

## Síndrome de Sézary

### “(Leucemia de la Micosis Fungoides)”

DR. ARNOLDO CAMACHO FERNÁNDEZ\*

En 1938 Sézar y Bouvrain (7) describieron dos casos de una reticulosis cutánea maligna, caracterizada por eritrodermia exfoliativa, adenopatías superficiales y un componente leucemoide de células monocíticas (“cellules monstreuses”). Considerando que era diferente a las reticulosis descritas, se catalogó como una entidad propia. Este cuadro que se conoce con el nombre del primero de dichos autores es de aparición muy rara, encontrándose únicamente alrededor de 30 casos reportados en la literatura mundial (22).

El objeto de este trabajo es presentar un caso estudiado en el Hospital San Juan de Dios que reúne los requisitos para ser catalogado dentro de dicho síndrome, que me ha parecido de interés no solo por su rareza, sino también por las peculiaridades encontradas en el estudio del cuadro hematológico. Es conveniente recordar que el término reticulosis es uno de los más confusos en medicina y usado de preferencia por médicos europeos para definir una proliferación de las células reticulares. En este sentido el término reticulosis maligna es prácticamente sinónimo al de linfoma y el de reticulosis cutánea maligna al de micosis fungoides.

#### PRESENTACION DEL CASO:

Paciente del sexo masculino, de 38 años de edad, jornalero. Ingresó por primera vez en enero de 1968 por eritrodermia. Su sintomatología se había iniciado hacía unos 14 meses con prurito y lesiones eritematosas que rápidamente se generalizaron. Se encontró leucocitosis de 24.000 con eosinofilia, sin hacer referencia a la presencia de células anormales. Obtuvo mejoría con tratamiento a base de esteroides, por lo que se le dio la salida. Regresó siete meses después por exacerbación de las lesiones cutáneas, fiebre, hiporexia y debilidad. En el examen físico se describe como un paciente adelgazado, pálido con lesiones cutáneas de tipo eritrodermia exfoliativa generalizada, con pérdida acentuada del cabello, cejas, pestañas, barba y vello axilar y pubiano. Habían aparecido adenopatías en regiones cervical posterior, submaxilares, axilares e inguinales, en estos dos últimos sitios de mayor tamaño, hasta de dos a tres cms. de diámetro, firmes desplazables y no dolorosas. El estudio hematológico mostró anemia de 8 gr de hemoglobina de tipo macrocítico que respondió hasta normalizarse con ácido fólico. En estudios repetidos los conteos de glóbulos blancos oscilaron entre 20.000 a 28.000 por mm<sup>3</sup>, con eosinofilia de un 10% y 32% de células

---

\* Laboratorio Hematología y Servicio Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios.

anormales. La mayor parte de éstas eran linfocitos atípicos muchos con pseudópodos y vacuolas con contenido P.A.S. positivo. Se observó también monocitos, células monocitoides e histiomonocitos. Pocas de estas células tenían nucleolo y en general por su aspecto se podían considerar como maduras. No se encontró infiltrados en médula ósea. Había descenso de las proteínas totales a 3.9 gr sin inversión de la relación A/G. El resto de exámenes de laboratorio practicados tales como examen general de heces, orina, transaminasas, fosfatasa alcalina, VDRL, glicemia, uremia fueron negativas o se encontraron en cifras normales. No se demostró patología en estudios radiográficos de tórax y tubo digestivo.

En el estudio histopatológico de la piel se encontró edema de la porción papilar y un infiltrado en el tercio superior de la dermis en forma de acúmulos de linfocitos y algunas células mononucleares de mayor tamaño, de preferencia con localización perivascular. Una biopsia de ganglio linfático se reportó con pérdida de la arquitectura normal por una proliferación difusa de linfocitos y células mononucleares con núcleo más grande y con citoplasma escaso entre las cuales habían macrófagos con citoplasma abundante, pálido, vacuolar, algunos con depósitos de hemosiderina. Estos cambios se consideraron como compatibles con un linfoma linfocítico.

