

Micose fungoide hipocromiante na infância: avaliação de um caso clínico

Hypopigmented mycosis fungoides in childhood: evaluation of a clinical case

Thaís Braga Cerqueira¹, Isabela Guimarães Ribeiro Baeta², Nayara Silveira Maia³, Otávio Augusto Pinto⁴

RESUMO

Micose fungoide é uma neoplasia dos linfócitos T helper que afeta a pele e geralmente não apresenta manifestações extracutâneas por muitos anos. Já a micose fungoide hipocromiante (MFH) corresponde a um subtipo daquela com melhor prognóstico e que se apresenta com lesões hipocrômicas a acrômicas, com distribuição mais comum em tronco, regiões proximais de extremidades e cintura pélvica. O diagnóstico é firmado pela apresentação clínica aliada à histopatologia, que evidencia epidermotropismo com linfócitos atípicos. A doença geralmente apresenta boa resposta ao tratamento, o qual pode ser realizado com fototerapia com raios ultravioleta A (UVA), ultravioleta B (UVB), mostarda nitrogenada tópica, carmustina tópica e irradiação cutânea com elétrons. Descreve-se o caso de uma criança com máculas hipocrômicas que surgiram inicialmente no abdome, posteriormente se estendendo para raiz de coxas e região inguinal. As lesões apresentavam descamação fina, porém sem eritema ou prurido e ausência de linfonodomegalia palpável. A princípio o caso foi conduzido como eczemátide hipocromiante, mas o paciente apresentou agravamento importante das lesões em poucos meses apesar do tratamento, sendo assim, aventada a hipótese diagnóstica de MFH. Duas biópsias de pele foram realizadas, e os exames anatomopatológico e imunohistoquímica evidenciaram certo epidermotropismo, mas sem atipia de linfócitos. Foi orientado helioterapia domiciliar, com exposição corporal de 10 minutos no período da manhã, além do uso de emolientes e cuidados gerais com a pele, com relativa boa resposta. O acompanhamento é semestral e caso haja modificação do quadro, a biópsia com estudo histopatológico e a imunohistoquímica serão realizados novamente.

Palavras-chave: Linfoma. Linfoma não Hodgkin. Micose fungoide.

¹ Universidade Federal de São João del-Rei, Acadêmica(o) do Curso de Medicina - Divinópolis - Minas Gerais - Brasil.

² Universidade Federal de São João del-Rei, Médica Dermatologista e Professora Adjunta - Divinópolis - Minas Gerais - Brasil.

³ Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Residente em Dermatologia - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

⁴ Universidade Federal de São João del-Rei, Acadêmica(o) do Curso de Medicina - Divinópolis - Minas Gerais - Brasil.

Instituição:

Universidade Federal de São João del-Rei, Acadêmica(o) do Curso de Medicina.

Divinópolis - Minas Gerais - Brasil

* Autor Correspondente:

Thaís Braga Cerqueira

E-mail: thaisbraga_@hotmail.com; isabelagribeiro@hotmail.com

Recebido em: 03/12/2017.

Aprovado em: 21/05/2018.

ABSTRACT

Mycosis fungoides is a type of cancer of the T helper lymphocytes that affects the skin and generally has no extracutaneous manifestations for many years. Otherwise, hypopigmented mycosis fungoides corresponds to a subtype with better prognosis and presents as hypopigmented or achromatic lesions, with more widespread distribution in the trunk, proximal parts of extremities and pelvic girdle. The diagnosis is confirmed by clinical presentation and histopathology, which shows epidermotropism and atypical lymphocytes. The disease usually show good response to treatment, which is performed with phototherapy with ultraviolet A (UVA), ultraviolet B (UVB), topical nitrogen mustard, topical carmustine and cutaneous irradiation with electrons. We describe the case of a child with hypochromic taint that initially appeared in the abdomen, later extending to root thighs and groin. The lesions had fine scaling, absence of erythema or itching, without the presence of palpable lymph node enlargement. At first the case was conducted as pityriasis alba, but the patient had significant aggravation of injuries in a few months in spite of the treatment, thus mooted diagnosis of hypopigmented mycosis fungoides. Two skin biopsies were performed, and the histological and immunohistochemical tests showed epidermotropism but no atypia of lymphocytes. It was guided home heliotherapy, with body exposure of 10 minutes in the morning, besides the use of emollients and general skin care, with a relatively good response. The follow-up is bi-annually and if there is a modification in the condition, the biopsy with histopathological study and immunohistochemistry will be performed again.

