

Processos linfoproliferativos da pele.

Parte 1 - Linfomas cutâneos de células B

Lymphoproliferative processes of the skin

Part 1 - Primary cutaneous B-cell lymphomas

Claudia Zavaloni Melotti de Moricz¹

José Antonio Sanches Jr.²

Resumo: Os linfomas cutâneos primários de células B pertencem ao grupo das neoplasias malignas originadas de linfócitos B, do tipo não-Hodgkin. A rotina diagnóstica nos processos linfoproliferativos de células B é realizada pela biópsia da pele lesada para a análise histopatológica, imuno-histoquímica e pesquisa do rearranjo gênico. A classificação dos linfomas cutâneos primários vem sendo discutida nos últimos anos; as usualmente utilizadas são as propostas pela World Health Organization - WHO e pela European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC. A recente classificação consensual proposta por WHO-EORTC deverá substituí-las. Entretanto, apesar dos recentes progressos, ainda existem controvérsias e dificuldades quanto à classificação, ao diagnóstico e ao tratamento dos linfomas cutâneos primários de células B.

Palavras-chave: Linfócitos B; Linfoma de células B; Linfoma não Hodgkin; Neoplasias cutâneas; Transtornos linfoproliferativos;

Abstract: Primary cutaneous B-cell lymphomas comprise a group of malignant neoplasms originated from the B-cell lymphoid lineage, of the non-Hodgkin type. The diagnostic routine of cutaneous B-cell lymphoproliferative processes consists of a skin biopsy for histopathological, immunohistochemical and gene rearrangement analysis. The classification of primary cutaneous lymphomas is still controversial. The currently most usual classifications are those proposed by the World Health Organization (WHO) and by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). The recently proposed WHO-EORTC consensus classification should replace them. However, despite recent progress in this field, there are still controversies and difficulties, mainly regarding the diagnosis and classification of cutaneous B-cell lymphomas.

Keywords: B-lymphocytes; Lymphoma, B-cell; Lymphoma, non-Hodgkin; Skin neoplasms; Lymphoproliferative disorders

INTRODUÇÃO

Os linfomas cutâneos primários podem ser originários de linfócitos T, linfócitos B ou linfócitos NK.^{1,2} Para a compreensão dos linfomas cutâneos primários é necessário o conhecimento da pele como órgão imune - trata-se de um grande órgão e sistema de barreira entre o organismo e o meio externo, participando ativamente nas respostas imunes e reações inflamatórias. A população celular envolvida nessas respostas é formada principalmente por ceratinócitos, células de Langerhans, dendrócitos dérmicos, linfócitos T, leucócitos polimorfonucleares, mastócitos e células endoteliais.³ Os linfócitos T são produzidos na medula óssea e se diferenciam no timo. Após maturação, circulam constantemente na forma *naïve* (virgem, não expostos a antígenos) pelo san-

gue e órgãos linfóides periféricos. Quando apresentados, nos linfonodos, a antígenos oriundos da pele (linfócitos efetores, linfócitos de memória) expressam marcadores em sua superfície que os tornam "participantes" do sistema imune desse órgão. Os linfócitos B não pertencem à população celular da pele em situação fisiológica, sendo produzidos e maturados na medula óssea, permanecendo nos órgãos e tecidos linfóides secundários (baço, linfonodos e mucosas), assim como na medula óssea. Em resposta a estímulos antigênicos à distância, os linfócitos B podem migrar para outros órgãos.³

Para a compreensão das desordens linfoproliferativas de células B torna-se importante conhecer alguns conceitos sobre a diferenciação dessas células.

Recebido em 22.08.2005.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 16.09.2005.

¹ Mestre em Ciências pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Doutoranda em Ciências do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor em medicina pelo Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP); Professor-doutor do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

Esse processo compreende uma fase inicial, denominada antígeno-independente, que ocorre no fígado fetal e na medula óssea fetal e adulta, e um estágio antígeno-dependente, que ocorre nos órgãos linfóides secundários. No primeiro estágio (antígeno-independente) os genes de Ig passam por um rearranjo gênico V(D)J dos segmentos variáveis (V), de diversidade (D) e de junção (J), mediante recombinação somática, originando células B imaturas com capacidade para migrar até o baço. No baço uma proporção de linfócitos constituirá as células B foliculares nativas, e outra subpopulação originará as células da zona marginal. Na segunda etapa da maturação, o reconhecimento de um "antígeno T-dependente" desencadeia a formação de um centro germinativo e a correspondente transição de células B foliculares virgens para células efectoras. O centro germinativo é um microambiente celular complexo constituído por linfócitos B (centroblastos, centrócitos), células dendríticas foliculares e linfócitos T antígeno-dependentes, cuja finalidade é gerar respostas humorais de alta afinidade. Essas mudanças devem-se à ativação do processo de hipermutação somática que afeta o segmento V e à mudança de classe de Ig por recombinação, que substitui a região constante μ . Posteriormente, algumas das células de memória e os plasmócitos de vida longa passam a residir nas zonas B dos órgãos linfóides secundários enquanto outras recirculam ou migram para a medula óssea. As células B da zona marginal que se localizam nos órgãos linfóides com elevado influxo antigênico desempenham papel importante na resposta contra antígenos T-independentes e intervêm na fase inicial da resposta a antígenos T-dependentes (captação, processamento e apresentação antigênica), diferenciando-se rapidamente em plasmócitos de vida curta.³⁻⁸

Todas as células expressam em sua superfície ou em seu interior moléculas (antígenos) que as identificam. Muitas dessas moléculas, denominadas CD (*cluster of differentiation*) são identificadas por anticorpos monoclonais ou policlonais. A partir do desenvolvimento de anticorpos para o reconhecimento dessas moléculas foi possível estudar o papel dos linfócitos T/NK e B nos processos fisiológicos e neoplásicos, bem como classificar os linfomas, que são proliferações clonais dessas células em seus diversos estágios de diferenciação.

