



O desafio do diagnóstico em pacientes com Linfoma Cutâneo: uma revisão integrativa

The diagnostic challenge in patients with Cutaneous Lymphoma: an integrative review

El reto diagnóstico en pacientes con Linfoma Cutâneo: una revisión integradora

Helvecio Luiz Azeredo da Rocha^{1*}, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar e revisar o padrão das escolhas dos métodos diagnóstico frente ao linfoma cutâneo. Avaliando, assim, a existência do uso prioritário de alguma prova diagnóstica. **Métodos:** A abordagem metodológica deste estudo propõe uma compilação bibliográfica de pesquisa qualitativa de natureza descritiva a partir de uma revisão integrada da literatura utilizando dados da National Library of Medicine, da Biblioteca Virtual de Sade e do Directory of Open Access Journals. “*Lymphoma Cutaneous*”, “*T Cells*”, “*Skin Diseases*” e “*Diagnosis*” estavam entre os termos utilizados. Foram utilizados como critérios de inclusão ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle, estudos de coorte e estudos de livre acesso publicados em inglês, português e espanhol entre 2012 e 2022. **Resultados:** É preciso analisar a apresentação clínica, a biópsia e a imuno-histoquímica para a hipótese diagnóstica. São observadas as características das lesões, a evolução e seu início para descobrir qual patologia tratar. **Considerações finais:** Dessa forma, observa-se que a análise clínico-histológico é a primeira escolha no diagnóstico e importante para a diferenciação adequada.

Palavras-chave: Linfoma Cutâneo de células T, Doenças da pele, Diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: To analyze and review the pattern of choice of diagnostic methods in the face of cutaneous lymphoma. Evaluating, therefore, the existence of the priority use of some diagnostic test. **Methods:** The methodological approach of this study proposes a bibliographic compilation of qualitative research of a descriptive nature from an integrated literature review using data from the National Library of Medicine, the Sade Virtual Library and the Directory of Open Access Journals. “Cutaneous Lymphoma”, “T Cells”, “Skin Diseases” and “Diagnosis” were among the terms used. Clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort studies and open access studies published in English, Portuguese and Spanish between 2012 and 2022 were used as inclusion criteria. **Results:** It is necessary to analyze the clinical presentation, biopsy and immunohistochemistry for the diagnostic hypothesis. The characteristics of the lesions, the evolution and their onset are observed to find out which pathology is occurring. **Final**

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

Considerations: Thus, it is observed that the clinical-histological analysis is the first choice in the diagnosis and important for the adequate differentiation.

Key words: Lymphoma T-Cell cutaneous, Skin diseases, Diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar y revisar el patrón de elección de métodos diagnósticos ante el linfoma cutáneo. Valorando, por tanto, la existencia del uso prioritario de alguna prueba diagnóstica. **Métodos:** El enfoque metodológico de este estudio propone una recopilación bibliográfica de investigaciones cualitativas de carácter descriptivo a partir de una revisión integrada de la literatura utilizando datos de la Biblioteca Nacional de Medicina, la Biblioteca Virtual Sade y el Directorio de Revistas de Acceso Abierto. "Linfoma cutáneo", "Células T", "Enfermedades de la piel" y "Diagnóstico" fueron algunos de los términos utilizados. Se utilizaron como criterios de inclusión ensayos clínicos, aleatorizados o no aleatorizados, estudios de casos y controles, estudios de cohortes y estudios de acceso abierto publicados en inglés, portugués y español entre 2012 y 2022. **Resultados:** Es necesario analizar la presentación clínica, biopsia e inmunohistoquímica para la hipótesis diagnóstica. Se observan las características de las lesiones, la evolución y su aparición para saber qué patología se está presentando. **Consideraciones finales:** Así, se observa que el análisis clínico-histológico es de primera elección en el diagnóstico e importante para la adecuada diferenciación.

