

Σύνδρομο Sezary σε ηλικιωμένο ασθενή

**Ι. Κουλουρίδης,
Ν. Δοκανάρης,
Λ. Φύσσα,
Ι. Παναγοπούλου,
Γ. Σαγιάς,
Ι. Ρόμπα,
Ν. Οικονομίδης,
Μ. Τζιλιάνος,
Δ. Μαρτζούκου, Ε. Δουίτσης**

Β' Παθολογική Κλινική Γ. Ν. Κέρκυρας,
Τμήμα Αιμοδοσίας Γ. Ν. Κέρκυρας

Περίληψη: Περιγράφουμε την περίπτωση ενός περιστατικού συνδρόμου Sezary που διαγνώσαμε και αντιμετωπίσαμε στο Γ.Ν.Ν.Κέρκυρας. Το σύνδρομο Sezary είναι μία επιθετική παραλλαγή και συχνά η φυσική κατάληξη της σπογγοειδούς μυκητίασης. Η σπογγοειδής μυκητίαση, γνωστή και ως σύνδρομο Alibert-Bazin, είναι ένα Τ-δερματικό non-Hodgkin λέμφωμα, το οποίο χαρακτηρίζεται από διήθηση του δέρματος από κακοήγη Τ-λεμφοκύτταρα. Η μετάπτωση σε σύνδρομο Sezary ορίζεται ως αριθμός κακοήθων κυττάρων («εγκεφαλοειδή» μονοπύρρηνα, κύτταρα Sezary) που κυκλοφορούν στο αίμα σε επίπεδα πάνω από 1000 κύτταρα/ mm^3 . Παρόλο που η σπογγοειδής μυκητίαση είναι το πιο συχνό Τ-δερματικό λέμφωμα παραμένει μία πολύ σπάνια νόσος. Η επίπτωσή της είναι 6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος και υπολογίζεται ότι αυτό αντιστοιχεί στο 4% όλων των non-Hodgkin λεμφωμάτων. Η επίπτωση του συνδρόμου Sezary είναι 0,3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος, δηλαδή 20 φορές μικρότερη από την επίπτωση της σπογγοειδούς μυκητίασης. Ο ασθενής προσήλθε με νόσο προχωρημένου σταδίου και, παρά τη θεραπεία που χορηγήθηκε, απεβίωσε σε σύντομο χρονικό διάστημα. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε πως είχε αναζητήσει θεραπεία στο παρελθόν και είχε αντιμετωπιστεί ως ατοπική δερματίτιδα, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της ευαισθητοποίησης του κλινικού γιατρού σε αυτό το σπάνιο αλλά ταυτόχρονα θανατηφόρο νόσημα.

Περιγραφή περίπτωσης

Περιγράφουμε την περίπτωση ενός άνδρα ηλικίας 81 ετών, ο οποίος προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας στις 23/11/09 με οίδημα κάτω άκρων, οίδημα αριστερού άνω άκρου, παρατεινόμενο εμπύρετο από επταμήνου (έως 38°C) και οζώδη επάρματα στο θώρακα, τα οποία εμφανίστηκαν περίπου ταυτόχρονα με την έναρξη του εμπύρετου. Στο ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς αναφέρεται η παρουσία άτυπων δερματικών βλαβών για άγνωστο χρονικό διάστημα, οι οποίες είχαν αντιμετωπισθεί ενίοτε με κορτιζόνη και αντιισταμινικά ως αποπική δερματίτιδα, κάπνισμα, χρόνια βρογχίτιδα με περιστασιακή χρήση βρογχοδιασταλτικών, χολολιθίαση με διάταση των χοληφόρων και χολαγγειίτιδα προ διμήνου, λόγω της οποίας λάμβανε από διμήνου ουρσοδεοξυχολικό οξύ και σιπροφλοξασίνη από 15ημέρου. Πριν τη σιπροφλοξασίνη λάμβανε κεφουροξίμη, την οποία διέκοψε λόγω αλλεργικής αντίδρασης.