Keywords: Lymphoma. Lymphoma Non-Hodgkin. Mycosis Fungoides

INTRODUÇÃO

Micose fungoide (MF) é definida como a forma mais comum de neoplasia dos linfócitos T helper que afeta primariamente a pele e geralmente permanece sem manifestações extracutâneas por muitos anos.^{1,2} Em pacientes jovens é rara e pouco suspeitada, levando a atrasos no diagnóstico devido sua semelhança clínica com outras erupções pediátricas.³

A micose fungoide hipocromiante (MFH) é um subtipo com melhor prognóstico, com características particulares que a diferenciam da forma clássica. Ocorre com maior frequência em indivíduos afroamericanos e asiáticos enquanto a MF clássica é mais rara nessa última.³ Ao contrário da MF clássica, cujo diagnóstico é mais comum entre a quinta e sexta décadas de vida, a MFH ocorre mais na população pediátrica, ocorrendo em 17 a 50% de todos os casos de MF na infância.² Ao diagnóstico, os pacientes apresentam lesões hipocrômicas não infiltradas, principalmente em locais protegidos da exposição solar,⁴ que perduram por longos períodos sem evoluir para estágios avançados.³ O diagnóstico é clinicopatológico e realizado por meio de biópsia da lesão cutânea, a qual revela intenso epidermotropismo caracterizado por linfócitos CD8+ atípicos, grandes, com halo e

núcleo convoluto, contrastando com o infiltrado dérmico leve a moderado.²

O prognóstico é bom, com resposta ao tratamento satisfatória na maioria dos pacientes.³ Várias opções terapêuticas são descritas, como a radiação ultravioleta isoladamente, o corticóide oclusivo, a carmustina tópica, o banho de elétrons e a biscloronitrosouréia (BCNU), mas as modalidades mais descritas são a fototerapia com radiação ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB), e a mostarda nitrogenada tópica.^{1,2}

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, dois anos, compareceu ao consultório dermatológico acompanhado da mãe, a qual relatou a presença de manchas hipocrômicas na pele de cerca de seis meses de evolução. A mãe relatou que as lesões surgiram inicialmente no abdome, posteriormente se estendendo para raiz de coxas e região inguinal. Negava prurido por parte da criança ou qualquer eritema ou descamação prévios. Criança atópica, com diagnóstico de rinite alérgica e asma, com uso esporádico de beta2-agonista inalatório.

Ao exame dermatológico, o paciente apresentava xerose cutânea, máculas hipocrômicas em abdome, raiz das coxas e região inguinal com descamação fina e ausência de eritema,

sem linfonodomegalia palpável. (Figura 1). A hipótese diagnóstica inicial foi de eczemátide hipocromiante, sendo prescrito emoliente e orientados cuidados gerais com a pele. Após dois meses, o paciente retorna com agravamento das lesões: mais extensas e mais hipocrômicas. (Figura 2). Ao exame da lâmpada de Wood não foi detectada fluorescência branco-azulada da pele, descartando manchas acrômicas e, consequentemente, vitiligo.

Devido ao agravamento das lesões, foi aventada hipótese diagnóstica de MFH e realizada biópsia de pele, cujo exame anatomopatológico demonstrou discreto infiltrado inflamatório linfocitário perivascular associado à leve dispersão melânica e exocitose focal. Como o exame foi inespecífico e após discussão do caso no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, optamos por acompanhar a criança, manter os cuidados gerais com emolientes e repetir a biópsia após cinco meses. Novo laudo histopatológico mostrou infiltrado inflamatório linfocitário perivascular e epidermotropismo, mas sem atipia de linfócitos (Figura 3). Foi sugerido então, realização de imunohistoquímica, que demonstrou que os linfócitos epidermotrópicos se mostraram CD3+, CD4+, CD5+ e CD8+, não sendo marcados para CD20-PAN B e CD 30 (Figura 4). A principal hipótese diagnóstica permaneceu como MFH inicial. Foi orientado, assim, helioterapia domiciliar, com exposição corporal de 10 minutos no período da manhã, além do uso de emolientes e cuidados gerais com a pele, com relativa boa resposta (Figura 5).

Atualmente, o paciente encontra-se com cinco anos de idade, quadro relativamente estável (lesões hipocrômicas se restringindo à região genital) e acompanhamento semestral: caso haja modificação do quadro a biópsia com



Figura 1. Máculas hipocrômicas em abdome na avaliação inicial.
Fonte: arquivo pessoal.



Figura 2. Lesões mais extensas e mais hipocrômicas após poucos meses da avaliação inicial.
Fonte: arquivo pessoal.

