

MICOSE FUNGÓIDE: RELATO DE UM CASO¹

REBELLATO FILHO, Jorge Germano²

MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata³

CLARINDO, Marcos Vinícius⁴

POSSEBON, Adriana Tomazzoni⁵

MORAES, Carlos Floriano de⁶

RESUMO

Introdução: A Micose Fungoide é uma rara entidade neoplásica, com uma incidência de menos de 0,3 casos por 100.000 habitantes por ano, representando, porém, a forma mais comum de linfomas cutâneos primários. Apresenta uma terapêutica responsiva nos estágios iniciais da doença, com uma sobrevida de 10 a 35 anos, no entanto o tratamento pode variar dependendo do estadiamento da doença, extensão das lesões cutâneas e o desenvolvimento da patologia em outros órgãos. **Desenvolvimento:** Paciente do sexo feminino, 36 anos de idade apresentava placa eritematosa em região anterior de hemitórax esquerdo há 1 ano, com aumento progressivo neste período. Uma biópsia realizada revelou, no histopatológico, tratar-se de um linfoma cutâneo de células T ou Micose Fungoide. Paciente foi submetida a fototerapia com UVB de banda estreita, tendo apresentado resposta clínica muito favorável. **Considerações Finais:** Pela raridade dos casos e pelo excelente prognóstico em estágios iniciais da doença, torna-se justificado a importância da divulgação e estudo de casos semelhantes.

PALAVRAS-CHAVE: Micose Fungoide, Fototerapia UVB, Linfoma Cutâneo de Células T.

MYCOSIS FUNGOIDES: REPORT OF A CASE

ABSTRACT

Introduction: Mycosis Fungoides is a rare neoplastic entity with an incidence of less than 0.3 cases per 100,000 inhabitants per year, but it is the most common form of primary cutaneous lymphomas. It presents a responsive therapy in the early stages of the disease, with a survival of 10 to 35 years, however the treatment can vary depending on the staging of the disease, extension of the cutaneous lesions and the development of the pathology in other organs. **Development:** A 36-year-old female presented erythematous plaques in the anterior region of the left hemithorax 1 year ago, with a progressive increase in this period. A biopsy revealed, in the histopathology, to be a cutaneous T-cell lymphoma or Mycosis Fungoides. The patient was submitted to phototherapy with narrow band UVB, presenting a very favorable clinical response. **Final Considerations:** Because of the rarity of the cases and the excellent prognosis in the early stages of the disease, the importance of disclosure and study of similar cases is justified.

KEYWORDS: Mycosis Fungoides, UVB Phototherapy, Cutaneous T-Cell Lymphoma.

1. INTRODUÇÃO

Considerado uma forma de linfoma cutâneo de células T, a Micose Fungoide (MF), é na maioria das vezes diagnosticada por dermatologistas por apresentar-se como lesões cutâneas eczematosas em fases iniciais da doença. A MF pode permanecer nesse estágio por anos sem que o

¹ Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), do curso de Medicina, do Centro Universitário FAG.

² Acadêmico do 8º Período do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: jorgerebellato@outlook.com

³ Orientador. Economista. Mestre em Desenvolvimento Econômico. Professor do Centro Universitário FAG e da Faculdade Dom Bosco. E-mail: eduardo@fag.edu.br.

⁴ Co-orientador, Médico Dermatologista da Clínica Dermatológica Dr. Empinotti

⁵ Acadêmica do 8º Período do curso de Medicina da UNIOESTE.

⁶ Doutor em Anatomia Patológica pela USP.

diagnóstico seja feito, mesmo o paciente tendo procurado ajuda médica nesse período (LONGO, *et al*, 2013). A MF costuma ter uma incidência maior em torno dos 55 anos de idade, sendo mais frequente em homens e da raça negra.

