

LINFOMAS E PSEUDOLINFOMAS

- ☉ PRECISAMOS SABER
- ☉ *Classificacao geral: linfoma nao Hodgkin, Linfoma Hodgkin, linfoma B, T, NK.*
- ☉ *Quais são agressivos e quais são indolentes*
- ☉ *Marcadores imunohistoquimicos (linfoma T, B, CD30 positivo, NK, etc)*
- ☉ *Células características de alguns linfomas (em flor, Sezary, Reed-Sternberg)*
- ☉ *Principais linfomas – micose fungoide (80% das questões), suas variantes (estadiamento, histopatologia), Sezary (critérios).*
- ☉ *Pseudolinfomas*

- ☉ LINFOMAS
- ☉ Neoplasias malignas derivadas de clones de linfócitos nos seus diferentes estágios evolutivos.
- ☉ 2 grandes grupos:
 - Hodgkin
 - Não-Hodgkin

- ☉ **LINFOMA DE HODGKIN**
- ☉ Originam-se no linfonodo, raro, apenas 0,5% de acometimento cutâneo.
- ☉ Uma célula característica é a célula de **Reed Sternberg** – células gigantes neoplásicas, correspondem a 1 a 5% do infiltrado tumoral. O resto é inespecífico – infiltrado de linfócitos, neutrófilos.
- ☉ Comprometimento cutâneo apenas em casos avançados.
- ☉ Clínica – massa ganglionar, cervical, intratorácica, prurido.
- ☉ 30 a 50% dos linfomas de Hodgkin tem EBV!
- ☉ Manifestações cutâneas são raras – por disseminação linfática retrograda ao linfonodo ou acometimento dos tecidos ao redor do linfonodo. Os nódulos são presentes no tronco, abdômen inferior, região inguinal, coxas e couro cabeludo. Necrose dos nódulos levam a ulceração.
- ☉ **Célula de Reed-Sternberg – olhos de coruja**, células gigantes, multinucleadas.

- ☉ **LINFOMA NÃO HODGKIN**
- ☉ São mais frequentes, mas continuam com pouco acometimento cutâneo.
- ☉ 75% são nodais – linfonodos e Baco
- ☉ 25% serão extranodais e desses, 1º o estômago é acometido (linfoma MALT), **2º orgão mais frequente de sede do linfoma extra nodal = pele.**
- ☉ **Indolentes** – evolução lenta, porém são incuráveis – como na Micose Fungoide.
- ☉ **Agressivos** – são fatais em semanas ou meses, porém com os tratamentos oncológicos tem alto potencial de cura.

- Ⓢ Fatores: ocupacionais, imunossupressão (psoríase, uso de imunobiológicos), HIV, EBV, HTLV-1 (linfoma leucemia de células T do adulto), HHV8, hepatite C, H. pylori (linfoma MALT), Chlamydia psittaci (causa psitacose em criadouros de pássaros).

- Ⓢ **LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS**

- Ⓢ Não tem linfonodos, baços, não possuem doença extracutânea no momento do diagnóstico. São LNH, podem ter origem nas células T, NK ou B.
- Ⓢ Mais de 65% células T
- Ⓢ 25% células B
- Ⓢ 10% são inespecíficos

- Ⓢ CLASSIFICAÇÃO DA WHO-EORTC (modificada) 2004

- Ⓢ **LCCT (65% dos casos) – linfomas cutâneos primários de células T**

- *Indolentes*
 - Micose fungoide 54%
 - MF foliculotrópica 6%
 - Reticulose pagetoide 1%
 - Cutix laxa granulomatosa <1%
 - LCP de grande célula anaplásica (CD30+) 10%
 - Papulose linfomatoide 16%
- *Agressivos*
 - Síndrome de Sezary 3%
 - LCP de células T-NK, tipo nasal (granuloma letal da linha média) 1%
 - LCP agressivo de células T CD8+ <1%
 - Linfoma-leucemia de células T do adulto (relação com HTLV-1 geralmente evento terminal e com pouca sobrevida)
- Ⓢ 62% são micose fungoide e variantes e 25% LCP de grande célula anaplásica CD30+ e papulose linfomatoide CD30+. Depois de micose fungoide e suas variantes, os linfomas cutâneos primários CD30+ são os mais frequentes. A maioria tem boa sobrevida, são indolentes e não tem cura.
- Ⓢ Síndrome de Sezary – variante leucêmica da micose fungoide que é de prognóstico ruim.
- Ⓢ LCP = linfoma cutâneo primário
- Ⓢ A sobrevida dos agressivos é bem menor.
- Ⓢ Importante saber quais os indolentes e agressivos e dos agressivos, o pior é o LCP de células T-NK tipo nasal – granuloma letal da linha média – o mais comum é a região centrofacial.

- Ⓢ **LCCB (25% dos casos) – não tem classificação de agressivos como os T**

- *Indolentes*
 - LCP célula B de zona marginal 7%
 - LCP centrofolicular 11%
- *Comportamento intermediário*

- LCP difuso de grandes células B, tipo perna 4%
- LCP difuso de grandes células B, outro <1%
- LCP intravascular de grandes células B
- ☎ Se falou linfoma cutâneo de célula B de grandes células – tem pior prognóstico dentre os B. fica intermediário na agressividade.
- ☎ MARCADORES LINFOIDES (tem que saber)
- ☎ CD45 – Ag leucocitário comum (presente no linfócito B e T)
- ☎ CD20 e CD79a – marcador de linfócitos B
- ☎ CD10 – célula B do centro do folículo linfóide (esses últimos 3 são célula B)
- ☎ CD2, CD3, CD5, CD7 – linfócitos T
- ☎ CD4 – T helper
- ☎ CD8 – T citotóxico
- ☎ CD30 – linfócito T ativado
- ☎ CD56 – células NK

LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T

- ☎ Apresentação variável quando a clínica, histologia, imunofenotipo e prognóstico, corresponde a 65% dos linfomas primários.