Επισκοπικά ο ασθενής παρουσίαζε ερυθροϊώδη πλάκα αριστερού βραχίονα - μέγιστης διαμέτρου 10cm - σκληρής υφής, κνησιώδη, με στοιχεία απολέπισης. Το σύστοιχο άκρο παρουσίαζε οίδημα περιφερικά της βλάβης. Ήταν έκδηλη η παρουσία οζωδών δερματικών επαρμάτων διάχυτα στο θώρακα, ιδίως στο πρόσθιο τοίχωμα και λιγότερο στο οπίσθιο, καθώς και στο πρόσωπο. Τα οζίδια ήταν στο σύνολο άνω των 15 με το μεγαλύτερο να παρουσιάζει διάμετρο περίπου 3 cm. Τα περισσότερα βρίσκονταν σε περιοχή που δεν ήταν εκτεθειμένη στον ήλιο. Είχαν και αυτά σκληρή υφή κατά την ψηλάφηση και ενίοτε ερυθροϊώδη απόχρωση. Επιπρόσθετα, ο ασθενής παρουσίαζε απολέπιση ακόμα και σε δερματικές περιοχές χωρίς άλλες εμφανείς βλάβες καθώς και διάχυτο κνησμό, ειδικά στις περιοχές των βλαβών. Από τη λοιπή κλινική εξέταση ανευρέθησαν ήπια οίδημα κάτω άκρων, εισπνευστικός και εκπνευστικός συριγμός σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία, ευκρινείς καρδιακοί ήχοι, κοιλιά μαλακή, χωρίς ευαισθησία κατά την ψηλάφηση, ήπαρ και σπλήνας αψηλάφητα, ενώ υπήρχε υποψία παρουσίας μικρών ευκίνητων λεμφαδένων ($\delta < 0,5\text{cm}$) βουβωνικά, οι οποίοι δεν αξιολογήθηκαν ως παθολογικοί.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ο ασθενής στη γενική αίματος παρουσίαζε ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, η οποία προ διμήνου δεν υπήρχε, μονοκυττάρωση, πυρηνικές σκιές, μονοπύρνα με «εγκεφαλοειδή» πυρήνα, ηωσινοφιλία και άτυπα λεμφοκύτταρα με εντομή. Η ΤΚΕ ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και η CRP διπλάσια του φυσιολογικού. Το βιοχημικό προφίλ ανέδειξε μικρού βαθμού χολοστατικό ίκτερο, αύξηση της LDH, μέτρια υπολευκωματιναίμια και διαταραχή του λευκωματινικού πηλίκου με αναστροφή του. Στη γενική ούρων παρατηρήθηκε λευκωματουρία, ενώ το λεύκωμα ούρων 24h κυμαινόταν περίπου στο 1gr. Μετρήθηκαν καρκινικοί δείκτες (CEA, a-FP, CA 19-9, CA-125, PSA/fPSA, B2-MS) εκ των οποίων αυξημένοι ήταν η B2-MS=12,6 ng/l και το CA-

125=207 U/ml. Το τελευταίο ήταν φυσιολογικό σε προ διμήνου μέτρηση και η αύξησή του μπορούσε να αποδοθεί στην πρόσφατη χολαγγειίτιδα. Η ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ανέδειξε μία μέτρια αύξηση στο φάσμα των α_1 , α_2 και β σφαιρινών καθώς και μία υποψία ενός μικρού επάρματος στο φάσμα των γ σφαιρινών που διερευνήθηκε με ανοσοκαθήλωση, η οποία ανέδειξε μία μικρή αύξηση των IgA=637 mg/dl (Φ.Τ.<453mg/dl).

Η Rø θώρακος έδειξε ελικώση και ασβέστωση της αορτής, ελαφρά εμφυσηματικά πνευμονικά πεδία, ενώ ο υπέρηχος ανέδειξε διογκωμένο λιπώδες ήπαρ με ήπια διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων και διάταση κοιλιακής αορτής καθώς και την υποψία όζων στην κεφαλή του παγκρέατος. Το triplex καρδιάς ανέδειξε πρόπτωση μιτροειδούς χωρίς εκβλαστήσεις ή άλλα παθολογικά ευρήματα. Πρόσφατη MRCP έδειχνε διάταση εξωηπατικών χοληφόρων. Σε ολόσωμη CT αναδείχθηκε η υποψία μικρών παραορτικών λεμφαδένων, περιηπατική και περιχολοκυστική συλλογή υγρού καθώς και μικρές υπεζωκτικές συλλογές με πνευμονικό εμφύσημα.

Λόγω της παθολογικής - σχεδόν παθολογομονικής - εικόνας του αίματος στο μικροσκόπιο (παρουσία σε μεγάλη συγκέντρωση κυττάρων Sezary, δηλαδή άτυπων λεμφοκυττάρων με εγκεφαλοειδή πυρήνα), του παρατεινόμενου εμπύρετου καθώς και λόγω των επίμονων δερματικών βλαβών τέθηκε η υποψία δερματικού λεμφώματος. Ελήφθησαν βιοψίες από τις δερματικές βλάβες καθώς και οστεομυελική βιοψία. Μικροσκοπικά τα δερματικά παρασκευάσματα παρουσίαζαν μαζική διήθηση του χορίου από λεμφοειδή πληθυσμό, κύτταρα Sezary (ευμεγέθη κύτταρα με ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη και ενίοτε εγκεφαλοειδή πυρήνα, προέχοντα πυρήνια και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα), αλλοίωση της αρχιτεκτονικής (λόγω διήθησης των τριχοθυλακίων, των νεύρων και των αγγείων), νεοπλασματικά έμβολα στα αγγεία, νεκρωτικές και αιμορραγικές εστίες καθώς και υποτυπώδη επιδερμοτροπισμό. Ανοσοϊστοχημικά τα δερματικά παρασκευάσματα ανέδειξαν ανοσοφαινότυπο θετικό σε LCA (CD45) [Leukocyte Common Antigen], CD2, CD3, CD4, CD5, CD43 και αρνητικό σε CKAE-13, EMA, S100μ, MPO, TCL1, Bc1-6, MIB-1, CD1a, CD7, CD8, CD15, CD20, CD21, CD23, CD25, CD30, CD34, CD56, CD57, CD74, CD75, CD79a, CD115, CD117, CD123, CD138. Η οστεομυελική βιοψία ανέδειξε μικροσκοπικά διάσπαρτες εστίες διήθησης από λεμφοειδή πληθυσμό συχνά με εγκεφαλοειδή πυρήνα (κύτταρα Sezary) που αποτελούσε το 30% των εμπύρηνων στοιχείων του μυελού. Ανοσοϊστοχημικά τα κύτταρα αυτά είχαν ανοσοφαινότυπο θετικό σε CD2, CD3, CD4 και αρνητικό σε CD7, CD8, CD20. Τα παραπάνω αποτελέσματα των βιοψιών ήταν συμβατά με σύνδρομο Sezary. Η σταδιοποίηση εκ των ανωτέρω κατέταξε τον ασθενή σε νόσο κλινικού σταδίου IVa1 (στάδιο T3N0M0B2 σύμφωνα με το σύστημα TNMB) με μέση επιβίωση 13 μήνες. Υποβλήθηκε σε συστηματική χημειοθεραπεία με σχήμα CHOP (κυκλοφωσφάμιδη, βινκριστί-

