

SEZARY SENDROM'UNUN İMMÜNO-HEMATOLOJİK YÖNÜ*

Dr. Sefer GEZER**

Sezary Sendrom'u tanısı alan dört hasta immüno-hematolojik yönden incelendi. Hastaların hiç birinde anemi ve trombositopeni görülmemesine karşın, hepsinde belirgin bir lökositoz saptandı. Ortalama lenfosit yüzdesi % 58±18, absolü lenfosit sayısı ise 11651±6301/mm³ idi. Lökosit formülleri incelendiğinde, lökositozun atipik lenfositlere (Sezary hücreleri) bağlı olduğu anlaşıldı. Ortalama Sezary hücresi % 35±22.3 olarak bulundu. Hücreler immünolojik yönden tetkik edildiklerinde T-lenfosit özelliklerini göstermiş ve koyun eritrositleri ile T-rozeti oluşturmuşlardır. Bu hücreler bitki mitojenleri ile stimüle edilememişlerdir. Hastaların serum protein ve immüoglobulin düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Üç hastaya kromozom çalışmaları yapılmış ve bunlardan bir tanesinde işaret kromozomu (marker chromosome) görülmüş ve bunun D-14 kromozomu olduğu anlaşılmıştır. Hastaların iki tanesinde serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyi belirgin bir artış göstermiştir.

Sezary Sendromu, yaygın eritroderma ve kaşıntı ile karakterize olan bir kronik lösemi türü olup periferik kan ve epidermiste atipik lenfositleri (Sezary hücreleri) içerir. Bu hücrelerin nükleusları serebriform bir yapı gösterip çevreleri çok az bir sitoplazma ile çevrilidir. Bu sendrom ilk defa 1938 senesinde Fransız dermatoloğu Sezary tarafından tarif edilmiştir (1). Bu sendromda önemli semptomlardan biri şiddetli kaşıntının oluşudur. Lenfadenopati ve hepatosplenomegali sıklıkla görülebilmekte fakat iç organ tutulumu ancak ileri evrelerde olmaktadır. Dermiste yoğunlaşan Sezary hücreleri, epidermodermal kesintiyi aşarak epidermiste Pautrier'in mikroapselerini oluşturmaktadır.

Sezary Sendromu İngiliz literatürüne ilk defa 1950 senesinde Wilson, Fielding, Alderson ve Main'in tarif ettiği olgularla bir fenomen

* Bu araştırma Wayne State University School of Medicine, Detroit-Michigan/USA Hematoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

** Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Görevlisi.

men olarak girmiştir (2,3,4). O senelerde Sezary hücrelerinin orijini tüm olarak anlaşılamamış fakat daha sonra 1961 yılında Taswell ve Winkleman'ın yazılarında hücreler, lenfosit olarak iddia edilmişlerdir (5). 1962 senesinde Brody ve arkadaşları bu hücrelerin kati olarak lenfosit olduklarına işaret etmişlerdir (6). Enteresan olarak Sezary hücreleri 1972 senesine kadar hiçbir hematoloji atlasında basılmamış ve ilk defa bu senede Tanaka ve Goodman'ın ortaya koymaları bir kitapta yayımlanmıştır (7).

MATERYEL, METOD

Bu araştırmada, Sezary Sendrom'u olan dört hasta, immüno-hematolojik yönden incelendi. Hastaların ikisi erkek, iki tanesi de kadın olup yaşları 55-73 arasındaydı. Başlangıç semptomlarından en önemli iki tanesi eritroderma ve kaşıntı idi.

Tablo I : Sezary Sendromlu 4 hastada yaş, cins ve başlangıç semptomları

Vaka No.	Vaka	Yaş	Cins	Başlangıç Semptomları					
				Eritro-derma	Kaşıntı	Kendini İyi Hissetme	Ateş	Gece Terlemesi	Kilo Kaybı
1	J.B.-H.H* A-365077711	73	E	++	+	+	—	++	—
2	A.A.-DGH** 308439	55	K	+	+	+	—	—	—
3	H.G.-GH*** 1115398-0	63	K	+	+	+	—	—	—
4	W.H.-DGH 604384	68	E	+	+	+	—	—	—

* HH : Harper ** Detroit General *** Grace Hastaneleri

+ Semptom mevcut ++ Semptom mevcut değil

Tablo II : Sezary Sendromlu 4 Hastada Semptom ve Fizik Muayene Bulgularının Yüzde Görünüş Nispetleri

