



CASO 4 -2018:

Síndrome de Sézary asociado a Eritrodermia

Recibido: 03/04/2018

Aceptado: 15/05/2018

¹ Roxanna Chin Cheng

² Jose Daniel Quirós Marín

³ Laura Baquero Bárcenas

¹ Especialista en Medicina Interna. Asistente servicio de Medicina Interna HSJD. Correo electrónico: rox_chin@yahoo.es

² Médico General. Docente Departamento de Anatomía, Escuela de Medicina de Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: jose.quiros@live.com

³ Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: baquerolauram@gmail.com

Resumen

Se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años, con antecedente de liquen plano, que consulta por un cuadro agudo de eritrodermia exfoliativa y adenopatías. Se le realizan estudios de laboratorio y gabinete, documentándose en el frotis de sangre periférica y la citometría de flujo un Síndrome de Sézary.

Palabras clave

Síndrome de Sézary. Eritrodermia.

Abstract

The case of a 46-year-old female patient with a history of liquen planus, that arrives to the emergency room with an acute presentation of exfoliative erythroderma and lymphadenopathy is presented. Laboratory studies where performed, documenting a Sézary Syndrome using the analysis of peripheral blood smear and a flow cytometry.

Caso Clínico

Paciente femenina de 46 años, vecina de Hatillo, tabaquista, con el antecedente de liquen plano sin control médico de 1 año de evolución y que se auto medica con esteroides tópicos y de depósito irregularmente. Consultó por un cuadro de 1 día de evolución de edema y eritema en mitad inferior de la cara, tórax, abdomen y extremidades, asociado a descamación, mucho prurito y dolor predominantemente en miembros inferiores. A la exploración física se le documentaron 3 adenopatías a nivel cervical, de características pétreas, no dolorosas, adheridas a planos profundos, de alrededor de 1-2 cm. A nivel cutáneo se documentó una eritrodermia exfoliativa, sin presencia de lesiones características de liquen plano, asociado a edema de extremidades. Dichos hallazgos se observan en las figura 1, 2 y 3.

Key words

Sézary Syndrome. Erythroderma.

- **Figura 1.** Hallazgos a la exploración física de la paciente a nivel de palmas.



Fuente: propia.

- **Figura 2.** Hallazgos a la exploración física de la paciente a nivel de miembro inferior izquierdo.



Fuente: propia.

- **Figura 3.** Hallazgos a la exploración física de la paciente a nivel de rodilla izquierda.



Fuente: propia.

Se le realizó un hemograma el cual presentó leucocitosis de 38 000, de predominio linfocítico (36%), en la cual se describieron 30% de eosinófilos vacuolados, junto a formas inmaduras (1% de bandas y 1% de mielocitos). Asociado a esto se documentaron pruebas de función hepática y renal normales, con DHL elevada y PCR en 7.96.

Se le realizó un frotis de células periféricas, el cual describió 25 100 leucocitos, con un 31% (7781 absolutos) de células atípicas, con cromatina laxa, núcleo convulso de aspecto cerebriforme, citoplasma basófilo y algunas con nucleolo. Debido a que dicha descripción recordaba a las células de Sézary se decidió confirmar con un estudio de inmunofenotipo, mediante una citometría de flujo; estudio que mostró un 39% de linfocitos patológicos, con el siguiente inmunofenotipo: CD3 (+), CD5 (+), CD45 (+), CD8 (-), CD38 (+), CD28 (+), CD7 (-), CD26 (-), κ (-), λ (-), CD56 (-), CD19 (-), CD20 (-), γ (-) y δ (-), compatible con células de Sézary.

La paciente se refirió al servicio de hematología para manejo terapéutico.

Discusión y Análisis del Caso

En el abordaje de la eritrodermia, una vez definida clínicamente, la importancia radica en identificar su etiología. Las causas de este cuadro se agrupan de la siguiente forma(1):

1. Dermatosis inflamatorias:

- Psoriasis.
- Dermatitis atópica
- Ptitiriasis rubra pilaris.
- Líquen plano.
- Dermatitis actínica crónica.
- Sarcoidosis.
- Enfermedades bulosas.

2. Reacciones a drogas.

3. Malignidades

- Hematológicas: linfomas cutáneos de células T así como otros linfomas y leucemias.
- Órgano sólido: carcinoma renal, carcinoma hepatocelular, neoplasia de pulmón y colon.

4. Enfermedades del Tejido Conectivo:

- Dermatomiositis.
- Lupus eritematoso sistémico subagudo.

