

ANA CRISTINA DA SILVA COTTA

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas, área de Anatomia Patológica da aluna **Ana Cristina da Silva Cotta**.

Campinas, 30 de janeiro de 2002.

Prof. Dr. José Vassallo
Orientador



***INFILTRAÇÕES LINFOCITÁRIAS DA PELE:
CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA COM SUBTIPAGEM
IMUNO-HISTOQUÍMICA DE LINFÓCITOS T***

CAMPINAS

2002

i

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ANA CRISTINA DA SILVA COTTA

***INFILTRAÇÕES LINFOCITÁRIAS DA PELE:
CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA COM SUBTIPAGEM
IMUNO-HISTOQUÍMICA DE LINFÓCITOS T***

*Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de
Mestre em Ciências Médicas, área de
Anatomia Patológica.*

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ VASSALLO

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA LETÍCIA CINTRA

CAMPINAS

2002

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. José Vassallo

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Letícia Cintra

Membros:

1. Prof. Dr. José Vassallo

2. Prof. Dr. Fernando Augusto Soares

3. Prof. Dr. Elemir Macedo de Souza

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, Área de Concentração em
Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas

Data: 30.01.2002

2002.38666

DEDICATÓRIA

À minha família, com amor

Nossos agradecimentos a todos os pacientes envolvidos no estudo.

Agradecemos a todos os amigos, residentes, docentes e funcionários dos Departamentos de Anatomia Patológica, Dermatologia, Genética e Bioestatística, Laboratório de Patologia Experimental (LAPE), Biblioteca, Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional e CAISM pela ajuda inestimável e pelo apoio, fundamentais para a realização deste trabalho.

	PÁG
RESUMO.....	<i>xii</i>
1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Arquitetura funcional da pele.....	15
1.2. Infiltrações linfocitárias da pele.....	15
1.3. Linfomas cutâneos.....	17
1.3.1. Considerações diagnósticas.....	17
1.3.2. Classificações dos linfomas cutâneos.....	18
1.3.3. Linfomas cutâneos de células T.....	18
1.3.3.1. Micose fungóide.....	19
1.3.4. Diagnósticos diferenciais histopatológicos.....	25
2. JUSTIFICATIVA.....	28
3. OBJETIVOS.....	30
3.1. Objetivos gerais.....	31
3.2. Objetivos específicos.....	31
3.2.1. Avaliação histopatológica.....	31
3.2.2. Avaliação imuno-histoquímica.....	31
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	32
4.1. Tipo de estudo.....	33
4.2. Casuística.....	33
4.2.1. Critérios de inclusão.....	33
4.2.2. Critérios de exclusão.....	33

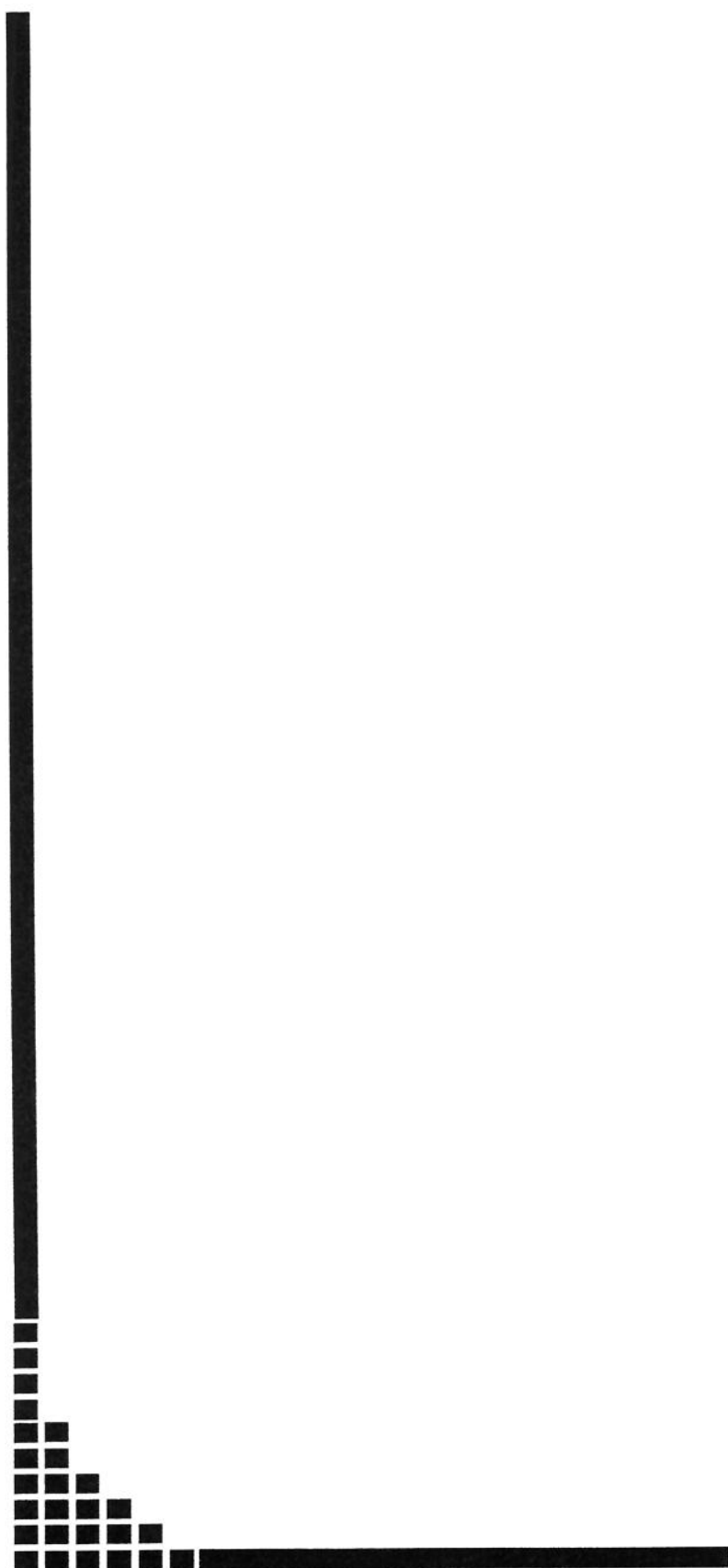
4.3. Avaliação histopatológica.....	35
4.4. Avaliação imuno-histoquímica.....	39
4.5. Análise estatística.....	41
5. RESULTADOS.....	42
5.1. População estudada.....	43
5.2. Avaliação histopatológica.....	51
5.3. Avaliação imuno-histoquímica.....	53
6. DISCUSSÃO.....	62
7. CONCLUSÃO.....	68
8. SUMMARY.....	70
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
10. ANEXOS.....	80

BAAR	-	Bacilo álcool-ácido resistente
BSA	-	“Bovine Serum Albumine” (Albumina de Soro Fetal Bovino)
CAISM	-	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CD	-	“Cluster Designation” (Designação de agrupamento)
DAP	-	Departamento de Anatomia Patológica
EBV	-	Vírus de Epstein-Barr
FCM	-	Faculdade de Ciências Médicas
HTLV-I/II	-	Vírus Linfotrópico Humano
LAPE	-	Laboratório de Patologia Experimental
LNH	-	Linfoma não-Hodgkin
MF	-	Micose Fungóide
8-MOP	-	"8-methoxypsoralen" (8-metoxi-psoraleno)
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PBS	-	“Phosphate Buffered Saline” (Salina Tamponada em Fosfato)
PUVA	-	"Psoralen - UVA" (psoraleno e ultravioleta A, fotoquimioterapia)
SS	-	Síndrome de Sézary
UNICAMP	-	Universidade Estadual de Campinas

	PÁG
Tabela 1: Painel imuno-histoquímico.....	40
Tabela 2: Achados morfológicos nas infiltrações linfocitárias da pele.....	52
Tabela 3: Resultados das reações imuno-histoquímicas nos espécimens cirúrgicos dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide.....	53
Tabela 4: Resultados dos estudos imuno-histoquímicos nos espécimens cirúrgicos dos pacientes com infiltrações linfocitárias benignas.....	54
Tabela 5: Resultados dos estudos imuno-istoquímicos nos espécimens cirúrgicos dos pacientes com parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide.....	55
Tabela 6: Comparação das variáveis imuno-histoquímicas nos três grupos diagnósticos.....	56

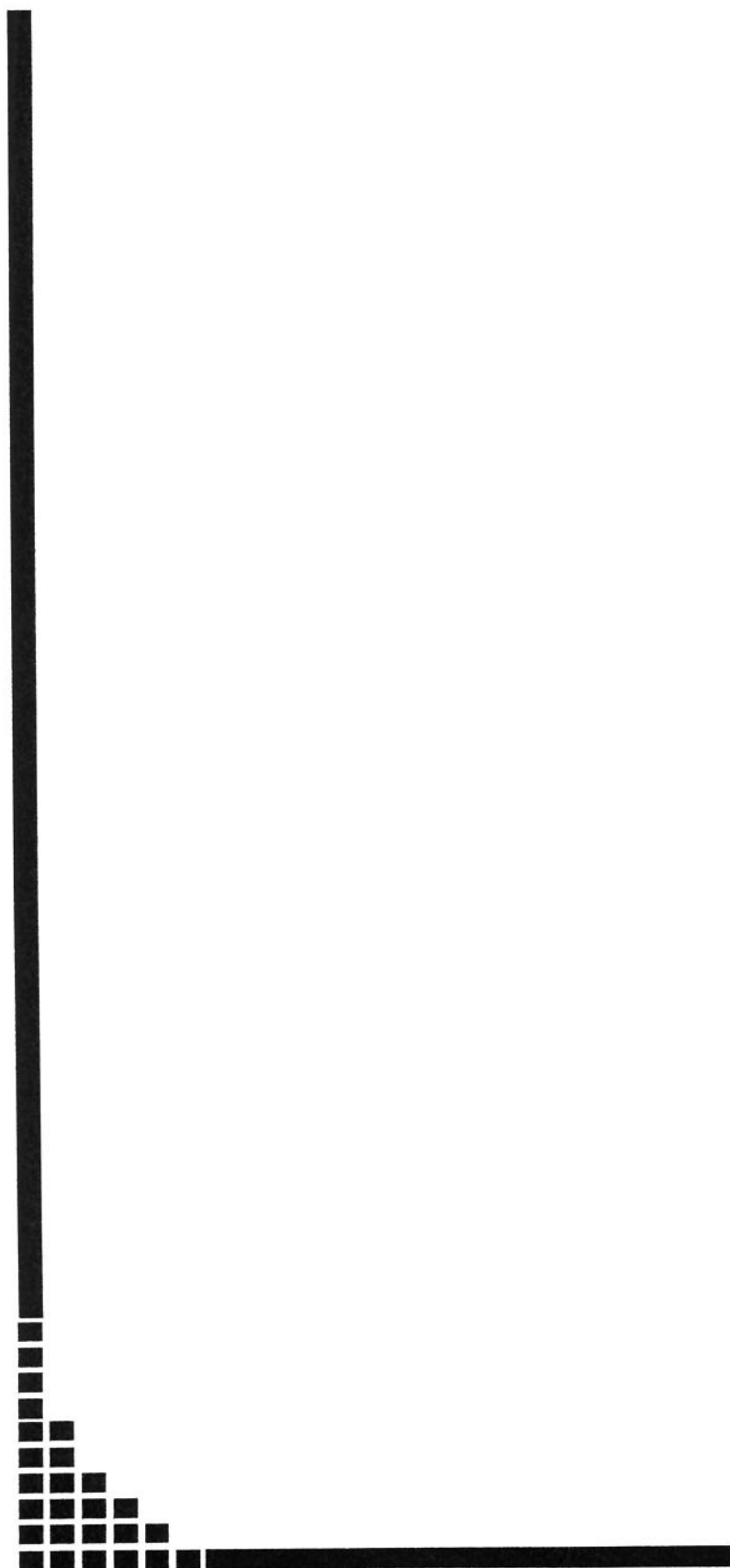
	PÁG
Figura 1: Micose Fungóide: hiperkeratose compacta, microabscesso de Pautrier-Darier e espongiose moderada da epiderme (HE, aumento original x 200).....	58
Figura 2: Micose fungóide: padrão psoriasiforme da epiderme com espongiose restrita à área do microabscesso de Pautrier-Darier, ausente no restante da epiderme (HE, aumento original x 200)	58
Figura 3: Micose fungóide: hiperkeratose compacta, infiltrado linfocitário em faixa subepidérmica intersticial, com apagamento da junção dermo-epidérmica e necrose focal de ceratinócitos basais (HE, aumento original x 200)	59
Figura 4: Micose fungóide: eosinófilos proeminentes no infiltrado dérmico (HE, aumento original x 200)	59
Figura 5: Micose fungóide: epidermotropismo discreto (HE, aumento original x 200)	60
Figura 6: Micose fungóide: infiltrado linfocitário intradérmico perivascular e intersticial; raros linfócitos na epiderme (HE, aumento original x 100)...	60
Figura 7: Micose fungóide: hiperkeratose, epidermotropismo com espongiose da epiderme interfolicular e fibrose da derme alta (HE, aumento original x 200)	61
Figura 8: Micose fungóide: Mesmo campo da Figura 7 (CD4, clone OPD4, aumento original x 200)	61

	PÁG
Quadro 1: Variáveis histopatológicas.....	35
Quadro 2: Classificação dos linfomas cutâneos.....	81
Quadro 3: Classificação TNM para Linfomas Cutâneos de Células T.....	82
Quadro 4: Estadiamento clínico e sobrevida para linfomas cutâneos.....	82
Quadro 5: Reações de imuno-peroxidase - 1º dia.....	83
Quadro 6: Reações de imuno-peroxidase - 2º dia.....	84
Quadro 7: Características dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide.....	45
Quadro 8: Manifestação clínica dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide.....	46
Quadro 9: Características dos pacientes com infiltrações linfocitárias benignas..	47
Quadro 10: Manifestação clínica dos pacientes com infiltrações linfocitárias benignas.....	48
Quadro 11: Características dos pacientes com parapsoríase em grandes placas e quadros sugestivos de micose fungóide.....	49
Quadro 12: Manifestação clínica dos pacientes com parapsoríase em grandes placas e quadros sugestivos de micose fungóide.....	50



RESUMO

As infiltrações linfocitárias inespecíficas constituem grande desafio na prática diagnóstica diária de patologistas, pois não existem sinais morfológicos patognomônicos para o diagnóstico diferencial entre infiltrações benignas e malignas. Foi realizado estudo retrospectivo em material de arquivo com seleção de 28 casos que se apresentaram como infiltrações linfocitárias. Dezoito variáveis histológicas e o perfil imuno-fenotípico para os marcadores linfóides CD4, CD8, CD3, CD30 e CD20 foram analisados e comparados à evolução clínica observada no seguimento. Os diagnósticos mais comuns entre os casos selecionados foram: micose fungóide (8 casos) e farmacodermia (5 casos). Nenhuma variável morfológica isolada foi capaz de discriminar os grupos benigno e linfoma, exceto pela presença dos microabscessos de Pautrier-Darier, presentes, apenas, em 37,5% dos pacientes portadores de micose fungóide ($p=0,015$). O padrão de infiltração superficial e profunda ($p=0,037$) bem como a presença de eosinófilos proeminentes no infiltrado ($p=0,021$) foram menos frequentes em pacientes portadores de micose fungóide. A subtipagem imuno-histoquímica de linfócitos T aplicada a material emblocado em parafina também não foi capaz de discriminar os grupos. Informação clínica e seguimento permanecem os parâmetros mais fidedignos para predição do comportamento clínico das infiltrações linfocitárias cutâneas iniciais.



1. INTRODUÇÃO

1.1. ARQUITETURA FUNCIONAL DA PELE

O tecido linfóide normal da pele é constituído por linfócitos T, linfócitos B e células de Langerhans, na proporção de 70.000 células de Langerhans por cm^3 de epiderme, em contraste com aproximadamente 20 linfócitos por cm^3 .

À semelhança da arquitetura funcional do linfonodo, a pele tem camadas específicas em que as células T ou B se alojam preferencialmente. Na população linfóide permanente, os linfócitos T se localizam, predominantemente, em pequeno número, na epiderme, em uma faixa subepidérmica na derme papilar e na derme aneal, bem como na tela subcutânea, apresentando um padrão de crescimento preferencialmente em duas dimensões. O alojamento preferencial dos linfócitos na pele é regulado por citocinas e fatores quimiotáticos que determinam, também, os padrões de crescimento (ISAACSON & NORTON,1994).

As células de Langerhans são membros do sistema mononuclear fagocitário. Estão localizadas imediatamente acima da membrana basal, têm numerosos dendritos e são caracterizadas, imunofenotipicamente, pela expressão dos antígenos de superfície CD1a e proteína S-100 e ultraestruturalmente pela presença dos grânulos de Birbeck, em forma de raquete.

1.2. INFILTRAÇÕES LINFOCITÁRIAS DA PELE

Patologistas cirúrgicos, frequentemente, em sua prática diária, encontram situações de grande dificuldade para o diagnóstico diferencial das infiltrações linfocitárias da pele.

