

La célula de Sézary: su evolución como concepto y como criterio diagnóstico en los linfomas cutáneos

Sézary cell: Its evolution as a concept and as a diagnostic rule in cutaneous lymphoma

VERÓNICA NARVÁEZ ROSALES, ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Servicio de Dermatología, Hospital General de México

RESUMEN

LAS CÉLULAS DE SÉZARY (CÉLULAS DE MICOSIS, CÉLULAS DE LUTZNER, LINFOCITOS CEREBRIFORMES O CÉLULAS MONSTRUOSAS) SON LINFOCITOS ATÍPICOS CON UN NÚCLEO CEREBRIFORME EN TEJIDOS Y SANGRE PERIFÉRICA QUE SE OBSERVAN EN LINFOMAS CUTÁNEOS COMO LA MICOSIS FUNGOIDE Y EL SÍNDROME DE SÉZARY; SIN EMBARGO, TAMBIÉN SE HAN ENCONTRADO EN OTRAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS. RECIENTEMENTE, LOS ANÁLISIS INMUNOFENOTÍPICOS TRATAN DE IDENTIFICAR DIFERENTES MARCADORES EN ESTAS CÉLULAS PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE ALGUNOS LINFOMAS.

PALABRAS CLAVE: CÉLULAS DE SÉZARY, MICOSIS FUNGOIDE, LINFOMA

ABSTRACT

SÉZARY CELLS (MYCOSIS CELL, LUTZNER CELL, CEREBRIFORM LYMPHOCYTES OR MONSTER CELL) ARE ATYPICAL LYMPHOCYTES WITH A CEREBRIFORM NUCLEUS IN BOTH TISSUE AND BLOOD, SEEN IN CUTANEOUS T CELL LYMPHOMAS INCLUDING MYCOSIS FUNGOIDES AND SÉZARY SYNDROME, BUT THEY ARE ALSO PRESENT IN OTHER SKIN DISEASES. NOWADAYS, IMMUNOPHENOTYPICAL ANALYSES ARE TRYING TO IDENTIFICATE DIFFERENT MARKERS IN THESE CELLS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF SOME CUTANEOUS LYMPHOMAS.

KEY WORDS: SÉZARY CELLS, MYCOSIS FUNGOIDES, LYMPHOMA

La correcta identificación de linfomas cutáneos y su clasificación ha sido motivo de confusión y controversia, por lo que ha sido modificada continuamente desde la última década. Se han utilizado diversas clasificaciones, tales como la de Kiel y la Clasificación de Linfoma Europeoamericana, primera que se basó en criterios clinicopatológicos hasta la clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, la cual combinaba criterios histológicos, inmunohistoquímicos y genéticos. Posteriormente, esta clasificación se fue modificando al tomar en cuenta entidades cutáneas como la micosis fungoides (MF) y el síndrome de Sézary (SS).¹⁻⁴

El SS es considerado como un tipo de linfoma cutáneo de células T epidermotrópico en su forma leucémica. Se han considerado como criterios diagnósticos de esta entidad la presencia de eritrodermia, 20% de células de Sézary (CS) en sangre periférica, la evidencia histológica de linfoma de células T cutáneo epidermotrópico y recientemente la pér-

dida del antígeno My7(CD13) en las células basales epidérmicas.⁵ La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer refiere además la comprobación de una clonalidad de células T y una relación CD4/CD8 mayor a 10 (esta última ocurre en 80% de los pacientes con SS) como criterios diagnósticos de afección hematológica.^{4,6,7}

Winkelmann refería que era necesaria la presencia de más de 1 000 c/mm de CS para ser un criterio definitivo de SS, cifra que lo diferenciaba del llamado síndrome pre-Sézary, en el que el paciente presentaba de manera intermitente cuentas de CS menores a 1 000 c/mm asociadas a una eritrodermia de curso crónico. Estos pacientes, al parecer, presentaban mejor respuesta a medicamentos como el clorambucil y la prednisona; sin embargo, para algunos autores esta condición es independiente del número de células.⁸⁻¹⁰

Las CS son linfocitos con núcleos cerebriformes que morfológicamente se caracterizan por una relación mayor núcleo/citoplasma, ocupando el núcleo hasta 4/5 de la célula; poseen además indentaciones nucleares estrechas y profundas, cromatina condensada en parches por debajo de la membrana nuclear y un citoplasma pobre en organelos. Se

CORRESPONDENCIA:

Dr. Balmis núm 148, Col. Doctores
CP 06720, México, DF.

pueden encontrar tanto en sangre periférica como en tejidos (Figuras 1-2).¹⁰⁻¹²

Debido a que sólo con base en la morfología no se puede distinguir entre células malignas y algunos linfocitos, la Sociedad Internacional para Linfomas Cutáneos (ISCL) recomienda que el término *células de Sézary* se aplique a todas aquellas células con núcleo altamente indentado, lo que convierte en sinónimos las llamadas células de micosis, las de Lutzner y las cerebriformes, por lo que algunos autores consideran que los parámetros cuantitativos de estas células no son en realidad útiles como diagnóstico. Sin embargo, su especificidad aumenta si se toma en cuenta el tamaño de la célula, ya que aquellas mayores de 12 micras se consideran malignas, concepto aplicado por Vonderheid y colaboradores y por Schechter a mediados de los años ochenta.