Palabras clave: Linfoma Cutáneo de células T, Enfermedades de la piel, Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Existe uma neoplasia que é resultado da proliferação de células do sistema linfóide que é denominada, linfoma. Tal patologia pode ter sua origem linfonodal ou de sítios extranodais como pele, intestino, osso e sistema nervoso central. São dois tipos linfomas sendo eles de Hodgkin e os de não-Hodgkin. Os não Hodgkin, são de origem extranodal em 40% dos casos e a pele é o segundo sítio prevalente no qual podem ser classificados em linfoma de células T e de células B (FERREIRA S, et al., 2021; CIOPLEA M, et al., 2019).

Tem seu desenvolvimento na pele e não afeta nenhuma outra área do corpo no momento do diagnóstico, o que promove maior dificuldade ao diagnóstico. Apesar da sua localização, não é considerado um câncer de pele devido seu desenvolvimento. São mais comuns no sexo masculino e geralmente é diagnosticado em adultos mais velhos entre as idades de 50 e 74 anos. Apenas cerca de um em cada cinco linfomas de pele afeta pessoas com menos de 50 anos. Raramente, certos tipos de linfomas cutâneos podem se desenvolver em crianças (DOMÍNGUEZ-GÓMEZ MA, et al., 2021).

Desenvolve-se às vezes por décadas, lentamente. São difíceis de diagnosticar porque muitas vezes se assemelham a doenças de pele mais comuns, como eczema ou dermatite atópica, psoríase, lúpus eritematosos, erupções cutâneas inexplicáveis, doenças de pele granulomatosas como sarcoidose ou granuloma anular; fungos Infecções sexuais da pele, como micose (VERDE ASSL, et al., 2021).

As reações cutâneas também podem ser confundidas com linfomas cutâneos. Estes incluem: substâncias que entram em contato com a pele, como metais ou cosméticos; esse tipo de reação é chamado de "dermatite de contato"; medicamentos, que podem causar erupções cutâneas e até eritrodermia em todo o corpo; luz solar (fotossensibilidade), especialmente em rostos expostos na pele; isso é chamado de "reticulite actínica" ou "dermatite actínica crônica". Outra condição semelhante ao linfoma cutâneo é o linfoma cutâneo, também conhecido como "pseudolinfoma", que pode ser desencadeado por: drogas (às vezes chamadas de "erupções medicamentosas"); vacinas; algumas infecções; tintas de tatuagem; picadas de insetos. Algumas pessoas visitam seu médico ou clínica dermatológica várias vezes antes de obter seu diagnóstico final (PEREIRA MAM, et al., 2021).

A pele é reconhecida como o mais importante órgão do sistema imunológico do corpo e contém um sistema próprio, conhecido como sistema imunológico cutâneo que consiste em uma complicada resposta ligada às

células observadas na pele humana normal e evidências de sua função. As células imunes periféricas podem ser classificadas como residentes, recicladas ou recrutadas neste compartimento. A epiderme é a camada mais externa da pele, desprovida de vasos sanguíneos, e é composta por células como queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans, células de Merkel e linfócitos, enquanto a derme é composta por células relacionadas ao sistema imunológico como células T, células natural killer, mastócitos e macrófagos (MENGANA MM, et al., 2020; ROPIO J, et al., 2020; BAYÇELEBI D, et al., 2021).

Geralmente, no estágio inicial, é tratada com medicamentos tópicos, fototerapia e radioterapia localizada. No caso de evoluir ou em estágio avançado, são necessárias terapias sistêmicas como quimioterapia, terapia biológica ou imunológica, fotoférese. A escolha entre terapia direcionada à pele ou terapia sistêmica muitas vezes depende das preferências e características de cada estágio, pois uma opção de tratamento não demonstrou ser superior à outra. O prognóstico está inteiramente relacionado ao estágio da doença no momento do diagnóstico (FUENTES GL, et al., 2020).

O diagnóstico de tal patologia é formado por achados clínicos, biópsias de pele e exames de sangue laboratoriais, muitas vezes exigindo análise especializada. Estabelecer um diagnóstico pode ser um desafio porque a condição pode assumir muitas formas diferentes na pele, como manchas planas, placas elevadas, grandes tumores, eritrodermia evidente e vermelhidão intensa e generalizada da pele (MÚNERA M, et al., 2020).

