

SÍNDROMA DE SÉZARY

JORGE M. SOUSA PINTO, JOÃO ABEL AMARO, MARIA TERESA PORTO,
MARGARIDA CARNEIRO DE MOURA

Serviço de Dermatologia e Venereologia. Laboratório Central de Hematologia. Hospital de Santa Maria. Serviço de Virologia. Instituto Português de Oncologia. Lisboa. Portugal

RESUMO

Relata-se um caso de Síndrome de Sézary num homem de 67 anos com quadro clínico de eritrodermia exfoliativa, hiperqueratose palmo-plantar e adenomegalias nas principais cadeias ganglionares superficiais. O exame histopatológico da pele revelou um linfoma com acentuado epidermotropismo. A biópsia ganglionar revelou invasão por denso infiltrado de células mononucleadas atípicas com perda da arquitectura normal de gânglio. No sangue periférico observavam-se numerosos linfócitos atípicos com grandes núcleos de aspecto cerebriforme cuja caracterização imunológica, citoquímica e ultrastrutural demonstrou serem células de Sézary. A medula óssea estava poupada. Verificou-se uma total anergia nos testes cutâneos com antígenos correntes, hipergamaglobulinemia e elevado índice de transformação linfoblástica em resposta à PHA. O tratamento pelas radiações ionizantes produziu melhoria pouco duradoura. Finalmente, discutem-se os aspectos imunológicos deste caso e revê-se a literatura pertinente.

SUMMARY

Sezary's Syndrome

A case of Sezary's syndrome in a 67 year old male is reported. Clinical manifestations include exfoliative erythroderma, palmo-plantar hyperkeratosis and enlarged peripheral lymph nodes. Microscopic study of the skin and lymph nodes disclosed an epidermotropic lymphoma with atypical, mononucleated cells, with large cerebriform nucleus. Peripheral blood examination revealed a leukemic status with 30% of atypical lymphocytes. Bone marrow was spared. There was a complete anergy to the intradermal tests with common antigens, despite an hypergammaglobulinemia and increased rate of lymphoblastic transformation in response to PHA. Treatment with ionizing radiations was not effective. The authors discuss the immunological findings in this patient and review the relevant literature.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Sézary (S.S.), descrito pela primeira vez em 1938 por Sézary e Bourvain,¹ caracteriza-se por eritrodermia exfoliativa, prurido intenso, poliadenopatias e pela presença no sangue periférico e no infiltrado cutâneo de células mononucleadas atípicas. É hoje aceite pela maioria dos autores que se trata duma variante leucémica da micose fungóide (M.F.). Clinicamente o S.S. pode confundir-se com outras doenças em que ocasionalmente ocorre eritrodermia, nomeadamente, psoríase e dermatite seborreica.

O aspecto histopatológico das lesões cutâneas é sobreponível ao da M.F., ou seja, um infiltrado mais ou menos denso na derme superficial, constituído essencialmente por células mononucleadas com tendência variável para colonizar a epiderme e formar ninhos intraepidérmicos, conhecidos como microabscessos de Pautrier.

O diagnóstico de S.S. não pode ser afirmado só através dos aspectos clínicos e histopatológicos, passando pela demonstração no sangue periférico de linfócitos atípicos, em percentagem significativa (> 10% dos linfócitos), as chamadas células de Sézary, elementos cujas dismorfias nucleares lhes conferem frequentemente aspecto cerebriforme.

Inúmeros trabalhos foram publicados nos últimos anos sobre a origem e natureza das células de Sézary. Sabe-se hoje que não são específicas do S.S. podendo ser encontradas, embora em menor percentagem, no sangue periférico dos doentes com outras dermatoses, nomeadamente M.F., papulose linfomatóide, liquen plano e eczema²⁻⁵ e também no líquido sinovial de doentes com artrite reumatóide.⁶

Lutzner e Jordan⁷ verificaram por microscopia electrónica que os núcleos das células de Sézary possuem numerosas e profundas invaginações, responsáveis pelo característico aspecto cerebriforme ou *convoluted* e descreveram mais tarde uma variante de pequenas células.⁸

Durante muito tempo persistiu a dúvida sobre se as células de Sézary seriam linfocitos ou monocitos. Embora já em 1939 Baccareda tivesse suspeitado da sua natureza linfóide, foi Main et al.⁹ quem primeiro as considerou como linfocitos atípicos. Isto veio mais tarde a ser confirmado por Flan-drin e Brouet através de estudos histoquímicos.¹⁰

