

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Lisia Martins Nudelmann**

**Linfoma Cutâneo Primário: estudo  
longitudinal e hospitalar sobre  
aspectos clínico-histopatológicos,  
laboratoriais e prognósticos.**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2014**

**Lisia Martins Nudelmann**

**Linfoma Cutâneo Primário: estudo longitudinal e hospitalar sobre aspectos clínico-histopatológicos, laboratoriais e prognósticos.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr.Renan Bonamigo

**Porto Alegre  
2014**



## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Renan Bonamigo, modelo de médico, pesquisador e professor, exemplo de profissional a ser seguido, pela oportunidade de realização deste trabalho e ensinamentos ao longo deste.

Ao meu noivo amado Joel, pelo amor e apoio incondicional, e grande paciência, companheirismo e incentivo, além de ajuda constante e fundamental ao longo deste estudo, um exemplo de médico e pesquisador.

Aos meus pais, por todo amor e carinho, exemplos de pessoas e médicos, orientadores da minha formação profissional e como indivíduo, responsáveis pelo que sou hoje.

Aos meus irmãos, por participarem com carinho e grande ajuda nas diversas etapas da minha vida e deste trabalho.

Aos meus sogros e cunhadas, por me acolherem em sua família e pelo apoio na vida e no âmbito profissional, sempre me incentivando com suas palavras e carinho.

À Dra. Ana Letícia Boff, patologista que me ajudou com seus conhecimentos sempre com grande disponibilidade e carinho.

À secretária Maristela Pasin do programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), por sua dedicação e disponibilidade sempre que solicitado.

Aos funcionários dos serviços de arquivos médicos do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, por sua disponibilidade e gentileza.

Aos professores do Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre, por contribuíram na minha formação médica.

Às residentes da Dermatologia da UFCSPA pela disponibilidade e ajuda nas diversas etapas deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Linfomas cutâneos primários (LCP) constituem um grupo de linfomas não-Hodgkin extranodais, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. Há poucos estudos longitudinais sobre o tema, em particular na população sul-americana e brasileira, relacionando aspectos clínicos, histopatológicos, terapêuticos e prognósticos.

**Objetivo:** Verificar as características clínicas, histopatológicas, de resposta terapêutica e de sobrevida dos pacientes com diagnóstico de LCP sob acompanhamento em hospital de referência no sul do Brasil.

**Material e Métodos:** Foi realizado um estudo longitudinal, compreendendo dados dados de prontuários médicos coletados no período entre 2000 e 2012 de pacientes com diagnóstico histopatológico de LCP.

**Resultados:** Foram avaliados 89 pacientes com LCP. Linfoma cutâneo de células T e NK (LCCT/NK) ocorreram em 78,4% dos casos, enquanto linfoma cutâneo de células B (LCCB) em 21,6%. Entre os casos, 50% eram portadores de micose fungóide (MF), a média da idade no momento do diagnóstico foi de 58,9 anos, o sexo era masculino em 57,4% dos pacientes com LCCT/NK e 50% dos pacientes com LCCB. A sobrevida em 5 anos foi de 74,8% para MF, 61% para Síndrome de Sezary (SS), 87,5% para doenças linfoproliferativas cutâneas primárias e 88,9% para LCP centro-folicular. Nível sérico de desidrogenase láctica (DHL) elevado e anemia foram fatores que influenciaram negativamente o prognóstico.

**Conclusão:** Neste estudo observou-se que LCP não predominou em idosos, houve tendência à igualdade entre homens e mulheres e uma prevalência maior de LCCT/NK em comparação à LCCB, com predomínio do subtipo MF. As curvas de sobrevida foram semelhantes às da literatura, exceto para a SS, que demonstrou um melhor prognóstico. LDH sérica elevada e anemia devem ser valorizadas no acompanhamento destes pacientes.

**Palavras-chave:** Linfoma cutâneo primário, linfoma cutâneo não-Hodgkin, sobrevida.

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\alpha/\beta$ : Alfa/Beta

ALC: Antígeno Linfocítico Cutâneo

ALK-1: do inglês, *Activin Receptor-like Kinase-1*

BCL-2: do inglês, *B-cell lymphoma 2*

Bcl-6: do inglês, *B-cell lymphoma 6*

CD: do inglês, *Cluster of Differentiation*

DHL: Desidrogenase Láctica

EBV: Vírus *Epstein-Barr*

EMA: do inglês, *Epithelial Membran Antigen*

EORTC: Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer

FOX-P1: do inglês, *Forkhead box protein P1*

$\gamma\delta$ : Gama/Delta

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV: Vírus Linfotrópico de Células T humana

IHQ: Imuno-histoquímica

IL: Interleucina

INF: Interferon

IPI: Índice Prognóstico Internacional

LCA: do inglês, *leukocyte common antigen*

LCCB: Linfoma Cutâneo de Células B

LCCT/NK: Linfoma Cutâneo de Células T e NK

LCP: Linfomas Cutâneos Primários

LMP-1: do inglês, *Latent Membran Protein -1*



MF: Micose Fungóide

MUM-1: do inglês, *Multiple Myeloma Oncogene -1*

NK: do inglês, *Natural Killer*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PL: Papulose Linfomatóide

PAX: do inglês, *Paired Box*

PUVA: Psoraleno + Ultravioleta A

REAL: do inglês, *Revision European-American Lymphoma*

SS: Síndrome de Sézary

TCL-1: do inglês, *T cell leukemia/lymphoma 1*

TCR: do inglês, *T cell receptor*

TIA-1: Antígeno intracitoplasmático de célula T - 1

TNM + B: Tumor, linfonodos, metástase, sangue + B

TRAF-1: Fator de necrose tumoral associado ao fator-1

UVA: Ultravioleta A

UVB: Ultravioleta B

UVB-NB: Ultravioleta B - *narrow band*, do inglês

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
1.1. Epidemiologia dos LCP .....	12
1.2. Classificação dos LCP .....	13
1.3 Diagnóstico dos LCP .....	14
1.4 Frequência dos LCP .....	15
1.5 Sobrevida nos LCP .....	16
1.6 Linfomas cutâneos de células T e células NK .....	16
1.6.1 Micoses fungóides .....	16
1.6.1.1 Características e manifestações clínicas .....	16
1.6.1.2 Exame histopatológico .....	19
1.6.1.3 Imuno-histoquímica .....	21
1.6.1.4 Prognóstico .....	22
1.6.1.5 Tratamento .....	25
1.6.2 Síndrome de Sézary .....	26
1.6.2.1 Manifestações clínicas e laboratoriais .....	26
1.6.2.2 Exame histopatológico .....	27
1.6.2.3 Imuno-histoquímica .....	27
1.6.2.4 Prognóstico .....	28
1.6.2.5 Tratamento .....	28
1.6.3 Linfoma/Leucemia de células T do adulto .....	29
1.6.3.1 Manifestações clínicas .....	29
1.6.3.2 Exame histopatológico .....	30
1.6.3.3 Imuno-histoquímica .....	30
1.6.3.4 Prognóstico .....	30
1.6.3.5 Tratamento .....	31
1.6.4 Doenças linfoproliferativas CD30+ cutâneas primárias .....	31
1.6.4.1 Linfoma cutâneo primário de grande célula anaplásica .....	31
1.6.4.1.1 Manifestações clínicas .....	31
1.6.4.1.2 Exame histopatológico .....	32
1.6.4.1.3 Imuno-histoquímica .....	32
1.6.4.1.4 Prognóstico .....	33
1.6.4.1.5 Tratamento .....	33

1.6.4.2 Papulose linfomatóide.....	34
1.6.4.2.1 Manifestações clínicas .....	34
1.6.4.2.2 Exame histopatológico .....	34
1.6.4.2.3 Imuno-histoquímica.....	35
1.6.4.2.4 Prognóstico.....	35
1.6.4.2.5 Tratamento .....	36
1.6.5 Linfoma subcutâneo de células T, paniculite-símile.....	36
1.6.5.1 Manifestações clínicas .....	36
1.6.5.2 Exame histopatológico.....	37
1.6.5.3 Imuno-histoquímica .....	37
1.6.5.4 Prognóstico .....	38
1.6.5.5 Tratamento .....	38
1.6.6 Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal.....	38
1.6.6.1 Manifestações clínicas.....	38
1.6.6.2 Exame histopatológico.....	39
1.6.6.3 Imuno-histoquímica .....	40
1.6.6.4 Prognóstico .....	40
1.6.6.5 Tratamento .....	41
1.6.7 Linfoma cutâneo de célula T CD8+ epidermotrópica (entidade provisória).....	41
1.6.7.1 Manifestações clínicas .....	41
1.6.7.2 Exame histopatológico.....	41
1.6.7.3 Imuno-histoquímica .....	42
1.6.7.4 Prognóstico .....	42
1.6.7.4 Tratamento .....	42
1.6.8 Linfoma cutâneo de célula T $\gamma\delta$ (entidade provisória) .....	42
1.6.8.1 Manifestações clínicas .....	42
1.6.8.2 Exame histopatológico.....	43
1.6.8.3 Imuno-histoquímica .....	43
1.6.8.4 Prognóstico .....	43
1.6.8.5 Tratamento.....	44
1.6.9 Linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica (entidade provisória).....	44
1.6.9.1 Manifestações clínicas.....	44

1.6.9.2 Exame histopatológico .....	44
1.6.9.3 Imuno-histoquímica .....	45
1.6.9.4 Prognóstico .....	45
1.6.9.5 Tratamento .....	45
1.7 Linfomas cutâneos de células B .....	46
1.7.1 Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal .....	46
1.7.1.1 Manifestações clínicas .....	46
1.7.1.2 Exame histopatológico .....	46
1.7.1.3 Imuno-histoquímica .....	47
1.7.1.4 Prognóstico .....	47
1.7.1.5 Tratamento .....	48
1.7.2 Linfoma cutâneo primário centro-folicular .....	48
1.7.2.1 Manifestações clínicas .....	48
1.7.2.2 Exame histopatológico .....	49
1.7.2.3 Imuno-histoquímica .....	49
1.7.2.4 Prognóstico .....	50
1.7.2.5 Tratamento .....	50
1.7.3 Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna ...	51
1.7.3.1 Manifestações clínicas .....	51
1.7.3.2 Exame histopatológico .....	51
1.7.3.3 Imuno-histoquímica .....	52
1.7.3.4 Prognóstico .....	52
1.7.3.5 Tratamento .....	53
1.7.4 Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna) .....	53
1.7.4.1 Manifestações clínicas .....	53
1.7.4.2 Exame histopatológico .....	54
1.7.4.3 Imuno-histoquímica .....	54
1.7.4.4 Prognóstico .....	54
1.7.4.5 Tratamento .....	54
1.7.5 Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B .....	55
1.7.5.1 Manifestações clínicas .....	55
1.7.5.2 Exame histopatológico .....	55
1.7.5.3 Imuno-histoquímica .....	55

1.7.5.4 Prognóstico .....	55
1.7.5.5 Tratamento .....	56
1.8 Neoplasia de precursor hematológico .....	56
1.8.1 Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ .....	56
1.8.1.1 Manifestações clínicas .....	56
1.8.1.2 Exame histopatológico .....	56
1.8.1.3 Imuno-histoquímica .....	57
1.8.1.5 Tratamento .....	58
1.9 Referências Bibliográficas .....	59
2. JUSTIFICATIVA .....	69
3. OBJETIVOS .....	70
3.1 Objetivo Geral .....	70
3.2 Objetivo Específico .....	70
4. ARTIGOS .....	71
4.1 Artigo 1- Primary cutaneous lymphoma in southern Brazil: a 12-year hospitalar center experience .....	71
4.2 Artigo 2 - Mycosis fungoides and Sézary syndrome: prognostic factors and survival in a southern brazilian cohort.....	97
4.3 Artigo 3 - Linfomas cutâneos primários de células T e células NK: revisão atualizada .....	124
4.4 Artigo 4 - Linfomas cutâneos primários de células B: revisão atualizada .....	156
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	172
6. ANEXOS .....	173
6.1. Instrumento de coleta de dados.....	173
6.2. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA.....	174
6.3 Parecer do Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – Plataforma Brasil.....	177

## **1. INTRODUÇÃO**

A conceituação inicial deve definir que os linfomas cutâneos primários (LCP) são um grupo de linfomas não-Hodgkin extranodais caracterizados por acúmulo inicial de células mononucleares, na sua maioria linfócitos, na pele, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico (Dummer e cols., 2007; Khamaysi e cols., 2008; Willemze e Dreyling, 2010; Yamashita e cols., 2012). A seguir, serão apresentados os principais aspectos deste importante grupo de entidades.

### **1.1. Epidemiologia dos LCP**

Os LCP têm incidência anual estimada na América do Norte e Europa Ocidental entre 0,3 a 1 para 100.000 habitantes. A pele é o segundo local extra-nodal mais acometido por linfoma, atrás do trato gastrointestinal. Aproximadamente 75 a 80% dos linfomas cutâneos primários são classificados como linfomas cutâneos de células T e NK (LCCT/NK), com predomínio absoluto de MF (Khamaysi e cols., 2008; Willemze e Dreyling, 2010; Doshi e Khopkar, 2011; Sokol e cols., 2012; Vora e cols., 2012; Yamashita e cols., 2012; Lee e cols., 2013).

Os dados epidemiológicos em outros continentes e em países com grande extensão territorial e populacional, localizados no hemisfério sul, são pouco conhecidos.

## 1.2. Classificação dos LCP

O princípio básico da estratificação das neoplasias linfoides, de acordo com a linhagem e estágio de diferenciação das células tumorais, foi introduzido por Kiel em 1975 (Lennert e cols. 1975; Kempf e Sander, 2010), sendo a base para todas as classificações seguintes. Em 1994, o Grupo Internacional de Estudo em Linfomas desenvolveu a classificação denominada Revisão Européia-Americana para Linfomas (REAL). Este foi o primeiro consenso para a classificação de neoplasias hematológicas em todo o mundo. As neoplasias eram definidas por suas características histológicas, imunofenóticas e genéticas, sendo a primeira classificação baseada na abordagem de múltiplos parâmetros (Harris e cols., 1994; Kempf e Sander, 2010).

A Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) desenvolveu uma nova classificação especificamente designada aos LCP, publicada em 1997, representando o primeiro consenso para estes linfomas (Willemze e cols., 1997; Kempf e Sander, 2010). O princípio básico foi semelhante à classificação REAL. Manifestações clínicas foram enfatizadas como elemento essencial no diagnóstico dos linfomas cutâneos, integrando para diagnóstico, elementos histológicos, imunofenóticos (Kempf e Sander, 2010). Para estratificar o prognóstico dos LCP, a EORTC os classificou de acordo com seu comportamento clínico, em indolente, intermediário e agressivo. Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou e atualizou a classificação REAL para neoplasias linfóides (Harris e cols., 1997; Kempf e Sander, 2010).

Em 2005, a OMS e a EORTC se uniram para publicar uma classificação para LCP. Esta foi a primeira classificação aceita e utilizada em todo o mundo

por patologistas, oncologistas, hematologistas, dermato-patologistas e dermatologistas. Segundo esta, os LCP foram subdivididos em LCCT/NK, LCCB e neoplasia de precursor hematológico (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

A OMS, ainda 2008, atualizou esta classificação, integrando uma classificação geral de tumores linfoides, nodais e extra-nodais, com apenas pequenas mudanças na terminologia. Estas duas últimas classificações são aceitas em todo o mundo e utilizadas em estudos multicêntricos e comparativos (Kempf e Sander, 2010).

### **1.3 Diagnóstico dos LCP**

O diagnóstico e a classificação dos LCP devem ser baseados na combinação de dados clínicos, histológicos e de imuno-histoquímica.

Em todos os casos, exceto para pacientes em estágios iniciais de micose fungóide ou suas variantes e papulose linfomatóide, o adequado estadiamento deve ser realizado para excluir doença extracutânea. Isto inclui avaliação adequada de linfonodos, hemograma completo, bioquímica sérica, incluindo DHL (desidrogenase láctica), função hepática e renal, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve com contraste e, em alguns casos, de cabeça e pescoço. Em alguns tipos, está indicada sorologia para HTLV-1. Na suspeita de acometimento hematológico, está indicada biópsia e aspirado de medula óssea (Ko, 2006; Senff e cols., 2008; Willemze e Dreyling, 2010).

Após a avaliação histopatológica por hematoxilina e eosina, casos com morfologia sugestiva de LCCT devem ser estudados com imuno-histoquímica



(IHQ), usando marcadores para CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30 e CD45. Com base na morfologia das células e padrão de positivities, estudos adicionais com CD3 citoplasmático, ALK-1 (*Activin receptor-like kinase-1*), CD56, TIA-1 (antígeno 1 intracitoplasmático de célula T), FOX-P1 (*Forkhead box protein P1*), granzima B e CD1a podem ser realizados (Ko, 2006).

#### **1.4 Frequência dos LCP**

A análise dos primeiros 1905 casos de pacientes classificados pela OMS-EORT mostrou que MF é o tipo mais prevalente, correspondendo a 44% de todos os LCP. O segundo em prevalência foi a papulose linfomatóide (PL), responsável por 12% dos casos, seguida pelo LCP centro-folicular de células B (11% dos casos) e pelo LCP de células B de zona marginal (7% dos casos) (Willemze e cols., 2005). Outros estudos demonstraram achados semelhantes, como os de Hallermann e cols., 2011 e Lee e cols., 2013.

Quanto à frequência dos linfomas mais raros, em comparação com o estudo da OMS-EORTC e com um estudo recente realizado na Coreia, o linfoma cutâneo de células T paniculite símile corresponde a 1% a 4,3% dos casos de LCP e o linfoma extranodal de células T/NK tipo nasal corresponde a 1% e até 7,5%. O LCP de célula T periférica não especificado corresponde a 4% e até 7,5% dos casos (Willemze e cols., 2005; Lee e cols., 2013).

## **1.5 Sobrevida nos LCP**

Segundo a classificação da OMS-EORTC, são considerados de comportamento clínico indolente a MF, a MF foliculotrópica, a reticulose pagetoide, a cútis laxa granulomatosa, a LCP de grande célula anaplásica, a PL, o linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile, o LCP de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica, o LCP de células B de zona marginal e o LCP centro-folicular. São considerados de comportamento clínico intermediário, o LCP difuso de grandes células B tipo perna, o LCP difuso de grandes células B-outros (não perna) e o linfoma intravascular de grandes células B. São considerados de comportamento clínico agressivo, a Síndrome de Sèzary (SS), o linfoma extra-nodal de célula T/NK tipo nasal, o LCP agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica e o linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$  (Willemze e cols., 2005).

A sobrevida em cinco anos na reticulose pagetoide e na cútis laxa granulomatosa é de 100%, no LCP de células B de zona marginal é de 99%, no LCP anaplásico de grandes células, 95%, bem como no LCP centro-folicular de células B. As piores sobrevidas estão no LCP de células T periféricas, no LCP agressivo de células T CD8+ e na SS, com sobrevida em cinco anos de 16, 18 e 24% respectivamente (Willemze e cols., 2005).

## **1.6 Linfomas cutâneos de células T e células NK**

### **1.6.1 Micoose fungóide**

#### **1.6.1.1 Características e manifestações clínicas**

Clinicamente a MF é caracterizada por manchas, placas e/ou tumores,

geralmente eritematosos ou acastanhados (Querfeld e cols., 2003), com predileção inicial por áreas cobertas do corpo, como as nádegas. (Willemze e cols., 2005). Outras variantes já relatadas incluem as formas hipopigmentada, hiperpigmentada, vesicular, pustulosa, bolhosa, granulomatosa, a MF associada à mucinose folicular, com ou sem alopecia, a ictiosiforme e a pitíriase liquenóide-símile. As variantes clínicas bolhosa e hiper ou hipopigmentada, têm comportamento clínico semelhante a MF clássica (Van Doorn e cols., 2002; Querfeld e cols., 2003; Hodak e cols., 2004; Kazakov e cols., 2004; Jang e cols., 2012; Yamashita e cols., 2012).

A MF foliculotrópica (MF associada à mucinose folicular), a reticulose pagetoide e a cútis laxa granulomatosa têm distintas características clínico-patológicas (Willemze e cols., 2005).

A MF *d'emblee* é definida pelo aparecimento de tumores sem lesões preexistentes (O'quinn e cols., 2000; Querfeld e cols., 2003). Esta pode ser uma forma de linfoma das células T periféricas, que não MF (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Yamashita e cols., 2012).

A MF geralmente afeta adultos mais velhos, com idade média de diagnóstico entre 55 e 60 anos de idade, mas pode ocorrer em crianças e adolescentes (Willemze e cols., 2005).

Na MF, existe uma predileção para o sexo masculino (2:1) (Willemze e cols., 2005; Jang e cols., 2012; Yamashita e cols., 2012). Qualquer faixa etária pode ser acometida, porém, há uma maior incidência entre a quarta e sexta décadas de vida. É mais comum em negros (2:1) e menos frequente em asiáticos e hispânicos (Jang e cols., 2012; Yamashita e cols., 2012).

A MF hipopigmentada é caracterizada por lesões que podem assemelhar-se clinicamente à pitíriase versicolor, pitíriase alba, vitiligo, hanseníase, sarcoidose e hipopigmentação pós-inflamatória. Embora o paciente possa apresentar apenas lesões hipopigmentadas, é comum a presença de lesões eritematosas concomitantes. Histologicamente, esta variante carece de atrofia epidérmica e demonstra epidermotropismo moderado ou acentuado semelhante à reticulose pagetoide (Kazakov e cols., 2004; Jang e cols., 2012).

A cútis laxa granulomatosa é caracterizada clinicamente por grandes placas eritematosas que coalescem para formar dobras de pele frouxa, pendentes, semelhantes à cutis laxa, localizadas em zonas intertriginosas, como regiões inguinais e axilas ou áreas de flexão (Clarijs e cols., 2003; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006). Foi relatada a associação com linfoma de Hodgkin em um terço dos pacientes, assim como com MF clássica (Clarijs e cols., 2003). Histologicamente, é caracterizada por denso infiltrado granulomatoso dérmico, contendo células T atípicas, com núcleos cerebriformes. Um número variável de macrófagos, de células gigantes multinucleadas, de eosinófilos e graus variados de destruição de fibras elásticas podem ser vistos (Clarijs e cols., 2003; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005).

A MF foliculotrópica é uma variante em que os pacientes podem apresentar manchas e placas da MF clássica, mas também podem ocorrer, simultaneamente, placas endurecidas, nódulos ou tumores, normalmente na cabeça e no pescoço, com alopecia associada, já que há predileção pelos folículos pilosos. Afeta principalmente adultos, mas ocasionalmente pode incidir

em crianças e adolescentes. Os homens são mais frequentemente afetados. Pápulas foliculares ceratóticas, lesões acneiformes, cistos, e comedões podem estar presentes na lesão ou perilesional. Com a progressão da doença, ocorre formação de massas tumorais volumosas (Van Doorn e cols., 2002; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006; Ko, 2006; Mantaka e cols., 2013).

A reticulose pagetoide é, por definição, uma variante da MF restrita a casos com lesão eritemato-escamosa, solitária, bem circunscrita, de crescimento lento, geralmente nas extremidades (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Kempf e Sander, 2010). Disseminação extracutânea ou óbitos relacionados à doença, ao contrário da MF clássica, nunca foram relatados (Willemze e cols., 2005). O termo reticulose pagetoide deve ser utilizado apenas para o tipo localizado (Woringer-Kolopp) e não para o tipo disseminado (Ketrón-Goodman). Estes geralmente são classificados como LCP agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica, linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$  ou MF no estágio tumoral (Willemze e cols., 1997; Willemze e cols., 2005).

### **1.6.1.2 Exame histopatológico**

A MF é caracterizada, no estágio de placas, por um infiltrado superficial denso, frequentemente em banda ou liquenóide, de pequenos linfócitos com núcleos cerebriformes atípicos, geralmente acompanhado de um número variável de eosinófilos. O epidermotropismo de linfócitos atípicos, com formação de microabscessos de Pautrier, é a marca histológica. No entanto, nos estágios precoces de manchas da MF, achados histológicos são sutis, com atipias de linfócitos menos proeminentes ou ausentes, vacuolização com alterações de interface e alinhamento de linfócitos ao longo da junção. Na MF precoce, epidermotropismo com microabscessos de Pautrier são encontrados

em apenas 19% das biópsias (Glusac, 2003; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Kempf e Sander, 2010). Com a progressão para o estágio tumoral, o infiltrado dérmico se torna mais difuso e o epidermotropismo pode desaparecer. As células tumorais aumentam em número e tamanho, apresentando proporções variáveis de pequenas, médias e grandes células cerebriiformes, células blásticas com núcleos proeminentes e formas intermediárias (Willemze e cols., 2005).

A MF ictiosiforme é uma variante rara de MF. Embora as características clínicas sejam indistinguíveis da ictiose adquirida, os achados histopatológicos podem diferir. Estes achados revelam infiltrados epidermotrópicos compostos por linfócitos cerebriiformes típicos da micose fungóide (O'quinn e cols., 2000; Jang e cols., 2012). A área ictiosiforme mostra ortoqueratose compacta e hipogranulose, achados característicos da ictiose adquirida, além do infiltrado epidermotrópico em banda típico da MF (Jang e cols., 2012).

A MF granulomatosa, histologicamente, apresenta-se com infiltrado similar a sarcoidose ou granuloma anular. O epidermotropismo de linfócitos atípicos está presente em apenas metade dos casos (Kempf e Sander, 2010). A MF granulomatosa e cútis laxa granulomatosa podem apresentar sobreposição e, muitas vezes, possuem características histológicas idênticas, de maneira que a distinção entre elas deve basear-se nas manifestações clínicas com ocorrência de dobras volumosas de pele nas áreas intertriginosas na cútis laxa (Kempf e Sander, 2010).

Na MF foliculotrópica a histologia é diagnóstica, com mínimo envolvimento epidérmico e proeminente infiltrado linfocitário de células cerebriiformes dentro e ao redor dos folículos, com deposição variável de

mucina (Van Doorn e cols., 2002, Willemze e cols., 2005; Sanches e cols., 2006; Ko, 2006), e foliculotropismo, ao invés de epidermotropismo. A maioria dos casos mostra degeneração mucinosa dos folículos pilosos (mucinosose folicular) com a coloração de Alcian Blue e são tradicionalmente designados como MF associada a mucinosose folicular (Willemze e cols., 2005). Em alguns casos, infiltração proeminente do epitélio folicular e das glândulas sudoríparas écrinas pode ser observado (Van Doorn e cols., 2002). Casos semelhantes com infiltração proeminente de glândulas sudoríparas écrinas, muitas vezes associada com alopecia, são designados como MF siringotrópica (Zelge e cols., 1994).

Na reticulose pagetoide, histologicamente, há uma epiderme hiperplásica com marcada infiltração por células pagetoides isolados ou em ninhos. As células atípicas possuem tamanho pequeno, médio ou grande e, algumas vezes, núcleos hipercromáticos e cerebriformes, além de abundante citoplasma vacuolizado. A derme superior pode mostrar infiltrado de linfócitos ou histiócitos, mas não apresenta células T neoplásicas (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

### **1.6.1.3 Imuno-histoquímica**

A MF é uma neoplasia que, classicamente, apresenta fenótipo CD4+ predominante. Além do CD4, são positivos CD2, CD3, CD5, b-F1 e CD45RO. O fenótipo CD8 habitualmente é negativo. Recentemente, vários outros fenótipos foram descritos, como MF CD8+ e MF CD56+ com CD4 e CD8 negativos. A diferença nestes marcadores não parece ter influência no prognóstico ou curso da doença (Paulli e Berti, 2004; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). O CD7 é usualmente deletado na MF (Querfeld e cols.,

2003; Paulli e Berti, 2004; Ko, 2006). Demonstração de fenótipo aberrante, como, por exemplo, a perda de pan-antígenos de células T CD2, CD3 e CD5 é frequentemente observado, e é um importante adjunto no diagnóstico de MF. A expressão de proteínas citotóxicas (TIA1 e granzima B) por células T neoplásicas é detectada em 10% das placas de MF, mas é mais frequente em tumores com transformação blástica (Willemze e cols., 2005). Esporadicamente, reatividade para CD15 é observada em estágios tumorais avançados da MF. As células tumorais também podem demonstrar reatividade para CD30 nos estágios de placas e tumores. A expressão de CD30 em MF previamente negativa é frequentemente associada com progressão para linfoma de grandes células e apresenta pior prognóstico (Paulli e Berti, 2004).

A MF foliculotrópica possui células neoplásicas com fenótipo CD3+, CD4+, CD8-, na maioria dos casos, assim como a MF clássica (Willemze e cols., 2005). Já a reticulose pagetoide é uma variante da MF que possui fenótipos variáveis, incluindo CD3+, CD4+ e CD8- ou CD3+, CD4- e CD8+. O fenótipo CD30 também é frequentemente expresso (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

As células atípicas da cútis laxa granulomatosa expressam fenótipo CD3+, CD4+ e CD8- (Querfels e cols., 2003; Willemze e cols., 2005).

#### **1.6.1.4 Prognóstico**

Para a MF e a SS a classificação TNM (T- extensão do tumor primário; N- ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; M- ausência ou presença de metástase à distância) é utilizada para estimar prognóstico. Contudo, este sistema de estágio é utilizado primariamente para



definir a extensão da doença e não como guia de prognóstico (Kim e cols., 2007; Willemze e Dreyling, 2010).

O sistema TNM+ B (B= *blood*- sangue) é utilizado para pacientes com MF e SS para prever sobrevida e estratificar a escolha da terapia, além de fornecer utilidade prognóstica. Esta classificação não é aplicável para LCP não MF/SS (Kim e cols., 2007).

Os mais importantes fatores preditivos de sobrevida na MF e SS são o T (tumor da classificação TNM), manifestações extracutâneas e a idade do paciente. Outros fatores independentes de prognóstico adverso incluem a espessura de infiltração do tumor, alta contagem de linfócitos atípicos (mais de 20% de células de Sézary), perda de marcadores de células T como CD5 e CD7, existência de um clone de células T no sangue periférico em qualquer estágio da doença e anormalidades cromossômicas nas células T (Querfeld e cols., 2003; Olsen e cols., 2007). Na MF, o envolvimento sanguíneo considerado leucêmico, com grande número de células tumorais no sangue, é considerado comparável em termos de prognóstico com envolvimento nodal (Olsen e cols., 2007). Marcada eosinofilia também é fator associado a pior prognóstico (Querfeld e cols., 2003).