Livros-texto “clássicos” em Dermatopatologia apresentam descrições de várias entidades clínicas mais relacionadas às infiltrações linfocitárias superficiais e profundas. Dentre elas, destacam-se: linfoma, lúpus eritematoso, erupção polimorfa à luz, linfocitoma cutis e infiltração linfocitária de Jessner e Kanof (ELDER,1997). Posteriormente, foram incluídos nesse grupo: hanseníase, líquen estriado, necrobiose lipoídica, reações a picadas

de insetos, lesões urticariformes de penfigóide bolhoso, eritemas migratórios, esclerodermia generalizada, reações a drogas (WEEDON,1999), púrpura liquenóide crônica, líquen escleroso e atrófico (MING & LeBOIT, 2000) e eritema multiforme e psoríase (SANTUCCI *et al.*, 2000).

Nos casos em que a apresentação clínica não é característica, o diagnóstico definitivo, geralmente, é obtido apenas após acompanhamento clínico, algumas vezes com biópsias seriadas. Pacientes com diagnóstico clínico evidente com quadros disseminados de dermatopatias prévias tais como psoríase, dermatite seborréica e dermatite atópica, bem como portadores de linfomas primários nodais e leucemias com infiltração secundária da pele não apresentam problemas diagnósticos. Quadros de collagenoses com critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais incompletos como algumas formas de lúpus eritematoso podem apresentar infiltrações linfocitárias persistentes da pele, sendo, geralmente, seguidos por longos períodos com biópsias seriadas até o diagnóstico definitivo. A presença de um quadro histológico característico de lúpus eritematoso ou de uma apresentação histológica e padrão de imuno-fluorescência característicos de penfigóide bolhoso corroboram a decisão de início de corticoterapia. Condições infecciosas curáveis como hanseníase e dermatofitose devem sempre ser incluídas no diagnóstico diferencial. Em algumas situações, a detecção dos BAAR pode ser extremamente difícil nas formas paucibacilares da hanseníase. Nos casos em que pacientes são submetidos a corticoterapia previamente à realização das biópsias, o diagnóstico de dermatofitose pode não ser realizado inicialmente. Nessas situações, a detecção de neutrófilos aprisionados na camada córnea, ortoceratose compacta sobre uma epiderme discretamente espongiótica podem ser indícios morfológicos para o diagnóstico.

O principal dilema diagnóstico reside em diferenciar grupos de pacientes a serem submetidos a abordagens terapêuticas completamente distintas como: linfomas, collagenoses, processos infecciosos e farmacodermia. Pacientes portadores de condições malignas como linfoma são, a princípio, candidatos à inclusão em esquemas terapêuticos mais agressivos, com uso de quimioterápicos tópicos como mostarda nitrogenada e carmustine, banho de elétrons e, em fases mais avançadas, quimioterapia sistêmica.

Publicações recentes apresentam resultados discordantes quanto ao papel da subtipagem imuno-histoquímica de linfócitos T no diagnóstico diferencial entre infiltrações linfocitárias benignas e malignas. HUDSON & SMOLLER (1999), baseados em trabalhos de IZBAN, HSI, ALKAN (1998) relataram altas taxas de sensibilidade e especificidade das proporções entre linfócitos CD4 e CD8 (evidenciados por imuno-histoquímica) para o diagnóstico de micose fungóide. GLUSAC, SHAPIRO, MCNIFF (1999), por sua vez, não atribuem capacidade discriminante a essa variável, devido à possibilidade do encontro de altas proporções entre linfócitos CD4 e CD8 também em infiltrações linfocitárias benignas.

1.3. LINFOMAS CUTÂNEOS

1.3.1. Considerações diagnósticas

Os linfomas cutâneos primários constituem o terceiro maior grupo de linfomas extranodais, contribuindo para, aproximadamente, 8% dos casos, em alguns relatos (ISAACSON & NORTON, 1994). A pele é, também, um freqüente local de disseminação de linfomas não-Hodgkin nodais. Um grupo heterogêneo de entidades clínicas, de comportamento biológico benigno, que podem mimetizar, clínica e/ou histologicamente, os linfomas cutâneos e têm sido chamadas de pseudolinfomas (ISAACSON & NORTON, 1994; PLOYSANGAM, BRENNEMAN, MUTASIM, 1998).

A distinção entre neoplasias benignas e malignas, historicamente, tem se baseado em uma combinação de achados clínicos e histopatológicos. Embora a certeza de malignidade repouse na observação de um comportamento biológico agressivo, vários parâmetros histopatológicos têm sido utilizados para indicar malignidade. As características arquiteturais e citológicas (densidade e extensão do infiltrado, pleomorfismo, hipercromasia nuclear e mitoses) são úteis, na maior parte dos casos. Entretanto, em algumas situações, esses critérios não se aplicam (PLOYSANGAM *et al.*, 1998).

A presença de infiltrações linfocitárias histologicamente malignas, mas com evolução clínica favorável, incluindo regressão espontânea ou sob aplicação de métodos terapêuticos não destrutivos (corticosteróides, 8-MOP, PUVA), tem sido motivo de

perplexidade (RIJLAARSDAM *et al.*, 1992). Não há, na literatura, parâmetros clínicos, morfológicos, imunofenotípicos ou moleculares que constituam critérios isolados para a predição do comportamento biológico das entidades. A correlação clínico-histológica, ainda é considerada o 'padrão-ouro'.

1.3.2. Classificações dos linfomas cutâneos

Ao longo dos últimos 40 anos, foram descritas 14 classificações para Linfomas não-Hodgkin. Na classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS), há três entidades clínicas distintas descritas como linfomas cutâneos: micose fungóide, linfoma anaplásico de grandes células primário cutâneo e linfoma de células T subcutâneo semelhante à paniculite. À semelhança dos linfomas nodais, a classificação dos linfomas cutâneos também sofreu grandes modificações ao longo do tempo. Vários autores têm enfatizado a necessidade de uma classificação independente para as neoplasias primárias da pele (RUSSEL-JONES, 1998; WECHSLER, 1998). A justificativa para tal segregação se baseia em observações de que a forma de apresentação clínica, a evolução e a resposta terapêutica podem variar de acordo com o local de apresentação do linfoma (WILLEMZE *et al.*, 1994) (Quadro 2).

1.3.3. Linfomas cutâneos de células T

Os linfomas cutâneos de células T englobam várias doenças malignas resultantes da proliferação de clones de linfócitos com apresentação primária na pele (KOH, CHARIF, WEINSTOCK, 1995). Micose fungóide e Síndrome de Sézary constituem aproximadamente 70% dos linfomas cutâneos de células T (WILLEMZE, BELJAARDS, MEIJER, 1994) (Quadro 2).

1.3.3.1. Micose Fungóide

Histórico

O primeiro relato de caso de micose fungóide foi realizado por Alibert em 1806 (KOH *et al.*, 1995). O paciente descrito desenvolveu lesões cutâneas que progrediram para tumores em forma de cogumelos. O nome da entidade clínica foi atribuído devido à configuração fungiforme das lesões tumorais observadas nas fases avançadas da doença. Em 1870, Bazin descreveu fases 'pré-micóticas' da micose fungóide, ou seja, relatou estádios iniciais clínicos da doença*, tendo sido descritas três fases clássicas: mácula, placa e tumor**. Seguiram-se as denominações de paraqueratose variegada por Unna em 1890, parapsoríase em grandes placas por Brocq em 1897. Houve descrições das fases iniciais em 1898 por Hyde-Montgomery, parapsoríase em placas por Brocq em 1902, xantoeritroderma perstans por Crocker em 1905, poiquiloderma vascular atrófico por Jacobi em 1907*. Em 1938, foi descrita a tríade clínica constituída por eritrodermia intensamente pruriginosa, linfadenopatia e linfócitos hiperconvolutos “monstruosos” no sangue periférico, que passou a ser conhecida como Síndrome de Sézary**. A reticulose pagetóide foi descrita por Woringer-Kolopp em 1939, linfoblastoma por Montgomery em 1949 e dermatose digitada por Hu-Winkelmann em 1973*.

Outras denominações que podem ser mencionadas incluem: doença de Alibert-Bazin, fibroma fungóide, framboesia fungóide de Alibert, granuloma fungóide de Auspitz, granuloma sarcomatoso, hematoderma fungóide, hemorreticulose cutânea fungóide, linfoderma pernicioso de Kaposi, micose fungóide de Bazin, reticulogranulomatose cutânea maligna, reticulose granulomatosa fungóide, reticulossarcoma fungóide, sarcoma fungóide, síndrome fungóide de Tilbury-Fox (FONSECA & SOUZA, 1984).

* BAZIN, UNNA, BROcq, HYDE-MONTGOMERY, CROCKER, JACOBI, WORINGER-KOLOPP, MONTGOMERY, HU-WINKELMANN *apud* ACKERMAN, A.B. - **Histologic Diagnosis of Inflammatory skin Diseases** 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. 944p.

** BAZIN *apud* KOH, H.K.; CHARIF, M.; WEINSTOCK, M.A. - Epidemiology and clinical Manifestations of Cutaneous T-cell Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, 9: 943-60, 1995.

A extensa sinonímia expressa a dificuldade em caracterizar um único estágio. A visão dos diferentes autores em relação às diferentes fases da doença resultou em denominações diversas. Muitos desses termos foram abandonados após a publicação de trabalhos na década de 1970 demonstrando o papel dos linfócitos na patogênese dessa entidade clínica, passando a ser empregado o termo Linfoma Cutâneo de Células T (ACKERMAN, 1997), denominação considerada por vezes simplista face à diversidade de formas de apresentação da doença.

Aspectos epidemiológicos

Descrições epidemiológicas detalhadas dos linfomas cutâneos de células T apresentam ressalvas quanto à imprecisão na terminologia e, conseqüentemente, nas estimativas de acometimento (KOH *et al.*, 1995). Isso se deve, em parte, à falta de uma definição precisa amplamente aceita dessas entidades clínicas. Esse fato decorre, principalmente, das dificuldades em distinguir micose fungóide e parapsoríase em grandes placas (KOH *et al.*, 1995). Para alguns autores, elas constituem a mesma doença (KOH *et al.*, 1995).

Registros de câncer de base populacional relativos a doenças de acompanhamento ambulatorial são sempre observados com cautela (KOH *et al.*, 1995). Observou-se um apreciável aumento na incidência dos linfomas cutâneos de células T entre 1973 e 1984 (WEINSTOCK&HORM, 1988). Análises de sobrevida realizadas posteriormente não revelaram tendência a diagnóstico mais precoce que pudesse sugerir um aumento artefactual (WEINSTOCK&HORM, 1988). Esse aumento na incidência dos linfomas cutâneos primários se insere em um contexto de aumento geral da incidência dos linfomas não-Hodgkin (KOH *et al.*, 1995).

Estima-se que haja 1000 novos casos de micose fungóide a cada ano nos Estados Unidos (KOH *et al.*, 1995). A incidência é estimada em 0,5 por 100.000 habitantes no mundo ocidental (WEINSTOCK&HORM, 1988; DOORN *et al.*, 2000).

Acredita-se que possa haver um componente racial na distribuição da doença no mundo, indicando uma maior incidência em pacientes negros (WEINSTOCK&HORM, 1988). A incidência relatada na China é menor que na Europa e Austrália, sendo todas menores que a relatada nos Estados Unidos (KOH *et al.*, 1995).

Etiologia

A etiologia dos linfomas cutâneos de células T é desconhecida. Várias teorias têm sido aventadas, destacando-se, dentre elas: agentes infecciosos, oncogenes, citocinas e fatores ocupacionais ou ambientais.

Agentes infecciosos

Vários agentes virais têm sido considerados. O maior número de evidências refere-se ao Vírus Linfotrópico para células T Humano dos tipos I e II (HTLV-I/II). Muitos investigadores fortalecem essa teoria relacionando as semelhanças entre micose fungóide e o Linfoma/ Leucemia T do Adulto causado pelo HTLV-I/II e apresentando, por vezes, quadro clínico e patológico semelhante à micose fungóide (PANKAKE, ZUCKER-FRANKLING, COUTAVAS, 1995; ZUCKER-FRANKLING, HOOPER, EVATT, 1992). Outros virus estudados incluem HIV, herpes virus (HSV I/II), herpes vírus 6 (HHV-6) e vírus de Epstein-Barr (EBV) (DIAMANDIDOU, COHEN, KURZROCK, 1996; NAHASS, KRAFFERT, PENNEYS, 1991; CRANE, *et al.* 1991; LEE, *et al.*, 1992; DRENO *et al.*, 1994; ANAGNOSTOPOULOS *et al.* 1996;) .

Fatores Genéticos

Poucos estudos citogenéticos foram publicados incluindo doentes com micose fungóide e Síndrome de Sézary e mostram, em geral, uma variedade de anomalias cromossômicas, sendo a mais comum, a perda do cromossomo 10 (LIMON *et al.* 1995).

Os oncogenes estudados, em especial p53, revelam resultados semelhantes aos observados para outras neoplasias no que se refere à expressão da forma mutante nos estágios avançados da doença (LAURITZEN *et al.* 1995; MCGREGOR *et al.* 1995).

Fatores Ambientais

Alguns investigadores têm proposto a teoria de proliferação linfocitária atípica em resposta a estímulos externos provocados pelo contato com alérgenos industriais e ambientais. Dentre esses agentes estariam o mercúrio, cromo, hidrocarbonetos halogenados e aromáticos, plásticos, plantas, cosméticos, tinturas para cabelos, picadas de insetos (FISCHMANN *et al.* 1979; GREENE *et al.* 1979, COHEN *et al.* 1980; WHITEMORE *et al.* 1989; TUYIP *et al.* 1987).

Apresentação clínica

As lesões evoluem, geralmente, através das fases de mancha, placa e tumor. Apesar disso, as três podem ocorrer simultaneamente.

As lesões iniciais são planas, medindo, geralmente, em torno de um palmo, ocorrendo, predominantemente, no tronco, nas nádegas e na extremidade proximal das coxas. As lesões são, em geral, ovaladas, podendo tender a ser serpiginosas. A cor é semelhante à pele adjacente de eritematosa a hiperocrômica. A superfície pode ser francamente descamativa ou apresentar leve aspereza à palpação. Pode haver atrofia, representada por enrugamento com aspecto em 'papel de cigarro'. Em alguns casos, pequenos vasos telangiectásicos podem estar interpostos às manchas hipo e hiperpigmentadas resultando em um aspecto poiquilodérmico. Nessa fase, pode haver leve prurido.

Na fase de placa que, geralmente, ocorre 2 a 20 anos após o início do quadro, as lesões tornam-se mais espessas e com brilho eritematoso, caracterizando a infiltração. Algumas lesões ovaladas persistem enquanto surgem outras denteadas, acompanhadas por diminuição da descamação. Algumas placas confluem, originando ilhas de tecido normal.

Na fase tumoral, que ocorre, geralmente, de meses a vários anos após o aparecimento das placas, estas iniciam processo de ulceração e nodulação.

Além da seqüência clássica acima descrita, outras formas menos comuns de apresentação clínica foram descritas. Dentre elas destacam-se, a queratodermia palmo-plantar, máculas hipopigmentadas, placas eczematosas, placas em áreas expostas ao sol, lesões foliculares e eritrodermia (eritema esfoliativo generalizado).

Correlação clínico-patológica

Lesões não infiltradas, representadas por manchas estão correlacionadas a infiltrações linfocitárias constituídas, inicialmente, por linfócitos superficiais perivascularres (ACKERMAN, 1997).

As lesões infiltradas em forma de placas caracterizam-se por infiltrações linfocitárias liquenóides e alterações nos feixes colágenos da derme alta (ACKERMAN, 1997).

Em algumas situações, as placas evoluem para máculas hipocrômicas caracterizando-se por perda de cones epiteliais e papilas dérmicas, restando apenas feixes espessos colágenos dispostos em arranjo aleatório associados a esparso infiltrado linfocitário.

Lesões nodulares e tumorais caracterizam-se histologicamente por densos infiltrados linfóides constituídos por linfócitos atípicos, alguns de morfologia cerebriforme ocupando toda a derme e demonstrando certa perda de epidermotropismo.

Considerações diagnósticas.

O diagnóstico de micose fungóide em estágio de placa, isto é, lesão infiltrada bem estabelecida, raramente causa problemas diagnósticos. Os estádios iniciais caracterizados por manchas, ou seja, lesões não infiltradas, representam o limite dos conhecimentos atuais para o diagnóstico preciso. Várias dermatoses crônicas podem ser consideradas no diagnóstico diferencial de lesões eritematosas descamativas, algumas vezes com aspectos poiquilodérmicos (SMITH, 1994).

Existe controvérsia na literatura considerando micose fungóide uma doença linfoproliferativa desde o início ou precedida por fases iniciais com processos inflamatórios crônicos (SMITH, 1994). Essa hipótese é defendida por autores que acreditam na existência de uma gama de lesões linfoproliferativas cutâneas intercambiáveis baseados em relatos de pacientes com evoluções progressivas. Alguns autores defendem a classificação em categorias: pré e pseudo-linfoma, linfoma abortivo, linfoma latente, linfoma estabelecido e linfoma de alto grau de malignidade (BURG *et al.*, 1995).

O grupo de pré-linfomas e pseudo-linfomas seria constituído pelo pseudolinfoma T, dermatite clonal linfomatóide, reticulóide actínico e mucinose folicular idiopática. Os linfomas abortivos incluiriam a parapsoríase em pequenas placas, hiperplasia siringolinfóide com eosinofilia e reticulose pagetóide. Entre os linfomas latentes estariam a parapsoríase em grandes placas, papulose linfomatóide, histiocitose regressiva atípica e linfadenopatia angioimunoblástica (BURG *et al.*, 1995).

