

A Variante Hipocrômica da Micose Fungoide no Quotidiano Médico

Camila Teixeira Campos¹, Ediane Golçalves Morati²

¹Médica (CRM-ES 16105) - Graduada pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vitória, Espírito Santo - Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0943-285X>¹

²Acadêmica de Medicina - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Vitória, Espírito Santo - Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-7684-3894>²

RESUMO – Introdução: O nosso objetivo foi rever sucintamente a literatura da micose fungoide hipocrômica e destacar diagnósticos diferenciais comuns. **Métodos:** Este artigo consiste uma revisão de literatura, e a busca de referências foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) em português, inglês e espanhol, no total de 47 fontes. **Resultados:** A micose fungoide é um linfoma cutâneo de células T de evolução crônica, no seio da qual se inclui uma variante hipocrômica que é rara com clínica diversificada, conferindo um diagnóstico desafiador, além de tardio, à doença. Por se assemelhar a dermatoses comuns, como a hanseníase, a micose fungoide hipocrômica é subdiagnosticada ou com atraso no diagnóstico. **Conclusão:** Destaca-se a importância de realizar anamnese e exame físico detalhados nas consultas médicas para o diagnóstico correto desta doença incomum e capacitar a atenção primária na detecção de casos comuns com precisão, encaminhando apenas os demais ao dermatologista.

PALAVRAS-CHAVE – Hipopigmentação; Linfoma Cutâneo de Células T; Micose Fungoide; Neoplasias da Pele.

The Hypochromic Variant of Mycosis Fungoides in Medical Daily Life

ABSTRACT – Introduction: Our objective was to briefly review the literature on the hypochromic variant of mycosis fungoides and highlight common differential diagnoses. **Methods:** This article consists of a literature review, and the search for references was performed in the Virtual Health Library (VHL) in Portuguese, English and Spanish, with a total of 47 references retrieved. **Results:** The hypochromic variant of mycosis fungoides is a rare form of this chronic cutaneous T-cell lymphoma, whose clinical presentation is diversified, giving a challenging and late diagnosis to the disease. As the clinical aspects are similar to common dermatoses such as leprosy and pityriasis alba, this hypochromic variant of mycosis fungoides is underdiagnosed or its diagnosis is delayed. **Conclusion:** The importance of conducting a detailed anamnesis and physical examination at medical appointments is highlighted for the correct diagnosis of unusual diseases, such as the one described, and to enable primary care to detect common cases accurately, referring the others to the dermatologist.

KEYWORDS – Hypopigmentation; Mycosis Fungoides; Lymphoma, T-Cell, Cutaneous; Skin Neoplasms.

INTRODUÇÃO

A variante hipocrômica da micose fungoide (MFH) é um linfoma não Hodgkin cutâneo de células T, raro, crônico e indolente, associado a bom prognóstico, com predileção por homens jovens e de raça negra.¹⁻⁴

É frequente o encaminhamento de casos de MFH para

serviços especializados pela dificuldade do diagnóstico nos cuidados primários, provocando atraso no tratamento dos pacientes. Atribui-se a dificuldade diagnóstica à patologia não demonstrar sinais alarmantes, ser infrequente, inespecífica ao estudo histopatológico em estádios iniciais, e de se assemelhar a dermatoses comuns, como a dermatite de

Correspondência: Camila Teixeira Campos

Rua Santa Clara, 161, Copacabana
Rio de Janeiro, 22041011 – Rj/ Brasil

E-mail: camilateixeirae@hotmail.com

DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.4.1113>

Recebido/Received
2019/08/11

Aceite/Accepted
2019/10/20

Publicado/Published
2019/12/31

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPDV 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPDV Journal 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Artigo de Revisão

contato, a psoríase e a hanseníase.⁵ É ainda comum o pouco conhecimento da variante hipocrômica da doença por parte dos médicos generalistas e mesmo de dermatologistas.⁶

O nosso objetivo foi realizar uma revisão bibliográfica buscando reunir conhecimento a respeito da variante hipocrômica da micose fungóide, com destaque aos diagnósticos diferenciais.