Crossen et al.¹¹ verificaram pela primeira vez que as células de Sézary se comportam como linfocitos timo-dependentes, visto responderem à estimulação pela PHA. Este achado foi posteriormente confirmado por vários autores através da análise dos marcadores de superfície,¹² estudos funcionais e ultrastruturais.¹³ Recentemente foi demonstrado que estas células podem ter actividade *helper*.¹⁴

As células linfóides atípicas do infiltrado cutâneo foram também identificadas como linfocitos-T, mediante o uso de anti-soros específicos.^{15, 16}

Estudos citofotométricos e citogenéticos revelaram que as células de Sézary têm, na sua maioria, um teor anormal de DNA e fracturas cromossómicas.^{8, 11, 17} Estas anomalias do cariotipo constituem argumento a favor da natureza maligna das células de Sézary.

A acentuada afinidade (ecotaxia) das células da M.F. e S.S. pela epiderme, demonstrada pelos estudos de distribuição e cinética dos linfocitos,¹⁹ a aparente capacidade dos queratinocitos para elaborar uma substância indutora da diferenciação dos linfocitos¹⁰ e a existência nos doentes com M.F. e S.S. de elevados níveis circulantes de factor tímico sérico²⁰ fazem supor que o epidermotropismo se pode dever à produção deste factor pela epiderme.

Em resumo, considera-se hoje o S.S. uma doença linfoproliferativa de células-T com actividade *helper* que, juntamente com a M.F., e para alguns autores também a papulose linfomatóide, constituem o grupo dos chamados *Linfomas Cutâneos de Células-T* (LCC-T).²¹ No seu conjunto os LCC-T não são tão raros como se supunha até há pouco tempo, sendo a sua frequência pelo menos idêntica à da doença de Hodgkin.²²

CASO CLÍNICO

S.R.P., 67 anos de idade, sexo masculino, raça caucasiana, trabalhador rural, que em 1979 notou o aparecimento de manchas eritemato-descamativas pruriginosas, localizadas no tronco e membros, que regrediram rapidamente após terapêutica com corticosteróides tópicos.

Em Junho de 1980 começou com prurido e ardor nas palmas e plantas seguidos pouco tempo depois de hiperqueratose palmo-plantar irregular e reaparecimento de manchas eritemato-descamativas extensas, muito pruriginosas, que evoluíram rapidamente para eritrodermia. Foi internado no Serviço de Dermatologia do Hospital de Santa Maria em Agosto de 1980.

Nessa altura observava-se: eritema difuso com descamação fina, infiltração e algumas *ilhotas* de pele aparentemente sã no tronco e membros; hiperqueratose palmo-plantar espessa e irregular com fissuras; adenomegalias de 1-3 cm de diâmetro, móveis e indolores nas cadeias jugulares, axilares e inguinais; mucosas de aspecto normal; bom estado geral, TA - 140/80 mmHg, pulso rítmico 90 p/m; sistemas cardio-circulatório e respiratório sem alterações; não havia hepatomegalia nem adenomegalia nem anomalias do sistema nervoso ou osteoarticular.

Resultados laboratoriais

Hemograma: Eritrocitos-4.610.000/mm³, Hgb-13,1 g/100 ml, Ht-39%, Leucocitos: 10.200/mm³, N-30%, E-

-2%, B-0%, L-68% e M-0%. Pesquisa de linfocitos circulantes atípicos-negativa. v.s.-8 mm/1.^a hora, glicémia-50mg/100ml, urémia-50mg/100ml, creatinina-0,8mg/100ml, TGO-19U/L, taxa de protrombina-83%, fosfatase alcalina-2U/L, bilirrubina 30'-0,6mg/100ml; V.D.R.L.-negativo; urina tipo II-sem alterações; PT-6,4g/100ml; electroforese das proteínas: Alb-45,8%, alfa₁-4,4%, alfa₂-11,4%, beta-12,4%, gama 26% com perfil policlonal. Reacção de Mantoux: positiva (+ +). Rx. do tórax-sem alterações.

Exame histopatológico da pele:

- 1 — Imagem sugestiva de psoríase (27.8.80)
- 2 — Imagem compatível com lesão de psoríase em regressão (26.9.80).

Exame histopatológico de gânglio cervical:

Gânglio linfático com hiperplasia linfóide folicular e moderada plasmocitose. Os aspectos observados são reaccionais.

Exame histopatológico de parênquima hepático:

Arquitectura hepática conservada. Espaços porta sem alterações. Polimorfismo dos núcleos hepáticos. Depósito de lipofucsina nas células hepáticas.

