

SÍNDROME DE SEZARY

FÁTIMA FERREIRA, TERESA M. CORREIA, LUÍSA CALLABRO, JOAQUIM ANDRADE
Serviço de Hematologia Clínica. Serviço de Dermatologia e Venereologia. Hospital de S. João. Porto
Instituto de Oncologia. Universidade de Pádua. Itália.

RESUMO

Descreve-se o caso clínico de uma doente com síndrome de Sezary diagnosticado em fase avançada, em que se destacam os estudos de biologia molecular efectuados que excluíram a presença de sequências víricas de HTLVI e II no genoma da doente e confirmaram a natureza monoclonal deste linfoma cutâneo de linfócitos T. A propósito faz-se uma revisão sobre o síndrome de Sezary abordando os aspectos mais importantes relativos à etiopatogenia, diagnóstico, estadiamento, prognóstico e atitudes terapêuticas.

SUMMARY

Sezary Syndrome

Sezary syndrome is a form of cutaneous T-cell lymphoma and, like mycosis fungoides, results from the malignant proliferation of mature post-thymic T-cell lymphocytes. The main features are the presence of abnormal mononuclear cells (Sezary cells) in the peripheral blood and exfoliative erythroderma. The authors present of a 70-year-old woman admitted to our clinic due to the case pruriginous and exfoliative erythroderma, subcutaneous nodes and lymphadenopathy. The clinical diagnosis of Sezary syndrome was confirmed through the identification of Sezary cells in the peripheral blood by cytochemistry and membrane marker studies and by lymph node histopathology. Genotypic studies excluded the presence of HTLVI and HTLVII sequences in DNA samples and confirmed the monoclonal nature and T cell origin of this lymphoproliferative disease.

INTRODUÇÃO

O síndrome de Sezary é uma entidade linfoproliferativa crónica pouco frequente com incidência predominante no sexo masculino (relação H/M=2) e na raça negra, cuja média de idades na apresentação ronda os 50 anos^{1,2}.

Tal como a micose fungóide, pertence ao grupo dos linfomas cutâneos de linfócitos T (LCLT) e, segundo alguns autores, ambas representariam expressões diferentes da mesma entidade biológica^{1,2}, embora actualmente seja considerada uma entidade nosológica distinta³.

Resulta duma expansão monoclonal de linfócitos T pós-tímicos, habitualmente de fenótipo helper, que expressam acentuado tropismo cutâneo^{4,5}.

Caracteriza-se por eritrodermia exfoliativa generalizada muito pruriginosa e pela presença de linfócitos atípicos em circulação (células de Sezary)^{4,5}.

A etiologia e os mecanismos patogénicos são desconhecidos, embora tenham sido implicados factores genéticos, ambientais e infecciosos na origem desta patologia^{4,6}.

As manifestações extracutâneas da doença são bastante frequentes, observando-se linfadenopatias e/ou hepatoesplenomegalia em mais de 50% dos casos, infiltrados, nódulos pulmonares e/ou derrame pleural com células linfomatosas em 40% e envolvimento ocular com ectropion em 30% dos doentes^{4,5}.

O curso clínico é extremamente variável e o prognóstico depende fundamentalmente da extensão da doença na altura do diagnóstico, que pode ser determinada pela avaliação do envolvimento cutâneo, ganglionar, sanguíneo e visceral^{4,7}. As infecções bacterianas, víricas ou fúngicas contribuem com mais de 50% para o total de óbitos apesar das terapêuticas antibióticas actualmente

disponíveis, enquanto que o atingimento visceral progressivo com falência de órgãos vitais constitui a segunda causa de morte destes doentes^{4,5}.

Isoladamente ou em combinação, as diferentes modalidades terapêuticas nomeadamente a fotoquimioterapia, a radioterapia por feixes de electrões, a quimioterapia sistémica simples ou em associação, o α -interferon e os retinóides sistémicos, permitem a obtenção de remissões significativas da doença com melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas não prolongam a sobrevivência^{2,4,8}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 70 anos, raça caucasiana, internada em Outubro de 1991 por eritrodermia exfoliativa, nódulos subcutâneos e adenomegalias.

