

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Síndrome de Sezary

Epidemiología, factores pronósticos, tratamiento y supervivencia en el Hospital Universitario Donostia.

Autor:

Alejandro López Jerez

Directora:

Izaskun Ceberio Echechipia

© 2017, Alejandro López Jerez

Leioa, 31 del 03 de 2017

INDICE

1	Introducción	1
1.1	Subtipos de linfomas cutáneos	1
1.1.1	Linfomas T	1
1.1.2	Linfomas cutáneos B.....	4
1.2	Inmunopatogénesis	4
1.3	Diagnóstico, evaluación y estadiaje	5
1.3.1	Exploración física.....	6
1.3.2	Biopsia cutánea	7
1.3.3	Analítica	8
1.3.4	Cuantificación de la carga tumoral sanguínea	8
1.3.5	Pruebas radiológicas.....	8
1.3.6	Biopsia ganglionar	9
1.3.7	Biopsia de medula ósea.....	9
1.4	Estadiaje	9
1.5	Pronóstico	10
1.6	Criterios de respuesta clínica.....	12
1.6.1	Piel	12
1.6.2	Ganglios linfáticos	13
1.6.3	Vísceras	13
1.6.4	Sangre.....	14
1.6.5	Global.....	15
1.6.6	Tiempo hasta siguiente tratamiento	15
1.7	Tratamiento	15
1.7.1	Retinoides.....	16

1.7.2	Interferón.....	17
1.7.3	Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC).....	18
1.7.4	Fotoaféresis extracorpórea	19
1.7.5	Metotrexato	21
1.7.6	Interferón alfa + bexaroteno.....	21
1.7.7	Fotoaféresis extracorpórea + inmunomoduladores	21
1.7.8	Alentuzumab	22
1.7.9	Trasplante de progenitores hematopoyéticos	22
1.7.10	Tratamiento de soporte.....	23
2	Hipotesis y Objetivos	23
3	Materiales y métodos	24
3.1	Búsqueda bibliográfica.....	24
3.2	Diseño y población a estudio.....	24
3.3	Variables.....	25
3.4	Análisis estadístico	26
3.4.1	Estadística descriptiva.....	26
3.4.2	Estadística analítica.....	26
3.5	Consideraciones éticas	26
4	Resultados	26
5	Discusión.....	31
6	Conclusiones	33
7	Agradecimientos	33
8	Anexo 1	34
9	Anexo 2.....	36
10	Bibliografía	37

1 INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sezary (SS) se engloba dentro de los linfomas primarios cutáneos, que son linfomas no-Hodgkin con un especial tropismo por la piel, cuya primera manifestación clínica son lesiones cutáneas específicas sin enfermedad extracutánea en el momento del diagnóstico¹. Los linfomas cutáneos primarios deben ser distinguidos de los linfomas ganglionares o sistémicos que afectan a la piel de forma secundaria ya que tienen un comportamiento, pronóstico y tratamiento diferentes².

Después de los linfomas gastrointestinales los linfomas cutáneos son los linfomas no-Hodgkin extraganglionares más frecuentes, representando el 19% de los linfomas extraganglionares, con una incidencia anual estimada de 10-10,7 por millón de habitantes^{2,3}.

1.1 SUBTIPOS DE LINFOMAS CUTÁNEOS

1.1.1 Linfomas T

Son el tipo de linfoma primario cutáneo más frecuente, representando el 71-77,5% de los mismos con una incidencia anual de 6,4-9,6 por millón de habitantes^{1,3,4}.

1.1.1.1 Micosis fungoide

La micosis fungoide (MF) es una forma generalmente “epidermotrópica” de linfoma cutáneo T caracterizada por la proliferación de linfocitos pequeños-medianos con núcleo cerebriforme. Es considerado como un linfoma indolente³.

La mediana de edad de presentación es de 55-60 años. La MF corresponde al 44-73% de los linfomas cutáneos T y tiene una supervivencia a los 5 años del 88%. El pronóstico de estos pacientes depende mucho de su estadio³:

- Pacientes solamente con máculas/placas con <10% piel afecta: Supervivencia a los 10 años 97-98%
- Pacientes solamente con máculas/placas con >10% piel afecta: supervivencia a los 10 años 83%
- Con tumores: supervivencia a los 10 años 42%

- Con ganglios positivos: Supervivencia a los 10 años 20%

Clásicamente las lesiones cutáneas de la micosis fungoide son las máculas, pápulas, placas y los tumores las cuales van evolucionando en este orden durante años e incluso décadas, teniendo predilección las lesiones iniciales por las nalgas y las áreas protegidas del sol. Son lesiones pruriginosas y son generalmente eritematosas pero también pueden ser pigmentadas. Aun así puede tener otras presentaciones clínicas como poiquilodermia, máculas o placas hipopigmentadas, alopecia, queratodermia...
1,3,5

La MF presenta unos subtipos: la MF foliculotrópica, la reticulosis pagetoide y la granulomatosis de “piel floja”³.

Casi 2/3 de los pacientes tienen un estadio Ia-IIa en su presentación de la enfermedad y solamente el 10-25% tiene enfermedad progresiva^{6,7}.

1.1.1.2 Síndrome de Sezary

Clásicamente se considera al SS es la forma leucemizada de la MF. Históricamente estaba caracterizado por la triada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y la presencia de células de Sezary en la piel, ganglios linfáticos y sangre periférica. Hoy en día el SS está definido como una micosis fungoide de estadio B2³.

Es una enfermedad rara (representa el 1-3% de los linfomas cutáneos T) y es exclusiva de adultos, aumentando su frecuencia en la medida que aumenta la edad de los pacientes (con una media de edad de 66 años)^{3,7}. La eritrodermia puede acompañarse de exfoliación marcada (debido al rápido recambio de queratinocitos), edema y liquenificación y es intensamente pruriginosa. Es común encontrar linfadenopatías, alopecia, oncodistrofia e hiperqueratosis palmoplantar³.

En un estudio en el que se recoge datos de 176 pacientes tratados en la clínica Mayo de Minnesota entre los años 1976-2010, se vio que de media los pacientes pasaban 4,4 años con síntomas hasta ser diagnosticados y 1,7 años de media con eritrodermia hasta ser diagnosticados. Un 56,8% de los pacientes presentaban adenopatías en la presentación de la enfermedad, 22,2% placas, 2,3% tumores, 100% prurito, 16,5% alopecia, 17,1% queratodermia, 7,4% liquenificación y un 0,6% máculas⁷.

La mediana de supervivencia es de 2-4 años y la supervivencia a 5 años es del 20-42%, aunque un estudio realizado en Australia mostró supervivencias a los 5 años del 60%^{3,7}. Esta enfermedad tiene predilección por el sexo masculino, encontrándose algunas series con una relación 2:1 hombre:mujer⁷. La mayoría de los pacientes mueren de infecciones oportunistas debido a la inmunosupresión³.

Aunque la micosis fungoide y el síndrome de Sezary son clasificados utilizando el mismo estadiaje, considerando el SS como una forma final y leucemizada de la micosis fungoide, lo cierto es que estos casos son minoritarios (6,8% en un estudio⁷) y en la mayoría de los casos los pacientes debutan con un cuadro de SS de novo⁸.

Recientes estudios han demostrado diferencias en las anomalías cromosómicas, perfil genético, expresión génica (entre otras la expresión génica del gen JUNB la cual solo se expresa en SS y puede utilizarse para ayudar en el diagnóstico⁹), biomarcadores, expresión de miRNA de ambas enfermedades lo que apuntaría a que son entidades diferenciadas⁸.

Los fenotipos de los linfocitos T CD4+ presentes en MF y SS difieren asemejándose los de la MF a los linfocitos T de memoria efectora (effector memory T cells, Tem cells) y los del SS a los linfocitos T de memoria central (central memory T cells, Tcm cells), sugiriendo un origen celular diferente de ambas enfermedades⁸.

Las Tem son células que producen citoquinas inflamatorias y son capaces de reclutar linfocitos para producir reacciones inflamatorias de forma local, ya que una vez que penetran tejidos periféricos estas se quedan fijas en una localización (lo cual explicaría porque las placas de la MF generalmente permanecen fijas en una localización anatómica). Las Tem al igual que las células malignas de la MF expresan grandes cantidades de CLA y CCR4 que son moléculas de adhesión celular cutáneas⁸.

Las Tcm son células con una alta capacidad reproductiva y que activamente migran entre la piel, la sangre y los ganglios linfáticos. Las células malignas del SS expresaban CCR7 y L-selectina que son moléculas de adhesión celular linfática, CD27 que es un marcador de diferenciación que pierden las Tcm al diferenciarse a las Tem, coincidiendo con el fenotipo de las Tcm. También expresan CCR4 y niveles variables de otras moléculas de adhesión celular cutáneas (CCR6, CCR10 y CLA),

coincidiendo esto también con el fenotipo de las Tcm ya que se sabe que una parte de estas expresan CCR4 y CLA^{8,10}.

1.1.1.3 Síndromes linfoproliferativos cutáneos CD30+

Representan el 30% linfomas cutáneos T, formados por la papulosis linfomatoide y por el linfoma cutáneo anaplásico de células grandes que entre ellos forman el espectro de una misma enfermedad. Tienen un pronóstico excelente³.

1.1.1.4 Resto

A parte de la MF/SS y los síndromes linfoproliferativos CD30+ el resto representan menos del 10% de los linfomas cutáneos T. entre ellos nos encontramos el linfoma T similar a paniculitis subcutánea, linfoma primario cutáneo de células CD4 pequeñas/medianas pleomórfico, linfoma primario cutáneo NK/T tipo nasal, el linfoma cutáneo primario agresivo de células CD8, linfoma cutáneo primario de células T γ/δ y el inespecífico³.