Os linfomas não-Hodgkin de baixo grau de malignidade de células T são constituídos, predominantemente, pela micose fungóide e a Síndrome de Sézary, seguidos por entidades mais raras como o papuloeritroderma de Ofuji, Linfoma/ Leucemia T do adulto associado ao HTLV-I/II, mucinose folicular, pele frouxa granulomatosa, linfoma cutâneo de células T epidermolítico, linfoma cutâneo de células T folicular, linfoma T subcutâneo (paniculítico) e linfoma cutâneo de células T angiotrópico (BURG *et al.*, 1995).

Os linfomas não-Hodgkin T de alto grau incluem a controversa entidade micose fungóide “d’emblée” caracterizada por início em forma tumoral, linfoma anaplásico de grandes células primário cutâneo e linfoma de grandes células pleomórfico de células pequenas e médias cutâneo primário (BURG *et al.*, 1995).

Segundo ACKERMAN (1997), o termo parapsoríase, utilizado isoladamente, deveria ser excluído da literatura médica. A expressão parapsoríase em grandes placas, entretanto, tem sido amplamente empregada por autores de grupos europeus denotando uma condição clínica caracterizada por lesões eczematosas maculares de tamanhos, formas e localizações variadas com curso indolente (SIMON *et al.*, 2000).

1.3.4. Diagnósticos diferenciais histopatológicos

Os pseudolinfomas constituem processos linfoproliferativos reacionais benignos de linfócitos T ou B que podem simular linfomas cutâneos à clínica ou histologicamente (PLOYSANGAM *et al.*, 1998) e, na ocasião do diagnóstico, parecem ter comportamento biológico benigno e não satisfazer os critérios diagnósticos para linfomas. As primeiras descrições a respeito dos pseudolinfomas remontam ao século XIX, com a descrição desse processo sob o nome de “*sarcomatosis cutis*”, por Kaposi, em 1891. Em 1923, foi introduzido o termo linfocitoma cútis e, a partir de então, outros termos têm sido utilizados como: linfadenose benigna cútis, pseudolinfoma de Spiegler e Fendt e hiperplasia linfóide cutânea, dentre outros.

O termo pseudolinfoma cutâneo é impreciso porque implica, apenas, num acúmulo de linfócitos em resposta a uma variedade de estímulos, conhecidos ou não. Deve, portanto, ser reservado, apenas, para os casos em que as causas ou os mecanismos de estímulo à proliferação linfocitária não são conhecidos. Entretanto, o termo continua sendo amplamente utilizado, devido à sua praticidade.

Em alguns casos, os pseudolinfomas são considerados como uma fase da proliferação linfocitária clonal em que o sistema imune hospedeiro ainda mantém controle sobre o processo, resultando em um comportamento biológico benigno (PLOYSANGAM *et al.*, 1998).

Com relação às proliferações de linfócitos T, benignas e malignas, alguns critérios têm sido classicamente descritos como auxiliares para o diagnóstico diferencial com linfomas cutâneos, em bases puramente morfológicas, às colorações de rotina. Destacam-se, dentre os principais critérios de malignidade: 1 - a presença de linfócitos isolados na epiderme, seja ao longo da zona da membrana basal, seja migrando através da epiderme, associados a espongiose mínima, restrita às áreas de infiltração, podendo formar 'microabscessos de Pautrier-Darier'; 2 - aumento no número de linfócitos na camada espinhosa; 3 - migração de linfócitos até as camadas granular e córnea; 4 - maiores dimensões dos linfócitos intraepidérmicos, em relação aos linfócitos na derme; 5 - irregularidades nas formas dos linfócitos (cerebriformes); 6 - atipias de linfócitos, com

contornos nucleares variados, incluindo formas arredondadas, polilobadas, reniformes, serpiginosas ou com 'bolhas' irregulares nucleares 7 - padrão grosseiro de disposição dos feixes colágenos na derme alta; 8 - paraceratose confluenta.

Os substratos histológicos descritos na micose fungóide e na síndrome de Sézary (70% dos linfomas cutâneos de células T) incluem lesões: 1 - liquenóide-espongióticas; 2 - liquenóide-psoriasiformes e 3 - liquenóide-psoriasiforme-espongióticas (WILLEMZE *et al.*, 1994). Como critérios de benignidade destacam-se: 1 - espongiose não associada à área de infiltração linfocitária e 2 - edema na derme alta. Dentre os linfomas T restantes, a maior parte (27%) são linfomas de grandes células, tendo sido descritos os tipos anaplásico, imunoblástico e pleomórfico (WILLEMZE *et al.*, 1994; ISAACSON & NORTON, 1994).

Os linfomas englobados sob o termo linfomas de células T de baixo grau, não epidermotrópicos (3%), constituem problemas diagnósticos com dermatoses profundas contendo infiltrados monomorfos de pequenas células T, como a erupção polimorfa à luz, infiltração linfocitária de Jessner e Kanof, formas profundas do lúpus eritematoso e erupções associadas a drogas. Nesse último, destacam-se quadros associados ao uso de anticonvulsivantes (fenitoína, difenil-hidantoína e carbamazepina), anti-hipertensivos, antidepressivos e anti-histamínicos.

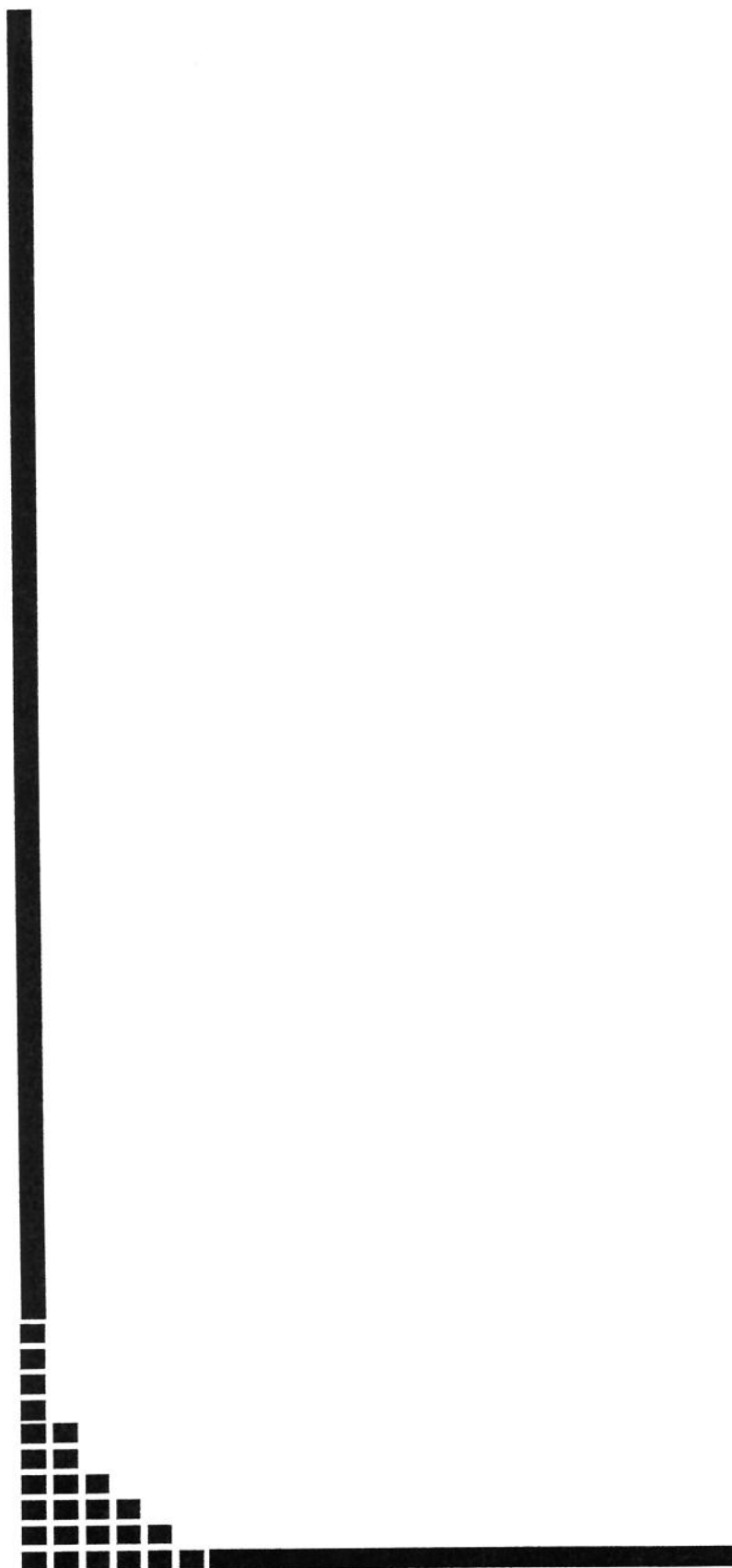
Em todos esses processos, o emprego de técnicas imuno-histoquímicas torna-se mandatório (CABEÇADAS & ISAACSON, 1991; KNOWLES, 1993). A utilização conjunta dos anticorpos UCHL-1 (CD45RO) e CD3 policlonal caracteriza o perfil imunofenotípico em 98% dos linfomas de células T e tem sido recomendada por CABEÇADAS&ISAACSON (1991) para uso rotineiro em cortes de parafina.

A citometria analítica é útil na identificação de características morfológicas com significado prognóstico e para diagnóstico diferencial entre infiltrações linfocitárias da pele. Entretanto, na maior parte dos trabalhos, é ressaltada a necessidade de novos estudos para a confirmação dos resultados obtidos (VAN DER LOO,1981; VOGT *et al.* 1991; ALTOMARE *et al.*, 1995; SALMON *et al.*,1995).

Há vários grupos de estudo empenhados na compreensão dos mecanismos de controle e progressão das infiltrações linfocitárias da pele, bem como à redefinição dos critérios diagnósticos. À semelhança das classificações dos linfomas sistêmicos, que, após vários anos de controvérsias, culminaram na elaboração das classificações ("Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms") REAL e da Organização Mundial da Saúde (OMS), reunindo grupos de trabalho, predominantemente norte-americanos e europeus, o estudo das infiltrações linfocitárias da pele apresenta, também, diferentes abordagens. A nomenclatura e as classificações são controversas.

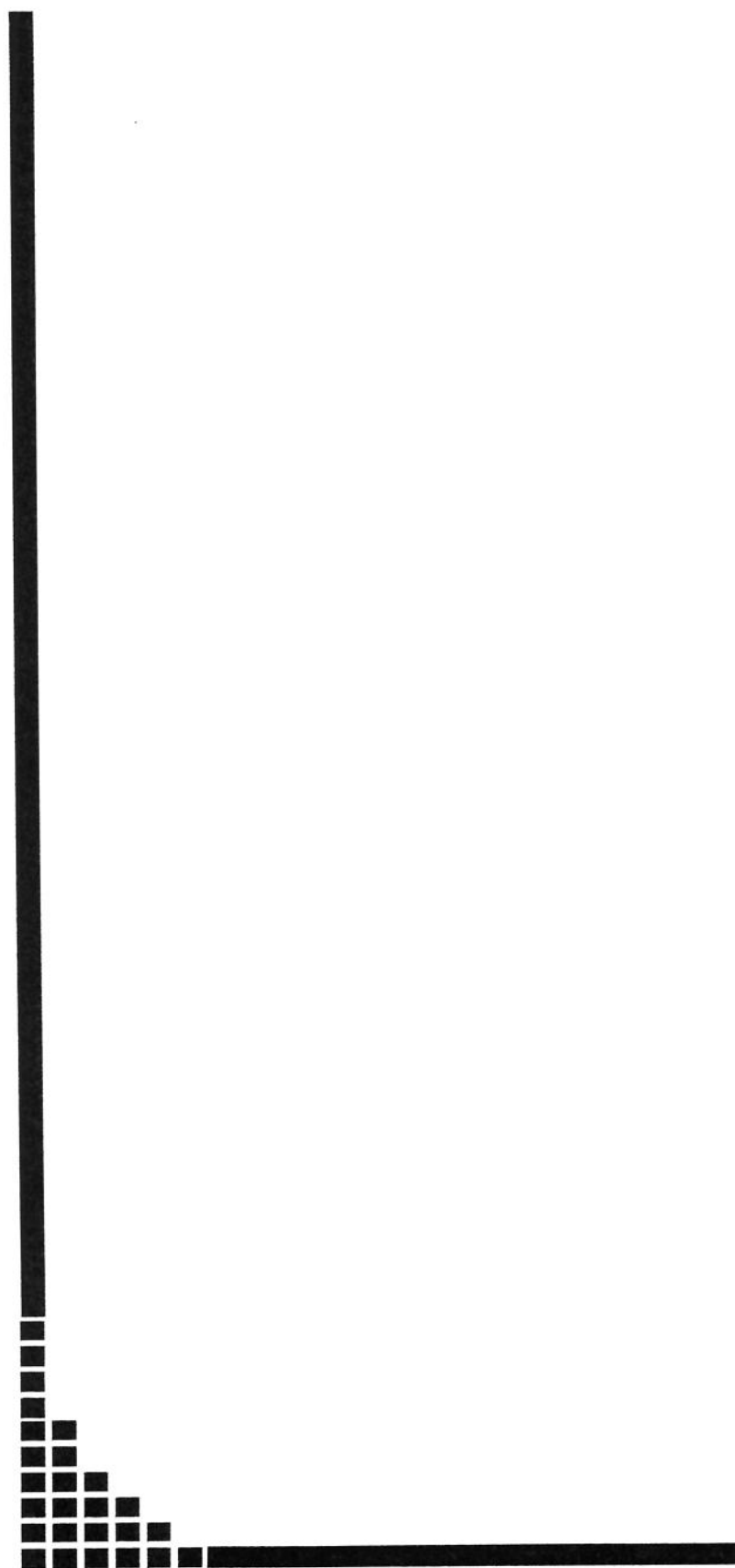
Certas afecções compartilham os mesmos substratos histológicos, à luz dos conhecimentos atuais. Contudo, elas apresentam algumas características clínicas distintas, constituindo entidades nosológicas particulares, especialmente na literatura européia. Já as escolas americanas, tendem a agrupá-las (BURG *et al.*,1995). Assim, as infiltrações linfocitárias da pele parecem constituir um espectro de entidades nosológicas com características histológicas superponíveis.

Do ponto de vista do comportamento biológico, os pseudolinfomas T, reticulóide actínico e mucinose folicular idiopática constituiriam um grupo de afecções na extremidade mais benigna do espectro das infiltrações linfocitárias, pelo caráter transitório e ausência de progressão (disseminação extra-cutânea). Em um segundo grupo, estariam a parapsoríase em pequenas placas, a hiperplasia siringolinfóide com alopecia e a reticulose pagetóide, constituindo um grupo de entidades caracterizadas por lesões persistentes, mas sem progressão. Um terceiro grupo incluiria a parapsoríase em grandes placas, a papulose linfomatóide, seguido por um quarto grupo incluindo os linfomas cutâneos de células T (micose fungóide, Síndrome de Sézary, pele frouxa granulomatosa, linfoma T subcutâneo, linfoma cutâneo T angiotrópico, linfoma cutâneo T epidermolítico) (BURG *et al.*,1995). Embora essa classificação, à semelhança da classificação REAL para os linfomas, tenha por base a preservação da individualidade das entidades nosológicas com curso biológico particular, existem dúvidas sobre qual seria a classificação das entidades publicadas anteriormente, especialmente as anteriores ao advento dos estudos imunofenotípicos dos infiltrados linfóides.



2. JUSTIFICATIVA

Não há, atualmente, critérios morfológicos isolados patognomônicos ou padrões imuno-fenotípicos definitivos discriminantes entre infiltrações linfocitárias da pele de comportamento biológico benigno ou maligno (SANTUCCI et al. 2000; NICKOLOFF, 1988; SHAPIRO & PINTO, 1994; SMOLLER et al., 1995; IZBAN et al., 1998, HUDSON & SMOLLER, 1999; BAKELS et al., 1997; NUCKOLS et al., 1999; GLUSAC, SHAPIRO, McNIFF, 1999; YOSHINO et al. 1989, HAEFFNER et al., 1995).



3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS

Estudar, de forma sistemática, os preparados histológicos das lesões dos pacientes com infiltrações linfocitárias da pele submetidas a estudo imuno-histoquímico para marcadores linfóides no Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas no período de 1989 a 1999.