Na MF e SS, marcadores séricos, como LDH, b2-microglobulina e IL-2, são associados com doença mais agressiva. Análises multivariadas revelam que estágios IIb (tumores com ou sem comprometimento de linfonodos ou metástases) e IV (qualquer lesão cutânea com metástase ou comprometimento linfonodal) e idade maior que 60 anos são preditores independentes de pior sobrevida (Olsen e cols., 2007). O envolvimento cutâneo generalizado também é considerado fator de pior prognóstico (Kim e cols., 2007). Um melhor

prognóstico é associado com alta densidade de células de Langerhans epidérmicas e com alta proporção de linfócitos CD8+ infiltrando a lesão tumoral (Querfeld e cols., 2003; Rosen e Querfeld, 2006).

Os pacientes com MF no estágio de manchas ou placas têm expectativa de vida semelhante à população sem a doença. No estágio tumoral, a sobrevida em cinco anos é de 70% a 80% (Willemze e cols., 2005). Aqueles com MF eritrodérmica também tem, no geral, pior prognóstico (Querfeld e cols., 2003).

Há pelo menos dois achados histológicos que parecem estar implicados, como fatores independentes, em um pior prognóstico na MF: o acometimento foliculotrópico (mucinosose folicular) e a transformação para grandes células (Querfeld e cols., 2003; Olsen e cols., 2007). A MF foliculotrópica possui importância devido ao seu prognóstico, significativamente pior quando comparado aos outros tipos de MF, com taxa de sobrevida em 5 anos de aproximadamente 60–80%. Similarmente, a MF granulomatosa possui taxa de sobrevida em cinco anos de 66%, inferior quando comparada a MF clássica e a cútis laxa granulomatosa (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). Ademais, a ulceração, que pode ocorrer nas placas ou tumores da MF, é, geralmente, um marcador de pior prognóstico. Contudo, ulcerações causadas por infecção ou necrose, por análises multivariadas, não parecem alterar o prognóstico. Estudos utilizando análises multivariadas também não demonstraram valor prognóstico independente do acometimento da medula óssea (Olsen e cols., 2007).

A diferença nos marcadores imuno-histoquímicos da MF não parece ter influência no prognóstico ou curso da doença (Paulli e Berti, 2004; Willemze e

cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). O CD7 é usualmente deletado na MF, mas a deleção pode ocorrer precocemente e, desta forma, estar associada com pior prognóstico (Querfeld e cols., 2003; Paulli e Berti, 2004; Ko, 2006).

#### **1.6.1.5 Tratamento**

No tratamento da MF precoce, com lesões confinadas à pele, utilizam-se corticosteróides tópicos potentes, bexaroteno tópico, quimioterapia tópica com mustarda nitrogenada (mecloretamina ou carmustina), fototerapia com ultravioleta B (UVB), UVB de banda estreita, psoralenos com ultravioleta A (PUVA) ou irradiação localizada ou total da pele com elétrons (banho de elétrons). Nos casos com placas infiltradas e tumores, há indicação preferencial de irradiação de toda a pele com elétrons. Os modificadores da resposta biológica, como o interferon (INF) alfa, bexaroteno, interleucina-2 fusionada a toxina difitérica (*denileukin difitox*) são cada vez mais utilizados, isoladamente ou em associação com as terapias tópicas, na doença cutânea avançada, na doença sistêmica e nos casos refratários, com taxas de remissão parcial. Esquemas de poliquimioterapia semelhantes aos usados para linfomas não-Hodgkin nodais estão indicados nos casos de comprometimento linfonodal e/ou visceral e na doença cutânea avançada refratária aos esquemas dirigidos à pele (Sanches Jr, 2000; Querfeld e cols., 2003; Guitart, 2006; Rosen e Querfeld, 2006; Sanches Jr e cols., 2006; Ko, 2006; Willemze e Dreyling, 2010; Weberschock e cols., 2013).

Na reticulose pagetoide o tratamento consiste na excisão cirúrgica de lesões únicas ou radioterapia localizada (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006). Em alguns casos, mustarda nitrogenada tópica ou esteróides tópicos podem ser alternativas aceitáveis (Willemze e cols., 2005).

Na cútis laxa granulomatosa, embora o curso clínico seja indolente, o tratamento é difícil. Excisões cirúrgicas são seguidas de recidivas. A radioterapia pode controlar a doença localizada, mas as experiências são limitadas com este método (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006). Outras opções de tratamento incluem radiação, PUVA, INF, retinoides e esteroides, todos sem grande evidência de eficácia (Querfeld e cols., 2003).

Na MF eritrodérmica, a fotoforese extracorpórea, quando disponível, é a terapêutica de escolha, isolada ou associada com outras modalidades terapêuticas (como INF-alfa), com taxas de resposta variáveis. Os tratamentos com PUVA em associação com INF-alfa, INF-alfa isolado e o uso combinado de clorambucil e prednisona ou metotrexate são utilizados, porém, possuem baixas taxas de remissão completa (Sanches Jr, 2000; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006; Willemze e Dreyling, 2010). PUVA isolado ou corticoesteróides tópicos potentes podem ser usados como terapia adjuvante. Estudos recentes mostram efeitos benéficos do bexaroteno e do alemtuzumab (anti-CD52). (Lundin e cols., 2003; Whittaker e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Willemze e Dreyling, 2010).

## **1.6.2 Síndrome de Sézary**

### **1.6.2.1 Manifestações clínicas e laboratoriais**

A SS, que ocorre exclusivamente em adultos, é definida historicamente pela tríade eritrodermia, linfadenopatia generalizada e presença de células T neoplásicas (células de Sézary) na pele, linfonodos e sangue periférico. A eritrodermia é intensamente pruriginosa e pode estar associada com edema

acentuado, esfoliação e liquenificação. Além disso, alopecia, hiperkeratose palmo-plantar e oncodistrofia são achados clínicos frequentes (Willemze e cols., 2005). Histologicamente, os critérios recomendados para o diagnóstico de SS incluem um ou mais dos seguintes: contagem absoluta de pelo menos 1000 células de Sézary/mm<sup>3</sup>; demonstração de anormalidades imunofenotípicas (aumento de células T CD4+ resultando em uma razão CD4/CD8 maior que 10, perda de qualquer ou todos os seguintes antígenos de células T: CD2, CD3, CD4 e CD5); ou demonstração de um clone de células T no sangue periférico por métodos moleculares (isolamento de DNA e RNA) ou citogenéticos (análise de cromossomos). (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

#### **1.6.2.2 Exame histopatológico**

Pode ser semelhante a MF, porém, características específicas como epidermotropismo de linfócitos atípicos são encontradas em apenas 40% das biópsias e o infiltrado celular é mais monótono (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). Nos casos restantes, são encontrados infiltrados em banda de pequenos linfócitos, com ou sem atipia nuclear e ausência de epidermotropismo, ou apenas um sutil infiltrado perivascular. Há disseminação leucêmica de células tumorais atípicas com linfócitos grandes, chamados de células de Sézary (Querfeld e cols., 2003; Kempf e Sander, 2010).

#### **1.6.2.3 Imuno-histoquímica**

A SS apresenta aumento da taxa CD4/CD8, CD3+ aberrante, CD4+, CD5+ e CD45RO+. Os fenótipos CD7, CD8 e CD26 são negativos nas células

de Sézary circulantes. Em casos com predomínio de CD3+, CD4- e CD8+ na população de células T na pele e sangue periférico, a dermatose actinoreticulóide deve ser considerada (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Olsen e cols., 2007).

#### **1.6.2.4 Prognóstico**

Diferentemente da MF, a SS é uma doença agressiva com prognóstico reservado, com taxas de sobrevivência de cinco anos entre 10 e 20%. Fatores prognósticos assemelham-se aos da MF, citados anteriormente (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

A ausência de marcadores como CD5 e CD7, na SS, são fatores independentes de pior prognóstico. A presença de linfócitos T CD8+ citotóxicos infiltrando a derme está associada a melhor prognóstico (Rosen e Querfeld, 2006).

#### **1.6.2.5 Tratamento**

Assim como na MF eritrodérmica, a fotoforese extracorpórea, quando disponível, é a terapêutica de escolha, isolada ou associada a outras modalidades terapêuticas como INF-alfa, com taxas de resposta variáveis. O tratamento com PUVA em associação com INF-alfa, INF-alfa isolado e o uso combinado de clorambucil e prednisona ou metotrexate podem ser utilizados, porém possuem baixas taxas de remissão completa (Sanches Jr, 2000; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006; Willemze e Dreyling, 2010). PUVA isolado ou corticosteróides tópicos potentes podem ser usados como terapia adjuvante. Estudos recentes mostram efeitos benéficos do bexaroteno e do alemtuzumab (anti-CD52) (Lundin e cols., 2003;

Whittaker e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Willemze e Dreyling, 2010).

### **1.6.3 Linfoma/Leucemia de células T do adulto**

#### **1.6.3.1 Manifestações clínicas**

O linfoma/leucemia de células T do adulto possui, em 100% dos casos, evidência de integração do vírus da leucemia humana de células-T tipo 1 (HTLV-1) no genoma hospedeiro (Nicot, 2005; Ko, 2006; Jang e cols., 2012; Khader e cols., 2012). O linfoma se desenvolve em cerca de um a 5% dos indivíduos soropositivos, habitualmente após mais de duas décadas de persistência viral (Sanches Jr e cols., 2006; Bittencourt e Farré, 2008). A doença é subdividida em quatro formas clínicas – aguda, crônica, linfomatosa e indolente (smoldering), todas com características específicas (Bittencourt e Farré, 2008). A maioria dos pacientes apresenta a forma aguda, caracterizada pela presença de leucemia, linfadenopatia, organomegalia, hipercalcemia e, em metade dos casos, lesões cutâneas, como nódulos ou tumores, pápulas generalizadas, ou placas, com rápida evolução para óbito. A forma indolente caracteriza-se por ausência de linfadenopatia, derrames cavitários, envolvimento de fígado, baço, sistema nervoso central, ossos e trato gastrointestinal, pode haver comprometimento da dos pulmões, além da pele. Na forma crônica há ausência de ascite e derrame pleural, não ocorre envolvimento do sistema nervoso central, ossos e trato gastrointestinal, mas pode haver envolvimento linfonodal, de fígado, baço, pele e/ou pulmões. A forma linfomatosa apresenta-se com linfadenomegalia sendo necessária a comprovação histológica de infiltração neoplásica nos linfonodos, associada ou

não a envolvimento extranodal (Bittencourt e Farré, 2008).

### **1.6.3.2 Exame histopatológico**

A biópsia, especialmente de áreas eritematosas, pode ser inespecífica, podendo também ter histologia indistinguível da MF, apresentando infiltração dérmica e epidérmica com linfócitos atípicos com núcleos polilobulados ou pleomórficos, com ou sem microabcessos de Pautrier. (Ko, 2006; Jang e cols., 2012; Khader e cols., 2012). A forma crônica pode mostrar escasso infiltrado dérmico com células apenas ligeiramente atípicas (Willemze e cols., 2005).

### **1.6.3.3 Imuno-histoquímica**

Linfoma/ leucemia de células T do adulto possui evidência sérica do vírus da leucemia de células T humano (HTLV-1) em 100% dos casos. A histologia pode ser indistinguível da MF, embora antígeno linfocítico cutâneo (ALC) negativo e a presença do HTLV-1 integrado às lesões falem a favor do linfoma/leucemia (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006). O fenótipo clássico é CD3+, CD 4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD20-, CD25+, CD45RO+, CD79a-. No entanto, podem ocorrer casos CD4+ e CD8+, CD4- e CD8+, ou CD4- e CD8- (Bittencourt e Farré, 2008).

### **1.6.3.4 Prognóstico**

No linfoma/leucemia de célula T do adulto o prognóstico depende do subtipo clínico. As formas aguda e linfomatosa apresentam sobrevidas que variam de dois meses a pouco mais de um ano. As formas crônica e indolente apresentam curso mais protraído e sobrevida mais longa, podendo, entretanto, ocorrer transformação para a fase aguda e curso agressivo (Sanches Jr e cols., 2006; Willemze e cols., 2005; Dummer e cols., 2007). Fatores que indicam pior



prognóstico incluem estado avançado da doença, elevados níveis de LDH, idade >40 anos, mais de três locais envolvidas, hipercalcemia, trombocitopenia, eosinofilia, envolvimento da medula óssea e elevados níveis de interleucina-5 (Ratner, 2005)

### **1.6.3.5 Tratamento**

Na maioria das formas de linfoma/leucemia de célula T do adulto, existe indicação de quimioterapia sistêmica. Nas formas crônica e indolente, as lesões cutâneas podem ser tratadas com terapias dirigidas à pele, classicamente utilizadas para a MF (Hermine e cols., 2002; Yamada e Tomonaga, 2003; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006), ou mesmo não serem submetidos a tratamento, a não ser quando há progressão do quadro (Ratner, 2005). A associação de INF-alfa com PUVA e o uso de anti-retrovirais, como a zidovudina, parecem trazer benefícios para os pacientes (Hermine e cols., 2002; Yamada e Tomonaga, 2003; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

## **1.6.4 Doenças linfoproliferativas CD30+ cutâneas primárias**

### **1.6.4.1 Linfoma cutâneo primário de grande célula anaplásica**

#### **1.6.4.1.1 Manifestações clínicas**

O LCP de grande célula anaplásica se apresenta com grandes tumores ou nódulos solitários ou agrupados, frequentemente ulcerados. É mais comum em adultos jovens, sendo o sexo masculino 2 a 3 vezes mais acometido que o feminino. Disseminação extracutânea ocorre em, aproximadamente, 10% dos pacientes, e envolve, principalmente, linfonodos regionais (Willemze e cols.,

2005; Kempf e Sander, 2010). Pode ocorrer regressão espontânea, parcial ou completa (Sanches Jr e cols., 2006).

#### **1.6.4.1.2 Exame histopatológico**

Infiltrado difuso e denso, não-epidermotrópico, de grandes células tumorais pleomórficas, anaplásicas ou imunoblásticas com alto índice mitótico é encontrado, podendo haver eosinófilos. Por definição, mais de 75% das células tumorais devem expressar o antígeno CD30 (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). Linfócitos reativos estão muitas vezes presentes na periferia das lesões (Willemze e cols., 2005).

#### **1.6.4.1.3 Imuno-histoquímica**

LCP de grande célula anaplásica classicamente expressa o antígeno CD30, por isso, é chamado de LCP de grandes células T CD30+. Para o diagnóstico destes linfomas, são necessárias pelo menos 75% de suas células CD30 positivas (Paulli e Berti, 2004; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

Outros antígenos expressos incluem CD4, CD25, HLA-DR, CD71 e EMA, embora este último já tenha sido reportado como negativo em outros estudos (Nagasawa e cols., 2000; Querfeld e cols., 2003; Paulli e Bert, 2004; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Kempf e Sander, 2010). Há perda variável de CD2, CD5, CD3 e CD7 e, frequentemente, ocorre a expressão de proteínas citotóxicas (granzima B, TIA-1 e perforinas). Menos de 10% dos casos tem fenótipo CD8+ e a maioria expressa ALC, mas não expressa ALK (Paulli e Bert, 2004; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). A expressão de CD56 é rara, CD15 é negativo (Paulli e Bert, 2004) e ALK-1+ tem sido observada, mais

frequentemente, em casos pediátricos (Cerroni, 2006).

#### **1.6.4.1.4 Prognóstico**

LCP de células T CD30+ tem melhor prognóstico quando comparado com LCP que não expressam CD30+ (Nagasawa e cols., 2000).

O LCP de grande célula anaplásica é neoplasia indolente, de bom prognóstico, com sobrevida em 10 anos acima de 90%. Recidivas cutâneas são frequentes e disseminação extracutânea ocorre em cerca de 10% dos casos, principalmente para linfonodos regionais. Doença cutânea multifocal ou acometimento de linfonodos regionais parece não alterar o prognóstico em relação aos pacientes com lesão cutânea localizada (Paulli e Bert, 2004; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

#### **1.6.4.1.5 Tratamento**

No LCP de grande célula anaplásica, radioterapia ou exérese cirúrgica são os tratamentos de escolha quando as lesões são localizadas. Metotrexate em doses baixas ou radioterapia podem ser alternativas para casos com múltiplas lesões, sem ser modalidade terapêutica curativa. Doença rapidamente progressiva ou extracutânea deve ser tratada com poliquimioterapia sistêmica com doxorubicina (Bekkenk e cols., 2000; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Rosen e Querfeld, 2006; Sanches Jr e cols., 2006; Jang e cols., 2012).

### **1.6.4.2 Papulose linfomatóide**

#### **1.6.4.2.1 Manifestações clínicas**

A PL é caracterizada por múltiplas lesões pápulo-nodulares, às vezes pápulo-necróticas, crônicas, que tendem à regressão espontânea, após algumas semanas ou meses, e à recorrência. Estas podem ulcerar e resolver com cicatrizes pigmentares. Predominam no tronco e membros e, normalmente, persistem por anos ou décadas. Lesões vesico-pustulosas também podem ser vistas (Paulli e Berti, 2004; Väkevã e cols., 2005; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). Geralmente, ocorre em adultos com idade média de 45 anos, na proporção homem-mulher de 1,5:1, podendo ocorrer em crianças. Em até 20% dos casos de PL, esta pode ser precedida, associada ou seguida por outro tipo de linfoma maligno cutâneo, geralmente MF, LCP de grande célula anaplásica, ou linfoma de Hodgkin (Willemze e cols., 2005)

#### **1.6.4.2.2 Exame histopatológico**

A PL exhibe um espectro que varia de grandes células tumorais anaplásicas ou pleomórficas CD30+, dispersas ou agrupadas, acompanhadas de neutrófilos e eosinófilos, infiltrado semelhante a células Reed-Sternberg (tipo A); infiltrado epidermotrópico de pequenos linfócitos com núcleos cerebriformes semelhante à MF (tipo B); ou coesão de células tumorais CD30+ com poucas células reativas misturadas, semelhante ao LCP de grande célula anaplásica (tipo C) (Paulli e Berti, 2004; Väkevã e cols., 2005; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

### **1.6.4.2.3 Imuno-histoquímica**

PL está incluída dentro do espectro das doenças linfoproliferativas CD30+. O tipo clássico de PL (tipo A) além de CD30+, possui fenótipo CD3+,CD4+,CD8-. Fenótipos aberrantes, com perda de um ou mais destes antígenos, podem ocorrer. As células, na PL, comumente expressam TIA, perforina e granzima B (Paulli e Berti, 2004). Outros fenótipos com CD8+ ou CD56+ também são observados. Fator de necrose tumoral associado ao fator-1 (TRAF-1) e MUM1 também são descritos como marcadores para diferenciação entre PL e LCP de grande célula anaplásica, mas resultados contraditórios são observados quanto ao seu valor diagnóstico (Kempf e Sander, 2010). Um tipo de PL possui lesões com fenótipo CD3+, CD4+ e CD8- e não expressa o antígeno CD30 (Willemze e cols., 2005).

Marcadores de apoptose, como a caspase 3, estão aumentados na PL quando comparados ao LCP de grande célula anaplásica, sugerindo que a apoptose é um mecanismo envolvido na regressão espontânea das lesões de PL (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006).

### **1.6.4.2.4 Prognóstico**

A PL possui um excelente prognóstico, com sobrevida de 100% em cinco anos, apesar de que 10-20% dos pacientes podem desenvolver uma neoplasia linfoide secundária (Willemze e cols., 2005; Rosen e Querfeld, 2006; Sanches Jr e cols., 2006). Casos borderline entre PL e LCP de grande célula anaplásica têm excelente prognóstico, similar a PL (Ko, 2006).

#### **1.6.4.2.5 Tratamento**

Na PL não há tratamento curativo. Metotrexate oral em baixas doses (5-20 mg/semana) é a terapia mais efetiva para evitar o aparecimento de novas lesões (Vonderheid e cols., 1996; Willemze e cols., 2005). O uso de corticoides tópicos, corticoides sistêmicos, PUVA, quimioterapia ou radioterapia podem induzir remissões temporárias. O risco/benefício destas terapêuticas deve ser cuidadosamente avaliado. Recomenda-se seguimento clínico periódico dos pacientes (Bekkenk e cols., 2000; Querfeld e cols., 2003; Paulli e Berti, 2004; Willemze e cols., 2005; Rosen e Querfeld, 2006; Sanches Jr e cols., 2006).

#### **1.6.5 Linfoma subcutâneo de células T, paniculite-símile**

##### **1.6.5.1 Manifestações clínicas**

Este linfoma assemelha-se clinicamente a uma paniculite. Manifesta-se com placas e nódulos subcutâneos, solitários ou múltiplos, ocasionalmente ulcerados, predominantemente nos membros inferiores de adultos jovens. Sintomas constitucionais como perda de peso, fadiga e febre baixa podem estar presentes (Hoque e cols., 2003; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006). Ambos os sexos são igualmente afetados (Hoque e cols., 2003; Willemze e cols., 2005).

A doença pode ser complicada por uma síndrome hemofagocítica, que, geralmente, é associada a um curso rapidamente progressivo (Marzano e cols., 2000; Hoque e cols., 2003). Disseminação para locais extracutâneos é rara e pode ser precedida por anos ou décadas de uma paniculite aparentemente benigna (Marzano e cols., 2000).

### **1.6.5.2 Exame histopatológico**

Apresenta infiltrado lobular e septal de células linfoides de tamanhos pequeno e médio, e, às vezes, grandes, com núcleos pleomórficos, sem envolvimento dermo-epidérmico, muitas vezes, com muitos macrófagos. Cariorrexe, citofagocitose e necrose podem estar presentes. Células tumorais podem estar rodeadas de linfócitos, mas isto não é característica específica da doença, já que pode ser observado na paniculite lúpica, que é um dos seus principais diagnósticos diferenciais (Marzano e cols., 2000; Querfeld e cols., 2003; Kempf e Sander, 2010). Envolvimento de células gordurosas individuais por células T neoplásicas é útil para o diagnóstico, embora também não seja específico. Nos estágios iniciais, infiltrados neoplásicos podem carecer de atipia significativa e um denso infiltrado inflamatório pode predominar (Marzano e cols., 2000; Willemze e cols., 2005).

### **1.6.5.3 Imuno-histoquímica**

O linfoma de células T paniculite-símile possui fenótipo variável, comumente CD8+, mas pode ser CD4-e CD8- e, menos comumente, CD4+ com variável deleção de CD5 e CD7. Também expressa proteínas citotóxicas CD2 e CD3. CD30 e CD56 são raramente expressos (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005 Kempf e Sander, 2010). Segundo a classificação da OMS/ EORTC, este linfoma é, por definição, restrito a casos que expressam receptor de células T (TCR) fenótipo  $\alpha/\beta$ . A demonstração da expressão de TCR  $\alpha/\beta$  por imuno-histoquímica é o principal marcador diagnóstico desta entidade (Kempf e Sander, 2010). No linfoma de células T paniculite-símile, TIA-1 e granzima B também são frequentemente positivos nos linfócitos atípicos (Ko, 2006).

#### **1.6.5.4 Prognóstico**

Em contraste com estudos iniciais, que indicavam um curso rapidamente fatal no linfoma subcutâneo de célula T paniculite-símile, estudos recentes sugerem uma evolução habitualmente protraída com lesões subcutâneas recorrentes, sem disseminação extracutânea e com sobrevida em cinco anos de mais de 80% (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006). A expressão de CD56 pode estar associada com baixa taxa de sobrevida (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

Em contraste com o curso rapidamente fatal desta doença, estudos têm demonstrado que casos com o fenótipo CD8+,  $\alpha/\beta$ + têm curso mais arrastado, com lesões subcutâneas recorrentes, sem disseminação extracutânea (Willemze e cols., 2005).

#### **1.6.5.5 Tratamento**

No linfoma subcutâneo de célula T paniculite-símile, o tratamento geralmente é realizado com poliquimioterapia contendo doxorubicina e radioterapia, entretanto, muitos pacientes podem ser controlados com corticoterapia sistêmica prolongada (Hoque e cols., 2003; Querfeld e cols., 2003; Paulli e Berti, 2004; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

### **1.6.6 Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal**

#### **1.6.6.1 Manifestações clínicas**

Apresenta-se em pacientes de meia-idade a adultos mais velhos, predominantemente do sexo masculino, com nódulos ou tumores solitários ou



múltiplos, eritemato-vinhosos e purpúricos, formando extensas áreas de necrose, às vezes ulcerados, com envolvimento, geralmente, da cavidade nasal e nasofaringe, mas também do tronco e extremidades, rapidamente progressivos. O acometimento da pele pode ser uma manifestação primária ou secundária da doença. Ocasionalmente, manchas e placas semelhantes à MF podem estar presentes. É conhecido pela sua forte associação com o vírus Epstein-Barr (EBV) e previamente designado “granuloma letal da linha média” quando localizado na cavidade nasal (Massone e cols., 2004; Willemze e cols., 2005; Jang e cols., 2012). O principal diagnóstico diferencial é com a MF estágio tumoral (Cerroni, 2006). Sintomas sistêmicos como perda de peso, mal-estar e febre podem estar presentes, e alguns casos são acompanhados por síndrome hemofagocítica. A doença está estreitamente relacionada com a leucemia de células NK agressiva, que também pode ter manifestações cutâneas, e é também associado ao EBV (Willemze e cols., 2005).

#### **1.6.6.2 Exame histopatológico**

Há um infiltrado celular variável, angiocêntrico e angiodestrutivo, superficial e profundo, composto por histiócitos, plasmócitos e granulócitos, e principalmente eosinófilos, com envolvimento da derme e, frequentemente, do subcutâneo, com destruição de vasos e necrose, algumas vezes extensa (Sanchez Jr e cols., 2006; Ko, 2006). Pode assemelhar-se à histologia de MF, com epidermotropismo, embora o infiltrado tenda a se estender profundamente (Massone e cols., 2004; Cerroni, 2006). Possui amplo espectro citológico, variando desde pequenas a grandes células, com a maioria dos casos, constituídos por células de tamanho médio. As células podem ter núcleos irregulares ou ovais, da cromatina moderadamente densa, e citoplasma pálido.

Em alguns casos, um infiltrado inflamatório denso de pequenos linfócitos, histiócitos, células plasmáticas e eosinófilos pode ser observado (Willemze e cols., 2005). Geralmente há marcado angiotropismo ou angiodestruição (Cerroni, 2006).

#### **1.6.6.3 Imuno-histoquímica**

As células atípicas do linfoma extranodal de células NK/T, tipo nasal, geralmente apresentam imunofenótipo com positividade de CD2, DC56 e proteínas citoplasmáticas (TIA-1, granzima B, perforina) e negatividade de CD3 na superfície (positividade citoplasmática). Em raros casos CD56- a detecção de EBV por hibridização *in situ* e a expressão de proteínas citotóxicas são necessárias para o diagnóstico. CD5 e rearranjo do gene *TCR* geralmente são negativos. Antígeno proteína1 membrana latente (LMP-1), relacionado ao vírus Epstein-Barr, pode ser expresso nestes linfomas (Nagasawa e cols., 2004; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006;).

#### **1.6.6.4 Prognóstico**

O linfoma extranodal de célula T/NK, tipo nasal geralmente tem curso rápido e agressivo com alta taxa de mortalidade a despeito do tratamento. As sobrevidas médias reportadas situam-se entre 5 e 27 meses, com os melhores índices para os casos com lesões exclusivamente cutâneas. O principal fator de pior desfecho e baixa sobrevida é a presença de envolvimento extracutâneo no momento do diagnóstico (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

Alguns casos de expressão CD30+ e CD56+ relatados têm melhor prognóstico, podendo ser LCP de grande célula T com coexpressão de CD56 (Willemze e cols., 2005).

### **1.6.6.5 Tratamento**

O tratamento indicado é a quimioterapia sistêmica, mas os resultados são desapontadores (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006; Willemze e Dreyling, 2010). Para pacientes em estágio inicial, a radioterapia é a primeira escolha de tratamento (Willemze e Dreyling, 2010).

### **1.6.7 Linfoma cutâneo de célula T CD8+ epidermotrópica**

#### **(entidade provisória)**

#### **1.6.7.1 Manifestações clínicas**

Apresenta-se com nódulos, tumores, placas e pápulas ulceradas ou erosadas, com necrose central, disseminadas ou localizadas, de rápida evolução (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006; Kempf e Sander, 2010), podendo ocorrer placas ceratóticas (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006). Este tipo de linfoma pode se disseminar para outros locais como pulmão, testículo, sistema nervoso central e mucosa oral, entretanto, linfonodos geralmente são poupados (Willemze e cols., 2005).

#### **1.6.7.2 Exame histopatológico**

Existe, em geral, uma epiderme atrófica ou acantótica, infiltrado epidermotrópico de pequenos e médios linfócitos com núcleos pleomórficos, numerosos queratinócitos necróticos, erosão, ulceração e espongiose variável. Invasão e destruição de anexos cutâneos são comumente observadas, e angiocentricidade e angioinvasão podem estar presentes (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006; Kempf e Sander, 2010). Este subtipo de LCP deve ser distinguido de MF CD8+, que também exhibe um infiltrado

epidermotrópico em banda, mas apenas poucos ou nenhum queratinócito necrótico. Em contraste com LCP de células CD8+ agressivo (epidermotrópico), MF CD8+ manifesta clinicamente com manchas e placas hiper ou hipopigmentadas, mas não com erosões, necroses ou ulcerações (Kempf e Sander, 2010).

### **1.6.7.3 Imuno-histoquímica**

As células tumorais do LCP agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica expressam fenótipo  $\beta$ -F1+, CD3+ CD8+, TIA1+, granzima B+, perforina+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7-, sendo EBV geralmente negativo (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

### **1.6.7.4 Prognóstico**

O linfoma cutâneo agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica habitualmente possui evolução aguda, com disseminação sistêmica rápida. A sobrevida média é de 32 meses (Berti e cols., 1999; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

### **1.6.7.4 Tratamento**

No LCP de célula T CD8+ epidermotrópica o tratamento também é com quimioterapia sistêmica com esquemas contendo doxorubicina (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

## **1.6.8 Linfoma cutâneo de célula T $\gamma\delta$ (entidade provisória)**

### **1.6.8.1 Manifestações clínicas**

Geralmente se apresenta com placas disseminadas, nódulos ou tumores

ulcero-necróticos, particularmente nas extremidades, embora outros locais possam ser acometidos. O envolvimento de mucosa é freqüentemente observado, mas o envolvimento de linfonodos, medula óssea e baço é incomum. A síndrome hemofagocítica pode ocorrer em pacientes com tumores do tipo paniculite (Toro e cols., 2003).

