Claudia Zavaloni Melotti de Moricz

Processos linfoproliferativos cutâneos de células B: a difícil distinção entre linfomas e pseudolinfomas

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Dermatologia
Orientador: Dr. José Antonio Sanches Junior

São Paulo
2004

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Luis Eduardo, pela presença constante, por todo amor, apoio, ajuda e bom humor em todos os momentos.

Aos meus pais, Laércio e Clélia, pelo exemplo de vida, sempre com amor, valores sólidos e sabedoria, iluminando meus passos.

Aos meus irmãos, Laércio, Rogério, Marcelo e André, por termos construídos juntos o que somos hoje.

Aos familiares e amigos, pelo incentivo constante.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. José Antonio Sanches Jr., meu orientador, pela oportunidade, ensinamentos e exemplo de mestre e médico dermatologista.

Ao Prof. Dr. Evandro A. Rivitti, pela oportunidade e inspiração para a minha opção pela dermatologia.

Aos médicos patologistas, Dra. Maria Claudia N. Zerbini, Dra. Mirian N. Sotto, Dra. Neuza S. Valente, Dra. Sheila A.C. Siqueira, Dr. Gilles Landman e Prof. Dr. Fernando Soares, pelas revisões histopatológicas, contribuições e ensinamentos.

Aos médicos patologistas, Dra. Maria Fernanda C. Amary e Dr. Gilles Landman, pelas contribuições e auxílio na documentação fotográfica histológica.

À estatística, Ana Paula Scramim, pela organização dos bancos de dados e análises estatísticas.

À Sra. Eli Maria, pelo auxílio durante todo o processo da Pós-Graduação.

Aos funcionários do Departamento de Anatomia-Patológica, SAME e Biblioteca do HCFMUSP e Hospital do Câncer de São Paulo pelo auxílio técnico.

À Elzira e Lucia Helena, pelo suporte técnico.

À bibliotecária, Suely Francisco, pela diagramação final dos textos.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Objetivos.....	4
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 Processos linfoproliferativos cutâneos.....	7
2.1.1 Conceito.....	7
2.1.2 Linfogênese - maturação e diferenciação dos linfócitos.....	8
2.1.3 Linfomas cutâneos.....	11
2.1.4 Pseudolinfomas cutâneos.....	12
2.2 Classificação.....	14
2.3 Epidemiologia.....	19
2.4 Aspectos diagnósticos.....	20
2.4.1 Aspectos clínicos.....	21
2.4.2 Aspectos histológico.....	23
2.4.3 Aspectos imunoistoquímicos.....	28
2.4.4 Aspectos da biologia molecular.....	35
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	37
3.1 Casuística.....	38
3.2 Métodos.....	39
3.2.1 Informações clínicas.....	41
3.2.2 Informações referentes à evolução.....	43
3.2.3 Informações histológicas.....	44
3.2.4 Informações imunoistoquímicas.....	46
3.2.5 Classificações.....	46
3.3 Medidas estatísticas.....	47

4. RESULTADOS.....	48
4.1 Perfil dos casos.....	50
4.2 Aspectos clínicos.....	51
4.3 Exames laboratoriais.....	53
4.4 Sintomas e sinais.....	53
4.5 Comprometimento extracutâneo.....	54
4.6 Estágio da doença e <i>status</i> do paciente.....	58
4.7 Aspectos histológicos.....	59
4.8 Aspectos imunoistoquímicos.....	61
4.9 Distinção entre os processos linfoproliferativos cutâneos.....	63
4.10 Classificação dos linfomas cutâneos segundo <i>WHO</i> e <i>EORTC</i> ...	65
5. DISCUSSÃO.....	72
5.1 Perfil dos casos estudados.....	75
5.2 Aspectos clínicos.....	77
5.3 Exames laboratoriais.....	80
5.4 Sintomas e sinais.....	82
5.5 Comprometimento extracutâneo.....	83
5.6 Estágio da doença e <i>status</i> do paciente.....	85
5.7 Aspectos histológico.....	87
5.8 Classificação dos processos linfoproliferativos cutâneos.....	91
6. CONCLUSÕES.....	98
7. ANEXOS.....	102
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	125

RESUMO

MORICZ, CZM. **Processos linfoproliferativos cutâneos de células B: a difícil distinção entre linfomas e pseudolinfomas**. São Paulo, 2004. 134p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O termo “processo linfoproliferativo cutâneo de células B” designa um grupo de doenças cutâneas que apresenta histologicamente proliferação de linfócitos B na pele. Os infiltrados linfocitários de células B compreendem processos neoplásicos malignos e processos reativos benignos. Os processos neoplásicos malignos correspondem aos linfomas cutâneos primários de células B do tipo não-Hodgkin. Os processos reativos benignos correspondem aos pseudolinfomas cutâneos de células B. A distinção entre os quadros de linfomas cutâneos e pseudolinfomas é um dos grandes desafios diagnósticos da dermatologia e da dermatopatologia. A classificação dos linfomas cutâneos primários ainda é controversa. Na atualidade as classificações usualmente utilizadas são as propostas pela *WHO (World Health Organization)* e pela *E.O.R.T.C. (European Organization for Research and Treatment of Cancer)*. Os pseudolinfomas de células B simulam clínica e histologicamente os linfomas cutâneos. A pesquisa diagnóstica nos processos linfoproliferativos cutâneos de células B é realizada através da biópsia da pele lesada para o estudo histológico, imunoistoquímico e pesquisa do rearranjo para gene de imunoglobulina dos linfócitos B. Entretanto, apesar dos recentes avanços quanto ao tema, ainda persistem controvérsias e dificuldades em relação ao diagnóstico e classificação dos processos linfoproliferativos de células B. O presente trabalho apresenta como objetivos analisar o perfil do grupo de pacientes estudados quanto às características demográficas, clínicas, evolutivas, histológicas e imunoistoquímicas; classificar os casos definidos como linfomas cutâneos segundo *WHO* e *EORTC*; correlacionar os subtipos de linfomas cutâneos e avaliar a dificuldade em determinar a distinção diagnóstica entre os linfomas cutâneos primários de células B e os pseudolinfomas B. A revisão dos prontuários médicos e material anátomo-patológico de 38 casos de processos linfoproliferativos cutâneos de células B foi realizada. 25 casos foram classificados como linfomas cutâneos, 7 casos como pseudolinfomas e em 6 casos não foi possível a distinção diagnóstica entre as entidades em estudo. Com os resultados foi possível a análise do perfil quanto às características demográficas, clínicas, evolutivas, histológicas e imunoistoquímicas dos 38 casos de processos linfoproliferativos cutâneos de células B. Também foi possível analisar e correlacionar características referentes aos 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo a *WHO* e *EORTC*. Análises estatísticas demonstraram a semelhança clínica, histológica e imunoistoquímica entre as entidades estudadas, evidenciando a dificuldade na distinção diagnóstica entre os linfomas cutâneos primários de células B e os pseudolinfomas.

SUMMARY

MORICZ, CZM. **Cutaneous B-cell lymphoproliferative process: the difficulty of distinguishing between cutaneous lymphomas and pseudolymphomas.** São Paulo, 2004. 134p. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

The term “cutaneous B-cell lymphoproliferative process” designates a group of cutaneous diseases that histologically present B-cell proliferation on the skin. The lymphocyte infiltrates of B-cells comprise malignant neoplastic processes and benign reactive processes. The malignant neoplastic processes correspond to primary cutaneous B-cell lymphomas. The benign reactive processes correspond to B-cell pseudolymphomas. The distinction between cutaneous lymphomas and pseudolymphomas is one of the most difficult diagnostic challenges of dermatology and dermatopathology. The primary cutaneous B-cell lymphomas constitute a group of malignant neoplasm originated from the B-cell lymphoid lineage, of the non-Hodgkin type. The classification of primary cutaneous lymphoma still is controversial. The classifications currently most utilized are those proposed by *WHO* (*World Health Organization*) and by *E.O.R.T.C.* (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*). The B-cell pseudolymphomas clinically and histologically simulate cutaneous lymphomas. The diagnostic routine in the cutaneous B-cell lymphoproliferative processes is performed through the skin biopsy for the histopathologic, immunohistochemical, and immunoglobulin gene rearrangement of B-cell analysis. However, despite of recent progress in this field, there still remain controversies and difficulties in relation to the diagnosis and classification of cutaneous B-cell lymphoproliferative processes. The study had as objective to analyze the profile of patients as for the demographic, clinical, histopathologic and immunohistochemical characteristics; to classify the cases defined as cutaneous lymphomas by *WHO* and *EORTC*; to correlate the subtypes of cutaneous lymphomas; and to analyze the difficulty of distinguishing between primary cutaneous B-cell lymphomas and B-cell pseudolymphomas. The review of medical records and histopathologic material of 38 cases of cutaneous B-cell lymphoproliferative processes was performed. 25 cases were classified as cutaneous lymphomas, 7 cases as pseudolymphomas and in 6 cases a diagnosis distinguishing between the entities in study was not possible. The results permitted the analysis of the profile of the 38 cases of cutaneous B-cell lymphoproliferative processes as for the demographic, clinical, histopathologic, immunohistochemical characteristics. It was also possible to analyze and correlate the characteristics relating to 25 cases classified as cutaneous lymphoma by *WHO* and *EORTC*. Statistical analyses demonstrate the clinical, histopathologic and immunohistochemical similarity between the entities studied, evidencing the difficulty of distinguishing between primary cutaneous B-cell lymphomas and B-cell pseudolymphomas.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O termo “**processo linfoproliferativo cutâneo de células B**” designa um grupo de doenças cutâneas que apresenta histologicamente proliferação de linfócitos B na pele. Os infiltrados linfocitários de células B compreendem processos neoplásicos malignos e processos reativos benignos. Os processos cutâneos linfoproliferativos malignos de células B correspondem aos **linfomas cutâneos de células B** (LEVY et al., 1977; WILLEMZE et al., 1994). Os processos linfoproliferativos reativos benignos, que simulam clínica e histologicamente os linfomas, correspondem aos **pseudolinfomas cutâneos de células B** (EVANS et al., 1979; SLATER 1994). A distinção entre os quadros de linfomas cutâneos de células B e pseudolinfomas de células B é um dos grandes desafios diagnósticos da dermatologia e da dermatopatologia (RIJLAARSDAM et al., 1990; 1992; SLATER 1994).

Os **linfomas cutâneos primários de células B** constituem um grupo de neoplasias malignas originadas da linhagem celular linfóide, imunofenótipo B, do tipo não-Hodgkin (RIJLAARSDAM et al., 1990). A classificação dos linfomas cutâneos primários ainda é controversa. Na atualidade as classificações usualmente utilizadas são as propostas pela

Organização Mundial de Saúde (*WHO-World Health Organization*) (JAFPE et al., 1999), e pela Organização Européia para a Pesquisa e Tratamento do Câncer (*E.O.R.T.C.-European Organization for Research and Treatment of Cancer*) (WILLEMZE et al., 2000). Os linfomas não-Hodgkin acometem mais freqüentemente o linfonodo como local primário, sendo chamados de linfomas nodais. Aproximadamente 25% dos linfomas não-Hodgkin acometem primariamente locais extranodais, sendo a pele o segundo local de acometimento extranodal, após o trato gastrointestinal (BURG et al., 1984a; WEINSTOCK; HORN 2002). Os linfomas cutâneos primários diferem significativamente da forma nodal equivalente quanto ao comportamento clínico e prognóstico. Assim sendo, freqüentemente, a abordagem terapêutica é distinta entre ambas as formas, necessitando muitas vezes, na forma cutânea, de terapias menos agressivas que na forma nodal (WILLEMZE et al., 2000).

Os **pseudolinfomas cutâneos de células B** são caracterizados por processos linfoproliferativos benignos reativos, imunofenótipo B, que simulam clínica e histologicamente os linfomas cutâneos. Os pseudolinfomas apresentam como agentes causais mais freqüentes as drogas, infecções, picadas de insetos, vacinas ou pigmentos de tatuagens (BURG et al., 1984b; PLOYSANGAM et al., 1998). Entretanto, é comum que não se estabeleça a causa. Clinicamente, as lesões dos pseudolinfomas de células B são semelhantes às lesões dos linfomas cutâneos primários de células B. Histologicamente, muitas vezes o diagnóstico diferencial entre as duas

entidades apresenta grandes dificuldades (EVANS et al., 1979; RIJLAARSDAM et al., 1992).

A pesquisa diagnóstica nos processos linfoproliferativos cutâneos de células B é realizada, principalmente, através da biópsia da pele lesada para o estudo histológico e imunoistológico (MASON et al., 1995; BACCHI 1999). A biologia molecular, através da pesquisa do rearranjo gênico, tem sido utilizada na tentativa de corroborar o diagnóstico dos processos linfoproliferativos de células B (RIJLAARSDAM et al., 1992; ALIZADEH et al., 2000). Entretanto, apesar dos recentes avanços quanto ao tema, ainda persistem controvérsias e dificuldades em relação ao diagnóstico e classificação dos processos linfoproliferativos de células B.

1.1 OBJETIVOS

Este trabalho enfoca o estudo de pacientes portadores de processos linfoproliferativos cutâneos de células B (linfomas cutâneos primários de células B e pseudolinfomas cutâneos de células B) acompanhados na Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Hospital do Câncer de São Paulo - AC Camargo, com os seguintes objetivos:

1. Analisar o perfil do grupo de pacientes estudados quanto às características demográficas, clínicas e evolutivas;

2. Analisar o perfil do grupo de pacientes estudados quanto às características histológicas e imunoistoquímicas;
3. Classificar os pacientes estudados portadores de linfomas cutâneos primários de células B utilizando as classificações propostas pela *WHO* e *EORTC*;
4. Correlacionar os subtipos de linfomas cutâneos com características demográficas, clínicas, evolutivas, histológicas e imunoistoquímicas;
5. Avaliar a dificuldade em determinar a distinção diagnóstica entre os linfomas cutâneos primários de células B e os pseudolinfomas cutâneos de células B.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B

2.1.1 Conceito

Os processos linfoproliferativos cutâneos, incluindo os linfomas cutâneos primários e pseudolinfomas cutâneos, vêm sendo estudados e discutidos nas últimas décadas. Os processos linfoproliferativos cutâneos podem ser originários de linfócitos T, linfócitos B ou linfócitos NK* (EVANS et al., 1979; SLATER 1994). Para a compreensão dos processos linfoproliferativos cutâneos é necessário o conhecimento do sistema imune da pele.

A pele é um grande órgão e sistema de barreira entre o organismo e o meio externo, participando ativamente nas respostas imunes e reações inflamatórias. A população celular envolvida na resposta imune da pele é

* linfócitos NK (*natural killer*)

formada principalmente por ceratinócitos, células de Langerhans e linfócitos T (ABBAS et al., 2000).

Os linfócitos B não pertencem à população celular da pele em situação fisiológica. Os linfócitos B são produzidos e sofrem maturação na medula óssea. Após a maturação os linfócitos B permanecem em órgãos linfóides periféricos (linfonodos e baço), assim como mucosas e medula óssea. Em resposta a estímulos antigênicos (à distância), os linfócitos B migram para outros órgãos. Os linfócitos T também são produzidos na medula óssea, mas sofrem maturação no timo. Após maturação circulam constantemente na forma “naive” (ou virgem, não exposto a antígenos) pelo sangue e órgãos linfóides periféricos (ABBAS et al., 2000).

2.1.2 Linfogênese – maturação e diferenciação dos linfócitos B

Todas as células expressam em sua superfície ou em seu interior moléculas (antígenos) que as identificam. Muitas dessas moléculas, denominadas CD*, são identificadas por anticorpos monoclonais ou policlonais. A partir do conhecimento dessas moléculas foi possível classificar e estudar o papel dos linfócitos T e B nos processos fisiológicos, assim como neoplásicos.

A linfogênese B, origem e maturação das células B, inicia-se na medula óssea com células predestinadas à linhagem celular B, chamadas **células pró-B**. As células pró-B não produzem imunoglobulinas (Ig), porém,

* CD= cluster of differentiation

expressam em sua superfície moléculas que as caracterizam, denominadas CD19 e CD10. Na sequência da maturação celular encontram-se as **células pré-B**, que sintetizam cadeias pesadas citoplasmáticas μ e cadeias leves substitutivas, e estruturas homólogas às cadeias leves de imunoglobulina kappa (?) e lambda (?). O próximo estágio da maturação ocorre com a produção das verdadeiras cadeias leves κ e λ de imunoglobulina.

As **células pró-B e pré-B** são chamadas de **linfoblastos B precursores** (ABBAS et al., 2000; JAFFE et al., 2001). Através de rearranjo dos genes das imunoglobulinas e da expressão das diferentes classes de imunoglobulinas de superfície (Igs), têm origem as **células B naïve**. As células B *naïve* são pequenos linfócitos que circulam no sangue periférico e também ocupam os folículos linfóides primários e as zonas do manto folicular. Expressam freqüentemente CD20, CD5, CD23, IgMs^{**} e IgDs. Com a exposição das células B *naïve* a antígenos, estas sofrem transformação blástica, proliferação e maturação, dando origem às **células plasmáticas** secretoras de imunoglobulinas e **células B de memória**. Os linfomas de células B são proliferações clonais de células B em seus diversos estágios de diferenciação.

Os esquemas abaixo demonstram a diferenciação e expressão de diferentes classes de imunoglobulinas e CDs das células B nos vários estágios da diferenciação celular (**Figura 1**). Cada etapa de diferenciação celular evidencia os linfomas correspondentes de acordo com a classificação proposta pela *WHO* (**Figura 2**) (JAFFE et al., 2001).

^{**} IgMs: Imunoglobulina M de superfície celular

Fonte: Adaptado de World Health Organization Classification of Tumours (2001).

Figura 1 - Esquema da diferenciação das células B, expressão de antígenos e locais anatômicos em cada estágio da diferenciação.

Fonte: Adaptado de World Health Organization Classification of Tumours (2001).

Figura 2 - Esquema demonstrando as etapas de diferenciação celular e a correlação com os linfomas cutâneos segundo classificação proposta pela WHO.

2.1.3 Linfomas Cutâneos

Os linfomas são divididos inicialmente em dois grandes grupos: os linfomas Hodgkin e os linfomas não-Hodgkin. Os linfomas Hodgkin acometem principalmente linfonodos cervicais em indivíduos adultos. Apresentam tecido neoplásico constituído por células inflamatórias e grandes células neoplásicas chamadas células de Hodgkin e Reed-Sternberg. A incidência absoluta dos linfomas Hodgkin aparentemente não tem sofrido alteração, em contraste com o aumento da incidência dos linfomas não-Hodgkin (JAFPE et al., 2001). Os linfomas não-Hodgkin são divididos em dois grupos: nodais e extranodais. Os linfomas não-Hodgkin nodais acometem primariamente o linfonodo.

Os linfomas cutâneos primários pertencem ao grupo dos linfomas não-Hodgkin extranodais, linfomas que acometem primariamente locais que não o linfonodo. A pele é o segundo local de acometimento extranodal, correspondendo a 25% dos linfomas não-Hodgkin extranodais, após o trato gastrointestinal (BURG et al., 1984a; WEINSTOCK; HORN 2002). Os linfomas cutâneos primários diferem significativamente das formas nodais equivalentes quanto ao comportamento clínico e prognóstico (WILLEMZE et al., 2000).

No passado os linfomas cutâneos não eram reconhecidos como entidade própria, e sim como acometimento cutâneo secundário a partir do linfoma nodal. Inicialmente, somente a *micose fungóide*, linfoma cutâneo de

células T, era reconhecida como forma primária de linfoma cutâneo (WILLEMZE et al., 1994).

Os primeiros relatos de linfomas cutâneos primários, não *mícase fungóide*, foram publicados nas décadas de 60 e 70 (MACH; WILGRAM 1966; CARO; HELWING 1969; CLARK et al., 1975; LONG et al., 1976; EVANS et al., 1979). Baseado em características imunofenotípicas das células neoplásicas, ao final dos anos 70, os linfomas foram divididos em dois grandes grupos, linfomas de células T e linfomas de células B, segundo suas células de origem (LEVY et al., 1977; WILLEMZE et al., 1994). Nos anos 80 e 90 surgiu o conceito de linfomas cutâneos primários e secundários, e a seguir várias classificações foram descritas (WILLEMZE et al., 1994; 1997; HARRIS et al., 1994; JAFFE et al., 1999).