O quadro clínico foi interpretado como psoríase eritrodermica e instituída terapêutica com ametopterina 25mg/semana e hidroxizina.

Houve regressão rápida das lesões cutâneas e redução parcial das adenomegalias. O doente teve alta em 10-10-80 medicado com ametopterina 20mg/semana, hidroxizina SOS e vaselina.

Três meses depois (Janeiro/81) o doente foi reinternado por agravamento acentuado da situação clínica. Observava-se eritrodermia exfoliativa, hiperqueratose palmo-plantar, alopecia difusa, ectropion bilateral, adenomegalias de tamanho variável entre 2 e 5 cm de diâmetro, mau estado geral e de nutrição e hiperpirexia. Não havia hepato ou esplenomegalia e a restante observação era normal (Figura 1).



Figura 1: Eritrodermia exfoliativa, hiperqueratose palmar e adenopatias inguinais.

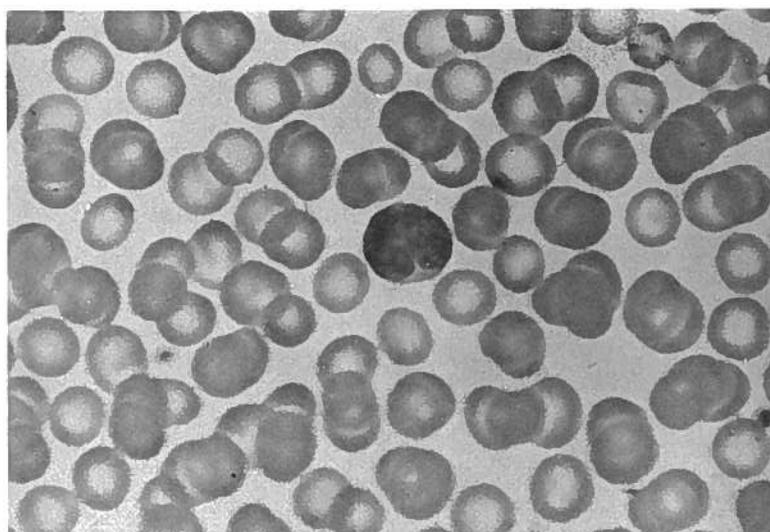


Figura 2: Linfocito com grande núcleo cerebriforme (célula de Sézary)

Resultados laboratoriais

Hemograma: Eritrocitos-3.420.000/mm³; Hgb-9,9g/100ml, Ht-28,8%; Leucocitos-33.500/mm³; N-20%, E-2%, B-0%, L-76% e M-2%; plaquetas-280.000/mm³, v.s.-37 mm/1.^a hora; glicemia, urémia, urina tipo II, bilirrubina, fosfatase alcalina, taxa de protrombina e TGO-normais; PT-7,1g/100ml; electroforese das proteínas séricas: Alb.-41,3%; alfa₁-3,5%, alfa₂-8,7%, beta-10,3%, gama 36,2%, com perfil policlonal. IgG-2914mg/100ml (900-1800), IgA-350mg/100ml (150-350), IgM-95,2mg/100ml (60-270). Rx. do tórax sem alterações.

Exame histopatológico de fragmento cutâneo:

Infiltração predominantemente linfohistiocitária da derme, com numerosos elementos atípicos. Marcado epidermotropismo com formação de ninhos intraepidérmicos de células mononucleadas.

Exame histopatológico de gânglio linfático cervical:

Destruição da arquitetura normal do gânglio preenchido por denso infiltrado de células linfóides atípicas com núcleos volumosos e hiper cromáticos.

Estudo citológico da medula óssea:

O material obtido por punção esternal, revela medula de celularidade normal, sem desvio aparente da relação leuco-eritoblástica, sem alterações morfológicas e sem desvios maturativos das três séries hematopoiéticas; não se observam elementos atípicos.

Estudo morfológico e citoquímico dos leucocitos circulantes obtidos pela técnica de enriquecimento:

Observam-se muitos elementos mononucleados com condensações de cromatina que conferem ao núcleo aspecto cerebriforme (Figura 2). Algumas células têm vacúolos citoplásmicos. Este elementos são Sudão-negro-B negativos e têm positividade na coloração pelo PAS, esterase — não específica (alfa naftil-acetato) e fosfatase ácida. As granulações PAS positivas são grosseiras e em alguns elementos dispõem-se em coroa à volta do núcleo (Figura 3). As características morfológicas e citoquímicas observadas levam a classificar estes elementos como células de Sézary.