MICOSE FUNGOIDE

- ☎ Forma indolente, corresponde a mais de 50% dos linfomas cutâneos primários e cerca de 65% dos LCCT. Ocorrem mais em homens adultos e mais homens do que mulheres 2:1
- ☎ Suspeita-se de estimulação crônica dos linfócitos T por um ag persistente que não se sabe qual. E também pela inibição da apoptose das células tumorais.
- ☎ **Os linfócitos são pequenos e médios e não são grandes** (PROVA).
- ☎ Há epidermotropismo não há espongiose. Linfócitos chegam na epiderme.
- ☎ Na exocitose de linfócitos (eczemas) há espongiose. Se há espongiose é normal que o linfócito consiga chegar na epiderme.
- ☎ **Maior frequência em negros do que brancos – EUA.**
- ☎ 3 estágios.
 - 1) MF CLASSICA – PRIMEIRO ESTAGIO
- ☎ Lesão em macula, eritemato-descamativa, melhora um pouco com corticoide, recidiva. O paciente fica anos com isso. Pode ficar anos sem evoluir para estágio de tumor, o que incomoda é o prurido e estética. Maculas ou placas eritemato-escamosas preferindo áreas não expostas podendo durar meses ou anos antes de progredir para o de placas. Parapsoríase relacionada a micose fungoide é a variante em grandes placas. Muitas vezes não fecha como micose fungoide pq não tem microabscessos de Pautrier, epidermotropismo e fica anos sem dx.

- ☉ A micose fungoide clássica tbm pode surgir como alopecia mucinosa ou mucinose folicular – há uma placa de alopecia que cora com corante de mucina (Alcian Blue) com degeneração do folículo. A micose fungoide pode começar como lesão de mucinose folicular.
- ☉ Poiquilodermia atrofiante vascular – telangiectasia, atrofia, afinamento da pele, hiperpigmentação.
- ☉ AP – inespecífico no início, em um 2º estágio começam a ter os abscessos de Pautrier. 1ª fase há epidermotropismo, disposição em fila indiana na camada basal da epiderme. Inclusive no pelo.
- ☉ Macula eritemato-descamativa em área coberta, pode parecer hanseníase, sífilis, DC, psoríase.
- ☉ Pode ser mais vinhosa, com infiltração.
 - 2) MF CLASSICA – SEGUNDO ESTAGIO
- ☉ Começa a ter infiltração de placas e nódulos e aumento das lesões. Começa a ter alterações típicas da micose fungoide. No AP já pode fechar dx.
- ☉ AP – infiltrado polimórfico, células micóticas – mononucleares atípicas – linfócitos atípicos. **2 a 3 linfócitos se agrupam na epiderme com isso chamamos de microabscessos de Pautrier - Darier.** Tem atipias nucleares. Infiltrado linfocitário intenso, microabscessos de Pautrier dentro da epiderme. Hiperplasia psoriasiforme pode ou não acontecer.
- ☉ Demora anos para chegar na fase de placas, lesões infiltradas em áreas fotocobertas, podem ser arcinadas, policíclicas, placas grandes, eritemato-vinhosas, grandes.
 - MF CLASSICA – TERCEIRO ESTAGIO
- ☉ Tumores eritematosos, eritemato-violáceos ou acobreados com dimensões variáveis que podem até ulcerar.
- ☉ Histopatologia – há epidermotropismo menos intenso e na derme infiltrado maciço de linfócitos atípicos, células mononucleares atípicas na derme. Paciente que tinha tumor que teve remissão temporária. Quando ele tem recaída, ele cai primeiro após uma remissão, começa em maculas, placas e tumores novamente. A regra é começar a aparecer maculas – sinal que esta recidivando.
- ☉ Maculas, placas, que evoluem para tumores. Pode ulcerar.
- ☉ IMUNOFENOTIPAGEM
- ☉ Marcadores de linfócitos – CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, CD45RO+.
- ☉ 45 é o antígeno leucocitário comum.
- ☉ CD8 – quem é CD8 não é CD4. Ou é um ou é outro. Pode inverter de ser CD8+ e CD4- não muda o prognóstico, só muda os marcadores.
- ☉ 70% são negativas para CD7. Mesmo sendo linfócito T ele perde esse marcador na fase de tumor.
- ☉ Raramente pode ser CD4 negativo e CD8 positivo mas com o mesmo prognóstico.
- ☉ TRATAMENTO
- ☉ Não tem cura. Então temos que controlar a doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Queremos aumentar a sobrevida.