2.1.4 Pseudolinfomas Cutâneos

O conceito de pseudolinfomas cutâneos tem sido continuamente revisto nos últimos 100 anos. A primeira citação foi realizada por Kaposi (1891) e Spiegler (1894), utilizando o termo *sarcomatosis cutis*. Fendt (1900) relata o *Sarkoid Geschwülste der Haut*. Biberstein (1923) descreve o *linfocitoma cutis*. Bäfverstedt (1943) utiliza o termo *linfadenosis benigna cutis*. Lever (1967) introduz o termo *pseudolinfoma de Spiegler e Fendt*. CARO; HELWIG (1969) utilizam o termo *hiperplasia linfoide cutânea*. Todos os termos acima descrevem quadros de pseudolinfomas cutâneos (PLOYSANGAM et al., 1998). Na atualidade, o termo pseudolinfoma

cutâneo é amplamente utilizado. Os termos hiperplasia linfóide cutânea benigna, infiltrado linfocitário benigno, entre outros, são utilizados menos freqüentemente. Os pseudolinfomas podem decorrer da proliferação de linfócitos T ou B, assim como os linfomas (KAZAKOV et al., 2002; KERL et al., 2001).

O pseudolinfoma cutâneo de células B é doença inflamatória, que apresenta infiltrado cutâneo linfocitário benigno reativo. Os pseudolinfomas cutâneos simulam clínica e histologicamente os linfomas cutâneos. São relatados como agentes causais mais freqüentes as drogas, infecções, picadas de insetos, vacinas ou pigmentos de tatuagens. Muitas vezes, a história clínica indica agentes causais e auxilia no diagnóstico dos pseudolinfomas (BURG et al., 1984b; PLOYSANGAM et al., 1998, KERL et al., 2001). Entretanto, freqüentemente não se consegue identificar a causa (pseudolinfomas idiopáticos). Os pseudolinfomas de células B mais freqüentemente relatados na literatura são: os idiopáticos, os causados pela *Borrelia burgdorferi*, os induzidos por tatuagens, os pós-herpéticos e as reações a picadas por insetos (PLOYSANGAM et al., 1998; SALTER 2001). A doença de Kimura e a doença de Castleman são consideradas como hiperplasias linfóides nodais de células B que podem envolver a pele (WOOD 2003).

2.2 CLASSIFICAÇÃO

2.2.1 Classificação dos linfomas cutâneos

A classificação dos linfomas vem sendo discutida e modificada nas últimas décadas. A classificação **Rappaport** foi utilizada para os linfomas até os anos 70, e não contemplava os linfomas cutâneos (RAPPAPORT 1966). Com as classificações **Kiel** (GERAD-MARCHANT et al., 1974; STANSFELD et al., 1988), **Lukes-Collins** (LUKES; COLLINS 1974) e **Working Formulation** (National Cancer Institute 1982), os linfomas extranodais puderam ser melhor avaliados. Na década de 90 surgiram três novas classificações, **REAL** - Revised European-American Lymphoid Neoplasm Classification (HARRIS et al., 1994), **E.O.R.T.C.** - European Organization for Research and Treatment of Cancer (WILLEMZE et al., 1997) e **WHO** - World Health Organization (JAFFE et al., 2000).

Na atualidade as classificações usualmente utilizadas para os linfomas cutâneos são as propostas pela **WHO** e **E.O.R.T.C.** (WILLEMZE et al., 2000; FINK-PUCHES et al., 2002). A classificação **WHO**, atualização da classificação **REAL**, utiliza a integração dos critérios histológicos, imunofenotípicos e genéticos, sendo adotada pelos patologistas e amplamente utilizada nos EUA (JAFFE et al., 2000, 2001). A classificação **EORTC** está baseada na combinação de critérios clínicos, histológicos, imunofenotípicos e genéticos, sendo, em geral, preferida por

dermatologistas, oncologistas clínicos e usualmente utilizada na Europa (WILLEMZE et al., 1997).

Os linfomas cutâneos primários são divididos em dois grandes grupos: linfomas cutâneos primários de células B e linfomas cutâneos primários de células T/NK. De acordo com a *E.O.R.T.C.*, para a classificação do linfoma como cutâneo primário, é necessário o acometimento exclusivo da pele na avaliação inicial e, adicionalmente, o seguimento do paciente por 6 meses sem evidências de acometimento extracutâneo (WILLEMZE et al., 1997). Entretanto, alguns autores defendem a classificação dos linfomas cutâneos primários na avaliação inicial, desde que não haja, nessa ocasião, comprometimento sistêmico evidenciável nos exames preconizados. Os argumentos favoráveis a esse conceito, segundo estes mesmos autores, refere-se à existência de linfomas cutâneos primários agressivos com disseminação em menos de seis meses. Outro ponto ressaltado é a necessidade da decisão terapêutica o mais precoce possível (FINK-PUCHES et al., 2002).

Os linfomas cutâneos primários de células B são divididos, segundo a classificação **WHO** em: **linfoma B da zona marginal extranodal - tipo MALT***, **linfoma folicular**, **linfoma B difuso de grandes células**, **plasmocitoma extramedular** e **linfoma difuso de grandes células intravascular (Quadro1)** (JAFFE et al., 2000).

Segundo a classificação **EORTC**, os linfomas cutâneos primários B são divididos em: - linfomas de comportamento clínico indolente (**linfoma B**

* MALT: mucosa- associated lymphoid tissue

da zona marginal / imunocitoma e linfoma cutâneo primário de células centro-foliculares), - linfomas de comportamento clínico intermediário (linfoma cutâneo primário de grandes células B da perna) e, - entidades provisórias (plasmocitoma cutâneo primário e linfoma de grandes células B intravascular) (WILLEMZE et al., 1997) (Quadro1).

<i>WHO</i>	<i>EORTC</i>
<ul style="list-style-type: none"> • linfoma da zona marginal extranodal - tipo MALT • linfoma folicular • linfoma difuso de grandes células • plasmocitoma extramedular • linfoma de grandes células intravascular 	<p><i>Comportamento clínico indolente</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • linfoma B da zona marginal / imunocitoma • linfoma cutâneo primário de células centro- foliculares <p><i>Comportamento clínico intermediário</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • linfoma cutâneo primário de grandes células B da perna <p><i>Entidades provisórias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • plasmocitoma cutâneo primário • linfoma de grandes células B intravascular

Quadro 1 - Comparação entre as classificações propostas pela *WHO* e *EORTC* para os linfomas cutâneos primários de células B.

Existem divergências quanto às classificações *WHO* e *EORTC* em relação aos linfomas cutâneos primários de células B. Os dois maiores pontos de desacordo estão relacionados às entidades “**linfoma cutâneo primário de células centro-foliculares (*EORTC*)**” e “**linfoma cutâneo primário de grandes células B da perna (*EORTC*)**” versus “**linfoma**

folicular (WHO) e **“linfoma difuso de grandes células (WHO)”** (WILLEMZE et al., 2000).

A **EORTC** utiliza o termo **linfoma de células centro-foliculares** para classificar os linfomas que apresentam histologicamente proliferação de células centroblásticas e/ou centrocíticas e com padrão de crescimento difuso ou folicular. Assim sendo, corresponde na classificação **WHO** aos **linfoma folicular** e **linfoma difuso de grandes células** (FINK-PUCHES et al., 2002; WILLEMZE et al., 2000). A **EORTC** defende esta classificação, **linfoma de células centro-foliculares**, incluindo dois grupos de linfomas segundo a **WHO**, **linfoma folicular** e **linfoma difuso de grandes células**, devido à semelhança quanto ao excelente prognóstico e curso indolente desses pacientes (WILLEMZE et al., 2000; FINK-PUCHES et al., 2002). A crítica da classificação **WHO** em relação à **EORTC**, rejeitando incluir as duas entidades em um único grupo, está baseada em estudos clínicos que indicam um comportamento mais agressivo de pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células (**WHO**) com múltiplas lesões no tronco e cabeça (JAFFE et al., 2000; PRINCE et al., 2003).

Outro ponto de divergência ocorre na individualização da entidade **linfoma de grandes células B da perna**, segundo a **EORTC**. O termo é utilizado para classificar os linfomas que acometem especificamente membros inferiores e apresentam infiltrado difuso de grandes células (centroblastos e imunoblastos), afetando particularmente idosos (WILLEMZE et al., 2000). O linfoma de grandes células B da perna apresenta um comportamento mais agressivo e freqüentemente expressa a proteína

“antiapoptose” bcl-2 (WILLEMZE; MEIJER 1999; WILLEMZE et al., 2000). A classificação *WHO* utiliza o termo **linfoma difuso de grandes células**, não individualizando o acometimento exclusivo da perna. Segundo a classificação *WHO*, o pior prognóstico está associado ao maior número de lesões e não à localização (JAFFE et al., 2000). Apesar da resistência da classificação *WHO* em reconhecer o **linfoma de grandes células B da perna** como uma entidade distinta, trabalhos recentes de grupos europeus sugerem utilizar a localização (perna) com fator prognóstico (GRANGE et al., 2001; PRINCE et al., 2003).

Outro ponto de confusão é a entidade **imunocitoma**. A classificação *EORTC* inclui o **imunocitoma** (forma cutânea primária) e o **linfoma B da zona marginal** (*EORTC*) no mesmo grupo de classificação devido à apresentação clínica e evolutiva semelhante (WILLEMZE et al., 1997; PANDOLFINO et al., 2000). A *WHO* utiliza o termo **imunocitoma** como sinônimo para uma forma de linfoma sistêmico, **linfoma linfoplasmacítico**, associado à macroglobulinemia de Waldenstrom (HARRIS et al., 1994, 2000).

2.2.2 Classificação dos pseudolinfomas

Não existe classificação consensual para os pseudolinfomas. Abaixo (**Quadro 2**) classificação dos pseudolinfomas de células B e T, segundo o Tratado de Dermatologia em Medicina de Fitzpatrick (WOOD, 2003).

Subtipo Clínico-patológico	Infiltrado celular predominante
Hiperplasia cutânea linfóide	Células B ou T
Doença de Kimura	Células B
Doença de Castleman	Células B
Granulomatose linfomatóide*	Células B
Pseudo-micose fungóide	Células T
Mucinose folicular	Células T
Dermatite de contato linfomatóide	Células T
Reticulóide actínico	Células T
Papulose linfomatóide*	Células T
Linfoadenopatia angioimunoblástica	Células T
Infiltração linfocitária da pele	Células T

*incluídas como entidades provisórias na classificação dos tumores hematopoiéticos e tecidos linfóides segundo WHO (2001).

Quadro 2 - Classificação dos pseudolinfomas de células B e T.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

2.3.1 Linfomas cutâneos

A incidência anual dos linfomas B, incluindo os linfomas nodais e extra-nodais, é muito variada. Nos EUA a incidência é de aproximadamente 15 por 100.000 habitantes, na China 1,2 por 100.000 habitantes. América do Sul, África e Japão apresentam incidências intermediárias (JAFÉ et al., 2001).

A incidência anual dos linfomas cutâneos primários, T e B, é estimada em 0,5 - 1,5 por 100.000 habitantes (WEINSTOCK; HORN 2002). Os linfomas cutâneos primários de células B representam aproximadamente 20-25% de todos os linfomas cutâneos primários (HARRIS et al., 1994;

PANDOLFINO et al., 2000). Segundo estudo da *EORTC*, os linfomas cutâneos primários de células B apresentam discreta prevalência no sexo masculino, na proporção de 2:1 e acometem indivíduos com idade média de 59 anos (PANDOLFINO et al., 2000).

2.3.2 Pseudolinfomas

A incidência e prevalência dos pseudolinfomas de células B é pouco estudada e relatada (PLOYSANGAM et al., 1998). Estudos realizados nas décadas de 60 e 70 indicam também uma maior incidência no sexo masculino na proporção de 2:1, acometendo indivíduos com idade média de 34 anos (CARO; HELWING 1969; EVANS et al., 1979).

2.4 ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

A história clínica e o exame físico colaboram no diagnóstico diferencial entre os linfomas cutâneos primários de células B e os pseudolinfomas de células B. Entretanto, o diagnóstico é realizado essencialmente através do estudo histológico e imunoistoquímico (LEVY et al., 1977; WILLEMZE et al., 1994; SANDER; FLAIG 1999).

O estudo histológico e imunoistoquímico é realizado a partir do fragmento de pele biopsiada. O exame imunoistoquímico pode, atualmente, ser realizado em espécime fixada em formol e incluída em parafina devido ao desenvolvimento de anticorpos capazes de reagir com antígenos

processados dessa forma (BACCHI 1999; PANDOLFINO et al., 2000). A biologia molecular, através da pesquisa do rearranjo do gene de imunoglobulina, tem sido descrita como método auxiliar importante no diagnóstico dos processos linfoproliferativos. Atualmente a pesquisa do rearranjo do gene de imunoglobulina também pode ser realizada em espécime fixada em formol e incluída em parafina (RIJLAARSDAM et al., 1992).

2.4.1 Aspectos Clínicos

2.4.1.1 Linfomas cutâneos

Clinicamente os linfomas cutâneos primários de células B apresentam-se usualmente como pápula, placa ou nódulo (BURG et al., 1997). A coloração pode variar de eritematosa a violácea. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, disseminadas ou agrupadas em uma região corpórea, e raramente apresentam ulceração ou necrose. Quanto à localização, podem acometer qualquer área da superfície corpórea, entretanto, alguns subtipos apresentam áreas de predileção, como será exposto a seguir (PANDOLFINO et al., 2000).

O **linfoma da zona marginal extranodal – tipo MALT (WHO)**, correspondente ao **linfoma B da zona marginal / imunocitoma (EORTC)** apresentam-se habitualmente como lesões únicas ou múltiplas agrupadas, com predileção por cabeça, pescoço, tronco e membros superiores (PANDOLFINO et al., 2000; KERL et al., 2001).

O **linfoma folicular** (*WHO*) correspondente ao **linfoma de células centro-foliculares** (*EORTC*) apresenta predileção por cabeça (couro cabeludo e região frontal) e tronco (KERL et al., 2001; PRINCE et al., 2003).

O linfoma descrito no passado como **linfoma de Crosti** ou “**reticulo-histiocitoma do dorso**”, caracterizado por lesão na região dorsal, usualmente nódulo ou placa, corresponde ao **linfoma folicular** (*WHO*) e **linfoma difuso de grandes células** (*WHO*), e ao **linfoma de células centro-foliculares** (*EORTC*) (CERRONI et al., 1998).

O **linfoma difuso de grandes células** (*WHO*) é descrito acometendo cabeça e pescoço e, menos freqüentemente, tronco e membros inferiores (KIM et al., 2003). O **linfoma de grandes células da perna** (*EORTC*) acomete membro inferior abaixo do joelho, freqüentemente um único membro, podendo apresentar, raramente, o comprometimento bilateral. A lesão pode ser solitária ou apresentar-se como lesões múltiplas agrupadas (GRANGE et al., 2001; KERL et al., 2001).

O **plasmocitoma extramedular** (*WHO*) e o **plasmocitoma cutâneo primário** (*EORTC*) é descrito por apresentar-se com múltiplas lesões, nódulos e/ou placas, com predileção por cabeça e tronco (SANDER et al., 1999). O plasmocitoma cutâneo é raro, sendo descrito em associação com mieloma múltiplo. Segundo a *EORTC*, o plasmocitoma cutâneo primário é classificado como entidade provisória (PANDOLFINO et al., 2000).

O **linfoma de grandes células B intravascular** (*WHO* e *EORTC*) também é entidade rara e classificada como provisória segundo a *EORTC*. Caracteriza-se por placas ou áreas endureadas, dolorosas, sugestivas de

paniculite ou púrpura, que acometem tronco e membros inferiores (PANDOLFINO et al., 2000).

2.4.1.2 Pseudolinfomas

Clinicamente, as lesões dos pseudolinfomas de células B são semelhantes às lesões dos linfomas cutâneos primários de células B. As apresentações clínicas mais freqüentes são pápulas, nódulos ou placas, eritemato-violáceas, infiltradas. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, sem predileção por local de acometimento. A literatura enfatiza a importância da história clínica na busca de exposição aos agentes causais (PLOYSANGAM et al., 1998; KERL et al., 2001; HOFBAUER et al., 2001).

A doença de Kimura, atualmente classificada por alguns autores como pseudolinfoma, apresenta-se com nódulos cutâneos e subcutâneos solitários ou múltiplos, acometendo principalmente cabeça e pescoço. O envolvimento de linfonodos e eosinofilia periférica é observada (WOOD 2003).

2.4.2 Aspectos Histológicos

2.4.2.1 Linfomas cutâneos

Através do estudo histológico, utilizando-se a coloração de hematoxilina-eosina (HE), é possível identificar a proliferação linfocitária neoplásica. A presença de faixa normal de colágeno na derme superficial, chamada **zona Grenz** (Anexo A, Fig.14), separando a epiderme do infiltrado

linfocitário dérmico, é achado usual nos **linfomas cutâneos de células B** (EVANS et al., 1979). O epidermotropismo, migração de linfócitos para a epiderme, freqüente nos linfomas de células T, é infreqüente nos linfomas de células B (KERL et al., 1984; SLATER 2001).

O infiltrado linfocitário descrito nos **linfomas cutâneos de células B** é usualmente denso, assimétrico, nodular ou difuso (Anexo A, Fig. 2, 6, 21), e muitas vezes tende a ser mais intenso na derme profunda, chamado de padrão *bottom-heavy* (Anexo A, Fig. 16) (PANDOLFINO et al., 2000; KERL et al., 2001).

Lesões em estágios iniciais dos linfomas cutâneos de células B tendem a apresentar um infiltrado irregular ou nodular perivascular e perianexial na derme reticular superficial, enquanto lesões antigas tendem a apresentar infiltrado celular mais difuso, da derme até o tecido subcutâneo, com ou sem a presença de folículos linfóides reacionais. Linfócitos T reativos são observados na periferia ou entre as células B neoplásicas, principalmente nas lesões iniciais. Figuras de mitoses podem também ser encontradas em grande número (RIJLAARSDAM et al., 1990; PANDOLFINO et al., 2000).

Linfoma da zona marginal extranodal – tipo MALT (WHO) correspondente ao linfoma B da zona marginal / imunocitoma (EORTC)

As características histológicas são semelhantes nas entidades correspondentes nas classificações **WHO** e **EORTC**. Apresentam um

infiltrado linfocitário difuso, nodular ou formando áreas perivasculares e perianexiais, acometendo derme até o tecido subcutâneo. Um “padrão inverso” àquele observado nos centros germinativos é descrito para o infiltrado linfocitário no linfoma da zona marginal. Apresenta-se com um centro mais escuro formado por pequenos linfócitos, circunscrito por uma área mais clara formada por células de tamanho médio e citoplasma abundante, que se assemelham aos centrócitos (Anexo A, Fig. 2, 30, 31). Os centros germinativos reacionais estão presentes freqüentemente. O infiltrado celular das áreas interfoliculares pode ser composto por pequenos linfócitos, células plasmáticas, linfoplasmocitóides, monócitos, eosinófilos e ocasionalmente blastos (CERRONI; KERL 1999; KAZAKOV et al., 2002; KERL et al., 2001).

Linfoma folicular (*WHO*) e linfoma difuso de grandes células (*WHO*) correspondentes ao linfoma de células centro-foliculares (*EORTC*).

O linfoma de célula centro folicular (*EORTC*) inclui o linfoma folicular (*WHO*) e o linfoma difuso de grandes células (*WHO*). Histologicamente, o linfoma de células centro-foliculares (*EORTC*) é caracterizado por padrão de crescimento difuso (linfoma difuso de grandes células-*WHO*) (Anexo A, Fig. 10, 14) e/ou padrão de crescimento folicular, formado por centrócitos e centroblastos neoplásicos (linfoma folicular-*WHO*) (Anexo A, Fig. 8). O infiltrado celular, segundo *EORTC*, pode ser formado por centrócitos e centroblastos, além de imunoblastos, pequenos linfócitos,

histiócitos, eosinófilos e células plasmáticas (WILLEMZE et al., 1997; KERL et al., 2001). Figuras de mitose podem ser freqüentes. Folículos linfóides reacionais lembrando centros germinativos podem estar presentes e, muitas vezes, dificultar o diagnóstico diferencial com os pseudolinfomas (PANDOLFINO et al., 2000).