Os linfomas são divididos inicialmente em dois grandes grupos: os Hodgkin e os não-Hodgkin. Os linfomas Hodgkin acometem principalmente linfonodos cervicais em indivíduos adultos. Sua incidência absoluta aparentemente não se tem modificado, em contraste com o evidente aumento da incidência dos linfomas não-Hodgkin.^{9,10} Estes últimos dividem-se, por sua vez, em dois grupos: nodais e extranodais. Os

linfomas não-Hodgkin nodais acometem primariamente o linfonodo. Os linfomas cutâneos primários pertencem ao grupo dos linfomas não-Hodgkin extranodais, que acometem primariamente locais, diferentes do linfonodo. A pele é o segundo local de acometimento extranodal, correspondendo a 25% dos linfomas não-Hodgkin extranodais, seguindo o trato gastrointestinal.¹¹ Os linfomas cutâneos primários diferem significativamente das formas nodais equivalentes quanto ao comportamento clínico e prognóstico.¹²

No passado os linfomas cutâneos não eram reconhecidos como entidade própria, e sim como acometimento secundário da pele por linfoma nodal. Inicialmente, apenas a micose fungóide, linfoma cutâneo de células T, era reconhecida como forma primária de linfoma cutâneo. Os primeiros relatos de linfomas cutâneos primários, não-micose fungóide, foram publicados nas décadas de 1960 e 1970. Baseado nas características imunofenotípicas das células neoplásicas, ao final dos anos 70, os linfomas foram divididos em dois grandes grupos, de células T e de células B, segundo sua origem.^{13,14} Nos anos 80 e 90 surgiu o conceito de linfomas cutâneos primários e secundários, e a seguir várias classificações foram descritas.¹⁵⁻¹⁷ Recentemente, a World Health Organization - WHO e a European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC propuseram classificação consensual para os linfomas cutâneos, abrangendo aspectos histopatológicos, imuno-histoquímicos, moleculares e clínicos.

A confirmação diagnóstica do linfoma cutâneo não é fácil. Os exames considerados "padrão ouro" são a histopatologia e a imuno-histoquímica. O diagnóstico da neoplasia é habitualmente sugerido por patologistas experientes pela avaliação citomorfológica e pela disposição do arranjo arquitetural do infiltrado. Atualmente, para a classificação dos linfomas é imprescindível a realização do estudo imuno-histoquímico, cujo painel de anticorpos é racionalizado conforme os achados histológicos. Inicialmente, este estudo visa discriminar se o infiltrado é composto por linfócitos B ou T/NK. Secundariamente, será auxiliar na classificação dentro dos dois grandes grupos (B e T/NK). Em raras ocasiões o estudo imuno-histoquímico tem poder diagnóstico. É ainda importante a distinção do fenótipo das células de interesse (células neoplásicas) daquele do infiltrado reativo (células inflamatórias reacionais). O painel utilizado para a marcação de células T é composto, principalmente, por anticorpos anti-CD3 e CD45RO; para células NK são anti-CD16 e CD56; e para células B são anti-CD19, CD20, CD79a e CD10. Os linfócitos T são CD3⁺ e quando de memória são também CD45RO⁺. Os linfócitos NK são CD3⁻ CD16⁺ CD56⁺. Os linfócitos B são CD3⁻ CD19⁺ CD20⁺ CD79a⁺. Os linfócitos B do

centro germinativo são CD19⁺ CD20⁺ CD79a⁺ CD10⁺, já os linfócitos B da zona marginal são CD19⁺ CD20⁺ CD79a⁺ CD10⁻. Os plasmócitos, habitualmente, são CD19⁺ CD20⁺ CD79a⁺. Outros marcadores complementares são importantes auxiliares diagnósticos ou classificatórios como o CD21, CD23, ALK, EMA, CD4, CD8, além das moléculas relacionadas à apoptose bcl-2, bcl-6 e do indicador de proliferação celular Ki-67.^{3,11}

LINFOMAS CUTÂNEOS DE CÉLULAS B

A incidência anual dos linfomas B, incluindo os linfomas nodais e extranodais, é muito variada. Nos EUA a incidência é de aproximadamente 15 por 100.000 habitantes, na China 1,2 por 100.000 habitantes. América do Sul, África e Japão apresentam incidências intermediárias. Os linfomas cutâneos primários de células B representam aproximadamente 20-25% de todos os linfomas cutâneos primários.¹¹ Segundo estudo da EORTC, os linfomas cutâneos primários de células B apresentam discreta prevalência no sexo masculino, na proporção de 2:1 e acometem indivíduos com idade média de 59 anos. Os linfomas cutâneos de células B apresentam-se clinicamente de forma monótona, na maioria dos casos como pápulas ou nódulos, diferentemente dos linfomas cutâneos de células T.¹⁸ Para a caracterização do linfoma como cutâneo primário, é necessário o acometimento exclusivo da pele e sem evidências de envolvimento sistêmico na avaliação inicial.¹⁴ A etiopatogenia dos linfomas cutâneos de células B é desconhecida. Tenta-se compreendê-los dentro do processo de diferenciação das células B, conforme revisado acima. Tem-se relatado que as células neoplásicas apresentam mutações nos genes VH que lembram processos de seleção antigênica dos centros germinativos; no entanto, estudos recentes demonstram a existência de eventuais processos de hipermutação somática nas células da zona marginal na ausência de formação de centros germinativos. Acredita-se, atualmente, que os linfomas cutâneos de células B possam originar-se de linfócitos dos centros germinativos, seus descendentes ou da zona marginal, ativados e estimulados cronicamente por antígenos.¹⁹⁻²¹ Na Europa relata-se associação freqüente com infecção por *Borrelia burgdorferi*, mas o mesmo não acontece nos EUA e tampouco tem sido observado no Brasil.^{18,22-24}

Classificação

A classificação dos linfomas vem sendo discutida e modificada nas últimas décadas. Na atualidade, as classificações usualmente utilizadas para os linfomas cutâneos foram as propostas pela WHO e EORTC.²⁵ A primeira delas, atualização da Revised European-American Lymphoid Neoplasm Classification - REAL, integra critérios histológicos, imunofenotípicos e

genéticos, sendo amplamente adotada pelos patologistas e mais utilizada nos EUA.²⁶ A classificação EORTC baseia-se na combinação de critérios clínicos, histológicos, imunofenotípicos e genéticos, sendo, em geral, preferida por dermatologistas, oncologistas clínicos e usualmente utilizada na Europa.⁹

A recente classificação consensual WHO-EORTC para os linfomas cutâneos primários separa-os em dois grandes grupos, de acordo com seu comportamento clínico, indolente ou intermediário (Quadro 1).²⁷ Aqui serão descritos os linfomas cutâneos quanto às características clínicas, histológicas e imuno-histoquímicas segundo a classificação WHO-EORTC para os linfomas cutâneos primários.