Semptom ve Fizik Muayene Bulguları	Bizim Vakalar		Winkleman'ın	
	Vaka Sayısı	% Oranı	Vaka Sayısı	% Oranı
Eritroderma	4	100	28	100
Deri ödemi	4	100	28	100
Kaşıntı	4	100	28	100
Lenfadenopati	4	100	16	57
Hepatomegali	1	25	10	36
Splenomegali	0	0	0	0
Alopesi	1	25	9	32
Onikodistrofi	2	50	9	32
Keratoderma	1	25	8	29
Hiperpigmentasyon	1	25	3	11
Deride Yüzülme	0	0	2	7

Fizik muayene bulguları arasında deride ödem ve kaşıntı izleri, lenfadenopati ve hepatomegali bulunuyordu.

Hastaların parmak uçlarından iki ayrı periferik yayma yapılarak Wright boyası ile boyandı. Her yaymadan ikiyüz hücre sayılarak lökosit formülleri elde edildi ve bunların ortalaması alındı. Kemik ilikleri Jamshidi iğnesi ile ilyak kemiğin posterior tüberkülünden elde edildi. Lenf nodu biyopsileri rutin patolojik tetkik yanında, lenf nodu baskıları (imprint) ve kromozom analizleri için kullanıldı. Bazı kemik iliği ve periferik yayma'lar Periodik-Asit-Schiff (PAS) ile boyanarak çentikli nükleusları olan lenfositlerin PAS pozitif granüller içerip içermediği araştırıldı. T-rozet oluşumu, kompleman ile B-rozet oluşumu, hücre yüzeyindeki immün globulinlerin tayini için Jondal'ın tarif ettiği teknik kullanıldı (8). Serum immünooglobulin düzeyleri Meloy'un immüno-diffüzyon tekniği ile ölçüldü (9-10). Serum immünooglobulin-E (Ig-E) düzeyi ise radioimmünoassey tekniği ile saptandı (11).

BULGULAR

İncelenen hastaların hiçbirinde anemi veya trombositopeni saptanamadı. Ortalama hemoglobinin düzeyi 13.4 ± 0.4 g/dl idi. Ortalama trombosit sayısı ise $258.000 \pm 50.000/\text{mm}^3$ bulundu. (Tablo : III)

Tablo III : Sezary Sendromlu 4 Hastada Periferik Yayma Bulguları

Vaka No.	Hb gm./100ml	Tromb $\times 10^3/\text{mm}^3$	BK $\times 10^3/\text{mm}^3$	N*	M**	E*** %	B+	L++
1	13.8	330	13.8	34	2	5	—	59
2	13.2	213	17.8	28	2	—	—	70
3	13.6	240	17.7	54	1	12	—	33
4	13.0	250	28.0	22	2	1	1	72
Ortalama ve SD	13.4 ± 0.4	258 ± 50	58.5 ± 18	2.2 ± 1.2	6 ± 5.7	19.3 ± 6	34.5 ± 14	
Normal	K: 14 ± 2.0 E: 16 ± 2.0	150-450	7.0 ± 4	25-62	3-10	3-8	0.5-1	20-53

* Nötrofil, ** Monosit, *** Eosinofil, + Basofil, ++ Lenfosit
+++ Standart Deviyasyon (Sapma)

Beyaz kürelerde belirgin bir artış olduğu ve bu artışın absölu lenfositoya bağı olduğu anlaşıldı. Ortalama lenfosit yüzdesi % 58.5 ± 18 , absölu lenfosit sayısı ise $11651 \pm 6301/\text{mm}^3$ idi. (Tablo : IV)