Linfoma de grandes células da perna (*EORTC*)

Entidade aceita somente pela *EORTC*, apresenta histologicamente um infiltrado denso de grandes células na derme e tecido subcutâneo (Anexo A, Fig. 16-20). O infiltrado é formado por centroblastos, imunoblastos e grandes centrócitos. Epidermotropismo simulando linfoma de células T pode estar presente e figuras de mitose são freqüentes (HARRIS et al., 1994; KERL et al., 2001; BURG et al., 1997). Corresponde ao linfoma difuso de grandes células (*WHO*).

Plasmocitoma extramedular (*WHO*) e plasmocitoma cutâneo primário (*EORTC*)

As características histológicas são semelhantes nas entidades correspondentes para as classificações *WHO* e *EORTC*. Apresentam um denso infiltrado monomorfo de células plasmáticas em diferentes estágios de maturação (Anexo A, Fig. 21-25). Atipias celulares e mitoses estão presentes (SANDER; FLAIG, 1999; PANDOLFINO et al., 2000).

Linfoma de grandes células intravascular (*WHO*) e linfoma de grandes células B intravascular (*EORTC*)

Histologicamente apresentam numerosos vasos sanguíneos dilatados na derme e tecido subcutâneo. Presença de grandes células linfóides neoplásicas confinadas na luz de vênulas, capilares e arteríolas (SANDER et al., 1999; PANDOLFINO et al., 2000).

2.4.2.2 Pseudolinfomas

Os pseudolinfomas apresentam, geralmente, infiltrado celular nodular ou difuso, que tende a ser relativamente simétrico e mais intenso na derme superficial, chamado de padrão *top-heavy* (Anexo A, Fig. 26) (PLOYSANGAM et al., 1998; KERL et al., 2001). A epiderme freqüentemente encontra-se conservada, entretanto, ocasionalmente pode ser observado hiperkeratose, parakeratose, acantose, espongirose ou degeneração vacular da camada basal. A presença de folículos linfóides secundários na derme é achado freqüente, caracterizado por nódulos formados, na área central, por pequenas e grandes células e, na periferia, por pequenas células, esboçando um típico centro germinativo com ausência de pleomorfismo. Plasmócitos, eosinófilos, neutrófilos e células gigantes podem ser observadas no infiltrado celular (Anexo A, Fig. 10, 27) (PLOYSANGAM et al., 1998; WOOD 2003).

2.4.3 Aspectos Imunoistoquímicos

O estudo imunoistoquímico (IIQ) tem como objetivo identificar a linhagem celular e o estágio de diferenciação da população linfocitária, assim como outras células presentes no infiltrado celular em estudo. Os principais marcadores de linfócitos B utilizados em tecido incluído em parafina são: anticorpos para cadeias leves de imunoglobulinas κ e λ , CD20, CD79a, CD10 e CD5 (marcando uma subpopulação de linfócitos B) (BACCHI 1999; PANDOLFINO et al., 2000). No estudo dos processos linfoproliferativos cutâneos de células B também é necessária a pesquisa de células T. Os principais marcadores de linfócitos T utilizados em tecido incluído em parafina são: CD3, CD45RO, CD5 e CD43. Os anticorpos anti bcl-2, CD21 e CD23 também auxiliam no diagnóstico dos processos linfoproliferativos de células B (BACCHI 1999; FUNG et al., 2002).

- Cadeias leves κ e λ da imunoglobulina

As células linfóides com imunofenótipo B expressam cadeias leves de imunoglobulina em sua superfície. A pesquisa das cadeias leves de imunoglobulina, κ e λ , é utilizada para o estudo da clonalidade nas populações linfocitárias, auxiliando na pesquisa diagnóstica dos processos linfoproliferativos e contribuindo principalmente na diferenciação entre os linfomas e pseudolinfomas. Entretanto, é descrita dificuldade técnica, durante o processamento histológico, na realização do exame da

imunoistoquímica. Frequentemente ocorre o comprometimento da integridade das imunoglobulinas da superfície celular, podendo, assim, ocorrer sua liberação no interstício, levando a um alto *background* (reação inespecífica de fundo), dificultando a interpretação da reatividade para as cadeias leves kappa e lambda (BACCHI 1999). A técnica da hibridização *in situ* é descrita como auxiliar na minimização dos resultados falso-positivos ou falso-negativos, utilizando sondas marcadas para detectar o RNA mensageiro das cadeias leves de imunoglobulinas (WOOD et al., 1989; MAGRO et al., 2003).

Os infiltrados linfóides, em geral, apresentam monoclonalidade nos processos linfoproliferativos malignos e, policlonalidade nos quadros reacionais benignos (RIJLAARSDAM et al., 1992; CONNORS et al., 2002; BACCHI 1999). Na policlonalidade o índice k/? é usualmente 3:1 ou 2:1. Na monoclonalidade o índice da relação k/? indica restrição de kappa quando o índice é maior que 5 -10:1, ou restrição de lambda quando menor que 0,5 - 1:1 (RIJLAARSDAM et al., 1992; HUGHES et al., 2001; FUNG et al., 2002).

- Marcadores de CD20, CD79a, CD10, CD5, CD3, CD45RO, CD43, CD21, CD23 e bcl-2.

Os marcadores celulares (CD) são antígenos expressos pela célula na sua superfície ou no seu interior. A identificação de cada CD é realizada utilizando anticorpos específicos. O painel de anticorpos é planejado com a finalidade de identificar linfócitos B, linfócitos T/NK e estágios da maturação

e diferenciação celular, além de proporcionar a adequada avaliação do arranjo arquitetural do infiltrado (SOARES; ARIAS, 1999; ABBAS et al., 2000). Para os infiltrados linfocitários de grandes células, francamente neoplásicos ao HE, os anticorpos de maior importância são aqueles utilizados na distinção entre células T e B. Nos infiltrados linfocitários de pequenas e médias células, o uso do painel completo reveste-se de importância tanto na diferenciação entre células T e B, como na diferenciação entre os linfomas e pseudolinfomas. Estão relacionados abaixo os principais marcadores para a pesquisa diagnóstica nos processos linfoproliferativos cutâneos de células B.

CD20 - o anticorpo L26, anti-CD20, possui grande importância no painel da imunoistoquímica para linfomas de células B. É anticorpo monoclonal anti-linfócito B que identifica o antígeno CD20. As células linfóides B normais, reativas e neoplásicas expressam CD20 na membrana citoplasmática, entretanto os plasmócitos deixam de expressá-lo. Em torno de 95% dos linfomas de células B são compostos por células CD20 positivas (BACCHI 1999; ABBAS et al., 2000).

CD79a - o antígeno CD79a se localiza na superfície das células B, desde os estágios iniciais no ciclo de diferenciação celular dos linfócitos B até as células plasmocitárias, identificando, assim, um espectro amplo de diferenciação de linfócitos B. O anticorpo anti-CD79a é utilizado juntamente com o anticorpo anti-CD20 na classificação imunoistoquímica dos linfomas

de células B (BACCHI 1999). No plasmocitoma extramedular as grandes células B neoplásicas (plasmócitos neoplásicos) são CD20 negativas e CD 79a positivas.

CD10 - chamado CD10/Calla^{*}, apresenta positividade no linfoma folicular (*WHO*) e negatividade para linfoma da zona marginal extranodal (*WHO*) (SANDER et al., 1999; ABBAS et al., 2000).

CD5 - o anticorpo 4C7 identifica população de linfócitos T maduros e subgrupo de células B. Utilizado no diagnóstico diferencial entre os **linfoma cutâneo folicular** e **da zona marginal extranodal - tipo MALT** (*WHO*), ambos CD5 negativos, e os **linfomas de células do manto e linfocítico de pequenas células** (*WHO*), freqüentemente, CD 5 positivos. O linfoma de células do manto raramente acomete primariamente a pele, mas é descrito como acometimento cutâneo secundário em 17% das formas nodais (SANDER et al., 1999; JAFFE et al., 2001).

CD3 - marcador policlonal de linfócitos T.

CD45RO - marcador de linfócitos T de memória.

CD43 - marcador leucocitário, importante marcador de células T, também expresso em alguns linfomas cutâneos B. A coexpressão CD20 e CD43 é

^{*} Calla: Common acute lymphoblastic leukemia antigen

considerada um sinal importante de malignidade (CERRONI; KERL 1999; BACCHI 1999).

CD21 - antígeno marcador de linfócitos B maduros e células foliculares dendríticas. Sua maior importância se dá na identificação e avaliação das células dendríticas presentes no esboço folicular (BACCHI 1999; ABBAS et al., 2000).

CD23 - antígeno marcador de ativação de linfócitos B, monócitos, macrófagos e células foliculares dendríticas (BACCHI 1999; ABBAS et al., 2000).

bcl-2 - marcador de antiapoptose, produto do gene bcl-2, proteína com importância na prevenção da apoptose ou morte celular programada. O anticorpo monoclonal anti-bcl-2 é utilizado para diferenciar linfoma folicular nodal (*WHO*) de processos reativos benignos de células B. O linfoma folicular nodal apresenta imunorreatividade para o bcl-2 em 93% dos casos, já processos hiperplásicos reacionais apresentam-se negativos (PRINCE et al., 2003). Outra utilização, ainda controversa, é no diagnóstico diferencial entre o linfoma folicular nodal (*WHO*) e o linfoma cutâneo primário folicular (*WHO*) ou linfoma de célula centro folicular (*EORTC*). A imunorreatividade para o bcl-2 estaria presente na forma nodal do linfoma folicular e ausente nas formas cutâneas. Entretanto, foram publicadas séries de linfoma cutâneo primário folicular (*WHO*) com imunorreatividade para o bcl-2 em

41% dos casos estudados (LEBOIT 2002; HSI et al., 2002, CONNORS et al., 2002). GEELLEN et al. (1998) sugerem que a expressão de bcl-2 esteja relacionada à localização da lesão, demonstram positividade do bcl-2 em linfomas de grandes células da perna e negatividade em outras localizações, favorecendo o reconhecimento do linfoma de grandes células da perna como entidade própria segundo a EORTC.

2.4.3.1 Perfil imunoistoquímico dos linfomas cutâneos

<p>Linfoma da zona marginal extranodal -tipo MALT (WHO) e linfoma B da zona marginal / imunocitoma (EORTC) (Anexo A, Fig. 1-4)</p> <p>Usualmente: CD20 positivo, CD79a positivo, CD10 negativo, CD5 negativo, CD23 negativo e bcl-2 negativo.</p> <p>(CERRONI et al., 1997a; JAFFE et al., 2000; KAZAKOV et al., 2002; KERL et al., 2001).</p>
<p>Linfoma folicular (WHO) (Anexo A, Fig. 5-8)</p> <p>Usualmente: CD20 positivo, CD79a positivo, CD10 positivo (raramente negativo), CD5 negativo, CD23 positivo ou negativo e CD43 negativo, bcl-2 negativo (raramente positivo).</p> <p>(CERRONI et al., 1997b; JAFFE et al., 2000; KAZAKOV et al., 2002; KERL et al., 2002).</p>
<p>Linfoma difuso de grandes células (WHO) (Anexo A, Fig. 9-20)</p> <p>Usualmente: CD20 positivo, CD79a positivo (raramente negativo), CD10 positivo ou negativo, CD5 negativo, CD23 positivo ou negativo, CD43 negativo e bcl-2 negativo ou positivo.</p> <p>(CERRONI et al., 1997b; JAFFE et al., 2000; KAZAKOV et al., 2002; KERL et al., 2002).</p>
<p>Linfoma de células centro-foliculares (EORTC) (Anexo A, Fig. 5-14)</p> <p>Usualmente: CD20 positivo, CD79a positivo, CD10 positivo ou negativo, CD5 negativo, CD23 positivo ou negativo, CD43 negativo e bcl-2 positivo ou negativo.</p> <p>(WILLEMZE R et al., 1997; PANDOLFINO et al., 2000; KERL et al., 2001).</p>
<p>Linfoma de grandes células da perna (EORTC) (Anexo A, Fig. 15-20)</p> <p>Usualmente CD20 positivo, CD 79a positivo, bcl-2 positivo, bcl-6 positivo ou negativo.</p> <p>(HARRIS et al., 1994; KERL et al., 2001; BURG et al., 1997).</p>
<p>Linfoma de grandes células intravascular (WHO e EORTC)</p> <p>Usualmente: CD20 positivo, CD10 negativo (em 61% dos casos) e CD5 negativo.</p> <p>(SANDER et al., 1999; PANDOLFINO et al., 2000).</p>
<p>Plasmocitoma extramedular (WHO) e Plasmocitoma cutâneo primário (EORTC) (Anexo A, Fig. 21-24)</p> <p>Usualmente: CD20 negativo, CD79a positivo ou negativo.</p> <p>(SANDER et al., 1999; PANDOLFINO et al., 2000).</p>

Quadro 3 - Perfil imunoistoquímico dos linfomas cutâneos de células B.

2.4.3.2 Perfil imunoistoquímico dos pseudolinfomas

Os pseudolinfomas apresentam, freqüentemente, infiltrado celular composto por células B (CD20 positivas) e também células T (CD3 ou CD45RO positivas) que podem ser evidenciadas através da imunoistoquímica. A presença da policlonalidade do infiltrado celular nos pseudolinfomas cutâneos, como descrita anteriormente, pode ser avaliada através da imunoistoquímica. Na policlonalidade o índice k/? é usualmente 3:1 ou 2:1. Outra importante função da imunoistoquímica, no auxílio diagnóstico para os pseudolinfomas, se dá na identificação e estudo dos folículos linfóides secundários. Usualmente, pode-se observar a presença de células dendríticas (CD23 ou CD21 positivas) no centro dos folículos, esboçando o arcabouço folicular nos pseudolinfomas (Anexo A, Fig. 27-29) (BRODELL; SANTA CRUZ 1985; PLOYSANGAM et al., 1998; CERRONI; KERL 1999; WOOD 2003). A atividade de proliferação celular nos folículos também tem sido descrita como auxiliar na distinção entre os processos benignos e malignos, avaliada através de marcadores de proliferação celular (Ki67 / MIB-1). A baixa atividade de proliferação é observada principalmente nos casos de linfomas, enquanto alta atividade proliferativa é observada nos pseudolinfomas (CERRONI; KERL 1999).

2.4.4 Aspectos da Biologia Molecular

Recentemente, a biologia molecular, através da **pesquisa do rearranjo do gene** da imunoglobulina das células B, tem sido utilizada como método auxiliar no diagnóstico dos processos linfoproliferativos. Cada célula B possui genes para imunoglobulina com rearranjos específicos para suas regiões: região variável (V), região de junção (J) e região constante (C). Assim, a expressão de determinadas moléculas de superfície ou receptores é única para cada célula. No linfoma ocorre proliferação clonal, células originadas de um mesmo clone celular, que expressam moléculas de superfície comum e apresentam o mesmo rearranjo do gene para imunoglobulina. Assim, a identificação do rearranjo gênico das cadeias de imunoglobulina demonstrando proliferação clonal sugere fortemente o caráter maligno da população linfocitária estudada (RIJLAARSDAM et al., 1992; ABBAS et al., 2000; PANDOLFINO et al., 2000).

A pesquisa do rearranjo gênico é realizada utilizando o método de *Southern Blot* ou *PCR* (polymerase chain reaction). O método de *PCR*, onde o *DNA* é amplificado pela reação em cadeia da polimerase, apresenta sensibilidade de 0,001 a 1%, sendo 1.000 vezes mais sensível que o *Southern Blot*. Dessa maneira, o *PCR* necessita de uma quantidade menor de *DNA*, e pode ser realizado em material incluído em parafina (HUGHES et al., 2001; FUNG et al., 2002). A técnica de **“nested” PCR**, utilizando a microdissecção com laser, possibilita a análise de células isoladas ou grupo de células específicas aumentando a sensibilidade do método (CERRONI et

al., 1997b; PANDOLFINO et al., 2000). O método *PCR* também pode ser utilizado para a pesquisa de translocações cromossômicas. Alterações cromossômicas são descritas nos processos linfoproliferativos, como a presença da translocação cromossômica t (14,18) nos linfomas foliculares primários nodais com comprometimento secundário da pele e a ausência desta translocação cromossômica nos linfomas cutâneos primários (CHILD et al., 2001, 2002; HIS et al., 2002; DUMMER et al., 2000).

Conceitos, classificações e técnicas diagnósticas em relação aos linfomas cutâneos e pseudolinfomas estão em constante evolução. A melhor definição desses processos será alcançada através da aquisição de conhecimento de suas anormalidades moleculares, etiologias e patogêneses. Este fato estimula novas pesquisas em busca de métodos diagnósticos e tratamentos adequados para os processos linfoproliferativos cutâneos (KERL et al., 2001).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

Este trabalho foi realizado utilizando pacientes portadores de processos linfoproliferativos de células B (linfomas cutâneos primários de células B e pseudolinfomas cutâneos de células B). Os pacientes realizavam acompanhamento no Ambulatório de Oncologia Cutânea da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e no Hospital do Câncer de São Paulo - AC Camargo (período de janeiro de 1988 a janeiro de 2003).

A revisão completa dos prontuários médicos e material anátomo-patológico foi realizada em **38 casos**. Desta totalidade, 22 pacientes realizavam acompanhamento no Ambulatório de Oncologia Cutânea da Divisão de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e 16 pacientes realizavam acompanhamento no Hospital do Câncer de São Paulo – AC Camargo.

Todos os casos incluídos no estudo haviam sido diagnosticados e seguidos, no mínimo, por seis meses, sem evidência de comprometimento

extracutâneo para se firmar o diagnóstico de processo linfoproliferativo cutâneo primário de células B.

3.2 MÉTODOS

O trabalho foi desenvolvido retrospectivamente. A seleção dos casos foi realizada através da pesquisa de laudos anátomo-patológicos de biópsias de pele. Inicialmente, **62 casos** de processos linfoproliferativos cutâneos primários de células B (linfomas cutâneos primários de células B e pseudolinfomas de células B) foram selecionados.

Prontuários médicos, assim como o material anátomo-patológico dos pacientes portadores de processos linfoproliferativos de células B, acompanhados na Divisão de Dermatologia do HCFMUSP e no Hospital do Câncer de São Paulo - AC Camargo, foram revisados. Um banco de dados próprio para a realização do projeto foi formado a partir das informações recolhidas. O protocolo utilizado para a coleta adequada das informações contidas nos prontuários médicos está demonstrado no **Anexo B**.

Na fase inicial do trabalho, durante a avaliação dos **62 casos** de processos linfoproliferativos de células B, **14** casos foram excluídos por ausência de material embocado em parafina (fragmento de pele) para a realização da revisão anátomo-patológica. Na fase sequencial do trabalho **10** casos foram excluídos por impossibilidade da realização do completo estudo imunoistoquímico. Realizamos, assim, revisão dos prontuários médicos e material anátomo-patológico de **38 casos**. Os 38 casos foram

analisados histologicamente por dois grupos de médicos patologistas, denominados Grupo 1 e Grupo 2. Cada grupo constituiu-se por pelo menos dois patologistas. Ambos os grupos revisaram independentemente todos os casos, definindo cada caso como pseudolinfoma, linfoma ou inconclusivo. Os casos concluídos como linfoma foram classificados segundo *WHO* e *EORTC*.

Dentre a casuística de 38 casos, obtivemos **6** onde não houve concordância diagnóstica durante a revisão anatomo-patológica entre os dois grupos de médicos patologistas. Esses 6 casos discordantes foram excluídos para a análise estatística descritiva, e considerados como um grupo à parte na discussão (Esquema 1).

Esquema 1 - Organograma demonstrando a casuística final estudada de 38 casos.

3.2.1 Informações Clínicas

Foram avaliadas informações referentes ao **perfil dos pacientes** como sexo, idade e raça. Informações referentes à história clínica como data da primeira consulta, tempo de história pregressa da doença atual, data do diagnóstico e idade do paciente no momento do diagnóstico foram avaliadas.