Embora a MFH tenha sido objeto de publicações, a maioria delas é de relatos de casos. Carecem critérios clínicos para a definição de um caso típico de MFH. Pacientes com MFH são geralmente diagnosticados como portadores de outros subtipos de micose fungóide (MF) ou portadores de lesões hipocrômicas comuns da prática clínica.^{7,8}

MÉTODOS

Tipo de estudo: Revisão bibliográfica das publicações sobre o assunto dos últimos 24 anos, por natureza exploratória e qualitativa.

Coleta de dados: Realizada entre janeiro e abril de 2019. Baseia-se na revisão de 47 fontes, entre as quais sites especializados, a exemplo do *PubMed* e *Scielo*, e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), filtrando os artigos relevantes sobre o tema: um artigo em espanhol, nove em português e 35 em inglês. Livros especializados em dermatologia, medicina da comunidade e clínica médica também foram utilizados para a coleta dos dados.

RESULTADOS

1. Revisão da literatura sobre a micose fungóide

O linfoma cutâneo de células T (LCCT) caracteriza-se como um grupo de linfomas com manifestação primária na pele,^{4,9} entre os quais a MF é o mais frequente. Acredita-se que o LCCT pode iniciar-se através de estímulo antigênico crônico.⁵ A MF foi descrita, pela primeira vez em França em 1814¹⁰ com acometimento de homens adultos, na faixa etária média dos 50 anos.¹⁰⁻¹²

A MF apresenta-se com lesões cutâneas de três tipos fundamentais: manchas, placas e tumores.¹³ É comum as lesões seguirem uma sequência clínica, do primeiro ao último tipo da lesão. Elas podem desaparecer totalmente, sem deixar cicatriz, e depois de meses surgirem lesões novas com o padrão seguinte. Inicialmente há manchas únicas ou múltiplas, eritematosas e descamativas, bem definidas e com preferência pelas áreas não expostas, como exemplo a região inframamária. As placas são avermelhadas de bordas elevadas, bem demarcadas, que descamam, com infiltração. No estágio tumoral, as lesões tornam-se vermelho-acastanhadas ou violáceas, contendo superfície lisa e com possível ulceração e/ou infecção secundária.^{5,13-16}

As principais variantes clínicas da MF descritas são a micose fungóide foliculotrópica, a reticulose pagetoide e a cútis laxa granulomatosa, sendo a variante hipocrômica rara.^{2,5,7}

A análise histológica revela linfócitos atípicos intraepidérmicos ou na derme superficial, hiperplasia da epiderme e fibrose na derme papilar. Os microabscessos de Pautrier, uma coleção de linfócitos atípicos na epiderme, são

característicos da doença, embora encontrados em apenas 25% dos pacientes. Podem ser encontrados linfócitos da epiderme maiores que os da derme e também feixes de colágeno tortuosos em arranjos aleatórios, acompanhando infiltrados liquenoides de linfócitos.^{9,14}

O diagnóstico de MF fundamenta-se em combinar aspectos clínicos e histopatológicos, mas nas lesões iniciais este é frequentemente relatado como “dermatite crônica inespecífica”, sendo por vezes necessárias múltiplas biópsias para chegar ao diagnóstico.^{5,7}

A MF é indolente, raramente progride para formas avançadas.^{4,5} O tratamento consiste na redução do número das lesões e do alívio dos sintomas associados, como o prurido, estando a melhor opção terapêutica relacionada ao estágio evolutivo da doença.^{5,6,14} Máculas e placas são responsivos a terapias direcionadas à pele, a exemplo da quimioterapia tópica à base de mostarda nitrogenada, dos esteroides tópicos e da fototerapia com associação de psoraleno e radiação ultravioleta A (PUVA), ocorrendo, em alguns casos, cura da doença.^{5,6,15} Reservam-se a radioterapia e os medicamentos sistêmicos para os casos avançados, que cursam com adenomegalias e acometimento de órgãos internos. Ainda se questionam as medidas preventivas para a MF.²

