

Sézary Sendromu*

Ahmet TUNALI**
Osman MANAVOĞLU***
Şükran TUNALI****
Türkan ERBENGİ*****
Erçin ÖZÜNTÜRK*****

ÖZET

Bu çalışmada deride ödem, hiperpigmente eritrodermi ve ekfoliyatif dermatit, palmo-planter keratodermi, onnikoz, lenfadenopati ve hepatomegali ile seyreden bir Sézary Sendromu olgusu takdim edilmektedir. Çevre kanında elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerle serebriform çekirdekli karakteristik Sézary hücrelerinin varlığı gösterildi. Ayırıcı tanı tartışıldı ve konu ile ilgili literatür gözden geçirildi.

SUMMARY

Sézary Syndrome

In this study it was reported a case of Sezary's syndrome characterized by oedema, hyperpigmented erythroderma and exfoliative dermatitis of the skin, palmo-plantar keratoderma, onychosis, lymphadenopathy and hepatomegaly. In the periferal blood smear the presence of characteristic Sezary's cells with cerebriform nuclei was demonstrated by electron microscopy. Differential diagnosis was discussed and literature related to subject review.

-
- * XVI. Ulusal Hematoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. 19-20 Kasım 1981, İstanbul.
** Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
*** Yard. Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
**** Doç. Dr.; Uludağ Univ. Tıp Fak. Deri Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.
***** Prof. Dr.; İstanbul Univ. İstanbul Tıp Fak. Hist. ve Embr. Enstitüsü Öğretim Üyesi.
***** Deri Hastalıkları Uzmanı, Eskişehir.

Sézary sendromu, ilk defa 1938 yılında Sézary tarafından deride ödem, yaygın eritrodermi, bazen pigmantasyon, palmoplanter keratodermi, tırnak bozuklukları, yaygın alopesi, lenfadenopati, deride ve çevre kanında atipik mononükleer hücrelerle seyreden bir sendrom olarak tanımlanmıştır¹. Sézary sendromu ve mycosis fungoides gerek klinik, gerek laboratuvar bulguları açısından büyük benzerlikler gösterir². Her iki hastalıkta görülen malign hücrelerin T-lenfosit kökenli ve genellikle helper-inducer (yardımcı-endüktör) fenotipi özellikleri taşıyan hücreler oldukları anlaşılmıştır³⁻⁵. Bu benzerlikler nedeniyle bu iki hastalığın "T hücreli deri lenfomaları" adı altında ortak bir terim ile ifade edilmesi önerilmiştir⁶. Bu hastalıklar ile T-hücreli kronik lenfositik lösemi, T-hücreli Hodgkin-dışı lenfomalar, non-epidermotrofik T-hücreli deri lenfoması, lenfomatoid granülomatoz ve lenfomatoid papüloz gibi deriyi tutan diğer T-hücre hastalıkları arasındaki ilişki tam olarak çözümlenememiştir².

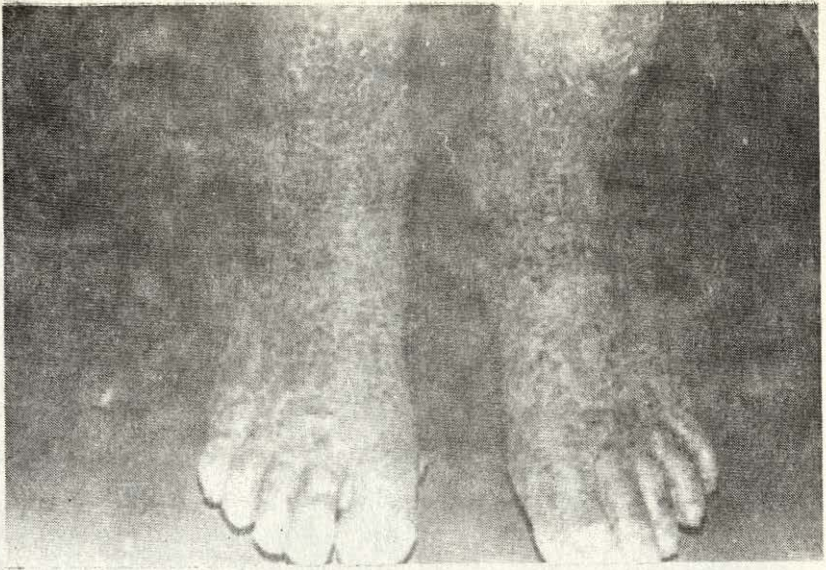
Oldukça nadir görülen bir hastalık olan Sézary sendromu, daha ziyade 50-60 yaşlar arasında ve sıklıkla erkeklerde görülür. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çevresel, genetik ve infeksiyöz faktörler üzerinde durulmaktadır. Hastalarda sıklıkla toksik kimyasal ve fiziksel ajanlarla veya ilaçlarla temas anamnezi vardır. Bu gözlemler malign transformasyona sürükleyen kronik immunolojik bir uyarının varlığını düşündürmektedir². Son yıllarda T-hücreli deri lenfomalı 2 hastanın taze ve kültürü yapılmış hücrelerinden insan T-hücreli lenfoma-lösemi virusu adı verilen yeni bir retrovirus izole edilmiştir^{7,8}.

