

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

Síndrome de Sézary

Etiopatogenia, epidemiología, clínica, diagnóstico y pronóstico

Sézary syndrome

Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis and prognosis

Bárbara Alonso¹, Mariana Arias¹ y Alejandra Abeldaño²

RESUMEN

El síndrome de Sézary (SS) es una rara y agresiva variante leucémica del linfoma cutáneo de células T, de pronóstico ominoso. Se caracteriza por presentar la tríada eritrodermia, linfadenopatías y linfocitos T neoplásicos circulantes.

El diagnóstico está dado por la clínica, el estudio histopatológico, la citometría de flujo y el reordenamiento genético del receptor del linfocito T.

En esta revisión se analizan la presentación clínica, la histopatología, el diagnóstico y el pronóstico de este síndrome.

Palabras clave: síndrome de Sézary, linfoma cutáneo de células T.

Dermatol. Argent. 2020, 26 (1): 02-10

ABSTRACT

Sézary syndrome (SS) is a rare and aggressive leukemic cutaneous T-cell lymphoma with poor prognosis. Is characterized by a triad of erythroderma, lymphadenopathy and circulating neoplastic T cells. Diagnosis is made by clinical features, histopathology, flow cytometry and T-cell receptor gene rearrangements.

In this review we will analyze clinical presentation, histopathology, diagnosis and prognosis of SS.

Key words: Sézary syndrome, cutaneous T-cell lymphomas.

Dermatol. Argent. 2020, 26 (1): 02-10

¹ Médica Dermatóloga

² Jefa de la Unidad de Dermatología
Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Bárbara Alonso

E-mail: barby_alonso@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 17/5/19

Fecha de trabajo aceptado: 16/1/20

Conflicto de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas cutáneos primarios son neoplasias de linfocitos que se inician en la piel y que no presentan compromiso extracutáneo en el momento del diagnóstico. Incluyen los linfomas cutáneos de células T (CTCL) y los linfomas cutáneos de células B (CBCL) (Tabla 1). Representan la segunda localización extraganglionar de los linfomas no Hodgkin luego de los linfomas digestivos¹⁻⁴. Se distinguen de los linfomas sistémicos por su diferente pronóstico y comportamiento¹.

La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary (SS) representan las dos causas más frecuentes de CTCL, aproximadamente el 65% de los casos^{3,5,6}. En la Argentina las causas más frecuentes de CTCL corresponden a MF y sus variantes (75%), desórdenes linfoproliferativos CD30+ primarios cutáneos (7%) y SS (3%)⁷.

Según las estadísticas internacionales, el SS corresponde al 3% de los linfomas cutáneos primarios y al 5% de los CTCL^{5,8,9}.

Sézary y Bouvriat lo describieron por primera vez en 1938. Años más tarde, en 1961, Taswell y Winkelmann lo denominaron síndrome de Sézary, tal como se lo conoce en la actualidad¹⁰.

Se caracteriza por la tríada de eritrodermia, linfadenopatías generalizadas y presencia de células T neoplásicas (células de Sézary) en la piel, los ganglios linfáticos y la sangre periférica^{3,11,12}. Suele aparecer *de novo*, aunque en ocasiones lo precede una dermatosis pruriginosa inespecífica¹³.

ETIOPATOGENIA

Las células de Sézary (CS), también llamadas células de micosis, células de Lutzner o células monstruosas, son linfocitos atípicos con núcleo cerebriforme hallados en la sangre y los tejidos. Presentan un núcleo que ocupa 4/5 de la célula, con indentaciones y cromatina condensada y un citoplasma con escasas organelas. Se presume que estas células se originan en la dermis y no son específicas del SS, ya que pueden estar presentes en la MF y otras dermatosis como psoriasis, dermatitis atópica, queratosis actínicas, carcinomas basocelulares, vasculitis, lupus discoide, liquen plano e, incluso, en el 5% de las personas sanas¹⁴.

La patología molecular del SS no está dilucidada en su totalidad; intervienen alteraciones genómicas y epigenómicas. Izykowska *et al.* estudiaron a 9 pacientes y demostraron la expresión alterada de cinco genes implicados en los reordenamientos (TMEM244, EHD1, MTMR2, RNF123 y TOX) en todos ellos. Además, se describieron mutaciones en regiones de oncogenes (MYC) y genes supresores (TP53 y PTEN). TOX es un gen presente en el cromosoma 8q, que suele estar aumentado en el SS y es útil para realizar el diagnóstico diferencial con otras dermatitis eritrodérmicas¹⁵. Esto fue demostrado por Boonk *et al.*, quienes investigaron la presencia de TOX y C-MYC en 15 pacientes con SS y 17 con dermatitis eritrodérmica. Evidenciaron una fuerte expresión de TOX en más del 50% de los linfocitos T (LT), en 13 de 15 pacientes con SS y débil expresión en aquellos con dermatitis. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en la expresión de C-MYC¹⁶.