En una biopsia de hígado se observó la existencia de un infiltrado en los espacios porta de linfocitos con núcleo hiper cromático y pocas células reticulares y eosinófilos. En tinciones hechas con P.A.S. de muestras de estos sitios, se demostró la presencia de células mononucleares con inclusiones P.A.S. positivos. Para su tratamiento se administró prednisona y dos ciclos de quimioterapia con ciclofosfamida obteniendo mejoría subjetiva y discreta disminución de las lesiones cutáneas las cuales regresaban al finalizar estos a su intensidad inicial, con descamación y prurito. El paciente solicitó la salida el seis de noviembre y no regresó a control.

#### COMENTARIO:

Desde la descripción de este síndrome ha existido controversia al tratar de establecer su relación con la micosis fungoides. Este punto tomó nuevamente interés después de la publicación del trabajo de Taswel y Winkelman en que se señalan los criterios que permitirían hacer el diagnóstico diferencial de estos procesos. Dichos criterios han sido ampliamente discutidos en trabajos recientes (2-4-8) y por tal motivo solamente se hará mención de ellos en forma breve.

En lo que se refiere al cuadro clínico, mencionan que la eritrodermia es una manifestación rara de la micosis fungoides y no aceptada por todos como representativa de ésta (10). En realidad este tipo de cuadro dermatológico, junto con la constelación de lesiones asociadas tales como alopecia, hiperqueratosis, edema, etc., constituye un hallazgo poco específico que puede ser manifestación de gran cantidad de patología, tanto benignas como malignas.

En cuanto a su evolución, caracterizada por poco compromiso del estado general durante varios años, es común para ambos procesos, así como también el hecho de que en algunos casos se pueda apreciar un cambio hacia otro tipo de proceso proliferativo del tejido linforeticular. Aunque se hizo énfasis en la ausencia de diseminación en el síndrome de Sézary, esta observación se basa únicamente en el estudio post-mortem de dos casos. En una revisión de 25 de los casos publicados (2) se hace ver que no es infrecuente encontrar infiltrados en médula ósea. En el caso en discusión se encontró invasión hepática.

Al hallazgo que se dio mayor importancia fue a la presencia de células atípicas en sangre periférica y en los infiltrados de piel y ganglios linfáticos. Sin embargo se ha reportado (4-5) que aproximadamente en un 10 al 20% de los pacientes con micosis fungoides se encuentran células circulantes anormales en un porcentaje significativo (más del 15% de los leucocitos). Estas células por otra parte, tienen las mismas características descritas para las "células de Sézary" y su presencia no guarda relación con el tipo de manifestación cutánea. Se puede apreciar por consiguiente, que ninguno de los datos señalados puede tomarse como específico para catalogar al síndrome de Sézary como una entidad, pudiendo considerarse más bien, como una forma clínica de la micosis fungoides. Este criterio ha sido seguido en algunos trabajos recientes (12) y en igual forma se hará en el resto del comentario.

Si se considera este caso como una variedad de micosis fungoides no ofrecería mayor interés que el de su rareza. Sin embargo las particularidades que presenta el cuadro leucemoide merecen una mayor discusión.