Aspectos diagnósticos

A história clínica e o exame físico colaboram no diagnóstico dos linfomas cutâneos primários de células B. A confirmação, entretanto, é realizada essencialmente pelo estudo histológico e imuno-histoquímico (Figuras 1 e 2).^{28,29} O estudo histológico, assim como o imuno-histoquímico, é feito a partir do fragmento de pele biopsiada. O exame imuno-histoquímico, atualmente, pode ser realizado em espécime fixada em formol e incluída em parafina, devido ao desenvolvimento de anticorpos e técnicas capazes de revelar antígenos presentes em tecidos processados dessa forma.^{30,31} A pesquisa do rearranjo do gene da cadeia pesada de imunoglobulina e de alterações genéticas por técnicas de biologia molecular, tem sido descrita como auxiliar importante no diagnóstico dos processos linfoproliferativos. A pesquisa do rearranjo do gene de imunoglobulina também vem sendo realizada em espécime fixada em formol e incluída em parafina.³²⁻³⁴

Aspectos clínicos

Clinicamente os linfomas cutâneos primários de células B apresentam-se usualmente como pápulas, placas ou nódulos.³⁵ A coloração pode variar de

QUADRO 1: Classificações WHO-EORTC para os linfomas cutâneos primários de células B

Comportamento clínico indolente

- Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal
- Linfoma cutâneo primário centrofolicular

Comportamento clínico intermediário

- Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna
- Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna)
- Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B

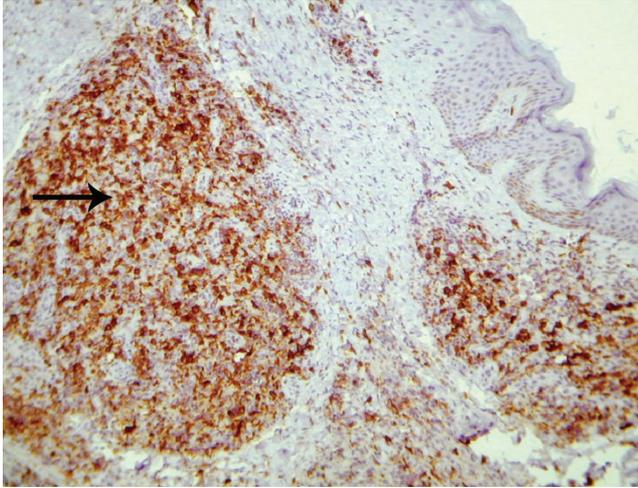


FIGURA 1: Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal, CD 20⁺ nas células neoplásicas (seta) (x 100)



FIGURA 3: Linfoma cutâneo primário centrofolicular. Pápulas e nódulos na região dorsal

eritematosa a violácea. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, disseminadas ou agrupadas em uma região corpórea, e raramente apresentam ulceração ou necrose (Figura 3). Quanto à localização, podem acometer qualquer área da pele, embora alguns subtipos apresentem áreas de predileção (Figura 4). No quadro 2 estão relacionadas as principais características clínicas referentes aos linfomas cutâneos primários de células B, segundo recente classificação WHO-EORTC para os linfomas cutâneos primários.^{31,36-41}

Aspectos histológicos

O estudo histológico utilizando coloração de hematoxilina-eosina (HE) permite identificar a proli-

feração linfocitária neoplásica. A presença de faixa normal de colágeno na derme superficial, chamada zona Grenz, separando a epiderme do infiltrado linfocitário dérmico, é achado usual nos linfomas cutâneos de células B.¹ O epidermotropismo, migração de linfócitos para a epiderme, freqüente nos linfomas de células T, é raro naqueles de células B.^{2,17} O infiltrado linfocitário descrito nos linfomas cutâneos de células B é usualmente denso, assimétrico, nodular ou difuso, e muitas vezes tende a ser mais intenso na derme profunda, chamado de padrão *bottom-heavy*. Lesões em estágios iniciais dos linfomas cutâneos de células B tendem a apresentar infiltrado irregular ou nodular perivascular e perianexial na derme reticular superficial (Figura 5), enquanto lesões anti-

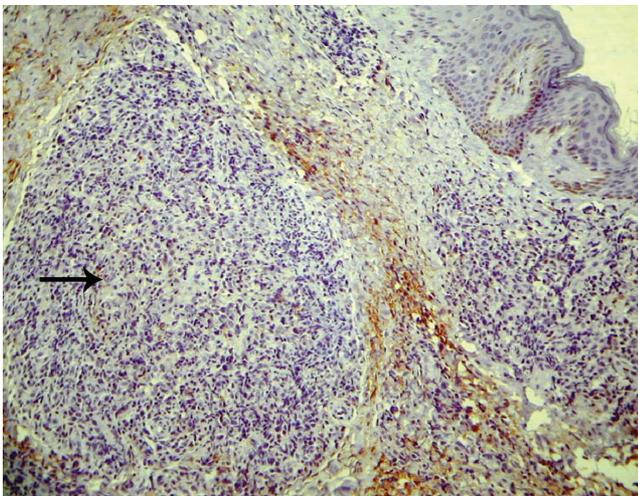


FIGURA 2: Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal, CD 10⁺ nas células neoplásicas (seta) (x 100)



FIGURA 4: Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna

QUADRO 2: Perfil clínico, histológico e imuno-histoquímico dos linfomas cutâneos, segundo a classificação WHO-EORTC para os linfomas cutâneos primários

Linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal^{27,55}

- **Clínica** - Apresentam-se habitualmente como pápulas, placas ou nódulos; lesões únicas ou, mais freqüentemente, múltiplas agrupadas; com predileção por tronco ou membros, principalmente os membros superiores. O imunocitoma e a hiperplasia linfóide folicular com células plasmáticas monotípicas, assim como os raros casos de plasmocitoma não associado ao mieloma múltiplo (plasmocitoma extramedular da pele), estão incluídos nesse grupo.
- **Histologia** - Apresentam infiltrado linfocitário difuso, nodular ou formando áreas perivasculares e perianexiais, acometendo derme até o tecido subcutâneo. Um "padrão inverso" àquele observado nos centros germinativos dos folículos linfóides é descrito para o infiltrado linfocitário no linfoma da zona marginal: apresenta-se com centro mais escuro formado por pequenos linfócitos, circunscrito por área mais clara formada por células de tamanho médio e citoplasma abundante, que se assemelham aos centrócitos. Centros germinativos reacionais estão, freqüentemente, presentes. O infiltrado celular das áreas interfoliculares pode ser composto por pequenos linfócitos, células plasmáticas, linfoplasmocitóides, monócitos, eosinófilos e ocasionalmente blastos.
- **Imuno-histoquímica** - As células neoplásicas são CD20⁺, CD79a⁺, bcl-2⁺, CD10⁺, CD5⁻ e bcl-6⁻. Entretanto os centros germinativos reacionais são freqüentemente bcl-6⁺, CD10⁺ e bcl-2⁺ (Figuras 1 e 2).
- **Características genéticas** - Verifica-se monoclonalidade no rearranjo gênico para a cadeia pesada da imunoglobulina (IgH). Translocações cromossômicas envolvendo IgH e outros genes têm sido demonstradas, não constituindo, entretanto, marcadores desse grupo.
- **Prognóstico** - Séries de casos demonstram 100% de sobrevida em cinco anos.
- **Tratamento** - Lesões únicas são tratadas com radioterapia ou excisão cirúrgica. Quando estiver demonstrada associação com infecção pela *Borrelia burgdorferi*, recomenda-se, inicialmente, o uso de antibióticos sistêmicos. Nas lesões múltiplas, estão indicados o clorambucil, o interferon alfa, via subcutânea ou intralesional, e o anticorpo monoclonal anti-CD20, via sistêmica ou intralesional. Na ocorrência de recidivas freqüentes, indica-se corticoterapia tópica ou intralesional.