Hemogramas posteriores confirmaram a existência de anemia, leucocitose e linfocitos atípicos circulantes com as características morfológicas de células de Sézary, numa percentagem de cerca de 30%.

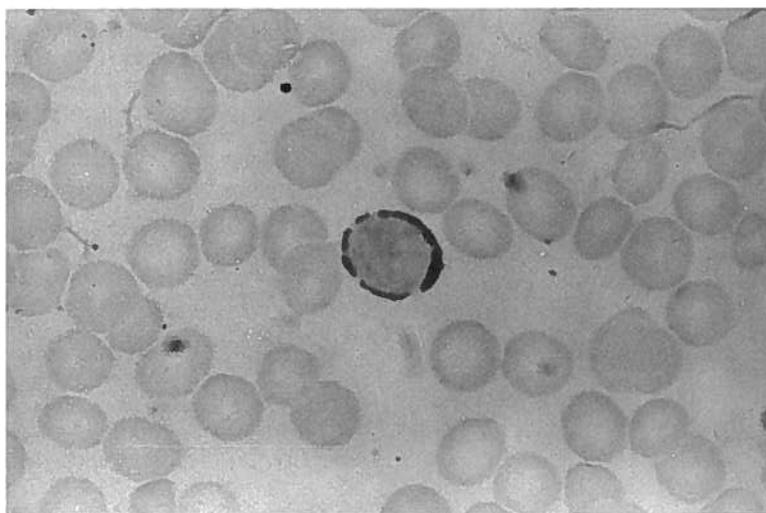


Figura 3: Linfocito atípico com granulações PAS positivas perinucleares.



Figura 4: Infiltrado dérmico com células atípicas. Epidermotropismo marcado e formação de ninhos intra-epidérmicos de células mononucleadas (microabscessos de Pautrier).

Estudo ultrastrutural:

Os núcleos celulares têm numerosas e profundas invaginações as quais conferem, nos cortes de 1 μ m, aspecto cerebriforme. O citoplasma tem bastantes corpos densos e inclusões vacuolares. Os aspectos observados são os habitualmente descritos no Síndrome de Sézary.

Estudo citogenético das células mononucleadas atípicas:

Poliploidia e fracturas cromossômicas incaracterísticas.

Testes cutâneos:

Efectuados mediante injeção intradérmica na superfície de flexão dos antebraços de 0,1 ml de: tuberculina (PPD Berna) — 10 UI/ml; candidina (Pasteur) a 1: 10 000 e estreptoquinase-estreptodornase (*Varidase* Lederle) — 500 U/ml.

O teste de sensibilização pelo DNCB foi feito de acordo com o método de Dupuy e Preud-Homme²³ tendo-se usado 1,5 mg de DNCB (BDH Analar) em acetona como dose de sensibilização e 10 μ g na dose teste efectuada no 14.º dia após a sensibilização.

Todas as leituras foram feitas às 48 horas tendo sido negativos quer os testes intradérmicos quer a prova de sensibilização pelo DNCB.

Quantificação das populações linfocitárias do sangue periférico

Quantificaram-se os linfócitos T e B pela formação de rosetas E e EAC segundo os métodos de Bentwich et al.²⁴ e West e Herbermann,²⁵ respectivamente.

Linfócitos T - 84 % (N - 55-70 %)
Linfócitos B - 4 % (N - 15-30 %)

Cultura de linfócitos

As células mononucleadas do sangue periférico do doente e de um indivíduo normal foram obtidas após desfibrinação e centrifugação do sangue num gradiente de Ficoll-metrisoato de sódio, de acordo com o método de Boyum²⁶ e

cultivados de acordo com o método de Dubois et al.,²⁷ em Minimum Essential Medium (MEM-S - Gibco), tamponado com Tris-HCL e suplementado com 20 % de soro humano AB descomplementado.

Fitohemaglutinina (PHA, Difco), Concanavalina (Con-A, Sigma) e Pockweed (PWM, Gibco), foram usados como estimulantes nas concentrações finais respectivamente 1/40,8 μ g/ml e 1/20.

As culturas foram terminadas ao 3.º dia quando estimuladas pela PHA, ao 4.º quando estimulados pela Con-A e ao 6.º quando estimulados pela PWM. A transformação blástica foi determinada pela incorporação de timidina triitada (0,5 μ Ci/cultura).

Os resultados estão representados no Quadro 1.