Con el objeto de analizar los hallazgos hematológicos es necesario recordar algunos conceptos de la histopatología de la micosis fungoides y particularmente su relación con los linfomas. En los estudios histopatológicos de la piel la principal característica descrita es la variabilidad y el polimorfismo de los infiltrados. Estos generalmente incluyen neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos y células reticulares. Estas últimas pueden tener aspecto normal o anormal. Aunque el proceso parece tener su origen en el tejido linforeticular de la piel, se ha encontrado invasión de órganos internos y médula ósea aproximadamente en un 60 a 80% de los casos con estudios post-mortem. Como se ha hecho mención, no es raro que se pueda apreciar un cambio en la morfología de los infiltrados, cuando se practican estudios histopatológicos seriados. Sin embargo, en más de la mitad de los casos en los que el proceso se ha generalizado, se encuentra en las metástasis viscerales el mismo patrón de polimorfismo descrito para las lesiones cutáneas. Resulta entonces difícil poder clasificarlos dentro de alguna de las variedades de linfoma generalmente aceptados ya que en estos, con excepción de la enfermedad de Hodgkin, los infiltrados son predominantemente monomórficos, es decir, en ellos se puede demostrar una misma línea celular neoplásica. La enfermedad de Hodgkin, también muestra polimorfismo, pero su evolución y su forma de diseminación son diferentes de los de la micosis fungoides, en la cual además, es infrecuente el hallazgo de células del tipo Reed Stenberg. Estos elementos han servido de base para que algunos autores consideren que la micosis fungoides constituye una variedad de linfoma (9-14-15).

Regresando al estudio del cuadro hematológico, los hallazgos en sangre periférica descritos en el caso en discusión, que son similares a los reportados por otros autores, han sido sin embargo interpretados desde diferentes puntos de vista. Así, Taswel y Winkelman (3) aunque hacen referencia a la presencia de otros tipos de célula, concentraron su atención en los linfocitos con vacuolas cuyo contenido se comporta como P.A.S. positivo llegando prácticamente a establecerlos como prototipo de la "célula de Sézary". Por su morfología, como se puede apreciar en las fotos adjuntas este linfocito quedaría mejor descrito como una "célula curiosa" y no corresponden por lo tanto a la intención original al señalar la presencia de "células monstruosas". En realidad, con este término Sézary denotaba al histiomonocito. Pero no es sólo el hallazgo de estos dos tipos de células lo que le da interés al cuadro, sino también la presencia de los otros tipos de células mononucleares señalados (otras variedades de linfocitos atípicos, células monocitoides y monocitos) y la de eosinofilia. Es decir, el polimorfismo celular.

El problema surge al tratar de clasificar estos hallazgos. Por el hecho de que generalmente aparece temprano, se mantiene durante todo el curso de la enfermedad y se acentúa en su etapa final, estaría mal llamado como una reacción leucemoide, ya que éstas se caracterizan por un retorno al cuadro hematológico previo a su aparición. Es bien conocido el hecho de que los linfomas durante su evolución pueden presentar una fase leucémica. En el caso de los linfomas linfocíticos y folicular gigante, estando aún localizados, no es raro que en el estudio de sangre periférica se pueda encontrar linfocitos con formas atípicas, en ocasiones de tipo primitivo. Estos linfocitos se han descrito como con un citoplasma azul oscuro y en la mayor parte de ellos se puede apreciar uno o dos nucleolos rodeados por un anillo denso de cromatina. Este cuadro que se suele designar como "leucemia de células linfosarcomatosas" (16) (21) generalmente es transitorio y sin aumento importante en el número de glóbulos blancos.

Cuando estos linfomas se han generalizado y hay un aumento importante de los linfocitos en sangre circulante, dan un cuadro indistinguible de la leucemia linfocítica (18). Con menor frecuencia se aprecia leucemia en el linfoma linfoblástico.

En igual forma se ha relacionado el reticulosarcoma con la leucemia monocítica (18), aunque para algunos cuando el proceso se inicia como linfoma, el aspecto del cuadro hematológico es más abigarrado por encontrarse también elementos de la serie mieloide, por lo que han propuesto para estos casos el nombre de "leucemia del reticulosarcoma" (13). Cuando este cambio se produce el curso de la enfermedad se torna agudo y es rápidamente fatal. Se ha puesto en duda que en la enfermedad de Hodgkin pueda presentarse esta fase leucémica. Algunos autores sin embargo la han asociado también con la leucemia monocítica (19).

