

MICOSE FUNGÓIDE: RELATO DE CASO

HUGO CATAUD PACHECO PEREIRA *
ROSIMEIRE MITSUKO TANAKA *
ADRIANO DE OLIVEIRA GOULART **
ANGÉLICA TOZATTI MAZZOCCATO ***

RESUMO

Micose fungóide é um tipo relativamente raro de linfoma cutâneo de células T, caracterizado por uma proliferação maligna, principalmente de linfócitos T CD4+. É uma doença crônica que inicia com prurido e lesões cutâneas, podendo evoluir para a forma infiltrativa e tumoral – gânglios linfáticos e vísceras. Os autores relatam o caso de um paciente masculino de 54 anos, em que foi diagnosticada *micose fungóide* através de biópsia de pele e gânglios acometidos. Após revisão da literatura, descrevem as manifestações clínicas deste tumor, bem como os achados histopatológicos necessários para confirmar o diagnóstico. Também revisam as opções de tratamento e a aplicação de algumas terapias, conforme a fase evolutiva da doença.

PALAVRAS-CHAVES: *Micose fungóide*, linfoma cutâneo de células T, linfoma.

ABSTRACT

Mycosis fungoides is a relatively rare type of cutaneous T-cell lymphoma characterized by a malignant proliferation, mainly of CD4+ lymphocytes. It is a chronic disease, which starts with pruritus and skin lesions, and can evolve to an infiltrative and tumoral form – lymph nodes and viscera. The authors relate the case of a patient, male, 54 years, in which *Mycosis fungoides* was diagnosed through a biopsy of skin and attacked lymph nodes. After revision of the literature, the authors described the clinical manifestation of this tumor, as well as histopathologic findings essential to confirm the diagnosis. They also revise the treatment options and the application of some therapy, conform to the evolutive phase of the disease.

KEY WORDS: *Mycosis fungoides*, cutaneous T-cell lymphoma, lymphoma.

1 – INTRODUÇÃO

Micose fungóide (MF) é uma manifestação clínica do linfoma cutâneo de células T (LCCT). O termo LCCT foi introduzido por Lutzner et

* Professor – FURG; Médico.

** Médicos Residentes do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. – FURG.

*** Acadêmica do curso de Medicina – FURG.

al. (1975) e na atualidade é amplamente aceito. A maioria dos casos é caracterizada por uma proliferação maligna de linfócitos T auxiliares (*helper*) CD4+. Porém, têm sido descritos alguns poucos casos com fenótipo de linfócitos T supressores CD8+.¹⁴

A MF pode iniciar-se na primeira década de vida⁶, mas seu aparecimento é mais comum dos 35 aos 50 anos, com incidência duas vezes maior no sexo masculino^{3,4,14}. Nos EUA estima-se que os LCCT representem cerca de 2% de todos os linfomas, com incidência de cerca de 0,3 casos por 100.000 habitantes por ano.¹⁴

A etiologia dos LCCT é pouco compreendida, mas fatores genéticos, ambientais e infecciosos podem ser implicados. Têm-se observado freqüências altas de antígenos do principal complexo de histocompatibilidade (MHC) como o AW3, AW32, B8, BW35 e DR5. A exposição ocupacional, como nos trabalhadores da indústria de petróleo, pesticidas, herbicidas e metais também tem sido relacionada com a ocorrência deste linfoma. A associação com o retrovírus HTLV-1 ainda é controversa para alguns estudiosos.¹⁴

A MF tem evolução lenta, de anos ou décadas, é sua localização primitiva é predominantemente a pele¹⁰, invadindo os gânglios e vísceras em estágio avançado da doença¹⁷, tendo então uma progressão sistêmica. Pode haver remissão espontânea, mas o prognóstico é, não obstante, desfavorável. Metade dos pacientes morrem por infecção e a outra metade por infiltração linfomatosa generalizada⁴

O tratamento é mais efetivo na fase inicial da doença, quando há apenas comprometimento cutâneo. Durante o tratamento, o controle hematológico deve ser rigoroso, dada a possibilidade de agranulocitose.³

