

.heaa

.fbpn

.fmc

Serviço e Disciplina de Clínica Médica

Sessão Clínica - 18/09/2023

Auditório Honor de Lemos Sobral - Hospital Escola Álvaro Alvim

Orientador: Prof. Dr. Alex Batista Paulo

Relatora: R2 - Victória de Almeida Carrara

Debatedor: R1 - Victor Cunha Ribeiro

Identificação: Masculino, 46 anos, casado, autônomo, natural e residente em Campos dos Goytacazes/RJ.

Queixa principal: “Alergia no corpo”

HDA: Paciente relata que há 01 ano iniciou quadro de rash cutâneo, pruriginoso associado a xerodermia com descamação da pele, associado a poliartralgia e extrema sensibilidade ao frio. Refere emagrecimento discreto neste período, nega febre ou outros sintomas constitucionais. Realizou biópsias de pele sendo diagnosticado com psoríase vulgar iniciando tratamento com equipe da Dermatologia, com uso de Secuquinumab, Metotrexate e Ácido fólico sem melhora clínica.

História Patológica Pgressa: Nega hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus. Nega cirurgia, alergia e/ou transfusão prévia.

História familiar: Nega história familiar de neoplasia.

História social: Nega tabagismo e etilismo.

Exame Físico:

Geral: Bom estado geral, lúcido e orientado, interagindo com o examinador, anictérico, acianótico, hidratado, normocorado, eupneico em ar ambiente. Presença de eritrodermia em todo o corpo com xerodermia e descamação. Presença de adenomegalia na região axilar esquerda. Refere artralgia, porém sem artrite ao exame.

ACV: RCR em 2T, BNF, sem sopros, FC 62 bpm, PA: 120x80 mmHg.

AR: MV +, sem ruídos adventícios, SatO2 98% em ar ambiente.

ABD: Flácido, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, sem visceromegalias ou massas palpáveis. Peristalse presente.

MMII: Panturrilhas livres, sem edema.

13/11/2020	
Hemoglobina	11,5
Hematócrito	34,4
Leucócitos	16.100
Neutrófilos	10.787
Linfócitos	4.669
Eosinófilos	322
Plaquetas	361.000
VHS	30
PCR	0,55
Ureia	10
Creatinina	0,69
TGP	10
GGT	14

Laudos histológicos:

16/07/2020: Biópsia de pele do dorso: compatível com psoríase vulgar.

19/11/2020: Biópsia de pele (topografia não informada): condizente com dermatite psoriasiforme.





Discutir hipóteses diagnósticas e conduta

SEGUIMENTO E AVALIAÇÕES

- SEM MELHORA APÓS INICIO DE TERAPIA ESPECÍFICA
- DIAGNÓSTICO INICIAL- SERÁ QUE FOI CORRETO?
- TRATAMENTO- SERÁ QUE ESTÁ CORRETO? DOSE CORRETA?
- ESTÁ REALMENTE REFRACTÁRIO AO TRATAMENTO?

PSORÍASE

- APRESENTAÇÃO MAIS COMUM É A PSORÍASE VULGAR
- CRÔNICA, NÃO CONTAGIOSA E CÍCLICA
- HIPERPROLIFERAÇÃO DA PELE MEDIADA PELA AÇÃO DE LINFÓCITOS, PRINCIPALMENTE CÉLULAS T
- 30-40% TEM ACOMETIMENTO ARTICULAR
- PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA+ FATORES AMBIENTAIS
- HÁ ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS DE OUTROS SISTEMAS E ATÉ CÂNCER
- AGRAVADA POR: HISTÓRIA FAMILIAR, ESTRESSE, OBESIDADE, TEMPO FRIO, INFECÇÕES, MEDICAMENTOS (ANTIMALÁRICOS, BETA BLOQUEADORES, LÍTIO), TABAGISMO E ETILISMO.



Tabela 5.1. Principais fatores predisponentes.109-115

Obesidade

Tabagismo

Consumo excessivo de álcool

Variações climáticas

Estresse psicológico

Trauma (fenômeno de Koebner)

Principais medicamentos:

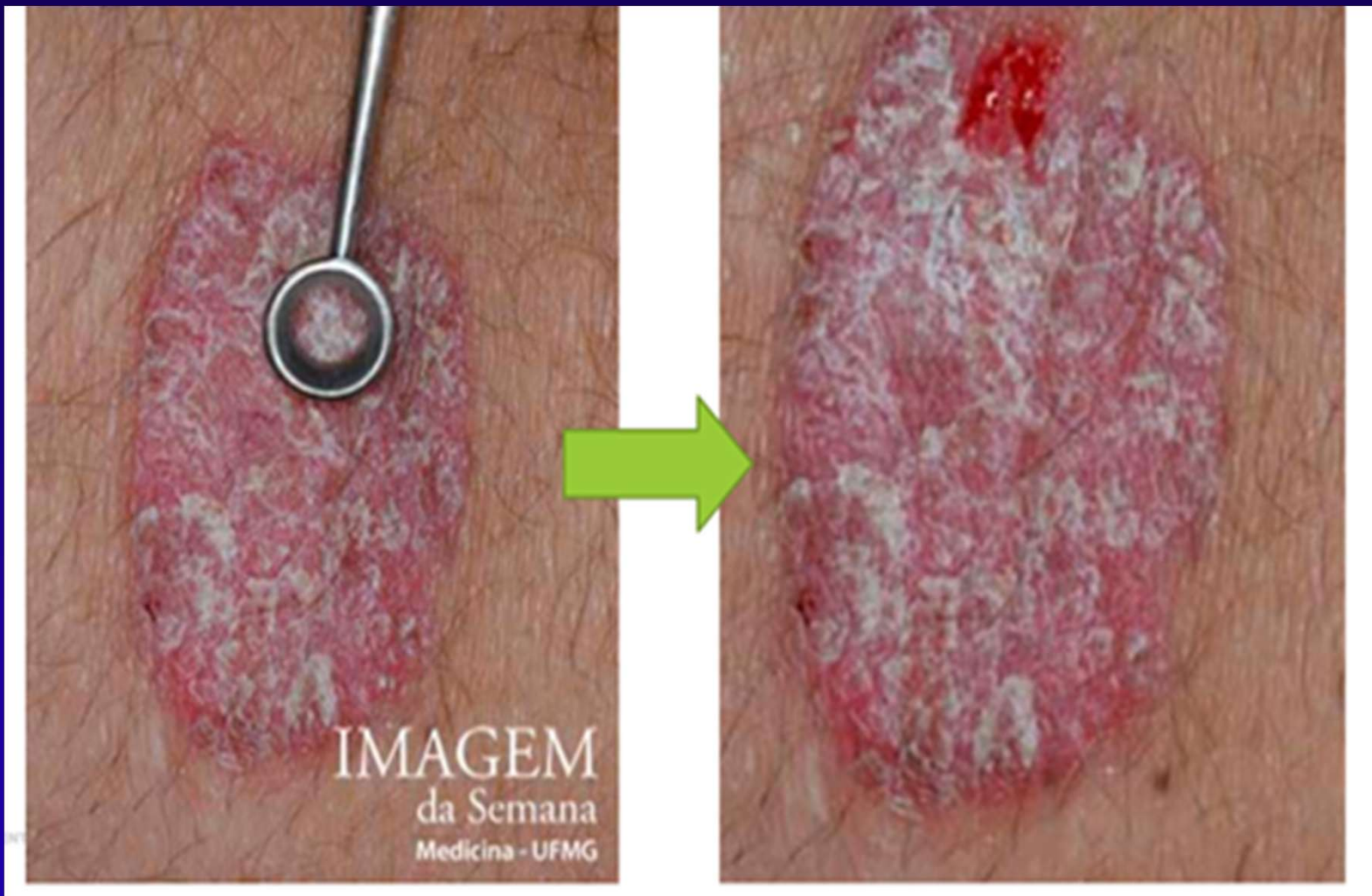
- Lítio
- Interferon
- Beta-bloqueadores
- Antimaláricos
- Anti-inflamatórios não-esteroidais
- Tetraciclina
- Terbinafina
- Anti-TNF (efeito paradoxal)
- Corticoesteroides (retirada abrupta)

Infecções:

- HIV
 - Estreptococos
-

CARACTERÍSTICAS DA LESÕES

- **PLACAS ERITEMATOSAS SECAS E SIMÉTRICAS**
- **DESCAMAÇÃO BRANCO-PRATEADAS FACILMENTE DESPRENDIDAS**
- **PRURIDO**
- **SUPERFÍCIES EXTENSORAS**
- **MELHORA NO VERÃO E PIORA NO INVERNO**
- **GENERALIZAÇÃO DAS LESÕES NA MINORIA DOS CASOS**
- **SANGRAMENTO PUNTIFORMES APÓS DESTACAMENTO DE ESCAMAS (SINAL DO ORVALHO SANGRANTE OU AUSPITZ)**



ARTRITE PSORIÁSICA

- **30-40% DOS PACIENTES COM PSORÍASE**
- **LIMITAÇÃO FUNCIONAL VARIÁVEL**
- **GERALMENTE PRECEDIDO 10 ANOS PELAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS**
- **PODE SURGIR CONCOMITANTE A LESÕES DE PELE**
- **SURGE MAIS COMUMENTE EM CASO DE PSORÍASE GRAVE**
- **TESTE DIAGNÓSTICO- CASPAR(PELO MENOS 3 PONTOS)**

**NOSSO PACIENTE: EXPLORAR MELHOR O ACOMETIMENTO ARTICULAR,
USAR CRITÉRIOS OBJETIVOS PARA DEFINIR ARTRITE PSORIÁSICA**

ARTRITE PSORIÁSICA

Figura 6.1. Critério de Classificação CASPAR. Modificado e traduzido de Taylor *et al.*¹³⁸

DOENÇA ARTICULAR INFLAMATÓRIA ESTABELECIDADA E PELO MENOS TRÊS PONTOS NOS SEGUINTE CRITÉRIOS

Psoríase cutânea atual	2 pontos
História de psoríase	1 pontos
História familiar de psoríase	1 pontos
Dactilite	1 pontos
Neoformação óssea just-articular	1 pontos
Fator reumatóide negativo	1 pontos
Distrofia ungueal	1 pontos

PSORÍASE ERITRODÉRMICA

- DESCAMAÇÃO GENERALIZADA- 80-90% DA SUPERFÍCIE CORPORAL
- HOMENS> MULHERES (4X)
- ~50 ANOS
- MAIOR GRAVIDADE DEVIDO A ASSOCIAÇÃO COM DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS, PERDAS PROTEICAS E MAIOR RISCO DE INFECÇÃO.
- PRURIDO VARIÁVEL
- PODE HAVER LINFADENOMEGALIA E HIPOTERMIA
- PODE GERAR DÚVIDA DIAGNÓSTICA → BIÓPSIA DE PELE 2-3 SÍTIOS
- AVALIAR DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS



ONDE NOSSO PACIENTE SE ENCAIXA?

- CARACTERÍSTICAS COMPATÍVEIS COM PSORÍASE GRAVE (ERITRODÉRMICA + ARTRITE PSORIÁSICA)
- NECESSIDADE DE TERAPIA SISTÊMICA
 - IMUNOBIOLÓGICO?
 - METOTREXATO?

