FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# "REVISÃO DA CLASSIFICAÇÃO ATUAL DOS LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS"

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**AUTOR:** Ema da Silva Neto [1]

**E-MAIL:** uc2010124320@student.uc.pt

**ORIENTADOR:** Dr. Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira [1,2]

**COORIENTADOR:** Professor Dr. Óscar Eduardo Henriques Correia Tellechea [1,2]

**FILIAÇÃO:**

[1]: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

[2]: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

OUTUBRO, 2015

# ÍNDICE

**Página**

Lista de Abreviaturas ---------- 3

Resumo ---------- 6

Abstract ---------- 8

Lista de Imagens ---------- 10

Lista de Tabelas ---------- 12

Materiais e Métodos---------- 15

Introdução---------- 16

**Capítulo 1**: Linfomas Cutâneos Primários---------- 18

1.1. Definição---------- 19

1.2. Etiologia---------- 20

1.3. Epidemiologia---------- 24

**Capítulo 2:** Classificação dos Linfoma Cutâneos Primários---------- 26

2.1. Retrospetiva Histórica---------- 27

2.2. Classificação Atual dos Linfomas Cutâneos Primários:

Classificação WHO-EORTC e WHO-2008---------- 32

2.2.1. Linfomas Cutâneos de Células T e NK---------- 35

2.2.2. Linfomas Cutâneos de Células B---------- 50

2.2.3. Precursor de Neoplasias Hematológicas---------- 57

**Capítulo 3:** Caracterização dos Principais Tipos de Linfomas Cutâneos Primários- 59

3.1. Linfomas Cutâneos Primários de Células T e NK---------- 60

3.1.1. Micose Fungóide e Variantes---------- 60

3.1.2. Sindrome de Sézary---------- 69

3.1.3. Distúrbios linfoproliferativos CD30+---------- 73

3.2. Linfomas Cutâneos Primários de Células B---------- 88

3.2.1. Linfoma da Zona Marginal---------- 88

3.2.2. Linfoma Centro-Folicular---------- 93

3.2.3. Linfoma Difuso de Grandes Células B, Tipo Perna----- 101

Discussão e Conclusão---------- 105

Agradecimentos---------- 107

Referências Bibliográficas---------- 108

**Anexo 1:** *Sistema de Estadiamento da ILCS/EORTC*---------- 113

# LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| **CMV** | Citomegalovirus |
| **DLP CD30+** | Distúrbios Linfoproliferativos CD30+ |
| **EBV** | Vírus Epstein-Barr |
| **EORTC** | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| **HCV** | Vírus da Hepatite C |
| **HLC-B** | Hiperplasia Linfóide Cutânea de Células B |
| **HTLV-1** | Vírus Linfotrópico de Células T Humano Tipo 1 |
| **ILSG** | International Lymphoma Study Group |
| **ISCL** | International Society of Cutaneous Lymphoma |
| **LCCB** | Linfoma Cutâneo de Células B |
| **LCCFCP** | Linfoma de Células Centro-Foliculares Cutâneo Primário |
| **LCCT** | Linfoma Cutâneo de Células T |
| **LCFC** | Linfoma Centro-Folicular Cutâneo |
| **LCFCP** | Linfoma Centro-Folicular Cutâneo Primário |
| **LCP** | Linfoma Cutâneo Primário |
| **LCS** | Linfoma Cutâneo Secundário |
| **LCTEA CD8+** | Linfoma Cutâneo de Células T CD8+ Citotóxico Epidermotrópico Agressivo |
| **LCT-GDCP** | Linfoma de Células T Gama/Delta Cutâneo Primário |
| **LCTNkE-TN** | Linfoma de Células T/NK Extranodal, Tipo Nasal |
| **LCTP** | Linfoma de Células T Periférico |

| | |
|---|---|
| **LDGCBCP** | Linfoma Difuso de Grandes Células B Cutâneo Primário |
| **LDGCBCP-TP** | Linfoma Difuso de Grandes Células B Cutâneo Primário, Tipo Perna |
| **LDGCB-IV** | Linfoma Difuso de Grandes Células B, Intravascular |
| **LES** | Lupus Eritematoso Sistémico |
| **LF** | Linfoma Folicular |
| **LFN** | Linfoma Folicular Nodal |
| **LGCBN** | Linfoma de Grandes Células B Nodal |
| **LGCTA-C** | Linfoma de Grandes Células T Anaplásico, Cutâneo |
| **LGCTA-S** | Linfoma de Grandes Células T Anaplásico, Sistémico |
| **LH** | Linfoma de Hodgkin |
| **LHVL** | Linfoma Hidroa Vaciniforme-like |
| **LLTA** | Linfoma/Leucemia de Células T do Adulto |
| **LNH** | Linfoma Não-Hodgkin |
| **LPPMCT CD4+** | Linfoma Pleomórfico de Pequenas/Médias Células T CD4+ |
| **LSCT-TP** | Linfoma Subcutâneo de Células T, Tipo Paniculítico |
| **LZMCP** | Linfoma da Zona Marginal Cutâneo Primário |
| **LZME** | Linfoma da Zona Marginal, Extranodal |
| **MALT** | Tecido Linfóide Associado à Mucosa |
| **MF** | Micose Fungóide |
| **MFCG** | Mycosis Fungoides Cooperative Group |
| **MFF** | Micose Fungóide Foliculotrópica |

| | |
|---|---|
| **NCDPB** | Neoplasia de Células Dendríticas Plasmocitóides Blásticas |
| **PL** | Papulose Linfomatóide |
| **PLG** | Pele Laxa Granulomatosa |
| **REAL** | Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms |
| **RP** | Reticulose Pagetóide |
| **SALT** | Tecido Linfóide associado à Pele |
| **SHF** | Sindrome Hemolítico-Fagocítico |
| **SS** | Síndrome de Sézary |
| **TCR** | Recetor de Células T |
| **VHS** | Vírus Herpes Simplex |
| **VIH-1** | Vírus da Imunodeficiência humana 1 |
| **WF** | Working Formulation |
| **WHO** | World Health Organization |

# RESUMO

Os "Linfomas Cutâneos Primários" (LCPs) definem-se como neoplasias constituídas por células T, NK, B ou células plasmocitóides dendríticas, que se manifestam primariamente na pele, sendo este o único órgão afetado no momento do diagnóstico e estadiamento. Atualmente representam cerca de 3,9% de todos os Linfomas Não-Hodgkin (LNH) e cerca de 19% de todos os LNH extra-nodais.

As classificações anteriormente em vigor, EORTC e WHO-2001, apresentavam diferenças substanciais, conduzindo muitas vezes a divergências no diagnóstico, acompanhamento, tratamento e prognóstico de doentes que ao fim ao cabo apresentavam a mesma patologia. Este facto tornava a classificação dos LCPs confusa e alvo frequente de controvérsia.

Por esse motivo, em 2005, surgiu uma nova classificação unificadora, concebida com o intuito de colmatar as divergências verificadas nos dois sistemas de classificação anteriores, a que se deu o nome de WHO-EORTC *Consensus Classification for Cutaneous Lymphomas*. Este novo sistema de classificação, incorporado na mais recente atualização da WHO *Classification of heamatopoietic and lymphoid tissues tumours* em 2008, veio permitir, pela primeira vez, que as diferentes entidades cutâneas fossem integradas em grupos e etiologias aceites pela comunidade científica, permitindo uniformizar os diagnósticos clínicos estabelecidos, independentemente do país de exercício médico.

Apesar de todo o avanço introduzido com o novo sistema de classificação dos LCPs, é importante ter em consideração que nenhuma classificação é imutável. Todo o desenvolvimento científico, e a aquisição de novos conhecimentos e descobertas em relação à etiologia, genética, imunofenotipagem e biologia molecular tornam os LCPs

“alvos” fáceis de constante mudança e novos paradigmas. Não é portanto de estranhar, que mais cedo ou mais tarde, a própria classificação dos LCPs sofra uma nova evolução, refletindo a compreensão contemporânea dessas condições.

Baseando-se numa revisão exaustiva da literatura mais recente, pretende-se com este trabalho, apresentar uma visão integrada dos LCPs, focada na evolução da classificação dos LCPs, principalmente nas mudanças introduzidas pelos novos sistemas de classificação (WHO-EORTC e WHO-2008), e na caracterização das principais entidades patológicas que integram este grupo de Linfomas.

## PALAVRAS-CHAVE

“Linfoma Cutâneo”, “Linfoma Cutâneo Primário”, “Classificação Linfomas Cutâneos Primários”, “Classificação WHO-EORTC”

# ABSTRACT

The "Primary Cutaneous Lymphomas" (PCLs) are defined as T, NK, B or plasmocytoid dendritic cells neoplasms, primarily manifested in the skin, being the skin the only affected organ at the time of diagnosis and staging. Currently PCLs represents about 3.9% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL) and approximately 19% of all extra-nodal NHL.

The previously classifications systems applied, EORTC and WHO-EORTC 2001, adopted according to individual preferences, showed substantial differences, often leading to differences in the diagnosis, management, treatment and prognosis of patients, despite suffering the same disease. This made the PCLs classification confusing which has led to some controversy.

Because of this, in 2005, a new unifying classification, designed in order to attenuate the differences observed in the two previous classification systems, emerged and was designated the WHO-EORTC, *Consensus Classification for Cutaneous Lymphomas.*

This new classification system, incorporated in the latest update of the *WHO Classification of heamatopoietic and lymphoid tissues tumors* in 2008, has allowed that, for the first time, the different skin entities were integrated into groups and etiologies accepted by the scientific community allowing the establishment of standard diagnosis , regardless of where the medical practice occurs.

Despite all the advances introduced with the new PCL's classification system it is important to notice that no classification is immutable. All scientific development, acquisition of new knowledge and discoveries regarding the etiology, genetics, molecular biology and immunophenotype make the PCL easy "targets" to constant change and new

paradigms. It is therefore not surprising that sooner or later, this new classification also suffers a new evolution, reflecting the contemporary understanding of these conditions.

This review intends to provide an integrated view of PCLs, focused on their classification, evolution and the changes introduced by the new classification systems (WHO-EORTC and WHO-2008) and characterization of the main pathological entities integrate this group of lymphomas

**KEY-WORDS**

---

"Cutaneous Lymphoma", "Primary Cutaneous Lymphoma", "Primary Cutaneous Lymphoma Classification" "WHO-EORTC Classification"

# LISTA DE IMAGENS


| | Página |
|---|---|
| **Imagem 1:** MF Estadio Mancha. Múltiplas lesões em forma de mancha irregular, eritematosa e descamativa, com a distribuição típica nas nádegas[53] | 62 |
| **Imagem 2:** MF Estadio Placa. Grandes placas eritematosas e descamativas presentes na perna. [53] | 62 |
| **Imagem 3:** MF Estadio Tumor. Tumor avançado [53] | 62 |
| **Imagem 4:** SS. Pele facial endurecida, eritematosa e descamativa [53] | 70 |
| **Imagem 5:** SS. Eritrodermia[4] | 70 |
| **Imagem 6:** LGCTA-C. Lesão tumoral eritematosa e ulcerada presente na fronte de um doente. [53] | 75 |
| **Imagem 7.** PL. Lesões papulosas típicas de PL, presentes no pescoço. [53] [53] | 79 |
| **Imagem 8:** PL. Foto aproximada das lesões típicas. [53] | 79 |
| **Imagem 9:** LZMCP. Doentes com lesões papulosas na metade superior do braço direito. [4] | 89 |

**Imagem 10:** LCFCP. Doente com aglomerado de pápulas vermelho-violáceas na metade direita da face. [4] 94

**Imagem 11:** LCFCP. Apresentação no dorso. Anteriormente conhecido por "Linfoma de Crosti" [53] 94

**Imagem 12:** LDGCBCP-TP. Placa ulcerada, vermelho-violácea, bem delimitada presente na extremidade distal do membro inferior esquerdo. [4] 102

# LISTA DE TABELAS


| | Página |
|---|---|
| **Tabela 1:** Frequência dos diferentes grupos de LCCBs e LCCTs. [14,20] | 25 |
| **Tabela 2.** Classificação EORTC e WHO-2001 dos LCPs. [23] | 31 |
| **Tabela 3.** Classificação WHO-EORTC e WHO-2008 dos LCPs. Estratificação em LCCB, LCCT e Precursor de Neoplasia Hematológica e de acordo com o seu comportamento clínico. [30] | 34 |
| **Tabela 4.** Evolução da Classificação dos LCCTs. | 35 |
| **Tabela 5**. Evolução da Classificação dos LCCBs. | 50 |
| **Tabela 6:** Evolução da Classificação do Precursor de Neoplasias Hematológicas | 57 |
| **Tabela 7:** Principais características da MF, MFF, RP e PLG. [4,7,20,50] | 60 |
| **Tabela 8:** Características histológicas dos diferentes tipos de lesões da MF (mancha, placa e tumor) [6,18,31] | 65 |
| **Tabela 9:** Algoritmo diagnóstico dos estádios iniciais de MF.[30] | 66 |
| **Tabela 10**. Tabela terapêutica da MF consoante o estádio da doença na apresentação. [19] | 68 |
| **Tabela 11:** Principais características da SS. [20] | 69 |

**Tabela 12.** Critérios de Diagnóstico da Sindrome de Sezary (ISCL) [37,39] 71

**Tabela 13:** Tratamento recomendado para a SS [19] 72

**Tabela 14:** Principais características das DLP CD30+. [20] 73

**Tabela 15:** Resumo dos principais esquemas terapêuticos da LGCTA-C 78

**Tabela 16:** Caracterização dos Tipos Histológicos de LP. [31,38–40] 82

**Tabela 17:** Alterações Reativas da Epiderme, segundo os diferentes estádios evolutivos das lesões de LP. [53] 83

**Tabela 18:** Principais Diagnósticos Diferenciais de LP. Apresentação das características que podem dificultar o diagnóstico diferencial (semelhanças) e as principais características distintivas. [39,55] 84

**Tabela 19**: Resumo dos principais esquemas terapêuticos da LP. [4,39] 87

**Tabela 20:** Principais características do LZMCP.[14] 88

**Tabela 21:** Linfomas que envolvem a pele (primária ou secundariamente) e fazem diagnóstico diferencial com os LZMCP e as principais características que permitem a distinção entre as duas entidades.[55] 91

**Tabela 22:** Resumo dos principais esquemas terapêuticos do LZMCP.[14] 92

**Tabela 23**: Principais características do LCFCP.[14] 93

**Tabela 24**. Características Histológicas dos diferentes padrões de crescimento do LCFCP.[15,48,55] 96

**Tabela 25:** Principais Diagnósticos Diferenciais do LCFCP-Folicular. [15,48,53,55] 97

**Tabela 26**: Principal Diagnóstico Diferencial do LCFCP-Difuso.[15] 99

**Tabela 27:** Resumo dos principais esquemas terapêuticos do LCFCP. [48] 100

**Tabela 28:** Principais características do LDGCBCP-TP.[14] 101

**Tabela 29.** Estudos iniciais propostos para avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs (ISCL/EORTC) [36,56] 114

**Tabela 30:** Classificação TNM e Estadiamento da MF e SS (ISCL/EORTC)[8] 115

**Tabela 31.** Classificação TNM dos LCPs Não-MF/SS[8,57] 116

# MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica exaustiva, desde Janeiro de 2015 a Agosto de 2015.

A pesquisa de artigos científicos, concentrada na aquisição e estudo dos artigos mais recentes, publicados entre 2005 e 2015, foi essencialmente obtida a partir de bases de dados como *Medline* e *Pubmed* utilizando as palavras-chave "Cutaneous Lymphomas", "Skin Lymphomas", "New Classification of Cutaneous Lymphomas", "WHO-EORTC Classification" e "WHO classification of Cutaneous Lymphomas". Foi também solicitada a colaboração do departamento de Arquivo e Documentação da Biblioteca do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e da Biblioteca do Pólo III da Universidade de Coimbra.

Foram utilizadas as interfaces *B-On* e *Web of Science,* disponibilizadas pelo Serviço Integrado de Bibliotecas da Universidade de Coimbra (SIBUC), para pesquisa e obtenção de capítulos de livros com relevância para o estudo.

# INTRODUÇÃO

Os Linfomas Cutâneos Primários (LCPs) compreendem um grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas, com origem em populações monoclonais de Linfócitos T, NK, B ou células plasmocitóides dendríticas, caracterizado pela presença de lesões cutâneas, nos quais a pele é o órgão primário afetado. (1) Por definição não existe envolvimento extra-cutâneo no momento do diagnóstico. (2)

Com uma incidência crescente nas últimas décadas (atualmente cerca de 12,7 novos casos por um milhão de habitantes por ano nos EUA), os LCPs têm captado o interesse das ciências básicas e da comunidade científica. (3) Apesar de raros, representam cerca de 3,9% de todos os Linfomas Não-Hodgkin (LNH) e constituem o 2º grupo mais comum de LNH extra-nodais, ultrapassados apenas pelos linfomas gastrointestinais. (3)

Os LCPs apresentam uma enorme variabilidade entre si e com os seus similares histológicos sistémicos, nomeadamente em termos de apresentação clínica, histopatologia, imunofenotipagem, rearranjo genético e de prognóstico. (1) Este facto, tornou a sua classificação confusa e alvo frequente de controvérsia. (4) Por esta razão, a classificação dos LCPs tem evoluído, tornando-se mais complexa ao longo dos anos, refletindo a compreensão contemporânea destas condições.(4)

A fim de colmatar as falhas e divergências dos sistemas de classificação anteriormente desenvolvidos, surgiu em 2005, um novo sistema classificação de Linfomas Cutâneos – *WHO-EORTC Consensus Classification for Cutaneous Lymphomas.* (4) Este novo sistema de classificação, incorporado com poucas alterações na mais recente atualização da WHO *Classification of heamatopoietic and lymphoid tissues tumours* em 2008, veio permitir pela primeira vez, que as diferentes entidades cutâneas fossem integradas em grupos e etiologias aceites pela comunidade cientifica

permitindo uniformizar os diagnósticos clínicos estabelecidos, independentemente do país de exercício médico. [4]

Apesar do aumento da curiosidade científica em torno dos LCPs, a maioria dos estudos publicados foca-se essencialmente nos avanços diagnósticos e terapêuticos destas entidades. Os estudos publicados referentes à classificação atual dos LCPs, apresentam geralmente informação fragmentada, de difícil compreensão e análise, que carece de encadeamento lógico e correlação entre o que anteriormente existia.

O primeiro objetivo deste estudo passa então por avaliar retrospetivamente a evolução da classificação dos LCPs, apresentar a nova classificação da WHO-EORTC e WHO-2008 e explicar as principais alterações introduzidas em relação aos sistemas de classificação anteriormente utilizados (EORTC e WHO-2001). O segundo objetivo consiste numa apresentação dos principais tipos de LCPs, focada nos aspetos mais importantes e relevantes do ponto de vista prático e clínico.

# CAPÍTULO 1

## LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS

Os Linfomas Cutâneos Primários (LCPs) são tumores sólidos do sistema imune com especial tropismo para a pele e anexos cutâneos, e constituem um tipo comum de Linfomas Não-Hodgkin (LNH) Extra-Nodais.[1,2]

Os LNHs, constituem um grupo heterogéneo de neoplasias com origem na sua maioria em linfócitos B (85-90%), mas que também podem desenvolver-se a partir de linfócitos T ou NK (10-15%), e que no seu total constituem cerca de 90% de todos os Linfomas. [3,4] Estes formam um grupo de malignidades que usualmente se desenvolvem em nódulos linfáticos (LNHs nodais), mas que podem afetar virtualmente quase todos os outros tipos de tecidos (LNHs extra-nodais).[3]

Os LNHs extra-nodais representam cerca de 27% dos LNHs e tem, na sua globalidade, um grande espetro de aparências histológicas e características clínicas à apresentação o que pode dificultar o seu diagnóstico. A sua evolução pode variar desde formas indolentes a formas muito agressivas.[3,5]

Existem mais de 30 tipos diferentes de LNHs que podem afetar a pele primária ou secundariamente. Após o trato gastrointestinal, a pele constitui a segunda localização mais comum dos LNHs extra-nodais, com uma incidência crescente estimada de 0,3 a 1 em cada 100.000 pessoas afetadas por ano, dependendo do autor e da localização/região/país dos inquéritos.[1,6–8]

Apesar de partilharem algumas características comuns, é de extrema importância fazer a distinção exata do envolvimento primário ou secundário da pele uma vez que o prognóstico e o tratamento diferem consideravelmente. [5]

## 1.1 DEFINIÇÃO

O termo "Linfoma Cutâneo Primário" (LCP) utiliza-se para caracterizar a síndrome neoplásica de células T, B, NK ou células plasmocitóides dendríticas, cujo órgão primário afetado é a pele, apesar das capacidade das células neoplásicas circularem por todo o corpo.[4,8] Refere-se à presença de manifestações cutâneas sem evidência de doença noutras localizações no momento do diagnóstico e após estadiamento completo.[1,9]

Por, outro lado, o termo "Linfoma Cutâneo Secundário" (LCS) incluí todos os casos que foram precedidos ou que apresentam envolvimento extra-cutâneo simultâneo, sendo melhor classificados e geridos como linfomas nodais com envolvimento cutâneo. [10]

Os LCPs representam um espectro de cerca de 20 entidades clinico-patológicas distintas, com múltiplas apresentações clínicas, história natural e opções terapêuticas. [10] Dada a sua raridade e heterogeneidade, representam entidades desafiantes do ponto de vista diagnóstico e terapêutico, exigindo muitas vezes colaborações multidisciplinares e experiência para assegurar o correto diagnóstico e orientação clínica. [5,10]

## 1.2. ETIOLOGIA

Apesar do aumento da incidência, a etiologia exata dos **Linfomas Cutâneos de Células T (LCCT)** ainda permanece obscura. [4] A grande maioria das células T residentes na pele são células T memória CD45RO+.[11] Estas células além de expressarem adresina CLA, essencial ao tropismo cutâneo, também apresentam uma elevada expressão de recetores de quimiocinas CCR4, CCR6 e CCR10 entre outros, que são necessários à migração cutânea. [11]

As células T memória presentes na pele podem ser divididas em dois grupos fundamentais: células T memória centrais ($T_{MC}$) e células T memória efetoras ($T_{ME}$). [11]

As células $T_{MC}$ expressam CCR7 e selectina-L, necessária ao tropismo linfonodal e à circulação no sangue periférico. [11] Podem ser encontradas nos nódulos linfáticos e no sangue periférico mas também na pele. Apresentam resistência à apoptose sendo células com elevado tempo de semivida. [11]

As células $T_{ME}$ formam uma população persistente de células teciduais, que permanecem fixas na pele uma vez que são incapazes de circular no sangue periférico. [11] Constituem a maior população de células T residentes na pele normal (cerca de 80%) e possuem a capacidade de responder rapidamente à estimulação antigénica produzindo diferentes quimiocinas (por exemplo, Th1, Th2 e Th17) características de subgrupos distintos de células T efetoras. [11]

Estudos de imunofenotipagem demonstram que as células T malignas em doentes com variantes leucémicas de LCCTs (como a Sindrome de Sézary) expressam CCR7 e selectina-L à semelhança das células $T_{MC}$ enquanto a população celular predominante em lesões epidermotrópicas (como a Micose Fungóide) se assemelha a células $T_{ME.}$ [11] Este

facto é consistente com as diferenças observadas no comportamento clínico destas condições. [11]