- ☎ **Terapias direcionadas a pele** – corticoides tópicos, **mostarda nitrogenada** (mecloreteamina), carmustina (BCNU), **banho de elétrons** em quadro mais extenso. Gel de baxarotena, PUVA, UVB, radioterapia, excimer 308nm.
- ☎ **Terapias sistêmicas** – nunca caiu em prova. Não é padronizado nem para oncologistas.
- ☎ VARIANTES DA MICOSE FUNGOIDE
- ☎ FOLICULOTROPICA – associada a mucinose folicular (infiltrado vai nos folículos e deixa áreas sem folículos preservadas).
- ☎ RETICULOSE PAGETOIDE – forma com lesão única.
- ☎ CUTIS LAXA GRANULOMATOSA – área do linfoma com perda de fibras elásticas e há infiltrado com granuloma. Na bx tem granulomas com elastofagocitose destruindo fibras elásticas.
 - MICOSE FUNGOIDE FOLICULOTROPICA
- ☎ Linfócitos atraídos pelos folículos e onde não há folículo há poupação da pele. Há degeneração mucinosa dos folículos, alopecia e eventualmente mucinorreia – se comprimir as lesões de mucinose folicular sai mucina.
- ☎ Se pega folículo, o infiltrado vai se aprofundar mais, com isso é difícil de responder a mostarda nitrogenada, banho de elétrons. Pensar igual o melanoma, se desce ao folículo piloso, tem mais acesso aos vasos.
- ☎ Infiltrado profundo – pior resposta ao tratamento.
- ☎ Pega mais face, pescoço e tronco superior, supercílio é frequente.
- ☎ Tratamento com banho de elétrons, radioterapia.
- ☎ Há placa de alopecia, papulas foliculares. No AP vemos folículo piloso com área de degeneração e corado com Alcian Blue, vemos mucina dentro.
 - RETICULOSE PAGETOIDE (OU DOENÇA DE WORINGER-KOLOPP)
- ☎ Isso lembra disseminação superficial na epiderme. É uma das características – localizada. E os linfócitos atípicos, vão estar na maioria absoluta na epiderme. Por isso é reticulose pagetoide. É forma indolente, lesão única. Ocorre mais em adultos jovens (diferente da micose fungoide em geral que pega mais velhos).
- ☎ Placas eritemato-descamativas policíclicas, bem definidas, crescimento lento ou estacionárias localizadas nas extremidades.
- ☎ Mais comum em extremidades. As lesões podem ter aspecto verrucoso. Placa eritemato-descamativa e pode ter aspecto hiperqueratótico.
- ☎ É variante da micose fungoide, então pode ser maculas eritemato-descamativas. Mais hiperqueratótica, seca, descamativa, tendendo ao verrucoso.
 - CUTIS LAXA GRANULOMATOSA
- ☎ AP: Aspecto granulomatoso associado a presença de células malignas em torno de zonas de necrobiose do colágeno e elastólise.
- ☎ Linfócito dentro do corpo estranho – emperipoleses. Se tiver fibra elástica – elastofagocitose.

- ☞ Variante rara, placas eritemato-edematosas ou eritemato-descamativas que progridem para atrofia, poiquilodermia, preferencialmente nas áreas flexurais, axila e inguinal, formando massas laxas pendulares.
- ☞ Tratamento desapontador, melhoras com PUVA, corticoide.
- ☞ Cutis laxa. No AP há infiltrado com granulomas. Linfócitos dentro do granuloma. E fibra elástica degenerada dentro do corpo estranho.
- ☞ **Emperipoese** – células gigantes multinucleadas com leucócitos intracelulares.
- ☞ **Elastofagocitose** – células gigantes multinucleadas com fibras elásticas.
- ☞ Há degradação das fibras elásticas.

- MICOSE FUNGOIDE HIPOCROMIANTE

- ☞ Mais comum em melanodermicos, difícil de ver nos mais claros. Placas hipocromicas.

- MICOSE FUNGOIDE POIQUILODERMICA

- ☞ Há atrofia cutânea com perda das cristas interpapilares, infiltrado liquenoide, fibrose da derme papilar. Vasos dilatados (telangiectasias), assim como macrófagos contendo melanina (incontinência pigmentar).
- ☞ Imuno-histoquímica – predominantemente CD8+ e CD4-.
- ☞ Localização principal – mamas, colo, aspecto acentuado, não é igual a de Civatte que é só no V do decote. Pega mamas, ultrapassa. Pele xerotica. Com descamação, lesões reticuladas, descamativas.
- ☞ Hiperpigmentação reticulada, atrofia e telangiectasia – poiquilodermia.

- ☞ CRITERIOS DA MICOSE FUNGOIDE

- ☞ 1) Epidermotropismo – linfócitos com núcleos hiper cromáticos e convolutos, rodeados por halo claro, na camada basal da epiderme com aproximadamente o mesmo tamanho dos queratinócitos, isolados ou alinhados formando **configuração linear**.
- ☞ 2) intenso epidermotropismo – em fases mais avançadas – forma de placa.
- ☞ 3) microabscessos de Pautrier-Darier.

- ☞ ESTADIAMENTO

- ☞ Complicado.
- ☞ T1 – maculas, placas acometendo menos de 10% da SC
- ☞ T2 – mais de 10% da SC com maculas e placas
- ☞ T3 – 1 ou mais tumores
- ☞ T4 – eritema cobrindo mais de 80% da SC – eritrodermia.

- ☞ EVOLUCAO

- ☞ Boa resposta aos tópicos e sobrevida semelhante a da população normal. Casos com doença progressiva há risco de envolvimento extracutâneo linfonodal e visceral.
- ☞ O acometimento sistêmico e falência de linfócitos T devido a atipia, não farão suas funções adequadamente, podem morrer por sepse, principalmente staphylococcus aureus.

- ☞ Não é comum que faça sepse, mas quando morre pela micose fungoide, o evento geralmente é sepse.
- ☞ Sobrevida em 10 anos:
 - 97% para os estádios T1 – menos de 10% da SC acometida.
 - 83% para os pacientes com T2 – mais de 10% da SC acometida.
 - 42% para os pacientes com T3 – tumores.
 - 20% para os pacientes com doença linfonodal.