Referia prurido localizado ao dorso das mãos, plantas dos pés e porção antero-superior do tórax desde Julho de 1989, que motivaram o seu seguimento em consulta de Dermatologia. Os estudos analíticos periódicos eram normais, enquanto que a biópsia cutânea efectuada em Maio de 1991 mostrou apenas alterações inespecíficas.

Uma semana antes do internamento notou agravamento e generalização do prurido, aparecimento de nódulos subcutâneos e eritema difuso.

Negava antecedentes pessoais e familiares relevantes, com excepção de estadia na África do Sul durante 12 anos.

Ao exame físico observou-se eritrodermia exfoliativa, infiltração cutânea difusa mais acentuada a nível das regiões periorbitárias e supraciliares conferindo aspecto de fácies leonina e, ectrópio (Figura 1). À palpação indi-



Fig. 1. *Facies leonina.*

vidualizaram-se dois nódulos elipsóides, um no quadrante inferior direito da mama esquerda e outro na porção infero-lateral do hemitórax direito com 1,5 e 2cm de maiores diâmetros respectivamente e, adenomegalias, agrupadas na axila esquerda e na região supraclavicular homolateral, sendo todos indolores, duros e aderentes à pele, que não se diferenciava localmente. Não havia hepatoesplenomegalia.

Os exames laboratoriais revelaram leucocitose de $18,8 \times 10^9/L$ com 32% de neutrófilos, 15% de eosinófilos, 2% de basófilos, 2% de monócitos e 51% de linfócitos dos quais 25% eram atípicos e pleomórficos sugerindo células de Sézary (Figuras 2 e 3), elevação da desidrogénase

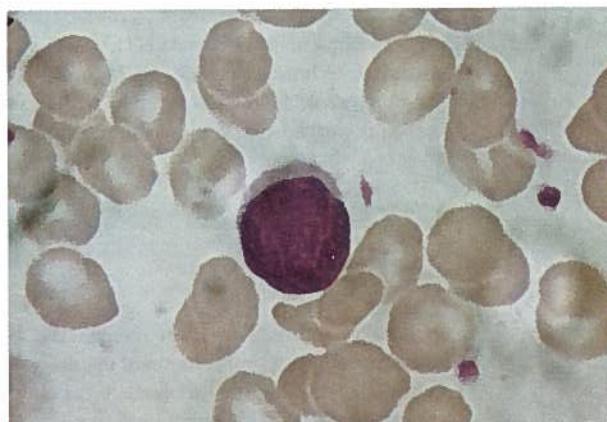


Fig.2. *Células de "Lutzer" - linfócitos mais pequenos com grande relação núcleo/citoplasma; núcleo muito pregueado e sulcado (cerebriforme).*

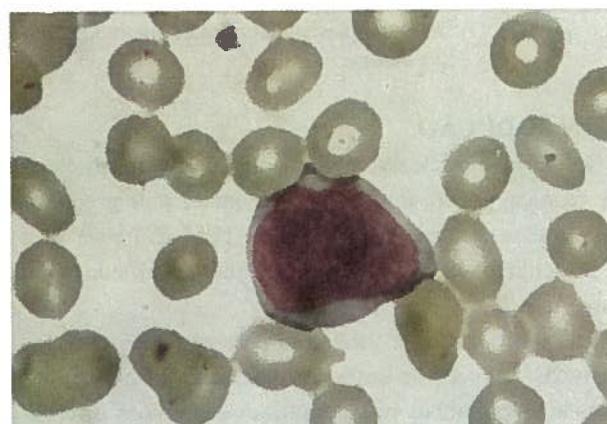


Fig.3. *Linfócitos blásticos com grande núcleo e citoplasma basófilo e agranular.*

láctica (1086U/L), ácido úrico sérico (8,85mg/L), b 2-microglobulina (3115 mg/L) e IgE (162U/ml) e normalidade das funções hepática e renal. As colorações citológicas demonstraram actividade de hidrólases ácidas com padrão característico de células T, das quais algumas tinham orla de positividade perinuclear em colar de pérolas com o P.A.S. e, a fenotipagem por citometria de

fluxo, confirmou a natureza T helper em 80% dos linfócitos circulantes (CD2+Æ51%, CD5Æ57%, CD7Æ34%, CD4Æ80%, CD8Æ3%, CD19Æ10% e CD20Æ3%).