Linfoma cutâneo primário centrofolicular^{17,27,31,56}

- **Clínica** - Apresenta predileção pela cabeça (couro cabeludo e região frontal) e tronco. O linfoma descrito no passado como linfoma de Crosti ou retículo-histiocitoma do dorso, usualmente nódulo ou placa, corresponde ao linfoma cutâneo primário centrofolicular. (Figura 3)
- **Histologia** - Caracteriza-se por padrão de crescimento difuso e/ou folicular, formado por centrócitos e centroblastos neoplásicos, além de imunoblastos, pequenos linfócitos, histiócitos, eosinófilos e células plasmáticas. Figuras de mitose podem ser freqüentes. Folículos linfóides reacionais lembrando centros germinativos podem estar presentes e, muitas vezes, dificultar o diagnóstico diferencial com os pseudolinfomas.
- **Imuno-histoquímica** - No padrão folicular as células neoplásicas são CD20⁺, CD79a⁺, CD10⁺ e bcl-6⁺. A expressão de CD10 é, habitualmente, negativa no padrão difuso. São CD5⁻, CD43⁻ e bcl-2⁻ (raramente positivos) (Figuras 6 e 7).
- **Características genéticas** - Monoclonalidade no rearranjo gênico para a cadeia pesada da imunoglobulina é demonstrada. Hipermutação somática dos genes de cadeia leve e pesada tem sido observada. Inativação dos genes supressores como p15 e p16 é descrita em 10-30% dos casos. Não há associação com translocação t(14;18).
- **Prognóstico** - O padrão folicular sugere melhor prognóstico com 95% de sobrevida em cinco anos. O padrão de crescimento difuso e a positividade para bcl-2 relacionam-se com prognóstico menos favorável.
- **Tratamento** - Radioterapia é o tratamento de escolha. Excisão cirúrgica de pequenas lesões pode estar indicada. Nas lesões cutâneas muito extensas e na doença extracutânea indica-se quimioterapia. Recentemente, tem-se demonstrado eficácia com o uso de anticorpo anti-CD20, intralesional ou sistêmico.

Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna^{27,33}

- **Clínica** - Acomete membro inferior, com freqüência um único membro, podendo apresentar, raramente, comprometimento bilateral. Afeta, sobretudo, idosos e particularmente o sexo feminino. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas agrupadas (Figura 4).
- **Histologia** - Apresenta infiltrado denso de grandes células na derme e tecido subcutâneo, formado por centroblastos, imunoblastos e grandes centrócitos. Epidermotropismo simulando linfoma de células T pode estar presente, e figuras de mitose são freqüentes (Figura 5).
- **Imuno-histoquímica** - As células neoplásicas são CD20⁺, CD 79a⁺, bcl-2⁺ e bcl-6⁺ na maioria dos casos. São freqüentemente CD10⁻.
- **Características genéticas** - Verifica-se monoclonalidade no rearranjo gênico para imunoglobulina de cadeia pesada (IgH). Embora expressão intensa de bcl-2 ocorra com freqüência, translocação (14;18) não é observada.
- **Prognóstico** - Tem-se demonstrado sobrevida em cinco anos entre 36 e 100% dos casos. Múltiplas lesões e/ou acometimento dos dois membros inferiores conferem pior prognóstico.
- **Tratamento** - O tratamento preconizado é igual ao do linfoma difuso de grandes células sistêmico, com quimioterapia. Em pequenas lesões únicas, exclusivamente cutâneas, a radioterapia pode ser considerada. O uso sistêmico, isolado ou associado à quimioterapia, do anticorpo anti-CD20 tem demonstrado resultados favoráveis.

Continua

QUADRO 2: Perfil clínico, histológico e imuno-histoquímico dos linfomas cutâneos, segundo a classificação WHO-EORTC para os linfomas cutâneos primários

Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna)²⁷

● **Clínica** - Apresentam características clínicas similares às do grupo do linfoma primário de células B da zona marginal e centrofolicular, acometendo cabeça, pescoço, tronco e membros inferiores. Estão incluídos nesse grupo raros casos que não completam critérios para a classificação como linfoma primário centrofolicular, assim como para linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna. Geralmente esses casos correspondem aos linfomas B difusos de grandes células, variante anaplásico, variante plasmacítico, variante linfoma de células B rico em células T ou ainda os linfomas sistêmicos com acometimento cutâneo.

Linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B²⁷

● **Clínica** - Caracteriza-se por lesões telangiectásicas, placas ou áreas endurecidas, dolorosas, sugestivas de paniculite ou púrpura, que acometem tronco e membros inferiores. Podem acometer também sistema nervoso central e pulmão.

● **Histologia** - Apresentam numerosos vasos sanguíneos dilatados na derme e tecido subcutâneo, com presença de grandes células linfóides neoplásicas confinadas na luz de vênulas, capilares e arteríolas.

● **Imuno-histoquímica** - As células neoplásicas são CD20⁺, CD79a⁺, bcl-2⁺, bcl-6⁺ e, freqüentemente, CD10⁻.

● **Prognóstico** - É reservado para os casos com acometimento extracutâneo associado (22% de sobrevida em três anos). O prognóstico é mais favorável para acometimento exclusivamente cutâneo (56% de sobrevida em três anos).