As lesões cutâneas foram descritas quanto à **apresentação clínica**. Quando à localização das lesões, foram descritos o acometimento de um ou mais segmentos corpóreos (segmento cefálico, tronco e membros). Características referentes ao número e distribuição das lesões foram verificadas e assim classificadas como: - **distribuição regional** (lesões únicas ou múltiplas acometendo um ou dois segmentos corpóreos interligados) e - **distribuição disseminada** (múltiplas lesões acometendo três segmentos corpóreos). Quanto à morfologia, as lesões foram classificadas em: - **mácula** (alteração da coloração da pele, sem elevação, plana, de qualquer diâmetro ou formato); - **pápula** (lesão sólida, elevada e menor ou igual a 1 cm de diâmetro); - **placa** (lesão elevada e maior que 1 cm); e - **nódulo** (lesão sólida, circunscrita, elevada ou não, com envolvimento da pele em profundidade e/ou palpável, de qualquer diâmetro) (SAMPAIO; RIVITTI 1998; WOOD 2003). A presença de úlcera (perda circunscrita da epiderme e derme) e infecção secundária também foram avaliadas.

Em relação ao **acometimento sistêmico**, foi avaliada a disseminação extracutânea do processo linfoproliferativo. A presença de outras doenças associadas também foi avaliada.

Quanto à disseminação extracutânea do processo linfoproliferativo, foi considerado **acometimento linfonodal** quando a presença de linfonodo aumentado foi detectada ao exame físico (palpação) ou por métodos de imagem (ultra-som, raio X e tomografia computadorizada) e confirmada histologicamente através da biópsia do linfonodo. Ausência de comprometimento linfonodal foi considerada quando não se evidenciou linfonodo palpável ao exame físico, ou alterações aos métodos de imagem e/ou biópsia.

Acometimento da medula óssea foi considerado quando biópsia evidenciava infiltração por células malignas. Também descrevemos um grupo chamado não avaliado, quando o paciente não realizou pesquisa (biópsia) da medula óssea.

Quanto ao **acometimento visceral**, foi considerado positivo quando métodos de imagem (ultra-som e/ou tomografia computadorizada) e/ou biópsia visceral indicavam presença de infiltração maligna visceral. Ausência de acometimento visceral foi considerada quando métodos de imagem não evidenciavam alterações sugestivas de comprometimento visceral.

Quanto ao **acometimento do sangue periférico**, foi considerado positivo quando hemograma e/ou imunofenotipagem de linfócitos no sangue

periférico evidenciavam doença linfoproliferativa circulante e negativo quando tais exames não evidenciavam presença de doença linfoproliferativa.

Quanto aos **exames laboratoriais**, foram checados exames realizados na avaliação inicial de rotina como: hemograma completo (HMG), desidrogenase láctica (DHL), gama glutamiltransferase (Gama-GT) e fosfatase alcalina (FA), assim como a realização de sorologia para a bactéria *Borrelia burgdorferi*.

Quanto aos **sintomas e sinais**, foram avaliados através da história clínica relatada pelo paciente, a presença ou não de febre (temperatura corpórea maior ou igual a 37,6° Celsius), prurido generalizado e localizado (lesão cutânea), perda de peso (número de kilos nos 6 meses previamente ao diagnóstico) e sudorese noturna. Também foi checada na descrição do exame físico, a presença de esplenomegalia, hepatomegalia ou adenomegalia.

3.2.2 Informações Referentes à Evolução

Quanto à evolução dos pacientes, foram checados dados referentes à data da última avaliação e/ ou óbito, **estágio da doença** (doença cutânea em atividade, doença cutânea em remissão ou acometimento sistêmico) e **status do paciente** na última avaliação e/ou informação recolhida por contato telefônico. Para definir *status* do paciente utilizamos a seguinte classificação: paciente vivo sem doença (VSD), vivo com doença (VCD), morto com doença (MCD), e morto sem doença (MSD). Todos os casos

incluídos no trabalho apresentavam, na avaliação inicial, doença com exclusivo acometimento cutâneo e atividade da doença. Nenhum dos casos apresentou doença extracutânea antes dos seis primeiros meses de seguimento.

Caso o paciente tenha evoluído para o óbito, foram recolhidas informações referentes ao acometimento de outros órgãos pelo linfoma e a **causa mortis**. Classificamos **causa mortis diretamente relacionada ao linfoma**, quando morte por insuficiência de órgão acometido pelo linfoma. Classificamos **causa mortis indiretamente relacionada ao linfoma**, quando morte por causa secundária ao tratamento (p.ex. infecções ou insuficiência renal na vigência de quimioterapia), **outras causa mortis** quando não relacionada ao linfoma e **causa mortis desconhecida** quando não obtivemos informações.

3.2.3 Informações Histológicas

O material anátomo-patológico de ambas as instituições foi revisado por dois grupos de médicos patologistas (Grupo 1 e Grupo 2). Assim, cada caso apresenta dois laudos finais de revisão (**Anexo D**). Quando houve resultados divergentes na avaliação entre os dois grupos os casos foram classificados como discordantes. Informações referentes às características histológicas e imunoistoquímicas foram recolhidas de acordo com o **Anexo C**.

Através das lâminas com fragmentos de pele corados pela Hematoxilina - Eosina (HE) foram avaliados critérios descritos a seguir:

1. **epidermotropismo** (presença de células mononucleares na epiderme com pouca ou nenhuma espongiose);
2. **densidade do infiltrado celular dérmico**, classificado em: denso na derme superficial (mais intenso na derme superficial ou chamado *top-heavy*) (Anexo A, Fig. 26), denso na derme profunda (mais intenso na derme profunda ou chamado *bottom-heavy*) (Anexo A, Fig. 36) ou acometendo igualmente derme superficial e derme profunda (Anexo A, Fig. 14) ;
3. **arranjo arquitetural** foi classificado quanto à distribuição do infiltrado celular em difuso (células difusas na derme) (Anexo A, Fig. 14) ou nodular (células agrupadas na derme formando nódulos) (Anexo A, Fig. 2);
4. **esboço folicular** presente ou ausente (células agrupadas formando estruturas semelhantes aos folículos linfóides secundários) (Anexo A , Fig. 8, 28, 36);
5. **infiltração intersticial** dérmica por células linfóides dissecando fibras de colágeno (Anexo A, Fig. 32);
6. **reatividade endotelial** (intumescimento da parede vascular), avaliada se ausente ou presente. Quando presente, classificada em discreta, moderada ou intensa;

7. **comprometimento de anexos e nervos** pelo infiltrado celular, quando presente foi descrito se o infiltrado celular invadia ou somente circundava a estrutura anexial e nervos (Anexo A, Fig. 16, 17);
8. **angiocentrismo** (presença do infiltrado celular predominantemente ao redor dos vasos sanguíneos), descrito se o infiltrado celular circundava ou destruía o vaso;
9. **características da composição do infiltrado celular** foram descritas. Classificado como infiltrado celular em homogêneo (formado por células semelhantes em tamanho) ou heterogêneo (formado por células diferentes em tamanho). Checada a presença de linfócitos pequenos e/ou grandes, assim como a presença de plasmócitos, eosinófilos e histiócitos.

Após avaliação das lâminas coradas pelo HE, os Grupos avaliatórios 1 e 2 relataram a impressão final e classificaram cada caso em **provável linfoma, provável pseudolinfoma ou inconclusivo**.

3.2.4 Informações Imunoistoquímicas

As lâminas de imunoistoquímica foram avaliadas e descritas quanto à sua reatividade (positiva ou negativa). As características das células marcadas pela reação, como tamanho (pequenas ou grandes células) e distribuição preferencial dessas células (difusa, formando nódulos ou esboçando folículos) foram descritas. Como painel padrão foram utilizados

os anticorpos anti-CD20, kappa, lambda, CD10, bcl-2, CD3, CD45RO, CD43, CD5, CD23 e CD21.

3.2.5 Classificação Pós Avaliação Histológica e Imunoistoquímica

Ao final, reunindo-se características ao HE e à imunoistoquímica, cada grupo de patologistas (Grupo 1 e Grupo 2) definiu cada caso como **linfoma, pseudolinfoma ou inconclusivo**.

Quando o diagnóstico de linfoma cutâneo primário de células B foi estabelecido, os casos foram classificados segundo **WHO** e **EORTC** respectivamente para cada caso (**Quadro 1**).

3.3 MEDIDAS ESTATÍSTICAS

Os dados foram organizados utilizando o programa *SPSS Manager[®]* (*SPSS Manager[®] 10.0 for Windows*). De acordo com os resultados obtidos a partir de estatística descritiva foram aplicadas análises adequadas através do Teste do χ^2 (Qui-Quadrado), Teste Exato de Fisher e/ou Teste de Correlação de Pearson.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Serão apresentados a seguir resultados referentes aos **32 casos** de processos linfoproliferativos cutâneos de células B, onde houve concordância diagnóstica na revisão anátomo-patológica entre os dois grupos de médicos patologistas.

Os **6 casos** onde houve discordância diagnóstica entre esses grupos serão excluídos para a análise estatística (características demográficas, clínicas e histológicas), mas considerados como um grupo à parte na discussão (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Discordância diagnóstica na revisão anatomo-patológica dos 38 casos processos linfoproliferativos cutâneos de células B.

Grupo 1 Grupo 2				Total Grupo 2
	Linfoma cutâneo	Pseudolinfoma	Inconclusivo	
Linfoma cutâneo	25	4*	-	29
Pseudolinfoma	-	7	-	7
Inconclusivo	-	2*	-	2
Total Grupo 1	25	13	-	38

* discordância diagnóstica

4.1 PERFIL DOS CASOS

Da totalidade de 32 casos de **processos linfoproliferativos cutâneos de células B** onde houve concordância diagnóstica na revisão anatomo-patológica entre os dois grupos de médicos patologistas, 25 (78%) foram classificados como **linfomas cutâneos primários de células B**, e 7 (22%) classificados como **pseudolinfomas (Tabela 2)**.

Tabela 2 - Classificação dos 32 casos de processos linfoproliferativos cutâneos de células B

Classificação	Frequência	%
Linfoma cutâneo	25	78
Pseudolinfoma	7	22
Total	32	100

4.1.1 Distribuição quanto às características demográficas e história clínica nos casos classificados como linfomas cutâneos primários de células B e pseudolinfomas

Resultados da distribuição quanto ao sexo, raça, idade de acometimento da doença e tempo de história pregressa das lesões previamente ao diagnóstico da doença nos casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas estão descritos na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Distribuição quanto ao sexo, raça, idade de acometimento da doença e tempo de história pregressa nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

		Linfomas cutâneos	Pseudolinfomas	Total
Sexo	Masculino	17 (68%)	2 (29%)	19
	Feminino	8 (32%)	5 (71%)	13
Raça	Caucasianos	22 (88%)	6 (86%)	28
	Negros	1 (4%)	-	1
	Mulatos	2 (8%)	1 (14%)	3
Mediana das idades em anos (intervalo)		51,5 (29-91)	36,6 (18-50)	-
Mediana da história em meses (intervalo)		6,0 (0,5-204)	48,0 (6-60)	-
Total		25 (100%)	7 (100%)	

4.2 ASPECTOS CLÍNICOS

4.2.1 Resultados quanto à distribuição das lesões, localização, morfologia, número e diâmetro das lesões nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas

Resultados quanto à distribuição (regional ou disseminada), localização (segmento cefálico, tronco e membros), morfologia (somente mácula, pápula, nódulo ou placa; ou coexistência de diferentes lesões), número e diâmetro das lesões dos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas, estão demonstrados na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Resultados quanto à distribuição, localização, morfologia, número e diâmetro das lesões nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

		Linfomas cutâneos	Pseudolinfomas	Total
Distribuição	Regional	24 (96%)	7 (100%)	31
	Disseminada	1 (4%)	-	1
Localização	Segmento cefálico	7 (28%)	3 (43%)	10
	Tronco anterior	3 (12%)	1 (14%)	4
	Dorso	6 (24%)	-	6
	Membros	3 (12%)	3 (43%)	6
	Segm. cefálico e tronco	3 (12%)	-	3
	Tronco e membros	3 (12%)	-	3
	Total	25 (100%)	7 (100%)	32
Morfologia	Mácula	-	-	-
	Pápula	-	3 (43%)	3
	Placa	7 (28%)	1 (14%)	8
	Nódulo	9 (36%)	-	9
	Coexistência de lesões	9 (36%)	3 (43%)	12
Número	Única	10 (40%)	2 (29%)	12
	2 - 10	11 (44%)	4 (57%)	15
	> 10	4 (16%)	1 (14%)	5
Diâmetro	< 1 cm	1 (4%)	2 (29%)	3
	1 - 5 cm	21 (84%)	5 (71%)	26
	> 5 cm	3 (12%)	-	3
Total		25 (100%)	7 (100%)	32

4.2.2 Ulceração ou infecção secundária nos casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas

Nenhum caso classificado como linfoma cutâneo ou pseudolinfoma apresentou ulceração e/ou infecção secundária.

4.3 EXAMES LABORATORIAIS

Em relação aos **exames laboratoriais** de rotina observamos alterações isoladas como leucocitose (leucócitos acima de 10.500 mm^3 ; caso 50) e aumento de gama-GT (acima de 35 U/L; caso 3). Observamos em apenas um caso a associação de linfopenia (linfócitos abaixo de 900 mm^3) e anemia (hemoglobina abaixo de 13,5 g/dL) (caso 23). Não foram evidenciados casos com aumento do DHL.

A sorologia para a bactéria *Borrelia burgdorferi* foi realizada em 5 casos e resultou positiva em somente um caso (caso 11).

4.4 SINTOMAS E SINAIS

Dos 25 casos classificados como **linfomas cutâneos**, três casos referiam prurido localizado, dois casos perda de peso (maior que 10% do peso em 6 meses, casos 36 e 44) e um caso referia sudorese noturna (caso 34). Nenhum caso apresentou febre ou alterações ao exame físico (esplenomegalia ou hepatomegalia).

Já em relação aos 7 casos classificados como **pseudolinfomas**, três casos apresentaram prurido localizado. Nenhum outro sintoma (febre, perda de peso ou sudorese noturna) ou alteração ao exame físico (esplenomegalia ou hepatomegalia) foi detectado. Detalhes quanto à presença de sintomas e sinais estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Presença de sintomas e sinais nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas na avaliação inicial

	Linfomas cutâneos	Pseudolinfomas	Total
Prurido localizado	3 (12%)	3 (43%)	6
Prurido generalizado	-	-	-
Febre	-	-	-
Perda de peso	2 (8%)	-	2
Sudorese noturna	1 (4%)	-	1
Esplenomegalia	-	-	-
Hepatoesplenomegalia	-	-	-
Total	25 (100%)	7 (100%)	32

4.5 COMPROMETIMENTO EXTRACUTÂNEO NO SEGUIMENTO DOS CASOS COM PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS DE CÉLULAS B

A pesquisa do acometimento extracutâneo foi realizada através da pesquisa das cadeias linfonodais, medula óssea, vísceras e sangue periférico. Nenhum caso classificado como pseudolinfoma apresentou comprometimento extracutâneo.

4.5.1 Acometimento dos linfonodos no seguimento dos casos classificados como linfomas cutâneos

Através do exame físico (palpação), dos 25 casos classificados como linfomas cutâneos, foram detectados 2 casos (caso 34 e 44) com aumento do tamanho do linfonodo. Através da biópsia do linfonodo foi confirmado comprometimento pelo linfoma (cadeia axilar) em um caso (caso 34, aos 30

meses de seguimento) e a ausência de comprometimento neoplásico (linfadenopatia reacional) em um caso (caso 44).

4.5.2 Acometimento da medula óssea no seguimento dos casos classificados como linfomas cutâneos

A pesquisa do comprometimento da medula óssea (MO) através de biópsia foi realizada em 2 casos classificados como linfomas cutâneos que cursaram com linfonodomegalia no seguimento. Em um caso foi evidenciada infiltração da MO pelo linfoma (caso 34, aos 30 meses de seguimento).

4.5.3 Acometimento das vísceras no seguimento dos casos classificados como linfomas cutâneos

O acometimento visceral foi pesquisado através de métodos de imagem (ultra-som e/ou tomografia computadorizada) em 100% dos casos. A presença de imagem sugestiva de comprometimento visceral ocorreu em dois casos (8%) de linfomas cutâneos. O método de imagem (tomografia computadorizada de tórax e abdomen) apresentou resultado fortemente sugestivo de comprometimento do **baço e pulmão** pelo linfoma no caso 23 e comprometimento do **baço e fígado** no caso 34. Não houve a comprovação por biópsia em ambos os casos. O caso 23 não apresentava confirmação histológica de comprometimento sistêmico, entretanto, evoluiu com aumento

importante das lesões cutâneas. O caso 34 apresentava confirmação histológica de comprometimento linfonodal e medula óssea. Ambos apresentaram comprometimento extracutâneo no terceiro ano de evolução da doença, receberam tratamento quimioterápico e apresentavam-se vivos com doença até a finalização deste trabalho (caso 23: sobrevida 87 meses; caso 34: sobrevida 36 meses).

4.5.4 Acometimento do sangue periférico no seguimento dos casos classificados como linfomas cutâneos

Nenhum caso classificado como linfoma cutâneo apresentou comprometimento do sangue periférico.

Resultados referentes ao acometimento extracutâneo nos casos classificados como linfomas cutâneos estão descritos nas **Tabelas 6a, 6b e 6c**.

Tabela 6a - Acometimento linfonodal no seguimento dos 25 casos classificados como linfomas cutâneos

	Avaliação Clínica	Avaliação Histológica (2 casos)	
		Positiva	Negativa
LN* clinicamente normal	23 (92%)	NR**	NR
LN clinicamente aumentado	2 (8%)	1 (50%)	1 (50%)
Total	25 (100%)	1 (50%)	1 (50%)

* LN: linfonodo;

** NR: não realizado.

Tabela 6b – Biópsia da medula óssea no seguimento de 2 casos classificados como linfomas cutâneos que evoluíram com linfonodomegalia

	Avaliação Histológica		Total
	Positiva	Negativa	
Biópsia MO	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)

Tabela 6c - Acometimento visceral no seguimento dos 25 casos classificados como linfomas cutâneos.

	Avaliação por Imagem		Avaliação Histológica	Total
	Positiva	Negativa		
Acometimento visceral	2* (8%)	23 (92%)	NR**	25 (100%)

* Caso 34 apresentava comprometimento concomitante de linfonodo, MO e víscera;
caso 23 apresentava somente imagem sugestiva de comprometimento visceral.

** NR: não realizado.

4.6 ESTÁGIO DA DOENÇA E STATUS DO PACIENTE NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E/OU ÓBITO

Resultados referentes ao estágio da doença na última avaliação realizada estão descritos na **Tabela 7**. Descrevemos a presença ou ausência de atividade cutânea e/ou extracutânea da doença. Nos casos classificados como pseudolinfomas a avaliação extracutânea não se aplica.

Quanto ao *Status* do paciente na última avaliação e/ou informação recolhida do paciente, os resultados estão descritos na **Tabela 8**.

Tabela 7 - Estágio da doença na última avaliação nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

	Linfoma cutâneo (25 casos)		Pseudolinfoma (7 casos)		Total
	Atividade	Sem Atividade	Atividade	Sem Atividade	
Cutâneo	13 (52%)	12 (48%)	4 (57%)	3 (43%)	32
Linfonodo	1 (4%) [†]	24 (96%)	NA*	NA	25
Sangue periférico	-	25 (100%)	NA	NA	25
Medula óssea	1 (4%) [†]	-	NA	NA	25
Víscera	2 (8%) ^{***†}	23 (92%)	NA	NA	25

* NA: não se aplica

** Comprometimento visceral evidenciado somente por método de imagem.

[†] Caso 34 apresentava acometimento concomitante de LN, MO e visceral

Tempo médio de seguimento dos casos classificados como linfomas cutâneos = 76,8 meses (desvio padrão 73,4)

Tempo médio de seguimento dos casos classificados como pseudolinfomas = 29,5 meses (desvio padrão 30,3).

Tabela 8 - Status do paciente na última avaliação ou óbito nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

	Linfoma cutâneo	Pseudolinfoma	Total
Vivo Sem Doença	12 (48%)*	3 (43%)	15
Vivo Com Doença	10 (40%)**	4 (57%)	14
Morto Com Doença [†]	3 (12%***	-	3
Morto Sem Doença	-	-	-
Total	25 (100%)	7 (100%)	32

* Tempo médio de seguimento dos casos de linfomas Vivo Sem Doença = 103,5 meses (desvio padrão 79,6)

** Tempo médio de seguimento dos casos de linfomas Vivo Com Doença = 41,4 meses (desvio padrão 38,9)

*** Tempo médio de seguimento dos casos de linfomas Morto Com Doença = 18,7 meses (desvio padrão 9,4)

[†] 3 casos classificados como linfomas cutâneos, *causa mortis* relacionado indiretamente ao linfoma.