#### **1.6.8.2 Exame histopatológico**

Três principais padrões histológicos podem estar presentes na biópsia: epidermotrópico, dérmico e subcutâneo. Muitas vezes, mais de um padrão histológico está presente em um mesmo paciente, em diferentes biópsias ou em uma única biópsia (Toro e cols., 2003). As células neoplásicas são, geralmente, médias ou grandes, com cromatina grosseira (Willemze e cols., 2005). Apoptose e necrose são comuns, muitas vezes com angioinvasão (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

#### **1.6.8.3 Imuno-histoquímica**

O linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$  possui células tumorais que expressam CD2, CD3, CD56 e proteínas citotóxicas, mas são negativos para b-F1, CD5 e para o EBV, na maioria das vezes. A maioria dos casos perde CD4 e CD8. CD7 pode ser positivo ou negativo (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010).

#### **1.6.8.4 Prognóstico**

No linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$ , a maioria dos pacientes tem doença agressiva resistente a quimio ou radioterapia, com sobrevida média de 15 meses (Toro e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

### **1.6.8.5 Tratamento**

O tratamento de escolha é a quimioterapia sistêmica, ainda que com resultados desapontadores (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

## **1.6.9 Linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica (entidade provisória)**

### **1.6.9.1 Manifestações clínicas**

Apresenta-se, na maioria dos casos, com nódulo, placa, pápula ou tumor solitário, eritematoso, sem manchas e placas prévias, geralmente na face, pescoço, ou parte superior do tronco (Bekkenk e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Cerroni, 2006; Kempf e Sander, 2010). Menos comumente, apresenta-se com lesões múltiplas (Bekkenk e cols., 2003) e raramente com ulceração (Cerroni, 2006).

### **1.6.9.2 Exame histopatológico**

Infiltrados nodulares de pequenos e médios linfócitos pleomórficos, eosinófilos, hemácias e histiócitos são encontrados na derme, com tendência a infiltrar o subcutâneo. Epidermotropismo pode estar presente focalmente (Willemze e cols., 2005; Kempf e Sander, 2010). Uma pequena proporção (menos do que 30%) de células pleomórficas grandes também pode estar presente (Willemze e cols., 2005).

A distinção com a forma nodular de pseudolinfoma de células T é um desafio (Kempf e Sander, 2010). A proeminência de componentes de células B é comum, e algumas vezes induzindo ao diagnóstico errôneo de linfoma

cutâneo de células B (Cerroni, 2006).

### **1.6.9.3 Imuno-histoquímica**

As células do LCP de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica, por definição, expressam os fenótipos CD3+, CD4+, CD8-, CD30-, CD5+, CD7+ e TIA-1, principalmente em lesões localizadas (Querfeld e cols., 2003; Paulli e Berti, 2004; Willemze e cols., 2005; Cerroni, 2006). Algumas vezes, há perda dos pan-marcadores de células T, principalmente em múltiplas lesões tumorais. Proteínas citotóxicas geralmente não são expressas (Paulli e Berti, 2004; Willemze e cols., 2005).

### **1.6.9.4 Prognóstico**

O linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ tem prognóstico favorável, particularmente para os casos que apresentam lesões únicas ou localizadas. A sobrevida estimada em cinco anos é de, aproximadamente, 60-80% (Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006).

### **1.6.9.5 Tratamento**

Para lesões localizadas do linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica é recomendada a excisão cirúrgica ou radioterapia (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Sanches Jr e cols., 2006). Ciclosporina ou INF-alfa podem ser efetivos na doença generalizada. Entretanto, o melhor tratamento para estes pacientes ainda não está definido (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005).

## **1.7 Linfomas cutâneos de células B**

### **1.7.1 Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal**

#### **1.7.1.1 Manifestações clínicas**

Caracteriza-se por pápula solitária ou, mais frequentemente, múltiplas pápulas, placas, ou nódulos, às vezes ulcerados e agrupados, de cor eritemato-acastanha, às vezes violácea, localizados preferencialmente nos membros, principalmente braços, e tronco (Väkevä e cols., 2005; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Velázquez e cols., 2010; Servitje e cols., 2013; Wilcox, 2013). Ocasionalmente, as lesões possuem um halo eritematoso e endurecido ao redor (Ko, 2006). A ulceração é infrequente, assim como a disseminação extracutânea (Li e cols., 2003). Este linfoma está associado a doenças auto-imunes e infecciosas, como infecção por *Borrelia burgdorferi* (Li e cols., 2003; Ko, 2006; Velázquez e cols., 2010; Sokol e cols., 2012; Wilcox, 2013)

#### **1.7.1.2 Exame histopatológico**

Há infiltrado de pequenos linfócitos e células plasmáticas (Querfeld e cols., 2003; Senff e cols., 2008), frequentemente ao redor de anexos (Väkevä e cols., 2005; Ko, 2006; Senff e cols., 2008). Os infiltrados são separados da epiderme subjacente por uma “zona Grenz”. Além disso, centros germinativos reacionais de números e tamanhos variados e numerosas células T, assim como histiócitos, são comumente encontrados. Células plasmáticas monotípicas estão localizadas, principalmente na periferia dos infiltrados e são um importante critério de diagnóstico para o LCP de zona marginal de células B. Diferenciação com outros infiltrados de células B com padrão folicular pode ser um desafio (Kempf e Sander, 2010).



### **1.7.1.3 Imuno-histoquímica**

LCP de célula B de zona marginal, que incluem imunocitoma cutâneo primário, plasmocitoma cutâneo primário e hiperplasia folicular com células plasmáticas monotípicas, possuem imunofenótipo de células atípicas CD79a e Bcl-2 positivo. O fenótipo CD20 pode estar presente. Quando folículos reativos estão presentes, a ausência de CD10 é útil para excluir linfoma centro-folicular primário (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006). Bcl-2 é positivo em praticamente 100% dos casos e MUM-1 na maioria destes linfomas (Kodama e cols., 2005; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006). São negativos para CD5, CD10 e Bcl-6, utilizados na distinção com LCP centro-folicular. Centros germinativos reativos são tipicamente Bcl-6+, CD10+ e Bcl-2- (Willemze e cols., 2005).

As células malignas do imunocitoma expressam imunoglobulina monotípica e possuem fenótipo CD79a, CD5-, CD10-. As células são negativas para CD19 e CD20. Em 50% dos casos, é expresso o marcador CD43 (Querfeld e cols., 2003).

O plasmocitoma, mais frequentemente, é secundário a um mieloma múltiplo. Plasmacitoma primariamente cutâneo é extremamente raro. As células plasmáticas neoplásicas expressam imunoglobulina clonal, CD38 e CD79a e são negativas para o fenótipo CD20 (Querfeld e cols., 2003).

### **1.7.1.4 Prognóstico**

Nos LCP de células B, em geral, indicadores de pior prognóstico parecem ser idade maior que 45 anos, envolvimento de extremidade inferior, tratamento com quimioterapia e múltiplas lesões (El-Helw e cols., 2004).

O LCP de células B de zona marginal possui excelente prognóstico com

sobrevida de 100% em cinco anos (Willemze e cols., 2005).

#### **1.7.1.5 Tratamento**

No LCP de células B da zona marginal, lesão única ou poucas lesões podem ser tratadas com radioterapia ou excisão cirúrgica. Quando for demonstrada associação com infecção pela *Borrelia burgdorferi*, recomenda-se, inicialmente, o uso de antibióticos sistêmicos. Nas lesões múltiplas, estão indicados clorambucil ou INF-alfa, via subcutânea ou intralesional. Na ocorrência de recidivas frequentes, indica-se corticoterapia tópica ou intralesional (Querfeld e cols., 2003; Moricz e Sanches Jr, 2005; Willemze e cols, 2005; Velázquez e cols., 2010). Bons resultados são obtidos com o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) sistêmico ou intralesional (Soda e cols., 2001; Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Senff e cols., 2008; Velázquez e cols., 2010; Onsun e cols., 2011; Sokol e cols., 2012).

### **1.7.2 Linfoma cutâneo primário centro-folicular**

#### **1.7.2.1 Manifestações clínicas**

Caracteriza-se por pápulas, nódulos ou tumores solitários ou agrupados no tronco, fronte ou couro cabeludo (Bergman e cols., 2001; Willemze e cols., 2005; Senff e cols., 2008; Wilcox, 2013). As lesões, muitas vezes, apresentam eritema ao redor ou pápulas satélites. Ulceração pode ser uma característica. Apresentação com lesões cutâneas multifocais é observada em uma minoria de pacientes, mas não está associada com pior prognóstico (Grange e cols., 2001; Wilcox, 2013). Se não tratado, as lesões aumentam gradualmente de tamanho ao longo dos anos, mas a propagação para locais extracutâneos é

incomum (Willemze e cols., 2005).

### **1.7.2.2 Exame histopatológico**

Três padrões de crescimento podem ser observados no LCP centro-folicular: folicular, folicular e difuso, e difuso. Em todos os padrões, o tumor é, predominantemente, composto por células tumorais centrócitos-símile, com núcleos clivados, e, em menor extensão, grandes células não-clivadas (centroblastos), com nucléolos proeminentes. No padrão de crescimento folicular, as células tumorais estão dispostas em grandes folículos neoplásicos, que perdem a polarização. Macrófagos geralmente estão ausentes. O padrão difuso é o mais comumente encontrado (Kempf e Sander, 2010).

### **1.7.2.3 Imuno-histoquímica**

O LCP centro-folicular de células B, em adição à expressão de marcadores pan-células B (CD20, CD10 e Bcl-6) (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006), possui expressão aberrante de CD45RA e CD43, útil para distinguir este de lesões reativas benignas, como linfocitoma cútis ou linfadenose cútis benigna (Querfeld e cols., 2003). A ausência de corpos macrofágicos tingíveis e a proliferação diminuída observada através do Ki67 entre os centros foliculares afasta o diagnóstico de pseudolinfoma (Ko, 2006).

Neste linfoma, as células neoplásicas também expressam CD79a (Willemze e cols., 2005) e redes de células dendríticas foliculares CD21+ podem ser encontradas. Este achado pode ser um marcador de diferenciação entre o padrão do linfoma centro-folicular e infiltrados difusos no LCP difuso de grandes células B, tipo perna (Kempf e Sander, 2010). Os fenótipos CD5,

CD43 e MUM-1/ IRF4 são negativos (Willemze e cols., 2005).

Apesar de caracteristicamente apresentar-se Bcl-2-, ou positivo em uma minoria de células tumorais, tem-se evidenciado que em torno de 25% dos casos de LCP centro-folicular pode ser Bcl-2 positivo na maioria das células. Agrupamentos de células CD10 positivas apoiam o diagnóstico de LCP centro-folicular sobreposto a LCP de célula B de zona marginal (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006).

#### **1.7.2.4 Prognóstico**

No LCP centro-folicular de células B, o padrão folicular sugere melhor prognóstico. O padrão de crescimento difuso se relaciona a um prognóstico menos favorável (Moricz e Sanches, 2005; Willemze e cols., 2005). Contudo, independentemente do padrão de crescimento (folicular ou difuso), do número de células blásticas ou da presença de doença localizada ou multifocal, este linfoma tem excelente prognóstico, com sobrevida em 5 anos de mais de 95% (Willemze e cols, 2005).

LCP com padrão de crescimento folicular não parece ter diferença na apresentação clínica ou comportamento entre aqueles Bcl-2 positivos (Willemze e cols, 2005). A expressão de FOX-P1, bem como a localização nas pernas do LCP centro-folicular, conferem pior prognóstico, devendo ser tratados mais agressivamente (Kempf e Sander, 2010).

#### **1.7.2.5 Tratamento**

No LCP centro-folicular, a radioterapia é o tratamento de escolha quando uma ou poucas lesões estão presentes. A excisão cirúrgica de pequenas lesões pode estar indicada. Nas lesões cutâneas muito extensas e na doença

extracutânea, indica-se quimioterapia com antraciclina (Grange e cols., 2001; Querfeld e cols., 2003; Moricz e Sanches, 2005; Willemze e cols., 2005). Recentemente, tem-se demonstrado eficácia do uso do anticorpo anti-CD20 (rituximab), intralesional ou sistêmico (Paul e cols., 2001; Moricz e Sanches, 2005; Willemze e cols., 2005; Senff e cols., 2008; Onsun e cols., 2011; Sokol e cols., 2012). Recidivas cutâneas, observadas em aproximadamente 20% dos pacientes, não indicam progressão da doença, e podem ser tratadas com radioterapia (Grange e cols., 2001).

### **1.7.3 Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna**

#### **1.7.3.1 Manifestações clínicas**

Apresenta-se como nódulo ou tumor solitário, eritematoso ou violáceo, ou como tumores agrupados, de crescimento rápido, principalmente em um membro inferior, às vezes nos dois, de pacientes idosos e, raramente, em outros locais, sendo mais frequente no sexo feminino (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Senff e cols., 2008; Mondal e cols., 2012). Em contraste com o LCP centro-folicular, este linfoma, mais frequentemente, tende a se disseminar a locais extracutâneos e têm um prognóstico mais desfavorável (Grange e cols., 2001).

#### **1.7.3.2 Exame histopatológico**

Caracteriza-se por um denso infiltrado nodular de células tumorais centroblásticas-símile e imunoblásticas-símile com núcleos não-clivados e nucléolos proeminentes, mas sem quantidade significativa de células

centrócitos-símile, na derme e tecido subcutâneo (Grange e cols., 2001; Querfeld e cols., 2003; Cerroni, 2006; Kempf e Sander, 2010). Inclusões de imunoglobulina eosinofílicas intranucleares (corpúsculos de Dutcher) ou intracitoplasmáticas (Corpúsculos de Russell) são comuns. O infiltrado é separado da epiderme por uma banda de colágeno (“zona Grenz”) (Grange e cols., 2001; Querfeld e cols., 2003; Väkevä e cols., 2005). Casos raros mostram epidermotropismo e podem ser confundidos com MF (Chiang e cols., 2010).

### **1.7.3.3 Imuno-histoquímica**

No LCP difuso de grandes células B, tipo perna, as células B neoplásicas geralmente expressam pan-marcadores de células B (CD19, CD20, CD22 e CD79a). Entretanto, em contraste com o linfoma cutâneo centro-folicular, expressa fortemente Bcl-2, que é positivo em 100% das vezes (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005), ainda que, existam casos de sobreposição destes. MUM1 e Bcl-6 são vistos na maioria dos casos, e FOX-P1 tem expressão variável. A expressão de CD10 é particularmente observada em casos com padrão de crescimento folicular, mas é incomum naqueles com padrão de crescimento difuso (Kodama e cols., 2005; Willemze e cols., 2005; Ko, 2006; Kempf e Sander, 2010).

### **1.7.3.4 Prognóstico**

No LCP difuso de grandes células B, tipo perna, a presença de múltiplas lesões confere pior prognóstico, bem como a localização deste linfoma nos membros inferiores (Grange e cols., 2001; Willemze e cols., 2005; Moricz e Sanches Jr, 2005; Cerroni, 2006; Khamaysi e cols., 2008). A sobrevida em

cinco anos pode variar entre 36 e 100% dos casos (Moricz e Sanches Jr, 2005; Mondal e cols., 2012). Casos com forte positividade para MUM-1 e ausência de Bcl-6 ou CD10 podem apresentar um pior prognóstico (Ko, 2006).

### **1.7.3.5 Tratamento**

No LCP difuso de grandes células B, tipo perna, o tratamento preconizado é igual ao do linfoma difuso de grandes células sistêmico, com quimioterapia com antraciclina. Em pequenas lesões isoladas, exclusivamente cutâneas, radioterapia ou excisão cirúrgica podem ser consideradas (Grange e cols., 2001; Querfeld e cols., 2003; Moricz e Sanches Jr, 2005; Willemze e cols., 2005). O uso sistêmico, isolado ou associado à quimioterapia, do anticorpo anti-CD20 tem demonstrado resultados favoráveis (Querfeld e cols., 2003; Moricz e Sanches Jr, 2005; Willemze e cols., 2005; Senff e cols., 2008).

## **1.7.4 Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna)**

### **1.7.4.1 Manifestações clínicas**

Este linfoma refere-se aos raros casos de linfomas cutâneos de grandes células B, que não completam critérios para a classificação como linfoma primário centro-folicular, assim como para LCP difuso de grandes células B, tipo perna. Geralmente esses casos correspondem aos linfomas B difusos de grandes células, variante anaplásico, variante plasmacítico, variante linfoma de células B rico em células T, ou ainda, linfomas sistêmicos com acometimento cutâneo. Apresentam características clínicas similares aos dos grupos dos linfomas primário de células B da zona marginal e centro-folicular, acometendo cabeça, pescoço, tronco e membros inferiores (Santucci e Pimpinelli, 2004;

Moricz e Sanches Jr, 2005; Willemze e cols., 2005; Mundi e cols., 2012).

Linfomas Plasmablásticos são vistos quase exclusivamente no contexto da infecção pelo HIV ou outras imunodeficiências. Estes linfomas geralmente apresentam, clinicamente, lesões de pele na cabeça, tronco ou extremidades (Häusermann e cols., 2004; Willemze e cols., 2005; Jambusaria e cols., 2008). Ao contrário de seus equivalentes linfonodais, eles parecem ter excelente prognóstico. Além disso, alguns casos de LCP intravascular de grandes células B podem ser incluídos nesta categoria (Willemze e cols., 2005).

#### **1.7.4.2 Exame histopatológico**

Estes tumores são compostos por grandes células com núcleos não clivados Bcl-2-negativo (Kodama e cols., 2005).

#### **1.7.4.3 Imuno-histoquímica**

O LCP difuso de grandes células B (não perna) pode ser Bcl-2-negativos ou positivos (Willemze e cols., 2005).

#### **1.7.4.4 Prognóstico**

O LCP difuso de grandes células B (não perna) apresenta excelente prognóstico (Willemze e cols., 2005).

#### **1.7.4.5 Tratamento**

É semelhante ao LCP difuso de grandes células B, tipo perna (Moricz e Sanches Jr, 2005; Willemze e cols., 2005).



## **1.7.5 Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B**

### **1.7.5.1 Manifestações clínicas**

Caracteriza-se por manchas e placas eritematosas ou purpúricas, dolorosas, às vezes endurecidas, localizadas no tronco e coxas, onde pode assemelhar-se à paniculite (Querfeld e cols., 2003; Ferreri e cols., 2004; Ko, 2006). Geralmente é associado a um prognóstico reservado. Os pacientes, muitas vezes, têm doença disseminada, mas casos com envolvimento exclusivamente cutâneo podem ocorrer (Willemze e cols., 2005).

### **1.7.5.2 Exame histopatológico**

Microscopicamente, observa-se proliferação intravascular de grandes células B atípicas com dilatação de vasos na derme e tecido subcutâneo (Querfeld e cols., 2003; Ferreri e cols., 2004). Estas células podem causar oclusão de vénulas, capilares e arteríolas. Em alguns casos, um pequeno número de células tumorais também pode ser observado ao redor dos vasos sanguíneos (Ferreri e cols., 2004).

### **1.7.5.3 Imuno-histoquímica**

Demonstra acúmulo de linfócitos atípicos com expressão de CD19, CD20, CD45 e CD79a (Querfeld e cols., 2003; Moricz e Sanches Jr, 2005; Ko, 2006).

### **1.7.5.4 Prognóstico**

No LCP intravascular de grandes células B, o prognóstico é reservado para os casos com acometimento extracutâneo, com 22% de sobrevida em três

anos. O prognóstico é mais favorável para aqueles cujo acometimento é exclusivamente cutâneo, com 56% de sobrevida em três anos (Ferreri e cols., 2004; Moricz e Sanches Jr, 2005).

#### **1.7.5.5 Tratamento**

No LCP intravascular de grandes células B, o tratamento é a quimioterapia sistêmica (Querfeld e cols., 2003; Willemze e cols., 2005; Moricz e Sanches Jr, 2005). Outras opções incluem radioterapia e anticorpo monoclonal anti-CD20 (Querfeld e cols., 2003).

### **1.8 Neoplasia de precursor hematológico**

#### **1.8.1 Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+**

##### **1.8.1.1 Manifestações clínicas**

Apresenta-se com placas ou nódulos, solitários ou múltiplos, semelhantes a equimoses, geralmente em pacientes idosos. Envolvimento da cavidade oral é comum (Gniadecki e cols., 2004; Kempf e Sander, 2010). Cerca de metade dos pacientes têm acometimento linfonodal ou de medula óssea na apresentação (Bekkenk e cols., 2004).

##### **1.8.1.2 Exame histopatológico**

Há uma “zona Grenz”, abaixo da qual está um infiltrado denso de células pleomórficas que são CD4+ e CD56+, por definição. O infiltrado difuso é monótono e em banda, na derme superior e média, com extensões em coluna para a derme profunda e tecido subcutâneo. As células tumorais apresentam

fina cromatina dispersa. Extravasamento de numerosos eritrócitos é encontrado entre as células tumorais, o que confere às lesões uma aparência clínica contusiforme (Kempf e Sander, 2010). Pode assemelhar-se hispatologicamente à infiltração leucêmica, com células blásticas, muitas vezes, se estendendo até o panículo adiposo. Nestes casos, estudo usando o marcador mieloperoxidase deve ser realizado. As maiores diferenças do linfoma NK/células T extranodal, tipo nasal, são a destruição de vasos e células apoptóticas não proeminente, CD3 negativo, envolvimento de linfonodos comum, e EBV não encontrado (DiGiuseppe e cols., 1997).

#### **1.8.1.3 Imuno-histoquímica**

Suas células pleomórficas são CD4+ e CD56+ por definição. Esta entidade é CD43+ e CD45RA+, mas negativo para CD20, CD45, CD8, CD3 e proteínas citotóxicas (Willemze e cols., 2005; Ko, 2006). CD7, CD2 e CD68 podem ser positivos. Como neoplasias mieloblásticas e linfoblásticas podem ser positivas para CD56, pesquisa para CD3 e mieloperoxidase deve ser realizada de rotina para excluir estas entidades. As células expressam CD123 e TCL1, dois marcadores que apoiam a relação deste linfoma com células dendríticas plasmocitóides (Willemze e cols., 2005). Semelhante a infiltrações leucêmicas, esta entidade é CD43+, mas negativa para CD3, CD20, e CD45.

#### **1.8.1.4 Prognóstico**

A neoplasia hematodérmica CD4+ CD56+ é neoplasia agressiva com sobrevida média de 14 meses. Não há diferença significativa na sobrevida entre pacientes com ou sem doença extracutânea concomitante (Bekkenk e cols., 2004; Sanches Jr e cols., 2006).

### **1.8.1.5 Tratamento**

Na neoplasia hematodérmica CD4+CD56+ o tratamento é feito com quimioterapia sistêmica, que resulta em remissão, de curta duração, com recidivas que não respondem ao retratamento. Há evidências de que a doença possa ser mais bem abordada com esquemas quimioterápicos para leucemias agudas (Bekkenk e cols., 2004; Sanches Jr e cols., 2006).

Desta forma, LCP é um grupo heterogêneo e complexo de linfomas, com apresentação clínica, histopatologia e prognóstico variados. No momento, pela raridade da doença, ainda faltam estudos sobre prognóstico e tratamento desta entidade.

## 1.9 Referências Bibliográficas

Bekkenk MW, Geelen FA, Van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, Van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000; 95:3653–61.

Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, Van Marion AMW, Canninga-van Dijk MR, Kluin PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood*. 2003; 102:2213–9.

Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol*. 2004; 15:1097–108.

Bergman R, Kurtin PJ, Gibson LE, Hull PR, Kimlinger TK, Schroeter AL. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of primary cutaneous follicular B-cell lymphoma. *Arch Dermatol*. 2001; 137:432–9.

Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*. 1999; 155:483–92.

Bittencourt A e Farré L. Adult T-cell leukemia/lymphoma. *An Bras Dermatol*. 2008; ;83:351-9.

Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Clin Pathol.* 2006; 59:813–26.

Chiang S, DiCaudo DJ, Valdez R, Swanson DL. Cutaneous B-cell lymphoma with histologic features of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62:320–3.

Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Bourlond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology (Basel).* 2003; 206:393–7.

DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, Miller DT, Griffin CA, Mann RB, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21:1223–30.

Doshi BR, Khopkar US. Retrospective study of spectrum of cutaneous lymphoma presenting to dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77:512-5.

Dummer R, Asagoe K, Cozzio A, Burg G, Doebbeling U, Golling P, et al. Recent advances in cutaneous lymphomas. *J Dermatol Sci.* 2007;48:157-67.

El-Helw L, Goodwin S, Slater D, Hancock BW. Primary B-cell lymphoma of the skin: the Sheffield Lymphoma Group Experience (1984-2003). *Int J Oncol.* 2004; 25:1453–8.

Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and

prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the “cutaneous variant”. *Br J Haematol.* 2004; 127:173–83.

Glusac EJ. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 2003; 25:264–9.

Gniadecki R, Rossen K, Ralfkier E, Thomsen K, Skovgaard GL, Jønsson V. CD56+ lymphoma with skin involvement: clinicopathologic features and classification. *Arch Dermatol.* 2004; 140:427–36.

Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol.* 2001; 19:3602–10.

Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Joly P, D’Incan M, Delaunay M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood.* 2004; 103:3662–8.

Guitart J. What’s new in cutaneous T-cell lymphomas: 2006. *Semin Cutan Med Surg.* 2006; 25:87–90.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European–American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* 1994; 84:1361–92

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory

Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology*. 2000; 36:69–86.

Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviram A, David M. Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:368–74.

Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, Ferreira S, Orchard G, Jenner K, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol*. 2003; 148:516–25.

Jang MS, Kang DY, Park JB, Kim ST, Suh KS. Cutaneous T-Cell Lymphoma in Asians. *ISRN Dermatol*. 2012: 1–8.

Jambusaria A, Shafer D, Wu H, Al-Saleem T, Perlis C. Cutaneous plasmablastic lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:676-8.

Häusermann P, Khanna N, Buess M, Itin PH, Battegay M, Dirnhofer S, et al. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV-positive male: an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology*. 2004; 208:287–90.

Hermine O, Allard I, Lévy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J*. 2002; 3:276–82.

Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004; 18:397–415.



Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas – an update. *Histopathology*. 2010; 56:57–70.

Khader A, Shaan M, Sasidharanpillai S, Pakran J, Rajan U. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a retroviral malady. *Indian J Dermatol*. 2012; 57:219–21.

Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak OB, Epelbaum R, Dann EJ, Bergman R. The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center. *Am J Dermatopathol*. 2008; 30:37–44.

Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110:479–84.

Ko CJ. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphomas. *Adv Dermatol*. 2006; 22:259–77.

Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. 2005; 106:2491–7.

Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer*. 1975; 2:29–43.

Li C, Inagaki H, Kuo T-T, Hu S, Okabe M, Eimoto T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 asian cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27:1061–9.

Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood*. 2003; 10:4267–72.

Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol*. 2000; 136:889–96.

Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28:719–35.

Moricz CZM, Sanches Jr. JA. Lymphoproliferative processes of the skin: Part 1 - Primary cutaneous B-cell lymphomas. *An Bras Dermatol*. 2005; 80:461–71.

Nagasawa T, Miwa H, Nakatsuka S, Itami S, Yoshikawa K, Aozasa K. Characteristics of cutaneous lymphomas in Osaka, Japan (1988-1999) based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer classification. *Am J Dermatopathol*. 2000; 22:510–4.

Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol*. 2005; 78:232–9.

Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110:1713–22.

Onsun N, Su O, Kural YB, Erdemoglu Y, Buyukbabani N, Demirkesen C, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: subtypes, treatment and outcome of 10 cases. *Acta Derm. Venereol*. 2011; 91:476–8.

Paul T, Radny P, Kröber SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001; 144:1239–43.

Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts. II. *Haematologica*. 2004; 89:1372–88.

Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev*. 2003; 17:131–42.

Ratner L. Human T cell lymphotropic virus-associated leukemia/lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17:469-73.

Rosen ST, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 2006:323–30.

Sanches Jr. JA. Critical analysis of the EORT vs WHO classifications and treatment of primary cutaneous lymphomas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000; 22(supl 2):231–2.

Sanches Jr. JA, Moricz CZM, Neto CF. Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 – Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. *An Bras Dermatol*. 2006; 81:7–25.

Santucci M, Pimpinelli N. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Current concepts. *I. Haematologica*. 2004; 89:1360–71

Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008; 112:1600–9.

Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol*. 2005; 153:874–80.

Soda R, Costanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81:207–8.

Sokol L, Naghashpour M, Glass LF. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control*. 2012; 19:236–44.

Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM, et al. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*. 2003; 101:3407–12.

Väkevä L, Sarna S, Vaalasti A, Pukkala E, Kariniemi AL, Ranki A. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85:318-23.

Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol.* 2002; 138:191–8.

Velázquez D, De Pablo P, García D, Ramírez JR. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: An atypical case. *Dermatol Online J.* 2010; 16:5.

Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34:470–81.

Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, et al. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5.

Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2003; 149:1095–107.

Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013; 88:73–6.

Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. 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*. 1997; 90:354–71.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105:3768–85.

Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21:77-80.

Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44:611–8.

Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol*. 2012; 87:817–30.

Zelger B, Sepp N, Weyrer K, Grünewald K, Zelger B. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides? *Br J Dermatol*. 1994; 130:765–9

## **2. JUSTIFICATIVA**

Apesar de raros, LCP são de grande importância clínica devido a sua alta morbi-mortalidade. Até o momento, poucos dados estão publicados sobre a epidemiologia destes linfomas no mundo e principalmente no Brasil. Faltam estudos para mostrar as características clínicas, laboratoriais e histopatológicas, bem como prognóstico destes no nosso país.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Estabelecer o perfil clínico, laboratorial, histopatológico e imuno-histoquímico de pacientes com diagnóstico de LCP em acompanhamento em hospital universitário do sul do Brasil.

#### **3.2 Objetivo Específico**

- Identificar fatores prognósticos para sobrevida em 5 anos em pacientes com diagnóstico MF e SS.



#### **4. ARTIGOS**

Foram elaborados quatro artigos que serão apresentados a seguir:

**4.1 Artigo 1** – a ser submetido ao periódico International Journal of Dermatology

#### **PRIMARY CUTANEOUS LYMPHOMA IN SOUTHERN BRAZIL: A 12-YEAR HOSPITALAR CENTER EXPERIENCE**

PRIMARY CUTANEOUS LYMPHOMA IN SOUTHERN BRAZIL

Lisia Martins Nudelmann, MD<sup>1</sup>; Renan Rangel Bonamigo, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate Program of Pathology - Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) / Santa Casa Hospital, Porto Alegre, Brazil

#### **Correspondence author**

Lisia Martins Nudelmann

Euclides da Cunha, 459, Porto Alegre, RS – Brazil

CEP 90620-220

Phone and Fax: +55 51 33220808

E-mail: lisianudelmann@gmail.com

The authors declare they have no conflict of interest to disclose.