1.1 A micose fungóide hipopigmentada

A MFH é a variante da MF na qual a hipomelanose é a característica principal das lesões.¹⁷ O termo MFH foi utilizado em 1973, pela primeira vez, pela ideia de que células linfóides com características neoplásicas poderiam multiplicar-se dentro da epiderme, propagando-se na camada basal da epiderme com destruição de melanócitos pelos linfócitos T neoplásicos.^{18,19} Ainda se propõe que a hipomelanose da MFH seja atribuída à pequena expressão CD117 (*stem cell factor receptor*) nos melanócitos, assemelhando-se ao que ocorre no vitiligo, em prol do padrão citotóxico dos linfócitos T CD8+ neoplásicos.²⁰

A maioria dos pacientes com micose fungóide hipocrômica são mais jovens que aqueles com a forma clássica. A MFH afeta mais comumente a população pediátrica sendo responsável por 17% a 59% de todos os casos de MF diagnosticada durante a infância. É descrita principalmente em indivíduos afro-americanos e asiáticos,^{7,15,21,22} mas também é observado em pacientes caucasianos. Alguns autores observaram uma predominância feminina na MFH, contrastando com a MF clássica, mais prevalente no sexo masculino.^{20, 22-24}

Tal como na forma clássica, na MFH as lesões têm preferência pelo tronco e membros,²⁵ podem ser assintomáticas ou discretamente pruriginosas,²⁶ de tamanho variável, e em há casos raros com uma única lesão. Outros achados incluem lesões com atrofia e ou que se tornam mais evidentes após a exposição solar.^{7,8}

A histologia é indistinguível da MF clássica e tal como neste caso são frequentemente necessárias biópsias múltiplas até se chegar ao diagnóstico,²⁷ ainda que existam relatos da possibilidade de biópsia única para o diagnóstico de MF.²⁸ Mesmo na evidência histológica inconclusiva ou

inadequada de amostras de pele para um diagnóstico de certeza de MFH, o paciente deve ser acompanhado como portador potencial de MFH, pois o intervalo entre o aparecimento das lesões de pele e o momento do diagnóstico histopatológico é, em média, dois anos.²³

Comparativamente à MF clássica, a MFH pode revelar uma frequência aumentada de linfócitos CD8+ na epiderme, linfócitos atípicos e com tamanho aumentado. Contudo, a imunomarcagem CD8+ seria mais comum em pacientes de fototipo alto com MFH e em crianças, ao contrário da MF dos adultos caucasianos em que a imunomarcagem CD4+, é mais frequente.^{29,30} Acredita-se que essas células CD8+ impedem a evolução da MFH para o desenvolvimento de tumores e infiltrações, além de inibir a melanogênese nas lesões hipopigmentares. A hipocromia, portanto, atribui o bom prognóstico dessa variante de MF.⁷

A avaliação clínica dos pacientes com MFH inclui estadiamento completo, (análise do sangue periférico, quantificação dos linfócitos T por citometria de fluxo), exame físico dos linfonodos periféricos (com biópsia se diâmetro maior que 1,5 cm) e estudos de imagem para excluir comprometimento visceral.⁷ A detecção da clonalidade das células T pela reação em cadeia de polimerase (PCR) não é evidente em estágios iniciais da MF.²⁷ O prognóstico para MFH é favorável e melhor que o prognóstico da MF clássica. É comum o diagnóstico da MFH em estágios iniciais, com ausência de placas infiltradas.^{7,31}

No entanto, há relatos de óbitos em pacientes por consequência da variação hipocrômica da MF.³² Assim, apesar do bom prognóstico, a MFH deve sempre ser tratada como doença neoplásica maligna.²⁶

A frequência da MFH é desconhecida, apesar de a maioria dos autores concordar que ela está subestimada. O diagnóstico errôneo de MFH, como qualquer um dos vários diagnósticos diferenciais, incluindo vitiligo, pitiríase alba, Hanseníase e hipopigmentação pós-inflamatória, é comum. O número limitado de publicações sobre a MFH resulta em pouco conhecimento da MFH para muitos profissionais, evitando, assim, o diagnóstico correto.³³

