

# Micose fungoide com disseminação linfática

## *Mycosis fungoides with lymphatic dissemination*

### Resumo

#### **Introdução**

A micose fungoide é a forma mais comum de linfoma cutâneo de células T, pode progredir da fase de máculas para a tumoral. O correto diagnóstico pode impedir o agravamento da doença e facilita o tratamento.

#### **Objetivos**

O presente relato de caso tem por objetivo abordar a disseminação linfática da micose fungoide em um paciente, bem como seu diagnóstico e tratamento.

#### **Materiais / Sujeitos e Métodos**

A coleta de dados foi realizada através da análise do prontuário da paciente.

#### **Resultados**

Paciente encaminhada para fototerapia e para avaliação com oncologista e hematologista.

#### **Conclusões**

O presente relato de caso mostrou que a paciente não apresentou resposta clínica satisfatória, diante dos tratamentos encaminhados a mesma, porém novas abordagens estão sendo desenvolvidas para uma melhor resposta.

#### **Abstract**

*Mycosis fungoides is the most common form of cutaneous T-cell lymphoma, it can progress from the macular stage to a tumor. The correct diagnosis can prevent the disease from worsening and facilitate treatment. The present case report aims to address the lymphatic spread of mycosis fungoides in a patient, as well as its diagnosis and treatment. Data collection was performed through the analysis of the patient's chart. Patient with for phototherapy and for evaluation oncologist and hematologist. The present case response showed that a patient did not respond to the clinic, given the proposed treatments, but new approaches are being developed for a better one.*

### Autora/Orientadora

**Ekaterina Litovchenko**

Pós-graduanda em Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

**Ana Carla de Oliveira**

Professora – Dermatologia  
Faculdades BWS  
Brasil

### Palavras-chave

Micose Fungoide. Linfoma Cutâneo.  
Células T. Tratamento.

### Keywords

*Mycosis Fungoides. Cutaneous  
lymphoma. T-cell. Treatment.*

Trabalho submetido: 04/05/22. Publicação aprovada: 12/07/22. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

## INTRODUÇÃO

A micose fungoide (MF) e a síndrome de Sezary (SS) são os subtipos mais comuns de linfoma cutâneo de células T (LCCT), onde cerca de 75% a 80% de todos os linfomas cutâneos primários desenvolvidos no mundo, sendo caracterizado por progressão lenta que aparece desde manchas para placas mais infiltradas e ocasionando eventualmente tumores. A MF clássica é uma doença incomum e mais prevalente em homens, idosos e afro-americanos, porém a etiologia da MF ainda não foi estabelecida, além disso, a taxa de quadros de micose fungoide tem aumentado bastante nas últimas décadas e mesmo que tenha sido estabilizado nos últimos anos as razões para isso ainda são desconhecidas <sup>(1,2)</sup>.

Achados mostraram que o desenvolvimento da MF se dá devido a uma resposta granulomatosa crônica a antígenos, não identificados persistentes que estão associados ao desequilíbrio imunológico, desencadeados pela estimulação linfocitária crônica e eventual transformação de linfócitos benignos em um linfoma maligno de células T <sup>(3)</sup>.

Ao longo dos anos a MF progride de máculas para placas e fase tumoral, formando lesões localizadas assimetricamente nas nadefas, e outras áreas protegidas do sol como o tronco inferior e coxas, bem como nas mamas das mulheres, podendo ser observado prurido. Os nódulos linfáticos são o local de desenvolvimento extracutâneos mais frequentes, onde pode ocorrer envolvimento visceral também como no fígado, pulmão e medula óssea. Para o diagnóstico é feita uma apresentação clínica que deve ser confirmada por biópsia cutânea. Nos casos avançados é preciso fazer investigações, para o estadiamento bem como tomografia computadorizada ou tomografia por emissão de positrões <sup>(4)</sup>.