☞ SINDROME DE SEZARY

- ☞ É uma micose fungoide eritrodermica ou forma leucêmica da MF já desde o início que se apresenta com eritrodermia. Tem essa dúvida. A MF em uma fase avançada, o paciente tem tantas lesões eritemato-descamativas que pegam mais de 10% da SC que tem aspecto eritrodermico. Em uma fase mais avançada da MF o paciente pode ficar eritrodermico.
- ☞ A SS é forma leucêmica da MF que já desde o início começa com eritrodermia.
- ☞ Isso ainda não foi estabelecido por alguns autores.
- ☞ ***O que ficou estabelecido é que a SS é uma forma leucêmica da MF que já desde o começo tem eritrodermia.***
- ☞ Existe a micose fungoide eritrodermica, que é fase mais avançada e o paciente apresenta eritrodermia.
- ☞ Forma epidermotropica, assim como a MF, de linfoma de células T que se apresenta com linfócitos anormais circulantes. **Se tem célula atípica circulante é forma leucêmica.**
- ☞ Variante leucêmica da MF, que se apresenta desde seu início com eritrodermia.
- ☞ Corresponde a 3% dos linfomas cutâneos e raramente uma forma clássica de MF evolui para SS.
- ☞ Paciente já começa com eritrodermia e tem mais de 1000 células de Sezary por campo. Já a MF eritrodermica o paciente começa com placas, tumores e em uma fase avançada faz eritrodermia.
- ☞ **SS já começa com eritrodermia!!!!!!!!!!**
- ☞ Se manifestam com eritrodermia esfoliativa, edematosa com ou sem liquenificação, pruriginosa. O paciente pode ter tanta infiltração que fica com fascies leonina. O paciente tem linfadenopatia generalizada, há linfócitos anormais circulantes com manifestações sistêmicas. As células T neoplásicas circulantes no sangue periférico são **células de Sezary ou Lutzner.**
- ☞ **Pode ter infiltração na face com fascies leonina, queratodermia palmoplantar e distrofias ungueais e alopecia.**
- ☞ ***Células de Sezary*** – linfócito de tamanho muito aumentado, núcleo multinucleado, atípico, vários tamanhos. Presente no sangue periférico. Linfócito atípico, com núcleo hipercromático, irregular.
- ☞ Fascie bem infiltrada, eritrodermia importante. Aspecto de fascies leonina, eritrodermia intensa, descamação difusa. Queratodermia palmoplantar, distrofias ungueais e alopecia.
- ☞ SINDROME DE SEZARY X MICOSE FUNGOIDE ERITRODERMICA
- ☞ A SS deve ser diferenciada da eritrodermia como evolução da MF. Na última classificação as entidades são listadas como enfermidades independentes. Paciente com história previa de MF

que desenvolvem eritrodermia não são considerados como SS mas como forma eritrodermica de MF. Há autores que dizem que os casos de MF que evoluem com eritrodermia são SS precedida de micose fungoide. Mas o primeiro é mais considerado.

☎ CRITERIOS PARA SS

- ☎ 1) mais de 1000 células-mm³ de células de Sezary
- ☎ 2) imunofenotipo com população muito maior de CD4 – relação CD4-CD8 maior de 10 pq há muita proliferação de CD4.
- ☎ 3) perda de um ou todos antígenos de células T maduras (CD2, CD3, CD4 e CD5) – se perdemos um desses tipos, é sinal de malignidade.
- ☎ 4) demonstração por métodos moleculares de um clone de células T tumorais no sangue periférico por métodos moleculares ou citogenéticos.

☎ EVOLUCAO

- ☎ Agressiva, prognostico reservado, sobrevida em 5 anos 24%. Frequentemente observa-se progressão para um **linfoma de grandes células**, quase sempre associada ao evento terminal.
- ☎ A evolução para linfoma de grandes células evolui com óbito.

☎ TRATAMENTO

- ☎ Raramente curativo.
- ☎ Sintomáticos – antipruriginosos, emolientes, distúrbios hidroeletrólitos, **fotofere**
extracorpórea em taxas de remissão completa entre 14 e 25%.
- ☎ **PUVA** em associacao com INF-alfa e uso de clorambucil com prednisona tem sido utilizados com baixas taxas de remissão completa.

☎ LINFOMA DE CEULAS T CD30 POSITIVAS

- ☎ **Papulose linfomatoide e LCP de grande célula anaplasica.**
- ☎ Ambos são CD30 positivos, então a imunohistoquímica não diferencia. O que diferencia é a clínica.
- ☎ A expressão de CD30 é comum a todos, comportamento indolente e bom prognostico, habitualmente não é possível a diferenciação entre essas entidades apenas pelo exame histopatológico e IH, sendo a avaliação dermatológica e clínica necessária para a conclusão diagnóstica.

☎ PAPULOSE LINFOMATOIDE

- ☎ Doença crônica, papulonecrotica ou papulonodular, lesões em diferentes estágios, períodos de regressão e recidiva, acomete troncos e coxas, sobrevida em 5 anos praticamente de 100%.
- ☎ Tratamento – mostarda nitrogenada, banho de elétrons, igual MF.
- ☎ 2º grupo mais comum depois de MF e variantes.
- ☎ IH há expressão de CD30 positivo.

- ☉ Há lesões em vários estágios, papulas necróticas, pruriginosas. Evoluem com atrofia, cicatrizes atroficas e acromicas.

☉ **LINFOMA CUTANEO PRIMARIO DE GRANDE CELULA ANAPLASICA**

- ☉ Ocorre mais em adultos, nódulo grande e solitário com ou sem ulceração – clinica bem diferente da anterior. Ocorre mais no tronco, sobrevida maior de 90% em 10 anos. Tratamento muda é lesão solitária – cirurgia, RT, MTX se forem multifocais. Mas geralmente é unifocal. Retira a lesão e faz radio no local.
- ☉ Lesão inespecífica, vamos biopsiar.

☉ **LINFOMA LEUCEMIA DE CELULAS T DO ADULTO (ATLL)**

- ☉ Há acometimento do sangue periférico com linfócitos atípicos, há presença de flower cells – núcleo parece uma flor.
- ☉ Forma grave de leucemia-linfoma associado ao vírus HTLV-1. Ocorre somente 1 a 5% dos soropositivos após longo período de latência, endêmica em local de alta prevalência de HTLV-1. Acomete mais adultos de 50-60 anos, raramente acomete crianças e adolescentes. Predomínio em homens.
- ☉ **Não responde a quimioterapia, geralmente fatal.**
- ☉ Lesões cutâneas – papulas, placas, tumores e eritrodermia, por vezes assemelhando-se muito a MF.
- ☉ Lesões muito inespecíficas. A sorologia positiva para HTLV-1 que nos faz pensar nisso, imunodeprimido com muitas lesões cutâneas.
- ☉ Nódulos, tumores, com necrose em paciente, grave e fatal.
- ☉ Não responde a tratamento.