1.2 O diagnóstico diferencial da MFH em relação às lesões cutâneas hipocrômicas prevalentes

As lesões hipopigmentares da MFH são assintomáticas circunscritas, com superfície seca, e com possível atrofia evidenciada em exame minucioso.¹⁶ Os diagnósticos diferenciais clínicos incluem outras lesões maculares hipopigmentadas, tais como: variante tuberculóide indeterminada da Hanseníase, vitiligo, hipopigmentação pós-inflamatória, pitiríase versicolor, dermatite atópica, pitiríase alba, pitiríase liquenoide crônica (PLC).^{8,16,22,23,25,32-34} Ainda, importa ressaltar descrições de evolução da PLC para MFH em crianças e adolescentes, possivelmente pelo favorecimento da PLC, que cria um microambiente imunológico na pele propício ao surgimento de clones linfoides tumorais.³⁵

Em regiões onde a Hanseníase é endêmica, como no Brasil, a MFH é, com frequência, diagnosticada erroneamente

como essa micobacteriose²⁵ e existem vários casos de MFH com tratamento prévio para Hanseníase. Por isso, o diagnóstico diferencial inicial mais comum e de maior importância para a saúde pública é o da Hanseníase, seguido do vitiligo, da hipomelanose macular progressiva (HMP) e da pitiríase alba.¹⁶

Na sua forma indeterminada, a forma inicial da doença em muitos casos, a Hanseníase caracteriza-se por manchas hipocrômicas com hipoestesia, geralmente com poucas lesões e sem localização preferencial. Ao histopatológico, a forma indeterminada apresenta-se com focos de células mononucleares em redor de vasos, nervos e anexos da derme.⁵ A MFH diferencia-se da doença Hanseníase maculoanestésica pelas sensações preservadas no seio das lesões da MFH e pelo raro acometimento da face e áreas fotoexpostas, além da possível presença de atrofia nas lesões de MFH. A histologia difere da Hanseníase pela ausência de infiltração nas camadas profundas da pele ou perineural e presença de infiltrado de linfócitos T CD8+ sobretudo na epiderme.¹⁶

Em relação ao vitiligo, a MF hipopigmentada pode ser diferenciada pela presença de alterações superficiais como descamação ou poiquilodermia e ausência de alteração quantitativa de melanócitos, além de presença de grandes linfócitos na epiderme ao histopatológico, ao contrário do que ocorre no vitiligo.¹⁶ O vitiligo ocorre predominantemente em homens e mulheres com idade entre 10 e 30 anos e as manchas hipocrômicas simétricas surgem em áreas fotoexpostas, sendo comum a leucotriquia, e raro o prurido.³⁶ O diagnóstico do vitiligo é essencialmente clínico, podendo ser usada a luz de Wood que realça as áreas afetadas pela doença e facilita a visualização em caucasianos.^{37,15}

A MFH também pode mimetizar a HMP que cursa com uma hipopigmentação numular não descamativa assintomática, de limites imprecisos sobretudo do tronco, raramente envolvendo as extremidades proximais e região de cabeça e pescoço, não precedida de inflamação. A HMP é mais comum nas jovens de fototipos mais elevados residentes em região tropical e pode regredir espontaneamente após a meia-idade. Na histologia a HMP é caracterizada pela diminuição de melanócitos na epiderme e ausência de infiltrado linfocítico epidermotrópico e acometimento da derme.¹⁶

A pitiríase alba predomina em pacientes atópicos, na população pediátrica podendo ser assintomática ou estar associada a prurido. As lesões são hipocrômicas e mal definidas, com descamação fina, surgem sobretudo na face após uma fase inflamatória, sendo mais perceptíveis após fotoexposição. Na pitiríase alba não há redução da quantidade de melanócitos, mas alteração dos melanosomas e redução da quantidade de melanina na epiderme, e estão ausentes os linfócitos atípicos característicos da MFH. O diagnóstico da pitiríase alba é clínico, mas em caso de dúvida a biópsia da pele é o melhor método de diferenciação.³⁸

1.3 Abordagem terapêutica

Apesar da dificuldade de diagnóstico, a maioria dos casos de micose fungóide são identificados em estágios iniciais, ainda que anos após o aparecimento das lesões