O correto diagnóstico é um diferencial para o tratamento da micose fungoide, pois o atraso ou erro no diagnóstico da mesma pode ocasionar o incorreto tratamento, e até mesmo o agravamento da doença, e isso ocorre devido às similaridades das lesões da MF com afecções da psoríase, vitiligo, dermatite de contato crônica, dermatoses purpúricas pigmentadas e pitíriase liquenóide. Qualquer paciente com placas polimórficas, persistente na região pélvica da cintura deve fazer biópsia de pele

e confirmação histológica da doença, onde todos os pacientes também precisam fazer exame clínico completo, além de estudos imunofenotípicos e de preferência molecular, pois estudos sugerem que quando a doença está no estágio IA<sup>(4-6)</sup>.

A investigação inicial para pacientes com MF/SS também inclui um exame físico completo, biópsia de pele representativa, hemograma completo e diferencial, bioquímica sérica de rotina com lactato desidrogenase (LDH) e estudos de imagem apropriados (TC e/ou FDG-PET 6). A biópsia e o aspirado da medula óssea devem ser realizados em linfomas cutâneos com comportamento clínico intermediário ou agressivo, mas não são necessários em linfomas cutâneos com comportamento clínico indolente, a menos que indicado por outras avaliações de estadiamento.

Os testes iniciais para os pacientes acometidos por MF são feitos por meio da coleta de amostras de sangue periférico para hematologia de rotina, bioquímica, lactato desidrogenase sérica (LDH), células de Sézary, subconjuntos de linfócitos, razão CD4/CD8, sorologia para HTLV-1 e principalmente para análise do gene TCR de células mononucleares. Sendo as células MF e SS de imunofenótipos caracterizadas por: CD2+, CD3+, CD5+, CD4+, CD8-, CCR4+, TCR-beta+ e CD45RO+ e ausência de certos marcadores de células T, CD7 e CD26. No entanto, existem subtipos de MF que são CD8+ (especialmente a variante hipopigmentada) ou CD4/CD8 duplo-negativos (naqueles com LCT), embora raros. Deve ser feita a biópsia de qualquer linfonodo apresentável, e radiografia de tórax<sup>(1,7)</sup>.

Nas fases iniciais da doença o controle e tratamento são feitos, por meio da fotoquimioterapia (PUVA), interferão-2a, retinóides isolados ou em combinação podendo incluir também retinóides recentes como bexaroteno, quimioterapia tópica esteróides tópicos, e UV-B de banda estreita (311 nm). Já no estágio avançado pode ser usado para o tratamento quimioterapia sistêmica, fotofereze extracorporal e radioterapia. Modalidades como o uso de novos medicamentos quimioterapêuticos que inclui os gemcitabina, fludarabina e doxorrubicina peguilada, além desses, temos o diftotox denileucina, alemtuzumab e o transplante alogênico de células estaminais também são realizadas. Além disso, devido à raridade da doença, há poucos ensaios

controlados randomizados e estudos prospectivos de larga escala, onde o tratamento da MF em estágio avançado ainda permanece desafiador <sup>(7-9)</sup>.

O presente relato de caso descreve a disseminação linfática da micose fungoide, em uma paciente identificada com manchas avermelhadas nos braços, com prurido leve associado que progrediram para o tronco e terço superior das coxas. Além disso, o relato é de pesquisa aplicada, qualitativa e descritiva realizada de maneira longitudinal, sendo a coleta de dados realizada através da análise dos prontuários da paciente. A revisão bibliográfica teve como base científica materiais encontrados na literatura como artigos, dissertações, teses, resumos científicos atualizados nas bases de dados PubMed e Google Scholar, no recorte temporal de 1974 a 2022 que descrevem a citada patologia.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 53 anos, do lar, relata que aproximadamente há 6 meses, observou surgimento de manchas avermelhadas nos braços com prurido leve associado, as lesões iniciaram como pequenas manchas e depois aumentaram progressivamente com acometimento do tronco e terço superior das coxas. No exame físico observa-se máculas e placas eritemato-acastanhadas, bem delimitadas, bordas regulares, alguns confluentes, que somem a digitopressão, de 5 a 30 cm localizadas em região axilar bilateral, tronco, região inguinal e coxas com nódulo endurecido medindo 2 por 7 cm em região inguinal direita como é mostrado na (figura 1).