1.1.2 Linfomas cutáneos B

Tienen una incidencia anual de 3,1 por millón de personas y representan el 22,5-29% de los linfomas cutáneos. Las formas más frecuentes son el linfoma primario cutáneo B de la zona marginal y el linfoma primario cutáneo del centro folicular³.

1.2 INMUNOPATOGENESIS

El síndrome de Sezary se caracteriza por anormalidades tanto en la inmunidad humoral como celular. En el microambiente tumoral se genera una situación de “tolerancia” inmunológica que favorece el desarrollo tumoral.

Hay una relación directamente proporcional entre la carga tumoral sanguínea y la disfunción de la inmunidad celular. Los NK ven su capacidad citotóxica y la producción de INF- γ mermada. Tanto los NK como los CD8 exhiben un número reducido de marcadores de activación (CD69, CD25) y una menor expresión de INF- γ intracelular. Debido a que se cree que estas células son cruciales para la lucha contra el tumor, cabe pensar que la caída en la función pueda acelerar el crecimiento

tumoral. Este déficit también hace a los enfermos más susceptibles a infecciones oportunistas y se ha visto un aumento de incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva por poliomavirus y un aumento de la severidad de infecciones por herpes en pacientes que no han recibido tratamiento quimioterápico o inmunosupresor¹¹.

Una función de los neutrófilos defectuosa debido al medio de citoquinas parece ser la causa del aumento de colonización por *Staphylococcus aureus* (aunque también puede ser por una menor producción de catelicidina cutánea)¹¹.

La función de los tipos principales de células dendríticas (mieloides y plasmocitoides) también está afectada con una producción reducida de IL-12 (también se ha encontrado una concentración intracelular reducida en células dendríticas mieloides), IL-15 e INF α , todos ellos cruciales para la inmunidad antiviral y antitumoral. Hay evidencia de que esto es debido a que las células malignas, que expresan un fenotipo Th2, con la producción de IL-4, IL-10 y en algunos casos IL-5 que son las responsables de los problemas con los CD8, NK, supresión de la inmunidad Th1, el déficit de producción de IL-12 y puede que también que la IL-10 impida la correcta diferenciación de las células dendríticas¹¹.

Las células tumorales expresan un CD-40 ligando defectuoso que no se une con CD-40 de las células dendríticas no estimulando la producción de IL-12 y por tanto creando una respuesta inmune defectuosa. También se ha observado que actúan como linfocitos T reguladores produciendo IL-10 y TGF- β que deprime la inmunidad celular¹¹.

Todas estas anomalías inmunes remiten después de una remisión clínica por agentes inmunomoduladores¹¹.

1.3 DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN Y ESTADIAJE

La evaluación inicial del paciente afecto de SS está basada en la integración de criterios clínicos, histopatológicos, inmunopatológicos, inmunológicos y de biología molecular⁴.

Los pacientes con SS debutan con una eritrodermia pruriginosa, adenopatías y expresión en sangre periférica de células de Sezary.

Para el diagnóstico de SS se requiere un estadio B2 definido por la presencia en sangre periférica de ^{9,12}:

- >1.000μ/L células Sezary o uno de los siguientes criterios:
 - Expansión CD3 o CD4 con CD4/CD8>10
 - Expansión de CD4 con fenotipo aberrante CD4+CD7->40%
 - CD4+CD26->30%
- Estudio de la clonalidad del receptor de células T (TCR) positivo

1.3.1 Exploración física

Se debe realizar un especial énfasis en la exploración de la piel determinando el tipo de lesiones, si está compuesto en exclusiva por máculas y placas se debe determinar la superficie corporal total cubierta por las lesiones y si alguna estuviera ulcerada. Si hay tumores se debe determinar el número total de los mismos, el volumen que ocupan, el tamaño de la lesión más grande y anotar en que regiones se hayan. Se deben buscar adenopatías y estudiar mediante técnicas de imagen y/o biopsias aquellas sugestivas de malignidad (>1,5cm, irregulares, adheridas, firmes, agrupadas)^{1,4,6}. También se deben buscar organomegalias^{4,6}.

En MF se puede usar el sistema de puntuación SWAT (severity weighted assessment tool) o el mSWAT **Tabla 1** (modified SWAT) para evaluar la afectación cutánea pero en el SS y en la MF eritrodérmica no hay ninguna herramienta específica que valore la eritrodermia aunque se use el mSWAT considerando la eritrodermia con induración/edema como placa y el resto como mácula¹³.

Región de cuerpo	% de superficie corporal	Mácula	Placa	Tumor
Cabeza	7			
Cuello	2			
Tronco anterior	13			
Brazo	8			
Antebrazo	6			
Mano	5			
Tronco posterior	13			
Glúteos	5			
Muslos	19			
Piernas	14			
Pies	7			
Periné	1			
Factor de ponderación		X1	X2	X4

Tabla 1: Sistema de puntuación mSWAT para la valoración de la afectación cutánea.

1.3.2 Biopsia cutánea

Ante la sospecha de un MF/SS y la toma de biopsia se debe biopsiar la lesión más indurada y en el caso de que existieran varios tipos de lesiones se debería obtener una biopsia de cada tipo de lesión^{1,6}.

En general se usa tinción de hematoxilina-eosina, se realizan estudios de inmunohistoquímica con diferentes Anticuerpos monoclonales con marcadores de células T: CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD7 y CD30 (se recomienda en caso de encontrar transformación de células grandes o sospecha de papulosis linfomatoide^{3,6}) y un marcador de células B como CD20 y determinar el CCR4 si fuera posible. Las células tumorales de MF/SS suelen tener el siguiente inmunofenotipo: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD26-, CD45RO+, CCR4+³. Hay que tener en cuenta que el infiltrado linfocitario puede verse afectado si el paciente usa corticoesteroides tópicos u otro tipo de inmunosupresores tanto tópicos como sistémicos, debiendo suspenderlos en la medida de lo posible dos semanas antes de la biopsia^{1,6}.

En las biopsias cutáneas debe también evaluarse si hay reordenamiento clonal del gen del receptor de células T, siendo la presencia de un clon un dato que apoya el diagnóstico de MF/SS, aunque también tenemos que tener en cuenta que puede existir clonalidad en enfermedades cutáneas benignas¹.

En los casos de SS o MF con eritrodermia pueden ser necesarias múltiples biopsias debido a una gran carga de células inflamatorias y una baja cantidad de células tumorales (hasta el 30% de las biopsias no son diagnósticas). En estos casos en los que la biopsia puede ser sugerente pero no diagnóstica de MF/SS, biopsias de ganglios sugestivos de malignidad y/o los estudios de la sangre nos pueden dar el diagnóstico definitivo^{1,6}. Hay que tener en cuenta que las biopsias de SS son más heterogéneas y que en muchos casos no hay epidermotropismo⁸.

También debemos tener en cuenta que reacciones medicamentosas cutáneas pueden mostrar una histología similar a MF/SS pero en la mayoría de los casos no hay clonalidad. Si se sospechase se recomienda repetir la biopsia después de 2-3 meses sin tomar el medicamento sospechoso¹.

1.3.3 Analítica

Se recomienda realizar un hemograma, bioquímica, función hepática y medir niveles de LDH^{1,2,4,6}.

1.3.4 Cuantificación de la carga tumoral sanguínea

Para ello hay que cuantificar la cantidad de células de Sezary en sangre. Mediante el frotis podemos estimar el porcentaje de células de Sezary en sangre. Las células de Sezary son linfocitos con un núcleo hiperlobulado cerebriforme que no son específicas de MF/SS (también aparecen en personas sanas y en trastornos inflamatorios cutáneos)¹.

1.3.4.1 Citometría de flujo

Ofrece una medida más objetiva de la cantidad de células de Sezary en sangre debiendo estudiarse parámetros como el ratio CD4/CD8, células CD4+ CD26- (se considera la pérdida de CD26 como más específica del SS⁹), células CD4+ CD7-. La citometría de flujo debe realizarse en casos seleccionados de MF y en los que se sospeche síndrome de Sezary^{1,2,4}.

Sin embargo las pérdidas de CD7 o CD26 puede presentarse en linfocitos T no tumorales y es posible que las células de Sezary tengan un inmunofenotipo distinto. También debemos tener en cuenta que a la hora de valorar la respuesta en sangre es posible que el clon tumoral que más decrezca pueda ser de otro inmunofenotipo¹³.

1.3.4.2 Receptor de células T sanguíneas: estudio de clonalidad T

Es necesario para el estadiaje TNMB. Aunque no se especifique en ninguna guía que el clon debería ser igual al de la piel. También hay que tener en cuenta que con la edad la clonalidad del receptor de células T en sangre aumenta pero en este caso no debería ser igual que el clon de la piel^{1,4}.

1.3.5 Pruebas radiológicas

Se recomienda realizar una TAC con contraste tóraco-abdomino-pélvica ± cervical en todos los estadios excepto en un T1N0B0 que a la exploración física no se

objetiven adenopatías y T2N0B0 en pacientes seleccionados con afectación cutánea limitada requiriendo solamente una radiografía de tórax o una ecografía de cadenas ganglionares periféricas^{1,6}. El papel del PET es controvertido^{1,4,6,13}.

Se debe controlar la respuesta de los ganglios linfáticos con el sumatorio de los productos los mayores diámetros bidimensionales¹³.