νη, πρεδνιζόνη, αδριαμυκίνη). Ο ασθενής απεβίωσε μετά από 40 ημέρες λόγω ενδοσποκομειακής πνευμονίας.

Συζήτηση

Το 85% των non-Hodgkin λεμφωμάτων (NHL) προέρχονται από Β-λεμφοκύτταρα². Η σπογγοειδής μυκητίαση (MF = Mycosis Fungoides) και το σύνδρομο Sezary (SS = Sezary Syndrome) όμως ανήκουν στα NHL προερχόμενα από Τ-λεμφοκύτταρα και μάλιστα από τα CD4+ (Τ-βοηθητικά) κύτταρα μνήμης (CD45RO+). Έχουν αναφερθεί σπανιότερα περιπτώσεις με CD4-/CD8+, οι οποίες έχουν καλύτερη πρόγνωση¹, αλλά το περιστατικό μας δεν ανήκε στην ομάδα αυτή. Η παθογένεση της MF και του SS δεν είναι γνωστή. Πιθανολογούνται γενετικές και επιγενετικές ανωμαλίες καθώς και η έκθεση σε χημικές ουσίες. Μία πιθανή συσχέτισή τους με τον ιό HTLV-1 δεν έχει κατοχυρωθεί ακόμα καθώς οι μισές περίπου μελέτες υποστηρίζουν αυτή τη συσχέτιση, ενώ οι υπόλοιπες δεν καταφέρνουν να την αποδείξουν. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αφορά τις ηλικίες 55-60 ετών με αναλογία ανδρών:γυναικών στο 2:1. Δεδομένου ότι η επίπτωση του συνδρόμου Sezary είναι 0,3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος, στον πληθυσμό της Κέρκυρας αναμένουμε ένα περιστατικό κάθε 30 περίπου έτη.

Η πιο χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση της MF είναι οι δερματικές αλλοιώσεις, οι οποίες είναι συχνά κνησμώδεις. Ακολουθούν τα εξής κλινικά στάδια εκδήλωσης: το προμυκητιασικό ερύθημα (κνησμώδες και ερυθματολεπιδώδες), το οποίο μπορεί να υπάρχει για χρόνια και να θεωρηθεί λανθασμένα έκζεμα ή ψωρίαση, το στάδιο των πλακών και το στάδιο των όγκων³. Οι βλάβες παρουσιάζονται συχνά σε περιοχές που δεν είναι εκτεθειμένες στον ήλιο. Στο 15% του SS παρατηρείται γενικευμένο ερυθρόδερμα, το οποίο συνάδει με προχωρημένη νόσο. Στο SS παρατηρείται συχνότερα εξωδερματική νόσος σε πνεύμονες, σπλήνα και ήπαρ. Η διήθηση του μυελού των οστών, αν και παρατηρήθηκε στο περιστατικό που παρουσιάζουμε, δεν αποτελεί συχνό φαινόμενο.

Ιστοπαθολογικά οι δερματικές βιοψίες – που αποτελούν και το πιο σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο στη νόσο αυτή – θα αναδείξουν άτυπα μονοπύρνα λεμφοκύτταρα μεσαίου μεγέθους με εγκεφαλοειδή πυρήνα με ή χωρίς επιδερμοτροπισμό, τα οποία μπορεί να σχηματίζουν παθολογικές ενδοεπιδερμικές αθροίσεις (μικροαποστημάτια Pautrier). Η απουσία επιδερμοτροπισμού συνδέεται με πιο προχωρημένα στάδια. Στο περιστατικό μας ο επιδερμοτροπισμός δεν ήταν αξιόλογος. Η τριχοθυλακιοτρόπος MF (διήθηση των τριχοθυλακίων χωρίς επιδερμοτροπισμό) αποτελεί επιθετική παραλλαγή της νόσου⁴. Στο περιστατικό μας υπήρχε διήθηση και των τριχοθυλακίων. Ο ανοσοφαινότυπος βοηθάει στη διάγνωση, διότι τα κύτταρα Sezary συνήθως δεν εκφρά-

ζουν κάποιον από τους δείκτες CD2, CD3, CD5 και σχεδόν ποτέ τον CD7. Η έκφραση του CD30 υποδηλώνει εξαλλαγή σε πιο επιθετική μορφή. Ενδειξη για την τελευταία περίπτωση αποτελεί η αύξηση της β-2 μικροσφαιρίνης. Στο περιστατικό μας ήταν μεν αυξημένη η β-2 μικροσφαιρίνη, αλλά ο ανοσοφαινότυπος των κακοηθών κυττάρων ήταν CD30-.