De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o padrão das escolhas dos métodos diagnóstico frente ao linfoma cutâneo. Avaliando, assim, a existência do uso prioritário de alguma prova diagnóstica.

MÉTODOS

A abordagem metodológica deste estudo propõe uma compilação bibliográfica de pesquisa qualitativa e descritiva por meio de uma revisão abrangente da literatura. A *National Library of Medicine* (PubMed), a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e o *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) foram utilizados como fontes de dados.

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “*Lymphoma Cutaneous*”, “*T Cells*”, “*Skin Diseases*” e “*Diagnosis*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Durante a revisão da literatura foram realizados os seguintes passos: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificar as publicações em bases de dados; examinar as informações encontradas; analisar os estudos encontrados; e exibindo os resultados. Seguindo esse sistema, os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos seguindo a pesquisa dos autores nos sites.

Foram utilizados filtros como artigos com acesso aberto, artigos publicados em inglês, português e espanhol. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos caso-controle e estudos de coorte. Além disso, devido à escassez de artigos científicos sobre o tema linfoma cutâneo e diagnóstico, utilizou-se como critério de inclusão um intervalo de tempo de publicação de 2012 a 2022. Artigos de literatura revisão, resumos e metanálise são os critérios de exclusão.

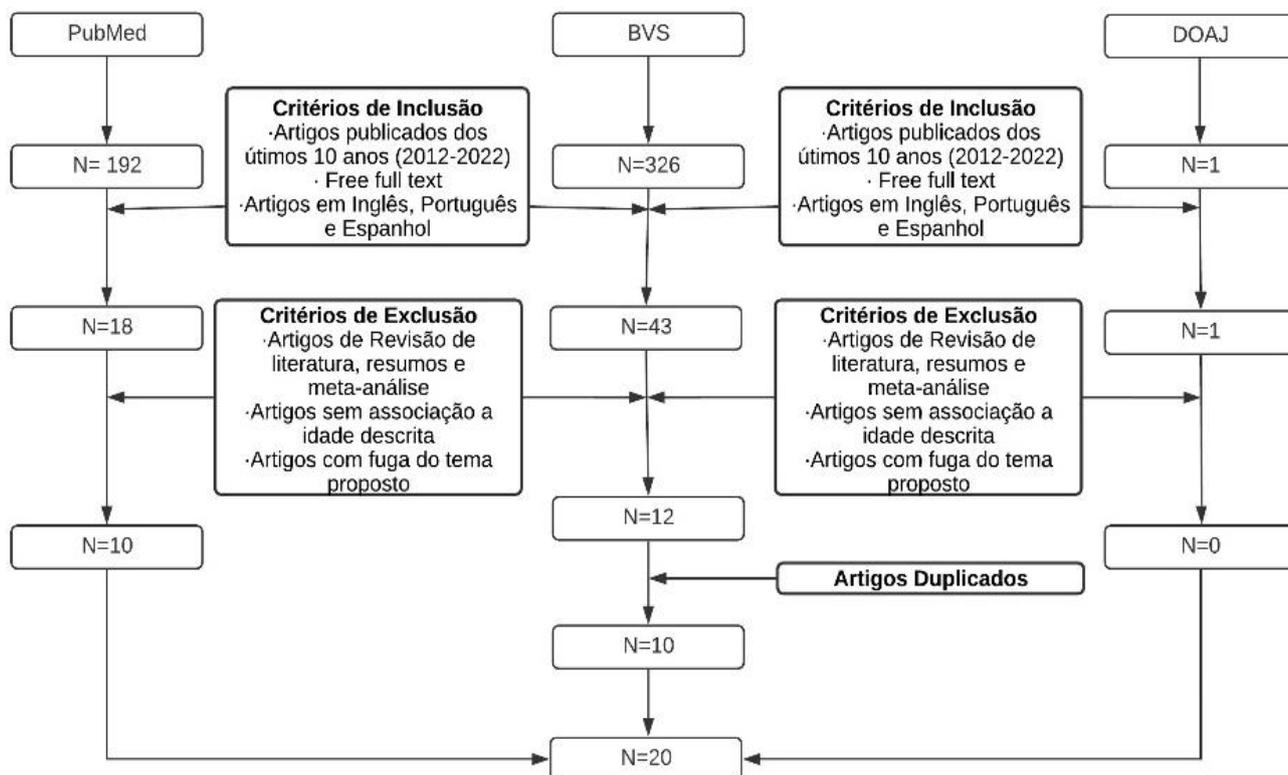
Todos os artigos que foram duplicados após serem selecionados com base nos critérios de inclusão foram removidos. Os demais artigos foram deixados de fora, pois não se enquadravam no contexto da discussão e, portanto, eram irrelevantes para o objetivo do tópico.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 519 artigos. Foram encontrados 192 artigos na base de dados PubMed, 326 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e um artigo na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 artigos na base de dados PubMed e 12 artigos na BVS, sendo que dois artigos foram retirados por estarem duplicados