Seyrek görülen ve klinik olarak T-hücreli kronik lenfositik lösemi, mycosis fungoides, T-hücreli Hodgkin-dışı lenfomalar, ekfoliyatif dermatit ve psoriasis eritrodermisi ile kolaylıkla karıştırılabilen bir hastalık olması nedeniyle, tarafımızdan izlenen bir Sézary Sendromu olgusunu tipik klinik, hematolojik ve elektron mikroskopik bulguları ile yayınlamayı ve literatür verileri ışığında tartışmayı uygun bulduk.

OLGU

R.S., çiftçi, 50 yaşında, Kestel-Bursa'lı, erkek. Hastanın şikayetleri 9 yıl önce ayaklarda kaşıntı ve kızarıtlarla başlamış. Ekzema tanısıyla değişik tedaviler uygulandıktan 5 yıl sonra yüz dahil olmak üzere bütün gövde ve ekstremitelerde kaşıntılı kızarıtlar ve deride pul pul soyulmalar gelişmiş. Kullandığı ekzema ilaçlarından hiç fayda görmemiş.

Öz ve soy geçmişinde bir özellik yok. Beden fonksiyonları normal. Genel durum iyi. Her iki aksiller bölgede 3 cm., sağ sternokleidomastoid kas arkasında iki adet 1 cm., her iki inguinal bölgede ise çapları 1-3 cm arasında değişen, sert, mobil ve ağrısız adenomegaliler mevcut. Ayrıca 2 parmak, sert ağrısız, künt kenarlı ve üzeri düz hepatomegali mevcut. Diğer sistemlerde belirgin bir patoloji yok. Hastanın dermatolojik muayenesinde yaygın eritrodermi ve lamellöz deskuamasyon (Resim: 1), yüzde ödem ve melanodermik hiperpigmantasyon (Resim: 2), el ve ayaklarda hiperkeratoz (Resim: 3, 4), el ve ayak tırnaklarında deformiteler (Resim: 1, 5) saptandı.



Resim: 1
Eritrodermi ve lamellöz deskuamasyon, ayaktrnaklarında deformite.



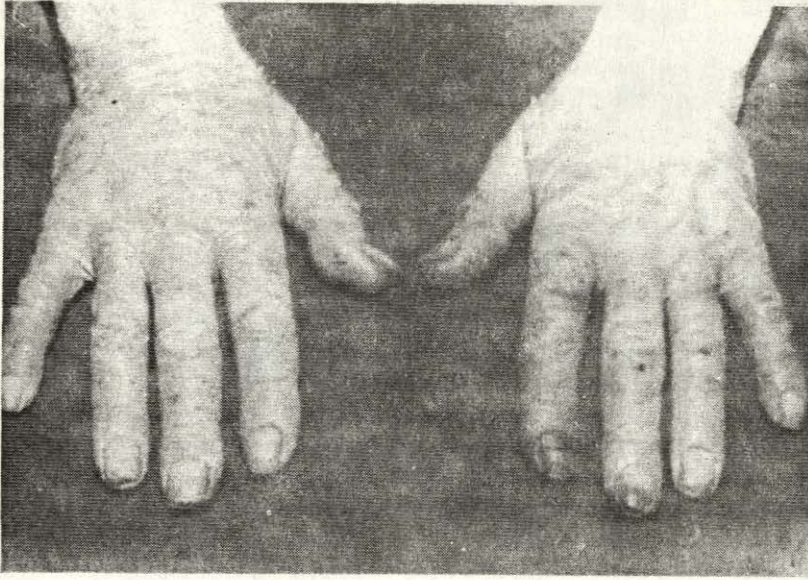
Resim: 2
Yüzde ödem ve melonodermik hiperpigmantosyon.



