de 20 pacientes, onde todos tiveram seus diagnósticos comprovados clínica e evolutivamente. As próprias características clínicas diferiam, por conseguinte, 25% dos pacientes tinham hipótese única de MF no momento da biópsia e outros 25% tinham hipótese de parapsoríase. Aqui também se observa a predominância de lesões no tronco e membros inferiores em contraposição à presença de lesões nos membros superiores e segmento cefálico. O padrão de lesão eritemato-descamativas ou eritemato-acastanhadas predominou, mas as lesões hipocrômicas e as descritas como placas eritemato-descamativas também se fizeram presentes. Considerando-se esse grupo, os critérios de análise utilizados foram 100% sensíveis e 100% específicos.

O diagnóstico de MF nas fases iniciais é um desafio, pois há diversas apresentações clínicas e histopatológicas das lesões, as quais mimetizam inúmeras entidades dermatológicas benignas.^{80, 81, 92} Sendo de extrema importância a avaliação criteriosa dos achados morfológicos e do perfil imunoistoquímico.

Quanto às atipias linfocitárias, considerou-se a irregularidade na carioteca e a relação do tamanho dos linfócitos epidérmico e dérmicos, embora apresentem uma sensibilidade baixa, concluiu-se que a presença da irregularidade na carioteca,

ou a presença de linfócitos cerebriformes na epiderme ou agrupados na derme são altamente específicos (100%) em concordância com Santucci et al (2000), que postularam como único achado altamente confiável para o diagnóstico de fases iniciais de MF.^{70, 79}

Assim como em estudos prévios¹⁶, a presença de linfócitos alinhados, localizados na junção dermo-epidérmica, embora seja um achado histológico pouco sensível, foi bastante específico, pois em 96,9% dos casos em que o diagnóstico de MF foi excluído esse achado resultou negativo.

Cerroni et al (2005) apresentaram a maior casuística até o momento, de 427 pacientes com lesões de MF em fases iniciais, descreveram e compararam seus achados histopatológicos com os demais estudos.⁷⁸ E, conforme observado nos estudos prévios, no presente trabalho constatou-se que, os microabscessos de Pautrier foram bastante específicos, pois possibilitaram a exclusão dos casos falso-positivos. Em 96,9% dos casos excluídos para o diagnóstico de MF, não apresentaram esse achado.

Porém, diferente da maioria dos dados da literatura, esse critério foi frequente nos pacientes com diagnóstico de MF, sendo observado em 85% dos casos, demonstrando também alta sensibilidade.⁷⁸

A presença dos microabscessos de Pautrier em outras lesões que não MF já foi descrita, podendo aparecer na erupção cutânea induzida por medicamentos, principalmente antiepiléticos⁶⁹, dermatites espongíóticas, liquenoides e dermatite actínica crônica.^{69, 92}

Além dos critérios histológicos mais característicos de MF, verificou-se que a distribuição dos critérios de hiperqueratose e a hiperplasia epidérmica foram semelhantes em todos os grupos (Tabela 8), cuja graduação predominante foi entre ausente, mínimo e discreto.

A fibrose da derme papilar, apesar de ausente na maioria dos casos do grupo 1, esteve presente em grau mínimo em mais de 50% dos casos do grupo 2 e 3. Ressalta-se a limitação da análise desses critérios menos específicos, pois as biópsias foram retiradas de lesões de diversas topografias, por vezes em tempos diferentes, o que resulta numa variedade de interpretações. Contudo, conforme estudos realizados anteriormente acredita-se que esses critérios histológicos estejam mais relacionados à cronicidade da lesão do que à etiologia.⁷⁴

Quanto aos marcadores imunistoquímicos, CD2, CD5, CD7 e a relação CD4/CD8, a variabilidade de resultados obtidos nos diferentes grupos demonstra que, é imprescindível que haja uma correlação prévia com o que é altamente suspeito para o diagnóstico de MF para fazer uma boa indicação desse método auxiliar. Caso contrário, a interpretação isolada do perfil imunistoquímico é inespecífica e acaba por confundir o Patologista.