Artigo de Revisão

cutâneas.^{7,16,23,33} O tratamento da MFH deve ser individualizado de acordo com o estadiamento evolutivo.^{39,40} Estudos mostraram que a resposta clínica da MFH ao tratamento foi mais rápida que na MF clássica, independentemente do tratamento utilizado, mas sem terapia de manutenção as recidivas foram frequentes mas sem relação com um pior desfecho e responderam ao retomar da terapêutica.⁴¹ Por se tratar de uma doença indolente, o principal objetivo terapêutico é a remissão sustentada, com o mínimo de toxicidade.⁴²

Discutem-se inúmeras possibilidades terapêuticas para a MFH; no entanto, as modalidades mais destacadas e com melhor avaliação foram a fototerapia utilizando UVA ou UVB e a mostarda nitrogenada tópica. Ainda há divergências na literatura quanto à segurança de cada tipo de radiação e sua eficácia, uma vez que não existam diretrizes com padronização do uso de UVA e UVB como terapêutica nos casos de MFH. Ao eleger a fototerapia por tempo prolongado, focando na minimização de recorrências, é importante a atenção do médico para a ocorrência de cancro cutâneo, um dos efeitos adversos inerentes à fototerapia.⁴³ As formas precoces respondem bem além da fotoerapia, aos corticoides tópicos, e retinoides orais.^{6,25} Há relatos descritos de evolução das lesões da MFH para a fase tumoral quando são utilizados tratamentos com agentes imunológicos, em especial nos casos diagnosticados erroneamente como psoríase ou dermatite atópica.^{44,45} Nestes casos avançados opta-se por quimioterapia sistêmica e agentes imunológicos.⁴⁴

As terapias agressivas para a MFH estão contraindicadas pelo alto índice de recorrência após o tratamento, pelos seus efeitos secundários consideráveis e não contribuído para melhoria da sobrevida ou para aumento do tempo de remissão.⁴²

1.4 Seguimento e prognóstico

Apenas uma minoria dos doentes progride até à fase tumoral com maior risco de progressão para outros sistemas e morte relacionada à MFH. De acordo com a literatura, as taxas de sobrevida aos 10 anos variam de 83% - 89% na doença em fase de de mancha ou placa, contra 20% de sobrevida se houver envolvimento ganglionar.⁴²

Apesar do prognóstico favorável, o acompanhamento do paciente é obrigatório, com realização de exame físico, exames de imagem a fim de excluir possíveis localizações secundárias (adenopatias), exames de sangue periférico com quantificação de linfócitos T e de células Sézary.^{16,43}

DISCUSSÃO

A patologia cutânea é frequente nos serviços de Atenção Primária da rede básica de saúde⁴⁶ e espera-se do médico generalista a habilidade de reconhecer sinais indicativos de malignidade, sinais de doenças sistêmicas relativamente comuns com manifestação cutânea, além do diagnóstico e acompanhamento das dermatoses mais prevalentes como a acne, infecções fúngicas, bacterianas e eczemas.⁴⁷

Os médicos de família são, em teoria, capacitados em diagnosticar e tratar ao menos as doenças dermatológicas

mais prevalentes, incluindo a hanseníase no Brasil. No entanto, ocorre hoje uma capacitação deficiente até mesmo nessas doenças de alta prevalência, uma vez que, por meio da revisão de literatura sobre a MFH, encontram-se inúmeros exemplos de pacientes que tiveram diagnóstico errado, como aqueles que foram diagnosticados e tratados como portadores de hanseníase.^{16,31,45} A necessidade de se encaminhar o paciente ao Dermatologista quando há dúvida no diagnóstico de alguma lesão cutânea é, pois, inquestionável.

CONCLUSÃO

A MF é uma doença incomum nas unidades de saúde primárias dificultado o diagnóstico pelo médico generalista. Tendo em vista que a variante hipocrômica da MF é ainda mais rara, o diagnóstico torna-se desafiador, mesmo para o dermatologista.

A respeito da MFH, apesar da inexistência de terapia curativa, a fototerapia destaca-se como eficaz em reduzir as lesões e evitar a progressão da doença. Além disso, é uma estratégia não invasiva, baixa em efeitos adversos e de baixo custo ao sistema de saúde, sendo, portanto, a primeira escolha terapêutica para os casos cutâneos.

