

Pendekatan Diagnosis pada Sindrom Sezary

Fitri Nadia Silvani¹

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sindrom Sezary adalah varian leukimia agresif langka dari *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) yang melakukan proliferasi klonal ganas limfosit T dengan kecenderungan untuk terjadinya eritroderma kulit. Insidensi CTCL di Amerika Serikat selama tahun 2000-2010 mencapai 10 kasus per satu juta orang per tahun. Sindrom Sezary adalah bentuk CTCL yang jarang terjadi, terhitung 3% dari semua limfoma kulit. Di Indonesia, limfoma bersama-sama dengan limfoma Hodgkin dan leukemia menduduki peringkat keganasan ke-6. Disamping sindrom Sezary merupakan kasus jarang, sindrom Sezary ini merupakan kasus agresif sehingga memiliki prognosis yang buruk dengan kelangsungan hidup rata-rata 5 tahun. Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk menambah pengetahuan dalam membangun diagnosis sindrom Sezary secepatnya berdasarkan temuan subjektif dan objektif. Sebagai kesimpulannya, diagnosis sindrom Sezary dapat segera ditegakkan atas dasar subjektif dan objektif, yang dikenal dengan trias sindrom Sezary, yaitu 1) dermatitis eksfoliatif generalisata (mempengaruhi >80% luas permukaan tubuh), 2) limfadenopati, dan 3) adanya 5% atau lebih sel T ganas dengan inti cerebriform (dikenal sebagai sel Sezary atau *Lutzner*) di limfosit darah perifer.

Kata kunci: keganasan, limfoma sel T kutaneus, sindrom sezary

The Diagnostic Approach to Sezary Syndrome

Abstract

Sezary syndrome is a rare, aggressive leukemia variant of Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) that performs clonal proliferation of malignant T lymphocytes with a predisposition to cutaneous erythroderma. The incidence of CTCL in the United States during 2000-2010 reached 10 cases per one million people per year. Sezary syndrome is a rare form of CTCL, accounting for 3% of all cutaneous lymphomas. In Indonesia, lymphoma together with Hodgkin's lymphoma and leukemia ranks the 6th malignancy. Besides Sezary syndrome being a rare case, Sezary syndrome is an aggressive case so it has a poor prognosis with an average survival of 5 years. The aim of this literature review is to increase knowledge in constructing the prompt diagnosis of Sezary's syndrome based on subjective and objective findings. In conclusion, the diagnosis of Sezary syndrome can be made immediately on subjective and objective grounds, known as the Sezary syndrome triad, that are 1) generalized exfoliative dermatitis (affecting > 80% of body surface area), 2) lymphadenopathy, and 3) the presence of 5% or more malignant T cells with a cerebriform nucleus (known as Sezary or Lutzner cells) in peripheral blood lymphocytes.

Keyword: malignancy, cutaneous T cell lymphoma, sezary syndrome

Korespondensi: Fitri Nadia Silvani, alamat Jl. Dokter Sutomo No. 35 Panengahan Kedaton Bandar Lampung, HP 082311245553, e-mail fitrinadiasilvani26@gmail.com

Pendahuluan

Sindrom Sezary adalah salah satu jenis keganasan kulit dari *cutaneous T-cell lymphoma* (CTCL) yang ditandai dengan trias, antara lain eritroderma difusa, limfadenopati generalisata, dan beredarnya sel Sezary, yaitu sel T ganas dengan inti serebriform.¹ Sindrom Sezary adalah varian leukimia agresif langka dari CTCL yang melakukan proliferasi klonal ganas limfosit T dengan kecenderungan untuk terjadinya eritroderma kulit.² Penyakit ini disebut juga fase leukimia dari mikosis fungoides.³

Insidensi CTCL di Amerika Serikat selama tahun 2000-2010 mencapai 10 kasus per satu juta orang per tahun. Bentuk yang paling umum, mewakili sekitar 65% dari CTCL, adalah mikosis fungoides dan sindrom Sezary. Sindrom Sezary adalah bentuk CTCL yang jarang terjadi,

terhitung 3% dari semua limfoma kulit. Di Indonesia, limfoma bersama-sama dengan limfoma Hodgkin dan leukemia menduduki peringkat keganasan ke-6.^{1,4,5}

Sindrom Sezary merupakan penyakit yang agresif dan jarang terjadi. Tinjauan pustaka ini dibuat untuk menambah pengetahuan dalam membangun diagnosis pasien sindrom Sezary secepatnya berdasarkan temuan subjektif dan objektif, sehingga diharapkan dapat membantu dokter dalam proses menegakkan diagnosis sindrom Sezary.