Terapêutica

Programou-se a irradiação de toda a superfície corporal com electrões acelerados, mas, por motivo de ordem técnica esta terapêutica foi interrompida quando apenas as regiões inguinais haviam sido submetidas à dose total de 1200 rads. Iniciou-se então roentgenerapia superficial de todo o tegumento. Foram efectuadas 10 sessões à razão de 2 por semana (250 rads/sessão) com 45 Kv sem filtro, à distância de 75 cm, tendo sido atingida a dose total de 2500 rads/campo. Simultaneamente foi efectuada cobaltoterapia das principais cadeias ganglionares superficiais (dose total: 1800 rads). Houve melhoria progressiva das lesões cutâneas e redução acentuada das adenomegalias, tendo entretanto surgido lesões de radiodermite aguda que foram controladas com prednisona na dose de 60 mg/dia.

Hemogramas seriados demonstraram tendência para a normalização do número de leucocitos circulantes, com linfopênia e redução do número de células de Sézary. No último hemograma observaram-se os seguintes valores: eritrocitos - 3 900 000/mm³, leucocitos - 7 200/mm³, N - 83 %, E - 3 %, B - 0 %, L - 9 %, M - 3 %, células de Sézary - 2 %.

O doente teve alta em Maio de 1981 com bom estado geral, apirético, com eritema discreto e gânglios superficiais muito reduzidos, mantendo terapêutica ambulatoria com 15 mg de prednisona/dia e hidroxizina SOS.

Cerca de 1 mês depois houve agravamento do seu estado clínico e foi reinternado.

QUADRO 1

	Cultura de linfocitos do doente		Cultura de linfocitos normais		Valores normais	
	CPM	Índice	CPM	Índice	CPM	Índice
Controle	48 ± 36 % (a) 48 ± 15 % (b)		490 ± (a) 509 ± 7 % (b)		300-600	
PHA	11 900 ± 5 % (a) 7 903 ± 13 % (b)	248 165	105 358 ± 3 % (a) 84 858 ± 8 % (b)	215 167	50 000-120 000	60-200
Con-A	1 600 ± 8 % (a) 1 307 ± 15 % (b)	33 27			20 000-60 000	20-60
PWM	3 024 ± 16 % (a) 2 221 ± 28 % (b)	63 46			20 000-60 000	20-60

$$\text{Índice de transformação blástica} = \frac{\text{cpm em culturas estimuladas}}{\text{cpm em culturas não estimuladas}}$$

a) Culturas suplementares com soro AB.

b) Culturas suplementadas com soro do doente.

O doente estava emagrecido, com mau estado geral, hiperpirexia (39 °C), erosões da mucosa oral, adenopatias volumosas nas cadeias ganglionares superficiais com edema da face e escroto e empastamento com flutuação na região axilar esquerda. Não havia hepato ou esplenomegália.

Obtiveram-se os seguintes resultados laboratoriais: hemograma: eritrocitos: 4 100 000/mm³, Hgb - 12 g/100 ml, leucocitos - 13 400/mm³, N - 90 %, E - 0 %, B - 0 %, L - 6 %, M - 1 %, células de Sézary - 3 %. v.s. - 26 mm/1.^a hora.

Exame bacteriológico do aspirado ganglionar: isolou-se um estafilococo aureus coagulase positiva sensível à dicloxacilina.

Quantificação linfocitária: rosetas E - 29 %, rosetas EAC - 27 %.

Iniciou-se a terapêutica com dicloxacilina 4 g/dia com desaparecimento dos sinais de infecção.

Em seguida fez-se ensaio terapêutico com uma substância imunossupressora em fase de estudo experimental que induz imunossupressão específica através da geração de células T supressoras (gentilmente cedido pelo Prof. Mário Arala-Chaves).

Não houve melhoria sensível pelo que se iniciou cobalto-terapia das cadeias ganglionares e prednisona 60 mg/dia. Após discreta melhoria do estado geral e redução das massas ganglionares o doente teve alta a pedido dos familiares.

Veio a falecer duas semanas mais tarde não tendo sido possível efectuar a necropsia.

DISCUSSÃO

Determinadas particularidades clínicas, nomeadamente prurido intenso, existência de *ilhotas* de pele aparentemente são, hiperqueratose palmar e plantar irregular e o volume considerável dos gânglios superficiais, alertaram-nos já no 1.º internamento, para a possibilidade de se tratar de um linfoma cutâneo de células T, porém não foi possível confirmar esta hipótese. Com base no estudo histopatológico cutâneo, o diagnóstico foi eritrodermia psoriásica e neste contexto nem a inversão linfocitofílica nem a hipergamaglobulinemia foram valorizadas.