Dados emergentes sugerem que algumas alterações epigenéticas recentemente identificadas tais como, mudanças na expressão de certos genes, desregulação de microRNA, e alterações na metilação de certos promotores e na atividade de histonas-desacetilases, podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia dos LCCTs, embora ainda esteja por se identificar uma mutação claramente ligada ao desenvolvimento de doença clínica. [12]

Outros estudos imunológicos recentes indicam que a doença resulta da estimulação antigénica persistente e que a disfunção imunológica é uma condição necessária para o desenvolvimento de doença avançada. No entanto o processo que condiciona esta estimulação ainda permanece desconhecido.[4,12]

A contribuição de outros fatores (microbiológicos, ambientais, ocupacionais ou mesmo o estilo de vida) na etiologia dos LCCTs também têm sido alvo de discussão, mas carecem de bases sólidas para provar o seu papel no desenvolvimento da doença. [4,13]

Ao contrário da Leucemia/Linfoma de células T do adulto (ATLL), que é serologicamente associada a infeção por HTLV-1, a maioria dos doentes com LCCTs apresentam serologias negativas para este vírus. Apesar de certas investigações sugerirem uma possível relação entre o LCCT e certos vírus (Ex: Citomegalovirus (CMV) e Vírus Epstein-Barr (EBV)), esta relação nunca foi provada.[4,13]

Outro possível fator de risco para o desenvolvimento de LCCT é a imunossupressão, como documentado em doentes após tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral α (TNF-α), tratamento de transplante de órgãos ou doença de

Hodgkin ou ainda em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana 1 (VIH-1). [4]

Os **Linfomas Cutâneos de Células B (LCCBs)** são derivados de linfócitos B em diferentes estadios de diferenciação.[14] Á semelhança do que se verifica com os LCCTs, a sua patogénese é ainda em grande parte um mistério. [14] Pensa-se que o processo de proliferação de linfócitos B ocorra na pele mas ainda existem poucos dados disponíveis relativamente ao processo de tropismo e expansão de células B clonais. [4,15]

Estudos recentes indicam que a Quimiosina BCA-1 [CXCL13] e o seu recetor BCA-1 [CXCR5], que funcionam como mediadores de tropismo no tecido linfoide normal, estão constantemente presentes nos distúrbios linfoproliferativos cutâneos de células B mas não na pele normal, sugerindo um possível papel na linfomagénese dos LCCBs. [4,15]

Apesar dos LNH de células B estarem relacionados com alterações genéticas específicas e conhecidas há vários anos, ainda existem poucos dados relativamente às características genéticas específicas dos LCCBs, especialmente em relação aos subtipos de LCCBs de baixo grau. [14]

A presença de características clinico-patológicas comuns observadas em linfomas B com origem na mucosa gástrica (linfomas MALT) levaram à hipótese dos LCCBs serem linfomas de células B com origem o tecido linfoide associado à pele (SALT). [4,15] Baseando-se na relação observada entre os linfomas MALT e a infeção crónica por *Helicobacter Pilory*, esta teoria levanta a hipótese dos LCCBs poderem ser causados por estimulação antigénica crónica, possivelmente devido a infeção crónica por microrganismos específicos. [4,15] Uma das evidências que joga a favor desta teoria é a associação entre LCCBs e infeção crónica por espécies específicas de *Borrelia*, verificada

em certos países endémicos, principalmente na Europa. Esta associação pode explicar, em parte, as diferenças regionais da incidência dos LCCBs, mas a baixa percentagem destes casos (mesmo em países onde a infeção por *Borrelia* é endémica) sugere que outras etiologias estarão também implicadas na variação regional. [4,15] Como tal, o papel etiológico de outras entidades patológicas tais como HTVL-1, HSV, EBV e do HCV tem sido discutido, mas, até à data, não existem dados suficientes que suportem a ligação destes microrganismos ao desenvolvimento de LCCBs.[4,15]

O desenvolvimento de LCCBs em alguns doentes com SIDA e a descrição de casos reversíveis de LCCBs em doentes sob imunoterapia com Metotrexato (em particular em doentes com Artrite Reumatóide) sugerem que a desregulação imune pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença. [15]

## 1.3. EPIDEMIOLOGIA

Os LCPs representam cerca de 3,9% de todos os LNHs e 19% de todos os LNHs extra-nodais. [4,16] No seu todo constituem o segundo grupo mais comum de LNH extra-nodais, com uma incidência estimada de 0.3 a 1.0 por 100.000 habitantes, sendo apenas ultrapassados pelos linfomas gastrointestinais. [4,8,17]

Notavelmente verificou-se, ao longo de 25 anos (entre 1980 e 2005), um rápido aumento da incidência dos LCPs (de 5.0 para 12.7 novos casos por milhão de habitantes/ano), durante um período em que a incidência de muitas outras malignidades entrou em declínio [4,18]. Em parte, este aumento da incidência pode ser justificado por uma maior capacidade diagnóstica, novas descobertas, maior atenção por parte da comunidade científica e médica e aumento da esperança média de vida, mas não se pode excluir um aumento da incidência secundário a fatores de risco não identificados, nomeadamente ambientais. [18]

Um estudo populacional recente, baseado no diagnóstico dos LCPs, realizado entre 2001 e 2005 nos Estados Unidos, demonstrou que os LCPs são aproximadamente duas vezes mais comuns em indivíduos do sexo masculino (14.0 x 8.2 por milhão de pessoas/ano) com exceção do Linfomas Difuso de Grandes células B Cutâneo Primário, Tipo Perna (LDGCBCP-TP) que demonstra uma clara predileção pelo sexo feminino. [19] Trata-se de uma neoplasia que atinge doentes em faixas etárias mais elevadas, sendo que, no momento do diagnóstico, a maioria dos doentes encontra-se entre a sexta ou oitava década de vida. [19] O diagnóstico anterior aos 20 anos é muito raro. [19]

Em contraste com outros LNHs extra-nodais que são predominantemente derivados de células B, aproximadamente 75% dos LCPs são derivados de células T

(LCCT), sendo que os restantes 25% são derivados de células B (LCCB). [19] As frequências relativas dos diferentes tipos de LCPs estão listadas na **tabela 1**.

| **LCCT** (75% todos os LCP) | | **LCCB** (25% todos os LCP) | |
|---|---|---|---|
| | Frequência* | | Frequência* |
| MF e Variantes | 60% | LCFCP | 40% |
| DLP CD30+ | 25% | LZME | 30% |
| SS | 4% | LDGCBCP-TP | 25% |
| Variantes Raras | 11% | Variantes Raras | 5% |

**Tabela 1:** Frequência dos diferentes grupos de LCCB e LCCT. [14,20]
*As frequências apresentadas são relativas ao total de Linfomas LCCT e LCCB respetivamente
**Legenda:** MF: Micose Fungóide; DLP CD30+: Desordens Linfoproliferativas CD30+; SS: Sindrome de Sézary; LCFCP: Linfoma Centro-Folicular Cutâneo Primário; LZME: Linfoma da Zona Marginal Extranodal LDGCBCP-TP: Linfoma Difuso de Grandes Células B Anaplásico, Tipo Perna

# CAPÍTULO 2

## CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS

A proposta de qualquer classificação deve ser descriminar entidades nosológicas com comportamento clínico diferente e que, por esse motivo, condicionem diferentes estratégias de tratamento e acompanhamento. [17] Deve-se basear em diferentes marcadores (clínicos, histológicos e citológicos) simples e reprodutíveis e deve ser suplementada por informação fenotípica e genética adicional nos casos difíceis de definir em termos de linhagem celular e grau de diferenciação. [17]

A complexidade das variadas formas de diferenciação e função das células linfóides, das possíveis anormalidades do seu processo proliferativo e dos diferentes estadios evolutivos justificam a existência de mais de 50 modelos de classificação de LNHs em contraste com apenas 2 classificações de LHs. [1] Ao longo das últimas duas décadas, tem sido reconhecido que os LNHs extra-nodais, mais precisamente os LCPs, representam entidades clinico-patológicas distintas, algumas das quais com um comportamento clínico e prognóstico completamente diferente dos seus similares histológicos sistémicos. [1,3]

Em suma, a evolução da classificação dos LNH nodais e extra-nodais, deve refletir a aquisição de novo conhecimento e novos conceitos diagnósticos, prognóstico e terapêuticos assim como aplicar a compreensão da patogénese dessas neoplasias. [9]

## 2.1. RETROSPETIVA HISTÓRICA

**CLASSIFICAÇÕES ANTERIORES A 1970:**

As primeiras descrições dos LCPs surgiram ainda no século XIX, quando Alibert publicou a primeira descrição da Micose Fungóide (MF) em 1809. [9]

Até à década de 70 do século XX, as classificações existentes não faziam distinção entre linfomas nodais e extra-nodais. A Micose Fungóide, a Sindrome de Sézary, a Papulose Linfomatóide e a Reticulose Linfomatóide eram os únicos LCPs claramente identificados como entidades próprias sendo que os restantes LCPs eram considerados raridades casuísticas. [1] Até este período, as classificações baseavam-se exclusivamente nas características citomorfológicas e imunofenotípicas das células tumorais. [1]

Os LCPs eram classificados em formas viscerais versus cutâneas de acordo com a natureza das lesões cutâneas, com o curso da doença, com o conhecimento ou não da sua etiologia e histologia e predominância de componente infiltrativo monomórfico ou granulomatoso. [1] A maioria das formas de LCPs eram consideradas manifestações cutâneas dos linfomas sistémicos com prognóstico desfavorável, referidas como Reticulose Maligna ou Sarcoma de células Reticulares, e tratados em conformidade com este conceito.[9]

**CLASSIFICAÇÕES POSTERIORES A 1970**

Em 1974, o trabalho realizado por Schaumburg-Lever revolucionou a classificação dos LCPs. Ao realizarem estudos imunohistoquímicos, concluíram que a reticulose constituía um tipo de linfoma maligno de células B e T em diferentes estadios

de diferenciação, o que levou a substituição do termo "Reticulose" pela correta designação de "Linfoma". [1]

Em 1975, ao observar que as células neoplásicas na Micose Fungóide, Sindrome de Sézary e condições relacionadas apresentavam não só a mesma morfologia (células atípicas com núcleos cerebriformes) mas também o mesmo fenótipo de células T, Edelson sugeriu a introdução do termo LCCT para caracterizar este grupo de patologias. [21]

Sensivelmente ao mesmo tempo que o conceito dos LCCTs foi introduzido, diversos grupos Europeus começaram a classificar os LCPs de acordo com os critérios da **Classificação de Kiel**, um sistema de classificação usado por hematopatologistas para classificar os linfomas nodais.[9,22,23] Segundo este modelo, os linfomas malignos cutâneos (de células B e T) eram divididos na forma de "tabela periódica" ou simplesmente de acordo com o baixo (maioritariamente cístico) ou alto (maioritariamente blástico) grau de malignidade. [1,17]. Contemporânea à classificação de Kiel, foi introduzida a ***Working Formulation*** (WF) aplicada aos linfomas cutâneos que subdividia os linfomas em 10 categorias (A-J).

Estes dois sistemas, Kiel e WF, estratificavam os linfomas consoante o grau de malignidade (baixo, intermédio e alto), baseando principalmente no tamanho das células tumorais, não considerando as características imunofenotípicas das células em proliferação. [9,17]

No entanto, investigações posteriores levaram à descoberta de novos tipos de linfomas de células B e T que diferiam em termos clínicos, comportamentais, histológicos e prognósticos dos linfomas cutâneos ate aí descobertos, dando origem a uma nomenclatura inconsistente e criando a necessidade de desenvolver novos sistemas de classificação mais abrangentes. [1]

A **Classificação REAL**, desenvolvida pela *International Lymphoma Study Group* (ILSG) e publicada em 1994, foi a primeira classificação globalmente consensual publicada para classificar as malignidades hematológicas.[9]

Esta classificação representou uma mudança de paradigmas ao definir pela primeira vez entidades patológicas distintas em vez de classificar os linfomas de acordo com o seu padrão de crescimento, tipo celular ou morfologia das células tumorais [9]. Foi também pioneira ao classificar os linfomas de acordo com múltiplos parâmetros (especialmente histológicos, imunofenotípicos e genéticos), ao distinguir formas nodais e extra-nodais de linfomas e ao clarificar as suas principais diferenças. [1,9]

A **Classificação EORTC**, publicada em 1997, constituiu a primeira classificação a abordar exclusivamente as características únicas dos LCPs.[9]

Esta classificação utilizava uma abordagem similar à classificação REAL mas enfatizava as manifestações clínicas como um elemento essencial na abordagem diagnóstica dos LCPs.[9] Assim o diagnóstico destas entidades clínicas passava a ser o produto da combinação de critérios clínicos, histológicos, imunohistoquímicos e genéticos, permitindo a identificação de entidades neoplásicas cutâneas distintas, com características clínicas e histológicas bem definidas.[9,24] Incluindo previsões sobre o curso clínico, resposta à terapêutica e prognóstico, a classificação EORTC fazia a distinção entre LCPs com um comportamento clínico indolente, intermédio e agressivo, o que permitia uma categorização mais precisa dos doentes com LCPs. [6,9,24–26]

A classificação EORTC constituiu, sem dúvida, um grande avanço na classificação dos LCPs. No entanto, a restrição da classificação aos LCPs e as diferenças significativas face à classificação REAL (principalmente no que dizia respeito à definição

e critérios diagnósticos), fizeram com que esta nunca fosse globalmente aceite entre patologistas e dermatologistas. [1,9]

A classificação dos LCPs incluída na publicação *World Health Organization Classification of Tumours of Heamatopoietic and Lymphoid Tissues*, em 2001, (**Classificação WHO-2001)** adotou os mesmos princípios da classificação REAL (classificando os LCPs como entidades especiais dentro da classificação geral dos LNH) e reconheceu entidades patológicas baseando-se na combinação de características morfológicas, imunofenotípicas, genéticas e clínicas. [9,24,27]

Ambas as classificações anteriormente utilizadas (WHO-2001 e EORTC), adotadas de acordo com preferências individuais, apesar de semelhantes em alguns aspetos, apresentavam diferenças substanciais, não apenas linguísticas como também nos seus conceitos fundamentais, principalmente no que dizia respeito a variantes raras de LCCTs e LCCBs de baixo grau de malignidade [1,9,25,28] Este facto conduzia a que fossem utilizadas diferentes classificações até dentro das mesmas instituições académicas, gerando disparidade e incompatibilidade na comparação de estudos, resultados terapêuticos e na forma de diagnosticar, acompanhar e tratar os doentes. [1,9,25,28]

| EORTC (1997) | WHO (2001) |
|---|---|
| **LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T (LCCT)** | |
| Micose Fungóide (MF) | Micose Fungóide (MF) |
| Variantes de MF<br>• MF associada a Mucinose Folicular.<br>• Reticulose Pagetóide<br>• Pele Laxa Granulomatosa (p) | Variantes de MF<br>• MF associada a Mucinose Folicular.<br>• Reticulose Pagetóide<br>• Pele Laxa Granulomatosa |
| Síndrome de Sézary (SS) | Síndrome de Sézary (SS) |
| Linfoma Cutâneo de Grandes Células CD30+ | Distúrbios linfoproliferativos CD30+<br>• Linfoma Anaplásico de Grandes Células T<br>• Papulose Linfomatóide |
| Papulose Linfomatóide | |
| Linfoma Subcutâneo de células T Tipo Paniculite | Linfoma Subcutâneo de células T Tipo Paniculite |
| Linfoma Cutâneo de Grandes Células CD30- | Linfoma de Células T/NK Extranodal, Tipo Nasal |
| Linfoma Cutâneo de Pequenas/Médias Células T Pleomórfico (p) | Linfoma de Células T/NK Periférico, Inespecífico |
| **LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B (LCCB)** | |
| Imunocitoma Cutâneo Primário | Linfoma da Zona Marginal, Extranodal |
| Linfoma de Células Centro-Foliculares | Linfoma Centro-Folicular Cutâneo |
| Linfoma de Grandes Células B, Tipo Perna | Linfoma Difuso de Grandes Células B |
| Linfoma de Grandes Células B, intravascular | Linfoma Difuso de Grandes Células B, Intravascular |
| Plasmocitoma Cutâneo Primário | Plasmocitoma |
| **LINFOMA BLÁSTICO DE CÉLULAS NK** | |

**Tabela 2.** Classificação EORTC e WHO-2001 dos LCPs. [23]

## 2.2. CLASSIFICAÇÃO ATUAL DOS LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS – Classificação WHO-EORTC e WHO-2008

A classificação dos LCPs tem sido alvo de grande controvérsia e confusão ao longo de várias décadas. Apesar das classificações anteriormente utilizadas (EORTC e WHO-2001) terem contribuído para uma melhoria significativa na classificação original REAL, era reconhecido que ambas apresentavam limitações que eram assunto de constante debate, particularmente no que dizia respeito à classificação de formas raras de LCCTs e da definição e terminologia dos diferentes tipos de LCCBs. [6,9,25]

Num esforço conjunto, foram realizados em Lyon (Setembro de 2003) e Zurique (Janeiro de 2004), diversos encontros entre especialistas representantes de ambos os sistemas de classificação vigentes (WHO e EORTC) a fim de discutir as divergências e assumirem compromissos em relação à definição e critérios de diagnóstico dos diferentes tipos de LCPs. [9,25] Destas reuniões resultou a criação de uma nova classificação unificadora – *WHO-EORTC Consensus Classification of Cutaneous Lymphoma*- o primeiro sistema de classificação universalmente aceite por patologistas, dermatopatologistas e dermatologistas. [6,9,26]

A nova classificação WHO-EORTC dos LCPs, descrita pela primeira vez em 2005 e incorporada, com poucas alterações, na 4ª edição da *WHO classification of heamatopoietic and lymphoid tissues tumours* em 2008, inclui todas as entidades de LCPs presentes nas classificações anteriores da WHO-2001 e da EORTC (com algumas diferenças mínimas na terminologia) e integra-as pela primeira vez como subtipos distintos de linfomas extra-nodais na classificação geral dos Linfomas [1,9,29]

Este representa o primeiro sistema de classificação de Linfomas universalmente aceite no qual o total espetro dos LCPs é incluído. [9,23] Além disso, providencia uma

distinção útil entre tipos indolentes e mais agressivos de LCPs, assim como conselhos sobre orientação e sobre esquemas terapêuticos mais adequados para os diferentes casos clínicos, prevenindo o uso de tratamentos agressivos em pacientes com doenças biologicamente mais indolentes.[9,24]

Esta nova classificação divide os LCPs de acordo com critérios clínicos e patológicos tendo em consideração múltiplos parâmetros histopatológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares. [8,24] Assim, os Linfomas cutâneos de células B e T são incorporados dentro de um número limitado e bem definido de subtipos que compreendem pelo menos 95% de todos os LCPs. [30] Também contém uma série de categorias provisórias para os quais os critérios clínicos de apresentação ou prognóstico ainda não se encontram devidamente definidos. [30]

Um dos maiores progressos alcançados na nova classificação relaciona-se com uma melhor definição e clareza de certos grupos controversos de linfomas cutâneos que eram definidos de forma diferente nas classificações anteriores WHO-2001 e EORTC.[8] As principais alterações verificam-se em relação à classificação dos grupos minoritários de LCCTs (que não MF, SS e DLP CD30+). Linfomas centro-foliculares cutâneos primários (LCFCP) e aos Linfomas difusos de grandes células B (LDGCB), tipo perna e tipo outros. [6,31,32] Em adição, a nova classificação também inclui um novo grupo, Precursores de Neoplasias Hematológicas que inclui a Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (NCDPB) que era anteriormente referido como Linfoma de células NK blástico. [33]

No atual capítulo serão apresentadas as principais alterações introduzidas com a nova classificação dos linfomas cutâneos primários apresentados pelos trabalhos publicados pela WHO-EORTC-2005 e WHO-2008.

| WHO-EORTC (2005) | WHO (2008) |
|---|---|
| **LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T (LCCT)** | |
| **Indolentes (taxa sobrevida aos 5 anos > 75%)** | |
| Micose Fungóide (MF) | Micose Fungóide (MF) |
| Variantes de MF<br>• MF associada a Mucinose Folicular.<br>• Reticulose Pagetóide<br>• Pele Laxa Granulomatosa (p) | Variantes de MF<br>• MF associada a Mucinose Folicular.<br>• Reticulose Pagetóide<br>• Pele Laxa Granulomatosa |
| Distúrbios linfoproliferativos CD30+<br>• Linfoma Anaplásico de Grandes Células T<br>• Papulose Linfomatóide | Distúrbios linfoproliferativos CD30+<br>• Linfoma Anaplásico de Grandes Células T<br>• Papulose Linfomatóide |
| Linfoma Subcutâneo de células T Tipo Paniculite | Linfoma Subcutâneo de células T Tipo Paniculite |
| Linfoma de Pequenas Médias Células T CD4+ Pleomórfico (Inespecífico) | Linfoma de Pequenas Médias Células T CD4+ Pleomórfico (Subtipo Raro) |
| **Agressivos (taxa de sobrevida aos 5 anos <25%)** | |
| Síndrome de Sézary (SS) | Síndrome de Sézary (SS) |
| Linfoma/Leucemia de Células T do adulto | Linfoma/Leucemia de Células T do adulto |
| Linfoma de Células T, Extranodal, Tipo nasal | Linfoma de Células T, Extranodal, Tipo nasal |
| Linfoma de Células T Periférico, Inespecíficos | Linfoma de Células T Periférico, Subtipos Raros |
| **LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B (LCCB)** | |
| **Indolentes (taxa de sobrevida aos 5 anos > 95%)** | |
| Linfoma da Zona Marginal Cutâneo Primário | Linfoma da Zona Marginal, Extranodal |
| Linfoma Centro-Folicular Cutâneo Primário | Linfoma Centro-Folicular Cutâneo Primário |
| **Intermédio (taxa de sobrevida aos 5 anos de 50% a 65%)** | |
| Linfoma Difuso Grandes Células B, Tipo Perna | Linfoma Difuso Grandes Células B, Tipo Perna |
| Linfoma Difuso de Grandes Células B, Intravascular | Linfoma Difuso de Grandes Células B, Intravascular |
| Linfoma Difuso de Grandes Células B, Outros | Outras variantes raras de LCCB |
| **PRECURSOR DE NEOPLASIA HEMATOLÓGICA** | |
| **Agressivo (taxa de sobrevida aos 5 anos < 25%)** | |
| Neoplasia Hematodérmica CD4+/CD56+ | Neoplasia Blástica de Células Dendríticas Plasmocitóides |

**Tabela 3.** Classificação WHO-EORTC e WHO-2008 dos LCP. Estratificação em LCCT, LCCB e Precursor de Neoplasia Hematológica e de acordo com o seu comportamento clínico. [30]

## 2.2.1. LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS T E NK

| EORTC (1997) | WHO (2001) | WHO-EORTC (2005) | WHO (2008) |
|---|---|---|---|
| **Micose Fungóide (MF)** | **Micose Fungóide (MF)** | **Micose Fungóide (MF)** | **Micose Fungóide (MF)** |
| **Variantes de MF**<br>- MF associada a Mucinose Folicular.<br>- Reticulose Pagetóide<br>- Pele Laxa Granulomatosa | **Variantes de MF**<br>- MF associada a Mucinose Folicular.<br>- Reticulose Pagetóide<br>- Pele Laxa Granulomatosa | **Variantes de MF**<br>* MF Foliculotrópico<br>* Reticulose Pagetóide<br>* Pele Laxa Granulomatosa | **Variantes de MF**<br>MF Foliculotrópico<br>Reticulose Pagetóide<br>Pele Laxa Granulomatosa |
| **Sindrome de Sézary (SS)** | **Sindrome de Sézary (SS)** | **Sindrome de Sézary (SS)** | **Sindrome de Sézary (SS)** |
| | | **Linfoma/Leucemia de Células T do Adulto** | **Linfoma/Leucemia de Células T do Adulto** |
| **Linfoma de Grandes Células T CD30+** | **Distúrbios linfoproliferativos CD30+**<br>- Linfoma de Grandes Células T Anaplásico<br>- Papulose Linfomatóide | **Distúrbios linfoproliferativos CD30+**<br>* Linfoma de Grandes Células T Anaplásico<br>* Papulose Linfomatóide | **Distúrbios linfoproliferativos CD30+**<br>* Linfoma de Grandes Células T Anaplásico<br>*Papulose Linfomatóide |
| **Papulose Linfomatóide** | | | |
| **Linfoma Subcutâneo de Células T tipo Paniculite** | **Linfoma Subcutâneo de Células T tipo Paniculite** | **Linfoma Subcutâneo de Células T tipo Paniculite** | **Linfoma Subcutâneo de Células T tipo Paniculite** |
| **Linfoma de Grandes Células T CD30-** | **Linfoma de Células T, Extranodal, Tipo nasal** | **Linfoma de Células T, Extranodal, Tipo nasal** | **Linfoma de Células T, Extranodal, Tipo nasal** |
| **Linfoma Pleomórfico de Pequenas / Médias Células T (p)** | **Linfoma de Células T Periférico, Inespecífico** | **Linfoma de Células T Periférico, Inespecífico**<br>* Linfoma CD8+ citotóxico epidermotrópico agressivo (p)<br>* LCCT γ/δ+ (p)<br>* Linfoma pleomórfico de pequenas médias células T CD4+ (p) | **Linfoma de Células T Periférico, Subtipos Raros**<br>* Linfoma CD8+ citotóxico epidermotrópico agressivo (p)<br>* LCCT γ/δ+<br>* Linfoma pleomórfico de pequenas médias células T CD4+ (p)<br>* Linfoma de Células T periférico, inespecífico |

**Tabela 4.** Evolução da Classificação dos LCCTs. (p) – entidade provisória

## MICOSE FUNGÓIDE (MF)

Apesar de constituir a forma mais comum de LCCT, muito poucas alterações foram feitas com a introdução do novo sistema de classificação.