☉ CRITERIOS DIAGNOSTICOS DO ATLL:

- ☉ 1) comprovar que tem **HTLV-1**
- ☉ 2) comprovação citológica ou histopatológica de **leucemia e ou linfoma** de células T maduras com ags de superfície **CD4 e CD25 positivo.**
- ☉ 3) presença de linfócitos T anormais em sangue periférico principalmente das células em flor (**flower cells**), que são consideradas características de ATLL
- ☉ 4) demonstração da integração monoclonal do HTLV-1.

☉ OUTRAS DOENCAS CAUSADAS POR HTLV-1

- ☉ Além da linfoma leucemia de célula T do adulto, mielopatia associada ao HTLV-1 ou paraparesia espástica tropical, dermatite infecciosa (infectiva) associada ao HTLV-1.

☉ TRANSMISSAO

- ☉ Transmissão – semelhante ao HIV. Via vertical, amamentação, relação sexual, parenteral, relação sexual.

- Ⓜ HTLV-II → Endêmico em usuários de drogas EV e algumas tribos americanas. Isolado de pacientes com leucemia de células pilosas. Sem relação estabelecida com nenhuma doença.

Ⓜ **LINFOMA DE CELLULAS NK-T EXTRANODAL, TIPO NASAL**

- Ⓜ Granuloma letal da linha media – antigamente era assim chamado.
- Ⓜ EBV esta expresso em praticamente todos os casos. Borrelia, EBV estão imbricados em várias patologias. Tumor destrutivo do centro-facial, previamente conhecido como granuloma letal da linha media, sobrevida de 12 meses após o dx.
- Ⓜ Imunofenotipo – células NK e T.
- Ⓜ **Marcador das células NK – CD56**, CD2 – linfócitos T – então essa é a imunohistoquímica.
- Ⓜ Tratamento – quimio sistêmica, resultados insatisfatórios.

LINFOMAS CUTANEOS DE CELULAS B

- Ⓜ Podem ser indolentes ou de comportamento intermediário.
- Ⓜ **Indolentes** – linfoma do centro folicular e os linfomas de zona marginal.
- Ⓜ **Comportamento intermediário** – Linfoma difuso de grande célula B, tipo perna ou outro, linfoma intravascular de grande célula B (pensar em tudo que é de grande célula).
- Ⓜ Clínica – inespecífica. Vamos precisar dos marcadores.
- Ⓜ Papulas, placas, nódulos eritemato-violáceos – tbm presentes nos linfomas T. vai depender do imunofenotipo.
- Ⓜ Diagnostico – clínica, HP, IH.
- Ⓜ Epidermotropismo é raro nos linfócitos B – se tiver vamos pensar em linfomas T.
- Ⓜ **Imunofenotipo – CD20, CD79 e CD10.**

Ⓜ **LCCB DA ZONA MARGINAL**

- Ⓜ Predileção por **tronco e membros**, associado a borrelia. Prognóstico excelente, sobrevida de 100% em 5 anos. Lesão totalmente atípica. Nódulo violáceo.
- Ⓜ Pode ter mais de uma lesão, não precisa ser única.
- Ⓜ (marginal – pensar em membros – sempre tronco é presente)

Ⓜ **LCCB CENTROFOLICULAR**

- Ⓜ Geralmente há lesão na cabeça. Lesão infiltrada, bordas mal definidas. Predileção por **cabeça e tronco**, sobrevida excelente, 95% em 5 anos.
- Ⓜ Ambos são indolentes.
- Ⓜ (pensar em cabeça – centro folicular – tronco sempre é presente)

☺ LCCB DIFUSO DE GRANDE CELULAS, TIPO PERNA

- ☺ Mais comum em MMII, frequentemente um único membro, mas pode pegar ambos. Lesões solitárias, únicas ou múltiplas, agrupadas, eritemato-acastanhadas.
- ☺ Sobrevida em 5 anos de 55%.

PSEUDOLINFOMAS – HIPERPLASIAS LINFOIDES BENIGNAS

- ☺ Proliferação de linfócitos que simula linfomas mas são benignas.
 - ☺ Distúrbios de evolução benigna com características clínicas e histológicas sugestivas de linfoma. Geralmente idiopáticos.
 - ☺ Podem estar associados com drogas, estimulação antigênica mantida – como reação a picada de insetos, pigmentos de tatuagens e resíduos de vacinações – hepatite B, influenza, dentre outros.
 - ☺ IH – quando temos proliferação clonal de uma linhagem só – linfócito T clonal, o imunofenotipo é típico, padronizado. No pseudolinfoma há infiltrado benigno, pq há policlonalidade, há vários marcadores, não temos apenas um clone de células.
 - ☺ **Policlonalidade fala a favor de pseudolinfoma.**
 - ☺ **Monoclonalidade fala a favor de linfoma.**
 - ☺ DRESS – é um tipo de pseudolinfoma. Pode vir com aparência e simular um linfoma.
 - ☺ Nódulos de escabiose – estimulação antigênica mantida – após tratar, podem ficar ags do sarcóptes que faz estimulação gênica que o infiltrado parece linfoma. Mas na verdade é pseudolinfoma.
-
- ☺ PSEUDOLINFOMAS
 - ☺ 1. *Infiltrado linfocitário de Jessner*
 - ☺ 2. *Linfocitoma cutis*
 - ☺ 3. *Reações a picada de insetos – nódulos pós escabioses persistentes*
 - ☺ 4. *Actino reticuloides*
 - ☺ 5. *Algumas farmacodermias – fenitoína, carbamazepina (DRESS)*
 - ☺ 6. *Dermatite de contato linfomatoide*
 - ☺ Essas doenças podem simular linfoma, mas na IH vem policlonalidade.