Isi

Sindrom Sezary merupakan jenis leukemia pada kulit yaitu limfoma sel T kutaneus (CTCL) yang ditandai dengan trias, antara lain: 1) dermatitis eksfoliatif generalisata (mempengaruhi >80% luas

permukaan tubuh), 2) limfadenopati, dan 3) adanya 5% atau lebih sel T ganas dengan inti cerebriform (dikenal sebagai sel Sezary atau *Lutzner*) di limfosit darah perifer. Sindrom Sezary merupakan jenis dari limfoma sel T kutaneus yang bermanifestasi sebagai eritroderma akibat keganasan.^{2,6}

Insidensi meningkat dengan bertambahnya usia, dengan usia rata-rata yaitu 50-60 tahun, dan penyakit ini jarang terjadi pada individu dengan usia <30 tahun. Penyakit ini memiliki insiden keseluruhan 3% dan menyerang pria dua kali lipat dibandingkan wanita.⁷ Insidensi sindrom Sezary di Amerika Serikat sekitar 10 kasus per satu juta orang per tahun. Insidensinya lebih tinggi pada orang kulit putih dibandingkan dengan orang Afrika-Amerika.⁸

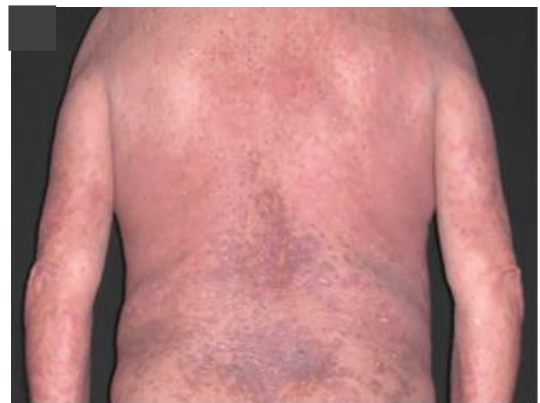
Etiologi dari sindrom Sezary masih belum diketahui, tetapi genetik, lingkungan dan agen infeksi telah terlibat sebagai faktor risiko yang memungkinkan. Human retrovirus telah diduga sebagai agen etiologi yang mungkin dalam CTCL.⁷ Beberapa kasus di Jepang, Kepulauan Karibia, dan Timur Tengah telah dikaitkan dengan *Human T-lymphotropic Viruses* tipe 1 dan 2 (HTLV1 dan HTLV2). Sel tumor berasal dari sel T memori atau sel T CD4⁺ kulit yang mengekspresikan *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA) dan reseptor kemokin CCR4 dan CCR7. Pasien dengan sindrom Sezary telah menekan imunitas, karena sel ganas telah memproduksi sitokin tipe-2, sel T (Th2) yang menekan imunitas Th1 dengan menurunkan produksi IL-12. Peran IL-12 adalah menstimulasi interferon gamma dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), sehingga melindungi dari tumor.⁸

Diagnosis sindrom Sezary dibangun berdasarkan temuan subjektif dari anamnesis dan temuan objektif dari pemeriksaan fisik status dermatologis dan didukung hasil dari pemeriksaan penunjang. Kebanyakan pasien dengan sindrom Sezary adalah orang dewasa yang lebih tua (paling sering berkulit putih, laki-laki) yang datang dengan eritema kulit atau warna merah menyala yang khas, sering kali disertai dengan eksfoliasi dan disertai dengan pruritus berat, muncul selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun sebelum diketahui diagnosanya. Pada beberapa pasien dapat dijumpai rasa terbakar dan episode menggigil.^{3,9,10}