Las mutaciones de TP53 y NCOR1, ambas presentes en el cromosoma 17, también son frecuentes en el SS¹⁵. Prasad *et al.* estudiaron las alteraciones genéticas en 15 pacientes con SS, en quienes la mutación genética más frecuente comprometía al gen TP53 del cromosoma 17 en el 58% de los pacientes¹⁷. Gros *et al.*

Linfomas cutáneos primarios de células T y NK

Micosis fungoide

Subtipos de micosis fungoide:

- MF foliculotropa
- Reticulosis pagetoide
- Piel laxa granulomatosa

Síndrome de Sézary

Linfoma leucemia de células T del adulto

Trastornos linfoproliferativos CD30+ primarios cutáneos:

- Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ cutáneo primario
- Papulosis linfomatoide

Linfoma de células T subcutáneo similar a la paniculitis

Linfomas de células NK/T de tipo nasal

Linfomas T periféricos cutáneos primarios no especificados:

- Linfoma T epidérmico agresivo CD8+ (provisional)
- Linfoma T gamma/delta (provisional)
- Linfoma T pleomórfico de células pequeñas y medianas

Linfomas cutáneos primarios de células B

De la zona marginal

Centrofolicular

Difuso de células grandes, de tipo pierna

Difuso de células grandes, otros

De células grandes intravascular

Neoplasia hematológica precursora

Neoplasia hematodérmica (linfoma blástico de células NK)

TABLA 1: Clasificación de WHO/EORTC* de los linfomas cutáneos primarios (2005)¹ *WHO (World Health Organization): Organización Mundial de la Salud; EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer): Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.

también demostraron que TP53 era la alteración genética más prevalente, ausente en las dermatosis crónicas eritrodermicas¹⁸.

Algunos autores mencionan la asociación con virus linfotrópicos de tipos 1 y 2 (HTLAV1/2)^{19,20}.

En el SS se describe una alteración en la inmunidad humoral y celular. Existe una disminución de la activación de células NK (*natural killer*) y LT CD8⁺, que conlleva el descenso de síntesis de interferón gamma (INF- γ) y de la respuesta antitumoral. También se ve afectada la función de las células dendríticas, con la consecuente disminución de la síntesis de interferón alfa (INF- α), IL-12 e IL-15, importantes por su función antitumoral y antiviral²¹. Además, se cree que las células neoplásicas tienen un papel en la disfunción inmunitaria, ya que en su mayoría son linfocitos T CD4 con un perfil TH2, con producción de IL-4, IL-5 e IL-10^{20,21}. El aumento de IL-5 podría llegar a ser la causa del prurito en estos pacientes, debido al incremento de eosinófilos. La presencia de citoquinas inmunosupresoras, como IL-10, Fas ligando PD1 y CTLA4, le permiten a las células tumorales escapar del sistema inmunitario del paciente. Se postula que la IL-15 sería otra de las citoquinas implicadas en la supervivencia y proliferación del clon maligno de células, ya que inhibe su apoptosis²².

La pérdida de CD26 permite la invasión cutánea porque posibilita la interacción de CXCR4 de los linfocitos atípicos con su ligando: el factor derivado de células estromales-1 (SDF-1), que también se correlaciona con el compromiso hematológico^{2,14}.

Lo descripto conduce no solo a la falla en la respuesta antitumoral, sino también en la respuesta sobre los patógenos, lo que aumenta la gravedad de las infecciones, que podrían ser la causa de muerte en estos pacientes^{21,22}.

EPIDEMIOLOGÍA

Se presenta en personas de más de 60 años, con mayor frecuencia en los varones^{12,23}. Willemze *et al.* muestran una prevalencia del 3% de SS dentro de 1.905 linfomas cutáneos primarios entre 1986 y 2002 del grupo de linfomas cutáneos de Holanda y Austria¹. Esta estadística coincide con el registro argentino y de la WHO/EORTC^{7,13}.

CLÍNICA

El SS se caracteriza por una eritrodermia de rápida aparición (Foto 1), definida por eritema y descamación, que compromete más del 80% de la superficie corporal, con un intenso prurito que distingue a esta entidad^{3,24,25}. La eritrodermia suele ser crónica, en oca-

siones pigmentada, edematosa e infiltrada, y provoca con frecuencia trastornos termorreguladores³. También se describen adenopatías generalizadas, queratodermia palmoplantar con fisuras (Foto 2), alopecia, ectropión y onicodistrofia (Fotos 3 y 4)^{3,26,27}. En las formas más graves, puede observarse una facies leonina²⁶.