2 – RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 54 anos, branco, divorciado, comerciante, foi hospitalizado devido a queixa de prurido generalizado e lesões na pele há dois meses. O prurido iniciou na região axilar bilateralmente, alastrando-se para todo o corpo, culminando com o aparecimento de lesões eritemato-máculo-papulares descamativas em face, pescoço e tronco. O paciente relata que alguns dias após aparecerem as lesões foi medicado com iodopovidine e triclosana, obtendo pouca melhora do quadro. Também refere a presença de “caroços” na região cervical, couro cabeludo, axilas e região inguinal bilateral. Concomitantemente apresentou edema de membros superiores e inferiores, que prejudicava a deambulação.

O paciente negou febre, anorexia, emagrecimento, contato com animais e exposição excessiva ao sol.

Quanto aos antecedentes pessoais, refere etilismo durante 34 anos, tendo parado de beber há dois anos; realizou cateterismo cardíaco há 12 anos e tem crises recorrentes de artrite gotosa, tratada com ácido acetilsalicílico e indometacina há 10 anos.

Pai e mãe falecidos devido a doença broncopulmonar obstrutiva crônica e nefropatia, respectivamente.

Em relação à revisão de sistemas, o único dado positivo é a ocorrência de dor pré-cordial e dispnéia aos médios esforços.

Ao exame físico o paciente apresentava-se em regular estado geral, lúcido, orientado, coerente, com mucosas úmidas e coradas, anictérico, acianótico, hidratado e com sinais vitais estáveis.

No tronco evidenciavam-se lesões eritemato-descamativas, infiltrativas (Fig. 1) de padrão difuso, abrangendo também pescoço e face. Apresentava alopecia em região temporal direita (Fig. 2), bem como hiperqueratose palmo-plantar (Fig. 3).