Σύμφωνα με την ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) ο διαγνωστικός αλγόριθμος που ακολουθούμε επιβάλλει τη συγκέντρωση τουλάχιστον 4 πόντων, οι οποίοι λογίζονται ανάλογα με την εκπλήρωση ή όχι των παρακάτω κριτηρίων:

- Κλινικά κριτήρια: Εμμένουσες δερματικές βλάβες με ποικιλοδερμία (1 πόντος) σε μη εκτεθειμένες στον ήλιο επιφάνειες (1 πόντος)
- Ιστοπαθολογικά κριτήρια: Επιφανειακή διήθηση από λεμφοειδή κύτταρα επιπρόσθετα με επιδερμοτροπισμό χωρίς μεσοκυττάριο οίδημα (1 πόντος) ή/και λεμφοειδή ατυπία (1 πόντος).
- Κριτήρια μορ. βιολ.: κλωνική αναδιάταξη TCR (T-cell receptor) (1 πόντος)
- Ανοσοφαινοτυπικά κριτήρια: μη έκφραση ενός από τους CD2, CD3, CD5, CD7 (1 πόντος).

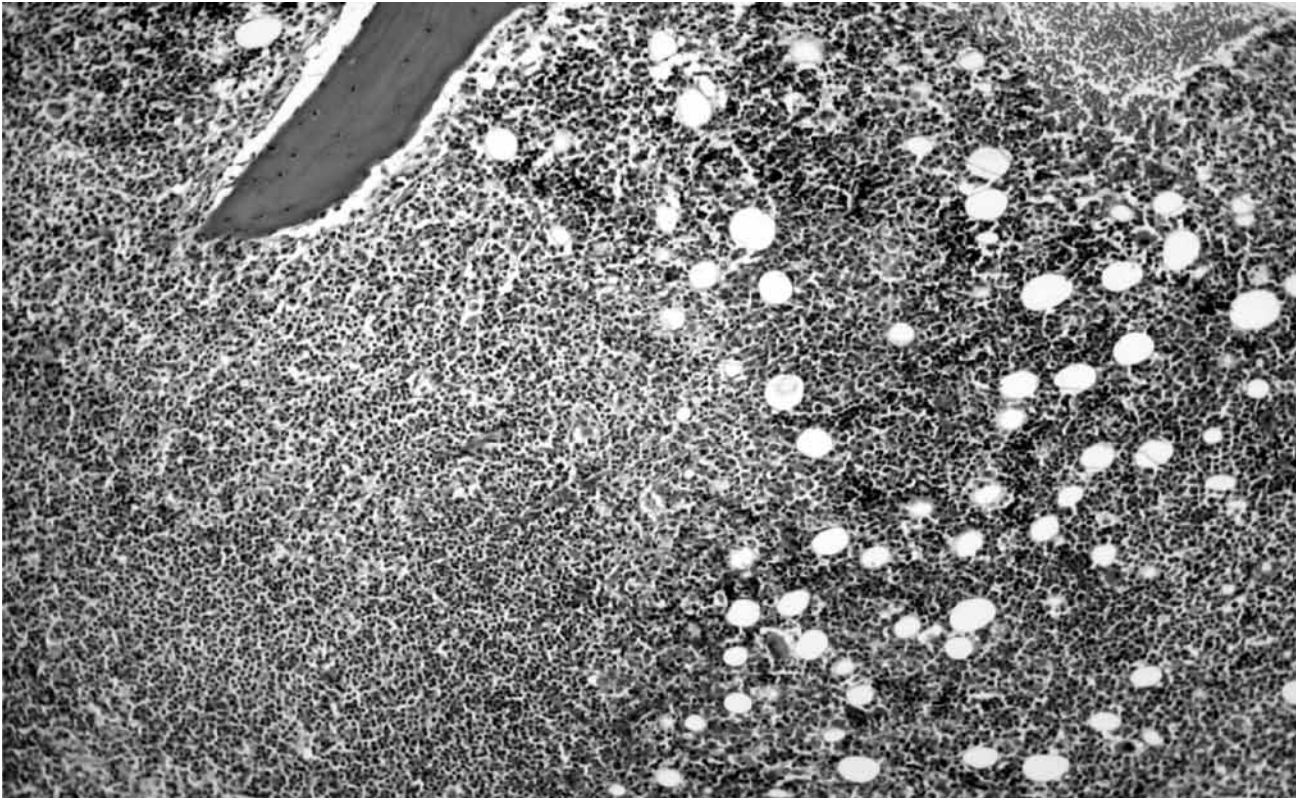
Στην περίπτωσή μας το άθροισμα ήταν 5 πόντοι.