NOSSO PACIENTE: EM USO DE METOTREXATO E SECUQUINUMABE
(ANTI IL17)

TRATAMENTO DE ARTRITE PSORIÁSICA

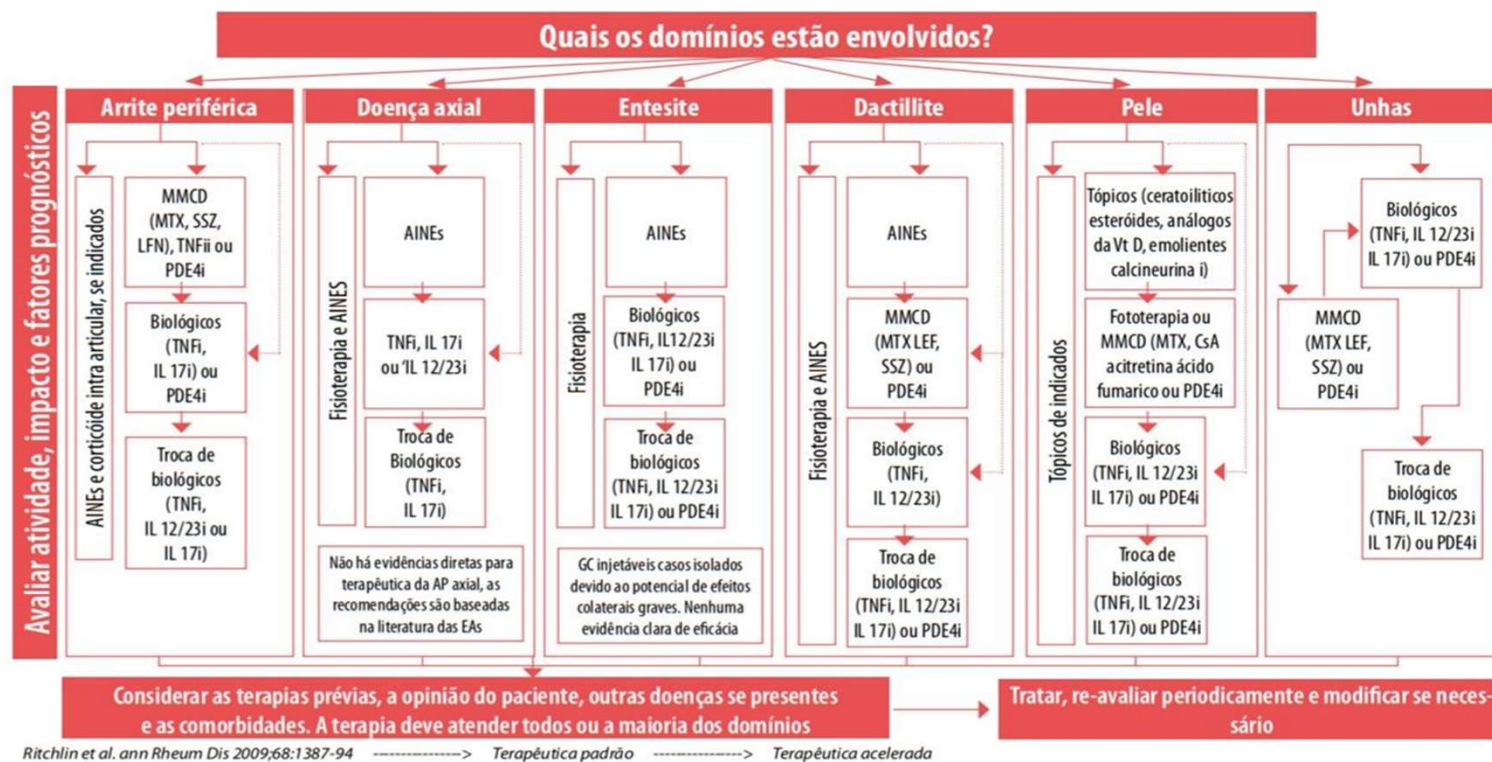


Figura 6.2. Recomendação do GRAPPA para o tratamento da AP. Modificado e traduzido de Ritchlin et al.¹⁵¹

SECUQUINUMABE



- **INIBIDOR INTERLEUCINA 17**
- **SEGUNDA LINHA DE TERAPIA IMUNOBiolÓGICA NA PSORÍASE VULGAR COM NECESSIDADE DE TERAPIA SISTÊMICA**
- **EM PACIENTE >18 ANOS COM PSORÍASE MODERADA A GRAVE**
- **EFEITOS COLATERAIS**
- **ARTRITE PSORIÁSICA QUE NÃO TENHA RESPONDIDO A TERAPIA CONVENCIONAL**
- **DIVERSOS ESTUDOS MOSTRARAM EFICÁCIA**
- **DOSE DE 150MG\ML ~ 5000 REAIS**

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Tabela 5.2. Diagnósticos diferenciais

Eczema atópico
Eczema numular
Eczema seborreico
Pitiríase rubra pilar
Pitiríase rósea de Gilbert
Lupus cutâneo subagudo
Dermatomiosite
Líquen plano
Linfoma cutâneo de células T
Sífilis secundária
Tinea corporis*
Doença de Bowen*
Doença de Paget*

*Para lesões localizadas ou única.¹²¹

Por onde começar?