☺ INFILTRAÇÃO LINFOCITÁRIA DA PELE (JESSNER E KANOF)

- ☺ Patogenia desconhecida. Duvidas quanto a posição nosológica desta entidade.
- ☺ Alguns autores reconhecem sua individualidade nosológica definida.
- ☺ Outros interpretam-na como variante de outros processos – lúpus eritematoso, erupção polimorfa a luz, linfocitoma cutis.
- ☺ Mas pensamos como entidade definida.
- ☺ Predomínio em homens.
- ☺ CLÍNICA

- ☉ Lesões discóides, eritematosas com tendência a clareamento central, pode simular lúpus discoide, lúpus subagudo. Não tem hiperqueratose folicular vista no lúpus discoide. As lesões localizam-se preferencialmente na face e regiões malares, fronte, orelhas, temporas e porção superior do dorso. Geralmente áreas fotoexpostas.
- ☉ Parece sarcoidose, lúpus, erupção polimorfa a luz, rosácea mais infiltrada.

☉ **LINFOCITOMA CUTIS (LINFADENOSE BENIGNA OU SARCOIDE DE SPIEGLER)**

- ☉ Lesões papulo-nodulares cor da pele e vermelho-acastanhada, de consistência mole, localizadas na face.
- ☉ Formas mais raras atingem tbm o tronco e extremidades.
- ☉ Lembra de uma síndrome – relacionada a borrelia – doença de Lyme. Pode ter **eritema crônico migratório** na picada do carrapato, depois **linfocitoma cutis** e por último **acrodermatite crônica atrofante** – 3 fases da borreliose ou doença de Lyme.
- ☉ Hipótese do linfocitoma cutis – reação linforeticular hiperplásica a vários estímulos – traumatismo de brinco, tatuagem (ag persistente), herpes simples ou zoster, injeções, acupuntura, picadas de insetos.
- ☉ Pode ser manifestação cutânea da doença de Lyme – infecção pela Borrelia burgdorferi introduzida no organismo através da picada de carrapatos infectados. Sorologia elevada em 50% dos casos. Temos que tratar a Borrelia se tiver IgM positivo.
- ☉ DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- ☉ Sarcoidose - lúpus pernio, lúpus vulgar - tuberculose, rosácea granulomatosa, lúpus eritematoso, erupção polimorfa a luz, hiperplasia angiolímbica, linfomas.
- ☉ TRATAMENTO
- ☉ Radioterapia superficial, corticoide tópico, infiltrações intralesionais de corticoide. Excisão, radioterapia. Se tiver borreliose – penicilina, tetraciclina ou doxicilina – o mais usado é **tetraciclina**.

☉ **PICADAS DE INSETOS**

- ☉ Ag persistente que gera o infiltrado pseudolinfomatoso.
- ☉ Reações são clínicas e histologicamente pseudolinfomatosas – lesões múltiplas papulosas, nodulares, eritematosas, eritemato-acastanhadas ou violáceas.
- ☉ Escabiose nodular – pode persistir por meses após o tratamento antiescabiótico pela hipersensibilidade ao ácaro. Principalmente no escroto é típico.

☉ **ERUPÇÃO LINFOMATOIDEA A DROGAS**

- ☉ Reação a drogas que simula linfoma, mas na IH é policonal.
- ☉ **AGUDA**
- ☉ AGUDA – DRESS – Drug Reactions with eosinophilia and Systemic Symptoms.

- Ⓢ Surge 2 a 6 semanas após iniciada a medicação, erupção macular ou papulosa pruriginosa, de distribuição cefalo-caudal, linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, artralgia, febre.
- Ⓢ Eosinofilia – sangue periférico e sob a forma de infiltrados em pulmões e rins.
- Ⓢ Ocasionalmente a patologia das lesões cutâneas é indistinguível da micose fungoide e a dos linfonodos simula linfomas B e T.
- Ⓢ Anticonvulsivantes – fenitoina, fenobarbital e carbamazepina são os que mais causam.
- Ⓢ Mortalidade em 10-20% dos casos.
- Ⓢ **INSIDIOSA**
- Ⓢ Crônica, início lento e progressivo, com nódulos solitários ou múltiplos, papulas ou placas disseminadas. Lesões inespecíficas. Pode ocorrer eritrodermia simulando SS, podendo até ser detectadas as células de Sezary circulantes. Para ser SS – tem que ter mais de 1000 cels/mm³.

Ⓢ **DERMATITE DE CONTATO LINFOMATOIDE**

- Ⓢ DCA crônica e persistente que cursa com achados histopatológicos semelhantes a MF.
- Ⓢ Papulas, placas eritemato-descamativas, prurido generalizado, pode ocorrer eritrodermia.
- Ⓢ É uma DC que simula linfoma.

Ⓢ **RETICULOIDE ACTINICO OU REATOR PERSISTENTE A LUZ OU ACTINO RETICULOIDE**

- Ⓢ As lesões são em áreas fotoexpostas. A lesão de MF é área coberta. Simula linfoma. Mas aqui é área exposta.
- Ⓢ Dermatite crônica por fotossensibilidade, predomina em idosos, pruriginosa.
- Ⓢ Áreas fotoexpostas, a princípio eritematosas, posteriormente liquenificadas e infiltradas. Dx diferencial com MF é difícil do ponto de vista clínico e histopatológico – Síndrome de Sezary.
- Ⓢ Desencadeado por UVA principalmente. No entanto a luz visível e UVB já foram descritos. Geralmente é paciente idoso, precisa de carga de fotoexposição ao longo do tempo.
- Ⓢ São lesões eritemato-descamativas inespecíficas – pode ser fotodermatose. Pode ter lesão na região malar, nasal, glabella, mento.
- Ⓢ Pode ter aspecto mais infiltrado na área de exposição solar – pensar em actino reticuloide – pode parecer elastose solar.
- Ⓢ Melhora com corticoide, filtro solar.