No 2.º internamento, os estudos histopatológicos e do sangue periférico revelaram um linfoma cutâneo com invasão ganglionar e cerca de 30 % de células mononucleadas atípicas em circulação. Os estudos citoquímicos e de micros-

copia electrónica, posteriormente efectuados, permitiram concluir que os linfocitos de núcleo cerebriforme eram células de Sézary.

Tem-se demonstrado quer pela formação de rosetas espontâneas com eritrocitos de carneiro,^{12, 13, 28} quer pela formação de anticorpos específicos para linfocitos T após imunização de coelhos com células de Sézary,¹⁶ que estas são linfocitos T anormais.

Estes elementos não se originam na medula e só tardiamente a invadem como sugere a clínica, os estudos morfológicos e citogenéticos,^{11, 15} facto de grande importância no diagnóstico diferencial com a leucemia linfática crónica que ocasionalmente ocorre com eritrodermia.²⁹

No nosso doente, 84 % dos linfocitos do sangue periférico formavam rosetas espontâneas com eritrocitos de carneiro, rosetas E, e apenas 4 % rosetas mediadas por anticorpo e complemento, rosetas EAC, o que está de acordo com a origem tímica das células anormais. Em muitos casos, no entanto, há diminuição dos linfocitos T e aumento marcado das *null cells*, células sem as *marcas* clássicas de linfocitos T ou B, o que parece correlacionar-se com o agravamento da doença.^{13, 30} Isto mesmo verificámos também neste doente.

Tem sido referido que as células de Sézary têm actividade indutora ou *helper* da resposta imune, facto demonstrado num sistema em que se utilizam linfocitos B estimulados pelo PWM.¹⁴ Neste sistema, a adição de células de Sézary provoca significativo aumento da actividade das células em cultura. Outros autores, no entanto, demonstraram que aqueles elementos podem pelo contrário, induzir supressão da actividade de síntese e secreção de imunoglobulinas.³¹

Possivelmente estes diferentes aspectos funcionais das células de Sézary reflectem apenas diferentes fases da sua evolução.

A hipergamaglobulinemia por aumento de IgG, que observámos, pode ser explicada pelo efeito indutor das células de Sézary mas não se pode excluir uma deficiência nos mecanismos de regulação da síntese de imunoglobulinas, por falência de acção dos linfocitos T supressores. É interessante realçar, neste contexto, que o doente tinha inicialmente uma proliferação linfocitária muito elevada após estimulação pela PHA e valores relativamente baixos após estimulação pela Con-A. Tanto a PHA como a Con-A são mitogénios para os linfocitos T, mas enquanto a primeira estimula preferencialmente a subpopulação indutora de linfocitos B, a segunda estimula a subpopulação supressora.^{32, 33} A diferença de proliferação face àqueles mitogénios pode reflectir



Figura 5: Estudo ultrastructural de uma célula de Sézary. Observam-se numerosas e profundas invaginações nucleares e citoplasmas com corpos densos e inclusões vacuolares.

uma diferença quantitativa das respectivas células alvo, isto é, uma numerosa população de linfócitos indutores e escassa de linfócitos supressores. De significado pouco claro é a transformação blástica anormalmente baixa demonstrada pelos linfócitos na ausência de estimulantes.

Neste doente verificou-se também uma actividade sérica supressora muito marcada, como atesta a diminuição de blastogénese provocada pela junção do seu soro a culturas de linfócitos autólogos e de linfócitos de um indivíduo normal. Este fenómeno pode ser explicado pela existência de complexos antígeno-anticorpo que, como é bem sabido, são fortemente inibidores da proliferação linfocitária *in vitro*, ou pela existência de factores séricos inibidores da função T efectora. Estes factores poderiam também explicar a marcada deficiência da imunidade celular, comprovada pela total anergia nos testes cutâneos, apesar dos índices de transformação blástica serem normais. Sendo assim, estaríamos perante um caso de S.S. com células T capazes de aumentar a função de linfócitos B mas incapazes de a frenar, possuindo ao mesmo tempo factores ou elementos celulares aptos a suprimir a função T efectora.