## ABSTRACT

**Background:** Primary cutaneous lymphomas (PCLs) are a group of extranodal non-Hodgkin lymphomas presenting with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis. Few longitudinal studies of PCL have been conducted, particularly in South American populations.

**Methods:** The sample comprised patients with a histopathological diagnosis of PCL at a tertiary referral center in Southern Brazil. Clinical, laboratory, histopathological, and therapeutic variables, as well as survival curves, were assessed using a historical cohort design (2000-2012).

**Results:** Overall, 89 patients with PCL were assessed. Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas (CTCL/NKCL) accounted for 78.4% of cases, and cutaneous B-cell lymphomas (CBCL), for 21.6%. Half of all cases were mycosis fungoides (MF). The overall mean age at diagnosis was 58.9 years; 57.4% of patients with CTCL/NKCL and 50% of those with CBCL were male. The 5-year survival rate was 74.8% for MF, 61% for Sézary syndrome (SS), 87.5% for primary cutaneous lymphoproliferative disorders, and 88.9% for primary cutaneous follicle center lymphoma.

**Conclusions:** This was the first large cohort study of PCL in Brazilian and South American patients. There was no predominance of older adults in the sample. Men and women were affected with largely equal frequency. CTCL/NKCL was more prevalent than CBCL, with the MF subtype being particularly predominant. Survival curves were similar to those reported elsewhere in the literature, except for SS, which had a better prognosis in this sample.

**Keywords:** Primary cutaneous lymphoma, cutaneous non-Hodgkin lymphoma, survival

## **INTRODUCTION**

The primary cutaneous lymphomas (PCLs) are a rare group of extranodal non-Hodgkin lymphomas characterized by a buildup of mononuclear cells (mostly lymphocytes) in the skin, with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis.<sup>1-3</sup>

In view of the morbidity and mortality rates associated with PCL and of the lack of data from broad, general studies that include such aspects as clinical, laboratory, and histopathological findings, treatment response, and prognostic factors, it is essential that further research into PCL address a set of variables that can be useful in the management of these patients.

## **PATIENTS AND METHODS**

### *Patients*

Patients with a histopathological diagnosis of PCL, classified in accordance with the World Health Organization (WHO) - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) classification,<sup>4,5</sup> established at Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Brazil, between 2000 and 2012 were enrolled consecutively. Histopathology and immunohistochemistry findings and clinical and laboratory data were obtained through a review of patient records.

### *Histopathological data*

All patients underwent biopsy with hematoxylin and eosin (H&E) staining. Immunohistochemical staining was also performed, except in a few patients in whom H&E staining was sufficient to establish the diagnosis of MF. The

following markers were tested, according to clinical suspicion: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD15, CD20, CD21, CD23, CD30, CD43, CD45RA, CD45RO, CD56, CD79a, Bcl-2 protein, Bcl6 protein, cyclin D1, Ki67, MUM1 oncogene, ALK-1, LCA, PAX 5, vimentin, and TIA.

### *Statistical analysis*

Sample size was calculated in WinPepi 11.24. To estimate an MF prevalence of 44% among all PCLs with a margin of error of 11 percentage points and a 95% confidence interval, the sample size was set at 79 patients. To account for possible loss to follow-up, the sample size was extended by 10% (n=89).

Statistical analyses were conducted in SPSS 19.0. For descriptive purposes, continuous variables were expressed as mean (standard deviation) or median (interquartile range), and categorical variables were expressed as relative frequencies. The chi-square test was used to compare percentages. P-values < 0.05 were deemed statistically significant.

Survival was analyzed by means of Kaplan-Meier curves. Progression of survival was assessed from the time of diagnosis to 5-year follow-up or death.

### *Ethical aspects*

This study was approved by the research ethics committees of Hospital Santa Casa de Porto Alegre (registration no. 06496812.6.0000.5335) and Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) (registration no. 12/004).

## RESULTS

Eighty-nine patients with PCL were included in the sample. The mean (SD) age at diagnosis was 59.2 (15.5) years overall (range, 17 to 93 years); 58.1 (15.9) years for CTCL/NKCL; and 62.7 (13.6) years for CBCL. Men accounted for 58% of cases of CTCL/NKCL and 50% of cases of CBCL.

CTCL/NKCL accounted for 69 cases (77.5%), and CBCL for the remaining. There were no cases of precursor hematologic neoplasm. Among the CBCL group, there were no cases of intravascular large B-cell lymphoma.

The frequencies and characteristics of each PCL type represented in the sample are shown in Table 1.

Table 1. Clinical profile of patients with primary cutaneous lymphoma. Santa Casa de Porto Alegre (Brazil), 2000–2012

Classification	% of sample (95%CI)	Age in years at diagnosis (mean $\pm$ SD)	Sex, M:F ratio	Skin lesions	Lesion sites, n (%)	Presence of pruritus, n (%)	Time in months since onset of lesions and diagnosis, median (IQR)
<b>CTCL/NKCL</b>							
n=69							
Mycosis fungoides n=44	49.4 (38.7–60.2)	26–87 (58 $\pm$ 16)	1.4:1	Erythematous scaly plaques, erythematous infiltrated plaques, tumors, erythroderma	Diffuse, trunk and limbs 40 (90.9)	30 (68.2)	36 (11–72)
Sézary syndrome n=9	10.1 (4.7–18.3)	44–76 (61 $\pm$ 13)	2:1	Erythematous infiltrated plaques, tumors, erythroderma	Diffuse, body-wide 9 (100)	7 (77.8)	18 (5.5–24)
Adult T-cell lymphoma/leuk emia n=4	4.5 (1.2–11.1)	17–61 (46 $\pm$ 20)	1:3	Erythematous scaly plaques, tumors	Variable	2 (50)	3.5 (3–)
Primary cutaneous CD30+ lymphoprolifera tive disorders n=8	9 (4–17)	27–66 (53 $\pm$ 13)	1:1	Erythematous papules and nodules	Diffuse, trunk and limbs 4 (50)	3 (37.5)	9 (6–120)
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma n=1	1.1 (0.03– 6.1)	83	1:0	Nodules	Lower limbs 1 (100)	0 (0)	6 (6–6)

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type n=2	2.3 (0.3–8)	59–93 (76±24)	1:1	Isolated tumors and crusts	Nose 2 (100)	1 (50)	7.5 (3–)
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified n=1	1.1 (0.03–6.1)	47	1:0	Single tumor	Face 1 (100)	0 (0)	—
CBCL n=19							
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma n=2	2.3 (0.3–8)	58–74 (66±12)	0:2	Isolated nodules or single lesion	Face 2 (100)	0(0)	24
Primary cutaneous follicle center lymphoma n=9	10.2 (4.7–18.3)	39–79 (59±15)	1:2:1	Isolated nodules/tumors or single lesion	Trunk 7 (77.8)	0(0)	7.5 (2.5–30)
Primary cutaneous diffuse large B- cell lymphoma, leg type n=2	2.3 (0.3–8)	68–80 (74±8)	1:1	Isolated nodules/tumors	Lower limbs 2 (100.0)	1(50)	3



Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other (non-leg type)	8 (3.2–15.5)	49–83 (63±13)	1.3:1	Isolated nodules/tumors/ulcers or single lesion	Upper limbs 3 (44.9)	0(0)	12 (12–12)
n=7							

CTCL/NKCL, cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas; CBCL, cutaneous B-cell lymphomas; 95% CI, 95% confidence interval; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Among the patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other (non-leg type), one had perianal lesions and positive HIV serology.

Patients with elevated lactate dehydrogenase (LDH) had a 5-year survival rate of 75.1%, versus 48.9% in patients whose LDH levels were normal ( $p=0.7$ )

Of the eight cases of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, three were classified as lymphomatoid papulosis (LyP), two type A and one type B; two were classified as primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma; and three were classified as borderline on immunohistochemistry.

Of the 44 cases of isolated MF (no associated SS), three (6.8%) were diagnosed as folliculotropic on histopathological examination.

Data on survival are shown in Table 2. Survival curves for CTCL/NKCL and CBCL are shown in Figures 1 and 2 respectively. The mean (SD) length of follow-up was 2.5 (1.9) years for CTCL/NKCL and 2.7 (1.9) years for CBCL.

Table 2. Immunohistochemistry findings, laboratory values, treatment and survival data for patients with primary cutaneous lymphoma, Santa Casa de Porto Alegre (Brazil), 2000–2012

Classification	Immunohistochemistry	Elevated LDH, %	Treatment	5-year cumulative survival rate, % (95%CI)
CTCL/NKCL				
Mycosis fungoides	CD2+CD3+ CD4+ CD5+ CD7+CD8+ CD20-CD30+-	50	Topical corticosteroid, topical immunomodulator, phototherapy, total skin electron beam therapy, chemotherapy	74.8 (60.1–89.5)
Sézary syndrome	CD2+CD3+ CD4+ CD5+ CD7+CD8+ CD20-CD30+-	42,9	Systemic corticosteroid, phototherapy, total skin electron beam therapy, chemotherapy	61 (25.5–96.5)
Adult T-cell lymphoma/leukemia	CD3+ CD4+ CD5+CD7+CD8+ CD20-CD30-	100	Topical corticosteroid, systemic corticosteroid, chemotherapy	50 (1–99)
Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders	CD3+ CD4+ -CD5+ CD7+CD8+ -CD20- CD30+	0	Topical corticosteroid, phototherapy, radiation therapy, chemotherapy, surgical excision	87.5 (64.6–100)
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	CD3+CD4-CD5-CD7- CD8+CD10-CD20-	0	Chemotherapy	0
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	CD3+ CD4 -CD5-CD7- CD8+CD20-CD30- CD56+	50	Chemotherapy	—
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified	CD3+ CD4 -CD5- CD8+CD20-CD30-	0	-	0 (—)

CBCL			
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma	CD3+ CD5- CD20+CD43+/-CD79a+ Bcl2+ Bcl6-	0	Radiation therapy, chemotherapy, surgical excision 100 (—)
Primary cutaneous follicle center lymphoma	CD3+- CD5+- CD8+-CD10+ CD20+CD79a+ Bcl2+-Bcl6+	75	Radiation therapy, chemotherapy, surgical excision 88.9 (68.3–100)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	CD3+- CD5+- CD20+CD79a+ Bcl2+Bcl6+	100	Radiation therapy, chemotherapy 50 (—)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other (non-leg type)	CD3+- CD5+- CD20+ CD30+- CD79a+ Bcl2+-Bcl6+	40	Radiation therapy, chemotherapy, surgical excision 28.6 (0–51.9)

CTCL/NKCL, cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas; CBCL, cutaneous B-cell lymphomas; LDH, lactate dehydrogenase; 95% CI, 95% confidence interval.

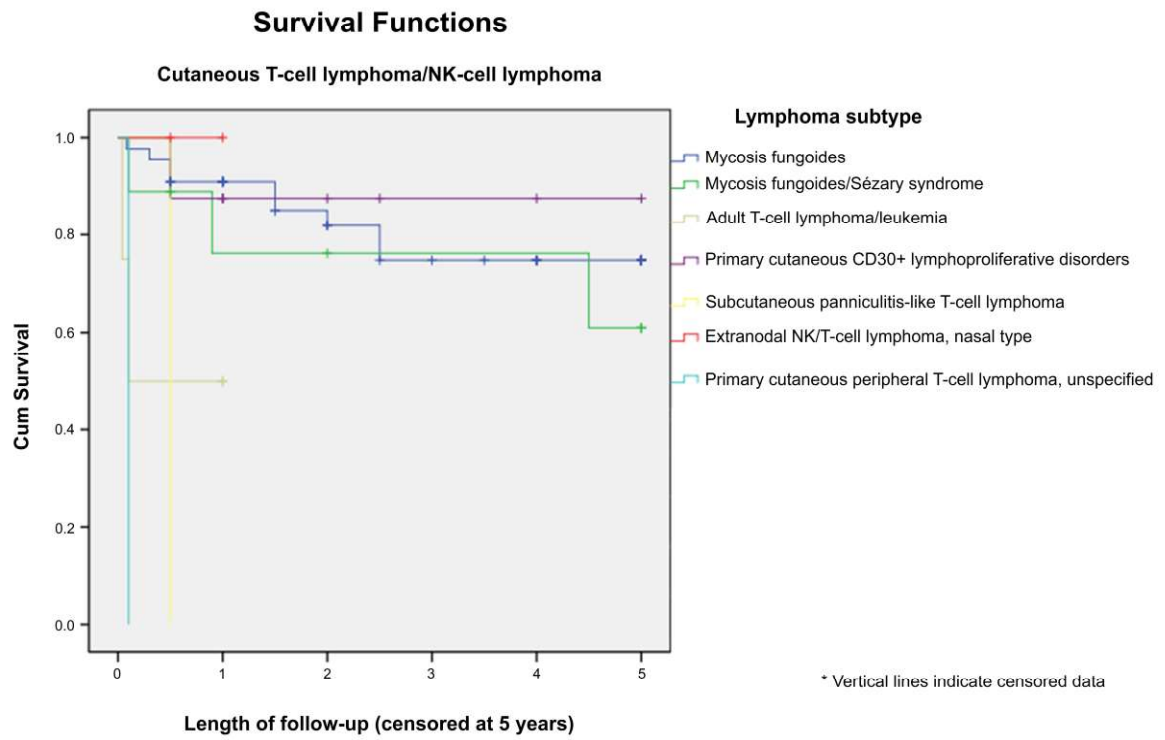


Figure 1. Cumulative 5-year survival for CTCL/NKCL as estimated by the Kaplan-Meier method.

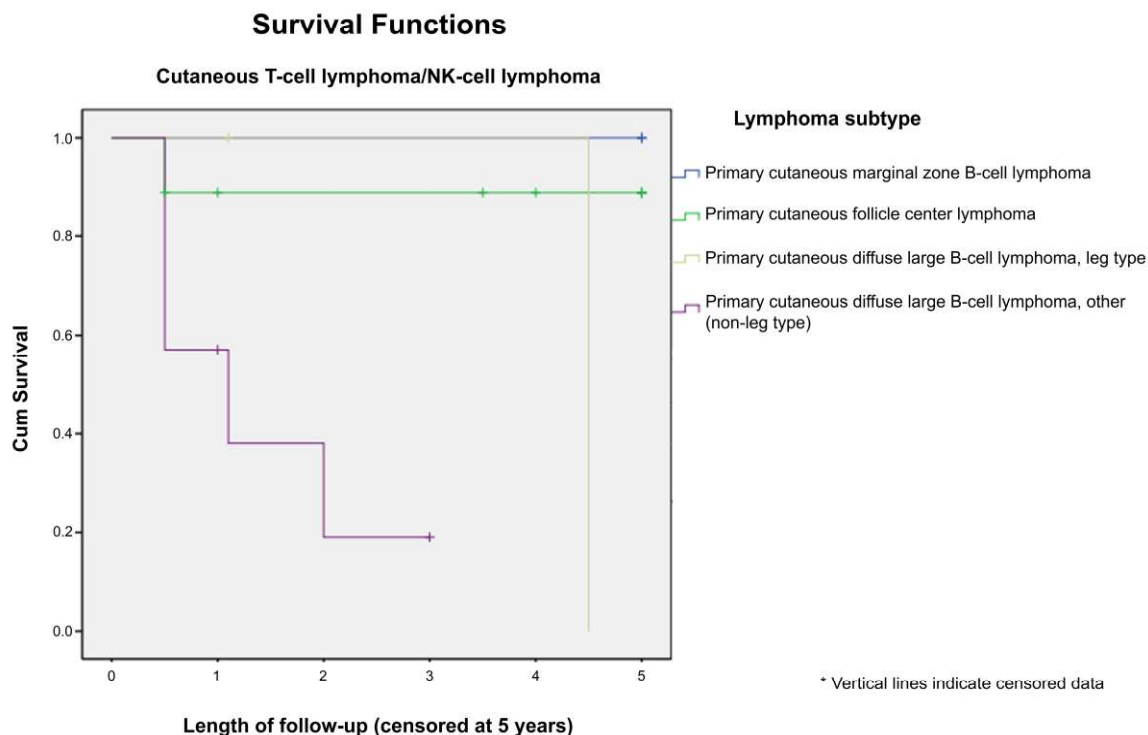


Figure 2. Cumulative 5-year survival for CBCL as estimated by the Kaplan-Meier method.

## DISCUSSION

### *Epidemiology*

Few data on the epidemiology of PCL worldwide, and in South America in particular, have been published. This was a pioneering study to assess the profile of Brazilian patients with PCL.

CTCL/NKCL accounts for approximately 75 to 80% of all cases of PCL.<sup>1,2,6-9</sup> In the present study, a similar prevalence distribution was observed. MF is the most prevalent subtype, accounting for 44% of cases. The second and third leading subtypes are primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorder (20% of cases) and primary cutaneous follicle center lymphoma (11%).<sup>5,9,10</sup> This study have reported similar findings, except for the high

frequency of SS. However, one previous study also reported a high prevalence of SS.<sup>11</sup>

Although the WHO-EORTC classification distinguishes MF and SS as two independent subtypes of PCL, SS may be regarded as a leukemic variant of MF,<sup>12-14</sup> which justifies its high frequency in this sample. Of the nine patients who met diagnostic criteria for SS, only one did not have histopathological findings consistent with MF. This may also justify the low frequency or absence of SS in past investigations, as SS may be misclassified as MF if histological criteria alone are used to establish the diagnosis.

PCL is rare in patients under the age of 20, and its incidence appears to increase with advancing age. The most common age range at diagnosis is 70-79 years.<sup>15,16</sup> Only one case in the present sample was diagnosed before age 20. Overall, the mean age at diagnosis was lower than that reported in the literature at 59.2 years. This finding is corroborated by data that show a rising incidence of PCL among younger populations, such as a previous study.<sup>16</sup> The male-to-female ratio was also lower than in previous investigations.<sup>15,16</sup> This pattern is also consistent with a trend in the literature, which shows that the rates of PCL incidence in men and women are converging.<sup>15</sup>

### *Clinical Presentation and Laboratory Findings*

In the present study, 45% of patients with MF had facial lesions. Previous studies have shown that, despite its predilection for sun-protected areas of the body,<sup>5</sup> MF often affects exposed areas such as the face as well.

Adult T-cell lymphoma/leukemia presents with evidence of integration of the human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) into the host genome in 100% of

cases,<sup>11,17-19</sup> as shown in this study.

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma may be complicated by development of a hemophagocytic syndrome, which is usually associated with a rapidly progressive course,<sup>20,21</sup> as demonstrated in the only patient in this study with the condition.

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, is strongly associated with the Epstein-Barr virus (EBV) and, when presenting in the nasal cavity, was previously known as “lethal midline granuloma”.<sup>5,11,22</sup> In the present study, one patient presented with a single lesion limited to the nose, whereas the other had both a nasal lesion and diffuse body-wide involvement.

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other (non-leg type), is a classification used to refer to the rare cases of cutaneous large B-cell lymphoma that do not meet criteria for classification as primary cutaneous follicle center lymphoma or as primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type. These cases usually correspond to the anaplastic, plasmablastic, and T-cell-rich B-cell lymphoma variants of diffuse large B-cell lymphoma. In the present study, the prevalence of this subtype of PCL was higher than the 1% rate reported in the literature.<sup>5</sup> A single case of plasmablastic lymphoma was detected in an HIV-positive patient. This form is usually found in the context of HIV infection or other immunodeficiencies,<sup>5,23,24</sup> although cases have been reported in immunocompetent and HIV-negative patients.<sup>25,26</sup>

### *Immunohistochemistry*

Classically, MF has a predominant CD4+ phenotype. CD2, CD3, and CD5 are also positive, as seen in the present study. CD8 is usually negative,



although it may be present, as was also seen in our sample.<sup>4,5,27</sup> CD7 is usually deleted.<sup>17,27,28</sup> Tumor cells may exhibit CD30 reactivity in the plaque and tumor stages.<sup>27</sup>

SS is associated with an increased CD4:CD8 ratio, aberrant CD3+ cells, CD4+, CD5+, and CD45RO+. Circulating Sézary cells have a CD7-, CD8-, CD26- phenotype.<sup>5,17,28,29</sup> In the present study, CD7 was positive in some cases, demonstrating that it may occasionally be expressed in SS.

Adult T-cell lymphoma/leukemia may be histologically indistinguishable from MF.<sup>5,17</sup> In this condition, neoplastic T cells express a CD3+, CD4+, CD8-, CD25+ phenotype,<sup>5</sup> as in the present study.

Diagnosis of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma requires that at least 75% of cells be CD30-positive.<sup>27</sup> Other antigens occasionally expressed include CD4, CD25, CD71, and EMA.<sup>4,5,17,27,28,30</sup> There are variable patterns of CD2, CD5, CD3, and CD7 loss.<sup>4,5,27</sup>

LyP classically has a CD30+, CD3+,CD4+,CD8- phenotype, as seen in the present study, although CD8+ cases have been reported. Aberrant phenotypes with loss of one or more of these antigens may occur.<sup>27</sup> *TRAF 1* and *MUM1* have also been reported as markers that can be used to distinguish between LyP and anaplastic large cell lymphoma, but their diagnostic utility appears inconsistent, with contradictory results.<sup>4</sup>

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma has a highly variable, usually CD8+ phenotype, as found in the present study. It may be CD4- (as observed in our sample), CD8-, and, less commonly, CD4+ with variable CD5 and CD7 deletion (both deleted in the present sample). It also expresses cytotoxic proteins, CD2 and CD3.<sup>4,5,28</sup>

The atypical cells of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, usually display an immunophenotype of CD2 positivity, CD3 negativity (surface) and positivity (cytoplasm), CD56 positivity (as in this study), and expression of a variety of cytoplasmic proteins (TIA-1, granzyme B, perforin). In rare CD56– cases, EBV detection are required to establish the diagnosis. CD5 is usually negative (as in the present study).<sup>5,17,30</sup>

Cutaneous  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma cells express CD2, CD3, CD56, and cytotoxic proteins, but are negative for CD5, and EBV in the majority of cases. Most cases also display loss of CD4 (as in this study) and CD8, but the latter may sometimes be expressed, as shown in this sample.<sup>4,5</sup>

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma has a characteristic immunophenotype of atypical CD79a and Bcl-2+ positive cells,<sup>5,17,31</sup> as corroborated in the present study. CD20 may be positive. *MUM1* is positive in the majority of cases. CD5, CD10, and Bcl-6 are usually negative, a pattern that may be employed to distinguish between this subtype and primary cutaneous follicle center lymphoma,<sup>5,17,31</sup> as demonstrated in our sample.

Primary cutaneous follicle center lymphoma, in addition to expressing pan B-cell markers (CD20+, CD10+, and Bcl-6+),<sup>5,17,28</sup> as demonstrated in this study, also exhibits aberrant expression of CD45RA, CD43<sup>28</sup> and CD79a,<sup>5</sup> this shown in this study. Although it is characteristically Bcl-2-negative, or Bcl-2+ in only a minority of tumor cells, studies have shown that approximately 25% of all cases of follicle center PCL may have a majority of Bcl-2+ cells;<sup>5,17</sup> this was corroborated in the present study. Expression of CD5, which is usually reported as negative in follicle center PCL,<sup>5</sup> was variable in our sample.

In primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, neoplastic

B cells usually express the pan B-cell markers CD19, CD20, CD22, and CD79a. However, in contrast to primary cutaneous follicle center lymphoma, it exhibits strong Bcl-2 expression (positive in 100% of cases),<sup>5,28</sup> as demonstrated in the present study. *MUM1* and Bcl-6 expression is seen in the majority of cases.<sup>4,5,17,31</sup>

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other (non-leg type) may be Bcl-2-negative<sup>17</sup> or positive<sup>5</sup> – both were observed in this study – and may also express the B-cell lymphoma markers CD19, CD20, CD22, and CD79a,<sup>5</sup> as demonstrated herein.

### *Treatment and Prognosis*

In the present study, patients with PCLs received a wide range of treatments. These treatments have all been reported in the literature, with variable response rates.<sup>5,28,32,33</sup>

The 5-year survival of patients with MF is reported as 88% by WHO-EORTC.<sup>5</sup> In our sample, survival was 74.8%, a rate closer to that reported elsewhere.<sup>34</sup>

Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders also carry high 5-year survival rates: 95% for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and 100% for LyP.<sup>5</sup> Borderline LyP/anaplastic large cell lymphoma seems to carry an excellent prognosis, similar to that of LyP.<sup>17</sup> Similar 5-year survival rates were observed in our sample.

WHO-EORTC lists subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma as indolent, with a 5-year survival rate of 82%, although initial studies reported a rapidly fatal course,<sup>5,35</sup> as in the present investigation.

As corroborated by the present study, the literature reports that primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma carries an excellent prognosis, with 99% survival at 5 years.<sup>5</sup>

Regardless of the growth pattern (follicular or diffuse), number of blast cells, or presence of localized or multifocal disease, primary cutaneous follicle center lymphoma also has an excellent prognosis, with a 5-year survival rate in excess of 95%,<sup>5</sup> as borne out in the present sample.

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma is considered to have an intermediate clinical course, with 5-year survival rates of 55 and 50% respectively,<sup>5</sup> although rates of 36 to 100% have been reported.<sup>33,36</sup> Leg involvement is usually associated with poorer prognosis than involvement of other sites.<sup>2,5,33,37,38</sup> This finding was not confirmed in the present study, with 5-year survival rates of 50% for leg type and 28.6% for non-leg type.

The clinical course of SS has been reported as particularly aggressive, with 5-year survival rates of 10 to 24%.<sup>5,35</sup> However, the studies that described these low survival rates also reported a low prevalence of SS. Studies with larger samples of SS patients have found higher 5-year survival rates, of 54.6%<sup>39</sup> and 76%,<sup>14</sup> as described herein. Therefore, SS may not be as aggressive a form of PCL as initially believed.

Prognosis in adult T-cell lymphoma/leukemia is dependent on clinical subtype. The acute and lymphomatous forms are associated with survival ranging from 2 months to just over 1 year. The chronic form has a more protracted course and longer survival, although acute transformation with an aggressive subsequent course may occur.<sup>3,5,35</sup> Both forms of the disease were observed in the present study.

Among the various subtypes of primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified, cutaneous  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma is associated with aggressive, treatment-refractory disease in the majority of patients, with a mean survival of 15 months.<sup>5,35,40</sup> The sole patient with cutaneous  $\gamma/\delta$  T-cell lymphoma in our sample died approximately 1 month after diagnostic confirmation, which demonstrates the highly aggressive course of this neoplasm.

## CONCLUSION

In the southern Brazilian population assessed in this study, CTCL/NKCL was more prevalent than CBCL. The most common subtype was MF. Diagnosis usually occurred in adulthood.

Clinical features, immunohistochemical findings, and treatment regimens were similar to those described in previous studies. SS was associated with a better prognosis than usually reported, whereas survival in other subtypes of PCL was similar to that described in the literature.

## REFERENCES

1. Willemze R, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; **21 Suppl 5**: v177-80.
2. Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak OB, *et al*. The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center. *Am J Dermatopathol* 2008; **30**: 37-44.

3. Dummer R, Asagoe K, Cozzio A, *et al.* Recent advances in cutaneous lymphomas. *J Dermatol Sci* 2007; **48**: 157-67.
4. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology* 2010; **56**: 57-70.
5. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; **105**: 3768-85.
6. Doshi BR, Khopkar US. Retrospective study of spectrum of cutaneous lymphoma presenting to dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; **77**: 512-5.
7. Vora R, Mubashir S, Talavia P, Anjaneyan G. Mycosis Fungoides: Tumour d'emblee. *Indian Dermatol Online J* 2012; **3**: 122-4.
8. Sokol L, Naghashpour M, Glass LF. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control* 2012; **19**: 236-44.
9. Lee JH, Lee JH, Yoo DS, *et al.* Characteristics of primary cutaneous lymphoma according to WHO-EORTC classification in Korea. *Clin Exp Dermatol* 2013; **38**: 457-63.
10. Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ, Schulze HJ. Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**: 521-5.
11. Jang MS, Kang DY, Park JB, *et al.* Cutaneous T-Cell Lymphoma in Asians. *ISRN Dermatol* 2012; **2012**: 1-8.
12. Tobisawa SI, Honma M, Ishida-Yamamoto A, *et al.* Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: Clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci* 2013; **71**: 160-6.

13. Hodak E, Lessin S, Friedland R, *et al.* New Insights into Associated Co-morbidities in Patients with Cutaneous T-cell Lymphoma (Mycosis Fungoides). *Acta Derm Venereol* 2013; **93**: 451-5.
14. Booken N, Nicolay JP, Weiss C, Klemke C-D. Cutaneous tumor cell load correlates with survival in patients with Sézary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; **11**: 67-79.
15. Markova A, Weinstock MA. Trends in cutaneous lymphoma epidemiology. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; **10 Suppl. 2**: S63-6.
16. Wilson LD, Hinds GA, Yu JB. Age, race, sex, stage, and incidence of cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; **12**: 291-6.
17. Ko CJ. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphomas. *Adv Dermatol* 2006; **22**: 259-77.
18. Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2005; **78**: 232-9.
19. Khader A, Shaan M, Sasidharanpillai S, *et al.* Adult T-cell leukemia/lymphoma: a retroviral malady. *Indian J Dermatol* 2012; **57**: 219-21.
20. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, *et al.* Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 516-25.
21. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 889-96.
22. Massone C, Chott A, Metze D, *et al.* Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic,

immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004; **28**: 719-35.

23. Häusermann P, Khanna N, Buess M, *et al.* Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV-positive male: an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology* 2004; **208**: 287-90.

24. Jambusaria A, Shafer D, Wu H, *et al.* Cutaneous plasmablastic lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: 676-8.

25. Tiong IS, Strauss M, Lau MB, Chiruka S. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an immunocompetent patient with long-term pyrimethamine use for essential thrombocythemia: a case report and literature review. *Case Rep Hematol* 2013; **2013**: 1-6.

26. Heiser D, Müller H, Kempf W, *et al.* Primary cutaneous plasmablastic lymphoma of the lower leg in an HIV-negative patient. *J Am Acad Dermatol* 2012; **67**: e202-205.

27. Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts. II. *Haematologica* 2004; **89**: 1372-88.

28. Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev* 2003; **17**: 131-42.

29. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; **110**: 1713-22.

30. Nagasawa T, Miwa H, Nakatsuka S, *et al.* Characteristics of cutaneous lymphomas in Osaka, Japan (1988-1999) based on the European Organization



for Research and Treatment of Cancer classification. *Am J Dermatopathol* 2000; **22**: 510-4.