● **Tratamento** - Quimioterapia sistêmica.

gas tendem a apresentar infiltrado celular mais difuso, da derme até o tecido subcutâneo, com ou sem a presença de folículos linfóides reacionais. Linfócitos T reativos são observados na periferia ou entre as células B neoplásicas, principalmente nas lesões iniciais. Figuras de mitoses podem também ser encontradas em grande número. No quadro 2 estão relatadas as principais características histológicas dos linfomas cutâneos primários de células B.^{31,42-45}

Aspectos imuno-histoquímicos

O estudo imuno-histoquímico tem como objetivo identificar a linhagem celular e o estágio de diferenciação da população linfocitária, assim como outras células presentes no infiltrado celular em estudo. Os principais marcadores de linfócitos B utilizados em tecido incluído em parafina são: anticorpos anticadeias leves de imunoglobulinas κ e λ , CD20, CD79a, CD10 e CD5 (marcando uma subpopulação de linfócitos B da zona do manto) (Figuras 6 e 7). No estudo dos linfomas cutâneos de células B também é necessária a pesquisa da presença de células T. Os principais marcadores de linfócitos T utilizados em tecido incluído em parafina são: CD3 e CD45RO. Os anticorpos anti(bcl-2, bcl-6, CD21, CD23 e Ki-67) também auxiliam no diagnóstico dos processos linfoproliferativos de células B.^{30,46}

As células linfóides com imunofenótipo B expressam cadeias leves de imunoglobulina em sua superfície. A pesquisa das cadeias leves de imunoglobulina, κ e λ , é utilizada para o estudo da clonalidade nas populações linfocitárias, auxiliando a pesquisa diagnóstica dos processos linfoproliferativos e contribuindo principalmente na diferenciação entre

os linfomas e pseudolinfomas. Entretanto, verifica-se dificuldade técnica, durante o processamento histológico, na realização do exame imuno-histoquímico para a pesquisa dessas cadeias. Frequentemente há o comprometimento da integridade das imunoglobulinas da superfície celular, podendo, assim, ocorrer sua liberação no interstício, levando a um alto *background* (reação inespecífica de fundo), dificultando a interpretação da reatividade para as cadeias leves, kappa e lambda.³⁰ A técnica da hibridização *in situ* é descrita como auxiliar na minimização dos resultados falso-positivos ou falso-negativos, utilizando sondas marcadas para detectar o RNA mensageiro das cadeias leves de imunoglobulinas.^{47,48} Os infiltrados linfóides, em geral, apresentam monoclonalidade nos processos linfoproliferativos malignos e policlonalidade nos quadros reacionais benignos. Na policlonalidade o índice κ/λ é usualmente 3:1 ou 2:1. Na monoclonalidade esse índice indica restrição de kappa, quando é superior a 5-10:1, ou restrição de lambda, quando inferior a 0,5-1:1.^{32,49,50}

Os marcadores celulares (CD) são antígenos expressos pela célula tanto em sua superfície como em seu interior. A identificação de cada CD é realizada utilizando-se anticorpos específicos conforme já descrito. O painel de anticorpos é planejado com a finalidade de identificar linfócitos B, linfócitos T/NK e estágios da maturação, diferenciação e ativação celular, além de proporcionar a adequada avaliação do arranjo arquitetural do infiltrado.^{3,11,51} Para os infiltrados linfocitários de grandes células, francamente neoplásicos ao HE, os anticorpos de maior importância são aqueles utilizados na distinção

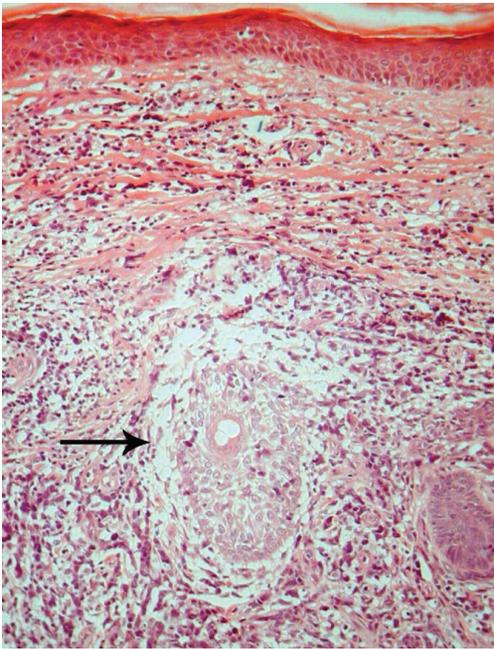


FIGURA 5: Linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, invasão anaxial (seta) HE (x 100)

entre células T e B. Nos infiltrados linfocitários de pequenas e médias células, o uso do painel completo reveste-se de importância tanto na diferenciação entre células T e B, como na diferenciação entre os linfomas e pseudolinfomas. Marcadores como bcl-2, bcl-6, Ki-67 são importantes na complementação diagnóstica e na classificação desses processos. Estão relacionadas no quadro 2 as principais características imunofenotípicas dos linfomas cutâneos primários de células B.⁵²⁻⁵⁶

Aspectos da biologia molecular

A pesquisa do rearranjo do gene da cadeia pesada da imunoglobulina, mediante técnicas de biologia molecular, tem sido utilizada como método auxiliar no diagnóstico dos processos linfoproliferati-

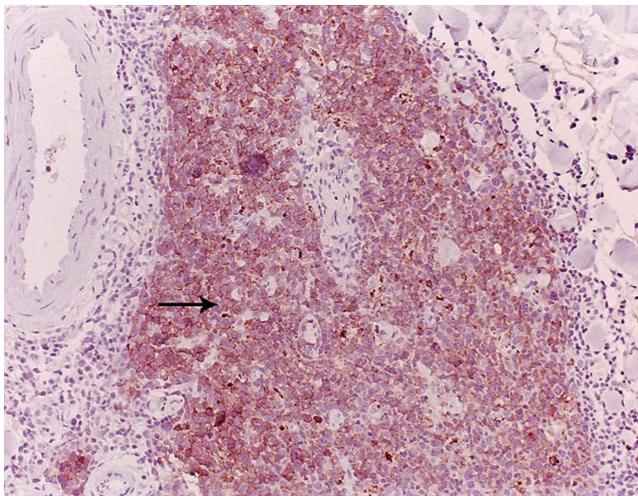


FIGURA 6: Linfoma cutâneo primário centrofolicular. CD 20⁺ nas células neoplásicas (seta) (x 200)

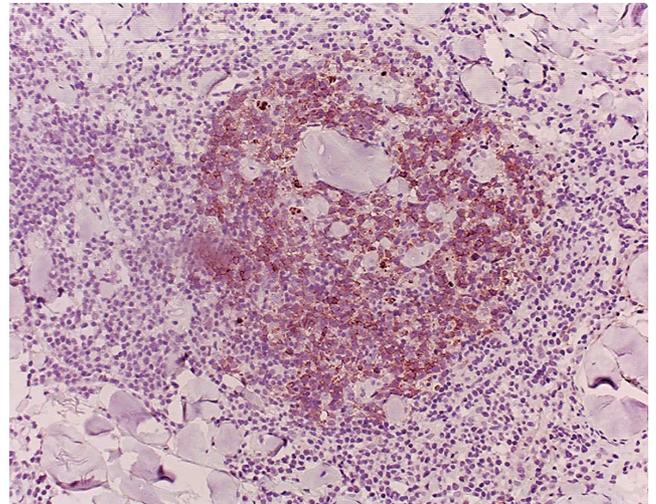


FIGURA 7: Linfoma cutâneo primário centrofolicular. CD 10⁺ nas células neoplásicas esboçando folículo (seta) (x 200)

vos de células B. No linfoma ocorre proliferação clonal, ou seja, células originadas de um único clone celular, que expressam idênticas moléculas de superfície e apresentam o mesmo rearranjo do gene para essas moléculas. Assim, a detecção do rearranjo gênico das cadeias pesadas de imunoglobulina demonstrando proliferação clonal nos processos linfoproliferativos B sugere fortemente o aspecto maligno da população linfocitária estudada.^{3,31}