En general existen tres variantes de las CS con base en su tamaño: las pequeñas, con un diámetro de menos de 12 micras; las grandes, con un diámetro entre 12 y 14 micras; y las muy grandes, con diámetro de más de 14 micras. Bernengo ha considerado que aquellas células de Sézary mayores de 15 micras de diámetro podrían ser un factor pronóstico determinante.⁵ Sin embargo, la ISCL considera como variedad: la de células pequeñas, cuando más del 80% de las CS son pequeñas; variedad de células grandes, cuando más del 20% son muy grandes; y una variedad mixta, cuando existe un número intermedio entre las células pequeñas y grandes.

Sézary y Bouvrain fueron los primeros en describir estas células en 1938 en un paciente con eritrodermia, prurito intenso, linfadenopatía y células monstruosas en sangre periférica.¹³ Posteriormente, Alderson y colaboradores determinaron el SS como una fase crónica transicional entre una dermatosis inflamatoria benigna y una reticulosis maligna.

Hacia 1959, Main, Goodall y Swanson reconocieron las CS grandes como linfocitos con división nuclear pero sin una división citoplasmática.¹² En 1961, Taswell y Winkelmann identificaron como característica de estas células los núcleos indentados.⁷ En 1968, Lutzner y Jordan, a través de microscopio electrónico, confirmaron la presencia de estas células cerebriformes en el SS tanto en piel como en ganglios linfáticos y sangre periférica.^{10, 11} Tiempo después, estos mismos autores describirían la variedad de células pequeñas como células atípicas del mismo diámetro que los linfocitos normales (8-11 micras).⁷

En 1971, Crossen determinó que las CS presentaban alteraciones en el DNA, lo que determinaba su malignidad

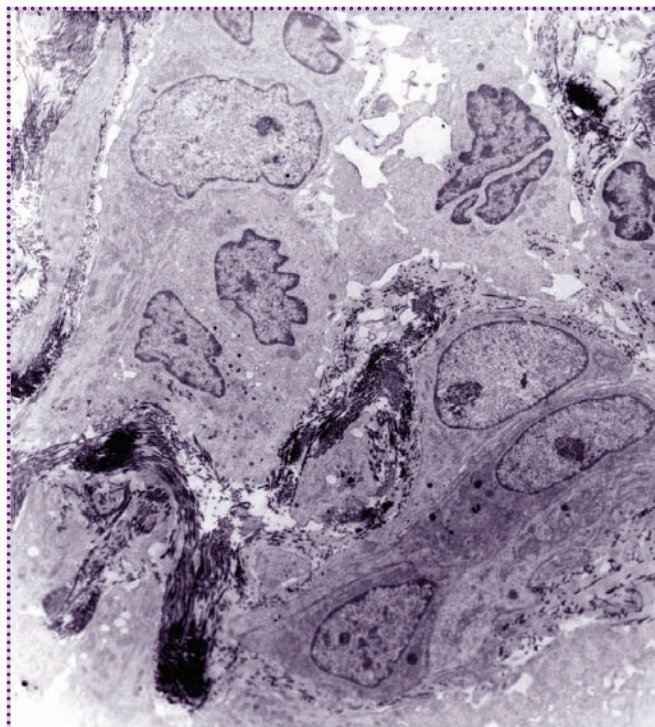


Figura 1. Microfotografía de células de Sézary con núcleos cerebriformes que morfológicamente se caracterizan por una relación mayor núcleo/citoplasma.

y podía mostrar cierta semejanza entre el SS, la MF y posiblemente con la papulosis linfomatoide.^{13, 14}

Hacia 1974, varios grupos ya habían reportado la presencia de CS en sangre periférica en un 20-25% de los pacientes con MF.⁷ Hasta la fecha el sitio de origen de estas células no se encuentra bien determinado, pero se cree que empiezan a dividirse activamente en la dermis, y la presencia de las que se encuentran en sangre periférica se debe a un fenómeno de desbordamiento al torrente sanguíneo. Esta teoría se apoya en el hecho de que estas células no se encuentran en cantidades anormales en la médula ósea y tienden a desaparecer cuando las lesiones cutáneas se resuelven.⁸ A través de estudios citogenéticos se logró determinar que las CS son iguales tanto en sangre periférica como en la piel de los pacientes con SS.¹¹