Correlacionando os casos que tiveram grau de suspeita 3, que foram os casos desse estudo, que tinham indicação para o estudo imunistoquímico, uma vez que, não apresentavam todos os critérios necessários para um diagnóstico conclusivo pelo HE, obteve-se um resultado compatível ao descrito na literatura. O que favoreceu para o diagnóstico conclusivo de MF.

Dos três pacientes analisados, dois deles apresentaram perda na expressão do CD7 nos linfócitos epidermotrópicos e redução da positividade inclusive no infiltrado linfocitário dérmico. Em um caso o resultado foi inconclusivo, pois na tentativa de repetição desse marcador, a amostra ficou exígua, impossibilitando a análise.

Os resultados obtidos através da negatividade ou mínima positividade dos marcadores CD30 e Ki-67 são compatíveis com a MF, que é um linfoma de baixo grau e com longo período de evolução. Exceto um paciente que apresentou positividade em mais de 50% dos linfócitos que estavam na derme, cuja evolução clínica foi de MF e atualmente está em tratamento quimioterápico.

Conforme estudos realizados anteriormente verificaram-se a presença do CD30 com positividade dérmica maior que 25% em lesões de MF, e, esse achado esteve associado a um pior prognóstico independente do estágio clínico⁹⁰, o que pode ser ilustrado pelo caso descrito no presente trabalho. Porém, a positividade alta do Ki-67 de forma isolada não foi estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes.⁹⁰

Dos 67 pacientes estudados, 24 (35,8%) foram rebiopsiados e destes, em 11 (45,8%) verificou-se um aumento no grau de suspeita para o diagnóstico de MF, o que confirmou a importância do acompanhamento clínico e a necessidade diversas vezes da realização de múltiplas biópsias para que se tenha um diagnóstico mais preciso.

7 CONCLUSÃO

O diagnóstico das lesões nas fases iniciais requer estreita correlação entre o quadro clínico e a histopatologia. Pois, podem mimetizar uma gama de outras doenças não neoplásicas.

É necessário o acompanhamento evolutivo da doença e, por vezes, repetição da biópsia sobre as novas lesões ou aquelas que são persistentes.

Os critérios histológicos de epidermotropismo desproporcional, atipias linfocitárias, tanto de tamanho das células epidérmicas em relação às dérmicas, quanto à irregularidade na carioteca, alinhamento de linfócitos e os microabscessos de Pautrier apresentaram alta especificidade para o diagnóstico.

Por outro lado, a hiperqueratose, hiperplasia epidérmica e fibrose da derme papilar foram interpretadas como sinais indiretos de cronicidade da lesão.

O perfil imunoistoquímico característico contribuiu para o diagnóstico final de MF, quando bem indicado. Porém, ludibria quando não se associa às alterações morfológicas observadas no HE.

FIGURAS

Figura 1 - Mácua poiquilodérmica, com áreas de hiper e hipopigmentação, eritema e atrofia, localizada em dorso.



Figura 2 - Mácua eritêmato-hipocrômica com superfície de aspecto atrófico, de limites nítidos e mácula de menor diâmetro, eritêmato-acastanhada também de aspecto atrófico, localizadas em dorso.



Figura 3 - Mácua hipocrômica com superfície sugerindo atrofia e discreta descamação.



Figura 4 - Placa eritêmato-violácea discretamente descamativa, localizada em flanco.



Figura 5 - Mácua eritêmato-descamativa de limites imprecisos, formato irregular localizada em tronco.

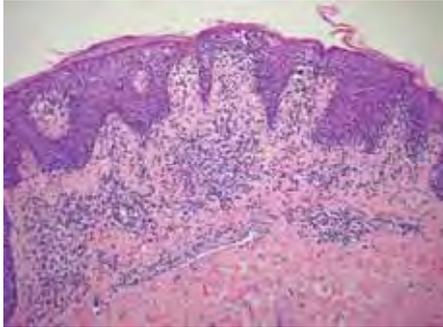


Figura 6 - Padrão psoriasiforme, com hiperplasia da epiderme e epidermotropismo de linfócitos. HE, (100X).