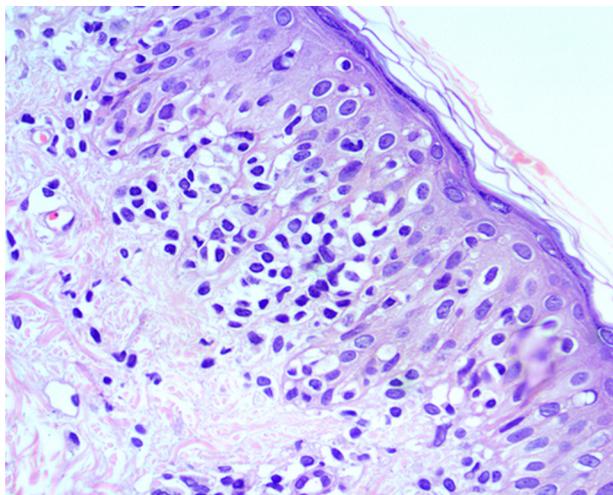


Figura 3. Imagem de histopatológico, hematoxilina-eosina (HE), evidenciando epidermotropismo de linfócitos.
Fonte: arquivo pessoal.

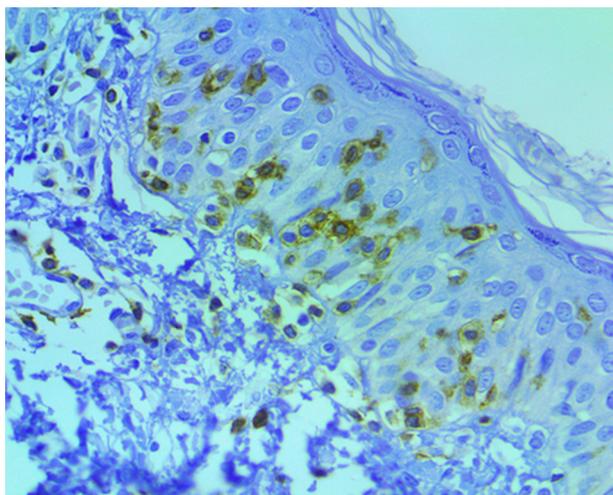


Figura 4. Imagem de histopatológico, imunohistoquímica com anticorpo CD3 para linfócitos T, evidenciando epidermotropismo.
Fonte: arquivo pessoal.



Figura 5. relativa boa resposta das lesões após helioterapia domiciliar.
Fonte: arquivo pessoal.

estudo histopatológico e a imunohistoquímica serão realizados novamente.

DISCUSSÃO

Os linfomas cutâneos são classificados como um subgrupo de linfomas não Hodgkin (LNH) e podem acometer a pele de forma primária ou secundária. São considerados primários os que se apresentam inicialmente na pele, sem evidência de envolvimento extracutâneo ao diagnóstico. Na criança, os LNH representam 6% a 10% de todas as neoplasias malignas e após o sistema gastrointestinal, a pele é o sítio extranodal mais atingido. Além disso, em crianças e adolescentes, a MF é a forma mais comum de linfoma cutâneo, responsável por 40% dos casos.⁵ Esse subtipo corresponde ao linfoma cutâneo com origem no linfócito T periférico epidermotrópico, que expressa o receptor de células T com imunofenótipo CD4+, conhecido como linfócito T de memória (CD45RO+), constituinte do sistema de imunovigilância da pele. A MF é considerada doença rara na população, e talvez por esse motivo haja dificuldade para se realizar a caracterização epidemiológica desse tipo específico de LNH.⁶

A MFH é um subtipo da MF que apresenta características particulares e melhor prognóstico, sendo rara a coexistência de mais de uma variante clínica e histopatológica.⁷ Esta variante hipocrômica não apresenta predileção por sexo, o início do quadro predomina em idades precoces e é mais rara em pacientes de cor branca.^{1,2} Porém, mesmo sendo mais comum em afrodescentes, ela deve ser considerada em pacientes de qualquer raça com quadro clínico sugestivo e que não respondem aos tratamentos clínicos empregados, devido ao fato do nosso meio apresentar grande miscigenação racial.⁸ Existem poucos artigos na literatura sobre essa variante, sendo a maioria relatos de casos ou revisões de relatos de casos, tornando difícil uma análise epidemiológica adequada.¹