entre as plataformas PubMed e BVS, totalizando para análise completa 20 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Da Rocha HLA, et al., 2022.

Os 20 artigos selecionados foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, o método diagnóstico usado e seu respectivo diagnóstico conforme apresentado no **Quadro 1**.

Dos vinte artigos selecionados, a citometria de fluxo foi abordada em três artigos, sendo apresentadas como principal escolha diagnóstica nos casos de Linfoma Epidermotrópico de Células T, Micose fungóide e a Síndrome de Sézary. Cinco artigos abordaram análise clínico-histológico como primeira escolha no diagnóstico de Linfoma cutâneo primário de células T gama-delta, síndrome de Sézary, Linfoma de células T, Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias e Micose fungóide.

Seis artigos apresentaram o exame histopatológico para diagnóstico dos subtipos de linfoma cutâneo de células T, porém apenas três está associado com biopsia para um diagnóstico fidedigno. Apenas um artigo apresentou imunocoloração do antígeno-2 de células dendríticas, assim como comprimento dos telômeros por qPCR em células cancerosas, a Interleucina IL-19, Teste do receptor- Vβ de células T, Sequenciamento de TCR de alto rendimento e Aumento da frequência de Células T regs.

Já em relação ao diagnóstico 11 artigos não especificaram quais lesões de linfoma cutâneo de células T. Dois artigos especificaram lesões como micose fungóide (MF), Síndrome de Sézary (SS) e dermatite atópica. Apenas 1 artigo relata a respeito de linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea, linfoma cutâneo primário extranodal de células B da zona marginal da pálpebra e linfoma cutâneo primário de células T gama-delta.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados, método diagnóstico usado e seu respectivo diagnóstico.

Autor e ano	N	Método diagnóstico	Diagnóstico
Vermeer MH, et al. (2021)	100.000	Citometria de fluxo	Micose fungóide (MF) e a Síndrome de Sézary (SS)
Torii K, et al. (2021)	19	Citometria de fluxo	Linfoma cutâneo de células T
Bardawil T, et al. (2021)	20	imunocoloração do antígeno-2 de células dendríticas	Linfomas cutâneos de células T
Alsayyah A (2020)	-	Análise clínico-histológico	Micose fungóide
Ropio J, et al. (2020)	10	comprimento dos telômeros por qPCR em células cancerosas	Linfoma cutâneo de células T
Wu S, et al. (2020)	1	Análise clínico-histológico	síndrome de Sézary
Tomasini DM, et al. (2020)	-	Análise clínico-histológico	Linfoma de células T
Ferreira CR, et al. (2019)	26	Análise clínico-histológico	Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias
Valentim FO, et al. (2019)	1	Exame histopatológico	Doença linfoproliferativa cutânea primária de células T
Cioplea M, et al. (2019)	149	Exame histopatológico	Dermatose Inflamatória e Linfomas Cutâneos
Ornek SA, et al. (2019)	1	Exame histopatológico + biópsia	Linfoma anaplásico cutâneo primário de grandes células
López-Lerma I, et al. (2018)	16	Exame histopatológico	linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea
Abed K, et al. (2018)	1	Exame histopatológica + biópsia	Linfoma anaplásico cutâneo primário de células grandes
Oka T, et al. (2017)	28	IL-19	Linfoma cutâneo de células T
Stagner AM, et al. (2016)	1	Exame histopatológico + biópsia	linfoma cutâneo primário extranodal de células B da zona marginal da pálpebra
Ramani NS, et al. (2016)	1	Análise clínico-histológico	Linfoma cutâneo primário de células T gama-delta
Gibson JF, et al. (2016)	161	Teste do receptor- Vβ de células T	Linfoma cutâneo de células T
Kirsch IR, et al. (2015)	46	Sequenciamento de TCR de alto rendimento	linfomas cutâneos de células T
Hanafusa T, et al. (2013)	30	Aumento da frequência de Células T regs	linfoma cutâneo eritrodérmico de células T e dermatite atópica
Ito Y, et al. (2012)	1	Citometria de fluxo	Linfoma epidermotrópico de células T