O S.S. considerado à luz do conceito de LCC-T constitui um estadio avançado da doença o que implica, segundo alguns autores, quimioterapia agressiva.^{34, 35}

A experiência decepcionante que temos tido com casos de M.F. em estado avançado tratados com agentes químicos e o mau estado geral do doente, condicionaram a nossa opção pelas radiações ionizantes + prednisona cujo bom resultado foi fugaz. A evidência indirecta de que estávamos perante uma neoplasia de células *helper* com deficiência da subpopulação supressora justificou a tentativa terapêutica com injeções intraganglionares de uma substância cuja actividade se traduz pela geração específica de células T supressoras. Esta tentativa poderá ter sido um tiro no vazio por, na altura, as células alvo estarem já funcionalmente incapazes de reagir à estimulação.

Os resultados nulos deste ensaio terapêutico foram, porém, semelhantes aos obtidos com o uso de outros fármacos.^{35, 36, 37}

Agradecimentos

Ao Dr. Jorge Soares pelo estudo ultrastructural.
À Dr.^a Maria Emília Silvestre e Prof. Norton Brandão pela execução da cobaltoterapia e roentgenterapia, respectivamente.
Ao Prof. Mário Arala Chaves pelas suas sugestões e críticas.

BIBLIOGRAFIA

1. SÉSAZY, A. e BOUVRAIN, Y.: Erythrodermie avec presence de cellules monstrueuses dans la derme et dans le sang circulant. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphilig.* 1938; 45: 254-260.
2. CLENDENNING, W. E.; BRECHER, G.; VAN SCOTT, E. J.: MF relationship to malignant cutaneous reticulosis and the Sézary Syndrome. *Arch. Dermatol.* 1964; 89: 785-790.
3. FLAXMAN, B. A.; ZELAZNY, G.; VAN SCOTT, E. J.: Nonspecificity of characteristic cells in mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 1971; 104: 141-147.
4. WINKELMAN, R. K.; CARO, W. A.: Current problems in Mycosis Fungoides and Sézary's Syndrome. *Annu. Rev. Med.* 1977; 28: 251-269.
5. DUNCAN, S. C.; WINKELMAN, R. K.: Circulating Sézary cells in hospitalized dermatology patients. *Br. J. Dermatol.* 1973; 99: 171-178.
6. VAN LEEUWEN, A. W. F. M.; MEYER, C. J. L. M.; VAN DE PUTTE, L. B. A. et al.: Sézary-type cells in rheumatoid synovial fluid. *Lancet* 1976; 1: 248-249.
7. LUTZNER, M. A. e JORDAN, H. W.: The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's Syndrome. *Blood* 1968; 31: 719-726.
8. LUTZNER, M. A.; EMERIT, L.; DUREPAIRE, R.; FLANDRIN, G.; GRUPPER, C. H. e PRUNIERAS, M.: Cytogenetic cytophotometric and ultrastructural study of large cerebriform cells of the Sézary syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* 1973; 50: 1145-1162.
9. MAIN, R. A.; GOODALL, H. B. e SWANSON, W. C.: Sézary's syndrome. *Brit. J. Dermatol.* 1959; 71: 335-343.