Linfonodomegalia

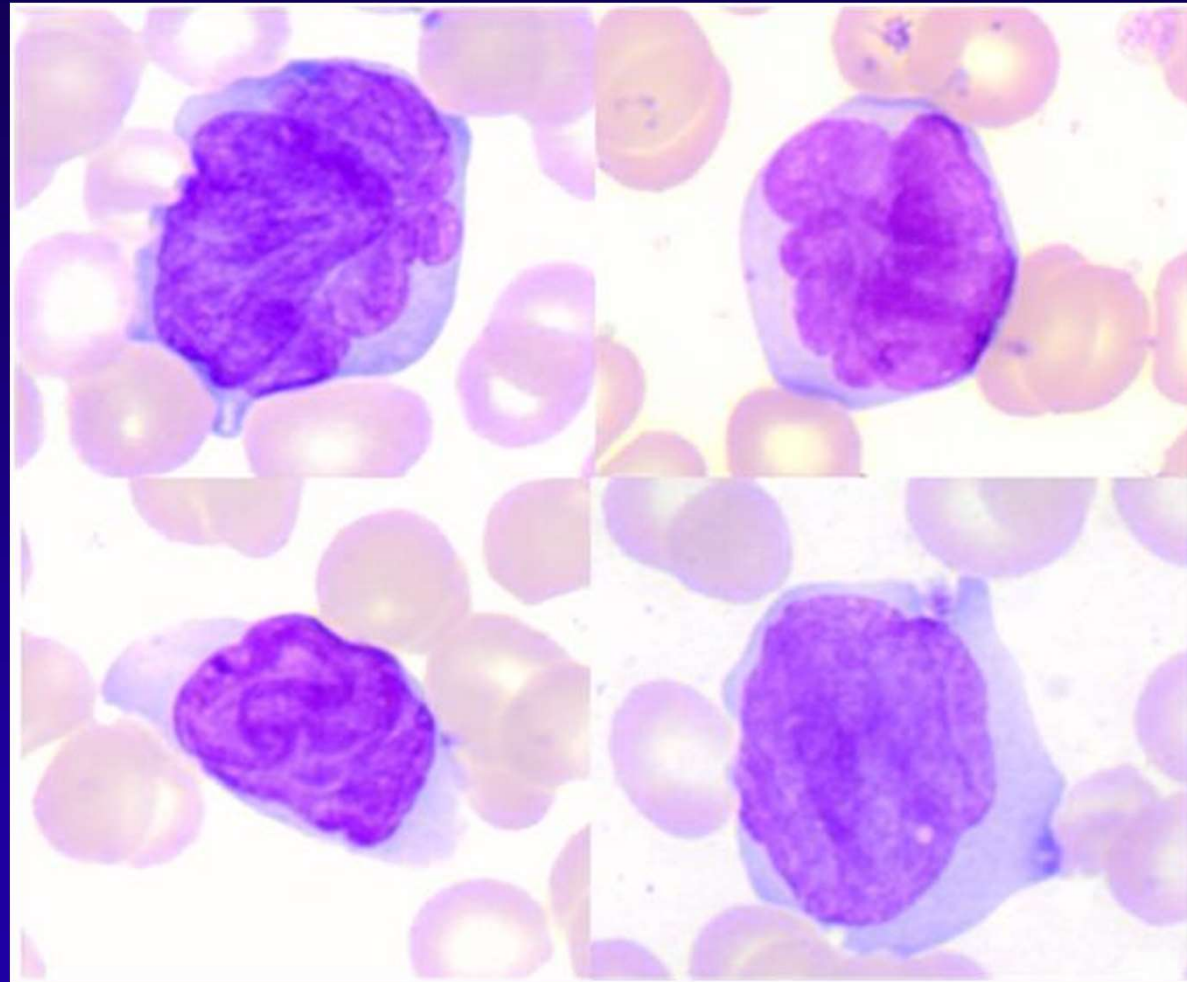
LINFOMA CUTÂNEO

- LINFOMA NÃO-HODGKIN (30% SÃO EXTRA NODAIS SENDO PELE O SEGUNDO SÍTIO MAIS COMUM, PERDE APENAS PARA TGI)
- INDOLENTE
- PODE SER CÉLULAS T (80%) OU B
- MICOSE FUNGÓIDE É A FORMA MAIS COMUM (CÉLULAS T)
- SINTOMAS: PLACAS AVERMELHADAS, DESCAMATIVAS, PRURIGINOSAS, PODE ATINGIR QUALQUER PARTE DO CORPO, PODE FORMAR ERITRODERMIA E TUMORES. CASOS AVANÇADOS CURSAM COM LINFONODOMEGALIA

LINFOMA CUTÂNEO

DIAGNÓSTICO

- PESQUISA DE CÉLULAS DE SÉZARY EM ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO
- BIÓPSIA DE LINFONODO: HP + IMUNOFENOTIPAGEM
- PACIENTE ERITRODÉRMICOS PODEM TER BIÓPSIA DA PELE NÃO DIAGNÓSTICA, COM ASPECTO PSORIFORME
- IMUNOFENOTIPAGEM DE LINFÓCITOS EM SANGUE PERIFÉRICO
- ASPECTO FENOTÍPICO DA MICOSE FUNGÓIDE: CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD7-(70%). CD30+ NA TRANSFORMAÇÃO BLÁSTICA
- TRATAMENTO: CORTICÓIDE TÓPICO, BEXAROTENO TÓPICO, QT TÓPICA COM MECLORETAMINA IU CARMUSTINE, FOTOTERAPIA UVA E UVB, TOXINA DIFTÉRICA, INTERFERON ALFA, IL2 FUSIONADA, POLIQUIMIOTERAPIA SE DOENÇA SISTÊMICA AVANÇADA(COP, CHOP)



SÍNDROME DE SEZARY (ISCL): ERITRODERMIA PRUGINOSA + LINFADENOPATIA GENERALIZADA + CÉLULAS T NEOPLÁSICAS EM SANGUE PERIFÉRICO + QUERATODERMIA PALMO-PLANTAR, DISTROFIAS UNGUEAIS E ALOPECIA

Sanches Jr JA, Moricz CZM de, Festa Neto C. Processos linfoproliferativos da pele: parte 2 - linfomas cutâneos de células T e de células NK. An Bras Dermatol [Internet]. 2006Jan;81(1):7–25. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000100002>

Consenso brasileiro de psoríase 2020 : algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia / coordenação geral Sérgio Palma; editores Ricardo Romiti, André Vicente E. de Carvalho, Gleison V. Duarte, revisão geral Hélio Amante Miot. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2020

SEGUIMENTO

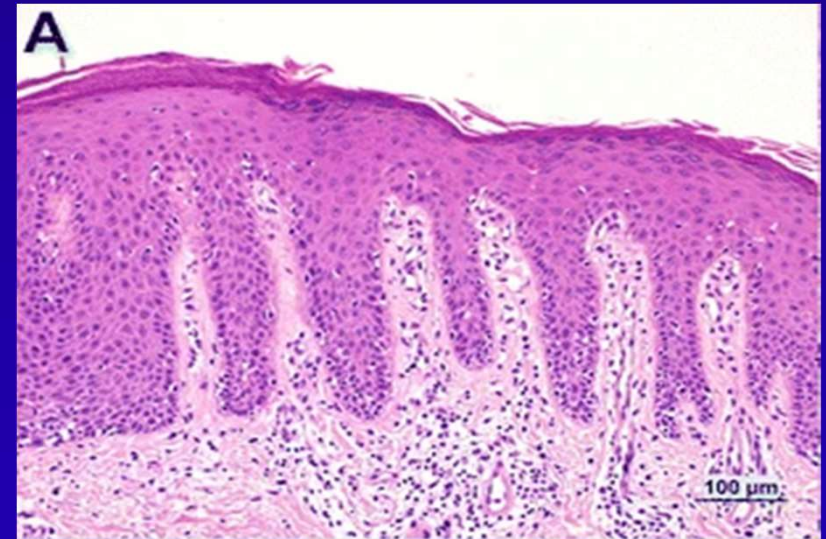
Cenário:

Paciente em seguimento no ambulatório de dermatologia e reumatologia com diagnóstico de psoríase, sem melhora ao tratamento otimizado e refratário ao uso de imunobiológico.