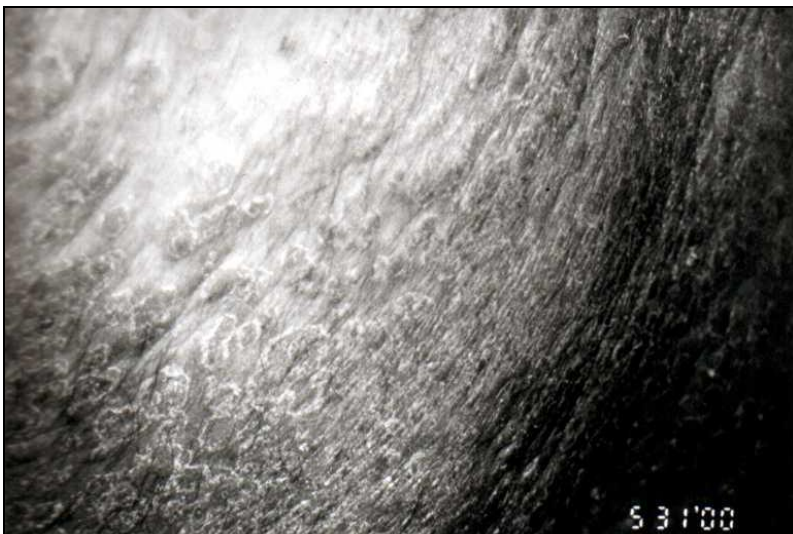


FIGURA 1 – Lesões eritemato-descamativas



FIGURA 2 – Alopecia em região temporal direita

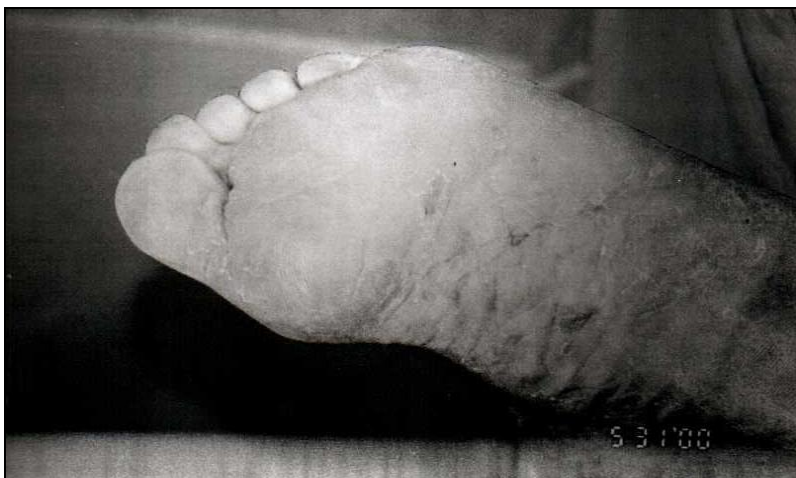


FIGURA 3 – Hiperkeratose plantar

Cadeias ganglionares com adenomegalias em regiões inguinais, axilares e cervical, com gânglios de consistência fibroelástica, indolores, não-aderidos a planos profundos, variando de 2 a 6 cm de diâmetro e sem sinais flogísticos.

Aparelho cardiovascular, respiratório e abdome sem particularidades ao exame físico.

Em relação aos exames radiográficos e laboratoriais realizados, as únicas alterações foram leucocitose ($13200/\text{mm}^3$) e eosinofilia (26%).

Durante a internação hospitalar, foi medicado com dexametasona e tiabendazol, com piora do quadro dermatológico.

Após realização de biópsia das lesões cutâneas, foram observadas lesões histopatológicas, demonstrando infiltração de elementos linfocitários e linfoblásticos (Fig.^s 4 e 5), acompanhadas de células histiocitárias na derme e espaço subepitelial. Também apresentou comprometimento da epiderme, com hiperkeratose com infiltração linfocitária e hiperplasia epitelial.



FIGURA 4 – H.E. x 75. Infiltração de células linfóides na região dérmica.

Na biópsia de gânglio axilar, o estudo anátomo-patológico mostrou tecidos de superfície creme-pardo com manchas vinhosas ao corte. Microscopicamente a arquitetura linfóide mostrava-se alterada, com moderada infiltração linfocitária intersticial do tecido ganglionar (Fig. 6), intenso processo de proliferação vascular arteriolar e presença de grupos de células com núcleos hiper cromáticos e nucléolos basófilos (linfoblastos atípicos) (Fig. 7). Também demonstrava a invasão de elementos linfocitários para os tecidos vizinhos (conjuntivo-adiposo).

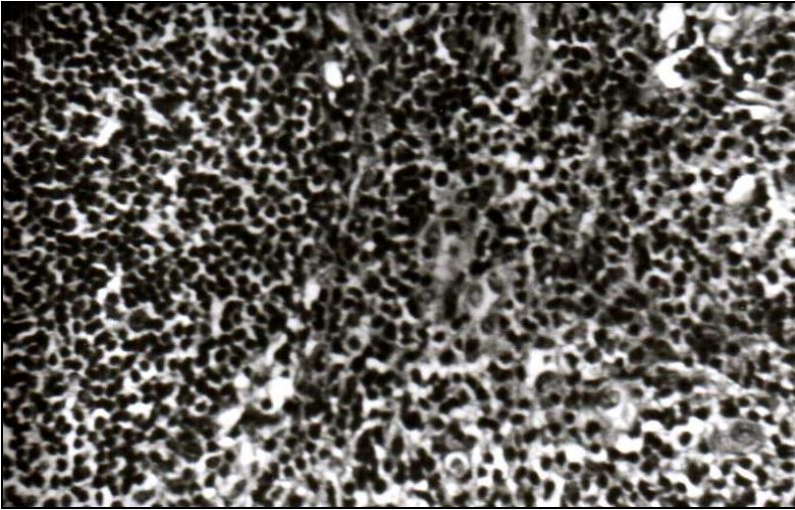


FIGURA 5 – H.E. x 95. Infiltração linfocitária na derme com presença de células micósicas.