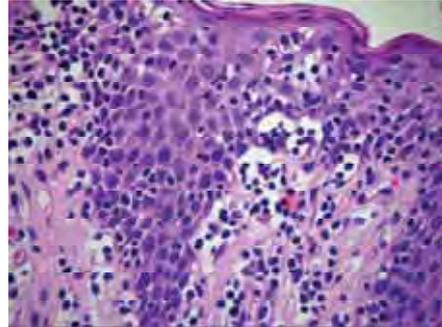


Figura 7 - Epidermotropismo de linfócitos isolados e microabscessos de Pautrier. HE, (400X).

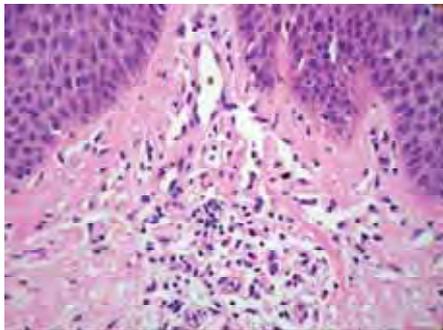


Figura 8 - Fibrose da derme papilar, indicativa de cronicidade do processo. Linfócitos hiper cromáticos envolvidos por halo claro e eosinófilos. HE, (400X).

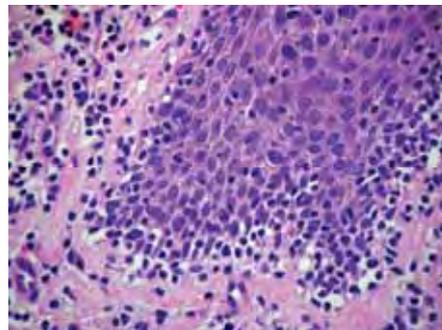


Figura 9 - Detalhe dos linfócitos epidermotrópicos alinhados na camada basal. HE, (400X).

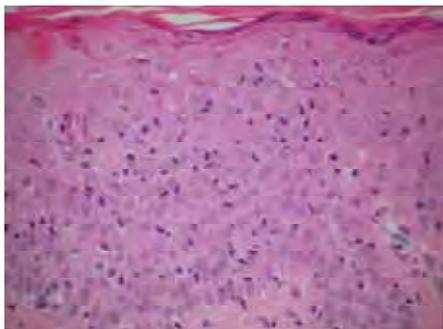


Figura 10 - Epidermotropismo desproporcional: intenso infiltrado linfocitário intraepidérmico e mínima espongiose. HE, (400X).

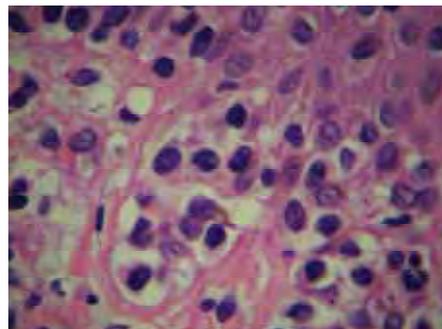


Figura 11 - Agrupamento de linfócitos hiper cromáticos com halos claros e cerebriformes, formando microabscessos de Pautrier. HE, (1000X).

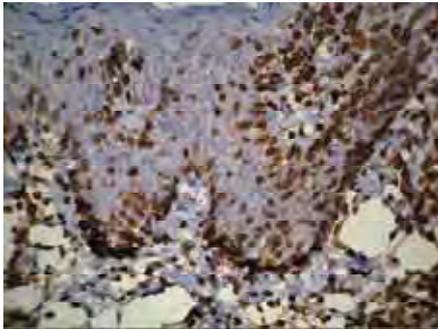


Figura 12 - Linfócitos epidermotrópicos positivos para CD3. IHQ, técnica da ABC, (400X).