Como puede notarse, ninguno de estos cuadros leucémicos descritos como contraparte de las diferentes variedades de linfoma tiene semejanza con el cuadro en discusión. *Taswel* y *Winkelman* llaman al síndrome de *Sézary* "eritrodermia retículo-hémica maligna", pero como ya se ha señalado, el cuadro leucemoide no es exclusivo de la forma eritrodérmica de la micosis fungoides y el término es poco descriptivo de los hallazgos hematológicos. También han sido catalogados como "retículoendoteliosis leucémica" (8), sin embargo no tiene ninguna semejanza con el cuadro que con el mismo término fue descrito por *Ewald* y posteriormente por *Bouroncle* y colaboradores (1), el cual está caracterizado por una proliferación aguda de células reticulares primitivas.

En resumen, el mismo problema que se ha señalado en relación con los casos de micosis fungoides que al generalizarse conservan sus características histopatológicas de polimorfismo, es el que se presenta al tratar de clasificar este cuadro hematológico. Si se considera que la mayor parte de los autores están de acuerdo en mantener el término de micosis fungoides para definir un linfoma con inicio en la piel y mientras no se aclare en forma definitiva si sus características histopatológicas sean debidas a su sitio de origen o constituya una variedad diferente de linfoma, parece razonable que el término más apropiado para los hallazgos hematológicos en discusión, caracterizados por polimorfismo celular, sería el de "leucemia de la micosis fungoides".

---

Deseo expresar mi agradecimiento a los doctores *Jorge Salas Cordero* y *Jorge Prat Gómez* del Departamento de Anatomía Patológica, así como al doctor *Jorge Elizondo C.*, del Servicio de Hematología por la valiosa ayuda prestada para la elaboración del trabajo.

## RESUMEN

Se presenta un caso de Síndrome de Sézary como una variante clínica de la micosis fungoide. El cuadro hematológico es diferente de las leucemias señaladas como contraparte para las diferentes variedades de linfoma. Se propone el término de leucemia de la micosis fungoides para definir los casos que presentan los hallazgos hematológicos descritos en este paciente.

## SUMMARY

A case of Sezary Syndrome is presented as a clinical variant of mycosis fungoides. The hematological picture is different the leukemic one which can be seen in other types of lymphoma. It is proposed that the term "mycosis fungoides leukemia" be used in cases which present the hematological finding described in this patient.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—BOURONCLE, B. A.; WEISMAN, B. K. AND DOAN, C. A.  
Leukemic Reticulo endotheliosis, *Blood*. 13:609-630; 1959.
- 2.—FLEISCHMAJER, R. AND EISENBERG, S.  
Sézary's Reticulosis; Its Relationship With Neoplasias of the Lympho Reticular System. *Arch. Derm.* 89:19; 1964.  
—TASWELL, H. F. AND WINKELMAN, R. K.  
Sézary Syndrome; A. Malignant Reticulemic Erythrodermia. *J.A.M.A.* 177:465-472; 1961.
- 4.—CLENENNING, W. E.; BRECHER, G. AND VAN SCOTT, E. J.  
Mycosis Fungoides, *Arch. Derm.* 89:785-792; 1964.
- 5.—BLOK, J. B., ET AL.  
Mycosis Fungoides; Natural History and Aspects of Its Relation ship to other Malignant Lymphomas, *Amer. J. Med.* 34:228-235; 1963.
- 6.—MITUS, W. J., ET AL.  
Cytochemical Studies of Glycogen Content of Lymphocytes in Lymphocytic Proliferations *Blood*. 13:748-756; 1958.
- 7.—SÉZARY, A. AND BOUVRAIN, Y.  
Erythrodermic avec présence de celules monstrenses dans derme et sang circulant, *Bull. Soc. Fran. Derm. Syph.* 45:254-260; 1938.
- 8.—TEDESCHI, L. AND LANSINGER, D.  
Sézary Syndrome: A. malignant Leukemic Reticuloendotheliosis. *Arch. Derm.* 92:257-262; 1965.
- 9.—LEVER, W. R.  
*Histopathology of the Skin* fourth edition, Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 1967, p. 736.
- 10.—BIVEFARB, S. M.  
*Treatment of Cancer and allied Deseases "Vol. IX" Lymphomas and Related Deseases* Chapter 9 a. Pack and Ariel Editions. 192:205; 1965.
- 11.—BRODY, J. I. ET AL.  
The Sézary Syndrome A unique Cutaneous Reticulosis, *Arch. Intern. Medicine.* 110:205-210 (Aug.); 1962.