Resim: 3
Ellerde hiperkeratoz.



Resim: 4
Ayıklarda hiperkeratoz.

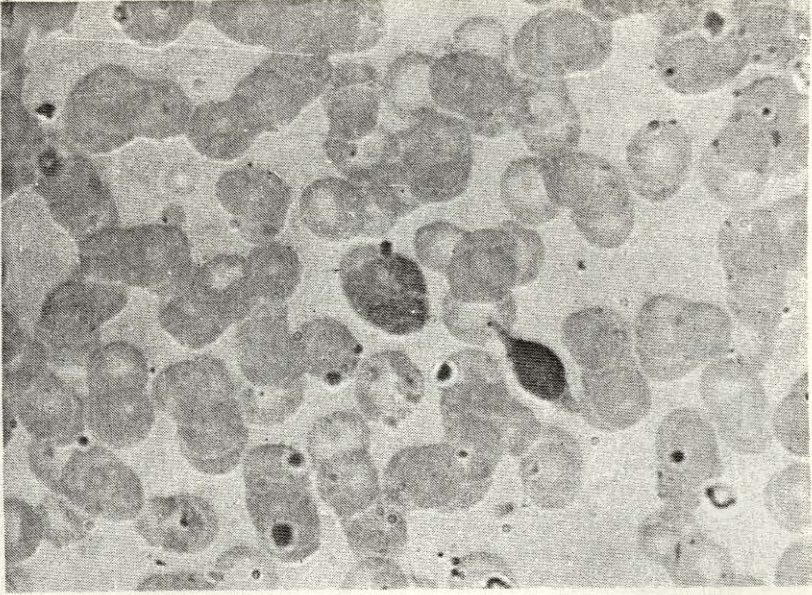


Resim: 5
El tırnaklarında deformite.

Deriden alınan punch biyopsinin histopatolojik incelenmesinde "kronik dermatitis", lenf bezi biyopsisinin histopatolojik incelenmesinde "Tümoral evrede mycosis fungoides" tanıları kondu.

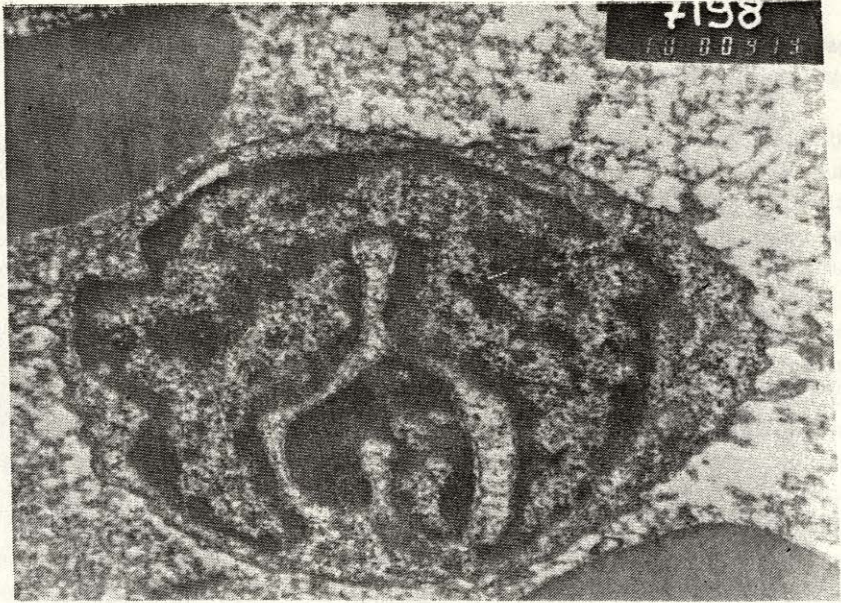
Hematolojik incelemede, eritrosit, hemoglobin, trombosit, sedimentasyon sürati normal sınırlarda bulundu. $10.400-16.800/mm^3$ arasında değişen lökositoz saptandı. Formülde % 12 çomak, % 22 parçalı nötrofil, % 1 monosit, % 22 küçük lenfosit, % 30 büyük lenfosit ve % 13 oranında normal lenfositten daha büyük, sitoplazması hafif bazofilik, çekirdeği oval veya labule görünümünde ve çekirdek kromatini heterojen yapıda, nükleol ihtiva etmeyen atipik mononükleer hücreler (Sézary hücresi) saptandı (Resim: 6). Kemik iliğinde % 1 oranında atipik mononükleer hücre ve olgun lenfositlerde artma saptandı. Kemik iliği, lenf bezi biyopsilerinden ve çevre kanından alınan örnekler üzerinde yapılan elektron mikroskopik incelemede, çekirdeği sitoplazmaya oranla çok büyük, çekirdek kenarları girintili çıkıntılı ve serebriform görünümünde, kromatini koyu boyanmış ve sitoplazmasında çok sayıda fibriller içeren atipik mononükleer hücreler görüldü (Resim: 7). Sézary hücresi olarak değerlendirilen bu hücreler çevre kanında çok sayıda olmalarına karşın kemik iliği ve lenf bezi biyopsilerinde az sayıda saptandı.

