Daniel Chang

**Aplicabilidade da classificação WHO
2008 para os linfomas de células T
não-micose fungóide/síndrome de
Sézary com expressão primária
cutânea**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Medicina**

Programa de: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. José Antônio Sanches Junior

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Cláudia Nogueira Zerbini

São Paulo

2010

Daniel Chang

Aplicabilidade da classificação WHO 2008 para os linfomas de células T não-micose fungóide/síndrome de Sézary com expressão primária cutânea

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Medicina**

Programa de: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. José Antônio Sanches Junior

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Cláudia Nogueira Zerbini

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Chang, Daniel

Aplicabilidade da classificação WHO 2008 para os linfomas de células T não-micose fungóide/síndrome de Sézary com expressão primária cutânea / Daniel Chang. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Dermatologia.

Orientador: José Antônio Sanchez Junior.

Co-orientadora: Maria Cláudia Nogueira Zerbini.

Descritores: 1.Linfoma cutâneo de células T 2.Transtornos linfoproliferativos
3.Linfoma não Hodgkin 4.Classificação 5.Organização Mundial da Saúde

USP/FM/DBD-251/10

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Chang Su Yung, e ao meu pai, Chang Kung Tang - *in memoriam*, pelas oportunidades que me permitiram caminhar até aqui.

A Andrea Borges pelo apoio, compreensão e companhia ao longo da caminhada.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Antônio Sanches Junior e a Prof. Dra. Maria Cláudia Nogueira Zerbini pelas valiosas orientações nessa empreitada.

A Profa. Dra. Mírian Nacagami Sotto pelo amparo no desatar dos nós durante essa jornada.

A Dra. Sheila Aparecida Coelho Siqueira pelo auxílio nas avaliações imunoistoquímicas.

Ao corpo técnico do Laboratório de Dermatopatologia da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), em particular a Jacqueline Cruz Aragão, Luciana Cassemiro Fontana e Maria Cristina Galhardo; do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em particular a Neila Aparecida de Souza Silva; do Laboratório de Dermatologia Tropical do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, em particular a Dra. Fernanda Guedes Luiz; bem como do Serviço de Patologia do Hospital Universitário, em particular a Cristina Podestá Guimarães, pela preparação do material histopatológico, imunoistoquímico e de hibridização *in situ* tão fundamentais nesse trabalho.

A Dra. Cristine Dobbo do Setor de Anatomia Patológica do Grupo Fleury pelas orientações técnicas imunoistoquímicas.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Não se deve nunca esgotar de tal modo um assunto, que não se deixe ao leitor nada a fazer. Não se trata de fazer ler, mas de fazer pensar”
(Montesquieu. Do espírito das leis. Livro XI, cap. XX)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	12
Lista de figuras	16
Lista de tabelas	18
Resumo	21
Summary	23
Introdução - Fundamentação teórica	25
Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias CD30+	33
Papulose linfomatóide	34
Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas	39
Linfoma/Leucemia de células T do adulto	44
Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile	51
Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	55
Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, subtipos raros	58
Linfoma cutâneo de célula T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo	59
Linfoma cutâneo de células T gama/delta	62
Linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas	65
Linfoma cutâneo de células T periféricas sem outra especificação	68
Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	71
Objetivos	74
Métodos	76
Critérios para inclusão dos pacientes	77
Análise de dados clínicos	78
Análise histopatológica	78
Estudo imunoistoquímico	80
Hibridização <i>in situ</i> para EBV	85
Classificação final	87
Resultados	88
Achados histopatológicos, imunoistoquímicos e de hibridização <i>in situ</i> para EBV	89
Achados clínicos e evolutivos	108
Classificação final	119
Discussão	125
Conclusões	145
Referências	148
Anexos	181

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS*

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
ATLL	<i>Adult T-cell Leukemia/Lymphoma</i> (linfoma/leucemia de células T do adulto)
AZT	azatioprina
B	branca
C-ALCL	<i>primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma</i> (linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CLA	<i>Cutaneous Lymphocytes-associated Antigen</i>
CTCL	<i>Cutaneous T-Cell Lymphoma</i> (linfoma cutâneo de células T)
CTCLs	<i>Cutaneous T-Cell Lymphomas</i> (linfomas cutâneos de células T)
DE	Doença Estabilizada
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
et al.	e outros(as)
F	feminino
HIS-EBV	Hibridização <i>in situ</i> para EBV
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
H&E	hematoxilina e eosina
HTLV-1	<i>Human T-cell Lymphotropic Virus type 1</i>
IFN	interferon
LyP	<i>Lymphomatoid Papulosis</i> (papulose linfomatóide)
M	masculino
MCED	Morto Com Evidência da Doença

MF	<i>Mycosis Fungoides</i> (micose fungóide)
MSED	Morto Sem Evidência da Doença
N	negra
NA	não se aplica
ND	não disponível
neg	negativo
NR	não realizado
P	parda
PD	Progressão da Doença
Pos	Positivo
PTL	<i>Peripheral T-cell Lymphoma</i> (linfoma de células T periféricas)
QT	quimioterapia
RC	Remissão Completa
REAL	<i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i>
RP	Remissão Parcial
RT	radioterapia
SPTL	<i>Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma</i> (linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile)
SS	<i>Sézary syndrome</i> (síndrome de Sézary)
TCL1	<i>T-Cell Leukemia-1</i>
Tdt	<i>Terminal deoxynucleotidyl transferase</i>
TIA-1	<i>T-cell-restricted Intracellular Antigen - 1</i>
Tx	transplante de medula óssea

VCED	Vivo Com Evidência da Doença
VSED	Vivo Sem Evidência da Doença
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHO-EORTC	<i>World Health Organization - European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>

* Adotou-se, no presente trabalho acadêmico, muitas das siglas dos termos da língua inglesa, haja vista seus usos consuetudinários na literatura médica.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+: histologia (caso 20)	91
Figura 2	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+: histologia e imunoistoquímica (caso 16)	92
Figura 3	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+: histologia e imunoistoquímica (caso 32)	92
Figura 4	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal: histologia e hibridização <i>in situ</i> (caso 21)	95
Figura 5	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas: histologia e imunoistoquímica (caso 41)	97
Figura 6	Linfoma de células T periféricas sem outra especificação: histologia e imunoistoquímica (caso 01)	99
Figura 7	Linfoma de células T periféricas sem outra especificação: histologia e imunoistoquímica (caso 13)	100
Figura 8	Linfoma de células T periféricas sem outra especificação: histologia e imunoistoquímica (caso 48)	102
Figura 9	Linfoma de células T periféricas sem outra especificação: histologia e imunoistoquímica (caso 53)	104
Figura 10	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal: aspecto clínico (casos 21 e 34)	109
Figura 11	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas: aspecto clínico (casos 14, 41 e 43)	111
Figura 12	Linfoma cutâneo de grandes células anaplásicas CD30+: aspecto clínico (casos 32 e 49)	113
Figura 13	Papulose linfomatóide: aspecto clínico (caso 05)	114
Figura 14	Linfoma/Leucemia de células T do adulto: aspecto clínico (caso 50)	117
Figura 15	Linfoma de células T periféricas sem outra especificação: aspecto clínico (caso 13)	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação WHO 2008 para linfomas de células T não-MF/SS e NK e neoplasia precursora	32
Tabela 2	Relação dos anticorpos utilizados com respectivos clones, diluições, pH, recuperação antigênica e sistema de detecção/amplificação	83
Tabela 3	Relação dos anticorpos utilizados com respectivos padrões de marcação	85
Tabela 4	Classificação geral dos CTCLs não-MF/SS após avaliações histopatológica e imunofenotípica	89
Tabela 5	Perfil imunoistoquímico e HIS-EBV das doenças linfoproliferativas cutâneas CD30+	93
Tabela 6	Perfil imunoistoquímico e HIS-EBV dos linfomas extranodais de células NK/T tipo nasal	96
Tabela 7	Perfil imunoistoquímico das neoplasias de células dendríticas plasmocitóides blásticas	98
Tabela 8	Painel imunoistoquímico dos marcadores pan-T nos CTCLs não-MF/SS	106
Tabela 9	Dados clínicos e evolutivos dos linfomas extranodais de células NK/T tipo nasal	110
Tabela 10	Dados clínicos e evolutivos das neoplasias de células dendríticas plasmocitóides blásticas	112
Tabela 11	Dados clínicos e evolutivos das doenças linfoproliferativas cutâneas CD30+	115
Tabela 12	Dados clínicos e evolutivos dos linfomas/leucemias de células T do adulto	117
Tabela 13	Dados clínicos e evolutivos dos linfomas de células T periféricas sem outra especificação	119
Tabela 14	Classificação geral final dos CTCLs não-MF/SS	120
Tabela 15	Diagnóstico prévio, diagnóstico anátomo-patológico de revisão e diagnóstico final	121
Tabela 16	Casos excluídos e respectivos diagnósticos prévios	123

Tabela 17	Frequências relativas de CTCLs não-MF/SS: comparação da casuística em estudo com dados da literatura	143
-----------	---	-----

RESUMO

Chang D. Aplicabilidade da classificação WHO 2008 para os linfomas de células T não-micose fungóide/síndrome de Sezary com expressão primária cutânea [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 227p.

Nas últimas décadas, verificou-se diferenças nas classificações da *World Health Organization* (WHO) de 2001 e da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) de 1997 para os linfomas cutâneos primários. Em 2005, representantes dessas classificações se reuniram e em consenso estabeleceram a classificação WHO-EORTC que foi adotada pela última classificação da WHO de 2008. O presente estudo visa a avaliar a aplicabilidade dessa nova classificação em casuística retrospectiva de um único centro de referência no diagnóstico e tratamento de linfomas cutâneos. Assim, todos os casos de linfoma cutâneo de células T, excluindo-se micose fungóide (MF) e síndrome de Sézary (SS), no período de 1986 a 2009, foram analisados em relação aos aspectos clínicos, histopatológicos e imunofenotípicos, incluindo-se a realização de novas reações imunoistoquímicas. Os casos foram, então, classificados de acordo com critérios estabelecidos na classificação WHO de 2008. Houve, assim, 33 casos de linfomas cutâneos de células T não-MF e não-SS, sendo 08 (24,2%) de linfoma cutâneo de grandes células anaplásicas, 05 (15,2%) de papulose linfomatóide, 06 (18,1%) de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, 05 (15,2%) de neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas, 05 (15,2%) de linfoma/leucemia de células T do adulto e 04 (12,1%) de linfoma de células T periféricas, sem outra especificação. Portanto, a classificação WHO de 2008 é aplicável à maioria dos casos de linfoma cutâneo de células T não-MF e não-SS. Entretanto, permanecem casos não classificáveis, alguns dos quais com curso clínico agressivo.

Descritores: Linfoma cutâneo de células T; Transtornos linfoproliferativos; Linfoma não-Hodgkin; Classificação; Organização Mundial da Saúde.

SUMMARY

Chang D. The applicability of the WHO 2008 classification for non-mycosis fungoides/Sezary syndrome T-cell lymphomas with cutaneous primary expression. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 227p.

Recent years have witnessed differences between the World Health Organization (WHO) 2001 and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1997 classification systems of primary cutaneous lymphomas (PCLs). In 2005, a joint WHO-EORTC classification system for PCLs has been reached and was adopted by last WHO 2008 classification. This study was performed to assess the applicability of this new classification to a single referral center. All cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) cases, excluding mycosis fungoides (MF) and Sezary syndrome (SS), who were referred from 1986 to 2009 were included. The clinical features, histological and immunohistochemical stainings were reviewed, and additional stains were performed as needed. The cases were then reclassified according to the WHO 2008 classification. There were 33 cases of non-MF and non-SS CTCL, included 08 (24.2%) CD30+ anaplastic large-cell lymphomas, 05 (15.2%) cases of lymphomatoid papulosis, 06 (18.1%) extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type, 05 (15.2%) blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, 05 (15.2%) adult T-cell lymphoma/leukemia and 04 (12.1%) peripheral T-cell lymphomas, unspecified. The new WHO 2008 classification is applicable to most non-MF and non-SS CTCL cases. However, there is still a substantial subset of T-cell PCLs which cannot be classified beyond the unspecified peripheral T-cell category, some of which may have an aggressive course.

Descriptors: Lymphoma, T-cell, cutaneous; Lymphoproliferative disorders; Lymphoma, non-Hodgkin; Classification; World Health Organization.

INTRODUÇÃO

Uma variedade de neoplasias de células T e B pode acometer a pele, primária ou secundariamente. O termo “linfoma cutâneo primário”, segundo definição proposta pela classificação EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) de 1997 (Willemze et al., 1997), representa doença limitada à pele por, pelo menos, seis meses após diagnóstico e completo estadiamento clínico-laboratorial. Todavia, prevalece atualmente o conceito de linfoma cutâneo primário como sendo a neoplasia de células T ou B que se apresenta na pele sem nenhuma evidência de doença extracutânea ao diagnóstico após completo estadiamento através de história clínica, exame físico, avaliação hematológica completa e exames de imagem. Duas razões principais são elencadas para a adoção dessa última definição. Primeiro, linfomas agressivos que surgem na pele podem exibir disseminação antes do período de seis meses. Segundo, e mais importante, os pacientes diagnosticados com linfoma cutâneo devem ser submetidos a tratamento imediato e não postergá-lo por seis meses para se definir se é ou não primário de pele (Fink-Puches et al., 2002).

Após o trato gastrointestinal, a pele é o segundo local mais comum de linfomas não-Hodgkin extranodais primários com incidência anual estimada nos Estados Unidos da América de 0,5 a 1:100.000 hab./ano (Willemze et al., 1997; Groves et al., 2000; Bouaziz et al., 2006).

Os linfomas que se apresentam primariamente na pele têm, frequentemente, comportamento clínico e prognóstico diversos daqueles linfomas nodais ou sistêmicos de subtipo histológico semelhante (Willemze et al., 1997).

A classificação dos linfomas passou por alterações radicais em seus critérios diagnósticos desde as primeiras formulações de Rappaport e colaboradores (1956), Lukes e Collins (1974), Kiel (Gerard-Marchant et al., 1974; Lennert et al., 1975; Lennert, 1978; Lennert, 1981; Stansfield et al., 1988; Lennert e Feller, 1992) e *Working Formulation* (non-Hodking's lymphoma pathologic classification project, 1982). A maioria dessas classificações, com exceção da *Working Formulation*, foi baseada em critérios exclusivamente morfológicos sem considerações clínicas. Além disso, a introdução de técnicas de imunoistoquímica possibilitou o reconhecimento de variantes de células com fenótipos T e B permitindo o estabelecimento de critérios mais precisos para o diagnóstico de subtipos específicos de linfoma. A biologia molecular deu ainda mais subsídios para uma criteriosa classificação, como por exemplo, a translocação t(2;5) dos linfomas de grandes células anaplásicas. Ademais, a classificação dos linfomas, até pouco tempo atrás, era baseada somente nas doenças nodais com pouca ou nenhuma atenção para os tumores extranodais.

Entretanto, nas últimas décadas, surgiram classificações que, do ponto de vista dos linfomas cutâneos, representaram um grande avanço, quais sejam: a classificação EORTC de 1997 (Willemze et al., 1997) e a classificação da WHO (*World Health Organization*) de 2001 (Jaffe et al., 2001), que derivou essencialmente da classificação REAL (*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) de 1994 proposta pela *International Lymphoma Study Group* (Harris et al., 1994).

A classificação EORTC de 1997 foi proposta pelo grupo europeu de estudos de linfoma cutâneo (*Cutaneous Lymphoma Project Group*). Tal categorização foi baseada em dados de 626 pacientes dos arquivos da *Dutch Registry for Cutaneous*

Lymphoma. A grande vantagem dessa classificação foi a inclusão de considerações clínicas em conjunto com os dados morfológicos e imunoistoquímicos com o intuito de uniformizar os diagnósticos e as condutas terapêuticas. Assim, os linfomas cutâneos foram subdivididos em três grandes categorias baseados no comportamento clínico: indolente, agressivo e intermediário (anexo A). Desse modo, possibilitou-se, por exemplo, a distinção entre o linfoma de grandes células anaplásicas nodal com elevada taxa de mortalidade e necessidade de tratamento quimioterápico, do linfoma de grandes células anaplásicas cutâneo que apresenta excelente prognóstico e tratamento por excisão simples ou radioterapia local (Willemze et al., 1997).

A classificação da WHO de 2001 baseou-se em critérios morfológicos e imunoistoquímicos bem difundidos e comprovadamente associados à elevada concordância interobservadores, havendo, também, forte embasamento de biologia molecular, incluindo-se, até então, as mais modernas evidências da genética molecular e, em especial, marcada utilidade clínica. Tal classificação, por influência da EORTC, apesar de reconhecer certo número de lesões cutâneas primárias, tais como: micose fungóide (MF) e síndrome de Sézary (SS), além do linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas (C-ALCL) e a papulose linfomatóide (LyP), não separava um grande número de entidades reconhecidas pela EORTC, pois as categorizavam num único grupo denominado linfoma de células T periféricas sem outra especificação (anexo B) (Jaffe et al., 2001). Assim posto, pode-se criar a falsa impressão de que os linfomas cutâneos primários e os nodais não apresentam diferenças em seu comportamento biológico, o que, atualmente, sabe-se não ser verdadeiro.

Em consequência, representantes dessas duas classificações, WHO e EORTC, reuniram-se em Lyon na França (setembro de 2003) e em Zurique na Suíça (janeiro 2004) com o intuito de resolver as diferenças apontadas acima, o que culminou na classificação WHO-EORTC de 2005 (anexos C e D) (Willemze et al., 2005).

A classificação WHO-EORTC visou a resolver um dos pontos críticos de divergência que consistia na classificação dos linfomas cutâneos de células T (CTCLs) outros que não MF, SS e doença linfoproliferativa cutânea primária CD30 positivo.

A classificação desse grupo remanescente de CTCLs é difícil e confusa, o que não é de se surpreender, haja vista a heterogeneidade e a raridade desses tumores. Em conjunto, representam menos de 10% dos CTCLs (Willemze et al., 2005). Com algumas exceções, são clinicamente agressivos e a maioria requer quimioterapia sistêmica como tratamento. Na classificação EORTC, a maioria desses casos foi agrupada como linfoma cutâneo primário de grandes células T CD30 negativo ou num grupo provisório de CTCLs pleomórficos de pequenas e médias células. A distinção entre essas duas categorias foi baseada na presença de mais ou menos que 30% de grandes células T neoplásicas, pois fora demonstrada diferença na sobrevida entre esses dois grupos (Beljaards et al., 1994; Willemze et al., 1997; Grange et al., 1999; Fink-Puches et al., 2002). Estudo subsequente realizado por Bekkenk e colaboradores (2003) demonstrou, entretanto, um prognóstico mais favorável apenas para os CTCLs pleomórficos de pequenas e médias células com fenótipo CD4+, sobretudo com doença localizada, em contraste àqueles com fenótipo de células T CD8+. Além disso, a categoria da EORTC de linfoma cutâneo de células T (CTCL) de grandes células CD30 negativo tem se

tornado cada vez mais heterogênea com o reconhecimento de novas entidades diagnósticas, tais como: linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile (SPTL), linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+, linfoma de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo e o linfoma de células T gama/delta. Na classificação da WHO de 2001, SPTL, linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal e linfoma de células NK blásticas estão, também, incluídos como entidades separadas, enquanto as outras entidades fazem parte de uma ampla categoria de linfoma de células T periféricas (PTL) sem outra especificação.

Na classificação WHO-EORTC de 2005, linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal e neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ são definidos como entidades distintas. Além do mais, estudos relativamente recentes demonstram diferenças clínicas, histológicas e imunofenotípicas entre o SPTL com fenótipo de células T alfa/beta daquelas com fenótipo de células T gama/delta, sugerindo se tratar de entidades diferentes (Salhany et al., 1998; Hoque et al., 2003; Santucci et al., 2003; Toro et al., 2003; Massone et al., 2004). Enquanto os linfomas com fenótipo alfa/beta são homogêneos com curso clínico mais indolente, aqueles com fenótipo gama/delta são invariavelmente agressivos. Assim, na classificação WHO-EORTC, o termo SPTL é restrito apenas àqueles casos com fenótipo alfa/beta. Além disso, tem revelado que algumas entidades podem ser separadas do grande grupo de PTL sem outra especificação criando-se um grupo de entidades provisórias, onde estão incluídos o linfoma cutâneo de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo, linfoma de células T gama/delta e linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas (Willemze et al., 2005). Nessa classificação, o termo PTL sem outra especificação é mantido para os demais casos que não

possuem critérios diagnósticos que permitam a inclusão nem em uma das entidades provisórias.

Recentemente, em 2008, surge a nova classificação da WHO para as neoplasias linfóides. Muitos dos conceitos e critérios adotados para a categorização dos linfomas cutâneos são derivados da classificação WHO-EORTC de 2005, com apenas as ressalvas, a grosso modo, de que as entidades provisórias desta são, naquela, designadas de subtipos raros e a neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ é, agora, denominada neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas e agrupada com as neoplasias mielóides (Swerdlow et al., 2008).

Assim posto, faz-se necessária a verificação da adequação e reconhecimento dos diferentes linfomas cutâneos previstos na classificação WHO-EORTC de 2005 com as respectivas correspondências na WHO de 2008 utilizando-se um grupo de pacientes diagnosticados e tratados em uma única instituição acadêmica de referência na área dos linfomas cutâneos.

Antes, porém, torna-se peremptório descrição sucinta das principais características das entidades reconhecidas pela classificação WHO de 2008, cuja relação, apenas com as neoplasias de células T não-MF/SS e de células NK maduras, bem como as precursoras que envolvem, *ab origine*, o tecido cutâneo e/ou subcutâneo, é apresentada a seguir (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação WHO 2008 para linfomas de células T não-MF/SS e NK e neoplasia precursora.

Classificação WHO 2008 para linfomas de células T não-MF/SS e NK e neoplasia precursora*

Neoplasias de células T e de células NK maduras

Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30 positivo

Papulose linfomatóide

Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas

Linfoma/Leucemia de células T do adulto

Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile

Linfomas extra-nodal de células NK/T tipo nasal

Linfoma cutâneo de células T gama/delta

Linfoma cutâneo primário de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo (provisório)

Linfoma cutâneo primário de pequenas/médias células T CD4+ pleomórficas (provisório)

Linfoma cutâneo primário de células T periféricas sem outra especificação

Leucemias mielóides agudas e neoplasias precursoras correlatas

Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas

* adaptado de SWERDLOW, SH; CAMPO, E; HARRIS, NL; JAFFE, ES; PILERI, SA; STEIN, H; THIELE, J; VARDIMAN, JW (eds.). *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2008.

Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30+

A terminologia de doença linfoproliferativa cutânea primária de células T CD30+ corresponde ao segundo grupo mais comum dos linfomas cutâneos primários de células T equivalendo a 30% dos casos – o maior grupo é representado pela MF com aproximadamente 50% (Willemze et al., 2005). Esse grupo inclui o linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas (C-ALCL), a papulose linfomatóide (LyP) e os casos com aspectos intermediários denominados *borderline*. A característica comum dessas entidades é a expressão de CD30, uma glicoproteína que corresponde a um receptor de citocinas pertencente a superfamília dos receptores do fator de necrose tumoral. Acredita-se, atualmente, que essas entidades representam um espectro de doença e que somente critérios histológicos são insuficientes para a distinção entre os dois extremos do espectro, quais sejam, o C-ALCL e a LyP. A apresentação e a evolução clínicas são critérios decisivos para o diagnóstico definitivo e escolha do tratamento pertinente. O termo supracitado “casos *borderline*” refere-se àqueles em que, apesar de cuidadosa correlação clinicopatológica inicial, uma separação definitiva entre C-ALCL e LyP não é possível. Entretanto, a avaliação clínica durante o seguimento dos pacientes geralmente possibilita a diferenciação entre essas entidades (Bekkenk et al., 2000; Willemze et al., 2005). Do ponto de vista clínico, a LyP não é considerada maligna apesar de apresentar monoclonalidade em alguns casos (Swerdlow et al., 2008).

Papulose linfomatóide

(Lymphomatoid papulosis – LyP)

Definição:

Doença cutânea linfoproliferativa pápulo-nodular ou pápulo-necrótica crônica, recorrente e auto-limitada com aspectos histológicos sugestivos de linfoma maligno CD30+, isto é, presença de células linfóides atípicas dispersas em meio a infiltrado inflamatório polimorfonuclear. Não obstante, em alguns casos, o padrão de envolvimento cutâneo assemelha-se à MF (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

Trata-se de doença rara com prevalência estimada de 0,1 a 0,2 caso por 100.000 hab. (Wang et al., 1992).

No passado, havia controvérsias se a LyP representava uma variante de pitíriase liquenóide aguda ou um processo linfomatoso propriamente dito. Hodiernamente, aceita-se que se trata de condição pré-maligna em que até aproximadamente 20% dos pacientes eventualmente progridem para linfoma, incluindo C-ALCL, MF e linfoma de Hodgkin. O linfoma deriva da mesma população clonal e acredita-se, portanto, em uma célula precursora comum (Davis et al., 1992; Chott et al., 1996; Drews et al., 2000; Steinhoff et al., 2002).

Geralmente ocorre em adultos na 3ª a 5ª décadas de vida (mediana: 45 anos) numa relação masculino/feminino de 1,5:1 (Bekkenk et al., 2000; Liu et al. 2003); entretanto, pode raramente acometer crianças (Nijsten et al., 2004).

Caracteriza-se por lesões cutâneas agrupadas ou disseminadas, recorrentes, papulares, pápulo-necróticas e/ou nodulares e assintomáticas em diferentes estágios de desenvolvimento, predominantemente em tronco, sobretudo nádegas, e membros. Ocasionalmente, face, couro cabeludo, palmas, plantas e genitália podem ser acometidos (Bekkenk et al., 2000). O envolvimento de mucosa é excepcional (Chimenti et al., 2001). As lesões individuais desaparecem dentro de 3 a 12 semanas e podem deixar cicatrizes geralmente superficiais. A duração da doença pode variar de alguns meses a mais de 40 anos (Willemze et al., 1982). Em até 20% dos pacientes, pode ser precedida por, estar associada com ou ser seguida por outro tipo de neoplasia linfóide, consoante supramencionado (Bekkenk et al., 2000; Ribeiro-Silva et al., 2005; Kadin, 2006).

Patogênese:

A patogênese é desconhecida. Embora a possibilidade de etiologia viral tenha sido aventada, não há evidências de infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) ou pelo vírus Herpes Simples (HSV) nos casos relatados na literatura (Kempf et al., 2001). Estudos demonstram que a interação CD30 com seu ligante, assim como do fator de crescimento tumoral - beta e seu respectivo receptor, têm papel fundamental na regulação do crescimento tumoral, inclusive na regressão das lesões (Mori et al., 1999; Kadin et al., 2001).

Histopatologia:

O aspecto histopatológico é extremamente variável e, em parte, se correlaciona com a idade da lesão cutânea biopsiada. Três tipos histológicos têm sido descritos (tipos A, B e C) (Willemze et al., 1982) representando um espectro com características superponíveis (Bekkenk et al., 2000; Shabrawi-Caelen et al., 2004). Nas lesões bem desenvolvidas, há um infiltrado dérmico difuso com disposição cuneiforme, cuja base está voltada à epiderme. Nas lesões tipo A (80% dos casos), há esparsos ou pequenos agrupamentos de células grandes (15-30 µm de diâmetro), que imunofenotipicamente são CD30+, às vezes multinucleadas ou simulando as células de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin, de permeio a numerosas células inflamatórias, tais como: histiócitos, linfócitos pequenos, neutrófilos e/ou eosinófilos. Caracteristicamente, há frequentes figuras de mitose. Ulceração pode estar presente. Já as lesões tipo C (10% dos casos) demonstram uma população monótona ou maiores agregados de células grandes CD30+ com pequeno número de células inflamatórias de permeio. Por fim, o tipo B (10% dos casos) caracteriza-se por infiltrado epidermotrópico de células pequenas atípicas com núcleos cerebriformes similares aos que se observam na MF e o infiltrado inflamatório de permeio é inconspícuo. Vale ressaltar que diferentes tipos histológicos podem co-existir no mesmo paciente ao mesmo tempo (Shabrawi-Caelen et al., 2004).

Imunofenotipagem:

As células grandes atípicas nos tipos histológicos A e C apresentam o mesmo fenótipo das células tumorais da C-ALCL, ou seja, CD3+, CD4+, CD8– e,

evidentemente, CD30+. Recentemente, Magro e colaboradores (2006) descreveram casos de LyP CD8+. Usualmente, CD2 e CD5 podem ser expressos, enquanto CD7 é ausente. A expressão de marcadores de ativação, tais como: HLA-DR e CD25, podem ser encontrados. Moléculas citotóxicas como granzima B e TIA-1 (*T-cell-restricted Intracellular Antigen - 1*) são expressas em até 70% dos casos (Kummer et al., 1997). CD56 geralmente é negativo (Harvell et al., 2002), mas há raros casos relatados na literatura com fenótipo de células NK (Flann et al., 2006). CD15, marcador de células de Reed-Sternberg no linfoma de Hodgkin, é negativo (Tomaszewski et al., 1995). Já as células atípicas com os núcleos cerebriformes do tipo histológico B são CD3+, CD4+ e CD8- e não expressam CD30 (Willemze et al., 2005).

Aspectos genéticos:

O rearranjo clonal dos genes do receptor da célula T tem sido detectado em aproximadamente 60% dos casos (Kadin, 2006). A translocação t(2;5)(p23;q35) não é detectada na LyP (DeCoteau et al., 1996; Drexler et al., 2000). Estudo citogenético tem demonstrado deleções cromossômicas e rearranjos dos cromossomos 1, 7, 9 e 10 (Peters et al., 1995).

Prognóstico e fatores preditivos:

A LyP tem excelente prognóstico. Em estudo de 118 pacientes somente 5 (4%) desenvolveram linfoma sistêmico e apenas 2 (2%) evoluíram a óbito pela doença sistêmica após um seguimento clínico médio de 77 meses (Bekkenk et al., 2000). Os fatores de risco para evolução a doença sistêmica são desconhecidos até o presente momento (Drews et al., 2000). Em estudo realizado por Kempf e

colaboradores (2002), verificou-se que somente a expressão de fascina se apresentou maior nos casos de LyP associados com linfomas sistêmicos.

Diagnóstico diferencial:

A LyP, histologicamente, pode ser similar a pitíriase liquenóide aguda, reação linfomatóide à picada de inseto, linfoma de Hodgkin e linfoma de grandes células anaplásicas. O tipo histológico B deve ser diferenciado da MF e da reação linfomatóide a drogas. Histologia pseudolinfomatosa com células CD30+ pode ocorrer nas reações a drogas e na escabiose nodular. Linfócitos CD30+ podem ocorrer na dermatite atópica, no nódulo dos ordenhadores e nas infecções micobacterianas e virais por EBV, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e HTLV-1 (*Human T-cell Lymphotropic Virus type 1*) (McKee et al., 2005; Magro et al., 2007).

Tratamento:

Os benefícios de um tratamento devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos potenciais efeitos adversos, pois não há nenhuma terapia curativa e as modalidades de tratamento disponíveis não afetam o curso natural da doença (Bekkenk et al., 2000). Baixas doses de metotrexate oral é a terapia mais efetiva para suprimir o desenvolvimento de novas lesões (Vonderheid et al., 1996). Efeitos benéficos têm sido reportados pela quimioterapia tópica e fototerapia – PUVA (modalidade terapêutica que utiliza combinação de medicamentos que aumentam a sensibilidade da pele à luz, os psoralenos (P), com a luz ultravioleta A (UVA)). Entretanto, após a descontinuidade do tratamento, a doença geralmente recrudescer dentro de semanas ou meses. Portanto, em paciente com poucas lesões, o

seguimento de longo prazo e sem tratamento devem ser considerados (Willemze et al., 2005).

Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas

(Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma – C-ALCL)

Definição:

Linfoma cutâneo composto por células grandes com citomorfologia anaplásica, pleomórfica ou imunoblástica e expressão de CD30 pela maioria (mais que 75%) das células tumorais (Willemze e Beljaards, 1993; Willemze et al., 2005). Nessa categoria, o linfoma deve surgir “de novo”, isto é, não há evidência ou história clínica de Lyp, MF ou outros tipos de linfoma cutâneo de células T. Além disso, deve ser distinguido do linfoma de grandes células anaplásicas sistêmico com envolvimento cutâneo secundário que representa outra entidade com aspectos clínicos, citogenéticos e prognósticos diferentes (Drexler et al., 2000; Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

Representa o segundo tipo mais comum de CTCL (Bekkenk et al., 2000). Afeta principalmente adultos preferencialmente na 7ª década com maior preponderância no sexo masculino (relação masculino:feminino de 2-3:1). Crianças são raramente afetadas (Bekkenk et al., 2000; Liu et al., 2003). A maioria dos pacientes apresenta nódulos ou tumorações solitários ou localizados, às vezes

pápulas, e frequentemente com ulceração, principalmente em extremidades, cabeça e nádegas. Lesões multifocais, isto é, duas ou mais lesões em sítios anatômicos múltiplos, são vistos em aproximadamente 20% dos casos. As lesões podem mostrar regressão espontânea parcial ou completa, como na LyP. Tais linfomas frequentemente recidivam. Disseminação extracutânea ocorre em cerca de 10% dos pacientes e envolvem principalmente linfonodos regionais (Bekkenk et al., 2000; Willemze et al., 2005).

Patogênese:

A patogênese do C-ALCL é desconhecida. Não há evidências de que EBV tenha papel significativo (Herbst et al., 1997; Hellier et al., 2001). Há relatos na literatura de surgimento do linfoma pós-terapia com carbamazepina e ciclosporina (Di Lernia et al., 2001; Corazza et al., 2003). Em alguns pacientes HIV positivos, o vírus *Human Herpes* - tipo 8 (HHV-8) pode desempenhar um papel significativo (Katano et al., 2000).

Histopatologia:

Ao contrário da LyP onde o infiltrado é mais restrito à derme, no C-ALCL, frequentemente, se estende ao subcutâneo e até mesmo a tecidos mais profundos.

Há um infiltrado difuso não epidermotrópico com agregados de células grandes que fenotipicamente são CD30+. Na maioria dos casos, as células tumorais têm características morfológicas de células anaplásicas com núcleo arredondado, ovalado ou irregular, nucléolo eosinofílico proeminente e citoplasma abundante. Menos comumente (20 a 25% dos casos), têm aparência não anaplásica, ou seja, pleomórfica ou imunoblástica (Paulli et al., 1995; Bekkenk et al.,

2000). Linfócitos reativos estão frequentemente presentes, principalmente na periferia das lesões. Mitoses são comuns. Lesões ulceradas exibem histologia semelhante à LyP com abundante infiltrado inflamatório de células linfóides T reativas, histiócitos, eosinófilos e/ou neutrófilos, e relativamente poucas células CD30+. Nesses casos, a hiperplasia epidérmica pode ser proeminente (McKee et al., 2005). Ademais, há uma rara variante denominada piogênica em que o componente inflamatório, sobretudo neutrófilos, é especialmente proeminente (Burg et al., 2003).

Imunofenotipagem:

As células neoplásicas geralmente mostram um fenótipo de células T CD4+ ativadas com variável perda de expressão de CD2, CD5 e/ou CD3, e frequente expressão de proteínas citotóxicas (granzima B, perforina e TIA-1) (Kaudewitz et al., 1989; Kummer et al., 1997; Boulland et al., 2000). Poucos casos (menos de 5%) têm um fenótipo de células T CD8+ (Swerdlow et al., 2008). O CD30 deve ser expresso pela maioria das células T neoplásicas, isto é, em mais de 75% delas (Beljaards et al., 1989; Willemze et al., 2005). Diferentemente dos linfomas de grandes células anaplásicas CD30+ sistêmicos, a maioria expressa CLA (*Cutaneous Lymphocytes-associated Antigen*), mas não EMA (*Epithelial Membrane Antigen*) e ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*), esse último indicativo de translocação cromossômica envolvendo o gene ALK no cromossomo 2 (de Bruin et al., 1993; De Couteau et al., 1996; ten Berge et al., 2000). Ao contrário das células de Hodgkin e de Reed-Sternberg do linfoma de Hodgkin, o CD15 é negativo. Co-expressão de CD56 é observado em raros casos, mas não aparenta associação com um prognóstico desfavorável (Natkunam et al., 2000).

O CLA é antígeno responsável pelo egresso dos linfócitos para o compartimento extravascular dérmico através de sua interação com a E-selectina presente no endotélio. Além dos linfócitos T cutâneos, o CLA é expresso em endotélio, linfócitos T no sangue periférico (aproximadamente em 15%), células NK, monócitos e granulócitos. Além disso, é expresso em várias dermatoses inflamatórias, com exceção do lúpus eritematoso, bem como em neoplasias linfóides do tipo MF, linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL), doença linfoproliferativa cutânea primária de células T CD30+, linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal e neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas. Todavia, o CLA é negativo para linfomas de células B (Petrella et al., 2004).

Aspectos genéticos:

A maioria dos casos mostra rearranjo clonal para os genes do receptor de célula T. A translocação t(2;5) (p23;q35) e suas variantes, que é característica dos linfomas de grandes células anaplásicas sistêmicos, não é ou raramente é encontrada no linfoma de grandes células anaplásicas cutâneo primário (De Couteau et al., 1996; Dexler et al., 2000; ten Berge et al., 2000).

Prognóstico e fatores preditivos:

O prognóstico é favorável com sobrevida em 10 anos excedendo 90% (Bekkenk et al., 2000; Liu et al., 2003). Pacientes que apresentam lesões multifocais ou com envolvimento de linfonodos regionais têm prognóstico similar àqueles com lesões cutâneas isoladas (Bekkenk et al., 2000). Não há diferenças na apresentação clínica, comportamento clínico ou prognóstico em relação às características citomorfológicas anaplásicas e não anaplásicas (Paulli et al., 1995;

Bekkenk et al., 2000; Liu et al., 2003). Também, nenhuma diferença na apresentação clínica ou prognóstico entre os linfomas com imunofenótipo CD4+ ou CD8+ fora encontrada (Magro et al., 2006).

Diagnóstico diferencial:

O C-ALCL deve ser distinguido dos tipos A e C da LyP, bem como dos linfomas de grandes células anaplásicas secundários. Excepcionalmente, linfomas cutâneos primários CD30+ têm um fenótipo tipo B, mas não devem, nesse caso, ser considerados C-ALCL (Herrera et al., 2002). Histologicamente, os linfomas anaplásicos primários e secundários CD30+ são indistinguíveis. Para tal, faz-se necessário avaliação clínica criteriosa, subsidiada por exames complementares, tais como: exames de imagem (radiografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) e biópsias de medula óssea.

Vale ressaltar que a expressão de CD30 deve ser considerada num contexto clínico. A presença de linfócitos CD30+ indica um estado ativado que pode ser encontrado em reações à picada de inseto, hidradenite supurativa, abscessos e infecções herpéticas, além de reações a drogas, no molusco contagioso e no nódulo dos ordenhadores. Ainda, tais linfócitos CD30+ ocorrem como consequência de tratamento quimioterápico. Enfim, há que se valorizar a clínica por trás desse infiltrado, lembrando que células isoladas e esparsas de modo geral não têm significado importante; entretanto, se amplamente distribuídas e/ou formando agregados, deve-se proceder a avaliação cuidadosa e criteriosa desses casos (McKee et al., 2005; Magro et al., 2007).

Tratamento:

Radioterapia ou excisão cirúrgica é a primeira escolha no tratamento dos pacientes com lesões solitárias ou poucos nódulos localizados. Aqueles com lesões multifocais podem ser tratados com radioterapia nos casos com poucas lesões ou com baixas doses de metotrexate, como na LyP (Vonderheid et al., 1996; Bekkenk et al., 2000). Pacientes com doença extracutânea ou os raros casos que desenvolvem doença rapidamente progressiva devem ser tratados com quimioterapia multiagente com base na doxorubicina (Willemze et al., 2005).

Linfoma/Leucemia de células T do adulto

(Adult T-cell leukemia/lymphoma - ATLL)

Definição:

Neoplasia de células T etiologicamente associada ao vírus linfotrópico para células T humanas tipo 1 (*Human T-cell Lymphotropic Virus type 1* - HTLV-1). As lesões cutâneas são geralmente manifestação de doença amplamente disseminada. Entretanto, uma forma lentamente progressiva que apresenta somente lesões cutâneas tem sido descrita e designada de variante “smoldering” (Shimoyama, 1991; Germain et al., 2000).

Características clínicas:

O ATLL é endêmico em áreas de alta prevalência de HTLV-1 na população, tais como: sudoeste do Japão, Caribe, América do Sul e partes da África Central. Estudo de soroprevalência do HTLV-1 em doadores de sangue de 26 capitais brasileiras mostrou que as maiores frequências foram encontradas em São Luís, Salvador, Belém e Recife (Catalan-Soares e Proietti, 2006). ATLL se desenvolve em 1% a 5% dos indivíduos soropositivos após mais de duas décadas de persistência viral, comprometendo principalmente adultos (idade mediana de 55 anos) com discreto predomínio em homens (Yamaguchi, 1994); entretanto, casos pediátricos também foram ocasionalmente encontrados (Pombo-de-Oliveira et al., 2002).

Há amplo espectro de apresentação dessa doença. Pagliuca e colaboradores (1990) descreveram uma fase pré-leucêmica geralmente assintomática e o diagnóstico corroborado através do achado de pequeno número de linfócitos atípicos circulantes em pacientes com leucocitose sem causa aparente. Por vezes, podem desenvolver lesões cutâneas e aproximadamente 50% dessas sofrem regressão espontânea; porém certa proporção eventualmente progride para doença aguda.

Ademais, o ATLL é classificado, segundo Shimoyama (1991), em quatro grupos:

- ATLL “smoldering” – indolente (5%): caracterizada pelo início gradual de lesões cutâneas, incluindo eritema, pápulas e nódulos. Linfadenopatia pode ser evidente e uma minoria dos pacientes tem envolvimento

hepático e esplênico. Pequeno número de células neoplásicas circulantes são encontradas;

- ATLL crônica (20%): associada a alta incidência de linfadenopatia e acometimento esplênico. Lesões cutâneas são comuns e envolvimento de medula óssea é frequente. Poucas células neoplásicas circulantes são encontradas. Pode se transformar em doença aguda fulminante;
- ATLL linfomatosa (20%): exhibe, nessa variante, marcada linfadenopatia na ausência de uma fase leucêmica;
- ATLL aguda (55%): usualmente se apresenta com início abrupto. Os sintomas incluem fadiga, pirexia e perda de peso em conjunto com manifestações cutâneas localizadas ou generalizadas, tais como: eritrodermia, máculo-pápulas, placas e tumorações. Outras manifestações incluem linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e até mesmo envolvimento de outros sítios, como osso, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. O sangue periférico revela leucocitose com grande número de células neoplásicas circulantes.

As células neoplásicas circulantes possuem núcleos pleomórficos, hiperlobulados, com cromatina condensada e nucléolos inconspícuos. Tais células são conhecidas como “flower cells” (Jimbow e Jewell, 1991; Swerdlow et al., 2008). Imunofenotipicamente, são linfócitos T auxiliares (Wright et al., 1992).

A maioria dos pacientes se apresenta com ATLL aguda caracterizada por leucemia, linfadenopatia, organomegalia, hipercalcemia e, em cerca de 50% dos casos, lesões cutâneas, mais comumente nódulos ou tumorações (33%), pápulas generalizadas (22%) ou placas (19%). As variantes crônicas e “smoldering” frequentemente se expressam com lesões cutâneas, que se assemelham à MF,

porém células T neoplásicas circulantes são raras ou ausentes (Setoyama et al., 1999).

No entanto, há uma forma de apresentação clínica não incluída na classificação de Shimoyama (1991). Trata-se da forma tumoral primária cutânea que exhibe tumorações na pele e ausência de linfocitose, hipercalcemia, envolvimento linfonodal e de outros órgãos. Johno e colaboradores (1992) descreveram o ATLL primário da pele classificando-o em dois tipos: o tumoral e o eritêmato-papuloso, sendo o tipo tumoral de pior prognóstico. Como o tipo eritêmato-papuloso corresponde à forma “smoldering” - indolente de Shimoyama, Bittencourt e colaboradores (2007) sugeriram a inclusão na classificação de Shimoyama apenas da forma tumoral primária cutânea, a qual constitui tipo distinto de ATLL, que deve ser diferenciado da forma indolente por apresentar curso clínico mais agressivo.

Patogênese:

O ATLL deve-se a infecção pelo tipo C do retrovírus HTLV-1 (Poiesz et al., 1980), cujas vias de transmissão são variadas e incluem: transmissão vertical da mãe para a criança por modo transplacentário e pela amamentação, uso de drogas endovenosas e transmissão sexual. Entretanto, um outro co-fator há de ser necessário, pois mais de 90% das pessoas infectadas não desenvolvem ATLL (Ehrlich e Poiesz, 1988). Outrossim, o HTLV-1 também está relacionado à mielopatia/paraparesia espástica tropical, dentre outras morbidades (Bittencourt e Farré, 2008).

Histopatologia:

O ATLL exhibe desde infiltrado superficial a até mais difuso de células linfóides que pode exibir marcado epidermotropismo e formação de microabscessos de Pautrier assemelhando-se à MF ou à SS. As lesões cutâneas na variante “smoldering” apresentam esparso infiltrado dérmico com células discretamente atípicas. Os linfócitos neoplásicos podem variar desde células médias com núcleos irregulares, cromatinas condensadas e citoplasmas inconspícuos a células grandes com núcleos vesiculosos, nucléolos evidentes e citoplasmas abundantes (Wright et al., 1992; Ohshima, 2007). Assim, o aspecto histopatológico é muito variado e pode apresentar aspectos superponíveis a outros linfomas de células T não associados ao HTLV-1. Contudo, de acordo com a classificação dos linfomas em geral da WHO de 2008 e a dos linfomas cutâneos da WHO-EORTC, todos os casos de linfoma/leucemia associados ao HTLV-1, independente do padrão histológico, são classificados como ATLL, levando-se em consideração o fato de que esse diagnóstico só pode ser dado após estudos sorológicos, hematológicos ou moleculares, porque o ATLL não tem aspectos histopatológicos característicos. O patologista geral ou o dermatopatologista, sem conhecer o resultado desses estudos, diagnosticará o ATLL como outro tipo de linfoma de células T. Por esse motivo, Bittencourt e Farré (2008) recomendam que, no Brasil, a sorologia para o HTLV-1 seja solicitada em todos os casos de linfoma/leucemia de células T maduras.

Imunofenotipagem:

As células T neoplásicas expressam fenótipo CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7- e CD8-. Poucos casos podem ser CD4- e CD8+ ou mesmo CD4+ e CD8+ (Swerdlow et al., 2008). As células grandes, quando presentes, são positivas para CD30 e negativas para ALK e moléculas citotóxicas (Takeshita et al., 1995). O CD25 (um marcador de ativação celular que detecta a cadeia alfa do receptor de interleucina-2) é altamente expresso (Shimoyama, 1991; Setoyama et al., 1999). O FoxP3 também é expresso nessas células. Trata-se de um fator de transcrição, pertencente à família *forkhead*, essencial para o desenvolvimento e funcionamento das células T regulatórias, tendo importante papel nos mecanismos de tolerância imunológica. A falta do produto funcional do gene do FoxP3 acarreta um defeito na produção de células T regulatórias, uma subpopulação de células T especializadas em manter o balanço entre imunidade e tolerância, resultando no desenvolvimento de doenças inflamatórias, alérgicas e autoimunes. Assim, o FoxP3 representa um marcador específico de células T regulatórias. Estudos da literatura revelam que, praticamente, somente o ATLL é imunomarcado para FoxP3, sendo, portanto, uma ferramenta diagnóstica útil (Karube et al., 2004; Roncador et al., 2005).

Aspectos genéticos:

Há rearranjo clonal dos genes do receptor de células T. Genes do HTLV-1 clonalmente integrados são encontrados nesses casos e são úteis na diferenciação entre as variantes crônica ou “smoldering” do ATLL e a MF clássica e a SS (Ohshima et al., 1998; Kato et al., 2001).

Critérios diagnósticos:

Os critérios para o diagnóstico de ATLL são:

- presença de anticorpos séricos para o HTLV-1;
- comprovação citológica ou histopatológica de linfoma/leucemia de células T maduras com antígenos de superfície CD4 e CD25;
- presença de linfócitos T anormais em sangue periférico, sobretudo das “flower cells”;
- demonstração da integração monoclonal do HTLV-1.

O diagnóstico de ATLL pode, muitas vezes, ser feito sem a demonstração da integração viral; no entanto, em casos atípicos, é importante essa demonstração. Infelizmente, no país, essa avaliação só é realizada em raros laboratórios de pesquisa, não sendo, portanto, acessível à maioria dos profissionais (Bittencourt e Farré., 2008).

Prognóstico e fatores preditivos:

O subtipo clínico é o principal fator prognóstico. Sobrevida nas variantes aguda e linfomatosa variam de 2 semanas a mais de 1 ano. Formas crônica e “smoldering” têm um curso clínico mais protraído e uma sobrevida maior, mas transformação em fase aguda com curso clínico agressivo pode ocorrer (Shimoyama, 1991; Setoyama et al., 1999).

Diagnóstico diferencial:

O ATLL apresenta considerável sobreposição clínica e histológica com a MF e a SS. O início agudo e a ausência do estágio de “patches” são úteis para o

diferencial com a MF. Nos casos duvidosos, a identificação sorológica ou por *Southern blot* do HTLV-1 é de extrema valia (Kato et al., 2001; McKee et al., 2005).

Tratamento:

Na maioria dos casos, quimioterapia sistêmica é necessária. Nas formas crônica e “smoldering”, terapia dirigida à pele como na MF pode ser utilizada. A associação de interferon alfa 2a, principalmente ao PUVA, e o uso de anti-retrovirais, como a zidovudina, parecem trazer benefícios (Hermine et al., 2002; Yamada e Tomonaga, 2003).

Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile

(Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma - SPTL)

Definição:

Definido como linfoma de células T citotóxicas caracterizado pela presença de infiltrado subcutâneo de células T pequenas, médias ou grandes pleomórficas e muitos macrófagos, predominantemente afetando pernas e frequentemente complicado por síndrome hemofagocítica. Estudos sugerem que ao menos dois grupos de SPTL com diferentes histologia, fenótipo e prognóstico podem ser distinguidos. Casos com um fenótipo de células T alfa/beta são usualmente CD8+, restritos ao tecido subcutâneo e curso clínico indolente (Salhany et al., 1998; Hoque et al., 2003). Ao contrário, SPTL com fenótipo de células T gama/delta (aproximadamente 25% dos casos) são tipicamente CD4-/CD8- e frequentemente co-expressam CD56,

não são confinados ao subcutâneo e têm pior prognóstico (Takeshita et al., 2004). Nas classificações WHO-EORTC e WHO de 2008, SPTL é utilizado somente para casos com fenótipo células T alfa/beta, enquanto casos com fenótipo gama/delta são incluídos na categoria de linfoma de células T gama/delta (Massone et al., 2004; Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

O SPTL ocorre em adultos bem como em crianças e ambos os sexos são, praticamente, igualmente afetados. Pacientes comumente se apresentam com nódulos e placas solitários ou múltiplos que envolvem as pernas ou podem ser mais generalizados. Ulceração é incomum. Sintomas sistêmicos como febre, fadiga e perda de peso podem estar presentes. A doença, por vezes, é complicada por síndrome hemofagocítica que é geralmente associada com curso clínico mais rapidamente progressivo (Marzano et al., 2000). Contudo, uma síndrome hemofagocítica é provavelmente menos comum que no linfoma de células T gama/delta. Disseminação extracutânea é rara. SPTL pode ser precedido por anos ou décadas de uma paniculite aparentemente benigna (Marzano et al., 2000; Weenig et al., 2001; Hoque et al., 2003).

Patogênese:

A presença de doença autoimune é aventada como possível fator etiopatogênico em alguns pacientes, pois as lesões apresentam sobreposição com a paniculite lúpica em indivíduos portadores de lúpus eritematoso sistêmico (Magro et al., 2001; Massone et al., 2005). Entretanto, se uma paniculite lobular precede o

desenvolvimento de SPTL em pacientes sem lúpus eritematoso sistêmico não está claro (Kumar et al., 1998).

Histopatologia:

Infiltrado subcutâneo simulando paniculite com células linfóides pequenas, médias ou, às vezes, grandes e pleomórficas com núcleos hipercromáticos e frequentemente muitos macrófagos de permeio. A epiderme e derme não são envolvidas (Takeshita et al., 2004). A presença de células linfóides neoplásicas delimitando individualmente os adipócitos é um achado útil para o diagnóstico, mas não totalmente específico. Necrose, cariorréxis e citofagocitose são achados comuns. Nos estágios iniciais, o infiltrado neoplásico pode não apresentar atipia significativa e um denso infiltrado inflamatório predomina (Marzano et al., 2000; Weenig et al., 2001; Hoque et al., 2003).

Imunofenotipagem:

Tais linfomas exibem um fenótipo de células T alfa/beta (β F1+), CD2+, CD3+, CD4-, CD8+, CD43+ e expressão de proteínas citotóxicas (granzima B, perforina e TIA-1). CD30 e CD56 são muito raramente expressos. CD5 e CD7 não são expressos (Salhany et al., 1998; Hoque et al., 2003; Santucci et al., 2003; Massone et al., 2004).

Aspectos genéticos:

As células T neoplásicas mostram rearranjo clonal dos genes do receptor de células T. Anormalidades genéticas específicas não têm sido identificadas. EBV é ausente (Swerdlow et al., 2008).

Prognóstico e fatores preditivos:

Ao contrário dos relatos anteriores que indicavam que pacientes com SPTL tinham curso clínico rapidamente fatal, estudos mais recentes sugerem que muitos pacientes com SPTL (fenótipo de células T alfa/beta+ e CD8+) têm curso clínico protraído com lesões subcutâneas recorrentes, mas sem disseminação extracutânea ou o desenvolvimento de síndrome hemofagocítica (Salhany et al., 1998; Hoque et al., 2003; Santucci et al., 2003; Toro et al., 2003; Massone et al., 2004). Baseado em poucos relatos na literatura em que a fenotipagem foi apropriadamente realizada, a sobrevida em 5 anos de tais pacientes foi maior que 80% (Massone et al., 2004; Massone et al., 2006; Willemze et al., 2007).

Diagnóstico diferencial:

O SPTL deve ser diferenciado da paniculite histiocítica citofágica e do linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal. A paniculite histiocítica citofágica representa manifestação cutânea da síndrome hemofagocítica caracterizada por infiltrado de histiócitos e linfócitos com hemofagocitose. Já o linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal apresenta considerável sobreposição clínica, histológica e imunofenotípica com o SPTL, porém, neste último caso, o EBV é negativo (McKee et al., 2005).

Tratamento:

Pacientes têm sido tratados com poliquimioterapia contendo doxorubicina e radioterapia. Entretanto, estudos relativamente recentes indicam que muitos podem

ser controlados por longo prazo com corticosteróides sistêmicos (Hoque et al., 2003; Massone et al., 2004).

Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal

(Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)

Definição:

Linfoma relacionado à presença do EBV constituído por células pequenas, médias ou grandes, usualmente com um fenótipo de células NK ou mais raramente células T citotóxicas. A pele é o segundo sítio mais comum de acometimento depois da cavidade nasal/nasofaríngea e o envolvimento cutâneo pode ser a manifestação primária ou secundária da doença. Uma vez que ambos os grupos têm um comportamento clínico agressivo e requer o mesmo tipo de tratamento, a distinção entre envolvimento cutâneo primário ou secundário parece não ser útil para essa categoria (Miyamoto et al., 1998; Natkunam et al., 1999; Shabrawi-Caelen et al., 2000; Santucci et al., 2003; Massone et al., 2004). Portanto, nas classificações da WHO-EORTC e da WHO de 2008, o termo linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal é preferível à linfoma de células NK/T cutâneo primário tipo nasal (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

O linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal acomete principalmente adultos, com predomínio no sexo masculino. Tal linfoma é mais comum na Ásia,

América Central e América do Sul. Pacientes geralmente se apresentam com placas ou tumorações múltiplas, preferencialmente em tronco e extremidades, ou nos casos de linfoma de células NK/T de localização nasal, com tumor destrutivo médio-facial que antigamente era designado como granuloma letal da linha média (Cheung et al., 1998; Miyamoto et al., 1998; Natkunam et al., 1999; Shabrawi-Caelen et al., 2000; Jaffe et al. 2003; Bekkenk et al., 2004; Massone et al., 2004). Ulceração é comum. Sintomas sistêmicos, tais como: febre, mal estar e perda de peso, podem estar presentes, e alguns casos são acompanhados por síndrome hemofagocítica. A doença é intimamente relacionada à leucemia de células NK agressiva, que também pode ter manifestações cutâneas e é também associada ao EBV (Massone et al., 2004).

Histopatologia:

Os linfomas extranodais de células NK/T mostram denso infiltrado envolvendo a derme e frequentemente o subcutâneo. Epidermotropismo pode estar presente em aproximadamente 30% dos casos (Natkunam et al., 1999). Proeminente angiocentricidade e angiodestruição são geralmente acompanhados de extensa necrose. Além disso, apresentam amplo espectro citológico exibindo desde células pequenas a grandes, com a maioria dos casos consistindo em células médias. Essas células podem ter núcleo irregular ou oval com cromatina moderadamente densa e citoplasma pálido. Há elevado índice mitótico e numerosos corpos apoptóticos (Swerdlow et al., 2008). Em alguns casos, um infiltrado inflamatório denso de linfócitos pequenos, histiócitos, plasmócitos e eosinófilos pode estar presente (Chan et al., 1997; Natkunam et al., 1999).

Imunofenotipagem:

As células neoplásicas expressam CD2, CD56, CD3 citoplasmático e proteínas citotóxicas (granzima B, perforina e TIA-1), mas não expressam CD3 de superfície (Jaffe et al., 2003). Outros antígenos associados a células T, tais como CD4, CD5, CD8 e β F1 são negativos (Ng et al., 1997; Ohshima et al., 1997). Casos ocasionais são positivos para CD7 e CD30 (Kuo et al., 2004). Em raros casos CD56 negativo, a detecção de EBV por hibridização *in situ* e expressão de proteínas citotóxicas são necessárias para o diagnóstico (Jaffe et al., 2001). A proteína latente de membrana - tipo 1 (LMP-1 – *Latent Membrane Protein type 1*) é inconsistentemente expressa. Assim, linfomas que demonstram CD3 citoplasmático e CD56 negativo são também classificados com linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal se moléculas citotóxicas e EBV forem positivos, desde que tais casos exibam características clínicas similares aos casos com expressão de CD56 (Ng et al., 2004). Por outro lado, linfomas nasais ou outros extranodais que são CD3+ e CD56-, mas negativo para EBV e moléculas citotóxicas devem ser diagnosticados com linfoma de células T periféricas sem outra especificação (Swerdlow et al., 2008).

Aspectos genéticos:

O receptor de célula T está usualmente na configuração “germline”, mas pode ser rearranjado em raros tumores com fenótipo de célula T citotóxicas. O EBV é expresso em praticamente todos os casos, sugerindo um papel patogênico desse vírus (Chan et al., 1997).

Prognóstico:

O linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal se apresentando na pele é altamente agressivo, com uma sobrevida média menor que doze meses (Chan et al., 1997; Cheung et al., 1998; Natkunam et al., 1999; Bekkenk et al., 2004). O mais importante fator preditivo de pior evolução é a presença de envolvimento extracutâneo na apresentação. Em pacientes que apresentam somente lesões cutâneas, uma sobrevida média de vinte e sete meses foi relatada, comparada com cinco meses para pacientes com doença cutânea e extracutânea (Bekkenk et al., 2004).

Casos relatados de CD30+ e CD56+ tendo um melhor prognóstico, podem ser exemplos de C-ALCL com co-expressão de CD56 (Mraz-Gernhard et al., 2001).

Tratamento:

Quimioterapia sistêmica é a primeira escolha de tratamento, mas os resultados são desanimadores (Cheung et al., 1998; Bekkenk et al., 2004).

Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, subtipos raros (Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, rare subtypes)

O PTL nas classificações da WHO de 2008 e da WHO-EORTC representa um grupo heterogêneo que engloba todas as neoplasias de células T que não são incluídas nas categorias bem definidas de linfoma/leucemia de células T. Estudos

recentes, descritos a seguir, sugerem que linfoma de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo, linfoma de células T gama/delta e linfoma de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas podem ser separadas como entidades distintas. Para as demais doenças que não são incluídas em categorias específicas já descritas, a designação PTL sem outra especificação está mantida. Em todos os casos, um diagnóstico de MF deve ser descartado por história clínica, exame físico e análise laboratorial completos (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008).

Linfoma cutâneo primário de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo

(Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma)

Definição:

Entidade provisória caracterizada por uma proliferação de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico e um comportamento clínico agressivo (Agnarsson et al., 1990; Berti et al., 1999). A diferenciação dos outros tipos de linfoma cutâneo de células T expressando um fenótipo de células T CD8+ citotóxicas como o observado em mais de 50% dos pacientes com reticulose pagetóide e em raros casos de MF, LyP e C-ALCL é baseada na apresentação e comportamento clínicos, bem como em certas características histológicas, tais como marcado epidermotropismo com necrose epidérmica (Berti et al., 1999; Lu et al., 2002; Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

Trata-se de subtipo raro de linfoma correspondendo a menos de 1% dos CTCLs, afetando principalmente adultos (Agnarsson et al., 1990; Willemze et al., 2005).

Caracteriza-se pelo início súbito de tumorações, nódulos e pápulas eruptivas, localizados ou disseminados, mostrando ulceração central e necrose ou por placas e “patches” hiperqueratósicas superficiais (Berti et al., 1999; Santucci et al., 2003). O aspecto clínico é muito similar àquele observado em pacientes com linfoma cutâneo de células T gama/gama e nos casos descritos no passado como reticulose pagetóide generalizada (tipo Ketrón-Goodman) (Massone et al., 2004). Esses linfomas podem disseminar para outros sítios viscerais (pulmão, testículo, sistema nervoso central e mucosa oral), mas os linfonodos são frequentemente poupados (Berti et al., 1999; Marzano et al., 2005).

Histopatologia:

Histologicamente, mostram uma epiderme acantótica ou atrófica com queratinócitos necróticos, ulceração e variável espongirose, algumas vezes, com formação de bolha. Epidermotropismo é frequentemente pronunciado indo de distribuição linear a um padrão pagetóide através da epiderme. Invasão e destruição de anexos cutâneos são comumente observados. Angiocentricidade e angioinvasão podem estar presentes (Fujiwara et al., 1990). As células tumorais são pequenas a médias ou médias a grandes com núcleos pleomórficos ou blásticos (Berti et al., 1999; Santucci et al., 2003).