En cuanto a la afectación visceral inicial con el TAC sería suficiente. En cuanto a la respuesta visceral también se valoraría mediante radiología.

En el síndrome de Sezary se deben repetir las pruebas de imagen si se consigue respuesta completa/parcial en la piel y si se sospecha de enfermedad progresiva (también al final del estudio en ensayos clínicos)¹³.

1.3.6 Biopsia ganglionar

Debe realizarse una biopsia escisional y no una PAAF ya que el estadio N depende de la arquitectura ganglionar. También se debe realizar una citometría de flujo y evaluar el receptor de células T ganglionares. Se podría realizar una PAAF si el riesgo quirúrgico de una biopsia fuera muy alto^{1,4,6}.

A la hora de elegir el ganglio a biopsiar tendrá prioridad el que tenga mayor SUV si se hubiera realizado un PET, sino el de mayor tamaño y sino en orden de preferencia: cervical, axilar e inguinal⁶.

1.3.7 Biopsia de medula ósea

En cuanto a la biopsia de medula ósea no se recomienda de forma rutinaria pero puede ser necesaria en caso de anomalías hematológicas inexplicables o que se sospeche la afectación medular^{1,4}. En el caso de que el paciente sea B2 la afectación medular no se considera afectación visceral¹.

1.4 ESTADIAJE

A continuación se expone el estadiaje propuesto por la “International Society for Cutaneous Lymphomas” (ISCL) y la “European Organization of Research and Treatment for Cancer” (EORTC) **Tablas 2 y 3**¹².

PIEL (T)	
T1	Máculas, pápulas y/o placas limitadas a <10% de la superficie cutánea.
A	Solo máculas
B	Placas ± máculas
T2	Máculas, pápulas y/o placas que cubren ≥10% de la superficie cutánea
A	Solo máculas
B	Placas ± máculas
T3	Uno o más tumores (≥1cm de diámetro)
T4	Eritema ≥80%
GANGLIOS (N)	
N0	No existencia de ganglios periféricos anormales. No se requiere biopsia
N1	Adenopatías periféricas patologías, histológicamente Dutch Gr1 o NCI LN0-2
A	Clonalidad negativa
B	Clonalidad positiva
N2	Adenopatías periféricas patologías, histológicamente Dutch Gr2 o NCI LN3
A	Clonalidad negativa
B	Clonalidad positiva
N3	Adenopatías periféricas patologías, histológicamente Dutch Gr3-4 o NCI LN4
Nx	Ganglios periféricos clínicamente anormales, sin confirmación histológica
VISCERAL (M)	
M0	No existencia de afección visceral
M1	Afección visceral
HEMATOLOGICA (B)	
B0	Ausencia de afección hematológica significativa: ≤5% de células de Sezary
A	Clonalidad negativa
B	Clonalidad positiva
B1	Baja afección hematológica: >5% de células de Sezary pero no cumple B2
A	Clonalidad negativa
B	Clonalidad positiva
B2	Alta afección hematológica: ≥1X10 ⁹ /l de células de Sezary con clonalidad +

Tabla 2: Estadiaje TNMB de la micosis fungoide y del síndrome de Sezary

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA1	1-4	0-2	0	2
IVA2	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

Tabla 3: Estadios de la micosis fungoide y del síndrome de Sezary según el TNMB

1.5 PRONÓSTICO

El pronóstico en el síndrome de Sezary es muy malo siendo la mediana de supervivencia para este menor de 3 años¹⁴.

Para intentar determinar el pronóstico de los pacientes con MF/SS se han creado varios índices pronósticos teniendo en cuenta factores de riesgo. Uno de ellos es el CLIPi (cutaneous lymphoma international prognostic index). En estadios avanzados (IIB-IVB) se consideran como factores de riesgo: ser varón, edad >60 años, B1-2, N2-3, M1. Obteniendo un punto por cada uno de estos factores de riesgo se clasifican en tres grupos: bajo riesgo (0-1), intermedio (2), alto (3-5). En pacientes con estadio avanzado ha demostrado estratificar los pacientes por supervivencia global a 5 y 10 años siendo los resultados validados por una cohorte de otro hospital¹⁴. Sin embargo, otras publicaciones no han confirmado estos resultados¹⁵.

Otra publicación del “cutaneous lymphoma international consortium” evalúa 10 posibles factores de riesgo en pacientes con MF/SS en estadios avanzados (IIB-IVB): estadio, edad, género, evidencias histológicas de foliculotropismo, CD30+ (>10% para considerarse positivo), Ki67 (>20% para considerarse positivo), transformación de células grandes en la anatomía patológica, cantidad de linfocitos, LDH sérica, clon idéntico en piel y sangre. Obtienen resultados significativos de empeoramiento del pronóstico: estadio IV, edad >60 años, elevación sérica del LDH y transformación de células grandes (evidencias histológicas de foliculotropismo obtuvo resultados significativos como factor protector). Se estratifican los pacientes en tres grupos obteniéndose resultados significativos de supervivencia global a los 5 años: bajo riesgo (0-1), intermedio (2), alto (3-4). Aunque no se incluye en este índice pronóstico un TNMB con B2 se asocia significativamente a menor supervivencia global a los 5 años¹⁶.

Un estudio realizado con pacientes MF eritrodérmica y SS solamente consiguió identificar la edad >60 años y niveles elevados de LDH (>1000 U/l) como factores de pronóstico adverso¹⁷.

En un estudio en el que se recoge datos de 176 pacientes tratados en la clínica Mayo de Minnesota entre los años 1976-2010, se demostró que los pacientes con LDH aumentada al diagnóstico y los pacientes con MF previa tenían peor pronóstico⁷.

También se ha demostrado que niveles en pacientes con SS niveles altos de células CD4+ CD60+ y niveles bajos de células CD4+ CD49d+ (tanto en porcentajes como en números absolutos) tienen una menor supervivencia a los 5 años⁸.

La hipomagnesemia y la eosinofilia también han sido identificados como factores pronósticos en el SS pero los resultados difieren entre los diversos estudios¹⁷.

1.6 CRITERIOS DE RESPUESTA CLÍNICA

Estos criterios han sido consensuados entre la “International Society for Cutaneous Lymphomas” la “United States Cutaneous Lymphoma Consortium” y la “Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer”⁷. Aunque haya creado una manera de homogenizar los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos algunos autores la consideran engorrosa y no totalmente adecuada especialmente para evaluar el estadio B, es raramente usada en la práctica clínica¹⁸.

1.6.1 Piel

Respuesta completa: desaparición total de lesiones cutáneas (no es necesaria realizar una biopsia de piel normal para constatar una respuesta completa. Si hubiera cualquier área de piel sospechosa debe biopsiarse y si hubiera características histológicas sospechosas de MF/SS debe etiquetarse como respuesta parcial).

Respuesta parcial: desaparición de 50-99% de las lesiones cutáneas respecto al basal sin nuevos tumores en pacientes T1, T2, T4 con enfermedad cutánea exclusiva.

Enfermedad estable: incremento <25% o reducción <50% de las lesiones cutáneas desde la situación basal sin nuevos tumores en pacientes T1, T2, T4 con enfermedad cutánea exclusiva.

Enfermedad progresiva: $\geq 25\%$ de incremento de las lesiones cutáneas desde la situación basal sin nuevos tumores en pacientes T1, T2, T4 con enfermedad cutánea exclusiva.

Pérdida de respuesta: después de respuesta parcial/completa incremento del score cutáneo mayor que la suma del nadir + 50% de la situación basal.

Recaída: cualquier recurrencia tras respuesta completa.

1.6.2 Ganglios linfáticos

Respuesta completa: todos los ganglios linfáticos tienen ahora $\leq 1,5$ cm de diámetro máximo mediante el mismo método que se usó para medirlos en la situación basal o biopsia negativa para linfoma, además los ganglios que fueron N3 y $\leq 1,5$ cm en el eje largo y > 1 cm en el eje corto en situación basal tienen que ser ≤ 1 cm en su eje corto o tener biopsia negativa.

Respuesta parcial: reducción acumulada $\geq 50\%$ del sumatorio de los productos los mayores diámetros bidimensionales en la situación basal y ningún nuevo ganglio linfático con un diámetro mayor $> 1,5$ cm y un diámetro menor > 1 cm si el eje mayor mide 1-1,5cm de diámetro.

Enfermedad estable: que no cumpla otros criterios.

Enfermedad progresiva: $\geq 50\%$ de incremento de sumatorio de los productos los mayores diámetros bidimensionales ganglionares en la situación basal o cualquier nuevo ganglio $> 1,5$ cm en el diámetro mayor o > 1 cm en el eje menor si el eje mayor es 1-1,5cm y el ganglio es N3.

Pérdida de respuesta: $> 50\%$ de incremento respecto al nadir del sumatorio de los productos los mayores diámetros bidimensionales en pacientes en respuesta parcial.

Recaída: cualquier ganglio linfático $> 1,5$ cm en el diámetro mayor en aquellos en pacientes en respuesta parcial que sea N3.

1.6.3 Vísceras

Respuesta completa: hígado, bazo o cualquier órgano considerado como involucrado en la situación basal no debe estar agrandado a la exploración física y debe ser considerado como normal por pruebas de imagen. No debe haber nódulos en hígado o bazo y si los hubiera el linfoma debe ser descartado mediante biopsia.

Respuesta parcial: regresión $\geq 50\%$ de cualquier nódulo hepático, esplénico o de cualquier otra localización, no nuevos lugares involucrados, no hepatoesplenomegalia.