Fonte: Da Rocha HLA, et al., 2022.

DISCUSSÃO

Os linfomas cutâneos possuem uma classificação de acordo com sua origem celular e em média 65% dos casos são diagnosticados como células T, 25% de células B e 10% linfomas histiocíticos verdadeiros ou de tipos celulares raros. Dermatologicamente, tumor de células B são lesões pouco numerosas, podem se apresentarem como nódulos ou infiltrações, com crescimento rápido e diferenciando dos de células T, não há prurido (VERMEER MH, et al., 2021; GOYAL A, et al., 2019).

Para identificá-lo, é necessário analisar três fatores principais, como manifestações clínicas, biópsia anatômica patológica e estudos imuno-histoquímicos. Combinando esses três achados, chegamos a um diagnóstico. Na primeira, veja todas as características das lesões, seus tipos, se evoluíram e como isso

aconteceu. Então, para o segundo fator, um pedaço da lesão é extirpado e investigado para descobrir quais tipos de células existem. Estudos imuno-histoquímicos também são realizados utilizando uma porção da lesão, por meio da qual podem ser encontrados alguns marcadores dessas células (TORII K, et al., 2021).

O diagnóstico histopatológico é fundamental para a adequada caracterização do tumor e tratamento adequado. A imuno-histoquímica é essencial, inicialmente para diferenciar tumores cutâneos morfológicamente semelhantes aos linfomas, como carcinoma de Merkel e melanoma de pequenas células, e posteriormente para determinar os subtipos de linfoma. Também serve como importante ferramenta para descartar linfomas sistêmicos com envolvimento cutâneo secundário (BARDAWIL T, et al., 2021).

De acordo com o histopatológico, os primeiros são monomorfos, pequenas ou grandes célula, e o infiltrado está separado da epiderme pela faixa de colágeno de Unna. Já as células T são epidermotrópicas. Na diferenciação dos linfomas são usados anticorpos monoclonais. A expressão de CD3, CD4, CD8, CD43 ou CD45 confirma a identidade das células T, a expressão de CD20, principalmente CD19, CD23 e CD79, e a expressão de CD5, CD10, CD32 ou CD38 confirma a identidade das células B (ALSAYYAH A., 2020).

O Linfoma Cutâneo de Células B (LCCB) é classificado como linfoma primário ou secundário. O primário tem aspecto cutâneo sem lesões extracutâneas no momento do diagnóstico e nos próximos seis meses. Apesar de suas aparências morfológicas semelhantes, suas apresentações clínicas são muito diferentes. O primeiro tem uma história natural mais indolente, enquanto o segundo tem melhor prognóstico, recorrências localizadas e pouca disseminação extracutânea. No Linfoma Cutâneo de Células T (LCCT), as células T malignas migram para a periferia da pele, causando um eritema cutâneo e resultando no diagnóstico. Micose Fungoide (MF) e Síndrome de Sézary são os tipos mais comuns (SS) (ROPIO J, et al., 2020; BAYÇELEBI D, et al, 2021).

Aspectos citológicos e o padrão estrutural de infiltração celular na MF estão ligados ao estágio clínico da doença. A presença de linfócitos com aproximadamente o mesmo tamanho de queratinócitos com núcleos hiper cromáticos e convolutos circundados por um halo claro, isolados ou arranjados para formar lineares ou densas na camada basal da epiderme é amplamente aceito como critério para a diagnóstico da doença. Exocitose de linfócitos e microabscessos de Pautrier (WU S, et al., 2020).