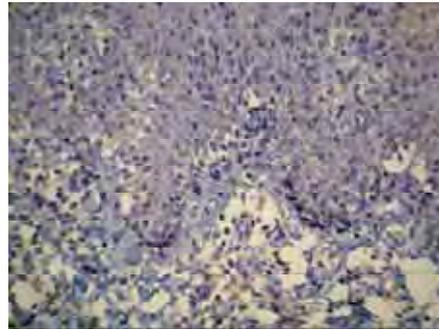


Figura 13 - Linfócitos epidermotrópicos negativos para CD20. IHQ, técnica da ABC, (400X).

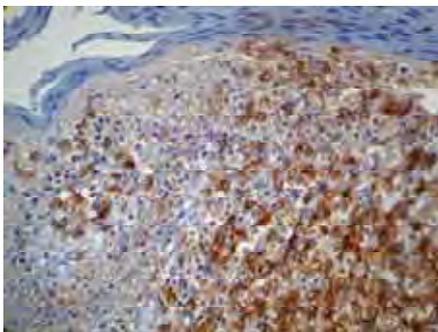


Figura 14 - Linfócitos epidermotrópicos positivos para CD4. IHQ, técnica da ABC, (400X).

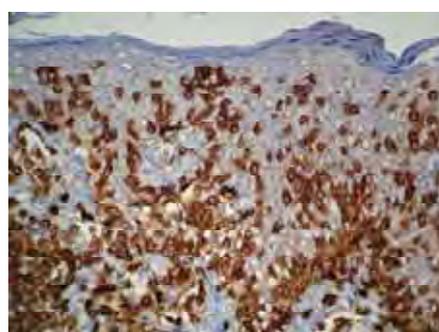


Figura 15 - Linfócitos epidermotrópicos positivos para CD8. IHQ, técnica da ABC, (400X).

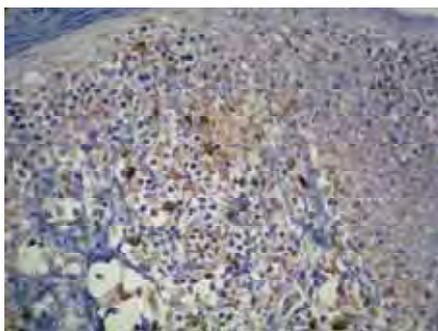


Figura 16 - Linfócitos epidermotrópicos negativos para CD5. IHQ, técnica da ABC, (400X).

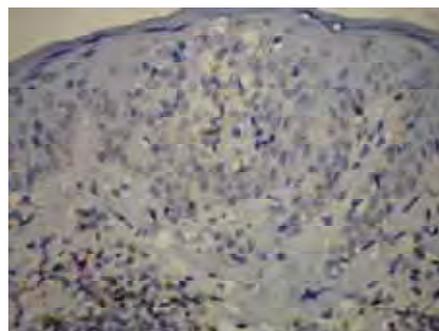


Figura 17 - Linfócitos epidermotrópicos negativos para CD7. IHQ, técnica da ABC, (400X).

REFERÊNCIAS

- 1- Willemze R, Meijer CJLM. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: form Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol.* 2006; 33(suppl.1):18-26.
- 2- Willemze R, Jaffe EL, Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105:3768-85.
- 3- Rizyl MA, Evens MST, Nelson BP, Rosen ST. T-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008 ; 107 :1255-1284.
- 4- Sanches Jr JA, Moricz CZM, Neto CF. Processos linfoproliferativos da pele. Parte 2-linfomas cutâneos de células T e de células NK. *An Bras Dermatol.* 2006; 81:7-25
- 5- Cerroni L, Gatter K, Kerl H, Mycosis fungoides. In: *Skin lymphoma. The illustrated guide.* Cerroni L, Gatter K, Kerl H. Eds. Wiley-Blackwell. Oxford-UK. 3rd Ed. 2009. Chp. 2. Pag. 11-56.
- 6- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N. et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society of Cutaneous Lymphoma (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110:1713-22.
- 7- Steffen C. Ketrion-Goodman disease, Wroninger-Kolopp disease and pagetoid reticulosis. *Am J Dermatopathol.* 2005; 27:68-85.
- 8- Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis: a continuing self-healing eruption, clinically benign – histologically malignant. *Arch Dermatol.* 1968; 97:23-30.
- 9- El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis. Reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B and C. *Arch Dermatol.* 2004; 140:441-7.
- 10-Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides, Sézary syndrome and other variants. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 2:89-94.