Segundo WILLEMZE *et al* (2005), os linfomas cutâneos primários, ou seja, aqueles que se apresentam na pele sem evidência de envolvimento extracutâneo no momento do diagnóstico possuem uma incidência anual de 1:100.000, sendo que a MF é a causadora de pouco menos da metade de todos esses linfomas.

Esse estudo tem o objetivo de apresentar o caso de uma paciente diagnosticada com MF, cuja apresentação clínica simulava dermatoses mais prevalentes como eczema e morfeia, dentre outros. Pela gravidade da doença, com possibilidade de êxito letal, e pela ampla gama de diagnósticos diferenciais, acreditamos ser esse relato relevante como alerta para a possibilidade desse diagnóstico.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MICOSE FUNGOIDE

Conhecida também como linfoma de células T cutâneo, a Micose Fungoide (MF) é, na maioria das vezes, diagnosticada por dermatologistas por apresentar-se como lesões cutâneas eczematosas no início da doença, podendo permanecer nesse estágio por anos sem que o diagnóstico seja estabelecido (LONGO, *et al*, 2013).

Segundo Willemze *et al* (2005), os linfomas cutâneos primários, ou seja, aqueles que se apresentam na pele sem evidência de envolvimento extracutâneo no momento do diagnóstico, representados pelos linfomas de células T cutâneos e linfomas de células B cutâneos.

A MF é uma doença com evolução muito lenta e indolente, podendo demorar anos e por vezes décadas para evoluir de um estágio de pápula/placa para lesões invasoras e tumores. Ocasionalmente, a doença pode apresentar-se em um estágio de infiltração de órgãos viscerais e linfonodos (WILLEMZE, *et al*, 2005). De acordo com Scarisbrick *et al* (2014 *apud* CHASE, *et al*, 2015), pacientes que se apresentam nos estágios iniciais da doença, possuem um prognóstico mais favorável, com uma sobrevida média de 10 a 35 anos.

O atraso ou o erro no diagnóstico da doença pode ser causado, muitas vezes, pela similaridade das lesões da MF com as de outras afecções como psoríase, vitiligo, dermatite de contato crônica,

dermatoses purpúricas pigmentadas e pitíriase liquenóide, podendo levar a um incorreto tratamento da doença e ao agravamento dessa (ZACKHEIM e MCCALMONT, 2002 *apud* CHASE, *et al*, 2015). Segundo Eklund (*et al*, 2016), os mais comuns diagnósticos precedentes à MF são a dermatite não-específica e a parapsoríase.

2.2 Diagnóstico da Micose Fungóide

O diagnóstico definitivo da MF é, na maioria das vezes, difícil de ser feito, principalmente nos estágios de pápula/placa da doença, por suas características clínicas e patológicas serem bastante inespecíficas (WILCOX, 2016). O autor refere ainda que o tempo médio, desde o início dos sintomas até o diagnóstico, é de 3 a 4 anos, porém pode ultrapassar quatro décadas.

Isto posto, Wilcox, (2016) reforça a importância da correlação clínica e patológica no diagnóstico da doença, sendo que, não raramente, o relatório da biópsia apresenta-se inconclusivo nessa patologia. Além disso, o autor afirma que apesar de o diagnóstico poder ser feito exclusivamente com a avaliação clínica aliada ao laudo histopatológico, a análise imuno-histoquímica evidenciando grande perda da expressão de antígenos das células T CD2, CD3, CD5 e CD7 e a demarcação de clones de células T podem ser grandes adjuvantes.

Clinicamente, a MF clássica no estágio de pápula/placa caracteriza-se como lesões persistentes e progressivas que se desenvolvem numa distribuição em “traje de banho” e que variam em forma, tamanho e cor. Estas lesões geralmente são maiores que 5 cm, pruriginosas e multifocais. Contudo, foram descritas uma ampla gama de variedades na apresentação das lesões, tanto em seu tropismo quanto em sua distribuição, pigmentação e focalidade (WILCOX, 2016).

2.3 Tratamento da Micose Fungóide

De acordo com ADAMNSKA, *et al* (2015) pelo fato de os linfomas de célula T cutâneos serem raros, até o momento houve poucos estudos clínicos randomizados realizados no intuito de definir o melhor tratamento para a doença. O autor enfatiza que ainda não há nenhum algoritmo aceito unanimemente que direcione a escolha da terapia, portanto a escolha depende de fatores como o estadiamento da doença e de outros que predizem o prognóstico, como a extensão das lesões cutâneas e o desenvolvimento da patologia em órgãos extracutâneos.

Em concordância com Polakiewicz-Gilowska *et al* (2010 *apud* ADAMNSKA *et al*, 2015), a doença pode ser classificada em 4 estágios, podendo ser enquadrada em fases iniciais (Ia, Ib e IIA) e fases avançadas (IIb, III, IV). A partir de uma visão mais detalhada sobre a literatura disponível, Sokołowska-Wojdyło *et al* (2010 *apud* ADAMNSKA, *et al* (2015) afirmam existir duas escolhas para o tratamento da MF em estágios iniciais: glicocorticoides tópicos, em monoterapia até o estágio IIA ou como adjuvante em estágios mais avançados, ou fototerapia.

Em um estudo clínico randomizado que comparou a modalidade de terapia combinada precoce, que inclui radiação e quimioterapia com múltiplos agentes, com a terapia tópica sequencial, demonstrou-se que enquanto a terapia combinada associou-se à uma taxa superior de resposta, ela não transpôs uma maior sobrevida ou cura e, ademais, está associada à uma elevada toxicidade (KAYE *et al*, 1989 *apud* WILCOX, 2016).

Assim sendo, as modalidades terapêuticas existentes que podem ser empregadas no tratamento de fases iniciais da patologia, segundo TRAUTINGER *et al* (2006) são: corticosteroides tópicos, mostarda nitrogenada tópica (HN₂), carmustina tópica, psoraleno mais UVA (PUVA), UVB, irradiação total da pele com feixes de elétrons e raios X superficiais. Em concordância, ADAMNSKA *et al* (2015) define como padrão para o tratamento, corticoesteroides tópicos ou fototerapia com UVB ou PUVA.

Um estudo retrospectivo com 56 pessoas em estágios iniciais da MF, o uso de UVB banda estreita como fototerapia apresentou resultados iguais, senão maiores, do que a com fototerapia com PUVA, em termos de responsividade e tempo livre de doença (DIADEREN *et al*, 2003 *apud* TRAUTINGER, *et al*, 2006). Isto posto, o tratamento com fototerapia UVB, além de não requerer a ingestão de psoraleno, apresenta ainda um risco menor de carcinogênese cutânea do que com a fototerapia PUVA, porém pode ser menos efetiva em pacientes de pele escura (TRAUTINGER, *et al*, 2006).

3. MATERIAL E MÉTODO

O presente trabalho se encontra em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano. Previamente à sua realização, este foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FAG por meio do Parecer nº 60339316.4.0000.5219.

O relato trata-se de uma pesquisa aplicada, qualitativa e descritiva realizada de maneira longitudinal, sendo a coleta de dados realizada através da análise dos prontuários da paciente, na

Clínica Dermatológica Dr. Empinotti. A técnica bibliográfica teve como base científica artigos encontrados em banco de dados do PUBMED, MEDLINE, MEDSCAPE, BIREME e SCIELO, dos últimos 11 anos, bem como literaturas atualizadas que descrevem a citada patologia.

4. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 36 anos, parda, professora, encaminhada por apresentar placa eritematosa em região anterior de hemitórax esquerdo há 1 ano, com aumento progressivo da lesão neste período, manifestando ainda lesões hipocrômicas em região cervical. Realizado exame histopatológico de fragmento de pele que mostrou infiltrado linfocítico atípico em faixa em derme superficial, com epidermotropismo e microabscessos de Pautrier característicos do Linfoma cutâneo de células T ou MF. Investigação adicional mostrou não ter havido acometimento de outros órgãos e tecidos. Desta forma, foi optado pela realização de Fototerapia UVB; no caso, foram realizadas 20 sessões num período de 7 semanas, tendo a paciente apresentado resposta muito favorável ao tratamento. A paciente permanece em remissão da doença por 2 anos após interrupção da Fototerapia.

5. DISCUSSÃO

No caso descrito, a paciente apresentava múltiplas lesões pleomórficas, algumas lesões em placa eritematosas, sobretudo a maior lesão em hemitórax esquerdo e diversas máculas hipopigmentadas em região cervical anterior.

Além da forma clássica em placa, como no caso apresentado, a doença também pode apresentar-se na forma nodular ou na forma tumoral, nas quais denotam-se um nódulo ou tumor como primomanifestação, sem passar pelas fases iniciais de mácula/placa. Ademais, a MF pode evoluir para a Síndrome de Sézari, a qual é definida pela tríade de eritrodermia, linfadenopatia generalizada e presença de células T neoplásicas (células de Sézary) na pele, linfonodos e no sangue periférico. Neste caso, o paciente apresentará uma população aumentada de células T com núcleos cerebriformes no sangue periférico, interferindo na relação CD4/CD8, a qual se encontrará maior que 10 (RAMOS-E-SILVA e CASTRO, 2009).

O atraso no diagnóstico da doença pode ser causado, muitas vezes, pela similaridade das lesões da MF com as de outras dermatoses como psoríase, vitiligo, dermatite de contato crônica,

dermatoses purpúricas pigmentadas e pitiríase liquenóide, podendo levar a um diagnóstico incorreto, permitindo a evolução da doença (GIRARDI, HEALD, & WILSON, 2004 *apud* CHASE, *et al*, 2015). O tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico de MF é de 3 a 4 anos, porém com possibilidade do diagnóstico ser retardado por até 4 décadas (WILCOX, 2016).

Sabe-se que algumas dermatoses apresentam o potencial de evolução para MF, especialmente a Parapsoríase e alguns tipos de Dermatites (EKLUND *et al*, 2016).

A análise histopatológica de lesões não infiltrativas é dificultada pelos achados inespecíficos característicos dessa fase evolutiva da doença. Em lesões infiltrativas, o estudo histopatológico demonstra infiltrado linfocitário atípico em faixa na derme, com epidermotropismo, sendo que este infiltrado é composto por células mononucleares de pequeno a médio tamanho, com núcleos hipercromáticos com circunvoluções (cerebriformes). Já na epiderme, é possível encontrar grupos ou ninhos de linfócitos neoplásicos, chamados de “microabscessos” de Pautrier, os quais são característicos da doença, porém nem sempre são encontrados (RAMOS-E-SILVA e CASTRO, 2009).

A MF exige, portanto, para seu diagnóstico, a correlação clínica e histopatológica, porque nem sempre os achados na lâmina permitirão o diagnóstico conclusivo dessa patologia. Além disso, apesar de haver a possibilidade de o diagnóstico ser feito apenas com os achados clínicos e histopatológicos, o estudo de imunofenotipagem evidenciando grande perda da expressão de antígenos das células T CD2, CD3, CD5 e CD7 e a demarcação de clones de células T podem de utilidade diagnóstica (WILCOX, 2016). No caso em discussão, a correlação clínica e histopatológica permitiram o diagnóstico de MF, mas infelizmente não foi possível a realização de imunofenotipagem devido ao seu custo elevado.

De acordo com ADAMNSKA, *et al*, (2015) pelo fato de os linfomas cutâneos de células T serem raros, até o momento houveram poucos ensaios clínicos realizados no intuito de definir o melhor tratamento para a doença. O autor enfatiza que ainda não há nenhum algoritmo totalmente aceito que direcione a escolha da terapia, portanto a escolha depende de fatores como o estadiamento da doença e de preditores prognósticos, como a extensão das lesões cutâneas e o acometimento extracutâneo.

A MF pode ser classificada em 4 estágios, sendo que os estágios Ia, Ib e IIA são considerados fases iniciais da doença e os estágios IIb, III, IV são considerados estágios avançados da doença (ZACKHEIM, *et al*, *apud* ADAMNSKA, *et al*, 2015).

Quanto ao tratamento, para as fases iniciais pode-se optar pelo uso de glicocorticoides tópicos, em monoterapia até o estágio IIA ou como adjuvante em estágios mais avançados, ou fototerapia. Outras possibilidades terapêuticas incluem mostarda nitrogenada tópica, carmustina

tópica, irradiação total da pele com feixes de elétrons e raios X superficiais (ZACKHEIM, *et al*, *apud* ADAMNSKA, *et al*, 2015).

O uso de tratamentos mais agressivos como radioterapia e quimioterapia com múltiplos agentes, com a terapia tópica sequencial, demonstrou que a terapia combinada associou-se à uma taxa superior de resposta, entretanto ela não transpôs uma maior sobrevida ou cura e, ademais, ela é associada a maior risco de toxicidades (KAYE, *et al*, 1989 *apud* WILCOX, 2016).

O uso de fototerapia com UVB banda estreita, mesma terapêutica utilizada pela paciente do relato, apresentou resultados semelhantes ao da fototerapia com UVA associado a Psoralênico (PUVA), em termos de responsividade e tempo livre de doença (DIADEREN *et al*, 2003 *apud* TRAUTINGER, *et al*, 2006). Além disso a fototerapia com UVB, além de não requerer a ingestão de psoraleno, apresenta ainda menor risco de carcinogenicidade cutânea quando comparado ao PUVA (TRAUTINGER, *et al*, 2006).

A paciente descrita nesse relato apresentava MF em estágio Ia, ou seja, estágio inicial da doença, o que indicava prognóstico bastante favorável. Optou-se pela realização de fototerapia com UVB de banda estreita pela disponibilidade e pelo baixo índice de efeitos colaterais e complicações dessa terapia. Considera-se a resposta clínica muito boa, tendo a paciente entrado em remissão clínica da doença poucas semanas após o início dessa terapia.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MF é um linfoma cutâneo de células T raro, que costuma apresentar bom prognóstico se o diagnóstico for realizado em estágios iniciais da doença. Apresentou-se o caso de uma paciente do sexo feminino com características clínicas e histopatológicas compatíveis com MF que mostrou excelente resposta clínica com uso de fototerapia UVB de banda estreita.

REFERÊNCIAS

ADAMNSKA, Kinga *et al* Mycosis Fungoides: therepeutic difficulties. **Postepy Dermatologii i Allergologii**. v. 32, n. 5, p. 404 a 408, 2015.

CHASE, Allister B. *et al* Optimizing Care and Compliance for the Treatment of Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphoma With Mechlorethamine Gel. **Clinical Journal of Oncology Nursing**. v. 19, n. 6, p. 131-9, 2015.

EKLUND, Yvonne. *et al* Mycosis Fungoides: A Retrospective Study of 44 Swedish Cases. **Acta Dermato Venereologica**. v.15, n. 5, p. 669-73, 2016.

LONGO, Dan L. *et al* **Medicina interna de Harrison**. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

RAMOS-E-SILVA, M.; CASTRO, M. **Fundamentos de dermatologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.

TRAUTINGER, Franz *et al* EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. **European Journal of Cancer**. v. 42, n. 8, p. 1014-30, 2006.

WILCOX, Ryan A. CME Information: Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**. v.91, n. 1, p. 151-65, 2016.

WILLEMZE, Rein. *et al* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. **Blood**. v. 105, p. 3768-3785, 2005.