Enfermedad estable: no cumple otros criterios.

Enfermedad progresiva: >50% incremento en el tamaño de las lesiones respecto a la situación basal.

Pérdida de respuesta: >50% de incremento respecto al nadir de la medida de las lesiones viscerales en pacientes que estuvieran en respuesta parcial.

Recaída: nueva ocupación visceral.

1.6.4 Sangre

Respuesta completa: B0 (si se realizó una biopsia de medula ósea en situación basal y había indicios inequívocos de infiltración medular debe realizarse una nueva biopsia y solo se considerara respuesta completa si no hubiera enfermedad residual, sino se consideraría respuesta parcial).

Respuesta parcial: >50% de descenso en cantidades absolutas de carga tumoral sanguínea respecto a la situación basal en aquellos con alta carga tumoral en situación basal (B2) (no hay respuesta parcial en aquellos pacientes B1 en situación basal puesto que la diferencia dentro del rango de células neoplásicas que define B1 no se considera significativo y no debe afectar la determinación de respuesta global objetiva).

Enfermedad estable: no cumple otros criterios.

Enfermedad progresiva: De B0 a B2 o aumento >50% desde la situación basal de al menos 5000 células neoplásicas / μ l.

Pérdida de respuesta: en pacientes previamente en respuesta parcial que originalmente eran B2 incremento >50% respecto al nadir de al menos 5000 células neoplásicas/ μ l.

Recaída: incremento de los linfocitos neoplásicos a \geq B1 en aquellos con respuesta parcial.

1.6.5 Global

	Definición	Piel	Ganglios	Sangre	Visceras
Respuesta completa	Desaparición completa de toda evidencia de enfermedad	Respuesta completa	Respuesta completa o no involucrado		
Respuesta parcial	Regresión evidente de la enfermedad	Respuesta completa	No todas las categorías tienen respuesta completa o no involucrada pero ninguna tiene enfermedad progresiva		
		Respuesta parcial	Ninguna categoría tiene enfermedad progresiva y si alguna categoría estaba involucrada en la situación basal al menos una tiene respuesta completa o parcial		
Enfermedad estable	No otros criterios	Respuesta parcial	Ninguna categoría tiene enfermedad progresiva y si alguna categoría está involucrada en la situación basal no tiene ni respuesta completa ni parcial		
Enfermedad progresiva		Enfermedad estable	Respuesta completa, no involucrado, respuesta parcial o enfermedad estable en cualquier categoría pero sin enfermedad progresiva. Enfermedad progresiva en cualquier categoría		
Recaída	Recaída en cualquier categoría				

Tabla 4: Criterios de respuesta clínica globales en micosis fungoide y síndrome de Sezary

1.6.6 Tiempo hasta siguiente tratamiento

Algunos autores han propuesto usar el tiempo hasta el siguiente tratamiento (definido como el intervalo entre la fecha de inicio de una terapia sistémica y la fecha de inicio de la siguiente terapia sistémica) como un mejor y más reproducible marcador de respuesta clínica, ya que refleja la eficacia, tolerancia, calidad, durabilidad y beneficio clínico del tratamiento¹⁸.

1.7 TRATAMIENTO

Hay pocos datos sobre la eficacia de las diferentes modalidades de tratamiento del síndrome de Sezary por diversos motivos: pocos pacientes con síndrome de Sezary comparados con los de MF, los pacientes con SS son normalmente excluidos de los ensayos clínicos, muchos ensayos fueron publicados previamente a la actual definición del SS, muchos estudios agrupan los pacientes de SS en una categoría junto con los MF de estadio IIB o mayor (agresivos, tardíos), los ensayos clínicos prospectivos son escasos y los objetivos de tratamiento han ido actualizándose^{11,18}.

Como regla general, el tratamiento del SS se hace con terapias sistémicas inmunopreservadoras y/o inmunoestimuladoras, las cuales tienen unas respuestas

más duraderas que las de las quimioterapias citotóxicas. Aunque también se pueden usar tratamientos que causan depleción linfocitaria como el alentuzumab en algunas situaciones (recaídas, tratamiento de inducción previo a un TPH...) ¹⁸.

Como tratamiento primario se recomienda tratamiento con retinoides (bexaroteno), interferones (INF α), inhibidores de la HDAC (vorinostat, romidepsina), fotoaféresis extracorpórea, metotrexato y combinaciones de los anteriores: retinoides + INF, fotoaféresis \pm INF \pm retinoides. Dentro de estos tratamientos, se considera la fotoaféresis extracorpórea como tratamiento de primera elección ^{1,4,6}.

Si se consigue una respuesta completa, parcial o posteriormente se recayera se podría plantear un Alo-TPH en caso de que el paciente se encuentre en buen estado general, no presentase comorbilidades y disponga de un donante. Si por el contrario nos encontrásemos ante un SS refractario al tratamiento o que progresase estaría indicado el uso de Alentuzumab (Ac monoclonal frente a CD52), ensayos clínicos o terapias de segunda elección: brentuximab, gemcitavina, doxorubicina, pralatrexate ⁴.

1.7.1 Retinoides

1.7.1.1 Bexaroteno

Dentro de los retinoides el bexaroteno es el más usado y presenta un efecto similar en monoterapia que el resto de retinoides, siendo este escaso ⁴. Se une de forma selectiva al receptor de retinoides X que finalmente acaba induciendo la transcripción de factores reguladores. Se ha visto que los retinoides reducen la proliferación celular tumoral, promueven la diferenciación e inducen la apoptosis. Aparte de esto reduce la producción de citoquinas Th2 e impide la migración de células malignas a la piel secuestrándolos en la sangre ¹¹.

Ha habido numerosos informes de empeoramiento agudo después de iniciar bexaroteno (aunque la causalidad no esté clara) y de mejora cutánea sin cambios o incluso empeoramiento en la sangre ¹¹.

En un estudio de 94 pacientes con MF avanzada /SS (estadio \geq IIB) se consiguió una respuesta objetiva (respuesta parcial + completa) del 45% en aquellos con 300mg/m²/d (incluyendo un 2%, un paciente, de respuesta completa) y del 55% de

respuesta objetiva en los que tomaban $>300\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ (incluyendo un 13%, 5 pacientes, respuesta completa). El ratio de respuesta fue del 24% entre los pacientes con SS (definido como $\text{T4}^+ >10\%$ de células de Sezary en sangre periférica), con ninguna respuesta completa^{4,11}.

En otro estudio de 28 pacientes con MF/SS estadio $\geq\text{IB}$ (9 SS definido como T4B2), tratados con bexaroteno en monoterapia empezando con $150\text{-}300\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ al inicio ascendiendo después a $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$, obteniendo un ratio de respuesta del 46% y un 14% de respuesta completas, siendo 78% (7 pacientes) de respuesta objetiva y 22% (2 pacientes) de respuesta completa entre los SS¹¹.

Hay que tener en cuenta que el bexaroteno se metaboliza por el cyp p4503A4 y que sus efectos secundarios más frecuentes son la hiperlipidemia y el hipotiroidismo central que generalmente requiere tratamiento, aunque es generalmente bien tolerado y de fácil cumplimiento al administrarse por vía oral. En el 10% de los pacientes ocurre leucopenia dosis-dependiente que puede ser dosis-limitante^{6,11}.

1.7.2 Interferón

Los interferones tienen propiedades citotóxicas, antiproliferativas y antivirales¹¹.

1.7.2.1 Interferón alfa

El interferón alfa incrementa las moléculas de clase I, aumenta la actividad NK, aumenta la producción de anticuerpos, suprime la secreción de citoquinas Th2. Hay que tener en cuenta que se puede crear resistencia¹¹.

El interferón alfa en monoterapia ha alcanzado tasas de respuesta objetiva del 70% entre pacientes MF/SS estadios III-IV, sin embargo, las tasas de respuesta entre pacientes de SS de forma aislada son escasas y menos importantes^{4,11}.

El interferón alfa puede producir de forma aguda síndrome pseudogripal, hipotiroidismo primario (20%), toxicidad cardíaca, mielosupresión. En general no es muy bien tolerado^{6,11}.

1.7.2.2 Interferón gamma

El interferón gamma potencia la citotoxicidad mediada por CD8, NK, inhibe la proliferación tumoral, la producción de citoquinas Th2 e inhibe los linfocitos T reguladores¹¹.

Se ha visto que el interferón gamma es útil en pacientes refractarios al interferón alfa, sin embargo los estudios en linfomas cutáneos T son muy escasos^{4,11}.

Los efectos adversos del interferón gamma son similares a los del alfa pero más leves¹¹.

1.7.3 Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC)

Son potentes inductores de la acetilación de las histonas, influyendo en la epigenética causando inhibición del crecimiento, apoptosis tumoral selectiva y diferenciación celular^{4,11}.

1.7.3.1 Vorinostat

En un primer ensayo clínico fase II de búsqueda de dosis se estudió a 33 pacientes con linfoma cutáneos T (11 SS) se determinó una dosis optima de 400mg/d y consiguió un ratio de respuesta del 24% y el 36,4% (4 pacientes) tuvieron respuesta clinica¹¹.

En un segundo ensayo clínico fase II con un solo brazo de tratamiento (estudio pivotal), con 74 pacientes (mediana de 3 tratamientos previos), estadios IB-IVA (30 SS), se obtuvo un ratio de respuesta objetiva del 30% y del 33% (10 pacientes) entre los SS. La mediana de tiempo hasta progresión fue de 9,8 meses entre los pacientes con enfermedad avanzada (\geq IIB)^{4,11}.