A pesquisa do rearranjo gênico é realizada utilizando-se o método de Southern Blot ou PCR (*polymerase chain reaction*). O método de PCR, em que o DNA é amplificado pela reação em cadeia da polimerase, apresenta maior sensibilidade do que o Southern Blot. Dessa maneira, o PCR demanda menor quantidade de DNA e pode ser realizado em material incluído em parafina.^{50,57-59} Translocação cromossômica t(14,18) está presente no comprometimento secundário da pele por linfoma folicular nodal e ausente nos linfomas cutâneos primários.⁶⁰⁻⁶³ Alterações genéticas demonstradas nos linfomas cutâneos primários de células B não são específicas, portanto não valorizadas na comprovação diagnóstica, na classificação, na previsão prognóstica e no delineamento terapêutico desses processos. Conceitos, classificações e técnicas diagnósticas em relação aos linfomas cutâneos estão em constante evolução. A melhor definição desses processos será alcançada pela aquisição de conhecimento a respeito de suas anormalidades moleculares, etiologias e patogêneses. Esse fato estimula novas pesquisas na busca de métodos diagnósticos e tratamentos adequados para os processos linfoproliferativos cutâneos.^{17,64,65} □

REFERÊNCIAS

1. Evans HL, Winkelmann RK, Banks PM. Differential diagnosis of malignant and benign cutaneous lymphoid infiltrates: a study of 57 cases in which malignant lymphoma had been diagnosed or suspected in the skin. *Cancer* 1979; 44:699-717.
2. Slater DN. MALT and SALT: the clue to cutaneous B-cell lymphoproliferative disease. *Br J Dermatol.* 1994; 131:557-61.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Lymphocyte maturation and expression of antigen receptor genes. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000.
4. Cariappa A, Pillai S. Antigen-dependent B cell development. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14:241-9.
5. Rathmell JC, Thompson CB. Pathway of apoptosis in lymphocyte development homeostasis and disease. *Cell.* 2000;109: 97-107.
6. Han S, Zheng B, Takhashi Y, Kelsoe G. Distinctive characteristics of germinal center B cells. *Semin Immunol.* 1997; 9:255-60.
7. McHerzer-Williams MG, Ahmed R. B-cell memory and the long lived plasma cell. *Curr Opin Immunol.* 1999;11:172-9.
8. Fagarasan S, Honjo T. T-independent immune response new aspects of B-cell biology. *Science* 2000; 290:89-92.
9. Burg G, Kerl H, Przybilla B, Braun-Falco O. Some statistical data, diagnosis, and staging of cutaneous B-cell lymphomas. *Dermatol Surg Oncol.* 1984; 10:256-62.
10. Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260:42-6.
11. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001.
12. Willemze R, Beljaards RC, Meijer CJLM, Rijlaarsdam JR. Classification of primary cutaneous lymphoma: historical overview and perspectives. *Dermatology.* 1994; 184:8-15.
13. Levy R, Warnke R, Dorfman RF, Haimovich J. The monoclonality of human B-cell lymphomas. *J Exp Med.* 1977; 145:1014-28.
14. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood.* 1997;90:354-71.
15. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A Revised European-American Classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the International Lymphoma Study group. *Blood.* 1994; 84:1361-92.
16. Kazakov DV, Burg G, Dummer R, Kempf W. Cutaneous lymphomas and pseudolymphomas: newly described entities. *Recent Results Cancer Res.* 2002; 160:283-93.
17. Kerl H, Fink-Puches R, Cerroni L. Diagnostic criteria of primary cutaneous B-cell lymphomas and pseudolymphomas. *Keio J Med.* 2001; 50:269-73.
18. Moricz CZM. Processos linfoproliferativos cutâneos de células B: a difícil distinção entre linfomas e pseudolinfomas. [tese]. São Paulo; 2004.
19. Aarts WM, Willenze R, Bende RJ, Meijer CJ, van Noesel CJ. VH gene analysis on primary cutaneous lymphoma: evidence for ongoing somatic hypermutation and isotype switching. *Blood* 1998; 92: 3857-64.
20. Gellrich S, Rutz S, Golembowski S, Jacobs C, von Zimmermann M, Lorenz P, et al. Primary cutaneous follicle cell lymphoma and large B-cell lymphomas of the leg descend from germinal center cells. A single cell polymerase chain reaction analysis. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 1512-20.
21. Weller S, Faili A, Garcia C, Braun MC. CD40 - CD40L independent Ig gene hypermutation suggest a second B-cell diversification pathway in humans. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98:1166-70.
22. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* associated primary cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 1997;24:457-61.
23. Jelio S, Filipovic IL. Positive serology for Lyme disease borrelias in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 1999;17:107-16.
24. Wood GS, Kamath NV, Guitart J. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphoma from the EUA. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:502-7.
25. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood.* 2002; 99:800-5.
26. Jaffe ES, Sander CA, Flaig MJ. Cutaneous lymphomas: a proposal for a unified approach to classification using the R.E.A.L./WHO Classification. *Ann Oncol.* 2000; 11:17-21.
27. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-85.
28. Sander CA, Flaig MJ. Morphologic spectrum of cutaneous B-cell lymphomas. *Dermatol Clin.* 1999; 17:593-9.
29. Sander CA, Flaig MJ, Kaudewitz P, Jaffe ES. The revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL): a preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas. *Am J Dermatopathol.* 1999; 21:274-8.
30. Bacchi MM. Linfomas não-Hodgkin de células B. In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassallo J, editores. Manual de imuno-histoquímica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1999. p.135-40.
31. Pandolfino TL, Siegel RS, Kuzel TM, Rosen ST, Guitart J. Primary cutaneous B-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2152-68.
32. Rijlaarsdam U, Bakels V, Van Oostveen JW, Gordijn RJ, Geerts ML, Meijer CJ. Demonstration of clonal immunoglobulin gene rearrangements in cutaneous B-cell lymphomas and pseudo-B-cell lymphomas: differential diagnostic and pathogenetic aspects. *J Invest Dermatol.* 1992; 99:749-54.
33. Burg G, Kerl H, Schmoeckel C. Differentiation between malignant B-cell lymphomas and pseudolymphomas of

- the skin. *J Dermatol Oncol*. 1984b; 10:271-5.
34. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38:877-91.
 35. Burg G, Kempf W, Haeffner AC. Cutaneous lymphomas. *Curr Probl Dermatol*. 1997; 9:137-204.
 36. Kerl H, Burg G. Histomorphology and cytomorphology of cutaneous B-cell lymphomas. *J Dermatol Surg Oncol*. 1984; 10:266-70.
 37. Prince HM, Yap LM, Blum R, McCormack C. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28:8-12.
 38. Slater DN. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous lymphoma. *Histopathology*. 2001; 38:71-7.
 39. Cerroni L, Kerl H, Gatter K. An Illustrated guide to skin lymphoma. Blackwell Science;1998. p.63-87.
 40. Kim BK, Surti U, Pandya AG, Swerdlow SH. Primary and secondary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas: a multiparameter analysis of 25 cases including fluorescence in situ hybridization for t(14;18) translocation. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:356-64.
 41. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multi center study. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3602-10.
 42. Rijlaarsdam U, Meijer CJLM, Willemze R. Differentiation between lymphadenosis benigna cutis and primary cutaneous follicular center cell lymphomas: a comparative clinicopathologic study of 57 patients. *Cancer*. 1990; 65:2301-6.
 43. Cerroni L, Kerl H. Diagnostic Immunohistology: cutaneous lymphoma and pseudolymphomas. *Semin Cutan Med Surg*. 1999; 18:64-70.
 44. Burg G, Kerl H, Schmoeckel C. Differentiation between malignant B-cell lymphomas and pseudolymphomas of the skin. *J Dermatol Oncol*. 1984b; 10:271-5.
 45. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification-from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*. 2000; 11:3-10.
 46. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grand-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:325-55.
 47. Wood GS. Inflammatory diseases that simulate lymphomas: cutaneous pseudolymphomas. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1567-80.
 48. Magro C, Crowson AN, Porcu P, Nuovo GJ. Automated kappa and lambda light chain mRNA expression for the assessment of B-cell clonality in cutaneous B-cell infiltrates: its utility and diagnostic application. *J Cutan Pathol*. 2003 Sep;30:504-11.
 49. LeBoit PE. "Magic bullets" in immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol*. 2002;24:518-20.
 50. Hughes J, Weston S, Bennetts B, Prasad M, Angulo R, Jaworskit R, et al. The application of a PCR technique for the detection of immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in fresh or paraffin-embedded skin tissue. *Pathology*. 2001;33:222-5.
 51. Soares FA, Arias VEA. Linfomas não Hodgkin de células T. In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassallo J, editores. *Manual de imuno-histoquímica*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1999. p.141-51.
 52. Willemze R, Meijer CJ. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a comparison with the R.E.A.L. Classification and the proposed WHO Classification. *Ann Oncol*. 2000; 11:11-5.
 53. Hofbauer GFL, Kessler B, Kempf W, Nestle FO, Burg G, Dummer R. Multilesional primary cutaneous diffuse large b-cell lymphoma responsive to antibiotic treatment. *Dermatology*. 2001; 203:168-70.
 54. Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, Van der Putte SC, Kerkhof E, Kluin PM, et al. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol*. 1998; 16:2080-5.
 55. Zenahlik P, Pink-Fuches R, Kapp KS, Kerl H, Cerroni L. Therapy of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Hautarzt*. 2000; 51:19-24.
 56. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M. Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. *Blood*. 2004;103:3662-8.
 57. Brodell RT, Santa Cruz DJ. Cutaneous pseudolymphoma. *Dermatol Clin*. 1985; 3:719-34.
 58. Hoffman TE, Abel EA, Hoppe RT. Clonal rearrangements of immunoglobulin genes and progression to B cell lymphoma in cutaneous lymphoid hyperplasia. *Am J Pathol*. 1989;135:13-9.
 59. Cerroni L, Minkus G, Putz B, Hofler H, Kerl H. Laser beam microdissection in the diagnosis of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 1997b; 136:743-6.
 60. Child FJ, Russel-Jones R, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Orchard G, et al. Absence of the t(14,18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2001; 144:735-44.
 61. Child FJ, Russel-Jones R, Calonje E, Whittaker SJ. Absence of the t(14,18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma: reply from authors. *Br J Dermatol*. 2002; 146:1111-2.
 62. His ED, Mirza I, Gascoyne RD. Absence of the t(14,18) chromosomal translocation in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2002; 146:1110-1.
 63. Dummer R, Willers J, Kamarashev J, Urosevic M, Dobbeling U, Burg G. Pathogenesis of Cutaneous Lymphoma. *Semin Cut Med Surg*. 2000; 19:78-86.
 64. Abd-El-Baki J, Koh HK, Demierre MF, Stefanato CM, Foss F. Early detection of cutaneous lymphoma. *Oncology*. 1998; 12:1521-30.
 65. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000; 403:503-11.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Claudia Zavaloni Melotti de Moricz
R. Diogo Moreira, 132 - cj 701
05423-010 - São Paulo - SP
E-mail: czmm@uol.com.br