**Figura 1** – Máculas e placas eritemato-acastanhadas na avaliação inicial.



Fonte: Original da autora.

Realizada a biópsia das lesões, com resultado anatomopatológico na microscopia, evidenciando cortes de pele que apresenta camada córnea preservada, espongirose que forma pequenas vesículas espongióticas. A derme superficial apresenta moderado infiltrado linfomononuclear perivascular com tumefação endotelial. Presença de algumas células volumosas com núcleos hipercoreados, além de extravasamento de hemácias. Houve vasculite na amostra, logo, o paciente apresentou dermatite perivascular superficial com alterações vasculopáticas e presença de escassas células atípicas na derme. Optado para prosseguir com realização do estudo imuno-histoquímico mostrado na (tabela 1), que evidenciou proliferação linfoide atípica cutânea de imunofenótipo T CD4 positivo.

**Tabela 1** – Macroscopia com exame imuno-histoquímico para a paciente.

| Reagente      | Resultado                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------|
| AE1 + AE3     | Negativo (controle interno positivo)                           |
| CD 20 – Pan B | Positivo em escassos linfócitos                                |
| CD 3 (pan T)  | Positivo em numerosos linfócitos dérmicos e alguns epidérmicos |
| CD 30, Ki-1   | Positivo em alguns linfócitos grandes (cerca de 10%)           |
| CD 4          | Positivo em numerosos linfócitos dérmicos e alguns epidérmicos |

|              |                                                                |
|--------------|----------------------------------------------------------------|
| CD 5         | Positivo em numerosos linfócitos dérmicos e alguns epidérmicos |
| CD 7         | Positivo em raros linfócitos dérmicos e alguns dérmicos        |
| CD 8         | Positivo em raros linfócitos (relação CD4:CD8 = 10:1)          |
| Granzima B   | Positivo em raras células                                      |
| Ki 67        | Positivo em cerca de 15% das células                           |
| Proteína ALK | Negativo                                                       |
| TIA-1        | Positivo em raras células                                      |

Fonte: Original da autora.

O conjunto dos achados pode corresponder à hipótese clínica de linfoma cutâneo de células T periféricas epidermotrópico (micose fungoide). No entanto, é necessário correlacionar com dados clínicos detalhados, incluindo características evolutivas da lesão, comorbidades associadas, antecedentes da paciente, exames laboratoriais, para diagnóstico definitivo. A paciente foi encaminhada para hematologista e oncologista para acompanhamento em conjunto. Realizou exames laboratoriais gerais com hematologista e fez biópsia de medula óssea que veio sem alterações. Não foi realizada biópsia do linfonodo inicialmente, pois os marcadores da imuno-histoquímica eram compatíveis com LCCT. Foi feito raios-X de tórax onde não foi evidenciada qualquer alteração, além disso, a USG inguinal mostrou linfonodos de aspecto reacional e o de abdômen total relatou ausência de achados ultrassonográficos de patologias específicas.

Foram realizadas duas sessões semanais de fototerapia com UVB-NB durante 3 meses onde apresentou eritema e prurido nas lesões e foi prescrito anti-histamínico oral e corticoide tópico quando necessário. Devido a pouca resposta ao tratamento a paciente foi encaminhada para avaliação do fundo do fundo com o oftalmologista para iniciar PUVA, recebendo laudo sem alterações do fundo de olho. Foi feito o planejamento de início da PUVA com psoraleno (metoxisaleno 30 mg) 2 horas antes da fototerapia com dose inicial programada de 150J. A paciente precisou retornar a fototerapia UVB-NB com dose inicial devido à queimadura ocasionada pela PUVA. Após uma nova retomada da paciente com a PUVA para mais uma sessão com 0,5J houve queima novamente fazendo com que o UVB-NB ficasse em definitivo. No decorrer do

tratamento, houve piora clínica com múltiplas linfonodomegalias em axilas, região cervical.