Meskipun pada sebagian besar kasus sindrom Sezary memiliki onset yang cepat dan manifestasi klinis yang dapat diamati, pada beberapa pasien terdapat riwayat kelainan kulit yang lama termasuk pruritus berat serta munculnya dermatitis nonspesifik.¹¹ Pada sindrom Sezary, pruritus merupakan gejala yang umum, sering parah hingga mengganggu siklus tidur bahkan menyebabkan depresi.⁴



Gambar 1. Kulit pasien dengan sindrom Sezary menunjukkan eksfoliasi¹²



Gambar 2. Eritema kulit disertai dengan eksfoliasi pada >80% luas permukaan tubuh¹²

Pada pasien sindrom Sezary dapat ditemukan gejala lain berupa hiperkeratosis palmoplantar, likenifikasi (terjadi akibat garukan dan gosokan), penebalan kuku, ektropion, edema kelopak mata, *leonine facies*, dan alopesia difus. Jarang sekali, namun bisa juga melibatkan organ visceral.^{3,4,8}

Selain itu, dapat juga dijumpai gejala sistemik berupa limfadenopati perifer, terutama di leher, aksila, dan lipat paha. Limfadenopati dapat dipalpasi dengan ukuran $\geq 1,5$ cm. Pada sepertiga hingga setengah pasien didapatkan splenomegali. Hepar, paru, dan saluran cerna jarang terpengaruh.^{4,13}

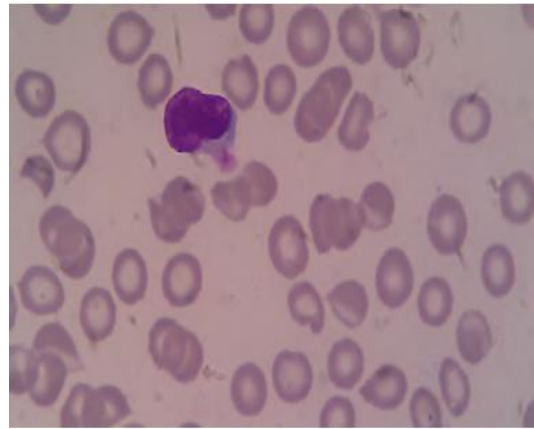


Gambar 3. Hiperkeratosis palmoplantar dengan fisura pada pasien sindrom Sezary¹



Gambar 4. Alopesia difus pada pasien sindrom Sezary⁶

Pada pemeriksaan laboratorium sebagian besar kasus menunjukkan leukositosis (rata-rata 20.000/mm³), 19% dengan eosinofilia dan limfositosis. Selain itu, terdapat pula limfosit atipik yang disebut sel Sezary. Sel ini besarnya 10-20 μ m, mempunyai sifat yang khas, inti homogen, lobular, dan tidak teratur. Selain terdapat dalam darah, sel tersebut juga terdapat dalam kelenjar getah bening dan kulit. Biopsi pada kulit juga memberikan kelainan yang khas, yakni terdapat infiltrat pada dermis bagian atas dan terdapatnya sel Sezary. Disebut sindrom Sezary, jika jumlah sel Sezary yang beredar 1000/mm³ atau lebih atau melebihi 10% sel-sel yang beredar. Bila jumlah tersebut di bawah 1000/mm³ dinamai sindrom pre-Sezary.¹³



Gambar 5. Gambaran morfologi sel Sezary diwarnai dengan hematoksin/eosin⁶

Sindrom Sezary dapat didiagnosis dengan riwayat klinis, pemeriksaan fisik, hitung darah lengkap dan diferensial, dan biopsi kulit. Diagnosis dipastikan dengan studi imunohistokimia dari CD4/CD5/CD8 dan CD30.⁷ Kriteria diagnosis lain termasuk peningkatan populasi sel CD4⁺ yang menghasilkan rasio CD4-CD8 lebih dari 10; kehilangan salah satu atau semua dari antigen sel T CD2, CD3, CD4, atau CD5; dan kekurangan dari CD7 dan CD26. Biopsi berulang mungkin dilakukan karena specimen sering menunjukkan temuan nondiagnostik.¹