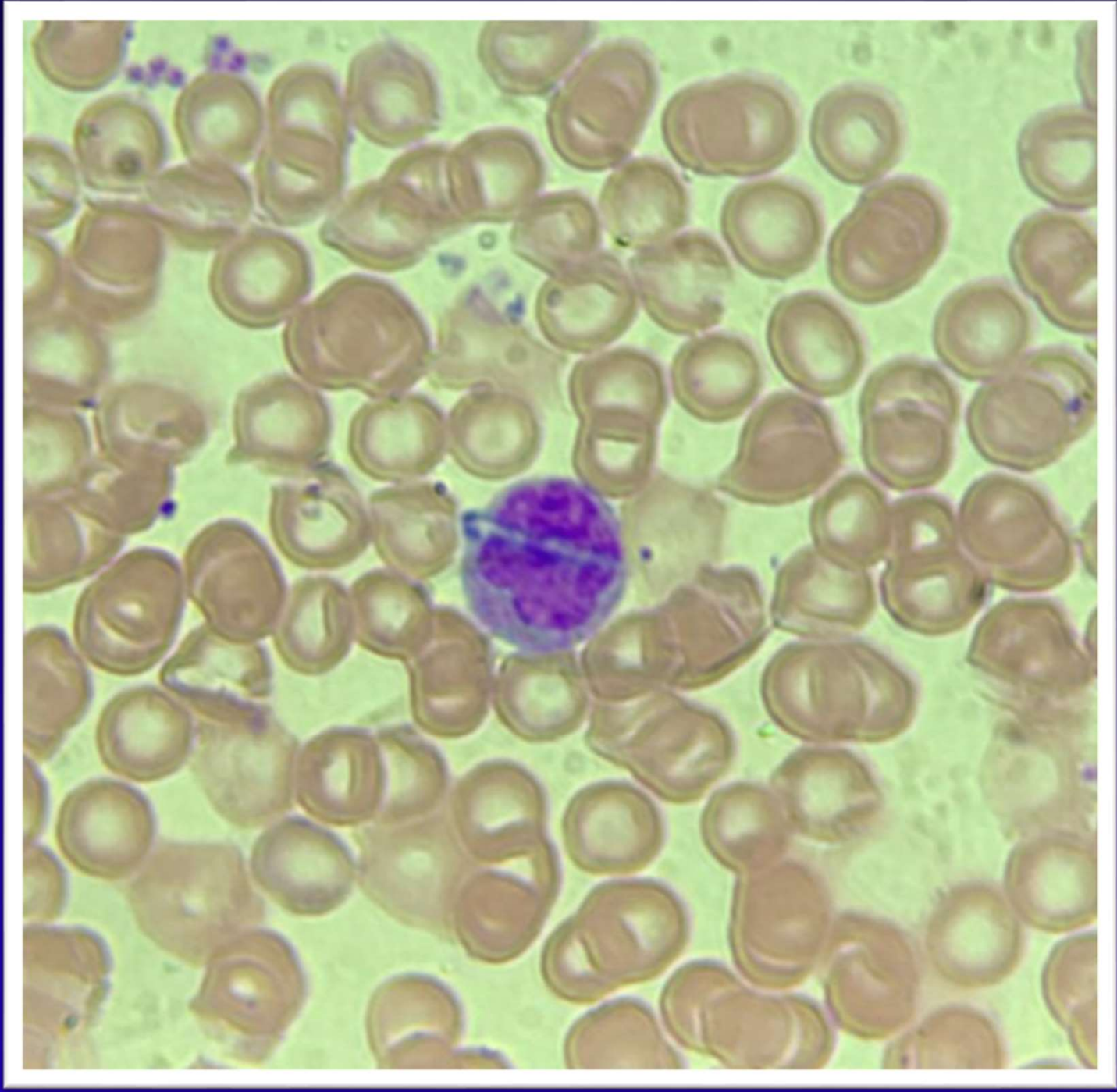
Estudo imuno-histoquímico

Biópsia de pele, topografia não informada:

Pele exibindo hiperparaceratose sobrepondo uma epiderme com hiperplasia psoriasiforme e discreta espongiose. Ausência de coleções de neutrófilos na camada córnea. A camada granulosa está diminuída em áreas. Há ocasionais ceratinócitos necróticos. A derme papilar mostra alguns capilares dilatados com moderado infiltrado linfocítico perivascular e raros melanófagos.







MATERIAL - SANGUE

IMUNOFENOTIPAGEM - PAINEL PROLIFERATIVO

MÉTODO : PLATAFORMA DE CITOMETRIA DE FLUXO DE OITO CORES, EQUIPAMENTO BD FACSCANTO II E PADRONIZAÇÃO DE PAINÉIS DE MONOCLONAIS PRECONIZADA PELO CONSÓRCIO EUROFLOW PARA MALIGNIDADES HEMATOLÓGICAS

ANÁLISE IMUNOFENOTÍPICA

VIABILIDADE CELULAR ESTIMADA: 79%

CONCLUSÃO: A ANÁLISE IMUNOFENOTÍPICA EVIDENCIOU APROXIMADAMENTE 15% DE LINFÓCITOS T CD4+ PATOLÓGICOS, SENDO COMPATÍVEL COM NEOPLASIA T MADURA E SUGESTIVO DE LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO (ATLL), NÃO SENDO POSSÍVEL DESCARTAR A HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DE SÍNDROME DE SESARY.