31. Kodama K, Massone C, Chott A, *et al.* Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; **106**: 2491-7.

32. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; **88**: 73-6.

33. Moricz CZ, Sanches Jr. JA. Lymphoproliferative processes of the skin: Part 1 - Primary cutaneous B-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2005; **80**: 461-71.

34. Benton EC, Crichton S, Talpur R, *et al.* A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 2859-68.

35. Sanches Jr. JA, Moricz CZM, Neto CF. Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 - Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 7-25.

36. Mondal SK, Mandal PK, Roy S, Biswas PK. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type: Report of two cases and review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012; **33**: 54-7.

37. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, *et al.* Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3602-10.

38. Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Clin Pathol* 2006; **59**: 813-26.

39. Jenni D, Karpova MB, Seifert B, *et al.* Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1071-7.
40. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, *et al.* Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003; **101**: 3407-12.

**4.2 Artigo 2** – a ser submetido ao periódico International Journal of Dermatology

**MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME: PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL IN A SOUTHERN BRAZILIAN COHORT**

MYCOSIS FUNGOIDES: PROGNOSIS AND SURVIVAL

Lisia Martins Nudelmann, MD<sup>1</sup>; Renan Rangel Bonamigo, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program of Pathology – Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Brazil / Santa Casa Hospital, Brazil

**Correspondence author**

Lisia Martins Nudelmann

Euclides da Cunha, 459, Porto Alegre, RS - Brazil

CEP 90620-220

Phone and Fax: +55 51 33220808

E-mail: [lisianudelmann@gmail.com](mailto:lisianudelmann@gmail.com)

The authors declare they have no conflict of interest to disclose.

## ABSTRACT

**Background:** Mycosis fungoides (MF) is the most common subtype of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), accounting for 44% of all primary cutaneous lymphomas. Sézary syndrome (SS), a less frequent form, may be considered the leukemic variant of MF. Few data have been published on survival and prognostic factors in MF and SS. **Methods:** Retrospective cohort study of patients treated for MF and MF/SS at a tertiary referral center in Southern Brazil, 2000-2012. Clinical, laboratory, histopathological, and survival data were collected and analyzed.

**Results:** The sample comprised 52 patients with a diagnosis of MF (84.6%) or MF/SS (15.4%). Overall, 61.5% of patients were male; mean age at diagnosis was 59 years. The cumulative 5-year survival rate was 74.8% for MF and 58.3% for SS. The following risk factors for 5-year mortality were identified: age > 70 years (adjusted hazard ratio [HR] 4.93,  $p=0.03$ ); B symptoms - fever, night sweats, and weight loss (HR 17.58,  $p<0.01$ ); anemia (HR 4.93,  $p=0.01$ ); elevated serum lactate dehydrogenase (HR 3.54,  $p=0.03$ ); TNM stage T3/T4 (HR 3.3,  $p=0.04$ ); lymph node involvement (N2) (HR 10.96,  $p<0.01$ ); bone marrow infiltration (HR 15.91,  $p<0.01$ ); stage III/IV (HR 4.07,  $p=0.01$ ); and requiring hospitalization (HR 9.67,  $p<0.01$ ).

**Conclusions:** MF had an indolent clinical course, whereas MF/SS, which has been described as exhibiting aggressive clinical behavior, was associated with higher survival rates. In addition to degree of systemic involvement, risk factors for increased 5-year mortality included age > 70 years, presence of B symptoms, presence of anemia, and elevated LDH.

**Keywords:** Mycosis fungoides, Sézary syndrome, prognosis

## INTRODUCTION

Mycosis fungoides (MF) is the most common subtype of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL),<sup>1-6</sup> accounting for 44% of all cases of primary cutaneous lymphoma (PCL), according to the World Health Organization (WHO).<sup>1</sup> The PCLs are a group of extranodal non-Hodgkin lymphomas characterized by a buildup of mononuclear cells (mostly lymphocytes) in the skin, with no evidence of extracutaneous disease at the time of diagnosis.<sup>1,2,7</sup> The Sézary syndrome (SS) is substantially less frequent, accounting for 3% of all cases of CTCL, according to the WHO and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).<sup>8</sup>

Clinically, MF is characterized by patches, plaques, or tumors, usually erythematous or brownish,<sup>9</sup> with an initial predilection for covered areas of skin.<sup>8</sup> Other variants have been reported.<sup>9-14</sup>

SS is defined by the triad of erythroderma, generalized lymphadenopathy, and presence of > 1000 neoplastic T cells (Sézary cells) per  $\mu\text{L}$  of peripheral blood.<sup>8,14,15</sup> The erythroderma may be associated with edema, exfoliation, and lichenification. Alopecia, palmoplantar hyperkeratosis, and nail dystrophy are also common.<sup>8,15</sup> The recommended criteria for diagnosis of SS include one or more of the following: demonstration of immunophenotypical abnormalities; presence of >1000 Sézary cells/ $\mu\text{L}$  in peripheral blood; or demonstration of a T-cell clone in peripheral blood by molecular or cytogenetic methods.<sup>8,16</sup>

MF is regarded as an indolent disease, whereas SS has an aggressive clinical course.<sup>8,16</sup> The TNM classification (T, extent of the primary tumor; N, absence or presence of nearby lymph node involvement and extent thereof; M,

absence or presence of distant metastases) has been used to estimate the prognosis in both conditions. However, this system is primarily used to define disease extent.<sup>1,17,18</sup> The TNM+ B (B meaning “blood”) system has been used to predict survival and stratify for therapeutic options in patients with MF and SS, and is also of prognostic utility. This classification can be used to determine the stage of MF/SS.<sup>17,18</sup>

## **PATIENTS AND METHODS**

### *Patients*

Patients with a diagnosis of MF or MF/SS established at Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Brazil, between 2000 and 2012 were enrolled consecutively. Histopathology and immunohistochemistry (IHC) findings were obtained through a review of pathology records, and clinical data, through a review of records from the departments of Dermatology, Oncology, Hematology, and Radiation Therapy.

### *Histopathological data*

All patients underwent biopsy with hematoxylin and eosin (H&E) staining. IHC was also performed, except in a few patients in whom H&E staining was sufficient to establish the diagnosis of MF. The following markers were tested: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD20, CD30, CD43, CD45RA, and CD45RO.

### *Statistical analysis*

The sample size was estimated at 52 patients, taking into account the existing literature, which reports a hazard ratio (HR) of 8.5 for 5-year mortality among patients with MF and age > 66 years<sup>19</sup> and a 74.5% likelihood of survival at 5 years,<sup>20</sup> at a significance level of 0.05 and a statistical power of 80%.

Statistical analyses were conducted in SPSS 19.0. For descriptive purposes, continuous variables were expressed as mean (standard deviation [SD]) or median (interquartile range [IQR]) as appropriate, and categorical variables were expressed as relative frequencies. Fisher's exact test was used to compare complete response among different treatment regimens. P-values < 0.05 were deemed statistically significant.

Survival was analyzed by means of Kaplan-Meier curves. Progression of survival was assessed from the time of diagnosis to 5-year follow-up or death. In view of the presence of multicollinearity among the study variables, as detected by the variance inflation factor (VIF) statistic, multivariate analyses were conducted independently to control each variable for age. Multivariate Cox regression was employed for assessment of independent risk factors for 5-year survival.

### *Ethical aspects*

This study was approved by the research ethics committees of Santa Casa Hospital (registration no. 06496812.6.0000.5335) and UFCSPA (registration no. 12/004), Porto Alegre (Brazil).



## RESULTS

Between 2000 and 2012, 52 patients with a diagnosis of MF or MF/SS were included in the sample; 61.5% were male. Other patient characteristics are described in Table 1.

Table 1. Profile of patients with MF and MF/SS, Santa Casa de Porto Alegre, Brazil, 2000-2012

Classification	MF	MF/SS	Total
<b>Sample</b>			
n (%)	44 (84.6)	8 (15.4)	52
95%CI	(71.9-93.1)	(6.9-28.1)	
Sex ratio (M: F)	1.4:1	3:1	1.6:1
<b>Age at diagnosis, years</b>			
Range	26-91	44-76	26-91
Mean (SD)	58.4 (15.9)	62.0 (13.2)	59.0 (15.5)
<b>Pruritus</b>			
% (95% CI)	68.2 (52.4-81.4)	75.0 (34.9- 96.8)	69.2 (54.9-81.3)
<b>Time from lesion onset to diagnosis, months</b>			
Median (IQR)	36 (11-72)	17 (4-24)	36 (11-72)
<b>5-year survival</b>			
% (95% CI)	74.8 (60.1-89.5)	58.3 (21.8-94.8)	71.1 (56.6-85.6)

MF, mycosis fungoides; MF/SS: mycosis fungoides/Sézary syndrome; 95% CI, 95% confidence interval; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Regarding lesion sites, of the 44 patients with MF, 40 had diffuse involvement of the trunk and limbs and 16 had facial involvement. All patients diagnosed with MF/SS had biopsy and/or IHC findings consistent with MF and met blood criteria for SS.

Of the 52 patients with MF, three (5.8%) had histopathological findings consistent with folliculotropic MF. The 5-year cumulative survival for folliculotropic MF was 50%.

Overall, six patients with isolated MF (13.6%) and two with MF/SS (25%) had a prior diagnosis of parapsoriasis. The median time elapsed between diagnosis of parapsoriasis and diagnosis of MF or SS was 15 months (IQR 4.2-57).

Other diagnoses advanced before confirmation of MF and MF/SS included eczema (25%); psoriasis, drug eruption, cutaneous lupus erythematosus (3.8% each); tinea corporis, neurotic excoriations, and lichen sclerosus (1.9% each). The median time elapsed from diagnosis of the primary lesion and diagnosis of MF or SS was 14 months (IQR 7-59).

There were no cases of involvement of organs other than the bone marrow.

Risk factors for 5-year mortality, as assessed by univariate and multivariate analysis, are described in Table 2. The mean length of follow-up was 2.8 years. Cumulative 5-year survival rates, in relation to the factors that influenced them, are reported in Table 3 and graphically represented in Figures 1 through 4.

Table 2. Risk factors for 5-year mortality in patients with MF and MF/SS\*. Santa Casa de Porto Alegre, Brazil, 2000-2012

Risk factor	HR (95%CI)	p	Adjusted HR (95%CI)	p
Male sex	1.25 (0.38-4.16)	0.71	***	***
Age > 70 years**	4.4 (1.39-13.89)	0.01	3.45 (1.07-11.11)	0.03
Phototype V or VI	8.34 (1.30-53.3)	0.02	5.05 (0.54-47.49)	0.15
Sézary cells in blood	1.74 (0.47-6.5)	0.4	***	***
Folliculotropic MF	1.69 (0.21-13.17)	0.61	***	***
B symptoms	20.87 (5.17-84.22)	<0.01	17.58 (4.30-71.82)	<0.01
Anemia	3.96 (1.11-14.02)	0.03	4.93 (1.35-17.93)	0.01
Elevated LDH	2.8 (0.89-8.92)	0.07	3.54 (1.10-11.36)	0.03
T1/T2 vs. T3/T4	3.75 (1.18-11.9)	0.02	3.3 (1.04-10.48)	0.04
N2	4.37 (0.94-20.19)	0.05	10.96 (1.81-66.41)	<0.01
Bone marrow involvement (M)	6.07 (1.25-29.37)	0.02	15.91 (2.49-101.46)	<0.01
Stage I/II vs. III/IV	4.45 (1.49-14.00)	0.01	4.07 (1.30-12.77)	0.01
Involvement of >10% body surface area	2.3 (0.29-17.88)	0.42	***	***
Erythroderma	2.17 (0.65-7.23)	0.2	***	***
Hospitalization required	6.47 (1.95-21.47)	<0.01	9.67 (2.72-34.42)	<0.01
Absence of complete response	4.72 (0.99-22.45)	0.05	4.44 (0.93-21.20)	0.06

\*Univariate and multivariate analyses (Cox regression)

\*\*As age >70 years was used in multivariate analysis, the higher p-value was used to calculate the adjusted HR.

\*\*\* Adjusted HR not calculated because association did not approach significance.

MF, mycosis fungoides; MF/SS, mycosis fungoides/Sézary syndrome; LDH, lactate dehydrogenase; T, tumor; N, node; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Table 3. Cumulative 5-year survival (Kaplan-Meier) in relation to risk factors in MF and MF/SS. Santa Casa de Porto Alegre, Brazil, 2000-2012

Risk factors	5-year survival (%)	p*
Age		
< 70 years	85.9	<0.01
≥ 70 years	32.7	
B symptoms		
No	81.3	<0.01
Yes	14.3	
Anemia		
No	76.8	0.02
Yes	46.7	
LDH		
Normal	81.1	0.06
Elevated	56.8	
T		
T1	72.9	0.09
T2	85.1	
T3	57.1	
T4	48.5	
N		
N0	83.2	0.01
N1	50	
N2	33.3	
Nx	57.1	

---

M			
M0		74	
M1		33.3	0.01
Stage			
IA		68.6	
IB		84.4	
IIA		0	
IIB		57.1	
IIIA		44.4	0.03
IIIB		75	
IVA		0	
IVB		33.3	
Hospitalization required			
No		79.6%	
Yes		42.4%	<0.01

---

LDH, lactate dehydrogenase; T, tumor; N, node; M, metastasis.

\*p-values calculated by the log-rank test.

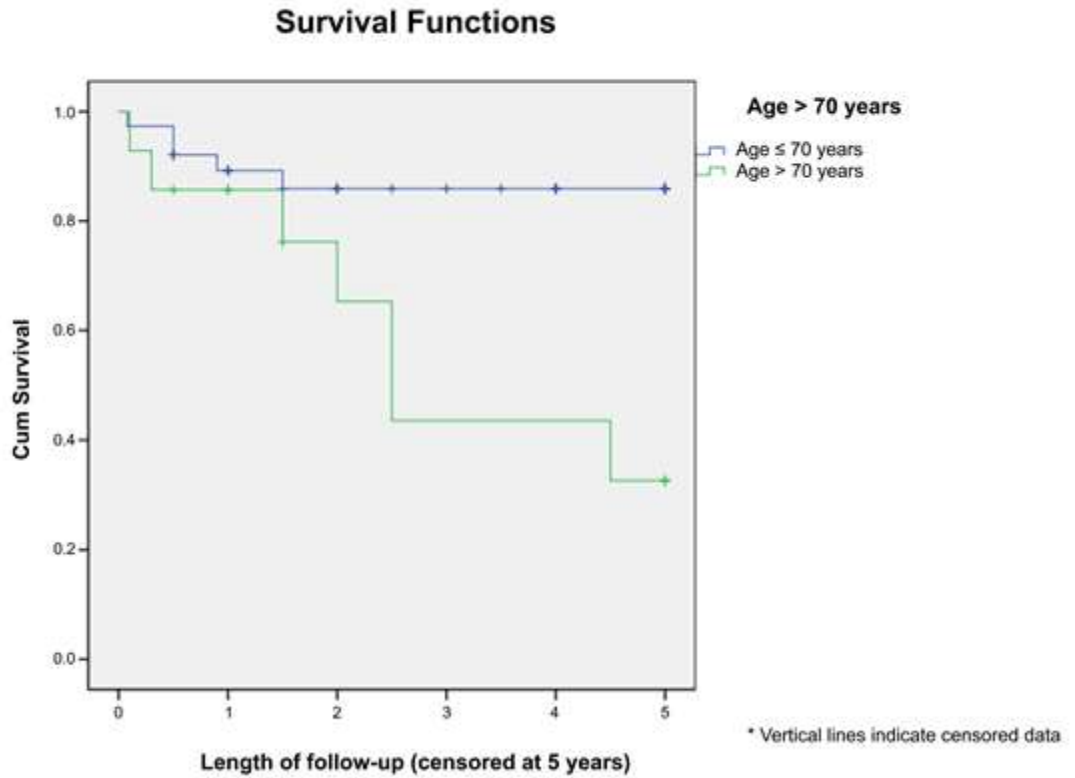


Figure 1. Cumulative 5-year survival among patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome, stratified by age  $\leq 70$  or  $> 70$  years, as estimated by the Kaplan-Meier method ( $p < 0.01$ ).

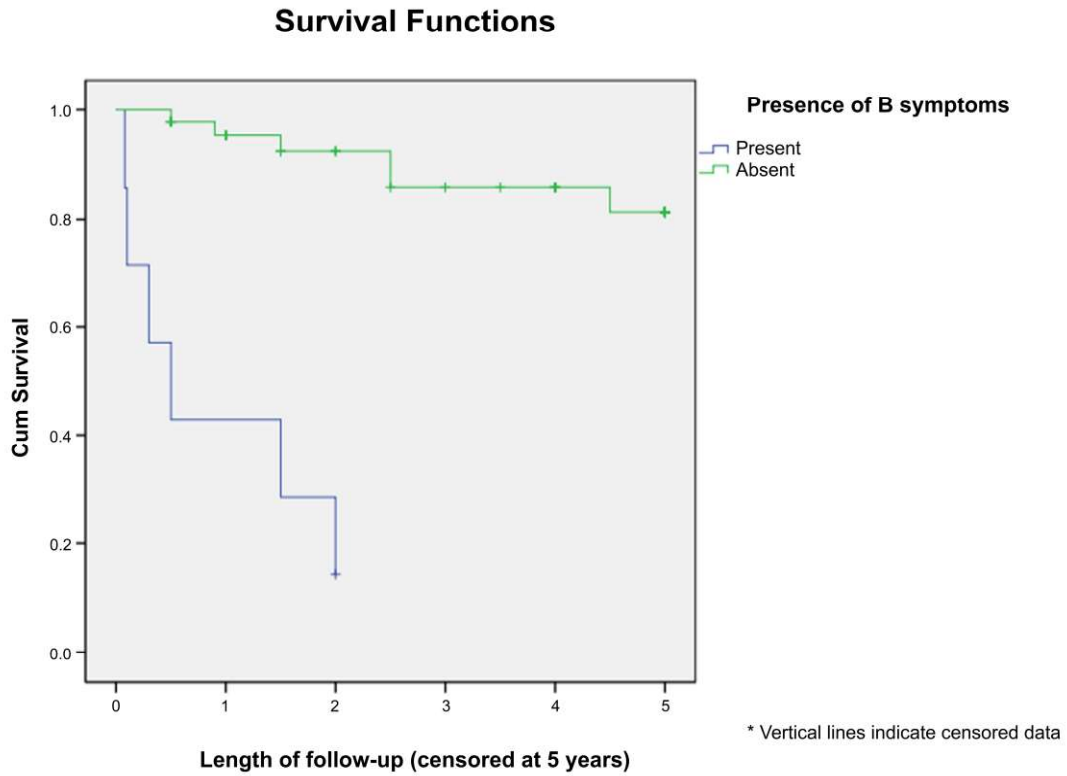


Figure 2. Cumulative 5-year survival among patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome, stratified by presence or absence of B symptoms, as estimated by the Kaplan-Meier method ( $p < 0.01$ ).



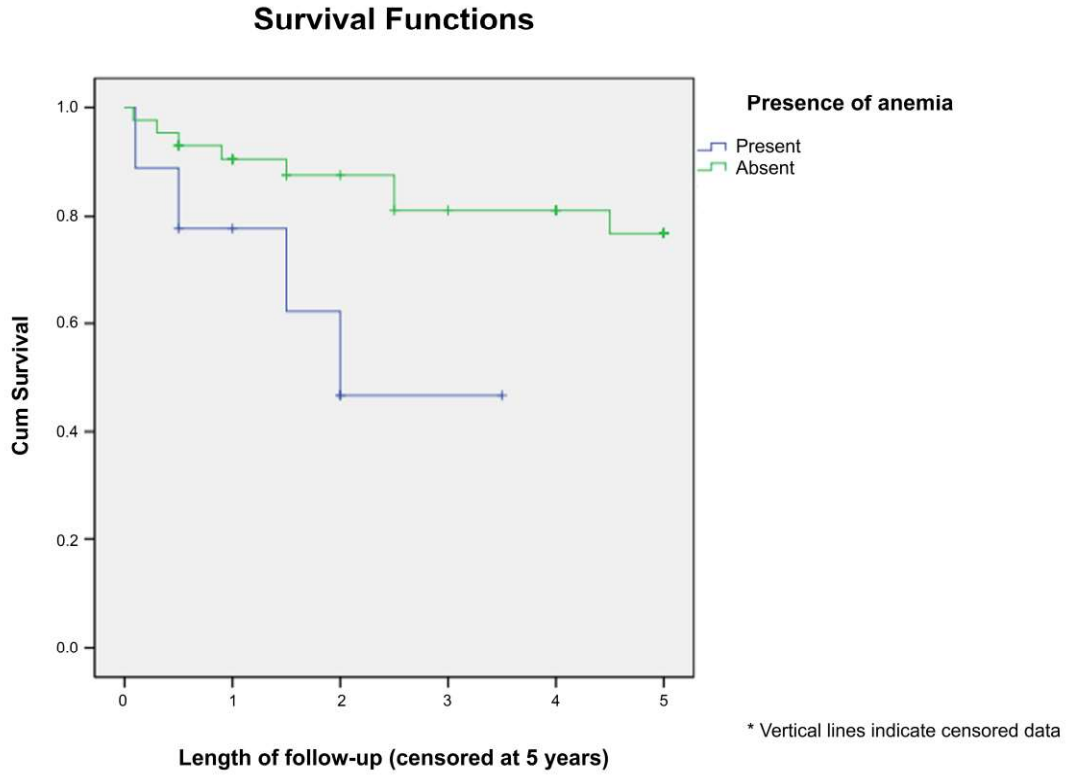


Figure 3. Cumulative 5-year survival among patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome, stratified by presence or absence of anemia, as estimated by the Kaplan-Meier method (p=0.02).

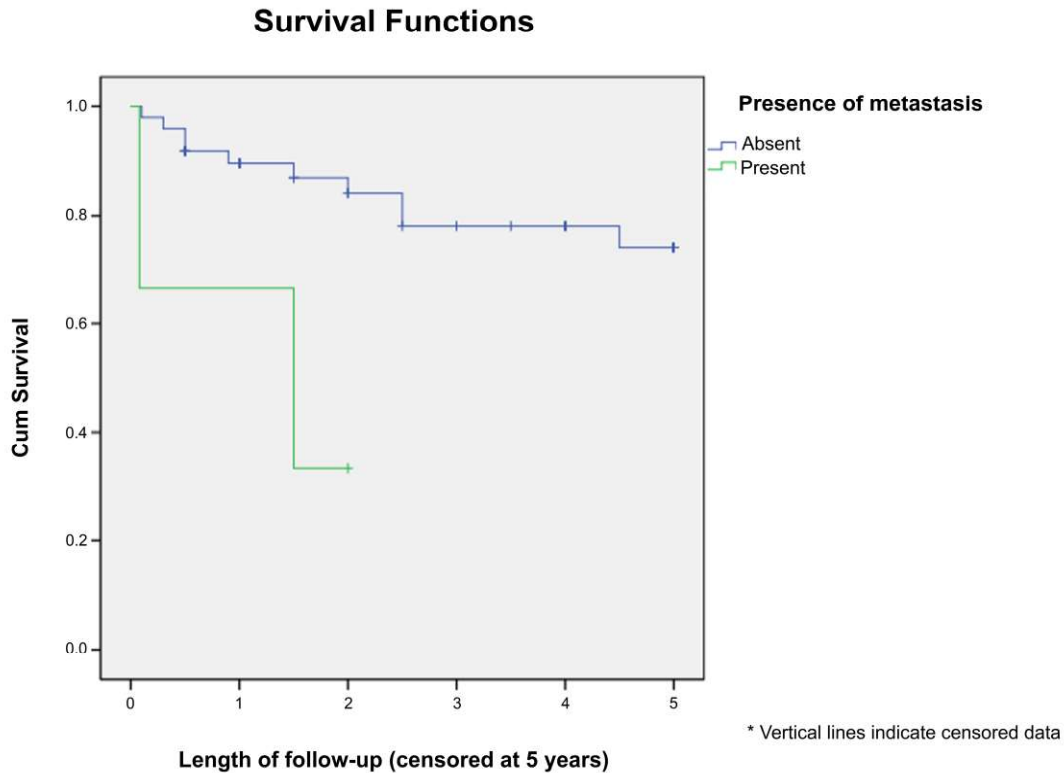


Figure 4. Cumulative 5-year survival among patients with mycosis fungoides/Sézary syndrome, stratified by presence or absence of bone marrow involvement, as estimated by the Kaplan-Meier method ( $p=0.01$ ).

Other risk factors assessed for potential influence on 5-year mortality included age > 60 years (HR 2.98,  $p=0.1$ ), CD7 negativity (HR 0.72,  $p=0.79$ ), CD8 positivity (HR 1.83,  $p=0.5$ ); and pruritus (HR 2.51,  $p=0.23$ ).

There were no significant differences in 5-year survival rates between T1 and T2 disease ( $p=0.5$ ), between T3 and T4 disease ( $p=0.44$ ), between stage IA and IB disease ( $p=0.25$ ), between stage IIIA and IIIB disease ( $p=0.6$ ), between stage I and II disease ( $p=0.96$ ), or between stage III and IV disease ( $p=0.44$ ).

Regarding comorbidities, one patient had a solid-organ malignancy (prostate cancer) and one patient had hepatitis C.

Fisher's exact test did not find any significant differences in rates of complete response (absence of lesions) among the main treatment modalities employed in this sample: psoralen + ultraviolet A (PUVA) phototherapy, ultraviolet B - narrow band (UVB-NB) phototherapy, topical corticosteroids, topical immunomodulators, total skin electron beam therapy, and chemotherapy ( $p=0.99$ ).

## DISCUSSION

Studies of PCL are still scarce and most samples are small, mainly due to the rare nature of this group of conditions. This was a pioneering cohort study to assess prognostic factors and survival in a Brazilian population of patients with MF/SS. Nevertheless, limitations of this study include the small sample size, single-center setting, and retrospective design.

Although the WHO-EORTC classification distinguishes MF and SS as two independent subtypes of PCL, SS may be regarded as a leukemic variant of MF,<sup>15,21,22</sup> which justifies the fact that 15.4% of patients with a histopathological and/or immunohistochemical diagnosis of MF in the present study also met laboratory criteria for SS (Sézary cells in peripheral blood).

In the present study, the mean age at diagnosis was 59 years, which is consistent with the literature.<sup>23</sup> There was a slight male predominance. Although previous studies reported a male predilection,<sup>4,8,11,14</sup> an increasing trend toward equal involvement of both sexes has been described.<sup>20,21</sup>

There were three cases of folliculotropic MF in the sample (6.8%), a proportion slightly below that reported in the literature.<sup>8,24</sup> Other subtypes of MF, such as granulomatous slack skin and pagetoid reticulosis, were not

represented in the sample.

In our study, eight patients were classified as having SS on the basis of clinical manifestations and presence of Sézary cells on peripheral blood smear. As SS may mimic MF on histopathological examination,<sup>8,9,25</sup> these eight cases were originally classified on the basis of histopathology, with the diagnosis of SS established only after peripheral blood analysis.

The median time elapsed from symptom onset to diagnosis in this sample was 36 months. This is consistent with the literature, in which the average time to diagnosis is 2-3 years.<sup>21,23</sup> However, both shorter<sup>23</sup> and longer times to diagnosis (up to 6 years) have been reported.<sup>4</sup>

Previous investigations have found that 88% of patients with CTCL,<sup>26</sup> and up to 100% of those with SS,<sup>27</sup> experience pruritus. In the present study, 75% of patients with MF/SS and 68.2% of those with isolated MF reported pruritus. Studies suggest that the presence of pruritus in these patients may correlate with worse survival and more advanced disease.<sup>27</sup> In our sample, pruritus was not a risk factor for worse 5-year survival.

According to the WHO-EORTC classification of PCL, MF is regarded as having an indolent clinical course, with 5-year survival rates of 88% for classical MF and 80% for folliculotropic MF, whereas SS is considered an aggressive form of PCL, with 5-year survival rates ranging from 10 to 24%.<sup>8,16</sup> In the present study, overall 5-year survival for MF was 74.8%. This is consistent with a previous study, in which the 5-year survival rate was 74.5%.<sup>20</sup> The 5-year survival rate of patients with SS in the present sample was 58.3%, higher than that reported by WHO<sup>8</sup> and similar to that found in other studies that have

reported rates in the region of 50%,<sup>28</sup> 54.6%,<sup>29</sup> and up to 76%.<sup>15</sup> Therefore, SS may not be as aggressive a condition as initially reported in the literature.

Advanced age is widely reported as one of the most important predictors of survival in MF and SS.<sup>17</sup> In the present study, age > 60 years was not a significant risk factor for worse 5-year survival, as in a previous investigation.<sup>30</sup> However, some studies have used age > 70 years at diagnosis as an independent risk factor for worse survival.<sup>21</sup> Accordingly, age > 70 years was a significant independent predictor of 5-year mortality on multivariate analysis in the sample reported herein.

Male sex has also been reported as a poor prognostic factor in MF/SS.<sup>19</sup> In our study, despite a trend toward worse 5-year survival in male patients, the difference was not statistically significant, as in previous studies.<sup>20,21,30</sup>

In MF and SS, serum markers such as lactate dehydrogenase (LDH) have also been associated with a more aggressive disease course, lower survival and increased risk of disease progression on multivariate analysis.<sup>18,19,20,21,31</sup> In the present study, elevated LDH was an independent risk factor for 5-year mortality on multivariate analysis.

In non-Hodgkin lymphomas, the presence of anemia (hemoglobin level < 12 g/dL) is considered a poor prognostic factor.<sup>32</sup> However, it has not been described as such in PCL. In this study, the presence of anemia at diagnosis constituted an independent risk factor for 5-year mortality on multivariate analysis.

The presence of B symptoms (fever, night sweats, and weight loss), considered a risk factor for mortality in MF and SS,<sup>31,32</sup> was significantly associated with worse 5-year survival on multivariate analysis of this sample.