Devido agravamento das lesões e linfonodomegalia, foi realizada biópsia do linfonodo que mostrou linfonodo em grande parte necrosado com hiperplasia reacional do tecido viável, onde o perfil imuno-histoquímico consistente com hiperplasia policlonal reacional em tecido viável do linfonodo. Considerando a impossibilidade de fazer PUVA e resposta insatisfatória com monoterapia com UVB-NB foi optado para iniciar metotrexato 10 mg dose inicial com ácido fólico.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

De acordo com Phyo, Shanbhag e Rozati, os LCCT são de um grupo heterogêneo de linfomas não Hodgkin derivados de células T de origem cutânea. Seu diagnóstico torna-se desafiador devido à variação na apresentação clínica e a falta de marcadores moleculares definitivos. Ainda não foi identificado qual fator oncogênico ou quais alterações genéticas e epigenéticas podem levar a expansão clonal das células T malignas que são observadas em pacientes com LCCT, porém estudos feitos com sequenciamento de próxima geração (NGS), onde identificaram alterações genéticas nas principais vias de sinalização e componentes epigenéticos que desempenham um importante papel na patogênese da LCCT capazes de identificar doenças precoces para prever a progressão da doença e utilizar o tratamento adequado para cada paciente. Logo, é de extrema importância compreender a biologia do tumor no LCCT que é fundamental no tratamento específico que possam ter efeitos colaterais mínimos <sup>(10)</sup>.

Segundo Pereira et al, casos de LCCT são caracterizados por uma proliferação maligna de linfócitos T auxiliares CD4+, mas em alguns poucos casos são descritos com fenótipo de linfócitos T supressores CD8+. Altas frequências de antígenos do principal complexo de histocompatibilidade (MHC) como o AW3, AW32, B8, BW35 e DR5 tem sido observada. A MF começa com lesões eritemato-escamosas em áreas cobertas do corpo, que quando se tornam infiltradas as mesmas evoluem de forma indolente para placas populosas, nódulos ou tumores, que podem ulcerar e sofrer

infecção secundária, onde pode haver acometimento de linfonodos e vísceras caso tratado tardiamente <sup>(11)</sup>.

Para Oka e Miyagaki, a MF e a síndrome de Sézary (SS) são subtipos mais comuns de linfoma cutâneo de células T. Nos casos de MF aparecem manchas e placas, onde as lesões são geralmente limitadas à pele, porém em certos casos os pacientes podem apresentar tumores cutâneos ou eritrodermia, seguidos de envolvimento linfonodal e raramente envolvimento de órgãos viscerais. Logo, existe uma necessidade não atendida de tratamento eficiente para os casos em que o prognóstico é ruim e as atuais opções de tratamento são caracterizadas por alta taxa de recidiva <sup>(9)</sup>.

Em um estudo apresentado por Lovgren e Scarisbrick, o manejo correto no tratamento da MF em estágio inicial (IA-IIA), no uso de terapias direcionadas à pele como SDTs, no uso de corticosteroides tópicos (TCS), clometina ou retinóides, fototerapia e radioterapia, ou nos estágios avançados (IIB-IVB) ou até mesmo MF refratária, exigem um tratamento sistêmico que pode ser combinado com SDTs. Onde, são empregados como uma abordagem paliativa com a finalidade de proporcionar alívio sintomático. Já nos casos de pacientes avançados e que atingem resposta completa, ou quase completa com status de desempenho considerável, pode ser aplicado o transplante alogênico de medula óssea <sup>(8)</sup>.