Los efectos secundarios más comunes fueron los gastrointestinales, hematológicos (tromboembolismo en 5%), disgeusia, anorexia, pérdida de peso y espasmos musculares¹¹.

1.7.3.2 Romidepsina

La romidepsina ha sido evaluada por dos estudios sin enmascaramiento con 167 pacientes en total con linfomas cutáneos T refractarios a terapias previas. Del análisis combinado de estos estudios se extrae que se consiguió un ratio de respuesta objetiva en los pacientes con SS del 58%. Se consiguió una mediana de duración de la respuesta de 15 meses y una mediana de tiempo hasta progresión de la enfermedad de 8 meses entre todos los pacientes incluidos⁴.

1.7.4 Fotoaféresis extracorpórea

Es el único tratamiento aparte del Alo-TPH que ha mostrado actividad inmune específica contra las células malignas T. Consiste en la recolección de células mononucleares mediante aféresis de sangre del paciente posteriormente tratada ex vivo mediante un agente fotoactivador (8-MOP) que a continuación es expuesta a radiación UVA y devuelta al paciente. Esto puede realizarse mediante un sistema integrado que realiza todas las funciones o mediante un sistema abierto en el que la sangre es tratada con agentes fotoactivos e irradiada de forma externa y posteriormente devuelta al paciente¹⁹.

El 8-MOP forma uniones con el DNA que se activan mediante radiaciones UVA que inhiben la síntesis de DNA, división celular y el recambio de células epidérmicas¹⁹.

Por cada ml de sangre enriquecida con células mononucleares se emplea 20µg de 8-MOP (0,017 ml de UVADEX). Diferentes asociaciones recomiendan pautas diferentes de tratamiento, siendo uno o dos días consecutivos cada 2-4 semanas dependiendo de la pauta recomendada. Cada sesión dura aproximadamente 2-3 horas¹⁹.

A pesar de que menos del 10% de las células malignas son tratadas, consigue una reducción mayor de las mismas en sangre periférica, por razones no del todo claras pero parece que induce la apoptosis de células malignas, la creación de células dendríticas mieloides y el ambiente propicio para que se activen y estimula la respuesta inmune celular contra las células tumorales¹⁹.

Múltiples guías internacionales incluyen la fotoaféresis entre sus primeras opciones de tratamiento, siendo útil en el SS y en la MF con carga tumoral sanguínea y no siendo útil en los pacientes con tumores. Los diferentes estudios que evalúan la respuesta a la fotoaféresis utilizan criterios de respuesta heterogéneos y no siempre la misma definición de SS, un análisis combinado de los estudios que definen claramente el Sezary y que entienden un tasa de respuestas globales como la reducción de más del 50% (n=118), el ratio de respuesta es del 24% en monoterapia, con un 9% de respuesta completa¹⁹.

Entre otros estos son factores predictores de buena respuesta a la fotoaféresis¹⁹:

- Eritrodermia
- Placas que cubren <10-15% de la superficie corporal
- Porcentaje bajo de células de Sezary (10-20% de células mononucleares)
- Ratio CD4/CD8 <10-15
- CD4+ CD7- <30%
- CD4+ CD26- <30%
- Niveles normales de LDH
- Estadio B0-B1
- Cifra de linfocitos <20000/ μ l
- Ausencia de adenopatías “bulky”
- Ausencia de infiltración visceral
- >9% de monocitos
- >300 eosinófilos/ μ l
- No quimioterapia previa
- Tratamiento <2 años desde el diagnóstico
- Cifras elevadas de NK a los 6 meses del inicio de la fotoaféresis
- Actividad NK prácticamente normal
- Cifra normal de CD3+ CD8+ (>200/ mm^3)
- Respuesta a los 5-6 meses de inicio del tratamiento
- Aumento de expresión de ciertos miRNA a los 3 meses
- Medida baja de receptor de la IL-2 a los 6 meses
- Medida baja de neopterina a los 6 meses

- Medida baja de beta2-microglobulina a los 6 meses

La fotoaféresis es bien tolerada con pocos efectos secundarios (nauseas, vómitos, mareos, escalofríos, fiebre transitoria, fotosensibilidad, hipotensión transitoria, anemia, hipokalemia...). Entre sus inconvenientes se incluyen las necesidades de accesos venosos de calidad y las consecuencias de los mismos, la necesidad de desplazarse al centro hospitalario periódicamente... Para evitar infecciones relacionadas con catéteres se prefiere la utilización de accesos venosos periféricos intermitentes debido a la alta tasa de colonización por *Staphylococcus aureus* en estos pacientes^{11,19}.

1.7.5 Metotrexato

El metotrexato bloquea la fase S de la división celular inhibiendo la dihidrofolato reductasa cuyos productos son necesarios para la síntesis de nucleótidos. Aunque se ha usado a dosis bajas de forma clásica para el tratamiento de la MF/SS, no se puede estimar un ratio de respuesta en el SS ya que hay datos muy limitados al respecto^{4,11}.

1.7.6 Interferón alfa + bexaroteno

Ambas medicaciones tienen efectos sinérgicos, sin embargo, en un estudio de estos dos medicamentos en combinación se vio que no tenía resultados mayores a los esperados al bexaroteno en monoterapia⁴.

1.7.7 Fotoaféresis extracorpórea + inmunomoduladores

La mayoría de los pacientes que reciben fotoaféresis extracorpórea lo hacen con un tratamiento adyuvante, bien sea interferón alfa y/o bexaroteno¹⁹.

En un estudio con 98 pacientes con SS tratados con fotoaféresis con uno o más agentes inmunoestimuladores (interferón, bexaroteno, GM-CSF) se observó un ratio de respuesta objetiva en el 75% y una remisión completa en el 30% con un ratio de supervivencia a los 5 años de 55% y una mediana de supervivencia del 65%^{4,19}.

Las tasas de respuesta de combinadas de varios estudios en pacientes con SS estiman que se produce un 45,4% de respuestas (definidos como reducción $\geq 50\%$ de la afectación de la piel) y un 18,2% de respuestas completas en aquellos tratados con

fotoaféresis e interferón, y un 88,2% de respuestas y 32,4% de respuestas completas en los tratados con fotoaféresis, interferón y bexaroteno¹⁹.

Sin embargo un estudio de pacientes con SS del hospital MD Anderson que analiza a 217 pacientes solamente 18 consiguieron remisiones completas mayores a un año, siendo solamente 3 debidas a la fotoaféresis + interferón + bexaroteno, 13 por alo-TPH, 1 por alentuzumab y otra por mogamulizumab¹⁹.

1.7.8 Alentuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52. El CD52 se expresa abundantemente en los linfocitos malignos entre otras células, sobre todo atacando a los linfocitos T de memoria central en pacientes tanto en sangre como en piel provocando grandes depleciones de células tumorales^{4,18,19}.

En diversos estudios con pacientes con claro SS se consiguieron unos ratios de respuesta del 86-100% y unas tasas de remisión completa del 21-100% a dosis estándares de Alentuzumab. En otro estudio con 14 pacientes de SS recibieron dosis reducidas de alentuzumab (3-15mg por administración) consiguiéndose una tasa de respuestas del 86%, 21% de remisiones completas, una reducción media del 96% de las células de Sezary sanguíneas, con una mediana de tiempo hasta fracaso del tratamiento de 12 meses. Además en ningún paciente que recibiera menos 10mg o menos tuvo efectos secundarios^{4,6,19}.

1.7.9 Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos autólogos (auto-TPH) no han ofrecido resultados muy prometedores, sin embargo los trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos (alo-TPH) han ofrecido respuestas mejores (se han publicado respuestas de hasta 9 años libres de enfermedad), se especula que el efecto injerto contra linfoma es el que hace al alo-TPH más eficaz. Sin embargo, los alo-TPH se asocian más morbi-mortalidad asociada al tratamiento, lo cual podría solucionarse haciendo acondicionamientos no mieloablativos, conservando el efecto injerto contra linfoma pero con una toxicidad menor¹⁹.

En un metaanálisis, compara los auto-TPH y los alo-TPH teniendo los auto-TPH una supervivencia a los 5 años del 23% frente a un 80% en los alo-TPH. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped fue del 90% en tanto en regímenes ablativos como no ablativos¹¹.

En una revisión de la literatura de la “United States Cutaneous Lymphoma Consortium”, identificaron 22 casos de alo-TPH en pacientes con SS, de los cuales 20 con un régimen de intensidad reducida. 15 pacientes estaban vivos y libres de enfermedad a una mediana de 44 meses postrasplante. Todas excepto 5 de las remisiones duraderas se asociaron a enfermedad injerto contra huésped crónica¹⁹.

No se debe realizar un TPH en una recaída o en enfermedad progresiva, sino que debe hacerse cuando la enfermedad este bien controlada tras la terapia de inducción y antes de que la enfermedad recurra, no teniéndose que considerar como un último recurso⁴. Actualmente se considera al alo-TPH como el único tratamiento potencialmente curativo¹⁸.

1.7.10 Tratamiento de soporte

Muchos pacientes con MF/SS sufren de extrema sequedad cutánea, descamación y prurito. En estos casos se debe considerar pautar hidratantes, antihistamínicos orales, gabapentina, mirtazapina o aprepitant²⁰.