Imunofenotipagem:

As células tumorais têm um fenótipo β F1+, CD3+, CD8+, granzima B+, perforina+, TIA-1+, CD2-/+, CD4-, CD5- e CD7-/+. EBV e CD56 são negativos (Agnarsson et al., 1990; Berti et al., 1999; Bekkenk et al., 2003; Santucci et al., 2003; Massone et al., 2004). As células T citotóxicas e NK são caracterizadas pela presença de grânulos azurofílicos citoplasmáticos que contêm proteínas citotóxicas, tais como TIA-1, granzima B e perforina. O TIA-1 pode ser detectado em todas as células citotóxicas, enquanto a granzima B e a perforina somente naquelas que estão ativadas. TIA-1 induz apoptose através da fragmentação do DNA, não havendo necessidade de ativação celular. Granzima B, membro da família da serina protease, está diretamente envolvida na atividade lítica através da ativação da cascata das caspases culminando na fragmentação do DNA em células ativadas. Por fim, a perforina age através da polimerização com formação de poros nas membranas plasmáticas acarretando lise osmótica, bem como permitindo a entrada de granzimas (Kamarashev et al., 2001). Vale destacar, ainda, que expressão de moléculas citotóxicas é demonstrada em diversos tipos de linfomas, tais como: o próprio linfoma cutâneo de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo, nas doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30+, nos SPTL, nos linfomas extranodais de células NK/T tipo nasal e nos linfomas de células T gama/delta.

Aspectos genéticos:

As células T neoplásicas mostram rearranjo clonal dos genes do receptor de célula T. Anormalidades genéticas específicas não têm sido descritas (Bekkenk et al., 2003; Massone et al., 2004).

Prognóstico:

Frequentemente tem curso clínico muito agressivo, com uma sobrevida média de 32 meses (Berti et al., 1999). Não há diferença na sobrevida entre casos com morfologia de pequenas ou grandes células (Bekkenk et al., 2003).

Tratamento:

Quimioterapia multiagente contendo doxorubicina (Willemze et al., 2005).

Linfoma cutâneo de células T gama/delta

(Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma)

Definição:

Linfoma composto por uma proliferação clonal de células T maduras gama/delta ativadas e fenótipo citotóxico. Esse grupo inclui casos previamente descritos como SPTL com fenótipo gama/delta (Willemze et al., 2007). Uma condição semelhante e possivelmente relacionada pode se apresentar primariamente em mucosas (Arnulf et al., 1998). Se linfoma gama/delta cutâneo e

de mucosas são partes de uma única doença (linfoma gama/delta cutâneo-mucoso) não está claro (de Wolf-Peeters e Achten, 2000; Jaffe et al., 2003). Distinção entre casos cutâneos primários e secundários não é útil nesse grupo, pois ambos têm um prognóstico muito ruim (Jaffe et al., 2003).

Características clínicas:

Neoplasia linfóide rara, sendo mais frequente em adultos e sem predileção por gênero (Willemze et al., 2007).

Pacientes geralmente se apresentam com nódulos ou tumorações úlcero-necróticos e/ou placas disseminadas particularmente em extremidades, mas outros sítios também podem ser afetados (Berti et al., 1991; Arnulf et al., 1998; de Wolf-Peeters e Achten, 2000; Jones et al., 2002; Toro et al., 2003; Willemze et al., 2007). Envolvimento de mucosa e outros sítios extranodais são regularmente observados (Arnulf et al., 1998), mas acometimento de linfonodos, baço ou medula óssea é incomum. Uma síndrome hemofagocítica pode ocorrer em pacientes com tumores paniculite-símile (Gonzalez et al.; 1991; Toro et al., 2003).

Histopatologia:

Três padrões histológicos principais de envolvimento são observados: epidermotrópico, dérmico e subcutâneo. Habitualmente, mais de um padrão está presente no mesmo paciente em diferentes espécimes de biópsias ou dentro de um único espécime (Berti et al., 1991; Toro et al., 2003, Massone et al., 2004, Willemze et al., 2007). As células neoplásicas são geralmente médias a grandes com cromatina grosseira. Células grandes blásticas com núcleo vesicular e nucléolo proeminente são infrequentes. Apoptose e necrose são comuns, frequentemente

com angioinvasão (Toro et al., 2003; Willemze et al., 2007). Os casos subcutâneos podem mostrar delimitação dos adipócitos semelhante ao SPTL de origem alfa/beta, mas diferentemente deste, também exibem comprometimento de derme e/ou epiderme (Berti et al., 1991; Toro et al., 2003; Willemze et al., 2007).

Imunofenotipagem:

As células tumorais têm um fenótipo β F1-, CD3+, CD2+, CD5-, CD7+/-, CD56+, com forte expressão de proteínas citotóxicas (Salhany et al., 1998; Jaffe et al., 2003; Massone et al., 2004). Na maioria dos casos, falta expressão de CD4 e CD8, embora CD8 possa ser expresso em alguns casos (de Wolf-Peeters e Achten, 2000; Toro et al., 2003). Ainda mais, tais células são positivas para TCRgama. Todavia, se a pesquisa de TCRgama não for possível, em secções de parafina, a ausência de β F1 é usada para inferir a origem gama/delta (Salhany et al., 1998; Jones et al., 2002; Toro et al., 2003; Willemze et al., 2007).

Aspectos genéticos:

As células mostram rearranjo clonal do gene gama do receptor de células T. O gene beta do receptor de células T pode ser rearranjado ou deletado, mas não expresso (Przybylski et al., 2000). O EBV é geralmente negativo (Arnulf et al., 1998; Toro et al., 2003).

Prognóstico:

A maioria dos pacientes tem doença agressiva, resistente à quimioterapia multiagente e/ou radioterapia (Berti et al., 1991; Arnulf et al., 1998; de Wolf-Peeters e Achten, 2000; Jones et al., 2002; Toro et al., 2003; Massone et al., 2004). Em

uma série relativamente recente de 33 pacientes, a sobrevida média observada foi de 15 meses (Toro et al., 2003). Esse estudo mostrou, também, uma tendência à diminuição da sobrevida dos pacientes que tinham envolvimento subcutâneo quando comparados com pacientes que tinham apenas envolvimento epidérmico ou dérmico.

Tratamento:

Preconiza-se quimioterapia sistêmica, mas os resultados são regularmente desanimadores (Willemze et al., 2005).

Linfoma cutâneo primário de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas

(Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma)

Definição:

Entidade provisória definida pela predominância de células pequenas e médias com fenótipo T CD4+ pleomórficas sem uma história de “patches” e placas típicas da MF, e, na maioria dos casos, um curso clínico favorável (Willemze et al., 1997). Em contraste à classificação EORTC, nas classificações WHO-EORTC e WHO de 2008, o termo linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas é restrito aos casos com fenótipo de células T CD4+ (Swerdlow et al., 2008). Casos com fenótipo CD3+, CD4-, CD8+ e tendo um curso clínico mais

agressivo, são incluídos no grupo dos linfomas de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo (Bekkenk et al., 2003).

Características clínicas:

Trata-se de doença rara representando 2% dos CTCLs (Willemze et al., 2005). Apresenta-se como tumoração ou placa solitária assintomática geralmente na face, pescoço ou tronco superior. Menos comumente, exibem uma ou algumas pápulas, nódulos ou tumores (Sterry et al., 1992; Beljaards et al., 1994; Friedmann et al., 1995; von den Driesch e Coors, 2002; Bekkenk et al., 2003).

Histopatologia:

Infiltrado dérmico difuso ou nodular, com tendência a infiltração do tecido subcutâneo. Epidermotropismo pode estar presente focalmente. Há um predomínio de células pequenas e médias pleomórficas. Uma pequena proporção (menos que 30%) de células grandes pleomórficas pode estar presente. Em alguns casos, considerável mistura de linfócitos pequenos reativos e histiócitos pode ser observada (Beljaards et al., 1994). Eosinófilos podem ser numerosos em alguns casos (Garcia-Herrera et al., 2008). O principal diagnóstico diferencial deve ser realizado com o pseudolinfoma (hiperplasia linfóide cutânea) (Magro et al., 2007; Swerdlow et al., 2008).

Imunofenotipagem:

Por definição, esses linfomas têm o fenótipo CD3+, CD4+, CD8-, CD30-, algumas vezes com perda de marcadores pan-T. Proteínas citotóxicas geralmente não são expressas (Bekkenk et al., 2003; Swerdlow et al., 2008).

Aspectos genéticos:

Os genes dos receptores de células T são clonalmente rearranjados (Sterry et al., 1992; Friedmann et al., 1995; von den Driesch e Coors, 2002). Nenhuma anormalidade citogenética consistente tem sido identificada. Demonstração de um fenótipo de células T aberrante e clonalidade são critérios úteis para diferenciar esse linfoma dos pseudolinfomas de células T que podem também se apresentar com nódulos ou placas solitárias (Bakels et al., 1997).

Prognóstico:

Os linfomas cutâneos de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas têm um prognóstico relativamente favorável, com uma sobrevida de 5 anos de aproximadamente 70% a 80% (Sterry et al., 1992; Beljaards et al., 1994; Friedmann et al., 1995; Willemze et al., 1997; Grange et al., 1999; Fink-Puches et al., 2002; von den Driesch e Coors, 2002; Bekkenk et al., 2003). Particularmente, casos com lesão cutânea solitária ou localizada têm um excelente prognóstico (Bekkenk et al., 2003). Já pacientes com múltiplas lesões ou grandes tumorações podem cursar com evolução mais agressiva (Garcia-Herrera et al., 2008).

Tratamento:

Em pacientes com lesões cutâneas solitárias localizadas, excisão cirúrgica ou radioterapia é o tratamento de escolha. Ciclofosfamida como terapia uniagente e interferon alfa têm sido relatados como sendo efetivos em pacientes com doença cutânea mais generalizada; entretanto, o tratamento ideal para esse grupo ainda não está definido (Friedmann et al., 1995; Willemze et al., 2005).

Linfoma cutâneo de células T periféricas sem outra especificação

(Cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified)

Definição:

A designação PTL sem outra especificação está mantida para os linfomas cutâneos de células T que não preenchem os critérios para qualquer um dos subtipos bem definidos de linfoma cutâneo de células T. Consequentemente, outras categorias de linfoma de células T devem ser excluídas, incluindo as duas entidades provisórias previamente descritas, o linfoma cutâneo de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo e o linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

Pacientes são comumente adultos que se apresentam com nódulos ou tumorações solitários localizados ou mais frequentemente generalizados. Nenhum sítio de predileção tem sido reportado (Beljaards et al., 1994; Willemze et al., 1997; Grange et al., 1999; Bekkenk et al., 2003).

Histopatologia:

Caracteriza-se por infiltrado nodular ou difuso com número variável de células linfóides médias a grandes, pleomórficas ou imunoblásticas. Epidermotropismo é geralmente discreto ou ausente. Células grandes neoplásicas

representam menos de 30% da população celular tumoral total (Beljaards et al., 1994; Willemze et al., 2005).

Imunofenotipagem:

A maioria dos casos demonstra um fenótipo de células T CD4+ aberrante com variável perda de antígenos pan-T. CD30 é negativo ou restrita a poucas células tumorais esparsas. Raros casos podem exibir co-expressão de CD56. Expressão de proteína citotóxica é incomum (Bekkenk et al., 2003; Swerdlow et al., 2008).

- Diferenciação da célula T normal

A célula T precursora na medula óssea denominada de protimócito expressa Tdt (*Terminal deoxynucleotidyl Transferase*) e CD7. O CD7 corresponde, portanto, ao antígeno mais precocemente detectado que é relacionado à célula T. Esse protimócito Tdt+CD7+ migra para o timo onde sofre maturação sob influência do epitélio tímico. O CD7 é considerado como o receptor guia nessa migração. No timo, o protimócito adquire os receptores CD2 e CD5 para se tornar um timócito imaturo. O timócito imaturo adquire, então, CD3 citoplasmático e o CD1, além do CD4 e CD8, tornando-se, assim, um timócito comum. As populações celulares de protimócito, timócito imaturo e timócito comum residem no córtex tímico. Em seguida, o timócito comum perde CD1, adquire CD3 de superfície e se diferencia em timócito maduro presente na medula do timo seguindo, por fim, uma de duas vias de diferenciação final. Uma população celular mantém CD4 e perde CD8 enquanto outra perde CD4 e retém CD8. Essas populações perdem CD3 citoplasmático e Tdt e se tornam células T auxiliaadoras/indutoras (CD4+CD8-) e

citotóxicas/supressoras (CD4-CD8+). O CD7, expresso durante toda a diferenciação celular T, é mantido por aproximadamente 85% das células T periféricas maduras (Knowles, 1989).

- Expressão de antígenos pan-T nos linfomas de células T periféricas

Nos linfomas de células T periféricas, segundo estatísticas da Universidade de Stanford, 76% têm perda de pelo menos um dos antígenos pan-T, sendo que 33% apresentam perda de um dos antígenos pan-T, 24% de dois e 19% de três. O antígeno pan-T mais frequentemente deletado é o CD7, seguido pelo CD5, CD3 e CD2 (Picker et al., 1987). Assim, deleção de um ou mais dos antígenos pan-T é critério extremamante útil no imunodiagnóstico de neoplasias de células T (Picker et al., 1987; Kinney e Jones, 2007). Considera-se como deleção a ausência de expressão de antígeno pan-T em mais de 50% das células da população de células T (Picker et al., 1987).

Prognóstico:

O prognóstico é, geralmente, reservado com uma taxa de sobrevida em 5 anos abaixo de 20% (Willemze et al., 1997; Grange et al., 1999; Fink-Puches et al., 2002; Beljaards et al., 1994; Bekkenk et al., 2003). Nenhuma diferença estatística na sobrevida foi encontrada entre casos apresentando lesões solitárias e casos com lesões generalizadas (Bekkenk et al., 2003).

Tratamento:

O tratamento é realizado com quimioterapia multiagente (Willemze et al., 2005).

Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas

(Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)

Definição:

Na classificação WHO de 2001, linfoma de células NK blásticas foi incluído como uma neoplasia clinicamente agressiva, com alta incidência de envolvimento cutâneo e risco de disseminação leucêmica. A aparência citológica blástica e expressão de CD56 inicialmente sugeriam origem NK precursor (Jaffe et al., 2001). Estudos mais recentes, entretanto, aventam origem de um precursor celular dendrítico-plasmocitóide (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Oliveira et al., 2008). Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Petrella et al., 1999) e linfoma/leucemia de célula dendrítica plasmocitóide inicial (Jacob et al., 2003) têm sido sugeridos como termos mais apropriados para essa condição. Assim, na nova classificação da WHO de 2008, tal entidade é denominada neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (Swerdlow et al., 2008).

Características clínicas:

Trata-se de neoplasia hematológica rara sem predileção racial e relação masculino/feminino de 3.3:1. A maioria dos pacientes é idosa na 7ª década, mas casos também têm sido descritos em crianças (Herling e Jones, 2007).

A neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas comumente se apresenta inicialmente na pele com nódulos ou tumorações solitárias ou múltiplas

com ou sem localizações extracutâneas concomitantes (DiGiuseppe et al., 1997; Petrella et al., 1999; Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Massone et al., 2004). Cerca de metade dos pacientes tem envolvimento nodal ou de medula óssea na apresentação (Jacob et al., 2003; Bekkenk et al., 2004). A maioria dos que se apresenta somente com lesões cutâneas rapidamente desenvolvem acometimento de medula óssea, sangue periférico, linfonodo e sítios extranodais (Jacob et al., 2003; Bekkenk et al., 2004).

Histopatologia:

A neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas exibe infiltrado dérmico monótono, não epidermotrópico, constituído por células médias com cromatina finamente dispersa e nucléolo ausente ou indistinto, lembrando linfoblastos ou mieloblastos. Essas células têm escasso citoplasma. Figuras mitóticas são frequentes. Células inflamatórias são ausentes. Geralmente, não há necrose ou angioinvasão (DiGiuseppe et al., 1997; Petrella et al., 1999; Jaffe et al., 2001; Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Cota et al., 2010).

Imunofenotipagem:

As células tumorais usualmente têm um fenótipo CD4+, CD43+, CD56+, CD8-, CD7+/-, CD2-/+, mas não expressam CD3 citoplasmático e de superfície, e nem proteínas citotóxicas (Jaffe et al., 2001; Jacob et al., 2003). Raramente, o CD56 pode ser negativo, o que não exclui o diagnóstico, se CD4, CD123 e TCL1 (*T-Cell Leukemia-1*) forem positivos (Swerdlow et al., 2008; Cota et al., 2010). As células expressam CD123 e TCL1, ambos os quais dão suporte à relação com as células dendríticas plasmocitóides (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Herling

et al., 2003). O CD123 representa o receptor da cadeia alfa da interleucina 3 e o TCL-1 corresponde a uma proteína cuja função é desconhecida, mas que se liga a membros da família AKT serina/treonina quinase (Petrella et al., 2004; Swerdlow et al., 2008). CD68 está presente em 50% dos casos na forma de “dots” citoplasmáticos (Petrella et al., 2004; Petrella et al., 2005). TdT é expresso em cerca de um terço dos casos (Swerdlow et al., 2008).

Aspectos genéticos:

Genes do receptor de células T e B estão na configuração “germline”. Células tumorais são negativas para o EBV (Petrella et al., 2005; Reichard et al., 2005; Assaf et al., 2006).

Prognóstico:

Doença agressiva com prognóstico reservado (sobrevida média 14 meses) (DiGiuseppe et al., 1997; Petrella et al., 1999; Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Bekkenk et al., 2004). Quimioterapia sistêmica usualmente resulta em remissão completa, mas rápida recidiva não responsiva à quimioterapia é a regra. Nenhuma diferença significativa na sobrevida é encontrada entre pacientes apresentando lesões cutâneas com ou sem doença extracutânea concomitante (Bekkenk et al., 2004).

Tratamento:

Estudo relativamente recente avança que os pacientes são melhor tratados com os protocolos utilizados nas leucemias agudas (Bekkenk et al., 2004).

OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo consistiram em:

1. avaliar a aplicação da classificação WHO de 2008 proposta para os linfomas de células T não-micose fungóide/síndrome de Sézary com expressão primária cutânea em casuística retrospectiva de pacientes diagnosticados e tratados em uma única instituição de referência no diagnóstico e tratamento dos linfomas cutâneos, utilizando critérios clínicos, morfológicos e imunofenotípicos;
2. avaliar o comportamento de um amplo painel de marcadores imunoistoquímicos ainda pouco conhecidos nesses diferentes tipos de linfomas.

MÉTODOS

Critérios para inclusão dos pacientes

Todos os pacientes atendidos pela Unidade de Oncologia Cutânea da Divisão de Clínica Dermatológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) durante o período de 1989 a 2006 com diagnósticos estabelecidos, até então, de linfoma cutâneo de células T não-micose fungóide/síndrome de Sézary (CTCL não-MF/SS) foram selecionados num primeiro momento através de análise das anotações dispostas em planilha de Excel® organizada pelo médico responsável pelo setor de linfomas cutâneos (JAS). Foram considerados todos os casos com expressão primária cutânea mesmo que evidenciado algum envolvimento extracutâneo à época do estadiamento realizado através de história clínica, exame físico completo, exames de imagem, exames laboratoriais e, de acordo com a necessidade de cada caso, biópsias de medula óssea. Assim posto, havia 53 pacientes que preenchiam tais critérios iniciais e que foram, para o propósito do presente estudo, enumerados consecutivamente em algarismos arábicos de 01 a 53. A inclusão final desses pacientes deveu-se a obtenção dos respectivos tecidos cutâneos/subcutâneos incluídos em blocos de parafina e que apresentavam material suficiente para novos recortes histológicos, pois, de acordo com os objetivos do trabalho, haveria necessidade de estudo através da realização de amplo painel imunoistoquímico para caracterização da imunofenotipagem das células neoplásicas, justificando-se a inclusão apenas dos casos que tivessem a possibilidade de se realizar o referido estudo.

Assim sendo, obteve-se, por fim, um total de 35 pacientes, sendo que o restante, 18 pacientes, ou não tiveram o respectivo material incluído em parafina disponível (11 pacientes), ou o referido material encontrava-se (muito) exíguo, não permitindo recortes histológicos suficientes para completo estudo do caso (7 pacientes).

Análise de dados clínicos

Os dados relativos aos informes clínicos, sobretudo os relacionados à apresentação clínica e à evolução dos pacientes, foram coletados por meio da pesquisa dos registros nos prontuários médicos de acordo com protocolo apresentado no anexo E.

Análise histopatológica

O material correspondente às biópsias cutâneas devidamente incluídas em parafina foi resgatado dos arquivos do Laboratório de Dermatopatologia da Divisão de Clínica Dermatológica do HC-FMUSP.

A avaliação histopatológica foi realizada através de secções histológicas de material fixado em formalina e processado de acordo com o protocolo usual descrito a seguir.

Após a clivagem do espécime cirúrgico, em sua maioria fragmento de pele/tecido subcutâneo obtido por meio de “punch” ou excisão cirúrgica de elipse de pele, o material foi colocado em aparelho histotécnico (REICHERT - JUNG - HISTOKINETTE 2000 – LEICA), um processador de tecidos, para banhos sucessivos de formol, álcool 95%, álcool 100% (desidratação), xilol (diafanização) e parafina (impregnação). A próxima etapa consistiu em incluir o material em parafina. A seguir, os blocos de parafina contendo o tecido cutâneo/subcutâneo foram seccionados em micrótomo com obtenção de fitas de 4,0 µm de espessura que foram dispostos em recipiente com banho-maria (para que as fitas se esticassem). Posteriormente, as mesmas foram transferidas para lâminas de vidro, que foram colocadas em estufa (67 °C) para melhor adesão das fitas e desparafinização (30 minutos). Após os procedimentos acima, as lâminas foram mergulhadas nas seguintes soluções para desparafinização e hidratação, conforme sequência abaixo:

- Xilol aquecido (55 °C a 67 °C – apenas passar)
- Xilol (três cubas – deixar 30 segundos em cada)
- Álcool 100% (quatro cubas – apenas passar)
- Álcool 92% (apenas passar)
- Água corrente

Em seguida, foi feita a coloração das lâminas pelo método da hematoxilina e eosina (H&E), na seguinte sequência:

- Hematoxilina de Harris (4 minutos)
- Água corrente (5 minutos)
- Ácido clorídrico a 0,25% em álcool 50% (mergulhar por duas vezes)

- Água corrente (5 minutos)
- Álcool 95% (apenas passar)
- Eosina (10 segundos)
- Álcool 100% (quatro cubas – passar por três vezes)
- Xilol (quatro cubas – passar por três vezes)

Finalmente, as lâminas foram montadas com resina Permount (FISHER Scientific, Fair Lawn, NJ/USA, código SP15-100).

As amostra de tecido foram, então, reavaliadas histologicamente por dois patologistas (DC e MCZ), preenchendo-se as planilhas com os critérios histopatológicos previamente definidos, julgados pertinentes ao presente estudo (anexo F).

Estudo imunoistoquímico

Realizou-se, também, o estudo imunoistoquímico de todos os casos selecionados através de amplo painel de anticorpos para possibilitar a análise de todas as entidades de CTCL não-MF/SS listadas na atual classificação da WHO, quais sejam: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD20, CD25, CD30, CD43, CD56, CD68, CD123, ALK, β F1, CLA, FoxP3, granzima B, Ki67, perforina, TCL1, Tdt e TIA-1, bem como pesquisa de EBV – LMP-1 (anexo G). As avaliações de CD15 e ALK somente foram realizadas nos casos CD30+, haja vista que a finalidade do primeiro marcador, CD15, consistia em afastar possível linfoma de Hodgkin; e o outro marcador, ALK, auxiliar na exclusão de infiltração secundária

cutânea por linfoma de grandes células anaplásicas. Outrossim, segue-se, abaixo, o protocolo utilizado para as respectivas reações, que é apresentado resumidamente na Tabela 2.

Cortes histológicos de 4,0 μm de espessura foram obtidos a partir do material fixado em formol e incluído em parafina, e colhidos em lâminas previamente preparadas com solução adesiva de 3-amino-propyltriethoxy-silane (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO/USA, cód. A3648) a 2%. A seguir, os cortes histológicos foram desparafinizados em três banhos de xilol à temperatura ambiente durante 20 minutos cada. Posteriormente, foram hidratados em sequência decrescente de etanol (absoluto, 95% e 70%) e água corrente durante 5 minutos cada.

O bloqueio da peroxidase endógena foi feito em câmara escura com cinco incubações em água oxigenada a 3% por 10 minutos cada. Em seguida, as lâminas foram lavadas em água corrente e água destilada por 5 minutos cada e submersas em solução salina tamponada (PBS) pH 7,4.

O tratamento para exposição dos sítios antigênicos foi realizado da seguinte maneira:

- Microondas - câmara de pressão controlada por microprocessador (Pascal®) 121 °C por 3 minutos. Após esse tempo, a temperatura e pressão caem até atingir 90 °C por 10 segundos. Procedimento realizado para: CD3, CD20, CD30, CD68, ALK, CLA, EBV, Ki67 e TCL1;
- Panela de pressão por 2 minutos. Protocolo utilizado para: CD2, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD43, CD56, granzima B, Tdt e TIA-1;

- Panela a vapor durante 25 minutos após o aquecimento do tampão por 20 minutos. Recuperação antigênica para CD25, CD123 e FoxP3.

Utilizado tampão TRIS/EDTA 10mM/1mM com pH variável na dependência do anticorpo primário utilizado. A seguir, as lâminas foram lavadas em água corrente e água destilada por 5 minutos cada.

Previamente à incubação com os anticorpos primários, foi feito o bloqueio de proteínas inespecíficas do tecido com incubação em solução de leite desnatado (Molico, Nestlé®) a 10% durante 30 minutos à temperatura ambiente.

As lâminas foram, então, incubadas *overnight* em câmara úmida na geladeira à 4 °C com os anticorpos primários, sendo todos monoclonais, exceto o CD3 e Tdt que são policlonais.

Após serem lavadas em PBS pH 7,4, por duas vezes, durante 5 minutos cada, as lâminas foram incubadas com:

- *Novo Link Polymer Detection System* (Novocastra). Procedimento realizado para: CD3, CD20, CD30, CD68, ALK, CLA, EBV, Ki67 e TCL1;
- *Envision DualLink System-HRP* (Dako). Protocolo utilizado para: CD2, CD4, CD5, CD7, CD8, CD15, CD43, CD56, granzima B, Tdt e TIA-1;
- *UltraVision LP Value Detection System* (LabVision). Utilizado para: CD25, CD123 e FoxP3.

As reações realizadas foram, então, visualizadas através do cromógeno diaminobenzidina (3,3'-diaminobenzidine, SIGMA Chemical Co., St. Louis, MO/USA, código D5637) a 0,03% acrescida de 1,2 mL de água oxigenada a 3%. A intensidade da cor foi controlada ao microscópio óptico através dos controles positivos que acompanharam cada reação. Os controles negativos das reações

foram obtidos através da omissão do anticorpo primário, que foi substituído por PBS.

Os cortes assim processados foram lavados em água corrente por 5 minutos, contracolorados com hematoxilina de Carazzi por 24 segundos, lavados em água corrente, desidratados em etanol (95 °C e absoluto) e diafanizados em xilol.

Finalmente, a montagem das lâminas foi feita com resina Permount (FISHER Scientific, Fair Lawn, NJ/USA, código SP15-100) (Tabela 2).

Tabela 2: Relação dos anticorpos utilizados com respectivos clones, diluições, pH, recuperação antigênica e sistema de detecção/amplificação.

Anticorpo	Clone	Fabricante	Diluição	Tampão (pH)	Recuperação antigênica	Sistema de detecção/amplificação
CD2	AB75	Novocastra	1:400	6,0	Panela de pressão	Envision
CD3	policlonal	Dako	1:800	6,0	Microondas	Novo Link
CD4	4B12	Labvision	1:1000	6,0	Panela de pressão	Envision
CD5	4C7	Novocastra	1:1000	6,0	Panela de pressão	Envision
CD7	CD7	Novocastra	1:500	6,0	Panela de pressão	Envision
CD8	1A5	Novocastra	1:400	6,0	Panela de pressão	Envision
CD15	C3D-1	Dako	1:70	6,0	Panela de pressão	Envision
CD20	L26	Dako	1:4000	6,0	Microondas	Novo Link
CD25	ACT-1	CellMarque	1:200	9,0	Panela a vapor	UltraVision
CD30	Ber-H2	Dako	1:500	9,0	Microondas	Novo Link
CD43	DFT-1	Novocastra	1:3000	6,0	Panela de pressão	Envision
CD56	1B6	Novocastra	1:500	6,0	Panela de pressão	Envision
CD68	KP1	Dako	1:24000	6,0	Microondas	Novo Link
CD123	6H6	eBioscience	1:50	9,0	Panela a vapor	UltraVision
ALK	ALK-1	Dako	1:200	6,0	Microondas	Novo Link
βF1*	8A3	Endogen	-	-	-	-
CLA	HECA 452	Biolegend	1:200	6,0	Microondas	Novo Link
FoxP3	FoxP3	eBioscience	1:100	9,0	Panela a vapor	UltraVision
granzima B	11F1	Novocastra	1:300	9,0	Panela de pressão	Envision
Ki67	MIB-1	Dako	1:500	6,0	Microondas	Novo Link
perforina*	MRQ-23	CellMarque	-	-	-	-
TCL1	MRQ-7	CellMarque	1:600	6,0	Microondas	Novo Link
Tdt	policlonal	Dako	1:150	9,0	Panela de pressão	Envision
TIA-1	TIA-1	Biocare	1:100	9,0	Panela de pressão	Envision
EBV	CS1-4	Dako	1:100	6,0	Microondas	Novo Link

*Com os anticorpos βF1 e perforina, não obtivemos resultados confiáveis.

Controles positivos e negativos atestaram a fidelidade das reações.

Por fim, para a leitura e interpretação das lâminas, estabeleceu-se um critério semi-quantitativo para avaliação da marcação, cujo padrão depende do anticorpo em estudo (Tabela 3):

- negativo: nenhuma marcação nas células de interesse;
- positivo (1+/4+): marcação em até 25% das células de interesse;
- positivo (2+/4+): marcação de 26 a 50% das células de interesse;
- positivo (3+/4+): marcação de 51 a 75% das células de interesse;
- positivo (4+/4+): marcação em mais de 75% das células de interesse.

Adotou-se a avaliação supracitada em quartis, pois, das entidades listadas de CTCL não-MF/SS na classificação da WHO de 2008, para o diagnóstico de C-ALCL faz-se necessário, conforme já exposto, imunomarcação em mais de 75% das células neoplásicas; além disso, a definição de deleção de marcadores pan-T é estabelecida como sendo ausência em mais de 50% na população celular analisada do referido marcador. Assim, a semi-quantificação em quartis é a que atende aos propósitos do estudo.

Tabela 3: Relação dos anticorpos utilizados com respectivos padrões de marcação.