As características clínicas que definem a MFH são lesões hipocrômicas a acrômicas, às vezes com aspecto de vitiligo, com distribuição mais comum em tronco e partes proximais de extremidades, principalmente em cintura pélvica. O tamanho da lesão pode variar de pequena lesão em formato de gota até uma grande mácula. O número de lesões também é variável, não sendo raro uma lesão única.⁸ Algumas lesões apresentam superfície atrófica, finamente rugosa e ligeiramente escamosa.⁹ Além disso, os pacientes podem apresentar prurido com intensidade variável e sensibilidade sempre preservada.¹⁰

Nas fases iniciais do quadro, o diagnóstico é desafiador e com aspectos clínicos que remetem a diversos diagnósticos diferenciais, dentre eles: dermatite atópica, pitíriase alba, hanseníase, vitiligo, hipopigmentação pós-inflamatória, sarcoidose, pitíriase liquenoide crônica, pitíriase versicolor, sífilis, hipomelanose idiopática gutata, líquen escleroso, dentre outros.¹¹ O paciente do caso em questão era atópico e apresentava intensa xerose cutânea, o que contribuiu para fomentar as hipóteses diagnósticas iniciais de dermatite atópica e pitíriase alba. Porém, mesmo com o tratamento adequado as lesões se estenderam e se tornaram mais hipocrômicas, permitindo a formulação de uma nova hipótese que seria a MFH.

No período inicial, a clínica e a histologia também podem ser inespecíficas e evoluir por anos sem que o diagnóstico de certeza possa ser estabelecido. Além disso, pode haver a coexistência da MFH com outras patologias cutâneas hipocromiantes ou até mesmo a evolução de outras condições, como a pitíriase liquenoide crônica, para esse tipo de

linfoma. Embora raras, essas situações contribuem ainda mais para o atraso diagnóstico.^{4,8}

Não há um critério único que seja específico para o diagnóstico, sendo firmado através da correlação clinicopatológica, com sensibilidade de 80%.¹¹ Mesmo que a evidência histológica de uma ou mais amostras de pele seja insuficiente para fazer uma conclusão diagnóstica de MFH, o paciente deve ter um seguimento clínico cuidadoso como se fosse um potencial portador de MFH.⁸

Histologicamente as características da MFH são idênticas às da MF típica. A excitação é moderada a grave, tendendo o franco epidermotropismo, sendo essa característica mais rara em MF precoce.¹ São encontrados ainda, linfócitos CD8+ atípicos, grandes, com halo e núcleo convoluto, contrastando com o infiltrado dérmico leve a moderado. No entanto, os achados histológicos muitas vezes não são conclusivos e biópsias repetidas são necessárias durante o seguimento para confirmar o diagnóstico.¹² No caso descrito, a biópsia demonstrou linfócitos CD8+ na epiderme, porém esses não se mostraram atípicos. De qualquer maneira, este epidermotropismo merece atenção, e biópsias futuras poderão ser realizadas no seguimento do caso.

De acordo com diversos estudos, a resposta clínica ao tratamento mostrou-se mais rápida do que na MF clássica, independentemente do tratamento utilizado, com prognóstico excelente. Recidivas após períodos de um a três anos foram frequentes quando não se utilizava terapia de manutenção, mas responderam após restituição terapêutica e, geralmente, essas remissões não estão relacionadas a desfechos desfavoráveis.⁴

Na literatura estão descritas várias opções terapêuticas, como a radiação ultravioleta isoladamente, o corticóide oclusivo, a carmustina tópica, o banho de elétrons e a BCNU, mas as modalidades mais descritas e bem avaliadas foram a fototerapia com UVA e UVB, e a mostarda nitrogenada tópica.^{1,3,13,14} Devido à ausência de diretrizes que padronizem o uso UVA e UVB para o tratamento da MFH, há divergências entre os estudos em relação ao tipo de radiação mais segura e eficaz a ser utilizada.

No caso do uso de fototerapia por tempo prolongado, com intuito de evitar ou tratar recidivas, é importante a monitorização para que haja o diagnóstico precoce de câncer de pele, um possível risco associado a essa terapia.⁴ O uso de tacrolimus tópico é ainda controverso, porém já foi utilizado como terapêutica em alguns estudos e teve boa resposta quando associado a outros medicamentos.¹³

Devido ao fato da criança do relato de caso em questão ter apenas dois anos, a utilização da fototerapia se tornaria inviável, uma vez que para a realização do procedimento é necessário a cooperação do paciente. Além disso, devido ao início precoce das lesões, o paciente seria submetido à exposição prolongada aos raios UVA e UVB, o que aumentaria o risco futuro de câncer de pele. Ainda é válido ressaltar que a indisponibilidade da fototerapia no município que criança reside também contribuiu para a escolha da helioterapia domiciliar como tratamento da MFH.

