

MICOSE FUNGÓIDE EM UM CÃO

Mauro José Lahm Cardoso¹
Rafael Torres Neto²
Renée Laufer Amorim³
Viciany E. Fabris⁴

RESUMO

A micose fungóide é uma forma do linfoma epidermotrópico originado de células T, de ocorrência rara. O presente relato descreve esta neoplasia em um animal da espécie canina, macho, sem raça definida, de 5 anos com lesões nodulares, alopécicas, eritematosas, não pruriginosas com distribuição generalizada. O diagnóstico definitivo da micose fungóide baseou-se nos achados clínicos, citológicos, histopatológicos e imunoistoquímicos. A histogênese tumoral foi identificada pela técnica de imunoistoquímica, com a imunomarcação positiva para CD3 e negativa para CD79a.

Palavras-chaves: linfoma, micose fungóide, cão, imunoistoquímica.

MYCOSIS FUNGOIDES IN A DOG

ABSTRACT

Mycosis fungoides is an uncommon kind of epitheliotropic lymphoma, originated from T cells. The aim of this work is to describe a case of this disease in a male, mongrel, 5 years old dog, that was brought to the Small Animal Clinic Service with alopecic, erythematous, non pruriginous nodules with generalized distribution. The final diagnosis was made based on clinical signs, cytology, histopathology and immunohistochemistry exam of the lesions. The cells were positive for CD3 and negative for CD 79a, showing a T cell immunophenotype.

Key-words: lymphoma, mycosis fungoides, dog, immunohistochemistry

MICOSIS FUNGOSA EN UN PERRO

RESUMEN

Micosis fungosa es una clase rara de linfoma epidermotrópico, originado de células T. El objetivo de este trabajo deberá describir un caso de esta enfermedad en un perro masculino, mestizo, de 5 años de edad, eso fue traído al Servicio de la Clínica de Pequeños Animales con alopecic, erythematous, nódulos, non pruriginous con la distribución generalizada. El diagnóstico final se hizo basado en signos clínicos, la citología, el examen de histopatología y

¹ Doutorando do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária – FMVZ – UNESP - Botucatu – SP e Prof. de Semiologia e Clínica Médica de Pequenos Animais – FALM - Bandeirantes – PR. 86360-000. e-mail: maurolahm@ffalm.br

² Pós-graduando do Departamento de Clínica Veterinária – FMVZ – UNESP – Botucatu – SP. 18618-000. e-mail: rphtorres@yahoo.com.br

³ Profa. Ass. Dra. Departamento de Clínica Veterinária – FMVZ – UNESP – Botucatu - SP. 18618-000. e-mail: renee@fmvz.unesp.br

⁴ Prof. Ass. Dr. do Depto de Patologia – FM – UNESP - Botucatu- SP. 18618-000. e-mail: fabris@fmb.unesp.br

imunohistoquímica de las lesiones. Las células eran positivas para CD3 y negativo para CD 79a, mostrando un inmunofenótipo de la célula T.

Palabras-clave: linfoma, micosis fungosa, perro, imunohistoquímica

INTRODUÇÃO

O linfoma cutâneo é uma neoplasia maligna de linfócitos rara em cães. Histologicamente pode ser caracterizado na forma não epidermotrópica e epidermotrópica (WILCOCK & YAGER, 1989; PEREIRA et al., 1996; MOORE et al., 1998).

A forma epidermotrópica origina-se dos linfócitos T e, inclui a micose fungóide (MOORE et al., 1998), a síndrome de Sézary (MOORE et al., 1998) e a reticulose pagetóide (EDELSON, 1980; MOORE et al., 1998).

A designação de micose fungóide se deve à semelhança entre as lesões macroscópicas verificadas nestes casos e àquelas observadas em certas infecções por fungos (PEREIRA et al., 1996; SAMPAIO & RIVITII, 2001). Mesmo sendo antiga e imprópria, esta nomenclatura, é bem aceita na literatura médica humana e veterinária (GROSS et al., 2005).

A micose fungóide é uma doença de animais idosos (9-11 anos), sem predisposição de raça ou sexo, com lesões cutâneas variadas (SCOTT et al., 2001).