Sindrom Sezary harus dibedakan dari leukemia limfositik kronik (CLL), psoriasis, dermatitis atopi, fotodermatitis, dermatitis seboroik, dermatitis kontak, reaksi obat, dan pitiriasis rubra pilaris. Hal ini dilakukan terutama dengan pemeriksaan histopatologi dan imunopatologi. Pada sindrom Sezary, infiltrasi sel T di kulit memiliki fenotip Th2, dan sitokin Th2 diproduksi oleh sel-sel ini. Hal ini menjelaskan penurunan hipersensitivitas tipe lambat, peningkatan Ig E, dan adanya eosinofilia.³

Stadium dari sindrom Sezary dilakukan dengan mengevaluasi beberapa komponen, antara lain: kulit (T), kelenjar getah bening (N), keterlibatan organ visceral (M), dan darah (B). Pasien dengan sindrom Sezary dianggap memiliki stadium klinis IV A, dan IV B. Sedangkan yang lebih ringan merupakan stadium klinis untuk mikosis fungoides.^{14,15}

Tabel 1 dan 2 memaparkan stadium TNMB untuk mikosis fungoides dan sindrom Sezary, serta angka kelangsungan hidup 5 tahun berdasarkan stadium klinis.

Tabel 1. Stadium TNMB untuk Mikosis Fungoides dan Sindrom Sezary¹⁵

Klasifikasi	
T1	Makula, plak atau keduanya, melibatkan <10% area permukaan tubuh
T2	Makula, plak atau keduanya, melibatkan ≥10% area permukaan tubuh
T3	Satu atau lebih tumor kutaneus
T4	Eritroderma generalisata
N0	Kelenjar limfe tidak terlibat secara klinis
N1	Pembesaran kelenjar limfe tetapi gambaran histologi normal
N2	Kelenjar limfe tidak teraba secara klinis, tetapi terdapat gambaran histologi
N3	Kelenjar limfe membesar dan melibatkan histologi
M0	Tidak ada metastasis visceral
M1	Ada metastasis visceral
B0	Tidak ada sel atipikal di sirkulasi (sel Sezary) <5%
B1	Ada sel atipikal di sirkulasi (sel Sezary) ≥5%

Tabel 2. Stadium Klinis dan Angka Kelangsungan Hidup 5 Tahun¹⁵

Stadium Klinis		Angka keberlangsungan hidup 5 tahun (%)
I A	T1 N0 M0	96 – 100
I B	T2 N0 M0	73 – 86
II A	T1-2 N1 M0	49 – 73
II B	T3 N0-1 M0	40 – 65
III	T4 N0-1 M0	40 – 57
IV A	T1-4 N2-3 M0	15 – 40
IV B	T1-4 N0-3 M1	0 – 15

Dibandingkan dengan pasien stadium mikosis fungoides, pasien dengan sindrom Sezary (keterlibatan leukemia) memiliki prognosis yang buruk (kelangsungan hidup rata-rata 3-5 tahun), dengan atau tanpa eritroderma umum yang khas. Transformasi sitologi dari limfoma derajat rendah menjadi limfoma derajat tinggi (transformasi sel besar) jarang terjadi (<5%) selama perjalanan penyakit ini dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.¹⁶ Faktor prognostik buruk yang dilaporkan termasuk usia pasien ≥ 65 tahun saat gejala klinis muncul, stadium klinis keseluruhan, dan jumlah sel Sezary yang bersirkulasi (setidaknya 5% dari jumlah limfosit total).⁷

Ringkasan

Sindrom Sezary adalah salah satu jenis keganasan kulit dari limfoma sel T kutaneus (CTCL) yang ditandai dengan trias, antara lain eritroderma difusa, limfadenopati generalisata, dan beredarnya sel Sezary, yaitu sel T ganas dengan inti serebriform. Insidensi sindrom Sezary masih jarang, sekitar 3% dari semua limfoma kulit. Etiologi dari sindrom Sezary masih belum diketahui, tetapi genetik, lingkungan dan agen infeksi telah terlibat sebagai faktor risiko yang memungkinkan.