<i>Anticorpo monoclonal</i>	Padrão de marcação
CD2	membrana
CD3*	membrana/citoplasma
CD4	membrana
CD5	membrana
CD7	membrana
CD8	membrana
CD15	membrana
CD20	membrana
CD25	membrana
CD30	membrana
CD43	membrana
CD56	membrana
CD68	membrana
CD123	membrana
ALK	variável (citoplasma/nuclear)
βF1	membrana
CLA	membrana
FoxP3	nuclear
granzima B	citoplasma
Ki67	nuclear
perforina	citoplasma
TCL1	variável (citoplasma/nuclear)
Tdt*	nuclear
TIA-1	citoplasma
EBV	citoplasma

*policlonal

Hibridização *in situ* para EBV (HIS-EBV)

Procedeu-se, também, a realização de reações de hibridização *in situ* para EBV em todos os casos, através do protocolo abaixo elencado:

1. Colocação de cortes histológicos de 4 µm em lâminas de vidro silanizadas e identificadas
2. Desparafinização, na seguinte sequência, em :

- Xilol frio I 5 minutos
- Xilol frio II 5 minutos
- Etanol 99% I 3 minutos
- Etanol 99% II 3 minutos
- Mergulho em água destilada por 2 vezes de 3 minutos cada
- Secagem em temperatura ambiente durante 5 segundos

3. Pré-tratamento:

- Proteinase K já preparada na diluição de 1:10 em TBS pH 7,5
- Permanência de 25 minutos em câmara úmida e temperatura ambiente
- Mergulho em água destilada por 2 vezes de 3 minutos cada
- Mergulho em etanol por 10 segundos
- Secagem em temperatura ambiente

4. Colocação da sonda PNA conjugada com fluoresceína (controle positivo e controle negativo), cobertura com lâminula e colocação no hibridizador por 1 hora e 30 minutos à 55 °C. Após, retirada das lâminas do hibridizador e mergulho em água destilada para retirada das lamínulas

5. Diluição da solução estringente, na diluição de 1:60, em água destilada. Colocação das lâminas no banho maria à 55 °C por 25 minutos. Passagem no TBS por 10 segundos

6. Colocação das lâminas em câmara úmida e cobertura do corte histológico com o anticorpo secundário anti-fluoresceína marcado com fosfatase alcalina e incubação por 30 minutos

7. Mergulho em água pura por 2 vezes de 3 minutos cada

8. Incubação em câmara úmida com o substrato (5bromo-4cloro-3indolfosfatase e nitroblue tetrazolium) e permanência de 30 a 60 minutos
9. Contracoloração com hematoxilina rapidamente
10. Montagem com glicerina e lamínula, e vedação com esmalte

Assim, controles positivos e negativos atestaram a fidelidade das reações.

As amostras de tecido cutâneo/subcutâneo foram, então, examinadas para se verificar a positividade ou negatividade (marcação nuclear) para a HIS-EBV.

Classificação final

Após as avaliações histopatológica e do painel imunoistoquímico (também por dois patologistas (DC e MCZ)), procurou-se enquadrar as neoplasias numa das entidades da classificação WHO de 2008. Após essa primeira etapa, buscou-se, então, subsídios das informações clínicas (orientado por um dermatologista, JAS), objetivando-se, por fim, classificar definitivamente os linfomas numa das categorias estabelecidas pela WHO de 2008, através dos critérios previamente descritos.

RESULTADOS

Da casuística total de 35 casos, após as avaliações iniciais histopatológica e imunofenotípica, 33 se enquadraram como CTCLs não-MF/SS, sendo 15 (45,5%) classificados como doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+, 6 (18,1%) como linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, 5 (15,2%) como neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas e 7 (21,2%) como PTL sem outra especificação (Tabela 4). Os dois casos restantes, não apresentaram critérios histológicos e imunoistoquímicos que permitissem conclusão como CTCLs.

Tabela 4: Classificação geral dos CTCLs não-MF/SS após avaliações histopatológica e imunofenotípica.

<i>Categoria WHO 2008</i>	Número de casos (%)
Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	15 (45,5)
Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	6 (18,1)
Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	5 (15,2)
Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação	7 (21,2)
Total	33 (100)

Achados histopatológicos (anexo J), imunoistoquímicos e de hibridização *in situ* para EBV (anexo K)

Houve um total de 15 casos de doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+ que se caracterizaram, do ponto de vista histopatológico, pela presença de

moderado a denso infiltrado celular de aspecto cuneiforme, ou seja, infiltrado mais denso próximo à epiderme e que vai se esmaecendo à medida que alcança as camadas mais inferiores da derme e até mesmo do tecido subcutâneo. Ulceração foi encontrada em 5 casos (figura 1 A). O infiltrado celular compunha-se de células médias e/ou grandes com irregularidade e hipercromasia nucleares e nucléolos evidentes acompanhados de eosinófilos, neutrófilos, histiócitos, além de linfócitos pequenos (figura 1 B, C e D). Observou-se, ainda, epidermotropismo em três casos (figura 2 A). Mitoses estavam presentes, inclusive atípicas (figura 2 C). Permeação de parede vascular sem evidências de necrose foi constatada em apenas um caso (caso 18). Não se encontraram sinais de necrose e nem de agressão a anexos cutâneos. As células neoplásicas exibiram imunomarcção para CD2, CD3, CD4 (com exceção de um caso que exibiu fenótipo CD4-/CD8+ - caso 18) e CD30 (figura 2 B e D e figura 3) e negatividade para ALK e CD15. Houve, inclusive, perdas variáveis na expressão dos antígenos pan-T, principalmente CD7 (em todos os casos), seguido do CD5 (em 9 casos); além de positividade para moléculas citotóxicas (granzima B e TIA-1) em 7 casos, sendo que todos os positivos foram para os dois marcadores (e todos os negativos também os foram para os dois). Todos os casos foram, também, CD25 e CLA positivos. O índice de proliferação celular avaliado pelo Ki67 variou de 30 a 90% (média de 58% e mediana de 50%). A HIS-EBV foi negativa em todos os casos (Tabela 5).

Figura 1: doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+ (A) infiltrado celular cuneiforme com área de ulceração – H&E 100x (B) presença de eosinófilos em meio às células neoplásicas – H&E 400x (C) presença de neutrófilos em meio às células neoplásicas – H&E 400x (D) presença de linfócitos em meio às células neoplásicas – H&E 400x (caso 20).

Figura 2: doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+ (A) área com focos de epidermotropismo – H&E 100x (B) imunomarcção para CD4 – 400x (C) figuras de mitose – H&E 400x (D) imunomarcção para CD30 – 400x (caso 16).

Figura 3: doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+ (A) agrupamento de células grandes neoplásicas com esparso infiltrado inflamatório de permeio – H&E 400x (B) imunomarcção para CD30 – 400x (caso 32).

Tabela 5: Perfil imunoistoquímico e HIS-EBV das doenças linfoproliferativas cutâneas CD30+.

<i>Caso</i>	<i>CD2</i>	<i>CD3</i>	<i>CD4</i>	<i>CD5</i>	<i>CD7</i>	<i>CD8</i>	<i>CD25</i>	<i>CD30</i>	<i>ALK</i>	<i>CLA</i>	<i>gran- zima B</i>	<i>TIA- 1</i>	<i>HIS- EBV</i>	<i>Ki67 (%)</i>
03	4+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	2+/4+ (50)
05	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	neg	2+/4+	3+/4+	neg	4+/4+	2+/4+	2+/4+	neg	3+/4+ (60)
08	3+/4+	4+/4+	3+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	3+/4+	2+/4+	neg	4+/4+	1+/4+	2+/4+	neg	2+/4+ (30)
11	3+/4+	2+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	1+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	4+/4+ (90)
16	4+/4+	3+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	1+/4+	3+/4+	2+/4+	neg	4+/4+	1+/4+	1+/4+	neg	2+/4+ (40)
17	3+/4+	3+/4+	3+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	3+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	1+/4+	1+/4+	neg	2+/4+ (40)
18	4+/4+	4+/4+	neg	2+/4+	neg	4+/4+	3+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+ (90)
20	4+/4+	4+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	neg	3+/4+	3+/4+	neg	4+/4+	1+/4+	1+/4+	neg	4+/4+ (80)
29	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	neg	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	2+/4+ (40)
32	4+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	3+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	neg	4+/4+ (90)
35	3+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	1+/4+	3+/4+	2+/4+	neg	2+/4+	2+/4+	2+/4+	neg	2+/4+ (40)
37	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	neg	1+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	4+/4+ (80)
47	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	3+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	3+/4+ (60)
49	2+/4+	3+/4+	3+/4+	2+/4+	1+/4+	neg	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	2+/4+ (40)
50	3+/4+	4+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	neg	4+/4+	3+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	neg	2+/4+ (40)

neg: negativo

Seis dos 33 casos de CTCLs foram classificados como linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal. Todos apresentaram moderado a denso infiltrado celular envolvendo a derme e, frequentemente, o tecido subcutâneo. Epidermotropismo foi focal em apenas um caso (caso 27). Por outro lado, 5 dos 6 casos exibiram ulceração. Proeminente angiocentricidade e angiodestruição acompanhados de extensa necrose de permeio se fizeram presentes em todos os casos (figura 4 A e B). As células neoplásicas eram médias e/ou grandes com núcleos irregulares, cromatinas moderadamente densas, por vezes com nucléolos evidentes, e citoplasmas pálidos. Havia, ainda, elevado índice mitótico e presença de corpos apoptóticos. Em todos os casos, um infiltrado inflamatório de linfócitos pequenos, histiócitos e neutrófilos estava presente (figura 4 C). Quanto ao perfil imunoistoquímico, as células neoplásicas apresentaram imunomarcagem para CD3 citoplasmático e moléculas citotóxicas (granzina B e TIA-1) em todos os casos, CD56 em 2 dos 6 casos (as reações para CD56 foram repetidas) e EBV – LMP-1 em dois casos apenas. Um dos casos (caso 34) apresentou positividade para CD30. O Ki67 variou de 50 a 90% com média de 78,3% e mediana de 85%. Todos demonstraram positividade à hibridização *in situ* para EBV (figura 4 D) (Tabela 6).

Figura 4: linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (A) área de ulceração – H&E 100x (B) angiocentricidade com extensas áreas de necrose – H&E 100x (C) detalhe celular neoplásico com infiltrado inflamatório de permeio – H&E 400x (D) hibridização *in situ* para EBV – 400x (caso 21).

Tabela 6: Perfil imunoistoquímico e HIS-EBV dos linfomas extranodais de células NK/T tipo nasal.

<i>Caso</i>	<i>CD2</i>	<i>CD3</i>	<i>CD4</i>	<i>CD5</i>	<i>CD7</i>	<i>CD8</i>	<i>CD30</i>	<i>CD56</i>	<i>gran- zima B</i>	<i>TIA-1</i>	<i>EBV</i>	<i>HIS- EBV</i>	<i>Ki67 (%)</i>
12	4+/4+	2+/4+	neg	neg	1+/4+	neg	neg	2+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	Pos	4+/4+ (90)
21	3+/4+	2+/4+	neg	neg	neg	neg	neg	2+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	Pos	4+/4+ (90)
26	1+/4+	2+/4+	neg	neg	neg	neg	neg	neg	3+/4+	3+/4+	neg	Pos	4+/4+ (90)
27	3+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	neg	neg	neg	1+/4+	1+/4+	neg	Pos	4+/4+ (80)
28	3+/4+	2+/4+	neg	neg	1+/4+	neg	neg	neg	2+/4+	2+/4+	neg	Pos	2+/4+ (50)
34	2+/4+	4+/4+	neg	neg	1+/4+	neg	3+/4+	neg	1+/4+	2+/4+	3+/4+	Pos	3+/4+ (70)

neg: negativo

Pos:positivo

Os cinco casos classificados como neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas caracterizaram-se por infiltrado celular denso e difuso em derme superficial e profunda, por vezes se estendendo ao tecido subcutâneo, de células médias com leve irregularidade e hipercromasia nucleares de aspecto blástico (figura 5 A e B). Epidermotropismo, ulceração, permeação vascular, invasão de anexos cutâneos e necrose não foram observadas em nenhum dos 5 casos. Mitoses foram detectadas em todos os casos. Do ponto de vista imunoistoquímico, exibiram marcação para CD4 em todos os casos, CD56 em 4 dos 5 casos, CD123 também em 4 de 5 casos, CLA e TCL1 em todos os casos (figura 5 C a G), além de Tdt também positivo nos cinco casos (Tabela 7). O Ki67 variou de 40 a 90% com média de 56% e mediana de 50%. A HIS-EBV foi negativa em todos os casos.

Figura 5: neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (A) infiltrado dérmico composto de células médias – H&E 100x (B) detalhe do infiltrado dérmico composto de células médias – H&E 400x (C) imunomarcção para CD4 – 400x (D) imunomarcção para CD56 – 400x (E) imunomarcção para CD123 – 400x (F) imunomarcção para CLA – 400x (G) imunomarcção para TCL1 – 100x (caso 41).

Tabela 7: Perfil imunoistoquímico das neoplasias de células dendríticas plasmocitóides blásticas.

<i>Caso</i>	<i>CD2</i>	<i>CD3</i>	<i>CD4</i>	<i>CD5</i>	<i>CD7</i>	<i>CD43</i>	<i>CD56</i>	<i>CD123</i>	<i>CLA</i>	<i>Moléculas citotóxicas*</i>	<i>TCL1</i>	<i>Tdt</i>	<i>Ki67 (%)</i>
14	2+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	1+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	4+/4+	2+/4+	3+/4+ (60)
30	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	4+/4+	2+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	1+/4+	4+/4+	4+/4+ (90)
36	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	4+/4+	2+/4+	2+/4+ (50)
41	3+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	4+/4+	4+/4+	3+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	4+/4+	2+/4+ (40)
43	2+/4+	neg	4+/4+	1+/4+	neg	4+/4+	neg	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	3+/4+	2+/4+ (40)

*granzima e TIA-1

neg: negativo

Os sete casos restantes, designados como linfoma cutâneo de células T periféricas sem outra especificação, por não se classificarem, nessa primeira abordagem, em nenhuma das entidades bem definidas da classificação WHO de 2008, serão descritos, caso a caso, com detalhes a seguir:

Caso 01: caracterizou-se por moderado infiltrado linfocitário em derme superficial predominantemente perivascular de células pequenas e médias com leve irregularidade e hipercromasia nucleares, sem sinais de epidermotropismo, permeação vascular ou invasão de anexos cutâneos. O perfil imunoistoquímico revelou imunomarcagem para CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (4+/4+), CD5 (2+/4+), CD7 (2+/4+), CD25 (1+/4+), CLA (3+/4+), FoxP3 (1+/4+) e Ki67 de 40% (2+/4+), e negatividade para CD8, CD30, CD43, CD56, CD123, TCL1, Tdt, moléculas citotóxicas (granzima B e TIA-1) e EBV (figura 6). A HIS-EBV foi negativa.

Figura 6: linfoma de células T periféricas sem outra especificação (A) infiltrado dérmico perivascular de células pequenas e médias – H&E 100x (B) detalhe do infiltrado dérmico de células pequenas e médias – H&E 400x (C) imunomarcagem para CD4 – 400x (D) imunomarcagem negativa para CD8 – 400x (E) imunomarcagem negativa para CD30 – 400x.

Caso 13: exibiu moderado a denso infiltrado linfocitário de células médias e grandes com irregularidade e hipercromasia nucleares, predominantemente em derme superficial com padrão liquenóide, sem sinais de epidermotropismo, além de exuberante edema em região papilar. Não se observou permeação vascular, nem invasão de anexos cutâneos e nem áreas de necrose. Apresentou, ainda, o seguinte painel imunoistoquímico: CD2 (3+/4+), CD3 (4+/4+), CD5 (2+/4+), CD7

(2+/4+), CD8 (2+/4+), CD25 (1+/4+), CD43 (1+/4+), CLA (4+/4+), Ki67 de 40% (2+/4+), com negatividade para CD4, CD30, CD56, CD123, FoxP3, moléculas citotóxicas, TCL1, Tdt e EBV (figura 7). A HIS-EBV também foi negativa.

Figura 7: linfoma de células T periféricas sem outra especificação (A) infiltrado celular com padrão liquenóide e exuberante edema em derme papilar - H&E 100x (B) detalhe do infiltrado de células médias e grandes - H&E 400x (C) imunomarcção para CD8 - 400x (D) imunomarcção negativa para CD4 - 400x (E) imunomarcção negativa para CD56 - 400x (F) imunomarcção negativa para CD30 - 400x.

Caso 22: constituído por moderado a denso infiltrado linfocitário de células médias e grandes com irregularidade e hipercromasia nucleares e, por vezes, com nucléolos evidentes em derme superficial e profunda. De permeio, havia linfócitos pequenos, neutrófilos e eosinófilos. Sem sinais de epidermotropismo, invasões vasculares ou anexiais e nem áreas de necrose. Exibiu o seguinte painel

imunoistoquímico: CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (4+/4+), CD5 (1+/4+), CD25 (4+/4+), CD43 (2+/4+), CLA (1+/4+), FoxP3 (1+/4+), Ki67 de 90% (4+/4+), CD7-, CD8-, CD30-, CD56-, CD123-, TCL1-, Tdt-, granzima B-, TIA-1- e EBV-. A HIS-EBV foi negativa.

Caso 33: notabilizou-se por um moderado infiltrado de células médias e grandes com irregularidade e hipercromasia nucleares disposto principalmente ao redor dos vasos, mas também de localização perianexial e com aspecto liquenóide na porção superficial da derme. De permeio, presença de linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos. Epidermotropismo focal e ulceração estavam presentes. Entretanto, permeação vascular, necrose e invasão de anexos cutâneos não foram observados. Imunoistoquimicamente, foi: CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (4+/4+), CD5 (2+/4+), CD7 (1+/4+), CD25 (3+/4+), CD30 (1+/4+), CD43 (3+/4+), CLA (4+/4+), Ki67 de 60% (3+/4+), CD8-, CD15-, CD56-, CD123-, ALK-, FoxP3-, granzima B-, TCL1-, Tdt-, TIA-1- e EBV-. Também foi negativa a HIS-EBV.

Caso 48: constituído por moderado infiltrado em derme superficial e profunda de localização predominantemente perivascular, mas também perianexial e intersticial representado por células pequenas a médias com irregularidade e hipercromasia nucleares, e com permeação vascular e necrose focais. Sem sinais de epidermotropismo ou invasão anexial. O painel imunoistoquímico resultou: CD2 (4+/4+), CD3 (2+/4+), CD4 (3+/4+), CD5 (3+/4+), CD7 (2+/4+), CD8 (1+/4+), CD25 (3+/4+), CD30 (1+/4+) focal, CD43 (2+/4+), CLA (4+/4+), granzima B (2+/4+), Ki67 de 40% (2+/4+), TIA-1 (1+/4+), CD15-, CD56-, CD123-, ALK-, FoxP3-, TCL1-, Tdt- e EBV- (figura 8). HIS-EBV negativa.

Figura 8: linfoma de células T periféricas sem outra especificação (A) infiltrado celular perivascular predominantemente, perianexial e intersticial - H&E 100x (B) detalhe das células neoplásicas - H&E 400x (C) imunomarcagem para CD4 - 400x (D) imunomarcagem para CD8 - 400x (E) imunomarcagem focal para CD30 - 400x.

Caso 51: exibiu moderado infiltrado linfocitário em derme superficial de padrão liquenóide composto por células pequenas e médias com irregularidade e hipercromasia nucleares e epidermotropismo focal, sem indícios de agressão vascular ou anexial e nem de necrose. A imunomarcagem dessas células consistiu em: CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (3+/4+), CD5 (4+/4+), CD7 (1+/4+), CD8 (1+/4+), CD25 (4+/4+), CD43 (3+/4+), CLA (4+/4+), FoxP3 (1+/4+), Ki67 de 10% (1+/4+), CD30-, CD56-, granzima B-, TCL1-, Tdt-, TIA-1- e EBV-. HIS-EBV negativa.

Caso 53: caracterizou-se por moderado infiltrado linfocitário de células pequenas e médias com irregularidade e hipercromasia nucleares em derme superficial predominantemente perivascular, mas também intersticial e com epidermotropismo multifocal com formação de microabscessos de Pautrier. Não se observou permeação vascular e nem invasão anexial. Necrose, da mesma forma, não foi constatada. Ao estudo imunoistoquímico, apresentou-se como: CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (4+/4+), CD5 (4+/4+), CD7 (2+/4+), CD25 (3+/4+), CD43 (4+/4+), CLA (4+/4+), FoxP3 (1+/4+), Ki67 de 10% (1+/4+), CD8-, CD30-, CD56-, CD123-, granzima B-, TCL1-, Tdt-, TIA-1- e EBV- (figura 9). A HIS-EBV foi negativa.

Figura 9: linfoma de células T periféricas sem outra especificação (A) infiltrado de células pequenas e médias com epidermotropismo - H&E 100x (B) infiltrado de células pequenas e médias com epidermotropismo e formação de microabscesso de Pautrier - H&E 100x (C) imunomarcagem para CD4 - 400x (D) imunomarcagem para CD25 - 100x.

Finalmente, dois casos não apresentaram critérios histológicos e imunoistoquímicos conclusivos para se enquadrarem como CTCLs:

Caso 23 – caracterizou-se por moderado infiltrado linfocitário predominantemente perivascular, mas também perianexial e intersticial em derme superficial principalmente, constituído por células pequenas e médias com leve

hipercromasia nuclear sem evidências de epidermotropismo. Linfócitos pequenos e histiócitos de permeio. O painel imunoistoquímico foi: CD2 (3+/4+), CD3 (3+/4+), CD4 (2+/4+), CD5 (3+/4+), CD7 (2+/4+), CD8 (2+/4+), CD25 (2+/4+), CD43 (4+/4+), CD68 (2+/4+), CLA (2+/4+), granzima B (1+/4+), TIA-1 (2+/4+), Ki67 de 10% (1+/4+), CD20-, CD30-, CD56-, CD123-, FoxP3-, TCL1- e Tdt-. A HIS-EBV também foi negativa.

Caso 45 – exibiu moderado infiltrado linfocitário perivascular em derme superficial com histiócitos e neutrófilos de permeio. As células eram pequenas e médias com leve hipercromasia nuclear. Ausência de epidermotropismo. Sem sinais de permeação vascular, invasão de anexos cutâneos e áreas de necrose. Apresentou a imunomarcagem seguinte: CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (2+/4+), CD5 (4+/4+), CD8 (2+/4+), CD25 (2+/4+), CD43 (3+/4+), CD68 (2+/4+), CLA (4+/4+), Ki67 de 20% (1+/4+), CD7-, CD20-, CD30-, CD56-, CD123-, FoxP3-, granzima B-, TCL1-, Tdt-, TIA-1- e EBV-. HIS-EBV negativa.

Assim, ambos os casos foram definidos como pseudolinfomas do ponto de vista histológico e imunoistoquímico.

Nesses dois casos, as características que favoreceram o diagnóstico de pseudolinfoma incluíram:

- Intensidade e distribuição do infiltrado celular, mais intenso na derme superficial;
- Falta de atipia significativa das células linfóides;
- Importante contingente de células inflamatórias associadas;

- Concomitância de populações de linfócitos T auxiliares (CD4) e supressores (CD8) em proporções significativas.

Segue-se, agora, tabela dos marcadores pan-T nos casos de CTCLs não-MF/SS (Tabela 8).

Tabela 8: Painel imunoistoquímico dos marcadores pan-T nos CTCLs não-MF/SS.

<i>Caso</i>	<i>CD2</i>	<i>CD3</i>	<i>CD5</i>	<i>CD7</i>
01	4+/4+	4+/4+	2+/4+	2+/4+
03	4+/4+	4+/4+	neg	neg
05	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+
08	3+/4+	4+/4+	3+/4+	1+/4+
11	3+/4+	2+/4+	neg	neg
12	4+/4+	2+/4+	neg	1+/4+
13	3+/4+	4+/4+	2+/4+	2+/4+
14	2+/4+	neg	neg	neg
16	4+/4+	3+/4+	4+/4+	1+/4+
17	3+/4+	3+/4+	3+/4+	1+/4+
18	4+/4+	4+/4+	2+/4+	neg
20	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg
21	3+/4+	2+/4+	neg	neg
22	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg
26	1+/4+	2+/4+	neg	neg
27	3+/4+	4+/4+	neg	neg
28	3+/4+	2+/4+	neg	1+/4+
29	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg
30	4+/4+	neg	neg	neg

Caso	CD2	CD3	CD5	CD7
32	4+/4+	4+/4+	neg	neg
33	4+/4+	4+/4+	2+/4+	1+/4+
34	2+/4+	4+/4+	neg	1+/4+
35	3+/4+	4+/4+	1+/4+	neg
36	4+/4+	neg	neg	neg
37	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+
41	3+/4+	neg	neg	neg
43	2+/4+	neg	1+/4+	neg
47	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+
48	4+/4+	2+/4+	3+/4+	2+/4+
49	2+/4+	3+/4+	2+/4+	1+/4+
50	3+/4+	4+/4+	1+/4+	neg
51	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+
53	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+

neg: negativo

Observou-se que todos os casos tinham perda de pelo menos um marcador pan-T. Oito casos (24,2%) exibiram deleção de apenas um marcador, 13 casos (39,4%) de dois marcadores, 9 casos (27,3%) de três e 3 casos (9,1%) apresentaram deleção dos quatro marcadores. O marcador pan-T mais frequentemente deletado foi o CD7 (em todos os casos), seguido pelo CD5 (em 24 dos 33 casos – 72,7%), CD3 (em 11 casos – 33,3%) e, por fim, o CD2 (em 5 casos – 15,1%).

Por fim, verificou-se, ainda, a imunomarcção de CD20 e CD68, respectivamente, nos componentes celulares linfóide B e histiocitário associados.

Achados clínicos e evolutivos (anexos H e I)

Os 33 pacientes portadores de CTCLs não-MF/SS corresponderam a 18 (54,5%) do sexo masculino e 15 (45,5%) do feminino (relação masculino:feminino de 1,2:1), com idades que variaram de 21 a 76 anos (média e mediana de 51 anos). O período de seguimento clínico variou de 2 a 311 meses (média de 61 meses e mediana de 34,5 meses).

Os 6 casos classificados como linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal incluíram 2 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com idades que variaram de 21 a 65 anos (média de 40,6 anos e mediana de 42,5 anos). As lesões se apresentaram como únicas e localizadas em região nasal (em 2 casos) ou múltiplas, generalizadas (em 2 casos) ou regionalizadas em região genital e cavidade oral (caso 28) e membros inferiores (caso 34), caracterizadas como nódulos e placas infiltradas, frequentemente ulcerados (figura 10). O tempo decorrido do surgimento da(s) lesão(ões) até o diagnóstico variou de 4 a 10 meses (média de 6,6 meses e mediana de 6 meses).

Figura 10: linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (A) placa infiltrada ulcerada nasal - caso 21 (B) nódulos ulcerados em perna - caso 34.

Desses 6 casos, três encontraram-se vivos, sendo dois com evidências da doença após 8 meses de seguimento clínico e um sem evidência da doença com 108 meses de acompanhamento clínico. Outros 3 casos foram a óbito com evidências da doença após seguimentos clínicos de 2, 26 e 50 meses a despeito do tratamento, exceto no caso 26 que não houve tempo hábil entre o diagnóstico e a instituição da terapêutica, pois foi a óbito com disseminação extracutânea após somente 2 meses (Tabela 9).

Tabela 9: Dados clínicos e evolutivos dos linfomas extranodais de células NK/T tipo nasal.

<i>Caso</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tempo até diagnóstico (meses)</i>	<i>Extensão do envolvimento cutâneo</i>	<i>Disseminação extracutânea</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Evolução</i>
12	21	F	06	única localizada (nasal)	não	QT e RT	VSED após 108 meses
21	22	M	07	única localizada (nasal)	esplenomegalia	QT e RT	MCED após 26 meses
26	65	F	04	múltiplas generalizadas	hepatomegalia infiltração linfonodal e de medula óssea	nenhum	MCED após 02 meses
27	51	F	ND	múltiplas generalizadas	não	QT	MCED após 50 meses
28	43	M	06	múltiplas regionalizadas	não	QT e corticóide	VCED após 08 meses
34	42	F	10	múltiplas regionalizadas (membros inferiores)	hepatoesplenomegalia linfadenomegalia	QT	VCED após 08 meses
F: feminino QT: quimioterapia MCED: morto com evidência da doença VCED: vivo com evidência da doença ND: não disponível					M: masculino RT: radioterapia VSED: vivo sem evidência da doença		

Os classificados como neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas incluíram 3 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, com idades que variaram de 36 a 72 anos (média de 58,6 anos e mediana de 60 anos). O período transcorrido do aparecimento das lesões até se estabelecer o diagnóstico variou de 4 a 8 meses (média e mediana de 6 meses). As lesões eram múltiplas e generalizadas caracterizadas como placas e nódulos violáceos (figura 11).

Figura 11: neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (A) placas e nódulos violáceos – caso 14 (B) placas, nódulos e tumoração violáceos – caso 41 (C) placa violácea – caso 43.

Dos 5 casos, todos apresentaram disseminação extracutânea quer seja linfonodal, visceral e/ou em medula óssea, sendo que dois foram a óbito após 9 e 12 meses de seguimento clínico, um encontrava-se vivo com evidências da doença após 42 meses de evolução e de outros dois não se obteve dados disponíveis (perda de seguimento clínico) (Tabela 10).

Tabela 10: Dados clínicos e evolutivos das neoplasias de células dendríticas plasmocitóides blásticas.

<i>Caso</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Tempo até diagnóstico (meses)</i>	<i>Extensão do envolvimento cutâneo</i>	<i>Disseminação extracutânea</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Evolução</i>
14	67	M	04	múltiplas generalizadas	hepatoesplenomegalia infiltração de medula óssea	QT	MSED após 12 meses
30	60	F	04	múltiplas generalizadas	linfadenomegalia	QT e Tx de medula óssea	VCED após 42 meses
36	72	M	ND	múltiplas generalizadas	Infiltração linfonodal	ND	ND
41	58	M	08	múltiplas generalizadas	hepatoesplenomegalia linfadenomegalia e envolvimento de sangue periférico	QT	MCED após 09 meses
43	36	F	08	múltiplas generalizadas	infiltração de linfonodo e medula óssea	QT	ND
F: feminino QT: quimioterapia MCED: morto com evidência da doença VCED: vivo com evidência da doença ND: não disponível					M: masculino Tx: transplante MSED: morto sem evidência da doença		

Dos 15 casos inicialmente pertencentes à categoria de doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+, 8 se caracterizaram como C-ALCL e 5 como LyP. Outros dois casos restantes, foram reclassificados, após os informes clínicos e laboratoriais, em ATLL. Assim posto, o grupo definitivo das doenças linfoproliferativas cutâneas primárias CD30+ incluíram 8 do sexo masculino e 5 do sexo feminino (relação masculino:feminino de 1,6:1), com idades que variaram de 33 a 73 anos (média e mediana de 50 anos).

A separação dos casos de C-ALCL e LyP deveu-se à apresentação e à evolução clínicas. Os casos de C-ALCL exibiram lesões únicas ou generalizadas, maiores, persistentes, mas que, eventualmente, poderiam regredir. Por outro lado,

os casos de LyP se caracterizaram por lesões múltiplas e/ou agrupadas, multifocais, pequenas, que evoluíam e regredíam em surtos.

O C-ALCL exibiu 6 casos do sexo masculino e 2 do feminino, com idades entre 33 e 73 anos (média de 48,5 anos e mediana de 49 anos) e a duração da doença até se estabelecer o diagnóstico variou de 6 a 156 meses (média de 68,5 meses e mediana de 24 meses). As lesões se caracterizaram como pápulas, nódulos, placas infiltradas e/ou tumorações, por vezes ulcerados (figura 12). Os pacientes foram acompanhados clinicamente por períodos de 9 a 192 meses (média de 73,5 meses e mediana de 69 meses), sendo que: três se encontravam vivos sem disseminação extracutânea após 22, 84 e 192 meses de seguimento clínico; outros dois também vivos, porém com infiltração linfonodal após 21 e 91 meses de evolução; dois foram a óbito pela progressão da doença com disseminação extracutânea após 9 e 54 meses de acompanhamento; e, por fim, um paciente também evoluiu a óbito, mas de causa não relacionada a lesão cutânea (mesotelioma peritoneal) (Tabela 11).