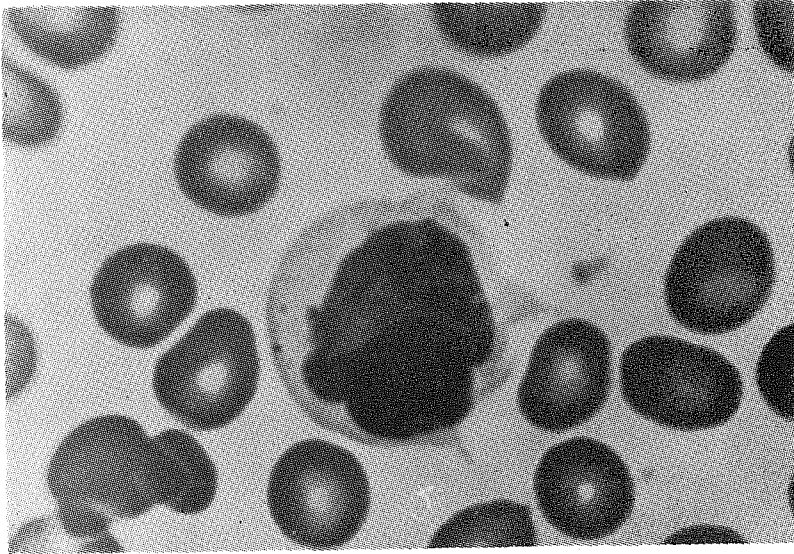
Lenfositler dikkatli incelendiklerinde nükleuslarında belirgin çentikler olduğu adeta serebriform bir yapı gösterdikleri anlaşıldı. PAS boyası ile pozitif granüller içeren bu hücrelerin Sezary hücreleri olduğu kabul edildi Ortalama Sezary hücresi % 35 ± 22.3 olarak saptandı. Yapılan elektron mikroskopik çalışmalar bu hücrelerin kati olarak

Tablo IV : Sézary Sendromlu 4 Hastada Periferel Yayma Bulguları

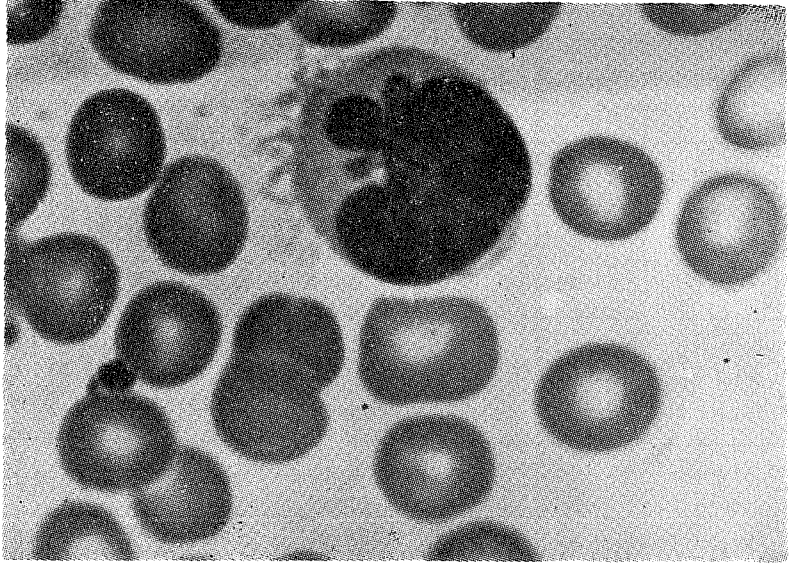
Vaka No	BK X10 ³ /mm ³	Lenfosit %	Abs. Lenfo* Sayısı/mm ³	Tipik Lenfosit %	Sezary Hücresi %	PAS+ ** %
1	13.8	59	8142	19	40	50
2	17.8	70	12640	47	23	33
3	17.7	33	5841	20	13	20
4	28.0	72	20160	8	64	60
Ortalama						
ve	19.3 ± 6	58.5 ± 18	11651 ± 6301	23.5 ± 16.6	35 ± 22.3	41 ± 18
SD***						
Normal	74 ± 4	20—53	1500—4000	20—53	yok	yok

* Absolut (mutlak) lenfosit sayısı ** Periodic Acid-Schiff *** S. Sapma

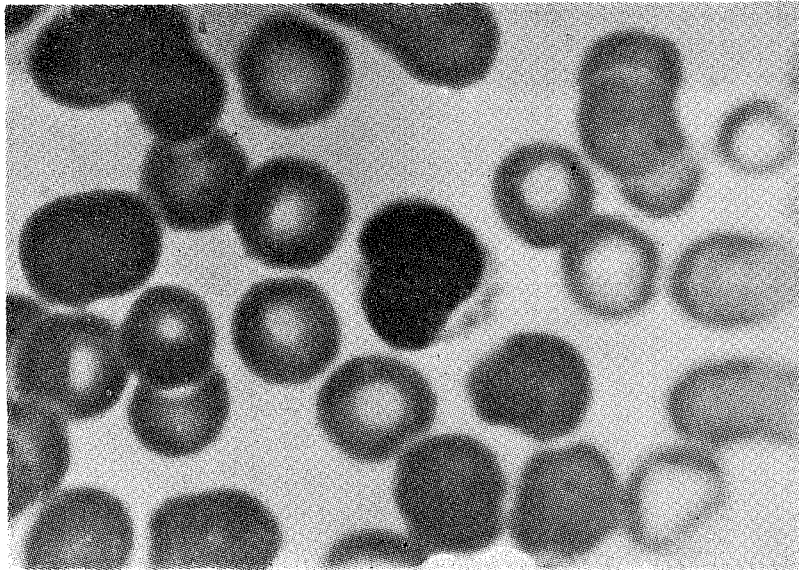
Sezary hücreleri olduğunu kanıtladı. (Şekil - 1, Şekil - 2, Şekil - 3, Şekil - 4, Şekil - 5)