QUESTOES

- 1) FOTO com maculas eritematosas em tronco de pessoa obesa e idosa, descamativas. Pode ser parapsoríase, em área coberta, abdômen. No AP – há epidermotropismo e microabscessos de Pautrier. Dx – MICOSE FUNGOIDE.
- 2) Lesão eritematosa com alopecia e uma acentuação dos folículos pilosos – AP com folículo piloso com substância corada em azul (Alcian Blue) corando mucina – Dx – MUCINOSE FOLICULAR – pode ser manifestação inicial da micose fungoide.

- 3) Qual dos seguintes achados histológicos é o mais consistente para o dx da micose fungoide – não há exocitose de linfócitos com espongiose – não tem espongiose, microabscessos de Pautrier-Darier (típico).
- 4) Segundo a classificação da WHO-EORTC para os linfomas cutâneos de células T-NK, considera-se como linfoma de comportamento clínico agressivo – síndrome de Sezary, linfoma extranodal de célula T-NK tipo nasal (granuloma centrofacial), linfoma cutâneo primário agressivo de célula T CD8 positivo epidermotrópico – todos os tipos de MF não são agressivos.
- 5) Tronco – maculas eritemato-descamativas em tronco com epidermotropismo e microabscessos de Pautrier-Darier no AP – Dx – MICOSE FUNGOIDE ou LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T. eles que são epidermotrópicos.
- 6) A mais recente proposta classificatória para linfomas cutâneos primários de células B – zona marginal, centrofolicular (indolentes), e grandes células (intermediários) – linfoma cutâneo primário da zona marginal, linfoma cutâneo primário centrofolicular, linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B tipo perna, linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B, linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B (outro).
- 7) Reticulose pagetoide – lesão única, hiperqueratótica, mais em jovens, as vezes verrucosa, tratamento local, bom prognóstico. É variante da MF – as células atípicas da MF são pequenas ou médias = parecida com os queratinócitos. Apresenta-se como lesões eritematoescamosas ou verrucosas hiperqueratóticas. Podem apresentar fenótipo CD4+ e CD8- ou CD4- e CD8+ com expressão frequente do CD30 (pode ter CD30 positivo e pode inverter CD4 e CD8). O curso é benigno, habitualmente não leva a óbito.
- 8) Com relação ao linfoma extranodal de células T-NK – no centro da face há lesão necrosada. Há acometimento de vasos. Não tem ligação com HTLV (leucemia linfoma de células T do adulto que tem relação com HTLV). Localiza-se frequentemente na cavidade nasal e nasofaringe. Lembremos do tipo nasal – granuloma centro facial.
- 9) A lesão elementar presente nas figuras é POIQUILODERMIA, o que torna possível o diagnóstico de POIQUILODERMIA ATROFIANTE VASCULAR, MICOSE FUNGOIDE, cujo exame histopatológico deveria evidenciar – EPIDERMOTROPISMO DE LINFOCITOS, MICROABSCESSOS DE PAUTRIER.
- 10) A lesão clínica e o exame histopatológico permitem o dx de – placa de alopecia com acentuação dos folículos – AP com folículo com degeneração folicular e corado com Alcian Blue – Dx – ALOPECIA FOLICULAR OU ALOPECIA MUCINOSA. Pode ser manifestação inicial de MICOSE FUNGOIDE FOLICULOTROPICA, então temos que acompanhar o paciente.
- 11) Mulher 54 anos, há 10 anos com lesões eritemato-descamativas pouco infiltradas. Algumas com aspecto poiquilodermico na região da mama, glúteo, tronco, acometendo mais de 10% da SC. Histopatológico e IH evidenciou linfoma cutâneo epidermotrópico de células CD3+, CD45RO+, CD4+, CD7- e em algumas células raras CD30+. Sorologias para HTLV negativo (descarta leucemia linfoma de células T do adulto). Esfregaço de sangue periférico evidenciou 5% de cel de Sezary. (para ser SS precisa ter mais de 1000 cels-mm³ – antigamente considerava-se mais de 20% de células de Sezary, mas hoje já foi retirado esse critério). Já está no estágio T2. Conduta – encaminha-la para PUVA 3x por semana e avaliar resposta clínica em 4 meses. Provável Micose Fungoide. Poderíamos usar banho de elétrons, UVB. UVB penetra menos na pele, então para placas mais infiltradas, é melhor usar PUVA, mas placas finas respondem bem.