Hastaya tedavi olarak topik kortikosteroidli merhemler yanında Winkelmann⁹'ın önerdiği 2 mg/günde chlorambucil ve 40 mg/günde prednisolone kombinasyonu uygunlandıktan 2 ay sonra derideki eritrodermi azaldı, sadece ayak sırtlarında hafif olarak sebat etti ve sol aksiller bölge dışındaki adenomegaliler kayboldu. Hasta 5 ay süre ile remisyonunda olarak takip edildi. Ancak daha sonraki kontrollerine gelmedi.



Resim: 6

Çevre kanındaki küçük ve büyük sézary hücrelerinin ışık mikroskobu ile görünümü (May Grunwald-Giemsa, X100).



Resim: 7

Çevre kanındaki sézary hücrelerinin elektron mikroskopik görünümü, (Uranil asetat ve kurşun sitrat boyası, X 6300).

TARTIŞMA

Sézary sendromu, genellikle 50-60 yaşlar arasındaki, sağlıklı görünümlü erişkinlerde ve sıklıkla erkeklerde görülür. Hastalık sık tekrarlayan, ilerleyici eritematöz ve ekzematiform lezyonlar şeklinde başlar. Bu lezyonlar yıllarca izole bir şekilde kalabilir veya mycosis fungoides'teki gibi eritemli, ödemli ve infiltrate plaklar şekline dönüşür. Birlikte genellikle şiddetli bir kaşıntı mevcuttur. Bu erken dönemde hastalık sıklıkla ekzema, psoriasis, nörodermatit, eritema, parapsoriasis-en plaque, poikiloderma ve mycosis fungoides ile karıştırılabilir^{2,10}. Zamanla hastada yaygın eritrodermi gelişir. Eritrodermi hastalığın en önemli klinik bulgusudur¹⁰. Mayo kliniğinde izlenen 28 Sézary olgusunun hepsinde (% 100) eritrodermi mevcuttu¹¹. Eritrodermi koyu renkte, kuru ve skuamlıdır. Bu eritrodermi sıklıkla ödem ve infiltrasyon ile birliktedir. Ödem Mayo klinik vakalarında % 100 oranında bulunmuştur¹¹. Ödem yaygın olabilir veya ekstremitelere lokalize olabilir. Yüzdeki eritemli ödemli infiltrate plaklar bufissür görünümü verir ve gözlerde ektropion gelişebilir. Eritem ve ödemle birlikte genellikle melanodermik bir pigmentasyon gelişir. Mayo klinik vakalarında bu pigmentasyon % 11 oranında saptanmıştır¹¹. Ödem ve pigmentasyonun bir arada görülmesi Sézary sendromu için patognomonik bir bulgu kabul edilir ve mycosis fungoides ile diğer nedenlere bağlı eritrodermilerden ayırıcı tanısında rol oynar¹⁰.

Diğer klinik belirti ve bulgular arasında, sıklık sırasına göre, kaşıntı (% 100), lenfadenopati (% 57), hepatomegali (% 36), alopesi (% 32), tırnak bozuklukları (% 32), ekskoriasyon (% 7), küçük papül veya nodüller ve nadiren splenomegali sayılabilir¹⁰⁻¹².

Genel durum genellikle iyi olup, bu durumunu yıllarca korur.