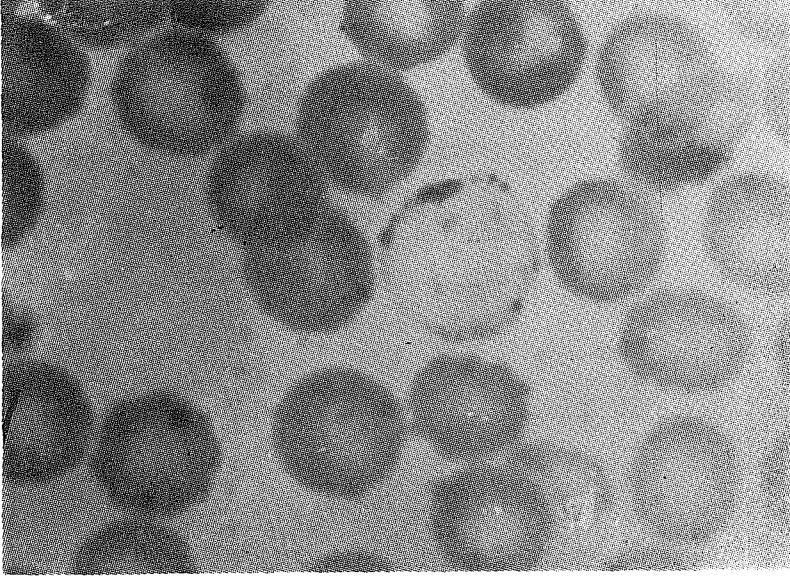
Şekil 1 : Sezary hücresi «büyük tip» x 731 wright boyası.



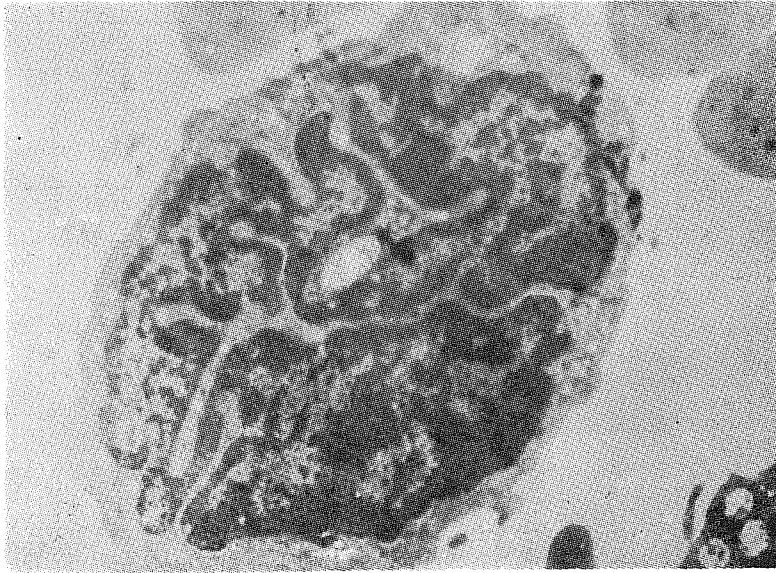
Şekil 2: Sezary hücresi «büyük tip» x 731 wright boyası



Şekil 3 : Sezary hücresi «küçük tip» x 731 wright boyası



Şekil 4 : Sezary hücresindeki PAS pozitif granüller x 731 PAS boyası



Şekil 5 : Sezary hücresinin elektron mikroskopik görünümü x 24166

Enteresan olarak bu hastalıkların kemik iliği aspirasyon ve biopsileri tamamen normal olarak bulundu. Kemik iliğinde Sezary hücrelerinin yüzdesi yok denecek kadar azdı. Yapılan protein ve immünelektroforez neticeleri de herhangi bir anormallik göstermedi. (Tablo : V ve Tablo : VI)