Embora, em geral, seja uma doença crônica, não é possível prever o desenvolvimento de MF em todos os pacientes. Pode ser lento, rápido ou estático. A maioria dos pacientes apresenta sintomas apenas ao nível da pele, sem complicações graves. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem complicações graves durante o curso da doença. Ao contrário do câncer de pele, especialmente o melanoma, a MF raramente se espalha para os linfonodos e órgãos internos sem mostrar sinais muito óbvios de disseminação para a pele (TOMASINI DM, et al., 2020).

A SS é o tipo menos comum, porém mais agressivo, de LCCT associado à MF e é caracterizada por prurido, eritrodermia, descamação severa da pele e alopecia frequente. As pessoas com SS muitas vezes perdem grandes quantidades de pele à noite e podem acordar com a pele escamosa em sua cama. Podem apresentar ainda, um quadro clínico de cansaço, febre e aumento dos gânglios linfáticos. As células T malignas encontradas na pele passam, muitas vezes, a serem encontradas também na corrente sanguínea (FERREIRA CR, et al., 2019).

Existem três tipos principais de LCCB, ou seja, Linfoma Cutâneo Primário Do Centro Folicular (LCFCF), Linfoma Cutâneo Primário De Células B Da Zona Marginal (LCPCBZM) e Linfoma Cutâneo Primário De Grandes Células B (LCPD-GCBTP). LCFCF e LCPCBZM são tipos indolentes de crescimento lento e bom prognóstico, enquanto LCPD-GCBTP tem um prognóstico ruim (VALENTIM FO, et al., 2019).

Manchas, placas, pápulas e tumores são nomes clínicos para diferentes lesões que podem servir como pistas para o diagnóstico. Geralmente liso, pode ser escamoso e parecer uma erupção cutânea. As placas são lesões mais espessas e mais elevadas. As pápulas são pequenas e firmes áreas elevadas na pele que se assemelham a erupções cutâneas. Tumores são caroços ou nódulos que podem ou não ulcerar. Para ser considerado um tumor, o nódulo deve ter pelo menos 1 cm de tamanho. É possível desenvolver um ou todos os tipos de lesão. Algumas pessoas têm a doença há anos e desenvolvem apenas um desses tipos de lesões.

Outros têm linfonodos inchados, geralmente no pescoço, axilas ou virilha. É comum a apresentação de prurido, apesar nem todos apresentarem esta condição (ORNEK SA, et al., 2019; HANAFUSA T, et al., 2013; CIOPLEA M, et al., 2019; MARCHI MF DE S, et al., 2014).

Segundo Nunes MG, et al. (2022) o médico ao suspeitar do diagnóstico precisa confirmar através de uma biópsia à pele sendo o melhor método diagnóstico, contradizendo o quadro 1. Numa biópsia, há anestesia local em uma área afetada da pele e há remoção de um pequeno pedaço de pele. Essa amostra é examinada e enviada para ser sujeita a testes especializados para análise e há seu resultado entre 2 a 3 semanas (NUNES MG, et al., 2022; LÓPEZ-LERMA I, et al., 2018; ABED K, et al., 2018).

A história natural da doença, o exame físico e os resultados das biópsias auxiliam a equipe médica no diagnóstico do linfoma, conforme o **Quadro 1**, no qual cinco artigos abordaram a análise clínico-histológica como o primeiro passo no diagnóstico. Para saber mais sobre a doença, é necessário um exame físico completo e exames laboratoriais, sendo estes últimos necessários para determinar o estágio do linfoma. O exame físico inclui a verificação de gânglios linfáticos em pescoço, axilas e virilha. Os testes laboratoriais, por outro lado, são baseados na contagem de células sanguíneas e nos níveis de algumas substâncias químicas encontradas no sangue humano, como a lactatodesidrogenase (LDH) (OKA T, et al., 2017).