Não se deve, ainda, negar a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. Por se tratar de uma neoplasia maligna de células sanguíneas, os pacientes com diagnóstico comprovado de MFH podem ser conduzidos e acompanhados pela hematologia, oncologia, entre outras especialidades médicas.

Conflitos de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Suporte financeiro: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Proveniência e revisão por pares: Não comissionado; revisão externa por pares

Provenance and peer review: Not commissioned; externally peer reviewed

REFERÊNCIAS

1. Amorim GM, Niemeyer-Corbellini JP, Quintella DC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Hypopigmented mycosis fungoides: a 20-case retrospective series. *Int J Dermatol*. 2018; 57: 306-12.
2. Furlan FC. Micose fungoide hipocromiante: estudo epidemiológico e análise patogênica dos mecanismos da hipopigmentação [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013. doi: 10.11606/T.5.2013.tde-08082013-094811.
3. Ardigó M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L.

- Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: A clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 264-71. doi:10.1067/S0190-9622(03)00907-1
4. Duquia RP, Souza PRM, Gervini RL, Schwartz J, Prochnau A, Almeida HL. Micose fungóide hipopigmentar com 20 anos de evolução. *An Bras Dermatol.* 2005; 80: 189-91.
 5. Azulay DR, Azulay L, Azulay RD. *Dermatologia.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
 6. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24 : 716-21.
 7. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol.* 2013; 88: 954-960. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132336
 8. Pereira HC, Tanaka RM, Goulart AO, Mazzocato AT. Micose fungóide: relato de caso. *Vitalle. Rev C S.* 2002; 14: 87-96.
 9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. *Cânceres de células linfóides.* In: Harrison Medicina Interna. 17ª ed. São Paulo: McGraw Hill; 2008. p. 697.
 10. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005;105:3768-85.
 11. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, Filosa A, Tasseti A, Marche Regional Multicentric Study Group of Cutaneous Lymphomas, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol.* 2005; 75: 136-45.
 12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; 127: 2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
 13. Weaver J, Mahindra AK, Pohlman B, Jin T, Hsi ED. Non-mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma: Reclassification according to the WHO-EORTC classification. *J Cutan Pathol.* 2010;37:516-24.
 14. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:565-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01557.x
 15. El-Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:450-7.
 16. Khopkar U, Doshi BR, Dongre AM, Gujral S. A study of clinicopathologic profile of 15 cases of hypopigmented mycosis fungoides. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77:167-73. doi: 10.4103/0378-6323.77456
 17. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol.* 2001; 28:174-83. doi: 10.1034/j.1600-0560.2001.028004174.x
 18. Singh ZN, Tretiakova MS, Shea CR, Petronic-Rosic VM. Decreased CD117 expression in hypopigmented mycosis fungoides correlates with hypomelanosis: lessons learned from vitiligo. *Mod Pathol.* 2006; 19:1255-60.
 19. El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H, Cerroni L. Lymphomatoid papulosis. Reappraisal of clinicopathologic presentation and classification into subtypes A, B and C. *Arch Dermatol.* 2004; 140:441-7. doi:10.1001/archderm.140.4.441
 20. Whittam LR, Calonje E, Orchard G, Fraser-Andrews EA, Woolford A, Russell-Jones R. CD8-positive juvenile onset mycosis fungoides: an immunohistochemical and genotypic analysis of six cases. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1199-204 doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03888.x
 21. Werner B, Brown S, Ackerman AB. "Hypopigmented mycosis fungoides" is not always mycosis fungoides! *Am J Dermatopathol.* 2005; 27:56-67. doi: 10.1097/01.dad.0000144161.49294
 22. Ben-Amity D, Michael D, Feinmesser M, Hodak E. Juvenile mycosis fungoides diagnosed before 18 years of age. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83:451-6.
 23. Wain EM, Orchard GE, Whittaker SJ, Spittle M, Sc MF, Russell-Jones R. Outcome in 34 patients with juvenile-onset mycosis fungoides: a clinical, immunophenotypic, and molecular study. *Cancer.* 2003; 98:2282-90.
 24. Kim ST, Sim HJ, Jeon YS, Lee JW, Roh HJ, Choi SY, et al. Clinicopathological features and T-cell receptor gene rearrangement findings of mycosis fungoides in patients younger than age 20 years. *J Dermatol.* 2009; 36:392-402.
 25. Neuhaus IM, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence. *Pediatr Dermatol.* 2013; 17:403-6.
 26. Yamashita T, Abbade LPF, Marques MEA, MSA. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol.* 2012; 87: 817-30.
 27. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. Cutaneous Manifestations of Hodgkin Lymphoma. In: *Skin lymphoma. The illustrated guide.* 3th ed. Cambridge: Wiley-Blackwell; 2009. p. 11-56.
 28. Kempf W, Sander CA. Classification of cutaneous lymphomas - an update. *Histopathology.* 2010; 56:57-70.
 29. Massone C, Kodama K, Kerl H, Cerroni L. Histopathologic features of early (patch) lesions of mycosis fungoides: a morphologic study on 745 biopsy specimens from 427 patients. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 550-60.
 30. Fung MA, Murphy MJ, Hoss DM, Grant-Kels JM. Practical evaluation and management of cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 325-57; 358-60.
 31. Vandergriff T, Nezafati KA, Susa J, Karai L, Sanguinetti A, Hynan LS, et al. Defining early mycosis fungoides: validation of a diagnostic algorithm proposed by the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Cutan*

Artigo de Revisão

- Pathol. 2015; 42: 318-28. doi: 10.1111/cup.12470.
32. Stone ML, Styles AR, Cockerell CJ, Pandya AG. Hypopigmented mycosis fungoides: a report of 7 cases and review of the literature. *Cutis*. 2001; 67:133-8.
 33. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebowitz M, Braverman IM, DiCostanzo D. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: demography, histopathology, and treatment of seven cases. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:987-93.
 34. Ozcan D, Seçkin D, Ozdemir BH. Hypopigmented macules in an adult male patient. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33: 667-8.
 35. Rizzo FA, Vilar EG, Pantaleão L, Fonseca EC, Magrin PF, Henrique-Xavier M, et al. Micose fungóide em crianças e adolescentes: Relato de seis casos com predomínio da forma hipocrômica e revisão da literatura. *Dermatol Online J*. 2012; 18:3.
 36. Steiner D, Bedin V, Moraes MB, Villas RT, Steiner T. Vitiligo. *An Bras Dermatol*. 2004; 79: 335-351.
 37. Miazek N, Michalek I, Pawlowska-Kisiel M, Olszewska M, Rudnicka, L. Pityriasis Alba - common disease, enigmatic entity: up-to-date review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32: 786-91.
 38. Rupoli S, Goteri G, Pulini S, Filosa A, Tassetti A, Offidani M, et al. Long-term experience with low-dose interferon-alpha and PUVA in the management of early mycosis fungoides. *Eur J Haematol*. 2005; 75: 136-45.
 39. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, D'Incan, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1014-30.
 40. Quereux G, Marques S, Nguyen JM, Bedane C, D'Incan M, Dereure O, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 727-33.
 41. Heng YK, Koh MJA, Giam YC, Tang MBY, Chong WS, Tan SH. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol*. 2014;31:477-82.
 42. Neto ES. Revisão da classificação atual dos linfomas cutâneos primários. [Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina]. Coimbra: Faculdade de Medicina, UC; 2015.
 43. Cerqueira, TB. Micose fungóide hipocrômica na infância: avaliação de um caso clínico. *Rev Med Minas Gerais*. 2018; 28:1943.
 44. Hernandez C, Worobec SM, Gaitonde SS, Kiripolsky ML, Aquino K. Progression of undiagnosed cutaneous T-cell lymphoma during efalizumab therapy. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 92-4.
 45. Lafaille P, Bouffard D, Provost N. Exacerbation of undiagnosed mycosis fungoides during treatment with etanercept. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 94-5.
 46. Bernardes CA, Ferreira MR, Fernandes EDCFA, Moreno MA, Velho PENF. Diagnóstico e Condutas Dermatológicas em uma Unidade Básica de Saúde Dermatológica. *Educ Med*. 2015; 39: 88-94.
 47. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances and challenges. *Lancet*. 2011; 377: 1778-97. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60054-8.