Regarding the TNM +B classification, the presence of Sézary cells in the blood (B) was not associated with lower 5-year survival in this sample, unlike in previous studies, which have demonstrated this association.<sup>19,23</sup> Regarding the T parameter of the classification, comparative analysis of patients with T1 or T2 (patches, papules and/or plaques) disease vs. those with T3 (one or more tumors) and T4 (erythema  $\geq$  80% of body surface area) disease showed worse 5-year survival in the latter group, as previously demonstrated elsewhere.<sup>20</sup> Nodal involvement (N2) was considered an independent risk factor for 5-year mortality on multivariate analysis, as reported in the literature.<sup>19,33,34</sup>

Regarding distant metastases (M), 5.8% of patients had bone marrow infiltration - a proportion consistent with the literature, in which the rate of infiltration in CTCL ranges from 6 to 21.7%,<sup>30</sup> although some studies have described complete absence of metastasis in patients with MF/SS.<sup>21,32</sup> The bone marrow is the most common site of extranodal involvement in CTCL.<sup>30</sup> In MF and SS, bone marrow biopsy is indicated in case of blood or lymph node involvement.<sup>18,30,34</sup> In the present sample, bone marrow infiltration was an independent risk factor for worse 5-year survival. The presence of atypical lymphoid aggregates in the bone marrow of patients with MF appears to correlate with worse survival,<sup>18,30,34</sup> although some multivariate analyses have failed to show any independent prognostic value for this finding.<sup>18,28</sup>

Erythrodermic MF is also generally associated with poor prognosis, regardless of the presence of SS.<sup>9</sup> In the present study, presence of erythroderma were not significantly associated with 5-year mortality.

Multivariate analysis has shown that stage IIB disease (tumors with or without lymph node involvement or metastasis) and stage IV disease (any skin

lesion with metastasis or lymph node involvement) are independent predictors of worse survival.<sup>18,20</sup> In this study, disease stage was a risk factor for 5-year mortality on comparison between stage I/II vs. stage III/IV.

At least two histological findings appear to be implicated as independent factors for worse prognosis in MF: folliculotropic MF and large-cell transformation.<sup>1,9,18,19,25</sup> In this study, folliculotropic MF was not considered a risk factor for worse survival, as in previous investigations.<sup>20,24</sup> The small proportion of patients with this presentation may explain this finding.

Treatment options for MF and SS include potent topical corticosteroids, topical bexarotene, topical chemotherapy with nitrogen mustards, UVB-NB phototherapy, PUVA phototherapy, localized or total skin electron beam therapy, biological response modifiers - such as interferon alfa, bexarotene, and denileukin diftitox - and multi-agent chemotherapy regimens, similar to those used in nodal non-Hodgkin lymphoma.<sup>1,9,16; 35;36;37;38</sup>

Despite a wealth of available treatment options, all appear to have only modest efficacy and there is no definitive standard of care, particularly in the early stages.<sup>20</sup> Treatments appear to differ not with regard to efficacy in inducing clinical response, but rather in side effect profile. The literature on treatment of MF is scarce, characterized by small sample sizes and heterogeneous studies, as demonstrated in a recent systematic review.<sup>35</sup> This is consistent with the findings of the present study, in which the treatment modalities employed none of which was associated with significantly higher complete response rates than the others. However, the absence of complete clinical response (absence of lesions) to any of these treatment modalities tended to be associated with worse 5-year survival. Although this finding did not

reach statistical significance, it has not been described elsewhere in the literature.

## CONCLUSIONS

In this sample, the following independent risk factors for 5-year mortality were identified in patients with MF and MF/SS: age > 70 years, presence of B symptoms, anemia, elevated LDH, T3 or T4 classification (versus T1 or T2), N2 classification, bone marrow infiltration, stage III or IV disease (versus I or II), and hospitalization due to lymphoma.

## REFERENCES

- 1 Willemze R, Dreyling M, Group EGW. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; **21**: 177-80.
- 2 Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak OB, *et al*. The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center. *Am J Dermatopathol* 2008; **30**: 37-44.
- 3 Doshi BR, Khopkar US. Retrospective study of spectrum of cutaneous lymphoma presenting to dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; **77**: 512-5.
- 4 Vora R, Mubashir S, Talavia P, *et al*. Mycosis Fungoides: Tumour d'emblee. *Indian Dermatol Online J* 2012; **3**: 122-4.
- 5 Sokol L, Naghashpour M, Glass LF. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control* 2012; **19**: 236-44.



- 6 Lee JH, Lee JH, Yoo DS, *et al.* Characteristics of primary cutaneous lymphoma according to WHO-EORTC classification in Korea. *Clin Exp Dermatol* 2013; **38**: 457-63.
- 7 Dummer R, Asagoe K, Cozzio A, *et al.* Recent advances in cutaneous lymphomas. *J Dermatol Sci* 2007; **48**: 157-67.
- 8 Willemze R, Jaffe ES, Burg G, *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; **105**: 3768-85.
- 9 Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, *et al.* Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev* 2003; **17**: 131-42.
- 10 Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 191-8.
- 11 Jang MS, Kang DY, Park JB, *et al.* Cutaneous T-cell lymphoma in asians. *ISRN Dermatol* 2012; **2012**: 1-8.
- 12 Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, *et al.* Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 368-74.
- 13 Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; **18**: 397-415.
- 14 Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Brasil Dermatol* 2012; **87**:817-30

- 15 Booken N, Nicolay JP, Weiss C, *et al.* Cutaneous tumor cell load correlates with survival in patients with Sezary syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; **11**: 67-79.
- 16 Sanches Jr JA, Moricz CZM, Neto CF. Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 – Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 7-25.
- 17 Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, *et al.* TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; **110**: 479-84.
- 18 Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, *et al.* Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; **110**: 1713-22.
- 19 Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, *et al.* Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 4730-9.
- 20 Benton EC, Crichton S, Talpur R, *et al.* A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 2859-68.

- 21 Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, *et al.* Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sezary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci* 2013; **71**: 160-6.
- 22 Hodak E, Lessin S, Friedland R, *et al.* New insights into associated co-morbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Acta Derm Venereol* 2013; **93**: 451-5.
- 23 Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, *et al.* Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. *Cancer* 2012; **118**: 5830-9.
- 24 Mantaka P, Helsing P, Gjersvik P, *et al.* Clinical and histopathological features of folliculotropic mycosis fungoides: a Norwegian patient series. *Acta Derm Venereol* 2013; **93**: 325-9.
- 25 Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology* 2010; **56**: 57-70.
- 26 Wright A, Wijeratne A, Hung T, *et al.* Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage* 2013; **45**: 114-9.
- 27 Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol* 2012; **67**: 760-8.
- 28 Dummer R, Hess-Schmid M, Burg G. Cutaneous T-cell lymphomas: prognosis and quality-of-life issues. *Clin Lymphoma* 2000; **1**: S21-5.
- 29 Jenni D, Karpova MB, Seifert B, *et al.* Primary cutaneous lymphoma: two-decade comparison in a population of 263 cases from a Swiss tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1071-7.

- 30 Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebaut R, *et al.* Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2003; **119**: 414-23.
- 31 Liu WP, Song YQ, Zheng W, *et al.* Aggressive behavior and elevated lactate dehydrogenase at baseline confer inferior prognosis in patients with primary cutaneous lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; **13**: 534-40.
- 32 Evans KG, Troxel AB, DeNardo BJ, *et al.* Validity assessment of the cutaneous T-cell lymphoma severity index to predict prognosis in advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2011; **64**: 682-9.
- 33 Klemke CD, Mansmann U, Poenitz N, *et al.* Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 118-24.
- 34 Van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, *et al.* Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 504-10.
- 35 Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, *et al.* Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD008946.
- 36 Ko CJ. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of classification of cutaneous lymphomas. *Adv Dermatol* 2006; **22**: 259-77.
- 37 Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts. II. *Haematologica* 2004; **89**: 1372-88.
- 38 Rosen ST, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; **2006**: 323-30.

39 Guitart J. What's new in cutaneous T-cell lymphomas: 2006. *Semin Cutan Med Surg* 2006; **25**:87-90

**4.3 Artigo 3** – a ser submetido ao periódico Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

### **LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS DE CÉLULAS T E CÉLULAS NK: REVISÃO ATUALIZADA**

**Resumo:**

**Justificativa e Objetivos:** Linfomas cutâneos primários (LCP), apesar de raros, são de grande importância clínica devido a sua alta morbi-mortalidade. O objetivo deste estudo é a realização de revisão bibliográfica sobre manifestações clínicas, histopatologia, imuno-histoquímica, prognóstico e tratamento dos Linfomas cutâneos primários de células T e células NK (LCCT/NK)

**Conteúdo:** LCP são um grupo de linfomas não-Hodgkin extra-nodais, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. O diagnóstico e a classificação dos LCP devem ser baseados na combinação de dados clínicos e histológicos e imuno-histoquímica. 75 a 80% dos LCP são classificados como linfomas cutâneos LCCT/NK. Opções de tratamento dependem do tipo e estágio da doença.

**Conclusões:** LCCT/NK são um grupo heterogêneo e complexo de linfomas, com apresentação clínica, histopatologia e prognóstico variados. No momento, não há consenso universal para o tratamento destas entidades, porém seu reconhecimento precoce é necessário, para adequado manejo e orientação dos pacientes.

**Palavras-chave:** Linfoma cutâneo primário, linfoma de células T.

## INTRODUÇÃO

Linfomas cutâneos primários (LCP) são um grupo de linfomas não-Hodgkin extra-nodais, caracterizados por acúmulo inicial de células mononucleares, na sua maioria linfócitos, na pele, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico(1)(2)(3)(4). Os LCP têm incidência anual estimada na América do Norte e Europa Ocidental entre 0,3 a 1 para 100.000 habitantes. A pele é o segundo local extra-nodal mais acometido por linfoma, atrás do trato gastrointestinal. Aproximadamente 75 a 80% dos LCP são classificados como LCCT/NK, com predomínio absoluto de micose fungóide (MF)(1)(2)(4)(5).

Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) se uniram para publicar uma classificação para LCP. Esta foi a primeira classificação aceita e utilizada em todo o mundo por patologistas, dermato-patologistas, dermatologistas, oncologistas e médicos internistas. Segundo esta, os LCP foram subdivididos em LCCT e de células NK (LCCT/NK) (Quadro 1), linfomas cutâneos de células B (LCCB) e neoplasia de precursor hematológico (6)(7).

A OMS ainda publicou em 2008 uma atualização desta classificação integrando uma classificação geral de tumores linfoides, nodais e extra-nodais, com apenas pequenas mudanças na terminologia. Estas duas últimas classificações são aceitas em todo o mundo e utilizadas em estudos multicêntricos e comparativos(6).

**Quadro 1. Classificação OMS-EORTC para linfomas cutâneos primários de células T e células NK**

Micose Fungóide (MF) Variantes e subtipos de MF <ul style="list-style-type: none"> <li>- MF Follicotrópica</li> <li>- Reticulose Pagetoide</li> <li>- Cútis Laxa Granulomatosa</li> </ul>
Síndrome de Sézary
Linfoma/Leucemia de células T do adulto
Doenças linfoproliferativas CD30 + cutâneas primárias <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma cutâneo primário de grande célula anaplásica</li> <li>- Papulose Linfomatóide</li> </ul>
Linfoma subcutâneo de células T, paniculite-símile
Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal
Linfoma cutâneo primário de célula T periférica, não especificado <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma cutâneo primário agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica (entidade provisória)</li> <li>- Linfoma cutâneo de célula T <math>\gamma\delta</math> (entidade provisória)</li> <li>- Linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica (entidade provisória)</li> </ul>

MF: Micose fungóide

O diagnóstico e a classificação dos LCP devem ser baseados na combinação de dados clínicos, histológicos e imuno-histoquímica. Em todos os casos, exceto para pacientes em estágios iniciais de micose fungóide ou suas variantes e papulose linfomatóide (PL), adequado estadiamento deve ser realizado para excluir doença extracutânea. Isto inclui avaliação adequada de linfonodos, hemograma completo, bioquímica sérica, incluindo desidrogenase láctica (DHL), função hepática e renal, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve com contraste e, em alguns casos, de cabeça e pescoço. Na suspeita de acometimento hematológico, está indicada biópsia e aspirado de medula óssea(1)(8)(9). Após avaliação histopatológica por hematoxilina e



eosina, casos com morfologia sugestiva de LCP devem ser estudados com imuno-histoquímica(9).

Em estágios precoces, LCCT/NK afetam a qualidade de vida do paciente devido ao impacto da aparência da pele e ocorrência de sintomas persistentes, como prurido. Em alguns casos, podem desfigurar a pele em fases precoces da doença. Em estágios mais avançados, as manifestações cutâneas podem ser acompanhadas de alterações sistêmicas de resposta imune, com risco aumentado de infecções e malignidades secundárias. A maioria dos pacientes com doença avançada não vai a óbito devido às manifestações do linfoma, e sim devido a problemas secundários como infecções(3).

A OMS e EORTC classificaram os LCCT/NK de acordo com o comportamento clínico, sendo MF e suas variantes, LCP anaplásico de grandes células, Papulose Linfomatóide (PL), Linfoma de células T, paniculite símile, e Linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica de comportamento clínico indolente, com sobrevida em cinco anos acima de 75%. Adicionalmente, a Síndrome de Sézary (SS), Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal, LCP agressivo epidermotrópico de células T -CD8 +, Linfoma cutâneo de células T gama/delta e Linfoma cutâneo de células T periféricas, inespecífico, são considerados linfomas de comportamento clínico agressivo com sobrevida em 5 anos menor que 25%(7). Outros estudos demonstraram achados semelhantes referentes à sobrevida(10)(11).

A frequência de seguimento depende do subtipo de linfoma. Nos subtipos indolentes, a doença estável ou em remissão varia de 6 a 12 meses. Em pacientes com doença ativa ou progressiva varia de 4 a 6 meses. O seguimento deve ser focado na história, exame físico e exames adicionais se necessário (biópsia, hemograma e bioquímica, exames de imagem)(1).

## **LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T E CÉLULAS NK**

### **- MICOSE FUNGÓIDE**

#### **Manifestações clínicas**

Clinicamente a MF caracteriza-se por manchas, placas ou tumores,

geralmente eritematosos ou acastanhadas(12), com predileção inicial por áreas cobertas do corpo, como as nádegas.(7) Outras variantes já relatadas, incluem as formas hipopigmentada, hiperpigmentada, vesicular, pustulosa, bolhosa, granulomatosa, MF associada à mucinose folicular, ictiosiforme e pitíriase liquenóide-símile(4)(12)(13)(14)(15)(16). A MF d'emblee é definida pelo aparecimento de tumores sem lesões preexistentes(4)(12)(17).



**Figura 1:** Micose fungóide – placas eritemato-escamosas no dorso



**Figura 2:** Micose fungóide – placas eritemato-escamosas no braço esquerdo



**Figura 3:** Micose fungóide tumoral

Na MF, existe uma predileção para o sexo masculino (2:1)(7)(14) e qualquer faixa etária pode ser acometida, porém, há uma maior incidência entre a quarta e a sexta décadas de vida. É mais comum em negros (2:1) e menos frequente em asiáticos e hispânicos(4)(14).

A MF hipopigmentada é caracterizada por lesões que podem assemelhar-se clinicamente a pitíriase versicolor, pitíriase alba, vitiligo, hanseníase, sarcoidose e hipopigmentação pós-inflamatória. Embora o paciente possa apresentar apenas lesões hipopigmentadas, é comum a presença de lesões eritematosas concomitantes(14)(16).

A cútis laxa granulomatosa é caracterizada clinicamente por grandes placas eritematosas que coalescem para formar dobras de pele frouxa pendentes, semelhantes à cutis laxa, localizadas em zonas intertriginosas, como regiões inguinais e axilas ou áreas de flexão(7)(9)(12)(18). Há associação com linfoma de Hodgkin em um terço dos pacientes, bem como a associação com MF clássica também já foi relatada(18).

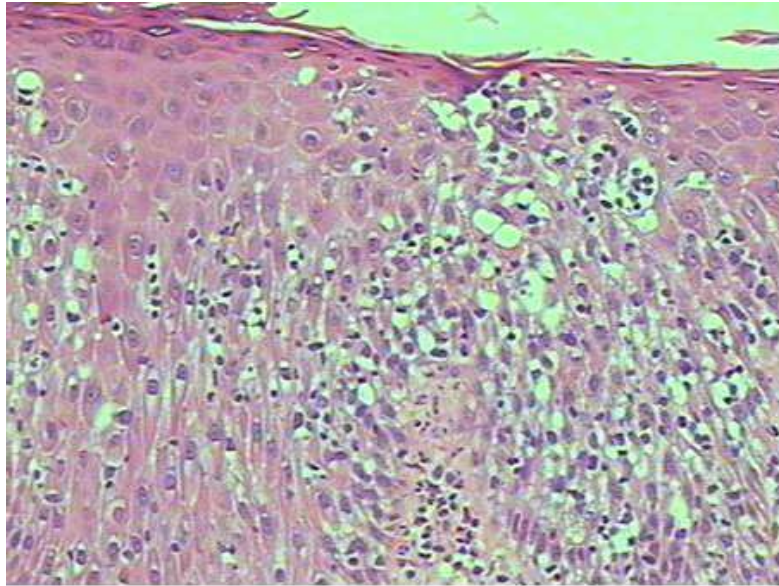
MF Foliculotrópica é uma variante em que os pacientes podem apresentar manchas e placas da MF clássica, mas também têm simultaneamente placas endurecidas, nódulos ou tumores, normalmente na

cabeça e no pescoço, com alopecia associada, já que há predileção pelos folículos pilosos. Ocorre principalmente em adultos, mas ocasionalmente pode afetar crianças e adolescentes. Homens são mais frequentemente afetados. Pápulas foliculares ceratóticas, lesões acneiformes, cistos e comedões podem estar presentes na lesão ou perilesional. Com a progressão da doença, ocorre formação de massas tumorais volumosas(7)(9)(13)(19)(20).

Reticulose Pagetoide é, por definição, uma variante da MF restrita a casos de lesão eritemato-escamosa solitária, bem circunscrita, de crescimento lento, geralmente nas extremidades(6)(7)(9). A disseminação extracutânea ou óbitos relacionados à doença, ao contrário da MF clássica, não foram relatados(7). O termo reticulose pagetoide deve ser utilizado apenas para o tipo localizado (Woringer-Kolopp) e não para o tipo disseminado (Ketrone-Goodman). Estes geralmente são classificados como LCP agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica, linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$  e MF no estágio tumoral(7)(21).

### **Exame histopatológico**

A MF é caracterizada, no estágio de placas, por um infiltrado superficial denso, frequentemente em banda ou liquenóide, de pequenos linfócitos com núcleos cerebriformes atípicos, geralmente acompanhado de número variável de eosinófilos. O epidermotropismo de linfócitos atípicos (Figura 4), com formação de microabscessos de Pautrier é a marca histológica. No entanto, nos estágios precoces de manchas da MF, achados histológicos são sutis, com atipias de linfócitos menos proeminentes ou ausentes, vacuolização com alterações de interface e alinhamento de linfócitos ao longo da junção. Na MF precoce, epidermotropismo, com microabscessos de Pautrier, é encontrado em apenas 19% das biópsias(6)(7)(9)(12)(22). Com a progressão para o estágio tumoral, o infiltrado dérmico torna-se mais difuso e o epidermotropismo pode desaparecer(7).



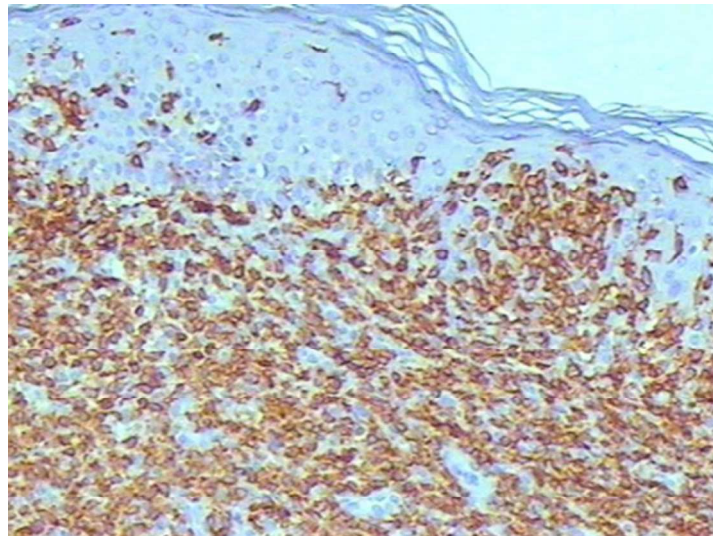
**Figura 4:** Epidermotropismo de linfócitos agrupados com halos claros (HE: 200x)

Na MF Folliculotrópica, a histologia é diagnóstica, demonstrando mínimo envolvimento epidérmico e proeminente infiltração linfocitária de células cerebriformes dentro e ao redor dos folículos, com deposição variável de mucina(7)(9)(13)(19) e folliculotropismo ao invés de epidermotropismo. A maioria dos casos, mostra degeneração mucinosa dos folículos pilosos (mucinose folicular) à coloração de Alcian Blue e são, tradicionalmente, designado como MF associada a mucinose folicular(7). Em alguns casos, infiltração proeminente do epitélio folicular e das glândulas sudoríparas écrinas pode ser observado(13). Casos semelhantes com infiltração proeminente de glândulas sudoríparas écrinas, muitas vezes associada com alopecia, são designados como MF siringotrópica(23).

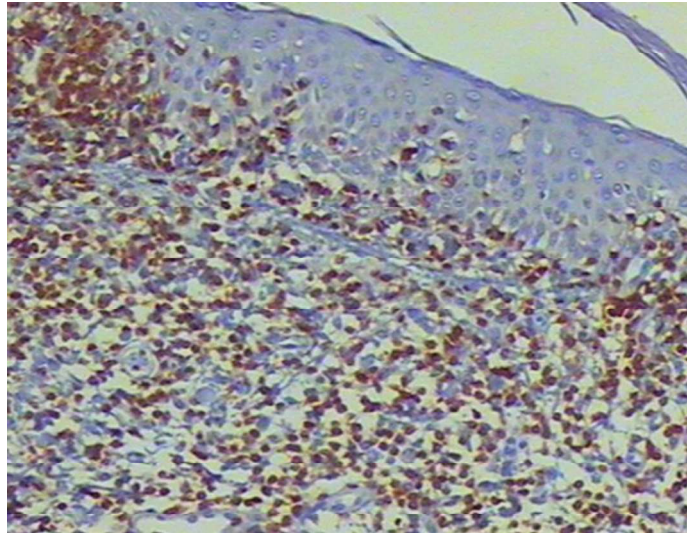
Na reticulose pagetoide, histologicamente, há uma epiderme hiperplásica com marcada infiltração por células pagetoides, isolada ou em ninhos. As células atípicas possuem, algumas vezes, núcleos hipercromáticos e cerebriformes, e abundante citoplasma vacuolizado. A derme superior pode mostrar infiltrado de linfócitos ou histiócitos, mas não apresenta células T neoplásicas(6)(7).

### Imuno-histoquímica

MF é uma neoplasia classicamente com fenótipo CD4+ predominante. Além do CD4, são positivos CD2, CD3, CD5, b-F1 e CD45RO (Figuras 5 e 6). CD8 costuma ser negativo. Recentemente, vários outros fenótipos foram descritos, como MF CD8+ e MF CD56+, com CD4 e CD8 negativos (4)(6)(7)(24). CD7 é usualmente deletado na MF(9)(12)(24). Demonstração de fenótipo aberrante, por exemplo, como a perda de pan-antígenos de células T CD2, CD3 e CD5 é frequentemente observado, e um importante adjunto no diagnóstico de MF. A expressão de proteínas citotóxicas (Antígeno 1 intracitoplasmático de célula T [TIA-1] e granzima B) por células T neoplásicas é detectada em 10% das placas de MF, mas é mais frequente em tumores com transformação blástica(7). Esporadicamente, reatividade para CD15 é observada em estágios tumorais avançados da MF. As células tumorais também podem mostrar reatividade para CD30 nos estágios de placas e tumores(24).



**Figura 5:** Positividade para CD45 na imuno-histoquímica



**Figura 6:** Positividade para CD3 na imuno-histoquímica

### **Prognóstico**

Para MF e SS a classificação TNM (T- extensão do tumor primário; N- ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; M- ausência ou presença de metástase à distância) é utilizada para estimar prognóstico. Contudo, este sistema de estágio é utilizado, primariamente, para definir a extensão da doença e não como guia de prognóstico(1)(25).

O sistema TNM+ B (B= *blood*- sangue) é utilizado para pacientes com MF e SS para prever sobrevida e estratificar a escolha da terapia, além de fornecer utilidade prognóstica. Esta classificação não é aplicável para LCP não MF/SS(25).

Os mais importantes fatores preditivos de sobrevida na MF e SS são o T (tumor da classificação TNM), manifestações extracutâneas e a idade do paciente. Outros fatores independentes de prognóstico adverso incluem a espessura da infiltração de tumor, alta contagem de linfócitos atípicos (mais de 20% de células de Sézary), perda de marcadores de células T, como CD5 e CD7, existência de um clone de células T no sangue periférico em qualquer estágio da doença e anormalidades cromossômicas nas células T(12)(26). Na MF, o envolvimento sanguíneo considerado leucêmico, com grande número de células tumorais no sangue, é considerado comparável em termos de prognóstico com envolvimento nodal(26). Marcada eosinofilia também é fator

associado a pior prognóstico(12).

Na MF e SS, marcadores séricos como LDH,  $\beta$ 2-microglobulina e interleucina (IL)-2 estão associados com doença mais agressiva. Análises multivariadas revelam que estágios IIb (tumores com ou sem comprometimento de linfonodos ou metástases) e IV (qualquer lesão cutânea com metástase ou comprometimento linfonodal) e idade maior que 60 anos são preditores independentes de pior sobrevida(26). Envolvimento cutâneo generalizado também é considerado fator de pior prognóstico(25). Um melhor prognóstico é associado com alta densidade de células de Langerhans epidérmicas e com alta proporção de linfócitos CD8+ infiltrando a lesão tumoral(12)(27). Pacientes com MF no estágio de manchas ou placas têm expectativa de vida semelhante à população sem a doença. No estágio tumoral a sobrevida em cinco anos é de 70%-80%(7). Aqueles com MF eritrodérmica também têm, no geral, pior prognóstico(12).

Há pelo menos dois achados histológicos que parecem estar implicados, como fatores independentes, em um pior prognóstico na MF, a MF foliculotrófica (mucinosose folicular) e a transformação para grandes células(12)(26). A ulceração, que pode ocorrer nas placas ou tumores da MF é, geralmente, sinal de mau prognóstico. Contudo, através de análises multivariadas, a ulceração não pareceu alterar o prognóstico. Análises multivariadas também não têm demonstrado valor prognóstico independente do acometimento da medula óssea(26).

A diferença nos marcadores imuno-histoquímicos da MF não parece ter influência no prognóstico ou curso da doença(6)(7)(24). CD7 é usualmente deletado na MF, mas a deleção pode ocorrer precocemente e, desta forma, estar associada com pior prognóstico(9)(12)(24). A expressão de CD30 em MF previamente negativa é frequentemente associada com progressão para linfoma de grandes células e tem pior prognóstico.(24)

### **Tratamento**

No tratamento da MF precoce, com lesões confinadas à pele, utilizam-se corticosteróides tópicos potentes, bexaroteno tópico, quimioterapia tópica com mustarda nitrogenada, fototerapia com ultravioleta B (UVB), UVB de banda



estreita, psoralenos com ultravioleta A (PUVA) ou irradiação localizada ou total da pele com elétrons (banho de elétrons). Nos casos com placas infiltradas e tumores, há indicação preferencial de irradiação de toda a pele com elétrons. Os modificadores da resposta biológica, como o interferon-alfa (INF- $\alpha$ ), bexaroteno, IL-2 fusionada a toxina difitérica (denileukin difitox) são cada vez mais utilizados, isoladamente ou em associação com as terapias tópicas, na doença cutânea avançada, na doença sistêmica e nos casos refratários, com taxas de remissão parcial. Esquemas de poliquimioterapia, semelhantes aos usados para linfomas não-Hodgkin nodais, estão indicados nos casos de comprometimento linfonodal ou visceral e na doença cutânea avançada refratária aos esquemas dirigidos à pele(1)(9)(12)(19)(24)(27)(28)(29)(30).

Na reticulose pagetoide o tratamento consiste na excisão cirúrgica de lesões únicas ou radioterapia localizada(7)(19). Em alguns casos, mustarda nitrogenada tópica ou corticoesteroides tópicos podem ser uma alternativa aceitável(7).

Na cútis laxa granulomatosa, embora o curso clínico seja indolente, o tratamento é difícil. Excisões cirúrgicas são seguidas de recidivas. Radioterapia pode controlar doença localizada, mas as experiências são limitadas(7)(19). Outras opções de tratamento incluem radiação, PUVA, INF, retinóides e esteroides, todos sem grande evidência da eficácia(12).

Na MF eritrodérmica, a fotoforese extracorpórea, quando disponível, é a terapêutica de escolha, isolada ou associada com outras modalidades terapêuticas, como INF- $\alpha$ , com taxas de resposta variáveis. O tratamento com PUVA em associação com INF-alfa, INF-alfa isolado e o uso combinado de clorambucil e prednisona ou metotrexate é utilizado, porém com baixas taxas de remissão completa(1)(7)(12)(19)(28). PUVA isolado ou corticoides tópicos potentes podem ser usados como terapia adjuvante. Estudos recentes demonstram efeitos benéficos do bexaroteno e do alemtuzumab (anti-CD52)(1)(7)(31)(32).

## - SÍNDROME DE SÉZARY

### Manifestações clínicas e laboratoriais

A SS, que ocorre exclusivamente em adultos, é definida, historicamente, pela tríade eritrodermia, linfadenopatia generalizada, e a presença de células T neoplásicas (células de Sézary) na pele, linfonodos e sangue periférico. A eritrodermia pode estar associada com edema acentuado, esfoliação, liquenificação e prurido intenso (Figuras 7 e 8). Além disso, alopecia, hiperkeratose palmo-plantar e oncodistrofia são achados clínicos frequentes(7).



**Figura 7:** Síndrome de Sézary - Eritrodermia esfoliativa na face



**Figura 8:** Síndrome de Sézary - Eritrodermia esfoliativa nos membros inferiores

### **Exame histopatológico**

Histologicamente, critérios recomendados para o diagnóstico de SS incluem um ou mais dos seguintes: contagem absoluta de pelo menos 1000 células de Sézary/mm<sup>3</sup>; demonstração de anormalidades imunofenotípicas; ou demonstração de um clone de células T no sangue periférico por métodos moleculares ou citogenéticos(7)(19).

O exame histopatológico pode ser semelhante à MF, porém, características específicas como epidermotropismo de linfócitos atípicos são encontradas em apenas 40% das biópsias e o infiltrado celular é mais monótono(6)(7)(12). Nos casos restantes, é encontrado infiltrado em banda de pequenos linfócitos, com ou sem atipia nuclear e ausência de epidermotropismo, ou apenas uma sutil infiltrado perivascular. Há disseminação leucêmica de células tumorais atípicas com linfócitos grandes, chamadas de células de Sézary(6)(12).