O aspirado medular mostrou três linhas hemopoiéticas bem representadas, relação mielóide/eritróide conservada e ausência de células linfóides atípicas. O seu estudo citogénico assim como o do sangue periférico não revelou alterações.

A citologia por biópsia aspirativa do nódulo mamário era sugestiva de processo linfoproliferativo embora com imunocitoquímica inconclusiva, confirmando-se a infiltração por linfoma não Hodgkin de células T nos exames histopatológico e imunocitoquímico do gânglio cervical.

No exame histopatológico da pele observava-se ao nível da derme superficial, infiltrado disposto em banda contendo numerosos linfócitos atípicos com núcleos grandes e hiper cromáticos ocasionalmente permeando a epiderme (Figura 4).

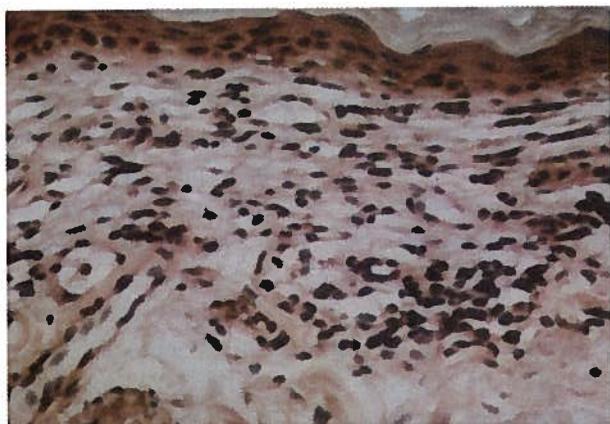


Fig.4. Biópsia cutânea mostrando infiltrado em banda com numerosos linfócitos atípicos.

O Rx pulmonar e a TC torácica e abdominal estavam normais.

Verificou-se negatividade serológica para o HIV I e II, para o HTLV I e II (Elisa e Western blot) e para o CMV, tendo a pesquisa de anticorpos anti-vírus Epstein-Barr e herpes simplex mostrado título baixo para a IgG e negativo para a IgM.

Os estudos genotípicos, efectuados no Instituto de Oncologia de Universidade de Pádua, excluíram a presença de sequências víricas de HTLV I e II no genoma da doente através da análise do ADN com técnicas de PCR (nested PCR) e evidenciaram, por Southern blotting, banda de rearranjo na região constante da cadeia b dos receptores de células T e padrão "germline" nos genes das imunoglobulinas, confirmando o carácter monoclonal da patologia. As culturas de células mononucleares do sangue periférico revelaram o seguinte imunofenótipo:

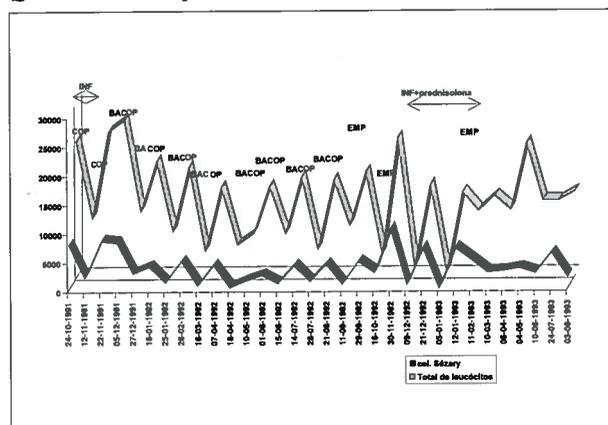
CD2Æ91%, CD4Æ 91%, CD8Æ 0%, CD19Æ7% e CD25Æ8,4%.