4.7 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

4.7.1 Características do infiltrado dérmico

Detalhes referentes ao **epidermotropismo**, à **densidade do infiltrado celular dérmico** (mais denso na superfície, mais denso na derme profunda ou ocupando toda a derme), ao **arranjo arquitetural** (difuso ou nodular), à **infiltração intersticial** dérmica dissecando colágeno (presença ou ausência), ao **esboço folicular** (presença ou ausência), à **reatividade endotelial** (presença ou ausência, quando presente se discreta, moderada ou intensa), ao **angiocentrismo**, e ao **comprometimento de anexos e nervos** (presença ou ausência, quando presente se circunda ou invade a estrutura) estão descritos na **Tabela 9**.

Tabela 9 - Características do infiltrado dérmico nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

	Linfomas cutâneos	Pseudolinfomas	Total
Presença epidermotropismo	0	0	0
Denso na Superfície	-	6 (86%)	6
Ocupando Toda a Derme	17 (68%)	1 (14%)	18
Denso na Profundidade	8 (32%)	-	8
Arranjo Arquitetural Nodular	10 (40%)	5 (71%)	15
Arranjo Arquitetural Difuso	15 (60%)	2 (29%)	17
Ausência Infiltrado Intersticial	11 (44%)	6 (86%)	17
Presença Infiltrado Intersticial	14 (56%)	1 (14%)	15
Ausência Esboço Folicular	15 (60%)	2 (29%)	17
Presença Esboço Folicular	10 (40%)	5 (71%)	15
Ausência Reatividade Endotelial	7 (28%)	2 (29%)	9
Discreta Reatividade Endotelial	10 (40%)	3 (42%)	13
Moderada Reatividade Endotelial	7 (28%)	2 (29%)	9
Intensa Reatividade Endotelial	1 (4%)	-	1
Presença Angiocentrismo	0	0	0
Ausência Infiltrado peri-anexos	-	1 (14%)	1
Infiltrado Circunda Anexos	24 (96%)	6 (86%)	30
Infiltrado Invade Anexos	1 (4%)	-	1
Ausência Infiltrado peri-neural	-	1 (14%)	1
Infiltrado Circunda Nervos	24 (96%)	6 (86%)	30
Infiltrado Invade Nervos	1 (4%)	-	1
Total	25 (100%)	7 (100%)	32

4.7.2 Características celulares do infiltrado dérmico

Resultados referentes às características do **padrão celular** do infiltrado, heterogêneo (presença de células de diferentes tamanhos) ou homogêneo (presença de células do mesmo tamanho), assim como a distribuição quanto ao **tamanho dos linfócitos** (pequenos ou grandes) e à presença ou ausência de **plasmócitos** no infiltrado celular estão demonstrados na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Características celulares do infiltrado dérmico nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas

	Linfomas cutâneos	Pseudolinfomas	Total
Infiltrado Homogêneo	2 (8%)	2 (29%)	4
Infiltrado Heterogêneo	23 (92%)	5 (71%)	28
Somente Linfócitos Pequenos	-	2 (29%)	2
Somente Linfócitos Grandes	2 (8%)	-	2
Linfócitos Pequenos e Grandes	23 (92%)	5(71%)	28
Ausência Plasmócitos	23 (92%)	3 (43%)	26
Presença Plasmócitos	2 (8%)	4 (57%)	6
Total	25 (100%)	7 (100%)	32

4.8 ASPECTOS IMUNOISTOQUÍMICOS

O perfil imunoistoquímico dos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas estão demonstrados na **Tabela 11**.

Tabela 11 - Perfil imunoistoquímico nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

ID*	Laudo final da revisão AP (HE+ IIQ)	Perfil Imunoistoquímico								
		CD20	CD10	k e ?	bcl-2	CD5	CD3	CD45RO	CD21	CD23
2	Linfoma	+	-				+ pcpn**		-	
3	Pseudolinfoma	+		policlonal	-		+ pc***			
6	Linfoma	+	-					+ pcpn		
8	Linfoma	+			+ pcpn		+ pc [†]			
9	Linfoma	+	-		+ pc		-			
10	Linfoma	+ gc [†]	-					+ pc		
11	Pseudolinfoma	+ gc		policlonal				+ pc		
12	Linfoma	+ gc	-		+ pcpn		+ pc			
19	Linfoma	+ gc	-				+ pc			
21	Linfoma	- gc		k + gc, ? -			+ pcpn			
23	Linfoma	+			+ pcpn		+ pcpn			
25	Linfoma	+	+		+ pc		+ pc			-
26	Linfoma	+ gc	-				+ pc			
27	Linfoma	+	-		+ pcpn		+ pcpn			
28	Linfoma	+ gc			+ pcpn		+ pc			
33	Linfoma	+			+ pc		+ pcpn			
34	Linfoma	+	+		+ pcpn	-	+ pcpn			-
36	Linfoma	+	+ gc		+ gc			+ pcpn	-	-
38	Pseudolinfoma	+	+ pc			+ pc		+ pc		+ cef ^{††}
40	Pseudolinfoma	+	+ pc		+ pc			+ pc	+ cef	+ cef
41	Linfoma	+	+		+ gc			+ pc		-
42	Pseudolinfoma	+	-		+ pc	+ pc		+ pc		-
43	Linfoma	+	-		+			+ pc		-
44	Linfoma	+	-			+ pc		+ pc		
46	Linfoma	+	+ pc		+ pc		+ pc			+ cef
48	Linfoma	+ gc	+			+ pc		+ pc		+ pc
49	Linfoma	+	-		+ pc		+ pc			-
50	Linfoma	+ gc	-		+			+ pc		-
51	Pseudolinfoma	+		policlonal				+ pc		
55	Pseudolinfoma	+		policlonal				+ pc		
56	Linfoma	+ gc			+ gc			+ pc		
62	Linfoma	+	+ gc			+ pc	+ pc			+

* ID: identificação do caso;

**pcpn: pequenas células na periferia do nódulo;

*** pc: pequenas células;

[†] gc: grandes células;

^{††} cef: células do esboço folicular.

4.9 DISTINÇÃO ENTRE OS PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B

Na **tabela 12** demonstramos a distinção entre os 32 casos de processos linfoproliferativos de acordo com características histológicas ao HE e o laudo final da revisão anátomo-patológica para cada caso.

Na **Tabela 13** demonstramos o impacto da imunoistoquímica na mudança de diagnóstico nos 32 casos classificados na avaliação ao HE como linfomas cutâneos, pseudolinfomas ou inconclusivos.

Nas Tabelas 12 e 13 permanecem excluídos os **seis casos** onde houve discordância diagnóstica entre os dois grupos avaliatórios. Dois casos apresentavam laudo de revisão anátomo-patológica “**pseudolinfomas** versus **inconclusivo**” e quatro casos “**pseudolinfoma** versus **linfoma**” (três casos classificados como **linfoma da zona marginal extra-nodal**, e um caso como **linfoma folicular** - WHO). Dados referentes aos seis casos discondantes estão no **Anexo D**.

Tabela 12 - Classificação ao HE e laudo final da revisão anátomo-patológica nos 32 casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas

ID*	Laudo HE**	Laudo final da revisão (HE + IIQ***)
2	Linfoma	Linfoma
3	Pseudolinfoma	Pseudolinfoma
6	Linfoma	Linfoma
8	Linfoma	Linfoma
9	Linfoma	Linfoma
10	Linfoma	Linfoma
11	Pseudolinfoma	Pseudolinfoma
12	Linfoma	Linfoma
19	Linfoma	Linfoma
21	Linfoma	Linfoma
23	Linfoma	Linfoma
25	Linfoma	Linfoma
26	Linfoma	Linfoma
27	Linfoma	Linfoma
28	Linfoma	Linfoma
33	Linfoma	Linfoma
34	Linfoma	Linfoma
36	Linfoma	Linfoma
38	Inconclusivo	Pseudolinfoma
40	Inconclusivo	Pseudolinfoma
41	Pseudolinfoma	Linfoma
42	Pseudolinfoma	Pseudolinfoma
43	Inconclusivo	Linfoma
44	Linfoma	Linfoma
46	Pseudolinfoma	Linfoma
48	Linfoma	Linfoma
49	Linfoma	Linfoma
50	Linfoma	Linfoma
51	Inconclusivo	Pseudolinfoma
55	Pseudolinfoma	Pseudolinfoma
56	Linfoma	Linfoma
62	Linfoma	Linfoma

*ID: identificação do caso,

** HE: Hematoxilina - eosina,

*** IIQ: imunoistoquímica.

Tabela 13 - Impacto da imunoistoquímica na conclusão diagnóstica dos 32 casos considerados linfomas cutâneos, pseudolinfomas ou inconclusivos ao HE.

DIAG. IIQ** DIAG. HE***	Linfoma cutâneo	Pseudolinfoma	Inconclusivo	HE
Linfoma cutâneo	22	-	-	22
Pseudolinfoma	2*	4	-	6
Inconclusivo	1*	3*	-	4
Total IIQ	25	7	-	32

* casos cuja imunoistoquímica acrescentou dados para o diagnóstico final;

** DIAG. IIQ: diagnóstico referente a imunoistoquímica;

***DIAG. HE: diagnóstico referente ao HE

4.10 CLASSIFICAÇÃO DOS LINFOMAS CUTÂNEOS SEGUNDO *WHO* E *EORTC*

Segundo a classificação **WHO**, um caso foi classificado como **linfoma B extranodal da zona marginal - tipo MALT**, 16 casos foram classificados como **linfoma folicular**, 7 casos foram classificados como **linfoma B difuso de grandes células** e um caso foi classificado como **plasmocitoma extramedular**. Nenhum caso foi classificado como **linfoma difuso de grandes células intravascular**.

Segundo a **EORTC**, 21 casos foram classificados como **linfoma cutâneo de células centro-foliculares**, dois casos foram classificados como **linfoma cutâneo de grandes células B da perna**, um caso foi

classificado como **linfoma B da zona marginal / imunocitoma** e um caso foi classificado como **plasmocitoma cutâneo primário**. Nenhum caso foi classificado como **linfoma de grandes células B intravascular**.

Na **Tabela 14** estão demonstrados os 25 casos de linfomas cutâneos e suas classificações propostas pela **WHO** e **EORTC** respectivamente.

Na **Tabela 15** estão demonstrados os 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo a **WHO** e a correlação com as características demográficas, clínicas e evolutivas.

Na **Tabela 16** estão demonstrados os 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo a **EORTC** e a correlação com as características demográficas, clínicas e evolutivas.

A **Tabela 17** demonstra a distribuição do número de casos segundo as classificações propostas pela **WHO** e **EORTC**.

O **Gráfico 1** demonstra as curvas de sobrevida dos casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

Os **Gráficos 2.1** e **2.2** demonstram as curvas de sobrevida dos casos classificados como linfomas cutâneos segundo a **WHO** e **EORTC**.

Tabela 14 - Classificação dos 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo *WHO* e *EORTC*

ID*	WHO**	EORTC***
2	difuso de grandes células	centro-foliculares
6	difuso de grandes células	centro-foliculares
8	difuso de grandes células	centro-foliculares
9	difuso de grandes células	centro-foliculares
10	difuso de grandes células	centro-foliculares
12	difuso de grandes células	centro-foliculares
19	difuso de grandes células	centro-foliculares
21	plasmocitoma extramedular	plasmocitoma cutâneo primário
23	folicular	centro-foliculares
25	folicular	centro-foliculares
26	difuso de grandes células	centro-foliculares
27	difuso de grandes células	centro-foliculares
28	difuso de grandes células	centro-foliculares
33	difuso de grandes células	centro-foliculares
34	folicular	centro-foliculares
36	difuso de grandes células	grandes células B da perna
41	folicular	centro-foliculares
43	difuso de grandes células	centro-foliculares
44	zona marginal	linfoma B -zona marginal/imunocitoma
46	folicular	centro-foliculares
48	folicular	centro-foliculares
49	difuso de grandes células	centro-foliculares
50	difuso de grandes células	centro-foliculares
56	difuso de grandes células	grandes células B da perna
62	difuso de grandes células	centro-foliculares

* ID: identificação do paciente; ** WHO (World Health Organization);

***EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

Tabela 15 - Características demográficas, clínicas e evolutivas nos 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo a *WHO*

	L. da zona marginal	L. folicular	L. difuso de grandes células	Plasmocitoma extramedular
Masculino	-	4	12	1
Feminino	1	2	5	-
Branco	1	5	15	1
Negro	-	1	-	-
Mulato	-	-	2	-
Mediana das Idades (anos)	37,7	48,1	51,5	52,3
Mediana tempo de história (meses)	120	6	56	16
Mediana tempo seguimento (meses)	143	41	56	39
Regional	1	6	17	-
Disseminada	-	-	-	1
Segmento cefálico	-	1	6	-
Tronco anterior	-	1	2	-
Dorso	-	2	4	-
Membros	-	-	3	-
Segm. cefálico e tronco	-	2	1	-
Tronco e membros	1	-	1	1
Mácula	-	-	-	-
Pápula	-	-	-	-
Nódulo	-	2	6	1
Placa	-	1	6	-
Coexistência de lesões	1	3	5	-
Número: Única	-	2	8	-
2 - 10	-	3	8	-
> 10	1	1	1	1
Diâmetro: < 1 cm	-	1	-	-
1 - 5 cm	1	5	14	1
> 5 cm	-	-	3	-
Acometimento extracutâneo	-	2	-	-
Estagio: Cutâneo remissão	-	1	11	-
Cutâneo atividade	1	3	6	1
Sistêmico	-	2	-	-
VSD	-	1	11	-
VCD	1	5	3	1
MCD	-	-	3	-
Total	1	6	17	1

Tabela 16 - Características demográficas, clínicas e evolutivas nos 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo a *EORTC*

	L. marginal	L. cel. centro-foliculares	L. de grandes células da perna	Plasmocitoma cutâneo primário
Masculino	-	15	1	1
Feminino	1	6	1	-
Branco	1	18	2	1
Negro	-	1	-	-
Mulato	-	2	-	-
Mediana Idade (anos)	37,7	50,6	84,1	52,3
Mediana tempo história (meses)	120	6	4,5	16
Mediana tempo seguimento (meses)	143	56,5	14,5	39
Regional	1	21	2	-
Disseminada	-	-	-	1
Segmento cefálico	-	7	-	-
Tronco anterior	-	3	-	-
Dorso	-	6	-	-
Membros	-	1	2	-
Segm. cefálico e tronco	-	1	-	-
Tronco e membros	1	3	-	1
Mácula	-	-	-	-
Pápula	-	-	-	-
Nódulo	-	8	-	1
Placa	-	7	-	-
Coexistência de lesões	1	6	2	-
Número: Única	-	9	1	-
2 - 10	-	10	1	-
> 10	1	2	-	1
Diâmetro: < 1 cm	-	9	1	-
1 - 5 cm	1	10	1	1
> 5 cm	-	2	-	-
Acometimento extracutâneo	-	2	-	-
Estagio: Cutâneo remissão	-	12	-	-
Cutâneo atividade	1	7	2	1
Sistêmico	-	2	-	-
VSD	-	12	-	-
VCD	1	8	-	1
MCD	-	1	2	-
Total	1	21	2	1

Tabela 17 - Distribuição dos 25 casos classificados como linfomas cutâneos segundo *WHO* e *EORTC*.

WHO	Linfoma da zona marginal extranodal	Linfoma folicular	Linfoma difuso de grandes células	Plasmocitoma extramedular	Linfoma de grandes células intravascular	Total
	1 (4 %)	6 (24%)	17 (68%)	1 (4 %)	-	25 (100%)
EORTC	Linfoma da zona marginal	Linfoma de células centro-foliculares	Linfoma de grandes células da perna	Plasmocitoma cutâneo primário	Linfoma de grandes células intravascular	Total
	1 (4 %)	21 (84 %)	2 (8 %)	1 (4 %)	-	25 (100%)

Gráfico 1 - Curvas de sobrevida dos casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

Gráfico 2.1 - Curvas de sobrevida dos casos classificados como linfomas cutâneos segundo a *WHO*.

Gráfico 2.2 - Curvas de sobrevida dos casos classificados como linfomas cutâneos segundo a *EORTC*.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A distinção entre **linfomas cutâneos de células B** e **pseudolinfomas de células B** é um dos grandes desafios diagnósticos em dermatologia e dermatopatologia (RIJLAARSDAM et al., 1990; 1992; SLATER 1994). Critérios histológicos e imunoistoquímicos constituem padrões de excelência utilizados para o diagnóstico dos processos linfoproliferativos cutâneos. Entretanto, critérios histológicos objetivos que auxiliem no diagnóstico diferencial, como o padrão *top-heavy*, freqüente nos pseudolinfomas e, *bottom-heavy*, freqüente nos linfomas, são raros (MASON et al., 1995; Abd-El-Baki et al., 1998; BACCHI 1999). A pesquisa do rearranjo do gene para imunoglobulina das células B tem sido utilizada para corroborar o diagnóstico dos linfomas cutâneos de células B e pseudolinfomas (RIJLAARSDAM et al., 1992; ALIZADEH et al., 2000).

Os linfomas cutâneos puderam ser melhor avaliados após as décadas de 70 e 80, quando as classificações *Kiel*, *Lukes-Collins* e *Working Formulation* reconheceram os linfomas não-Hodgkin extranodais. Os linfomas cutâneos primários diferem significativamente das formas nodais equivalentes quanto ao comportamento clínico e prognóstico, sendo de

extrema importância o diagnóstico preciso entre os linfomas cutâneos primários e secundários para a utilização de terapêutica adequada (WILLEMZE et al., 2000). O aumento da incidência absoluta dos linfomas não-Hodgkin tem sido descrito, em contraste com os linfomas Hodgkin que aparentemente não têm apresentado alteração (JAFFE et al., 2001).

O conhecimento da linfogênese, a utilização de classificações próprias para os linfomas cutâneos primários (*WHO* e *EORTC*), assim como a facilidade em acessar o órgão pele com técnicas pouco invasivas, possibilitam maiores estudos e compreensão dos linfomas cutâneos. Entretanto, pela raridade dos casos, não existe, até o momento, consenso diagnóstico, classificatório e terapêutico dos processos linfoproliferativos de células B.

O médico clínico muitas vezes se depara com casos de processos linfoproliferativos cutâneos, benignos e malignos, indistinguíveis clinicamente, e que apresentam laudos anátomo-patológicos inconclusivos. Por outro lado, o médico patologista, diante dos mesmos casos, muitas vezes não possui critérios histológicos suficientes que permitam a definição diagnóstica entre linfoma cutâneo e pseudolinfoma. A solução desse impasse deve advir da realização de estudos bem conduzidos.

Medidas adequadas para a realização desses estudos seriam a formação de grupos e ambulatorios especializados utilizando protocolos e padronizações para a pesquisa diagnóstica, classificação e tratamento dos processos linfoproliferativos cutâneos. Também a atenção especial na preservação do material (pele) incluído em parafina, criação de banco de

tumores com material congelado e estudos multicêntricos possibilitariam maiores casuísticas e, assim, maior conhecimento quanto ao tema.

Em nossa casuística inicial de 62 casos, 24 casos foram excluídos por material incompleto para o estudo. Da casuística total para o trabalho, de 38 casos portadores de processos linfoproliferativos de células B, 25 casos (66%) foram classificados como linfomas cutâneos e 6 casos (18%) classificados como pseudolinfomas. Em 6 casos (16%) não foi possível a definição diagnóstica devido à discordância durante a revisão anátomo-patológica entre os dois grupos avaliatórios (médicos patologistas).

5.1 PERFIL DOS CASOS ESTUDADOS

5.1.1 Sexo e raça

Nos casos classificados como **linfomas cutâneos** houve prevalência do sexo **masculino** (2,1M:1F). FINK-PUCHES et al. (2002) descrevem dados semelhantes (1,7M:1F) nos linfomas cutâneos de células B. Dados contrários são encontrados na literatura, com prevalência no sexo feminino (2F:1M) (PANDOLFINO et al., 2000; CONNORS et al., 2002). Neste estudo, o sexo **feminino** (2,5F:1M) foi mais prevalente nos casos classificados como **pseudolinfomas**. Embora CARO; HELWING (1969) relatem maior incidência no sexo masculino, a incidência dos pseudolinfomas B é pouco estudada e descrita na atualidade (PLOYSANGAM et al., 1998).