Uma das alterações referidas é que o termo MF é agora, por definição, restrito a casos clássicos que progridem lentamente por estadios de manchas, placas e tumores ou a variantes que demonstram um curso clínico semelhante. [9,29] O chamado "MF tipo d'emblée" e outras variantes agressivas que se apresentam com lesões ulceradas desde o início da doença, são agora classificados dentro do espectro dos LCCTs com comportamento clínico agressivo, e portanto numa categoria totalmente separada da MF clássica. [9,29]

Também foram introduzidas algumas alterações em relação ao estadiamento. [34] A classificação WHO-2008 incorpora a revisão atualizada do Sistema de Estadiamento da ILCS/EORTC, publicado em 2007, e que propões a existência de dois sistemas de estadiamento separados: um para estadiar MF/SS e outro aplicado aos LCPs que não MF/SS (**Anexo 1)**. [12,20,46]

À semelhança do estadiamento, a nova classificação também incorpora o mais recente algoritmo de diagnóstico desenvolvido pela ILCS para diagnosticar os estadios iniciais de MF.[37] Este algoritmo será posteriormente apresentado no **Capítulo 2**.

## VARIANTES E SUBTIPOS DE MICOSE FUNGÓIDE

Aparte da forma clássica de MF, existem diversas variantes e subtipos desta doença incluído a MF foliculotrópico (MFF), Reticulose Pagetóide (RP) e a Pele Laxa Granulomatosa (PLG).[38] Apesar de apenas estarem descritas estas três variantes na Classificação WHO-EORTC existem ainda outras formas de MF descritas na literatura (Ex: bolhosa, granulomatosa, hipo e hiperpigmentada, hiperqueratótica entre outras). [38]

### Micose Fungóide Foliculotrópico (MFF)

Como muitos casos de MFF eram associados com a deposição dérmica de mucina ácida no epitélio folicular (mucinose folicular) as classificações anteriores da EORTC e WHO-2001 designaram esta variante como MF associada a Mucinose Folicular. [24,31] Casos semelhantes, mas sem mucinose folicular eram designados por MF foliculocêntrica/Pilocêntrica. [39]

No entanto, estudos posteriores demonstraram não existir diferença na apresentação e comportamento clínico entre MFF com ou sem mucinose folicular. [24] De acordo com esta constatação, foi acordado que o termo mais correto para designar a patologia seria MF Foliculotrópico (MFF). [24]

### Reticulose Pagetóide (RP)

Originalmente existem duas formas de RP descritas na literatura, uma forma disseminada -Tipo Ketron-Goodman- e uma forma localizada/unilesional -Tipo Woringer-Kolopp. [9,15,47,48]

Nas classificações mais recentes, o termo Reticulose Pagetóide é apenas utilizado para descrever a RP tipo unilesional ou localizado. [16]

O tipo disseminado (Ketron-Goodman) acabou por ser banido do contexto da RP com a introdução da nova classificação.[16] Por corresponder a uma forma agressiva de LCCT, passaram a ser classificados como Linfomas Cutâneos de Células T CD8+ epidermotrópicos agressivos (LCTEA CD8+), Linfoma de Células γ/δ Cutâneo Primário (LCTGDCP) ou estadios tumorais de LCCTs. [6,16]

**Pele Laxa Granulomatosa (PLG)**

Embora tenha sido originalmente considerada uma entidade provisória na classificação EORTC-1997, a nova classificação reconhece-a formalmente como uma variante de MF. [24]

## SINDROME DE SÉZARY (SS)

A SS constitui uma rara forma leucémica de LCCTs. Originalmente era considerada uma variante de MF, mas agora é definida como uma entidade própria, tanto na classificação da WHO-EORTC como na classificação WHO-2008. [31,34]

Atualmente encontram-se disponíveis diversos estudos genéticos e moleculares que suportam que a SS é uma entidade independente e não uma variante leucémica, presente nos estadios avançados da MF, como interpretado no passado. [34,40] Além de haver dados probatórios que a MF e a SS provém de subtipos diferentes de células T (**Capítulo 1, Secção 1.2 Etiologia**), análises genómicas também revelaram diferentes perdas e ganhos cromossómicos, e diferentes níveis de microRNA nas duas doenças. [34,40] Estes achados contrariam a noção que a diferença entre MF e SS é apenas uma questão de estadiamento e sugerem que a patogénese molecular de ambas as condições seguem caminhos diferentes. [29]

Na nova classificação também foram introduzidos os novos critérios de diagnóstico recomendado pela ILCS **(Anexo 1).**

## LINFOMA/LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO (LLTA)

O LLTA constitui uma entidade própria reconhecida nas novas classificações WHO-EORTC e WHO-2008.[39] Esta doença define-se como uma neoplasia de células T etiologicamente associado à infeção pelo vírus HTLV-1. [39] Apesar de constituir geralmente uma manifestação cutânea de doença disseminada (LCS), também é descrita uma variante indolente que normalmente se encontra restrita à pele, designada por Variante Latente. [39]

## DISTÚRBIOS LINFOPROLIFERATIVOS CD30+ (DLP CD30+)

Embora tenha sido reconhecido como um espectro de doença em ambas as classificações anteriores (EORTC-1997 e WHO-2001), os diferentes termos usados para classificar as DLP CD30+ suscitavam confusão, classificações erradas e tratamento inapropriado. [23,41]

### Linfoma de Grandes Células T Anaplásico Cutâneo (LGCTA-C)

As classificações anteriores, consideravam e incluíam esta entidade no espectro das DLP CD30+ cutâneas primárias, no entanto, apresentavam algumas diferenças em termos de nomenclatura que suscitavam dúvidas de classificação e diagnóstico. [23]

Na maioria dos casos (cerca de 80% dos casos), as células lesionais do LGCTA cutâneo (LGCTA-C) têm a morfologia de grandes células anaplásicas, similares às presentes nos LGCTA sistémicos (LGCTA-S).[23] No entanto, em cerca de 20% dos casos eles apresentam uma morfologia pleomórfica ou imunoblástica (não-anaplásica).[23] Apesar desta diferença citomorfológica, diversos estudos são consistentes ao afirmar que não existem diferenças na apresentação e no comportamento clínico entre os diferentes tipos morfológicos de LGCTA-C (anaplásico e não-anaplásico). [23,24,42]

A classificação da EORTC-1997 adotou o termo “Linfoma de Grandes Células T CD30+” de forma a enfatizar a importância da expressão de CD30+ (como critério distintivo dos linfomas CD30-), indicando que a citomorfologia (anaplásico ou não anaplásico) não era importante. [23]

Por sua vez, a classificação WHO-2001, adotou o termo “Linfoma de Grandes Células T Anaplásico Cutâneo” como forma de o diferenciar do seu similar sistémico. [23] Apesar de bem aceite, este termo pode suscitar dúvidas ao sugerir que os casos de

LGCTA-C de morfologia não anaplásica não pertencem a este grupo, e portanto deveriam ser classificados e tratados como Linfomas de células T periféricos Inespecíficos. [23]

A classificação WHO-EORTC e WHO-2008 utiliza a nomenclatura introduzida na classificação WHO-2001, referindo-se a esta patologia como "Linfoma de Grandes Células T Anaplásico Cutâneo" mas incorporou o conceito da EORTC-1997 e deu enfase ao facto do grupo incluir ambas as citomorfologias de LGCTA-C (anaplásico e não-anaplásico). [23,24] Assim, por definição, os LGCTA-C são compostos por grandes células T com citomorfologia anaplásica, pleomórfica ou imunoblástica e pela expressão do antigénio CD30 pela maioria das células tumorais (>75%). [39]

A nova classificação WHO-2008 também realça a dificuldade diagnóstica das lesões ulceradas, que podem demonstrar uma histologia semelhante a Papulose Linfomatóide (infiltrado abundante de células T reativas, histiócitos, eosinófilos e/ou neutrófilos, associada a hiperplasia epidérmica proeminente e relativamente poucas células CD30+). [24]

**Papulose Linfomatóide (PL)**

Não ocorreram mudanças significativas em relação à classificação da PL. [24,34] A classificação WHO-EORTC e WHO-2008 adotou a classificação bem estabelecida da EORTC-1997 que divide os PL em 3 subtipos histológicos (A, B e C) [24,34]

Apesar deste modelo de subdivisão da PL estar bem documentado, ainda existe alguma controvérsia em relação à PL tipo B, isto porque este tipo histológico de PL apresenta tendência para a ausência de células T CD30+.[34]

Recentemente, também foi proposta a introdução de dois novos tipos histológicos (D e E). Estes serão posteriormente descritos no **Capítulo 3.**

A nova classificação também realça que todos os benefícios a curto prazo das terapias efetivas disponíveis (como o Metotrexato oral em baixa dose) devem ser ponderados cuidadosamente face aos potenciais efeitos secundários da medicação. [34] Isto porque não existe terapia curativa e as terapêuticas existentes atualmente não são capazes de alterar o curso natural da doença. [34] De acordo com o descrito anteriormente, deve ser preferido o seguimento clínico do doente sem tratamento ativo sempre que possível. [34]

**Lesões Borderline**

De acordo com a classificação da WHO-2008, o termo "borderline" refere-se aos casos nos quais, apesar de ter sido efetuada uma correlação clínicopatológica cuidada, não é possível estabelecer-se um diagnóstico definitivo de LGCTA-C ou PL. [43,44] No entanto, o seguimento clínico do doente geralmente acaba por determinar se o doente apresenta LGCTA-C ou PL. [43]

É também importante referir que o diagnóstico de Lesão Borderline apenas deve ser utilizado no momento do diagnóstico e não para classificar lesões individuais que possam surgir no seguimento do doente. [43]

## SUBTIPOS RAROS DE LCCT'S (não MF, SS ou DLP CD30+)

Os grupos minoritários de LCCTs (exceto MF, SS e DLP CD30+) constituem cerca de 10% de todos os LCCTs. Por norma são tumores clinicamente agressivos que requerem terapia sistémica igualmente agressiva. [6] A sua classificação é confusa e difícil, dada a heterogeneidade e raridade desses tumores.[6]

Na classificação da EORTC-1997, a maioria destes linfomas eram classificados como Linfomas de Grandes Células T CD30- Cutâneos Primários ou Linfomas de Pequenas/Médias Células T Pleomórficos Cutâneos Primários. [6] A distinção entre estes dois grupos, baseada na presença/ausência de mais de 30% grandes células T neoplásicas, era útil na medida em que foi provado existir uma diferença substancial entre a sobrevida destes dois grupos. [6] No entanto alguns estudos sugerem que este prognóstico favorável era restrito aos Linfomas de Pequenas/Médias Células T Pleomórficos com fenótipo de células T CD4+, particularmente nos doentes com doença limitada, em contraste com aqueles que apresentavam um fenótipo CD8+. [6]

Além disso, a categoria dos Linfomas de Grandes Células T CD30- tornou-se cada vez mais heterogénea à medida que novas categorias diagnósticas foram sendo reconhecidas. [6]

Na classificação WHO-2001, o Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculítico (LSCT-TP) e o Linfoma Extranodal de Células T/NK Tipo Nasal (LCTNkE-TN) eram definidas como entidades independentes, enquanto as outras entidades eram incluídas na categoria de Linfoma de Células T Periférico, Inespecífico (LCTP-Inespecífico). [6]

A classificação WHO-EORTC e WHO-2008 veio introduzir novas alterações. O Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculítico (LSCT-TP) e o Linfoma de células

T $\gamma/\delta$ Cutâneo Primário (LCT-GDCP) são agora reconhecidos como duas entidades diferentes que envolvem principalmente o tecido subcutâneo com prognósticos clínicos muito diferentes. [43,44] À semelhança da classificação WHO-2001, o LSCT-TP e o LCTNkE-TN são definidos como entidades próprias. [6]

Certos distúrbios, classificados pela WHO-2001 como "LCTP inespecíficos", são atualmente diferenciadas como entidades independentes provisórias, incluídas no grupo dos LCCTs Periféricos, Subtipos Raros tais como: Linfoma Cutâneo de Células T CD8+ Citotóxico Epidermotrópico Agressivo (LCTEA CD8+), Linfoma de Células T $\gamma/\delta$ Cutâneo Primário (LCT-GDCP) e o Linfoma de Pequenas/Médias Células T CD4+ Pleomórfico (LPPMCT CD4+). [6,43] O termo "LCTP inespecíficos", embora tenha sido conservado, é atualmente utilizado para classificar os casos que não encaixam em nenhuma destas entidades provisórias. [6]

Com a nova classificação também foram reconhecidas novas entidades como a Desordem Linfoproliferativa de células T/NK EBV+ e o Linfoma Hidroa-vaciniforme like (LHVL). [43]

**Linfoma Subcutâneo de Células T Tipo Paniculítico (LSCT-TP) e Linfoma de Células T $\gamma/\delta$ Cutâneo Primário (LCT-GDCP)**

Nas classificações anteriores, o LSCT-TP era definido como um Linfoma de Células T Citotóxico, que preferencialmente infiltrava o tecido subcutâneo e cujo recetor de células T (TCR) poderia apresentar um de dois fenótipos, $\alpha/\beta$ e $\gamma/\delta$ .[43]

Considerado uma entidade independente pela WHO-2001 e uma entidade provisória pela EORTC, este tipo de Linfoma (independentemente do fenótipo manifestado pelas células T) era definido como um tumor com curso clínico agressivo,

que complicava frequentemente com manifestações de Síndrome Hemo-Fagocítico (SHF) e que por esse motivo deveria ser tratado de forma igualmente agressiva, com múltiplos agentes quimioterápicos. [43]

No entanto, estudos posteriores demonstraram diferenças clínicas, histológicas e imunofenotípicas entre os dois fenótipos de LSCT-TP, sugerindo que poderiam representar duas entidades independentes.[6,43] Enquanto o **fenótipo TCR α/β**, usualmente CD8+, apresenta maior homogeneidade e um curso maioritariamente indolente e restrito ao tecido celular subcutâneo, o **fenótipo TCR γ/δ**, geralmente CD4-, CD8- e CD56+, pode envolver a epiderme e sobrepõe-se frequentemente a outros tipos de Linfomas T/NK γ/δ+, evoluindo invariavelmente com um curso clinico mais agressivo.[6,24,43]

Nas classificações mais recentes, WHO-EORTC e WHO-2008 o LSCT-TP define-se como um Linfoma de Células T Citotóxico caracterizado pela presença de Células T pleomórficas anómalas que expressam um fenótipo TCR α/β. [39] O termo "LSCT-TP" passou portanto a ser restrito aos casos que expressam fenótipo TCR α/β, passando o TCR a constituir um marcador imunohistoquímico essencial para estabelecer o seu diagnóstico. [6,39,40,43] Esta entidade engloba a maioria dos casos previamente descritos na literatura como *Paniculite Histiocítica Citofágica*, *Paniculite Fatal*, assim como alguns casos reportados como *Histiocitose Maligna*.[45]

A classificação WHO-2008 também reconhece a relação existente entre o LSCT-TP e certas doenças auto-imunes, principalmente Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). [34] Este facto tem especial interesse para dermatologistas e dermatopatologistas na medida em que o principal diagnóstico diferencial clínico e histológico do LSCT-TP é a Paniculite Lúpica.[29,34]. Embora tenham sido descobertos e propostos certos critérios

morfológicos para diferenciar estas duas patologias, existem muitas características sobreponíveis que dificultam o diagnóstico definitivo. [34]

Na atual classificação dos PCLs, os anteriores LSCT-TP com fenótipo TCR γ/δ são agora considerados Linfomas de Células T γ/δ Cutâneos Primários (LCT-GDCP), uma entidade provisória integrada no grupo de Linfomas de Células T Periféricos, Inespecíficos na WHO-EORTC e integrado no grupo de Linfomas de Células T Periféricos, Subtipos Raros na classificação WHO-2008. [43]

**Linfoma de Células T/NK Extranodal, tipo Nasal (LCTNkE-TN)**

Anteriormente considerada uma variante agressiva e rara de MF, o LCTNkE-TN foi pela primeira vez classificado como entidade própria independente da MF pela classificação WHO-2001, sendo totalmente ignorado na classificação EORTC. [24,29] As classificações posteriores e mais recentes, WHO-EORTC e WHO-2008 adotaram esta entidade. [24,34]

O LCTNkE-TN define-se como um tipo de linfoma constituído por células pleomórficas com fenótipo de Células NK ou mais raramente Células T citotóxicas.[6,34] O envolvimento cutâneo é comum (após a cavidade nasal/nasofaringe), e pode apresentar-se como manifestação primária ou secundária da doença. A maioria dos casos são positivos para CD56 e para o Vírus de Epstein-Barr (EBV), embora tenham sido reportados raros casos CD56-. [24]

Como ambos os tipos de envolvimento cutâneo apresentam um comportamento clínico agressivo e necessitam do mesmo tipo de tratamento, a literatura parece concordar que a distinção entre o envolvimento "primário" ou "secundário" da pele não parece útil para classificar esta categoria.[6] Por esse motivo, a nova classificação adotou o termo

"Linfoma de Células T/NK extranodal, tipo nasal" em vez de "Linfoma de Células T/NK extranodal, tipo nasal cutâneo primário". [6]

A classificação WHO-EORTC também inclui duas variantes distintas de Linfomas de Células T/NK que envolvem a pele secundariamente: **Linfoma Hidroa Varioliforme-Like (LHVL)** e o **Linfoma Angioimunoblástico** que, como fogem do âmbito proposto, não serão desenvolvidos. [2]

**Linfoma de Células T Periférico, Subtipos Raros (LCTP, SR)**

A terminologia deste grupo de linfomas tem sido confusa e sofreu alterações à medida que novas classificações foram surgindo. [40]

Este grupo incluí casos anteriormente classificados pela EORTC como Linfomas de Grandes Células T CD30- Cutâneos Primários e pela WHO-2001 como Linfomas de Células T Periféricos, Inespecíficos (LCTP, Inespecíficos).[23]

Na classificação da WHO-2001, já era reconhecido que os Linfomas de células T CD8+ Citotóxico Epidermotrópico Agressivo (LCTEA CD8+), os Linfomas Pleomórficos de Pequenas/Médias Células T CD4+ (LPPMCT CD4+) e os Linfomas de células T γ/δ Cutâneo primário (LCT-GDCP) poderiam representar entidades provisórias, mas este conceito só foi oficialmente introduzido na classificação WHO-EORTC. [23] Apesar da classificação WHO-EORTC reconhecer a existência e definir certas entidades provisórias, o grupo dos Linfomas de células T, Inespecíficos (LCTP, Inespecífico) continuava a abranger outros casos que não pertenciam a nenhuma destas entidades. [23]

Com a introdução da classificação WHO-2008, surgiu uma nova nomenclatura: Linfomas de Células T Periféricos, Subtipos Raros (LCTP,SR).

O grupo LCTP, SR adotou a ideia inicialmente proposta pela WHO-2001 e integrada pela WHO-EORTC de incluir o LCTEA CD8+, o LPPMCT CD4+ e o LCT-GDCP como entidades provisórias, e ainda reserva o termo "LCTP, Inespecífico" para caracterizar casos heterogéneos que não encaixam em nenhum subtipo bem definido ou entidade provisória de LCCTs.[40]

As mudanças referentes ao **Linfoma de Células T γ/δ Cutâneo Primário (LCT-GDCP)** foram devidamente esclarecidas juntamente com a descrição do LSCT-TP.

Em relação ao **Linfoma de Células T CD8+ Citotóxico Epidermotrópico Agressivo (LCTEA CD8+)** aparte de ser considerado uma entidade provisória na nova Classificação WHO-2008, não sofreu outras alterações significativas.