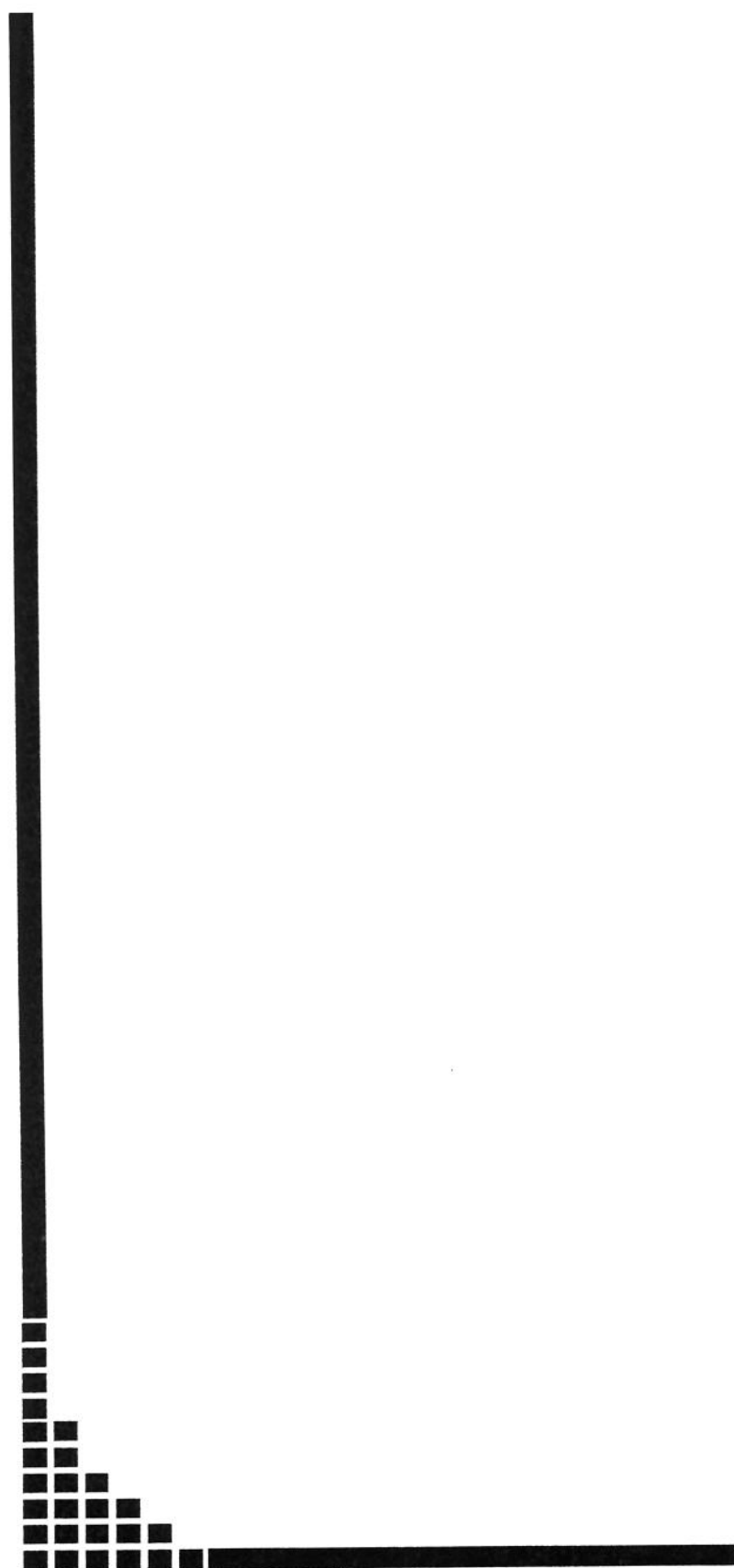
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Avaliação histopatológica

Estudar as características morfológicas a microscopia óptica em infiltrações linfocitárias da pele à luz dos paradigmas consagrados na literatura atual (ACKERMAN, 1997, ELDER, 1997, WEEDON, 1999, SANTUCCI *et al.* 2000; NICKOLOFF, 1988; SHAPIRO & PINTO, 1994; SMOLLER *et al.*, 1995).

3.2.2. Avaliação imuno-histoquímica

Definir o valor da subtipagem imuno-fenotípica dos linfócitos T como método auxiliar para o diagnóstico diferencial das infiltrações linfocitárias da pele aplicado, retrospectivamente, ao material de rotina diagnóstica.



4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo retrospectivo de três grupos independentes de pacientes.

4.2. CASUÍSTICA

A história clínica e as descrições do exame dermatológico de todos os pacientes incluídos no estudo foi obtida através de consulta aos prontuários clínicos do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e retificadas sob orientação do Prof. Elemir Macedo de Souza, Professor do Departamento de Dermatologia - UNICAMP.

4.2.1. Critérios de inclusão

- 1) Prontuários clínicos disponíveis para avaliação da evolução clínica até a definição diagnóstica.
- 2) Infiltrações linfocitárias em biópsias cutâneas.
- 3) Blocos de parafina disponíveis para realização dos estudos imuno-histoquímicos.

4.2.2. Critérios de exclusão

- 1) Histórias clínicas inconclusivas quanto ao diagnóstico definitivo. Paciente perdeu seguimento ou foi transferido para outro serviço após realização da biópsia. Abandono do tratamento antes do diagnóstico definitivo nos casos em que a apresentação clínica inicial e os aspectos morfológicos não foram característicos.
- 2) Blocos de parafina não localizados.

- 3) Linfomas cutâneos sistêmicos com invasão secundária da pele em estádios avançados. Doença sistêmica nos primeiros 6 meses após o diagnóstico. Nesses casos, o paciente foi considerado como portador de linfoma sistêmico, em que, no momento do diagnóstico, não foi possível determinar origem primária na pele ou no sistema hemo-linfopoiético (WILLEMZE *et al.*, 1997).
- 4) Linfomas cutâneos primários de alto grau de malignidade com diagnóstico conclusivo para Linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade às colorações de rotina, não constituindo problema diagnóstico com infiltrações linfocitárias.
- 5) Infiltrações linfóides com formação de centros germinativos, no espectro maligno englobando os linfomas foliculares e no benigno, o linfocitoma cútis.

4.3 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Cada paciente incluído no estudo foi, em geral, submetido à realização de múltiplas biópsias para fins diagnósticos ao longo de sua evolução. Apenas uma biópsia de cada paciente foi incluída no estudo, para evitar que características individuais tivessem influência na comparação entre os grupos. As variáveis histológicas analisadas estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1: Variáveis histológicas

Interação com a epiderme (nenhum, um ou mais de um): () Psoriasiforme () Espongiótica () Corneificação anômala Padrão de infiltração (nenhum, um ou mais de um): () Em faixa subepidérmica () Superficial perivascular () Intersticial () Superficial e profunda () Foliculite e perifoliculite () Nodular () Exocitose de linfócitos desproporcional à espongiose () Eosinófilos proeminentes no infiltrado inflamatório Epidermotropismo (nenhum, um ou mais de um): () Linfócitos alinhados em proximidade à camada basal () Halos claros perilinfocitários () Microabscessos de Pautrier-Darier (superior a 4 linfócitos) Características dos linfócitos (nenhum, um ou mais de um): () Atípicos () Intraepidérmicos maiores que intradérmicos Derme: () Fibrose () Edema

Interação com a epiderme

Interação psoriasiforme

Caracterizada por hiperplasia epitelial com alongamento dos cones epiteliais.

Interação espongiótica

Caracterizada por espongiose, isto é, edema intercelular evidenciado através do alargamento dos espaços celulares entre os ceratinócitos.

Corneificação anômala

Evidenciada por perda do padrão ortoceratótico (em 'cesta de vime') da camada córnea, seja sob forma de ortoceratose compacta, seja como paraceratose com retenção de células nucleadas no estrado córneo.

Padrões de infiltração

Foram considerados, segundo o local e a disposição preferencial do infiltrado linfóide no fragmento de pele, podendo haver associações entre as categorias.

Em faixa subepidérmica

Caracterizada por infiltrado linfocitário localizado, predominantemente, em disposição horizontal abaixo da epiderme com ou sem agressão à camada basal.

Essa forma de interação inclui o padrão de reação liquenóide.

O padrão de reação liquenóide foi caracterizado por dano à camada basal celular, manifestado através de ceratinócitos apoptóticos ou transformação vacuolar basal (antes denominada degeneração liquefativa). Os ceratinócitos basais apoptóticos se apresentam como células eosinofílicas de dimensões reduzidas, contendo restos nucleares picnóticos e dispostos ao longo da camada basal (corpos de Civatte ou corpos hialinos).

O padrão poiquilodérmico pode ser considerado um subgrupo do padrão liquenóide, caracterizando-se por dano basal leve, geralmente de tipo vacuolar, associado à atrofia epidérmica, incontinência pigmentar e dilatação de vasos da derme papilar (WEEDON, 1999).

Os quadros descritos como dermatite de interface foram incluídos nesse grupo, caracterizando-se por infiltrações com obscurecimento da junção dermo-epidérmica.

Superficial perivascular

Infiltrado linfocitário restrito às proximidades dos vasos superficiais.

Intersticial

Infiltrado linfocitário distribuído na derme sem disposição preferencial ao redor de vasos ou anexos cutâneos.

Superficial e profundo

Infiltrado linfocitário presente nas dermes papilar e reticular até a profundidade.

Foliculite e perifoliculite

Infiltrado linfocitário distribuído, preferencialmente, ao redor dos folículos pilosos (SHAPIRO & PINTO, 1994).

Nodular

Infiltrado linfocitário restrito, apresentando disposição, preferencialmente, nodular intradérmica (SHAPIRO & PINTO, 1994).

Exocitose dos linfócitos desproporcional à espongiose

Exocitose é a migração aleatória de células inflamatórias através da epiderme, algumas células atingindo a superfície (WEEDON, 1999). Foi considerada desproporcional à espongiose quando o infiltrado linfocitário intraepidérmico caracterizou-se, predominantemente, pela interposição de linfócitos entre os ceratinócitos desacompanhada de espongiose, atingindo estratos epidérmicos acima da camada espinhosa (ACKERMAN, 1997).

Eosinófilos proeminentes no infiltrado inflamatório

A presença de eosinófilos no infiltrado inflamatório foi considerada apenas nos casos em que houve aumento relativo da proporção entre eosinófilos e outros tipos celulares constituintes do infiltrado.

Epidermotropismo

Migração direta de linfócitos, geralmente envolvendo apenas o terço inferior até a metade da epiderme (WEEDON, 1999). Algumas vezes, as células apresentam tendência a se agregarem. Há pouca ou nenhuma espongiose associada.

Linfócitos alinhados em proximidade à camada basal

Disposição referida como acúmulo de linfócitos na junção dermo-epidérmica.

Halos claros perilinfocitários

Espaços claros ao redor dos linfócitos, permeando a epiderme, provavelmente produzidos por retração do tecido no processo de fixação. Os linfócitos infiltrantes, de alguma forma, parecem alterar os mecanismos de adesão dos ceratinócitos.

Microabscessos de Pautrier-Darier

Agrupamentos aproximadamente arredondados constituídos por, pelo menos, quatro linfócitos praticamente tocando uns aos outros e circundados por um espaço claro (SHAPIRO & PINTO, 1994)

Derme

Alterações na derme associadas ao infiltrado linfocitário:

Fibrose

Evidenciada pelo espessamento dos feixes colágenos, especialmente na derme papilar, em proximidade ao infiltrado (ACKERMAN, 1997). Essa variável, a nosso ver, pode estar relacionada apenas a cronicidade e não a natureza do processo.

Edema

Proeminente espaçamento entre os feixes colágenos na derme.

4.4. AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA

Anticorpos monoclonais

A subtipagem imuno-histoquímica dos linfócitos T foi realizada através da reação de imunoperoxidase, utilizando anticorpos monoclonais para uso em material embocado em parafina. Os anticorpos empregados foram:

Tabela 1: Painel imuno-histoquímico

Anticorpo	Clone	Origem	Diluição	Estrutura Evidenciada
Monoclonal				
CD4	OPD4	DAKO	1:50	Linfócitos T (auxiliares)
CD8	C8/144B	DAKO	1:50	Linfócitos T (supressores/ citotóxicos)
CD20	L26	DAKO	1:100	linfócitos B (pan-B)
CD3	Policlonal	DAKO	1:50	linfócitos T (pan-T)
CD30	Ber-H2	DAKO	1:20	Células blásticas linfóides

As reações imuno-histoquímicas foram realizadas segundo protocolo seguido no Laboratório de Patologia Experimental que realiza todos os exames imuno-histoquímicos de rotina do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas - UNICAMP (Quadros 5 e 6).

Avaliação semi-quantitativa

Os cortes foram analisados em microscópio óptico comum sendo realizada avaliação da porcentagem relativa de linfócitos positivos evidenciados pela reação de peroxidase em relação ao total de linfócitos nos campos examinados. As células foram consideradas positivas quando houve evidenciação de coloração acastanhada com padrão de membrana celular. A análise considerou as áreas de maior positividade da reação imuno-histoquímica. A análise foi subjetiva por dois pesquisadores (JV, ACSC) após validação dessa avaliação comparada à leitura quantitativa com contagem do número absoluto de linfócitos por campo de maior aumento utilizando objetiva ciclóide.

A leitura das lâminas foi realizada sem conhecimento prévio do diagnóstico. (NUCKOLS *et al.*, 1999).

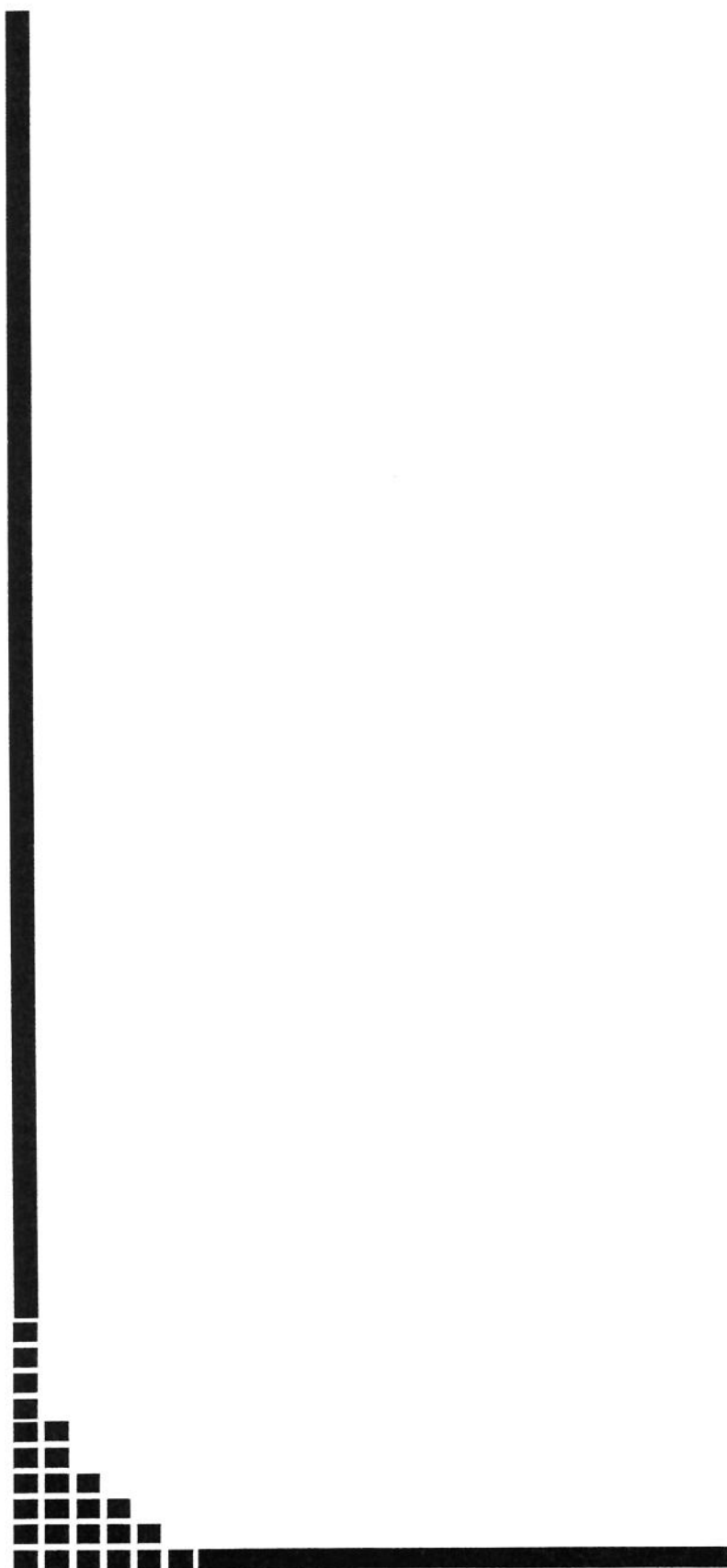
Avaliação imuno-histoquímica comparativa entre os grupos de pacientes foi realizada apenas nos casos em que os blocos de parafina puderam ser recuperados dos arquivos. Essa precaução foi adotada para diminuir a possibilidade da influência dos diferentes métodos utilizados para as reações imuno-histoquímicas em períodos anteriores. Lâminas de reações imuno-histoquímicas do arquivo não foram utilizadas para a análise comparativa.

4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, foi realizada análise descritiva dos resultados das variáveis histológicas e imuno-histoquímicas.

A comparação entre os grupos foi realizada através do cálculo da média, mediana e desvio padrão para cada uma das variáveis dependentes em relação ao diagnóstico.

Os testes estatísticos empregados foram o teste Chi-Quadrado para as variáveis morfológicas (categóricas) e teste de Kruskal-Wallis para porcentagens de marcadores linfóides nos três grupos analisados. O nível de significância considerado para diferença entre os grupos foi $p < 0,05$.



5. RESULTADOS

5.1. POPULAÇÃO ESTUDADA

O processo de coleta de dados nos arquivos de laudos de exames imuno-histoquímicos (LAPE) correspondentes ao período de 1989 a 1999 localizou 73 pacientes submetidos a biópsias de pele para estudo imuno-histoquímico para marcadores linfóides.

Classificação dos casos selecionados

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 28 casos para as avaliações histológicas e imuno-histoquímicas, constituídos por 8 pacientes com diagnóstico de micose fungóide, 12 pacientes apresentando infiltrações linfocitárias benignas e 8 pacientes apresentando quadros sugestivos de micose fungóide.