Concluiu-se por Síndrome Sezary em estágio IV A e foi proposta terapêutica com ciclos mensais de COP: ciclofosfamida (400mg/m², ev, dias 1 e 2), vincristina (1mg/m², EV, dia 1) e prednisolona (60mg/m², vo, dias 1 a 5), intercalados com interferon (INF) a-2a diário (5 milhões unidades-MU, sc) e associados à fotoquimioterapia (exposição à radiação ultravioleta A após ingestão de psoralenos - PUVA, 3x/semana). Finalizados os 2 primeiros ciclos, verificou-se progressão da doença com aumento das células de Sezary circulantes pelo que se mudou para o esquema BACOP: bleomicina (5mg/m², ev, dias 15 e 22 do ciclo), adriamicina (25mg/m², ev, dias 1 e 8), ciclofosfamida (650mg/m²,vo, dias 1 e 8), vincristina (1mg/m², ev, dias 1 e 8) e prednisolona (60mg/m², vo, dias 15 a 29) de 6 em 6 semanas, mantendo-se a fotoquimioterapia com PUVA.

Verificou-se melhoria franca dos quadros clínico e hematológico logo após os primeiros tratamentos, tendo a doente efectuado um total de 8 ciclos. Contudo, a sua interrupção foi seguida de subida em flecha das células malignas no sangue periférico, pelo que foi necessário manter a quimioterapia, optando-se pelo esquema mensal EMP: etoposídeo (100mg/m²,vo, dias 1 a 5), metotrexato (5mg/m², vo, dias 1 a 3) e prednisolona (30mg/m², vo, dias 1 a 14), do qual foi excluída a bleomicina devido à presença de um padrão restritivo nas provas funcionais respiratórias (Quadro I).

Só foram realizados dois ciclos com o EMP devido ao desenvolvimento de aplasia medular e infecções graves o que levou à sua substituição pelo interferon a (6UM, sc/dia) associado à prednisolona (30mg/m²,vo, dias 1 a 14), que mantiveram a doença estabilizada durante cinco meses, tendo-se repetido o esquema EMP ao fim desse tempo (Quadro I).

Quadro I - Evolução do total de leucócitos / células de Sezary



A doente teve várias intercorrências infecciosas das quais, algumas graves, foram originadas em lesões cutâneas infectadas, nomeadamente septicemias por Gram positivos (que responderam à antibioterapia precoce com vancomicina e imipenem) e herpes variceliforme disseminado (que cedeu a doses altas de acyclovir endovenoso).

De forma inesperada, faleceu em Agosto de 1993, 22 meses após o diagnóstico inicial, desconhecendo-se o evento terminal.

DISCUSSÃO

Apresentamos uma doente com quadro típico de síndrome de Sezary diagnosticado em fase avançada (estádio IVA), com sobrevivência relativamente longa^{5,8,9}.

Outras particularidades deste caso clínico são o grande período de tempo em que a única manifestação da doença foi o prurido (cerca de três anos) e o aparecimento quase em simultâneo, de placas, nódulos subcutâneos e eritrodermia. O mais habitual é a progressão pelos três estádios clássicos da micose fungóide: 1) - premicótico, com lesões eritematosas inespecíficas ou eczematóides, 2) - em placas e 3) - tumoral, antes do aparecimento da eritrodermia generalizada, característica do síndrome de Sezary^{4,5,8}.

O síndrome de Sezary é uma forma de linfoma cutâneo de células T pouco frequente, embora se tenha verificado nos últimos anos um aumento relativamente a outros tipos de linfoma^{1,2}. O diagnóstico deve ser suspeitado na presença de eritemas pruriginosos crónicos, sendo a detecção de linfócitos atípicos circulantes fortemente sugestiva^{5,8}.

O estudo deve ser orientado para a confirmação diagnóstica e avaliação da extensão da doença, principal factor de prognóstico^{5,7}.