Síndrome de Sezary

X

Leucemia Linfoma de células T do adulto (ATLL)



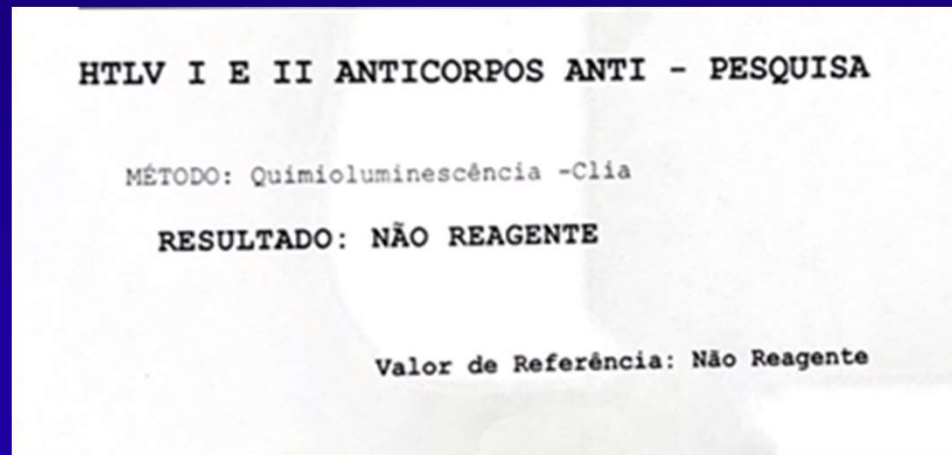
ATTL

- **HTLV-1 infection** – Practically all patients with ATL have serologic antibodies to HTLV-I. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is the most frequently used screening test, using antigens prepared from whole virus lysate or by recombinant technology. Western blotting (WB) is normally used for confirmatory testing. WB also distinguishes between infection with HTLV-I and the less pathogenic HTLV-II.



SEGUIMENTO

- Sorologia para HTLV negativa
- Células morfológicamente cerebriformes
- Manifestações sistêmicas discretas



Síndrome de Sezary

TRATAMENTO

- **Dermatologia: uso de retinóides, que são análogos da vitamina A (acitretina 20mg/dia por 3 meses)**
- **Hematologia: quimioterapia sistêmica (CHOEP a cada 14 dias por seis aplicações)**



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



REVISÃO

Micose fungoide e síndrome de Sézary: foco no cenário atual de tratamento ☆,☆☆



José Antonio Sanches ^{a,*}, Jade Cury-Martins ^a, Rodrigo Martins Abreu ^b,
Denis Miyashiro ^a e Juliana Pereira ^c

^a Divisão de Clínica Dermatológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