10. FLANDRIN, G.; BROUET, J. C.: Sézary cell: cytologic, cytochemical and immunological studies. *Mayo Clin. Proc.* 1974; 49: 575-583.
 11. CROSSEN, P. E.; MELLOR, J. E. L.; FINLEY, A. G.; RAVICH, R. B.; VINCENT, P. C. e GUNZ, F. W.: The Sézary cell as an abnormal lymphocyte. *Am. J. Med.* 1971; 50: 24-34.
 12. BROOME, J. D.; ZUCKER-FRANKLIN, D.; WEINER, M. S.; BIANCO, C. e NUSSENZWEIG, V.: Leukemic cells with membrane properties of thymus derived (T) lymphocytes in case of Sézary syndrome. Morphologic and immunologic studies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1973; 1: 319-329.
 13. ZUCKER-FRANKLIN, D.; MELTON, J. W.; QUAGLIATA, F.: Ultrastructural, immunologic and functional studies on Sézary cells: a neoplastic variant of thymus-derived (T) lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974; 71: 1877-1881.
 14. BRODER, S.; EDELSON, R. L.; LUTZNER, M. A. et al.: The Sézary syndrome: a malignant proliferation of helper T cells. *J. Clin. Invest.*, 1976; 58: 1297-1306.
 15. LUTZNER, M.; EDELSON, R.; SCHEIN, P.; GREEN, I.; KIRKPATRICK, C. e AHMED, A.: Cutaneous T cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides and related disorders. *Ann. Inter. Med.* 1975; 83: 534-552.
 16. ROBINOWITZ, B. N.; NOGUCHI, S. e ROENIGK, H. H.: Tumor cell characterization in mycosis fungoides. *Cancer* 1976; 37: 1747-1753.
 17. ERKMAN-BALLIS, B. e RAPPAPORT, H.: Cytogenic studies in mycosis fungoides. *Cancer* 1974; 34: 626-633.
 18. DE SOUSA, M.: Ecotaxis, ecotaxopathy and lymphoid malignancy in The Immunopathology of Lymphoreticular Neoplasms, ed. por Twomey, J. J. e Good, R. A., New York, Plenum Press, Comprehensive Immunol., 1978; 4: 325-359.
 19. EDELSON, R. L.: Cutaneous T cell lymphoma: Mycosis Fungoides, Sézary syndrome and other variants. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1980; 2: 89-106.
 20. SAFAI, B.; TWOMEY, J. J.; LEWIS, V. M.; GOLSTEIN, G. e GOOD, R. A.: A novel lymphocyte differentiating factor in serum of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 1979; 54: 837-841.
 21. SAFAI, B. e GOOD, R. A.: Lymphoproliferative disorders of the T cell series. *Medecine* 1980; 59: 335-351.
 22. EDELSON, R. L.: Cutaneous T-cell lymphoma. In Moschella, S., editor: Dermatology update. New York, Elsevier Press, 1979; 195-207.
 23. DUPUY, J. M. e PREUD'HOMME, J. L.: Exploration de l'hypersensibilité retardée par le 2,4 dinitrochlorobenzene (DNCB). *Press Med.* 1968; 76: 123-124.
 24. BENTWICH, Z.; DOUGLAS, S. D.; SIEGAL, F. P. and KUNKEL, H. G.: Human lymphocyte-sheep erythrocyte rosette formation: some characteristics of the interaction. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1973; 1: 511-522.
 25. WEST, W. e HERBERMAN, R. B.: A human lymphoid cell line with receptors for both sheep red blood cells and complement. *Cell. Immunol.* 1974; 14: 139-145.
 26. BOYUM, A.: Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; 21 (Suppl. 97): 7-109.
 27. DU BOIS, M. Y. G. Y.; HUISMANS, D. R.; SCHELLENKENS, P. A. e EIJSVOOJEL, V. P.: Investigation and standardization of the conditions for murinolympocyte cultures. *Tissue Antigens* 1973; 3: 402-409.
 28. BROUET, J. C.; FLANDRIN, G. e SELIGMANN, M.: Indications of the thymus derived nature of the proliferation cells in six patients with Sézary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289: 341-344.
 29. EDELSON, R. L.; LUTZNER, M. A.; KIRKPATRICK, C. H.; SHEVACH, E. M.; GREEN, I.: Morphologic and functional properties of the atypical T lymphocytes of the Sézary syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, 1974; 49: 558-566.
 30. NORDQVIST, B. C. e KINNEY, J. P.: T and B cells and cell-mediated immunity in mycosis fungoides. *Cancer* 1976; 37: 714-718.
 31. GUPTA, S.; SCHWARTZ, S. A.; SAFAI, B.; HANSEN, J. A. e GOOD, R. A.: Immunoregulatory cell subpopulations in lymphoproliferative disorders. *Clin. Res.* 1977; 25: 359-367.
 32. SHOU, L.; SCHWARTZ, S. A. e GOOD, R. A.: Suppressor cell activity after concanavalin-A treatment of lymphocytes from normal donors. *J. Exp. med.* 1976; 143: 1100-1110.
 33. HUBERT, C.; DELESPESE, G. e GOVAERTS, A.: Concanavalin-A activated suppressor cells in normal human peripheral blood lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.* 1976; 26: 95-98.
 34. BUNN, P. A.; FISCHMANN, A. B.; SCHECHTER, G. P. et al.: Combined modality therapy with electron-beam irradiation and systemic chemotherapy for cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 713-718.
 35. LAMBERG, S. I.; GREEN, S. B.; BYAR, D. P. et al.: Status report of 376 Mycosis Fungoides Patients at 4 years: Mycosis Fungoides cooperative group. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 701-707.
 36. ROENIGK, H. H.: Photochemotherapy for Mycosis Fungoides: long-term follow-up study. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 669-673.
 37. ZACKHEIM, H. S.; EPSTEIN, E. H.; GREKIN, D. A.: Treatment of Mycosis fungoides with topical BCNU. *Cancer Treat. Rep.* 1979; 63: 623-632.
- Pedido de separatas: Jorge Manuel de Sousa Pinto
Departamento de Dermatologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Nova de Lisboa
Lisboa, Portugal