Em humanos há três estágios bem definidos na evolução da doença (SAMPALIO & RIVITII, 2001): (1) máculas eritêmato-descamativas, (2) placas e (3) fase tumoral com dimensões variáveis e que frequentemente se ulceram.

As proliferações linfocíticas cutâneas no homem são classificadas como (1) linfoma epidermotrópico, isto é micose fungóide “clássica”; (2) síndrome de Sézary, a qual é uma variante leucêmica da micose fungóide, (3) linfoma não epidermotrópico, que inclui o linfoma vasotrópico, também denominado granulomatose linfomatóide e linfoma intravascular de células B grandes; (4) linfomatose cutânea, também com as denominações linfocitoma cútis, hiperplasia linfocítica cutânea e pseudolinfoma; e (5) plasmocitoma extramedular (JAFFE et al., 2001). No homem o linfoma epidermotrópico é subclassificado em (1) reticulose pagetóide ou doença de Woringer-Kolopp na forma localizada e doença de Ketrón-Goodman, na forma generalizada; (2) micose fungóide “clássica”; (3) micose fungóide variante d’emblée e (4) síndrome de Sézary, a qual é uma variante leucêmica (JAFFE et al., 2001).

A maioria dos linfomas epidermotrópicos nos humanos é composta por células T auxiliares CD4 + expressando o receptor de célula T $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$ +), enquanto linfomas epidermotrópicos de células citotóxicas CD8+ e TCR $\gamma\delta$ + são incomuns (MOORE & ROSSITO, 1993; LORIMIER, 2006).

Em cães estão descritas quatro apresentações clínicas diferentes para a micose fungóide (SCOTT et al., 2001): (1) eritrodermia, (2) ulceração e despigmentação mucocutânea, (3) placas ou nódulos isolados ou múltiplos, (4) ulceração da mucosa oral. Essas diferentes formas de apresentação clínica podem representar a evolução da doença dentro de um mesmo espectro, com a ocorrência de linfadenopatia e sinais de doença sistêmica. Pode ou não haver quadros pruriginosos, e quando presente sua intensidade é de moderada a severa (WILCOCK e YAGER, 1989; PEREIRA et al., 1996; SCOTT et al., 2001).

A proliferação de células T no linfoma canino epidermotrópico expressa CD3, um indicativo pan-linfocitário T, e subpopulações linfocíticas na maioria CD8 (SCOTT et al., 2001; LORIMIER, 2006). São mais raros os duplamente negativos para CD4 e CD8 (DEBOER et al., 1990, MOORE & ROSSITO, 1993; DAY, 1995; FOURNEL-FLEURY et al., 2002; MOORE et al., 1998).

O diagnóstico clínico diferencial inclui: dermatite atópica, alergia alimentar, vasculite, disqueratinizações, piodermite, escabiose, lúpus eritematoso, pênfigo foliáceo, endocrinopatias, leishmaniose, micoses, estomatites inflamatórias, eritema multiforme, mastocitoma, linfoma não epidermotrópico, tumor venéreo transmissível, histiocitoma e tumor de células de Merkel (DUCLOS & HARGIS, 1996; SCOTT et al., 2001; GROSS et al., 2005). O objetivo deste trabalho é descrever os achados clínicos e anatomopatológicos da micose fungóide em cão, fundamentado no diagnóstico de um caso.

RELATO DE CASO

Foi atendido no Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da FMVZ – UNESP – Campus de Botucatu -SP, um animal da espécie canina, macho, sem raça definida, com cinco anos, apresentando dermatose nódulo-tumoral não pruriginosa, e lesões eritematosas de aspecto bizarro, com evolução de três meses, sem qualquer sinal de envolvimento sistêmico. Ao exame dermatológico o animal apresentava áreas ulceradas e eritemato-crostosas, em região periocular e perilabial (Figura 1), lesões eritematosas de aspecto arciforme e serpiginosa na parede torácica lateral (Figura 2), lesões nódulo-tumorais eritematosas na região cervical e tronco. Na região metatársica dorsal esquerda havia lesão eritemato-ulcerada, mimetizando uma dermatite acral por lambedura. Além dessas, o cão apresentava descamação cutânea seca moderada.



Figura 1 – Micose Fungóide: Áreas ulceradas e eritemato-crostosas em região periocular e perilabial, lábio superior direito e esquerdo.



Figura 2 – Micose Fungóide: Lesões eritematosas de aspecto arciforme e serpiginosa na parede torácica lateral.

O hemograma, a urinálise, o perfil bioquímico sérico, a radiografia abdominal e torácica estavam dentro dos parâmetros normais para a espécie.

O exame citológico realizado por punção aspirativa com agulha fina das lesões cutâneas mostrou celularidade constituída por um predomínio de pequenos linfócitos com citoplasma escasso, núcleos ovais a arredondados e cromatina frouxa.

O exame histopatológico corado pela hematoxilina e eosina (HE) da pele da comissura labial, da região torácica e do membro posterior esquerdo permitiu a observação de infiltrado difuso da derme (figura 3) e epidermotropismo por células linfóides atípicas, com núcleo hiper cromático de formato irregular, nucléolo proeminente e baixo índice mitótico (figura 4). Havia acúmulos de células mononucleares entre queratinócitos, formando os microabscessos de Pautrier.

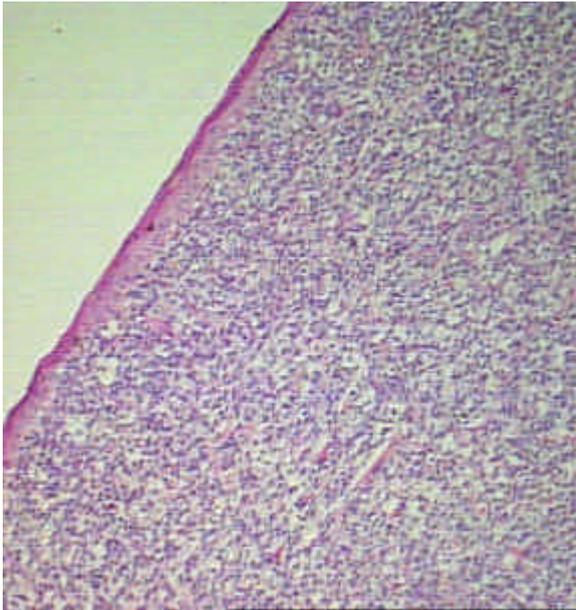


Figura 3 – Pele. Região torácica. Micose Fungóide: Infiltrado acentuado difuso da derme por células linfóides atípicas. HE - 40x.

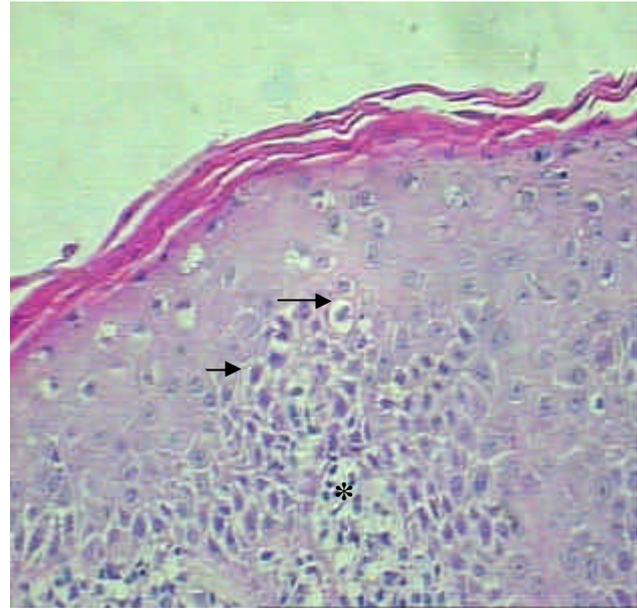


Figura 4 – Pele. Região torácica. Micose Fungóide: hiperqueratose, acantose e espongiose. Interface dermo-epidérmica com infiltrado linfóide atípico (*). Epidermotropismo com presença de células micósicas: núcleos atípicos com halo claro (setas). HE - 100x.

Cortes das biopsias de pele foram submetidos à técnica de imunohistoquímica, de acordo com a técnica empregada por HSU et al. (1981), utilizando-se anticorpo primário anti-CD3ε (Dako Corporation – policlonal) (marcador de linfócito pan T), conferindo imunomarcagem positiva (Figura 5) e anti-CD79a clone HM57 (Dako Corporation – monoclonal) (marcado de linfócito B), sendo a imunomarcagem negativa para este último anticorpo.



Figura 5 - Pele. Região torácica. Micose Fungóide: Imunohistoquímica com o anticorpo primário anti-CD3ε (linfócito pan T) no infiltrado dérmico (*) e no microabscesso de Pautrier (seta), ABC, DAB, 400x.

Estabelecido o diagnóstico de linfoma epidermotrópico (micose fungóide) instituiu-se a terapia, *per os*, com sulfadiazina/trimetoprim e prednisona e, intravenosa, com sulfato de vincristina, citosina arbinosídeo e ciclofosfamida. Observou-se remissão parcial até a sétima semana, com posterior progressão da doença mesmo sob tratamento quimioterápico, sendo então solicitada a eutanásia. A necropsia revelou comprometimento neoplásico restrito a pele e linfonodos superficiais.

DISCUSSÃO

O caso descrito constitui um bom exemplo de quais são os exames necessários para o diagnóstico de micose fungóide, enfatizando o emprego do exame imunoistoquímico para a avaliação da histogênese tumoral. O cão atendido tinha cinco anos, diferindo da faixa etária relatada na literatura, onde a doença acomete preferencialmente paciente geriátrico (SCOTT, 2001). O quadro dermatológico se assemelha aos descritos na literatura, e a ausência de prurido, achado comum na micose fungóide, pode ser explicada pela predominância da forma nódulo-tumoral e não a eritrodérmica (WILCOCK & YAGER, 1989; PEREIRA et al., 1996; SCOTT et al 2001). O quadro clínico-dermatológico e a análise citológica dos nódulos cutâneos permitiram o diagnóstico presuntivo de linfoma cutâneo. Histologicamente, a proliferação de células mononucleares, os achados de epidermotropismo e os microabscessos de Pautrier enfatizaram ainda mais a possibilidade do diagnóstico de um linfoma epidermotrópico. O epidermotropismo nos linfomas cutâneos se traduz pela presença de infiltrados compostos por células T, incluindo nesse contexto os linfomas cutâneos de células T, como a micose fungóide, síndrome de Sézary e reticulose pagetóide (SCOTT et al., 2001; FOURNEL-FLEURY et al., 2002; MEUTEN, 2002; GROSS et al. 2005).

A histogênese tumoral foi identificada pela imunoistoquímica com a imunomarcagem positiva para o anticorpo CD3. Esta expressão indica uma linhagem linfocítica T, porém não específica para a subpopulação auxiliar (CD4+) ou citotóxica (CD8+) (MOORE et al., 1998). A positividade das células neoplásicas expressando CD3 e negativas frente ao CD79a demonstrou não se tratar de um linfoma de células B, na qual não há epidermotropismo, e sim de um linfoma de células T epidermotrópico (MOORE & ROSSITO, 1998). Estes achados imunoistoquímicos associados a apresentação clínica-dermatológica pode-se estabelecer um quadro de micose fungóide (SCOTT, 2001). A outra variante do linfoma epidermotrópico, a síndrome de Sézary, foi descartada pela ausência de células de Sézary ou Lutzner no infiltrado epidermico e no sangue periférico (SCOTT, 2001). A reticulose pagetóide apresenta duas formas clínicas, uma com lesões localizadas e prognóstico benigno (doença de Woringer-Kolopp) e outra com lesões generalizadas e de curso progressivo (doença Ketrón-Goodman) (WALTON, 1986). Além destas características clínicas, histologicamente a reticulose pagetóide caracteriza-se exclusivamente por invasão de linfócitos neoplásicos na epiderme e anexos (SCOTT, 2001; GROSS et al. 2005), o que difere do presente caso, o qual apresentou infiltrado neoplásico na derme. Visto a semelhança entre as várias formas de linfoma epidermotrópico, salienta-se a importância da investigação do imunofenótipo das células neoplásicas, para somar aos dados clínicos e histológicos confirmando um diagnóstico de micose fungóide.