Deri biyopsi materyelinin histopatolojik incelenmesinde üst dermada bant şeklinde histiyosit, lenfosit ve atipik hiperkromatik nüveli lenfoid hücrelerden ibaret infiltrasyon saptanır. Ayrıca birlikte ekzematizasyon, spongios ve akantoz dikkati çeker^{10,13}.

Lenf bezi biyopsinde retiküloz lipomelanik ve lenfoid serebriform hücrelerin profilersyonu saptanır^{10,13}.

Otopside dalak, karaciğer ve diğer organlarda Sézary hücrelerinden ibaret infiltrasyon gözlenir¹⁰.

Hematolojik incelemelerde çevre kanında Sézary hücreleri adı verilen atipik lenfositler görülür. Bu hücreler genellikle 12-20 mikron çapında bazofil sitoplazmalı, çekirdeği koyu ve heterojen kromatinli ve kenarları girintili çıkıntılı, nükleol ihtiva etmeyen hücrelerdir. Sézary hücrelerinin 8-10 mikron çapında küçük tipleri de olabilmektedir^{10,13}.

Hastalarda 12.000-30.000/mm³ arasında değişen orta derecede bir lökositoz ve başlıca Sézary hücrelerinden oluşan bir lenfositoz saptanır. Eritrosit ve trombosit sayıları genellikle normal sınırlardadır. Sézary hücreleri dolaşan lenfositlerin % 10-99'unu oluşturur. Çevre kanında çok az sayıda Sézary hücresi mycosis fungoides ve diğer eritrodermilerde de gözlenebilir. Ayırıcı tanıda eritrodermi ile birlikte çevre kanında % 10'dan fazla sezary hücresinin varlığı Sézary sendromunu eritrodermi ile seyreden diğer hastalıklardan ayırt ettiren önemli bir kriter olarak kabul edilir¹⁰.

Winkelman ve ark.¹⁴ çevre kanında % 10'dan daha az sayıda Sezary hücresi bulunan durumlar için pre Sezary sendromu terimini ileri sürmüşlerdir.

Sezary hücresinin elektron mikroskopik özellikleri ilk defa 1968 de Lutzner ve ark.¹⁵ tarafından tanımlanmıştır. Serebriform görünümdeki çekirdek çok sayıda girinti-çıkıntılar göstermekte, heterojen yapıdaki kromatini çekirdeğin periferinde yoğunlaşmaktadır. Sitoplazma çok sayıda fibriller ihtiva etmektedir¹⁶.

Histoşimik incelemelerde, Sezary hücrelerinde Beta-glükuronidaz aktivitesinin normal lenfositlere ve kronik lenfositik lösemi lenfositlerine oranla daha yüksek olduğu anlaşılmıştır¹⁷. Ayrıca Sezary Sendromlu hastaların serumunda ve hücre süpernatantlarında kuvvetli miktarlarda "makrofaj inhibitör faktör" (MİF) saptanmıştır¹⁸.

İlerlemiş Sezary sendromlu hastalarda kemik iliği de tutulur¹⁹.

Sezary sendromunun tedavisinde, topikal nitrogen mustard uygulamasından, PUVA tedavisi, elektron ışın tedavisi ve sistemik kemoterapiden yararlanır^{2,19}.

Winkelman⁹ chlarambucil ve prednisolone kombinasyonu ile başarılı sonuçlar elde ettiğini bildirmektedir. Kemoterapiye dirençli olgularda lökoferez yararlı olabilir²⁰. Hiçbir tedaviye cevap vermeyen olgularda ise antilenfosit globulin denebilir²¹.

Yukarıda özetlenen literatür verilerinin ışığında, bizim olgumuz da yaygın eksofoliyatif dermatit, eritrodermi, yüzde melanodermik hiperpigmentasyon, palmo-planter hiperkeratoz tırnak bozuklukları, adenopati, hepatomegali yanında, çevre kanında lenfositoz ve % 13 oranında Sezary hücresi saptanması, kemik iliği ve lenf bezi biyopsilerinin ve çevre kanının elektron mikroskopik incelenmesinde serebriform çekirdekli Sezary hücrelerinin gösterilmesi ile tipik bir Sezary sendromu olgu- su olarak değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. SÉZARY, A., BOUVRAIN, G.: Erythrodermie avec presence de cellules monstrueuses dans le derme et le sang circulant. Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 45: 254, 1938.
2. BUNN - JR., P.A., POIESZ, B.J.: Cutaneous T-cell Iymphomas (mycosis fungoides and Sézary syndrome). In: Hematology, Ed.: Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Lichtman, M.A. 3 rd Edition. Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983, p. 1056.
3. BRODER, S.: The Sézary syndrome: A malignant proliferation of helper T-cells. J. Clin. Invest. 58: 1297, 1976.
4. HAYNES, B.F., METZGAR, R.S., MINNA, J.D., and BUNN, P.A.: Clonal origin of cutaneous T-cell Iymphomas. Phenotypic comparison with other malignant T-cells using monoclonal antibodies. N. Engl. J. Med. 304: 1319, 1981.