2 HIPOTESIS Y OBJETIVOS

A pesar de estar históricamente relacionadas e incluso ser considerado por algunos autores como un concepto arcaico e innecesario²¹ el síndrome de Sezary es una enfermedad independiente de la micosis fungoide con características fisiopatológicas y pronósticas diferenciadas requiriendo por tanto un análisis diferenciado e independiente para la obtención de datos epidemiológicos, pronósticos, relacionados con el tratamiento y relacionados con la supervivencia. De esta manera analizando estos pacientes de forma independiente y no junto a enfermos con enfermedades similares pero no por ello iguales, podrían obtenerse conclusiones más sólidas y específicas sobre el síndrome de Sezary, mejorando por tanto el proceso asistencial de los pacientes afectos por esta enfermedad.

El objetivo de este estudio es la descripción de una cohorte de pacientes afectados de SS tratados en el Hospital Universitario Donostia entre los años 2003-2015 para asegurar al menos un año de seguimiento, junto con el análisis de supervivencia global y por subgrupos, incidencia y epidemiología. También, se pretenden identificar variables relacionadas con el pronóstico, supervivencia y efectividad de las medidas terapéuticas. Por último, se pretende crear un protocolo asistencial para pacientes afectados de SS (véase **Anexo 1**), buscando mejorar su proceso asistencial, conseguir un diagnóstico precoz, un estadiaje y seguimiento adecuados y una actitud terapéutica correcta según las últimas evidencias científicas y recomendaciones.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

El punto de partida de este proyecto fue la realización de una búsqueda bibliográfica sobre el síndrome de Sezary para conocer las evidencias científicas actuales. En primer lugar se revisaron libros, guías de práctica clínica de organizaciones especializadas y artículos recomendados por la tutora de este trabajo. Posteriormente se revisaron los artículos publicados en la base de datos PubMed, empleando los siguientes términos de búsqueda: sezary syndrome, cutaneous lymphoma, mycosis fungoides, classification, staging, diagnosis, treatment, prognosis, prognostic index, distinct, distinctions.

3.2 DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, de cohortes retrospectivo. En el estudio se ha incluido todos los pacientes diagnosticados de síndrome de Sezary residentes en la provincia de Gipuzkoa y tratados en el Hospital Universitario Donostia entre los años 2003-2015. Los datos se recogieron de las listas de pacientes facilitadas por los servicios de Anatomía Patológica, Inmunología del Hospital Universitario Donostia y del Registro de Tumores de Gipuzkoa.

3.3 VARIABLES

Una vez filtrada la lista inicial de pacientes se estudiaron las variables que se recogen en la **Tabla 5**.

1. ID: Código de identificación del paciente
2. Fecha de diagnóstico: dd/mm/aaaa
3. Edad al diagnóstico: variable cuantitativa
4. Sexo: variable dicotómica (1=mujer, 2=hombre)
5. Tipo de Linfoma cutáneo: variable dicotómica (1= SS de novo, 2=SS tras MF)
6. Cociente CD4/CD8 al diagnóstico: variable dicotómica (0= <10, 1= >10)
7. Porcentaje de linfocitos T con fenotipo CD4+ CD7-: variable dicotómica (0= <30%, 1=>30%)
8. Porcentaje de linfocitos T con fenotipo CD4+ CD26-: variable dicotómica (0= <30%, 1=>30%)
9. Estadio T del TNMB de MF/SS: variable cualitativa (1,2,3,4)
10. Estadio N del TNMB de MF/SS: variable cualitativa (0,1,2,3,x)
11. Estadio M del TNMB de MF/SS: variable cualitativa (0,1)
12. Estadio B del TNMB de MF/SS: variable cualitativa (0,1,2)
13. Estadio: variable cualitativa (1= IVA1, 2=IVA2, 3=IVB)
14. Nivel de LDH en sangre al diagnóstico [valores normales: 135-250 U/l]: variable dicotómica (0= normal, 1=elevado, ?=desconocido)
15. Cantidad de linfocitos en sangre al diagnóstico (*10⁹/l): variable cuantitativa
16. Primer tratamiento recibido después del diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Alentuzumab, 2= Clorambucil, 3= Prednisona, 4= Fotoaféresis extracorpórea, 5= Metotrexato, 6= Bexaroteno, 7= Interferón alfa, 8= PUVA, 9= Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 10= otros)
17. Respuesta al primer tratamiento recibido tras el diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Remisión completa, 2=Respuesta parcial, 3= Enfermedad estable, 4= Enfermedad progresiva/recaída, ¿=desconocido)
18. Duración de la respuesta al primer tratamiento (meses): Variable cuantitativa
19. Segundo tratamiento recibido después del diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Alentuzumab, 2= Clorambucil, 3= Prednisona, 4= Fotoaféresis extracorpórea, 5= Metotrexato, 6= Bexaroteno, 7= Interferón alfa, 8= PUVA, 9= Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 10= otros)
20. Respuesta al segundo tratamiento recibido tras el diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Remisión completa, 2=Respuesta parcial, 3= Enfermedad estable, 4= Enfermedad progresiva/recaída, ¿=desconocido)
21. Duración de la respuesta al segundo tratamiento (meses): Variable cuantitativa
22. Tercer tratamiento recibido después del diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Alentuzumab, 2= Clorambucil, 3= Prednisona, 4= Fotoaféresis extracorpórea, 5= Metotrexato, 6= Bexaroteno, 7= Interferón alfa, 8= PUVA, 9= Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 10= otros)
23. Respuesta al tercer tratamiento recibido tras el diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Remisión completa, 2=Respuesta parcial, 3= Enfermedad estable, 4= Enfermedad progresiva/recaída, ¿=desconocido)
24. Duración de la respuesta al tercer tratamiento (meses): Variable cuantitativa
25. Cuarto tratamiento recibido después del diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Alentuzumab, 2= Clorambucil, 3= Prednisona, 4= Fotoaféresis extracorpórea, 5= Metotrexato, 6= Bexaroteno, 7= Interferón alfa, 8= PUVA, 9= Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, 10= otros)
26. Respuesta al cuarto tratamiento recibido tras el diagnóstico de SS: variable cualitativa (1= Remisión completa, 2=Respuesta parcial, 3= Enfermedad estable, 4= Enfermedad progresiva/recaída, ¿=desconocido)
27. Duración de la respuesta al cuarto tratamiento (meses): Variable cuantitativa
28. Fecha de último seguimiento: dd/mm/aaaa
29. Estado actual: variable dicotómica (1= vivo, 2= éxito)
30. Fecha de éxito: dd/mm/aaaa
31. Causa primaria de éxito: variable cualitativa (1= enfermedad, 2=infección, 3= otros)
32. Causa secundaria de éxito: variable cualitativa (1= enfermedad, 2=infección, 3= otros)
33. Tipo de acceso venoso en pacientes sometidos a fotoaféresis extracorpórea: variable cualitativa
34. Duración (meses) del tratamiento con fotoaféresis extracorpórea: variable cuantitativa

35. Periodicidad de los ciclos de fotoaféresis extracorpórea: variable cualitativa
36. Numero de ciclos de fotoaféresis extracorpórea: variable cuantitativa
37. Meses entre el diagnóstico y el inicio de la fotoaféresis extracorpórea: variable cuantitativa

Tabla 5: descripción de las variables analizadas.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se han recogido en una base de datos Excel. Esta base de datos Excel fue importada al paquete estadístico STATA v14. Se procedió a la depuración de la base de datos mediante comprobación de rangos lógicos y detección de códigos imposibles. Cualquier inconsistencia de los datos fue cotejada con la historia clínica.

3.4.1 Estadística descriptiva

Los datos se describieron mediante los estadísticos más adecuados a la naturaleza y escala de medición de cada variable: frecuencias absolutas y relativas en porcentaje, y media para variables continuas, o mediana y rango intercuartil si la distribución de los datos así lo aconseja.

3.4.2 Estadística analítica

Para estimar la probabilidad de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La información registrada se empleó exclusivamente para el propósito del estudio y se respetó la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) 15/1999 del 13 de diciembre. Antes de iniciar el estudio, se sometió el protocolo del estudio a la consideración del CEIC del área sanitaria de Gipuzkoa.

4 RESULTADOS

Para el estudio fueron seleccionados 15 pacientes. Las características de los pacientes se enumeran en la **Tabla 6**. Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 4,3 años (rango 1,03-13,48 años), con un total de 71,373 de “años en riesgo” bajo observación. 8 de los pacientes son hombres (53%) mientras que 7 (47%) fueron mujeres. Predomina el SS de novo incluyendo al 87% de los sujetos a estudio frente

al resto que son micosis fungoide transformadas en síndromes de Sezary. En cuanto al estadiaje TNMB de los pacientes, solamente se detectan pacientes T2 y T4 representando los T2 el 20% y los T4 el 80% restante, un 47% son N0 y el 53% restantes son Nx tanto por no haber una biopsia ganglionar como por no haber sido graduados según la escala de Dutch o de la National Cancer Institute-Veterans Administration (NCI-VA), todos ellos son B2 (al ser un criterio diagnóstico del SS) y M0, por tanto todos los pacientes se incluyen dentro del estadio IVA1.

Características	Pacientes (n=15)	
Edad al diagnóstico , media; mediana; desviación estándar (rango)	65;60;14 (41-85)	
	N	%
Sexo		
Masculino	8	53
Femenino	7	47
Tipo de Linfoma cutáneo		
SS de novo	13	87
SS tras MF	2	13
T		
1	0	0
2	3	20
3	0	0
4	12	80
N		
0	7	47
1	0	0
2	0	0
3	0	0
X	8	53
M		
0	15	100
1	0	0
B		
0	0	0
1	0	0
2	15	100
Estadio		
IVA1	15	100
IVA2	0	0
IVB	0	0

Tabla 6: Características de los pacientes a estudio.