5. Infecciones:

- Escabiosis.
- Dermatofitosis.
- Síndrome de piel escaldada.

6. Idiopático.

La primer causa a descartar es una descompensación de una dermatosis crónica debido al contexto de la paciente (antecedente de liquen plano), sin embargo el cuadro en cuanto a temporalidad, ausencia de factores desencadenantes (exposición a luz UV, uso de medicamentos, enfermedad sistémica, descontinuación abrupta del tratamiento) y sin lesiones típicas de liquen plano, alejan esta posibilidad diagnóstica.(1) A su vez, no presenta historia de exposición a medicamentos, descartando esta etiología. Por lo tanto se realizó el abordaje de causas neoplásicas, documentando los hallazgos de laboratorio de síndrome de Sézary ya descritos.

Los linfomas cutáneos de células T son un grupo de diferentes patologías caracterizadas por ser linfoproliferativas de células post-tímicas maduras, que infiltran la piel. Dentro de este grupo, la micosis fungoideas es la forma más común, sin embargo, el síndrome de Sézary es una forma más agresiva que se manifiesta comúnmente como eritrodermia, y se diferencia de la micosis fungoideas en que presenta compromiso hematológico al momento del diagnóstico.(2)

Los linfomas cutáneos representan un 3.9% de los linfomas no Hodgkin, con una incidencia en aumento desde 1973, con datos de alrededor de 6.4-9.6 casos por millón de habitantes en Estados Unidos. Según datos de la EORTC (Organización Europea de Investigación y Tratamiento de Cáncer) un 44% de los linfomas cutáneos corresponden a micosis fungoideas, siendo el principal, mientras que el Síndrome de Sézary presenta una frecuencia de un 3%, con una supervivencia a 5 años de un 24%.(3)

En cuanto a la fisiopatología, las características bioquímicas de la piel del individuo son fundamentales para la proliferación de los tumores linfoides, ya que diferentes quimioquinas, y moléculas de adhesión se encargan de generar extravasación y migración de células T a la piel. Las citoquinas varían de acuerdo a la progresión y al tipo de linfoma cutáneo; en las etapas tempranas de la micosis fungoideas las citoquinas TH1 predominan (IL-12, IL2), en cambio en las etapas avanzadas de este y en el síndrome de Sézary predominan las citoquinas TH2 (ILs -4,-5-10-13). Asimismo, se ha sugerido que las dos malignidades provienen de diferente células T memoria, las células del síndrome de Sézary son capaces de circular por ganglios linfáticos, piel y sangre en cambio los de la micosis fungoideas son residentes efectores que no circulan. Por otro lado, existe una alteración en la apoptosis mediada por el ligando Fas, lo que es esencial en la patogénesis.(4)

La característica fundamental de la patología en el Síndrome de Sézary es la aparición de células T malignas con núcleo cerebriforme. En cuanto a la histología cutánea, es muy similar a la micosis fungoideas, donde existe una etapa de infiltrativa en donde se observa infiltración celular subepidermal, epidermotropismo. Las células de Sézary de tamaño pequeño o mediano podrían estar presentes, acompañadas por otras células principalmente histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas. En fases más avanzadas se puede observar infiltración en capas más profundas de la piel y en el tejido subcutáneo.(5) Clínicamente el síndrome de Sézary se caracteriza por presentar eritrodermia y linfadenopatía. Característicamente, las manifestaciones cutáneas tienden a ser muy pruriginosas, presentan engrosamiento en palmas y plantas con descamación en placas gruesas y fisuras. Asimismo, pueden desarrollar alteraciones oculares como blefaritis y ectropión, así como distrofia ungueal. A diferencia de los pacientes con micosis fungoideas eritrodérmicas, los pacientes con síndrome de Sézary presentan síntomas sistémicos en meses. La manifestación eritrodérmica de un tumor de células T cutáneo genera un peor pronóstico que aquellos que se manifiestan como una placa o un parche. Otras manifestaciones son alopecia y hepatoesplenomegalia.(6)

No existe una homogeneidad en cuanto a criterios diagnósticos para el Síndrome de Sézary. Una de las metodologías utilizadas es la ilustrada a continuación en la Tabla 1.

■ **Tabla 1.** Criterios diagnósticos en Síndrome de Sézary.

Criterios Básicos
<ul style="list-style-type: none"> ■ Eritrodermia (>90% superficie). ■ Células de Sézary en sangre periférica.
Criterios Adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ■ Fenotipo celular: aumento CD3/CD4 con relación CD4/CD8 >10, aumento CD4+/CD7-, fenotipo con pérdida de CD2/3/4/5 o coexpresión de CD4/CD8. ■ Linfocitosis. ■ Células de Sézary de más de 14 micras. ■ Clonalidad: demostración de clon por Southern Blott o PCR. ■ Histología compatible en piel/ganglios. ■ Clínica (3/5): linfadenopatía, afectación palmo-plantar, linfedema, ectropión, onicodistrofia.

Fuente: Elaboración con base en Moreno-Ramirez D, Herrera A, Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003; 31 (2): 75-100.

El diagnóstico como tal se realiza según el conteo de células de Sézary y criterios adicionales, de la siguiente manera(7):

- Eritrodermia + >1000 células de Sézary + 2 criterios adicionales.
- Eritrodermia + >500 células de Sézary + 4 criterios adicionales.
- Eritrodermia + <500 células de Sézary + 6 criterios adicionales.

Si bien es cierto el planteamiento previo resulta práctico, la EORTC en conjunto con la ISCL (Sociedad Internacional de los Linfomas Cutáneos) y la USCLC (Consorcio Estadounidense de los Linfomas Cutáneos) publicó en el 2007 que para el diagnóstico se requieren los siguientes criterios(8):

- Eritrodermia (definido como eritema que cubre al menos 80% del área corporal).
- Rearreglo clonal de los TCR en sangre, identificado por PCR o por análisis de Southern Blot.
- Conteo absoluto de células de Sézary de al menos 1000 celulas/microlitro o uno de los siguientes dos:
 1. Aumento de células CD4+ o CD3+ con una proporción CD4/CD8 mayor a 10.
 2. Aumento de células CD4+ con fenotipo anormal (como CD4+/CD7- mayor al 40% o CD4+/CD26- mayor al 30%).

El tratamiento actual del síndrome de Sézary depende del estadio de la enfermedad. En estadios localizados se utilizan corticoesteroides como betametasona, o mometasona, o bien quimioterapia tópica como mecloretamina y carmustina o retinoides sintéticos. La fototerapia corresponde a la terapia generalizada dirigida a piel, mientras que al utilizar terapias sistémicas como tal, se inicia con la aplicación de interferón- α , retinoides sistémicos e inhibidores de desacetilasa de histonas. Si no existe respuesta a estos agentes sistémicos se procede a la aplicación de quimioterapia donde tradicionalmente se ha utilizado quimioterapéuticos citotóxicos como metotrexate, gemcitabina, vincristina, doxorubicin o ciclofosfamida. Es importante destacar que la utilización de radioterapia, comprende una opción importante en el manejo de estos pacientes.(9)

Conclusiones

El Síndrome de Sézary es una neoplasia hematológica linfoide poco frecuente, pero es parte de un síndrome que debe ser reconocido por el médico tratante, el cual corresponde a la eritrodermia, ya que esta engloba desde trastornos benignos que se autolimitan, hasta neoplasias agresivas que evolucionan rápido y requieren abordajes multidisciplinarios oportunos como es el caso presentado.

Bibliografía

1. Mistry N Gupta A Alavi A Sibbald G. A Review of the Diagnosis and Management of Erythroderma (Generalized Red Skin). *Adv Skin Wound Care.* 2015; 30 (5): 228 – 236.
2. Lansigan F Choi J Foss FM. Cutaneous T-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22 (5): 979–996.
3. Jawed S Myskowski P Horwitz S Moskowitz A Querfeld C. 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 (2): 204e1-205e5.
4. Jawed S Myskowski P Horwitz S Moskowitz A Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70 (2): 223.e1–223.e17.
5. Olek-Hrab K Silny W. Diagnostics in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2014; 19 (2): 72–76.
6. Hwang S Janik J Jaff E Wilson WH. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Lancet.* 2008; 371: 945–957.
7. Moreno-Ramirez D Herrera A Camacho F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células T. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003; 31 (2): 75-100.
8. Olsen E Vonderheid E Pimpnelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary síndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007; 110 (6): 1713 – 1722.
9. Mazzeo E Rubino L Buglione M et al. The current management of mycosis fungoides and Sézary syndrome and the role of radiotherapy: Principles and indications. *Reports Pract Oncol Radiother.* *Wielkopolskie Centrum Onkologii;* 2014;19 (2):77–91.

Conflictos de Intereses

Autores declaran que no existe conflicto de intereses.