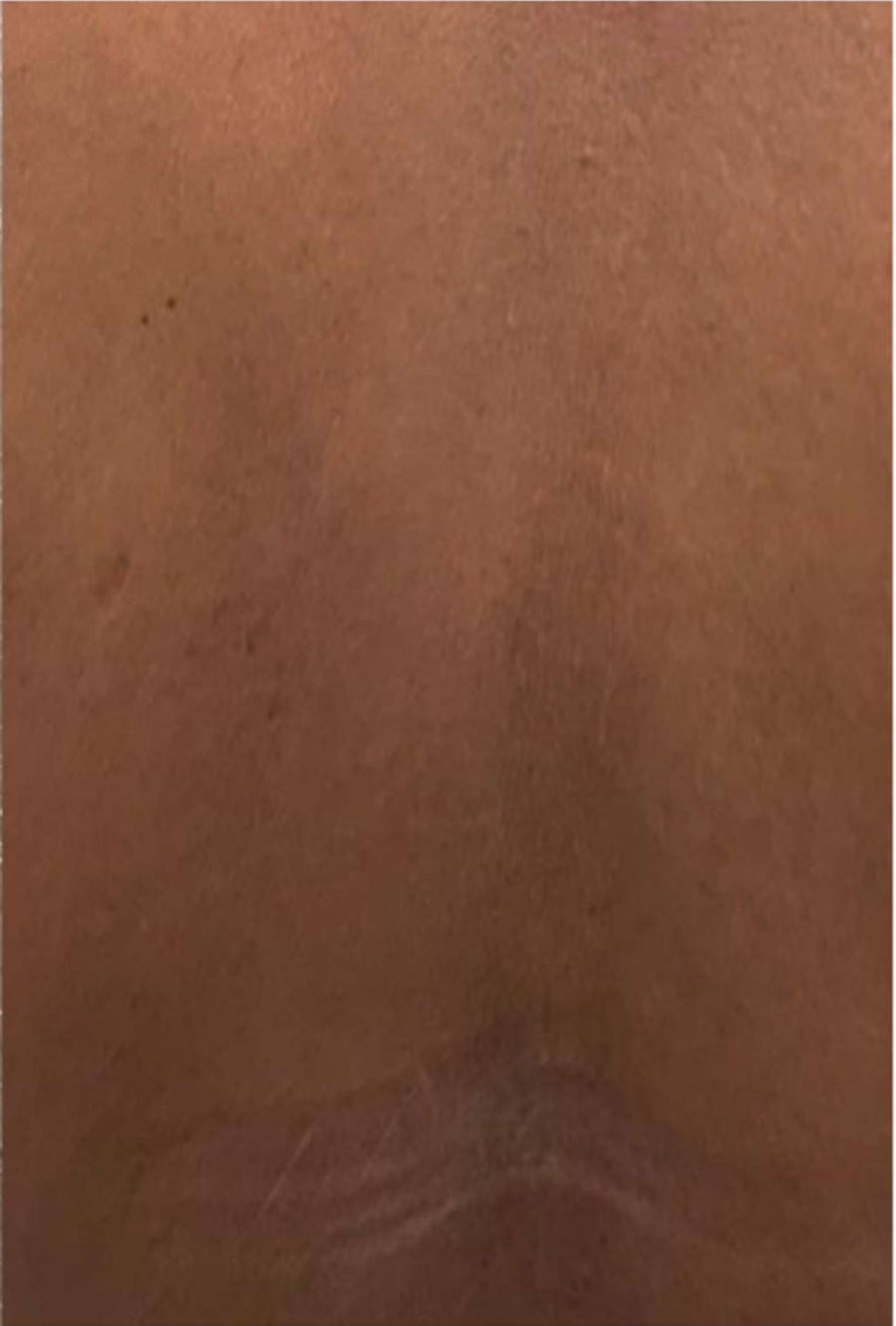
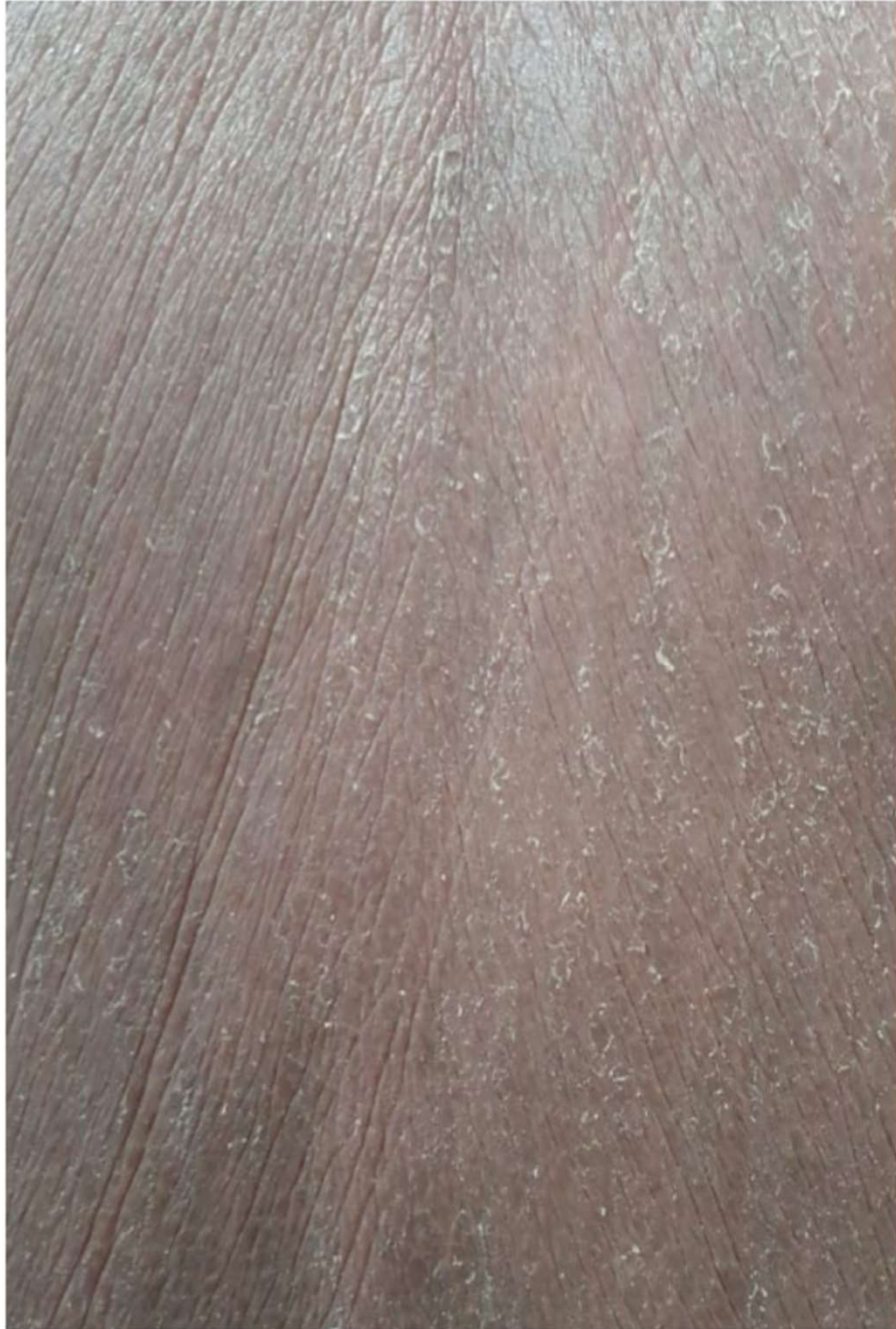
^b Departamento Médico, Instituição Privada, São Paulo, SP, Brasil

^c Divisão de Clínica de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Tratamento	Classe de medicamento	Estados Unidos (FDA)	Europa (EMA)	Brasil (ANVISA)
Isotretinoína	Retinoide	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Acitretina	Retinoide	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Bexaroteno	Retinoide	Disponível Aprovado para manifestações cutâneas de LCCT em pacientes refratários a pelo menos uma terapia sistêmica anterior	Disponível Aprovado para manifestações cutâneas de LCCT em pacientes refratários a pelo menos uma terapia sistêmica anterior	Não disponível Não aprovado
Alfainterferona	Imunomodulador	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT
Doxorrubicina lipossomal peguilada	Quimioterápico antracíclico	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT	Disponível Aprovado, mas não possui indicação de bula para LCCT

IVa1, SS	FEC ± alfainterferona ± retinoides sistêmicos	Clorambucil + prednisona	Monoquimioterapia
		Metotrexato em baixa dose	Poliquimioterapia (tipo CHOP)
	Alfainterferona ± PUVA	Alentuzumabe ³	Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas
		Mogamulizumabe ³	