También se estudiaron otras características que han mostrado relación con el pronóstico de la enfermedad que vienen resumidas en la **Tabla 7**.

	N	%
Ratio CD4/CD8 al diagnóstico		
<10	5	33
>10	10	67
% CD4+ CD7- al diagnóstico		
<30%	4	27
>30%	10	67
Desconocido	1	6
% CD4+ CD26- al diagnóstico		
<30%	2	13
>30%	12	80
Desconocido	1	7
LDH al diagnóstico		
Normal	7	47
Elevado	6	40
Desconocido	2	13
Linfocitosis al diagnóstico:		
media; mediana; desviación estándar (rango)	5,9; 1,7; 7,6(0,98-23,8)	

Tabla 7: Características relacionadas con el pronóstico estudiadas en los pacientes

Los resultados obtenidos al analizar las variables correspondientes al tratamiento se reflejan en la **Tabla 8**. No se usaron los criterios de respuesta específicos de MF/SS debido a dificultad a la hora de interpretar las historias clínicas de los pacientes y la ausencia de pruebas complementarias en la mayoría de los casos que hubieran podido definir de forma objetiva e inequívoca la respuesta sobre todo en sangre, ganglios y vísceras, en menor medida en piel, más allá de la exploración física optándose por definir como respuesta completa la total desaparición de lesiones cutáneas y ganglionares, respuesta parcial como la desaparición del 50-99% de las lesiones cutáneas, enfermedad estable como la ausencia de progresión ni regresión significativa de la enfermedad y enfermedad progresiva/recaída como la progresión de la enfermedad con o sin respuesta previa.

	N	%	Media de duración de respuesta (meses); mediana; desviación estándar
Fotoaféresis	4		10; 6; 11,1
RP	1	25	
EE	1	25	
Progresión/recaída	2	50	

Fotoaféresis+Prednisona+Bexaroteno		1		12
EE	1		100	
Alentuzumab		11		14,5; 5; 31,2
RC	1		9	
RP	7		64	
EE	1		9	
Progresión/recaída	2		18	
Alentuzumab+Prednisona		1		9
RP	1		100	
Metotrexato		6		5,7; 4,5; 6,5
RP	1		17	
EE	2		33	
Progresión/recaída	2		33	
Desconocido	1		17	
Metotrexato+Prednisona		4		16,4; 15; 12,5
RP	3		75	
Progresión/recaída	1		25	
Metotrexato+Bexaroteno		1		10
EE	1		100	
Bexaroteno		4		13,3; 6,5; 15,2
RP	1		25	
EE	2		50	
Progresión/recaída	1		25	
Bexaroteno+Prednisona		1		8
Progresión/recaída	1		100	
Bexaroteno+INF-alfa		1		5
EE	1		100	
Bexaroteno+PUVA		1		31
Progresión/recaída	1		100	
Prednisona		1		1
Progresión/recaída	1		100	
INF-alfa		1		1
Desconocida	1		100	
Clorambucil+Prednisona		2		32 (1 duración de respuesta desconocida)
EE	2		100	
PUVA		2		7,5; 7,5; 2,1
EE	1		50	
Progresión/recaída	1		50	
TPH alogénico		1		48
Progresión/recaída	1		100	

Tabla 8: Modalidades de tratamiento en los pacientes a estudio.

Hoy en día el tratamiento de primera elección en el síndrome de Sezary es la fotoaféresis extracorpórea, incorporándose al Hospital Universitario Donostia en 2013. Las características de los del tratamiento y factores pronósticos propios de la fotoaféresis de los pacientes estudiados tratados con fotoaféresis extracorpórea se exponen en la **Tabla 9** (véase **Anexo 2**). La tercera paciente, falleció poco después del inicio de la enfermedad, empezándose el tratamiento justo después de un súbito empeoramiento de la enfermedad.

En cuanto a la supervivencia de los pacientes, 8 siguen vivos (53%) en el momento del estudio, con una mediana de supervivencia de 5 años (rango intercuartil 4-6,9) como se observa en la **Figura 1**, en el análisis de supervivencia por el método Kaplan-Meier. De los ocho pacientes vivos solo uno de ellos se encuentra en remisión completa. En cuanto a los pacientes fallecidos durante el tiempo a estudio (7 pacientes), 5 de ellos fallecieron por infección como causa inmediata o antecedente (el estado de deterioro inmunológico que presentan estos pacientes hace pensar en el SS como causa fundamental de las infecciones padecidas por los pacientes). 1 paciente murió a causa de las complicaciones derivadas de la aparición de un linfoma no Hodgkin T con afectación sistémica y la causa de la muerte de uno de los pacientes es desconocida.

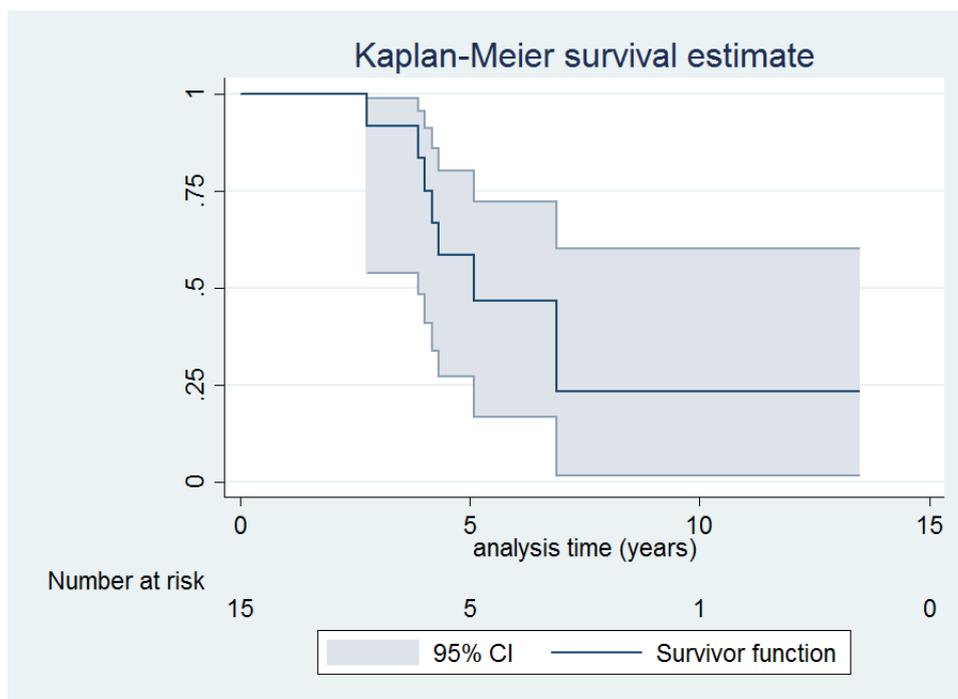


Figura 1: Análisis de la supervivencia en años por el método de Kaplan-Meier

A pesar que se deseaba realizar un análisis estadístico univariante de los factores pronósticos conocidos hasta ahora y los tratamientos usados en los pacientes y su relación con la supervivencia en los pacientes a estudio, el pequeño número de pacientes y la heterogeneidad de los tratamientos a los que han sido sometidos no hace posible extraer conclusiones.

5 DISCUSIÓN

El pequeño número de pacientes así como la naturaleza retrospectiva del estudio no hace posible extraer conclusiones sólidas y significativas.

Al ser un trabajo retrospectivo, la recogida de variables resultó dificultosa y en algunos casos sujetos a una valoración subjetiva de las mismas, debido a la ausencia de datos claros y objetivos en las historias de los pacientes analizados. La extensión en el tiempo de los pacientes analizados implicó que muchos fueran tratados con tratamientos actualmente en desuso o relegados a un segundo plano, produciendo una gran heterogeneidad en este aspecto impidiendo el análisis de la efectividad de los tratamientos de primera elección en la actualidad. En cuanto a los aspectos positivos del estudio es el análisis de forma exclusiva de una cohorte de pacientes con síndrome de Sezary sin ser agrupados pacientes que padezcan micosis fungoide y teniendo en cuenta los criterios diagnósticos actuales (se ha excluido pacientes que no cumplen criterios diagnósticos actuales de SS).

En comparación con la literatura actual, este estudio realiza un análisis sobre pacientes con síndrome de Sezary de forma independiente sin ser agrupados con pacientes con micosis fungoide en estadios avanzados ni aglutinando resultados de otros estudios en los que los pacientes con síndrome de Sezary tienen unos criterios diagnósticos dudosos y/o no actualizados y unos criterios de respuesta al tratamiento heterogéneos. Al igual que en otros muchos estudios, hay un pequeño número de pacientes con síndrome de Sezary (como ha sido antes mencionado, los pacientes con SS son habitualmente agrupados con los de MF y los primeros generalmente constituyen una pequeña minoría). También cumple la tendencia general de que la mayoría de los estudios publicados hasta la actualidad sean retrospectivos, con un muy pequeño número de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados.

Coincidiendo con la literatura científica, la cohorte analizada solamente cuenta con pacientes adultos y con un predominio claro de pacientes con un síndrome de Sezary desde el inicio, sin micosis fungoide previa. En la literatura actual se destaca un predominio de la afectación de esta enfermedad en hombres, siendo ligeramente mayor la proporción de hombres en este estudio (8/15 varones). La mediana de edad de nuestro estudio es de 65 años, similar a la descrita en la literatura.