Figura 12: linfoma cutâneo de grandes células anaplásicas CD30+ (A) nódulo infiltrado - caso 32 (B) placas e nódulos - caso 49.

A LyP foi representada por 2 casos do sexo masculino e 3 do feminino com idades que variaram de 35 a 68 anos, média de 52,4 anos e mediana de 54 anos. Foram acompanhadas clinicamente por períodos de 25 a 311 meses (média de 155,5 meses e mediana de 143 meses). As lesões eram múltiplas, agrupadas e/ou generalizadas, e caracterizadas como nódulos e pápulas, por vezes ulcerados com tendência à regressão espontânea, não requerendo tratamento (figura 13) (Tabela 11).

Figura 13: papulose linfomatóide - múltiplas pápulas - caso 05.

Tabela 11: Dados clínicos e evolutivos das doenças linfoproliferativas cutâneas CD30+.

<i>Caso</i>	<i>Extensão do envolvimento cutâneo</i>	<i>Auto-resolução da lesão</i>	<i>Disseminação extracutânea</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Resultado após primeiro tratamento</i>	<i>Evolução</i>	<i>Diagnóstico final</i>
03	múltiplas generalizadas	não	infiltração linfonodal, de sangue periférico e de medula óssea	RT localizada e QT	PD	MCED após 54 meses	C-ALCL
05	múltiplas generalizadas	Sim	não	nenhum	NA	MCED após 85 meses (por causa cardíaca)	LyP
08	múltiplas generalizadas	não	não	ND	NA	ND	LyP
11	única localizada (lábio superior)	não	infiltração linfonodal	QT	ND	VCED após 21 meses	C-ALCL
16	única localizada (membro superior direito)	não	não	nenhum	NA	VCED após 25 meses	LyP
17	múltiplas generalizadas	não	linfocitose em sangue periférico	QT	DE	MCED após 09 meses	C-ALCL
18	múltiplas generalizadas	não	não	QT e RT	PD	VCED após 22 meses	C-ALCL
20	múltiplas generalizadas	Sim	não	nenhum	NA	VCED após 311 meses	LyP
32	múltiplas generalizadas	Sim	não	Exérese	NA	VCED após 84 meses	C-ALCL
35	múltiplas generalizadas	Sim	não	Ciclofosfamida e prednisona	DE	VCED após 201 meses	LyP
37	única localizada (coxa esquerda)	não	não	RT localizada	RC	VSED com 192 meses	C-ALCL
47	única localizada (coxa esquerda)	não	infiltração linfonodal	RT	RC	VCED após 91 meses	C-ALCL
49	múltiplas generalizadas	Sim	não	QT	RP	MCED após 115 meses (por mesotelioma peritoneal)	C-ALCL

QT: quimioterapia	RT: radioterapia
DE: doença estabilizada	PD: progressão da doença
RC: remissão completa	RP: remissão parcial
MCED: morto com evidência da doença	VSED: vivo sem evidência da doença
VCED: vivo com evidência da doença	ND: não disponível
NA: não se aplica	

O ATLL consistiu em 5 casos, sendo dois deles advindos do grupo inicial de doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+ e outros três do PTL sem outra especificação. A sorologia para pesquisa de HTLV-1 é rotineiramente realizada para os pacientes com suspeita de linfoma cutâneo desde 1987. Na ocorrência de positividade, os dados clínico-laboratoriais e evolutivos são determinantes para conclusão diagnóstica de ATLL. Em todos os casos, os pacientes apresentaram todos os critérios diagnósticos propostos na literatura, com exceção da pesquisa de integração monoclonal do HTLV-1 que não foi realizada. As idades variaram de 45 a 76 anos (média de 59,2 anos e mediana de 57 anos), sendo 4 do sexo masculino e 1 do feminino. Todos exibiram lesões múltiplas e disseminadas descritas como placas, nódulos ou eritrodermia (figura 14). O tempo de evolução das lesões até se estabelecer o diagnóstico foi de 2 a 48 meses com média de 22,2 meses e mediana de 8 meses. Três foram a óbito com evidências da doença após seguimento clínico de 4, 27 e 75 meses. Outros dois, encontraram-se vivos com evidências da doença após 9 e 55 meses de acompanhamento (Tabela 12).

Figura 14: linfoma/leucemia de células T do adulto placa infiltrada e pápulas - caso 50

Tabela 12: Dados clínicos e evolutivos dos linfomas/leucemias de células T do adulto.

<i>Caso</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Extensão do envolvimento cutâneo</i>	<i>Disseminação extracutânea</i>	<i>Sorologia HTLV-1</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Evolução</i>
22	76	M	múltiplas generalizadas	linfadenomegalia envolvimento de sangue periférico	Positiva	QT	VCED após 09 meses
29	57	F	múltiplas generalizadas	envolvimento de sangue periférico	Positiva	AZT e IFN	MCED após 04 meses
50	45	M	múltiplas generalizadas	infiltração linfonodal envolvimento de sangue periférico	Positiva	Fototerapia, AZT e IFN	MCED após 27 meses
51	49	M	múltiplas generalizadas	envolvimento de sangue periférico	Positiva	QT	VCED após 55 meses
53	69	M	múltiplas generalizadas	linfadenomegalia esplenomegalia envolvimento de sangue periférico	Positiva	Fototerapia e IFN	MCED após 75 meses
F: feminino				M: masculino			
AZT: azatioprina				IFN: interferon	QT: quimioterapia		
MCED: morto com evidência da doença					VCED: vivo com evidência da doença		

A categorização de PTL sem outra especificação incluiu 4 casos, sendo 1 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, com idades que variaram de 34 a 62 anos (média de 50,7 anos e mediana de 53,5 anos). As lesões eram múltiplas e generalizadas como placas, nódulos, pápulas e ulcerações (figura 15), bem como eritrodermia em um caso (caso 33). Desses, dois encontravam-se vivos com evidências da doença após 3 e 13 meses de acompanhamento, um estava vivo sem evidência da doença após 122 meses e, por fim, um foi a óbito após 15 meses de seguimento clínico (Tabela 13).

Figura 15: linfoma de células T periféricas sem outra especificação - pápulas, nódulos e ulcerações - caso 13.

Tabela 13: Dados clínicos e evolutivos dos linfomas de células T periféricas sem outra especificação.

<i>Caso</i>	<i>Idade (anos)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tempo até diagnóstico (meses)</i>	<i>Extensão do envolvimento cutâneo</i>	<i>Disseminação extracutânea</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Evolução</i>
01	62	F	24	múltiplas generalizadas	não	QT	VCED após 03 meses
13	34	M	19	múltiplas generalizadas	não	QT	MCED após 15 meses
33	49	F	ND	generalizadas	Infiltração linfonodal e envolvimento de sangue periférico	QT	VCED após 13 meses
48	58	F	05	múltiplas generalizadas	não	Ciclofosfamida e prednisona	VSED após 122 meses

F: feminino

M: masculino

QT: quimioterapia

MCED: morto com evidência da doença

VCED: vivo com evidência da doença

VSED: vivo sem evidência da doença

ND: não disponível

Por fim, os dois casos (23 e 45) designados como pseudolinfomas caracterizaram-se por placas únicas que apresentaram remissão completa após tratamento com corticoterapia oclusiva, sem evidências de recorrência após seguimento clínico de 53 e 102 meses, confirmando o diagnóstico anátomo-patológico.

Classificação final (anexo L)

A classificação geral final após a integração dos dados clínicos e anátomo-patológicos dos 33 casos de CTCLs não-MF/SS é apresentada na Tabela 14.

Tabela 14: Classificação geral final dos CTCLs não-MF/SS.

<i>Categoria WHO 2008</i>	Número de casos (%)
Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas	8 (24,2)
Papulose linfomatóide	5 (15,2)
Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	6 (18,1)
Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	5 (15,2)
Linfoma/leucemia de células T do adulto	5 (15,2)
Linfoma cutâneo primário de células T periféricas sem outra especificação	4 (12,1)
Total	33 (100)

Não se observou, na presente casuística, nenhum caso de SPTL, linfoma cutâneo de células T gama/delta, linfoma cutâneo de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo e linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas.

A Tabela 15 compara os diagnósticos originais emitidos na rotina diagnóstica pelo Laboratório de Dermatopatologia da Divisão de Clínica Dermatológica do HC-FMUSP, o diagnóstico anátomo-patológico de revisão e o diagnóstico final após a integração com os dados clínicos.

Tabela 15: Diagnóstico prévio, diagnóstico anátomo-patológico de revisão e diagnóstico final.

Caso	Diagnóstico prévio (ano)	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica	Diagnóstico final após correlação clínica
01	Linfoma angiocêntrico (1995)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
03	Linfoma de grandes células T (1993)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
05	Papulose linfomatóide tipo A (1999)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Papulose linfomatóide tipo A
08	Papulose linfomatóide (1997)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Papulose linfomatóide tipo A
11	Linfoma anaplásico de grandes células (1999)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
12	Linfoma não-Hodgkin de células T (2001)	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
13	Linfoma de células T (2005)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
14	Linfoma de células NK/T tipo nasal (2006)	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
16	Papulose linfomatóide (1999)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Papulose linfomatóide tipo A
17	Linfoma de células T (1994)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
18	Linfoma de células T com angiotropismo (1992)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
20	Papulose linfomatóide (1992)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Papulose linfomatóide tipo A
21	Linfoma de células NK/T nasal (1997)	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
22	Linfoma de grandes células anaplásicas (1999)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma/Leucemia de células T do adulto
23	Linfoma angiocêntrico (2000)	Pseudolinfoma	Pseudolinfoma

26	Linfoma maligno de grandes células (1993)	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
27	Linfoma de grandes células epidermotrópico e angiocêntrico (1994)	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
28	Linfoma angiocêntrico (1996)	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
29	Linfoma anaplásico de grandes células T (2002)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma/Leucemia de células T do adulto
30	Linfoma/Leucemia de células NK blásticas (2005)	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
32	Linfoma anaplásico (1993)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
33	Linfoma epidermotrópico e angiocêntrico de células T (1998)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
34	Linfoma de células T angiotrópico com extensas áreas de necrose (1994)	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
35	Papulose linfomatóide (1993)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Papulose linfomatóide tipo A
36	Infiltração linfomatosa da pele (1991)	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
37	Linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade pleomórfico de grandes células (1993)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
41	Linfoma de células NK (2001)	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
43	Linfoma maligno angiocêntrico (1996)	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
45	Linfoma de células T (1998)	Pseudolinfoma	Pseudolinfoma
47	Linfoma anaplásico de células T (1994)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas

48	Linfoma angiocêntrico (2001)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
49	Linfoma anaplásico (2000)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma de grandes células anaplásicas
50	Linfoma de grandes células anaplásicas T (2004)	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	Linfoma/Leucemia de células T do adulto
51	Linfoma de células T (2000)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma/Leucemia de células T do adulto
53	Linfoma de células T (2001)	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	Linfoma/Leucemia de células T do adulto

Em tempo, os 18 casos não avaliados, quer seja por não terem as amostras teciduais resgatáveis, quer seja por serem muito exíguos para avaliação e novos recortes histológicos, apresentaram, segundo levantamento dos prontuários médicos, os seguintes diagnósticos elencados na tabela abaixo (Tabela 16).

Tabela 16: Casos excluídos e respectivos diagnósticos prévios.

<i>Caso</i>	<i>Diagnóstico prévio (ano)</i>	<i>Motivo de exclusão</i>
02	Linfoma de células T (1998)	Material não encontrado
04	Linfoma de células NK nasal (2004)	Material exíguo
06	Linfoma de grandes células (1997)	Material não encontrado
07	Papulose linfomatóide (2001)	Material não encontrado
09	Linfoma de células T (1989)	Material não encontrado
10	Linfoma de grandes células anaplásicas (2004)	Material exíguo
15	Linfoma de células T (1995)	Material não encontrado
19	Linfoma de grandes células anaplásicas (2003)	Material exíguo
24	Linfoma de células T angiocêntrico (1998)	Material exíguo

25	Linfoma de células NK (2000)	Material exíguo
31	Papulose linfomatóide (1999)	Material não encontrado
38	Linfoma de grandes células T (1995)	Material não encontrado
39	Linfoma de células T (1991)	Material não encontrado
40	Linfoma de células T (1996)	Material exíguo
42	Papulose linfomatóide tipo A (2002)	Material não encontrado
44	Papulose linfomatóide (1999)	Material não encontrado
46	Linfoma de células NK/T tipo nasal (2005)	Material exíguo
52	Linfoma de células T (1991)	Material não encontrado

DISCUSSÃO

As doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30+, ou seja, o C-ALCL e a LyP, foram os CTCLs não-MF/SS mais comuns em nossa série, representando 13 (39,4%) dos 33 casos com, respectivamente, 8 (24,2%) e 5 (15,2%) casos, o que vai ao encontro das casuísticas relatadas na literatura (Bekkenk et al., 2000; Bergman et al., 2002; Willemze et al., 2005; Khamaysi et al., 2008; Weaver et al., 2010).

Não houve, no presente estudo, amplo predomínio no sexo masculino (relação masculino:feminino de 1,6:1) como descrito em alguns relatos de até 3:1 (Bekkenk et al., 2000; Liu et al., 2003); bem como, não houve concordância no que tange a média/mediana de idades na LyP ser menor que no C-ALCL, ou seja, 52,4/54 anos para os diagnosticados como LyP em contrapartida a 48,5/49 anos para os C-ALCL (Bekkenk et al., 2000; Liu et al., 2003). Apesar de descrito na literatura, a ocorrência em crianças (Nijsten et al., 2004), nenhum caso foi verificado com essa característica na nossa casuística. Observou-se, também, que, ao contrário da LyP onde o infiltrado foi restrito à derme mais superficial, no C-ALCL o mesmo se estendeu a tecidos mais profundos. As células atípicas tanto na LyP quanto no C-ALCL apresentaram fenótipo de células T com perda variável de expressão de alguns dos marcadores pan-T, principalmente, CD7 e CD5. Tais deleções, presentes no C-ALCL e na LyP, não são tão frequentes quando comparadas a linfomas de grandes células anaplásicas sistêmico ALK positivos (Bonzheim et al., 2004). Além disso, não exibiram imunomarcagem para CD15 afastando a possibilidade de linfoma de Hodgkin (Tomaszewski et al., 1995; Willemze et al., 2005). O CD30 foi indubitavelmente expresso nas células de

interesse o que permitiu a inclusão desses casos na categoria de doenças linfoproliferativas cutâneas primárias CD30+, sendo que para caracterização de C-ALCL, além das informações clínicas, sobretudo no que tange ao seguimento, exige-se, ainda, expressão de CD30 em mais de 75% das células neoplásicas (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). A negatividade para ALK e positividade para CLA em todos os casos de C-ALCL favoreceram tratar-se de serem primários da pele (de Bruin et al., 1993; DeCoteau et al., 1996; Su et al., 1997; Wood, 1998; Marti et al., 2001; Petrella et al., 2004; Magro et al., 2007). As lesões diagnosticadas como LyP tinham curso clínico mais indolente, caracteristicamente com auto-resoluções, sem evidências de disseminação extracutânea e não necessidade de tratamento, ao passo que os C-ALCL apresentaram comportamento clínico mais agressivo em relação à LyP, até mesmo com óbitos devido a progressão da doença, como por exemplo infiltração linfonodal, apesar da terapêutica instituída. Apesar da literatura referir cerca de 20% de lesões generalizadas para o C-ALCL (Bekkenk et al., 2000; Willemze et al., 2005); em nossa casuística, foi observado que 5 dos 8 casos (62,5%) apresentaram-se clinicamente com essa característica.

A propósito, todos os casos de LyP podem ser designados como tipo histológico A caracterizados por infiltrado inflamatório composto de linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos com células médias e/ou grandes de permeio que apresentaram imunofenótipo CD30+ como classicamente relatados (Willemze et al., 1982; Willemze et al., 2005). O predomínio desse tipo histológico está de acordo com os dados da literatura (Bekkenk et al., 2000; Shabrawi-Caelen et al., 2004).

Ademais, um caso de C-ALCL (caso 18) apresentou fenótipo CD8+ como descrito por Magro e colaboradores (2006) o que acarreta uma particularidade no diagnóstico imunoistoquímico, mas que não exibe nenhum impacto clínico-prognóstico relatado até o momento.

Quanto aos 6 casos de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, exibiram lesões únicas e localizadas em região nasal (em 2 casos) ou múltiplas disseminadas (em 2 casos) ou regionalizadas (outros 2 casos) caracterizadas como nódulos e placas infiltradas, por vezes ulcerados e aspectos histológicos característicos, isto é, moderado a denso infiltrado envolvendo a derme e frequentemente o tecido subcutâneo com área de ulceração, além de proeminente angiocentricidade e angiodestruição acompanhados de extensa necrose, por vezes, com aspecto geográfico. As células neoplásicas eram médias e/ou grandes. Notou-se elevado índice mitótico e numerosos corpos apoptóticos, além de infiltrado inflamatório de linfócitos pequenos, histiócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. Como dito, tais aspectos são típicos dessa entidade devendo-se, portanto, durante a avaliação de casos com essa morfologia, mesmo em lesões de localização extranasal, aventar a possibilidade de se tratar de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (Natkunam et al., 1999; Hasserjian e Harris, 2007). Do ponto de vista imunoistoquímico, apresentaram, em comum, a presença da imunomarcagem para CD2, CD3 (citoplasmático) e proteínas citotóxicas (granzima B e TIA-1). A HIS-EBV também foi positiva em todos os casos. Apenas 2 dos 6 casos eram CD56+, coincidentemente os únicos de localização nasal. Os 4 casos restantes, extranasais, exibiram CD56-, porém sendo CD3+ (citoplasmático), expressando proteínas citotóxicas (granzima B e TIA-1) e positividade na HIS-EBV, pôde-se,

também, classificá-los com linfoma extranodal de células NK/T do tipo nasal, segundo critérios adotados pela WHO de 2008 (Jaffe et al., 2001; Ng et al., 2004; Swerdlow et al., 2008). Assim, linfomas de células NK/T tipo nasal podem ter origem em células NK ou células T citotóxicas (Natkunam et al., 1999). Vale ressaltar outro ponto constatado em nossa casuística: a imunoistoquímica para EBV (LMP-1) foi inconsistentemente expressa, sendo a hibridização *in situ* para EBV mais fidedigna para subsidiar conclusão diagnóstica, como observado na literatura (Harabuchi et al., 1996; Ho et al., 1999; Swerdlow et al., 2008).

Outro fato relevante de discussão refere-se a imunomarcagem para CD30 que pode ocorrer nessa entidade como observado em um de nossos casos (caso 34) o qual, também, era CD56 negativo. De tal modo, um diagnóstico diferencial com C-ALCL deve ser feito. Entretanto, os achados histológicos de angiocentricidade com permeação da parede vascular, bem como necrose de permeio, favorecem linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, mas não permitem, por si só, descartar C-ALCL, pois tais aspectos histológicos podem, também, estar presentes nesta última entidade (MacGrogan et al., 1996). A corroboração de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal teve suporte na forte positividade da HIS-EBV, além, evidentemente, da imunomarcagem para CD3 e proteínas citotóxicas (Herbst et al., 1997; Herling et al., 2004; Hasserjian e Harris, 2007; Kinney e Jones, 2007; Ferenczi et al., 2008; Swerdlow et al., 2008). Portanto, a presença de marcação imunoistoquímica para CD30 pode ocorrer num linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal.

Outros 5 casos foram classificados como neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas. Tais casos foram incluídos em nossa casuística, pois até

2008 eram considerados como neoplasias linfóides. Caracterizaram-se por múltiplos nódulos violáceos e placas, generalizados, e que, histologicamente, compunham-se por denso infiltrado em derme superficial e profunda, por vezes até o tecido subcutâneo, de células médias com leve irregularidade e hipercromasia nucleares de aspecto blástico possibilitando, já nessa etapa, aventar tal possibilidade diagnóstica. Imunoistoquimicamente, exibiram marcação para CD4, CD56, CD123, TCL1 e Tdt, o que possibilitou classificá-los nessa categoria (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003). A marcação para CD123 e TCL1 corrobora a origem dendrítico plasmocitóide dessas células (Swerdlow et al., 2008). Todos apresentaram manifestações extracutâneas, inclusive com óbitos.

Do ponto de vista imunoistoquímico, conforme exposto acima, as marcações para CD4, CD56, CD123 e TCL1 são essenciais para se estabelecer o diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas. Em nossa série de 5 casos, 3 (casos 14, 30 e 41) apresentaram imunomarcação para os quatro anticorpos. Entretanto, um caso (caso 36) foi negativo para CD123, mas positivo para CD4, CD56 e TCL1; e um outro caso (caso 43) foi CD56 negativo com positividade para os demais. Estudo recente na literatura com avaliação de 33 pacientes evidenciou a variabilidade fenotípica dessa neoplasia, de modo que a não expressão de um dos marcadores supracitados não exclui o diagnóstico (Cota et al., 2010). Tal fato, confirma achados de Reichard e colaboradores (2005) que observaram negatividade de CD123 em um dos dez casos avaliados, assim como de outros pesquisadores que publicaram casos CD56 negativos (Momoi et al., 2002; Petrella et al., 2004; Kawai, 2005).

Os 5 casos diagnosticados como ATLL caracterizaram-se, histológica e imunoistoquimicamente, por dois grupos distintos: um com infiltrado predominantemente em derme superficial de células pequenas e médias atípicas com epidermotropismo, inclusive com formação de microabscessos de Pautrier em um caso (caso 53) assemelhando-se à MF/SS (casos 22, 51 e 53). As células neoplásicas expressaram imunofenótipo CD2, CD3, CD4, CD25 e FoxP3. Outro grupo (representado pelos casos 29 e 50) revelou um infiltrado celular mais denso, se estendendo a derme profunda e com células grandes e médias com irregularidade e hipercromasia nucleares e nucléolos evidentes, além de células inflamatórias de permeio, sendo essas células maiores CD30 positivas. Ou seja, o ATLL não exibe um padrão característico de apresentação histopatológica, sendo, inclusive, antes dos conhecimentos dos informes clínicos e laboratoriais, classificados, conforme descrito na literatura, quer seja como PTL sem outra especificação (como nos casos 22, 51 e 53) (DiCaudo et al., 1996; Yamaguchi et al., 2005), quer seja como doença linfoproliferativa cutânea CD30+ (casos 29 e 50) (Lee et al., 1997). Assim, somente as avaliações histológica e imunoistoquímica da lesão, sem se conhecer o resultado da sorologia para HTLV-1, bem como da apresentação clínica e demais exames laboratoriais, sobretudo a presença de células atípicas circulantes no sangue periférico, acarretará o diagnóstico desses casos como outro tipo de linfoma de células T, inclusive MF. Por esse motivo, mais do que qualquer outro tipo de linfoma, o ATLL só pode ser diagnosticado após a correlação dos achados histopatológicos e imunoistoquímicos com os demais dados clínicos e laboratoriais (Bittencourt e Farré, 2008).

Um dos critérios diagnósticos nessa entidade refere-se a expressão de imunofenótipo CD4 e CD25 pelas células neoplásicas. O CD25 é tido como útil

indicador diagnóstico sendo expresso em praticamente todos os casos, o que foi confirmado em nossa casuística. Entretanto, outros CTCLs não-MF/SS também expressam difusamente CD25, consoante verificado, sobretudo, nas doenças linfoproliferativas cutâneas CD30+ (Kummer et al., 1997; Magro et al., 2007). Assim, somente a imunomarcação de CD25, mesmo que difusa, não permite concluir ATLL devendo ser realizado, como já dito, correlação com os demais informes clínicos e laboratoriais.

Ainda em relação ao ATLL, relatos relativamente recentes na literatura apontam o FoxP3 como possível marcador útil sendo expresso apenas nessa entidade (Karube et al., 2004; Roncador et al., 2005). Entretanto, na presente casuística, constatou-se imunomarcação para FoxP3 nas doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30+ (em 9 casos), no linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (em um caso), na neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (em um caso), no PTL sem outra especificação (em um caso) e, evidentemente, também nos ATLL (em 4 dos 5 casos). Em todos eles, o FoxP3 foi positivo apenas em poucas células (menos que 25%), inclusive nos ATLL. Relato recente da literatura cita imunomarcação de FoxP3 em neoplasia outra que não ATLL, mais precisamente nas neoplasias de células dendríticas plasmocitóides blásticas, também em esparsas células (Cota et al., 2010). Assim, o FoxP3 como marcador imunoistoquímico isolado não permite caracterizar um quadro de ATLL, necessitando, conforme já referido, correlação dos achados histopatológicos e imunoistoquímicos com os aspectos clínicos e demais exames laboratoriais.

Outro ponto relevante em relação à imunomarcação dos ATLL corresponde ao CLA que são expressos nas células neoplásicas dessa entidade, ou seja, o CLA está presente nas células do ATLL que acometem a pele em contraste àquelas que

não o fazem. Todos os nossos 5 casos de ATLL apresentaram imunomarcagem para CLA. Tal fato, deve-se a migração seletiva de séries de células T para o tecido cutâneo através de moléculas de adesão com interação a E-selectina (Tanaka et al., 1997).

Os 4 casos restantes classificados como linfoma cutâneo de células T periféricas sem outra especificação, por não se enquadrarem em nenhuma das categorias bem estabelecidas na classificação WHO de 2008 (Swerdlow et al., 2008), serão detalhados a seguir:

Caso 01 – paciente feminina de 62 anos com quadro de múltiplas placas eritemato-infiltradas que exibiam infiltrado linfocitário em derme superficial predominantemente perivascular de células pequenas e médias sem epidermotropismo e com imunomarcagem para CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+) e CD4 (4+/4+), deleções parciais da população celular para CD5 (2+/4+) e CD7 (2+/4+) e negatividade para CD8, CD30, CD56, CD123, TCL1, Tdt, moléculas citotóxicas (granzima B e TIA-1) e HIS-EBV. As lesões tinham 24 meses de evolução até se estabelecer o diagnóstico de PTL, sendo, então, submetida a quimioterapia com estabilização da doença. Assim sendo, a falta de expressão de CD30 exclui a categorização de doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+, exceto LyP tipo B, mas que não se encontrava subsídios clínicos para tal, pois o quadro era de placas e não pápulo-nodular. A não expressão de EBV afasta a possibilidade de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, apesar de clínica e histologicamente já não serem característicos segundo os critérios estabelecidos (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). O acometimento apenas de derme superficial

descarta um possível SPTL que, por definição, envolve exclusivamente o tecido subcutâneo (Massone et al., 2004; Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Apesar de morfológicamente também não ser característico, acrescido, ainda, da negatividade para CD56, CD123 e TCL1, torna-se improvável uma neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Swerdlow et al., 2008). O linfoma de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo está excluído pela ausência de epidermotropismo e negatividade de CD8, além do comportamento clínico relativamente indolente. Um possível linfoma de células T gama/delta não é compatível com expressão de CD4 e negatividades de CD56 e moléculas citotóxicas, bem como com evolução clínica não agressiva. Outra possibilidade diagnóstica seria o linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas (Bekkenk et al., 2003; Willemze et al., 2005), entretanto o aspecto clínico com múltiplas lesões em placa e o infiltrado celular apenas perivascular não são os descritos na literatura para essa entidade, que apresenta pápulas, nódulos ou tumorações e infiltrado dérmico difuso ou nodular (Swerdlow et al., 2008). Por fim, para um ATLL não havia sorologia positiva para HTLV-1, bem como não existiam anormalidades em sangue periférico. Portanto, pelos motivos expostos acima, a melhor classificação para esse caso foi um PTL sem outra especificação.

Caso 13 – paciente masculino de 34 anos com pápulas, nódulos e úlceras disseminados que apresentava moderado a denso infiltrado linfocitário perivascular, perianexial e liquenóide em derme superficial de células médias e grandes com irregularidade e hipercromasia nucleares e nucléolos por vezes evidentes, além do seguinte imunofenótipo: positividade para CD2 (3+/4+), CD3 (4+/4+), CD5 (2+/4+),

CD7 (2+/4+), CD8 (2+/4+), com negatividade para CD4, CD30, CD56, CD123, TCL1, Tdt, moléculas citotóxicas e HIS-EBV. O tempo decorrido do aparecimento das lesões até o diagnóstico foi de 19 meses. Ademais, o paciente fora submetido a quimioterapia evoluindo a óbito com 15 meses de acompanhamento clínico. A negatividade para CD30, *per se*, não permite enquadrá-lo como uma doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+; mesmo a categoria de LyP tipo B que é CD30 negativo está afastada, haja vista que as células são médias a grandes e não pequenas como as definidas para essa entidade (Willemze et al., 1982; Shabrawi-Caelen et al., 2004; Willemze et al., 2005). A não expressão de EBV na hibridização *in situ* torna improvável a possibilidade de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, a despeito dos achados histológicos não serem os esperados para essa hipótese (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Apesar de morfológicamente já não ser característico, a negatividade de CD4, CD56, CD123 e TCL1 confirma a exclusão da neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Swerdlow et al., 2008). O painel imunoistoquímico poderia, num primeiro momento, corresponder a um linfoma de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo, porém a falta de epidermotropismo, bem como não expressão de moléculas citotóxicas, afastam, também, essa possibilidade, além, evidentemente, da própria imunomarcação do CD8 que apesar de presente não é difusa consoante os poucos casos descritos na literatura (Berti et al., 1999; Santucci et al., 2003; Willemze et al., 2005). Um linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas está descartado, pois as células são médias e grandes, além de CD4 negativas. Ainda, a não imunomarcação de CD56 e moléculas citotóxicas não corrobora um possível linfoma cutâneo de células T gama/delta, apesar da agressividade clínica com óbito

com evidência da doença após 15 meses de seguimento. A verificação do fenótipo gama/delta das células T, em material incluído em parafina, dá-se pela ausência de expressão do $\beta F1$, isto é, a não expressão desse marcador é utilizada para inferir a origem gama/delta (Toro et al., 2003; Willemze et al., 2007; Higgins et al., 2008). Entretanto, isso pode ocorrer não por se tratar de fenótipo gama/delta, mas pela perda da expressão do fenótipo alfa/beta. Até então, não se tinha um anticorpo confiável para detecção, em material incluído em parafina, de células T gama/delta (Burg et al., 2005; Higgins et al., 2008). Todavia, um estudo recente de Rouillet e colaboradores (2009) demonstrou imunomarcacão de células T gama/delta em material de parafina com o uso de anticorpo monoclonal de camundongo TCRgama (clone $\gamma 3.20$). Assim, o ideal na avaliação dos CTCLs não-MF/SS seria a realização da pesquisa de $\beta F1$ e, se possível, do TCRgama. Em nosso estudo, não se conseguiu a padronização do $\beta F1$, porém há que se ressaltar sua importância no painel imunoistoquímico de avaliação dos casos de CTCL não-MF/SS. Das entidades de linfomas cutâneos reconhecidas pela classificação WHO de 2008 há, ainda, o SPTL que acomete exclusivamente subcutâneo e, nesse caso, o envolvimento é dérmico superficial apenas (Hoque et al., 2003; Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Um ATLL também está descartado, pois o CD4 é negativo, além de evidentemente não apresentar sorologia positiva para HTLV-1 e nem alterações no sangue periférico. Assim, resta-nos, conforme critérios definidos pela classificação em análise, enquadrar esse caso também como PTL sem outra especificação (Swerdlow et al., 2008).