A pesar de que las CS circulantes se han asociado a SS, no son específicas del linfoma cutáneo de células T. Algunos estudios demuestran que esta morfología se puede detectar en menos del 5% de las células en sangre periférica de personas sanas y hasta en 15% en sangre periférica de pacientes con entidades cutáneas inflamatorias benignas como psoriasis y dermatitis atópica. Flaxman⁸ las ha

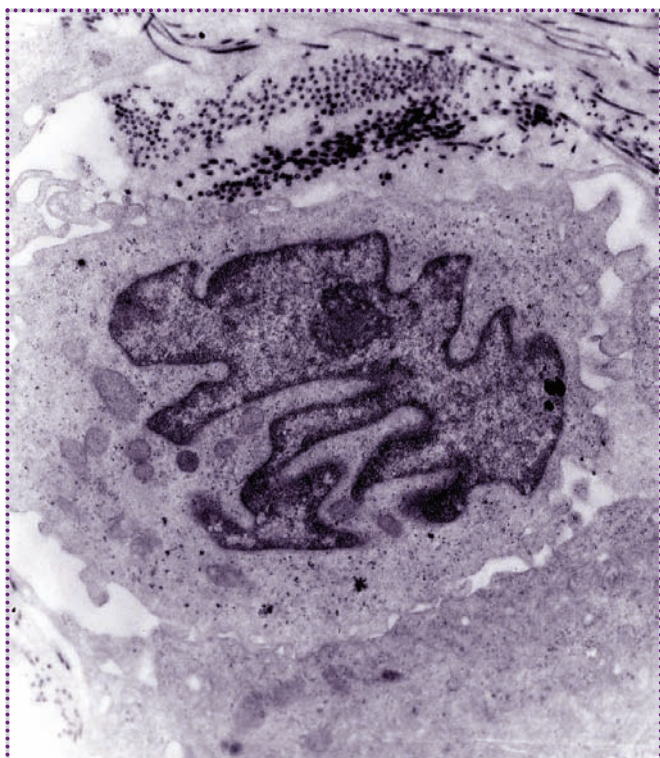


Figura 2. Acercamiento de célula de Sézary; el núcleo ocupa 4/5 de la célula y posee indentaciones estrechas.

reportado en enfermedades secundarias a daño solar, como las queratosis actínicas y los carcinomas basocelulares, así como en vasculitis y en otros padecimientos como lupus discoide y liquen plano. Es por eso que se introdujo el término CS *reactivas* para poder diferenciar a aquéllas que tienen secundario a entidades neoplásicas de las que no lo tienen.^{11, 13}

En las lesiones tempranas de MF se retiene la expresión de la mayoría de los marcadores de células T como CD7 y Leu-8(CD52L), así como los marcadores CD2, CD3 y CD5. Conforme la enfermedad avanza se van perdiendo los marcadores, lo que diferencia a la MF de los padecimientos inflamatorios. Para la ISCL, la ausencia de estos marcadores en más del 40% de las células en epidermis es indicativa de un proceso neoplásico y podría ser un criterio diagnóstico hematológico tentativo.⁴ Al parecer, la ausencia del receptor CD7 en un principio constituiría un marcador sensible de transición a linfoma.³ Sin embargo, Dummer, a través de estudios con PCR, demostró que podían existir SC CD4+CD7- y CD4+CD7+, por lo que la carencia de este receptor no siempre representa la clona dominante de células T en padecimientos como SS.⁶

Recientemente se ha identificado que la falta de otro marcador, el CD26, es una característica constante de las CS, y que los niveles de CD4+CD26- se correlacionan con la afección hematológica en SS y MF, lo que aumenta la evidencia a favor de la relación de estas dos entidades.^{6, 8} Si bien existen reportes de pacientes con SS que presentan dichos marcadores y otros sanos que carecen de ellos, Bernengo *et al.* refieren que un porcentaje mayor del 30% de células CD4+CD26- es un parámetro útil para el diagnóstico y determinación de SS y MF, así como de la afección hematológica.^{6, 2} La importancia de la ausencia del receptor CD26 radica en un aumento de la respuesta Th2, lo que aumenta la expresión de IL-4, IL-5 e IL-10 y favorece alteraciones de la inmunidad celular y de las células dendríticas, lo cual lleva a la evasión de la respuesta antitumoral y al incremento de eosinófilos.^{15, 16}