El objetivo primario de este estudio era el de analizar la supervivencia global de los pacientes diagnosticados de SS en los últimos años en Gipuzkoa. La mediana de supervivencia de la cohorte a estudio es algo mayor a los resultados de la literatura (5 vs 2-4 años de mediana de supervivencia). La causa de la muerte mayoritaria en los pacientes a estudio fue la infección y las complicaciones derivadas de las mismas, en consonancia con la literatura revisada.

En cuanto a la eficacia de los tratamientos si bien por el escaso número de pacientes y la heterogeneidad de los tratamientos no se pueden extraer conclusiones los tratamientos considerados de elección parecen efectivos.

El escaso número de pacientes de nuestra serie, refleja la baja incidencia del SS y hace inviable un estudio univariante de factores pronósticos asociados a la supervivencia.

Teniendo en cuenta que las últimas evidencias científicas apuntan a que la MF y el SS son enfermedades diferentes son necesarios más estudios con un número mayor de pacientes y a poder ser prospectivos que analicen de forma independiente a los pacientes con SS para así poder obtener conclusiones más sólidas y específicas sobre el manejo y pronóstico de estos pacientes, mejorando así su proceso asistencial. En el futuro también se debería abordar la eficacia en el SS de nuevos tratamientos (anticuerpos monoclonales, CAR-T...), el diseño de nuevos criterios de respuesta más útiles, las implicaciones en el tratamiento y pronóstico de la oncogenómica, diseño de nuevos criterios diagnósticos teniendo en cuenta el fenotipo de las células de procedencia de la neoplasia...

6 CONCLUSIONES

1. El síndrome de Sezary y la micosis fungoide enfermedades diferentes.
2. La baja incidencia del SS, la continua evolución de los criterios diagnósticos y ocasionalmente el solapamiento con otros linfomas cutáneos T, dificulta la identificación y el análisis de pacientes afectos de SS.
3. Siguiendo los nuevos criterios diagnósticos basados en las características clínicas y la afectación sanguínea por este linfoma cutáneo hemos sido capaces de identificar una pequeña cohorte de pacientes diagnosticados de SS en Gipuzkoa. Este grupo de pacientes tiene un pronóstico pobre con una mediana de supervivencia de 5 años tras el diagnóstico.
4. Se necesitan más estudios, a poder ser prospectivos, para evaluar variables relacionadas con la actitud terapéutica y la supervivencia para mejorar el proceso asistencial de los pacientes.

7 AGRADECIMIENTOS

Por último, pero no por ello menos importante me gustaría dar un caluroso agradecimiento a todas las personas que han participado en este trabajo: al registro de tumores de Gipuzkoa, al servicio de anatomía patológica del Hospital Universitario Donostia, a la Dra. Mercedes Rey del servicio de inmunología del Hospital Universitario Donostia, a Iratxe Urreta por su ayuda con el análisis estadístico de los datos recogidos en este trabajo y al servicio de Hematología del Hospital Universitario Donostia, en especial a Aitziber Alkorta y a José Javier Ferreiro por su ayuda con la fotoaféresis extracorpórea y los pacientes tratados con la misma, a Iosune Zubikarai por su ayuda en la recolección de datos y a mi tutora Izaskun Ceberio por su ayuda, consejos, dedicación y compromiso.

8 ANEXO 1

Protocolo Asistencial

El debut típico de un paciente con síndrome de Sezary es el de una eritrodermia pruriginosa generalizada. En muchas ocasiones estos pacientes tardan meses e incluso años en ser diagnosticados de forma definitiva. Debe tenerse en cuenta el síndrome de Sezary ante eritrodermias pruriginosas con escasa respuesta a los tratamientos habituales, debiéndose solicitar una citometría de flujo para cuantificar la posible carga tumoral en sangre y evaluar la clonalidad del TCR.

Si efectivamente el paciente es diagnosticado de síndrome de Sezary, se debe realizar:

Exploración física: determinar el tipo de lesiones, determinar la superficie corporal total cubierta por las lesiones. Si hay tumores se debe determinar el número total de los mismos, el volumen que ocupan, el tamaño de la lesión más grande y anotar en que regiones se hayan. Se deben buscar adenopatías y organomegalias.

Biopsia cutánea: Si fuera necesario (más rendimiento diagnóstico si se suspenden los inmunosupresores tanto tópicos como sistémicos durante al menos 2 semanas si el o la paciente los estuviera tomando).

Analítica: hemograma, bioquímica, función hepática y LDH.

Radiología: Realización de un TAC tóraco-abdomino-pélvico. Se debe realizar un sumatorio de diámetros bidimensionales de las adenopatías sospechosas para controlar la afectación ganglionar.

Biopsia ganglionar: Debe realizarse una biopsia si hubiera presencia de adenopatías >1,5cm de aspecto tumoral. A la hora de elegir el ganglio a biopsiar tendrá prioridad el que tenga mayor SUV si se hubiera realizado un PET, sino el de mayor tamaño y sino en orden de preferencia: cervical, axilar e inguinal. Los ganglios biopsiados deben clasificarse mediante la escala de Dutch o de la National Cancer Institute-Veterans Administration (NCI-VA),

En cuanto a las modalidades de tratamiento, el tratamiento de elección es la fotoaféresis extracorpórea, en cuanto a otros tratamientos primarios tenemos el

bexaroteno, interferón, metotrexato... Si se consigue una respuesta completa, parcial o posteriormente si recayera se podría plantear un Alo-TPH de intensidad reducida en los pacientes <70 años, sin comorbilidades que desaconsejen el TPH y con un donante adecuado. La posibilidad de realizar trasplantes haploidénticos, hace que la mayoría de pacientes hoy en día puedan disponer de un donante adecuado. Si por el contrario nos encontrásemos ante un SS refractario al tratamiento o que progresase estaría indicado el uso de Alemtuzumab.

En cuanto al seguimiento de los pacientes con SS, en cada consulta debe cuantificarse la superficie corporal afectada por las lesiones cutáneas, explorar las adenopatías para determinar si hubiera nuevas adenopatías o controlar las conocidas (por supuesto biopsiándose si fuera necesario). Se deben repetir las pruebas de imagen si se consigue respuesta completa/parcial en la piel y si se sospecha de enfermedad progresiva, también se debe repetir la cuantificación de la carga tumoral en sangre.

9 ANEXO 2

Edad	Sexo	Diagnostico	CD4/CD8	CD4+CD7-	CD4+CD26-	Estadio	LDH	Linfocitos	Acceso venoso	Tiempo desde dx hasta FEC	Duración (meses)	Periodicidad	Nº ciclos	Respuesta
TRATAMIENTO CON FOTOAFERESIS														
80	H	SS Novo	>10	<30%	>30%	T4Nx	N	1,23	Periférico	39 meses	35	15d-3s-1m	21	Recaída
54	M	SS 2º	>10	>30%	>30%	T4N0	N	8,07	Periférico	82 meses			1	éxito
56	M	SS 2º	>10	>30%	>30%	T4N0	E	2,48	Periférico-CVC	35 meses	6	15d-1m	10	EE (MF)
57	M	SS Novo	>10	>30%	>30%	T2N0	E	17,46	Periférico único-CVC	4 meses	7	15d	13	RP
FOTOAFERESIS + PREDNISONA + BEXAROTENO														
41	H	SS novo	<10	<30%	>30%	T4Nx	E	0,98	Periférico	2 meses	11	10d-1m	14	EE

Tabla 9. Resumen de características de pacientes con fotoaféresis extracorpórea. Leyenda: H=hombre, M=mujer, SS 2º= Síndrome de Sezary secundario a micosis fungoide, E=elevado, N=normal, dx=diagnóstico, CVC= catéter venoso central

10 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Olsen EA. Evaluation, Diagnosis and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2015 Oct;33(4):643-54.
- 2.- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:149-54.
- 3.- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood.* 2005 May 15;105(10):3768-85.
- 4.- National comprehensive cancer network (NCCN). Guidelines for Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2016
- 5.- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
- 6.- Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* 2016 Jun 23;127(25):3142-53.
- 7.- Kubica AW, Davis MD, Weaver AL, Killian JM, Pittelkow MR. Sézary syndrome: a study of 176 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Dec;67(6):1189-99.
- 8.- Wu X, Hwang ST. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical, immunological and molecular distinctions that suggest two different diseases. *Expert Rev Dermatol.* 2012; 7: 181-93.
- 9.- Sanz Alonso MA, Carreras i Pons E. *Manual práctico de hematología clínica.* 5ª ed. Molins de Rei: Ediciones Escofet Zamora SL; 2015.
- 10.- Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood.* 2010 Aug 5;116(5):767-71.
- 11.- Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and

recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2):352-404.

12.- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1713-22.

13.- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2598-607.

14.- Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(13):2859-68.

15.- Danish HH, Liu S, Jhaveri J, Flowers CR, Lechowicz MJ, Esiashvili N, et al. Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2016 Dec;57(12):2813-9.

16.- Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3766-73.

17.- Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 2009 Mar;48(3):243-52.

- 18.- Virmani P, Hwang SH, Hastings JG, Haverkos BM, Kohnken B, Gru AA, et al. Systemic therapy for cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what, and why? *Expert Rev Hematol.* 2017 Feb;10(2):111-21.
- 19.- Zic JA. Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome. *Dermatol Clin.* 2015 Oct;33(4):765-76.
- 20.- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):223.
- 21.- Vidulich KA, Talpur R, Bassett RL, Duvic M. Overall survival in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: an analysis of prognostic factors in a cohort of patients with erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2009 Mar;48(3):243-52.