Pacientes com infiltrações linfocitárias da pele e, ao longo da evolução, com preenchimento de critérios para diagnóstico definitivo foram divididos em três grupos:

Grupo 1 - Micose Fungóide.

Grupo 2 - Infiltrações linfocitárias de evolução benigna.

Grupo 3 - Parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias em acompanhamento clínico suspeitas para micose fungóide.

Foram estudados 8 pacientes portadores de micose fungóide, 12 apresentando infiltrações linfocitárias benignas e 8 com diagnóstico de parapsoríase em grandes placas ou infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide.

O diagnóstico definitivo no grupo 1 foi obtido pela apresentação clínica inicial e confirmado pela evolução clínica.

O diagnóstico definitivo no grupo 2 foi obtido por apresentação clínica compatível com diagnóstico de dermatose benigna ao longo da evolução, segundo o julgamento clínico dos médicos assistentes relatado nos prontuários médicos, incluindo total regressão das lesões mediante terapêutica não destrutiva (corticosteróides).

O diagnóstico no grupo 3 foi considerado em casos com seguimento clínico prolongado compatível com parapsoríase em grandes placas ou infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide.

Idade

Os três grupos estudados apresentaram distribuição etária semelhante. No grupo de pacientes portadores de micose fungóide, a idade variou entre 21 e 75 anos, com mediana de 52 anos e média de 50 anos. Pacientes portadores de infiltrações linfocitárias benignas encontravam-se na faixa etária entre 33 e 72 anos, com mediana de 51 anos e meio e média de 50 anos. Entre pacientes portadores de parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide, a idade variou entre 32 e 74 anos com mediana de 58 anos e média de 54 anos.

Sexo

A distribuição da população estudada, quanto ao sexo, demonstrou discreto predomínio da população masculina. O grupo selecionado de pacientes com diagnóstico de micose fungóide foi constituído por 4 mulheres e 4 homens. Entre os portadores de infiltrações linfocitárias benignas a proporção foi de 3 mulheres e 9 homens. Para aqueles com diagnóstico de parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide a proporção foi de 3 mulheres e 5 homens.

Apresentação clínica inicial

Grupo 1- Micose Fungóide.

A apresentação clínica inicial mais comum foi de placas eritemato-infiltradas e placas infiltradas eritêmato-descamativas acometendo as regiões do tronco e dos membros e concomitância de manchas não infiltradas e placas eritêmato-infiltradas (Quadros 7 e 8).

Quadro 7: Características dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide.

N	Idade	Sexo	Cor	Evolução (meses)	Seguimento (meses)	Estadiamento (TNM)	Condição atual
1	65	F	B	0	100	T2N0M0	ON
2	75	F	B	12	105	T1N0M0	ON
3	60	M	B	240	50	T3N0M0	VD
4	21	F	B	36	23	T3N0M0	VD
5	50	M	B	432	60	T2N0MX	VD
6	49	M	B	240	15	T2N1M0	VD
7	54	F	P	156	10	T1N0M0	VD
8	24	M	B	24	20	T1N0M0	VD

N: número de identificação

Evolução: tempo em meses de evolução da moléstia atual até o diagnóstico.

Seguimento: tempo em meses de seguimento clínico documentado.

Condição atual (ON: óbito não relacionado ao linfoma; VD: vivo com doença).

Quadro 8: Manifestação clínica dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide.

N	Quadro dermatológico
1	Placas infiltradas pruriginosas de 2-15 cm distribuídas no tronco e nos membros
2	Pápulas eritemato-infiltradas distribuídas na face, região inframamária e região lombar
3	Lesões pápulo-nodulares na face. Pápulas e nódulos nos membros superiores
4	Pápulas e lesões pápulo-tumorais na face, na região cervical, no tronco e nos membros superiores e inferiores.
5	Placas infiltradas eritemato-descamativas nos membros superiores, região escapular e região deltóidea.
6	Manchas e placas eritemato-violáceas numulares no tronco, no abdome e nos membros superiores e inferiores
7	Manchas e placas eritematosas na face interna dos membros, no tronco e no abdome.
8	Lesões pápulo-eritematosas na região periumbilical, nas coxas e nas nádegas.

N: número de identificação

Grupo 2 - Infiltrações linfocitárias benignas.

Esse grupo heterogêneo foi constituído por pacientes apresentando diversas afecções cutâneas tendo, como substrato morfológico, infiltrações linfocitárias cutâneas. Os diagnósticos estabelecidos após seguimento clínico desses pacientes foram: farmacodermia (5 pacientes), pseudolinfoma (3 casos), lúpus eritematoso, neurodermite, prurigo nodular, eritema anular centrífugo. Todos os pacientes com diagnóstico de farmacodermia apresentaram resolução do quadro após suspensão dos medicamentos envolvidos. As lesões clínicas variaram muito nos diferentes pacientes, desde placas eritemato-descamativas disseminadas a lesões pápulo-nodulares e eritemato-vésico-bolhosas (Quadros 9 e 10).

Quadro 9: Características dos pacientes com infiltrações linfocitárias benignas.

N	Diagnóstico	Idade	Sexo	Cor	Evolução (meses)	Seguimento (meses)	CA
9	Eritema an. centr.	34	F	B	48	48	VD
10	Neurodermite	52	M	B	300	48	D
11	Prurigo nodular	59	M	N	324	0	D
12	Lupus eritematoso	53	M	B	240	25	VD
13	Farmacodermia	54	M	N	180	16	A
14	Pseudolinfoma	72	M	B	10	2	A
15	Farmacodermia	33	F	B	2	1	A
16	Pseudolinfoma	71	M	B	5	1	A
17	Farmacodermia-fot.	49	F	B	0	11	VS
18	Farmacodermia	51	M	B	0	32	VD
19	Farmacodermia	41	M	B	96	7	VD
20	Pseudolinfoma	41	M	B	6	2	VD

N: número de identificação

Evolução: tempo em meses de evolução da moléstia atual até o diagnóstico

Seguimento: tempo em meses de seguimento clínico documentado

CA: condição atual. A: alta clínica após melhora do quadro. VD: vivo com doença. VS: vivo sem doença. D: desconhecido, perdeu seguimento)

Eritema an. centr.= Eritema anular centrífugo, Fot.=Fotossensibilidade.

Quadro 10: Manifestação clínica dos pacientes com infiltrações linfocitárias benignas.

N	Exame físico geral e dermatológico
9	Lesões eritemato-papulosas edematosas anulares migratórias e fixas na região do dorso.
10	Placas eritemato-infiltradas liquenificadas exsudativas 'eczema-símile' na região da face, no dorso, nos membros e nas nádegas.
11	Papulose infiltrada pruriginosa com superfície verrucosa agrupada na região do tórax, na face, no pescoço e nos braços.
12	Lesões pápulo-infiltradas eritemato-violáceas nas regiões da face e do pavilhão auricular esquerdo.
13	Pápulas infiltradas eritematosas nas regiões da face, no tronco e nos membros superiores e inferiores.
14	Placas papulosas eritemato-descamativas na região frontal e na região lombar esquerda. Descamação plantar.
15	Lesões pápulo-infiltradas nas regiões da face, região cervical, no tronco e nos braços.
16	Placas papulosas eritemato-descamativas distribuídas nas regiões escapular e lombar.
17	Lesões eritemato-edematosas e descamativas no tronco, no cotovelo esquerdo e no abdome.
18	Lesões eritemato-vésico-bolhosas e descamativas no tronco e na região escrotal.
19	Lesões eritemato-vésico-bolhosas e descamativas de 0,5 cm de diâmetro na região frontal esquerda, no ombro esquerdo e na linha axilar.
20	Lesões papulosas infiltradas em placas localizadas no dorso nasal e na região malar.

N: número de identificação

Grupo 3 - Parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias cutâneas suspeitas para micose fungóide.

A apresentação clínica mais comum foi a de placas eritemato-descamativas localizadas, preferencialmente, nos membros, no tronco e no dorso (Quadros 11 e 12).

Quadro 11: Características dos pacientes com parapsoríase em grandes placas e quadros sugestivos de micose fungóide.

N	Diagnóstico	Idade	Sexo	Cor	Evolução (meses)	Seguimento (meses)	CA
21	Infiltração linfocitária	32	F	B	36	37	VD
22	Eritrodermia	55	M	B	60	1	VD
23	Parapsoríase	66	M	B	156	10	VD
24	Parapsoríase	61	M	B	24	4	D
25	Infiltração linfocitária	44	M	B	7	50	VD
26	Infiltração linfocitária	74	M	P	72	12	VD
27	Infiltração linfocitária	36	F	B	24	3	VD
28	Parapsoríase	66	F	B	48	162	VD

N: número de identificação.

Cor. B: branca. N: negra. P: parda.

Evolução: tempo em meses de evolução da moléstia atual até a última consulta registrada.

Seguimento: tempo em meses de seguimento clínico documentado.

CA: condição atual. A: alta clínica após melhora do quadro. VD: vivo com doença. VS: vivo sem doença. D: desconhecido. P: perdeu seguimento.

Quadro 12: Manifestação clínica dos pacientes com parapsoríase em grandes placas e quadros sugestivos de micose fungóide.

N	Exame físico geral e dermatológico
21	Lesão pápulo-eritematosa infiltrada numular de 2,5 cm no terço proximal do braço esquerdo.
22	Eritrodermia (eritema descamativo generalizado)
23	Manchas eritemato-descamativas nos membros superiores e inferiores.
24	Manchas eritemato-descamativas disseminadas.
25	Lesões eritemato-edematosas em placas na face, no dorso, na região deltóidea e nos braços.
26	Lesões eritemato-edematosas em placas no tronco. Xerose palmar e plantar.
27	Placas eritemato-infiltradas e descamativas nas nádegas, na região lombar, nas coxas e nos membros.
28	Pápulas eritemato-descamativas nos membros inferiores. Eritema e descamação plantares.

N: número de identificação.

Tempo de evolução clínica e seguimento.

O tempo total de evolução até o diagnóstico e de seguimento clínico registrado nos prontuários médicos entre os casos selecionados variou entre 44 e 492 meses com mediana de 141 meses no grupo de pacientes portadores de micose fungóide. Dois pacientes evoluíram a óbito associado à progressão da doença após 100 e 117 meses de evolução e seguimento (Quadro 7).

Para aqueles que apresentavam infiltrações linfocitárias benignas, o tempo de seguimento e evolução variou entre 3 e 348 meses, com mediana de 64 meses (Quadro 9).

Entre pacientes com diagnóstico de parapsoríase em grandes placas ou infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide, o tempo de evolução e seguimento variou entre 27 e 210 meses, com mediana de 67 meses (Quadro 11).

5.2. AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Dentre dezoito variáveis histológicas estudadas, os microabscessos de Pautrier-Darier foram encontrados somente no grupo de pacientes com micose fungóide (100% de especificidade nessa amostra). Entretanto, essa variável esteve presente apenas em três (37,5%) dentre oito pacientes estudados.

O padrão mais freqüente de interação com a epiderme foi a hiperplasia psoriasiforme da epiderme em metade dos casos. Alterações da corneificação estiveram presentes em 75% dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide. Esse achado também foi comum em pacientes com infiltrações linfocitárias benignas e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide. A ausência de espongiose não foi critério discriminante entre os grupos nesse estudo, provavelmente devido à apresentação crônica das lesões no grupo das dermatoses inflamatórias.

Os padrões mais freqüentes de infiltração linfocitária foram superficial perivascular combinado ao intersticial, presentes na maior parte dos casos em todos os grupos e infiltrado em faixa subepidérmica em mais da metade dos casos.

Exocitose desproporcional à espongiose foi mais freqüente entre pacientes com diagnóstico de micose fungóide em fase inicial e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide/ parapsoríase em grandes placas, comparados aos pacientes apresentando infiltrações linfocitárias benignas.

Os padrões de infiltração: nodular, superficial e profundo e foliculite/ perifoliculite não puderam ser avaliados em dois casos de micose fungóide e um de infiltração linfocitária benigna devido às características dos fragmentos examinados.

Tabela 2: Achados morfológicos nas infiltrações linfocitárias da pele.

Critérios morfológicos	Diagnóstico						
	MF		I. Benignas		Suspeito L		valor p
	N/t	%	n/t	%	n/t	%	
Faixa subepidérmica	5/8	62,5%	4/12	33,3%	2/8	25,0%	0,26313
Hiperplasia psoriaseforme	4/8	50,0%	8/12	67,7%	4/8	50,0%	0,67781
Espongiose	2/8	25,0%	0/12	0%	1/8	12,5%	0,20461
Corneificação anômala	6/8	75,0%	10/12	83,3%	4/8	50,0%	0,26141
I. superficial perivascular	7/8	87,5%	11/12	91,7%	8/8	100%	0,61043
I. intersticial	8/8	100%	12/12	100%	7/8	87,5%	0,27354
I. superficial e profunda	0/6	0%	7/11	63,6%	4/8	50,0%	0,03777
Foliculite e perifoliculite	2/7	28,6%	7/11	63,6%	3/8	37,5%	0,29162
I. nodular	1/7	14,3%	2/12	16,7%	1/8	12,5%	0,96651
Exocitose desproporcional	5/8	62,5%	4/12	33,3%	4/8	50,0%	0,42760
Eosinófilos proeminentes	2/8	25,0%	7/12	58,3%	0/8	0%	0,02075
Linfócitos alinhados	5/8	62,5%	7/12	58,3%	5/8	62,5%	0,97535
Halos claros	5/8	62,5%	6/12	50,0%	4/8	50,0%	0,83570
M. de Pautrier-Darier	3/8	37,5%	0/12	0%	0/8	0%	0,01500
Atipias em linfócitos	6/8	62,5%	7/12	58,3%	2/8	25,0%	0,24252
Linfócitos epid. maiores	1/8	12,5%	3/12	25,0%	0/8	0%	0,28950
Fibrose	1/8	12,5%	4/12	33,3%	3/8	37,5%	0,48231
Edema	1/8	12,5%	4/12	33,3%	1/8	12,5%	0,26313

I. : Infiltração. Epid.: epidérmicos. MF: Micose Fungóide. n/t: número de observações/ total de casos analisados por variável. M.: Microabscessos

I. Benignas: Infiltrações linfocitárias benignas. Suspeito L: suspeito para linfoma cutâneo. Em negrito, valores de $p < 0.05$.

5.3. AVALIAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA

Os resultados das estimativas da porcentagem de linfócitos positivos para as reações imuno-histoquímicas nos três grupos de pacientes são discriminados nas Tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3: Resultados das reações imuno-histoquímicas nos espécimens cirúrgicos dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide.

Micose fungóide (inicial)

N	CD4 (%)	CD8 (%)	CD3 (%)	CD30 (%)	CD20 (%)
1	60	1	60	0	30
2	90	10	90	10	20
3	60	80	90	0	5
4	100	10	70	0	10
5	40	10	90	0	10
6	30	10	80	0	0
7	90	40	100	50	10
8	80	40	80	0	0
Mediana	80	20	85	0	10
Média	72.2	24.4	82.5	7.5	11.2
DP	23.9	25	12.8	17.5	9.9
Min	30	1	60	0	0
Max	100	80	100	50	30

N: Número de identificação; DP: Desvio-padrão; Min: Valor Mínimo; Max: Valor Máximo.

Dois pacientes com diagnóstico de micose fungóide apresentaram positividade para CD30, um deles, com marcação de aproximadamente 50% das células linfóides. A média de linfócitos T auxiliares (CD4) foi de 72,2% enquanto os linfócitos T supressores/ citotóxicos (CD8) constituíram aproximadamente 24,4%. A mediana da proporção entre CD4 e CD8 foi 4 nos pacientes com micose fungóide (Tabela 3).

Tabela 4: Resultados dos estudos imuno-histoquímicos nos espécimens cirúrgicos dos pacientes com infiltrações linfocitárias benignas.

Infiltrações benignas

N	CD4 (%)	CD8 (%)	CD3 (%)	CD30 (%)	CD20 (%)
9	90	20	100	0	10
10	80	1	90	0	10
11	80	1	10	0	30
12	30	20	30	0	20
13	40	10	90	0	20
14	60	40	60	0	10
15	90	1	100	0	0
16	80	80	30	0	0
17	90	30	90	0	1
18	60	10	90	0	0
19	90	40	90	0	10
20	90	1	100	0	10
Mediana	80	20	90	0	10
Média	75.4	23.9	73.1	0	10
DP	24.5	25.6	30.9	0	9.1
Min	30	0	10	0	0
Max	100	80	100	0	30

N: Número de identificação; DP: Desvio-padrão; Min: Valor Mínimo; Max: Valor Máximo

A média de linfócitos auxiliares (CD4) entre pacientes apresentando infiltrações linfocitárias benignas foi de 75,4%, enquanto linfócitos T supressores/ citotóxicos constituíram 23,9% da população linfóide T. A mediana da proporção entre linfócitos T CD4 e CD8 foi 4 nos pacientes apresentando infiltrações linfocitárias benignas (Tabela 4).

Tabela 5: Resultados dos estudos imuno-histoquímicos nos espécimens cirúrgicos dos pacientes com parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide.