Caso 33 – paciente feminina de 49 anos eritrodérmica que apresentava moderado infiltrado de células médias e grandes com irregularidade e

hipercromasia nucleares dispostos de maneira perivascular predominantemente, mas também perianexial e liquenóide em derme superficial. Havia, ainda, linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio. Presença de epidermotropismo focal. Exibia o seguinte imunofenótipo nas células neoplásicas: CD2 (4+/4+), CD3 (4+/4+), CD4 (4+/4+), CD5 (2+/4+), CD7 (1+/4+), CD30 (1+/4+), CD8-, CD56-, CD123-, granzima B-, TCL1-, Tdt-, TIA-1- e EBV-. Foi submetido a quimioterapia, mas evoluiu com progressão da doença e infiltração neoplásica em linfonodo e sangue periférico. A presença de médias e grandes células, algumas das quais CD30+, em meio a linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos poderia aventar possibilidade de doença linfoproliferativa cutânea CD30+, possível LyP. Todavia, a evolução clínica com infiltração linfonodal e linfocitose em sangue periférico não permite categorizá-lo como uma doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+ do tipo LyP. Um possível C-ALCL também está descartado, pois a imunomarcagem de CD30 é apenas focal. A não marcação para CD56, moléculas citotóxicas (granzima B e TIA-1) e, principalmente, EBV afastam um possível linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Mesmo morfológicamente também não sendo característico, a negatividade de CD56, CD123 e TCL1 confirma a exclusão da neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Swerdlow et al., 2008). Apesar do achado histológico de epidermotropismo, apesar de focal, um linfoma de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo está descartado por ser CD8 negativo (Berti et al., 1999; Santucci et al., 2003; Willemze et al., 2005). Além disso, a não imunomarcagem de CD56 e moléculas citotóxicas afasta um possível linfoma cutâneo de células T gama/delta (Willemze et al., 2007). Um SPTL, que acomete exclusivamente subcutâneo, exclui-se, nesse caso, pois o

envolvimento é apenas dérmico superficial (Hoque et al., 2003; Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Um possível linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas está descartado, haja vista as células serem médias e grandes e não pequenas e médias, além do quadro clínico eritrodérmico não condizente com essa possibilidade. A sorologia negativa para HTLV-1 também não favorece ATLL. Portanto, novamente, por exclusão das categorias bem definidas, conforme critérios estabelecidos pela classificação em estudo, classifica-se mais esse caso, como PTL sem outra especificação (Swerdlow et al., 2008).

Caso 48 – paciente feminina de 58 anos com pápulas e nódulos generalizados representados por moderado infiltrado linfocitário de células pequenas a médias com irregularidade e hipercromasia nucleares de localização perivascular predominantemente, perianexial e intersticial em derme superficial e profunda. Presença de linfócitos e histiócitos de permeio, além de permeação vascular e necrose focais. Seguiu-se o seguinte painel imunoistoquímico: CD2 (4+/4+), CD3 (2+/4+), CD4 (3+/4+), CD5 (3+/4+), CD7 (2+/4+), CD8 (1+/4+), CD30 (1+/4+) focal, CD68 (4+/4+), granzima B (2+/4+), TIA-1 (1+/4+), CD56-, CD123-, ALK-, TCL1-, Tdt- e EBV-. A paciente encontrava-se viva sem evidências da doença após 122 meses de seguimento clínico. Apesar da imunomarcagem exibir positividade para CD4 e CD8, um linfoma de células T não está descartado, pois, segundo critérios vigentes, um infiltrado celular é considerado suspeito para neoplasia se a relação CD4/CD8 for maior que 10:1 ou se o número de células CD8+ for marcadamente maior que as células CD4+ (Kinney e Jones, 2007). Além disso, a associação com deleção de marcadores pan-T, especialmente o CD3, corrobora a possibilidade de se tratar de infiltrado neoplásico. Assim, observou-se

que as células CD4+ estão presentes em número bem maior que as CD8+. Em sendo linfoma de células T, a positividade apenas focal para CD30 em células pequenas e médias não permite categorizá-lo indubitavelmente como uma doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+. A não expressão de CD56 e EBV através da pesquisa pela hibridização *in situ* não corroboram a possibilidade de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, apesar da área de permeação vascular e necrose focais e expressão de CD3 e moléculas citotóxicas (Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Morfologicamente, não é característico para neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas, pois as células são pequenas e médias, além de serem CD56, CD123 e TCL1 negativas (Petrella et al., 2002; Jacob et al., 2003; Swerdlow et al., 2008). O painel imunoistoquímico com CD4+, ausência de epidermotropismo e evolução clínica indolente afastam um possível linfoma de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo (Berti et al., 1999; Santucci et al., 2003; Willemze et al., 2005). Um possível linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas está descartado, pois as células também expressam CD8 e são lesões generalizadas. Além disso, o comportamento clínico indolente com 122 meses de seguimento sem evidências da doença e a não imunomarcação de CD56 descartam um linfoma cutâneo de células T gama/delta (Willemze et al., 2007). Há, também, entre as entidades definidas na classificação vigente, o SPTL, que acomete exclusivamente subcutâneo, e, no presente caso, o envolvimento é dérmico apenas, superficial e profundo, sem envolver o tecido subcutâneo (Hoque et al., 2003; Willemze et al., 2005; Swerdlow et al., 2008). Novamente, ATLL está descartado por apresentar sorologia negativa para HTLV-1 e ausência de alterações em sangue periférico. Portanto, PTL sem outra especificação também é a melhor possibilidade diagnóstica (Swerdlow et al., 2008).

Assim posto, consoante já detalhadamente exposto, tais casos não puderam ser classificados em nenhuma das entidades bem estabelecidas e também em nenhuma das duas possibilidades de linfomas provisórios da classificação WHO de 2008.

Torna-se, agora, pertinente uma análise em relação aos marcadores pan-T.

Há poucos relatos na literatura em relação à avaliação imunoistoquímica de marcadores pan-T no auxílio diagnóstico para se definir possível linfoma. O mais completo, apesar de relativamente antigo, mas de extrema valia representa o estudo de Picker e colaboradores (1987) que analisou a casuística da Universidade de Stanford nos Estados Unidos da América.

Vale lembrar que definiu-se deleção como a ausência de expressão de determinado antígeno pan-T em mais de 50% das células da população de células T, o que em nossa metodologia semi-quantitativa corresponde a imunomarcação de 1+/4+ ou 2+/4+ ou, evidentemente, negatividade. Assim, todos os casos de CTCLs não-MF/SS apresentaram deleção de pelo menos um marcador pan-T, mais precisamente o CD7, seguido do CD5, CD3 e CD2 confirmando os achados de Picker e colaboradores (1987) e auxiliando, juntamente com os achados clínicos e histopatológicos, na confirmação de se tratar de linfomas de células T.

Em relação aos dois casos que foram redefinidos como pseudolinfomas (casos 23 e 45), sabe-se que infiltrados linfóides cutâneos mesmo exibindo atipias podem, de fato, não serem neoplásicos. Representam, na verdade, resposta imune exuberante aos mais variados insultos antigênicos como decorrência de

desregulação do sistema imunológico, tais como: uso de medicamentos, infecções virais e bacterianas, reações à picada de inseto, desordens auto-imunes, dentre outros (Crowson e Magro, 1995; Gilliam e Wood, 2000; Magro et al., 2007). Até mesmo deleção de um marcador pan-T, CD7, como verificado nos nossos dois casos, pode ser encontrado em condições não neoplásicas (Magro et al., 2003). Assim, a deleção apenas de CD7 é de pouca utilidade no diagnóstico diferencial imunoistoquímico de linfomas e pseudolinfomas.

Por fim, os dois casos suprarreferidos, corresponderam a lesões únicas em placas que, do ponto de vista imunoistoquímico, exibiram marcação das células tanto para CD4 quanto para CD8, basicamente na mesma proporção, associados ao fato de que tratadas não mais evoluíram, pelo contrário, desapareceram completamente, o que favoreceu a exclusão desses casos dos CTCLs sendo, então, classificados como pseudolinfomas.

Em relação ao marcador de índice de proliferação celular Ki67, não foram observados dados que auxiliassem na distinção ou melhor classificação dos casos. Excetuando-se os pseudolinfomas, cujos índices foram baixos (10 e 20%), os CTCLs não-MF/SS apresentaram valores mais elevados (medianas de 50% para as doenças linfoproliferativas cutâneas CD30+ e para as neoplasias de células dendríticas plasmocitóides blásticas, e de 85% para os linfomas extranodais de células NK/T tipo nasal), mas o fato de ser baixo, na faixa dos verificados nos pseudolinfomas, não exclui CTCL não-MF/SS, conforme visto em dois casos de ATLL (casos 51 e 53). Inclusive, nessa última entidade, o índice proliferativo representa um dos dados na avaliação prognóstica do paciente, conforme estudo realizado em 70 pacientes por Bittencourt e colaboradores (2007), no qual índice

proliferativo maior que 18%, juntamente com formas clínicas aguda, linfomatosa e tumoral primária cutânea, e presença de células grandes na histologia representam fatores relacionados a pior prognóstico.

Diante do exposto, dos 33 casos de CTCLs não-MF/SS selecionados de acordo com os critérios previamente comentados, após a análise histológica, avaliação imunoistoquímica e acrescido pelos informes clínicos, foram classificados como sendo: 8 (24,2%) C-ALCL, 5 (15,2%) LyP, 6 (18,1%) linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, 5 (15,25) neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas (8,8%), 5 ATLL (15,2%) e 4 (12,1%) PTL sem outra especificação.

Como já mencionado, as doenças linfoproliferativas cutâneas primárias representadas pelo C-ALCL e pela LyP foram as mais comuns em nossa casuística confirmando os dados da literatura. Chama atenção, a frequência de linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal em nossa casuística, bem acima das descritas, consoante se pode verificar na Tabela 17.

Tabela 17: Frequências relativas de CTCLs não-MF/SS: comparação da casuística em estudo com dados da literatura.

<i>Categorias diagnósticas</i>	<i>Willemze et al., 2005 ¹</i>	<i>Khamaysi et al., 2008 ²</i>	<i>Weaver et al., 2010 ³</i>	<i>Nossa casuística ⁴</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas	146 (28,1)	2 (14,3)	17 (38,6)	8 (34,8)
Papulose linfomatóide	236 (45,4)	5 (35,7)	0	5 (21,7)
Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile	18 (3,5)	0	3 (6,8)	0
Linfoma cutâneo de pequenas e médias células T CD4+ pleomórficas	39 (7,5)	3 (21,4)	12 (27,3)	0
Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	7 (1,3)	1 (7,2)	0	6 (26,1)
Linfoma cutâneo de célula T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo	14 (2,7)	0	1 (2,3)	0
Linfoma cutâneo de células T gama/delta	13 (2,5)	0	2 (4,5)	0
Linfoma cutâneo de células T periféricas sem outra especificação	47 (9,0)	3 (21,4)	9 (20,5)	4 (17,4)
Total	520 (100)	14 (100)	44 (100)	23 (100)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group, Europa (1986 – 2002) 2. Haifa, Israel (1999 – 2005) 3. Cleveland, EUA (1983 – 2007) 4. HC-FMUSP, Brasil (1989 – 2006) 				

Portanto, a classificação WHO de 2008 é aplicável para a maioria dos casos de CTCLs não-MF/SS. Porém, há que se fazer a ressalva de que 4 casos (12,1%) da presente casuística não puderam ser caracterizados numa das entidades bem definidas, sendo incluídas num grupo heterogêneo designado como PTL sem outra

especificação. Trata-se, assim, de uma categoria diagnóstica de exclusão onde os mais variados tipos de CTCLs são incluídos, desde aqueles com infiltrado celular de células pequenas àqueles de células grandes, com e sem epidermotropismo, se estendendo da derme superficial àqueles que envolvem porções mais profundas, com imunofenotipagem das mais diversas, desde CD4+ a CD8+ e até CD30+ mesmo que focal, além de apresentarem desde comportamento clínico indolente com anos de evolução em contraste àqueles extremamente agressivos culminando em óbito em poucos meses. Assim sendo, faz-se necessário, à vista disso, maiores estudos, sobretudo nos casos designados de PTL sem outra especificação, para tentativa de melhor caracterização de novas entidades visando à melhor acurácia diagnóstica e tratamento desses pacientes.

Por fim, a aplicação de um painel imunoistoquímico ampliado na abordagem dos linfomas cutâneos de células T, atualmente, se torna obrigatório no sentido de se classificar uma ampla variedade de novas entidades recentemente descritas na classificação WHO de 2008. De acordo com nossas observações, sugere-se como painel imunoistoquímico inicial: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD30, CD56, CD123, β F1, granzima B ou TIA-1 e TCL1, além de ALK nos casos CD30+. E nos casos com comprometimento vascular e/ou necrose à avaliação histológica, HIS-EBV.

CONCLUSÕES

1. A classificação WHO de 2008 é aplicável à maioria dos casos de linfoma cutâneos de células T não-micose fungóide/síndrome de Sézary. Entretanto, há um pequeno contingente, mas não insignificante (12,1%), que é classificado como linfoma cutâneo de células T periféricas sem outra especificação por, segundo os critérios definidos por essa classificação, não se enquadrar nas entidades bem definidas;
2. A classificação final dependeu dos informes clínicos e laboratoriais nos grupos de doença linfoproliferativa cutânea primária de célula T CD30+ e ATLL. Nos demais casos, não houve mudanças de diagnóstico anátomo-patológico sem o conhecimento dos dados clínicos prévios;
3. Em relação a anticorpos específicos, conclui-se que:
 - a. FoxP3 – não se mostrou um marcador com especificidade e sensibilidade para os casos de ATLL, sendo positivo focal em casos de outros linfomas cutâneos de células T;
 - b. CD25 – utilizado como marcador fenotípico do ATLL, também foi difusamente expresso em outros CTCLs não-MF/SS;
 - c. CD123 e TCL1 – essenciais no diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas, sobretudo quando não há expressão de CD4 ou CD56;
 - d. Marcadores pan-T – deleção foi observada em todos os nossos casos, na seguinte ordem de frequência: CD7 (100%), CD5 (72,7%), CD3 (33,3%) e CD2 (15,1%). A inespecificidade da deleção de CD7 foi confirmada em nossa série, pois foi observada

nos dois casos de pseudolinfomas. CD5, CD3 e CD2 mostraram-se, por outro lado, de valor diagnóstico nesse diferencial;

4. O painel imunoistoquímico para avaliação dos linfomas cutâneos necessariamente deve ser estendido e incluir novos marcadores sendo sugerido um painel mínimo para a rotina diagnóstica que incluiu: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD30, CD56, CD123, β F1, granzima B ou TIA-1 e TCL1, além de ALK nos casos CD30+;
5. A pesquisa de EBV por HIS deve ser rotineiramente realizada nos CTCLs não-MF/SS com angiodestruição e necrose, pois foi positiva em todos os casos com essas características, sendo todos classificados como linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal, e não foi observado positividade de HIS-EBV em outras entidades.

REFERÊNCIAS

Agnarsson BA, Vonderheid EC, Kadin ME. *Cutaneous T-cell lymphoma with suppressor/cytotoxic (CD8) phenotype: identification of rapidly progressive and chronic subtypes*. J Am Acad Dermatol. 1990;22:569-577.

Arnulf B, Copie-Bergman C, Delfau-Larue MH, Lavergne-Slove A, Bosq J, Wechsler J, Wassef M, Matuchansky C, Epardeau B, Stern M, Bagot M, Reyes F, Gaulard P. *Nonhepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: a subset of cytotoxic lymphomas with mucosal or skin localization*. Blood. 1998;91:1723-1731.

Assaf C, Gellrich S, Whittaker S, Robson A, Cerroni L, Massone C, Kerl H, Rose C, Chott A, Chimenti S, Hallermann C, Petrella T, Wechsler J, Bagot M, Hummel M, Bullani-Kerl K, Bekkenk M, Kempf W, Meijer C, Willemze R, Sterry W. *CD56 lymphoproliferative disorders of the skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Project Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*. J Clin Pathol. 2006;60:981-989.

Bakels V, Van Oostveen JW, Van der Putte SC, Meijer CJ, Willemze R. *Immunophenotyping and gene rearrangement analysis provide additional criteria to differentiate between cutaneous T-cell lymphomas and pseudo-T-cell lymphomas*. Am J Pathol. 1997;150:1941-1949.

Bekkenk MW, Geelen FA, Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, Meijer CJ, Willemze R. *Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group*. Blood. 2000;95:3653-3661.

Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM, van Marion AM, Canninga-van Dijk MR, Kluin PM, Geerts ML, Meijer CJ, Willemze R. *Peripheral T-cell lymphoma unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients*. Blood. 2003;102:2213-2219.

Bekkenk MW, Jansen PM, Meijer CJ, Willemze R. *CD56+ hematological neoplasms presenting in the skin: a retrospective analysis of 23 new cases and 130 cases from the literature*. Ann Oncol. 2004;15:1097-1108.

Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E, Toonstra J, van Vloten WA, van der Putte SC, Geerts ML, Willemze R.. *Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expresion in primary cutaneous large cell lymphoma of T-cell origin: a clinicopathologic and immunohistochemical study in 20 patients*. Am J Pathol. 1989;135:1169-1178.

Beljaards RC, Meijer CJ, Van der Putte SC, Hollema H, Geerts ML, Bezemer PD, Willemze R.. *Primary cutaneous T-cell lymphomas: clinicopathologic features and prognostic parameters of 35 cases other than mycosis fungoides and CD30-positive large cell lymphoma*. J Pathol. 1994;172:53-60.

Bergman R, Marcus-Farber BS, Manov L, Nerodinisky I, Epelbaum R, Sahar D, Schein-Goldschmid R, Ramon M, Ben-Arieh Y. *Clinicopathologic reassessment of non-mycosis fungoides primary cutaneous lymphomas during 17 years*. Int J Dermatol. 2002;41:735-743.

Berti E, Cerri A, Cavicchini S, Delia D, Soligo D, Alessi E, Caputo R. *Primary cutaneous gamma/delta lymphoma presenting as disseminated pagetoid reticulosis*. J Invest Dermatol. 1991;96(5):718-723.

Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. *Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity with an aggressive clinical behavior*. Am J Pathol. 1999;155(2):483-492.

Bittencourt AL, da Graças Vieira M, Brites CR, Farre L, Barbosa HS. *Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil: analysis of prognostic factors in a group of 70 patients*. Am J Clin Pathol. 2007;128(5):875-882.

Bittencourt AL, Farre L. *Leucemia/linfoma de células T do adulto*. An Bras Dermatol. 2008;83(4):351-359.

Bonzheim I, Geissinger E, Roth S, Zettl A, Marx A, Rosenwald A, Müller-Hermelink HK, Rüdiger T. *Anaplastic large cell lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling*. Blood. 2004;104(10):3358-3360.

Bouaziz JD, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Wechsler J, Bagot M. *Relative frequency and survival of patients with primary cutaneous lymphomas: data from a single-center study of 203 patients*. Br J Dermatol. 2006;154(6):1206-1207.

Boulland ML, Wechsler J, Bagot M, Pulford K, Kanavaros P, Gaulard P. *Primary CD30-positive cutaneous T-cell lymphomas and lymphomatoid papulosis frequently express cytotoxic proteins*. Histopathology. 2000;36(2):136-144.

Burg G, Kempf W, Kazakov DV, Dummer R, Frosch PJ, Lange-Ionescu S, Nishikawa T, Kadin ME. *Pyogenic lymphoma of the skin: a peculiar variant of primary cutaneous neutrophil-rich CD30+ anaplastic large-cell lymphoma. Clinicopathological study of four cases and review of the literature*. Br J Dermatol. 2003;148(3):580-586.

Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, Dummer R, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Grange F, Harris NL, Kazakov DV, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Meijer CJ, Pimpinelli N, Ralfkiaer E, Russell-Jones R, Sander C, Santucci M, Sterry W, Swerdlow SH, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S. *WHO-EORTC classification of cutaneous lymphoma 2005: histological and molecular aspects*. J Cutan Pathol. 2005;32(10):647-674.

Catalan-Soares BC, Proietti FA. *HTLV 1 e 2: aspectos epidemiológicos*. In: Cadernos Hemominas – HTLV. Belo Horizonte: Fundação Hemominas. 2006;XIII:69-85.

Chan JK, Sin VC, Wong KF, Ng CS, Tsang WY, Chan CH, Cheung MM, Lau WH. *Nonnasal lymphomas expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm*. Blood. 1997;89:4501-4513.

Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS, Ngan RK. *Primary non-Hodgkin lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients*. J Clin Oncol. 1998;16:70-77.

Chimenti S, Fargnoli MC, Pacifico A. *Mucosal involvement in a patient with lymphomatoid papulosis*. J Am Acad Dermatol. 2001;44:339-341.

Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. *The dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis*. J Invest Dermatol. 1996;106(4):696-700.

Corazza M, Zampino MR, Montanari A, Altieri E, Virgili A. *Primary cutaneous CD30+ large T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine*. Dermatology. 2003;206(4):303-333.

Cota C, Vale E, Viana I, Requena L, Ferrara G, Anemona L, Metze D, Fink-Puches R, Wiesner T, Cerroni L. *Cutaneous Manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients*. Am J Surg Pathol. 2010;34(1):75-87.

Crowson AN, Magro CM. *Cutaneous pseudolymphoma: a review*. Fitzpatrick's J Clin Dermatol. 1995;3:43-55.

Davis TH, Morton CC, Miller-Cassman R, Balk SP, Kadin ME. *Hodgkin's disease, lymphomatoid papulosis and cutaneous T cell lymphoma derived from a common T cell clone*. N Engl J Med. 1992;326(17):1115-1122.

de Bruin PC, Beljaards RC, van Heerde P, Van Der Valk P, Noorduyt LA, Van Krieken JH, Kluin-Nelemans JC, Willemze R, Meijer CJ. *Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T or null cell phenotype*. Histopathol. 1993;23:127-135.

DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. *The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin*. Blood. 1996;87(8):3437-3441.

de Wolf-Peeters C, Achten R. *Gamma-delta T-cell lymphomas: a homogeneous entity?* Histopathology, 36:294-305, 2000.

DiCaudo DJ, Perniciaro C, Worrell JT, White JW Jr, Cockerell CJ. *Clinical and histologic spectrum of human T-cell lymphotropic virus I – associated lymphoma involving the skin*. J Am Acad Dermatol. 1996;34(1):69-76.

DiGiuseppe JA, Louie DC, Williams JE, Miller DT, Griffin CA, Mann RB, Borowitz MJ. *Blastic natural killer cell leukemia/lymphoma: a clinicopathologic study*. Am J Surg Pathol. 1997;21(10):1223-1230.

Di Lernia V, Viglio A, Cattania M, Paulli M. *Carbamazepine-induced CD30+ primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*. Arch Dermatol. 2001;137(5):675-676.

Dreus R, Samel A, Kadin ME. *Lymphomatoid papulosis and anaplastic large cell lymphoma of the skin*. Semin Cutan Med Surg. 2000;19:109-117.

Drexler HG, Gignac SM, von Wasielewski R, Werner M, Dirks WG. *Pathobiology of NPM-ALK and variants fusion genes in anaplastic large cell lymphoma and other lymphomas*. Leukemia. 2000;14(9):1533-1559.

Ehrlich GD, Poiesz BJ. *Clinical and molecular parameters of HTLV-1 infection*. Clin Lab Med. 1988;8:65-84.

Ferenczi K, Summers P, Aubert P, Cooper B, Meyerson H, Cooper KD, Honda K. *A case of CD30+ nasal Natural Killer/T-cell lymphoma*. Am J Dermatopathol. 2008;30(6):567-571.

Fink-Puches R, Zenahlik P, Bäck B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. *Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (EORTC, WHO) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients*. Blood. 2002;99(3):800-805.

Flann S, Orchard GE, Wain EM, Russell-Jones ER. *Three cases of lymphomatoid papulosis with a CD56+ immunophenotype*. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):903-906.

Friedmann D, Wechsler J, Delfau MH, Estève E, Farcet JP, de Muret A, Parneix-Spake A, Vaillant L, Revuz J, Bagot M. *Primary cutaneous pleomorphic small T-cell lymphoma A review of 11 cases. The French Study Group on Cutaneous Lymphoma*. Arch Dermatol. 1995;131(9):1009-1015.

Fujiwara Y, Abe Y, Kuyama M, Arata J, Yoshino T, Akagi T, Miyoshi K. *CD8+ cutaneous T-cell lymphoma with pagetoid epidermotropism and angiocentric and angiodestructive infiltration*. Arch Dermatol. 1990;126(6):801-804.

Garcia-Herrera A, Colomo L, Camós M, Carreras J, Balague O, Martinez A, López-Guillermo A, Strach T, Campo E. *Primary cutaneous small-medium CD4+ T-cell lymphomas: a heterogenous group of tumors with different clinicopathologic features and outcome*. J Clin Oncol. 2008;26(20):3364-3371.

Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld A, van Unnik J. *Classification of non-Hodgkin's lymphoma*. Lancet. 1974;2:406.

Germain M, Williams J, Skelton HG, Smith KJ. *Smoldering HTLV-1 induced T-cell lymphoma localized within the skin: a radiation-resistant tumor*. Int J Dermatol. 2000;39(11):815-821.

Gilliam AC, Wood GS. *Cutaneous lymphoid hyperplasias*. Semin Cutan Med Surg. 2000;19(2):133-141.

Gonzalez CL, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES. *T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome*. Am J Surg Pathol. 1991;15(1):17-27.

Grange F, Hedelin G, Joly P, Beylot-Barry M, D'Incan M, Delaunay M, Vaillant L, Avril MF, Bosq J, Wechsler J, Dalac S, Grosieux C, Franck N, Esteve E, Michel C, Bodemer C, Vergier B, Laroche L, Bagot M. *Prognostic factors in primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and the Sezary syndrome: the French Study Group on Cutaneous Lymphomas*. Blood. 1999;93(11):3637-3642.

Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. *Cancer surveillance series: non-Hodgking's lymphoma incidence by histologic subtypes in the United States from 1978 through 1995*. J Natl Cancer Inst. 2000;92(15):1240-1251.

Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J, Hirao M, Kataura A, Osato T, Kon S. *Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus: clinicopathologic, phenotypic and genotypic studies*. Cancer. 1996;77(10):2137-2149.

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink H, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA. *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood. 1994;84(5):1361-1392.

Harvell J, Vaseghi M, Natkunam Y, Kohler S, Kim Y. *Large atypical cells of lymphomatoid papulosis are CD56-negative: a study of 18 cases*. J Cutan Pathol. 2002;29(2):88-92.

Hasserjian RP, Harris NL. *NK-cell lymphomas and leukemias. A spectrum of tumors with variable manifestations and immunophenotype*. Am J Clin Pathol. 2007;127(6):860-868.

Hellier I, Dereure O, Segondy M, Guillot B, Baldet P, Guilhou JJ. *Unlikely role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma*. Eur J Dermatol. 2001;11(3):203-208.

Herbst H, Sander C, Tronnier M, Kutzner H, Hügel H, Kaudewitz P. *Absence of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and Epstein-Barr virus gene products in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma and lymphomatoid papulosis.* Br J Dermatol. 1997;137(5):680-686.

Herling M, Teitell MA, Shen RR, Medeiros LJ, Jones D. *TCL1 expression in plasmacytoid dendritic cells (DC2s) and the related CD4+CD56+ blastic tumors of skin.* Blood. 2003;101(12):5007-5009.

Herling M, Rassidakis GZ, Jones D, Schmitt-Graeff A, Sarris AH, Medeiros LJ. *Absence of Epstein-Barr virus in anaplastic large cell lymphoma: a study of 64 cases classified according to World Health Organization criteria.* Hum Pathol. 2004;35(4):455-459.

Herling M, Jones D. *CD4+/CD56+ hematodermic tumor: the features of an evolving entity and its relationship to dendritic cells.* Am J Clin Pathol. 2007;127(5):687-700.

Hermine O, Allard I, Lévy V, Arnulf B, Gessain A, Bazarbachi A; French ATL therapy group. *A prospective phase II clinical trial with the use of zidovudine and interferon-alpha on the acute and lymphoma forms of adult T-cell leukemia/lymphoma.* Hematol J. 2002;3(6):276-282.

Herrera E, Gallardo M, Bosch R, Cabra B, Aneri V, Sánchez P. *Primary cutaneous CD30+ (Ki-1) – positive non-anaplastic B-cell lymphoma*. J Cutan Pathol. 2002;29(3):181-184.

Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. *Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma*. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:441-461.

Ho JW, Liang RH, Srivastava G. *Differential cytokine expression in EBV positive peripheral T-cell lymphoma*. Mol Pathol. 1999;52(5):269-274.

Hoque SR, Child FJ, Whittaker SJ, Ferreira S, Orchard G, Jenner K, Spittle M, Russell-Jones R. *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis of six patients*. Br J Dermatol. 2003;148(3):516-525.

Jacob MC, Chaperot L, Mossuz P, Feuillard J, Valensi F, Leroux D, Béné MC, Bensa JC, Brière F, Plumas J. *CD4+/CD56+ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells*. Haematologica. 2003;88(8):941-955.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press. 2001.

Jaffe ES, Krenacs L, Raffeld M. *Classification of cytotoxic T-cell and natural killer cell lymphomas*. *Semin Hematol*. 2003;40:175-184.

Jimbow K, Jewell LD. *Lymphoid proliferation and lymphoma associated with human retroviruses (HTLV and HIV)*. *Int J Dermatol*. 1991;30:605-613.

Johno M et al. *Cutaneous manifestations of adult T-cell leukemia/lymphoma*. In: Takatsuki K, Hinuma Y, Yoshida M (eds.). *Advances in adult T-cell leukemia and HTLV-I research*. Gann monograph on Cancer research. Japan, Tokyo: Scientific Society Press, n. 19, 33-42, 1992.

Jones D, Vega F, Sarris AH, Medeiros LJ. *CD4-CD8- "double-negative" cutaneous T-cell lymphomas share common histologic features and an aggressive clinical course*. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(2):225-231.

Kadin ME, Levi E, Kempf W. *Progression of lymphomatoid papulosis to systemic lymphoma is associated with escape from growth inhibition by transforming growth factor-beta and CD30 ligand*. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;941:59-68.

Kadin ME. *Pathobiology of CD30+ cutaneous T-cell lymphomas*. J Cutan Pathol. 2006; 33-Suppl 1:10-17.

Kamarashev J, Burg G, Mingari MC, Kempf W, Hofbauer G, Dummer R. *Differential expression of cytotoxic molecules and killer cell inhibitory receptors in CD8+ and CD56+ cutaneous lymphomas*. Am J Pathol. 2001;158(5):1593-1598.

Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Kawano R, Suzumiya J, Utsunomiya A, Harada M, Kikuchi M. *Expression of FoxP3, a key molecule in CD4CD25 regulatory T cells, in adult T-cell leukemia/lymphoma cells*. Br J Haematol. 2004;126(1):81-84.

Katano H, Suda T, Morishita Y, Yamamoto K, Hoshino Y, Nakamura K, Tachikawa N, Sata T, Hamaguchi H, Iwamoto A, Mori S. *Human herpesvirus 8-associated solid lymphomas that occur in AIDS patients take anaplastic large cell morphology*. Mod Pathol. 2000;13(1):77-85.

Kato N, Sugawara H, Aoyagi S, Mayuzumi M. *Lymphoma-type adult T-cell leukemia-lymphoma with a bulky cutaneous tumor showing multiple human T-lymphotropic virus-1 DNA integration*. Br J Dermatol. 2001;144(6):1244-1248.

Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, Eckert F, Bieber K, Burg G, Braun-Falco O. *Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas: morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics.* Am J Pathol. 1989;135(2):359-367.

Kawai K. *CD56-negative blastic natural killer-cell lymphoma (agranular CD4+/C56+ haematodermic neoplasm)?* Br J Dermatol. 2005;152:369-370.

Kempf W, Kadin ME, Kutzner H, Lord CL, Burg G, Letvin NL, Koralnik IJ. *Lymphomatoid papulosis and human herpesviruses – a PCR-based evaluation for the presence of human herpesvirus 6, 7 and 8 related herpesviruses.* J Cutan Pathol. 2001;28(1):29-33.

Kempf W, Levi E, Kamarashev J, Kutzner H, Pfeifer W, Petrogiannis-Haliotis T, Burg G, Kadin ME. *Fascin expression in CD30-positive cutaneous lymphoproliferative disorders.* J Cutan Pathol. 2002;29(5):295-300.

Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Izhak OB, Epelbaum R, Dann EJ, Bergman R. *The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center.* Am J Dermatopathol. 2008;30(1):37-44.

Kinney MD, Jones D. *Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. The WHO-EORTC classification and the increasing recognition of specialized tumor types.* Am J Clin Pathol. 2007;127:670-686.

Knowles DM. *Immunophenotypic and antigen receptor gene rearrangement analysis in T cell neoplasia.* Am J Pathol. 1989;134:761-785.

Kumar S, Krenacs L, Medeiros J, Elenitoba-Johnson KS, Greiner TC, Sorbara L, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe ES. *Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes.* Hum Pathol. 1998;29(4):397-403.

Kummer JA, Vermeer MH, Dukers D, Meijer CJ, Willemze R. *Most primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders have a CD4-positive cytotoxic T-cell phenotype.* J Invest Dermatol. 1997;109(5):636-640.

Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. *Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: a clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr virus LMP-1 gene association, and treatment modalities.* Int J Surg Pathol. 2004;12:375-387.

Lee SN, Nam E, Cha JH, Kim MJ, Koo H, Kwon SW, Park HJ, Whang KK, Hong SI. *Adult T-cell leukemia/lymphoma with features of CD30-positive anaplastic large cell lymphoma – a case report.* J Korean Med Sci. 1997;12(4):364-368.

Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E. *The histopathology of malignant lymphoma*. Br J Haematol. 1975;31 Suppl:193.

Lennert K. *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease*. New York: Springer-Verlag, 1978.

Lennert K. *Histopathology of the non-Hodgkin's lymphomas: based on the Keil Classification*. New York: Springer-Verlag, 1981.

Lennert K, Feller A. *Histopathology of non-Hodgkin's lymphomas*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1992.

Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. *CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*. J Am Acad Dermatol. 2003 49(6):1049-1058.

Lu D, Patel KA, Duvic M, Jones D. *Clinical and pathological spectrum of CD8-positive cutaneous T-cell lymphomas*. J Cutan Pathol. 2002;29(8):465-472. Erratum in: J Cutan Pathol. 2003;30(3):222.

Lukes R, Collins RL. *Immunologic characterization of human malignant lymphoma*. Cancer. 1974;34:1488-1497.

MacGrogan G, Vergier B, Dubus P, Beylot-Barry M, Belleannee G, Delaunay MM, Eghbali H, Beylot C, Rivel J, Trojani M, Vital C, De Mascarel A, Bloch B, Merlio JP. *CD30-positive cutaneous large cell lymphoma: a comparative study of clinicopathologic and molecular features of 16 cases*. Am J Clin Pathol. 1996;105(4):440-450.

Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. *Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia*. J Cutan Pathol. 2001;28(5):235-247.

Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. *Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells*. Hum Pathol. 2003;34(2):119-129.

Magro CM, Crowson AN, Morrison C, Merati K, Porcu P, Wright ED. *CD8+ lymphomatoid papulosis and its differential diagnosis*. Am J Clin Pathol. 2006;125(4):490-501.

Magro CM, Crowson AN, Mihn MC. *The cutaneous lymphoid proliferations: a comprehensive textbook of lymphocytic infiltrates of the skin*. New Jersey: Wiley-Liss, 2007.

Martí RM, Campo E, Bosch F, Palou J, Estrach T. *Cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) expression in a lymphoblastoid mantle cell lymphoma presenting with skin lesions. Comparison with other clinicopathologic presentations of mantle cell lymphoma.* J Cutan Pathol. 2001;28(5):256-264.

Marzano AV, Berti E, Paulli M, Caputo R. *Cytophagocytic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases.* Arch Dermatol. 2000;136(7):889-896.

Marzano AV, Ghislanzoni M, Gianelli U, Caputo R, Alessi E, Berti E. *Fatal CD8+ epidermotropic cytotoxic primary cutaneous T-cell lymphoma with multiorgan involvement.* Dermatology. 2005;211(3):281-285.

Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, Kerl H, Cerroni L. *Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic and molecular study of 50 patients.* Am J Surg Pathol. 2004;28(6):719-735.

Massone C, Kodama K, Salmhofer W, Abe R, Shimizu H, Parodi A, Kerl H, Cerroni L. *Lupus erythematosus panniculitis (lupus profundus): clinical, histopathological and molecular analysis of nine cases.* J Cutan Pathol. 2005;32(6):396-404.

Massone C, Lozzi GP, Egberts F, Fink-Puches R, Cota C, Kerl H, Cerroni L. *The protean spectrum of non-Hodgkin lymphomas with proeminent involvement of subcutaneous fat*. J Cutan Pathol. 2006;33(6):418-425.

McKee PH, Calonje E, Granter S. *Pathology of the Skin*. Elsevier Mosby. Third edition v.2, 2005.

Miyamoto T, Yoshino T, Takehisa T, Hagari Y, Mihara M. *Cutaneous presentation of nasal/nasal type T/NK cell lymphoma: clinicopathological findings of four cases*. Br J Dermatol. 1998;139(3):481-487.

Momoi A, Toba K, Kawai K, Tsuchiyama J, Suzuki N, Yano T, Uesugi Y, Takahashi M, Aizawa Y. *Cutaneous lymphoblastic lymphoma of putative dendritic-cell precursor origin: two cases*. Leuk Res. 2002;26(7):693-698.

Mori M, Manuelli C, Pimpinelli N, Mavilia C, Maggi E, Santucci M, Bianchi B, Cappugi P, Giannotti B, Kadin ME. *CD30-CD30 ligand interaction in primary cutaneous CD30+ T-cell lymphomas: A clue to the pathophysiology of clinical regression*. Blood. 1999;94(9):3077-3083.

Mraz-Gernhard S, Natkunam Y, Hoppe RT, LeBoit P, Kohler S, Kim YH. *Natural killer/natural killer like T-cell lymphoma, CD56+, presenting in the skin: an increasingly recognized entity with an aggressive course*. J Clin Oncol. 2001;19(8):2179-2188.

Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. *Agressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases*. Am J Surg Pathol. 1999;23(5):571-581.

Natkunam Y, Warnke RA, Haghighi B, Su LD, Le Boit PE, Kim YH, Kohler S. *Co-expression of CD56 and CD30 in lymphomas with primary presentation in the skin: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analyses of seven cases*. J Cut Pathol. 2000;27(8):392-399.

Ng CS, Lo ST, Chan JK, Chan WC. *CD56+ putative natural killer cell lymphomas: production of cytolytic effectors and related proteins mediating tumor cell apoptosis?* Hum Pathol. 1997;28(11):1276-1282.

Ng SB, Lai KW, Murugaya S, Lee KM, Loong SL, Fook-Chong S, Tao M, Sng I. *Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore*. Mod Pathol. 2004;17(9):1097-1107.

Nijsten T, Curiel-Lewandrowski C, Kadin ME. *Lymphomatoid papulosis in children: a retrospective cohort study of 35 cases*. Arch Dermatol. 2004;140:306-312.

Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982;49:2112-2135.

Ohshima K, Suzumiya J, Shimazaki K, Kato A, Tanaka T, Kanda M, Kikuchi M. *Nasal T/NK cell lymphomas commonly express perforin and Fas ligand: important mediators of tissue damage*. *Histopathology*. 1997;31(5):444-450.

Ohshima K, Suzumiya J, Sato K, Kanda M, Sugihara M, Haraoka S, Takeshita M, Kikuchi M. *Nodal T-cell lymphoma in an HTLV-1 endemic area: proviral HTLV-1 DNA, histological classification and clinical evaluation*. *Br J Haematol*. 1998;101(4):703-711.

Ohshima K. *Pathological features of diseases associated with human T-cell leukemia virus type 1*. *Cancer Sci*. 2007;98(6):772-778.

Oliveira CRGCM, Chang D, Lula DAAM, Saito CF, Zerbini MCN. *Dificuldade diagnóstica em dois casos de neoplasia de células linfóides precursoras cutâneas primárias*. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2008;44(3):209-213.

Pagliuca A, Williams H, Salisbury J, Mufti GJ. *Prodromal cutaneous lesions in adult T-cell leukemia/lymphoma*. *Lancet*. 1990;335:733-734.

Paulli M, Berti E, Rosso R, Boveri E, Kindl S, Klersy C, Lazzarino M, Borroni G, Menestrina F, Santucci M. *CD30/Ki-1 positive lymphoproliferative disorders of the skin: clinicopathologic correlation and statistical analysis of 86 cases: a multicentric study from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Cutaneous Lymphoma Project Group*. J Clin Oncol. 1995;13(6):1343-1354.

Peters K, Knoll JH, Kadin ME. *Cytogenetic findings in regressing skin lesions of lymphomatoid papulosis*. Cancer Genet Cytogenet. 1995;80:13-16.

Petrella T, Dalac S, Maynadié M, Mugneret F, Thomine E, Courville P, Joly P, Lenormand B, Arnould L, Wechsler J, Bagot M, Rieux C, Bosq J, Avril MF, Bernheim A, Molina T, Devidas A, Delfau-Larue MH, Gaulard P, Lambert D. *CD4+CD56+ cutaneous neoplasms: a distinct hematological entity? Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC)*. Am J Surg Pathol. 1999;23(2):137-146.

Petrella T, Comeau MR, Maynadié M, Couillault G, De Muret A, Maliszewski CR, Dalac S, Durlach A, Galibert L. *"Agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasm" (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56-precursor cells related to plasmacytoid monocytes*. Am J Surg Pathol. 2002;26(7):852-862.

Petrella T, Meijer CJ, Dalac S, Willemze R, Maynadié M, Machet L, Casasnovas O, Vergier B, Teitell MA. *TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis*. Am J Clin Pathol. 2004;122(2):307-313.

Petrella T, Teitell MA, Spiekermann C, Meijer CJ, Franck F, Enache I. *A CD56-negative case of blastic natural killer-cell lymphoma (agranular CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm)*. Br J Dermatol. 2004;150(1):174-176.

Petrella T, Bagot M, Willemze R, Beylot-Barry M, Vergier B, Delaunay M, Meijer CJ, Courville P, Joly P, Grange F, De Muret A, Machet L, Domp Martin A, Bosq J, Durlach A, Bernard P, Dalac S, Dechelotte P, D'Incan M, Wechsler J, Teitell MA. *Blastic NK-cell lymphoma (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review*. Am J Clin Pathol. 2005;123(5):662-675.

Picker LJ, Weiss LM, Medeiros LJ, Wood GS, Warnke RA. *Immunophenotypic criteria for the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma*. Am J Pathol. 1987(1);128:181-201.

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. *Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma*. Proc Natl Acad Sci USA. 1980;77(12):7415-7419.

Pombo-de-Oliveira MS, Dobbin JA, Loureiro P, Borducchi D, Maia RC, Fernandes MA, Cavalcanti GB Jr, Takemoto S, Franchini G. *Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-1*. Leuk Res. 2002;26(2):155-161.

Przybylski GK, Wu H, Macon WR, Finan J, Leonard DG, Felgar RE, DiGiuseppe JA, Nowell PC, Swerdlow SH, Kadin ME, Wasik MA, Salhany KE. *Hepatosplenic and subcutaneous panniculitis-like gamma/delta T cell lymphomas are derived from different Vdelta subsets of gamma/delta T lymphocytes*. J Mol Diagn. 2000;2(1):11-19.

Rappaport W, Winter WJ, Hicks EB. *Follicular lymphoma A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases* Cancer. 1956;9:792-821.

Reichard KK, Burks EJ, Foucar MK, Wilson CS, Viswanatha DS, Hozier JC, Larson RS. *CD4+CD56+ lineage-negative malignancies are rare tumors of plasmacytoid dendritic cells*. Am J Surg Pathol. 2005;29(10):1274-1283.

Ribeiro-Silva A, Chang D, Arruda D, Félix PR. *Lymphomatoid papulosis in a patient with Waldenström's macroglobulinemia*. J Dermatol. 2005;32(2):132-136.

Roncador G, Garcia JF, Garcia JF, Maestre L, Lucas E, Menarguez J, Ohshima K, Nakamura S, Banham AH, Piris MA. *FoxP3, a selective marker for a subset of adult T-cell leukemia/lymphoma*. Leukemia. 2005;19(12):2247-2253.

Roullet M, Gheith SM, Mauger J, Junkins-Hopkins JM, Choi JK. *Percentage of {gamma}{delta} T cells in panniculitis by paraffin immunohistochemical analysis*. Am J Clin Pathol. 2009;131(6):820-826.

Salhany KE, Macon WR, Choi JK, Elenitsas R, Lessin SR, Felgar RE, Wilson DM, Przybylski GK, Lister J, Wasik MA, Swerdlow SH. *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes*. Am J Surg Pathol. 1998;22(7):881-893.

Santucci M, Pimpinelli N, Massi D, Kadin ME, Meijer CJ, Müller-Hermelink HK, Paulli M, Wechsler J, Willemze R, Audring H, Bernengo MG, Cerroni L, Chimenti S, Chott A, Díaz-Pérez JL, Dippel E, Duncan LM, Feller AC, Geerts ML, Hallermann C, Kempf W, Russell-Jones R, Sander C, Berti E; EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force. *Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas: report of EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop*. Cancer. 2003;97(3):610-627.

Setoyama M, Katahira Y, Kanzaki T. *Clinicopathologic analysis of 124 cases of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous manifestations: the smouldering type with skin manifestations has a poorer prognosis than previously thought*. J Dermatol. 1999;26:785-790.

Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Kerl H. *The clinicopathologic spectrum of cytotoxic lymphomas of the skin*. Semin Cutan Med Surg. 2000;19:118-123.

Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. *Lymphomatoid papulosis: reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B, and C*. Arch Dermatol. 2004;140:441-447.

Shimoyama M. *Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma: a report from the Lymphoma Study Group (1984-1987)*. Br J Haematol. 1991;79:428-437.

Stansfield A, Diebold J, Kapanci Y. *Update Kiel classification for lymphomas*. Lancet. 1988;1:292.

Steinhoff M, Hummel M, Anagnostopoulos I, Kaudewitz P, Seitz V, Assaf C, Sander C, Stein H. *Single-cell analysis of CD30+ cells in lymphomatoid papulosis demonstrates a common clonal T-cell origin*. Blood. 2002;100(2):578-584.

Sterry W, Siebel A, Mielke V. *HTLV-1 negative pleomorphic T-cell lymphoma of the skin: the clinicopathologic correlations and natural history of 15 patients*. Br J Dermatol. 1992;126:456-462.

Su LD, Schnitzer B, Ross CW, Vasef M, Mori S, Shiota M, Mason DY, Pulford K, Headington JT, Singleton TP. *The t(2;5)-associated p80 NPM/ALK fusion protein in nodal and cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders*. J Cutan Pathol. 1997;24(10):597-603.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds.). *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon 2008.

Takeshita M, Akamatsu M, Ohshima K, Kobari S, Kikuchi M, Suzumiya J, Uike N, Okamura T. *CD30 (Ki-1) expression in adult T-cell leukemia/lymphoma is associated with distinctive immunohistological and clinical characteristics*. Histopathology. 1995;26(6):539-546.

Takeshita M, Imayama S, Oshiro Y, Kurihara K, Okamoto S, Matsuki Y, Nakashima Y, Okamura T, Shiratsuchi M, Hayashi T, Kikuchi M. *Clinicopathologic analysis of 22 cases of subcutaneous panniculitis-like CD56- and CD56+ lymphoma and review of 44 other reported cases*. Am J Clin Pathol. 2004;121(3):408-416.

Tanaka Y, Wake A, Horgan KJ, Murakami S, Aso M, Saito K, Oda S, Morimoto I, Uno H, Kikuchi H, Izumi Y, Eto S. *Distinct phenotype of leukemic T cells with various tissue tropisms*. J Immunol. 1997;158(8):3822-3829.

ten Berge RL, Oudejans JJ, Ossenkoppele GJ, Pulford K, Willemze R, Falini B, Chott A, Meijer CJ. *ALK expression in extranodal anaplastic large cell lymphoma favours systemic disease with (primary) nodal involvement and a good prognosis and occurs before dissemination*. J Clin Pathol. 2000;53(6):445-450.

Tomaszewski MM, Lupton GP, Krishnan J, May DL. *A comparison of clinical, morphological and immunohistochemical features of lymphomatoid papulosis and primary cutaneous CD30 (Ki-1) positive anaplastic large cell lymphoma*. J Cutan Pathol. 1995;22(4):310-318.

Toro JR, Liewehr DJ, Pabby N, Sorbara L, Raffeld M, Steinberg SM, Jaffe ES. *Gamma-delta T-cell phenotype is associated with significantly decreased survival in cutaneous T-cell lymphoma*. Blood. 2003;101(9):3407-3412.

von den Driesch P, Coors EA. *Localized cutaneous small to medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a report of 3 cases stable for years*. J Am Acad Dermatol. 2002;46:531-535.

Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. *Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders*. J Am Acad Dermatol. 1996;34:470-480.

Wang HH, Lach L, Kadin ME. *Epidemiology of lymphomatoid papulosis*. Cancer. 1992;70:2951-2957.

Weaver J, Mahindra AK, Pohlman B, Jin T, Hsi ED. *Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: reclassification according to the WHO-EORTC classification*. J Cutan Pathol. 2010;37:516-524.

Weenig RH, Ng CS, Perniciaro C. *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*. Am J Dermatopathol. 2001;23:206-215.

Willemze R, Meyer CJ, Van Vloten WA, Scheffer E. *The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis*. Br J Dermatol. 1982;107(2):131-144.

Willemze R, Beljaards RC. *Spectrum of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a proposal for classification and guidelines for management and treatment*. J Am Acad Dermatol. 1993;28:973-980.

Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Peréz 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 (EORTC)*. Blood. 1997;90(1):354-371.

Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. *WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas*. Blood. 2005;105(10):3768-3785.

Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, Canninga-van Dijk MR, Carlotti A, Geerts ML, Hahtola S, Hummel M, Jeskanen L, Kempf W, Massone C, Ortiz-Romero PL, Paulli M, Petrella T, Ranki A, Peralto JL, Robson A, Senff NJ, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ; EORTC Cutaneous Lymphoma Group. *Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases*. Blood. 2007;111(2):838-845.

Wood G. *Analysis of the t(2;5) (p23;q35) translocation in CD30+ primary cutaneous lymphoproliferative disorders and Hodgkin's disease*. Leuk Lymphoma. 1998, 29(1-2):93-101.

Wright SA, Rothe MJ, Sporn J, Van Voorhees AS, Grant-Kels JM. *Acute adult T-cell leukemia/lymphoma presenting with florid cutaneous disease*. Int J Dermatol. 1992;31(8):582-587.

Yamada Y, Tomonaga M. *The current status of therapy for adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan*. Leuk Lymphoma. 2003;44:611-618.

Yamaguchi K. *Human T-lymphotropic virus type I in Japan*. Lancet. 1994;343:213-216.

Yamaguchi T, Ohshima K, Karube K, Tutiya T, Kawano R, Suefuji H, Shimizu A, Nakayama J, Suzumiya J, Moroi Y, Urabe K, Furue M, Koga T, Kikuchi M. *Clinico-pathological features of cutaneous lesions of adult T-cell leukaemia/lymphoma*. Br J Dermatol. 2005;152(1):76-81.

Anexo A - Classificação dos linfomas cutâneos segundo a EORTC (1997)*

Comportamento clínico indolente

Micose fungóide

Micose fungóide associada à Mucinose folicular

Reticulose pagetóide

Linfoma cutâneo de grandes células T CD30+

Anaplásico

Imunoblástico

Pleomórfico

Papulose linfomatóide

Linfoma cutâneo centro-folicular

Imunocitoma (Linfoma cutâneo de células B da zona marginal)

Comportamento clínico intermediário

Linfoma de grandes células B da perna

Comportamento clínico agressivo

Síndrome de Sézary

Linfoma cutâneo de grandes células T CD30-

Imunoblástico

Pleomórfico

Entidades provisórias

Cútis laxa granulomatosa

Linfoma cutâneo de pequenas/médias células T pleomórficas

Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile

Linfoma de grandes células B intravascular

Plasmocitoma

* Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Peréz 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 (EORTC). Blood. 1997;90(1):354-371.

Anexo B - Classificação dos linfomas segundo a WHO (2001)*

Neoplasias de células B

Linfoma/Leucemia de células B linfoblásticas precursoras

Leucemia linfocítica crônica/Linfoma linfocítico de pequenas células

Linfoma linfoplasmacítico/Macroglobulinemia de Waldenström

Mieloma plasmacítico

Plasmocitoma extra-ósseo

Linfoma de células B da zona marginal extranodal de tecido linfóide associado a mucosa (linfoma MALT)

Linfoma folicular

Linfoma de células do manto

Linfoma difuso de grandes células B

Linfoma de grandes células B intravascular

Linfoma cutâneo de células B sem outra especificação

Proliferações de células B de potencial maligno incerto

Granulomatose linfomatóide

Doença linfoproliferativa pós-transplante, polimórfico

Neoplasias de células T e de células NK

Linfoma/Leucemia de células T linfoblásticas precursoras

Linfoma de células NK blásticas

Linfoma/Leucemia de células T do adulto

Linfomas extranodal de células NK/T tipo nasal

Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile

Micose fungóide

Variantes: reticulose pagetóide (doença de Woringer-Kolopp)

micose fungóide associada à mucinose folicular

doença da cutis laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary e Linfoma cutâneo de células T eritrodérmico

Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas

CD30 positivo

Linfoma de células T periféricas

Linfoma cutâneo primário de grandes células CD30 positivo não-anaplásicas

Linfoma cutâneo primário de grandes células CD30 negativo anaplásicas e não-anaplásicas

Linfoma cutâneo primário de pequenas/médias células T CD30 negativo pleomórficas

Linfoma cutâneo primário de células T sem outra especificação

Linfoma de células T angioimunoblástico

Linfoma de grandes células anaplásicas (ALCL)

Envolvimento cutâneo secundário por ALCL nodal

Proliferação de células T de potencial maligno incerto

Papulose linfomatóide

Linfoma de Hodgkin

Neoplasias de células dendríticas e histiocíticas

Neoplasia histiocítica/macrofágica

Neoplasia de células dendríticas

Histiocitose de células de Langerhans

Mastocitoses

* Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press, 2001.

Anexo C - Classificação dos linfomas cutâneos primários WHO-EORTC (2005)*

Linfomas cutâneos de células T e de células NK

Micose fungóide

Variantes e subtipos: foliculotrópico, reticulose pagetóide e cútis laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary

Linfoma/Leucemia de células T do adulto

Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30+

Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas

Papulose linfomatóide

Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile

Linfomas extra-nodal de células NK/T tipo nasal

Linfoma cutâneo primário de células T periféricas

Linfoma cutâneo primário de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo (provisório)

Linfoma cutâneo de células T gama/delta (provisório)

Linfoma cutâneo primário de pequenas/médias células T CD4+ pleomórficas (provisório)

Linfomas cutâneos de células B

Linfoma cutâneo de células B da zona marginal

Linfoma cutâneo centro-folicular

Linfoma cutâneo difuso de grandes células B, tipo perna

Linfoma cutâneo difuso de grandes células B, outro

Linfoma de grandes células B intravascular

Neoplasia hematológica precursora

Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ (Linfoma de células NK blásticas)

* Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105(10):3768-3785.

Anexo D - Classificação dos linfomas cutâneos primários WHO-EORTC (2005) considerando-se o comportamento clínico*

Comportamento clínico indolente

Micose fungóide

Variantes e subtipos: foliculotrópico, reticulose pagetóide e cútis laxa granulomatosa

Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30+

Linfoma cutâneo primário de grandes células anaplásicas

Papulose linfomatóide

Linfoma subcutâneo de células T paniculite-símile

Linfoma cutâneo primário de pequenas/médias células T CD4+ pleomórficas (provisório)

Linfoma cutâneo de células B da zona marginal

Linfoma cutâneo centro-folicular

Comportamento clínico intermediário

Linfoma cutâneo difuso de grandes células B, tipo perna

Linfoma cutâneo difuso de grandes células B, outro

Linfoma de grandes células B intravascular

Comportamento clínico agressivo

Síndrome de Sézary

Linfomas extra-nodal de células NK/T tipo nasal

Linfoma cutâneo primário de células T periféricas

Linfoma cutâneo primário de células T CD8+ citotóxicas epidermotrópico agressivo
(provisório)

Linfoma cutâneo de células T gama/delta (provisório)

* Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJ. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood. 2005;105(10):3768-3785.

Anexo E - Aspectos clínicos e evolutivos

Identificação:

Idade: _____ anos

Sexo: () M () F

Raça: () B () N () P () A

Localização da(s) lesão(ões) / extensão de acometimento: _____

() única () múltiplas

() localizado () regionalizado () generalizado

Tipo de lesão:

() mácula

() placa () única

() pápula () múltipla

() nódulo

() tumoração Ulceração () não

() sim

Auto-resolução: () não () sim

Sintomas constitucionais: () ausentes

() presentes

() febre

() sudorese

() perda de peso

() outros: _____

Disseminação extracutânea: () ausente

() presente

() linfonodos regionais

() linfonodos sistêmicos

() baço () fígado

() medula óssea

() sangue periférico

() síndrome hemofagocítica

() alterações bioquímicas

() outros: _____

Sorologia HTLV-1: () negativa () positiva () não realizada

Diagnóstico: _____

Tempo decorrido até o diagnóstico: _____

Tratamento realizado: ☐ exérese
 ☐ corticoterapia ☐ fototerapia
 ☐ radioterapia ☐ quimioterapia

Resultado após primeiro tratamento:

☐ doença estabilizada ☐ progressão da doença
☐ remissão completa ☐ remissão parcial

Evolução: ☐ VSED - vivo sem evidência da doença
 ☐ VCED - vivo com evidência da doença
 ☐ MSED - morto sem evidência da doença
 ☐ MCED - morto com evidência da doença

Tempo de seguimento: _____

Outros dados relevantes: _____

Anexo F - Critérios histopatológicos avaliados no presente estudo

Identificação:

Epidermotropismo:

☐ ausente

☐ presente ☐ pagetóide

☐ focal

☐ extenso

Microabscesso (≥ 4 céls.) ☐ ausente

☐ presente

Tamanho celular ☐ pequenas células

☐ médias células

☐ grandes células

☐ irregularidade nuclear

☐ hipercromasia nuclear

☐ nucléolos evidentes

Ulceração:

☐ ausente

☐ presente

“grenz zone”:

☐ ausente

☐ presente

Infiltrado celular:

Intensidade

☐ discreto/leve

☐ moderado

☐ denso

☐ com formação nodular

Localização

☐ perivascular

☐ perianexial

☐ intersticial

☐ liquenóide

☐ difuso

☐ derme superficial

☐ derme profunda

☐ subcutâneo

Componente inflamatório associado

☐ ausente

☐ presente

☐ linfócitos

☐ plasmócitos

☐ histiócitos

☐ neutrófilos

☐ eosinófilos

Permeação da parede vascular:

- ☐ ausente
- ☐ presente ☐ com necrose
- ☐ sem necrose

Invasão/destruição de anexos cutâneos:

- ☐ ausente
- ☐ presente

Atipia nuclear no componente dérmico/subcutâneo:

- ☐ ausente
- ☐ presente ☐ grandes células
- ☐ médias células
- ☐ pequenas células
- ☐ irregularidade nuclear
- ☐ hipercromasia nuclear
- ☐ nucléolos evidentes

Mitoses:

- ☐ ausentes
- ☐ presentes ☐ atípicas

Apoptose:

☐ ausente

☐ presente

Necrose:

☐ ausente

☐ presente

Anexo G – Marcadores imunoistoquímicos

Identificação:

Anticorpo monoclonal	Padrão de marcação	Negativo	Positivo*
CD2	membrana		
CD3**	membrana/citoplasma		
CD4	membrana		
CD5	membrana		
CD7	membrana		
CD8	membrana		
CD15	membrana		
CD20	membrana		
CD25	membrana		
CD30	membrana		
CD43	membrana		
CD56	membrana		
CD68	membrana		
CD123	membrana		
ALK	variável (citoplasma/nuclear)		
βF1	membrana		
CLA	membrana		
FoxP3	nuclear		
granzima B	citoplasma		
Ki67	nuclear		
perforina	citoplasma		
TCL1	variável (citoplasma/nuclear)		
Tdt**	nuclear		
TIA-1	citoplasma		
EBV	citoplasma		

* avaliação semi-quantitativa (1+/4+; 2+/4+; 3+/4+; 4+/4+)

** policlonal

Anexo H – Achados clínicos e evolutivos

Caso	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de lesão	Extensão do envolvimento cutâneo	Comprometimento de mucosa	Auto-resolução da lesão	Tempo decorrido até o diagnóstico (meses)	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extracutânea (ver anexo I)	Tratamento	Resultado após primeiro tratamento	Evolução
01	62	F	B	placas eritematosas com áreas de infiltração difusa	múltiplas generalizadas	não	não	24	não	Sim	QT	DE	VCED após 03 meses
03	48	M	B	placas eritêmato-infiltradas arciformes	múltiplas generalizadas	não	não	06	não	Sim	QT e RT localizada	PD	MCED após 54 meses
05	57	M	B	pápulas, algumas ulceradas	múltiplas generalizadas	não	Sim	ND	não	não	nenhum	NA	MCED após 85 meses (por causa cardíaca)
08	68	M	B	pápulas eritematosas e violáceas	múltiplas generalizadas	não	não	ND	não	não	ND	NA	ND
11	73	F	B	tumoração ulcerada	única localizada (lábio superior)	não	não	ND	não	Sim	QT	ND	VCED após 21 meses

Caso	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de lesão	Extensão do envolvimento cutâneo	Comprometimento de mucosa	Auto-resolução da lesão	Tempo decorrido até o diagnóstico (meses)	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extracutânea (ver anexo I)	Tratamento	Resultado após primeiro tratamento	Evolução
12	21	F	B	nódulo ulcerado	única localizada (nasal)	Sim	não	06	não	não	QT e RT	RC	VSED após 108 meses
13	34	M	B	pápulas, nódulos e ulcerações	múltiplas generalizadas	não	não	19	não	não	QT	DE	MCED após 15 meses
14	67	M	B	placas e nódulos violáceos	múltiplas generalizadas	não	não	04	não	Sim	QT	RC	MSED após 12 meses
16	54	F	B	pápula	única localizada (membro superior direito)	não	não	ND	não	não	nenhum	NA	VCED após 25 meses
17	28	M	B	nódulo e ulcerações	múltiplas generalizadas	Sim	não	108	não	Sim	QT	DE	MCED após 09 meses
18	33	M	B	tumorações	múltiplas generalizadas	não	não	156	não	Sim	QT e RT	PD	VCED após 22 meses
20	35	F	B	nódulos ulcerados	múltiplas generalizadas	não	Sim	84	não	não	nenhum	NA	VCED após 311 meses
21	22	M	P	placa infiltrada ulcerada	única localizada (nasal)	Sim	não	07	não	Sim	QT e RT	RC	MCED após 26 meses