- 11-Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20(suppl.4):115-118.
- 12-Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health* 1999; 89:1240-1244.
- 13-Jenni D, Karpova MB, Seifert B. et al. Primary cutaneous lymphoma:two-decade comparison on a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2011;164(5): 1071-7.
- 14-Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2010. Acessado em 26 de Fevereiro de 2011 no endereço: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>
- 15-Sampaio SAP, Rivitti EA. Leucemias, linfomas e pseudolinfomas. In: *Dermatologia.* Sampaio SAP, Rivitti EA. Eds. Artes Médicas. São Paulo. 3º Ed. 2007. Pag. 1247-1272.
- 16-Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M. et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:1053-1063.
- 17-Burg G, Dummer R, Nestle FO, Doebbling U, Haeffner AC. Cutaneous lymphoma consist of a spectrum of nosologically different entities including mycosis fungoides and small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 567-572.
- 18-Samman PD. The natural history of parapsoriasis en plaques (chronic superficial dermatitis) and prereticulotic poikiloderma. *Br J Dermatol.* 1972; 87:405-411.
- 19-Binazzi M. Some research on parapsoriasis and lymphoma. *Arch Dermatol Res.* 1977; 258:17-23.
- 20-Sanchez JL, Ackerman AB. The patch stage of mycosis fungoides: criteria for histologic diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 1979; 1:5-26.

- 21-King-Ismael D, Ackerman AB. Guttate parapsoriasis/digitate dermatosis (small plaque parapsoriasis) is mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 1992; 14:518-530.
- 22-Haffner AC, Smoller BR, Zepter K, Woods GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in small plaque parapsoriasis. *Arch Dermatol.* 1995; 131; 321-324.
- 23-Keehn CA, Belongie IP, Shistik G, Fenske NA, Glass LF. The diagnosis, staging and treatment options for mycosis fungoides. *Cancer Control* 2007; 14:102-111.
- 24-Magro CM, Mihm MC, Crowson AN. Mycosis fungoides. In: *The Cutaneous Lymphoid Proliferations.* 2007. Eds. John Wiley & Sons, Inc. New Jersey. Chp.14. Pag. 267-299.
- 25-Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008; 371:945-957.
- 26-Hobbs L, Doughty D. Mycosis fungoides: a wound care challenge. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2004; 138:191-198.
- 27-Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G. et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 95-106.
- 28-Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebaut R. et al. Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2003; 119:414-423.
- 29-Beylot-Barry M, Vergier B. Pilotropic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38:501-502.
- 30-De Bloom J, 2nd Severson J, Gaspari A. et al. Follicular mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:318-324.
- 31-Flaig MJ, Gibson LE, Muller SA. Follicular mycosis fungoides. A clinicohistopathologic study of nine cases. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:525-530.

- 32-Bonta MD, Tannous ZS, Demierre MF. et al. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43:635-640.
- 33-Van Doorn R, Schefter E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol.* 2002; 138:191-198.
- 34-Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 397-415.
- 35-Smoller BR. Mycosis fungoides: what do/do not we know? *J Cutan Pathol.* 2008; 35(suppl.2):35-39.
- 36-Kossard S, Weller P. Pseudotumor folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 2005; 27:224-227.
- 37-Cerroni L, Fink-Punches R, Bäck B, Kerl H. Follicular mucinose: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 182-189.
- 38-Lee JL, Viakhivera N, Cesca C. et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Woringer-Kolopp disease. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:706-712.
- 39-Cerroni L, Finks-Puches R, El-Sabrawi-Caelen L. et al. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 1999; 21:518-524.
- 40-Oliver GF, Winkelmann RK. Unilesional mycosis fungoides: a distinct entity. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20:63-70.
- 41-Ackerman AB, Flaxman BA. Granulomatous mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 1970; 82:497-401.
- 42-Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Cutan Pathol.* 2006; 59:813-826.