De acordo com Hristov, Tejasvi e Wilcox, o diagnóstico de MF necessita da integração de dados clínicos e histopatológicos, onde o fator prognóstico mais importante seria o estadiamento TNMB (tumor, nódulo, metástase, sangue) e é baseado numa abordagem multidisciplinar de tratamento “adaptada ao risco”. Nos casos da doença limitada a pele, é recomendado as terapias direcionadas a pele, pois para esses pacientes a sobrevida específica e global da doença é favorável. Nos casos em que os pacientes estão em estágios avançados com envolvimento nodal, visceral ou sanguíneo significativo, as terapias sistêmicas são recomendadas, onde incluem modificadores de resposta biológica, inibidores de histona desacetilase (HDAC) ou estratégias baseadas em anticorpos, de forma crescente. Já nos pacientes altamente selecionados, o transplante alogênico de células-tronco seria uma excelente alternativa, pois pode ser curativo em alguns pacientes <sup>(12)</sup>.

## CONCLUSÕES

Com base no que foi apresentado, a micose fúngica é um linfoma cutâneo e se diagnosticado nos estágios iniciais costuma apresentar um bom prognóstico. O presente relato de caso mostrou uma paciente do sexo feminino que apresentou características clínicas e histopatológicas que se assemelhavam com a micose fúngica, mas diante do processo de tratamento desenvolvido não apresentou uma resposta clínica satisfatória até o momento. Em vista disso, novas abordagens e tratamentos estão sendo desenvolvidos para obtenção de uma resposta clínica desejada.

## REFERÊNCIAS

1. Giordano A, Pagano L. The Treatment of Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: a Hematologist's Point of View. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. [Internet]. 2022 Mar [Citado 2022 abr. 12]; 14(1): e2022029. Disponível em: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2022.029>
2. American Cancer Society. About Lymphoma of the Skin. [Internet]. [Citado 2022 abr. 12]. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8728.00.pdf>
3. Tan RH, Butterworth CM, McLaughlin H, Malka S, Samman PD. Mycosis fungoides—a disease of antigen persistence. *Br J Dermatol*. [Internet]. 1974 Dez [Citado 2022 mar. 12]; 91(6): 607-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb12449.x>
4. Rebellato Filho JG, Madureira EM, Clarindo MV. Micose fungóide: relato de um caso. *Revista Thêma et Scientia*. [Internet]. 2018 [Citado 2022 mar. 14]; 8(1E): 103-10. Disponível em: <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/844>
5. Chase AB, Markel K, Tawa M. Optimizing care and compliance for the treatment of mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma with mechlorethamine gel. *Clin J Oncol Nurs*. [Internet]. 2015 Dez [Citado 2022 mar. 14]; 19(6): E131-9. Disponível em: <https://cjon.ons.org/cjon/19/6/optimizing-care-and-compliance-treatment-mycosis-fungoides-cutaneous-t-cell-lymphoma>

6. Weinstock MA, Horm JW. Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. *Cancer*. [Internet]. 1988 Out [Citado 2022 mar. 14]; 62(8): 1658-61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3167782/>
7. Kamijo H, Miyagaki T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Updates and Review of Current Therapy. *Curr Treat Options Oncol*. [Internet]. 2021 Jan [Citado 2022 mar. 24];22(2):10. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11864-020-00809-w>
8. Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol*. [Internet]. 2018 Nov [Citado 2022 abr. 5]; 8(1): 7-7. Disponível em: <https://cco.amegroups.com/article/view/22623/22729>
9. Oka T, Miyagaki T. Novel and future therapeutic drugs for advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Front Med (Lausanne)*. [Internet]. 2019 Mai [Citado 2022 abr. 5]; 6: 116. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00116/full>
10. Phyo ZH, Shanbhag S, Rozati S. Update on biology of cutaneous T-cell lymphoma. *Front Oncol*. [Internet]. 2020 Mai [Citado 2022 abr. 10]; 10: 765. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00765/full>
11. Pereira HCP, Tanaka RM, Goulart ADO, Mazzocato AT. Micose fungóide: relato de caso. *Vittalle*. [Internet]. 2017 Dez [Citado 2022 abr. 14]; 14(1):87-96. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/7560>
12. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. [Internet]. 2019 Set [Citado 2022 abr. 16]; 94(9): 1027-41. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25577>