Do ponto de vista do aspecto histopatológico, a micose fungóide é característica, já o mesmo não ocorre com o diagnóstico clínico, tal a variação das formas de apresentação (DUCLOS & HARGIS, 1996; SCOTT et al, 2001; GROSS et al. 2005). Sempre se deve ter o cuidado de diferenciar as formas clínicas da micose fungóide de outras doenças de pele, principalmente de outras proliferações de células redondas como as histiocíticas, de células de Merkel, que são difíceis de diferenciar, histologicamente, das neoplasias de linfócitos. O papel da biopsia de pele e a imunoistoquímica foram determinantes para o diagnóstico do

presente relato, pois a expressão do CD3 e a negatividade para o CD79a confirmou que a neoplasia é de linhagem linfocítica T.

REFERÊNCIAS

- DAY, M.J. Immunophenotypic characterization of cutaneouslymphoid neoplasia in the dog and cat. **J. Comp. Pathol.**, v.112, p. 79-96, 1995.
- DEBOER, D.J.; TURREL, J.M.; MOORE, P.F. Mycosis fungoides in a dog: demonstration of T-cell specificity and response to radiotherapy. **J. Am. Anim. Hosp. Med. Assoc.**, v.26, n.3, p.566-572, 1990.
- DUCLOS, D.D.; HARGIS, A.M. Canine epitheliotropic lymphoma limited to face and food pads. **Vet. Dermatol.**, v.7, p.243-246, 1996.
- EDELSON, R.L. Cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides, Sézary syndrome and other variants. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.2, p.89-106, 1980.
- FOURNEL-FLEURY, C.; PONCE, F.; FELMAN, P.; BLAVIER, A.; BONNEFONT, C.; CHABANNE, L.; MARCHAL, T.; CADORE, J.L.; GOY-THOLLT, I.; LEDIEU, D.; GHAERNATI, I.; MAGNOL, J.R. Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. **Vet. Pathol.**, v.39, p.92-109, 2002.
- GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.R. **Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis.** Oxford: Blackwell, 2005. 932p.
- HSU, S.M.; RAINE, L.; FANGER, H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. **J. Histochem. Cytochem.**, v.29, p.577-80, 1981.
- JAFFE, E.S.; HARRIS, L.N.; STEIN, H.; VERDIMAN, J.W. **World Health Organization Classification of Tumors – Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** Lyon: IARC Press, 2001. 351p.
- LORIMIER, L.P. Updates on the management of canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma. **Vet. Clin. Small Anim. Pract.**, v. 36, p. 213-228, 2006.
- MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals.** 4. ed. Iowa: Blackwell, 2002. 788p.
- MOORE, P.F.; AFFOLTER, V.K.; OLIVRY, T.; SCHRENZEL, M.D. The use of immunological reagents in defining the pathogenesis of canine skin diseases involving proliferation of leukocytes. In: KWOCHKA, K.W.; WILLEMSE, T.; VON TSCHARNER, C. **Advances in veterinary dermatology.** Oxford: Butterworth Heinemann, 1998. p.77-94.
- MOORE, P.F.; ROSSITO, P.V. Development of monoclonal antibodies to canine T cell receptor complex (TCR/CD3) and their utilization in the diagnosis of T cell neoplasia. **Vet. Pathol.**, v. 30, p. 457, 1993.

PEREIRA, N.M.; PELETEIRO, M.C.; BRANCO, S.; COSTA, F.A. Linfoma maligno de células T de localização cutânea (mycosis fungoides) em canídeo. **Rev. Port. Cienc. Vet.**, v. 91, 518, p. 76-83, 1996.

SAMPAIO, S.A.P.; RIVITII, E.A. **Dermatologia**. 2. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001. 1156p.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Muller & Kirk's small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. 1528p.

WALTON, D.K. Canine epidermotropic lymphoma (mycosis fungoid and pagetoid reticulosis). In: KIRK, R.W. **Current veterinary therapy IX**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986. 609p.

WILCOCK, B.P.; YAGER, J.A. The behavior of epidermotropic lymphoma in twenty-five dogs. **Can. Vet. J.**, v.30, p.754-756, 1989.

Recebido em: 07/03/2006

Aceito em: 30/08/2006