A etiologia dos LCCT é desconhecida, embora vários factores ambientais, genéticos e infecciosos tenham sido implicados^{5,6}. É frequente a história de exposição a agentes físicos e químicos usados nas indústrias textil, petroquímica, metalúrgica e mecânica⁵. Estas observações suportam a teoria da estimulação antigénica crónica na génese da transformação maligna^{5,6}. Embora a maioria dos doentes não apresente evidência de infecção pelo vírus HTLV, existe maior incidência de anticorpos do que na população geral, que atinge 15% em algumas séries^{6,9}. Acresce, que é actualmente possível por técnicas de biologia molecular (PCR e Southern blotting) demonstrar a presença de sequências víricas de HTLV ou da sua proteína reguladora, tax, na maioria dos casos de LCLT^{6,10}.

Por outro lado, também têm sido observadas partículas do vírus de Epstein-Barr em culturas de células mononucleares do sangue periférico destes doentes. Todos estes dados sugerem a participação do HTLV e do EBV na patogénese dos linfomas cutâneos de células T, cujos mecanismos são complexos e pouco compreendidos^{6,10}. Os LCLT representam uma expansão monoclonal de células T helper maduras, que inicialmente têm tropismo para a epiderme^{2,5}. As células monocíticas-macrofágicas da medula óssea, derivadas das células da epiderme, desempenham um papel crítico na coordenação dos efeitos dos linfócitos T helper na pele, nomeadamente na perpetuação do epidermotropismo dessas células e poderiam estar envolvidas na formação do clone de células T malignas resultante da estimulação antigénica crónica que sustentariam^{2,5}.

A doença pode envolver primariamente uma região limitada da pele, surgindo posteriormente populações celulares com menor afinidade epidérmica e maior propensão para a disseminação hematogénea, invadindo vísceras e zonas cutâneas não contíguas^{5,11}. A morfologia macro e microscópica das lesões cutâneas parece reflectir o padrão de crescimento e o nível de diferenciação das células neoplásicas. Assim, as placas indicariam extensão lateral de células relativamente diferenciadas, os tumores representariam crescimento vertical de subclones celulares biologicamente mais malignos e com menor tropismo epidérmico e, a eritrodermia, seria o reflexo directo da disseminação por via sanguínea^{5,11}.

O aumento progressivo da relação CD4/CD8 nos linfócitos circulantes traduz a expansão da população maligna e, com ela, a destruição das células imunocompetentes envolvidas na resposta anti-tumoral, justificando o número significativo de neoplasias secundárias nestes doentes⁵. As respostas de hipersensibilidade retardada estão suprimidas, favorecendo o aparecimento de infecções cutâneas por agentes cujo controlo depende do bom funcionamento das células T, como o herpes simples, dermatofitias, candidíase, molusco contagioso, verrugas⁵. A produção de anticorpos pelos linfócitos B também está alterada por deficiente regulação das células T, o que explicaria algumas alterações imunológicas frequentemente associadas como as gamopatias monoclonais, o aumento de autoanticorpos e das imunoglobulinas séricas IgA e IgE⁵.

No diagnóstico diferencial é necessário considerar outras neoplasias de células T, nomeadamente a leucemia linfoma de células T do adulto, etiologicamente relacionada com a infecção pelo HTLV^{5,6}. Embora o quadro clínico e o estudo do sangue periférico e da medula

óssea, associados ao exame histopatológico cutâneo e ganglionar, permitam habitualmente o diagnóstico, deve ser feita a confirmação através da análise do fenótipo imunológico. A eritrodermia sem células anormais circulantes obriga ao diagnóstico diferencial com outras situações que a podem motivar como a pitiríase rubra pilar, a psoríase, a dermatite atópica, a dermatite seborreica, fármacos, podendo ainda ser idiopática. O aparecimento de fâcies leonina com acentuação dos sulcos faciais implica o diagnóstico diferencial com a lepra lepromatosa, sarcoidose e leishmaníase^{5,8}.