Η σταδιοποίηση με το σύστημα TNMB γίνεται με την αξιολόγηση της συμμετοχής του δέρματος (Tumor), των λεμφαδένων (Lymph Nodes), σπλαγγχνικής νόσου (Metastasis) και του αίματος (Blood). Παίζει πρωτεύοντα ρόλο διότι η επιβίωση διαφέρει πάρα πολύ ανάλογα με το στάδιο νόσου. Ετσι στο στάδιο I η επιβίωση δε διαφέρει από το γενικό πληθυσμό, στο στάδιο II ξεπερνάει τα 11 χρόνια, στο στάδιο III κυμαίνεται από 18 μήνες μέχρι 4 χρόνια ενώ στο στάδιο IV δεν ξεπερνάει τους 13 μήνες.

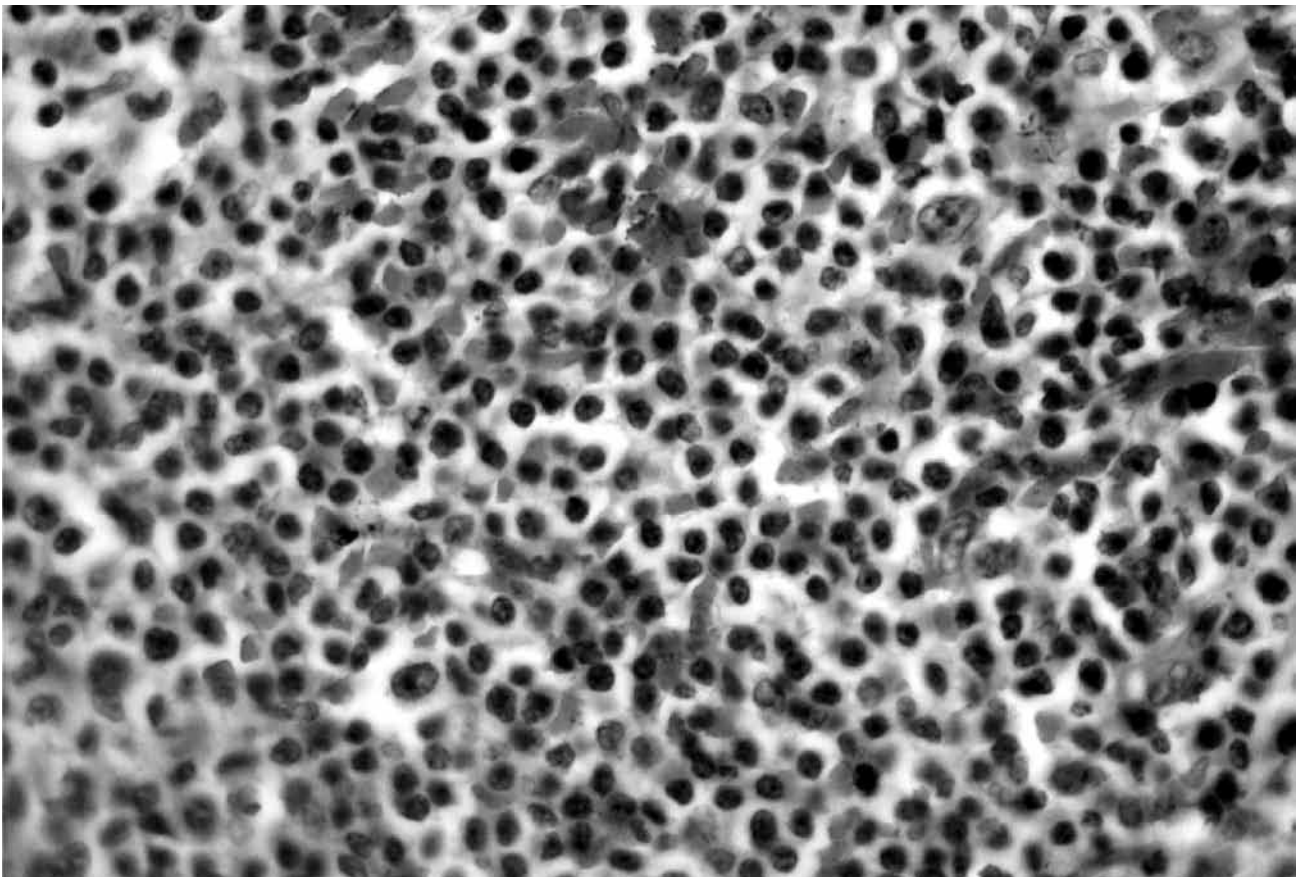
Θεραπευτικά στα πρώτα στάδια κυριαρχούν τοπικές μέθοδοι όπως φωτοθεραπεία PUVA, τοπικά κορτικοστεροειδή ή καρμουστίνη ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια θέση έχει η ακτινοβολία με ηλεκτρόνια (TSEB). Οι συνδυασμένες χημειοθεραπείες όπως η CHOP αποτελούν παρηγορητική θεραπεία στα στάδια νόσου IVα και IVβ 5.