Neste estudo, houve predomínio de **caucasianos** nos casos classificados como linfomas cutâneos (7,3 caucasianos: 1 não caucasiano) e nos pseudolinfomas (6 caucasianos: 1 não caucasiano). Entretanto, não foi realizada a correção desses dados para a população geral. Somente trabalhos dos anos 60 e 70 fazem referência à prevalência de raças. CARO; HELWING (1969) relatam o predomínio de caucasianos (94%) nos linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

5.1.2 Mediana das idades e do tempo de história pregressa

A **mediana das idades** de acometimento da doença nos casos classificados como linfoma cutâneo foi de 51,5 anos (29-91 anos). PANDOLFINO et al. (2000) relatam dados semelhantes (idade média 59 anos). Nos casos classificados como pseudolinfoma a mediana das idades foi de 36,6 anos (18-50 anos). CARO; HELWING (1969) descrevem idade média de 34 anos para os pseudolinfomas. A diferença da mediana das idades entre os casos de linfomas e pseudolinfomas foi estatisticamente significativa (teste de Levene), evidenciando que os processos malignos acometem preferencialmente indivíduos com faixas etárias mais avançadas em relação aos pseudolinfomas.

A **mediana do tempo de história pregressa** (tempo de evolução + tempo para a definição diagnóstica) nos casos classificados como linfomas cutâneos foi de 6 meses (0,5-204 meses). Dados referentes ao tempo de história pregressa são raros na literatura. PANDOLFINO et al. (2000)

relatam para os linfomas cutâneos de células B tempo mediano de 25,2 meses. Frente às dificuldades para o diagnóstico dos processos linfoproliferativos de células B, seria de se esperar um longo tempo de história pregressa. Neste estudo, análise mais detalhada mostra que 68% dos casos concluídos como linfomas eram constituídos por infiltrados de grandes células. Este grupo, habitualmente, não apresenta dificuldades diagnósticas significativas. Tal fato poderia justificar a menor mediana dos tempos de história pregressa encontrada. A dificuldade diagnóstica na distinção entre linfomas e pseudolinfomas ocorre, mais freqüentemente, nos infiltrados de pequenas e médias células.

Foi observado um tempo de história pregressa maior nos casos classificados como pseudolinfomas (48 meses) (6-60 meses). Observamos um longo período entre o aparecimento das lesões cutâneas e a procura da assistência médica. Este fato pode ter decorrido da apresentação de lesões cutâneas menores e menos sintomáticas postergando a procura da assistência médica.

5.2 ASPECTOS CLÍNICOS

5.2.1 Distribuição e localização das lesões

A **distribuição regional** predominou nos processos linfoproliferativos de células B (96% nos linfomas cutâneos e 100% nos pseudolinfomas). Somente um caso de linfoma cutâneo classificado como plasmocitoma

extramedular (*WHO*) apresentou distribuição disseminada. Trabalhos na literatura com referência aos aspectos clínicos dos processos linfoproliferativos de células B são incomuns. O predomínio da distribuição **regional** nos processos linfoproliferativos de células B pode auxiliar no diagnóstico diferencial com os processos linfoproliferativos cutâneos de **células T**, que apresentam, usualmente, distribuição menos regionalizada (FUNG et al., 2002).

Nos casos classificados como linfomas cutâneos predominaram as **localizações**: segmento cefálico (28%), dorso (24%) e “dois segmentos corpóreos concomitantes” (p.ex. segmento cefálico e tronco) (24%). Nos pseudolinfomas, houve o predomínio do acometimento de membros (43%) e segmento cefálico (43%), não havendo acometimento de “dois segmentos corpóreos”. A literatura não apresenta dados comparativos referentes à localização dos linfomas e pseudolinfomas. As referências, quanto à localização das lesões, relacionam-se aos subtipos dos linfomas cutâneos segundo as classificações propostas pela *WHO* e *EORTC* (KERL et al., 2001; CONNORS et al., 2002).

Observamos o acometimento exclusivo da região dorsal em 6 casos (29%) dentre 21 casos classificados como linfomas foliculares e difusos de grandes células (*WHO*), correspondendo aos linfomas de células centro-foliculares (*EORTC*). No passado, esses linfomas foram descritos como **linfoma de Crosti** ou **“reticulo-histiocitoma do dorso”** (CERRONI et al., 1998). O acometimento exclusivo de membros inferiores ocorreu em dois

casos classificados como linfoma difuso de grandes células (*WHO*), correspondendo ao linfoma de grandes células da perna (*EORTC*).

5.2.2 Morfologia, número e diâmetro das lesões

Quanto à morfologia das lesões, a presença isolada de **nódulo** ou **placa** foi mais freqüente nos casos de linfomas cutâneos (64%), enquanto a presença isolada de **pápulas** foi mais freqüente nos pseudolinfomas (43%) ($p < 0,005$). EVANS et al.(1979) não demonstram diferença quanto à morfologia para os linfomas e pseudolinfomas. Entretanto, de acordo com nossos resultados, a presença de **nódulo** e **placa** sugere o diagnóstico de linfoma cutâneo, enquanto a presença exclusiva de **pápula** sugere o diagnóstico de pseudolinfoma.

Nenhum dos 32 casos (linfomas cutâneos e pseudolinfomas) apresentavam **máculas**, característica morfológica freqüente nos linfomas cutâneos primários de células T (FUNG et al., 2002).

Quanto ao **número de lesões**, não encontramos diferenças significativas entre os grupos estudados. Quanto ao **diâmetro** das lesões, somente 4% dos casos classificados como linfomas cutâneos apresentaram lesões **menores que 1 cm**, versus 29% dos pseudolinfomas. Nenhuma informação relevante quanto ao diâmetro das lesões foi encontrada na literatura. Os resultados indicam que a presença de lesões maiores que 5 cm sugerem o diagnóstico de linfoma cutâneo.

5.3 EXAMES LABORATORIAIS NA AVALIAÇÃO INICIAL

5.3.1 Exames de rotina

Linfopenia e anemia foram observadas na primeira avaliação no caso classificado como linfoma folicular (*WHO*) que evoluiu com comprometimento sistêmico aos 30 meses de seguimento. As alterações provavelmente estavam relacionadas ao linfoma.

Alterações nos níveis séricos de **DHL** não foram observadas nos casos classificados como linfomas cutâneos de células B deste estudo. Aumento sérico de DHL tem sido utilizado como fator indicativo de mau prognóstico nos casos de linfomas cutâneos difusos de grandes células (*WHO*) e linfomas cutâneos de células T (GRANGE et al., 2001; FUNG et al., 2002). Nos linfomas nodais de células B o aumento do nível sérico do DHL é utilizado como indicador da atividade e prognóstico da doença (AVILES et al., 2003).

5.3.2 Sorologia para *Borrelia burgdorferi*

A sorologia para a bactéria *Borrelia burgdorferi* foi realizada em 5 casos, resultando positiva em somente um caso classificado como **pseudolinfoma**. A paciente apresentava clinicamente pápula eritemato-

violácea infiltrada, de 1 cm de diâmetro na região nasal. O exame histopatológico inicial evidenciava infiltrado linfocitário de células B formando nódulos, com predomínio na derme superficial (padrão *top-heavy*) e presença de plasmócitos ao HE. O estudo imunoistoquímico demonstrou policlonalidade (relação K e λ 1:1). A paciente foi tratada (antibiótico sistêmico), evoluindo clinicamente com regressão parcial da lesão cutânea e cura sorológica. A biópsia pós tratamento evidenciava processo inflamatório crônico inespecífico. A *Borrelia burgdorferi* pode ser indicada, neste caso, como o provável agente causal.

A associação de pseudolinfoma de células B e *Borrelia burgdorferi* é descrita e aceita por vários grupos (KEMP et al., 1999). A relação de linfoma cutâneo primário de células B, principalmente o linfoma da zona marginal, com a infecção pela *Borrelia burgdorferi*, também é relatada por alguns autores, entretanto, este dado ainda é controverso (ZACKHEIM et al., 2000). Grupos europeus defendem a teoria da associação entre a infecção pela *Borrelia burgdorferi* e linfomas cutâneos ou pseudolinfomas, enquanto estudos americanos não detectam esta associação. Ainda são necessárias maiores pesquisas para elucidar esta possível relação (SLATER 2001; CONNORS et al., 2002; PRINCE et al., 2003).

5.4 SINTOMAS E SINAIS

5.4.1 Sintomas e sinais

Prurido generalizado não foi observado nos 32 casos estudados, de modo diverso ao observado para os linfomas cutâneos de célula T tipo micose fungóide (FUNG et al., 2002). **Prurido localizado nas lesões cutâneas** ocorreu em 12% dos casos classificados como linfomas cutâneos e em 43% dos casos classificados como pseudolinfomas.

Perda de peso previamente ao diagnóstico foi observada em dois casos (8%) de linfomas cutâneos. Um deles foi classificado como **linfoma de grandes células da perna (EORTC)**, correspondendo ao linfoma difuso de grandes células (*WHO*) (caso 36), e o outro caso foi classificado como **linfoma extranodal da zona marginal (WHO)**. Os linfomas de grandes células com localização nos membros inferiores apresentam comportamento mais agressivo, segundo *EORTC*, o que poderia justificar a perda de peso. O segundo caso apresentou doença cutânea progressiva e resistência aos tratamentos. Além disso, evoluiu com desenvolvimento de gamopatia monoclonal do tipo IgG lambda detectada no quarto ano de seguimento (caso 44).

Sudorese noturna ocorreu em um caso classificado como **linfoma folicular (WHO)** que apresentou evolução com comprometimento sistêmico (medula óssea, linfonodo e vísceras).

Os resultados indicam a importância na atenção aos chamados sintomas “B” segundo classificação de Ann Arbor (sudorese noturna, perda de peso maior que 10% do peso corpóreo em 6 meses e febre maior que 38° C), relatado na literatura em cerca de 10% dos pacientes com linfomas não-Hodgkin, podendo indicar o comportamento mais agressivo ou a progressão da doença (HOSFELD; WEH 1999; FUNG et al., 2002).

5.5 COMPROMETIMENTO EXTRACUTÂNEO NO SEGUIMENTO

Acometimento extracutâneo ocorreu em 2 casos (8%) classificados como **linfoma folicular** (*WHO*), correspondendo ao **linfoma de células centro-foliculares** (*EORTC*), no terceiro ano de seguimento. Nenhum caso apresentou comprometimento do sangue periférico.

5.5.1 Linfonodos

Dois casos apresentaram linfonodomegalia ao exame físico no seguimento. **Infiltração neoplásica** foi demonstrada em um caso e **linfadenopatia reacional** em outro, demonstrando a necessidade do exame histológico na presença de linfonodomegalia.

FUNG et al. (2002) descrevem a indicação da biópsia de todo linfonodo aumentado ao exame físico. Também fazem referência à indicação do procedimento “pesquisa do linfonodo sentinela”, método para

estudo histológico do primeiro linfonodo de passagem, para linfomas difusos de grandes células (*WHO*) localizados nas extremidades.

5.5.2 Medula óssea

A literatura mundial sugere a realização da pesquisa de medula óssea na avaliação inicial de todos os pacientes portadores de linfomas cutâneos de células B (FUNG et al., 2002). Em nossa casuística, 22 casos foram biopsiados na ocasião do estadiamento, não se evidenciando acometimento de MO. Na evolução, dois casos que apresentaram linfadenomegalia foram submetidos a nova biópsia de MO. Foi observada infiltração pelo linfoma em um deles (50%). Este caso apresentava comprometimento linfonodal concomitante. Tal dado sugere a obrigatoriedade da biópsia de MO em pacientes com comprometimento linfonodal.

5.5.3 Vísceras

O acometimento visceral foi pesquisado através de métodos de imagem (ultra-som e/ou tomografia computadorizada) em todos os casos no estadiamento e durante o seguimento.

A presença de imagem sugestiva de **comprometimento visceral** ocorreu em dois casos classificados como linfomas cutâneos. Ambos apresentavam exames de imagem normais na avaliação inicial, sendo

evidenciada alteração visceral no terceiro ano de seguimento. Não houve comprovação por biópsia nesses casos. Esse dado reforça a necessidade da realização de exames de imagem (tomografia computadorizada de tórax e abdomen) na avaliação inicial e no seguimento dos pacientes portadores de linfoma cutâneo primário de células B (FUNG et al., 2002).

5.6 ESTÁGIO DA DOENÇA E *STATUS* DO PACIENTE NA ÚLTIMA AVALIAÇÃO E/OU ÓBITO.

Dos 25 casos classificados como **linfomas cutâneos**, 52% encontravam-se em **atividade cutânea**, sugerindo a resposta insuficiente aos tratamentos, assim como o caráter indolente da doença.

Dois casos classificados como linfomas foliculares (*WHO*) apresentaram comprometimento extracutâneo. Ambos encontravam-se vivos (87 meses e 36 meses), em tratamento quimioterápico para a doença sistêmica, até o término deste trabalho.

Na literatura há referência da raridade do acometimento sistêmico nos casos de linfomas cutâneos primários de células B. A maior probabilidade do acometimento sistêmico ocorre nos casos de **linfomas foliculares** (*WHO*) e **difusos de grandes células** (*WHO*) (CONNORS et al., 2002). Os dados deste estudo são concordantes com a literatura.

Dos 7 casos de **pseudolinfomas**, 57% encontravam-se **em atividade cutânea**. Os resultados diferem de dados da literatura que sugerem a maior

possibilidade de remissão nos casos de pseudolinfomas, principalmente quando é possível elucidar o agente causal (PLOYSANGAM et al., 1998). Em nossa casuística a elucidação do agente causal ocorreu em apenas um caso (caso 11), podendo justificar o alto índice de doença em atividade.

Três casos evoluíram para o **óbito**, apresentando **causa mortis indiretamente relacionada ao linfoma**, correspondendo a processos infecciosos e insuficiência renal na vigência do tratamento quimioterápico (casos 33, 36 e 56).

Os resultados indicam a ausência de **causa mortis diretamente relacionada à doença** e à baixa mortalidade nos casos de linfomas cutâneos de células B. Dos três casos que evoluíram para o óbito, dois foram classificados como **linfoma de grandes células da perna (EORTC)** correspondendo ao **linfoma difuso de grandes células (WHO)**. Na literatura é descrita sobrevida em 5 anos de 58% para os linfomas de grandes células da perna (**EORTC**) (FINK-PUCHES et al., 2002; CONNORS et al., 2002). De modo diverso da literatura, os dois únicos casos deste estudo com **linfoma de grandes células da perna (EORTC)** não sobreviveram 5 anos (óbito aos 6 e 20 meses).

Os três casos apresentaram causa mortis relacionada ao tratamento quimioterápico. PANDOLFINO et al. (2000) relatam que nenhum esquema quimioterápico aumenta a sobrevida, sendo importante apenas como tratamento sintomático na redução ou remissão das massas tumorais. Os dados sugerem o uso de tratamentos menos agressivos sempre que possível.

5.7 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

5.7.1 Epidermotropismo

Nenhum dos 32 casos apresentou epidermotropismo, achado compatível com a literatura para os processos linfoproliferativos de células B. Esta característica pode auxiliar no diagnóstico diferencial histológico com os linfomas cutâneos de células T, que, freqüentemente, apresentam epidermotropismo (KERL et al., 1984; SLATER 2001).

5.7.2 Distribuição do infiltrado dérmico

5.7.2.1 Padrão *bottom-heavy* e *top-heavy*

O padrão de **distribuição do infiltrado dérmico** tem sido utilizado no diagnóstico histológico diferencial entre os linfomas cutâneos e pseudolinfomas. O infiltrado denso na derme profunda, chamado de padrão ***bottom-heavy***, é característico dos linfomas cutâneos de células B, enquanto o infiltrado denso na derme superficial, chamado de padrão ***top-heavy***, é mais freqüente nos pseudolinfomas (PLOYSANGAM et al., 1998; PANDOLFINO et al., 2000; KERL et al., 2001).

Na casuística deste estudo pudemos verificar a presença do infiltrado homogêneo ou denso na profundidade, na totalidade dos casos classificados

como linfomas cutâneos. Em contraste, os casos classificados como pseudolinfomas apresentaram predomínio do infiltrado na superfície (86%) ($p < ,001$).

5.7.3.2 Arranjo arquitetural

Os infiltrados celulares podem apresentar-se difusamente ou com arranjo nodular. O arranjo nodular é mais freqüente nos pseudolinfomas, embora possa ser encontrado freqüentemente nos linfomas cutâneos. Os infiltrados densos e difusos são descritos principalmente para os linfomas cutâneos (BRODELL; SANTA CRUZ 1985).

Nos casos deste estudo classificados como linfomas cutâneos, 60% apresentavam arranjo **nodular** e 40% **difuso**. 71% dos pseudolinfomas apresentavam predomínio do arranjo **nodular**.

5.7.3.3 Infiltração intersticial dérmica

A **presença de infiltração intersticial**, dissecando as fibras de colágeno, foi observada em 56% dos casos classificados como linfomas cutâneos versus 14% dos pseudolinfomas.

5.7.3 Esboço folicular

A **presença do esboço folicular** ocorreu em **40%** dos casos classificados como linfomas cutâneos versus **71%** dos casos classificados como pseudolinfomas. A presença do esboço folicular, assim como suas

características tem sido utilizadas no diagnóstico diferencial entre eles (CERRONI; KERL 1999).

O esboço folicular que corresponde ao **folículo linfóide secundário** pode apresentar-se como nódulos formados por pequenas células esboçando um típico centro germinativo com ausência de pleomorfismo (freqüente nos quadros reacionais benignos) ou como nódulos formados por grandes células com pleomorfismo e figuras de mitose (presentes tanto em quadros benignos como malignos) (BRODELL; SANTA CRUZ 1985).

5.7.4 Reatividade endotelial e angiocentrismo

As duas características, reatividade endotelial e angiocentrismo, aparentemente não auxiliaram no diagnóstico diferencial entre as entidades em estudo. Entretanto, a **ausência de angiocentrismo** nos linfomas cutâneos de células B pode auxiliar no diagnóstico diferencial com os linfomas cutâneos de células T, onde freqüentemente observa-se angiocentrismo (KERL et al., 1984; SLATER 2001).

O **angiocentrismo** esteve ausente em todos os casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas deste estudo.

5.7.5 Comprometimento de anexos e nervos

A **invasão de anexos e nervos** pelo infiltrado celular pode auxiliar no diagnóstico histológico, favorecendo a conclusão por linfoma cutâneo.

PLOYSANGAM et al. (1998) descrevem a ausência de agressão de anexos como critério sugestivo para o diagnóstico de pseudolinfomas.

A **presença** do infiltrado celular circundando anexos e nervos foi observada no grupo dos linfomas cutâneos e pseudolinfomas, porém, a **invasão** dessas estruturas pelo infiltrado foi observada somente em um caso classificado como linfoma cutâneo (caso 36: linfoma difuso de grandes células - *WHO*; linfoma de grandes células da perna - *EORTC*).

5.7.6 Características dos linfócitos e plasmócitos no infiltrado celular

Observamos o predomínio do padrão **heterogêneo** e dos infiltrados mistos de linfócitos pequenos e grandes nas duas entidades em estudo. A presença isolada de **linfócitos grandes** foi observada em 8% dos casos classificados como linfomas cutâneos e em nenhum caso de pseudolinfoma. Assim, a presença isolada de grandes linfócitos no infiltrado celular favorece o diagnóstico de linfoma cutâneo. PLOYSANGAM et al. (1998) descreve a presença de infiltrado misto (pequenas e grandes células) como critério sugestivo para o diagnóstico de pseudolinfomas.

Em relação à presença de **plasmócitos** no infiltrado celular, essa característica foi relevante em somente dois casos (8%) classificados como linfomas (plasmocitoma extramedular e linfoma da zona marginal - *WHO*). Entretanto, 57% dos pseudolinfomas apresentavam plasmócitos evidenciáveis em meio ao infiltrado ($p = 0,012$). A presença de plasmócitos no infiltrado celular, em associação com pequenos linfócitos, pode sugerir o

diagnóstico de **pseudolinfoma**. No entanto, deve-se lembrar dessa possibilidade nos **linfomas da zona marginal extranodal - tipo MALT** (*WHO*) ou **linfomas B da zona marginal** (*EORTC*) (SANDER et al., 1999; PANDOLFINO et al., 2000).