Parapsoríase em grandes placas/ Suspeito para micose fungóide

N	CD4 (%)	CD8 (%)	CD3 (%)	CD30 (%)	CD20 (%)
21	60	70	40	0	80
22	80	40	90	0	0
23	40	80	90	0	0
24	80	20	60	0	10
25	90	30	90	0	10
26	80	30	90	0	10
27	80	20	40	0	0
28	100	5	90	0	0
Mediana	80	30	90	0	5
Mean	76.3	37.5	73.8	0	13.8
SD	18.5	24.9	23.3	0	27.2
Min	40	10	40	0	0
Max	100	80	90	0	80

N: Número de identificação; DP: Desvio-padrão; Min: Valor Mínimo; Max: Valor Máximo.

A média de linfócitos T auxiliares (CD4) entre pacientes com diagnóstico de parapsoríase em grandes placas e infiltrações linfocitárias suspeitas para micose fungóide foi de 76,3%, enquanto os linfócitos T supressores/ citotóxicos (CD8) constituiram 37,5%. A mediana da proporção entre linfócitos T CD4 e CD8 foi 2,8 nesse grupo de pacientes (Tabela 5).

Tabela 6: Comparação das variáveis imuno-histoquímicas nos três grupos diagnósticos

Marcador Imuno-histoquímico	CD4	CD8	CD3	CD20
Valor p	0,9910	0,2403	0,8563	0,6412

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos analisados quanto à positividade para os marcadores imuno-histoquímicos para linfócitos T auxiliares CD4, linfócitos T supressores/ citotóxicos CD8, linfócitos T (pan-T) CD3 e linfócitos B (pan-B) CD20.

A presença de microabscessos de Pautrier-Darier, isoladamente, foi capaz de discriminar micose fungóide das infiltrações linfocitárias benignas com coeficiente de determinação de 39,3%. A adição do padrão morfológico de ausência de infiltração linfocitária superficial e profunda foi capaz de fornecer um incremento de 16,5% na capacidade discriminante entre os grupos.

Microabscessos de Pautrier-Darier foram observados tanto associados quanto dissociados de espongiose da epiderme adjacente (Figuras 1 e 2). A presença de numerosos linfócitos intraepidérmicos e espongiose mínima (Figura 2) é considerada um sinal característico para o diagnóstico de micose fungóide (ACKERMAN, 1997).

A presença de espongiose proeminente (Figuras 1, 7 e 8), por outro lado, não exclui esse diagnóstico, sendo concordante à descrição da variante histológica de micose fungóide com vesiculação espongiótica (LeBOIT, 1991). Nesses casos, outros achados histológicos podem favorecer o diagnóstico correto, como alterações na corneificação, seja como ortoceratose compacta (Figuras 1,3 e 7), seja como paraceratose.

O encontro de feixes colágenos espessos em diferentes direções associados a linfócitos em uma derme papilar espessada (Figuras 5,6 e7) também favorece o diagnóstico de micose fungóide (ACKERMAN, 1997).

Na ausência de microabscessos de Pautrier-Darier, linfócitos alinhados ao longo da camada basal ou invadindo isoladamente a epiderme, por vezes com halos claros (Figura 5) são sinais auxiliares valiosos para o diagnóstico de micose fungóide. O epidermotropismo, em alguns casos é mínimo (Figura 6), mas a ortoceratose compacta associada à hiperplasia psoriasiforme da epiderme e fibrose espessa da derme papilar (Figura 6) são indicativos da variante histológica da micose fungóide com infiltrados predominantemente dérmicos (LeBOIT, 1991). O diagnóstico diferencial dessa variante com fases tardias de dermatites liquenóides favorece essas últimas quando os cones epiteliais são pontiagudos em vez de rombos e há numerosos corpos colóides. Apesar disso, esses achados (Figura 3) não excluem o diagnóstico de micose fungóide (LeBOIT, 1991).

A presença de eosinófilos proeminentes em infiltrados perivasculares superficiais e profundos favorece o diagnóstico de farmacodermia. O encontro de eosinófilos (Figura 4) associados a infiltrados nodulares com maior densidade do infiltrado na profundidade ("Bottom Heavy"), por outro lado, especialmente aqueles contendo linfócitos atípicos, impõe o diagnóstico de micose fungóide (ACKERMAN, 1997; SHAPIRO & PINTO, 1994).

A reação imuno-histoquímica com anticorpo CD4, evidenciou linfócitos T auxiliares infiltrantes na derme (Figura 8) e alguns linfócitos isolados infiltrantes do epitélio folicular, considerado, também, sinal indicativo para o diagnóstico de micose fungóide (ACKERMAN, 1997).

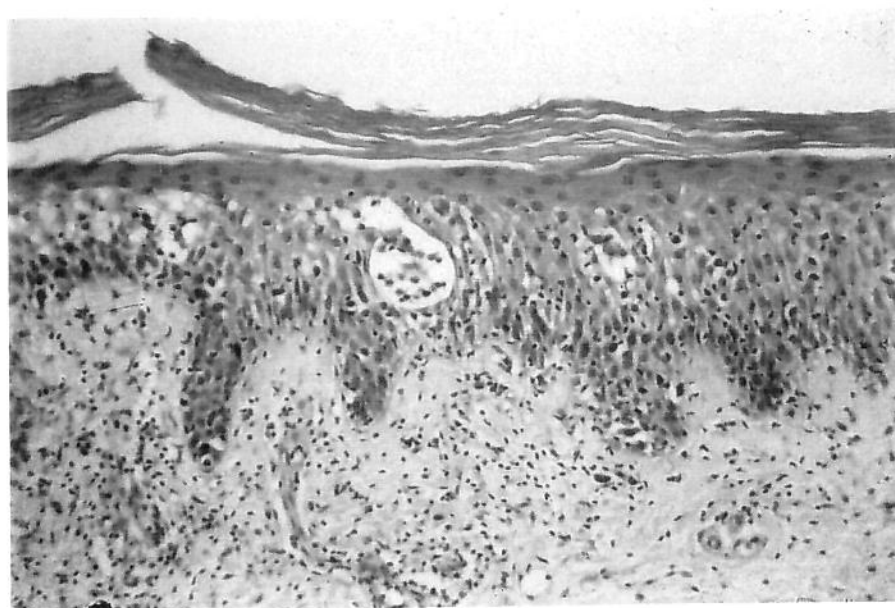


Figura 1. Micose Fungóide: hiperkeratose compacta, microabscesso de Pautrier-Darier e espongiose moderada da epiderme (HE, aumento original x 200).

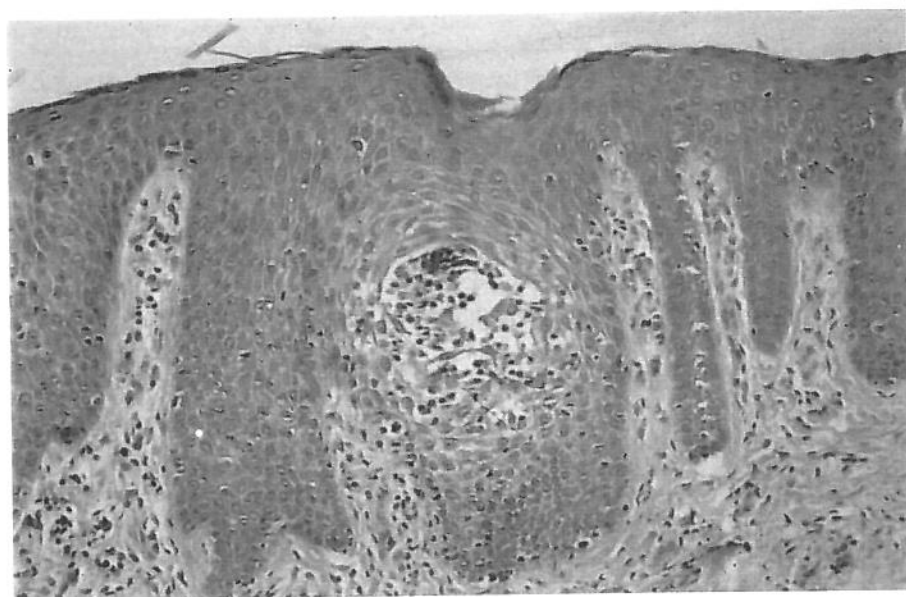


Figura 2. Micose fungóide: padrão psoríaseforme da epiderme com espongiose restrita à área do microabscesso de Pautrier-Darier, sendo ausente no restante da epiderme (HE, aumento original x 200).

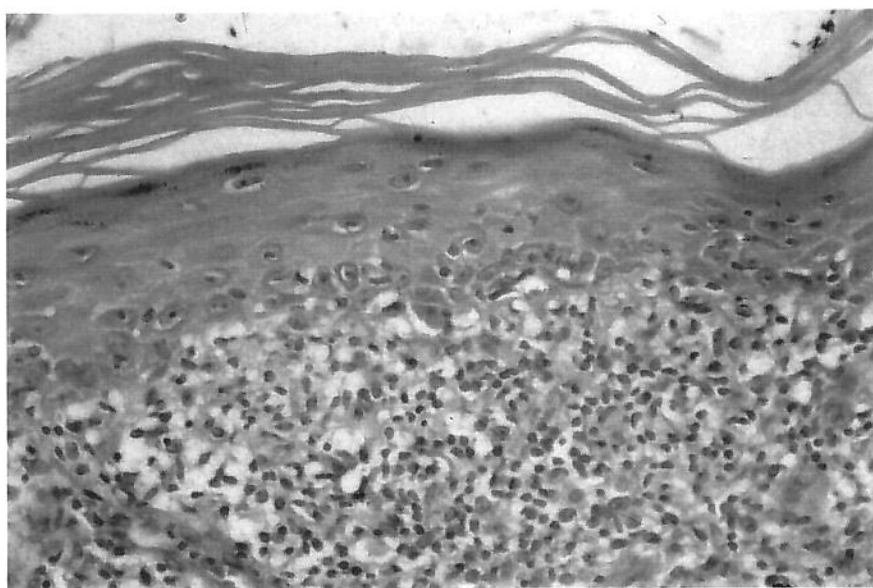


Figura 3. Micose Fungóide: hiperkeratose compacta, infiltrado linfocitário em faixa subepidérmica intersticial, com apagamento da junção dermo-epidérmica e necrose focal de ceratinócitos basais (HE, aumento original x 200).

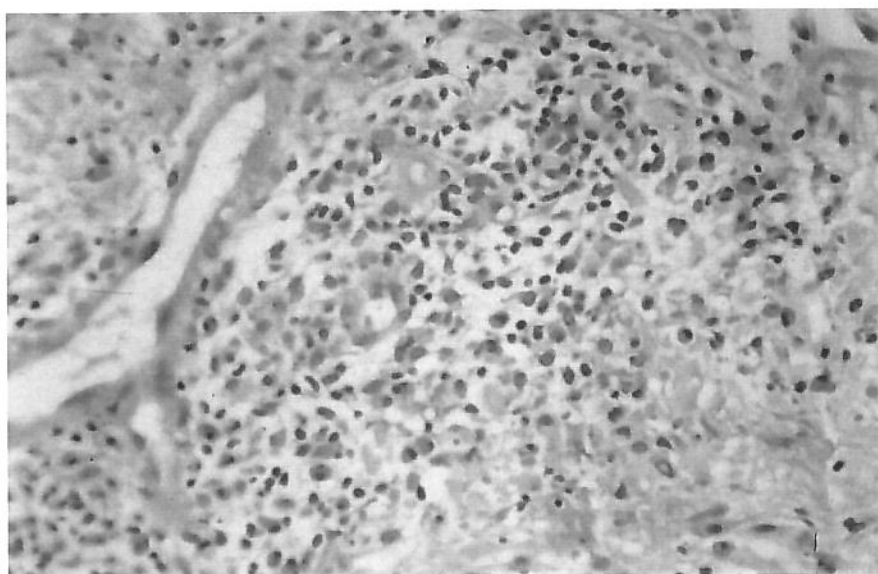


Figura 4. Micose Fungóide: eosinófilos proeminentes no infiltrado dérmico (HE, aumento original x 200).

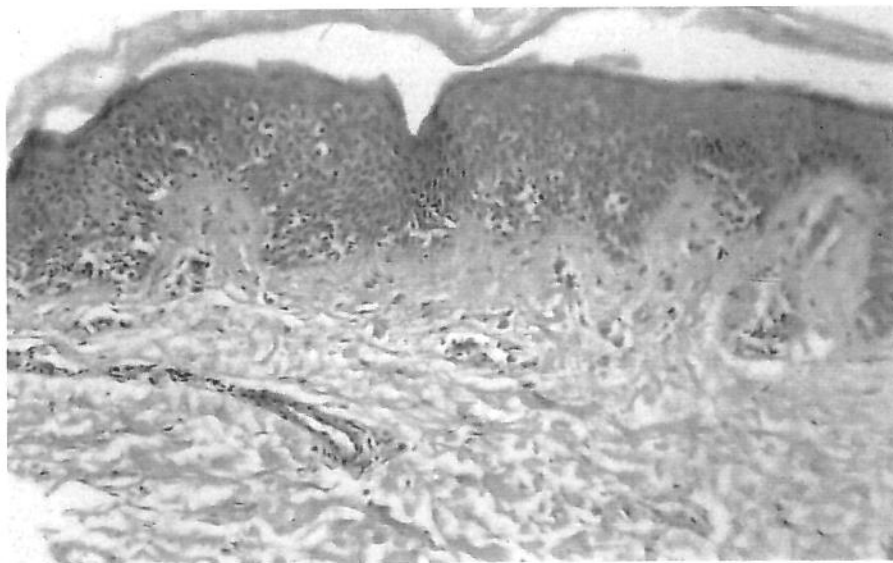


Figura 5. Micose Fungóide: epidermotropismo discreto (HE, aumento original x 200).

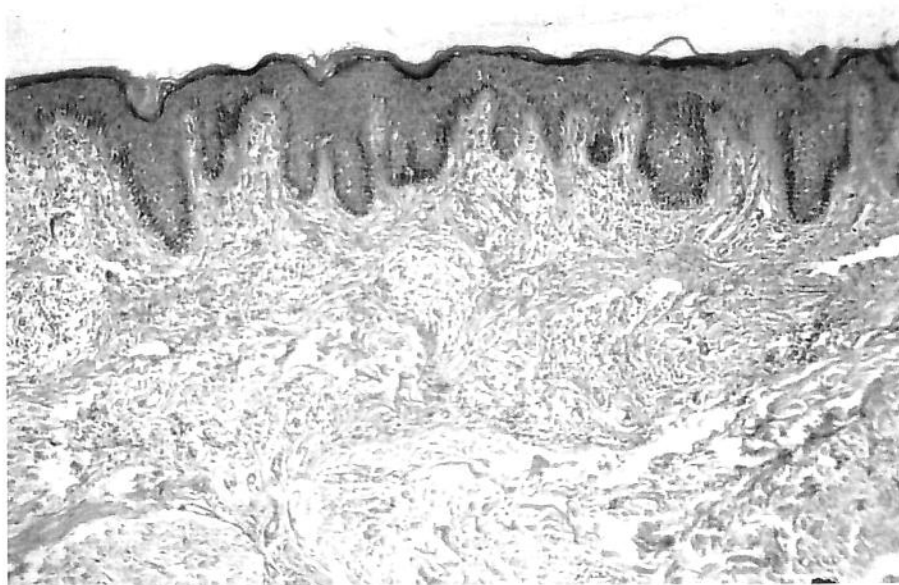


Figura 6. Micose Fungóide: infiltrado linfocitário intradérmico perivascular e intersticial; raros linfócitos na epiderme (HE, aumento original x 100).

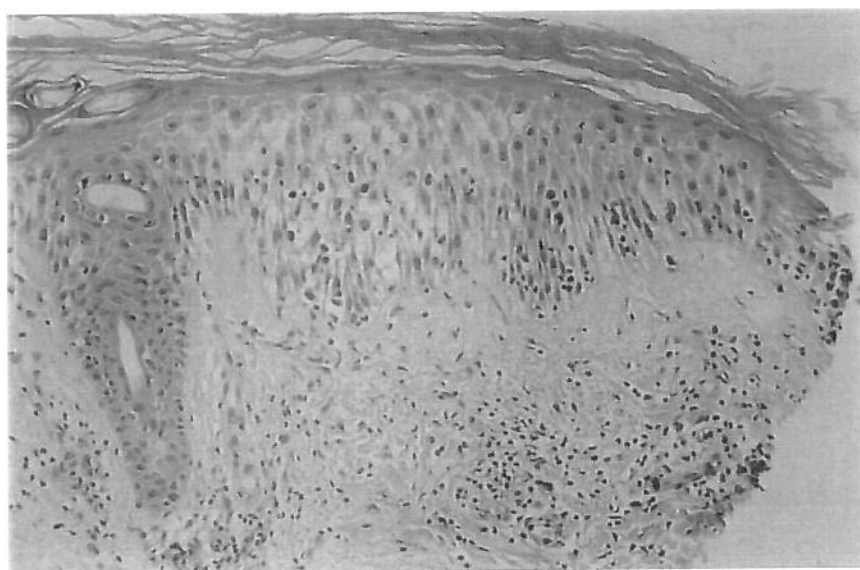


Figura 7. Micose Fungóide: hiperkeratose, epidermotropismo com espongiose da epiderme interfolicular e fibrose da derme alta (HE, aumento original x 200).