Otros marcadores identificados en estudio corresponden a la presencia del gen TCRβ1 y al CD158k. Este último parece ser útil en la evaluación de la carga tumoral circulante y en el seguimiento de pacientes con SS.^{8, 17}

Para Scarisbrick y otros autores como Russell-Jones, la combinación del número de CS, su morfología y la realización de PCR o de Southernblot, podría separar grupos de diferente pronóstico.⁵

Aún queda mucho por saber en relación con el papel de las CS en el diagnóstico de entidades como MF y SS, en las que los criterios diagnósticos que actualmente utilizamos podrían modificarse al tomar en cuenta los diferentes marcadores celulares que se han ido identificando gracias a las nuevas técnicas de citodiagnóstico.^{18, 19} Esto podría ayudar en el futuro a estadificar mejor a nuestros pacientes y determinar de una manera más adecuada su pronóstico, no sólo con base en variantes demográficas, clínicas o histológicas.

Asimismo, es necesario realizar el seguimiento a largo plazo de los pacientes y determinar si las nuevas técnicas de identificación podrían detectar de manera temprana a los pacientes de mal pronóstico y modificar de esta manera nuestros criterios de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Russell-Jones J. *Diagnosing erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma*. Br J Dermatol 2005; 153: 1-5
2. Santucci M, Biggeri A, Feller A. *Efficacy of Histologic Criteria for Diagnosing Early Mycosis Fungoides: An EORTC investigation*. Am J Surg Pathol 2001; 24 (1): 40
3. Liu V, McKee P. *Cutaneous T-Cell Lymphoproliferative Disorders Approach for Surgical Pathologist: Recent Advances and Clarification of Confused Issues*. Adv Anat Pathol 2002; 9 (2): 79-100

4. Slater D. *The new World Health Organization classification of haematopoietic and lymphoid tumours: A dermatopathological perspective.* Br J Dermatol 2002; 147: 633-639
 5. Kim Y, Liu H, Mraz-Gernhard S et al. *Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome Clinical prognostic Factors and Risk for Disease progression.* Arch Dermatol 2003; 139: 857-866
 6. Bernengo M, Novelli M, Quaglino P et al. *The prevalence of the CD4+ CD26- subset in the identification of circulating Sézary cells.* Br J Dermatol 2001; 144: 125-135
 7. Girardi M, Heald P, Wilson L. *The Pathogenesis of Mycosis Fungoides.* N Eng J Med 2004; 350: 1978-1988
 8. Cyriac MJ, Kurian A. *Sézary Cell.* In J Dermatol, Venereol, Leprol 2004; 70 (5): 321-324
 9. Winkelmann K, Buechner S, Díaz-Pérez J. *Pre-Sézary Syndrome.* J Am Acad Dermatol 1984; 10 (6): 992-999
 10. Foulc P, Guyen J, Drenó B. *Prognostic factors in Sézary syndrome; a study of 28 patients.* Br J Dermatol 2003; 149: 1152-1158
 11. Vonderheid E, Bernengo M, Burg G. *Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: Report of the International Society for Cutaneous Lymphomas.* J Am Acad Dermatol 2002; 46: 95-106
 12. Weinberg M, Jaworsky C, Benoit B et al. *The Clonal Nature of Circulating Sézary Cells.* Blood 1995; 86 (11): 4257-4262
 13. Winkelmann R. *History of the Sézary Syndrome.* Mayo Clin Proc 1974; 49: 515-518
 14. Prunieras M. *DNA Content and Cytogenetics of the Sézary Cell.* Mayo Clin Proc 1974; 49: 548-552
 15. Winkelmann R, Szasz M. *Absolute Number of Circulating Sézary Cells.* Arch Dermatol 1981; 117: 382
 16. Kim L, Hess S, Richardson S et al. *Immunopathogenesis and therapy of cutaneous T cell Lymphoma.* J Clin Invest 2005; 115: 798-812
 17. Poszepczynska-Guigné E, Schiavon V, D'Incan M et al. *CD158k/KIR3DL2 is a New Phenotypic Marker of Sézary Cells: Relevance for the Diagnosis and Follow-up of Sézary Syndrome.* J Invest Dermatol 2004; 122: 820-823
 16. Ashton-Key M, Diss T, Du M et al. *The Value of the Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Cutaneous T-Cell Infiltrates.* Am J Surg Pathol 1997; 21(7): 743-747
 17. Meijer C, Van Der Loo E, Vloten W et al. *Early Diagnosis of Mycosis Fungoides and Sézary's Syndrome by Morphometric Analysis of Lymphoid Cells in the Skin.* Cancer 1980; 45: 2864-2871
-