### **Imuno-histoquímica**

A demonstração de anormalidades imunofenotípicas, que são critérios

diagnósticos, inclui o aumento de células T CD4+ resultando em uma razão CD4/CD8 maior que 10 e perda de qualquer, ou todos, dos seguintes antígenos de células T CD2, CD3, CD4 e CD5). Fenótipo CD7, CD8 e CD26 são negativos nas células de Sézary circulantes(7)(9)(12)(26).

### **Prognóstico**

Diferente da MF, a SS é doença agressiva com prognóstico reservado, com taxas de sobrevida de cinco anos entre 10 e 20%(7)(19). Fatores considerados no prognóstico assemelham-se aos da MF, citados acima.

Perda de marcadores como CD5 e CD7, na SS, são fatores independentes de pior prognóstico. A presença de linfócitos T CD8+ citotóxicos infiltrando a derme é associada com melhor prognóstico(27).

### **Tratamento**

Assim como na MF eritrodérmica, fotoforese extracorpórea, quando disponível, é a terapêutica de escolha, isolada ou associada com outras modalidades terapêuticas como INF- $\alpha$ , com taxas de resposta variáveis. O tratamento com PUVA em associação com INF- $\alpha$ , INF- $\alpha$  isolado e o uso combinado de clorambucil e prednisona ou metotrexate é utilizado, porém possui baixas taxas de remissão completa(1)(7)(12)(19)(28). PUVA isolado ou corticoides tópicos potentes podem ser utilizados como terapia adjuvante. Estudos recentes mostram efeitos benéficos do bexaroteno e do alemtuzumab(1)(7)(31)(32).

## **- LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO**

### **Manifestações clínicas e laboratoriais**

‘O Linfoma/Leucemia de células T do adulto possui, em 100% dos casos, evidência do HTLV-1 integrado no genoma hospedeiro(9)(14)(33)(34). O linfoma se desenvolve em, aproximadamente, 5% dos indivíduos soropositivos, habitualmente, após mais de duas décadas de persistência viral(19). A maioria dos pacientes apresenta doença aguda caracterizada pela presença de leucemia, linfadenopatia, organomegalia, hipercalcemia e, em metade dos casos, lesões cutâneas, como nódulos, tumores, pápulas generalizadas ou

placas. No entanto, uma forma lentamente progressiva, de acometimento apenas cutâneo, foi descrita (variante indolente). Estas formas crônicas podem mimetizar MF clinicamente(7)(9)(14)(34).

### **Exame histopatológico**

A biópsia, especialmente de áreas eritematosas, pode ser inespecífica, podendo também ter histologia indistinguível da MF, podendo apresentar infiltrado dérmico e epidérmico com linfócitos atípicos, com núcleos polilobulados ou pleomórficos, com ou sem microabcessos de Pautrier(9)(14)(34). A forma crônica pode mostrar escasso infiltrado dérmico, com células apenas ligeiramente atípicas(7).

### **Imuno-histoquímica**

O antígeno linfocítico cutâneo (ALC) negativo e a presença do HTLV-1 integrado às lesões falam a favor do diagnóstico de linfoma/leucemia(7)(9). As células T neoplásicas expressam fenótipo CD3+, CD4+, CD8- e CD25+(7).

### **Prognóstico**

No linfoma-leucemia de célula T do adulto, o prognóstico depende do subtipo clínico. As formas aguda e linfomatosa apresentam sobrevidas que variam de dois meses a pouco mais de um ano. A forma crônica apresenta curso mais protraído e sobrevida mais longa, podendo, entretanto, ocorrer transformação para a fase aguda, com curso agressivo(3)(7)(19).

### **Tratamento**

Na maioria das formas, existe indicação de quimioterapia sistêmica. Nas formas crônicas, as lesões cutâneas podem ser tratadas com terapias dirigidas à pele, classicamente utilizadas para a MF. A associação de IFN- $\alpha$  com PUVA e o uso de anti-retrovirais, como a zidovudina, parecem trazer benefícios para os pacientes(7)(19)(35)(36).

## - LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DE GRANDE CÉLULA ANAPLÁSICA

### **Manifestações clínicas**

O LCP de grande célula anaplásica se apresenta com grandes tumores ou nódulos, solitários ou agrupados, frequentemente ulcerados, geralmente em adultos jovens, sendo o sexo masculino 2 a 3 vezes mais acometido. A disseminação extracutânea ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes, e envolve, principalmente, linfonodos regionais(6)(7). Pode ocorrer regressão espontânea parcial ou completa(19).

### **Exame histopatológico**

Infiltrado difuso e denso, não-epidermotrópico, de grandes células tumorais pleomórficas, anaplásicas ou imunoblásticas, com alto índice mitótico, é encontrado(6)(7).

### **Imuno-histoquímica**

No LCP de grande célula anaplásica, por definição, mais de 75% das células tumorais expressam o antígeno CD30(6)(7)(24). Outros antígenos expressos incluem CD4, CD25, CD71 e antígeno epitelial de membrana (EMA), embora este último já tenha sido reportado como negativo (6)(7)(9)(12)(24)(37).

Há perda variável de CD2, CD5, CD3 e CD7. Frequentemente, há expressão de proteínas citotóxicas (granzima B, TIA-1 e perforinas). Menos de 10% dos casos tem fenótipo CD8+. A maioria expressa LCA, mas não expressa *Activin receptor-like kinase-1* (ALK1)(6)(7)(24). Expressão de CD56 é rara, é negativo para CD15(24) e ALK1+ é observada mais frequentemente em casos pediátricos(38).

### **Prognóstico**

Os LCP de células T CD30+ têm melhor prognóstico quando comparados com LCP que não expressam CD30+(37). O LCP de grande célula anaplásica é neoplasia indolente, de bom prognóstico, e sobrevida de 10 anos acima de 90%. Recidivas cutâneas são frequentes, e disseminação extracutânea ocorre em cerca de 10% dos casos, principalmente para linfonodos regionais. Doença cutânea multifocal ou acometimento de linfonodos

regionais parece não alterar o prognóstico(7)(19)(24).

### **Tratamento**

No LCP de grande célula anaplásica, a radioterapia ou a retirada cirúrgica são os tratamentos de escolha quando as lesões são localizadas. Metotrexate em doses baixas ou radioterapia podem ser alternativas para casos com múltiplas lesões, sem ser modalidade curativa. Doença rapidamente progressiva ou extracutânea deve ser tratada com poliquimioterapia sistêmica com doxorubicina(6)(12)(13)(19)(27)(39).

## **- PAPULOSE LINFOMATÓIDE**

### **Manifestações clínicas**

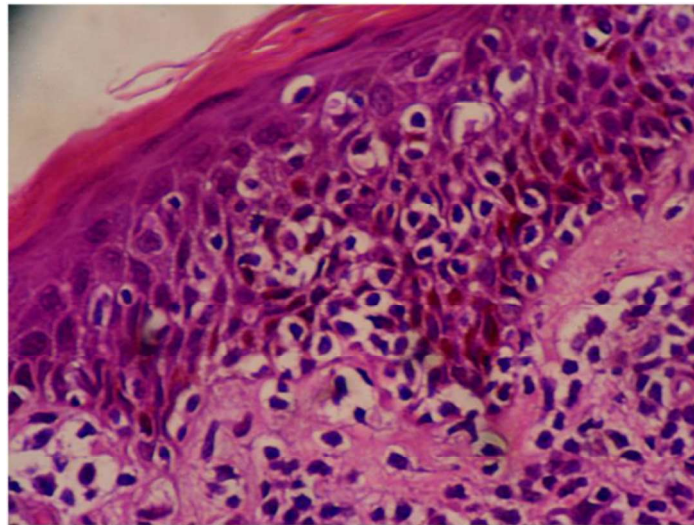
PL é caracterizada por múltiplas lesões pápulo-nodulares (Figura 9), às vezes pápulo-necróticas, crônicas, que tendem a regressão espontânea, após algumas semanas ou meses, e tendem a recorrência. Estas podem ulcerar e resolver com cicatrizes pigmentares. Predominam no tronco e membros. Lesões vesico-pustulosas também podem ser vistas(5)(6)(9)(22). Geralmente, ocorre em adultos com idade média de 45 anos, na proporção homem-mulher de 1,5:1, podendo ocorrer em crianças. Em até 20% dos casos, a PL pode ser precedida, associada ou seguida por outro tipo de linfoma cutâneo, geralmente MF, LCP de grande célula anaplásica, ou linfoma de Hodgkin(6).



**Figura 9:** Papulose linfomatóide - Lesão pápulo-nodular

### Exame histopatológico

A PL exibe um espectro que varia de grandes células tumorais anaplásicas ou pleomórficas CD30+, dispersas ou agrupadas, acompanhadas de neutrófilos e eosinófilos, infiltrado semelhante a células Reed-Sternberg (tipo A); infiltrado epidermotrópico de pequenos linfócitos com núcleos cerebriformes semelhante à MF (tipo B) (Figura 10); ou coesão de células tumorais CD30+ , com poucas células reativas misturadas, semelhante ao LCP de grande célula anaplásica (tipo C)(5)(6)(9)(22).



**Figura 10:** PL apresentando linfócitos com núcleos aumentados e hipercromáticos infiltrando a epiderme (epidermotropismo) (HE: 400x)

### Imuno-histoquímica

A PL está incluída no do espectro das doenças linfoproliferativas CD30+(12). O tipo clássico de PL (tipo A) além de CD30+, possui fenótipo CD3+,CD4+,CD8-. Fenótipos aberrantes, com perda de um ou mais destes antígenos, podem ocorrer. As células, na PL, comumente expressam TIA-1, perforina e granzima B(24). Outros fenótipos, com CD8+ ou CD56+, também são observados. Fator de necrose tumoral associado ao fator-1 (TRAF-1) e oncogene mieloma múltiplo1 (MUM-1) também são descritos como marcadores para diferenciação entre PL e LCP de grande célula anaplásica, mas resultados contraditórios são observados quanto ao seu valor diagnóstico(6). Um dos tipos de PL possui lesões com fenótipo CD3+, CD4+ e CD8- e não expressa o



antígeno CD30(7).

Marcadores de apoptose, como caspase 3, estão aumentados na PL, comparado com o linfoma de grande célula anaplásica, sugerindo que a apoptose seja um mecanismo envolvido na regressão espontânea das lesões de PL(7)(9).

### **Prognóstico**

PL possui um excelente prognóstico, com sobrevida de 100% em cinco anos, apesar de 10-20% dos pacientes poderem desenvolver uma neoplasia linfoide secundária(7)(19)(27). Casos borderline entre PL e LCP de grande célula anaplásica têm excelente prognóstico, similar à PL(9).

### **Tratamento**

Na PL não há tratamento curativo. O uso de baixas doses de metotrexate oral (5-20 mg/semana) é a terapia mais efetiva para evitar o aparecimento de novas lesões(7)(40). O uso de corticoides tópicos, corticoides sistêmicos, PUVA, quimioterapia ou radioterapia pode induzir remissões temporárias. O risco/benefício de tais terapêuticas deve ser cuidadosamente avaliado. Recomenda-se seguimento clínico periódico dos pacientes(7)(12)(19)(24)(27)(39).

## **- LINFOMA SUBCUTÂNEO DE CÉLULAS T, PANICULITE-SÍMILE**

### **Manifestações clínicas**

Este linfoma assemelha-se clinicamente a uma paniculite. Manifesta-se com placas e nódulos subcutâneos, solitários ou múltiplos, ocasionalmente ulcerados, predominantemente nos membros inferiores de adultos jovens (Figura 11). Sintomas constitucionais, como perda de peso, fadiga e febre baixa, podem estar presentes(7)(9)(12)(41). Ambos os sexos são igualmente afetados(7)(41). A doença pode ser complicada por uma síndrome hemofagocítica, que é, geralmente, associada a um curso rapidamente progressivo(41)(42). Disseminação para locais extracutâneos é rara, e pode ser precedida, por anos ou décadas, de uma paniculite aparentemente benigna(42).



**Figura 11:** Linfoma subcutâneo de células T – nódulos e ulceração

### **Exame histopatológico**

Apresenta infiltrado lobular e septal de células linfoides, de tamanhos pequeno e médio, e, às vezes, grandes, com núcleos pleomórficos, sem envolvimento dermo-epidérmico. Muitas vezes, há muitos macrófagos. Cariorrexe, citofagocitose e necrose podem estar presentes. Células tumorais podem estar rodeadas de linfócitos, mas isto não é uma característica específica para a doença, já que pode ser observado na paniculite lúpica, que é um dos seus principais diagnósticos diferenciais(6)(12)(42). Envolvimento de células gordurosas individuais por células T neoplásicas é útil para o diagnóstico, embora não específico. Nos estágios iniciais, infiltrados neoplásicos podem carecer de atipia significativa e um denso infiltrado inflamatório pode predominar(7)(42).

### **Imuno-histoquímica**

Linfoma de células T, paniculite-símile, possui fenótipo variável, comumente CD8+, mas pode ser CD4-e CD8- e, menos comumente, CD4+ com variável deleção de CD5 e CD7. Também expressa proteínas citotóxicas, CD2 e CD3. CD30 e CD56 são raramente expressos(6)(7)(12). Segundo a classificação da OMS/ EORTC, este linfoma é, por definição, restrito a casos que expressam receptor de células T (TCR) fenótipo  $\alpha/\beta$ . A demonstração da expressão deste fenótipo por imuno-histoquímica é o principal marcador diagnóstico desta entidade(6).

### **Prognóstico**

Em contraste com estudos iniciais, que indicavam curso rapidamente fatal no linfoma subcutâneo de célula T, paniculite-símile, estudos recentes sugerem curso habitualmente protraído, com lesões subcutâneas recorrentes, mas sem disseminação extracutânea, e sobrevida em cinco anos de mais de 80%(7)(19). A expressão de CD56 pode estar associada com baixa taxa de sobrevida(6)(7)(12).

### **Tratamento**

No linfoma subcutâneo de célula T, paniculite-símile, o tratamento geralmente é realizado com poliquimioterapia contendo doxorubicina e radioterapia, entretanto, muitos pacientes podem ser controlados com corticoterapia sistêmica prolongada(7)(12)(19)(24)(41).

## **- LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS T/NK, TIPO NASAL**

### **Manifestações clínicas**

Apresenta-se em pacientes de meia-idade a adultos mais velhos, predominantemente do sexo masculino, com nódulos ou tumores, solitários ou múltiplos, eritemato-vinhosos e purpúricos, formando extensas áreas de necrose, às vezes ulcerados, com envolvimento, geralmente, da cavidade nasal e nasofaringe, mas também do tronco e extremidades, rapidamente progressivos. O acometimento da pele pode ser uma manifestação primária ou secundária da doença. Ocasionalmente, manchas e placas semelhantes à MF podem estar presentes. É conhecido pela sua forte associação com o vírus Epstein-Barr (EBV) e previamente designado “granuloma letal da linha média”, na cavidade nasal(7)(14)(43). O principal diagnóstico diferencial é com a MF em estágio tumoral(38). Sintomas sistêmicos, como perda de peso, mal-estar e febre, podem estar presentes, e, alguns casos, são acompanhados por síndrome hemofagocítica(7).

### **Exame histopatológico**

Mostra infiltrado variável, angiocêntrico e angiodestrutivo, superficial e profundo, composto por histiócitos, plasmócitos e granulócitos, principalmente

eosinófilos, com envolvimento da derme e, frequentemente, do subcutâneo, com destruição de vasos e necrose, algumas vezes extensa(9)(19). Pode assemelhar-se a histologia de MF, com epidermotropismo, embora o infiltrado se estenda profundamente(38)(43). Possui amplo espectro citológico, variando desde pequenas a grandes células, com, a maioria dos casos, constituído por células de tamanho médio. As células podem ter núcleos irregulares ou ovais, da cromatina moderadamente densa, e citoplasma pálido(7). Geralmente há marcado angiotropismo ou angiodestruição(38).

### **Imuno-histoquímica**

As células atípicas do linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal, geralmente tem imunofenótipo com positividade de CD2, negatividade de CD3 na superfície (positividade citoplasmática) e positividade de CD56 e de proteínas citoplasmáticas (TIA-1, granzima B e perforina). Em raros casos CD56-, a detecção de EBV por hibridização *in situ* e a expressão de proteínas citotóxicas são necessárias para o diagnóstico(7)(9)(37).

### **Prognóstico**

O linfoma extranodal de célula T/NK, tipo nasal, geralmente apresenta curso rápido e agressivo, com alta taxa de mortalidade, a despeito do tratamento. As sobrevidas médias reportadas situam-se entre 5 e 27 meses, com os melhores índices para os casos com lesões exclusivamente cutâneas. O principal fator de pior desfecho e baixa sobrevida é a presença de envolvimento extracutâneo no diagnóstico(7)(19).

### **Tratamento**

No linfoma extranodal de célula T/NK, tipo nasal, o tratamento indicado é a quimioterapia sistêmica, mas os resultados são desapontadores(1)(7)(19). Para pacientes em estágios iniciais, a radioterapia é a primeira escolha de tratamento(1).

## **- LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULA T CD8+ EPIDERMOTRÓPICA (ENTIDADE PROVISÓRIA)**

### **Manifestações clínicas**

Apresenta-se com nódulos, tumores, placas e pápulas ulceradas ou erosadas, com necrose central, disseminadas ou localizadas, de rápida evolução(6)(7)(19). Placas ceratóticas podem ocorrer(7)(19). Este tipo de linfoma pode se disseminar para outros locais como pulmão, testículo, sistema nervoso central e mucosa oral, entretanto, linfonodos geralmente são poupados(7).

### **Exame histopatológico**

Verifica-se epiderme atrófica ou acantótica, infiltrado epidermotrópico de pequenos e médios linfócitos, com núcleos pleomórficos, numerosos queratinócitos necróticos, erosão, ulceração e espongiose variável. Invasão e destruição de anexos cutâneos são comuns. Angiocentricidade e angioinvasão podem estar presentes(6)(7)(19).

Este subtipo de LCP deve ser distinguido de MF CD8 +, que também exibe um infiltrado epidermotrópico em banda, mas apenas poucos ou nenhum queratinócito necrótico. Em contraste com LCP de células CD8 + agressivo (epidermotrópico), MF CD8 + manifesta clinicamente com manchas e placas hiper ou hipopigmentadas, mas apresenta erosões, necroses ou ulcerações(6).

### **Imuno-histoquímica**

As células tumorais do LCP agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica expressam fenótipo  $\beta$ -F1+, CD3+ CD8+, TIA1+, granzima B+, perforina+, CD45RA+, CD45RO-, CD2-, CD4-, CD5-, CD7-. EBV geralmente é negativo(6)(7).

### **Prognóstico**

O linfoma cutâneo agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica costuma ter evolução aguda, com disseminação sistêmica rápida. A sobrevida média é de 32 meses(7)(19)(44).

## **Tratamento**

No LCP agressivo de célula T CD8+ epidermotrópica, o tratamento indicado é com quimioterapia sistêmica, com esquemas contendo doxorubicina(7)(19).

## **- LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULA T $\gamma\delta$ (ENTIDADE PROVISÓRIA)**

### **Manifestações clínicas**

Geralmente apresenta-se com placas disseminadas, nódulos ou tumores, ulcero-necróticos, particularmente nas extremidades. Contudo, outros locais podem ser afetados. O envolvimento de extranodal de mucosa é frequentemente, mas o acometimento de linfonodos, medula óssea e baço é incomum. Síndrome hemofagocítica pode ocorrer(45).

### **Exame histopatológico**

Três principais padrões histológicos podem estar presentes na biópsia: epidermotrópico, dérmico e subcutâneo. Muitas vezes, mais do que um padrão está presente, em um mesmo paciente, em diferentes biópsias ou em uma única biópsia(45). As células neoplásicas são geralmente médias ou grandes, com cromatina grosseira(7). Apoptose e necrose são comuns, muitas vezes com angioinvasão(6)(7).

### **Imuno-histoquímica**

O linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$  possui células tumorais que expressam CD2, CD3, CD56 e proteínas citotóxicas, mas são negativos para  $\beta$ -F1, CD5 e para o VHB, na maioria das vezes. A maioria dos casos perde CD4 e CD8. CD7 pode ser positivo ou negativo(6)(7).

### **Prognóstico**

No linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$ , a maioria dos pacientes tem doença agressiva, resistente à quimio ou radioterapia, com sobrevida média de 15 meses(7)(19)(45).

## **Tratamento**

No linfoma cutâneo de célula T  $\gamma\delta$  o tratamento de escolha é quimioterapia sistêmica, ainda que com resultados despontadores(7)(19).

## **- LINFOMA CUTÂNEO DE PEQUENA E MÉDIA CÉLULA T CD4+ PLEOMÓRFICA (ENTIDADE PROVISÓRIA)**

### **Manifestações clínicas**

Apresenta-se, na maioria dos casos, com nódulo, placa, pápula ou tumor solitário, eritematoso, sem manchas e placas prévias, geralmente na face, pescoço ou parte superior do tronco(6)(7)(38)(46). Menos comumente, apresenta-se com lesões múltiplas(46). Ulceração é rara(38).

### **Exame histopatológico**

Infiltrados nodulares de pequenos e médios linfócitos pleomórficos, eosinófilos, hemácias e histiócitos são encontrados na derme, com tendência a infiltrar o subcutâneo. Epidermotropismo podem estar presente focalmente(6)(7). Uma pequena proporção (menos do que 30%) de células pleomórficas grandes pode estar presente(7). Distinção com a forma nodular de pseudolinfoma de células-T é um desafio(6).

Proeminência de componentes de células B é regra, algumas vezes, levando ao diagnóstico errôneo de linfoma cutâneo de células B(38).

### **Imuno-histoquímica**

As células do LCP de pequena e média célula T CD4+ pleomórfica, por definição, expressam o fenótipo CD3+, CD4+, CD8-, CD30-, CD5+, CD7+ e TIA-1, principalmente em lesões localizadas(7)(12)(24)(38). Algumas vezes, há perda dos pan-marcadores de células T, principalmente em múltiplas lesões tumorais. Proteínas citotóxicas geralmente não são expressas.(7)(24)

### **Prognóstico**

O linfoma cutâneo de pequena e média célula T CD4+ tem prognóstico favorável, particularmente nos casos com lesões únicas ou localizadas. A sobrevida estimada em cinco anos é de aproximadamente 60-80%(7)(19).

## **Tratamento**

Para lesões localizadas é recomendada excisão cirúrgica ou radioterapia(7)(12)(19). Ciclosporina ou INF-alfa podem ser efetivos na doença generalizada. Entretanto, o melhor tratamento para estes pacientes ainda não está definido(7)(12).

## **CONCLUSÕES**

LCCT/NK são um grupo heterogêneo e complexo de linfomas, com apresentação clínica, histopatologia e prognóstico variados. No momento, não há consenso universal para o tratamento destas entidades, porém seu reconhecimento precoce é necessário, por parte de médicos internistas, dermatologistas e oncologistas, para adequado manejo e orientação dos pacientes.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5):177–80.
2. Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak OB, Epelbaum R, Dann EJ, Bergman R. The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center. *Am J Dermatopathol* 2008; 30(1):37–44.
3. Dummer R, Asagoe K, Cozzio A, Burg G, Doebbeling U, Golling P, et al. Recent advances in cutaneous lymphomas. *J Dermatol Sci* 2007; 48(3):157–67.
4. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and S?zary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012; 87(6):817–30.



5. Doshi BR, Khopkar US. Retrospective study of spectrum of cutaneous lymphoma presenting to dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77(4):512–5.
6. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology* 2010; 56(1):57–70.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10):3768–85.
8. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112(5):1600–9.
9. Ko CJ. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphomas. *Adv Dermatol* 2006; 22:259–77.
10. Hallermann C, Niermann C, Fischer R-J, Schulze H-J. Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(5):521–5.
11. Lee JH, Lee JH, Yoo DS, Kang H, Kim GM, Park HJ, et al. Characteristics of primary cutaneous lymphoma according to WHO-EORTC classification in Korea. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(5):457–63.
12. Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood Rev* 2003; 17(3):131–42.
13. Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis: a clinicopathologic and follow-up study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2002; 138(2):191–8.
14. Jang MS, Kang DY, Park JB, Kim ST, Suh KS. Cutaneous T-Cell Lymphoma in Asians. *ISRN Dermatol* 2012; 2012:1–8.

15. Hodak E, Amitay I, Feinmesser M, Aviram A, David M. Ichthyosiform mycosis fungoides: an atypical variant of cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(3):368–74.
16. Kazakov DV, Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(4):397–415.
17. O'quinn RP, Zic JA, Boyd AS. Mycosis fungoides d'embleé: CD30-negative cutaneous large T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43(5Pt1):861–3.
18. Clarijs M, Poot F, Laka A, Pirard C, Boursolond A. Granulomatous slack skin: treatment with extensive surgery and review of the literature. *Dermatology* 2003; 206(4):393–7.
19. Sanches Jr. JA, Moricz CZM, Neto CF. Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 – Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2006; 81(1):7–25.
20. Mantaka P, Helsing P, Gjersvik P, Bassarova A, Clausen OPF, Delabie J. Clinical and histopathological features of folliculotropic mycosis fungoides: a Norwegian patient series. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(3):325–9.
21. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. 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* 1997; 90(1):354–71.
22. Glusac EJ. Criterion by criterion, mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 2003; 25(3):264–9.
23. Zelger B, Sepp N, Weyrer K, Grünewald K, Zelger B. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides? *Br J Dermatol* 1994; 130(6):765–9.
24. Paulli M, Berti E. Cutaneous T-cell lymphomas (including rare subtypes). Current concepts. II. *Haematologica* 2004; 89(11):1372–88.
25. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International

- Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(2):479–84.
26. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(6):1713–22.
  27. Rosen ST, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 2006(1):323–30.
  28. Sanches Jr, JA. Critical analysis of the EORT vs WHO classifications and treatment of primary cutaneous lymphomas. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2000; 22(supl 2):231–2.
  29. Guitart J. What's new in cutaneous T-cell lymphomas: 2006. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25(2):87–90.
  30. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, et al. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5.
  31. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149(6):1095–107.
  32. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Cavallin-Ståhl E, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Blood* 2003; 101(11):4267–72.
  33. Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. *Am J Hematol* 2005; 78(3):232–9.
  34. Khader A, Shaan M, Sasidharanpillai S, Pakran J, Rajan U. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a retroviral malady. *Indian J Dermatol* 2012; 57(3):219–21.

35. Yamada Y, Tomonaga M. The current status of therapy for adult T-cell leukaemia-lymphoma in Japan. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(4):611–8.
36. Hermine O, Allard I, Lévy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A. A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha in the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Hematol J* 2002; 3(6):276–82.
37. Nagasawa T, Miwa H, Nakatsuka S, Itami S, Yoshikawa K, Aozasa K. Characteristics of cutaneous lymphomas in Osaka, Japan (1988-1999) based on the European Organization for Research and Treatment of Cancer classification. *Am J Dermatopathol* 2000; 22(6):510–4.
38. Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Clin Pathol* 2006; 59(8):813–26.
39. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95(12):3653–61.
40. Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(3):470–81.
41. Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, Ferreira S, Orchard G, Jenner K, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients. *Br J Dermatol* 2003; 148(3):516–25.
42. Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol* 2000; 136(7):889–96.
43. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(6):719–35.

44. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol* 1999; 155(2):483–92.
45. Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM, et al. Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2003; 101(9):3407–12.
46. Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AMW, Canninga-van Dijk MR, Kluin PM, et al. Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 2003; 102(6):2213–9.

**4.4 Artigo 4** – a ser submetido ao periódico Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica

## **LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS DE CÉLULAS B E NEOPLASIA DE PRECURSOR HEMATOLÓGICO: REVISÃO ATUALIZADA**

### **Resumo:**

**Justificativa e Objetivos:** Linfomas cutâneos primários (LCP), apesar de raros, são de grande importância clínica devido a sua alta morbi-mortalidade. O objetivo deste estudo é a realização de revisão bibliográfica sobre manifestações clínicas, histopatologia, imuno-histoquímica, prognóstico e tratamento dos Linfomas cutâneos primários de células B (LCCB) e da neoplasia do precursor hematológico.

**Conteúdo:** LCP são um grupo de linfomas não-Hodgkin extra-nodais, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. O diagnóstico e a classificação dos LCP devem ser baseados na combinação de dados clínicos e histológicos e imuno-histoquímica. LCCB e neoplasia do precursor hematológico correspondem a 20-25% dos casos de LCP.

**Conclusões:** LCCB e neoplasia do precursor hematológico são um grupo heterogêneo e complexo de linfomas, com apresentação clínica, histopatologia e prognóstico variados. No momento, não há consenso universal para o tratamento destas entidades, porém seu reconhecimento precoce é necessário, para adequado manejo e orientação dos pacientes.

**Palavras-chave:** Linfoma cutâneo primário, linfoma cutâneo de células B

## INTRODUÇÃO

Linfomas cutâneos primários (LCP) são um grupo de linfomas não-Hodgkin extra-nodais, caracterizados por acúmulo inicial de células mononucleares, na sua maioria linfócitos, na pele, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico(1)(2)(3)(4). Os LCP têm incidência anual estimada na América do Norte e Europa Ocidental entre 0,3 a 1 para 100.000 habitantes, sendo que aproximadamente 20 a 25% dos LCP são classificados como LCCB ou neoplasia do precursor hematológico(1)(2)(4)(5).

Em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Européia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) se uniram para publicar uma classificação para LCP, atualizada em 2008. Esta foi a primeira classificação aceita e utilizada em todo o mundo por patologistas, dermatopatologistas, dermatologistas, oncologistas e médicos internistas. Segundo esta, os LCP foram subdivididos em LCCT e de células NK (LCCT/NK), linfomas cutâneos de células B (LCCB) e neoplasia de precursor hematológico (Quadro 1)(6)(7).