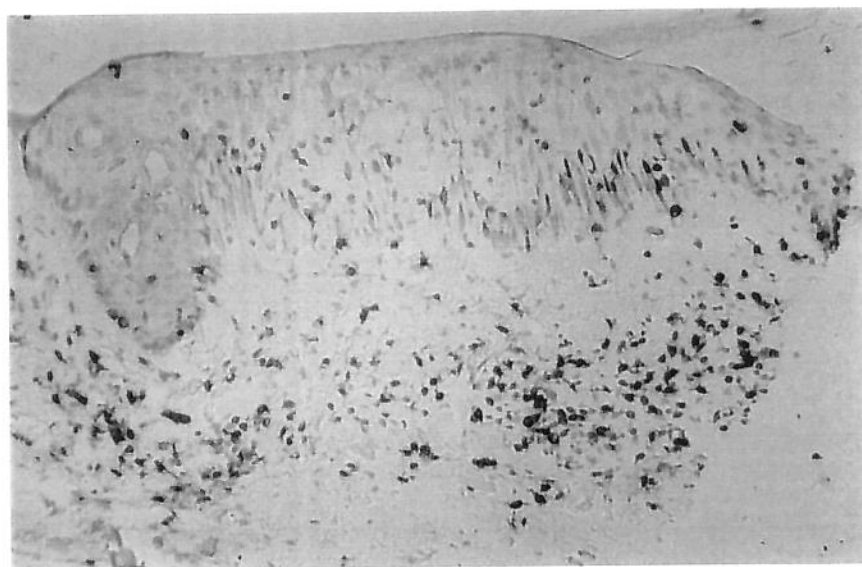


Figura 8. Mesmo campo da Figura 7. As células presentes são positivas à reação imuno-histoquímica na epiderme e, principalmente na derme, para o anticorpo CD4 (CD4, clone OPD4, aumento original x 200).



6. DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial das infiltrações linfocitárias da pele constitui um dos problemas mais difíceis de diagnóstico diferencial em patologia cirúrgica com enormes repercussões no tratamento das infiltrações de natureza maligna e de comportamento clínico benigno.

Micose fungóide e farmacodermia foram os diagnósticos mais freqüentes na amostra selecionada. Ambos são mais freqüentes em pacientes idosos, geralmente submetidos a tratamentos farmacológicos prolongados, principalmente com anti-hipertensivos, sabidamente associados ao aparecimento de pseudolinfomas (RIJLAARSDAM *et al.*, 1992).

Outro ponto importante, com relação às farmacodermias, refere-se à sua possível apresentação clínica sob forma de eritrodermia, ou seja, eritema e descamação generalizados. Nesses casos, a farmacodermia pode simular a Síndrome de Sézary, ou seja, a expressão eritrodérmica correspondente aos Linfomas Cutâneos de Células T. O diagnóstico diferencial das eritrodermias é, em geral, muito difícil havendo relatos de não esclarecimento da causa diagnóstica em 30% a 40% dos pacientes (SAMS & LYNCH, 1996).

Outras causas de eritrodermia, além das farmacodermias e os linfomas cutâneos primários de células T, incluem a generalização de dermatoses como dermatite atópica, psoríase, pitíriase rubra pilar, dermatite de contato, dermatite seborréica, pênfigo foleáceo, além das leucemias e outras neoplasias malignas (SAMS & LYNCH, 1996). Na realidade, várias biópsias podem ser necessárias até que um diagnóstico definitivo seja estabelecido.

Dentre as dezoito variáveis morfológicas analisadas, apenas três apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os três grupos: microabscessos de Pautrier, padrão de infiltração superficial e profunda e eosinófilos proeminentes no infiltrado.

Microabscessos de Pautrier estiveram presentes em apenas três dentre 28 pacientes, pertencendo os três ao grupo de pacientes com diagnóstico de micose fungóide. Apesar de 100% específica, essa variável esteve presente em apenas três dentre oito pacientes com diagnóstico de micose fungóide (sensibilidade de 37,5%). Esse achado está

de acordo com os relatos da literatura com porcentagens de detecção de microabscessos de Pautrier em espécimens cirúrgicos dos pacientes com estádios iniciais de micose fungóide entre 4,2% e 37,5% (SANTUCCI *et al.*, 2000; NICKOLOFF, 1988; SHAPIRO & PINTO, 1994; SMOLLER *et al.*, 1995).

A detecção de eosinófilos foi mais freqüente entre pacientes apresentando infiltrações linfocitárias benignas ($p=0,021$). Esse achado foi interpretado como associado à predominância de pacientes com quadros de farmacodermia, constituindo cinco dentre os 12 pacientes estudados nesse grupo. Por outro lado, dois pacientes com diagnóstico de micose fungóide apresentaram eosinófilos proeminentes no infiltrado.

O padrão de infiltração linfocitária perivascular superficial e profunda foi mais freqüente nos pacientes apresentando infiltrações linfocitárias benignas e sugestivas de micose fungóide ($p=0,037$). Esse achado foi interpretado como associado aos critérios de inclusão aplicados aos preparados histológicos dos pacientes com diagnóstico de micose fungóide, com seleção dos espécimens cirúrgicos correspondentes aos estádios iniciais. Sabe-se que, em fases avançadas da doença, concomitantemente ao aumento do relevo das lesões, o infiltrado tende a se tornar mais profundo.

A avaliação da freqüência de linfócitos atípicos proeminentes no infiltrado não foi capaz de discriminar as infiltrações linfocitárias correspondentes a micose fungóide em relação aos demais grupos nessa amostra. Linfócitos atípicos cerebriiformes são geralmente considerados variáveis discriminantes para o diagnóstico de micose fungóide (SANTUCCI *et al.*, 2000). Esse achado, entretanto, não foi freqüente nesse grupo de lâminas selecionadas correspondentes às fases iniciais da micose fungóide. Alguns pacientes portadores de micose fungóide apresentavam linfócitos atípicos proeminentes nos espécimens cirúrgicos subseqüentes (dados não incluídos nesse estudo).

O encontro infreqüente de espongiose no grupo de infiltrações linfocitárias benignas nesse estudo não permitiu a utilização desse critério, comumente considerado como favorável ao diagnóstico de benignidade. A ausência de poder discriminante dessa variável nesse grupo de estudo pode estar associado à cronicidade dos casos selecionados para o grupo de dermatoses benignas e à ausência de dermatites espongíóticas no mesmo, embora quadros crônicos de dermatite possam, algumas vezes, permanecer com manifestações clínicas e histopatológicas de fase aguda.

Um paciente com diagnóstico de micose fungóide apresentou 50% dos linfócitos positivos para o antígeno CD30 não muda o diagnóstico para linfoma anaplásico de grandes células CD30 positivo. Para o estabelecimento desse diagnóstico, é necessário que, pelo menos 75% das células apresentem positividade para esse marcador (WILLEMZE *et al.*, 1997; BELJAARDS *et al.*, 1993).

Da mesma forma, a negatividade para CD30 nas infiltrações linfocitárias benignas e no grupo de pacientes com quadro sugestivo de micose fungóide não denota benignidade do processo, pois esse marcador também pode ser detectado em afecções linfoproliferativas não malignas (BELJAARDS *et al.*, 1993; SEGAL *et al.*, 1994) e mesmo associada a entidades clínicas não linfo-proliferativas (CESPEDES *et al.*, 2000).

A ausência de diferença estatisticamente significativa entre as porcentagens de positividade para os marcadores de linfócitos T auxiliares (CD4) e supressores/ citotóxicos (CD8) no grupo aqui descrito não fornece subsídios para fortalecer a proposição de HUDSON & SMOLLER (1999) relatando altos níveis de sensibilidade e especificidade dessa proporção favorecendo o diagnóstico de micose fungóide citando estudos de IZBAN *et al.* (1998). Todavia, quando se recorre à análise dos trabalhos de IZBAN *et al.* (1998) encontra-se a descrição do estudo de 35 espécimens cirúrgicos de 29 pacientes com diagnóstico de micose fungóide e não há descrição de grupo controle. Dessa forma, não há possibilidade do cálculo das porcentagens de sensibilidade e especificidade na ausência de dois grupos independentes de estudo. IZBAN *et al.* (1998) realizaram estudo descritivo de pacientes com diagnóstico de micose fungóide, encontrando razões entre linfócitos CD4 e CD8 maiores ou iguais a dois em 31 dentre 35 preparados histológicos. Embora esse achado reforce a hipótese de que a maioria dos pacientes portadores de micose fungóide apresenta um predomínio de linfócitos T auxiliares (CD4), não permite conclusões a respeito do comportamento desses marcadores em outros grupos de pacientes com infiltrações linfocitárias da pele considerados no diagnóstico diferencial de micose fungóide.

A hipótese da existência de uma população mista de linfócitos T auxiliares (CD4 positivos) e supressores/ citotóxicos (CD8 positivos) também foi aventada em trabalhos realizados utilizando marcadores disponíveis para cortes congelados

(BAKELS *et al.*, 1997). Naquele estudo (BAKELS *et al.*, 1997) há relato de uma maior proporção de linfócitos T supressores/ citotóxicos (CD8 positivos) em 11 pacientes com diagnóstico de pseudolinfoma quando comparados a 9 pacientes com diagnóstico de micose fungóide utilizando uma estimativa semi-quantitativa da porcentagem de células marcadas. Entretanto, não há descrição de aplicação de nenhum método estatístico para o diagnóstico diferencial entre os grupos naquele estudo (BACKELS *et al.*, 1997).

NUCKOLS *et al.* (1999) relataram utilidade da alta proporção entre linfócitos T auxiliares (CD4 positivos) e linfócitos T supressores/ citotóxicos (CD8 positivos) para o diagnóstico diferencial entre micose fungóide e dermatites liquenóides e espongíóticas com exocitose pronunciada. Um grupo de 23 pacientes com diagnóstico de micose fungóide foi comparado a 35 pacientes com dermatites inflamatórias (NUCKOLS *et al.*, 1999). Os resultados demonstraram diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos, mas apenas para os linfócitos intradérmicos (NUCKOLS *et al.*, 1999). A proporção entre linfócitos T CD4 e CD8 na derme não mostrou diferença estatisticamente significativa ($P=0,18$) e aproximadamente 95% das células contadas encontravam-se na derme (NUCKOLS *et al.*, 1999). Isso significou a contagem de aproximadamente 9,6 células positivas para CD4 e 5,3 células positivas para CD8 na epiderme e 250,2 células positivas para CD4 e 124,8 células positivas para CD8 na derme (NUCKOLS *et al.*, 1999). Dessa forma, parece razoável considerar a diferença estatisticamente significativa entre os grupos como associada à fração específica de linfócitos mais envolvidos com o fenômeno do epidermotropismo do que propriamente à proporção entre linfócitos CD4 e CD8 que predomina no processo. A comparação entre os grupos levou em conta uma média que foi lançada a valores superiores devido à existência de dois pacientes com diagnóstico de micose fungóide e epidermotropismo muito exuberante como observado na Figura 3 do referido trabalho (NUCKOLS *et al.*, 1999).

Por outro lado, GLUSAC, SHAPIRO, McNIFF (1999) advogam a presença de linfócitos T auxiliares (CD4 positivos) em uma grande variedade de condições não neoplásicas não podendo, por isso, ser utilizado como critério para discriminação entre os linfomas cutâneos de células T e as dermatites.

Os dados aqui relatados corroboram estudos anteriores que relataram um predomínio de linfócitos T CD4 em infiltrações linfocitárias benignas (YOSHINO *et al.*, 1989; GLUSAC *et al.*, 1999) assim como em pacientes com parapsoríase em pequenas placas (HAEFFNER *et al.*, 1995).

Até o final da década de 1970, o diagnóstico de micose fungóide se referia a pacientes portadores da doença em estádios avançados. O diagnóstico, geralmente, não era realizado a menos que linfócitos hipercromáticos, cerebriformes fossem encontrados em coleções na epiderme (MING & LeBOIT, 2000). A partir de publicações descrevendo critérios para diagnóstico para a fase de mancha, o número de pacientes diagnosticados aumentou consideravelmente (WEINSTOCK & HORM, 1988). A expectativa de vida dos pacientes com micose fungóide melhorou (KIM *et al.*, 1996), o que pode refletir a inclusão, nesse grupo, de pacientes previamente diagnosticados como portadores de parapsoríase em grandes placas e parapsoríase variegada (MING & LeBOIT, 2000). A nomenclatura de parapsoríase está sendo abandonada nos Estados Unidos, enquanto, em alguns centros europeus, refere-se a um grupo de pacientes com evolução mais branda (MING & LeBOIT, 2000).



7. CONCLUSÃO

O estudo demonstra dados concordantes com a literatura quanto à necessidade de correlação clínico-patológica para o diagnóstico definitivo das infiltrações linfocitárias da pele (OLERUD *et al.*, 1992). Isso se verifica, sobretudo, nas fases iniciais, em que o diagnóstico de certeza tende a ser realizado retrospectivamente após o estudo das biópsias subseqüentes.

A subtipagem imuno-histoquímica de linfócitos T não foi superior à aplicação dos critérios morfológicos às colorações de rotina, consagrados pela literatura para diagnóstico diferencial das infiltrações linfocitárias da pele nos três grupos estudados. O primeiro, constituído por pacientes com a manifestação clínica inicial e evolução características de micose fungóide. O segundo grupo, por pacientes com dermatopatias benignas consideradas no diagnóstico diferencial por apresentarem, como substrato morfológico, infiltrações linfocitárias. O terceiro, constituído por pacientes que apresentavam critérios clínicos e patológicos incompletos para o diagnóstico de micose fungóide.

A avaliação morfológica e imuno-histoquímica das infiltrações linfocitárias da pele deve ser complementada por dados da evolução clínica para a predição do comportamento biológico.



8. *SUMMARY*

Background: Non-specific lymphoid infiltrates of the skin pose difficulties on daily practice of general pathologists and dermatopathologists as pathognomonic morphologic signs for the differential diagnosis between benign and malignant infiltrates are still lacking. **Methods:** A retrospective study was performed on 28 difficult cases selected from files presenting as lymphoid infiltrates. Eighteen histologic variables and the immunophenotypic profile using CD4, CD8, CD3, CD20, CD30 lymphoid markers were assessed and compared to subsequent follow-up. **Results:** Most common diagnosis in the selected group were: mycosis fungoides - initial (8 cases) and drug reactions (5 cases). Isolated morphologic variables did not discriminate benign and malignant infiltrates except for the presence of Pautrier's microabscesses, which were found only in mycosis fungoides ($p=0.015$). The pattern of superficial and deep infiltration ($p=0.037$) as well as the presence of eosinophils ($p=0.021$) were more frequent in benign lymphoid infiltrates. Immunohistochemical profile of T-cell subsets was used on archival tissue, but was not able to discriminate between benign and malignant processes either. **Conclusion:** Clinical information and follow-up remain the most reliable factors on evaluating outcome of initial dermal lymphoid infiltrates.



***9. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ACKERMAN, A.B. **Histologic Diagnosis of Inflammatory skin Diseases** 2nd edition. Baltimore, Willimam&Wilkins, 1997. 944p.
- ALTOMARE, G. ; CAPELLA, G.L. ; PIGATTO, P.D. ; BIONDO,B. ; LAVEZZI, A.M. - Densitometry of Pautrier's microabscesses cells in cutaneous T cell lymphoma. **Int J Dermatol**, **34**: 535-7,1995.
- ANAGNOSTOPOULOS, I.; HUMMEL, M.; KAUDEWITZ, P.; KORBJUHN, P.; LEONCINI, L.; STEIN, H. - Low incidence of Epstein-Barr virus presence in primary cutaneous T-cell lymphoproliferations. **Br J Dermatol**, **134**: 276-281, 1996.
- BAKELS, V.; VAN OOSTVEEN, J.W.; VAN DER PUTTER, S.C.J.; MEIJER, C.J.L.M.; WILLEMZE, R. - Immunophenotyping and Gene Rearrangement Analysis Provide Additional Criteria to Differentiate Between Cutaneous T-Cell Lymphomas and Pseudo - T- Cell Lymphomas. **Am J Pathol**, **150**: 1941-9, 1997.
- BELJAARDS, R.C.; KAUDEWITZ, P.; BERTI, E., GIANOTTI, R.; NEUMAN, C.; ROSSO, R.; PAULLI, M.; MEIJER, C.J.; WILLEMZE, R. - Primary cutaneous CD30+ large cell lymphoma: definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. A European Multicenter Study of 47 patients. **Cancer**, **71**: 2097-104, 1993.
- BURG, G.; DUMMER, R.; DOMMANN, S.; NESTLE, F.; NICKOLOFF, B. - Pathology of Cutaneous T-Cell Lymphoma. **Hemat Oncol Clin North Am**, **9**: 961-95, 1995.
- CABEÇADAS, J.M. & ISAACSON, P.G. - Phenotyping of T-cell lymphomas in paraffin sections - which antibodies? **Histopathology**, **19**: 419-24,1991.
- CERRONI, L. ; KERL, H. ; GATTER,K. - **An Illustrated Guide to Skin Lymphoma**. London, Blackwell Science, 1998. 123p.
- CESPEDES, Y.P.; ROCKLEY, P.F.; FLORES, F.; RUIZA, P.; KAISER, M.R.; ELGART, G.W. - Is there a special relationship between CD30-positive lymphoproliferative disorders and epidermal proliferation? **J Cutan Pathol**, **27**: 271-5, 2000.