Tablo V : Sézary Sendromlu 4 Hastada Serum Protein Elektroforez Neticeleri

Vaka No	Tital Protein	Albumin	G l o b u l i n l e r			
			Alpha 1	Alpha 2	Beta	Gamma
		gm/100 ml.				
1	6.2	3.50	0.10	0.60	0.80	1.20
2	7.4	3.75	0.17	0.72	1.10	1.66
3	7.1	3.70	0.40	0.90	1.10	1.00
4	6.5	3.60	0.15	0.60	1.00	1.15
Ortalama						
ve 8.8 ± 0.5 3.63 ± 0.1 0.20 ± 0.1 0.70 ± 0.1 1 ± 0.1 1.25 ± 0.2						
SD*						
Normal						
$5.5 - 8.0$ $3.5 - 5.5$ $0.2-0.4$ $0.5-0.9$ $0.6-1.1$ $0.7-1.7$						

* Standart deviyasyon (Sapma)

Tablo VI : Sézary Sendromlu 4 Hastada Serum İmmunoglobulin Neticeleri

Vaka No	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
	mg/100 ml			μ gm/100 ml	
1	1350	97	210	0	11.9
2	750	200	115	0	< 1
3	1200	240	140	0	5.1
4	1400	300	125	0	8.0
Ortalama					
ve 1175 ± 295 209 ± 85 148 ± 42 0 6.5 ± 4.6					
SD*					
Normal					
$800-1800$ $90-265$ $0-40$ $0-40$ $0.6-78$					

* Standart deviyasyon (Sapma).

Sezary Sendrom'lu hastaların T ve B-lenfosit çalışmaları yapılarak kronik lenfositik lösemili (KLL) hastalarla karşılaştırıldı. KLL hastaların lenfositlerindeki yüzey immüoglobulinlerinde öncelikle bir tanesinde klonal bir artma olurken, T-lenfositlerin koyun eritrositleri ile rozet oluşturmada da bariz bir azalma olduğu görüldü. Sezary Sendrom'lu dört hastanın lenfositleri üzerindeki yüzey immüoglobulin düzeyleri tamamen normal idi. Dolayıcı ile bu hücrelerin birer T-lenfosit oldukları söylenebilir (Tablo : VII, Şekil - 6)

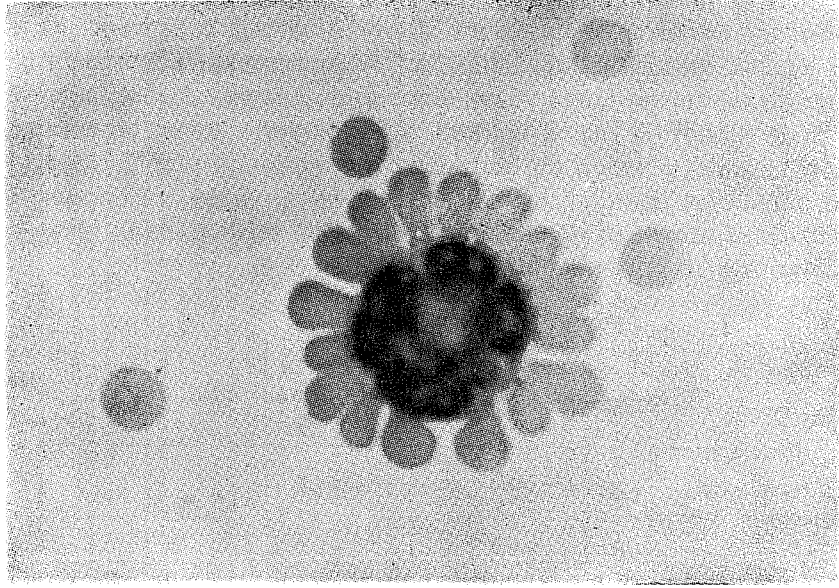
Tablo VII : Sézary Sendromlu 4 Kronik Lenfositik Lökemili 2 Hastada T ve B - Lenfositlerin Yüzde Görünüş Nispetleri