Caso	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de lesão	Extensão do envolvimento cutâneo	Comprometimento de mucosa	Auto-resolução da lesão	Tempo decorrido até o diagnóstico (meses)	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extracutânea (ver anexo I)	Tratamento	Resultado após primeiro tratamento	Evolução
22	76	M	B	nódulos	múltiplas generalizadas	não	não	02	Sim (febre, sudorese noturna e perda ponderal)	Sim	QT	DE	VCED após 09 meses
23	45	M	B	placa infiltrada	única localizada (perna esquerda)	não	não	06	não	não	Corticoterapia oclusiva	RC	VSED após 53 meses
26	65	F	B	placas infiltradas, nódulos ulcerados e nódulos subcutâneos	múltiplas generalizadas	não	não	04	não	Sim	nenhum	NA	MCED após 02 meses
27	51	F	B	nódulos eritematoso e nódulos subcutâneos	múltiplas generalizadas	não	não	ND	não	não	QT	PD	MCED após 50 meses
28	43	M	B	nódulos ulcerados	múltiplas regionalizadas (região genital e cavidade oral)	Sim	não	06	não	não	QT e Corticóide	RP	VCED após 08 meses
29	57	F	N	placas e nódulos	múltiplas generalizadas	não	não	05	Sim (sudorese noturna e perda ponderal)	Sim	AZT e IFN	DE	MCED após 04 meses

Caso	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de lesão	Extensão do envolvimento cutâneo	Comprometimento de mucosa	Auto-resolução da lesão	Tempo decorrido até o diagnóstico (meses)	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extracutânea (ver anexo I)	Tratamento	Resultado após primeiro tratamento	Evolução
30	60	F	B	nódulos vinhosos	múltiplas generalizadas	Sim	não	04	não	Sim	QT e Tx de medula óssea	RC	VCED após 42 meses
32	53	F	N	pápulas e nódulos eritemato-infiltrados, ulcerados	múltiplas generalizadas	não	Sim	24	não	Sim	Exérese	NA	VCED após 84 meses
33	49	F	B	eritrodermia	generalizado	não	não	ND	não	Sim	QT	PD	VCED após 13 meses
34	42	F	B	nódulos ulcerados	múltiplas regionalizadas (membros inferiores)	não	não	10	não	Sim	QT	DE	VCED após 08 meses
35	48	F	B	pápulas eritematosas e infiltradas	múltiplas generalizadas	não	Sim	96	não	não	Ciclofosfamida e Prednisona	DE	VCED após 201 meses
36	72	M	B	nódulos violáceos	múltiplas generalizadas	Sim	não	ND	não	Sim	ND	ND	ND
37	50	M	B	placa vinhosa infiltrada	única localizada (coxa esquerda)	não	não	18	não	não	RT localizada	RC	VSED com 192 meses

Caso	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de lesão	Extensão do envolvimento cutâneo	Comprometimento de mucosa	Auto-resolução da lesão	Tempo decorrido até o diagnóstico (meses)	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extracutânea (ver anexo I)	Tratamento	Resultado após primeiro tratamento	Evolução
41	58	M	B	placas, nódulos e tumorações violáceas	múltiplas generalizadas	Sim	não	08	Sim (febre, sudorese noturna e perda ponderal)	Sim	QT	PD	MCED após 09 meses
43	36	F	B	placas e nódulos violáceos	múltiplas generalizadas	não	não	08	não	Sim	QT	DE	ND
45	61	F	B	placa papulosa	única localizada (dorso superior)	não	não	120	não	não	Corticoterapia oclusiva	RC	MSED após 102 meses (por glioblastoma multiforme)
47	70	M	B	placa e nódulo ulcerado	única localizada (coxa esquerda)	não	não	12	não	Sim	RT	RC	VCED após 91 meses
48	58	F	B	pápulas e nódulos eritemato-infiltrados	múltiplas generalizadas	não	Sim	05	não	não	Ciclofosfamida e Prednisona	RC	VSED após 122 meses
49	33	M	B	placas e nódulos ulcerados	múltiplas generalizadas	não	Sim	156	não	não	QT	RP	MCED após 115 meses (por mesotelioma peritoneal)
50	45	M	N	placas infiltradas e pápulas	múltiplas generalizadas	não	não	08	não	Sim	Fototerapia, AZT e IFN	RP	MCED após 27 meses

Caso	Idade (anos)	Sexo	Raça	Tipo de lesão	Extensão do envolvimento cutâneo	Comprometimento de mucosa	Auto-resolução da lesão	Tempo decorrido até o diagnóstico (meses)	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extracutânea (ver anexo I)	Tratamento	Resultado após primeiro tratamento	Evolução
51	49	M	N	eritrodermia	generalizado	não	não	48	não	Sim	QT	DE	VCED após 55 meses
53	69	M	B	eritrodermia	generalizado	não	não	48	não	Sim	Fototerapia e IFN	RP	MCED após 75 meses

F: feminino
B: branca
AZT: azatioprina
DE: doença estabilizada
MCED: morto com evidência da doença
NA: não se aplica

M: masculino
N: negra
IFN: interferon
PD: progressão da doença
MSED: morto sem evidência da doença
ND: não disponível

P: parda
QT: quimioterapia
RC: remissão completa
VCED: vivo com evidência da doença

RT: radioterapia
RP: remissão parcial
VSED: vivo sem evidência da

Tx: transplante

Anexo I – Achados clínicos e evolutivos

Caso	Envolvi- mento linfonodal	Envolvi- mento visceral	Alteração em sangue periférico	Infiltração de medula óssea	Síndrome hemofago- -cítica	Alteração em exame bioquímico	Sorologia HTLV-1	Sorologia HIV	Outros dados relevantes	Diagnóstico prévio (ano)
01	linfadenomegalia (hiperplasia linfóide reacional)	não	não	não	não	não	inconclusiva	negativa	não	Linfoma angiocêntrico (1995)
03	Infiltração neoplásica	não	Sim (linfocitose)	Sim	não	não	NR	negativa	_____	Linfoma de grandes células T (1993)
05	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Papulose linfomatóide tipo A (1999)
08	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Papulose linfomatóide (1997)
11	Infiltração neoplásica	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma anaplásico de grandes células (1999)
12	não	não	não	não	não	não	inconclusivo	negativa	_____	Linfoma não-Hodgkin de células T (2001)
13	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma de células T (2005)
14	não	hepatoesple- nomegalia	não	Sim	não	DHL elevada	negativa	negativa	_____	Linfoma de células NK/T tipo nasal (2006)
16	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Papulose linfomatóide (1999)
17	não	não	Sim (linfocitose)	ND	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma de células T (1994)

Caso	Envolvi- mento linfonodal	Envolvi- mento visceral	Alteração em sangue periférico	Infiltração de medula óssea	Síndrome hemofago- cítica	Alteração em exame bioquímico	Sorologia HTLV-1	Sorologia HIV	Outros dados relevantes	Diagnóstico prévio (ano)
18	linfadenomegalia (hiperplasia linfóide reacional)	não	não	não	não	β 2-microglobulina elevada VHS elevado	ND	negativa	Paralisia facial e parestesia em MID (neurite multiplex)	Linfoma de células T com angiotropismo (1992)
20	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Papulose linfomatóide (1992)
21	não	esplenomegalia	não	não	não	DHL elevada	negativa	negativa	_____	Linfoma de células NK/T nasal (1997)
22	linfadenomegalia (necrose), inclusive intracavitárias	não	Sim (anomalias fenotípicas)	não	não	DHL elevada	Positiva	negativa	_____	Linfoma de grandes células anaplásicas (1999)
23	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma angiocêntrico (2000)
26	Infiltração neoplásica	hepatomegalia	não	Sim	não	β 2-microglobulina elevada	ND	negativo	_____	Linfoma maligno de grandes células (1993)
27	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma de grandes células epidermotrópico e angiocêntrico (1994)
28	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma angiocêntrico (1996)

Caso	Envolvi- mento linfonodal	Envolvi- mento visceral	Alteração em sangue periférico	Infiltração de medula óssea	Síndrome hemofago- cítica	Alteração em exame bioquímico	Sorologia HTLV-1	Sorologia HIV	Outros dados relevantes	Diagnóstico prévio (ano)
29	não	não	Sim (linfocitose com linfócitos pleomórficos e anomalias fenotípicas)	não	não	hipergama- globulinemia policlonal	Positiva	negativa	Líquen plano oral erosivo Sorologia HCV positiva	Linfoma anaplásico de grandes células T (2002)
30	linfadenomegalia	não	não	não	não	DHL elevada	negativa	negativa	_____	Linfoma/Leucemia de células NK blásticas (2005)
32	não	não	não	não	não	β2- microglobulina elevada	negativa	negativa	_____	Linfoma anaplásico (1993)
33	Infiltração neoplásica	não	Sim (linfocitose relação CD4/CD8: 9,35)	não	não	DHL elevada	negativa	negativa	_____	Linfoma epidermotrópico e angiocêntrico de células T (1998)
34	linfadenomegalias intra-cavitárias	hepatoesplenomegalia	não	não	não	β2- microglobulina elevada; VHS elevado; hipergamaglobulinemia policlonal	negativa	negativa	_____	Linfoma de células T angiotrópico com extensas áreas de necrose (1994)
35	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Papulose linfomatóide (1993)
36	Infiltração neoplásica	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	_____	Infiltração linfomatosa da pele (1991)

Caso	Envolvi- mento linfonodal	Envolvi- mento visceral	Alteração em sangue periférico	Infiltração de medula óssea	Síndrome hemofago- cítica	Alteração em exame bioquímico	Sorologia HTLV-1	Sorologia HIV	Outros dados relevantes	Diagnóstico prévio (ano)
37	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade pleomórfico de grandes células (1993)
41	linfadenomegalia, inclusive intra- cavitária	hepatoesple- nomegalia	Sim (linfocitose com 30% de blastos, plaquetopenia, anemia e anomalias fenotípicas)	não	não	DHL elevada	negativa	negativa	_____	Linfoma de células NK (2001)
43	Infiltração neoplásica	não	ND	Sim	não	ND	negativa	negativa	Parestesia em MMII	Linfoma maligno angiocêntrico (1996)
45	não	não	não	NR	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma de células T (1998)
47	Infiltração neoplásica	não	não	não	não	não	inconclusivo	negativa	_____	Linfoma anaplásico de células T (1994)
48	não	não	não	não	não	não	negativa	Positiva	_____	Linfoma angiocêntrico (2001)
49	não	não	não	não	não	não	negativa	negativa	_____	Linfoma anaplásico (2000)
50	Infiltração neoplásica	não	Sim (linfocitose com 3% de “flower cells”e relação CD4/CD8: 14,8 e anomalia fenotípica)	não	não	DHL elevada cálcio elevado	Positiva	negativa	_____	Linfoma de garndes células anaplásicas T (2004)

Caso	Envolvi- mento linfonodal	Envolvi- mento visceral	Alteração em sangue periférico	Infiltração de medula óssea	Síndrome hemofago- cítica	Alteração em exame bioquímico	Sorologia HTLV-1	Sorologia HIV	Outros dados relevantes	Diagnóstico prévio (ano)
51	ND	não	Sim (linfocitose com 12% de linfócitos atípicos e 2% de “flower cells”, anomalia fenotípica e relação CD4/CD8: 29,3)	ND	não	DHL elevada	Positiva	negativa	_____	Linfoma de células T (2000)
53	linfadenomegalia (linfadenopatia dermatopática), inclusive intra-cavitários	esplenomegalia	Sim (linfocitose com 5% de linfócitos pleomórficos e anomalias fenotípicas)	não	não	DHL elevada	Positiva	negativa	_____	Linfoma de células T (2001)

NA: não se aplica

ND: não disponível

NR: não realizado

Anexo J – Achados histopatológicos

Caso	Epidermotropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
01	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular Derme superficial	ausente	ausentes	Células médias e pequenas com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação
03	ausente	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo Linfócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e multinucleadas de permeio com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presentes atípicas	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
05	ausente	Presente	ausente	Moderado Perivascular e perianexial Derme superficial e profunda Linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e médias com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presentes	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
08	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular predominantemente e perianexial Derme superficial Linfócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
11	ausente	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo Linfócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presentes atípicas	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
12	ausente	Presente	ausente	Denso Perivascular, perianexial e intersticial Derme superficial, profunda e subcutâneo Linfócitos, histiócitos e neutrófilos de permeio	Presente	Presente	Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presentes atípicas	Presente	Presente, extensa com aspecto geográfico	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
13	ausente	ausente	ausente	Moderado a denso Perivascular, perianexial e liquenóide Derme superficial Edema em derme papilar	ausente	ausente	Células médias e grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e, por vezes, núcleolos evidentes	Presentes	ausente	ausente	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação
14	ausente	ausente	ausente	Denso com esboço de formação nodular Difuso Derme superficial e profunda	ausente	ausente	Células médias com leve irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presentes atípicas	Presente	ausente	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
16	Presente multifocal Células médias com irregularidade e hipercromasia nucleares	ausente	ausente	Moderado Perivascular e perianexial Derme superficial Linfócitos, histiócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células médias e grandes com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presentes	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
17	ausente	Presente	ausente	Moderado com formação micronodular Difuso Derme superficial predominantemente e profunda Plasmócitos, linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e médias com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
18	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular predominantemente e perianexial Derme superficial e profunda Linfócitos de permeio	Presente	ausente	Células médias e grandes com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
20	ausente	Presente	ausente	Denso intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos, histiócitos, plasmócitos neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
21	ausente	Presente	ausente	Moderado a denso Perivascular e intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos, plasmócitos, histiócitos e neutrófilos de permeio	Presente	ausente	Células médias e grandes com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	Presente extensa	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
22	ausente	ausente	ausente	Moderado a denso Perivascular, perianexial e intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e médias com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e, por vezes, nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação
23	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular predominantemente, perianexial e intersticial Derme superficial principalmente e profunda Linfócitos e histiócitos de permeio	ausente	ausente	Células pequenas e médias com leve hipercromasia nuclear	ausente	ausente	ausente	Pseudolinfoma

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
26	ausente	Presente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e, princ. profunda e tec. subcutâneo Linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	Presente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	Presente extensa	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
27	Presente focal Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	Moderado a denso Perivascular predominantemente e perianexial Derme superficial e, princ. profunda e tecido subcutâneo Linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	Presente	ausente	Células médias e princ. grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	Presente	Presente extensa	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
28	ausente	Presente	ausente	Denso Perivascular predominantemente, perianexial e intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos, histiócitos e neutrófilos de permeio	Presente	ausente	Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	Presente	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
29	ausente	ausente	ausente	Moderado Difuso Derme superficial e profunda Linfócitos, histiócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
30	ausente	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo	ausente	ausente	Células médias com leve irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
32	Presente focal Células grandes com irregularidade e hipercromasia nucleares e nucléolos evidentes	Presente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo Linfócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente atípicas	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
33	Presente focal Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	Moderado Perivascular predominantemente, perianexial e liquenóide Derme superficial Linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células médias e grandes com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação
34	ausente	Presente	ausente	Denso Perivascular predominante e perianexial Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo Linfócitos, histiócitos e neutrófilos de permeio	Presente	ausente	Células médias e grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente atípicas	ausente	Presente extensa	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
35	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular e perianexial Derme superficial e profunda Linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
36	ausente	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo	ausente	ausente	Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
37	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular e intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos de permeio	ausente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
41	ausente	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda	ausente	ausente	Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
43	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular, perianexial e intersticial Derme superficial e profunda e tecido subcutâneo	ausente	ausente	Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	Presente	ausente	ausente	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
45	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular Derme superficial Histiócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células pequenas e médias com leve hipercromasia nuclear	ausente	ausente	ausente	Pseudolinfoma
47	ausente	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda Linfócitos e neutrófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e núcleolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
48	ausente	ausente	ausente	Moderado Perivascular predominantemente, perianexial e intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos e histiócitos de permeio	Presente focal	ausente	Células pequenas a médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	Presente focal	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação
49	ausente	Presente	ausente	Moderado Perivascular, perianexial e intersticial Derme superficial e profunda Linfócitos, histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e médias com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+
50	Presente e extenso com microabscessos Células médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	Denso Difuso Derme superficial e profunda Linfócitos de permeio	ausente	ausente	Células grandes e médias com irregularidade nuclear, hipercromasia nuclear e nucléolos evidentes	Presente	ausente	ausente	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+

Caso	Epidermo- tropismo	Ulceração	“Grenz Zone”	Infiltrado celular	Permeação Vascular	Invasão de anexos cutâneos	Atipia nuclear no componente dérmico	Mitoses	Apoptose	Necrose	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica
51	Presente focal Células pequenas com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	Moderado liquenóide Derme superficial Histiócitos, neutrófilos e eosinófilos de permeio	ausente	ausente	Células pequenas e médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	ausente	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação
53	Presente multifocal com formação de microabscesso de Pautrier Células pequenas com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausente	ausente	Moderado Perivascular predominantemente e intersticial Derme superficial	ausente	ausente	Células, pequenas e médias com irregularidade nuclear e hipercromasia nuclear	ausentes	ausente	ausente	Linfoma cutâneo de células T periféricas, sem outra especificação

Anexo K– Achados imunoistoquímicos e HIS-EBV

Caso	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD15	CD20	CD25	CD30	CD43	CD56	CD68	CD123	ALK	CLA	FoxP3	Gran- zima B	KI67 (%)	TCL1	Tdt	TIA-1	EBV	HIS- EBV
01	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	2+/4+	neg	NR	neg	1+/4+	neg	neg	neg	2+/4+	neg	NR	3+/4+	1+/4+	neg	2+/4+ (40)	neg	neg	neg	neg	neg
03	4+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	neg	neg	4+/4+	4+/4+	neg	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	neg	neg	2+/4+ (50)	neg	neg	neg	neg	neg
05	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	neg	neg	neg	2+/4+	3+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	neg	2+/4+	3+/4+ (60)	neg	neg	2+/4+	neg	neg
08	3+/4+	4+/4+	3+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	3+/4+	2+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	1+/4+	2+/4+ (30)	neg	neg	2+/4+	neg	neg
11	3+/4+	2+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	neg	neg	1+/4+	4+/4+	neg	neg	2+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	neg	4+/4+ (90)	neg	neg	neg	neg	neg
12	4+/4+	2+/4+	neg	neg	1+/4+	neg	NR	neg	1+/4+	neg	neg	2+/4+	2+/4+	neg	NR	1+/4+	neg	4+/4+	4+/4+ (90)	neg	neg	4+/4+	neg	Pos
13	3+/4+	4+/4+	neg	2+/4+	2+/4+	2+/4+	NR	neg	1+/4+	neg	1+/4+	neg	1+/4+	neg	NR	4+/4+	neg	neg	2+/4+ (40)	neg	neg	neg	neg	neg
14	2+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	NR	neg	neg	neg	neg	1+/4+	2+/4+	4+/4+	NR	1+/4+	1+/4+	neg	3+/4+ (60)	4+/4+	2+/4+	neg	neg	neg
16	4+/4+	3+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	1+/4+	neg	neg	3+/4+	2+/4+	3+/4+	neg	2+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	1+/4+	2+/4+ (40)	neg	neg	1+/4+	neg	neg
17	3+/4+	3+/4+	3+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	3+/4+	4+/4+	3+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	3+/4+	neg	1+/4+	2+/4+ (40)	neg	neg	1+/4+	neg	neg
18	4+/4+	4+/4+	neg	2+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	3+/4+	4+/4+	2+/4+	neg	2+/4+	neg	neg	4+/4+	neg	4+/4+	4+/4+ (90)	neg	neg	4+/4+	neg	neg
20	4+/4+	4+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	neg	3+/4+	3+/4+	neg	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	1+/4+	4+/4+ (80)	neg	neg	1+/4+	neg	neg
21	3+/4+	2+/4+	neg	neg	neg	neg	NR	neg	neg	neg	neg	2+/4+	1+/4+	neg	NR	1+/4+	neg	4+/4+	4+/4+ (90)	neg	neg	4+/4+	2+/4+	Pos
22	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	neg	NR	neg	4+/4+	neg	2+/4+	neg	2+/4+	neg	NR	1+/4+	1+/4+	neg	4+/4+ (90)	neg	neg	neg	neg	neg
23	3+/4+	3+/4+	2+/4+	3+/4+	2+/4+	2+/4+	NR	neg	2+/4+	neg	4+/4+	neg	2+/4+	neg	NR	2+/4+	neg	1+/4+	1+/4+ (10)	neg	neg	2+/4+	neg	neg
26	1+/4+	2+/4+	neg	neg	neg	neg	NR	neg	1+/4+	neg	1+/4+	neg	4+/4+	neg	NR	4+/4+	neg	3+/4+	4+/4+ (90)	neg	neg	3+/4+	neg	Pos
27	3+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	neg	NR	neg	neg	neg	neg	neg	3+/4+	neg	NR	4+/4+	neg	1+/4+	4+/4+ (80)	neg	neg	1+/4+	neg	Pos

neg: negativo

NR: não realizado

Pos: positivo

Caso	CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD15	CD20	CD25	CD30	CD43	CD56	CD68	CD123	ALK	CLA	FoxP3	Gran- zima B	KI67 (%)	TCL1	Tdt	TIA-1	EBV	HIS- EBV
28	3+/4+	2+/4+	neg	neg	1+/4+	neg	NR	neg	1+/4+	neg	3+/4+	neg	3+/4+	neg	NR	4+/4+	1+/4+	2+/4+	2+/4+ (50)	neg	neg	2+/4+	neg	Pos
29	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	neg	4+/4+	4+/4+	neg	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	neg	2+/4+ (40)	neg	neg	neg	neg	neg
30	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	NR	neg	neg	neg	4+/4+	2+/4+	3+/4+	4+/4+	NR	4+/4+	neg	neg	4+/4+ (90)	1+/4+	4+/4+	neg	neg	neg
32	4+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	neg	neg	neg	neg	3+/4+	4+/4+	3+/4+	neg	2+/4+	neg	neg	3+/4+	1+/4+	neg	4+/4+ (90)	neg	neg	neg	neg	neg
33	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	3+/4+	1+/4+	3+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	neg	neg	3+/4+ (60)	neg	neg	neg	neg	neg
34	2+/4+	4+/4+	neg	neg	1+/4+	neg	neg	neg	4+/4+	3+/4+	neg	neg	4+/4+	neg	neg	2+/4+	neg	1+/4+	3+/4+ (70)	neg	neg	2+/4+	3+/4+	Pos
35	3+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	1+/4+	neg	neg	3+/4+	2+/4+	2+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	2+/4+	1+/4+	2+/4+	2+/4+ (40)	neg	neg	2+/4+	neg	neg
36	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	NR	neg	neg	neg	4+/4+	4+/4+	3+/4+	neg	NR	4+/4+	neg	neg	2+/4+ (50)	4+/4+	2+/4+	neg	neg	neg
37	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	neg	neg	neg	1+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	neg	4+/4+ (80)	neg	neg	neg	neg	neg
41	3+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	neg	NR	neg	neg	neg	4+/4+	4+/4+	1+/4+	3+/4+	NR	4+/4+	neg	neg	2+/4+ (40)	3+/4+	4+/4+	neg	neg	neg
43	2+/4+	neg	4+/4+	1+/4+	neg	neg	NR	neg	1+/4+	neg	4+/4+	neg	2+/4+	4+/4+	NR	4+/4+	neg	neg	2+/4+ (40)	4+/4+	3+/4+	neg	neg	neg
45	4+/4+	4+/4+	2+/4+	4+/4+	neg	2+/4+	NR	neg	2+/4+	neg	3+/4+	neg	2+/4+	neg	NR	4+/4+	neg	neg	1+/4+ (20)	neg	neg	neg	neg	neg
47	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	3+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	neg	3+/4+ (60)	neg	neg	neg	neg	neg
48	4+/4+	2+/4+	3+/4+	3+/4+	2+/4+	1+/4+	neg	neg	3+/4+	1+/4+	2+/4+	neg	4+/4+	neg	neg	4+/4+	neg	2+/4+	2+/4+ (40)	neg	neg	1+/4+	neg	neg
49	2+/4+	3+/4+	3+/4+	2+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	4+/4+	4+/4+	4+/4+	neg	3+/4+	neg	neg	4+/4+	1+/4+	neg	2+/4+ (40)	neg	neg	neg	neg	neg
50	3+/4+	4+/4+	3+/4+	1+/4+	neg	neg	neg	neg	4+/4+	3+/4+	3+/4+	neg	2+/4+	neg	neg	3+/4+	neg	neg	2+/4+ (40)	neg	neg	neg	neg	neg
51	4+/4+	4+/4+	3+/4+	4+/4+	1+/4+	1+/4+	NR	neg	4+/4+	neg	3+/4+	neg	2+/4+	neg	NR	4+/4+	1+/4+	neg	1+/4+ (10)	neg	neg	neg	neg	neg
53	4+/4+	4+/4+	4+/4+	4+/4+	2+/4+	neg	NR	neg	3+/4+	neg	4+/4+	neg	3+/4+	neg	NR	4+/4+	1+/4+	neg	1+/4+ (10)	neg	neg	neg	neg	neg

neg: negativo

NR: não realizado

Pos: positivo

Anexo L – Classificação final (histopatológico, imunofenotípico e dados clínicos)

Caso	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica	Extensão do envolvimento cutâneo	Tipo de lesão	Sintomas constitucionais (sintomas B)	Alteração extra-cutânea (ver anexo I)	Sorologia HTLV-1	Evolução	Diagnóstico final
01	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	múltiplas generalizadas	placas eritematosas com áreas de infiltração difusa	não	Sim	inconclusiva	VCED após 03 meses	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
03	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generalizadas	placas eritemato-infiltradas arciformes	não	Sim	NR	MCED após 54 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas
05	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generalizadas	pápulas, algumas ulceradas	não	não	negativa	MCED após 85 meses (por causa cardíaca)	Papulose linfomatóide tipo A
08	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generalizadas	pápulas eritematosas e violáceas	não	não	negativa	ND	Papulose linfomatóide tipo A
11	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	única localizada (lábio superior)	tumoração ulcerada	não	Sim	negativa	VCED após 21 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas
12	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	única localizada (nasal)	nódulo ulcerado	não	não	inconclusiva	VSED após 108 meses	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
13	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	múltiplas generalizadas	pápulas, nódulos e ulcerações	não	não	negativa	MCED após 15 meses	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
14	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	múltiplas generalizadas	placas e nódulos violáceos	não	Sim	negativa	MSED após 12 meses	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
16	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	única localizada (membro superior direito)	pápula	não	não	negativa	VCED após 25 meses	Papulose linfomatóide tipo A
17	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generalizadas	nódulo e ulcerações	não	Sim	negativa	MCED após 09 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas

C a s o	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica	Extensão do envolvimento cutâneo	Tipo de lesão	Sintomas constitucio- nais (sintomas B)	Alteração extra- cutânea (ver anexo I)	Sorologia HTLV-1	Evolução	Diagnóstico final
18	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- -das	tumorações	não	Sim	ND	VCED após 22 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas
20	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- -das	nódulos ulcerados	não	não	negativa	VCED após 311 meses	Papulose linfomatóide tipo A
21	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	única localizada (nasal)	placa infiltrada ulcerada	não	Sim	negativa	MCED após 26 meses	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
22	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	múltiplas generaliza- -das	nódulos	Sim (febre, sudorese noturna e perda ponderal)	Sim	Positiva	VCED após 09 meses	Linfoma/Leuce- mia de células T do adulto
23	Pseudolinfoma	única localizada (perna esquerda)	placa infiltrada	não	não	negativa	VSED após 53 meses	Pseudolinfoma
26	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	múltiplas generaliza- -das	placas infiltradas, nódulos ulcerados e nódulos subcutâneos	não	Sim	ND	MCED após 02 meses	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
27	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	múltiplas generaliza- -das	nódulos eritematoso e nódulos subcutâneos	não	não	negativa	MCED após 50 meses	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
28	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	múltiplas regionali- zadas (região genital e cavidade oral)	nódulos ulcerados	não	não	negativa	VCED após 08 meses	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
29	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- -das	placas e nódulos	Sim (sudorese noturna e perda ponderal)	Sim	Positiva	MCED após 04 meses	Linfoma/Leuce- mia de células T do adulto
30	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	múltiplas generaliza- -das	nódulos vinhosos	não	Sim	negativa	VCED após 42 meses	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
32	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- -das	pápulas e nódulos eritemato- infiltrados, ulcerados	não	Sim	negativa	VCED após 84 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas

C a s o	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica	Extensão do envolvimento cutâneo	Tipo de lesão	Sintomas constitucio- nais (sintomas B)	Alteração extra- cutânea (ver anexo I)	Sorologia HTLV-1	Evolução	Diagnóstico final
33	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	generaliza- do	eritrodermia	não	Sim	negativa	VCED após 13 meses	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação
34	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal	múltiplas regionali- zadas (membros inferiores)	nódulos ulcerados	não	Sim	negativa	VCED após 08 meses	Linfoma extranodal de células NK/T tipo nasal
35	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- das	pápulas eritematosas e infiltradas	não	não	negativa	VCED após 201 meses	Papulose linfomatóide tipo A
36	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	múltiplas generaliza- das	nódulos violáceos	não	Sim	ND	ND	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
37	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	única localizada (coxa esquerda)	placa vinhosa infiltrada	não	não	negativa	VSED com 192 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas
41	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	múltiplas generaliza- das	placas, nódulos e tumorações violáceas	Sim (febre, sudorese noturna e perda ponderal)	Sim	negativa	MCED após 09 meses	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
43	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas	múltiplas generaliza- das	placas e nódulos violáceos	não	Sim	negativa	ND	Neoplasia de células dendríticas plasmocitóides blásticas
45	Pseudolinfoma	única localizada (dorso superior)	placa papulosa	não	não	negativa	MSED após 102 meses (por glioblastoma multiforme)	Pseudolinfoma
47	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	única localizada (coxa esquerda)	placa e nódulo ulcerado	não	Sim	inconclusiva	VCED após 91 meses	Linfoma de grandes células anaplásicas
48	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	múltiplas generaliza- das	pápulas e nódulos eritemato-infiltrados	não	não	negativa	VSED após 122 meses	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação

C a s o	Diagnóstico após avaliação histopatológica e imunoistoquímica	Extensão do envolvimento cutâneo	Tipo de lesão	Sintomas constitucio- nais (sintomas B)	Alteração extra- cutânea (ver anexo I)	Sorologia HTLV-1	Evolução	Diagnóstico final
49	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- -das	placas e nódulos ulcerados	não	não	negativa	MCED após 115 meses (por mesotelioma peritoneal)	Linfoma de grandes células anaplásicas
50	Doença linfoproliferativa cutânea primária CD30+	múltiplas generaliza- -das	placas infiltradas e pápulas	não	Sim	Positiva	MCED após 27 meses	Linfoma/Leuce- mia de células T do adulto
51	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	generaliza- -do	eritrodermia	não	Sim	Positiva	VCED após 55 meses	Linfoma/Leuce- mia de células T do adulto
53	Linfoma cutâneo primário de células T periféricas, sem outra especificação	generaliza- -do	eritrodermia	não	Sim	Positiva	MCED após 75 meses	Linfoma/Leuce- mia de células T do adulto

MCED: morto com evidência da doença MSED: morto sem evidência da doença
VCED: vivo com evidência da doença VSED: vivo sem evidência da doença
ND: não disponível NR: não realizado