Dos seis casos excluídos da análise estatística devido à discordância diagnóstica, três casos foram classificados como “**pseudolinfoma** versus **linfoma da zona marginal extranodal** (*WHO*)”. Estes apresentavam características histológicas em comum como a presença de pequenos linfócitos B circundados por células linfoplasmocitóides, assim como a presença importante de plasmócitos no infiltrado celular. Tais características sugerem o diagnóstico de **linfoma da zona marginal extranodal**, entretanto, não excluem o diagnóstico de **pseudolinfoma**. Provavelmente, somente com o auxílio da biologia molecular, através da pesquisa do rearranjo do gene para imunoglobulina, esses casos poderão ser definidos.

5.8 CLASSIFICAÇÃO DOS PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B

5.8.1 Distinção entre os linfomas cutâneos e pseudolinfomas

A **avaliação imunoistoquímica** contribuiu na definição diagnóstica das entidades em estudo. O método imunoistoquímico foi impactante, de

modo estatisticamente significativo, no diagnóstico dos processos linfoproliferativos cutâneos de células B ($p < 0,01$).

O caso 43 classificado como **inconclusivo** ao HE, e reclassificado como **linfoma** após avaliação imunoistoquímica, apresentava perfil imunoistoquímico indicativo de linfoma cutâneo. A positividade para o bcl-2 nas grandes células CD20 positivas e a ausência de expressão do CD23, não evidenciando folículos linfóides reativos, auxiliaram no diagnóstico de linfoma.

Os casos 38, 40 e 51 classificados como **inconclusivos** ao HE foram reclassificados como **pseudolinfomas** após avaliação imunoistoquímica. O perfil imunoistoquímico demonstrava células linfóides CD20 positivas em todos os casos, policlonalidade na relação κ e λ em um caso e células CD23 positivas esboçando “folículo involuído” (arcabouço folicular de células dendríticas) em dois casos. Essas características imunoistoquímicas são indicativas de pseudolinfomas.

Os casos 41 e 46 classificados como **pseudolinfomas** ao HE foram reclassificados como **linfomas cutâneos** após avaliação imunoistoquímica. O perfil imunoistoquímico demonstrava a positividade para CD20 e CD10 nas células neoplásicas e negatividade para CD23, características indicativas de linfomas foliculares.

Os resultados acima demonstram a importância da imunoistoquímica na pesquisa diagnóstica dos linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

Foram excluídos da análise estatística **seis casos** onde houve discordância diagnóstica entre os dois grupos avaliatórios. Dois casos

apresentaram laudo de revisão anátomo-patológica “**pseudolinfomas versus inconclusivo**” e quatro casos “**pseudolinfoma versus linfoma**” (três casos classificados como **linfoma da zona marginal extra-nodal**, e um caso como **linfoma folicular**, WHO).

O caso 39, discordância diagnóstica “**pseudolinfoma versus inconclusivo**”, apresentava, clinicamente, nódulos e placas acometendo derme e subcutâneo, localizados no segmento cefálico e tronco. Apresentava também aumento de linfonodo em cadeia axilar (histologia: linfadenopatia reacional). Os exames laboratoriais evidenciavam eosinofilia periférica e nível sérico de IgE circulante elevado. Desenvolveu concomitantemente às lesões cutâneas quadro asmático, evoluindo para o óbito por parada cardio-respiratória (em uso de broncodilatador inalatório). Histologicamente, apresentava características sugestivas de pseudolinfoma como esboço de folículos, infiltrado linfocitário heterogêneo, presença de células T, plasmócitos e eosinófilos. No entanto, a associação das características acima (muito sugestivas de pseudolinfoma), com infiltrado ocupando toda a derme e envolvendo anexos até tecido subcutâneo, sugeriu o diagnóstico “inconclusivo” para um dos grupos avaliatórios. A imunoistoquímica evidenciava positividade para CD 20 marcando células B, positividade para CD3 marcando células T, policlonalidade na relação Kappa e lambda (1:2) e positividade para CD23 marcando células dendríticas presentes no esboço folicular. Interrogamos se este caso não poderia tratar-se de doença de Kimura, considerada por alguns autores como pseudolinfoma B.

5.8.2 Classificação dos linfomas cutâneos primários de células B segundo *WHO* e *EORTC*

Segundo a classificação *WHO*, 17 casos (68%) foram caracterizados como **linfomas difusos de grandes células**, 6 casos (24%) como **linfomas foliculares**, um caso (4%) como **linfoma da zona marginal extranodal - tipo MALT** e um caso (4%) como **plasmocitoma extramedular**.

Segundo a *EORTC*, 21 casos (84%) foram caracterizados como **linfomas de células centro foliculares**, dois casos (8%) como **linfoma primário cutâneo de grandes células B da perna**, um caso (4%) como **linfoma B da zona marginal / imunocitoma (*EORTC*)** e um caso (4%) como **plasmocitoma cutâneo primário**.

Segundo a literatura, o **linfoma difuso de grandes células (*WHO*)** representa 33-46% dos linfomas cutâneos primários de células B, seguido pelo **linfoma folicular (*WHO*)** correspondendo a 39% e o **linfoma da zona marginal extranodal (*WHO*)** a 25% (CONNORS et al., 2002). Em nossa casuística, a incidência do **linfoma da zona marginal extranodal** foi menor que a descrita na literatura. Interessante lembrar que três casos excluídos da análise estatística devido à discordância diagnóstica apresentavam laudos de revisão anátomo-patológica “**pseudolinfoma versus linfoma da zona marginal extranodal (*WHO*)**”. Esses dados poderiam sugerir que casos de linfoma da zona marginal extranodal são sub-diagnosticados em nosso meio.

Nesta casuística, nenhum caso de **linfoma de grandes células intravascular** foi observado. Neste estudo todos os casos consistentes com o diagnóstico de linfoma puderam ser classificados segundo WHO e EORTC.

A classificação **EORTC** foi idealizada, especialmente para os linfomas cutâneos, assim, apresentando aspectos relevantes com atenção especial para o **linfoma de grandes células da perna (EORTC)**, que apresenta características clínicas, imunoistoquímicas e evolutivas diferentes do linfoma de grandes células não localizado na perna. Em nosso estudo os dois casos classificados como **linfoma de grandes células da perna (EORTC)** apresentavam características próprias e compatíveis com a literatura, como mediana das idades de 84,1 anos, presença de positividade do bcl-2 nas células neoplásicas à imunoistoquímica e sobrevidas curtas com óbitos nos primeiros 24 meses de seguimento (Gráfico 2.2), reforçando a necessidade da individualização dessa entidade conforme proposta pela **EORTC**.

A classificação **WHO** foi concebida a partir do consenso de patologistas, inclusive dermatopatologistas, apresentando uma linguagem mais universal.

Um ponto a ser estudado e discutido refere-se aos **linfomas foliculares (WHO)** e **linfomas difusos de grandes células (WHO)** incluídos no mesmo grupo segundo a EORTC, denominado **linfoma de células centro-foliculares (EORTC)**. Interroga-se se as duas entidades classificadas pela **WHO**, **linfomas foliculares** e **difusos de grandes células** (de qualquer localização), seriam linfomas distintos com

características clínicas, histológicas, imunoistoquímicas e prognósticas semelhantes ou poderiam corresponder a momentos evolutivos diferentes da mesma doença.

Ao analisar, na casuística deste estudo, os linfomas foliculares (*WHO*) e os linfomas difusos de grandes células (*WHO*), não encontramos diferenças clínicas importantes, entretanto, observamos características distintas quando à evolução. Dois casos classificados como linfomas foliculares evoluíram com acometimento sistêmico versus ausência de acometimento sistêmico nos casos classificados como linfomas difusos de grandes células.

Ao analisar as curvas de probabilidade de sobrevida global pode-se observar que para a classificação WHO (Gráfico 2.1) os linfomas difusos de grandes células constituem o grupo com pior prognóstico, com óbitos (20%) ocorrendo dentro dos dois primeiros anos de seguimento. Observa-se na análise das curvas de sobrevida para a classificação EORTC (Gráfico 2.2) que a totalidade dos pacientes com linfomas de grandes células da perna e cerca de 5% de linfomas centro-foliculares morreram nos dois primeiros anos de seguimento. Quando são comparadas as curvas de sobrevida para as duas classificações e analisados os casos individualmente, pode-se interpretar que pior prognóstico se relacionou com localização das lesões (pernas) e com proliferação neoplásica de grandes células.

Grange e col. demonstram, em estudo recente, como fatores prognósticos adversos para os linfomas de grandes células, histórias curtas

de aparecimento das lesões cutâneas, múltiplas lesões cutâneas e grandes células redondas não clivadas.

Quanto ao tratamento, dos **17 casos** classificados como **linfomas difusos de grandes células** (*WHO*), 15 receberam tratamento quimioterápico logo após a definição diagnóstica. Dentre esses 15 casos, 10 encontram-se em remissão, dois em atividade e três mortos devido a causas relacionadas ao tratamento quimioterápico. Dos **6 casos** classificados como **linfomas foliculares** (*WHO*), um recebeu tratamento quimioterápico após o diagnóstico, e dois casos somente após acometimento sistêmico (terceiro ano de seguimento). A diferença observada quanto à evolução clínica poderia provavelmente estar relacionada ao tratamento instituído. A maioria dos casos classificados como **linfomas difusos de grandes células** (*WHO*) (88%) receberam tratamento quimioterápico inicialmente, assim, altos índices de remissão foram atingidos (10 casos em remissão dentre 15 tratados), nenhum caso evoluiu com comprometimento sistêmico, entretanto, três casos evoluíram para o óbito. Dos 6 casos classificados como **linfomas foliculares** (*WHO*) somente um encontrava-se em remissão cutânea e dois apresentavam comprometimento sistêmico, entretanto, nenhum evoluiu para o óbito.

Maiores estudos objetivando elucidar anormalidades moleculares, etiologia e patogênese dos linfomas e pseudolinfomas poderão responder questões relacionadas às classificações, prognósticos e tratamentos adequados dos processo linfoproliferativos de células B.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A. Quanto ao perfil dos pacientes, características clínicas e evolutivas:

1. Nos casos classificados como linfomas cutâneos houve predomínio de pacientes caucasianos (88%), masculinos (68%), e mediana das idades de 51,5 anos (29 - 91 anos).
2. Nos casos classificados como pseudolinfomas houve predomínio de pacientes caucasianos (86%), femininos (71%), e mediana das idades de 36,6 anos (18 - 50 anos).
3. Critérios demográficos (sexo, idade e raça) e critérios clínicos (localização e distribuição das lesões) não foram úteis na distinção entre os casos classificados como linfomas cutâneos e pseudolinfomas.
4. O diâmetro das lesões cutâneas pode auxiliar na distinção entre os casos de linfomas cutâneos e pseudolinfomas.
5. Perda de peso e/ou sudorese noturna foram indicativos de linfoma cutâneo.

6. Cerca de 50% dos casos de processos linfoproliferativos de células B (linfomas cutâneos e pseudolinfomas) apresentavam persistência de doença cutânea na ocasião da última avaliação.
7. Envolvimento extracutâneo (8%) foi incomum no seguimento dos casos classificados como linfomas primários cutâneos, com envolvimento concomitante de linfonodo, medula óssea e viscera em 4% dos casos.

B. Quanto às características histológicas:

1. Epidermotropismo e angiocentrismo não foi observado nos processos linfoproliferativos de células B.
2. Invasão de anexos e nervos pelo infiltrado celular foi observado apenas no caso classificado como linfoma cutâneo.

C. Quanto à avaliação imunoistoquímica:

1. A imunoistoquímica foi importante para aumentar a acurácia diagnóstica dos linfomas cutâneos e pseudolinfomas.

D. Quanto à distribuição dos casos considerados como linfomas cutâneos utilizando as classificações propostas pela *WHO* e *EORTC*:

1. A maioria dos casos classificados como linfomas cutâneos correspondem aos difuso de grandes células (68%) e linfomas folicular (24%), conforme *WHO*; e a linfomas de células centro-foliculares (84%), conforme *EORTC*.
2. Os linfomas de grandes células da perna (*EORTC*) apresentaram pior prognóstico, com evolução para óbito na totalidade dos casos nos dois primeiros anos de seguimento.

E. Quanto à dificuldade em determinar a distinção diagnóstica entre os linfomas cutâneos primários de células B e os pseudolinfomas cutâneos de células B:

1. O estudo histológico e imunoistoquímico não permitiu o diagnóstico diferencial entre linfomas cutâneos e pseudolinfomas na totalidade dos casos estudados. Tal fato indica a necessidade de estudos complementares que demonstrem a clonalidade do infiltrado, e assim, a maior possibilidade da definição diagnóstica.

ANEXOS

ANEXO A

Caso 44 classificado como linfoma da zona marginal extranodal - tipo MALT (*WHO*), correspondente ao linfoma B da zona marginal / imunocitoma (*EORTC*)

Figura 1- Nódulo na região cubital do membro superior direito

Figura 2- Consistente com linfoma da zona marginal (*WHO*), observado "padrão inverso" (seta), HE 100X

Figura 3- Consistente com linfoma da zona marginal (*WHO*),
CD 20 positivo nas células neoplásicas (seta), IIQ 100X

Figura 4- Consistente com linfoma da zona marginal (*WHO*),
CD 10 negativo nas células neoplásicas (seta), IIQ 100X

Caso 34 classificado como linfoma folicular (*WHO*), correspondente ao linfoma de células centro-foliculares (*EORTC*)

Figura 5- Pápulas e nódulos na região dorsal

Figura 6- Consistente com linfoma folicular (*WHO*), HE, 100X

Figura 7- Consistente com linfoma folicular (*WHO*),
CD 20 positivo nas células neoplásicas (seta), IIQ 200X

Figura 8- Consistente com linfoma folicular (*WHO*),
CD 10 positivo nas células neoplásicas esboçando folículo, IIQ 200x

Caso 28 classificado como Linfoma difuso de grandes células (*WHO*), correspondente ao Linfoma de células centro-foliculares (*EORTC*)

Figura 9- Placas na região do tronco anterior

Figura 10- Consistente com linfoma difuso de grandes células (*WHO*), HE 400X

Figura 11- Consistente com linfoma difuso de grandes células, CD 20 positivo nas células neoplásicas (seta), IIQ 400X

Figura 12- Consistente com linfoma difuso de grandes células CD 45RO negativo nas células neoplásicas (seta),IIQ 400X

Caso 50 classificado como linfoma difuso de grandes células (*WHO*), correspondente ao linfoma de células centro-foliculares (*EORTC*)

Figura 13 a,b - Placas isoladas e confluentes na região dorsal

Figura 14- Consistente com linfoma difuso de grandes células (*WHO*), HE 40X

Caso 36 classificado como linfoma de grandes células da perna (*EORTC*), correspondente ao linfoma difuso de grandes células (*WHO*)

Figura 15- Nódulos e placas na face anterior da perna

Figura 16- Consistente com linfoma, invasão anexial (seta), HE 100X

Figura 17- Consistente com linfoma, invasão neural (seta), HE 400X

Figura 18- Consistente com linfoma, invasão da tela subcutânea (seta), HE 100X

Figura 19- Compatível com linfoma de grandes células da perna (EORTC), bcl-2 positivo nas células neoplásicas, IIQ 400X

Figura 20- Compatível com linfoma de grandes células da perna (EORTC), CD10 positivo nas células neoplásicas, IIQ 400X

Caso 21 classificado como plasmocitoma extramedular (*WHO*), correspondente ao plasmocitoma cutâneo primário (*EORTC*)

Figura 21- Consistente com plasmocitoma , HE 100X

Figura 22- Consistente com plasmocitoma, HE 400X

Figura 23- Consistente com plasmocitoma, CD20 negativo nas células neoplásicas (seta), IIQ 400X

Figura 24- Consistente com plasmocitoma, k positivo nas células neoplásicas (seta), IIQ 400X

Figura 25- Consistente com plasmocitoma, ? negativo nas células neoplásicas (seta), IIQ 400X

Caso 40 classificado como Pseudolinfoma.

Figura 26- Consistente com pseudolinfoma, padrão *top-heavy*, HE 100X

Figura 27- Presença de plasmócitos (seta), HE 400X

Figura 27 a, b- Consistente com pseudolinfoma, relação K e ? 1:1, IIQ 400X

Figura 28- Consistente com pseudolinfoma, CD23 positivo esboçando folículo, IIQ 200X

Figura 29- Consistente com pseudolinfoma, Ki67 positivo indicando alto índice de proliferação, IIQ 400X

Caso 40 discordância diagnóstica, “pseudolinfoma versus linfoma da zona marginal extranodal -tipo MALT(*WHO*)”

Figura 30- Consistente com “pseudolinfoma x linfoma da zona marginal”, observado “padrão inverso”(seta), HE100X

Figura 31- “Padrão inverso”, central cel. menores (seta), circundadas por cel. maiores (círculo) HE 400X

Figura 32- Infiltração intersticial, células dissecando colágeno (seta), HE 200X

Figura 33- Consistente com “pseudolinfoma x linfoma da zona marginal”, observado presença de plasmócitos(seta), HE 400X

Figura 34- Consistente com “pseudolinfoma x linfoma da zona marginal”, CD23 positivo esboçando folículo (seta), IIQ 200X

Caso 39 discordância diagnóstica, “pseudolinfomas versus inconclusivo”

Figura 35- Nódulos e placas na face e região cervical

Figura 36- Infiltrado celular ocupando toda derme, esboço folicular (seta), HE 100X

Figura 37- Presença de eosinófilos e plasmócitos , HE 400X

Figura 38- CD20 positivo no centro do folículo , IIQ 400X

Figura 39- Ki 67 positivo no centro do folículo , IIQ 400X

Figura 40 a,b- relação K e ? 1:1, demonstrando monoclonalidade IIQ 400X

ANEXO B

PROTOCOLO PARA PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS DE CÉLULAS B

Nome _____ **RGH** _____
 Protocolo # _____; Instituição () HC-USP () Hosp do Câncer ; Data Nascimento ____/____/____
 Sexo: () M () F ; Raça: () Caucasiano () Negro () Mulato () Oriental () Outra _____

LINFOMA CUTÂNEO B (): primário (), secundário _____ (), _____

Classificação: **EORTC** () linfoma B da zona marginal / imunocitoma
 () linfoma de cél. centro-foliculares () linfoma grandes cel B da perna
 () plasmocitoma cutâneo primário () linfoma de gdes cel. intravascular

WHO () linfoma da zona marginal-tipo MALT () linfoma folicular
 () linfoma difuso de grandes células () plasmocitoma extramedular
 () linfoma difuso de grandes células intravascular

PSEUDOLINFOMA () () droga _____, () Borrelia _____, () tatuagens _____,
 () picada de inseto _____, () outros _____

APRESENTAÇÃO:

1º consulta ____/____/____; **Diagnóstico** ____/____/____; história pregressa: _____

Lesão cutânea: () solitária, () regional, () disseminada, () generalizada

Localização: () face, () pescoço, () couro cabeludo, () tronco ant., () tronco post.,
 () mmss, () mmii, () glúteo, () _____

Lesão clínica: máculas () S () N, pápulas () S () N, número # _____
 nódulos () S () N, placas () S () N, diâmetro _____
 ulceração () S () N; necrose () S () N; infecção secundária () S () N

Extracutâneo: () S () N; LN () S () N, _____, MO () S () N _____,
 Data ____/____/____; Visceral () S () N _____, SP () S () N, Outros _____

Doenças associadas: () S () N _____ data ____/____/____

Sorologia: EBV () sim () não, Borrelia () sim () não, outro: _____

Sintomas e sinais: febre (), prurido (), perda de peso (), sudorese noturna (), hepatomegalia (),
 esplenomegalia (), outros _____

Laboratório : DHL () _____, Anemia () _____, Leucopenia () _____
 Linfopenia () _____, Leucocitose () _____, Linfocitose () _____
 Gama GT () _____, FA () _____, Outros: _____