Diagnosis sindrom Sezary dibangun atas dasar keluhan subjektif yaitu adanya eritema kulit yang disertai dengan eksfoliasi yang luas dan pruritus berat yang muncul selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun; dan temuan objektif yaitu dari pemeriksaan fisik status dermatologis, ditemukannya dermatitis eksfoliatif generalisata, dapat pula ditemukan limfadenopati; serta didukung hasil pemeriksaan laboratorium dengan ditemukannya 5% atau lebih sel Sezary di limfosit darah perifer. Keluhan subjektif dan objektif dari sindrom Sezary ini dikenal dengan trias sindrom Sezary.

Simpulan

Diagnosis sindrom Sezary dapat segera ditegakkan atas dasar subjektif dan objektif, yang dikenal dengan trias sindrom Sezary, yaitu 1) dermatitis eksfoliatif generalisata (mempengaruhi >80% luas permukaan tubuh), 2) limfadenopati, dan 3) adanya 5% atau lebih sel T ganas dengan inti cerebriform (dikenal sebagai sel Sezary atau *Lutzner*) di limfosit darah perifer.²

Daftar Pustaka

1. Beyer M, Sterry W. Cutaneous lymphoma. Dalam: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editor. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-9. New York: McGraw-Hill; 2019. h.1745-66.
2. Critofoletti C, Narducci MG, Russo G. Sezary syndrome, recent biomarkers and new drugs. Chinese Clinical Oncology. 2019; 8(1):1-15
3. James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Andrews' diseases of the skin clinical dermatology twelfth edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. hlm.734.
4. Purwanto H, Febriana SA, Etnawati K. Eritroderma yang disebabkan cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). Media Dermato-Venerologica Indonesiana. 2018; 45(4):193-7.
5. Komite Nasional Penanggulangan Kanker. Panduan nasional penanganan kanker limfoma non-hodgkin versi 1.0. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
6. Lynoora ER, Rahmadewi R. Sezary syndrome mimicking generalized psoriasis vulgaris. Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease. 2016; 6(3):59-62.
7. Umar A, Muhammed TT, Ahmed MS, Samaila MOA, Sani H. Sezary syndrome in a 65-years-old schizophrenic patients. Journal of Clinical Science. 2020; 16(1):37-41.
8. Vakiti A, Padala SA, Singh D. Sezary syndrome [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [diperbarui tanggal 16 Agustus 2020; disitasi tanggal 16 September 2020]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
9. Spicknall KE. Sezary syndrome – clinical and histopatologic features, differential diagnosis, and treatment. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. 2018; 37:18-23.
10. Larocca C, Kupper T. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. Journal of Hematology Oncology Clinics of North America. 2019; 33(1):103-120.
11. Saulite I, Hoetzenecker W, Weidinger S, Cozzio A, Guenova E, Wehkamp U. Review article: comparison of immunological aspects and targets. BioMed Research International. 2016; 4(2):1-14.
12. Pulitzer M. Cutaneous T-cell lymphoma. Journal of Clinical and Laboratory Medicine. 2017; 37(3):526-46
13. Djuanda A. Eritroderma. Dalam: Menaldi SLSW, editor. Ilmu penyakit kulit dan kelamin edisi ketujuh. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015. hlm.228-31.
14. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Dkk. European organization for research and treatment of cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/sezary syndrome – update 2017. European Journal of Cancer. 2017; 77:57-74.
15. Supriyanti IDA, Winaya KK. Mikosis fungoides yang sebelumnya diduga sebagai deep mycosis. Media Dermato-Venerologica Indonesiana. 2015; 42(3):128-35.
16. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Mycosis fungoides (including Sezary syndrome) treatment [internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2019 [diperbaharui 20 September 2020; disitasi tanggal 16 September 2020]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>