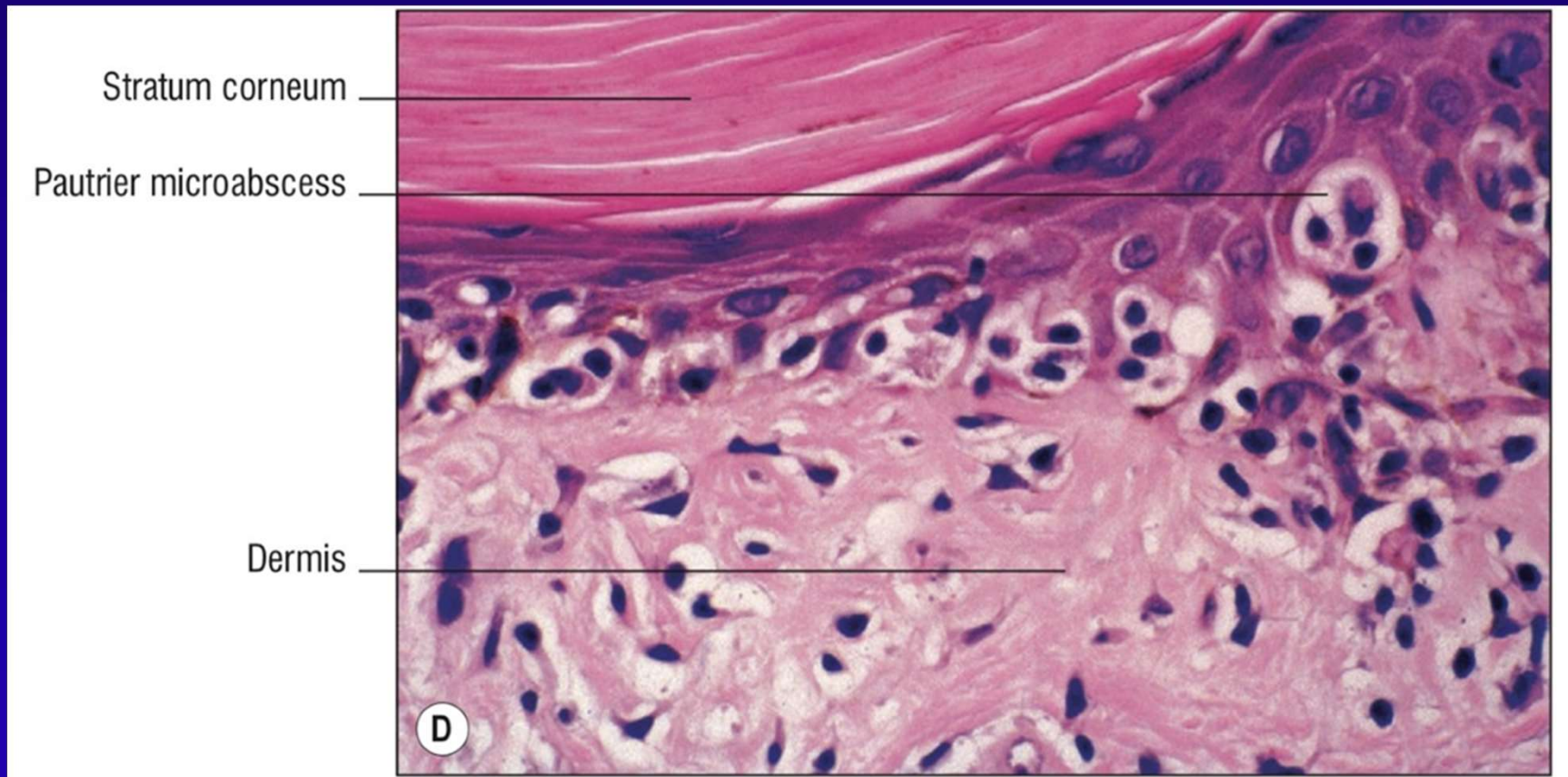


SÍNDROME DE SÉZARY

- **A síndrome de Sézary (SS) é um tipo leucêmico de Linfoma Cutâneo de Células T (LLCT) que se apresenta com eritrodermia e linfadenopatia periférica e se caracteriza pela presença de células T neoplásicas (células de Sézary) na pele, linfonodos e sangue periférico.**
- **Doença rara que contabiliza menos que 5% dos LLCT**
- **É mais comum em homens negros acima de 60 anos**
- **Tem como características clínicas: linfadenopatia generalizada, eritrodermia, prurido intenso e hiperqueratose palmar/plantar.**

SÍNDROME DE SÉZARY

- **Histopatológico:**
- Semelhante ao histopatológico da micose fungoide;
- Epidermotropismo de linfócitos atípicos formando os abscessos de Pautrier;



SÍNDROME DE SÉZARY

- Critérios diagnósticos:

- Presença da mesma população clonal no sangue e na pele, associado a pelo um dos fatores abaixo:
- Contagem absoluta de células de Sézary $>$ ou $=$ 1000 células por μ L
- Relação CD4+/CD8+ $>$ ou $=$ 10
- CD4+cd7- $>$ ou $=$ 40%
- CD4+cd26 $>$ ou $=$ 30%

- Opções terapêuticas:

- As modalidades de tratamento podem ser divididas em dois grupos: terapias direcionadas à pele (agentes tópicos, fototerapia e radioterapia) e terapias sistêmicas (modificadores da resposta biológica, imunoterapias e agentes quimioterápicos).
- Raramente é curativo. Objetivo é controle de doença com toxicidade mínima.
- Retinoides: análogos naturais e sintéticos da vitamina A
- Quimioterapia combinada: Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina + Etoposídeo (CHOEP).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Belda Júnior W, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de Dermatologia. 3ª. edição. São Paulo: Ed. Atheneu; 2018.
- Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP, editors. Dermatology. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby-Elsevier, 2008
- Rapini, Ronald P. Dermatologia prática. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- Jawed, S. I., Myskowski, P. L., Horwitz, S., Moskowitz, A., & Querfeld, C. (2014). Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 205.e1–205.e16. doi:10.1016/j.jaad.2013.07.049
- Larocca, C., & Kupper, T. (2019). Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematology/oncology clinics of North America*, 33(1), 103–120. doi:10.1016/j.hoc.2018.09.001
- Whittaker, S., Hoppe, R., & Prince, H. M. (2016). How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*, 127(25), 3142–3153. doi:10.1182/blood-2015-12-611830