- 12) Imunohistoquímica da micose fungoide – CD3+, CD45RO+ (antígeno leucocitário comum), CD4+, CLA+ (antígeno leucocitário comum).
- 13) O linfoma associado ao HTLV-1 é o linfoma leucemia de células T maduras ou do adulto.
- 14) A lâmina mostrada nas figuras abaixo caracteriza um possível quadro de micose fungoide. Certo ou errado (essa é a questão). AP – corte com infiltrado linfocitário, núcleos hipercromáticos, redondinhos, apagamento da junção dermo-epidérmica pelo infiltrado que invade a derme. Vemos apagamento da epiderme, linfócitos com núcleos irregulares. Resposta CERTO.
- 15) Paciente com nódulos e placas infiltradas foveolares localizadas principalmente no tronco é biopsiado com hipótese de linfoma. O exame histopatológico confirma linfoma epidermotrópico (provavelmente T). o painel IH mostra o seguinte fenótipo nas células neoplásicas – CD3+, CD4+, CD8-, CD2-, CD45RO+ (perda de um tipo de linfócito CD2 – isso é característico de malignidade, não tem mais o marcador benigno). Nessas condições, é correto afirmar – pode ser afastada a possibilidade de linfoma de células B (CD 20, CD79, CD10). Papulose linfomatoide tem que ter CD30+ e são papulas algumas com necrose, em várias fases, então não é. Linfoma de Hodgkin falaria sobre células de Reed-Sternberg. Pode ser considerada hipótese de MF. SS não pode ser considerado pq não tem eritrodermia.
- 16) A característica histopatológica mais importante que as figuras apresentam é – infiltrado linfocitário difícil de ver, há acúmulo de linfócitos na epiderme na ZMB – há epidermotropismo de linfócitos. Sobre a imunohistoquímica do processo mostrado – 70% da MF o CD7 é negativo e 30% é positivo. A negatividade para o CD8 é esperado.
- 17) Eritrodermia na MF – alterações ungueais são inespecíficas, prurido intenso, podem desenvolver-se tumores (3ª fase da MF) – fase eritrodermica, mais avançada.
- 18) Flower cells – são encontradas – leucemia-linfoma de células T do adulto.
- 19) Correlacione – células de Touton = Xantogranuloma Juvenil, célula de Reed-Sternberg (olhos de coruja) = linfoma de Hodgkin, granuloma = granuloma anular, flower cells = linfoma-leucemia de células T do adulto.
- 20) HTLV-1 pode estar associado a linfoma-leucemia de células T do adulto (flower cells). Pode causar tbm paraparesia espástica tropical, dermatite infecciosa. HTLV-2 é endêmico entre os usuários de drogas IV, infecções fúngicas superficiais recorrentes são comuns na ATLL (paciente imunodeprimido).
- 21) Manifestações da Síndrome de Sezary – Alopecia e distrofias ungueais.
- 22) São pseudolinfomas = nódulos pos escabíoticos persistentes, Jessner-Kanof, picadas de insetos persistentes (carrapatos), Spiegler-Fendt (Linfocitoma cutis).
- 23) Linfomas cutâneos primários de células T – micose fungoide, papulose linfomatoide, Síndrome de Sezary.
- 24) Exemplo de linfoma primário cutâneo de células T agressivo – Síndrome de Sezary.
- 25) Variantes reconhecidas de micose fungoide – cutis laxa granulomatosa, reticuloide pagetoide, foliculotrópica.
- 26) Terminologia histórica ligada a micose fungoide que não é mais reconhecida como tal – forma tumoral d'emblee.
- 27) Linfomas cutâneos primários é o 2º mais frequente linfoma de localização extranodal (primeiro lugar estômago- intestino – linfoma MALT), micose fungoide corresponde a mais de 50% dos

linfomas cutâneos primários, nos EUA, a micose fungoide é quase exclusiva de brancos. A faixa etária acometida é mais acima de 50 anos.

- 28) Imunomarcacao na micose fungoide – pode ser CD3+, CD4+, CD8+, CD20-
- 29) Dx diferenciais clínicos da micose fungoide – eczema crônico e P. Alba, parapsoríase e dermatite atópica, hanseníase e cloracne.
- 30) O conceito de alguns autores de que parapsoríase é sinônimo de micose fungoide no estagio inicial vale para as parapsoríases em grandes placas.
- 31) As localizações preferenciais da micose fungoide – áreas cobertas.
- 32) Em pacientes pós tratamento da forma tumoral da micose fungoide, quando em recaída, as lesões serão na forma ou apresentação clínica – em maculas ou placas.
- 33) Transformação da micose fungoide em um linfoma anaplásico CD30+ = é possível na fase tumoral. Isso é mau prognóstico.
- 34) Em relação a síndrome de Sezary, pode-se afirmar que é uma forma leucêmica, mas não é a mesma coisa de micose fungoide eritrodermica. É um linfoma raro, em torno de 3% dos linfomas cutâneos. Prurido é frequente. Mais frequente em idosos.
- 35) Critério para SS = presença de mais de 1000 células de Sezary por mm³, relação CD4+ e CD8+ maior de 10. Células de Sezary mais de 20% dos linfócitos circulantes.
- 36) Em relação a micose fungoide foliculotrópica, pode-se afirmar que localizações preferenciais são face, supercílio, face, tronco. A epiderme é preservada entre os folículos. É frequente acometimento do supercílio. Prognóstico pior do que da MF clássica pq tem um infiltrado linfocítico mais profundo, desce no folículo.
- 37) Em relação a reticulose pagetoide, é correto afirmar que – caracteriza-se por intenso epidermotropismo de linfócitos. As lesões são usualmente únicas. Placa, estável, muitos anos, mais em jovens, descamativa.
- 38) Em relação ao subtipo hipocromiante da micose fungoide, pode-se afirmar que – marcador principal CD4+, ocorre mais em idosos, mais frequente em fototipos altos. ***Doença de Ketrón-Goodman – corresponde a forma generalizada da reticulose pagetoide. Deixou de ser considerado como reticulose pagetoide e provavelmente corresponde ao linfoma cutâneo CD8+ agressivo epidermotrófico. Muitas lesões de reticulose pagetoide, mas hoje só ficou como Wöringer-Kolop – lesão única.
- 39) Poiquilodermia atrofiante vascular = apresenta no AP atrofia da epiderme, infiltrado liquenóide e vasos dilatados na derme. Existe melanina na derme.
- 40) Estagio tumoral da MF = surgem de maculas e placas pré existentes, infiltrado inflamatório denso na derme com epidermotropismo menor em relação as fases anteriores, há risco de transformar para linfoma CD30+, pode haver ulceração.
- 41) Imunomarcacao em lesão tipo placa da micose fungoide = o perfil clássico é CD2+, CD3+ CD4+, CD8-, CD20- CD10- CD79- CD56- CD45RO+, eventual perda de CD7+ é importante para dx = significa que esta perdendo célula = ficando mais maligno.
- 42) Na micose fungoide, denomina-se estágio T2 = placas, maculas e mesmo papulas comprometendo mais de 10% da superfície corporal.