O tipo de linfoma e seu estágio são determinados por outros exames diagnósticos. Se os resultados de LCCT ou MF forem normais, apenas uma radiografia torácica será necessária, o que não é feito com tanta frequência nos casos de linfoma não Hodgkin. Se houver células linfoma no sangue ou gânglios linfáticos, mais exames de imagem podem ser necessários. A Tomografia Computadorizada (TC) do tórax, abdome e membros é o tipo mais comum de exame de imagem. Há também a Tomografia por Emissão de Prótons (TEP), que pode ser feita em conjunto com a TC em uma única sessão se você quiser uma visão detalhada de seus órgãos internos. Normalmente, eles são realizados em ambiente ambulatorial por 30 minutos a 2 horas (RAMANI NS, et al., 2016; STAGNER AM, et al., 2016).

Se houver suspeita de linfoma, eles são submetidos a uma Biópsia da Medula Óssea (BMO). Uma BMO consiste em retirar uma pequena amostra da medula com uma agulha. Então realizado para garantir que o linfoma começou, de fato, a desenvolver-se na pele e não se propagou a partir de outro órgão, já que os linfomas que possuem seu desenvolvimento no órgão interno são diferentes dos linfomas de pele (KIRSCH IR, et al., 2015; GIBSON JF, et al., 2016).

O aspecto da pele, associado ao exame físico e os resultados dos exames laboratoriais e de imagem proporcionam um diagnóstico do tipo exato de linfoma, se é um LCCT ou LCCB e de que subtipo se trata. Também há certeza de informações como o crescimento do linfoma, para saber se é lento ou rápido, de melhor ou pior prognóstico e indicações sobre o estágio da doença. O tipo, o grau e o estágio de um linfoma são imprescindíveis para o diagnóstico, preparo do paciente e orientação a respeito do comportamento futuro daquela patologia (ITO Y, et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma das dificuldades para se fazer um diagnóstico definitivo de linfoma cutâneo é que os sintomas e sinais não são os mesmos em todos os pacientes, bem como o fato de alguns dos sintomas, principalmente quando leves, serem frequentemente confundidos com afecções como eczema ou psoríase, reações cutâneas a fungos. Como resultado, fica claro que a análise clínico-histológica é o primeiro passo no processo diagnóstico e é fundamental para uma diferenciação precisa. Por fim, é necessário fornecer treinamento aos profissionais que têm o primeiro contato com os pacientes para suspeita clínica de uma doença e orientação aos pacientes sobre como reconhecer o início dos sintomas para um diagnóstico precoce e tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

1. ABED K, et al. Linfoma anaplásico cutâneo primário de células grandes: relato de caso. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97(4): 9-645.