Los pacientes pueden presentar o no todos los componentes del síndrome; sin embargo, la eritrodermia suele verse en el 100% de los casos^{26,27}.

En un estudio multicéntrico y retrospectivo realizado entre 1976 y 2015, se evaluaron las manifestaciones clínicas iniciales de 263 pacientes con diagnóstico de SS. Si bien el 86,3% de los pacientes presentaron eritrodermia en su evolución, solo en el 25,5% de los casos fue una manifestación temprana de la enfermedad. En casi la mitad de los pacientes, los signos iniciales fueron una dermatitis inespecífica (eccema, dermatitis numular y exantema similar a la farmacodermia). Otras presentaciones fueron: dermatitis similar a la atópica (5% de los pacientes), máculas y placas de tipo micosis fungoide (14,2%) y un grupo de pacientes cuyo principal síntoma era el prurito (11,8%)²⁸.

Es importante seguir en el tiempo a los pacientes con un prurito crónico generalizado, ya que puede tratarse de un SS/CTCL²⁷. Henn *et al.* realizaron un estudio retrospectivo, entre 2002 y 2013, de 6 pacientes con un prurito crónico severo, con ausencia de lesiones cutáneas o máculas, que comprometía < 10% de la superficie corporal. Los participantes cumplieron con los criterios hematológicos e histológicos del SS, por lo que se trataba de pacientes con SS sin eritrodermia, una rara entidad que presenta mejor pronóstico que el SS clásico²⁹.



FOTO 1: Eritrodermia.



FOTO 2: Queratodermia palmar.



FOTO 3: Onicodistrofia



FOTO 4: Onicodistrofia.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse con otras causas de eritrodermia: psoriasis, pitiriasis *rubra pilaris*, farmacodermia, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de

contacto o paraneoplásica^{3,30}. Debe hacerse biopsia en toda eritrodermia para llegar al diagnóstico, aunque este se logra solo en el 66% de los casos^{3,30}.

El principal desafío es diferenciar una eritrodermia de causa maligna de una inflamatoria benigna³. En las eritrodermias, en las que es difícil diferenciar un CTCL de otras causas, los estudios complementarios son herramientas fundamentales para arribar al diagnóstico: estudio de sangre periférica y de ganglios periféricos, nuevas biopsias de piel y seguimiento clínico del paciente^{26,31}.

Asimismo, el SS se distingue de la MF eritrodérmica, ya que esta suele ser la evolución de una MF y hay pocas o ninguna CS en la sangre¹³.

Además, se deben solicitar exámenes complementarios para diferenciarlos de aquellos linfomas sistémicos o nodales que secundariamente comprometen la piel³².

Criterios diagnósticos del síndrome de Sézary y exámenes complementarios

Los criterios diagnósticos se plantean en la Tabla 2.

El diagnóstico de SS se realiza a partir de la clínica y de los exámenes complementarios que se enumeran a continuación.

Frotis de sangre periférica: evidencia el valor absoluto de las CS circulantes, se utiliza la tinción de May-Grünwald-Giemsa. Su visualización en el microscopio electrónico muestra un núcleo cerebriforme característico³. Este método diagnóstico es dependiente del operador, por lo que se lo ha reemplazado por la citometría de flujo¹³.

Histopatología cutánea: el rasgo histológico más importante del SS es un infiltrado monomorfo de linfocitos (atípicos) cerebriformes en banda o perivascular en la dermis papilar, con escaso infiltrado de linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas³¹ (Foto 5). El hallazgo histopatológico patognomónico de las eritrodermias linfomatosas es la presencia de microabscesos de Pautrier, que pueden estar presentes tanto en el SS como en la MF (Foto 6). Estos son pequeños acúmulos de células mononucleares sin espongiosis circundante, localizados en la epidermis³¹. Además, pueden encontrarse características histológicas presentes en una dermatitis crónica como hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, espongiosis, fibrosis y melanófagos^{3,31}.

Si se hallan más del 25% de células grandes en el infiltrado, se trata de una transformación en un linfoma de células grandes³.

Criterios diagnósticos del SS definidos en el consenso de la ISCL/EORTC 2007⁶

Eritrodermia

Reordenamiento clonal del receptor de células T en la sangre periférica mediante PCR o *Southern blot* + recuento de CS circulantes ≥ 1.000 células/ μ L o uno de los siguientes:

- Linfocitos CD3⁺ o CD4⁺ con relación CD4/CD8 > 10
- Linfocitos CD4⁺ con fenotipo anormal: CD4⁺/CD7⁻ $\geq 40\%$ o CD4⁺/CD26⁻ $\geq 30\%$

TABLA 2: Criterios diagnósticos del síndrome de Sézary.
ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphoma*.