Apesar do melhor prognóstico da MFH, já foram relatados casos fatais devido a esse linfoma, por isso, a patologia deve sempre ser tratada como uma neoplasia maligna com potencial letalidade.² Portanto, a avaliação clínica desses pacientes deve ser periódica com exame físico criterioso de linfonodos periféricos e exames de imagem para excluir metástases, exames de sangue periférico e quantificação de

linfócitos T e células Sezary para estadiamento do linfoma cutâneo.¹⁵

CONCLUSÃO

Cabe ressaltar, assim, a importância do achado de lesões hipocrômicas em pacientes jovens para se excluir o diagnóstico de MFH, antes de se atribuir a hipopigmentação a doenças mais prevalentes. Um importante diagnóstico diferencial no caso descrito seria a eczemátide hipocromiante, porém houve agravamento do quadro apesar do tratamento proposto, além do exame histopatológico com o achado de epidermotropismo ter afastado essa patologia.

Devido a essas particularidades, a MFH é uma entidade que nos propõe um enorme desafio diagnóstico. Mesmo que a histologia não seja conclusiva, diante de uma suspeita clínica a criança deverá ser acompanhada de perto pelo dermatologista e pelo pediatra, que deverão estar sempre atentos a novos dados e novas queixas do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Duquia RP, Schwartz J, Souza PRM, Prochnau A, Gervini RL, Almeida HL. Micose fungoide hipopigmentar com 20 anos de evolução. *An Bras Dermatol.* 2005;80(2):189-91.
- Furlan FC. Micose fungoide hipocromiante: estudo epidemiológico e análise patogênica dos mecanismos da hipopigmentação [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013.
- Virmani P, Levin L, Myskowski PL, Flores E, Marchetti MA, Lucas AS, et al. Outcome and prognosis of young patients with mycosis fungoides. *Pediatr Dermatol.* 2017 Sep;34(5):547-553.
- Heng YK, Koh MJA, Giam YC, Tang MBY, Chong WS, Tan SH. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol.* 2014 Jul-Aug;31(4):477-82.
- Lopes MC, Oliveira A, Pereira AB, Rodrigues PC, Sampaio KC, Oliveira BM, Viana MB. Apresentação cutânea inicial de linfomas na infância. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):375-7.
- Duarte I, Buense R, Aoki S. Micose fungóide: estudo epidemiológico de 17 casos e avaliação da resposta terapêutica à PUVA. *An Bras Dermatol.* 2006;81(1):40-5.
- Naeini FF, Soghrati M, Abtahi-Naeini B, Najafian J, Rajabi P. Co-existence of various clinical and histopathological features of mycosis fungoides in a young female. *Indian J Dermatol.* 2015 Mar-Apr;60(2):214.
- Rizzo FA, Vilar EG, Pantaleão L, Fonseca EC, Magrin PF, Xavier MH, et al. Micose fungóide em crianças e adolescentes: Relato de seis casos com predomínio da forma hipocromiante e revisão da literatura. *Dermatol Online J.* 2012 Mar 15;18(3):5.
- Ranawaka RR, Abeygunasekara PH, Silva MVC. Hypopigmented mycosis fungoides in type v skin: a report of 5 cases. *Case Rep Dermatol Med.* 2011; 2011: 190572.
- Koorse S, Tirumalae R, Yeliur IK, Jayaseelan E. Clinicopathologic profile of hypopigmented mycosis fungoides in India. *Am J Dermatopathol.* 2012 Apr;34(2):161-4
- Abdel-Halim M, El-Nabarawy E, El Nemr R, Hassan AM. Frequency of hypopigmented mycosis fungoides in egyptian patients presenting with hypopigmented lesions of the trunk. *Am J Dermatopathol.* 2015 Nov;37(11):834-40.
- Khopkar U, Doshi BR, Dongre AM, Gujral S. A study of clinicopathologic profile of 15 cases of hypopigmented mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Mar-Apr;77(2):167-73.
- Patraquim C, Gomes MM, Garcez C, Leite F, Oliva T, Santos A. childhood hypopigmented mycosis fungoides: a rare diagnosis. *Case Rep Pediatr.* 2016; 2016: 8564389.
- Bisherwal K, Singal A, Pandhi D, Sharma S. Hypopigmented mycosis fungoides: clinical, histological, and immunohistochemical remission induced by narrow-band ultraviolet B. *Indian J Dermatol.* 2017 Mar-Apr;62(2):203-206
- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2598-607