5. KUNG, P.C., BERGER, C.L., GOLDSTEIN, G., LOGERFO, P., and EDELSEN, R.L.: Cutaneous T-cell Lymphomas: Characterization by monoclonal antibodies. *Blood* 57: 261, 1981.
6. BUNN, P.A., and LAMBERG, S.I.: Report of the Committee on staging and classification of cutaneous T-cell Lymphomas. *Cancer Treat. Rep.* 63: 725, 1979.
7. POIESZ, B.J., RUSCETTI, F.M., GAZDAR, A.F., BUNN, P.A., MINNO, J.D. and GALLO, R.C.: Detection and isolation of type c retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77: 7415, 1980.
8. POIESZ, B.J., RUSCETTI, F.W., REITZ, M.S., KALYANARAMAN, V.S., and GALLO, R.C.: Evidence for nucleic acids and antigens for a new type-C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sézary T-cell leukemia and isolation of the virus. *Nature* 294: 268, 1981.
9. WINKELMANN, R.K., PERRY, H.O., MULDER, S.A., SCHROELER, A.L., JORDAN, R.E., ROGERS, R.S.: Treatment of Sézary's syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 49: 590, 1974.
10. GUILHOU, J.J., MEYNADIER, J., CLOT, J.: Le syndrome de Sézary. Conceptions actuelles. *Nouv. Presse med.* 7: 29, 1978.
11. WINKELMANN, R.K.: Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sézary syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 49: 519, 1974.
12. DEGOS, R., BÉLAICH, S., FLANDRIN, G., BONVALET, D., et RESTOUT, S.: Le syndrome de Sézary. *Ann. Med. Interne.* 126: 87, 1975.
13. HARMINGA, C.A., GREENEVALD, C.A.H., VAN VLOTEN, W.A.: Sézary's syndrome. A Clinical evaluation of 8 patients. *Br. J. Dermatol.* 100: 291, 1979.
14. WINKELMANN, R.K., PERRY, O.H., MULLER, S.A., SCHROETER, A.L., JORDAN, R.E., ROGERS, R.S.: The Pre Sézary erythroderma syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 49: 588, 1974.
15. LUTZNER, M., JORDAN, H.W.: The ultrastructure of an abnormal cell in Sézary's syndrome. *Blood* 31: 719, 1968.
16. FRANKLIN, D.Z.: Properties of the Sezary lymphoid cell. An ultrastructural analysis. *Mayo Clin. Proc.* 49: 567, 1974.
17. FLANDRIN, G., BROUET, J.C.: The Sézary cell: Cytologic, cytochemical and immunologic studies. *Mayo Clin. Proc.* 49: 575, 1974.
18. YOSHIDA, T., EDELSON, R., COHEN, S.: Migration inhibitory activity in serum and cell supernatants in patients with Sézary syndrome. *J. Immunol.* 114: 915, 1975.
19. MINNA, J.D., ROENIGK, H.H., JR., and GLATSTEIN, E.: Report of the committee on therapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Cancer Treat. Rep.* 63: 729, 1979.
20. EDELSON, R., FACKTOR, M., ANDREWS, A., LUTZNER, M., and SCHEIN, P.: Successful management of the Sézary syndrome. Mobilization and removal of extravascular neoplastic cells by leukapheresis. *N. Engl. J. Med.* 291: 293, 1974.

21. BARRET, A. J., STAUGHTON, R. C. D., BRIGDEN, D., BYROM, M., ROBERTS, J.T., HOBBS, J. R.: Antilymphocyte globulin in the treatment of advanced Sézary syndrome. *Lancet* 1: 940, 1976.

Doç. Dr. Ahmet TUNALI
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
BURSA