

# Alterações oculares em micose fungóide associada com vírus linfotrópico de células t humanas tipo I

## *Ocular findings in mycosis fungoides associated with human t-lymphotropic virus type I*

Epaminondas de Souza Mendes Junior<sup>1</sup>, Ricardo Luz Leitão Guerra<sup>2</sup>, Leonora Cristina Leal Palma<sup>3</sup>, Eduardo Ferrari Marback<sup>4</sup>, Patrícia Maria Fernandes Marback<sup>5</sup>

### RESUMO

São relatados dois casos da associação de micose fungóide e HTLV-I. Os achados oftalmológicos observados foram, no caso 1: ceratopatia ponteada e ceratoconjuntivite seca e; no caso 2: ceratoconjuntivite seca, espessamento e nódulos difusos em bordas palpebrais. A associação de micose fungóide e HTLV-I nos dois casos sugere envolvimento deste vírus na etiopatogenia da doença. Maior conhecimento e realização de estudos bem controlados poderão ser úteis na determinação precisa desta hipótese.

**Descritores:** Micose fungóide/diagnóstico; Micose fungóide/etiologia, Ceratoconjuntivite seca/etiologia; Infecções por HTLV-I/diagnóstico, Pálpebras/patologia; Relatos de casos

<sup>1</sup>Estagiário em Oculoplástica no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil;

<sup>2</sup>Aluno do 3º ano do Curso de Especialização em Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil;

<sup>3</sup>Oftalmologista do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil;

<sup>4</sup>Doutor, Assistente do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil;

<sup>5</sup>Doutora, Assistente do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil.

\*Trabalho realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia - UFBA - Salvador (BA), Brasil

\* Apresentado como Pôster na XX Jornada de Oftalmologia Centro de Estudos Professor Heitor Marback - Salvador - Bahia em 22 e 23 de fevereiro de 2008

Recebido para publicação em: 12/7/2010 - Aceito para publicação em 14/9/2010

## INTRODUÇÃO

**M**icose fungóide (MF) é uma forma de linfoma cutâneo de células T<sup>(1-8)</sup> que acomete primariamente na pele (epidermotropismo), podendo também ocorrer em linfonodos e vísceras e com muitas variações clinicopatológicas<sup>(1,2,5)</sup>. Ocorre preferencialmente em adultos na faixa etária entre cinquenta e cinco e sessenta anos, sendo pouco mais frequente no sexo masculino<sup>(1,6-2,1)</sup> e raramente descrita na infância e em adultos jovens<sup>(2)</sup>.

Clinicamente apresenta-se como uma doença progressiva, de curso indolente que evolui a partir de lesões não infiltrativas com formação de placas e tumores cutâneos<sup>(1-4)</sup>.

Algumas manifestações oftalmológicas têm sido descritas como ceratite ulcerativa e intersticial, edema do nervo óptico, infiltrado coroidal e do epitélio pigmentar da retina, tumoração orbitária, miopia e neuropatia infiltrativa da órbita, tumores de conjuntiva, tumores de pálpebras e ectrópio<sup>(1)</sup>.

Existe discussão de diversos fatores como possíveis envolvidos na etiologia desta doença, dentre eles: exposição ambiental e industrial a metais, solventes orgânicos, pesticidas, herbicidas e alérgenos de contato. Todavia, estudos controlados ainda não confirmaram estas influências<sup>(1)</sup>. Os antígenos de histocompatibilidade HLA-B8, HLA-Aw31 e HLA-Aw32 também estão sendo estudados como prováveis envolvidos no desenvolvimento da MF<sup>(1)</sup>.

Outro fator que vem sendo avaliado como associado à micose fungóide é a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I)<sup>(5)</sup> também responsável por alterações oculares como uveíte, ceratoconjuntivite seca, opacidades corneanas, vasculites, exsudações periféricas e degenerações da retina<sup>(5)</sup> e ceratite intersticial<sup>(9)</sup>.

Este fato motivou o presente relato de dois pacientes com diagnóstico de micose fungóide e infecção pelo vírus HTLV-I com alterações oftalmológicas.

### Relato de casos

#### Caso 1

Homem de 45 anos, natural de Alagoinhas-BA e procedente de Salvador-BA, vinha sendo acompanhado no Serviço de Clínica Médica devido ao diagnóstico de micose fungóide e HTLV-I. Foi encaminhado ao serviço de oftalmologia para avaliação do quadro ocular. Apresentava queixa de baixa de acuidade visual em ambos

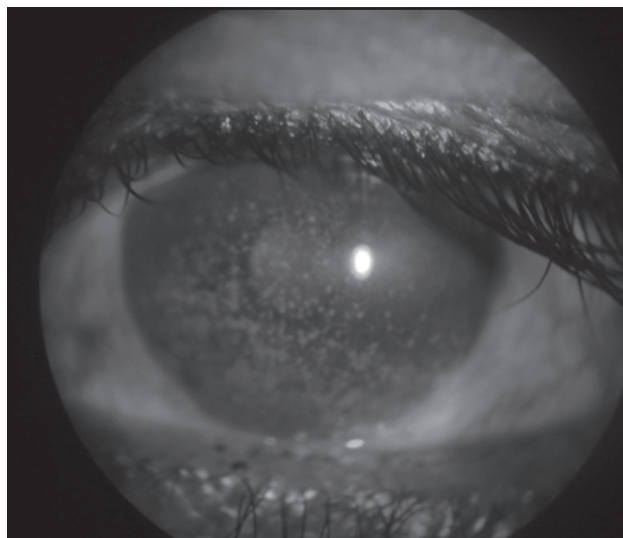


Figura 1: Ceratite ponteada difusa

os olhos, sensação de corpo estranho e secreção esbranquiçada ao amanhecer, principalmente em olho esquerdo.

Referiu ter o diagnóstico de micose fungóide há três anos. Em uso de interferon e zidovudina (AZT). Realizou seis sessões de quimioterapia-COP (C = Ciclofosfamida; O = Oncovin (Vincristina); P = (Prednisona), última há seis meses. Fez tratamento com ultravioleta B (UVB) e psoraleno com ultravioleta A (PUVA). Referia consulta marcada para avaliar indicação de radioterapia. Sorologia positiva para HTLV - I. Sem antecedentes de uso de drogas e transfusão sanguínea.

Ao exame clínico, apresentava nódulos distribuídos difusamente em tronco, membros, abdome e quadril, poupando a face. Ao exame oftalmológico apresentava acuidade visual (AV) corrigida no olho direito (OD) = 1,0 e olho esquerdo (OE) = 0,8. À biomicroscopia, pálpebras e conjuntivas não apresentavam alterações. Notava-se ceratopatia ponteada focal em OD e difusa em OE (Figura 1). Pressão intraocular e fundoscopia sem alterações. Teste de Schirmer com anestésico tópico revelou OD = 5mm e OE = 6mm, estabelecendo o diagnóstico de olho seco. Foi prescrito lubrificante ocular (hidroxipropilgual) quatro vezes ao dia e retorno em uma semana.

Retornou referindo discreta melhora do quadro, mas mantendo mesmo aspecto biomicroscópico. Intensificado o uso de lubrificante ocular e agendado retorno para avaliar a necessidade de oclusão de pontos lacrimais. O paciente veio a óbito antes de retornar para reavaliação oftalmológica.

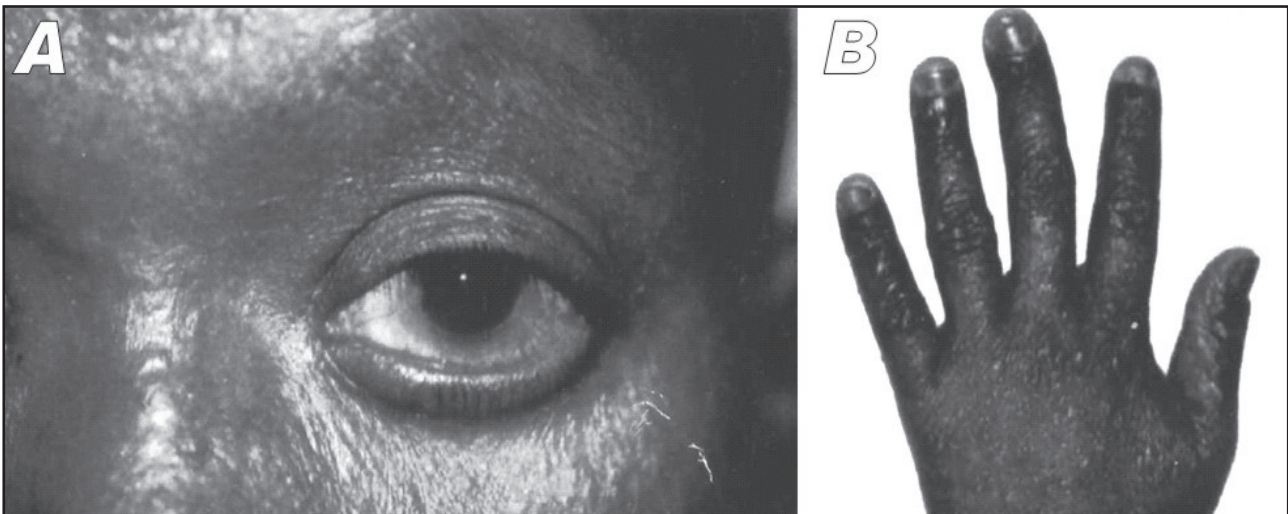


Figura 2 A: Espessamento e nódulos difusos em bordas palpebrais, hiperemia pericerática intensa, córnea com opacidades periféricas pequenas e difusas, poupando eixo visual; B: Tumores placóides difusos

## CASO 2

Mulher, 19 anos, natural e procedente de Alagoinhas-BA, comparece ao serviço de Oftalmologia com queixa de hiperemia intensa e ardor em ambos os olhos há aproximadamente um ano associados ao surgimento de nódulos em face que se disseminaram por todo o corpo. Sem antecedentes de transfusão sanguínea, cirurgias, uso de drogas e informando único parceiro sexual, porém sem uso de preservativo. Ao exame oftalmológico apresentava AV em ambos os olhos (AO) igual a 1,0. À biomicroscopia, apresentava espessamento e nódulos difusos em bordas palpebrais, hiperemia pericerática intensa, córnea com opacidades periféricas pequenas e difusas poupando eixo visual em AO (Figura 2-A). Tempo de rotura do filme lacrimal inferior a dez segundos. Fundoscopia sem alterações e pressão intraocular igual a 10mmHg em AO. Apresentava também tumores placóides difusos em membros superiores (Figura 2-B). Foi realizada prescrição de acetato de prednisolona 1% de 6/6h e solicitado interconsulta com dermatologia para investigação das lesões. Paciente retorna cinco meses após a primeira consulta informando está sendo acompanhada em outro serviço e com diagnóstico de micose fungóide feito por biópsia e em investigação para HTLV-I na clínica médica. O exame oftalmológico não apresentava novos achados e se mantinha semelhante ao da consulta anterior sendo indicada biópsia de conjuntiva. Retorna à clínica médica somente quatro meses depois com queixa de prurido disseminado, dores articulares, perda de peso e febre em uso de AZT e

interferon. Sorologia para HTLV-I positiva. A paciente foi internada para estabilização do quadro clínico. Durante internamento, foi realizada nova interconsulta com oftalmologia cujo exame apresentava AV em AO igual a 1,0, biomicroscopia demonstrando em AO lesões nodulares pequenas e difusas em pálpebras e lesão em “salmon patch” em conjuntiva bulbar, córnea com opacidades difusas. Foi realizada biópsia de conjuntiva cujo diagnóstico foi de processo inflamatório crônico. A paciente recebeu alta da clínica médica e orientada manter acompanhamento clínico e oftalmológico ambulatorial. Retorna no mês seguinte em uso de AZT, etopsídeo e quimioterapia-COP com quadro de febre e dor precordial, sendo novamente internada no serviço de clínica médica para estabilização do quadro clínico. Exame oftalmológico com piora do quadro de ceratoconjuntivite sicca. Orientada a fazer uso de lubrificante ocular de 1/1h. A paciente veio a óbito devido a quadro disseminado de linfoma.

## DISCUSSÃO

Os linfomas cutâneos de células T representam cerca de 2% de todos os linfomas <sup>(1)</sup>. Das suas variantes, a micose fungóide e a síndrome de Sézary (presença de células malignas na circulação sanguínea) são as mais comuns. A incidência destas duas formas clínicas foi bem definida em um estudo realizado em Rochester, Minesota, em 1990, que diagnosticou 0,9 por 1000 residentes com as doenças <sup>(1)</sup>. Apesar de tipicamente acometer indivíduos adultos entre a sexta e sétima décadas de vida, pode ocorrer em crianças e adultos jovens. Nos casos por nós relata-

dos as idades eram de dezenove e quarenta e cinco anos.

MF é uma proliferação maligna de células T que exibem epidermotropismo<sup>(1-2)</sup>. Clinicamente, possui três estágios: macular ou eritematoso (caracterizado por máculas eritematosas no tronco e extremidades), infiltrativo ou de placas (com placas escamosas elevadas que podem exibir coloração rosada ou vermelho/marrom quase sempre pruriginosas), e estágio tumoral (com tumores firmes em forma de cúpula que ocorrem na face, couro cabeludo e dobras corporais)<sup>(1-2)</sup>, podendo envolver outros órgãos e tecidos<sup>(1)</sup>.

Em estudo realizado na Clínica Mayo<sup>(1)</sup>, foram diagnosticados dois mil cento e cinquenta e cinco pacientes com linfoma cutâneo de células T, entre 1976 e 1990. Destes, quarenta e dois (1,95%) possuíam alguma anormalidade oftalmológica atribuída à doença. O diagnóstico de micose fungóide foi encontrado em dezenove dos quarenta e dois pacientes. Os achados mais comuns foram: ectrópio (17/42), espessamento ou edema palpebral (13/42) e tumor placóide (6/42). Dos achados inespecíficos, o mais frequente foi a ceratoconjuntivite seca (8/2155) e catarata (8/2155).

Leib et al. avaliaram dezessete pacientes com diagnóstico de MF e encontraram blefarconjuntivite seborréica como o achado oftalmológico mais comum (13/17). Também foram encontrados ectrópio cicatricial, meibomite, calázio e madarose<sup>(7)</sup>. Já Goldberg et al. descreveram um caso de ulceração de córnea em paciente com lesão palpebral<sup>(6)</sup>, enquanto Gul et al. descreveram madarose e tumores em bordas palpebrais e sobrelasmas<sup>(8)</sup>.

Nos casos aqui descritos, foram evidenciados, no caso 1, ceratopatia ponteadada e ceratoconjuntivite seca e, no caso 2, a paciente apresentava ceratoconjuntivite seca, nódulos difusos em bordas palpebrais e espessamento em pálebras.

Ainda estão sendo estudados outros fatores como possivelmente envolvidos na etiologia da doença, dentre eles a associação com HTLV-I<sup>(5)</sup>. O retrovírus é definitivamente relacionado com três doenças: a leucemia/linfoma de células T do adulto, a paraparesia espástica tropical ou mielopatia e a uveíte associada ao HTLV-I<sup>(5)</sup>; enquanto outras doenças poderiam ter relação com a infecção pelo HTLV-I: artrites, dermatite infectiva, polimiosites, micose fungóide e a síndrome de Sjögren<sup>(5)</sup>.

Com referência a achados oftalmológicos em associação com HTLV-I, além da uveíte, já foram descritos ceratoconjuntivite seca, opacidades corneanas, vasculites, exsudações periféricas e degenerações da retina<sup>(5)</sup> e ceratite intersticial<sup>(9)</sup>.

Pinheiro, em 2007<sup>(5)</sup>, observou que de cento e sete pacientes com diagnóstico de HTLV-I, trinta e nove (36,4%) apresentavam ceratoconjuntivite seca e quatro (0,03%) pacientes tinham diagnóstico de uveíte, porém sem comprovação da relação desta com o HTLV-I<sup>(5)</sup>.

Merle et al.<sup>(9)</sup>, em estudo de 194 pacientes portadores de HTLV-I, notou a presença de ceratite intersticial em 20 casos. Destes, houve a presença de ceratite punctata superficial em 12 casos (60%) e ceratoconjuntivite seca em 11 casos (55%), sendo que seis pacientes tinham história de uveíte posterior.

O tratamento da micose fungóide depende do estágio evolutivo da doença. Podem ser usados corticosteróides tópicos, bexaroteno tópico, quimioterapia tópica com mostardas nitrogenadas (mecloretamina ou carmustine), fototerapia com UVB, UVB "narrow band", PUVA ou irradiação localizada ou total da pele com elétrons. Os modificadores da resposta biológica, como o interferon-alfa e interleucina 2 fusionada a toxina diftérica (denileukin diftitox), também têm sido relatados como armas terapêuticas. Além disso, esquemas de poliquimioterapia estão indicados nos casos de comprometimento linfonodal e ou visceral importante e na doença cutânea avançada refratária aos esquemas dirigidos à pele<sup>(2)</sup>.

Em ambos os casos relatados, os pacientes estavam em uso de AZT para tratamento do HTLV e haviam sido submetidos à quimioterapia. O paciente do caso 1 também havia sido submetido a tratamento com UVB e PUVA e, segundo informou, seria submetido à avaliação para indicação de radioterapia.

A associação de MF e HTLV-I nos nossos dois casos sugere envolvimento deste vírus na etiopatogenia da doença. Além disto, é importante relatar que, na literatura pesquisada, foram encontrados achados oftalmológicos em pacientes com estas doenças isoladamente, porém não houve relato de achados oculares na associação das mesmas. Maior conhecimento e realização de estudos bem controlados poderão ser úteis na determinação precisa desta associação.

## **ABSTRACT**

*Two cases of mycosis fungoides associated with HTLV-I are reported. The ophthalmological findings were, in the first case, punctate keratopathy and keratoconjunctivitis sicca, and in the second case, keratoconjunctivitis sicca,*

*thickening and difuse nodulos on eyelid margin. The association of mycosis fungoides and HTLV-I in these cases suggests involvement of this agent in the pathogenesis of the disease.*

**Keywords:** *Mycosis fungoides/diagnosis; Mycosis fungoides/etiology; Keratoconjunctivitis sicca/etiology; HTLV-I Infections/diagnosis; Eyelids/pathology; Case reports*

## REFERÊNCIAS

1. Cook BE Jr, Bartley GB, Pittelkow MR. Ophthalmic abnormalities in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1998;96:309-24; discussion 324-7.
2. Sanches Júnior JA, Moricz CZM, Festa Neto C. Processos linfoproliferativos da pele: parte 2 - linfomas cutâneos de células T e de células NK. *An Bras Dermatol.* 2006;81(1):7-25.
3. Leitch RJ, Rennie IG, Parsons MA. Ocular involvement in mycosis fungoides. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(2):126-7.
4. Araújo AQC. A biologia do protovírus T-linfotrópico humano (HTLV-I). *Rev Bras Neurol.* 1992;28(1):3-9.
5. Pinheiro RHR. Lesões oculares em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico para células T humanas (HTLV-I) [Tese]. Salvador (BA): Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2007.
6. Goldberg DF, Negvesky GJ, Butrus SI, Goodglick TA. Ulcerative keratitis in mycosis fungoides. *Eye Contact Lens.* 2005;31(5):219-20.
7. Leib ML, Lester H, Braunstein RE, Edelson RL. Ocular findings in cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Ophthalmol.* 1991;23(5):182-6.
8. Gül U, Soyly S, Aslan E, Yazar Z, Demiriz M. Uncommon presentation of mycosis fungoides: eyelid margin involvement. *J Dermatol.* 2008;35(9):581-4.
9. Merle H, Cabre P, Merle S, Gerard M, Smadja D. A description of human T-lymphotropic virus type I-related chronic interstitial keratitis in 20 patients. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(3):305-8.

---

### Endereço para Correspondência:

**Epaminondas de Souza Mendes Junior**  
**Rua Silveira Martins, Cond Pomar do Cabula,**  
**Edf Vivenda das Orquídeas, 267, Apt 408, Cabula.**  
**CEP 41150-000**  
**Salvador (BA), Brasil.**  
**E-mail: epamjr@superig.com.br**