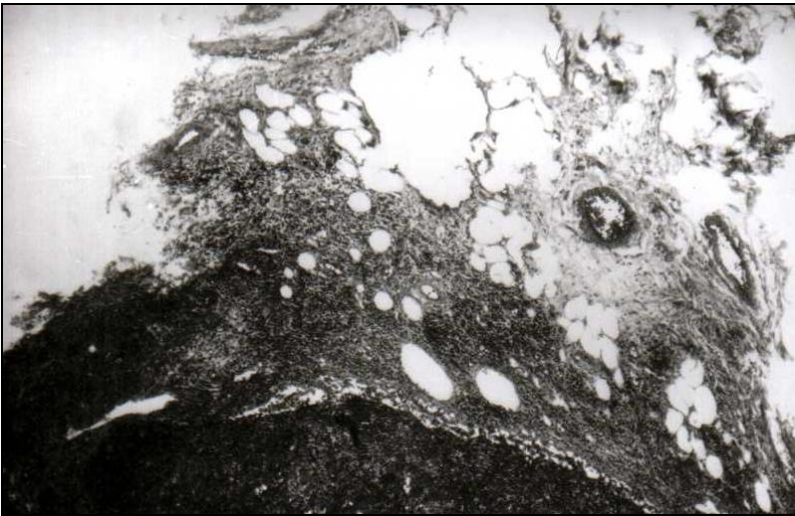


FIGURA 6 – H.E. x 75. Tecido ganglionar demonstrando invasão de células linfóides nos tecidos adjacentes.

Os estudos das alterações mencionadas em relação às biópsias permitem o diagnóstico histopatológico de linfoma cutâneo com micose fungóide.

Frete a estes dados, o paciente foi encaminhado a um centro de referência para estadiamento da doença e tratamento especializado.

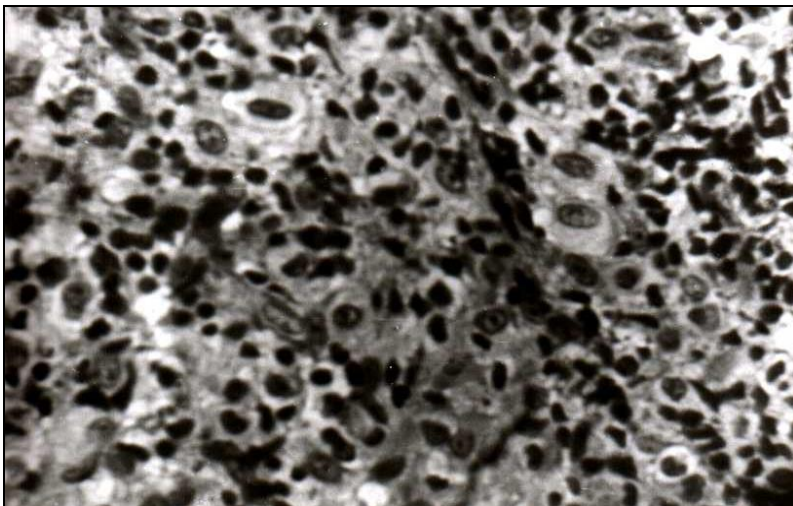


FIGURA 7 – H.E. x 500. Tecido ganglionar com infiltrado linfocitário e presença de células micósicas.

3 – DISCUSSÃO

A MF se inicia com lesões eritemato-escamosas, geralmente nas áreas cobertas do corpo, as quais se tornam infiltradas e evoluem de forma indolente para placas populosas, nódulos ou tumores, que podem ulcerar e sofrer infecção secundária. Tardamente, pode haver acometimento de linfonodos e vísceras.^{14,15}

Então, podemos dividir a evolução da doença em três fases, cada fase com seus sinais e sintomas isoladamente ou coexistindo entre si: fase pré-micósica ou inicial, fase infiltrativa e fase tumoral.

