

## Micose fungóide: estudo epidemiológico de 17 casos e avaliação da resposta terapêutica à PUVA\*

### *Mycosis fungoides: epidemiologic study of 17 cases and evaluation of PUVA photochemotherapy\**

Ida Duarte<sup>1</sup>Roberta Buense<sup>2</sup>Simone Aoki<sup>3</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - A fotoquimioterapia com PUVA é indicada para tratamento da micose fungóide, empregada como monoterapia em estágios precoces ou combinada a outras drogas nos estágios mais avançados da doença.

OBJETIVOS - Avaliação da resposta terapêutica à fotoquimioterapia PUVA em pacientes com micose fungóide.

MÉTODOS - Entre janeiro de 1996 e novembro de 2003 avaliaram-se 17 pacientes com micose fungóide no setor de Fototerapia da Clínica Dermatológica da Santa Casa de São Paulo. A terapia com PUVA foi realizada como monoterapia nos estágios iniciais ou como coadjuvante nos estágios avançados da doença. Avaliou-se o resultado do tratamento quanto ao aspecto clínico das lesões e parâmetros histológicos após tratamento.

RESULTADOS - Quatorze de 16 pacientes responderam à fotoquimioterapia. Relacionando o estadiamento da doença à resposta terapêutica obteve-se o seguinte: cinco pacientes (um em estágio IA e quatro em IB) com controle total (cura das lesões); quatro (todos IB) com melhora intensa (controle de 70-99%); dois (IIB e IVA) com melhora moderada (de 50 a 69%); três (IA, IB, IIA) com melhora discreta (menos 50%); dois (IB, IIB) inalterados (sem resposta). Um paciente teve de descontinuar o tratamento por apresentar intenso ardor.

CONCLUSÃO - Houve resposta à terapia PUVA em 87% dos pacientes, com controle total ou melhora intensa da doença em 56% dos casos. Sua efetividade permitiu regressão das lesões cutâneas, principalmente nos casos precoces. A fotoquimioterapia com PUVA mostrou ser tratamento seguro e efetivo, devendo ser considerado em pacientes com micose fungóide.

Palavras-chave: Linfoma de células T cutâneo; Micose fungóide; Terapia PUVA

**Abstract:** BACKGROUND - PUVA photochemotherapy is indicated to treat mycosis fungoides, either as monotherapy in the earlier stages of the disease or in combination with other drugs in more advanced stages of evolution.

OBJECTIVES - To evaluate PUVA photochemotherapy response in patients with mycosis fungoides.

METHODS - From January 1996 to November 2003, 17 patients with a diagnosis of mycosis fungoides were seen in the Dermatological Phototherapy Division of Santa Casa de São Paulo, Brazil. PUVA treatment was carried out as monotherapy at early stages of evolution and in combination with other treatments in more advanced cases of mycosis fungoides. The treatment response was evaluated regarding cutaneous clinical and histological improvement.

RESULTS - Fourteen of 16 patients improved after PUVA. The rate of improvement in skin after treatment related to the initial stage of disease presented as follows: five patients (one in stage IA and four in IB) had total control (cure of lesions); four (all IB) had major regression (improvement of 70%-99%); two (IIB and IVA) had moderated improvement (50%-69%); three (IA, IB, IIA) had mild regression (less than 50%); two (IB, IIB) were unaltered. Only one patient had to discontinue treatment due to intense burning.

CONCLUSION - Eighty-seven percent patients responded to PUVA therapy, and 56% presented total control or significant improvement of lesions. The effectiveness of treatment resulted in regression of lesions mainly in early stage cases. PUVA photochemotherapy was a successful and safe treatment, making it a good choice for patients with mycosis fungoides.

Keywords: Lymphoma, T-Cell, cutaneous; Mycosis fungoides; PUVA therapy

Recebido em 08.08.2005.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 16.01.2006.

\* Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

<sup>1</sup> Professora-adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Responsável pelo Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Pós-graduanda em Dermatologia pela Universidade de São Paulo. Médica dermatologista voluntária do Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Estagiária da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

As células T cutâneas constituem uma população dinâmica de linfócitos com distintos marcadores celulares de superfície. A malignização das células T epidermotrópicas resulta na denominação global linfoma cutâneo de células T (LCCT). Portanto, o LCCT representa uma doença linfoproliferativa originada de clones malignos de células T, decorrentes de alteração em seu processo de apoptose.<sup>1,2</sup>

Trata-se de linfoma não Hodgkin apresentando-se sob diversas manifestações clínicas, muitas vezes de difícil diferenciação entre elas, sendo ainda possível uma forma evoluir para outra.<sup>3,4</sup>

As principais variantes do LCCT são agrupadas em: I) micose fungóide e suas diversas subdivisões; II) LCCT não-micose fungóide; III) desordens linfoproliferativas da imunodeficiência. Dessa forma, a micose fungóide define-se como uma subdivisão do LCCT.<sup>5,6</sup>

As células neoplásicas da micose fungóide correspondem a clones de células T de memória migrando para a derme superficial e a epiderme, o que favorece a utilização de terapêuticas direcionadas à pele.<sup>7-15</sup>

O tratamento do LCCT ainda é motivo de discussões, sendo propostos diversos métodos terapêuticos para sua abordagem, sem real consenso sobre a melhor terapêutica a ser utilizada. Os dados da literatura demonstram que o sucesso do tratamento depende diretamente da fase evolutiva em que se encontra a doença, bem como da resposta individual de cada paciente. Quanto mais precoce a abordagem terapêutica, melhor o prognóstico para o paciente.<sup>7</sup>

Entre os métodos mais consagrados citam-se a quimioterapia tópica (com mostarda nitrogenada ou carmustina), a quimioterapia sistêmica, a corticoterapia tópica, a radioterapia, os imunomoduladores biológicos (interferon-alfa, interferon-gama e interleucina 2) e o transplante alógeno de medula óssea. Novas abordagens terapêuticas estão em fase experimental, como imunotoxinas (denileucina difitox que seria seletiva contra células T neoplásicas), citocinas imunomoduladoras mais potentes (IL-12 recombinante para exacerbar mecanismos imunes antitumorais inatos), imunoterapia utilizando células dendríticas aderidas a antígenos tumorais, vacinação com peptídeos sintéticos ou plasmídeos de DNA que expressam a região variável do receptor beta das células T e, futuramente, a transdução genética e protéica para corrigir defeitos intracelulares das células T neoplásicas.<sup>8,9</sup>

Finalmente, cabe citar a fotoquimioterapia com PUVA, objeto de estudo deste trabalho. Esse método consiste na irradiação da pele com raios ultravioleta A, que, associada ao uso oral de uma substância psoralênica, tem efeito fototóxico sobre a pele. A PUVA atua principalmente como agente antiproliferativo sobre os linfócitos T (LT).

Os objetivos deste trabalho foram: 1) caracterização do grupo de pacientes portadores de micose fungóide de acordo com sexo, cor e estadiamento da

doença; 2) avaliação da resposta terapêutica com fotoquimioterapia (PUVA) aplicada nesses pacientes, nos diversos estádios de evolução dessa dermatose.

## MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período compreendido entre janeiro de 1996 e novembro de 2003 foram atendidos 17 pacientes portadores de micose fungóide na Clínica de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. O diagnóstico de micose fungóide foi realizado por avaliação clínica e confirmação anatomopatológica.

Todos os pacientes foram encaminhados ao setor de Hematologia para estadiamento. Para tal, utilizou-se o método TNM (tumor-node-metastasis system) adaptado aos parâmetros específicos do LCCT. Consideraram-se o aspecto clínico e o grau de comprometimento da lesão, tanto local como sistêmico, levando-se em conta a superfície corpórea atingida e o comprometimento de linfonodos, do sangue periférico e de vísceras (Quadro 1).

A indicação do tratamento fotoquimioterápico foi realizada após o estadiamento. Para os pacientes nos estádios iniciais foi indicado PUVA como monoterapia. Em estádios mais avançados a fotoquimioterapia foi indicada apenas como tratamento coadjuvante, na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A fotoquimioterapia compreende a associação da radiação UVA aos efeitos fototóxicos de uma substância psoralênica administrada via oral no intuito de produzir um efeito imunossupressor sobre a pele. As especificações dos componentes desse método de tratamento são as seguintes:

Características da radiação UVA: a radiação ultravioleta tipo A consiste em raios de luz cujo comprimento de onda varia de 320 a 400nm. Esses raios são emitidos por lâmpadas especiais dispostas no interior de uma cabina de 1m<sup>2</sup>, no interior da qual se posiciona o paciente em posição supina, com os olhos protegidos por óculos que filtram a radiação evitando danos oftalmológicos. A potência da radiação UVA é diretamente proporcional ao tempo de exposição e medida em Joules/cm<sup>2</sup>. O tempo de exposição varia conforme o fototipo do paciente, a resposta individual ao tratamento e o número de sessões de fotoquimioterapia já realizadas.

Características da substância psoralênica: a substância utilizada no presente estudo foi o 8-metoxipsoraleno (8-MOP) na concentração de 0,6mg/kg de peso, prescrita sob a forma de xarope, administrado via oral, 60 minutos antes da realização de cada sessão de fototerapia. O objetivo de seu uso consiste na potencialização da captação dos raios UVA pela pele, em virtude de sua ação fototóxica. Todos os pacientes foram submetidos a duas ou três sessões semanais, de acordo com a intensidade do quadro clínico.

O resultado do tratamento com fotoquimioterapia foi avaliado conforme parâmetros clínicos referentes

**QUADRO 1:** Estadiamento da micose fungóide

<b>PELE</b>			
T1	-	Máculas, pápulas ou placas < 10% superfície cutânea.	
T2	-	Máculas, pápulas ou placas > 10% superfície cutânea.	
T3	-	Tumores	
T4	-	Eritrodermia	
<b>LINFONODOS</b>			
N0	-	sem linfonodos palpáveis / histologia negativa	
N1	-	linfonodo periférico palpável	
(N1o)	-	histologia não realizada / N1n - histologia negativa / N1r - histologia reacional / N1d - linfadenite dermopática)	
N2	-	linfonodo periférico não palpável / histologia positiva	
N3	-	linfonodo periférico palpável / histologia positiva	
<b>ÓRGÃOS INTERNOS ENVOLVIDOS</b>			
M0	-	negativo	
M1	-	positivo (metástase)	
<b>SANGUE</b>			
B0	-	< 5% cel atípicas circulantes	
B1	-	> 5% cel atípicas circulantes	
<b>ESTADIAMENTO</b>			
Ia	-	T1	N0 M0
Ib	-	T2	N0 M0
IIa	-	T1/2	N1 M0
IIb	-	T3	N0/1 M0
III	-	T4	N0/1 M0
IVa	-	T1/4	N2/3 M0
IVb	-	T1/4	N0/3 M1

Fonte: Cerroni L, Gatter K, Kerl H. An illustrated guide to skin lymphoma. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell; 2005, p.10.

ao aspecto das lesões cutâneas (melhora macroscópica do processo infiltrativo, desaparecimento do eritema, ausência de novas lesões). Nos casos em que houve remissão clínica total das lesões realizou-se novo exame anatomopatológico da região cutânea previamente acometida. Constatando-se desaparecimento das alterações histológicas compatíveis com micose fungóide, considerou-se o paciente sob controle da doença.

Todos os pacientes foram seguidos durante um período de no máximo 12 meses em que foram avaliados:

- o tempo necessário para o início de melhora das lesões cutâneas;
- o número mínimo de sessões para se observarem indícios de resposta terapêutica;
- a intensidade da resposta terapêutica: verificou-se o número total de sessões de fotoquimioterapia realizadas.

Os pacientes foram classificados de acordo com sua evolução do acometimento cutâneo após tratamento em:

1) inalterados (se não houve alteração das lesões cutâneas);

2) com melhora discreta (se houve menos de 50% de melhora clínica);

3) com melhora moderada (se houve de 50% a 69% de melhora clínica);

4) com melhora intensa (se houve de 70% a 99% de melhora clínica);

5) com controle total da doença (se houve 100% de melhora clínica das lesões cutâneas, além de exame anatomopatológico sem evidências de neoplasia).

Avaliou-se também a correlação entre a resposta terapêutica e o estadiamento inicial da micose fungóide.

**RESULTADOS**

As características dos 17 pacientes selecionados neste estudo estão descritas a seguir. Totalizaram 10 pacientes do sexo feminino e sete do sexo masculino, portanto com predominância de 59% para as mulheres sobre 41% para os homens (Gráfico 1).

A cor branca foi a mais prevalente, representando 76% (13 pacientes). Encontraram-se ainda três pacientes pardos (representando 18%) e um de cor negra (6%) (Gráfico 2).

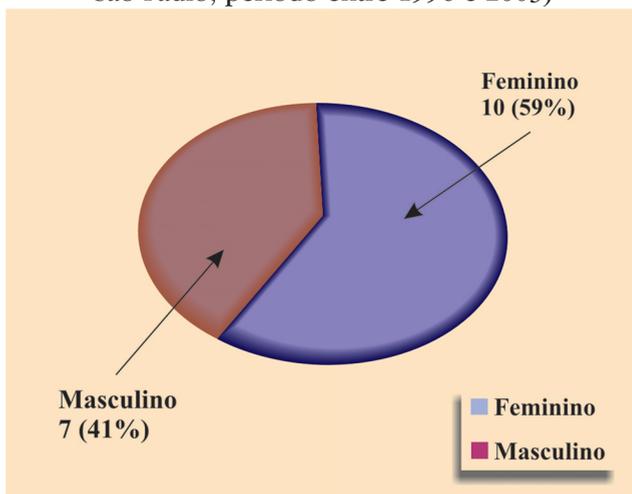
A idade dos pacientes tratados variou de 31 a 80 anos: média de 56,6 anos.

Ao início do tratamento os pacientes foram submetidos a estadiamento da doença, conforme o método TNM, tendo apresentado a seguinte distribuição: dois pacientes (12%) foram classificados como IA; 11 (64%) como IB; um (6%) como IIA; dois (12%) como IIB; e um (6%) como IVA (Gráfico 3).

O tempo de tratamento para início de melhora das lesões variou de um a seis meses. Observou-se ainda que 70% (12/17 pacientes) obtiveram início de resposta com até dois meses de tratamento.

O número mínimo de sessões para início de melhora variou de três a 50, com média de 16 sessões.

**GRÁFICO 1:** Distribuição dos 17 pacientes com diagnóstico de micose fungóide de acordo com o sexo (Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo; período entre 1996 e 2003)



O número total de sessões de fototerapia variou de 13 a 136, com média de 57 sessões.

Dezesseis pacientes foram acompanhados durante os 12 meses estabelecidos para seu seguimento. O tempo total de tratamento variou de dois a 12 meses, com média de sete meses. Um paciente abandonou o tratamento por intolerância ao efeito colateral de ardor intenso após as aplicações de PUVA. Os demais 16 pacientes finalizaram o estudo da seguinte forma (Gráfico 4):

- cinco pacientes evoluíram para o controle total da doença, traduzindo-se por remissão macroscópica total das lesões e avaliação microscópica, mediante exame anatomopatológico livre de alterações celulares em locais anteriormente documentados com modificações neoplásicas;

- quatro obtiveram melhora intensa;
- dois obtiveram melhora moderada;
- três deles apresentaram melhora discreta;
- dois pacientes evoluíram inalterados quanto às lesões cutâneas.

O resultado do tratamento foi analisado de acordo com o estadiamento inicial de cada paciente ao momento do diagnóstico (Tabela 1).

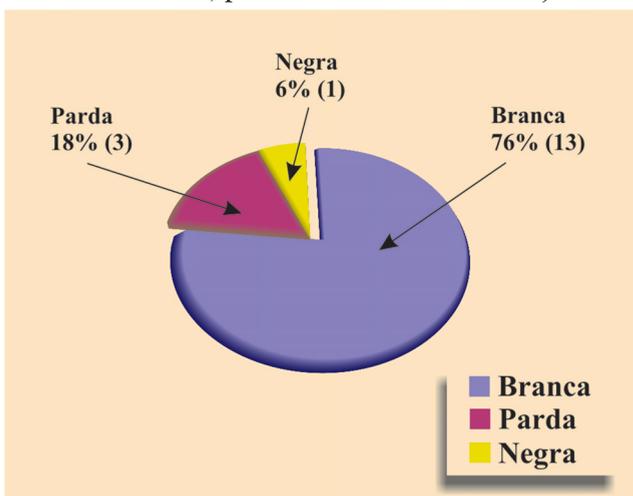
Considerando-se os cinco pacientes que obtiveram “controle total” da doença, um era de estadiamento IA, e quatro de estadiamento IB, ou seja, todos apresentavam a doença em seu estado inicial.

Todos os quatro pacientes com “melhora intensa” eram de estágio IB, também com doença localizada, em fase inicial.

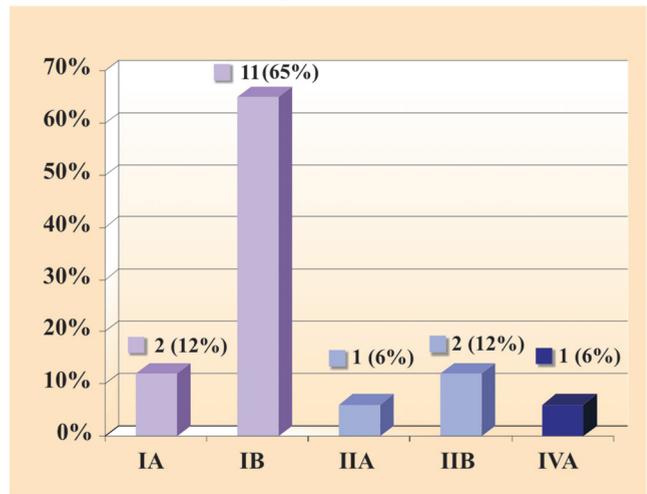
Em relação aos dois pacientes com “melhora moderada”, um era do estágio IIB, e um do estágio IVA (doença disseminada).

Os três pacientes com “melhora discreta” eram

**GRÁFICO 2:** Distribuição dos 17 pacientes com diagnóstico de micose fungóide de acordo com a cor (Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo; período entre 1996 a 2003)



**GRÁFICO 3:** Distribuição de 17 pacientes com diagnóstico de micose fungóide conforme o estadiamento inicial da doença (Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo; período entre 1996 e 2003)



de estágio IA, IB e IIA, ou seja, tanto pacientes na forma inicial como na forma já invasiva da doença.

Quanto aos dois pacientes inalterados, um era de estágio IB, e o outro de IIB.

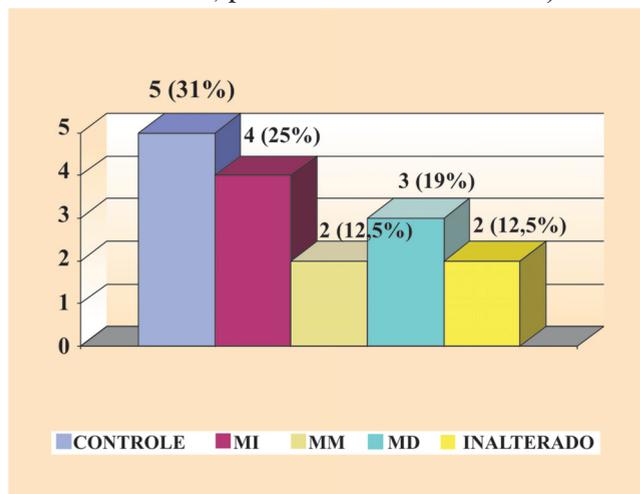
### DISCUSSÃO

A micose fungóide é o tipo de linfoma cutâneo primário mais comum na população em geral, perfazendo 39% dos linfomas cutâneos. Foi relatada a incidência de 0,5 casos por 100.000 pessoas por ano, e a idade dos pacientes acometidos variou em torno da média de 56 anos.<sup>10,11</sup> Portanto, a micose fungóide é considerada doença rara na população, e talvez por esse motivo haja dificuldade para se realizar a caracterização epidemiológica desse tipo específico de linfoma não Hodgkin. Weinstock et al. publicaram em 1999 um estudo americano que apontava a incidência entre os anos de 1973 e 1992 de 0,36 casos por 100.000 habitantes a cada ano. Concluíram que a taxa de incidência tem sido estável ao longo dos anos e que a taxa de mortalidade tem diminuído.<sup>12,13</sup> Outro estudo, espanhol, de Morales Suarez-Varela et al., publicado em 2000, sugeriu que a incidência dos casos de micose fungóide tem aumentado ao longo dos anos, mas ao mesmo tempo considerou que esses dados seriam resultados decorrentes da melhoria das técnicas diagnósticas. Poucos fatores de risco foram identificados, mas foi percebida associação com exposição industrial, particularmente a óleos. Notou-se ainda que o risco para desenvolver micose fungóide foi maior no sexo masculino e na cor negra.<sup>14</sup> Um estudo tunisiano constatou a predominância do sexo feminino.<sup>11</sup>

No presente estudo houve ocorrência de 59% no sexo feminino, portanto discreta predominância de mulheres.

Setenta e seis por cento dos pacientes eram da

**GRÁFICO 4:** Distribuição dos 16 pacientes com diagnóstico de micose fungóide, de acordo com o resultado final do tratamento com fotoquimioterapia PUVA (Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo; período entre 1996 e 2003)



**Controle:** controle total das lesões cutâneas, com avaliação histológica livre de doença na pele;  
**MI:** melhora intensa (70% a 99% de melhora clínica);  
**MM:** melhora moderada (50% a 69% de melhora clínica);  
**MD:** melhora discreta (< 50% melhora clínica);  
**Inalterado:** sem melhora das lesões cutâneas.

cor branca, ao contrário do que se evidenciou na literatura.

A média dos pacientes quanto à idade, na época do diagnóstico de micose fungóide, foi de 56,6 anos, dado condizente com os da literatura.

Com relação ao estadiamento da doença na época do diagnóstico, dos 17 pacientes estudados,<sup>13</sup> (76%) estavam entre os estádios IA e IB da micose fungóide; três (18%) entre os estádios IIA e IIB; um (6%) apresentava a forma invasiva da doença (estádio IVA), caracterizada pela variante denominada síndrome de Sézary.

Os nove (53%) pacientes com controle total da doença ou melhora de no mínimo 70% das lesões eram inicialmente de estádios IA e IB, representando 69% dessa categoria. Os outros quatro pacientes enquadravam-se nos estádios IIA, IIB e IVA, mas, embora apresentando forma mais grave da doença, 75% deles (três pacientes) apresentaram melhora de moderada a discreta com o tratamento. Pela casuística do presente estudo, os pacientes em estágios precoces da doença eram os mais frequentes e foram exatamente os que se beneficiaram com a fotoquimioterapia. Os resultados desta pesquisa, assim como os evidenciados pela literatura, levam a crer que a eficácia terapêutica da fotoquimioterapia com PUVA para os casos de micose fungóide depende principalmente do estadiamento inicial da doença, mas mesmo nos casos mais avançados essa opção terapêutica se mostrou útil com o objetivo de diminuir a sintomatologia dos pacientes estudados.

Do total de 16 pacientes que completaram o tratamento, 14 (87%) obtiveram alguma resposta terapêutica, com algum grau de benefício quando submetidos ao tratamento com a fotoquimioterapia. Dos 17 pacientes estudados, um apresentou efeitos colaterais intensos, com sensação de ardor nas lesões, o que foi suficiente para impedi-lo de prosseguir o tratamento.

A terapia com PUVA tem seus mecanismos de ação bem estudados e definidos na literatura. A eficácia dessa terapia estaria ligada tanto ao poder fototóxico direto de destruir as células neoplásicas como à capacidade de alterar a produção de citocinas, ou seja, uma capacidade imunomoduladora de efeitos indiretos no combate às células neoplásicas.

A ação imunomoduladora da terapia com PUVA está relacionada a sua capacidade de agir sobre as citocinas inflamatórias, sobre os monócitos e sobre as próprias células T neoplásicas. Já foi provado que células CD4+ tratadas com PUVA produzem citocinas de células Th1 do tipo IFN-gama e IL-2, que por sua vez ativam linfócitos T citotóxicos CD8+, com ação

**TABELA 1:** Comparação dos 16 pacientes com diagnóstico de micose fungóide, de acordo com o estadiamento inicial da doença e o resultado do tratamento com PUVA (Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo; período entre 1996 e 2003)

Estadiamento	IA	IB	IIA	IIB	IVA	Total
<b>Resultado</b>						
C	1	4	-	-	-	5
MI	-	4	-	-	-	4
MM	-	-	-	1	1	2
MD	1	1	1	-	-	3
Inalterado	-	1	-	1	-	2
<b>Total</b>	2	10	1	2	1	16

C: controle total (regressão completa das lesões cutâneas, com avaliação histológica livre de doença na pele)  
 MI : melhora intensa ( 70% a 99% de melhora clínica)  
 MM: melhora moderada (50% a 69% de melhora clínica)  
 MD: melhora discreta (< 50% melhora clínica)  
 I: inalterado (sem melhora das lesões cutâneas)

antitumoral direta. As mesmas células CD4+ simultaneamente estimulariam monócitos a produzir citocinas, como IL-8, e a se transformar em eficientes células apresentadoras de antígeno antitumorais para os linfócitos CD8+ citotóxicos. Finalmente, os linfócitos T CD8+ citotóxicos seriam responsáveis pela lise das células neoplásicas pela liberação de citocinas Th2. Apesar de tudo, ainda não se elucidou o mecanismo molecular exato pelo qual a fotoquimioterapia atua sobre esses eventos celulares.<sup>11,16,20</sup>

A terapia com PUVA mostrou-se efetiva não só no sentido de haver possibilidade de controle neoplásico total ou mesmo de remissão prolongada da doença, mas em sua capacidade de oferecer relevante melhora na qualidade de vida dos pacientes tratados. Proporcionou-se a esses pacientes melhora no aspecto das lesões cutâneas, menor índice de infecções secundárias da pele e conseqüentemente se favoreceu o restabelecimento de sua auto-estima e de seu bem-estar geral.<sup>21</sup> Verificou-se bom grau de aderência ao tratamento, pela facilidade de

sua administração, boa relação custo/benefício e poucos efeitos colaterais durante o tratamento. Há ainda que considerar a enorme vantagem de se poder reiniciar o tratamento quando necessário, tendo em vista sua baixa toxicidade. Sua ação tópica sobre a lesão neoplásica permite também a associação com outros métodos terapêuticos sistêmicos, se necessário, não interagindo com eles de forma deletéria. Por todos esses motivos, a terapia com PUVA foi considerada uma boa opção terapêutica para os casos de micosse fungóide relatados na literatura, o que se confirmou no presente estudo.

## CONCLUSÕES

A terapia com PUVA foi efetiva em 87% dos pacientes, sendo que 56% tiveram controle total ou melhora intensa da doença. A efetividade foi maior nos estádios iniciais da doença. A fotoquimioterapia demonstrou-se tratamento seguro e efetivo, com boa adesão dos pacientes, devendo, por isso, ser considerada para os portadores de micosse fungóide. □

## REFERÊNCIAS

1. Heald PW, Yan SL, Edelson RL, Tigelaar R, Picker LJ. Skin selective lymphocyte homing mechanisms in the pathogenesis of leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 1993; 101:222-7.
2. Nickeloff BJ, Griffiths C. Intraepidermal but not dermal T-lymphocytes are positive for a cell-cycle associated antigen Ki-67 in mycosis fungoides. *Am J Pathol.* 1990; 136:261-3.
3. Clendinning WE. Mycosis fungoides-relationship to malignant cutaneous reticulosis and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol.* 1964; 89:785-9.
4. Schein P. NIH Conference: Clinical features of cutaneous T cell lymphoma. *Ann Intern Med.* 1975; 83:534-52.
5. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Vanglese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited plaque) mycosis fungoides: A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol.* 1996;132:1309-13.
6. Kikuchi A. Parapsoriasis en plaques: Its potential for progression to malignant lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:419-22.
7. Apisarnthanarax N, Talpur R, Duvic M. Treatment of cutaneous T cell lymphoma: current status and future directions. *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3:193-215.
8. Vonderheid EC. Treatment planning in cutaneous T cell lymphoma. *Dermatol Ther.* 2003; 16: 276-82.
9. Lain T, Talpur R, Duvic M. Long term control of mycosis fungoides with topical bexarotene. *Int J Dermatol.* 2003; 42:238-41.
10. Weinstock MA, Horn JW. Mycosis fungoides in the United States: increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA.* 1988; 260:42-6.
11. Fazaa B, Goucha S, Zermoni R, Zeglaoui S, Zghal M, Kennou H, et al. Mycosis fungoides: study of a series of Tunisian cases. *Tunis Med.* 2002;80:40-5.
12. Weinstock MA, Reyner JF. The changing survival of patients with mycosis fungoides: a population-based assessment of trends in the United States. *Cancer.* 1999;85:208-12.
13. Weinstock MA, Gardstein B. Twenty-year trends in the reported incidence of mycosis fungoides and associated mortality. *Am J Public Health.* 1999;89:1240-4.
14. Morales S, Varela MM. Mycosis fungoides: review of epidemiological observations. *Dermatology.* 2000; 201:21-8.
15. Epstein EH, Levin DL, Croft JD, Lutzner MA. Mycosis fungoides - survival, prognostic features, response to therapy and autopsy findings. *Medicine (Baltimore).* 1972;51:61-72.
16. Tran D, Kwok YK, Goh CL. A retrospective review of PUVA therapy at the National Skin Center of Singapore. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2001;17:164-7.
17. Tokura Y, Seo N, Yagi H, Takigawa M. Photoactivational cytokine-modulatory action of 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A in lymphocytes, monocytes, and cutaneous T cell lymphoma cells. *Ann NY Acad Sci.* 2001;941:185-93.
18. Yoo EK, Rook AH, Elinitras R, Gasparro FJ, Vowels BR. Apoptosis induction by ultraviolet light A and Photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: Relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* 1996;107:235-41.
19. Gathers RC, Scherschun L, Maleck F, Fivenson DP, Lin HW. Narrowband UVB phototherapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:191-7.
20. Connors JM, Hsi ED, Foss FM. Lymphoma of the skin. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2002; 263-82.
21. Chiarion-Sileni V, Bononi A, Forrora CW, Sorrone M, Alaibac M, Ferrazi E, et al. Phase II trial of interferon- $\alpha$ 2a plus psoralen with ultraviolet light A in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2002;95:569-75.

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ida Duarte

Rua Diana, 820 / 151

05019-000 - São Paulo - SP

E-mail: idaduarte@terra.com.br

Como citar este artigo: Duarte I, Buense R, Aoki S. Micosse fungóide: estudo epidemiológico de 17 casos e avaliação da resposta terapêutica à PUVA (radiação ultravioleta A associada ao 8- metoxipsoraleno oral). *An Bras Dermatol.* 2006;81(1):40-5.