Συμπερασματικά η εμπειρία μας από το συγκεκριμένο περιστατικό υποδεικνύει ότι η σπογγοειδής μυκητίαση είναι σπάνια νόσος και το σύνδρομο Sezary ακόμη σπανιότερο. Η πρόγνωση της νόσου σε προχωρημένα στάδια είναι κακή παρά την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Είναι αναγκαία η ευαισθητοποίηση και γνώση του κλινικού γιατρού, επειδή η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς, χωρίς όμως να μεταβάλλεται σημαντικά η πρόγνωση.

HE x 100. Σύνδρομο Sezary: Μεγάλη εστία διήθησης του μυελού από λεμφικό πληθυσμό

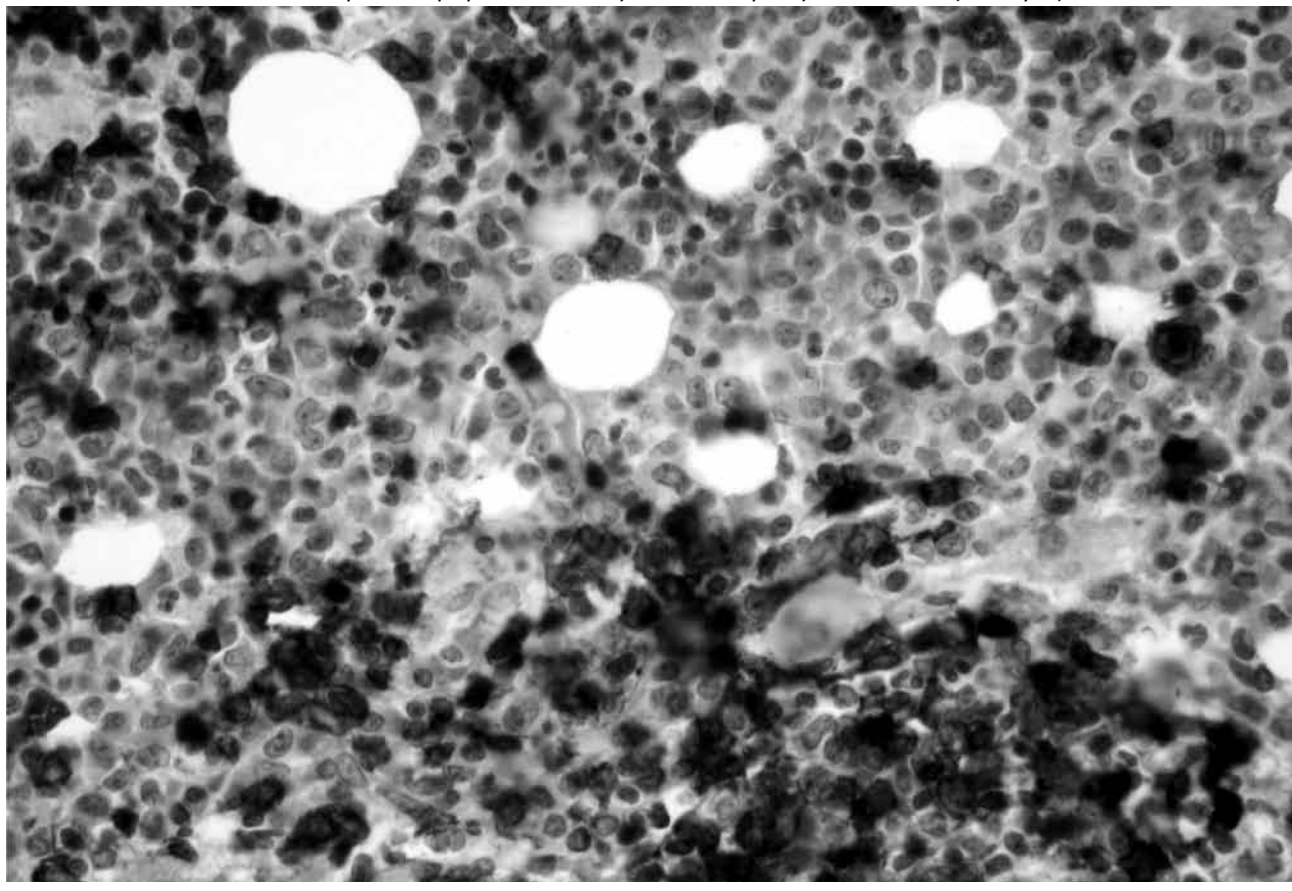


HE x 400. Σύνδρομο Sezary:
Λεμφικός πληθυσμός μεσαίου και μεγάλου μεγέθους στο μυελό