A fase pré-micósica caracteriza-se por manchas eritematosas que podem ser avermelhadas ou variar entre o castanho e o amarelo-pálido. A morfologia é variada, e as lesões podem ser escamosas – simulando uma psoríase –, liquenóides, vesiculares, bolhosas e eritrodérmicas. Geralmente

há prurido intenso⁹, como relatado pelo paciente do caso descrito, o que pode levar à liquenificação, escoriações e infecção secundária. No tronco e membros quase toda a pele é afetada, estabelecendo-se nítido contraste entre pele lesada e a aparentemente normal⁴. Podem ocorrer lesões na língua e lábios, lesões ungueais, ceratodermia palmo-plantar e alopecia³, também presente no caso.

Na fase infiltrativa as manchas evoluem para lesões pápulo-infiltrativas, fazendo saliência de 1 a 2 mm. São numulares, policíclicas ou de forma bizarra, de limite impreciso e em número variável, o que podemos verificar no caso descrito. Estas placas infiltradas geralmente têm tonalidade eritêmato-violácea e apresentam pústulas punctiformes e escoriações em alguns casos.⁴

Já na fase tumoral, desenvolvem-se nodosidades em lesão preexistente. A placa infiltrada torna-se mais saliente, com aspecto de nódulo, descamante e de consistência firme. O nódulo freqüentemente ulcera no centro³ e estende-se para a periferia, formando ulceração extensa de bordas salientes e fungosas. Nesta fase, ou ainda antes, ocorre o comprometimento ganglionar com enfartamento dos gânglios, que pode ser observado na região epitrocleana, cervical e principalmente nas regiões axilares e ínguino-crurais, coincidindo com o exame físico apresentado no caso relatado. Os gânglios são volumosos e consistentes, atingindo o tamanho de uma noz ou maior⁴. Em 70% dos casos, havendo lesão ganglionar, os pulmões, fígado, baço, coração, rins, SNC e trato gastrointestinal podem ser sede de tumores.

O diagnóstico histopatológico das lesões cutâneas de MF pode ser difícil¹⁵, principalmente na fase inicial da doença, em que se pode notar ilhotas com linfócitos, histiócitos, eosinófilos e plasmócitos, sugerindo o quadro histológico de MF.⁴

Em fases mais avançadas, o diagnóstico pode ser clínico, mas o exame histológico é o recurso laboratorial usado para confirmá-lo. Detecta-se a presença de epidermotropismo acentuado, com aglomerados de linfócitos atípicos na epiderme, chamados ninhos de Darier ou microabscessos de Pautrier. Estes linfócitos, conhecidos como células de Lutzner ou célula micósica, possuem núcleo irregular e hiper cromático.^{3,4} Este tipo celular foi demonstrado no estudo histológico do tecido biopsiado do paciente do relato (Fig.^s 5 e 7).

Na forma tumoral, evidencia-se um denso e difuso infiltrado, principalmente de elementos linfocitários e linfoblásticos dispostos na derme¹³, igualmente presente no paciente estudado (Fig. 4).

O diagnóstico sofisticado de LCCT leva em consideração o índice de contorno nuclear, o conteúdo de DNA e as anomalias cromossômicas específicas.

No hemograma podem estar presentes aspectos leucêmicos (linfócitos T atípicos superior a 15%) e muito freqüentemente a eosinofilia, o que foi demonstrado no exame do nosso paciente. Aumento de IgA e IgE pode ser observado, bem como provas de função hepática alteradas, sugerindo comprometimento hepático.³

Quanto ao tratamento, terapia local e sistêmica são descritas. Doença limitada à pele pode ser tratada com fotoquimioterapia, aplicação tópica de mostarda nitrogenada, corticóides³ e radioterapia. A radioterapia com radiação por banho de elétrons de toda a pele não está indicada nos casos de MF unilesional¹², sendo reservada para casos mais avançados². Em pacientes no estágio mínimo da doença, as seqüelas são poucas com a radiação local superficial.¹⁶

A terapia sistêmica com psoralenos orais combinados com luz ultravioleta pode induzir à remissão parcial⁸, bem como a ametapterina.⁴

A quimioterapia e a radioterapia são igualmente eficazes, para alguns autores¹¹, sendo que a quimioterapia combinada é utilizada quando ocorre envolvimento de linfonodos ou de órgãos internos, bem como no estágio tumoral refratário às terapêuticas de enfoque cutâneo.¹⁴

O interferon alfa é uma terapia paliativa eficaz de segunda linha, enquanto os anticorpos monoclonais, o inibidor da adenosina desaminase pentostatina⁸, a plasmaferese e o soro antilinfócito T têm resultados discordantes e estão sob investigação.³

Portanto, o prognóstico é ruim se houver linfadenopatia ou acometimento maior que 10% do tegumento por placas infiltradas¹⁵. Estudos demonstram que os linfomas cutâneos primários sem infiltrado epidermotrópico têm bom prognóstico mesmo nas formas disseminadas¹, o que não ocorre na MF.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Os autores agradecem ao Prof. Daoiz Mendoza pelo apoio e dedicação no auxílio do estudo histopatológico do caso e pela doação das fotos da microscopia.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDRÉS, P.; LEPAGNEY, M. L.; BUREAU, B. et al. Primary cutaneous lymphomas: a study of 37 cases. *Int. J. Dermatol.*, v. 36, n. 8, p. 582-586, 1997.
2. ANTOLAK, J. A.; CUNDIFF, J. H.; HA, C. S. Utilization of thermo luminescent dosimetry in total skin electron beam radiotherapy of mycosis fungoides. *Int. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys.*, v. 40, n. 1, p. 101-108, 1998.

3. AZULAY, R. D.; AZULAY, D. R. *Dermatologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. p. 364-369.
4. BECHELI, L. M.; CURBAN, G. V. *Compêndio de dermatologia*. São Paulo: Atheneu, 1978. p. 333-335.
5. BERGMAN, R.; FACLIERU, D.; SAHAR, D. et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 39, n. 4, p. 554-559, 1998.
6. CROWLEY, J. J.; NIKKO, A.; VARGHESE, A. et al. Mycosis fungoides in young patients: clinical characteristics and outcome. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 38, n. 5, p. 696-701, 1998.
7. DIAMANDIDOU, E.; COLOME-GRIMMER, M.; FAYAD, L. et al. Transformation of mycosis fungoides / Sezary Syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood*, v. 92, n. 4, p. 1150-1159, 1998.
8. HARRISON, T. E. et al. *Medicina interna*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1999. 750 p.
9. HOFFBRAND, A. V.; PETIT, J. E. *Essential hematology*. Blackwell Science, 1993. p. 269-270.
10. KRC, L.; DOBESOVA, J.; BUCEK, M. et al. Clinical characteristics of mycosis fungoides and Sezary Syndrome. *Vnitr Lek*, v. 43, n. 5, p. 285-289, 1997.
11. MAALEJ, M.; FRIKHA, H.; DAOUD, J. et al. Cutaneous lymphoma in Tunisia: clinical profit and therapeutic results. *Cancer Radiother.*, v. 2, n. 4, p. 404-407, 1998.
12. MICAILY, B.; MIYAMOTO, C.; KANTOR, G. et al. Radiotherapy for unilesional mycosis fungoides. *Int. J. Radat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 42, n. 2, p. 361-364, 1998.
13. PERIS, K.; FARGNOLI, M. C.; BERARDELLI, A. et al. Peripheral nervous system involvement in a patient with large T-cell lymphoma arising from a pre-existing mycosis fungoides. *Br. J. Dermatol.*, v. 139, n. 2, p. 299-301, 1998.
14. SITTART, J. A. S.; PIRES, M. C. *Dermatologia para o clínico*. São Paulo: Lemos, 1998. p. 363-368.
15. WHITE, G. *Atlas colorido de dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas, 1997. p. 275-277.
16. WILSON, L. D.; KACINSKI, B. M.; JONES, G. W. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys.*, v. 40, n. 1, p. 109-115, 1998.
17. ZONENSHAYN, M.; SHARMA, S.; HYMES, K. et al. Mycosis fungoides metastasizing to the brain parenchyma: case report. *Neurosurgery*, v. 42, n. 4, p. 933-937, 1998.

Submetido: 31/11/2001

Aceito: 25/1/2002