1. A população celular envolvida na resposta imune da pele é formada principalmente por:
 - a) ceratinócitos, células de Langerhans, linfócitos NK e linfócitos T
 - b) ceratinócitos, células de Langerhans, linfócitos T e linfócitos B
 - c) ceratinócitos, células de Langerhans, dendrócitos dérmicos e linfócitos T
 - d) ceratinócitos, mastócitos, fibroblastos e células de Langerhans
2. Os linfomas cutâneos primários pertencem ao grupo dos:
 - a) linfomas Hodgkin
 - b) linfomas não-Hodgkin nodais
 - c) linfomas não-Hodgkin extranodais
 - d) não se aplica essa classificação
3. O conceito de linfomas cutâneos primários e secundários surgiu:
 - a) com o advento da imuno-histoquímica
 - b) com o conceito de monoclonalidade
 - c) com a descoberta da proteína bcl-2
 - d) é relativamente recente
4. As classificações usualmente utilizadas para os linfomas cutâneos são as propostas pela:
 - a) EORTC/WHO
 - b) W-F/EORTC
 - c) REAL/WHO
 - d) REAL/EORTC
5. A mais recente proposta classificatória para os linfomas cutâneos primários de células B contempla os seguintes tipos:
 - a) linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal, linfoma cutâneo primário centrofolicular, linfoma cutâneo anaplásico de células B e linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B
 - b) linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B (tipo perna), linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna), linfoma cutâneo primário de células B do manto, linfoma anaplásico de células B
 - c) linfoma cutâneo de células B centrofolicular, linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal, linfoma cutâneo primário da zona do manto e linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B
 - d) linfoma cutâneo primário da zona marginal, linfoma cutâneo primário centrofolicular, linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B (tipo perna), linfoma cutâneo primário intravascular de grandes células B
6. Quanto aos linfomas cutâneos primários de células B é correto afirmar:
 - a) para a caracterização do linfoma como cutâneo primário é necessário o acometimento exclusivo da pele, sem evidências de envolvimento sistêmico durante um ano de seguimento após a avaliação inicial
 - b) os linfomas cutâneos primários de células B representam aproximadamente 25% de todos os linfomas cutâneos primários
 - c) embora a etiologia seja desconhecida, eles estão frequentemente associados à infecção pela *B. burgdorferi*, principalmente nos EUA
 - d) nos EUA a incidência é de aproximadamente 150 casos por 100.000 habitantes
7. O linfoma descrito no passado como linfoma de Crosti ou retículo-histiocitoma do dorso corresponde nas classificações atuais ao:
 - a) linfoma cutâneo primário centrofolicular
 - b) linfoma cutâneo primário de células B da zona marginal
 - c) linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, tipo perna
 - d) linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, outro (não perna)
8. Clinicamente os linfomas cutâneos primários de células B apresentam-se em geral como:
 - a) patches e placas que nunca se ulceram
 - b) placas ou nódulos ulcerados
 - c) pápulas, placas ou nódulos
 - d) grandes áreas edematosas circundadas por pápulas
9. A rotina diagnóstica nos linfomas cutâneos é feita pela realização dos exames:
 - a) imuno-histoquímica e pesquisa do rearranjo gênico
 - b) H&E e pesquisa do rearranjo gênico
 - c) H&E e análise cromossômica
 - d) H&E e imuno-histoquímica
10. Pelo estudo histológico, utilizando-se a coloração de hematoxilina-eosina (HE), é possível identificar nos linfomas cutâneos B:
 - a) infiltrado linfoplasmocitário usualmente superficial, assimétrico, nodular ou difuso
 - b) infiltrado linfocitário tipo bottom-heavy com zonas marginais bem constituídas
 - c) infiltrado linfocitário mais intenso na derme profunda, chamado de padrão bottom-heavy
 - d) Infiltrado linfoplasmocitário em faixa que agride a epiderme e esboça folículos
11. A chamada zona Grenz corresponde:
 - a) à faixa de colágeno normal na derme superfi-

- cial, separando a epiderme do infiltrado linfocitário dérmico
- b) ao infiltrado celular em faixa e difuso na derme superficial usual nos linfomas cutâneos de células B
- c) ao aspecto folicular dos centros germinativos secundários freqüentemente observado nos linfomas cutâneos B
- d) ao infiltrado em faixa de células T que permeia o colágeno normal na derme superficial nos linfomas B
12. O linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B (tipo perna) pode apresentar:
- a) histologicamente um infiltrado denso de grandes células na derme e tecido subcutâneo
- b) intenso epidermotropismo com microabscessos típicos simulando linfoma de células T
- c) infreqüentes figuras de mitose
- d) perfil imuno-histoquímico específico e diagnóstico
13. Em relação à pesquisa de clonalidade no estudo imuno-histoquímico dos linfomas cutâneos de células B, podemos afirmar que:
- a) índice kappa/lambda igual a 3:1 é sugestivo de restrição kappa e, portanto, indicativo de monoclonalidade
- b) cadeias kappa e lambda são as cadeias pesada e leve, respectivamente, das imunoglobulinas
- c) a pesquisa da cadeia pesada é mais fidedigna para a pesquisa de monoclonalidade, pois provoca menor reação de fundo
- d) freqüentemente ocorre perda de integridade das imunoglobulinas da superfície celular no processamento do material, levando à dificuldade de interpretação da reação
14. Os principais marcadores de linfócitos B utilizados na classificação dos linfomas cutâneos são:
- a) CD20, CD79a, CD56
- b) CD20, CD79a, CD10
- c) CD19, CD10, CD3
- d) CD3, CD45RO, CD5
15. Características imuno-histoquímicas importantes para o diagnóstico do linfoma folicular (WHO):
- a) CD20 negativo e CD 10 negativo
- b) CD20 negativo e CD10 positivo
- c) CD 20 positivo e CD10 positivo
- d) CD 20 positivo e CD10 negativo
16. A sobrevida de cinco anos dos linfomas cutâneos primários de células B de curso clínico indolente é:
- a) cerca de 45%
- b) superior a 90%
- c) inferior a 70%
- d) inferior a 95%
17. Quanto ao conceito de clonalidade nos linfomas cutâneos, é incorreto afirmar que:
- a) monoclonalidade indica origem celular incomum
- b) usualmente a monoclonalidade indica processos malignos
- c) policlonalidade corresponde a processos reacionais benignos
- d) policlonalidade indica origem celular de vários clones celulares
18. O método mais utilizado, por apresentar maior sensibilidade, para a pesquisa do rearranjo do gene da cadeia pesada da imunoglobulina é:
- a) Southern Blot
- b) PCR (polymerase chain reaction)
- c) FISH
- d) RAPDT
19. Assinale a alternativa correta:
- a) a micose fungóide foi o último tipo de linfoma a ser compreendido como linfoma primário da pele
- b) os linfomas cutâneos são considerados linfomas Hodgkin extranodais
- c) a incidência dos linfomas cutâneos vem diminuindo nas últimas décadas
- d) no passado os linfomas que se manifestavam na pele eram freqüentemente considerados acometimento secundário do tegumento
20. Em relação ao linfoma cutâneo de grandes células B, tipo perna:
- a) a apresentação clínica é semelhante à dos linfomas cutâneos de células T/NK
- b) pode simular quadro clínico de paniculite
- c) a apresentação clínica é muito variada
- d) o tratamento deve ser sempre dirigido à lesão cutânea

GABARITO

Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efetoras e das células T CD4 regulatórias 2005;80(4):335-47.

- | | |
|-------|-------|
| 1. d | 11. d |
| 2. d | 12. b |
| 3. a | 13. c |
| 4. c | 14. d |
| 5. c | 15. a |
| 6. d | 16. b |
| 7. d | 17. d |
| 8. a | 18. d |
| 9. d | 19. c |
| 10. d | 20. d |