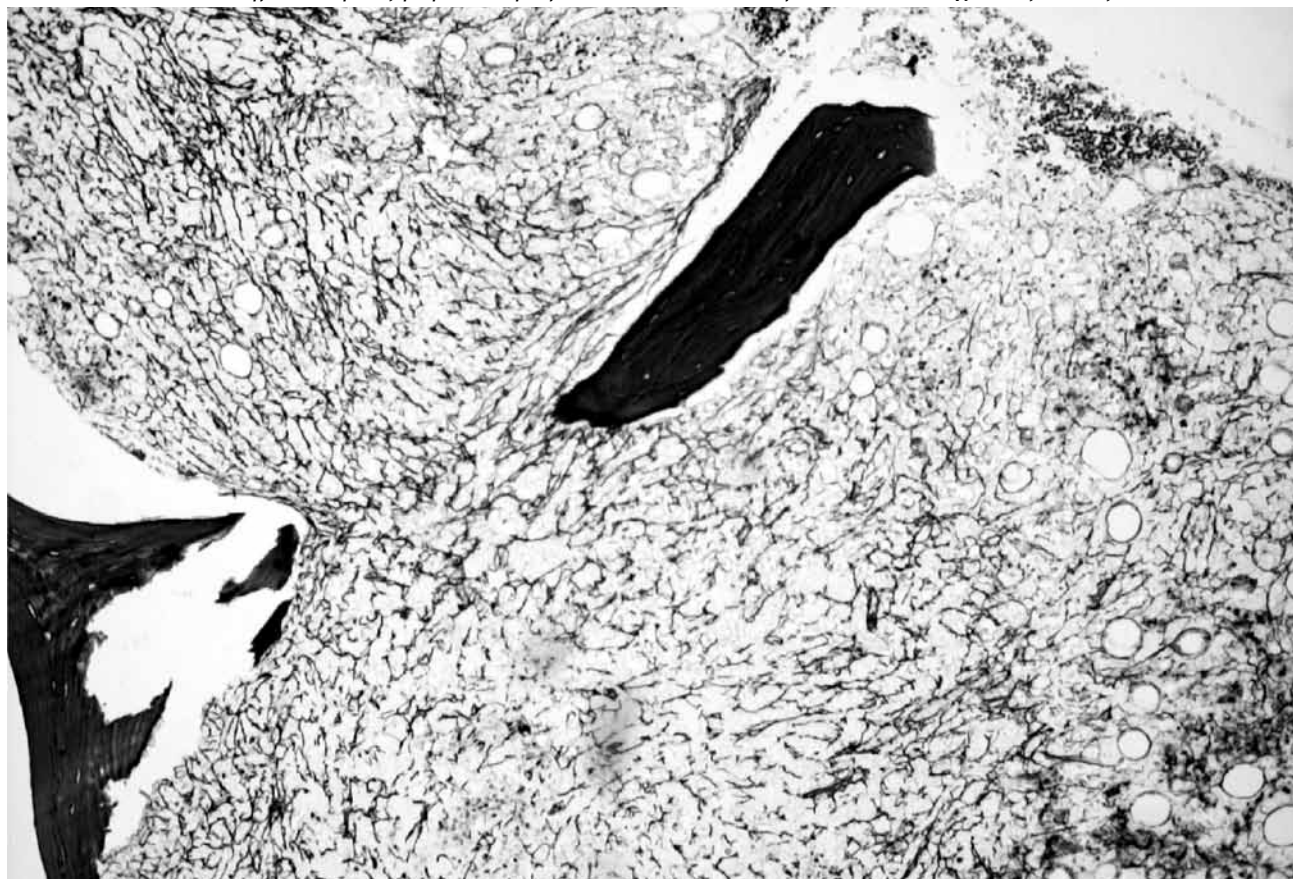
CD3 x 400. Σύνδρομο Sezary:

Θετική απάντηση του νεοπλασματικού πληθυσμού σε δείκτες T-σειράς

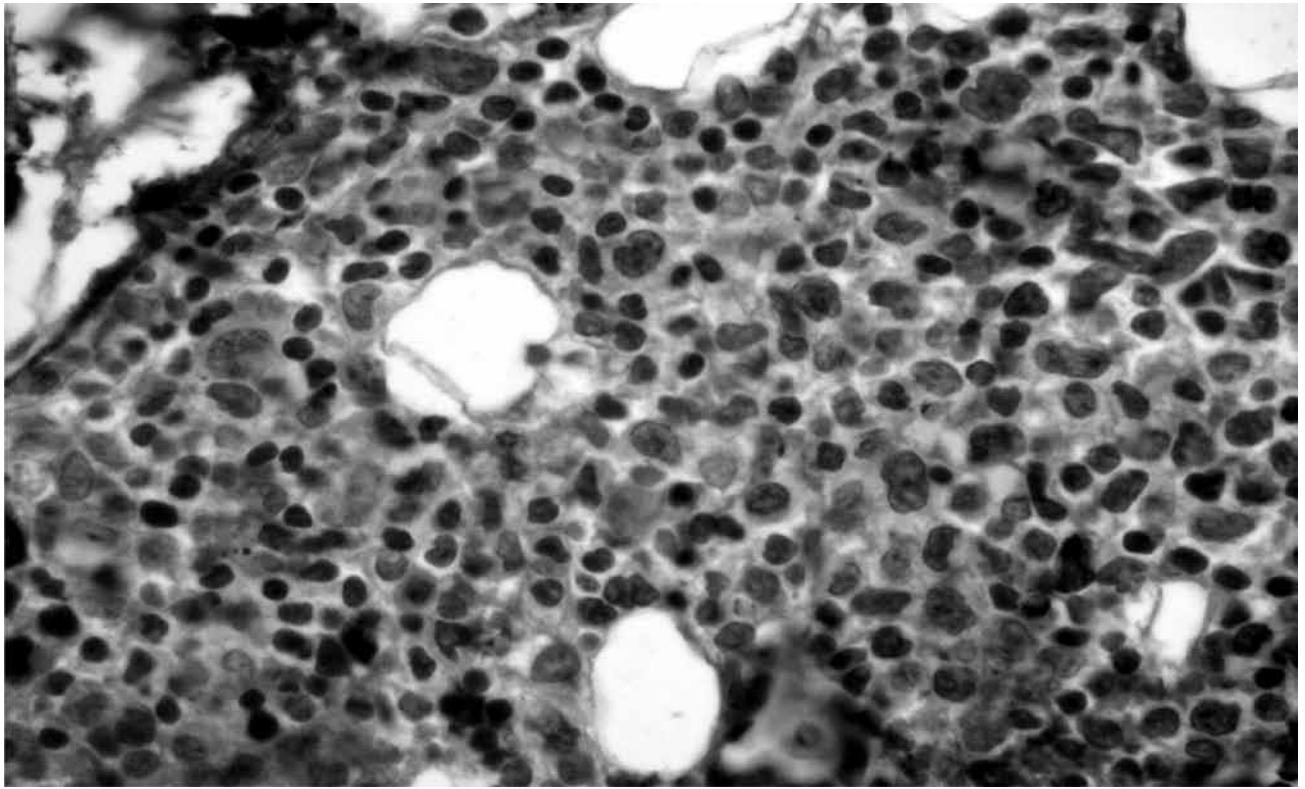


Reticulin x 100. Σύνδρομο Sezary:

Σημαντική αύξηση του στρωματικού δικτύου στο μυελό, αντίστοιχα στις θέσεις



MPO x 600. Σύνδρομο Sezary: Νεοπλασματικός πληθυσμός - αρκετά ευμεγέθη κυτταρικά στοιχεία με ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη και αρνητική απάντηση στην μυελοϋπεροξειδάση.



Summary

Sezary syndrome: a case report.

J. Koulouridis, N. Doukanaris, L. Fyssa, I. Panagopoulou, G. Sagias, I Rompa, N. Oikonomidis, M. Tzilianos, D. Martzoukou, E. Douitsis.

We describe a case report of Sezary syndrome that we diagnosed and treated in the General Hospital of Corfu. Sezary syndrome is an aggressive variant and often the natural terminal of mycosis fungoides. Mycosis fungoides, known also as Alibert-Bazin syndrome, is a T-cutaneous non-Hodgkin lymphoma that is characterized by infiltration of the skin by malignant T-lymphocytes. The transition to Sezary syndrome is defined as circulating malignant cells (mononuclear cells with cerebriform nucleus) in the blood at levels over 1000 cells/mm³. Even though mycosis fungoides is the most common T-cutaneous lymphoma it remains a very rare disease. Its incidence is 6 new cases per million of population per year and it is estimated that it corresponds to 4% of all non-Hodgkin lymphomas. The incidence of Sezary syndrome is 0.3 cases per million of population per year, which means it is 20 times less than the incidence of mycosis fungoides. The patient presented with the disease in an advanced stage and he died in a short period of time in spite of the treatment we offered to him. It should be mentioned that he had sought medical help in the past and he had been treated as atopic dermatitis, a fact that underlines the importance of the sensitization of the clinical doctor to this rare but simultaneously lethal disease.

Βιβλιογραφία

1. e-medicine internet page: <http://emedicine.medscape.com/article/204529-overview>: Mycosis Fungoides (Συγγραφέας: Lauren C Pinter-Brown, MD)
 2. National Marrow Donor Program internet page: http://www.marrow.org/PATIENT/Undrstnd_Disease_Treat/Lrn_about_Disease/NHL/index.html: Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)
 3. Σωτηριάδης Δ., Βακιρλής Ε., Σιδερίδου Ε., Πατσατσά Α., Παπαγαρυφάλλου Ι., Δεβλιώτου - Παναγιωτίδου Δ.: «Μονήρης βλάβη Σπογγοειδούς Μυκητιάσης με κλινική εικόνα νόσου Bowen». Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας, 17: 1 47-52, 2006
 4. Δεσινιώτη Κ., Αντωνίου Χ., Στρατηγός Α., Καταφυγιώτου-Λίμα Α., Κατσάμπας Α.: «Τριχοθυλακιοτρόπος Σπογγοειδής Μυκητίαση χωρίς βλεννίωση: άτυπη μορφή Σπογγοειδούς Μυκητιάσης». Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας, 16: 87-91, 2005
 5. Duvic M., Edelson R.: "Cutaneous T-cell lymphoma" J Am Acad Dermatol 2004; 51(Suppl 1):43-45
- Οι λουπές πληροφορίες ανευρέθησαν από τα εξής άρθρα του UpToDate 2008 (www.uptodate.com):
- Richard T Hoppe, MD, Youn H Kim, MD: «Clinical features, diagnosis, and staging of mycosis fungoides and Sezary syndrome»
 - Richard T Hoppe, MD, Youn H Kim, MD: «Treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome»