

SÍNDROME DE SÉZARY: UM LINFOMA RARO E COMPLEXO

Barbara Vitória da Silva Pacheco, Érika Arnas Soares, Gabriela dos Santos Nascimento, Raissa Vitoria Nunes de Souza, Renato Nunes Oliveira, Vitoria de Almeida Lima, Marcelo de Cássio Barreto de Oliveira

RESUMO. A síndrome de Sézary, datada desde 1938, é um linfoma raro não Hodgkin, que possui predomínio em idosos do sexo masculino, representando cerca de 5% de todos os linfomas cutâneos de células T. Em sua sintomatologia geral são observados prurido intenso, queratoderma palmoplantar e eritrodermia difusa. Na visualização da lâmina hematológica as células de Sézary são linfócitos T, principalmente CD4+, chamados de anômalos apresentando um núcleo cerebriforme. Estes aspectos auxiliam na avaliação do paciente, pois é essencial um diagnóstico preciso, entretanto podem ser requeridas algumas revisões de múltiplas biópsias. Seus tratamentos são paliativos, devido a sua raridade como síndrome e escassez de informações. O prognóstico de sobrevida do paciente de Sézary está relacionado com o estágio da doença. Esta revisão bibliográfica está focada nos aspectos gerais da síndrome de Sézary, bem como seu diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Síndrome de Sézary. Eritrodermia. Linfoma cutâneo. Células t. Não-Hodgkin.

ABSTRACT. Sézary syndrome, dating from 1938, is a rare non-Hodgkin's lymphoma, which has a predominance in elderly males, representing about 5% of all cutaneous T-cell lymphomas. The general symptoms include intense pruritus, palmoplantar keratoderma and diffuse erythroderma. In the visualization of the hematological slide, Sézary cells are T lymphocytes, mainly CD4+, called anomalous, presenting a cerebriform nucleus. These aspects help in the evaluation of the patient, since an accurate diagnosis is essential, however, some revisions of multiple biopsies may be required. Its treatments are palliative, due to its rarity as a syndrome and lack of information. The survival prognosis of Sézary's patient is related to the stage of the disease. This literature review is focused on the general aspects of Sézary syndrome, as well as its diagnosis and treatment.

Keywords: Sézary syndrome. erythroderma. Cutaneous lymphoma. T-cells. *Non-Hodgkin's*

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Sézary (SS), com registros datados desde 1938, é uma constituinte do espectro de linfomas cutâneos de células T (não Hodgkin). Considerada rara, é responsável por menos de 5% dos linfomas cutâneos (HRISTOV et al., 2019; SANCHES et al., 2021; ARAÚJO et al., 2016). O alvo primário do linfoma é a pele e posteriormente pode comprometer os linfonodos ao longo do organismo. Uma das características da síndrome de Sézary é seu início lento se inicia com um exantema pruriginoso e crônico, esse quadro de sintomas e características permanece por anos e a biópsia não auxilia no diagnóstico nessa fase de desenvolvimento da doença (PUJOL; GALLARDO, 2021).

Com o avanço da doença os principais sintomas observados são eritroderma, linfadenopatia, linfócitos T atípicos na circulação (linfócitos com morfologia cerebriforme) e prurido intenso. Além de alopecia, queratoderma, malformação ungueal, e até mesmo comprometimento de órgãos viscerais (HRISTOV et al., 2019; SANCHES et al., 2021). O paciente com SS apresenta-se com a pele com uma coloração vermelha difusa, fissuras na região palmar e plantar. Por sua vez a linfadenopatia caracteriza-se como leve a moderada, presença de febre, sudorese noturna e perda de peso com o avanço da doença (KAYISHUNGE et al., 2022).

O maior desafio das clínicas é o diagnóstico precoce da síndrome, visto que pode assemelhar-se a outros tipos de distúrbios benignos da pele. Em meio a isso, temos que a síndrome pode se manifestar ocasionalmente ou evoluir gradualmente da micose fungóide (MF), um outro tipo de linfoma cutâneo, o que por sua vez, dificulta ainda mais no diagnóstico (JONAK et al., 2021; PUJOL; GALLARDO, 2021; KAYISHUNGE et al., 2022). O diagnóstico é baseado nos achados histológicos encontrados na biópsia de pele, onde se encontram linfócitos T neoplásicos que perderam alguns marcadores celulares como o CD7. Outra característica marcante é a presença dos microabscessos de Pautrier na epiderme, esses microabscessos consistem em abscessos colonizados por células T anormais. Na fase leucêmica da síndrome é comum a identificação de célula T neoplásicas circulantes, essas células apresentam como principal característica a

presença de núcleos anômalos com morfologia cerebriforme, as chamadas células de Sézary (KLEMKE et al., 2015; OLSEN, 2015; WILLEMZE et al., 2019).

O prognóstico do paciente é dependente do estágio encontrado durante o diagnóstico do paciente. Em geral, o diagnóstico é realizado após os 50 anos de idade, paciente em estágio II apresentem sobrevida de 5 anos, enquanto paciente no estágio IV apresentam uma sobrevida de cerca de 2 anos (AGAR et al., 2010). O tratamento é pode ser dividido nos direcionados a pele e os tratamentos sistêmicos, ambos fazem uso de radioterapia e quimioterapia, aliados ao uso de corticosteroides e fototerapia (HURABIELLE et al., 2017). Recentemente com o avanço da biotecnologia tem se pesquisado o uso de anticorpos monoclonais (mABs) em terapias alvo semelhantes as usadas para outras neoplasias como o mieloma múltiplo (ALAIAC, 2017).

2 OBJETIVOS

O objetivo principal desta pesquisa é apresentar em diversos aspectos a manifestação da síndrome com base em revisão bibliográfica. Ao longo do trabalho os temas abordados serão a epidemiologia da doença, os diagnósticos, prognósticos, possíveis tratamentos e outras informações discutidas na clínica. Dessa forma compilar uma série de informações sobre essa síndrome rara e que podem servir como base para os profissionais da saúde que precisam identificar e manejar o paciente para um bom prognóstico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado através da busca por artigos relacionado a Síndrome de Sézary nas bibliotecas eletrônicas Scielo (Scientific Electronic Library Online) (<https://www.scielo.br/>), Medline (<https://bvsalud.org/>), Pubmed (National Library of Medicine) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e LILACS (Literatura Latino-América e do Caribe em Ciências da Saúde) (<https://lilacs.bvsalud.org/>).

Primeiramente foram pesquisados os termos descritores que melhor se adaptassem ao assunto dessa revisão, os descritores foram definidos através da ferramenta DeCS/MeSH (<https://decs.bvsalud.org/>). Foram obtidos cerca de 15 descritores dos quais foram selecionas como palavras-chave para a busca nos bancos

eletrônicos os descritores Síndrome de Sézary, Linfoma cutâneo, micose fungóide e Linfoma cutâneo de células T. A seguir foram definidos critérios de inclusão e exclusão, para a seleção e uso dos artigos encontrados. Como critérios de inclusão foram definidos como apropriados os artigos de 2010 a 2022, contendo informações sobre a Síndrome de Sézary, seus sintomas, fisiopatologia, diagnósticos, tratamento e prognóstico. Foram excluídos artigos publicados antes de 2010, com problemas de metodologia ou resultados inconclusivos, com conceitos antigos ou mudanças nos critérios diagnósticos ou de tratamento.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síndrome de Sézary: Uma Síndrome Rara e Importante

Descrita por Albert Sézary em 1938, no *Hospital Saint Louis* em Paris (TRAUTINGER et al., 2017), a síndrome de Sézary pertence a um grupo raro, e diversificado de linfomas Não-Hodgkin, definidos pela proliferação de células T de origem cutânea, chamados de CTCL (*Cutaneous T-cell Lymphoma*; linfomas cutâneos de células T) (SCARFÒ; FRIGAULT; MAUS, 2019; PUJOL; GALLARDO, 2021; SANCHES et al., 2021).

Esta representa cerca de 5% de todos os linfomas cutâneos de células T (TRAUTINGER et al., 2017). Seu acometimento é quase majoritariamente em idosos, porém pacientes adultos também desenvolvem a doença, com predomínio no sexo masculino (AGAR et al., 2010; SCARFÒ; FRIGAULT; MAUS, 2019; PUJOL; GALLARDO, 2021; MIYASHIRO et al., 2022). Clinicamente, pacientes idosos diagnosticados com SS (síndrome de Sézary) possuem um mau prognóstico, com sobrevida em média de 3 a 5 anos (GARCÍA-DÍAZ et al., 2021). Picos de diagnóstico são evidenciados nessa faixa etária, observando-se uma frequência maior (15 a 17% a mais de diagnósticos) na Ásia e América do Sul, com uma incidência anual de 1 caso por 100.000 mil habitantes no ocidente (JONAK et al., 2021; SANCHES et al., 2021).

A síndrome de Sézary é geralmente considerada incurável apesar do tratamento, com sobrevida média de 5 a 10 anos em pacientes adultos. Entretanto, certos pacientes conseguem sobreviver por mais de 20 anos, já outros chegam à morte em questão de meses (SANCHES et al., 2021). Estudos mostram que pessoas de raça negra possuem maior taxa de incidência do que as de raça branca, demonstrando uma manifestação

precoce e estágios mais agressivos neste público, o que leva a uma sobrevida menor do que os pacientes brancos (LAROCCA, C.; KUPPER, 2019).

4.2 A Fisiopatologia da Síndrome de Sézary e Suas Particularidades Clínicas

A SS atinge os linfócitos TCD4+, parte importante do nosso sistema imunológico. Esses linfócitos são ativados pelas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B), que captam os antígenos extracelulares (na síndrome em questão os antígenos podem ter relação com a micose fungóide), e os apresentam aos linfócitos TCD4+ através de complexos na membrada chamados de MHC de classe 2. O MHC2 liga-se com as proteínas de membrana dos linfócitos TCD4; uma vez feita essa ligação, os linfócitos CD4 estarão ativados e darão início ao processo de expansão clonal. Essa expansão pode ocorrer nos linfonodos ou migrar para outros tecidos (MIYASHIRO et al., 2022).

A micose fungóide está muito ligada à Síndrome de Sézary por causa dos sintomas de ambas as doenças serem muito parecidos, mesmo estando separadas na classificação da OMS (TRAUTINGER et al., 2017), sua desunidade está principalmente na diferenciação e quantificação das células anômalas. A MF é responsável por cerca de 60% dos casos de Linfomas Cutâneos de Células T, atingindo principalmente a pele, já a SS é uma variante leucêmica, ou seja, acomete as células presentes na circulação sanguínea (SANCHES et al., 2021).

Alguns dos sintomas da MF são lesões cutâneas apresentadas como manchas ou placas eczematosas avermelhadas na pele, com bordas bem definidas aparecem geralmente em locais poucos expostos ao sol, podendo evoluir para eritrodermia (vermelhidão que recobre 80% da superfície da pele). Há também o possível desenvolvimento de tumores nos linfonodos e vísceras. O diagnóstico inicial é difícil e pode ocorrer após 3 a 6 anos desde o início da manifestação da doença. Enquanto a SS possui além desses sintomas, a presença das células de Sézary (OLSEN, 2015; JONAK et al., 2021; SANCHES et al., 2021).

As células de Sézary são linfócitos T visualizados como linfócitos anômalos, de tamanho médio, com núcleo cerebriforme, vistos em lâmina hematológica. A quantidade dessas células no sangue periférico classifica a doença em B0, quando não há a presença das células Sézary, B1, quando há até 5% circulantes, e B2, quando há mais de 5% das células de Sézary circulantes (SCARISBRICK et al., 2018)

Nos sintomas da SS também pode haver prurido intenso, ectrópio, ceratodermia palmoplantar e oncodistrofia. Em estágios mais avançados da doença pode haver sintomas sistêmicos, principalmente em pacientes idosos, que podem ter problemas cardíacos, hipoproteinemia, comprometimento da termorregulação e aumento da suscetibilidade a infecções de pele e sepse. (KLEMKE et al., 2015; OLSEN, 2015; ARAUJO et al., 2016; TRAUTINGER et al., 2017; SCARFÒ; FRIGAULT; MAUS, 2019; GARCÍA-DÍAZ et al., 2021).

4.3 Diagnóstico e Alterações Laboratoriais na Síndrome de Sézary

As primeiras lesões dos Linfomas Cutâneos de Células T na maioria das vezes são clinicamente indiferentes das doenças inflamatórias da pele mais comum. É essencial um diagnóstico preciso e alguns podem exigir a revisão de múltiplas biópsias. A doença cutânea se manifesta em estágio de placa cobrindo menos de 10% da superfície corporal (T1), 10% ou mais da superfície corporal (T2), ou como tumores (T3) que frequentemente sofrem ulceração necrótica, conforme figura 1 (ARAUJO et al., 2016; HRISTOV; TEJASVI; WILCOX, 2019; FUENTES GÓMEZ et al., 2020; JONAK et al., 2021; MIYASHIRO et al., 2022)

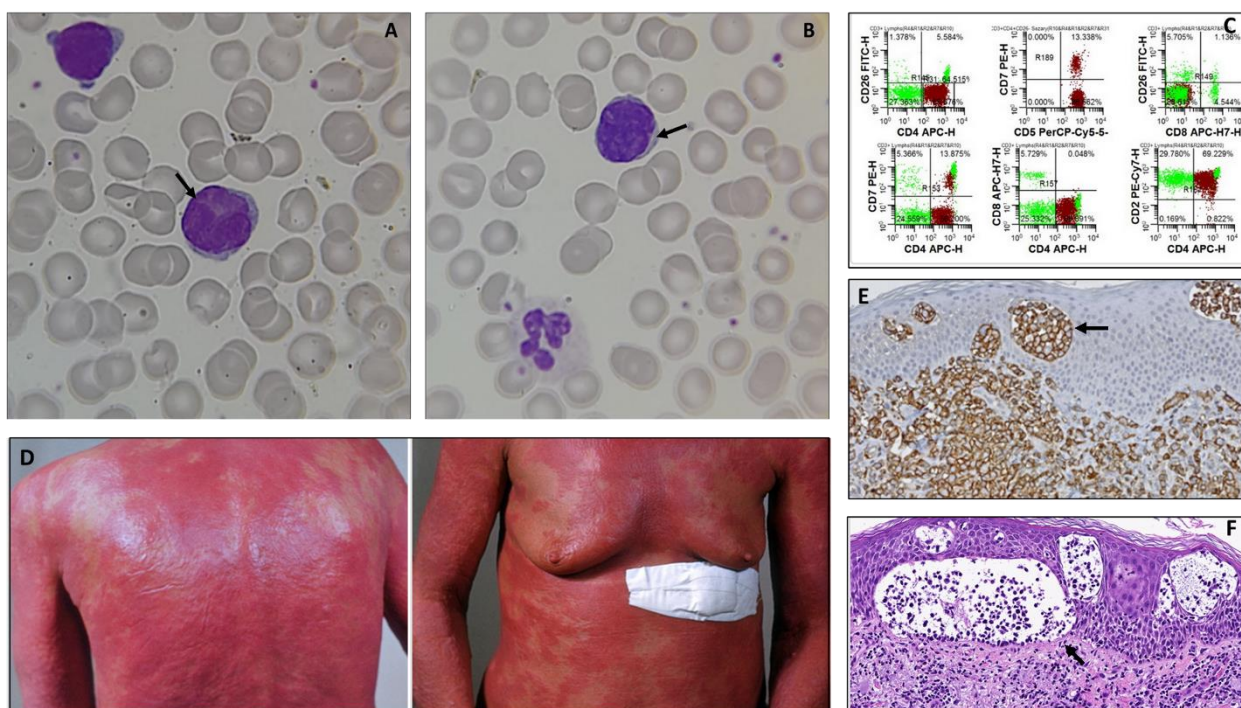
A síndrome de Sézary apresenta-se com eritrodermia generalizada (T4) e envolvimento do sangue periférico (OLSEN et al., 2011). As características mais comuns em pacientes com Síndrome de Sézary são eritrodermia esfoliativa intensamente pruriginosa, que antecede o diagnóstico em meses a anos. Linfadenopatia múltipla, formação de nódulos, queratose palmoplantar, edema de membros inferiores, distrofias ungueais e alopecia são outros achados comumente associados (KUBICA et al., 2012).

As fácies leoninas são raras na Síndrome de Sézary, consiste na manifestação morfológica da infiltração dérmica difusa da face, sendo mais frequente em pacientes com hanseníase e outros linfomas cutâneos de células T. Na maioria das vezes em doenças que progridem sem terapia (ALAI BAC, 2017; LAROCCA, C.; KUPPER, 2019; ROCCUZZO et al., 2022)

O prognóstico de pacientes com micose fungóide e síndrome de Sézary é baseado na extensão da doença. A investigação inicial para diferenciação entre a micose fungóide de Síndrome de Sézary inclui exame físico completo, hemograma, diferencial, biópsia de pele representativa, bioquímica sérica com lactato desidrogenase (LDH) e estudos de imagem apropriados (TC e/ou FDG-PET 6), sorologia para HTLV-1 e

principalmente a análise do gene TCR de células mononucleares. A biópsia e o exame de medula óssea são realizados em linfomas cutâneos que se apresentam de fase intermediária ou agressiva, mas não são sempre necessários em linfomas cutâneos com apresentação indolente (ROCCUZZO et al., 2022)

Figura 1 – Características e diagnóstico da Síndrome de Sézary. (A) Célula de Sézary, linfócitos anômalos com núcleo serpentiforme ou cerebri (B) Célula de Sézary em sangue circulante demonstrado através da técnica de *May-Grünwald-Giemsa* evidenciando linfócitos (setas pretas) anormais. (C) Perfil da citometria das Células T neoplásicas (células T madura apresentam imunofenótipo D2+, CD3+, CD4+ CD5+, CD7+ e CD8-vena Síndrome de Sézary ocorre perda dos marcadores CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD26, sendo a perca de CD7 e CD26 os principais marcadores da SS). (D) Alterações de pele observadas na SS. (E) Imunohistoquímica com presença de microabcessos de Pautrier expressando fortemente CD279, característico da SS. (F) Corte histológico de paciente com SS apresentando os microabcessos de Pautrier.



Fonte: Elaborado pelos próprios autores baseado em WILLEMZE et al., 2019. As imagens A e B são de autoria dos próprios autores.

Segundo a Organização Mundial de Saúde e a Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (WHO-EORTC) o diagnóstico de Síndrome de Sézary deve ser realizado pela presença de pelo menos 1000 células de Sézary por mm^3 de sangue periférico, com a imunofenotipagem por citometria de fluxo, positividade para o CD3, CD4, CD5, CD8 e perda do CD7 e CD26, aumento da população de células T

CD4+/CD7- e/ou razão CD4/CD8 > 10, além da monoclonalidade para o receptor de células T. No entanto, nenhum deles é individualmente característico e exclusivos para linfoma (TRAUTINGER et al., 2017; WILLEMZE et al., 2019; PULITZER; HORNA; ALMEIDA, 2021).

A biópsia de medula óssea mostra um predomínio de células linfoplasmocitárias (células de Sézary). O diagnóstico definitivo feito com uma biópsia de pele deve haver a presença de micose fungóide e células da Síndrome de Sézary (linfócitos contorcidos), um infiltrado dérmico superior em banda e infiltrações epidérmicas com abscessos de Pautrier (WILCOX, 2017).

Transformação citológica de um linfoma de baixo grau para um de alto grau (transformação de células grandes) ocorre raramente (<5%) durante o curso dessas doenças, e está associado a um prognóstico ruim (WILCOX, 2017; WILLEMZE et al., 2019; TO et al., 2022).

4.4 Tratamentos e Prognóstico na Síndrome de Sézary

A Síndrome de Sézary é classificada no modelo *Tumor-node-metastasy* (tumor-nódulo-metastase) onde sua capacidade de agressão a pele, ausência ou presença de linfonodo e o acometimento sanguíneo a diferencia em subclasses; M0 (sem órgão visceral envolvido) e M1 (envolvimento visceral; com confirmação histológica e órgão afetado especificado), são as classificações para caso outros órgãos sejam acometidos pela doença, conforme tabela 1 (SANCHES et al., 2021).

Devido a raridade da doença e a falta de informações, os tratamentos da SS são paliativos, tendo como foco a imunoterapia, tentando atingir resultados a longo prazo com mínimos efeitos colaterais. Portanto, muitos dos pacientes sofrem recaídas, sendo necessário um tratamento contínuo, levando em consideração fatores individuais como idade, comorbidades, dentre outros

(HRISTOV; TEJASVI; WILCOX, 2019; PATEL et al., 2020; PULITZER; HORNA; ALMEIDA, 2021)O tratamento depende do estágio de progressão da doença, os principais tratamentos utilizados são a Fotoferése extracorpórea (*ECP- Extracorporeal photopheresis*), Bexaroteno oral, monoterapia com Interferon alfa (tratamentos em conjunto de todas as técnicas são os de melhores resultados) e os Inibidores de histonas (OLSEN et al., 2011).

A fotoferese extracorporea (ECP) é um tratamento cujos leucócitos do paciente são coletados do sangue por aférese e ficam em incubação na luz ultravioleta com 8-metoxipsoralen para serem reinseridos no paciente, este processo é realizado dois dias seguidos a cada duas ou quatro semanas (CHO et al., 2018).

A apoptose dessas células e o aumento na quantidade de células dendríticas estimula uma resposta imune específica do paciente contra as células T clonais malignas (FUENTES GÓMEZ et al., 2020; GARCÍA-DÍAZ et al., 2021; JONAK et al., 2021). Em um estudo realizado, com 37 pacientes diagnosticados com CTCL, 27 deles responderam a este tratamento, sendo recomendado imprescindível o uso nos estágios iniciais e nos estágios mais avançados (MARTINEZ et al., 2019).

O Bexarotene é um retinóide sintético que ativa seletivamente receptores retinóide-X, presentes nos linfócitos T. Administrado por via oral, na dosagem de 300mg/m²/d, este fármaco pode ser utilizado em todas as etapas da doença. Em estudos realizados in vitro, foi observado que o bexaroteno funciona induzindo a apoptose nas linhas celulares CTCL (linhagem linfóide), reduzindo significativamente o eritema da pele do paciente (RICHARDSON et al., 2007). Efeitos colaterais deste tratamento incluem hiperlipidemia, hipotireoidismo central e leucopenia, efeitos estes facilmente acompanháveis com exames de rotina e tratados com agentes de redução de lipídios e suplementação de hormônios tireotróficos e vitaminas (LAROCCA, C.; KUPPER, 2019; KAYISHUNGE et al., 2022; ROCCUZZO et al., 2022).

As IFNs são citocinas endógenas que fazem parte do sistema imunológico inato, possuem efeitos celulares que incluem atividade imunomodulatória (antiproliferativa) e antiviral. Elas atuam ativando vias (sinalização JAK/STAT) ou causando um efeito citotóxico direto nas células T malignas (WEINER et al., 2021). A IFN- α possui dois subtipos chamados IFN- α -2a (comercializado como Roferon-A) e IFN- α -2b (vendido como Intron-A), ambas possuem atividade biológica semelhantes. A eficácia do IFN- α para o tratamento da CTCL foi estabelecida através de um estudo feito em 1984, onde a IFN- α -2a foi aplicada três vezes por semana em pacientes com níveis avançados da doença demonstrando melhor eficácia em dosagens maiores, logo sendo aplicada de maneira gradual, aumentando as concentrações escalonadamente, com regime de primeira dose a 3 μ M, de forma subcutânea (OLSEN et al., 2011).

Os efeitos colaterais podem ser de caráter agudo (sintomas semelhantes à gripe como febre, mal-estar, calafrios e artalgias) ou crônico (anorexia, fadiga alopecia, hipotireoidismo e mielosupressão), podendo ser derivados do aumento da dosagem ou

de outros fatores (TRAUTINGER et al., 2017). Comparado a outros tipos de tratamentos mais agressivos, IFN- α tem uma vantagem por não haver alta incidência de uma segunda malignidade ou doenças induzidas por drogas (raros efeitos de dose acumulativa), sendo assim seu uso a longo prazo prático e confiável (ALAIAC, 2017; WILCOX, 2017; PATEL et al., 2020; SANCHES et al., 2021).

Tabela 1 – Critérios de Classificação da Síndrome de Sézary

PELE (T)	LINFONODO (N)	SANGUE (B)
T1- Manchas e placas limitadas envolvendo <10% da superfície total da pele	N0- Sem linfonodos periféricos anormais do ponto de vista clínico	B0- Não há células atípicas (Sézary) circulantes (ou < 5% de linfócitos atípicos)
T1a- Apenas <i>patches</i> (lesões não infiltradas)	N1- Linfonodos periféricos clinicamente anormais, envolvimento histológico por linfócitos atípicos isolados sem alteração da arquitetura linfonodal	B0a- Clone negativo
T1b- Placas e <i>patches</i>	N1a- Clone negativo	B0b- Clone positivo
T2- Manchas e placas generalizadas envolvendo $\geq 10\%$ da superfície total da pele	N1b- Clone positivo	B1- Baixa carga tumoral no sangue ($\geq 5\%$ dos linfócitos são células Sézary)
T2a- Apenas <i>patches</i>	N2- Linfonodos periféricos clinicamente anormais, envolvimento histológico por agregados de linfócitos atípicos sem alteração da arquitetura linfonodal	B1a- Clone negativo
T2b- Placas e <i>patches</i>	N2a- Clone negativo	B1b- Clone positivo
T3- Tumor	N2b- Clone positivo	B2- Elevada carga tumoral no sangue e rearranjo clonal do TCR (≥ 1.000 células de Sézary/microL. e/ou CD4:CD8 ≥ 10 , e/ou CD4 + CD7 - $\geq 40\%$, e/ou CD4 + CD26 - $\geq 30\%$)
T4- Eritrodermia	N3- Linfonodos periféricos clinicamente anormais, comprometimento histológico com alteração parcial ou total da arquitetura linfonodal	N.A
N.A	NX- Linfonodos periféricos clinicamente anormais sem confirmação histológica	N.A

Fonte: SANCHEZ, 2021. **N.A-** Não se aplica. **Clone-** Clone de células T é definido pelos métodos PCR (reação em cadeia de polimerase) ou Southern-blot (técnica de biologia molecular utilizada para conferir se uma determinada sequência de DNA) para o gene receptor de células T.

Acetilação e desacetilação de histonas existem em um equilíbrio em nosso corpo, no entanto, isso é alterado devido a malignidade das células T na SS. A modificação de

histonas é uma forma importante de mecanismo regulatório para combater a doença (WILCOX, 2017; HRISTOV; TEJASVI; WILCOX, 2019).

As *Histon deacetylases* (HDACs) são uma classe de enzimas onipresentes que catalisam e removem os grupos de acetila das histonas, compactando a cromatina. Através da regulação da transcrição genética, feita pelas HDACs, genes com expressão exacerbada (superexpressão), que causam o processo neoplásico, tem seu crescimento celular inibido, o que promove diferenciação celular e indução da apoptose das celular malignas. Este tratamento pode restaurar a expressão de genes reguladores de supressor de tumor e/ou o ciclo celular das células (HURABIELLE et al., 2017; HRISTOV; TEJASVI; WILCOX, 2019)

A sobrevida da Síndrome de Sézary está correlacionada com o estágio da doença, a maioria dos pacientes sujeitos à maior morbimortalidade por infecções oportunistas devido a um sistema imunológico deprimido (SCARISBRICK et al., 2019).

Uma causa comum de morte durante a fase tumoral é a septicemia causada por infecção crônica da pele com espécies de estafilococos, herpes simples, herpes zoster e infecções fúngicas da pele (LEBAS et al., 2016).

Para os casos mais graves da SS a taxa de sobrevida de 5 anos é de 24% a partir do diagnóstico, de acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), já aqueles que apresentam comprometimento visceral podem chegar a apenas 2,5 anos ou menos. Porém, a maioria dos portadores apresentam a doença de forma mais branda (cerca de 65% a 85%), esses costumam apresentar uma média de sobrevida de 12 anos após o diagnóstico (AGAR et al., 2010; TRAUTINGER et al., 2017; GARCÍA-DÍAZ et al., 2021; JONAK et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A Síndrome de Sézary constitui em um importante linfoma cutâneo que afeta os pacientes principalmente após os cinquenta anos. De desenvolvimento lento e progressivo seu diagnóstico ainda é desafiante, uma vez que em seus estágios iniciais é facilmente confundida com outras neoplasias e doenças inflamatórias da pele.

O correto diagnóstico ajuda no estabelecimento do tratamento que embroa seja paliativo pode aumentar a expectativa de vida do paciente em até 15 anos nos casos de diagnóstico inicial rápido e preciso. Esse estudo evidenciou aspectos importantes da epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico da doença e confirmou que mais pesquisas