Considerado uma entidade provisória na Classificação WHO-2008 e WHO-EORTC, o **Linfoma Pleomórfico de Pequenas/Médias Células CD4+ (LPPMCT CD4+)**, passou a representar apenas lesões que apresentam um fenótipo de células T CD4+, em contraste com as classificações anteriores (EORTC e WHO-2001) que não especificavam o fenótipo das células T.[24,34] Os casos com fenótipo celular CD3+, CD4- e CD8+, geralmente apresentam um curso clinico mais agressivo e são incluídos no grupo dos LCTEA CD8+.[31] A nova classificação também define que o número de células gigantes presentes no infiltrado tumoral deve ser inferior a 30%. [24,34]

Apesar das tentativas de uniformizar a definição do LPPMCT CD4+, esta continua a ser uma entidade controversa devido, pelo menos em parte, ao relato de uma série de casos heterogéneos que se incluem num espetro que oscila entre hiperplasias reativas indolentes a linfomas citotóxicos agressivos. [31]

## 2.2.2 LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B

| EORTC (1997) | WHO (2001) | WHO-EORTC (2005) | WHO (2008) |
|---|---|---|---|
| **Imunocitoma Cutâneo Primário** (ou Linfoma de Células B da zona Marginal) | **Linfoma da Zona Marginal, Extranodal,** (ou Linfoma Tipo MALT) | **Linfoma da Zona Marginal CP**<br>* Imunocitoma CP<br>* Plasmocitoma CP<br>* Hiperplasia Folicular com células plasmáticas monotípicas | **Linfoma da Zona Marginal, Extranodal,** (ou Linfoma MALT) |
| **Linfoma Centro-Folicular CP** | **Linfoma Centro-Folicular Cutâneo*[1]** | **Linfoma Centro-Folicular CP** | **Linfoma Centro-Folicular CP** |
| **Linfoma Difuso de Grandes Células B, Tipo Perna** | **Linfoma Difuso de Grandes Células B *[2]** | **Linfoma Difuso de Grandes Células B, Tipo Perna** | **Linfoma Difuso de Grandes Células B, Tipo Perna** |
| | | **Linfoma Difuso de Grandes Células B, Outros** | **Outros LCCBs *[3]** |
| **Linfoma de Grandes Células B, Intravascular** | **Linfoma de Grandes Células B, Intravascular** | **Linfoma de Grandes Células B, Intravascular** | **Linfoma de Grandes Células B, Intravascular** |
| **Plasmocitoma CP** | **Plasmocitoma** | | |

**Tabela 5**. Evolução da Classificação dos LCCBs. *[1]: Padrão de crescimento Folicular; *[2]: Predomínio de grandes células B neoplásicas. *[3]: Outras entidades raras como: Linfoma de Grandes Células B associado a Imunossupressão. Linfoma Difuso de Grandes Células B do Idoso, associado ao EBV e Linfoma Difuso de Grandes Células B não especificado. **Legenda:** CP: Cutâneo Primário

## LINFOMA DA ZONA MARGINAL EXTRANODAL (LZME)

Reconhecido como entidade própria na Classificação EORTC em 1997 e na WHO-EORTC em 2005, na classificação WHO-2001 e na classificação WHO-2008 os Linfomas da Zona Marginal Cutâneos Primários (LZMCP) não são categorizados de forma independente, mas como parte integrante de um grupo designado por **Linfomas da Zona Marginal Extranodal, Tipo MALT (LZME),** enfatizando a relação das células da zona marginal com o MALT**.** [46,47]

Apesar de partilharem características comuns (morfologia e curso clínico indolente), os LZME que emergem em diferentes localizações extra-nodais diferem entre si em muitos outros parâmetros genéticos, etiológicos (diferentes tipo de microrganismos infeciosos ou doenças auto-imunes), na resposta aos antibióticos e ao tratamento e também no seu potencial de transformação blástica e disseminação sistémica. [46,48] Estudos mais recentes também sugerem que a maioria dos casos de LZMCP diferem de outros LZME no que diz respeito à expressão de "switch" de classe de imunoglobulinas e CXR3. [9] Por esse motivo, muitos autores defendem que a classificação destes linfomas dentro do grupo de LZME pode suscitar dúvidas quanto ao mecanismo etiológico e localização da neoplasia, devendo-se preservar a designação LZMCP em vez de LZME quando se descrevem casos restritos à pele. [46]

A nova Classificação da WHO-2008 também considera que os casos anteriormente designados por Imunocitoma Cutâneo Primário, Plasmocitoma Cutâneo Primário e a Hiperplasia Linfoide Cutânea com células plasmáticas monocíticas constituem variantes do LZMCP. [47,48]

## LINFOMA CENTRO-FOLICULAR CUTÂNEO PRIMÁRIO (LCFCP)

O termo "Linfoma de Células Centro-Foliculares Cutâneo Primário" (LCCFCP) foi introduzido em 1987 e incorporado na Classificação EORTC como forma de caracterizar linfomas cutâneos compostos por células B, morfo e imunofenotipicamente semelhantes a células centro-foliculares. [6,49]

Classicamente os LCCFCP eram caracterizados pela presença de uma mistura de centrócitos (pequenas e grandes células centro-foliculares clivadas) e de um número variável de centroblastos (grandes células centro-foliculares não clivadas com nucléolo proeminente), que na generalidade se apresentavam como lesões cutâneas localizadas na cabeça ou tronco e que possuíam um excelente prognóstico. [49] Apesar da Classificação EORTC reconhecer que uma minoria significante destes linfomas apresentavam um padrão de crescimento folicular, o termo LCCFCP não se referia ao padrão de crescimento mas sim a uma presumível origem em células do centro germinativo. [49]

A classificação WHO-2001, por sua vez, não incluía os LCCFCP como entidade própria. Os LCCFCP com crescimento folicular parcial eram considerados variantes dos Linfomas Foliculares (LF) e designados como **Linfomas Centro-Foliculares Cutâneos (LCFC)** e os LCCFCP com crescimento difuso e predominância de grandes centrócitos ou centroblastos eram geralmente classificados como **Linfomas Difusos de Grandes Células B Cutâneos Primários (LDGCBCP**).[6,49] Como resultado, os LCCFCP incluídos no grupo LDGCBCP eram submetidos a tratamento agressivo com quimioterapia em vez da convencional radioterapia. [6,49]

Após revisão histológica, clínica e imunofenotípica de inúmeros casos de LCCFCP, a classificação WHO-EORTC e WHO-2008, á semelhança da anterior classificação da EORTC reconheceu os LCCFCP como entidades próprias e passou a

designá-los como Linfomas Centro-Foliculares Cutâneos Primários (LCFCP). [6,49] As novas classificações reconheceram que, de facto, os LCFCP formam um espectro da doença que inclui casos com crescimento do tipo folicular, misto (folicular e difuso) e difuso, e uma composição celular que varia desde predomínio de pequenas centrócitos até predomínio de grandes centrócitos com número variável de imunoblastos e centroblastos intercalados. [49]

Apesar de concordarem nas principais características definidoras dos LCFCP, as classificações mais atuais diferem entre si em alguns aspetos, perpetuando o não consenso entre alguns autores. A Classificação WHO-EORTC definiu que, os casos raros com um padrão de crescimento difuso e infiltrado monótono de centroblastos e imunoblastos, eram, independentemente da sua localização, excluídos do grupo dos LCFCP passando a ser genericamente classificados como Linfomas Difusos de Grandes Células B (LDGCB). [49] Por sua vez, a classificação WHO-2008 não adotou esta mudança, uma vez que estudos posteriores concluíram que não existiam diferenças na apresentação clínica e prognóstico entre o LCFCP tipo difuso e os outros tipos de LCFCP (folicular e misto).[29,49]

## LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B, TIPO PERNA (LDGCBCP-TP)

Na Classificação EORTC os LCCFCPs e os LDGCBCP-TPs eram definidos como entidades independentes. [40] Como referido anteriormente, os LCCFCPs eram caracterizados pela presença de um infiltrado rico em centrócitos com um padrão de crescimento folicular ou difuso, por lesões cutâneas na cabeça e tronco e excelente prognóstico enquanto os LDGCBCP-TP eram caracterizados por uma proliferação difusa de centroblastos e imunoblastos, por tumores nas pernas (extremidades dos membros inferiores) e prognóstico intermédio. [23]

A classificação WHO-2001, não considerava que os LDGCBCP-TP constituíam uma entidade independente, mas sim um tipo de LCCFCP caracterizado pela proliferação difusa de grandes centrócitos classificado como **Linfoma de Grandes Células B Cutâneo Primário (**LDGCBCP).[23]

Com a introdução das novas classificações, WHO-EORTC e WHO-2008, foi reconhecida a necessidade de formar uma entidade independente para englobar os casos de LDGCBCP-TP classicamente definidos pela classificação EORTC, mas não só.[6] De acordo com os resultados obtidos em estudos multicêntricos, ficou claro que, embora seja raro (cerca de 20% dos casos) é possível surgirem lesões com aspetos morfológicos (predominância de camadas coesas de centroblastos e imunoblastos), imunofenotípicos (forte expressão de bcl-2 e Mum-1/IRF4) e prognósticos idênticos aos LDGCBCP-TP, noutras localizações que não a perna.[6] Assim, o termo “LDGCBCP-TP” passou a ser aplicado a lesões que acometem a perna ou lesões similares que surgem noutras localizações cutâneas. [6]

## OUTROS LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS DE CÉLULAS B

A classificação WHO-EORTC introduziu o grupo dos "**Linfomas Difusos de Grandes Células B Cutâneos Primários, Outros"** (LDGCBCP, Outros) para classificar um grupo heterogéneo de variantes morfológicas raras de LDGCBCP, presentes na Classificação WHO-2001, que não pertenciam aos LDGCBCP-TP tais como: LDGCBCP variantes anaplásicas ou plasmoblásticas e o Linfoma de Grandes Células B rico em Histiócitos/Células T. [31] Apesar de poderem ter uma apresentação cutânea primária, a maioria destes linfomas apresenta-se como manifestação cutânea de doença sistémica. [31]

A classificação WHO-2008 adotou as mudanças introduzidas na classificação WHO-EORTC, com a particularidade de não distinguir os "LDGCBCP, Outros" como entidade independente.[31] Como a nova definição dos LDGCBCP-TP passou a incluir todas as lesões compostas por grandes centroblastos ou imunoblastos, independentemente da sua localização, apenas um número minoritário de casos passaram a não estar incluídos neste grupo.[15,31] Na nova classificação, estas variantes raras passaram a estar divididas em diversas categorias como **Linfoma de Grandes Células B associado a Imunossupressão, Linfoma Difuso de Grandes Células B do Idoso associado ao EBV e Linfoma Difuso de Grandes Células B não especificado**. [15]

## LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B INTRAVASCULAR (LDGCB-IV)

Sem sofrer alterações significativas durante a evolução da Classificação dos Linfomas Cutâneos Primários, o LDGCB-IV é definido como um subtipo bem estabelecido de LCCB, caracterizado pela acumulação de grandes células B neoplásicas no interior dos vasos sanguíneos. [6] Manifesta-se maioritariamente na forma de doença sistémica, afetando preferencialmente o sistema nervoso central, pulmões e pele. [6] Apesar de raro, já foram relatados casos de envolvimento cutâneo primário. [6,15]

## 2.2.3. PRECURSOR DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

| EORTC (1997) | WHO (2001) | WHO-EORTC (2005) | WHO (2008) |
|---|---|---|---|
| **Linfoma Blástico de Células NK** | **Linfoma Blástico de Células NK** | **Neoplasia Hematodérmica CD4+/CD56+** | **Neoplasia Blástica de Células Dendríticas Plasmocitóides** |

**Tabela 6:** Evolução da Classificação do Precursor de Neoplasias Hematológicas

### NEOPLASIA BLÁSTICA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITÓIDES

A Neoplasia Blástica de Células Dendríticas Plasmocitóides (NCDPB) representa uma condição rara, mas importante para os dermatologistas uma vez que cerca de 50% dos doentes manifestam envolvimento cutâneo à apresentação. [37] Provavelmente constitui a Neoplasia hematológica que mais mudou de nome nos últimos anos.[29]

Na classificação EORTC e WHO-2001, o **Linfoma Blástico de Células NK** era definido como uma neoplasia clinicamente agressiva com elevada incidência de envolvimento cutâneo e risco de disseminação leucémica.[6] O nome adveio da sua aparência citológica blástica e expressão de CD56, sugerindo inicialmente uma origem em precursores NK. [6]

A evolução do conhecimento acerca das células dendríticas e o reconhecimento das características imunofenotípicas das células tumorais, permitiram concluir que este tipo de neoplasia tem na realidade origem num precursor de células dendríticas plasmocitóides. [9] Por esse motivo, O Linfoma Blástico de Células NK foi renomeado como Neoplasia Hematodérmica CD4+/CD56+ na classificação WHO-EORTC, sendo posteriormente alterado na classificação WHO-2008 para Neoplasia Blástica de Células Dendríticas Plasmocitóides.[9,31]

Apesar da pele constituir um dos locais mais frequentemente afetados à apresentação, é atualmente aceite e reconhecido que a NCDPB representa uma forma de Leucemia Cutis Aleucémica com diversas semelhanças com a Leucemia Mielóide Aguda (LMA), e portanto deve ser tratada com regimes semelhantes aos propostos para o tratamento de doenças leucémicas agudas. [29,37]

# CAPÍTULO 3:

## CARACTERIZAÇÃO DOS PRINCIPAIS TIPOS DE LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS

# 3.1. LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS DE CÉLULAS T E NK

## MICOSE FUNGÓIDE (MF) E SUAS VARIANTES

| | Freq *[1] | Características Clínicas | Perfil Imunofenotípico | Diagnóstico Diferencial | Prognóstico *[2] |
|---|---|---|---|---|---|
| **MICOSE FUNGÓIDE** | 54% | **Estádio Mancha**: múltiplas e recorrentes lesões achatadas, anulares e descamativas (<5cm), de coloração violácea ou eritematosa, que apresenta com predileção por áreas protegidas pelo sol (área do fato de banho).<br>**Estádio Placa**: lesão infiltrativa, espessada, dura e descamativas, com forma anular/policíclica/arciforme, vermelho-acastanhadas.As lesões geralmente coalescem. Pode tornar-se generalizada.<br>**Estádio Tumor:** Lesões nodulares ou tumorais (nódulos> 10cm), de consistência mole ou moderadamente firme, eritemo-violáceos.<br>**Outras**: prurido ligeiro, poiquilodermia e por vezes face leonina, eritrodermia exfoliativa e sintomas B (envolvimento sistémico) | CD3+, CD4+, CD8-, CD7- (20)<br>Ocasionalmente CD4+, CD8+<br>Raramente CD4-, CD8-<br>Estádio Tumoral correlaciona-se com a infiltração profunda de Células T CD4+ malignas na pele. | Eczema, Psoríase, Infeção fúngica cutânea, Reação a drogas e outros tipos de CTCLs epidermotró picos. | **Geral:** sv aos 5 anos de 88%<br>**IA**: espectativa de vida semelhante aos controlos da mesma idade<br>**IB/IIA:** sv média de 11 a 12 anos.<br>**IIB/III:** sv média de 3 a 5 anos<br>**IVA/IVB:** sv média de 18meses a 3 anos |
| **FMF** | 6% | **Lesões**: Pápulas Foliculares, lesões acneiformes e placas endurecidas presentes geralmente na cabeça e pescoço.<br>**Outras**: Prurido mais severo que na MF, alopécia e mucinorreia | CD3+, CD4+ e CD8-<br>Ocasionalmente CD30+ | Acne Vulgar, Alopécia Mucinosa, Dermatite Seborreica e Dermatite Atópica | **Geral:** sv aos 5 anos de 80% |
| **PR** | 1% | **Lesões:** Manchas ou placas psoriasiformes ou hiperqueratósica, solitárias ou localizadas. Geralmente presentes nas extremidades. | Proliferação de puramente intraepidérmica.<br>CD3+, CD4+, CD8+ **ou** CD3+, CD4-, CD8+ | Manchas isoladas de psoríase ou eczema e outros tipos de CTCL. | **Geral:** sv aos 5 anos de 100% |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **GSS** | <1% | **Lesões:** Áreas circunscritas de pele pendular, atrófica e laxa. Geralmente presente nas axilas e virilhas (áreas intertriginosas) | CD3+, CD4+ e CD8- | Pele Laxa Generalizada Adquirida e Pseudoxantoma Elástico; | **Geral:** sv aos 5 anos de 100% |

**Tabela 7:** Principais características da MF, FMF, PR e GSS. (4,7,20,50)
**Legenda:** *[1] Frequência da patologia em relação a todos os CTCL's. *[2] **sv**: sobrevida

## MICOSE FUNGÓIDE

**Definição:** LCCT epidermotrópico, crónico, geralmente de progressão lenta (ao longo de anos ou décadas) e evolução indolente, restrito ao tipo clássico de MF descrito por Alibert-Bazin caracterizado pela típica evolução em 3 fases (mancha, placa e tumor), ou variantes clínico-patológicas que demonstram um curso clínico semelhante. (31,39,50,51)

**Epidemiologia:** Apesar de constituir o tipo mais comum de LCCT e LCP (cerca de 40% de todos os LCPs), continua a ser uma patologia rara, com uma incidência estimada de 0,36/100.000 habitantes/ano nos EUA, com aproximadamente 1000 novos casos diagnosticados por ano. (20,52,53) Atinge maioritariamente adultos na casa dos 50 aos 60 anos, mas pode-se manifestar em qualquer faixa etária, incluindo crianças e adolescentes. (6,30) Afeta duas vezes mais o sexo masculino e indivíduos afro-americanos. (30,52)

**Características Clínicas:** Doença crónica, indolente, caracterizada pelo desenvolvimento lento e progressivo de manchas **(estadio mancha),** placas **(estadio placa)** ou tumores na superfície cutânea **(estadio tumor)**.(50)

Devido ao seu curso indolente a maioria dos doentes são referenciados para consulta de especialidade, anos após a presença de lesões recorrentes do tipo **mancha ou**

**placa,** que surgem geralmente em áreas protegidas pelo sol (abdómen inferior, coxas, nádegas e mamas).[16,52]

**Imagem 1:** MF Estadio Mancha. Múltiplas lesões em forma de mancha irregular, eritematosa e descamativa, com a distribuição típica nas nádegas[53]

Estas lesões iniciais podem ser pruriginosas e tendem a regredir com a exposição solar e com a aplicação de esteroides cutâneos, assemelhando-se a outras doenças inflamatórias cutâneas. [16,53] Este facto condiciona atrasos frequentes no diagnóstico ou diagnósticos incorretos.[16,53] A maioria dos doentes pode manter (durante anos ou décadas) ou mesmo não progredir para além da doença estadio mancha/placa. [4]

**Imagem 2:** MF Estadio Placa. Grandes placas eritematosas e descamativas presentes na perna. [53]

Uma pequena percentagem pode desenvolver, numa fase avançada da doença, lesões tipo **tumor** que surgem a partir de lesões pré-existentes. [30,50] Estes tumores crescem gradualmente, necrosando e ulcerando frequentemente, tornando-se alvos fáceis de infeções oportunistas que deterioram o estado clínico do doente.[4,50]Tumores que surgem “de novo”, designados “MF tipo d’emblée” e outras variantes agressivas que se apresentam com lesões ulceradas

**Imagem 3:** MF. Estadio Tumor. Tumor avançado [53]

desde o início da doença, são agora classificados dentro do espectro dos LCCTs com comportamento clínico agressivo, e portanto numa categoria totalmente separada da MF clássica. [9,29]

A maioria dos doentes permanece em estadio clínicos limitados à pele.[4] No entanto, cerca de 20% dos casos, a doença progride para estadios mais agressivos e avançados com manifestações cutâneas e extra-cutâneas (envolvimento de gânglios linfáticos, fígado, pulmões e baço).[4,30]

As principais características clínicas, imunofenotípicas e prognóstico da MF estão sumariadas na **tabela 7**.

**Variantes**: A MF pode-se apresentar-se segundo variantes raras como as formas bolhosa, folicular, hipopigmentada, verrucosa/hiperqueratósica, pustulosa, papulosa liquenoide, granulomatosa psoriasiforme palmoplantar e tipo acantose nigricans.[50] Estas variantes são pouco comuns, apresentam um curso clínico semelhante a MF clássica e não são reconhecidas como entidades próprias nas classificações dos linfomas cutâneos vigentes. [50]

Em contraste, a MF Foliculotrópica (MFF), a Reticulose Pagetóide (PR) e a Pele Laxa Granulomatosa (PLG), embora também raras, apresentam características clinico-patológicas distintas e é são reconhecidas como variantes biologicamente distintas da MF, apresentando-se como entidades próprias na nova e nas anteriores classificações dos LCPs. [50] As suas principais características são resumidas na **tabela 5**.

**Histopatologia e Diagnóstico:** O diagnóstico de MF pode ser obtido com confiança variável através da observação de certos achados, mais ou menos específicos, obtidos a partir da análise por microscopia convencional de amostras de biópsia das lesões cutâneas **(tabela 8)**. [36]

No entanto, o diagnóstico histológico e clínico das lesões inicias de MF (manchas ou placas finas) é usualmente difícil de estabelecer, uma vez que a doença pode assemelhar-se a outras dermatoses inflamatórias benignas. [17,31]

Nesta fase, os achados mais específicos são os microabcessos de Pautrier (coleções intraepidérmicas de células atípicas), que embora sejam mais frequentes nas lesões tipo placa, continuam a estar presentes em apenas cerca de 30% dos casos, não sendo incomum os doentes serem submetidos a múltiplas biópsias antes de se confirmar um diagnóstico definitivo [4,16,17]

Por esse motivo, a ILCS com a colaboração da *Cutaneous Lymphoma Task Force* da EORTC propôs a criação de um algoritmo diagnóstico para as lesões inicias de MF, que já se encontra incluído no mais recente documento publicado pela WHO em 2008 **(Tabela 9)** [36] A partir da criação deste algoritmo ficou definido que, casos suspeitos de MF em estadios inicias (estadio-mancha ou placa) que não cumpram na totalidade os critérios propostos ou estadio-tumor com achados histológicos apenas sugestivos de MF, não devem ser tratados ou diagnosticados definitivamente como MF. [36]

| | Características Histológicas | | |
|---|---|---|---|
| | **Lesão Tipo Mancha** | **Lesão Tipo Placa** | **Lesão Tipo Tumor** |
| **Infiltrado Celular** | Infiltrado superficial tipo banda ou liquenóide, constituído essencialmente por células inflamatórias.*[1] | Infiltrado em banda mais proeminente ao longo da derme superficial, constituído por mais células neoplásicas. | Infiltrado linfocítico démico mais difuso que se pode estender à gordura subcutânea composto predominantemente por células neoplásicas e poucos linfócitos reativos. |
| **Atipia celular *[2]** | Se presente, é muito leve e encontra-se maioritariamente confinada a células presentes na epiderme. | Atipia nuclear mais proeminente | Variada. Desde pequenas a médias células cerebriformes a células blásticas com vesiculas nucleares e nucléolo proeminente. |
| **Epidermotropismo** | Variável | Mais pronunciado. | Diminui podendo nos estádios mais avançados estar totalmente ausente. |
| **Microabcessos de Pautrier** | Presentes em 10-20% das lesões. | Presentes em cerca de 30% das lesões. | Presentes num maior número de casos. |
| **Outros** | Presença de grandes células cerebriformes isoladas na espessura da epiderme, ou agrupadas em conglomerados na derme.*[1] | | |

**Tabela 8:** Características histológicas dos diferentes tipos de lesões da MF (mancha, placa e tumor) [6,18,31] **Legenda:** *[1]: Achado sugestivo mas não específico dos estádios inicias de MF, presente em diversas doenças inflamatórias benignas *[2]: Atipia celular - pequenas a médias células T com núcleo aumentado, irregular/cerebriforme e hipercromático em comparação com linfócitos maduros

Nos doentes que apresentam lesões tumorais, é ainda importante diferenciar corretamente MF-estadio tumor com outros subtipos de LCCTs não-MF. [36] Como referido anteriormente, na MF clássica os tumores desenvolvem-se a partir de lesões pré-existentes e não "de novo". Graças à utilização de marcadores imunofenotípicos, e aos avanços preconizados pelos estudos moleculares e cromossómicos, estas lesões tumorais que surgem "de novo" (tumores d'emblée), são agora incluídas em vários tipos de LCCTs não-MF ou mesmo LCCBs. [36] A avaliação de nódulos linfáticos aumentados também pode ser útil para confirmar o tipo de LCCTs não-MF e/ou confirmar MF. [36]