O tratamento é paliativo. As modalidades terapêuticas actualmente disponíveis permitem obter remissões significativas da doença mas poucas vezes induzem remissão completa^{2,5}. Incluem o interferon em altas doses, a quimioterapia sistémica simples (metotrexato ou etoposídeo oral em baixas doses), diversas associações de citotóxicos contendo corticosteróides, adriamicina e/ou bleomicina (ex: CHOP, COP + bleomicina, COP + metotrexato, EMBP + prednimustina) e as modalidades combinadas, nomeadamente a radioterapia de toda a pele com feixes de electrões + quimioterapia sistémica. Esta última, produz as taxas de remissão completa mais elevadas mesmo nos doentes em estádios avançados^{2,4,9}. Em fase experimental estão a 2'-deoxicoformicina (pentostatina), a fludarabina, a 2-clorodesoxyadenosina, os retinóides sistémicos associados ao PUVA ou à radioterapia por feixes de electrões, a fotoferece extracorporal, os anticorpos monoclonais anti- células T e a timopentina (análogo da timopoetina)^{2,8,9}.

No caso por nós relatado, observou-se inicialmente progressão da doença apesar da terapêutica com o interferon, embora, quando usado de novo, após quimioterapia com etoposídeo, metotrexato e prednisolona, a tenha mantido estabilizada durante 5 meses.

Não utilizamos a associação da radioterapia com a quimioterapia sistémica por não dispormos da radiação por feixes de electrões.

A sobrevivência média para os doentes com eritrodermia generalizada e envolvimento ganglionar, que se rela-

ciona estreitamente com leucemização da doença, ronda os 12 meses^{5,8}. Contudo, esta doente, embora diagnosticada na fase leucémica e com elevada percentagem de células blásticas no sangue periférico, factor que agrava o prognóstico⁷, sobreviveu durante 22 meses.

As infecções ainda são a principal causa de morte nestes doentes, sendo o *Staphylococcus* e a *Pseudomonas* spp os agentes mais frequentemente responsáveis por pneumonias ou septicemias, muitas vezes com ponto de partida em lesões cutâneas. As infecções herpéticas disseminadas (herpes simples e varicela zoster) também não são raras, particularmente em formas avançadas da doença^{5,8}.

BIBLIOGRAFIA

1. WEINSTOCK MA, HORM JW : Mycosis fungoides in the United States: Increasing incidence and descriptive epidemiology. *JAMA* 1988; 260: 42-46.
2. WEINSTOCK MA : Epidemiology of mycosis fungoides. *Semin in Dermatol* 1994; 13: 154-159.
3. HARRIS NL et al: A revised European - American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international lymphoma study group *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
4. KUZEL TM, ROENIGK H H JR, ROSEN ST : Mycosis fungoides and the Sezary syndrome: A review of pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1298.
5. HEALD PW, EDELSON RL: Lymphomas, pseudolymphomas and related conditions. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al., eds. *Dermatology in General Medicine*; vol. 1, 4th ed. New York : Mc Graw-Hill, 1993; 1285-1307.
6. ZUCKER-FRANKLIN D, PANCAKE BA :The role of human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I and II) in cutaneous T- cell lymphomas. *Semin Dermatol* 1994 ;13: 3.
7. BUNN PA JR, LAMBERG SI: Report of the committee on staging and classification of cutaneous T cell lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 725-728.
8. CATOVSKY D, FOA R: Cutaneous T- cell lymphomas. In: Catovsky D, Foa R, eds. *The lymphoid leukaemias*. London: Butterworth & Co Lda. 1990; 9: 253-276.
9. YOUNG RC : Mycosis fungoides. The therapeutic search continues. *N Engl J Med* 1989; 321: 1822.
10. ZUCKER-FRANKLIN O, HOOPER WC, EVATT BL: Human lymphotropic retroviruses associated with mycosis fungoides. Evidence that human T - cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) as well as HTLV-I may play a role in the disease. *Blood*. 1992; 80: 1537-1545.
- 11- RAPPAPORT H, THOMAS LB : Mycosis fungoides: The pathology of extracutaneous involvement. *Cancer* 1974; 34: 1198.