principalmente nas áreas de diagnóstico precoce e tratamento precisam ser realizadas visando a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, R. C. de et al. Síndrome de Sézary: um relato de caso com diagnóstico tardio e rápida progressão tumoral. **Revista de Medicina**, v. 95, n. 3, p. 142, 2016.
- AGAR, N. S. et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: Validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 31, p. 4730–4739, 2010.
- ALAIBAC, M. Monoclonal antibodies against cutaneous T-cell lymphomas. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 17, n. 12, p. 1503–1510, 2017.
- CHO, A.; JANTSCHITSCH, C.; KNOBLER, R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. **Frontiers in medicine**, v. 5, p. 236, 2018.
- DANI, T.; KNOBLER, R. Extracorporeal photoimmunotherapy-photopheresis. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, v. 14, n. 12, p. 4769–77, 2009.
- FUENTES GÓMEZ, L. et al. Septiembre-Octubre. **Multimed**, v. 24, n. 5, 2020. Disponível em: <<https://orcid.org/0000-0001-9334-4969ZucellRodríguezRamírez>><<https://orcid.org/0000-0001-6729-0549AnaDeisiRodríguezPollll>><<https://orcid.org/0000-0003-3273-7931>>.
- GARCÍA-DÍAZ, N. et al. cancers Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Integrative Review of the Pathophysiology, Molecular Drivers, and Targeted Therapy. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13081931>>.
- HRISTOV, A. C.; TEJASVI, T.; WILCOX, R. A. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 94, n. 9, p. 1027–1041, 2019.
- HURABIELLE, C. et al. Usefulness of KIR3DL2 to diagnose, follow-up, and manage the treatment of patients with Sézary syndrome. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 14, p. 3619–3627, 2017.
- JONAK, C. et al. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG**, v. 19, n. 9, p. 1307–1334, 2021.
- KAYISHUNGE, D. et al. Epidemiologic Trends of Cutaneous T-Cell Lymphoma in Arkansas Reveals Demographic Disparities. **Cancers**, v. 14, n. 17, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers14174329>>.
- KLEMKE, C. D. et al. Histopathological and immunophenotypical criteria for the diagnosis of Sézary syndrome in differentiation from other erythrodermic skin diseases: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Task Force Study of 97 cases. **British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 1, p. 93–105, 2015.
- LAROCCA, C.; KUPPER, T. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update.

Hematol Oncol Clin North Am, v. 33, n. 1, p. 103–120, 2019.

MARTINEZ, X. U. et al. Leukaemic variants of cutaneous T-cell lymphoma: Erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome. Best practice & research. **Clinical haematology**, v. 32, n. 3, p. 239–252, 2019.

MIYASHIRO, D. et al. The Role of Tumor Microenvironment in the Pathogenesis of Sézary Syndrome. 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms23020936>>.

OLSEN, E. A. et al. Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 64, n. 2, p. 352–404, fev. 2011.

OLSEN, E. A. Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. **Dermatologic Clinics**, v. 33, n. 4, p. 643–654, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2015.06.001>>.

PATEL, V. M. et al. Frequent and Persistent PLCG1 Mutations in Sézary Cells Directly Enhance PLC γ 1 Activity and Stimulate NF κ B, AP-1, and NFAT Signaling. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 140, n. 2, p. 380- 389.e4, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.07.693>>.

PRINCE, H. M.; WHITTAKER, S.; HOPPE, R. T. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. **Blood**, v. 114, n. 20, p. 4337–53, 12 nov. 2009.

PUJOL, R. M.; GALLARDO, F. Linfomas cutâneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutâneas CD30 positivas. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 112, n. 1, p. 14–23, 1 jan. 2021.

PULITZER, M. P.; HORNA, P.; ALMEIDA, J. Sézary syndrome and mycosis fungoides: An overview, including the role of immunophenotyping. **Cytometry Part B - Clinical Cytometry**, v. 100, n. 2, p. 132–138, 2021.

RICHARDSON, S. K. et al. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sezary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. **American journal of hematology**, v. 82, n. 9, p. 792–7, set. 2007.

ROCCUZZO, G. et al. Sézary Syndrome: Different Erythroderma Morphological Features with Proposal for a Clinical Score System. **Cells**, v. 11, n. 3, 2022.

SANCHES, J. A. et al. Micose fungoide e síndrome de Sézary: foco no cenário atual de tratamento. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 96, n. 4, p. 458–471, 1 jul. 2021. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-micose-fungoide-e-sindrome-sezary-articulo_S266627522100117X>. Acesso em: 28 set. 2022.

SCARFÒ, I.; FRIGAULT, M. J.; MAUS, M. V. Car-based approaches to cutaneous t-cell lymphoma. **Frontiers in Oncology**, v. 9, n. MAR, p. 16–21, 2019.

TO, V. et al. CAR-T cell development for Cutaneous T cell Lymphoma: current limitations and potential treatment strategies. **Frontiers in Immunology**, v. 13, n. August, p. 1–19, 2022.

TRAUTINGER, F. et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome -

Update 2017. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 77, p. 57–74, 1 maio 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365528/>>. Acesso em: 28 set. 2022.

WEINER, D. M. et al. The immunopathogenesis and immunotherapy of cutaneous T cell lymphoma: Current and future approaches. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 3, p. 597–604, mar. 2021.

WILCOX, R. A. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 10, p. 1085–1102, 2017.

WILLEMZE, R. et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. **Blood**, v. 133, n. 16, p. 1703–1714, 2019.