- 43-De Gregorio R, Fenske NA, Glass LF. Granulomatous slack skin: a possible precursor of Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 33:1044-1047.
- 44-El-Shabrawi-Calen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol*. 2002; 26:450-457.
- 45-Werner B, Brown S, Ackerman B. "Hypopigmented Mycosis Fungoides" is not always mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 2005; 27:56-67.
- 46-Akaraphanth R, Douglas MC, Lim HW. Hypopigmented mycosis fungoides, treatment and a 6(1/2)-year follow-up of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:33-39.
- 47-Lindae ML, Abel EA, Hoppe RT, Wood GS. Poikilodermatous mycosis fungoides and atrophic large-plaque parapsoriasis exhibit similar abnormalities of T-cell antigen expression. *Arch Dermatol*. 1988; 124:366-372.
- 48-Barnhill RL, Braverman IM. Progression of pigmented purpura-like eruptions to mycosis fungoides: a report of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19:25-31.
- 49-Georgala s, Katoulis AC, Symeonidou S. et al. Persistent pigmented purpuric eruption associated with mycosis fungoides: a case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15:62-64.
- 50-Crowson AN, Magro CM, Zahorchack R. Atypical pigmentary purpura: a clinical, histopathologic and genotypic study. *Hum Pathol*. 1999; 30:1004-1012.
- 51-Zelger B, Sepp N, Weyre K et al. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides. *Br J Dermatol*. 1994; 130:765-769.
- 52-Hictchcock MG, Burchette JL Jr, Olsen EA, Ratech H, Kamino H. Eccrine gland infiltration by mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1996; 18:447-453.
- 53-Thein M, Ravat F, Orchard G, Calonje E, Russel-Jones R. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: an immunophenotypic and genotypic study of five cases. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 216-226.

- 54- McBride SR, Dahl MG, Slater DN. et al. Vesicular mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 141-144.
- 55-Bowman PH, Hogan DJ, Sanusi ID. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:934-939.
- 56-Jakob T, Tiemann M, Kuwert C. et al. Dysidrotic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 295-297.
- 57-Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: a new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:694-698.
- 58-Requena L, Gonzales-Guerra E, Angulo J, DeVore AE, Sanguenza OP. Anetodermic mycosis fungoides: a new clinico-pathological variant of mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2008; 158:157-162.
- 59-Price NM, Fuks ZY, Hoffman TE. Hyperkeratotic and verrucous features of mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1977; 113:57-60.
- 60-Ackerman AB, Miller RC, Shapiro L. Pustular mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1966; 93: 221-225.
- 61-Bergman R, Cohen A, Harth Y. et al. Histopathologic findings in the clinically uninvolved skin of patients with mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 1995; 17:452-456.
- 62-Pujol RM, Gallardo F, Llistosella E. et al. Invisible mycosis fungoides: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 324-328.
- 63-Van Doorn R, van Hasalen CW, van Voorst PC. et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol.* 2000; 136:504-10.
- 64-Elder ED, Elenitsas R, Murphy GF, et al. *Lever's Histopathology of the skin*, 10th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 936-944.
- 65-Scheffer E, Meijer CJLM, van Vioten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer* 1980; 45:137-148.