Os estudos iniciais indicados para avaliar, diagnosticar e estadear os LCPs estão sumarizados na **tabela 29 (Anexo 1)**

| CRITÉRIOS | MAJOR (2 pontos) | MINOR (1 ponto) |
|---|---|---|
| **CLÍNICOS** | | |
| Manchas ou placas progressivas ou persistentes, mais<br>1) Localização em zonas não expostas ao sol<br>2) Variação na localização/tamanho<br>3) Poiquilodermia | ≥2 | ≤1 |
| **HISTOPATOLÓGICOS** | | |
| Infiltrado linfoide superficial, mais<br>1) Epidermotropismo sem espongiose<br>2) Atipia Linfóide | Ambos | Presente um dos dois critérios |
| **MOLECULARES/BIOLÓGICOS** | | |
| Rearranjos genéticos de clones de TCR | Não aplicável uma vez que em nenhuma circunstância se considera critério major | Presente |

| IMUNOPATOLÓGICOS | | |
|---|---|---|
| 1) Células T CD2+, CD3+ e CD5+ <50%<br>2) Células T CD7+ <10%<br>3) Discordância na expressão de células T CD2+, CD3+, CD5+ ou CD7+ entre a derme e epiderme | Não aplicável uma vez que em nenhuma circunstância se considera critério major | ≥1 |

**Tabela 9:** Algoritmo diagnóstico dos estádios iniciais de MF.[30] **NOTA**: Necessários 4 pontos para estabelecer o diagnóstico de MF

**Estadiamento:** O estadiamento da MF, também sofreu mudanças significativas com a introdução de um novo modelo de estadiamento da MF/SS desenvolvido pela ILCS/EORTC. [36] Mais informações podem ser encontradas na **Tabela 30 (Anexo 1)**

**Evolução e Prognóstico:** Apenas uma minoria dos doentes progride inexoravelmente através de todos os estadios da doença, com risco de progressão e morte relacionada com a doença. [31] As taxas de sobrevida aos 10 anos são tão altas como 83-89% na doença no estadio mancha ou placa, descendo para 42% no estadio tumor e para 20% quando existe envolvimento nodal. [31]

**Tratamento:** Como se trata de uma doença de curso indolente, o principal objetivo terapêutico é geralmente alcançar a remissão sustentável minimizando a toxicidade. [19]

O tratamento da MF está intimamente dependente do estadio da doença na altura de apresentação. [19] No geral, privilegiam-se modalidades terapêuticas conservadoras uma vez que a utilização de terapêuticas agressivas está associada a efeitos secundários consideráveis e não contribui para uma melhoria da sobrevida ou para o aumento do tempo de remissão.[19,54] As principais terapêuticas preconizadas na MF e suas variantes estão resumidas na **tabela 10.**

| | 1ª Linha | 2ª Linha |
|---|---|---|
| **IA** | • Watch-and-Wait<br>• PUVA<br>• CE III/IV tópicos<br>• HN2/BCNU tópicos<br>• UVB narrow-band | • Gel Bexaroteno<br>• Solução HDPC |
| **IB**<br>**IIA** | • PUVA<br>• HN2/BCNU tópicos | • Gel Bexaroteno<br>• PUVA + INF-α<br>• EBT total |
| **IIB** | • PUVA + INF-α + RT<br>• HN2/BCNU tópicos | • Bexaroteno Oral<br>• MTX baixa dose<br>• EBT Total<br>• Denilleucina Diftitox |
| **III** | • PUVA+ INF-α<br>• ECP<br>• HN2/BCNU tópicos | • Bexaroteno Oral<br>• MTX baixa dose<br>• EBT<br>• Clorambucil/CE<br>• RT suave<br>• Vorinostat |
| **IVA** | • PUVA+ INF-α<br>• ECP, combinada com INF ou MTX | • Bexaroteno Oral<br>• MTX baixa dose<br>• EBT<br>• Clorambucil/CE<br>• RT suave<br>• Vorinostat |
| **IVB** | • PUVA+ INF-α<br>• Clorambucil/CE<br>• Doxorrubicina lipossomal | • Bexaroteno Oral<br>• Denilleucina Diftitox<br>• Vorinostat<br>• Cladribina<br>• Gencitabina<br>• Alemtuzumab<br>• Zanolimumab<br>• Bortezumib<br>• Forodesine<br>• CHOP |

**Tabela 10**. Tabela terapêutica da MF consoante o estadio da doença na apresentação. [19] **Retinóides**: Bexaroteno; **Quimioterápicos** MTX, Denilleucina Diftitox, Doxorrubicina Lipossomal, Gemcitabina, Fludarabina, Cladribina, CHOP, Forodesine; **Terapia Biológica**:Alemtuzumab, Zanolimumab, Bortezumib; **Inibidor da histona desacetilase**: Vorinostat **Fototerapia**: PUVA, UVB narrow band, ECP **Legenda: PUVA:** combinação de psoraleno com radiação UVA **CE**: Corticosteróides (III IV- classe III e IV) **HN2**: mostarda nitrogenada **BCNU**: Carmustina **HDPC**: hexadecilfofocolina **INF-α:** Interferão α **RT**: radioterapia **EBT**: electron beam therapy **MTX**: Metotrexato CHOP: Quimioterpia sistémica combinada (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e prednisolona) **ECP:** Fotoferese Extracorpórea

## SINDROME DE SÉZARY (SS)

| | Freq *1 | Características Clínicas | Perfil Imunofenotípico | Diagnóstico Diferencial | Prognóstico *2 |
|---|---|---|---|---|---|
| SINDROME DE SÉZARY | 4% | **Lesões**: Eritrodermia (eritema confluente que atinge mais de 80% da superfície corporal)<br>Outros: Intenso prurido com liquenificação, alopécia, queratodermia palmoplantar e alopécia. | CD3+ CD4+, CD8-, CD7-, CD26- | Outras síndromes eritrodérmicas, Reticulose Actínica | **Geral**: Taxa de sv aos 5 anos de 24% |

**Tabela 11:** Principais características da SS. [20]
**Legenda:** *1 Frequência da patologia em relação a todos os LCCT. *2 **sv**: sobrevida

**Definição**: Forma rara de LCCT, definida pela presença de uma tríade diagnóstica de eritrodermia, linfoadenopatia generalizada e pela presença de células T neoplásicas (células de Sézary) na pele, nódulos linfáticos e sangue periférico (leucemia), na ausência de história prévia de lesões características de MF. [6,33] Atualmente é considerada uma entidade independente e não apenas uma forma de apresentação leucémica dos estadios avançados da MF. [34,40]

**Epidemiologia:** Forma rara de LCCT que compreende cerca de 3% a 5% de todos os LCPs.[40] Atinge preferencialmente indivíduos do sexo masculino (3:2) e surge geralmente em faixas etárias mais elevadas (entre a casa dos cinquenta a setenta anos). [55] Existem casos reportados de desenvolvimento da doença na infância mas são extremamente raros. [55] A raça negra é cerca de duas vezes mais afetada que a raça branca.[55]

**Características Clínicas:** Clinicamente, existe grande variabilidade em termos de envolvimento cutâneo. [5] O principal sintoma clínico, a eritrodermia, pode estar presente em diversos graus de severidade, desde formas muito discretas com apenas alguma

vermelhidão da pele até lesões com infiltração tumoral.[5] As lesões cutâneas podem estar associada a marcada esfoliação, edema e liquenificação e são normalmente intensamente pruríticas. [5,6] Outros achados comuns são a presença de linfoadenopatias, ectrópio, alopécia, onicodistrofia e hiperqueratose palmoplantar. [6]

**Imagem 4:** SS. Pele facial endurecida, eritematosa e descamativa [53]

**Histopatologia**: Apesar das características histológicas da SS e da MF em geral serem muito semelhantes, o infiltrado neoplásico da SS é geralmente monótono e não epidermotrópico.[16,40] Em mais de 30% dos casos, a biópsia pode ser totalmente inespecífica, revelando apenas infiltrado em banda de pequenos linfócitos, com ou sem atípia nuclear, ou um subtil infiltrado perivascular, o que pode tornar a avaliação histológica da SS extremamente desafiante [9,16,33,40] Os nódulos linfáticos atingidos exibem um infiltrado monótono e denso, ocorrendo muitas vezes distorção da sua estrutura normal.[16] A medula óssea é geralmente poupada.[16] A chave do diagnóstico assenta assim, na maioria dos casos, na avaliação da presença de linfócitos atípicos aumentados, chamados células de Sézary ou de Lutzner no sangue periférico.[9,37]

**Imagem 5:** SS. Eritrodermia [4]

**Diagnóstico**: Com a nova classificação WHO-EORTC e WHO-2008, foram introduzidos uma série de novos critérios clínicos e histológicos, propostos pela ILCS, que permitem o diagnóstico da SS.[37,39] Estes recomendam que o diagnóstico de SS (ou a exclusão de doentes com condições inflamatórias que simulam SS) seja baseado na presença de envolvimento cutâneo (eritrodermia), na demostração de clones de células T

(preferencialmente o mesmo clone de células T) na pele e no sangue periférico (B1) em combinação com um outro critério citomorfológico ou imunofenotípico sugeridos como critérios minor (B2). [37,39] Os critérios diagnósticos da ILCS são apresentados na **tabela 12.**

| | |
|---|---|
| **Envolvimento Cutâneo** | Eritrodermia - envolvimento superior a 80% da superfície cutânea por eritema |
| **Clones de células T anormais no esfregaço de sangue periférico (B1)** | Evidência da presença de clones dominantes de células T (≥ 20/100) através das técnicas de PCR ou Southern Blot. |
| **Critérios Citomorfológicos ou Imunofenotípicos (B2)** | • Contagem absoluta de células de Sézary ≥ 1000/mm$^3$<br>• Expansão de células T CD3+ ou CD4+ com um ratio CD4+/CD8+ ≥10<br>• Expansão de células T CD4+ com imunofenotipagem anormal incluindo perda de CD7 (≥ 40%) ou CD26 (≥ 30%). |

**Tabela 12.** Critérios de Diagnóstico da Sindrome de Sezary (ISCL) [37,39]

**Estadiamento**: Os principais exames necessários à avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs estão listados na **tabela 29 (Anexo 1).** A Classificação TNM da MF/SS são apresentados na **tabela 30. (Anexo 1)**

**Evolução e Prognóstico:** A evolução da doença é variável, podendo ocasionalmente desenvolver-se ao longo de grandes períodos de tempo.[5] Em termos de progressão clínica, apresenta uma evolução muito mais agressiva do que a MF.[5] Geralmente o prognóstico é pobre, com uma sobrevida mediana de 2 a 4 anos. [9]

Existem casos reportados de doentes afetados por neoplasias secundárias, tanto cutâneas como sistémicas.[16] A maioria dos doentes morre por infeção secundária e sépsis como resultado do estado de imunossupressão. [31]

Apesar de continuarem a ser alvo de investigação, existem alguns parâmetros que parecem estar associados a um pior prognóstico, tais como: envolvimento visceral, idade avançada, longo intervalo antes do diagnóstico, história prévia de MF, mais de 5% de células de sézary circulantes em comparação com a contagem total de linfócitos e a presença de genoma de EBV nos queratócitos.[55]

**Tratamento:** Sendo uma doença sistémica (leucemia) por definição, torna-se necessário recorrer a terapêuticas sistémicas para o seu tratamento.[39] Terapias tópicas, como a PUVA ou corticosteróides potentes, podem ser usados como terapia adjuvante. [39] A fotoferese extracorpórea (ECP), isolada ou em combinação com outras modalidades terapêuticas, tem sido sugerida como tratamento de eleição para a SS. [39] Também tem sido reportados efeitos benéficos com INF-α (isolado ou em combinação com PUVA), tratamentos prolongados com baixas doses de Clorambucil e prednisolona, ou Metotrexato, mas é incomum haver resposta completa. [39] Quimioterapia combinada sistémica com esquemas CHOP ou similares, parecem produzir maior taxa de respostas, mas geralmente são de curta duração. [39] Também são relatados benefícios com a utilização de Bexaroteno, Denilleucina Diftitox e Alemtuzumab mas os efeitos a longo prazo permanecem incertos. [39]

| Terapias de 1ª linha | Terapias de 2ªlinha | |
|---|---|---|
| • ECP<br>• INF-α +/- PUVA<br>• HN2<br>• CE Potentes | • Clorambucil + CE<br>• Baixa dose MTX<br>• Bexaroteno<br>• Denilleucina Diftitox<br>• Doxorrubicina Lipossomal | • Gemcitabina<br>• Vorinostat<br>• Alemtuzumab<br>• EBT total<br>• CHOP/CHOP-like |

**Tabela 13:** Tratamento recomendado para a SS [19] **Legenda**: **PUVA:** combinação de psoraleno com radiação UVA **CE**: Corticosteróides **HN2**: mostarda nitrogenada **INF-α:** Interferão α **RT**: radioterapia **EBT**: electron beam therapy **MTX**: metrotexato **CHOP**: Quimioterpia sistémica combinada (ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e prednisolona) **ECP:** Fotoferese Extracorpórea

## DISTÚRBIOS LINFOPROLIFERATIVOS CD30+ (DLP CD30+)

| | | Freq *1 | Características Clínicas | Perfil Imunofenotípico | Diagnóstico Diferencial | Prognóstico *2 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DISTÚRBIOS LINFOPROLIFERATIVOS CD30+ | LGCTA-C | 10% | **Lesões**: Nódulos ou tumores, solitários ou localizados. Apresentam com frequência ulcerações. Ocasionalmente regridem espontaneamente. | CD30+<br>CD4+ >> CD8+<br>CD3+<br>ALK- e EMA-<br>CD15-<br>TIA-1+ | Linfoma de grandes células CD30+ secundário a transformação de MF, Linfoma pós-transplante/ associado ao HIV, manifestações cutâneas de ALCL sistémico | **Geral**: taxa de sv aos 5 anos de 95% |
| | PL | 15% | **Lesão Inicial:** Pápulas e nódulos vermelho-acastanhados, isolados ou agrupados em pequenos aglomerados, que surgem preferencialmente no tronco e extremidades.<br>**Lesão Intermédia:** Lesões desenvolvem hemorragia central, necrose<br>**Lesão Tardia:** Ulceração e posterior cicatrização com formação crosta.<br>**Outros**: Podem coexistir em diversos estados evolutivos. As lesões podem estar presentes durante meses a várias décadas mas geralmente desaparecem em 3 a 12 semanas. Cerca de 20% dos casos são precedidos, seguidos por ou associados a outros linfomas cutâneos. | O subtipo histológico A e C exibem o mesmo fenótipo que as lesões de LGCTA-C.<br><br>Subtipo B: CD3+, CD4+ mas podem ser CD30-<br><br>Subtipo D: CD30+, βF1+, CD3+ e CD8+ assim como alguns marcadores citotóxicos.<br><br>Subtipo E:CD30+ e CD8+ | Pitiríase liquenoide varioliforme aguda (PLEVA), Pitiríase crónica (PLC), Foliculite, Granuloma de Majocchi (se aglomerado), picadas de artrópodes. | **Geral**: taxa de sv aos 5 anos de 100% |

**Tabela 14:** Principais características das DLP CD30+. [20]
**Legenda:** *1 Frequência da patologia em relação a todos os LCCT. *2 **sv**: sobrevida
LGCTA-C: Linfoma Anaplásico de Grandes Células T Cutâneo Primário; PL: Papulose Linfomatóide

Os distúrbios linfoproliferativos CD30+ (DLP CD30+) representam o segundo grupo mais comum de LCCTs (cerca de 25% de todos os LCCTs). [39] Este grupo constituí um espectro de doenças que inclui nos seus extremos o Linfoma Anaplásico de Grandes Células T Cutâneo Primário (LGCTA-C) e a Papulose Linfomatóide (PL), com características clínicas, histológicas e imunofenotípicas sobreponíveis, assim como Casos Borderline que servem o intuito de descrever todas as lesões intermédias que, mesmo após cuidada correlação clínicopatológica, não podem ser definitivamente integrados em nenhuma das categorias anteriormente referidas. [30,39] Casos anteriormente definidos como "Histiocitose atípica regressiva", e outras variantes de linfomas cutâneos CD30+ raros com evolução indolente são agora incluídos neste espectro de doença. [39]

O diagnóstico definitivo dos distúrbios linfoproliferativos CD30+ não é fácil. Os critérios histológicos isolados são geralmente insuficientes para distinguir os dois extremos do espectro patológico, uma vez que existem muitas características sobreponíveis (nomeadamente, presença de fenótipos aberrantes de células T, presença de rearranjos genéticos de clones de TCR em 60%-70% dos doentes, e clones de células T idênticos).[39] No final, a aparência e o curso clínico são usados como critérios decisivos para determinar o diagnóstico e a escolha terapêutica.[39] A experiência também demonstra que a evolução temporal dos casos Borderline acaba por determinar se o doente apresenta LGCTA-C ou PL. [39] Outro ponto crucial para estabelecer o diagnóstico definitivo de DLP CD30+ é a exclusão de outras condições reativas ou neoplásicas que expressam o antigénio CD30 (Ex: mordeduras de artrópodes, sarcoptose, pitiríase liquenóide, histiocitose de células de Langerhans, LCCB com características imunoblásticas ou células grandes, MF variante células grandes CD30+, Linfoma de células T/NK CD30+ cutâneo, e envolvimento cutâneo secundário de LGCTA sistémico), evitando assim submeter o doente a terapias agressivas desnecessárias. [4,39]

## LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS T CD30+ (LGCTA-C)

**Definição:** LCCT composto por grandes células T com morfologia anaplásica, pleomórfica ou imunoblástica, cujas células tumorais expressam na sua maioria (> 75% do total de células tumorais) o antigénio CD30+. [39] Os doentes não devem ter história prévia ou evidência clínica de MF. [39] Nestes casos é mais provável que o diagnóstico seja Estadio Tumoral de MF com transformação blástica. [39] É ainda importante diferenciar o LGCTA-C do seu similar sistémico com envolvimento cutâneo, uma vez que este último não pertence a esta classe de linfomas. [30]

**Epidemiologia:** Os LGCTA-C representam cerca de 10% de todos os casos de LCCTs **(tabela 14).** [39] São mais frequentes em adultos, e ao contrário do seu similar sistémico (que apresenta uma distribuição bimodal da idade) são mais comum em indivíduos na casa dos 60 a 70 anos. [39,53,55] Raramente podem manifestar-se em crianças e adolescentes.[39,53] Também são cerca de duas vezes mais frequentes no sexo masculino. [39,55]

**Características Clínicas:** A maioria dos casos (aproximadamente 80%) apresenta-se com lesões do tipo pápulas, nódulos ou tumores solitários, de cor vermelho-violácea, restritos a uma única região corporal, que ulceram com frequência. [53,55] As extremidades são locais particularmente envolvidos, mas podem surgir em localizações incomuns como o pénis. [53,55] Doença multifocal, definida pela presença de duas ou mais lesões em regiões anatómicas distintas, está presente em cerca

**Imagem 6:** LGCTA-C. Lesão tumoral eritematosa e ulcerada presente na fronte de um doente. [53]

de 20% dos casos.[53] Em cerca de 10% a 20% dos doentes existe envolvimento dos nódulos linfáticos no momento da apresentação. [4]

Existem casos reportados da associação do LGCTA-C com eczema atópico, psoríase, neoplasias viscerais e linfomas de células B.[55] Também existe evidência da associação com a transplantação de órgãos sólidos. [55]

**Histopatologia:** Histopatológicamente o LGCTA-C caracteriza-se pela presença de um infiltrado difuso, não epidermotrópico, de lençóis coesos de grandes linfócitos CD30+ semelhante ao observado na PL tipo A e C.[4]

Na maioria dos casos, as células tumorais apresentam características anaplásicas, com núcleo redondo/oval e irregular, nucléolo eosinofílico proeminente e abundante citoplasma. [39] Menos comum (20 a 25% dos casos) é a aparência citomorfológica imunoblástica, pleomórfica ou semelhante a células de Reed-Sternberg. [39] O índice mitótico é geralmente alto. [39] Geralmente podem ser detetados linfócitos reativos na periferia do tumor. [39]

As lesões ulceradas podem demonstrar uma histologia semelhante ao PL com um abundante infiltrado inflamatório de células T reativas, histiócitos, eosinófilos, neutrófilos e relativamente poucas células CD30+.[39] Nestes casos, pode haver hiperplasia epidérmica proeminente. [39]

**Diagnóstico**: O diagnóstico desta condição é muitas vezes difícil uma vez que, como referido anteriormente, demonstra sobreposição de características histológicas e imunofenotípicas com o PL.[4] Também foram descritas situações em que LGCTA-C se desenvolve em doentes previamente diagnosticados com PL. Nesta situação, torna-se ainda mais confusa a distinção histológica entre as duas patologias.[55] Por todos estes motivos, as características clínicas constituem um critério crucial para distinguir as duas

condições. [4,55] As principais características diagnósticas do LGCTA-C e PL estão presentes na **tabela 14**.

**Estadiamento:** Os principais exames necessários à avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs estão listados na **tabela 29** (Anexo 1) A Classificação TNM para os LCPs não-MF/SS são apresentados na **tabela 31**. (Anexo 1)

**Evolução e Prognóstico:** O comportamento clínico desta entidade é muito variável. Cerca de 42% dos casos estão associados a regressão completa ou parcial (variante anteriormente descrita na literatura como "Histiocitose atípica regressiva"), outros 42% estão associados a uma ou mais recorrências, mas apenas 10-20% dos doentes estão associados a doença extracutânea (geralmente envolvimento dos nódulos linfáticos).[53] No entanto parece não haver diferença significativa no comportamento clínico entre a doença limitada a pele e aquela que se estende aos nódulos linfáticos que drenam a região cutânea envolvida.[53]

Os doentes com doença multifocal apresentam geralmente maior risco de desenvolver doença extracutânea.[55] Atualmente, também existem casos reportados que evidenciam que a co-expressão CD30/CD56 está associada à progressão da doença.[4] Nos casos que progridem, foram também encontradas mutações e deleções no gene do recetor TGF-β I e II, que levam à perda das suas propriedades supressoras tumorais.[4]

O LGCTA-C tem geralmente um ótimo prognóstico, (taxas de sobrevida aos 5 e 10 anos de doença os 91% a 96%, dependendo se existe ou não envolvimento dos nódulos linfáticos) comparativamente aos doentes que apresentam envolvimento secundário da pele por LGCTA-S (taxa de sobrevida aos 5 anos de 24%).[39,53]

**Tratamento:** A radioterapia constitui a primeira escolha para o tratamento de doentes que se apresentam com lesões solitárias ou poucos nódulos/tumores localizados. [39] No entanto, se a lesão tiver sido excisionada na totalidade ou desaparecer totalmente, não se torna necessário aplicar mais medidas terapêuticas. [39] A doença multifocal deve ser prioritariamente tratada com radioterapia (se existem apenas algumas lesões) ou Metotrexato em baixas doses. [39] Os doentes que desenvolvem doença cutânea rapidamente progressiva devem ser tratados com quimioterapia combinada sistémica à base de antraciclinas (Ex: CHOP). [39] A quimioterapia sistémica também pode ser considerada em estadios iniciais de doença cutânea, quando esta é muito extensa e atinge uma ou ambas as pernas (frequentemente é sinal de uma evolução clínica agressiva com prognóstico desfavorável). [39] Atualmente também existem esquemas que incluem fármacos biológicos como o Brentuximab Vedotina, um anticorpo monoclonal anti-CD30. [4,11]

| | Tratamento de 1ª linha | Tratamento de 2ª linha |
|---|---|---|
| **Lesões solitárias ou localizadas com remissão espontânea** | Watch-and-Wait | |
| **Lesões solitárias localizadas sem remissão espontânea** | Excisão<br>RT | MTX<br>Eventualmente INF-α |
| **Doença Multifocal** | RT<br>MTX em baixas doses | QT sistémica<br>Eventualmente INF-α |

**Tabela 15:** Resumo dos principais esquemas terapêuticos da LGCTA-C.[19] Legenda: RT: radioterapia MTX: Metotrexato, QT: quimioterapia

## PAPULOSE LINFOMATÓIDE (PL)

**Definição:** A PL é definida como doença cutânea crónica, recorrente e autolimitada caracterizada pela presença de lesões pápulo-necróticas ou pápulo-nodulares, composta por grandes células T anaplásicas, imunoblástica ou células semelhantes a células de Reed-Sternberg associado a um marcado infiltrado inflamatório. [40,53]

**Epidemiologia:** Corresponde a cerca de 15% dos LCCTs. É mais frequente no sexo masculino (2:1) e geralmente surge na idade adulta (entre os 40-50 anos) embora exista uma grande variabilidade em relação á idade de apresentação.[53,55] 6% a 10% dos casos surgem durante a infância ou adolescência. [53]

**Características Clínicas:**

Doença crónica, recorrente e indolente cujas lesões apresentam um determinado padrão em termos evolutivos.

**Imagem 7.** PL. Lesões papulosas típicas de PL, presentes no pescoço. [53]

**Imagem 8:** PL. Foto aproximada das lesões típicas de PL. [53]

Numa fase inicial **(Lesão Inicial)** geralmente manifesta-se pela presença de pequenos aglomerados ou múltiplas pápulas eritematosas disseminadas, com cerca de 0,5 a 1 cm de diâmetro, que surgem preferencialmente no tronco ou extremidades. [4,30,53] Com o passar do tempo as lesões tendem a tornar-se hemorrágicas e necróticas **(Lesão Intermédia)**, formando úlceras que ao fim de algumas semanas (normalmente 3 a 12 semanas) regridem espontaneamente, formando cicatrizes

atróficas **(Lesão Tardia)**.[4,16,30,55] Outras lesões podem ser maiores e nodulares, regredindo com formação de profundas cicatrizes varioliformes.[53]

O número das lesões é muito variável e é possível encontrar-se lesões em diferentes fases de desenvolvimento no mesmo doente. [16,30] Apesar das lesões regredirem espontaneamente, a doença pode durar diversos anos com erupções paradoxais.[16,30]

As lesões cutâneas podem assemelhar-se a PLEVA (pitiríase liquenoide varioliforme aguda), parapsoríase ou pitiríase liquenoide crónica.[30]

Ao longo dos anos, tem sido descritas raras variantes clínicas. [53] A **PL Regional,** é caracterizada pela presença de lesões limitadas a uma região corporal por vários anos, e parece ser mais comum em crianças. [53] O envolvimento das mucosas é excecional, e as lesões orais manifestam-se como úlceras, nódulos ou placas eritematosas dolorosas recorrentes e que regridem espontaneamente. [53] Existem outras variantes descritas, tais como: PL Folicular, PL Pustulosa, PL Granulomatosa e PL Siringotrópica. [16,30,53]

A associação de linfomas malignos secundários é variável, mas ocorre em cerca de 10% a 20% dos casos. [4] Os linfomas secundários associados mais comuns são: MF, LGCTA e a doença de Hodgkin.[4,16] Raramente podem estar associados outros linfomas sistémicos. [4,30]

A doença também pode envolver nódulos linfáticos regionais, mas este facto não altera o prognóstico e parece estar associado a evolução sistémica da doença. [55]

**Histopatologia:** Apesar de classicamente (e na classificação WHO-2008), apenas serem reconhecidos 3 subtipos histológicos de PL (A,B e C), a nova literatura admite existirem pelo menos mais dois novos subtipos, PL D e PL E, descritos pela primeira vez em 2010

e 2013, respetivamente.[40,55] As características histológicas dos 5 tipos diferentes de PL são descritas na **tabela 16**.

Em 2013, foi descrito outro novo subtipo de PL (que ainda não foi reconhecido formalmente), cuja principal característica diferenciadora é apresentar-se predominantemente em indivíduos muito idosos.[55]

Existem características histológicas comuns a todos os subtipos de PL, tal como a presença de edema dérmico e hemorragia. [53] Alguns vasos podem demonstrar deposição de fibrina e oclusão. [53] Existem alterações reativas da epiderme variáveis e dependentes do estadio de evolução das lesões. [53] As alterações da epiderme são apresentadas na **tabela 17**.

O reconhecimento dos diferentes subtipos histológicos de PL contribui, de uma certa forma, para uma melhor compreensão da relação existente entre a PL e outros tipos de LCCTs e elucida a realidade das DLP CD30+, um espectro de doença e não um grupo de entidades patológicas definitivas e imutáveis. [39] No entanto, sob o ponto de vista prático, a subdivisão histológica da PL não é algo que tenha interesse dado que todos os subtipos de PL apresentam o mesmo comportamento clínico. [39] É importante também referir que cerca de 10% das lesões podem apresentar sobreposição de subtipos histológicos (isto é, uma mesma lesão apresentar características histológicas de PL A e B), e que é possível o mesmo indivíduo apresentar lesões pertencentes a diferentes subtipos histológicos (Ex: Doente com algumas lesões de PL A e outras de PL E). [39,40,55]

| | **Caracterização** |
|---|---|
| **PL A** | Subtipo mais comum (75% a 80% dos casos de PL).<br>Caracterizado pela presença de um infiltrado dérmico grosseiro, em forma de cunha, constituído por células reativas incluindo neutrófilos, eosinófilos, pequenos linfócitos e histiócitos.<br>Podem ser encontradas grandes células T CD30+, anaplásicas ou pleomórficas, semelhantes as células de Reed-Sternberg, espalhadas pelo infiltrado dérmico ou agrupadas em pequenos aglomerados.<br>A presença de células T atípicas, morfo e imunofenotipicamente semelhantes às células neoplásicas presentes em LGCTA-C, é geralmente rara nas lesões iniciais sendo observadas com maior frequência nas lesões totalmente desenvolvidas. Podem estar completamente ausentes quando as lesões regridem.<br>Outro achado característico é a observação de neutrófilos esparsos numa epiderme moderadamente acantótica e paraqueratósica.<br>Pode estar presente epidermotropismo. |
| **PL B** | Subtipo relativamente raro de PL (5% a 10% dos casos de PL).<br>Caracterizado pela presença de um infiltrado linfocítico superficial, tipo banda ou perivascular, que se infiltra, numa fase inicial, nas camadas basais e parabasais da epiderme. Ocasionalmente, os infiltrados podem também ser observados na derme profunda.<br>O infiltrado é composto predominantemente por pequenas a médias células T atípicas, com núcleo cerebriforme, semelhantes às células típicas observadas na MF. Imunofenotipicamente estas células podem expressar ou não o antigénio CD30. |
| **PL C** | Subtipo relativamente raro de PL (7% a 10% dos casos de PL).<br>Composto por lençóis coesos de grandes linfócitos CD30 atípicos com poucas células inflamatórias.<br>O infiltrado estende-se até às camadas mais profundas da derme e pode atingir a porção superficial da gordura subcutânea.<br>É frequentemente idêntico aos casos típicos de LGCTA-C. |
| **PL D** | Descrito pela primeira vez em 2010.<br>Infiltrado epidermotrópico de linfócitos T atípicos que expressam os antigénios CD30 e CD8.<br>Mimetizam o Linfoma de células T CD8+ citotóxico epidermotrópico agressivo (LCTEA CD8+ ). |
| **PL E** | Descrito pela primeira vez em 2013, constitui uma forma angioinvasiva de PL.<br>Infiltrado constituído por pequenos a médios linfócitos atípicos (CD30+ e frequentemente CD8+) que invadem e destroem pequenos/médios vasos dérmicos ou subcutâneos.<br>Os doentes rapidamente desenvolvem úlceras grandes, tipo escaras. Pode também ocorrer trombose e hemorragia<br>Suscita muitas dúvidas diagnósticas por simular muitos linfomas agressivos como o Linfoma de Células T/NK extranodal (ETNkCL). No entanto, as lesões de PL tipo E sofrem regressão espontânea em algumas semanas, á semelhança com os outros tipos histológicos de PL. |

**Tabela 16:** Caracterização dos Tipos Histológicos de PL. [31,38–40]

| Estadio | Macroscopia | Microscopia |
|---|---|---|
| **Lesão Inicial** | Pápulas e Nódulos Eritematosos | Edema intercelular. Linfócitos intraepidérmicos ocasionais. |
| **Lesão Intermédia** | Lesões hemorrágicas e necróticas | Necrose variável. Edema intercelular. Infiltrado intraepidérmico de PMN e muitas células atípicas. Presença de eritrócitos. |
| **Lesão Tardia** | Úlceras, crosta e cicatrização | Necrose epidérmica extensa. Ulceração. Formação de uma crosta paraqueratótica descamativa. Ocasionalmente pode-se observar hiperplasia pseudoepiteliomatosa. |

**Tabela 17.** Alterações Reativas da Epiderme, segundo os diferentes estadios evolutivos das lesões de PL. [53] **Legenda:** PMN: Linfócitos Polimorfonucleares.

**Diagnóstico:** Existe um número considerável de doenças inflamatórias, infeciosas e neoplásicas que contêm infiltrados de células T CD30+ e muitas vezes outros linfócitos atípicos que mimetizam, clinica e histologicamente a PL.[40] Sendo uma entidade rara, e por vezes desconhecida de profissionais menos informados, é muitas vezes erroneamente diagnosticada como outras entidades clínicas mais comuns. [39] Portanto, o diagnóstico preciso de PL está dependente da correta correlação dos achados clínicos (lesões recorrentes, autolimitadas presentes em indivíduos que, excluindo a condição, são geralmente saudáveis) e dos achados microscópicos. [55] Os principais diagnósticos diferenciais da PL estão resumidos na **tabela 18.**

| | DD | Semelhanças | Diferenças |
|---|---|---|---|
| **Geral** | Picadas de Artrópodes | Pequenas lesões papulares eritematosas, que surgem no tronco e extremidades, com posterior formação de crosta | As picadas de artrópodes geralmente não evoluem segundo o padrão lesional típico de PL, geralmente apresentam-se na forma de pápulas, e não tendem a recorrer a menos que exista nova exposição ao artrópode em causa. O infiltrado lesional é caracteristicamente inflamatório, sem células atípicas. |
| | Diversas Doenças Infeciosas*[1] | Infiltrado inflamatório que contém células que expressam o antigénio CD30 | As lesões cutâneas associadas a doenças infeciosas apresentam células CD30 que não exibem características anaplásicas e estão presentes num número muito inferior do que o verificado nas lesões de PL. |
| | PLEVA*[2] | Partilham muitas semelhanças clínicas (condições crónicas, indolentes e autolimitadas, presença de pápulas eritematosas, que evoluem para hemorragia e necrose e posterior formação de crosta) e histológicas na apresentação (infiltrado inflamatório, vários graus de envolvimento epidérmico e necrose) | As lesões de PLEVA tendem a ocorrer em doentes mais novos, regride mais rapidamente, não apresenta lesões nodulares, raramente (ou mesmo nunca) progride para linfoma e é raro encontrar-se células atípicas CD30+ no infiltrado inflamatório. |
| **PL A** | LH | Presença de células atípicas semelhantes a Células de Reed-Sternberg no infiltrado lesional de PL A. 10% dos casos de PL estão associados à presença prévia, simultânea ou posterior de outros linfomas, incluindo HL. Existência de variantes raras de HL, que apresentam lesões cutâneas que regridem espontaneamente. | Além de apresentar diferenças substanciais no comportamento e na apresentação Clínica (PL é uma condição indolente, crónica, autolimitada e recorrente que afeta indivíduos que de outra forma eram totalmente saudáveis e o HL é uma condição com comportamento clínico mais agressivo, sistémico, que geralmente está associado a sintomas constitucionais (Sintomas B)), também existem diferenças significativas quando se analisa o fenótipo das Células de Reed-Sternberg (HL- CD30+, CD15+ e CD45R- e PL - CD30+, CD15- e CD45R+) |
| **PL B** | MF | O infiltrado é composto predominantemente por pequenas a médias células T atípicas, com núcleo cerebriforme, semelhantes às células típicas observadas na MF. | As diferenças substanciais existentes relativamente à apresentação e evolução clínica, à histopatologia e à imunofenotipagem, tornam estas condições relativamente fáceis de distinguir. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **PL C** | LGCTA-C | Pertencem ao mesmo espetro de doença (DLP CD30+) e caracterizam-se histologicamente pela presença de lençóis confluentes de células atípicas CD30+ | As principais diferenças existentes em relação a estas condições são características clínicas, apresentadas anteriormente de uma forma sistematizada na tabela xx |
| **PL D** | LCTEA CD8+ | Presença de um infiltrado epidermotrópico de linfócitos T atípicos que expressam antigénios CD8. | LCTEA CD8+ representa uma forma de LCCT rara e muito agressiva, associada a um pobre prognóstico. As lesões não são autolimitadas e expressam um fenótipo CD30-. |
| **PL E** | Linfomas Agressivos | Infiltrado constituído por pequenos a médios linfócitos atípicos (CD30+ e frequentemente CD8+) que invadem e destroem pequenos/médios vasos dérmicos ou subcutâneos. | Lesões de PL E são crónicas, indolentes, recorrentes e regridem espontaneamente. |

**Tabela 18:** Principais Diagnósticos Diferencias de PL. Apresentação das características que podem dificultar o diagnóstico diferencial (semelhanças) e as principais características distintivas. [39,55] **Legenda**: LH: Linfoma de Hodgkin; PLEVA: Pitiríase Liquenóide Varioliforme Aguda. *[1]: Infeções Virais com atingimento cutâneo (Herpes, Molusco contagioso, Parapox, EBV, HTLV-1 e HIV), escabiose, sífilis e lesões cutâneas fúngicas. *[2] PLEVA é apresentada como protótipo, mas existem outras condições inflamatórias cutâneas não infeciosas que podem fazer diagnóstico diferencial com PL (Ex: Dermatite atópica e reações cutâneas a certas drogas).

**Estadiamento:** Os principais exames necessários à avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs estão listados na **tabela 29** (Anexo 1) A Classificação TNM para os LCPs não-MF/SS são apresentados na **tabela 31.** (Anexo 1)

**Evolução e Prognóstico:** Na nova classificação WHO-2008, a LP encontra-se incluída no grupo de LCCTs de evolução indolente, apesar de não existir consenso acerca da sua natureza benigna, pré-maligna ou maligna. [53]

A PL pode apresentar uma evolução limitada, mas geralmente persiste durante diversos anos ou mesmo décadas. [53] O prognóstico é por norma benigno, não estando associado a mortalidade. [40] No entanto, está aconselhado seguimento clínico a longo prazo uma vez que 10% a 20%, desenvolvem um segundo Linfoma, em particular Linfoma de Hodgkin, MF ou LGCTA-C. [40]

Em doentes com um desenvolvimento incomum de linfomas, o tamanho das células T atípicas é de alguma forma preditivo do tipo de linfoma que irão desenvolver. [30] Doentes que apresentam um infiltrado rico em pequenas células T atípicas apresentam maior propensão para desenvolver MF, por outro lado, se o infiltrado é rico em grandes células T atípicas, existe maior probabilidade de desenvolver doença de Hodgkin ou LGCTA-C. [4,30] Certos autores sugerem que a fascina, uma proteína aglutinante de actina presente nas células dendríticas, pode ser eventualmente usada como marcador do risco de desenvolvimento secundário de outros tipos de linfomas.[34]

**Tratamento:** Os tratamentos atualmente disponíveis para a PL são altamente insatisfatórios.[39] Os tratamentos com corticosteróides tópicos ou sistémicos e antibióticos não são eficazes.[39] Modalidades terapêuticas agressivas como a quimioterapia sistémica ou irradiação TSEB, podem produzir remissões completas, mas as lesões tendem a reaparecer (em semanas ou meses) e a seguir o seu curso natural após a sua descontinuação.[39]

Como até ao momento não existe nenhuma terapia curativa para a PL, e os tratamentos existentes não alteram a história natural ou o risco de desenvolver outras doenças malignas associadas, as normas atualmente aplicadas e descritas na WHO-2008, indicam que todos os benefícios a curto prazo devem ser ponderadas cuidadosamente face aos potenciais efeitos secundários da medicação. [4,39] Por esse motivo, deve-se optar por uma abordagem conservadora, apenas de observação clínica, sempre que possível. [32] Os principais esquemas terapêuticos aplicados estão sumariados na **tabela 19**.

| | Terapia de 1ª linha | Terapia de 2ª linha |
|---|---|---|
| **Doença Assintomática ou poucas lesões sem implicações cosméticas** | Sem necessidade de tratamento | |
| **Poucas lesões com implicações cosméticas (grandes lesões pápulo-nodulares ou cicatrizes deformantes)** | Se estivermos perante lesões de grande tamanho, pode-se optar por aguardar por resolução espontânea (3 a 12 semanas). Se este não ocorrer pode-se recorrer a excisão cirúrgica.<br>MTX em baixa dose é atualmente a terapia de 1ªlinha para reduzir o número de lesões cutâneas. | PUVA<br>Mecloretamina ou Carmustina<br>Etopósido em baixa dose |
| **Doença Disseminada (múltiplas lesões)** | MTX em baixa dose | PUVA<br>Mecloretamina ou Carmustina<br>Etopósido em baixa dose<br>RT |

**Tabela 19**: Resumo dos principais esquemas terapêuticos da PL. [4,39] **Legenda:** RT: radioterapia MTX: Metotrexato, PUVA: tipo de fototerapia que combina a administração de psolarenos com radiação UVA

## 3.2. LINFOMAS CUTÂNEOS PRIMÁRIOS DE CÉLULAS B

### LINFOMA DA ZONA MARGINAL CUTÂNEO PRIMÁRIO (LZMCP)

| | Freq *1 | Características Clínicas | Perfil Imunofenotípico | Diagnóstico Diferencial | Prognóstico *2 |
|---|---|---|---|---|---|
| LINFOMA DA ZONA MARGINAL (LZMCP) | 25% | **Lesões**: Placas, pápulas ou nódulos de cor vermelho-acastanhado, multifocais que surgem mais frequentemente nas extremidades (superior> inferior) mas que também podem ser generalizadas. Pode resolver espontaneamente, com desenvolvimento de anetodermia.<br>**Outros**: Ulceração rara. Pode desenvolver-se em áreas afetadas por acrodermatite crónica atrofiante | Bcl-2 (+), Bcl-6 (-) e CD10 (-)<br>Rearranjo genético de genes IgH (+)<br>Expressão intracitoplasmática monotípica de cadeias leves Ig (+)<br>Pode estar associado a infeção por espécies *Borrelia* em áreas endémicas | Outros tipos de LCCB;<br>Processos reativos benignos (hiperplasia linfoide cutânea, infiltrado linfocítico de Jessner);<br>Linfomas Sistémicos com envolvimento cutâneo secundário<br>Metástases de órgãos sólidos | sv aos 5 anos ≥95%<br>Recorrência comum<br>Resolução espontânea ocasional<br>Rara progressão para envolvimento sistémico |

**Tabela 20:** Principais características do LZMCP.[14]
**Legenda:** *1 Frequência da patologia em relação a todos os LCCB's. *2 **sv**: sobrevida IgH:locus da cadeia pesada de imunoglobulina Ig: imunoglobulina

**<u>Definição</u>:** LCCB indolente, composto por pequenos linfócitos B, células da zona marginal (tipo centrócitos), células B monocitóides, células linfoplasmocitóides e células plasmáticas maduras.[47] Na classificação WHO-2008, os LZMCP pertencem ao grupo dos Linfomas da Zona Marginal, Extra-Nodais (EMZL), uma classe de Linfomas associados ao MALT. [14][47] A nova Classificação da WHO-2008 também considera que os casos anteriormente designados por Imunocitoma Cutâneo Primário, Plasmocitoma Cutâneo Primário e a Hiperplasia Linfoide Cutânea com células plasmáticas monocíticas constituem variantes do LZMCP. [47,48]

**Epidemiologia:** Os EMZL constituem a terceira forma mais comum de LNH.[53] Cerca de 11% dos EMZL ocorrem primariamente na pele na forma LZMCP. [53] Apesar dos LZMCP representarem cerca de 25% dos LCCBs, constituem apenas 2 a 7% de todos os LCPs, acabando assim por se considerar que se trata de um grupo raro de LCPs.[14]

Existe muita informação controversa em relação ao sexo que mais afeta, embora os textos mais atuais considerem que existe uma ligeira predominância no sexo masculino. [53,55] A idade média de apresentação ronda os 50 anos (variando entre os 25 e os 77 anos), mas já foram reportados casos em idade pediátrica.[4,14]

Este linfoma tem sido associado a infeção por *Borrelia Burgdoferi* na Europa.[30] Existem casos reportados associados a tatuagens, locais de vacinação, picadas de inseto, Linfoma de Hodgkin, Leucemia linfocítica crónica e tratamentos com Fluoxetina. [48,55]

**Características Clínicas:** Doença caracterizada pela presença de placas, pápulas e/ou nódulos, recorrentes e assintomáticos, com cerca de 1 a 10cm de diâmetro, de coloração arroxeada ou vermelho-acastanhada. [14,15] Localiza-se preferencialmente nas extremidades (principalmente superior) e tronco mas também podem surgir noutros locais menos comuns como a cabeça, o pescoço, a língua, os lábios e a mucosa oral. [53,55]

**Imagem 9:** LZMCP. Doentes com lesões papulosas na metade superior do braço direito. [4]

As lesões podem ser múltiplas ou apresentar-se na forma de placas ou pápulas eritematosas confluentes. [15] É raro ocorrer ulceração das lesões ou manifestar-se na forma de doença generalizada. [14]

Ao contrário das formas sistémicas, os doentes não apresentam sintomas B e os níveis séricos de LDH e β2-microglobulina estão dentro dos valores normais.[14,15,48,53]

**Histopatologia:** Análise histopatológica revela a presença de um infiltrado dérmico, de padrão nodular ou difuso, caracterizado pela presença de centros germinativos foliculares reativos, rodeados por zonas pálidas compostas por uma população celular muito heterogénea incluindo pequenos células T reativas e histiócitos, células plasmocitóides, células plasmáticas, células B monocitóides e células tipo centrócitos.[4,55] Sempre que exibe um padrão difuso, os mantos foliculares podem estar obliterados por componentes neoplásicos (Colonização Folicular).[55] O infiltrado tumoral geralmente poupa a epiderme e a zona de Grenz, mas infiltra a derme reticular e a subcutis. [30]

As células B neoplásicas variam desde pequenos a médios linfócitos com citoplasma pálido (células B monocitóides), a células tipo centrócitos, e ocasionalmente grandes células. [30] Ocasionalmente, podem ser observados grandes blastos, assim como um número variável de histiócitos e eosinófilos nas áreas interfoliculares.[55] Existem frequentemente células plasmáticas presentes na periferia dos nódulos ou imediatamente abaixo da epiderme. [55]

Ao contrário de outros Linfomas LZME, as lesões linfoepiteliais raramente envolvem os apêndices cutâneos, embora os ductos écrinos e as unidades pilosebáceas possam ser infiltradas por células linfóides.[55] Além disso, é comum que estas células apresentem inclusões de imunoglobulinas eosinofílicas intranucleares (corpos de Dutcher) ou intracitoplasmáticas (corpos de Russel), consideradas indicadoras do processo neoplásico.[4,55] Pode ocorrer deposição de amilóide associada aos LZMCP. [55]

**Diagnóstico:** O diagnóstico pode ser difícil, devido a composição variável do infiltrado que pode ser interpretado como um processo reativo ou como um linfoma centro-folicular cutâneo primário (LCFCP).

A confirmação de uma primeira impressão morfológica de LZMCP pode ser obtida através da identificação de restrições de cadeias leves de Ig nos tecidos ou através do estudo de eventuais rearranjos genéticos. (55)

A combinação de estudos morfológicos e imunohistoquímicos geralmente permite a distinção entre os LZMCP e outros linfomas que envolvem a pele.(55) Mais informações estão detalhadas na **tabela 21**.

| | |
|---|---|
| **Linfoma Centro-Folicular Primário Cutâneo (LCFCP)** | Em contraste com o LCFCP, o LZMCP apresenta um fenótipo Bcl-2 (+), Bcl-6 (-), CD10 (-) e CD43 (-). Os LCFCP são também usualmente CD21 (+). O antigénio CD21 pode ser corado e permite identificar estruturas foliculares. |
| **Linfoma de Células do Manto (MCL)** | O LZMCP difere do MCL por apresentar um fenótipo CD5 (-) e ciclina D1 (-) embora existam casos reportados de MCL CD5 (-) |
| **Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)** | A LLC raramente apresenta restrições nas cadeias leves de Ig e é CD5 (+) e CD43 (+) |

**Tabela 21:** Linfomas que envolvem a pele (primária ou secundariamente) e fazem diagnóstico diferencial com os LZMCP e as principais características que permitem a distinção entre as duas entidades.(55)

**Estadiamento:** Os principais exames necessários à avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs estão listados na **tabela 29** (Anexo 1) A Classificação TNM para os LCPs não-MF/SS são apresentados na **tabela 31**. (Anexo 1)

**Evolução e Prognóstico:** O prognóstico a longo termo é excelente, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos superior a 95%.(14)

É possível ocorrer resolução espontânea das lesões, embora seja raro. [14] Esta geralmente acompanha-se por anetodermia secundária como consequência da perda de fibras elásticas nas áreas de infiltração tumoral. [14] Casos que apresentam uma lesão única ou lesões aglomeradas localizadas são mais propícias a sofrer remissão completa sustentada em comparação com os casos que apresentam múltiplas lesões não localizadas. [55] No entanto, a recorrência é um acontecimento comum neste tipo de patologia.[55]

A disseminação extracutânea ocorre em cerca de 30% dos casos e geralmente afeta os nódulos linfáticos ou outros órgãos que apresentem tecido MALT. [48,55] Existem casos reportados de disseminação hepática, esplénica, intestinal, medular e mamária.[53] Outros locais menos comuns de disseminação incluem as glândulas parótidas e a órbita ocular. [53] Também foram reportados casos de transformação de LZMCP em Linfomas Difusos de Grandes Células B, associados a pior prognóstico e a maior probabilidade de disseminação sistémica. [55]

**Tratamento:** Os LZMCPs apresentam um curso clínico indolente e geralmente respondem bem a terapêuticas tópicas.[30] A maioria dos casos associados a infeção por *Borrelia Burgdoferi* respondem a tratamentos com antibióticos. [30] A **tabela 22** resume as principais indicações terapêuticas do LZMCP.

| | **Terapia de 1ª linha** | **Terapia de 2ª linha** |
|---|---|---|
| **Lesões solitárias ou poucas lesões localizadas** | Watch-and-Wait<br>CT intralesional | Rituximab intralesional<br>RT<br>Excisão cirúrgica (+/-RT) |
| **Doença Disseminada (múltiplas lesões não localizadas)** | CT intralesional | INF-α-2ª subcutâneo/ intralesional<br>Rituximab Sistémico<br>QT sistémica + Rituximab |

**Tabela 22:** Resumo dos principais esquemas terapêuticos do LZMCP.[14] **Legenda:** CT: Corticosteróides; RT: radioterapia; INF: Interferão QT: quimioterapia.

## LINFOMA CENTRO-FOLICULAR CUTÂNEO PRIMÁRIO (LCFCP)

| | Freq *1 | Características Clínicas | Perfil Imunofenotípico | Diagnóstico Diferencial | Prognóstico *2 |
|---|---|---|---|---|---|
| LINNFOMA CENTRO-FOLICULAR (LCFCP) | 40% | **Lesões**: Placas, pápulas ou tumores, assintomáticos, de coloração arroxeada, solitários ou organizados em pequenos aglomerados, que se localizam mais comummente no escalpe, testa e tronco (principalmente na face dorsal). Raramente podem estar presentes nas pernas (cerca de 5% dos casos).<br><br>**Outros**: A pele que rodeia as lesões é geralmente eritematosa. As ulcerações são raras. | Bcl-6 (+) e MUM1 (+)<br><br>Usualmente Bcl-2 (+) e t (14;18) (-)<br>Se ambos positivos suspeitar de linfoma sistémico com envolvimento cutâneo secundário<br><br>Rearranjo genético de Ig monoclonal (-)<br><br>Expressão de Ig superficial monotípica (+) | Outros tipos de LCCB;<br><br>Processos reativos benignos (hiperplasia linfoide cutânea, infiltrado linfocítico de Jessner);<br><br>Linfomas Sistémicos com envolvimento cutâneo secundário<br><br>Metástases de órgãos sólidos | Sv aos 5 anos ≥95%<br><br>Recorrência comum<br><br>Resolução espontânea ocasional<br><br>Rara progressão para envolvimento sistémico |

**Tabela 23**: Principais características do LCFCP.[14] **Legenda**:*1 Frequência da patologia em relação a todos os LCCB. *2 **sv**: sobrevida Legenda: Ig: imunoglobulina

**<u>Definição</u>:** Proliferação neoplásica de células do centro germinal, confinada à pele, caracterizada por uma mistura de centrócitos e centroblastos, com um padrão de crescimento folicular, misto (folicular e difuso) ou difuso.[15,48] Lesões anteriormente designadas como "*Reticulohistiocitoma do Dorso*", "*Linfoma de Crosti*" e "*Linfocitoma de grandes células*" fazem agora parte deste tipo de LCCB. [53,55] Tumores com um padrão de crescimento difuso e constituídos exclusivamente por centroblastos são excluídos deste grupo. [15]

**Epidemiologia:** Tipo mais comum de Linfoma de Células B, correspondendo a cerca de 40% de todos os LCCBs.[4,53] Ocorre principalmente em adultos (idade média de apresentação superior a 50 anos) sendo extremamente raro ocorrer em idade pediátrica. [55] Apresenta predileção ligeira pelo sexo masculino (1,5:1,0) e por indivíduos de raça branca. [15] Pensa-se que certos casos possam estar associados à exposição à radioterapia e à infeção por *Borrelia Burgdoferi*, principalmente na Europa. [4,55]

De forma a ser classificada como LCFCP a doença deve estar limitada à pele no momento da apresentação e estadiamento inicial. [53]

**Imagem 10:** LCFCP. Doente com aglomerado de pápulas vermelho-violáceas na metade direita da face.[4]

**Características Clínicas:** Os doentes apresentam-se com lesões do tipo placa, nódulos e/ou tumores de tamanho variável, firmes e eritemo-violáceos. [53,55]

A maioria (cerca de 80% dos casos) apresenta-se na forma de lesões solitárias ou localizadas com predileção pela cabeça, pescoço (principalmente escalpe e fronte) e tronco, particularmente dorso. [15,53,55] A presença de um grande nódulo central rodeado por pequenos nódulos satélites na mesma região anatómica, constitui um padrão clínico característico. [15] Pode virtualmente atingir qualquer localização cutânea, mas raramente ocorre nas pernas, e a sua ocorrência está associada a pior

**Imagem 11:** LCFCP. Apresentação no dorso. Anteriormente conhecido por "Linfoma de Crosti" [53]

prognóstico.[15,53] Uma minoria dos casos (20%) apresenta-se na forma de múltiplas lesões. [53,55]

Quando presente no tronco, pode surgir na forma de nódulos ou tumores rodeados por pequenas placas eritematosas. [55] A localização no dorso era anteriormente descrita como *"Linfoma de Crosti"* ou *"Reticulohistiocitoma do Dorso"*. [48]

As lesões cutâneas são usualmente assintomáticas, e não ulceram.[48] Os níveis séricos de LDH, um potente fator prognóstico nos linfomas sistémicos, está dentro dos valores normais. [48]

**Histopatologia:** As biópsias das lesões cutâneas revelam um infiltrado difuso ou folicular que envolve a derme e por vezes a subcutis (raramente envolve apenas a subcutis). [48,55] O infiltrado pode apresentar um padrão de crescimento folicular, difuso ou misto e pode ter uma orientação vertical, centrado nos apêndices cutâneos e feixes neurovasculares. [55]

| Padrão de Crescimento | Características Histológicas |
|---|---|
| **Padrão Folicular** | Tipicamente visto em lesões que envolvem a cabeça ou o pescoço.<br>Os folículos geralmente variam de tamanho e podem encontrar-se fundidos.<br>Contrariamente ao que se verifica nos folículos reativos, geralmente existe um pobre ou ausente desenvolvimento da zona do manto e os centros germinais encontram-se muitas vezes fragmentados.<br>Os centros foliculares contém uma população variada de grandes e pequenos centrócitos com núcleo clivado, e centroblastos com núcleos não clivados e nucléolos proeminentes. Não existe polarização das células em zonas predominantemente centrocíticas e centroblásticas como acontece nos centros germinativos reativos. Existem poucos (ou mesmo nenhuns) macrófagos de corpo tingível. Ocasionalmente, os centros foliculares apresentam uma aparência fusiforme.<br>Os centros germinativos são normalmente rodeados por infiltrados de pequenos linfócitos e, por vezes, histiócitos, eosinófilos e células plasmáticas. |

| | |
|---|---|
| **Padrão Folicular e Difuso (misto)** | Combina características histológicas do padrão Folicular e do padrão Difuso. |
| **Padrão Difuso** | O padrão de crescimento difuso apresenta-se na forma de lençóis, não confluentes, de grandes células centro-foliculares, incluindo grandes centrócitos, células multilobuladas e um número variável de centroblastos e imunoblastos.<br>Geralmente os centrócitos são mais abundantes que os centroblastos e podem estar associados a alterações mixóides do estroma.<br>É distinto de outras formas de Linfomas de Grandes Células, como o LCPBCL-LT, uma vez que o infiltrado celular não é constituído por uma população monótona de centroblastos e imunoblastos. |

**Tabela 24**. Características Histológicas dos diferentes padrões de crescimento do LCFCP.[15,48,55] **Legenda:** LCPBCL-LT: Linfoma Difuso de Grandes Células B Anaplásico, Tipo Perna

**Diagnóstico:** Quando o LCFCP apresenta uma arquitetura folicular, o diagnóstico diferencial incluí: Hiperplasia Linfóide Cutânea de células B (HLC-B), o LZMCP e o envolvimento secundário por Linfoma Folicular **(Tabela 25).** [15,53,55] Por outro lado, quando os LCFCP apresentam um padrão difuso, o principal diagnóstico diferencial é o LDGCBCP-TP. **(Tabela 26)** [15]

A separação destas entidades ainda permanece difícil, mas pode ser atingida na maioria dos casos pela combinação de dados histopatológicos, imunohistoquímicos e estudos de rearranjos genéticos das células B. [55]

| | LCFCP-Folicular | HLC-B | LZMCP |
|---|---|---|---|
| **Características dos Folículos** | Folículos Neoplásicos – aparência monótona, predominantemente compostos por centrócitos, sem diferenciação da zona do manto ou das típicas zonas claras ou escuras.<br>Apresentam geralmente poucos macrófagos de corpo tingível.<br>Células | Folículos Reativos – Apresentam diferenciação da zona de manto (exceto quando associada a certas infeções como *Borrelia Burgdoferi*) e das zonas claras e escuras. Tem tendência a apresentar maior número de figuras mitóticas e macrófagos de corpo tingível. Apresentam uma maior proporção de centroblastos e imunoblastos. | Semelhantes ao B-CLH |
| **Estudos imunohistoquímicos** | Ki-67 (+)<br>Bcl-2 (+/-)<br>CD10 (+) e Bcl-6 (+)<br>CD21 (+/-)<br>CD5 (+)<br>Ciclina D1 (+) | Ki-67 (+)<br>Bcl-2 (-)<br>CD10 (-) e Bcl-6 (-)<br>CD21 (+) | Bcl-2 (+)<br>Bcl-6 (+)<br>CD21 (+)<br>CD5 (-)<br>Ciclina D1 (-) |
| **Rearranjo genético IgH (monoclonalidade)** | 50% dos casos | 10% dos casos | 50% dos casos |

**Tabela 25:** Principais Diagnósticos Diferenciais do LCFCP-Folicular. [15,48,53,55]

O Ki-67 funciona como um marcador do índice proliferativo celular presente nos folículos e é usualmente mais elevado nos folículos reativos. [53] No entanto, se os LCFCP forem compostos predominantemente por grandes células, o Ki-67 também pode apresentar-se muito elevado, equiparando-se ao que se verifica em condições reativas. [53]

A demonstração da expressão de Bcl-2 pelas células do centro folicular confirma o diagnóstico de linfoma. No entanto, a expressão de Bcl-2 nos LCFCP é usualmente fraca ou negativa. Por esse motivo é comum recorrer-se à pesquisa de antigénios CD10 e

Bcl-6 nas células interfoliculares, uma vez que estes só são expressos nas células neoplásicas. [53]

Embora apresentem muitos aspetos em comum com o LCFCP (localização preferencial das lesões na cabeça e tronco, limitados a envolvimento cutâneo no momento do diagnóstico e baixo risco de disseminação para os nódulos linfáticos e medula óssea) as características histológicas dos LZMCP tendem a ser mais semelhantes às presentes no HLC-B. [15,53,55] Ao contrário do LCFCP, as células neoplásicas não expressam antigénio CD5 e a ciclina D1.[53,55]

As margens dos centros foliculares, delineadas por células dendríticas expressam antigénio CD21. Embora estas margens estejam bem delineadas no HLC-B e no LZMCP, esta expressão parece ser mais irregular no LCFCP. [55]

Os Linfomas Foliculares Nodais (LFN) podem envolver a pele secundariamente, e, ocasionalmente, as lesões cutâneas são as primeiras a ser biopsadas. [15] Nos LFN a arquitetura folicular é geralmente mais pronunciada, e os folículos neoplásicos apresentam forte expressão de CD10 e Bcl-2. [15]

| | LCFCP-Difuso | LDGCBCP-TP |
|---|---|---|
| **Características Clínicas** | Adultos de meia-idade; As lesões localizam-se na cabeça ou tronco, raramente nas pernas; Raramente são multifocais. | Geralmente afeta indivíduos idosos; As lesões são mais comuns na perna, usualmente abaixo do joelho; Podem ser multifocais ou bilaterais |
| **Histopatologia** | Predomínio de centrócitos, geralmente grandes. Pode apresentar centroblastos, mas estes não estão organizados em lençóis confluentes. Numerosas células T. Pode haver alterações mixóides do estroma | Predomínio de médias a grande células B com núcleos redondos e vesiculares, nucléolos proeminentes e citoplasma basofílico que se assemelham a imunoblastos ou centroblastos, organizados na forma de lençóis confluentes. Pouca reação estromal. |
| **Estudos Imunohistoquímicos** | Bcl-2 (+/-), se presente com expressão fraca<br>Bcl-6 (+/-)<br>CD10 (+/-)<br>MUM1 (-) | Bcl-2 (+/-), com expressão forte<br>Bcl-6 (+/-)<br>CD10 (-)<br>MUM1 (+) |

**Tabela 26**: Principal Diagnóstico Diferencial do LCFCP-Difuso.[15]

**Estadiamento:** Os principais exames necessários à avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs estão listados na **tabela 29** (Anexo 1) A Classificação TNM para os LCPs não-MF/SS são apresentados na **tabela 31**. (Anexo 1)

**Evolução e Prognóstico:** Caracterizado por um curso clínico geralmente indolente, com possível resolução espontânea (rara). [14,53,55] As lesões podem aumentar de tamanho, e apresentam recorrência frequente (cerca de 30% dos casos). [14,53,55] A disseminação para os nódulos linfáticos, órgãos viscerais e medula óssea, embora seja muito frequente nos seus similares nodais, é raro quando se trata deste tipo de LCCB. [14,48]

O prognóstico no geral é excelente, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos superior a 95%. O prognóstico não parece depender do padrão de crescimento (folicular, difuso ou misto) nem do número de lesões. [55] No entanto, a presença de lesões nas pernas, a

forte expressão de Bcl-2 e a presença de um infiltrado difuso rico em grandes células parece estar associado a pior prognóstico. [53,55]

**Tratamento:** A Radioterapia (RT) constitui a primeira medida terapêutica para lesões solitárias e localizadas, e o Rituximab para as lesões disseminadas ou localizadas nas pernas. [53,55] Raramente se utiliza quimioterapia sistémica. [53,55] Geralmente esta está reservada para casos em que existe doença cutânea extensa ou outras circunstâncias que sugiram um comportamento clínico agressivo.[48] As principais indicações terapêuticas encontram-se resumidas na **tabela 27.**

| | **Terapia de 1ª linha** | **Terapia de 2ª linha** |
|---|---|---|
| **Lesões solitárias ou poucas lesões localizadas** | RT | Rituximab intralesional<br>Excisão cirúrgica (+/-RT) |
| **LCFCP Difuso com lesões disseminadas ou localizadas nas pernas** | Rituximab Sistémico | Rituximab intralesional<br>INF-α-2a intralesional<br>QT sistémica + Rituximab |

**Tabela 27:** Resumo dos principais esquemas terapêuticos do LCFCP. [48] **Legenda**: RT: radioterapia; INF: Interferão QT: quimioterapia.

## LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B TIPO PERNA (LDGCBCP-TP)

| | Freq *1 | Características Clínicas | Perfil Imunofenotípico | Diagnóstico Diferencial | Prognóstico *2 |
|---|---|---|---|---|---|
| LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B, TIPO PERNA | 20% | **Lesão**: nódulos vermelho-acastanhados, solitários ou agrupados, que se localizam preferencialmente na porção distal das pernas mas que também podem ocorrer noutras localizações (10%-15%)<br>**Outros**: É comum existirem pequenas pápulas avermelhadas adjacentes aos nódulos lesionais. | Bcl-2 (+) e MUM1 (+)<br>Usualmente Bcl-6 (+)<br>CD10 (-)<br>Rearranjo genético de genes IgH (+ ou -)<br>Expressão monotípica intracitoplasmática e superficial de Ig (+) | Linfoma Sistémico (envolvimento cutâneo secundário);<br>Infiltrados cutâneos de AML<br>Metástases de órgão sólido | Sv aos 5 anos aproxima-se dos 50%<br>Envolvimento extracutâneo presente em 50% dos casos<br>A presença de lesões múltiplas na perna está associada a pior prognóstico |

**Tabela 28:** Principais características do LDGCBCP-TP.[14] *1 Frequência da patologia em relação a todos os LCCB. *2 **sv**: sobrevida **Legenda:** IgH: locus da cadeia pesada de imunoglobulina Ig: imunoglobulina AML: leucemia mieloide aguda

**Definição:** Proliferação monomórfica difusa de grandes células B, caracterizada por um padrão morfológico (predominância de camadas coesas de centroblastos e imunoblastos), imunofenotípico (forte expressão de bcl-2 e Mum-1/IRF4) e prognóstico próprio que mais comummente se apresenta na perna, mas que engloba outras lesões similares localizadas noutras regiões corporais diferentes.[6,48]

**Epidemiologia:** Os LDGCBCP-TP representam cerca de 20% de todos os LCCBs. A maioria dos doentes (80%) apresentam uma idade superior a 70 anos no momento da apresentação, e, ao contrário da maioria dos LCPs, é cerca de 3,5 vezes mais comum no sexo feminino. [4,48,53]

**Características Clínicas:**

Os doentes geralmente apresentam-se com nódulos ou tumores, solitários ou aglomerados, de coloração vermelho-acastanhado, localizados primariamente na extremidade distal de uma das pernas. [15,53] Menos frequentemente as lesões podem surgir na forma de placas infiltradas ou nódulos subcutâneos. [53] Pode ocorrer ulceração das lesões. [15,53] Em alguns casos também podem ser observadas pápulas adjacentes aos grandes nódulos. [15]

**Imagem 12:** LDGCBCP-TP. Placa ulcerada, vermelho-violácea, bem delimitada presente na extremidade distal do membro inferior esquerdo. [4]

Em alguns doentes podem surgir lesões em ambas as pernas, simultaneamente ou separadas por um curto período de tempo.[15] É importante referir que 20% dos doentes, podem apresentar lesões morfo e fenotipicamente semelhantes noutras localizações que não as pernas (tronco, membro superior, cabeça e pescoço). [15,53] Em 15% a 20% dos casos, a doença apresenta-se numa forma multifocal. [53]

**Histopatologia:** A biópsia das lesões mostra um infiltrado dérmico difuso, monomórfico, composto por lençóis confluentes de centroblastos e imunoblastos, com interposição de poucas células T reativas. [48,53]

Os centroblastos apresentam-se como células de citoplasma escasso e núcleo redondo/oval e vesicular que contém inúmeros pequenos nucléolos dispersos e adjacentes à membrana nuclear. Os imunoblastos apresentam um citoplasma basofílico abundante e o núcleo contém apenas um nucléolo eosinofílico proeminente. [53]

A zona de Grenz está normalmente presente e poupada. [53] Ocasionalmente podem ser observadas ulcerações, sendo que nesses casos o infiltrado estende-se para a junção derme-epiderme. [48,53] Não se verifica Epidermotropismo. [48]

Apesar da maioria das lesões apresentar um padrão difuso, alguns casos apresentam uma aparência multinodular, que parece relacionada com a interposição de tecido fibroso.[48]

**Diagnóstico:** Os principais diagnósticos diferenciais do LDGCBCP-TP são o LCFCP-Difuso e o envolvimento cutâneo secundário pelo Linfoma de Grandes Células B Nodal (LGCBN), que pode envolver exclusivamente as pernas. [48,53]

A principal forma de diferenciar o envolvimento cutâneo secundário por LGCBN e LDGCBCP-TP é através do estadiamento completo do doente, com recurso a TAC ou PET. [48,53] As principais diferenças entre LDGCBCP-TP e LCFCP estão sumariadas na **tabela 26**, presente anteriormente na descrição do LCFCP.

**Estadiamento:** Os principais exames necessários à avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs estão listados na **tabela 29** (Anexo 1). A Classificação TNM para os LCPs não-MF/SS são apresentados na **tabela 31**. (Anexo 1)

**Evolução e Prognóstico:** Constitui a doença com curso clínico mais agressivo e com o pior prognóstico dentro dos LCCBs. [48] A taxa de sobrevida aos 5 anos ronda os 50%. [15,48,53]A taxa de recorrência e disseminação extracutânea (nódulos linfáticos, órgãos internos e SNC) é também muito alta (cerca de 50%) o que torna estes eventos comuns. [15,48]

Existem múltiplos fatores associados a um pior prognóstico: expressão de Bcl-2, morfologia celular, número de lesões à apresentação e a localização nas pernas.

[15,48,53]Apesar dos fatores anteriormente citados terem impacto prognóstico, estudos recentes sugerem que o principal fator de mau prognóstico é a presença da deleção 9q21, possivelmente associada à perda de função do CDKN2A, um gene que codifica inúmeras proteínas incluindo p16 e p14ARF (supressores tumorais). [48,53]

**Tratamento:** A primeira linha de tratamento para lesões pequenas e solitárias consiste na radioterapia. Lesões múltiplas ou doença disseminada devem ser tratadas com Rituximab sistémico ou com quimioterapia sistémica associada ao Rituximab. [14]

# DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os Linfomas Cutâneos Primários (LCPs) representam um grupo raro de neoplasias linfocíticas que se manifestam primariamente na pele, constituído por cerca de 20 entidades clinico-patológicas distintas que apresentam uma enorme variabilidade em termos de apresentação clínica, histopatologia, imunofenotipagem, rearranjo genético e de prognóstico entre si e com os seus similares histológicos sistémicos.

Desde a primeira descrição da Micose Fungóide, em 1809, muito se descobriu acerca deste grupo de linfomas. A sua classificação foi evoluindo ao longo das décadas, expressando a evolução das opiniões e do conhecimento, ao mesmo tempo que foi criando uma crescente curiosidade e interesse por parte da comunidade científica.

As principais mudanças na classificação dos LCPs surgiram posteriormente a 1970. Novos modelos de classificação como a classificação de Kiel e Working Formulation emergiam, permitindo classificar os linfomas de acordo com o padrão de crescimento, tipo celular ou morfologia tumoral. A partir da década de 90 surgiu a classificação REAL (1994), a primeira classificação globalmente aceite para classificar as neoplasias hematológicas segundo entidades patológicas distintas e a classificação EORTC (1997), a primeira classificação a abordar exclusivamente os LCPs. A classificação da WHO, publicada em 2001, adotou os mesmos princípios da classificação REAL, no entanto classificava os PCLs como entidades especiais dentro da classificação geral dos LNHs.

Ambas as classificações aceites (EORTC e WHO-2001), adotadas de acordo com as preferências individuais, apresentavam diferenças substanciais, conduzindo muitas vezes a divergências no diagnóstico, acompanhamento, tratamento e prognóstico de

doentes. Este facto tornava a classificação dos LCPs confusa e alvo frequente de controvérsia.

Assim, numa tentativa de colocar fim à controvérsia gerada em torno das classificações EORTC e WHO-2001, surgiu, em 2005, a WHO-EORTC *Consensus Classification for Cutaneous Lymphomas.*

Este novo sistema de classificação, incorporado na mais recente atualização da WHO *Classification of heamatopoietic and lymphoid tissues tumours* em 2008 (WHO-2008), permite integrar as diferentes entidades cutâneas em grupos etiológicos, globalmente aceites pela comunidade científica, assim como uniformizar o diagnóstico, o seguimento e, o tratamento dos doentes, independentemente do país de exercício médico.

A nova classificação permite, também, uma maior acuidade no que diz respeito à distinção entre tipos indolentes e agressivos de LCPs. Este facto facilita a conduta médica permitindo que os clínicos apliquem as diversas modalidades terapêuticas existentes, de acordo com o comportamento biológico da doença. Este avanço proporciona uma melhor gestão dos recursos existentes e, evita o sobretratamento dos doentes, contribuindo a longo prazo para uma melhoria da qualidade de vida e prognóstico dos LCPs.

Apesar do novo sistema de classificação dos LCPs constituir, sem dúvida, um enorme avanço na interpretação destas neoplasias, é mandatário que o clínico tenha sempre em consideração que qualquer classificação, por mais bem definida que esteja, capta sempre uma “imagem” estática, fotográfica, do conhecimento adquirido até aquele momento.

Os avanços nas técnicas de deteção de alterações genéticas e epigenéticas, a identificação de novos tipos e subtipos de células imunes ou os avanços na biologia

molecular, irão indubitavelmente conduzir a novas descobertas relevantes do ponto de vista diagnóstico, prognóstico e terapêutico, conduzindo à necessidade de reformular a classificação dos LCPs. Por esse motivo, não é de estranhar que num futuro próximo, face aos novos conhecimentos adquiridos, surja uma nova classificação dos LCPs.

# AGRADECIMENTOS

As primeiras palavras de agradecimento vão para aquele que me soube guiar desde o primeiro dia, o Professor Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra Dr. Hugo Miguel Schönenberger Robles de Oliveira. Pela orientação, pela disponibilidade e simpatia.

Também agradeço ao meu coorientador, o Professor Doutor Óscar Eduardo Henriques Correia Tellechea, por toda a disponibilidade e apoio prestado

À minha família e amigos, pelo apoio moral e carinho.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. John G, Eduardo C. Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders [Internet]. Fourth Edi. McKee's Pathology of the Skin. Elsevier Ltd.; 2012. 1311-1420 p. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html

2. Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, Mckenna WG. Abeloff ' s Clinical Oncology , 4th edition. Radiat Oncol. 2009;74(3):3016–3016.

3. Cerroni L. B-Cell Lymphomas of the Skin. Dermatology Essentials. 2012. p. 950–7.

4. Cerroni L. Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dermatology Essentials. 2012. p. 958–72.

5. Bekkenk MW, Willem M. Clinicopathologic studies underlying the WHO-EORTC classification and new guidelines for the treatment of cutaneous lymphomas. 2005.

6. Wood GS, Piette WW. Primary Cutaneous T-cell and B-cell Lymphomas [Internet]. Fourth Edi. Dermatological Signs of Internal Disease. Elsevier Inc.; 2009. 175-187 p. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html

7. William D. James MD, Timothy Berger MD DEM. Cutaneous Lymphoid Hyperplasia, Cutaneous T-cell Lymphoma, Other Malignant Lymphomas, and Allied Diseases. Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology 12th edition. 2015. p. chapter 32, 720–40.

8. Querfeld C, Rosen ST. Primary cutaneous lymphomas: mycosis fungoides and Sézary syndrome. A Suppl to Community Oncol. 2006;3(6):1–8.

9. Willemze R, Jaffe ES, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, et al. Review article WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. 2015;105(10):3768–86.

10. Deonizio JMD, Guitart J. Current Understanding of Cutaneous Lymphoma. Selected Topics. Dermatol Clin [Internet]. Elsevier Inc; 2012;30(4):749–61. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2012.06.002

11. Asher RG, Hollowood K. Primary cutaneous lymphoma: An overview based on the WHO-EORTC classification. Diagnostic Histopathol [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;16(4):168–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mpdhp.2009.12.012

12. Belloni B, Johansen N, Glass LF, Dummer R. Recent advances in the management of cutaneous lymphomas. Semin Oncol. 2012;39(2):150–62.

13. Ko CJ. The New World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer Classification of Cutaneous Lymphomas. Adv Dermatol. 2006;22(2006):259–77.

14. Willemze R. 120 - Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dermatology: 2-Volume Set [Internet]. Third Edit. Elsevier Ltd; 2008. p. 2017–36. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7234-3571-6.00120-2

15. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, Jaffe ES, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: Histological and molecular aspects. J Cutan Pathol. 2005;32(10):647–74.

16. Kempf W, Kazakov D V, Kerl K. Cutaneous lymphomas: an update. Part 1: T-cell and natural killer/t-cell lymphomas and related conditions. Am J Dermatopathol [Internet]. 2014;36(2):105–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556897

17. Strutton G. Cutaneous infiltrates – lymphomatous and leukemic. Weedon's Skin Pathology. 4th Editio. Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 1171–217.e21.

18. Cerroni L. 119 - B-Cell Lymphomas of the Skin [Internet]. Third Edit. Dermatology: 2-Volume Set. Elsevier Ltd; 2008. 2003-2015.e1 p. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7234-3571-6.00119-6

19. Duncan LM. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma [Internet]. Hematopathology. Elsevier Inc.; 2011. 306-318 p. Available from: http://www.crossref.org/deleted_DOI.html

20. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. Blood. 2007;110(6):1713–22.

21. Gerami P, Wickless SC, Rosen S, Kuzel TM, Ciurea A, Havey J, et al. Applying the new TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome in primary cutaneous marginal zone lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2008;59(2):245–54.

22. Morris SL. Skin Lymphoma. Clin Oncol [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;24(5):371–85. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2012.02.007

23. Beyer M, Sterry W. Chapter 145 Cutaneous Lymphoma. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 2009. p. 1745–66.

24. Niermann C. The History of Lymphoma Classifications with Special Consideration of Cutaneous Lymphomas. J Leuk [Internet]. 2013;01(02):1–11. Available from: http://www.esciencecentral.org/journals/2329-6917/2329-6917-1-112.php?aid=14400?aid=14400?aid=14400

25. Kempf W, Sander C a. Classification of cutaneous lymphomas - An update. Histopathology. 2010;56(1):57–70.

26. Dewar R, Andea AA, Guitart J, Arber D a., Weiss LM. Best Practices in Diagnostic Immunohistochemistry: Workup of Cutaneous Lymphoid Lesions in the Diagnosis of Primary Cutaneous Lymphoma. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2015;139(3):338–50. Available from: http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arpa.2014-0018-CP

27. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;380(9844):848–57. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60605-9

28. Klemke CD. Cutaneous lymphomas. JDDG - J Ger Soc Dermatology. 2014;12(1):7–30.

29. Smith BD, Wilson LD. Cutaneous Lymphoma. Curr Probl Cancer [Internet]. 2008;32(2):43–87. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147027207000736

30. Wilcox R. CME Information: Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2014;89(8):837–51.

31. DeSimone J a., Sodha P, Ignatova D, Dummer R, Cozzio A, Guenova E. Recent advances in primary cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Oncol [Internet]. 2015;27(2):128–33. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001622-201503000-00009

32. Aschebrook-Kilfoy B, Cocco P, La Vecchia C, Chang ET, Vajdic CM, Kadin ME, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. JNCI Monogr [Internet]. 2014;2014(48):98–105. Available from: http://jncimono.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/jncimonographs/lgu008

33. Pileri A, Patrizi A, Agostinelli C, Neri I, Sabattini E, Bacci F, et al. Primary cutaneous lymphomas: A reprisal. Semin Diagn Pathol [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;28(3):214–33. Available from: http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2011.04.002

34. Burg G, Kempf W, Dummer R. CUTANEOUS LYMPHOMAS : CURRENT AND FUTURE CONCEPTS. J Egypt wom Dermatology Soc. 2007;4(1).

35. Edelson RL. Cutaneous T cell lymphoma: Mycosis fungoides, Sézary syndrome, and other variants. J Am Acad Dermatol. Elsevier; 1980;2(2):89–106.

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

37. Slater DN. The new World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer classification for cutaneous lymphomas: A practical marriage of two giants. Br J Dermatol. 2005;153(5):874–80.

38. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood. 1997;90(1):354–71.

39. Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: Applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. Blood. 2002;99(3):800–5.

40. Ottensmeier C. The classification of lymphomas and leukemias. Chem Biol Interact. 2001;135-136:653–64.

41. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17(12):3835–49.

42. Cerroni L, Wiesner T. Cutaneous lymphomas: From morphology to chip technology. Actas Dermosifiliogr [Internet]. Elsevier; 2009;100(SUPPL. 1):3–17. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(09)73164-3

43. Whittaker S, Knobler R, Ortiz P, Vermeer M, Karrasch M, Hasan B, et al. Major achievements of the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force (CLTF). Eur J Cancer, Suppl [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;10(1):46–50. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1359-6349(12)70010-1

44. Ho J, Ko HY, Kyung Y, Kim KW, Jung Y, Insun K, et al. Characteristics of Cutaneous Lymphomas in Korea According to the New WHO-EORTC Classification : Report of a Nationwide Study. korean J Pathol. 2014;48:126–32.

45. Fernandez-flores A. Comments on Cutaneous Lymphomas : Since the WHO-2008 Classification to Present. 2012;34(3):274–84.

46. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen E a, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Resear. Blood. 2007;110(2):479–84.

47. Slater DN. The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumours: A dermatopathological perspective. Br J Dermatol. 2002;147(4):633–9.

48. Bekkenk MW, Geelen F a, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten W a, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 2000;95(12):3653–61.

49. Quintanilla-martinez L, Jansen PM, Kinney MC. Non – Mycosis Fungoides Cutaneous T-Cell Lymphomas Report of the 2011 Society for Hematopathology / European Association for Haematopathology Workshop. 2013;491–514.

50. Weaver J, Mahindra AK, Pohlman B, Jin T, Hsi ED. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: Reclassification according to the WHO-EORTC classification. J Cutan Pathol. 2010;37(5):516–24.

51. Duncan L; KS. Primary cutaneous T-cell lymphomas: Rare Subtypes. Hematopathology. 2011. p. 1372–88.

52. Vermeer MH, Willemze R. Recent advances in primary cutaneous B-cell lymphomas. Curr Opin Oncol. 2014;26(2):230–6.

53. Kempf W, Kazakov D V, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. Am J Dermatopathol [Internet]. 2014;36(3):197–208; quiz 209–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658377

54. Willemze R. Primary cutaneous B-cell lymphoma: classification and treatment. Curr Opin Oncol. 2006;18(5):425–31.

55. B. Archer C. Management of Cutaneous T Cell Lymphomas. Clin Med (Northfield Il). 2013;51(1):42–51.

56. Rosen ST, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;323–30, 513.

57. Willemze R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v177–80.

# ANEXO 1:

## SISTEMA DE ESTADIAMENTO ILCS/EORTC

O sistema de estadiamento anterior, desenvolvido pela *Mycosis Fungoides Cooperative Group* (MFCG), advogava o estadiamento da MF/SS no sistema de classificação TNM desenvolvido pela *International Union Against Cancer,* adaptando-o às características específicas da MF e SS, considerando a última um estadio avançado e leucémico da MF. [20,21]

Desde a publicação do sistema de estadiamento e classificação da MFGC, tem havido inúmeros avanços nas áreas da biologia molecular, imunohistoquímica e imagiologia, assim como novos dados prognósticos que afetam o estadiamento da MF/SS. [20,21] Em adição, tornou-se claro que os subtipos de LCPs não-MF/SS, não partilham os mesmos estadios T e N nem o mesmo prognóstico da MF/SS e portanto não será adequado estadeá-los num sistema comum. [20,21]

Para resolver estas questões, a ILCS juntamente com elementos chave da equipa da EORTC, uniram forças e criaram um novo sistema de estadiamento com base no trabalho já desenvolvido pela MFGC e nos novos conceitos introduzidos pelas novas linhas de investigação. Desta forma foi proposta a introdução de 2 sistemas de estadiamento: um aplicado à MF e SS e outro aplicado aos LCPs não-MF/SS. [20,21] (**tabela 30 e tabela 31**)

Nesta secção apenas será sumariado o atual sistema de estadiamento proposto pela ILCS/EORTC (englobado no nova classificação WHO-2008) não sendo feitas comparações com o sistema anterior (MFGC) por considerar que ultrapassa largamente os objetivos inicialmente propostos da Dissertação.

## ESTUDOS INICIAIS INDICADOS PARA A AVALIAÇÃO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DOS LCP

| **Exame Físico Completo, incluindo** |
|---|
| **Determinação do tipo, número e distribuição das lesões cutâneas**<br>• Manchas/Placas/Eritrodermia – estimar a % de ASC*[1] atingida e se existem ulcerações ou outras alterações cutâneas e lesionais acompanhantes<br>• Tumores – determinar o número total de lesões, o seu volume, as suas dimensões e as regiões corporais envolvidas.<br>**Identificação de nódulos linfáticos palpáveis, especialmente se:**<br>• ≥1,5 cm no maior diâmetro<br>• São firmes, irregulares, conglomerados ou fixos<br>**Identificação de organomegálias**<br>**Pesquisa de Sintomas B** (incluindo mal-estar, febre, perda de peso e sudorese noturna) |
| **Biópsia Cutânea, com as seguintes especificações:** |
| • Realizada na área mais endurecida se apenas for colhida uma amostra<br>• Avaliação das características imunofenotípicas (com pelo menos os seguintes marcadores: CD2-CD5, CD7 e CD8, e marcadores de células B como CD20 e CD30)<br>• Avaliação da presença de clones (pesquisa de rearranjos genéticos do TCR) |
| **Biópsia de Nódulos Linfáticos, com as seguintes especificações:** |
| **Tem indicação para biópsia excisional as seguintes condições:**<br>• Nódulos Linfáticos ≥1,5 cm no maior diâmetro<br>• Nódulos Linfáticos firmes, irregulares, conglomerados ou fixos<br>**Local de biópsia:**<br>• Maior linfoadenopatia que drena uma das áreas de envolvimento cutâneo ou, se estiver disponível avaliação por FDG-PET, o nódulo com maior captação.<br>• Se não existirem informações imagiológicas e as linfoadenopatias tiverem todas sensivelmente o mesmo tamanho e consistência, as biópsias devem ser colhidas preferencialmente na região cervical, axilar e inguinal. |
| **Testes Sanguíneos** |
| • Hemograma completo com frações leucocitárias.<br>• Estudo das plaquetas e provas coagulação.<br>• Testes de função hepática, LDH e Estudos Bioquímicos completos<br>• Teste HIV<br>• Avaliação da existência de clones no sangue periférico através da pesquisa de rearranjos genéticos do TCR e a sua comparação com os achados nas biópsias lesionais cutâneas. *[2]<br>• Análise de linfócitos anormais/Células de Sézary através de métodos de contagem absoluta e/ou citometria de fluxo (incluindo CD4+/CD7- ou CD4+/CD26-) *[2] |

| Exames Imagiológicos |
|---|
| • **Radiografia do Tórax/ Ecografia -** Podem estar indicados para avaliar a possível existência de linfoadenopatias.<br>• **TAC/RM Tóraco-Abdomino-Pélvica e/ou PET** – Indicados caso os achados clínicos/ estudos realizados sejam suspeitos de um possível envolvimento sistémico ou para avaliar com maior detalhe o envolvimento linfonodal. |

**Tabela 29.** Estudos iniciais propostos para avaliação, diagnóstico e estadiamento dos LCPs (ISCL/EORTC) [36,56] **Legenda**: *[1]: ASC: Área de Superfície Corporal. *[2]: Principalmente indicados para o estudo de doentes com MF/SS.

## CLASSIFICAÇÃO TNM - MF/SS

**T (Pele)**

| | |
|---|---|
| **T1** | Lesão Mancha/Placa <10% ASC *[1]<br>(**a:** lesões tipo mancha **b**: lesões tipo placa **ou** manchas e placas) |
| **T2** | Lesão Mancha/Placa ≥10% ASC *[1]<br>(**a:** lesões tipo mancha **b**: lesões tipo placa **ou** manchas e placas) |
| **T3** | ≥1 Lesão tipo tumor |
| **T4** | Eritrodermia (eritema confluente que ocupa uma ASC*[1] >80%) |

| N (Nódulos Linfáticos) | Palpáveis | Histopatologia Nodal |
|---|---|---|
| **N0** | Não | Negativa |
| **N1** | Sim | Negativa (**a**: clone negativo **b** clone positivo) |
| **N2** | Sim | Inicialmente positivo e sem distorção da arquitetura (**a**: clone negativo **b** clone positivo) |
| **N3** | Sim | Positivo |
| **Nx** | Sim | Não realizada |

**M (Órgãos Viscerais)**

| | |
|---|---|
| **M0** | Sem envolvimento de órgãos viscerais |
| **M1** | Envolvimento de órgãos viscerais confirmado pela anatomia patológica |

**B (Sangue)**

| | |
|---|---|
| **B0** | ≤5% dos linfócitos são Células de Sézary (**a**: clone negativo **b** clone positivo) |
| **B1** | <5% dos linfócitos são Células de Sézary (**a**: clone negativo **b** clone positivo) |
| **B2** | ≥ 1000 Células de Sézary por microlitro (clone positivo) |

**ESTADIAMENTO – MF e SS**

| | T | N | M | B |
|---|---|---|---|---|
| **IA** | 1 | 0 | 0 | 0 ou 1 |
| **IB** | 2 | 0 | 0 | 0 ou 1 |
| **IIA** | 1 ou 2 | 1 ou 2 | 0 | 0 ou 1 |
| **IIB** | 3 | Qualquer ≤2 | 0 | 0 ou 1 |
| **IIIA** | 4 | Qualquer ≤2 | 0 | 0 |
| **IIIB** | 4 | Qualquer ≤2 | 0 | 1 |
| **$IVA_1$** | Qualquer | Qualquer ≤2 | 0 | 2 |
| **$IVA_2$** | Qualquer | 3 | 0 | Qualquer |
| **IVB** | Qualquer | Qualquer | 1 | Qualquer |

**Tabela 30:** Classificação TNM e Estadiamento da MF e SS (ISCL/EORTC)[8]
**Legenda**: *[1]: **ASC**: Área de superfície corporal;

**CLASSIFICAÇÃO TNM – LCPs NÃO-MF/SS**

**T (Pele)**

| | |
|---|---|
| **T1** | Envolvimento Cutâneo **Solitário**<br>(Diâmetro da Lesão Solitária **a:** <5cm **b**: >5cm) |
| **T2** | Envolvimento Cutâneo **Regional** limitado a ≤2 regiões corporais contíguas (Toda as lesões a ocuparem uma área circunferencial **a**: <15 cm **b**: entre 15 a 30 cm **c**: >30cm) |
| **T3** | Envolvimento Cutâneo **Generalizado** (**a:** múltiplas lesões a envolver 2 regiões corporais não contiguas **b:** múltiplas lesões a envolver ≥3 regiões corporais) |

**N (Nódulos Linfáticos)**

| | |
|---|---|
| **N0** | Sem envolvimento clínico ou patológico dos Nódulos Linfáticos |
| **N1** | Envolvimento de 1 região nodal Periférica*[1] que drena a área do atual ou anterior envolvimento cutâneo |
| **N2** | Envolvimento ≥2 regiões nodais Periféricas*[1] que não drenam a área do atual ou anterior envolvimento cutâneo |
| **N3** | Envolvimento de Nódulos Linfáticos Centrais*[1] |

**M (Órgãos Viscerais)**

| | |
|---|---|
| **M0** | Sem envolvimento de órgãos viscerais |
| **M1** | Envolvimento de órgãos viscerais confirmado pela anatomia patológica |

**Tabela 31.** Classificação TNM dos LCPs Não-MF/SS[8,57] **Legenda**: *[1] A definição das regiões de drenagem nodal são consistentes com o sistema de Ann Arbor: Periféricos: antecubitais, cervicais, supraclaviculares, axilares, inguino-femorais e poplíteos. Centrais: mediastínicos, hilares, para-aórticos e ilíacos.