Vaka No	Sézary Hücresi %	É T-Rozet %	← Yüzey İmmüoglobulinleri % →					IgMÉAC* %	IgGÉA** %
			α	γ	μ	K	λ		
1	40	38	0	4	1	3	T.Y***	10	8
2	23	51	7	13	4	15	T.Y	33	11
3	13	35	3	6	2	14	T.Y	26	5
4	64	T.Y	0	0	0	0	T.Y	0	0
KLL+	Yok	11	1	3	48	21	T.Y	45	7
KLL	Yok	6	0	0	60	1	T.Y	64	2
Nor.	Yok	40—65	0—5	2—23	3—9	11—17	2—14	21—48	1—27

* Kompleman reseptörleri, ** IgG'nin Fc parçası için olan reseptör,
 *** Test yapılmadı + Kronik lenfositik lökemi

Sezary hücreleri bitki mitojenleri ile stimüle edilmemişler ve bu hastaların deri testleri negatif olarak bulunmuştur. Tablo : VIII

Hastalarımızın lenf nodu biyopsilerinde, lenf nodu histolojisinde diffüz olarak bozulma saptanmış, T-lenfosit sahalarında artma B-lenfosit sahalarında ise azalma görülmüştür. Hücreler büyük büyütme ile incelendiklerinde nükleusları gereoriform bir yapı göstermiş dolayısı ile bunların Sezary hücreleri olduğu saptanmıştır. (Şekil : 7). Deri biyopsilerinde Pautrier'in mikroapseleri gösterilmiştir. (Şekil : 8)



Şekil 6 : T-rozeti oluşumu «Sezary hücresi» x 731 wright boyası.

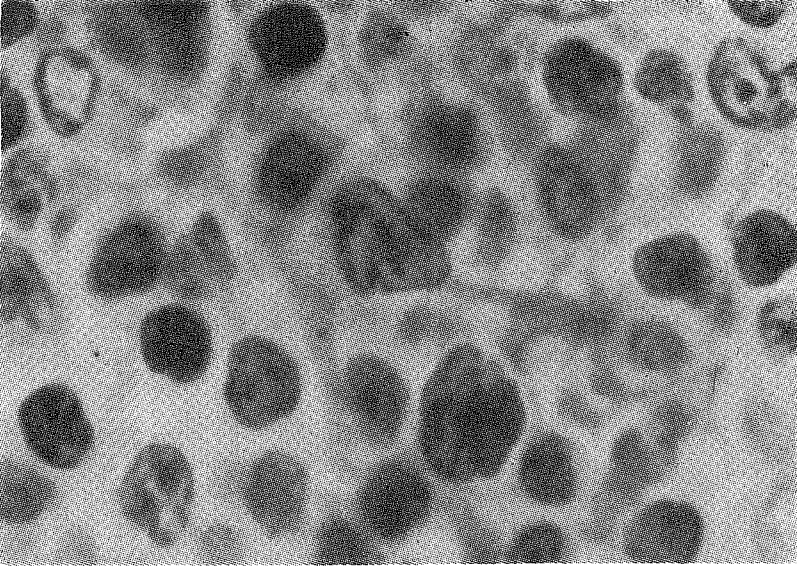
Tablo VIII : Sézary Sendromlu 4 Hastada Lenfosit Stimülasyon Neticeleri

Vaka No	PHA*	Bitki Mitojenleri			Deri Testi	
		Con-A**	Pokeweed	ppD	SK/SD***	
1	Azalma	T.Y ⁺	Azalma	— ⁺⁺	—	
2	Azalma	T.Y	Azalma	—	—	
3	Azalma	T.Y	Azalma	—	± ⁺⁺⁺	
4	T.Y	T.Y	T.Y.	T.Y	T.Y.	