Sangue periférico: citologia _____
 imunofenótipo _____

PATOLOGIA 1:

data ___/___/___ local _____ **DIAG:** () Pseudolinfoma , () LINF B _____

Histologia: _____

Imunohistoquímica

CD 20 (), CD 22 (), CD 79 a (), CD 30 (), CD 5 (), CD 23 (), bcl-2 (),

CD 8 (), CD 10 (), Outros: _____

PATOLOGIA 2 ou #

data ___/___/___ local _____ **DIAG:** () Pseudolinfoma , () LINF B _____

Histologia: _____

Imunohistoquímica

CD 20 (), CD 22 (), CD 79 a (), CD 30 (), CD 5 (), CD 23 (), bcl-2 (),

CD 8 (), CD 10 (), Outros: _____

EVOLUÇÃO:

Última avaliação ___/___/___; Estadio _____

Status: () VSD () VCD () MCD () MSD () perdeu seguimento

Se óbito: **Necrópsia:** () sim () não, Causa óbito () linfoma () infecção _____

() outros _____;

Linfoma relatado () sim () não, **se sim** () pele, () linfonodo, () MO, () visceral _____

() outros _____

TRATAMENTO:

Tratamento inicial: () sim () não

1º: data ___/___/___; **terapêutica:** _____

Resposta: RC RP DE PD ; **Recorrência:** S N tempo _____

local _____

2º: data ___/___/___; **terapêutica:** _____

Resposta: RC RP DE PD ; **Recorrência:** S N tempo _____

local _____

3º: data __/__/____; **terapêutica:** _____

Resposta: RC RP DE PD ; **Recorrência:** S N tempo _____
local _____

4º: data __/__/____; **terapêutica:** _____

Resposta: RC RP DE PD ; **Recorrência:** S N tempo _____
local _____

5º: data __/__/____; **terapêutica:** _____

Resposta: RC RP DE PD ; **Recorrência:** S N tempo _____
local _____

6º: data __/__/____; **terapêutica:** _____

Resposta: RC RP DE PD ; **Recorrência:** S N tempo _____
local _____

Informação Extra:

ANEXO C

PROTOCOLO ANATOMO-PATOLÓGICO PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS

Paciente : _____, AP _____

HE

Epidermotropismo	ÿ ausente	ÿ presente, _____
Densidade do infiltrado	ÿ denso superfície	ÿ denso profundo ÿ toda a derme
Arranjo arquitetural	ÿ difuso	ÿ nodular
Esboço folicular	ÿ ausente	ÿ presente, _____
Infiltração intersticial	ÿ ausente	ÿ presente, _____
Reatividade endotelial	ÿ ausente, ÿ discreta	ÿ moderada ÿ intensa
Infiltração anexos	ÿ não ÿ sim, se sim ÿ circunda estrutura	ÿ invade estrutura
Infiltração neural	ÿ não ÿ sim, se sim ÿ circunda estrutura	ÿ invade estrutura
Angiocentrismo	ÿ não ÿ sim, se sim ÿ com destruição	ÿ sem destruição
Composição celular (maior aumento)	população linfocitária: ÿ homogênea (monótona) ÿ heterogênea	
	linfócitos:	ÿ pequenos (/4+) ÿ grandes (/4+)
	plasmócitos	ÿ não ÿ sim (/4+)
	outras cel	ÿ não ÿ sim, _____
	mitoses	ÿ ausente ÿ presente, _____
Impressão final HE:	ÿ linfoma	ÿ pseudolinfoma ÿ inconclusivo

IMUNO – painel

	Reatividade	Descrição celular	Distribuição preferencial	extras
CD 20				
CD 23				
Kappa				
Lambda				
CD 5				
CD 10				
Bcl-2				
CD 3				
CD 43				
CD 45RO				
CD 31				
Outros:				

Laudo final anátomo -patológico ÿ linfoma ÿ pseudolinfoma ÿ inconclusivo _____

Classificação: WHO _____; EORTC _____

ANEXO D-

Caracterização dos 38 casos de processos linfoproliferativos de células B

ID	Grupo 1	Grupo 2	WHO	EORTC	Sexo	Idade	Hist	Dist	Localização	Morfologia	Diam	Num	LN	MO	Vis.	Estagio	Status	Trat.
2	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	f	52	6	reg	pescoço	placa	4	1	n	n	n	cut rem	VSD (180)	QT,RT
3	pseudo	pseudo	NA	NA	f	18	6	reg	face e pescoço	papula	0,5	8	n	n	n	cut ativ	VCD (20)	CET
6	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	57	6	reg	couro cabeludo	nodulo	4	1	n	n	n	cut rem	VSD (41)	QT,RT
8	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	54	1	reg	mmss	placa	4	1	n	n	n	cut rem	VSD (221)	QT,EX
9	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	35	1	reg	face	nodulo	2	4	n	n	n	cut rem	VSD (52)	QT,RT
10	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	f	50	24	reg	dorso	papula, nodulo	2	10	n	n	n	cut rem	VSD (219)	QT
11	pseudo	pseudo	NA	NA	f	30	12	reg	face	papula	0,8	1	n	n	n	cut ativ	VCD (19)	AB,CET
12	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	47	8	reg	couro cabeludo	nodulo	3	1	n	n	n	cut rem	VSD (263)	EX,QT,RT
19	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	61	12	reg	dorso	nodulo	6	1	n	n	n	cut rem	VSD (59)	QT,RT
21	linfoma	linfoma	plasmocitoma	plasmocitoma	m	52	16	diss	tronco ant, dorso, mmss, mmii	nodulo	2	20	n	n	n	cut ativ	VCD (40)	QT,RT
23	linfoma	linfoma	folicular	centro folicular	f	39	84	reg	face e tronco ant e dorso	nodulo	2	20	n	n	s (36)	sistem	VCD (87)	QT
25	linfoma	linfoma	folicular	centro folicular	m	42	0,5	reg	dorso	nodulo	1,5	1	n	n	n	cut ativ	VCD (44)	RT
26	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	f	49	204	reg	face	nodulo	2	3	n	n	n	cut ativ	VCD (41)	QT
27	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	f	39	6	reg	tronco anterior	papula, placa	4	3	n	n	n	cut rem	VSD (21)	QT
28	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	45	24	reg	tronco anterior	placa	5	5	n	n	n	cut rem	VSD (89)	QT
33	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	60	2	reg	tronco ant, dorso e mmss	nodulo	3	5	n	n	n	cut ativ	MCD (27)	QT
34	linfoma	linfoma	folicular	centro folicular	m	54	6	reg	face, pescoço, tronco ant e dorso	papula, nodulo	1	10	s (30)	s (30)	s (30)	sistem	VCD (36)	QT
15*	pseudo	inconcl.	NA	NA	f	57	60	reg	dorso	placa	6	2	n	n	n	cut ativ	VCD (39)	MN
36	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	gdes cel pema	m	76	6	reg	mmii	nodulo, placa	16	1	n	n	n	cut ativ	MCD (20)	QT,RT
37	pseudo	linfoma	folicular	centro folicular	f	36	240	reg	mmss	nodulo, placa	10	10	n	n	n	cut ativ	VCD (140)	CET
38	pseudo	pseudo	NA	NA	m	50	24	reg	tronco anterior	placa	5	1	n	n	n	cut rem	VSD (96)	RT
39	pseudo	inconcl.	NA	NA	m	71	24	reg	face, pescoço, tronco ant e dorso	nodulo, placa	3	20	n	n	n	cut ativ	MCD (32)	CET
40	pseudo	pseudo	NA	NA	m	40	60	reg	face	nodulo, placa	2	4	n	n	n	cut ativ	VCD (9)	CET
41	linfoma	linfoma	folicular	centro folicular	m	67	6	reg	dorso	placa	3	1	n	n	n	cut ativ	VCD (36)	cut
42	pseudo	pseudo	NA	NA	f	36	48	reg	mmss e mmii	papula, nodulo	2	15	n	n	n	cut ativ	VCD (13)	CET
43	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	51	4	reg	face e tronco ant e dorso	placa	3	20	n	n	n	cut ativ	VCD (7)	QT
44	linfoma	linfoma	marginal	marginal	f	37	120	reg	tronco ant, dorso e mmii	papula, nodulo, placa	2	20	n	n	n	cut ativ	VCD (143)	QT,RT
45	pseudo	linfoma	zona marginal	marginal	f	59	6	reg	dorso	nodulo	1	2	n	n	n	cut rem	VSD (133)	EX
46	linfoma	linfoma	folicular	centro folicular	f	38	0,5	reg	face	papula, nodulo	0,5	5	n	n	n	cut rem	VSD (59)	EX
47	pseudo	linfoma	zona marginal	marginal	f	26	12	reg	dorso	nodulo	8	1	n	n	n	cut rem	VSD (6)	EX
48	linfoma	linfoma	folicular	centro folicular	m	74	24	reg	tronco anterior	papula, placa	5	7	n	n	n	cut ativ	VCD (14)	QT,RT
49	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	29	24	reg	dorso	papula, nodulo	2	8	n	n	n	cut rem	VSD (116)	RT
50	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	40	24	reg	dorso	placa	15	1	n	n	n	cut rem	VSD (38)	QT,RT
51	pseudo	pseudo	NA	NA	f	40	48	reg	mmss	papula	1	3	n	n	n	cut rem	VSD (17)	EX
52	pseudo	linfoma	marginal	marginal	f	61	12	reg	gluteo	nodulo	3	1	n	n	n	cut ativ	VCD (21)	EX
55	pseudo	pseudo	NA	NA	f	27	60	reg	mmii	papula, nodulo	1	8	n	n	n	cut rem	VSD (32)	EX
56	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	gdes cel pema	f	91	3	reg	mmii	papula, nodulo, placa	5	5	n	n	n	cut ativ	MCD (6)	QT,RT
62	linfoma	linfoma	difuso gdes cel	centro folicular	m	65	48	reg	couro cabeludo	placa	5	1	n	n	n	cut ativ	VCD (6)	EX

em cor azul casos discordantes

D: Identificação do caso; **pseudo** : pseudolinfoma; **inconcl**: inconclusivo; **NA**: não aplica; f: feminino; m: masculino; **Idade** (anos); **Hist**: história pregressa (meses); **Dist**: distribuição; **reg**: regional; **diss**: disseminada; **Diam**: diâmetro da lesão; **Num**: número da lesões; **LN**: acometimento linfonodal (tempo do acometimento no seguimento em meses); **MO**: acometimento medula óssea (tempo do acometimento no seguimento em meses); **fisc**: acometimento visceral (tempo do acometimento no seguimento em meses); **cut rem**: cutâneo remissão; **cut ativ**: cutâneo atividade; **sistem**: sistêmico; **Status** (tempo seguimento); VSD: vivo sem doença; **/CD**: vivo com doença; **MCD**: morto com doença; **Trat**: tratamento; **QT**: quimioterapia; **RT**: radioterapia; **EX**: exerece; **CET**: corticoide tópico; **AB**: antitótico sistêmico; **MN**: mostarda nitrogenada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. **Cellular and molecular immunology**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. p.125-60; Lymphocyte maturation and expression of antigen receptor genes.

Abd-El-Baki J, Koh HK, Demierre MF, Stefanato CM, Foss F. Early detection of cutaneous lymphoma. *Oncology* 1998; 12:1521-30.

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. **Nature** 2000; 403:503-11.

Aviles A, Neri N, Cuadra I, Alvarado I, Fernandez R, Calva A, Huerta-Guzman J. Lack of prognostic factors in follicular lymphoma. **Leuk Lymphoma** 2003; 44:143-7.

Bacchi MM. Linfomas não Hodgkin de células B. In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassallo J, editores. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 1999. p.135-140.

Brodell RT, Santa Cruz DJ. Cutaneous pseudolymphoma. **Dermatol Clin** 1985; 3:719-34.

Burg G, Kerl H, Przybilla B, Braun-Falco O. Some statistical data, diagnosis, and staging of cutaneous B-cell lymphomas. **Dermatol Surg Oncol** 1984a; 10:256-62.

Burg G, Kerl H, Schmoeckel C. Differentiation between malignant B-cell lymphomas and pseudolymphomas of the skin. **J Dermatol Oncol** 1984b; 10:271-5.

Burg G, Kempf W, Haeffner AC. Cutaneous lymphomas. **Curr Probl Dermatol** 1997; 9:137-204.

Caro WA, Helwing EB. Cutaneous lymphoid hyperplasia. **Cancer** 1969; 24:487-502.

Cerroni L, Signoretti S, Hoefler G, Annessi G, Putz B, Lackinger E, Metze D, Giannetti A, Kerl H. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a recently described entity of low-grade malignant cutaneous B-cell lymphoma. **Am J Surg Pathol** 1997a; 21:1307-15.

Cerroni L, Minkus G, Putz B, Hofler H, Kerl H. Laser beam microdissection in the diagnosis of cutaneous B-cell lymphoma. **Br J Dermatol** 1997b; 136:743-6.

Cerroni L, Kerl H, Gatter K. An Illustrated Guide to Skin Lymphoma. 1th ed. Blackwell Science, 1998. p.63-87; Cutaneous B cell lymphomas.

Cerroni L, Kerl H. Diagnostic Immunohistology: cutaneous lymphoma and pseudolymphomas. **Semin Cutan Med Surg** 1999; 18:64-70.

Child FJ, Russel-Jones R, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Orchard G, Whittaker SJ. Absence of the t(14,18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. **Br J Dermatol** 2001; 144:735-44.

Child FJ, Russel-Jones R, Calonje E, Whittaker SJ. Absence of the t(14;18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma: reply from authors. **Br J Dermatol** 2002; 146:1111-2.

Clark, WH, Mihm MC, Reed RJ, Ainsworth, AM. Weekly total skin electron beam therapy for mycosis fungoides and other cutaneous lymphoma. **Br J Cancer** 1975; 31:379-85.

Connors JM, Hsi ED, Foss FM. Lymphoma of the skin. **Hematology** 2002; :263-282.

Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Dobbeling U, Burg G. Pathogenesis of Cutaneous Lymphoma. **Semin Cut Med Surg** 2000; 19:78-86.

Evans HL, Winkelmann RK, Banks PM. Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous lymphoid infiltrates: a study of 57 cases in which malignant lymphoma had been diagnosed or suspected in the skin. **Cancer** 1979; 44:699-717.

Fink-Puches R, Zenahlik P, Back 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; 99:800-5.

Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grand-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. **J Am Acad Dermatol** 2002; 46:325-55.

Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, Van der Putte SC, Kerkhof E, Kluin PM, Willemze R. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. **J Clin Oncol** 1998; 16:2080-5.

Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, Bosq J, Hedelin G, Fink Puches R, van Vloten WA, Joly P, Bagot M,

Willemze R. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. **J Clin Oncol** 2001; 19:3602-10.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study group. **Blood** 1994; 84:1361-92.

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification-from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. **Ann Oncol** 2000; 11(Suppl 1):3-10.

His ED, Mirza I, Gascoyne RD. Absence of the t(14,18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. **Br J Dermatol** 2002; 146:1110-1.

Hofbauer GFL, Kessler B, Kempf W, Nestle FO, Burg G, Dummer R. Multilesional primary cutaneous diffuse large b-cell lymphoma responsive to antibiotic treatment. **Dermatology** 2001; 203:168-70.

Hossfeld DK, Weh HJ. Linfoma maligno e mieloma múltiplo. In: Love RR, editor. **Manual de oncología clínica**. 6. ed. Trad. de M.H.H. Federico. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p.486-509.

Hughes J, Weston S, Bennetts B, Prasad M, Angulo R, Jaworskit R, Jolles S, Kossard S, Fox S, Benson E. The application of a PCR technique for the detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in fresh or paraffin-embedded skin tissue. **Pathology** 2001;33:222-5.

Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ. Cutaneous lymphomas: a proposal for a unified approach to classification using the R.E.A.L./WHO Classification. **Ann Oncol** 2000; 11(Suppl 1):17-21.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Classification of tumours, pathology & genetics, tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2001.

Kazakov DV, Burg G, Dummer R, Kempf W. Cutaneous lymphomas and pseudolymphomas: newly described entities. **Recent Results Cancer Res** 2002; 160:283-93.

Kempf W, Dummer R, Burg G. Approach to lymphoproliferative Infiltrates of the skin: the difficult lesions. **Am J Clin Pathol** 1999; 111(1 Suppl 1):S84-93.

Kerl H, Burg G. Histomorphology and cytomorphology of cutaneous B-cell lymphomas. **J Dermatol Surg Oncol** 1984; 10:266-70.

Kerl H, Fink-Puches R, Cerroni L. Diagnostic criteria of primary cutaneous B-cell lymphomas and pseudolymphomas. **Keio J Med** 2001; 50:269-73.

Kim BK, Surti U, Pandya AG, Swerdlow SH. Primary and secondary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas: a multiparameter analysis of 25 cases including fluorescence in situ hybridization for t(14;18) translocation. **Am J Surg Pathol**. 2003 Mar;27(3):356-64.

LeBoit PE. "Magic bullets" in immunohistochemistry. **Am J Dermatopathol** 2002;24:518-20.

Levy R, Warnke R, Dorfman RF, Haimovich J. The monoclonality of human B-cell lymphomas. **J Exp Med** 1977; 145:1014-28.

Long JC, Mihm MC, Qazi R. Malignant lymphoma of the skin: a clinipathologic study of lymphoma other than mycosis fungoides diagnosed by skin biopsy. **Cancer** 1976; 38:1282-96.

Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. **Cancer** 1974; 34:(4 Suppl):1488-503.

Mach KW, Wilgram GF. Characteristic histopathology of Cutaneous Lymphoplasia (Lymphocytoma). **Arch Dermatol** 1966; 94:26-32.

Magro C, Crowson AN, Porcu P, Nuovo GJ. Automated kappa and lambda light chain mRNA expression for the assessment of B-cell clonality in cutaneous B-cell infiltrates: its utility and diagnostic application. *J Cutan Pathol*. 2003 Sep;30(8):504-11.

National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage: The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. **Cancer** 1982; 49:2112-35.

Pandolfino TL, Siegel RS, Kuzel TM, Rosen ST, Guitart J. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts. **J Clin Oncol** 2000; 18:2152-68.

Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphoma. **J Am Acad Dermatol** 1998; 38:877-91.

Prince HM, Yap LM, Blum R, McCormack C. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan; 28(1):8-12.

Rappaport H. **Tumors of the hematopoietic system**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1966. (Atlas of Tumor Pathology, Sec 3, Fasc 8).

Rijlaarsdam U, Meijer CJLM, Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas: a comparative clinicopathologic study of 57 patients. **Cancer** 1990; 65:2301-6.

Rijlaarsdam U, Bakels V, van Oostveen JW, Gordijn RJ, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: differential diagnostic and pathogenetic aspects. **J Invest Dermatol** 1992; 99:749-54.

Sampaio SAP, Rivitti EA. **Dermatologia**. São Paulo: Artes Médicas; 1998. p.71-78; Glossário dermatológico.

Sander CA, Flaig MJ. Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas. **Dermatol Clin** 1999; 17:593-9.

Sander CA, Flaig MJ, Kaudewitz P, Jaffe ES. The revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas. **Am J Dermatopathol** 1999; 21:274-8.

Slater DN. MALT and SALT: the clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. **Br J Dermatol** 1994; 131:557-61.

Slater DN. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous lymphoma. **Histopathology** 2001; 38:71-7.

Soares FA, Arias VEA. Linfomas não Hodgkin de células T. In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassallo J, editores. **Manual de imuno-histoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 1999. p.141-151.

Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszevska O. Updated Kiel classification for lymphomas. **Lancet** 1988;i:292-3.

Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. **JAMA** 1988; 260:42-6.

Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM, Rijlaarsdam JR. Classification of primary cutaneous lymphoma: historical overview and perspectives. **Dermatology** 1994; 184(Suppl 2):8-15.

Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ. 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;90:354-71.

Willemze R, Meijer CJ. Classification of primary cutaneous B-cell lymphomas: EORTC classification or REAL classification? **Br J Dermatol** 1999; 141:350-2.

Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a comparison with the R.E.A.L. Classification and the proposed WHO Classification. **Ann Oncol** 2000; 11(Suppl 1):11-5.

Wood GS, Ngan BY, Tung R, Hoffman TE, Abel EA, Hoppe RT, Warnke RA, Cleary ML, Sklar J. Clonal rearrangements of immunoglobulin genes and progression to B cell lymphoma in cutaneous lymphoid hyperplasia. *Am J Pathol.* 1989 Jul;135(1):13-9.

Wood GS. Inflammatory diseases that simulate lymphomas: cutaneous pseudolymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. editors, **Fitzpatrick's dermatology in general medicine**. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1567-80.

Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsay DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphoma. **J Am Acad Dermatol** 2000; 43:793-96.