### Quadro 1. Classificação OMS-EORTC para linfomas cutâneos de células B e neoplasia do precursor hematológico

<b>Linfomas Cutâneos de células B</b>
Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imunocitoma cutâneo primário</li> <li>- Plasmocitoma cutâneo primário</li> <li>- Hiperplasia folicular com células plasmáticas monotípicas</li> </ul>
Linfoma cutâneo primário centro-folicular <ul style="list-style-type: none"> <li>- Padrões de crescimento folicular, folicular e difuso, difuso</li> </ul>
Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna
Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna)
Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B
<b>Neoplasia de precursor hematológico</b>
Neoplasias hematodérmicas CD4+/CD56+ (anteriormente linfoma célula NK blástica)

O diagnóstico e a classificação dos LCCB e neoplasia do precursor hematológico devem ser baseados na combinação de dados clínicos, histológicos e imuno-histoquímica. Em todos os casos, adequado estadiamento deve ser realizado para excluir doença extracutânea. Isto inclui avaliação adequada de linfonodos, hemograma completo, bioquímica sérica, incluindo desidrogenase láctica (DHL), função hepática e renal, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve com contraste e, em alguns casos, de cabeça e pescoço. Em alguns tipos, está indicada sorologia para Vírus linfotrópico da célula humana tipo 1 (HTLV-1). Na suspeita de acometimento hematológico, está indicada biópsia e aspirado de medula óssea(1)(8)(9). Após avaliação histopatológica por hematoxilina e eosina, casos com morfologia sugestiva de LCP devem ser estudados com imuno-histoquímica(9).

A OMS e EORTC classificaram os LCCB de acordo com o comportamento clínico em indolente o LCP de células B de zona marginal e o LCP centro-folicular, com sobrevidas em 5 anos maior que 90%; e comportamento clínico intermediário o LCP difuso de grandes célula B, tipo perna, LCP difuso de grandes célula B, outros, e o LCP intravascular de grandes células B(7). Outros estudos demonstraram achados semelhantes referentes a sobrevida(7)(10)(11).

## **LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B**

### **- LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DE CÉLULAS B DA ZONA MARGINAL**

#### **Manifestações clínicas**

LCP de célula B de zona marginal inclui imunocitoma cutâneo primário, plasmocitoma cutâneo primário e hiperplasia folicular com células plasmáticas monotípicas. O plasmocitoma, mais frequentemente, é secundário a um mieloma múltiplo. Plasmacitoma primariamente cutâneo é extremamente raro(12).

Caracteriza-se por pápula solitária ou, mais frequentemente, múltiplas pápulas, placas, ou nódulos, às vezes ulcerados e agrupados, de cor eritemato-acastanha, às vezes violácea, localizados preferencialmente nos



membros, principalmente braços, e tronco(7)(9)(9)(13)(14)(15). Ocasionalmente, as lesões possuem um halo eritematoso e endurecido ao redor(9). Ulceração é infrequente, assim como disseminação extracutânea(16). Este linfoma tem sido associado a doenças auto-imunes e infecciosas, como infecção por *Borrelia burgdorferi*(9)(13)(15)(16)(17)(15).

### **Exame histopatológico**

Apresenta infiltrado de pequenos linfócitos e células plasmáticas(8)(12), frequentemente ao redor de anexos(7)(9)(9). Os infiltrados são separados da epiderme sobrejacente por uma zona Grenz. Além disso, centros germinativos reacionais, de números e tamanhos variados, e numerosas células T, assim como histiócitos, são comumente encontrados. Células plasmáticas monotípicas estão localizadas principalmente na periferia dos infiltrados, e são um importante critério de diagnóstico para o LCP de zona marginal de células B. Diferenciação com outros infiltrados de células B com padrão folicular pode ser um desafio(6).

### **Imuno-histoquímica**

LCP de célula B de zona marginal possui imunofenótipo de células atípicas CD79a e Bcl-2 positivas. CD20 pode ser positivo. Quando folículos reativos estão presentes, a ausência de CD10 é útil para excluir linfoma centro-folicular primário(7)(9). Bcl-2 é positivo em praticamente 100% dos casos, e MUM-1 na maioria destes linfomas(7)(9)(18). São negativos para CD5, CD10 e Bcl-6, utilizados na distinção LCP centro-folicular(7).

### **Prognóstico**

O LCP de células B de zona marginal possui excelente prognóstico com sobrevida de 100% em cinco anos(7).

### **Tratamento**

No LCP de células B da zona marginal, lesão única ou poucas lesões podem ser tratadas com radioterapia ou excisão cirúrgica. Quando for demonstrada associação com infecção pela *Borrelia burgdorferi*, recomenda-se, inicialmente, o uso de antibióticos sistêmicos. Nas lesões múltiplas, estão indicados clorambucil ou INF- $\alpha$ , via subcutânea ou intralesional, Na ocorrência

de recidivas frequentes, indica-se corticoterapia tópica ou intralesional(7)(12)(13)(19). Bons resultados são obtidos com o uso do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), sistêmico ou intralesional(7)(8)(12)(13)(17)(20)(21).

## **-LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO CENTRO-FOLICULAR**

### **Manifestações clínicas**

Caracteriza-se por pápulas, nódulos ou tumores, solitários ou agrupados, no tronco, fronte ou couro cabeludo (Figura 1)(7)(8)(15)(22). As lesões, muitas vezes, apresentam eritema ao redor ou pápulas satélites. Ulceração pode ocorrer(23). Apresentação com lesões cutâneas multifocais é observada em uma minoria de pacientes, mas não está associada com pior prognóstico(15)(24). Se não tratado, as lesões aumentam gradualmente de tamanho, ao longo dos anos, mas a propagação para locais extracutâneos é incomum(7).



**Figura 1:** Linfoma cutâneo centro-folicular – Lesão nodular no joelho direito

### **Exame histopatológico**

Três padrões de crescimento podem ser observados: folicular, folicular e difuso, e difuso. Em todos os três padrões, o tumor é predominantemente composto por células tumorais centrócitos-símile com núcleos clivados (Figura 15), e, em menor extensão, grandes células não-clivadas (centroblastos) com

nucléolos proeminentes. No padrão de crescimento folicular, as células tumorais estão dispostas em grandes folículos neoplásicos, que perdem a polarização. O padrão difuso é o mais comumente encontrado(6).

### **Imuno-histoquímica**

O linfoma centro-folicular de células B, em adição a expressão de marcadores pan-células B (CD20+, CD10+ e Bcl-6+) (7)(9)(12), possui expressão aberrante de CD45RA e CD43, útil para distinguir este de lesões reativas benignas, como linfocitoma cútis ou linfadenose cútis benigna(12). As células neoplásicas também expressam CD79a(7). Neste linfoma, redes de células dendríticas foliculares CD21+ podem ser encontradas, e isto pode ser um marcador de diferenciação entre linfoma centro-folicular e infiltrados difusos do LCP difuso de grandes células B, tipo perna(6).

Apesar de caracteristicamente Bcl-2-, ou + em uma minoria de células tumorais, tem-se evidenciado que, aproximadamente, 25% dos casos de LCP centro-folicular podem ser Bcl-2 positivo na maioria das células. Agrupamentos de células CD10 positivas favorecem o diagnóstico de LCP centro-folicular sobreposto a LCP de célula B de zona marginal(7)(9).

### **Prognóstico**

No LCP centro-folicular de células B, o padrão folicular sugere melhor prognóstico. O padrão de crescimento difuso relaciona-se com prognóstico menos favorável(7)(19). Contudo, independente do padrão de crescimento (folicular ou difuso), do número de células blásticas, ou da presença de doença localizada ou multifocal, este linfoma possui excelente prognóstico, com sobrevida de 5 anos de mais de 95%(7).

Estudo recente sugeriu que forte expressão de Bcl-2, com histologia de grandes células difusas, estaria associado com prognóstico desfavorável(25). Apesar deste estudo, LCP com padrão de crescimento folicular não parece ter diferença no comportamento entre aqueles Bcl-2-(7)

LCP centro-folicular com expressão de *Forkhead box protein P1* (FOX-P1), bem com aqueles localizados nas pernas, tem pior prognóstico, devendo ser tratado mais agressivamente(6).

## **Tratamento**

No LCP centro-folicular, a radioterapia é o tratamento de escolha para uma ou poucas lesões. Excisão cirúrgica de pequenas lesões pode estar indicada. Nas lesões cutâneas muito extensas e na doença extracutânea, indica-se quimioterapia baseada em antraciclina(7)(12)(19)(24). Recentemente, tem-se demonstrado eficácia do anticorpo anti-CD20 (rituximab), intralesional ou sistêmico(7)(8)(17)(19)(21)(26). Reicidivas cutâneas, observadas em aproximadamente 20% dos pacientes, não indicam progressão da doença, e podem ser tratadas com radioterapia(24).

## **- LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B, TIPO PERNA**

### **Manifestações clínicas**

Apresenta-se com nódulo, tumor solitário, ou tumores agrupados, eritematosos ou violáceos, de crescimento rápido, principalmente em um membro inferior, às vezes nos dois, de pacientes idosos e, raramente, em outros locais. É mais frequente no sexo feminino(7)(8)(9)(12)(27). Em contraste com o LCP centro-folicular, este linfoma, mais frequentemente, tende a se disseminar para locais extracutâneos, e têm um prognóstico mais desfavorável(24).

### **Exame histopatológico**

Caracteriza-se por um denso infiltrado nodular de células tumorais centroblasticas-símile e imunoblasticas-símile, com núcleos não-clivados, e nucléolos proeminentes, mas sem quantidade significativa de células centrócitos-símile, na derme e tecido subcutâneo(6)(12)(28)(24). Inclusões eosinofílicas de imunoglobulina, intranucleares (corpúsculos de Dutcher) ou intracitoplasmáticas (Corpúsculos de Russell) são comuns. O infiltrado é separado da epiderme por uma banda de colágeno (zona Grenz)(9)(12)(24). Raros casos mostram epidermotropismo, podendo ser confundidos com MF(29).

No LCP difuso de grandes células B, tipo perna, as células B

neoplásicas geralmente expressam pan-marcadores de células B, como CD19, CD20, CD22 e CD79a. Entretanto, em contraste com o LCP centro-folicular, expressa fortemente Bcl-2, que é positivo em 100% das vezes(7)(12), ainda que, existam casos de sobreposição destes. MUM1 e Bcl-6 são vistos frequentemente e FOX-P1 tem expressão variável. A expressão de CD10 é particularmente observada em casos com padrão de crescimento folicular, mas é incomum no padrão de crescimento difuso(6)(7)(9)(18).

### **Prognóstico**

No LCP difuso de grandes células B, tipo perna, múltiplas lesões e/ou acometimento dos dois membros inferiores conferem pior prognóstico(2)(7)(28)(19)(24). A sobrevida em cinco anos pode variar entre 36 e 100%(19)(27). Casos com forte positividade de MUM-1 e ausência de Bcl-6 ou CD10 podem ter um pior prognóstico(9).

### **Tratamento**

No LCP difuso de grandes células B, tipo perna, o tratamento preconizado é semelhante ao do linfoma difuso de grandes células sistêmico, com quimioterapia com antraciclina. Em pequenas lesões isoladas, exclusivamente cutâneas, radioterapia ou excisão cirúrgica pode ser considerada(7)(12)(19)(24). O uso sistêmico, isolado ou associado à quimioterapia, do anticorpo anti-CD20 tem demonstrado resultados favoráveis(7)(8)(12)(19).

## **- LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B, OUTRO (NÃO PERNA)**

### **Manifestações clínicas**

Este linfoma refere-se aos raros casos de linfomas cutâneos de grandes células B, que não preencheram critérios para a classificação como LCP centro-folicular ou LCP difuso de grandes células B, tipo perna. Geralmente esses casos correspondem a linfomas B difusos de grandes células, variante anaplásico, variante plasmacítico, variante de linfoma de células B rico em células T, ou, ainda, linfomas sistêmicos com acometimento cutâneo.

Apresentam características clínicas similares às do grupo dos LCP de células B da zona marginal e centro-folicular, acometendo cabeça, pescoço, tronco e membros inferiores(7)(19)(30)(31).

Linfomas plasmablasticos são vistos, quase exclusivamente, no contexto de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou outras imunodeficiências. Estes linfomas, geralmente apresentam, clinicamente, lesões de pele na cabeça, tronco ou extremidades(7)(32). Além disso, alguns casos de LCP intravascular de grandes células B podem ser incluídos nesta categoria(7). Linfomas de células B ricos em células T também estão incluídos nesta categoria.(31)

### **Exame Histopatológico**

Estes tumores são compostos por grandes células com núcleos não clivados (18).

### **Imuno-histoquímica**

O LCP difuso de grandes células não perna, geralmente são Bcl-2–negativos(9)(18), mas podem ser positivos.(7)

### **Prognóstico**

Diferente do LCP difuso de grandes células B, tipo perna, e de seus equivalentes linfonodais, o LCP difuso de grandes células B, outros, apresenta excelente prognóstico.(7)

### **Tratamento**

É semelhante ao do LCP difuso de grandes células B, tipo perna.(7)(19)

## **- LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO INTRAVASCULAR DE GRANDES CÉLULAS B**

### **Manifestações clínicas**

Caracteriza-se por manchas e placas eritematosas ou purpúricas, dolorosas, às vezes endurecidas, localizadas no tronco e coxas, onde pode assemelhar-se à paniculite(9)(12)(33). Geralmente, é associado a um prognóstico reservado. Os pacientes, muitas vezes, têm doença disseminada,

mas casos com envolvimento exclusivamente cutâneo podem ocorrer(7).

### **Exame histopatológico**

Microscopicamente, observa-se proliferação intravascular de grandes células B atípicas, com dilatação de vasos, na derme e tecido subcutâneo(12)(33). Estas células podem causar oclusão de vênulas, capilares e arteríolas. Em alguns casos, um pequeno número de células tumorais também pode ser observado ao redor dos vasos sanguíneos.(33)

### **Imuno-histoquímica**

Mostra acúmulo de linfócitos atípicos com expressão de CD19, CD20, CD45 e CD79a(9)(12).

### **Prognóstico**

No LCP intravascular de grandes células B, o prognóstico é reservado para os casos com acometimento extracutâneo associado, com 22% de sobrevida em três anos. O prognóstico é mais favorável para acometimento exclusivamente cutâneo, com 56% de sobrevida em três anos.(19)

### **Tratamento**

No LCP intravascular de grandes células B, o tratamento é quimioterapia sistêmica(7)(12)(19). Outras opções incluem radioterapia e anticorpo monoclonal anti-CD20(12).

## **NEOPLASIA DE PRECURSOR HEMATOLÓGICO**

### **- NEOPLASIAS HEMATODÉRMICAS CD4+/CD56+**

#### **Manifestações clínicas**

Apresenta-se com placas ou nódulos solitários ou múltiplas, semelhantes a equimoses, geralmente em pacientes idosos. Envolvimento da cavidade oral é comum(6)(34). Aproximadamente metade dos pacientes tem acometimento linfonodal ou de medula óssea na apresentação(35).

#### **Exame histopatológico**

Há uma zona de Grenz, abaixo da qual há um infiltrado denso de células

pleomórficas (9)(36). O infiltrado difuso é monótono, em banda, na derme superior e média, com extensões em coluna para a derme profunda e subcutâneo. As células tumorais apresentam fina cromatina dispersa. Extravasamento de numerosos eritrócitos é encontrado entre as células tumorais, o que confere às lesões aparência clínica contusiforme(6). Pode assemelhar-se, hispatologicamente, a infiltração leucêmica com células blásticas, muitas vezes se estendendo até o panículo adiposo. Diferenças entre o linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal, incluem a destruição de vasos, células apoptóticas não proeminentes, CD3 negativo, envolvimento de linfonodos frequente, e EBV não encontrado(37).

### **Imuno-histoquímica**

Suas células pleomórficas são CD4+ e CD56+, por definição. Esta entidade é CD43+ e CD45RA+, mas negativo para CD20, CD45, CD8, CD3 e proteínas citotóxicas(7)(9)(37). CD7, CD2 e CD68 podem ser positivos. Como neoplasias mieloblásticas e linfoblásticas podem ser positiva para CD56, pesquisa para CD3 e mieloperoxidase deve ser realizada de rotina para excluir estas entidades(7).

### **Prognóstico**

As neoplasias hematodérmicas CD4+CD56+ são agressivas, com sobrevida média de 14 meses(7)(38). Não há diferença significativa na sobrevida entre pacientes com ou sem doença extracutânea(38)(35).

### **Tratamento**

O tratamento é realizado com quimioterapia sistêmica, que resulta em remissão, de curta duração, com recidivas que não respondem ao retratamento. Há evidências de que a doença possa ser mais bem abordada com esquemas quimioterápicos para leucemias agudas(38)(35).

## **CONCLUSÕES**

LCCB e neoplasia do precursor hematológico são um grupo heterogêneo e complexo de linfomas, com apresentação clínica, histopatologia e prognóstico variados. No momento, não há consenso universal para o tratamento destas



entidades, porém seu reconhecimento precoce é necessário, por parte de médicos internistas, dermatologistas e oncologistas, para adequado manejo e orientação dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5):177–80.
2. Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak OB, Epelbaum R, Dann EJ, Bergman R. The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center. *Am J Dermatopathol* 2008; 30(1):37–44.
3. Dummer R, Asagoe K, Cozzio A, Burg G, Doebbeling U, Golling P, et al. Recent advances in cutaneous lymphomas. *J Dermatol Sci* 2007; 48(3):157–67.
4. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, Marques SA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol* 2012; 87(6):817–30.
5. Doshi BR, Khopkar US. Retrospective study of spectrum of cutaneous lymphoma presenting to dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77(4):512–5.
6. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology* 2010; 56(1):57–70.
7. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10):3768–85.
8. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus

- recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112(5):1600–9.
9. Ko CJ. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification of cutaneous lymphomas. *Adv Dermatol* 2006; 22:259–77.
  10. Hallermann C, Niermann C, Fischer R-J, Schulze H-J. Survival data for 299 patients with primary cutaneous lymphomas: a monocentre study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(5):521–5.
  11. Lee JH, Lee JH, Yoo DS, Kang H, Kim GM, Park HJ, et al. Characteristics of primary cutaneous lymphoma according to WHO-EORTC classification in Korea. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(5):457–63.
  12. Querfeld C, Guitart J, Kuzel TM, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: a review with current treatment options. *Blood* 2003; 17(3):131–42.
  13. Velázquez D, de Pablo P, García D, Ramírez JR. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: An atypical case. *Dermatol Online J* 2010; 16(12):5.
  14. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, Mons\_alvez V, Garcia-Muret, MP, Gallardo F, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: Response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(3):357-65.
  15. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013; 88(1):73–6.
  16. Li C, Inagaki H, Kuo T-T, Hu S, Okabe M, Eimoto T. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 asian cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8):1061–9.
  17. Sokol L, Naghashpour M, Glass LF. Primary cutaneous B-cell lymphomas: recent advances in diagnosis and management. *Cancer Control* 2012; 19(3):236–44.
  18. Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features,

- classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; 106(7):2491–7.
19. Moricz CZM, Sanches Jr. JA. Lymphoproliferative processes of the skin: Part 1 - Primary cutaneous B-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2005; 80(5):461–71.
  20. Soda R, Costanzo A, Cantonetti M, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Systemic therapy of primary cutaneous B-cell lymphoma, marginal zone type, with rituximab, a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(3):207–8.
  21. Onsun N, Su O, Kural YB, Erdemoglu Y, Buyukbabani N, Demirkesen C, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: subtypes, treatment and outcome of 10 cases. *Acta Derm Venereol* 2011; 91(4):476–8.
  22. Bergman R, Kurtin PJ, Gibson LE, Hull PR, Kimlinger TK, Schroeter AL. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular characterization of primary cutaneous follicular B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2001; 137(4):432–9.
  23. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: a practical marriage of two giants. *Br J Dermatol* 2005; 153(5):874–80.
  24. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; 19(16):3602–10.
  25. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Joly P, D'Incan M, Delaunay M, et al. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103(10):3662–8.
  26. Paul T, Radny P, Kröber SM, Paul A, Blaheta HJ, Garbe C. Intralesional rituximab for cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2001; 144(6):1239–43.

27. Mondal SK, Mandal PK, Roy S, Biswas PK. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type: Report of two cases and review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012; 33(1):54–7.
28. Cerroni L. Lymphoproliferative lesions of the skin. *J Clin Pathol* 2006; 59(8):813–26.
29. Chiang S, DiCaudo DJ, Valdez R, Swanson DL. Cutaneous B-cell lymphoma with histologic features of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(2):320–3.
30. Mundi JP, Leger M, Terushkin V, Fischer M, Patel R, Meehan S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Dermatol Online J* 2012; 18(12):25.
31. Santucci M, Pimpinelli N. Primary cutaneous B-cell lymphomas. Current concepts. *I. Haematologica* 2004; 89(11):1360–71.
32. Häusermann P, Khanna N, Buess M, Itin PH, Battegay M, Dirnhofer S, et al. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIV-positive male: an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology* 2004; 208(3):287–90.
33. Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the “cutaneous variant”. *Br J Haematol* 2004; 127(2):173–83.
34. Gniadecki R, Rossen K, Ralfkier E, Thomsen K, Skovgaard GL, Jønsson V. CD56+ lymphoma with skin involvement: clinicopathologic features and classification. *Arch Dermatol* 2004; 140(4):427–36.
35. Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJLM, Willemze R. CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature. *Ann Oncol* 2004; 15(7):1097–108.
36. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(6):719–35.

37. DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, Miller DT, Griffin CA, Mann RB, et al. Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(10):1223–30.
38. Sanches Jr. JA, Moricz CZM, Neto CF. Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 – Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2006; 81(1):7–25.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os Serviços de Dermatologia e Hematologia da Santa Casa de Porto Alegre são centros de referências para tratamento e acompanhamento de pacientes com linfomas, incluindo os cutâneos, motivo pelo qual foi possível o desenvolvimento deste estudo, com base em prontuários e registros. É possível que este estudo não tenha avaliado todos os pacientes com diagnóstico de LCP do Complexo Hospitalar Santa Casa destes 12 anos (2000-2012), mas certamente a grande maioria dos mesmos foi estudada, pois os pacientes com LCP são acompanhados rotineiramente pelos Serviços citados. Ainda assim, ao frisarmos que o estudo é de uma amostra com base hospitalar, assumimos que a generalização de resultados para a população geral não é possível, sob ponto de vista epidemiológico.

Não obstante, com este trabalho ocorreu um preenchimento de uma lacuna, qual seja, a falta de reconhecimento do contexto regional relacionado ao diagnóstico e prognóstico dos pacientes com LCP. E, importante destacar, por fim, que a par das dificuldades terapêuticas intrínsecas a alguns tipos de LCP, a demonstração de aspectos clínicos, histopatológicos e de prognóstico laboratorial (dosagem da LDH – elevada - e hemograma – anemia) pode auxiliar na valorização de fatores que se constituem em elementos fundamentais para a vida destes pacientes.

## 6. ANEXOS

### 6.1. Instrumento de coleta de dados

**Identificação do paciente:**

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Telefone: ( ) \_\_\_\_\_  
Fototipo/raça: \_\_\_\_\_ Cidade/estado: \_\_\_\_\_  
Ocupação (exposições): \_\_\_\_\_

**Dados do diagnóstico:**

Data do início das lesões: \_\_\_\_\_  
Sintomas associados: \_\_\_\_\_  
Exame físico (local e tipo de lesão): \_\_\_\_\_  
Data do diagnóstico: \_\_\_\_\_  
Subtipo do linfoma (classificação WHO/EORTC): \_\_\_\_\_  
Anatomopatológico (resultado descritivo e data): \_\_\_\_\_  
Imuno-histoquímica (resultado descritivo e data): \_\_\_\_\_

**Comorbidades:****Medicações em uso:****Exames de sangue no diagnóstico:****Exame de imagem após o diagnóstico (qual/data):****Acometimento de linfonodos ou metástase após o diagnóstico:****História familiar de linfoma (quem/qual):****Tratamento e resposta:**

Tipo de tratamento: \_\_\_\_\_  
Data do início do tratamento(1ª linha): \_\_\_\_\_ Data final do tratamento: \_\_\_\_\_  
Resposta ao tratamento: ( ) Remissão completa  
( ) Remissão parcial  
( ) Doença estável  
( ) Progressão  
( ) Recaída

**Exames pós-tratamento:**

Efeitos adversos relacionados ao tratamento: \_\_\_\_\_

Tipo de tratamento 2ª linha: \_\_\_\_\_

Data início tratamento 2ª linha: \_\_\_\_\_ Data término do  
tratamento: \_\_\_\_\_

Resposta: \_\_\_\_\_

Exames pós-tratamento de 2ª linha: \_\_\_\_\_

Efeitos adversos relacionados ao tratamento: \_\_\_\_\_

**Seguimento:**

Status atual: ( ) vivo sem doença ( )vivo com doença, melhor  
( )vivo com doença, inalaterado ( )vivo com doença, pior ( )óbito

Descrição lesões atualmente ou no último contato (data): \_\_\_\_\_

Exames atuais (ou últimos/data): \_\_\_\_\_

Causa/data óbito: \_\_\_\_\_

Responsável pela revisão: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

## 6.2. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

### Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

**Título do Projeto: Perfil clínico, histopatológico e terapêutico no acompanhamento de pacientes com linfoma cutâneo em centro de referência no sul do Brasil**

**Pesquisador Responsável Renan Bonamigo**

**Parecer 1796/12**

**Data da Versão 24/07/2012**

**Cadastro 004/12**

**Data do Parecer 16/08/2012**

**Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP**

**Objetivos do Projeto**

estabelecer perfil clínico, epidemiológico e histopatológico dos pacientes com diagnóstico de linfomas cutâneos primários em acompanhamento nos serviços de dermatologia e hematologia

**Sumário do Projeto**

estudo realizado por meio de revisão de prontuários no período de 1990 a 2011 sendo avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, raça, profissão, comorbidades, extensão da doença, sintomas associados, exames laboratoriais....

<b>Itens Metodológicos e Éticos</b>	<b>Situação</b>
<b>Título</b>	<b>Adequado</b>
<b>Autores</b>	<b>Adequados</b>
<b>Local de Origem na Instituição</b>	<b>Adequado</b>
<b>Projeto elaborado por patrocinador</b>	<b>Não</b>
<b>Aprovação no país de origem</b>	<b>Não necessita</b>
<b>Local de Realização</b>	<b>Própria instituição</b>



<b>Outras instituições envolvidas</b>	<b>Sim</b>
<b>Condições para realização</b>	<b>Comentário</b>

Comentários sobre os itens de Identificação

<b>Introdução</b>	<b>Adequada</b>
-------------------	-----------------

Comentários sobre a Introdução

Adequada e bem referenciada

<b>Objetivos</b>	<b>Adequados</b>
------------------	------------------

Comentários sobre os Objetivos

<b>Pacientes e Métodos</b>	
<b>Delineamento</b>	<b>Adequado</b>
<b>Tamanho de amostra</b>	<b>Total 145 Local</b>
<b>Cálculo do tamanho da amostra</b>	<b>Adequado</b>
<b>Participantes pertencentes a grupos especiais</b>	<b>Menores de 18 anos</b>
<b>Seleção equitativa dos indivíduos participantes</b>	<b>Não se aplica</b>
<b>Crítérios de inclusão e exclusão</b>	<b>Adequados</b>
<b>Relação risco-benefício</b>	<b>Não apresentada</b>
<b>Uso de placebo</b>	<b>Não utiliza</b>
<b>Período de suspensão de uso de drogas (wash out)</b>	<b>Não utiliza</b>
<b>Monitoramento da segurança e dados</b>	<b>Adequado</b>
<b>Avaliação dos dados</b>	<b>Adequada - quantitativa</b>
<b>Privacidade e confidencialidade</b>	<b>Adequada</b>
<b>Termo de Consentimento</b>	<b>Adequado</b>
<b>Adequação às Normas e Diretrizes</b>	<b>Sim</b>

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

<b>Cronograma</b>	<b>Adequado</b>
<b>Data de início prevista</b>	<b>07/2012</b>
<b>Data de término prevista</b>	<b>03/2013</b>

<b>Orçamento</b>	<b>Adequado</b>
<b>Fonte de financiamento externa</b>	<b>Agência de fomento</b>

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>Adequadas</b>
-----------------------------------	------------------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

### **Recomendação**

**Aprovar**

**Comentários Gerais sobre o Projeto**

## 6.3 Parecer do Comitê de Ética do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre – Plataforma Brasil

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** PERFIL CLÍNICO, HISTOPATOLÓGICO E TERAPÊUTICO NO ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM LINFOMA CUTÂNEO EM CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 06496812.6.0000.5335

**Pesquisador:** Renan Rangel Bonamigo

**Instituição:** Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 90.464

**Data da Relatoria:** 04/09/2012

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional sobre Linfomas cutâneos primários (LCP). São um grupo de linfomas não-Hodgkin extra-nodais, sem evidência de doença extracutânea no momento do diagnóstico. O diagnóstico e a classificação dos LCP devem ser baseados na combinação de dados clínicos e histológicos e imunohistoquímica. Micose fungóide é o LCP mais prevalente nos estudos. Fatores de risco para estes linfomas ainda foram pouco estudados. Opções de tratamento dependem do tipo e estágio da doença. A justificativa é que até o momento, poucos dados estão publicados sobre a epidemiologia dos linfomas no mundo e principalmente no Brasil. Faltam estudos para mostrar as características e comportamento destes no país. O delineamento do estudo é transversal aninhado à coorte histórica. O estudo será realizado através da revisão de prontuários, no período entre 2000 e 2011.

#### Objetivo da Pesquisa:

Estabelecer o perfil clínico, epidemiológico e histopatológico dos pacientes com diagnóstico de linfomas cutâneos primários em acompanhamento nos Serviços de Dermatologia e Hematologia.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos pois trata-se de um estudo de revisão de prontuários.

Os possíveis benefícios: Conhecer a epidemiologia, característica e comportamento dos linfomas cutâneos primários no Brasil.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional sobre Linfomas cutâneos primários (LCP). Apresenta objetivos claros e metodologia bem estruturada. O estudo será realizado através da revisão de prontuários, no período entre 2000 e 2011. As seguintes variáveis serão analisadas: idade, sexo, raça, profissão, comorbidades, data dos primeiros sinais/sintomas, data do diagnóstico, estadiamento clínico, extensão da doença, sintomas associados, exames laboratoriais (LDH, albumina, função renal creatinina, função hepática, hemograma com plaquetas, outros exames adicionais quando presentes), análise histopatológica e histoquímica (tipo de linfoma), anos de seguimento, tratamentos empregados e resposta, progressão e remissão, sobrevida.

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

**Bairro:** 6º andar - Centro

**CEP:** 90.020-090

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** 5132-1485

**Fax:** 5132-1485

**E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Apresenta o termo de comprometimento e sigilo dos dados.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise do projeto acima descrito recomenda-se aprovar.

A pesquisa atende as exigências, em seus aspectos éticos e metodológicos, as Diretrizes e Normas, especialmente as Resoluções 196/96, 251/97, 292/99, 346/05, 347/05 do Conselho Nacional de Saúde.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 05 de Setembro de 2012

Assinado por:  
Claudio Teloken

**Endereço:** R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br