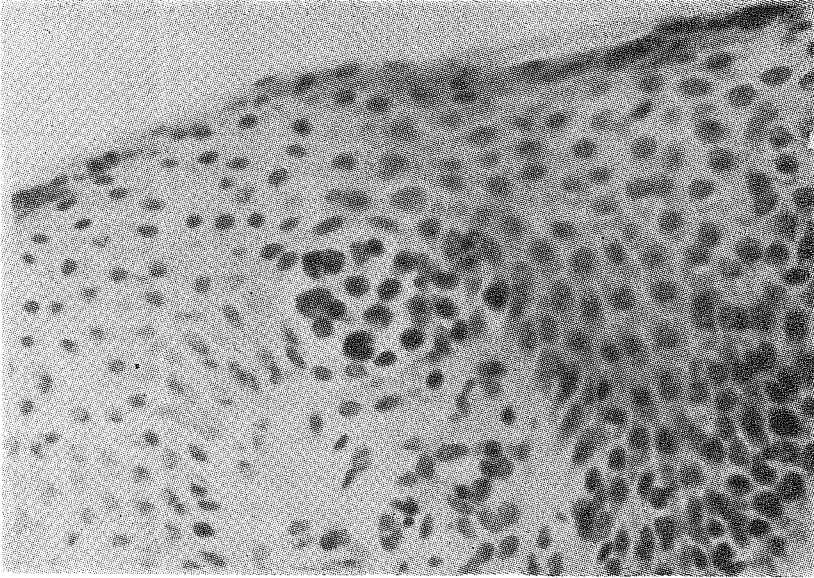
* PHA : Phytohemaglutinin, ** Con—A : Concanavalin—A
 *** SK/SD : Streptokinaz/Streptodornaz + Test yapılmadı
 ++ — : Negatif +++ ± : Şüpheli

Hastalarımızın üç tanesine kromozom çalışması yapılmış ve bunlardan bir tanesinde işaret kromozomu (marker chromosome) saptanmıştır. Bunun D-14 kromozomu olduğu anlaşılmıştır. (Tablo : IX).

Sezary sendromu, deride yaygın eritroderma ve periferik kanda serebriform nükleusları olan lenfositlerin (Sezary hücresi) bulunması ile karakterize olan bir kronik lösemi çeşididir (1, 5, 12, 13).



Şekil 7 : Sezary sendromlu bir hastanın lenf nodunun mikroskopik görünümü x 731. Hematoxylene-Eosin boyası.



Şekil 8 : Epidermiste Pautrier'in mikro-apsesi x 151. Hematoxylene-Eosin boyası

Tablo IX : Sézary Sendromlu 3 Hastada Kromozom Çalışmalarının Neticeleri

Vaka No	Yaş	Cins	Kromozomlar		İşaret kromozomu
			Otozomal	Sex	
1	73	E	46	XY	Var—D—14
2	55	K	46	XX	Yok
4	68	E	46	XY	Yok

Bugün için kati olarak bir maligniteyi temsil ettiğini biliyoruz (3, 14). Bazı yazarlar Sezary Sendromunu Mycosis Fungoides'in bir klinik tezahürü olarak kabul ederler (15, 16, 17, 18, 19). Her ikisinde de dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmakta epidermiste ise Pautrier'in mikroapseleri teşekkül etmektedir. Bu nedenle Sezary Sendromuna Mycosis Fungoides'in lösemik türü olarak bakılmaktadır. Winkleman tarafından rapor edilen bir seride total olarak 28 hasta bulunmakta, erkek/kadın oranı 1.5/1 şeklinde verilmektedir. (13, 14). NCI tarafından yayımlanan bir seride ise total 12 hasta olup erkek/kadın oranı 1.4/1 dir. (20). Bizim çalışmamızda da erkek kadın oranı eşit olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Sezary Sendrom'lu dört hastanın hematolojik incelenmesinde en önemli bulgu olarak l ö k o s i t o z göze çarpmıştır. Ortalama beyaz küre değeri $19300 \pm 6000/\text{mm}^3$ olarak bulunmuştur. Lökosit formülleri değerlendirildiğinde bu artışın lenfositlere bağlı olduğu anlaşılmıştır. Ortalama lenfosit yüzdesi % 58.5 ± 18 , absö l ü lenfosit sayısı ise $11651 \pm 6301/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Işık mikroskobu altında büyük büyütme ile incelendiklerinde bu hücrelerin normal lenfositlerden farklı oldukları, çekirdeklerinin çentikli-oluklu, bir yapı gösterdikleri anlaşılmıştır. PAS boyası ile pozitif granüller içerdiklerinden bu hücrelerin Sezary hücreleri olduğu anlaşılmış ve kati tanı için elektron mikroskobik incelemede hücrelerin çekirdekleri beynin üzerindeki giruslara benzediğinden (Serebriform nükleus) bu hücrelerin kati olarak Sezary hücreleri olduğu anlaşılmıştır.