- 12.—REED, R. J.; CUMMINGS, CH. E.  
Malignant Reticulosis and Related Conditions of the skin. A. Reconsideration of Mycosis Fungoides Cancer Vol. 19, 1231-1247; 1966.
- 13.—MARIN PADILLA, M.; FAHIMI, D.; MALONE, W.  
Leukemic Reticulum Cell Sarcoma. Am. J. of Cl. Path. Vol. 41:402-410; 1964.
- 14.—MCGAVRAN, M.  
Mycosis Fungoides with Pulmonary and Neurologic Complications Clinicopathologic Conference. Am. J. Med. 42, N° 1, 129-138; 1967.
- 15.—GALL, E. A. AND MALLORY, T. B.  
Malignant Lymphoma, Am. J. Path. 18:381; 1942 (clasificación).
- 16.—ISAACS, R.  
Variedades poco frecuentes de leucemia, Clínicas Médicas de Norte América. Enero de 1962; 217-224.
- 17.—CORMIA, F. E.; DOMONKOS, A. N.  
Reacciones cutáneas a las neoplasias internas malignas, Clínicas Médicas de Norte América. Mayo 1965; 655-680.
- 18.—DAMSKEK, W. AND GUNZ, F.  
Leukemia, Grune & Shaton, Inc.; 1960.
- 19.—CUSTER, R. P. AND BERNHARD, W. G.  
The Interrelation ship of Hodgkins disease and other lymphatic tumor. Am. J. Med. Se. 216, 625; 1948.
- 20.—Atlas of Tumor Pathology. Section III Fascicle 8. Tumors of the Hematopoietic System. Published by the Armed Forces Institute of Pathology Washington D. C.
- 21.—ZACHARSKI, L. R. AND LINMAN, J. D.  
Chronic Lymphocitic Leukemia versus Chronic Lymphosarcoma cell Leukemia. Analysis of 496 Cases. Am. J. of Med. Julio 1969; Vol. 47, N° 1.

Fig. 1.—Infiltrado perivascular de la dermis por células mononucleares.

Fig. 2.—El infiltrado de la piel está formado por linfocitos y células mononucleares de núcleo grande y citoplasma abundante.

Fig. 3.—Ganglio linfático: su estructura está alterada por proliferación de linfocitos. Se observan algunas células de tipo reticular con núcleo vesicular y nucleolo prominente.

Fig. 4.—Ganglio linfático. En este campo predominan células de tipo reticular con núcleo vesicular y nucleolo prominente.

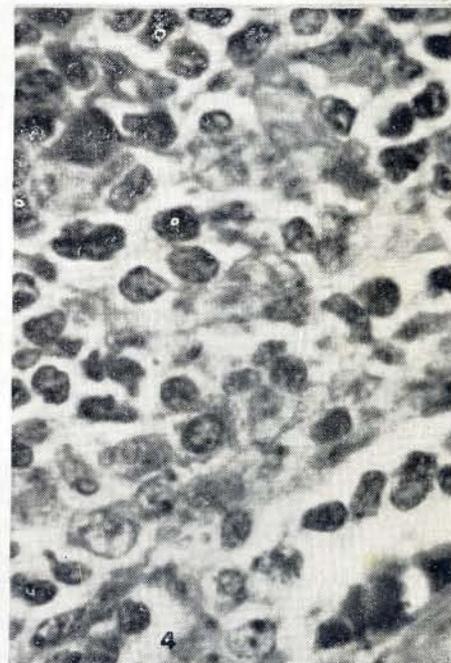
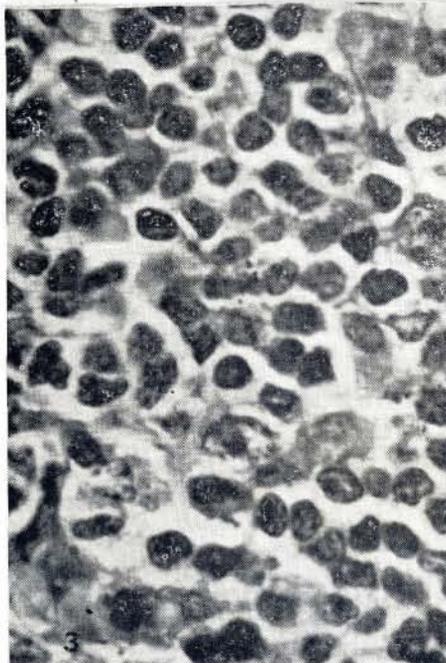
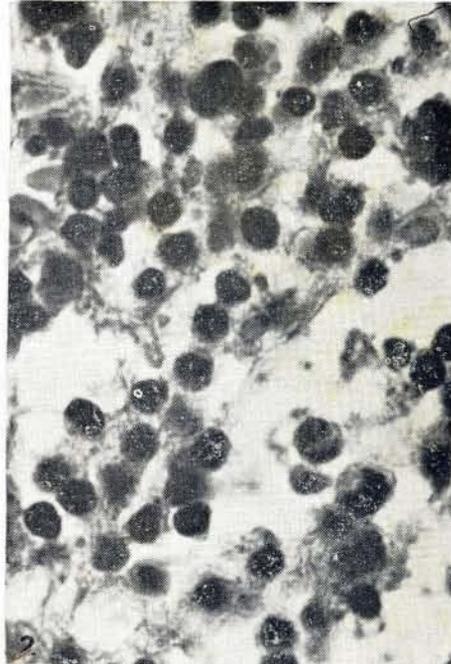
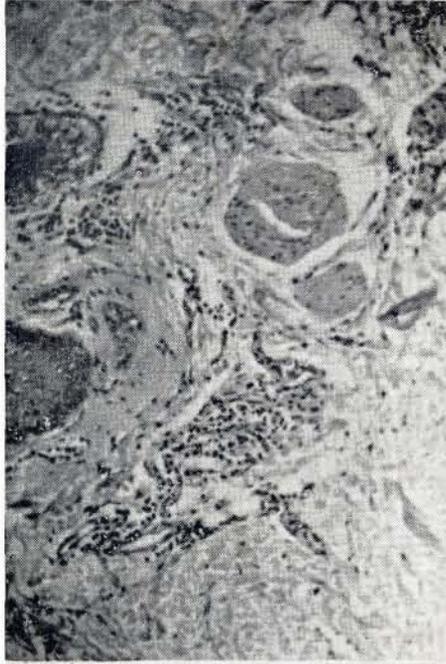


Fig. 5.—Hígado. Infiltrado de un espacio porta por células similares a las encontradas en la piel y ganglio linfático.

Figs. 6 y 7.—Células mononucleares de núcleo grande con cromatina abierta y citoplasma abundante con aspectos de células histiocitarias. En la figura 6 se aprecia también un eosinófilo.

Fig. 8.—Célula de tipo histiomonocitario con núcleo arriñonado y con cromatina abierta, citoplasma abundante con pseudópodos.

Figs. 9 y 10.—Linfocitos atípicos con vacuolas que se disponen alrededor del núcleo en forma de anillo.

Fig. 11.—Linfocito con pseudópodos.

Fig. 12.—Célula mononuclear con núcleo con muesca y citoplasma escaso.