- 66-Magro CM & Dyrsen ME. Cutaneous lymphocyte antigen expression in benign and neoplastic cutaneous B- and T- cell lymphoid infiltrates. *J Cutan Pathol* 2008; 35:1040-1049.
- 67-Furmanczyk P, Wolgamot GM, Kussick JS, Sabath DE, Olerud JE, Argenyi ZB. Diagnosis of mycosis fungoides with different algorithmic approaches. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 8-14.
- 68-Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 174-78.
- 69-Reddy K, Bhawan J. Histologic mimickers of mycosis fungoides: a review. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 519–525.
- 70-Santucci M, Biggeri A, Feller AC, Burg G. Accuracy, concordance, and reproducibility of histologic diagnosis in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2000; 136: 497-502.
- 71- Ming M, LeBoit PE. Can dermatopathologists reliably make the diagnosis of mycosis fungoides? If not, who can? *Arch Dermatol*. 2000; 136:543-546.
- 72- Robson A. Immunocytochemistry and the diagnoses of Cutaneous Lymphoma. *Histopathology* 2010; 56, 71–90.
- 73- van Doorn R, van Kester MS, Dijkman R. et al. Oncogenomic analysis of mycosis fungoides reveals major differences with Sézary syndrome. *Blood* 2009; 113:127-136.
- 74- Glusac EJ: Of Cells and architecture: New approaches to old criteria in mycosis fungoides. *J Cutan Pathol*, 2001; 28:169-173
- 75- Dmitrovsky E, Matthews MJ, Bunn PA, et al. Cytologic transformation in cutaneous T cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with poor prognosis. *J Clin Oncol*. 1987;5:208-215.

76-Greer JP, Salhany KE, Cousar JB, et al. Clinical features associated with transformation of cerebriform T-cell lymphoma to a large cell process. *Hematol Oncol.* 1990;8:215-227.

77-Cerroni L, Rieger E, Hodl S, et al. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;16:543-552.

78-Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L, Histopathologic Features of Early (Patch) Lesions of Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol* 2005;29:550–560.

79-Ferrara G, Blasi AD, Zalaudek I, Argenziano G, Cerroni L. Regarding the algorithm for the diagnosis of early mycosis fungoides proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas: suggestions from routine histopathology practice. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 549–553.

80- Nashan D, Faulhaber D, Stander S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 1–10.

81-Baum C, Liu V. Inflammatory Mimics of Mycosis Fungoides. *Pathology Case Reviews.* 2011; 16: 45-51.

82-Vergier B, Muret A, Beylot-Barry M, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological features and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood.* 2000; 95:2212-2218.

83-Bignon YJ, Roger H, Souteyrand P, et al. Study of T cell antigen receptor gene rearrangement: a useful tool for early diagnosis of mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69:217-222.

84-Ashton-Key M, Diss TC, Du MQ, et al. The value of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous T-cell infiltrates. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21:743-747.

85-Bachelez H, Bioul L, Flageul B, et al. Detection of clonal T-cell receptor gamma gene rearrangements with the use of the polymerase chain reaction in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Arch Dermatol.* 1995; 131:1027-1031.

- 86-Bergman R, Faclieru D, Sahar D, et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39:554-559.
- 87-Bergman R. How useful are T-cell receptor gene rearrangement studies as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides? *Am J Dermatopathologic*. 1992; 21:498-502.
- 88-Boehncke WH, Krettek S, Parwaresch MR, et al. Demonstration of clonal disease in early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol*. 1992, 14:95-99.
- 89-Curco N, Servitje O, Lluca M, et al. Genotypic analysis of cutaneous T-cell lymphoma: a comparative study of Southern blot analysis with polymerase chain reaction amplification of the T-cell receptor-gamma gene. *Br J Dermatol*. 1997; 137:673-679.
- 90- Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 Expression and proliferative fraction in Nontransformed Mycosis Fungoides. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1860-1868.
- 91- Pileri A, Facchetti F, Rutten A, Zumiani G, Cerroni L et al. Syringotropic mycosis fungoides: a rare variant of the disease with peculiar clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35 (1): 100-9.
- 92- Liu V, Baum C. Inflammatory Mimics of Mycosis Fungoides. *Pathology Case Reviews*. 2011; 16(1): 45-51.