2. ALSAYYAH A. É micose fungóide? Um guia completo para chegar ao diagnóstico e evitar armadilhas comuns. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2020; 47: 151-546.
3. BARDAWIL T, et al. Diagnostic utility of plasmacytoid dendritic cells in dermatopathology. *IJDVL*, 2021; 87(1): 3-13.
4. BAYÇELEBI D, et al. Relato do caso e revisão do linfoma cutâneo intravascular de grandes células B com apresentação clínica de paniculite: diagnóstico difícil, mas com bom prognóstico. *An Bras Dermatol*, 2021; 96(1): 72–75.
5. CIOPLEA M, et al. Distribuição de células dendríticas em micose fungóide vs. dermatose inflamatória e outro linfoma de pele de células T. *Oncol Lett*, 2019; 17(5): 4055–4059.
6. DOMÍNGUEZ-GÓMEZ MA, et al. Variedades clínicas de micose fungóide em uma coorte. *Gaceta médica de México*, 2021; 157(1): 43–49.
7. FERREIRA CR, et al. Análise clínico-patológica e microambiental de doenças linfoproliferativas cutâneas primárias CD30 positivas: experiência de 26 anos em um centro médico acadêmico no Brasil. *Diagn Pathol*, 2019; 14: 115.
8. FERREIRA S, et al. Tratamento do Linfoma Cutâneo Primário de Células Grandes Anaplásicas com Brentuximab Vedotina: A Propósito de Dois Casos Clínicos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, 2021; 79(1): 42–45.
9. FUENTES GL, et al. Eritrodermia y Linfomas Cutâneo de Células T. *Multimed*, 2020; 24(5): 1197–1209.
10. GIBSON JF, et al. Linfoma cutâneo de células T (CTCL): Práticas atuais em avaliação de sangue e a utilidade da restrição da cadeia do receptor de células T (TCR) - $\gamma\delta$. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2016; 74(5): 870–877.
11. GOYAL A, et al. Linfoma Cutâneo de Células B. *Clínicas de Hematologia/Oncologia da América do Norte*, 2019; 33(1): 149–161.
12. HANAFUSA T, et al. Maior frequência de células T reguladoras FoxP3 + que se infiltram na pele como um indicador de diagnóstico de dermatite atópica grave de linfoma de células T cutâneo. *Clin Exp Immunol*, 2013; 172(3): 507–512.
13. ITO Y, et al. Linfoma epidermotrópico de células T citotóxicas CD8 + exibindo uma transição da fase indolente para a fase agressiva, acompanhada por emergência de células CD7 + e formação de pústulas neutrofílicas. *Clínica e Dermatologia Experimental*, 2012; 37(2): 128–131.
14. KIRSCH IR, et al. O sequenciamento de TCR facilita o diagnóstico e identifica as células T maduras como a célula de origem no CTCL. *Sci Transl Med*, 2015; 7(308): 158.
15. LÓPEZ-LERMA I, et al. Linfoma de células T tipo paniculite subcutâneo: características clínicas, abordagem terapêutica e resultado em uma série de casos de 16 pacientes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018; 79(5): 892–898.
16. MENGANA MM, et al. Linfoma cutâneo primário de células B. Apresentação de um caso. *Multimed*, 2020; 24(6): 1377–1386.
17. MÚNERA M, et al. Micose fungóide y VIH ¡Es posible esta relación excepcional! *Revista argentina de dermatologia*, 2020; 101(3): 91–100.
18. OKA T, et al. Expressão aumentada de interleucina-19 no linfoma cutâneo de células T e dermatite atópica. *Acta Derm Venerol*, 2017; 97(10): 1172–1177.
19. ORNEK SA, et al. Linfoma anaplásico cutâneo primário de células grandes: relato de caso. *eamr*, 2019; 35(4): 249–252.
20. PEREIRA MAM, et al. Micose fungóide intersticial. *J Bras Patol Med Lab*, 2021; 57.
21. RAMANI NS, et al. Linfoma cutâneo primário de células T gama-delta (γ / δ): um caso incomum com achados histopatológicos muito sutis. *Am J Dermatopathol*, 2016; 38(10): 147-149.
22. ROPIO J, et al. Avaliação confiável do comprimento dos telômeros das células cancerosas do sangue por qPCR. *Cancer Med*, 2020; 9(9): 3153-3162.
23. STAGNER AM, et al. Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal extranodal da pele da pálpebra: pistas diagnósticas e distinção de outras doenças anexas oculares. *Survey of Ophthalmology*, 2016; 61(3): 333–338.
24. TOMASINI DM, et al. Linfoma TCR $\alpha\beta$ + CD4 + periférico citotóxico ativado com localização hipodérmica: Relato de caso de uma doença linfoproliferativa provavelmente evoluída da subpopulação de células T citotóxicas CD4 +. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2020; 47(3): 280–285.
25. TORII K, et al. Determinar o ambiente imunológico de lesões de linfoma cutâneo de célula. *Journal of Cutaneous Pathology*, 2021; 11: 19-629.
26. VALENTIM FO, et al. Caso para diagnóstico. Doença linfoproliferativa cutânea primária de células T CD4 + pequenas / médias. *An Bras Dermatol*, 2019; 94: 99–101.
27. VERDE ASSL, et al. Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna: relato de caso. *J Bras Patol Med Lab*, 2021; 57.
28. VERMEER MH, et al. A importância de avaliar a carga tumoral no sangue no linfoma cutâneo de células T. *Br J Dermatol*, 2021; 185(1): 19–25.
29. WU S, et al. Um caso de síndrome de Sézary bolhosa. *Dermatology Online Journal*, 2020; 26(4).