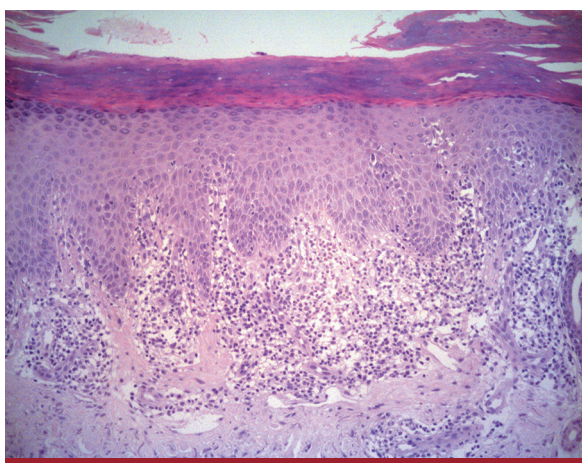


FOTO 5: Estudio histopatológico: infiltrado de linfocitos atípicos en banda superficial y perivascular, con epidermotropismo focal (HyE, 10 X).

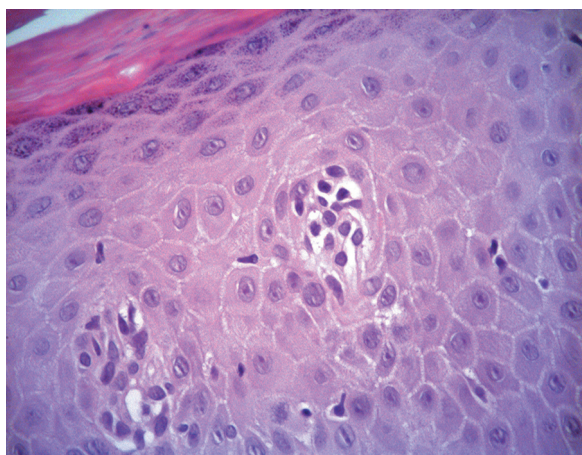


FOTO 6: Microabscesos de Pautrier: pequeños acúmulos de células atípicas sin espongiosis circundante ubicados en la epidermis (HyE, 40 X).

En un estudio clinicopatológico de 39 pacientes con SS, Buechner y Winkelmann hallaron poca asociación entre los rasgos histopatológicos y el estadio o pronóstico³³.

En ocasiones, es necesario realizar múltiples biopsias para arribar al diagnóstico, si es posible de dos o más sitios anatómicos. El estudio histopatológico debe ser realizado por un dermatopatólogo entrenado^{3,12,33}.

Inmunofenotipificación linfocítica: las células tumorales corresponden a LT maduros cooperadores de memoria: CD3⁺, CD5⁺, CD43⁺, CD45R0⁺, CD45⁺, CD4⁺ y negativas para CD8, CD20 y CD30¹¹. La citometría de flujo es una herramienta diagnóstica más objetiva, reproducible y cuantificable del compromiso hematológico que el recuento de CS¹⁹.

En un SS se puede evidenciar:³

- Relación CD4/CD8 ≥ 10 .
- Pérdida de expresión de CD7 y/o CD26.
- Presencia de CD158k/ KIR3DL2. Se halla en la superficie de linfocitos atípicos en la sangre o la piel de los pacientes con SS. Se considera el marcador más específico de las CS, diferencia una eritrodermia de causa inflamatoria de un SS. Se realiza por citometría de flujo y no se encuentra disponible en nuestro medio³.

Biología molecular/inmunogenética: consiste en el estudio del gen que codifica el receptor alfa/beta o gamma/delta del LT13. Permite demostrar el mismo clon T en la piel y la sangre periférica, lo que sugiere un diagnóstico de SS o MF en un paciente eritrodermico³. El diagnóstico inmunogenético del SS se realiza con las técnicas de *Southern blot* y PCR, esta última de elección por ser más sensible, específica y sencilla, a partir de material en parafina^{11,13}. Puede presentar falsos negativos e incluso falsos positivos (en algunas dermatosis inflamatorias benignas)⁴. Por otro lado, Kirsch *et al.* evaluaron a 46 pacientes con un CTCL mediante secuenciación génica de alto rendimiento del TCR, que arrojó una positividad del 100%. Esto refleja que esta técnica es más sensible y específica que la PCR del TCR- γ ; además, permite distinguir los CTCL de las dermatosis inflamatorias benignas³⁴.

Laboratorio

Se sugiere solicitar³:

- Hemograma.
- Ionograma.
- Función renal.
- Hepatograma.
- LDH.

Es frecuente el retraso en el diagnóstico del SS –aproximadamente 6 años después de su presentación inicial– ya que tanto la clínica como la histopatología pueden imitar enfermedades inflamatorias benignas^{4,23,34}.

ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIOS DE EXTENSIÓN

El SS se estadifica, igual que la MF, según la clasificación TNMB de la *International Society for Cutaneous Lymphoma* (ISCL)/*European Organisation for Research*

and Treatment of Cancer (EORTC) de 2007⁶ (Tablas 3 y 4).

Se define el SS como T4 B2, por lo que se clasifica en estadio IVA1, IVA2 o IVB, según el compromiso ganglionar o visceral^{3,5,6,24}.

Se debe solicitar una tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, que en caso de mostrar compromiso de algún órgano, se lo debe confirmar histológicamente^{3,6,19}.

Piel
T1: máculas, pápulas y/o placas que comprometen < 10% de la superficie corporal (T1a: máculas, T1b: placas +/- máculas)
T2: máculas, pápulas o placas que comprometen > 10% de la superficie corporal (T2a: máculas, T2b: placas +/- máculas)
T3: ≥ 1 tumor (≥ 1 cm de diámetro)
T4: eritema ≥ 80% de la superficie corporal
Ganglios
N0: sin adenopatías clínicas
N1: ganglios palpables, histopatología Dutch de grado 1 o NCI LN0-2 N1a: clon negativo N1b: clon positivo
N2: ganglios palpables, histopatología Dutch de grado 2 o NCI LN3 N2a: clon negativo N2b: clon positivo
N3: ganglios palpables, histopatología Dutch de grado 3-4 o NCI LN4: clon positivo o negativo
Nx: ganglios palpables, sin confirmación histológica
Compromiso de órganos internos
M0: sin compromiso
M1: compromiso visceral (confirmar con histopatología)
Sangre periférica
B0: ≤ 5% células atípicas circulantes B0a: clon negativo B0b: clon positivo
B1: > 5% células atípicas circulantes (pero que no cumplen B2) B1a: clon negativo B1b: clon positivo
B2: carga tumoral alta: ≥ 1.000/μL de células de Sézary con clon positivo*

TABLA 3: Estadificación TNMB⁶. *En caso de que no se pueda determinar la carga tumoral, deben considerarse como criterios B2: reordenamiento clonal del receptor de células T (TCR) + uno de los siguientes: 1) expansión de linfocitos CD3+ o CD4+ con una relación CD4/CD8 ≥ 10 o 2) células CD4+ con fenotipo anormal ≥ 40% CD4+/CD7 o ≥ 30% CD4+/CD26

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
II	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

TABLA 4: Estadificación de la MF/SS (ISCL/EORTC)⁶.

La ISCL/EORTC define como patológica una adenopatía ≥ 1,5 cm de diámetro o cualquier ganglio palpable que sea firme, irregular, agrupado o adherido, con independencia del tamaño. En caso de las adenopatías que cumplen con los requisitos mencionados, se recomienda realizar una biopsia escisional (de elección) o una PAAF (no sirve para N), previa imagen para confirmarlo: TC, PET o ecografía^{3,6}. El estudio del ganglio debe incluir: examen histológico de rutina, inmunohistoquímica, citometría de flujo y estudio citogenético. El grado de afectación ganglionar se clasifica de dos formas: NCI/VA y Dutch⁶ (Tabla 5). La presencia de clonalidad de LT en el ganglio afectado es de peor pronóstico⁶.

En caso de compromiso de más de un ganglio, se recomienda su estudio en el siguiente orden de preferencia, por su mayor rédito: cervical, axilar e inguinal⁶.

La afectación visceral determina la "M" del TNMB. El compromiso hepático debe confirmarse con el estudio histopatológico. La punción aspirativa de médula ósea (PAMO) se sugiere, según ISCL/EORTC, en los pacientes con MF y SS con compromiso B2 o en el caso de alteraciones hematológicas inexplicadas^{3,6}. De todas formas, algunos autores consideran que la PAMO no es obligatoria, ya que sostienen que la afectación de la médula ósea no corresponde a un verdadero compromiso visceral, sino a una extensión de la afectación hemática (B2)¹⁹. En caso de compromiso pulmonar o de otros órganos en los estudios por imágenes, debe hacerse el diagnóstico diferencial con segundas neoplasias y cuadros infecciosos⁶.

La nueva estadificación clasificó a los pacientes en estadio IV y esto permite evaluar pronósticos más ajustados, en los que N3 y B2 son los principales marcadores de agresividad⁶.

	DUTCH	NCI-VA
N1	Grado 1: linfadenopatía dermoepática	LN0: ausencia de linfocitos atípicos LN1: aislados linfocitos atípicos no agrupados LN2: abundantes linfocitos atípicos o agrupados de a 3-6
N2	Grado 2: compromiso temprano por células mononucleares con núcleo cerebriforme (> 7,5 µm)	LN3: agregados de linfocitos atípicos, arquitectura del ganglio conservada
N3	Grado 3: borramiento parcial de la arquitectura del ganglio, con abundantes células cerebriformes Grado 4: borramiento completo de la arquitectura	LN4: borramiento parcial/completo de la arquitectura del ganglio por linfocitos atípicos

TABLA 5: Estadificación ganglionar en MF/SS (ISCL/EORTC)⁶.

PRONÓSTICO

Es un linfoma cutáneo agresivo de mal pronóstico, con una sobrevida a los 5 años que oscila entre el 24% y el 40% y que afecta negativamente la calidad de vida del paciente^{3,13,24,25}.

El *Cutaneous Lymphoma International Consortium* (CLIC) estudió los factores pronósticos en 1.275 pacientes con estadios avanzados de MF y SS, en un estudio retrospectivo a partir de 29 centros (Tabla 6). Se demostró que los siguientes cuatro factores determinaban de forma independiente una peor sobrevida:

- Estadio IV.
- Edad > 60 años.
- LDH aumentada.
- Transformación de células grandes (> 25% del infiltrado constituido por células con un diámetro 4 veces mayor que el del resto de los linfocitos)³⁵.

Mediante estos cuatro parámetros se clasificó a los pacientes con estadios IIB a IVB en tres grupos: bajo riesgo (ninguno o 1 factor), intermedio (2 factores) y alto riesgo (3 o 4 factores), con una sobrevida a los 5 años de 67,8%, 43,5% y 27,6%, respectivamente³⁵.

Se describieron, a su vez, otros factores de mal pronóstico que incluyeron: sexo masculino, ausencia de foliculotropismo, porcentaje de células CD30⁺ > 10%, proliferación celular (Ki-67 > 20%), número absoluto de linfocitos > 10.000/µL y el mismo clon del receptor de células T en la piel y la sangre periférica³⁵. En este estudio la sobrevida de los pacientes en estadio IV fue baja: 48 meses (IVA) y 33 meses (IVB)³⁵.

Factores independientes
Estadio IV Edad > 60 años LDH aumentada Transformación en linfoma de células grandes
Otros factores
Sexo masculino Ausencia de foliculotropismo Porcentaje de células CD30 ⁺ > 10% Ki 67 > 20% Número absoluto de linfocitos > 10.000/µL Clon idéntico en la piel y en la sangre periférica

TABLA 6: Factores de mal pronóstico en el SS³⁵.

En un estudio estadounidense, prospectivo y de cohorte de 1.263 pacientes con MF y SS, 184 de ellos presentaban SS, de los cuales 106 (57,6%) murieron, con una sobrevida global de 4,98 años. Esto denota una diferencia en el pronóstico del SS al compararlo con el resto de los pacientes estudiados, de los cuales solo 162 de 1.065 (15,2%) murieron, con una sobrevida media de 29 años³⁶.

La muerte suele deberse a infecciones oportunistas, secundarias a la inmunosupresión inducida por la enfermedad y/o los tratamientos^{1,22}. Talpur *et al.* sostienen que la principal causa de muerte en los pacientes con eritrodermia y SS es la sepsis, cuyo agente más frecuente es *Staphylococcus aureus*³⁶. Por dicho motivo, Olsen *et al.* sugieren sospechar la presencia de *S. aureus* y tratarlo ante el empeoramiento de la enfermedad subyacente²¹.

CONCLUSIONES

El SS es una enfermedad de baja prevalencia y mal pronóstico. El diagnóstico suele ser tardío, ya que la clínica y la histopatología pueden simular otras entidades inflamatorias benignas.

Son notables los avances en la inmunopatogenia y en los métodos diagnósticos, que permiten realizar un diagnóstico y tratamiento más acertado de la enfermedad. Aunque la patogenia molecular no está totalmente dilucidada, cada vez se descubren más genes involucrados. Esto otorga un mayor entendimiento de esta entidad y es de utilidad para diferenciarla de otras eritrodermias y, quizá, para obtener futuros tratamientos.

Agradecimiento

A la Dra. Carla Trila por su aporte iconográfico histopatológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
2. Bagot M, Ortonne N. Linfomas cutáneos: clasificación. *EMC-Dermatología* 2013;47:1-6.
3. Ram-Wolff C. Linfomas T cutáneos de tipo micosis fungoide/síndrome de Sézary (incluida parapsoriasis). *EMC-Dermatología* 2014;48:1-12.
4. Berg S, Villasenar-Park, Haun P, Kim E. Multidisciplinary management of Mycosis Fungoides/Sézary syndrome. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12:234-243.
5. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
6. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110:1713-1722.
7. Abeldaño A, Enz P, Maskin M, Cervini B, et al. Primary cutaneous lymphoma in Argentina: analysis of 416 cases of the primary cutaneous lymphoma network. Cutaneous Lymphoma Argentine Group. Poster presentation. 3° World Congress of Cutaneous Lymphoma. New York: October, 26-28/10/16.
8. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part II. prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:223e1-223e17.
9. Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Eur J Cancer* 2006;42:1014-1030.
10. Taswell H, Winkelmann RK. Sézary Syndrome- A malignant Reticulemic Erythroderma. *JAMA* 1961;177:465-472.
11. Gómez Díez S, Pérez Oliva N. Micosis fungoide y síndrome de Sézary. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:193-206.
12. Molgó M, Reyes-Baraona. Actualización en diagnóstico y manejo de micosis fungoide y síndrome de Sézary. *Rev Chilena Dermatol* 2015;31:338-353.
13. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part I diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:205e1-205e16.
14. Narváez Rosales V, Ponce Olivera RM. La célula de Sézary: su evolución como concepto y como criterio diagnóstico en los linfomas cutáneos. *Dermatología CMQ* 2006;4:105-108.
15. Iżykowska K, Przybylski G, Gand C, Braun F, et al. Genetic rearrangements result in altered gene expression and novel fusion transcripts in Sézary syndrome. *Oncotarget* 2017;8:39627-39639.
16. Boonk S, Çetinözman F, Vermeer MH, Jansen PM, et al. Differential expression of TOX by skin-infiltrating T cells in Sézary syndrome and erythrodermic dermatitis. *J Cutan Pathol* 2015;42:604-609.
17. Prasad A, Rabionet R, Espinet B, Zapata L, et al. Identification of gene mutations and fusion genes in patients with Sézary Syndrome. *J Invest Dermatol* 2016;136:1490-1499.
18. Gros A, Laharanne E, Vergier M, Prochazkova-Carlotti M, et al. TP53 alterations in primary and secondary Sézary syndrome: A diagnostic tool for the assessment of malignancy in patients with erythroderma. *PLoS One* 2017;12:1-15.
19. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-2607.
20. Juárez Navarrete L, Rincón Pérez. Linfomas cutáneos: fisiopatología y clasificación (1.ª parte). *Dermatología Rev Mex* 2005;49:109-122.
21. Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol* 2011;64:352-404.
22. Wong H, Mishra A, Hake T, Porcu P. Evolving Insights in the pathogenesis and Therapy of Cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome). *Br J Haematol* 2011;155:150-166.
23. Diamandidou E, Cohen PR, Kurzrock R. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1996;88:2385-2409.
24. Molgó M, Jaque A, Vial V, Ocqueteau M, et al. Fotoféresis en el tratamiento de síndrome de Sézary. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2015;143:1449-1458.
25. Abeldaño A, Enz P, Acosta AC, Alperovich M, et al. Consenso Linfomas Cutáneos Primarios. Actualización 2019. *Sociedad Argentina de Dermatología*. Año 1, Número 1, Mayo de 2019.
26. Wieselthier JS, Koh HK. Sézary syndrome: diagnosis, prognosis and critical review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22:381-401.
27. Pinar Manzanet JM, Belló González C, González Muñoz C. Síndrome de Sézary como causa de prurito en el anciano. *MEDIFAM* 2001;11:64-72.
28. Mangold A, Thompson A, Davis MD, Saulite L, et al. Early clinical manifestations of Sézary syndrome: a multicenter retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017;77: 719-727.
29. Henn A, Michel L, Fite C, Deschamps L, et al. Sézary syndrome without erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:1003-1009.
30. Abel E, Lindae M, Hoppe R, Wood G. Benign and malignant forms of erythroderma: Cutaneous immunophenotypic characteristics. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1089-1095.
31. Sentis HJ, Willemze R, Scheffer E. Histopathologic studies in Sézary syndrome and erythrodermic mycosis fungoides: a comparison with benign forms of erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1217-1226.
32. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24:149-154.
33. Buechner SA, Winkelmann RK. Sézary syndrome. A clinicopathologic study of 39 cases. *Arch Dermatol* 1983;119:979-986.
34. Kirsch IR, Watanabe R, O'Malley JT, Williamson DW, et al. TCR sequencing facilitates diagnosis and identifies mature T cells as the cell of origin in CTCL. *Sci Transl Med* 2015;7:308ra158.
35. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sézary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2015;33:3766-3773.
36. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, et al. Long-term outcomes of 1.263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-5060.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *Marque la opción correcta respecto de la fisiopatogenia del SS:*
 - A- Solo presenta una alteración de la inmunidad celular.
 - B- Existe una disminución de la activación de las células NK y LT CD8⁺ que conlleva el descenso de la síntesis de INF- γ .
 - C- Las células neoplásicas son en su mayoría linfocitos T CD4 con un perfil TH2, con producción de IL-4, IL-5 e IL-10.
 - D- Las opciones B y C son correctas.
- 2) *Con respecto a la epidemiología, es más frecuente en:*
 - A- Hombres mayores de 60 años.
 - B- Mujeres mayores de 60 años.
 - C- En la infancia.
 - D- No hay un rango etario característico.
- 3) *La tríada descrita en SS se caracteriza por:*
 - A- Eritrodermia, prurito y adenopatías generalizadas.
 - B- Eritrodermia, alopecia y adenopatías generalizadas.
 - C- Eritrodermia, adenopatías generalizadas y presencia de células de Sézary en la piel, los ganglios linfáticos y la sangre periférica.
 - D- Ninguna opción es correcta.
- 4) *Marque la opción correcta respecto de la clínica del SS:*
 - A- La eritrodermia suele ser crónica, en ocasiones pigmentada, edematosa e infiltrada.
 - B- Puede presentar queratodermia palmoplantar con fisuras.
 - C- En las formas más graves los enfermos pueden exhibir facies leonina.
 - D- Todas las opciones son correctas.
- 5) *En cuanto al diagnóstico:*
 - A- Es suficiente el estudio histopatológico y la inmunohistoquímica.
 - B- La biopsia de piel siempre es concluyente.
 - C- El frotis de sangre periférica es una herramienta diagnóstica más objetiva, reproducible y cuantificable del compromiso hematológico que la citometría de flujo.
 - D- Está dado por la clínica, el estudio histopatológico, la citometría de flujo y el reordenamiento genético del receptor del linfocito T.
- 6) *El estudio histopatológico se caracteriza por:*
 - A- Un denso infiltrado de linfocitos T en la dermis, denominados microabscesos de Pautrier.
 - B- Los microabscesos de Pautrier solo están descriptos en el SS.
 - C- Infiltrado monomorfo de linfocitos atípicos, cerebriformes en banda o perivascular en la dermis papilar.
 - D- Si se hallan más del 75% de células grandes en el infiltrado, se trata de la transformación en un linfoma de células grandes.
- 7) *En relación con el diagnóstico inmunogenético:*
 - A- Consiste en el estudio del gen que codifica el receptor alfa/beta o gamma/delta del linfocito T.
 - B- Se realiza con las técnicas de PCR y Southern blot, esta última de elección por ser más sensible y específica.
 - C- No presenta falsos negativos.
 - D- No presenta falsos positivos.
- 8) *¿Cuál de las siguientes opciones es incorrecta con respecto a la estadificación y los estudios de extensión?*
 - A- Se define el SS como T4 B2, por lo que se clasifica en estadio IV, según el TNMB de la ISCL/EORTC.
 - B- En caso de compromiso de más de un ganglio, se recomienda su estudio en el siguiente orden de preferencia por su mayor rédito: inguinal, axilar y cervical.
 - C- Se debe solicitar una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis.
 - D- Algunos autores consideran que la PAMO no es obligatoria, ya que sostienen que la afectación de la médula ósea corresponde a una extensión de la afectación hemática (B2).
- 9) *Según la clasificación TNMB de la ISCL/EORTC, deben considerarse como criterios B2: el reordenamiento clonal del TCR + recuento de CS circulantes $\geq$ a 1.000 células/ μ L o uno de los siguientes:*
 - A- Expansión de linfocitos CD3⁺ o CD4⁺ con una relación CD4/CD8 < 10 .
 - B- Expansión de linfocitos CD3⁺ o CD4⁺ con una relación CD4/CD8 ≥ 10 .
 - C- Células CD4⁺ con fenotipo anormal $\geq 40\%$ CD4⁺/CD7⁻ o $\geq 30\%$ CD4⁺/CD26⁻.
 - D- Las opciones B y C son correctas.
- 10) *Con respecto al pronóstico del SS:*
 - A- Es un linfoma cutáneo de buen pronóstico.
 - B- La sobrevida a los 5 años es $> 50\%$.
 - C- Los factores independientes que determinan una peor sobrevida son: estadio IV, edad > 60 años, LDH aumentada y transformación de células grandes.
 - D- Si bien es de pronóstico ominoso, presenta una mejor sobrevida que la micosis fungoide.

Respuestas correctas Vol. XXV- N°4, 2019

1. **B** / 2. **A** / 3. **C** / 4. **B** / 5. **C** / 6. **B** / 7. **C** / 8. **C** / 9. **D** / 10. **B**