- COHEN, S.R.; STENN, K.S.; BRAVERMAN, I.M.; BECK, G.J. - Clinicopathologic Relationships, Survival, and Therapy in 59 Patients With Observations on Occupation as a New Prognostic Factor. **Cancer**, **46**: 2654-2666, 1980.
- CRANE, G.A.; VARIAKOJIS, D.; ROSEN, S.T.; SANDS, A.M.; ROENIGK Jr., H.H.- Cutaneous T-Cell Lymphoma in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection. **Arch Dermatol**, **127**: 989-994.
- DIAMANDIDOU, E.; COHEN, P.R.; KURZROCK R.- Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. **Blood**, **88**: 2385-409, 1996.
- DOORN R.V.; VAN HASELEN, C.W.; VAN VOORST VADER, P.C.; GEERTS M.L.; HEULE F. RIE M.; STEIJLEN P.M.; DEKKER S.K.; VAN VLOTEN, W.A.; WILLEMZE, R. - Mycosis fungoides. Disease Evolution and Prognosis of 309 Dutch Patients. **Arch Dermatol**; **136**: 504-10, 2000.
- DRENO, B.; CELERIER, P.; FLEISCHMANN, M; BUREAU, B.; LITOUX, P. - Presence of Epstein-Barr Virus in Cutaneous Lesions of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. **Acta Derm Venereol (Stockh)**, **74**: 355-357, 1994.
- ELDER, D. **Lever's Histopathology of the Skin** 8th edition. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997, p.268.
- FISCHMANN, A.B.; BUNN, P.A.; GUCCION, J.G.; MATTHEWS, M.J.; MINNA, J.D. - Exposure to Chemicals, Physical Agents, and Biologic Agents in Mycosis Fungoides and the Sézary Syndrome. **Cancer Treat Rep**, **63**: 591-596, 1979.
- FONSECA. A. & SOUZA, E.M. Linfomas. In: _____ - **Dermatologia Clínica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984, p.531-540.
- GLUSAC, E.J., SHAPIRO, P.E., MCNIFF, J.M.. - Cutaneous T-cell Lymphoma. Refinement in the Application of Controversial Histologic Criteria. **Dermatol Clin**, **17**: 601-14, 1999.

- GREENE, M.H.; DALAGER, N.A.; LAMBERG, S.I.; ARGYROPOULOS, C.E.; FRAUMENI Jr, J.F. - Mycosis Fungoides: Epidemiologic Observations. **Cancer Treat Rep**, **63**: 597-606, 1979.
- HAEFFNER, A.C.; SMOLLER, B.R.; ZEPTER, K.; WOOD, G.S. - Differentiation and Clonality of Lesional Lymphocytes in Small Plaque Parapsoriasis. **Arch Dermatol**, **131**: 321-4, 1995.
- HUDSON, A.R. & SMOLLER, B.R. - Immunohistochemistry in Diagnostic Dermatopathology. **Dermatol. Clin.**, **17**: 667-89, 1999.
- ISAACSON, P.G. & NORTON, A J. - Cutaneous Lymphoma. In: _____ - **Extranodal Lymphomas**. London, Churchill Livingstone, 1994. p.131-91.
- IZBAN, K.F.; HSI, E.D.; ALKAN, S. - Immunohistochemical Analysis of Mycosis Fungoides on Paraffin-Embedded Tissue Sections. **Mod Pathol**, **11**: 978-82, 1998.
- KIM, Y.H.; JENSEN, R.A.; WATANABE, G.L.; VARGHESE, A.; HOPPE, R.T. - Clinical Stage Ia (Limited Patch and Plaque) Mycosis Fungoides. A Long-Term Outcome Analysis. **Arch Dermatol**, **132**: 1309-13, 1996.
- KNOWLES, D.M.- Immunophenotypic and Immunogenotypic Approaches Useful in Distinguishing Benign and Malignant Lymphoid Proliferations. **Semin Oncol**, **20**: 583-610, 1993.
- KOH, H.K.; CHARIF, M.; WEINSTOCK, M.A.- Epidemiology and clinical Manifestations of Cutaneous T-cell Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am.**, **9**: 943-60, 1995.
- LAURITZEN, A.F.; VEJLSGAARD, G.L.; HOU-JENSEN, K.; RALFKIAES, E. p53 protein expression in cutaneous T-cell lymphomas. **Br J Dermatol**, **133**: 32-36, 1995.
- LeBOIT, P. - Variantes of Mycosis Fungoides and Related Cutaneous T-Cell Lymphoma. **Sem Diagn Pathol**, **8**: 73-81, 1991.

- LIMON, J.; NEDOSZYTKO, B.; BROZEK, I.; HELLMANN, A.; ZAJACZEK, S.; LUBINSKI, J.; MROZEK, K. - Chromosome Aberrations, Spontaneous SCE, and Growth Kinetics in PHA-Stimulated Lymphocytes of Five Cases with Sézary Syndrome. **Cancer Genet Cytogenet**, **83**: 75-81, 1995.
- MACGREGOR J.M.; DUBLIN, E.A.; LEVISON, D.A.; MACDONALD, D.M.; SMITH, N.P.; WHITTAKER, S. - p53 immunoreactivity is uncommon in primary cutaneous lymphoma. **Br J Dermatol**, **132**: 353-358, 1995.
- MING, M.; LeBOIT, P. - Can Dermatopathologists Reliably Make the Diagnosis of Mycosis Fungoides? If Not, Who Can? **Arch Dermatol**, **136**: 543-6, 2000.
- NAHASS, G.T.; KRAFFERT, C.A.; PENNEYS, N.S. - Cutaneous T-Cell Lymphoma Associated With the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Arch Dermatol**, **127**: 1020-1022, 1991.
- NICKOLOFF, B.J. - Light-Microscopic Assessment of 100 Patients with Patch/ Plaque-Stage Mycosis Fungoides. **Am J Dermatopathol**, **10**: 469-77, 1988.
- NUCKOLS, J.D. ; SHEA, C.R. ; HORENSTEIN, M.G. ; BURCHETTE, J.L. ; PRIETO, V.G. - Quantitation of intraepidermal T-cell subsets in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue helps in the diagnosis of mycosis fungoides. **J Cutan Pathol**, **26**:169-75,1999.
- PANCAKE, B.A.; ZUCKER-FRANKLING, D.; COUTAVAS, E.E. - The cutaneous T Cell Lymphoma, Mycosis Fungoides, is a Human T Cell Lymphotropic Virus-associated Disease. **J Clin Invest**, **95**: 547-554, 1995.
- PLOYSANGAM, T.; BRENNEMAN, D.L. ; MUTASIM, D.F. - Cutaneous pseudolymphomas. **J Am Acad Dermatol**, **38**: 877-905, 1998.
- OLERUD, J.; KULIN, P.A.; CHEW, D.E.; CARLSEN, R.A.; HAMMAR, S.P.; WEIR, T.W.; PATTERSON, S.D.; BOLEN, J.W.; KADIN, M.E.; BARKER, E.; KIDD, P.G.; McNUTT, M.A.; PIEPKORN, M.W. - Cutaneous T-cell Lymphoma. **Arch Dermatol**, **128**: 501-7, 1992.

- RIJLAARSDAM, J.U. ; SHEFFER, E. ; MEIJER, J.L.M. ; WILLEMZE, R. - Cutaneous Pseudo-T-cell Lymphomas: a clinicopathologic study of 20 patients. **Cancer**, **69**: 717-24, 1992.
- RUSSEL-JONES, R. – Primary cutaneous B-cell lymphoma: how useful is the new European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) classification? **Br J Dermatol**, **139**: 945-49, 1998.
- SALMON, I.; SWAN Jr., F.; DARGENT, J.L. ; PASTEELS, J.L. ; KISS,R. ; KATZ, R.L. - Relationship between DNA Ploidy Level, Nuclear Size, and Survival in Large Cell Lymphoma. **Am J Clin Pathol**, **103**: 568-73, 1995.
- SAMS, W.M. & LYNCH, P.J. **Principles and Practice of Dermatology**. 2nd edition. Singapore, Churchill Livingstone, 1996: p.437.
- SANTUCCI , M.; BIGGERI, A.; FELLER, A.C.; MASSI, D.; BURG, G. - Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides. An EORTC Cutaneous Lymphoma Study Group Investigation. **Am J Surg Pathol**, **24**: 40-50, 2000.
- SEGAL, G.H.; KJELDSBERG, C.R.; SMITH, G.P.; PERKINS, S.L. - CD30 Antigen Expression in Florid Immunoblastic Proliferations. A Clinicopathologic Study of 14 Cases. **Am J Clin Pathol**, **102**:292-8, 1994.
- SHAPIRO, P.E. & PINTO, F.J. - The Histologic Spectrum of Mycosis Fingoides/ Sézary Syndrome (Cutaneous T-Cell Lymphoma). A Review of 222 Biopsies, Including Newly Described Patterns and The Earliest Pathologic Changes. **Am J Surg Pathol**, **18**: 645-67, 1994.
- SIMON, M., FLAIG, M.J., KIND, I.P., SANDER, C.A., KAUDEWITZ, P.- Large Plaque parapsoriasis: clinical and genotypic correlations. **J Cutan Pathol**, **27**: 57-60, 2000.
- SMITH, N.P. - Histologic criteria for early diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. **Dermatol Clin**, **12**:315-322, 1994.

- SMOLLER, B.R.; BISHOP, K.; GLUSAC, E.; KIM, Y.H.; HENDRICKSON, M. - Reassessment of Histologic Parameters in the Diagnosis of Mycosis Fungoides. **Am J Surg Pathol**, **19**: 1423-30, 1995.
- TUYP, E.; BURGOYNE, A.; AITCHISON, T.; MACKIE, R. - A Case-Control Study of Possible Causative Factors in Mycosis Fungoides. **Arch Dermatol**, **123**: 196-200, 1987.
- VAN DER LO, E.M.; VAN VLOTEN, W.A.; CORNELISSE, D.J.; SHEFFER, E.; MEIJER, C.J.L.M. - The relevance of morphometry in the differential diagnosis of cutaneous T cell lymphomas. **Br J Dermatol**, **104**:257-69, 1981.
- VOGT, T. ; STOLZ, W. ; BRAUN-FALCO, O. ; KAUDEWITZ, P. ; ECKERT, F.; ABMAYR, W. ; DUMEER, R. ; BURG, G. – Prognostic Significance of DNA Cytometry in Cutaneous Malignant Lymphomas. **Cancer**, **68**:1095-100, 1991.
- WECHSLER, J. – Intérêt de la nouvelle classification des lymphomes cutanés primitifs élaborée par le groupe de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer. **Ann Pathol**, **18**:315-23, 1998.
- WEEDON, D. **Skin Pathology**. Hong Kong, Churchill Livingstone, 1999. 953p.
- WEINSTOCK MA & HORM JW. - Population-Based Estimate of Survival and Determinants of Prognosis in Patients with Mycosis Fungoides. **Cancer**, **62**: 1658-1661, 1988.
- WHITTEMORE, A.S.; HOLLY, E.A.; LEE, I.M.; ABEL, E.A.; ADAMS, R.M.; NICKOLOFF, B.J.; BLEY, L.; PETERS, J.M.; GIBNEY, C. Mycosis Fungoides in Relation to Environmental Exposures and Immune Response: A Case-Control Study. **J Natl Cancer Inst**, **81**: 1560-1567, 1989.
- WILLEMZE, R.; BELJAARDS, R.C. ; MEIJER, C.J.L.M. – Classification of primary cutaneous T-cell lymphomas. **Histopathology**, **24**:405-15, 1994.

- WILLEMZE, R.; KERL, H.; STERRY, W.; BERTI, E.; CERRONI, L.; CHIMENTI, S.; DIAZ-PERÉZ J.L. ; GEERTS, M.L.; GOOS, M.; KNOBLER, R.; RLFKIAER, E.; SANTUCCI, M.; SMITH N. ; WECHSLER, J.; van VLOTEN, W.A.; MEIJER, C.J.L.M. - EORTC Classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A Proposal From the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. **Blood**, **90**:354-71, 1997.
- YOSHINO, T.; MUKUSONO, H.; AOKI, H., TAKAHASHI, K.; TAKEUCHI, T.; KUBONISHI, I.; OHTUSUKI, Y.; MOTOI, M.; AKAGI, T. - A novel monoclonal antibody (OPD4) recognizing a Helper/ Inducer T Cell Subset. Its application to Paraffin-Embedded Tissues. **Am J Pathol**, **134**:1339-46, 1989.
- ZUCKER-FRANKLING, D.; HOOPER, W.C.; EVATT, B.L. - Human Lymphotropic Retroviruses Associated With Mycosis Fungoides: Evidence That Human T-Cell Lymphotropic Virus Type II (HTLV-II) as Well as HTLV-I May Play a Role in the Disease. **Blood**, **6**: 1537-1545, 1992.



10. ANEXOS

Quadro 2: Classificação dos linfomas cutâneos:

Linfomas cutâneos de células T	Linfomas cutâneos de células B
<i>Comportamento clínico indolente</i> Micose fungóide Micose fungóide com mucinose folicular Reticulose pagetóide Linfoma Cutâneo de Grandes Células - CD30 (+) Anaplásico Imunoblástico Pleomórfico Papulose linfomatóide <i>Comportamento clínico agressivo</i> Síndrome de Sézary Linfoma Cutâneo de Grandes Células - CD30 (-) Imunoblástico Pleomórfico <i>Entidades provisórias</i> Pele frouxa granulomatosa Linfoma cutâneo de células T, pleomórfico de células pequenas e médias Linfoma de células T subcutâneo semelhante à paniculite	<i>Comportamento clínico indolente</i> Linfoma centro folicular Imunocitoma (linfoma de células B da zona marginal) <i>Comportamento clínico intermediário</i> Linfoma B de grandes células do membro inferior <i>Entidades provisórias</i> Linfoma de grandes células B intravascular Plasmocitoma

Modificado de: WILLEMZE (1997), CERRONI, KERL, GATTER (1998).

Quadro 3: Classificação TNM para Linfomas Cutâneos de Células T**Pele**

T1: Lesões limitadas a menos de 10% da superfície corporal

T2: Lesões recobrimdo mais de 10% da superfície corporal

T3: Tumores cutâneos (um ou mais)

T4: Eritrodermia

Linfonodos

N0: Não envolvidos

N1: Adenomegalia. Ausência de envolvimento histológico.

N2: Ausência de adenomegalia. Envolvimento histológico.

N3: Adenomegalia e envolvimento histológico.

Órgãos viscerais

M0: Não envolvidos

M1: Acometidos

Modificado de: DIAMANDIDOU et al.(1996)

Quadro 4: Estadiamento clínico e sobrevida nos linfomas cutâneos.

Estádio	T	N	M	5 anos	10 anos
I a	1	0	0	91%	80%
I b	2	0	0		
II a	1-2	1	0	72%	50%
II b	3	0-1	0		
III a	4	0	0	35%	20%
III b	4	1	0		
IV a	1-4	3	0	46%	30%
IV b	1-4	0-3	1		

Modificado de : DIAMANDIDOU et al. (1996)

Quadro 5: Reação de Imunoperoxidase - 1º dia.

Fase I: Desparaфинização

- 1) Lavagens sucessivas em xilol pré-aquecido a 110 °C e temperatura ambiente na capela de exaustão.
- 2) Desidratação sucessiva com repetidas em álcool absoluto.
- 3) Hidratação em soluções alcóolicas de 80% e 50%.
- 4) Lavagem em água corrente e água destilada.

Fase II: Bloqueio da peroxidase endógena

- 5) Três lavagens por 5 minutos em H₂O₂.
- 6) Lavagem em água corrente e água destilada.

Fase III: Recuperação antigênica

- 7) Aquecimento em panela a vapor por 30 minutos a 95 °C com tampão de citrato a 10 mM pH 6,0.
- 8) Resfriamento por 15 minutos, imersão em água destilada e solução PBS (salina tamponada em fosfato).

Fase IV: Incubação dos anticorpos primários

- 10) Diluição dos anticorpos primários em BSA (albumina de soro bovino, do inglês, “Bovine Serum Albumine”) com leve agitação manual.
- 11) Colocação de aproximadamente 100 µl dos anticorpos primários sobre as lâminas em câmara úmida por 30 minutos a 37 °C.
- 12) Refrigeração em geladeira a 4 °C por 12 a 24 horas.

Quadro 6: Reação de Imunoperoxidase - 2º dia.

Fase V: Adição dos anticorpos secundários

15) Três lavagens em PBS (salina tamponada em fosfato, do inglês “Phosphate Buffered Saline”) a cada 5 minutos no agitador à temperatura ambiente.

17) Incubação por 1 hora a 37 °C dos anticorpos secundários pelo sistema EnVision (DAKO).

Fase VI: Coloração

18) Colocação das lâminas em tampão PBS e preparação da solução DAB (diaminobenzidina).

19) Dissolução do DAB em PBS pré-aquecido a 37 °C.

20) Adição de 500 µl H₂O₂ (30%), 1 ml DMSO (dimetilsulfóxido), 60 mg DAB, 100 ml PBS.

21) Homogeneização da solução e colocação das lâminas para corar por 5 minutos a 37 °C .

22) Lavagem em água corrente e água destilada.

23) Contracoloração com Hematoxilina de Mayer por 30 a 60 segundos de acordo com a concentração.

24) Lavagem em água.

25) Lavagens sucessivas em água amoniacal, água corrente e água destilada.

26) Desidratação com três banhos de xilol.

27) Montagem da lâmina.