Bu hücreler immünolojik olarak incelendiklerinde koyun eritro-

sitleri ile T-Rozeti oluşturmuşlardır. Yüzey immünoglobulinlerinde herhangi bir klonal artma saptanamamıştır. T-Rozet yüzdesinin normal sınırlarda bulunuşu bu tür hastalarda gözlenebilmekte ve hatta bazen azalmış olarak saptanabilmektedir (21, 22). Neden olarak hastalığın başlangıç safhasında olabileceği gösterilmekte ve hastalık ilerledikçe T-rozet oluşumunun da yüzdesi fazlalaşacaktır denilmektedir.

Hastalarımızın üç tanesine ppD ve Streptokinaz/Streptodornaz (SK/SD) ile deri testi yapıldığında deride aneri olduğu tespit edilmiştir. Bilindiği gibi T-hücreli lösemi çeşitlerinde, makrofaj migrasyonunu inhibe edici bir faktör (MIF) salgılanmaktadır (23). Bu madde deney hayvanlarına intravenöz olarak verildiğinde gecikmiş tip hipersensitivitede azalma olmaktadır (24). MIF monositlerin vasküler endotele yapışmasını kolaylaştırarak sirküle etmekte olan total monosit yüzdesini azaltır. Monositlerin antijenin verildiği bölgeye gidemeleri antijenin tanınması ile ortaya çıkacak reaksiyonlarda azalmaya neden olur. Bu durum kendini klinikte gecikmiş hipersensitivitede azalma şeklinde gösterir. Sezary Sendrom'u olan hastalarda gecikmiş hipersensitivitede azalma iki nedenle olabilir. 1 — Yabancı antijenlere cevap verecek normal lenfositlerin, reaktif olmayan lökemik T-lenfositlerle dilüe olması, 2 — Periferik kandaki monositlerin MIF nedeni ile mobilize olamamalarıdır. Sezary Sendrom'u olguları bir bakıma multiple myelomaya benzemektedir fakat bu hücrelerden salgılanan madde immünoglobulin yerine MIF olmaktadır.

Normalde T-lenfositlerin bitki mitojenleri ile [Phytohemaglutinin (PHA), Concanavallin-A (Con-A) ve Pokeweed] stimüle edilebilmelerine karşın, Sezary hücreleri bu bitki mitojenleri ile stimüle edilememişlerdir. Buna neden DNA polimeraz seviyesindeki düşüklük veya siklik GMP düzeyindeki bir bozukluk olabilir. Dolayısı ile hücrenin gelişme fazı (G₁) ile DNA sentez fazı (S) arasında bir blok teşekkül etmiş olabilir. Bazı büyük Sezary hücrelerinin bitki mitojenleri ile stimüle edilebilmeleri bloğun hücre siklusunun daha geç safhalarında olabileceğini göstermektedir. (25, 26, 27).

SUMMARY

The immuno-hematological aspects of a series of four patients with Sezary Syndrome has been presented. The patients were found to be neither anemic nor thrombocytopenic but marked leukocytosis

was noted. The mean and absolute lymphocyte count was % 58 \pm 18 and 11651 \pm 6301/mm³ respectively. The peripheral blood smears has revealed of atypical lymphocytes (Sezary Cells) causing leukocytosis. The mean Sezary cell percentage was found to be % 35 \pm 22.3. When they were studied immunologically they have shown to have a characteristics of T-lymphocytes and they all formed T-rosettes with sheep erythrocytes. They have not been stimulated with plant mitogens as well. The serum protein and immunoglobulin levels were found to be normal. The chromosomal analysis was obtained on three patients and a marker chromosome (D-14) was seen on one of them. A couple of patients have shown marked elevations of serum lactic dehydrogenase (LDH) level.

K A Y N A K L A R

1. Sezary, A., Bouvrain,.: Erythrodermie avec presence de cellules monstreu-ses dans verme et dans sang circulant, Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 45 : 254 - 260, 1938.
2. Wilson, H.T.H., Fieldding, J.: Sezary's reticulosis with exfoliative dermatitis., Brit. Med. J., 1 : 1087 - 1089, 1953.
3. Alderson, W.E., Barrow, G.I., Turner, R.L. : Sezary Syndrome., Brit Med. J., 1 : 256 - 260, 1955.
4. Main, R.A., Goodal, H.B., Swanson, W.C. : Sezary syndrome, Brit. J. Der-matol., 71 : 343-355, 1959.
5. Taswell, H., Winklemann, R.K. : Sezary Syndrome : a malignant reticulemic erythroderma, JAMA, 177 : 465 - 472, 1961.
6. Brody, J.I., Cpress, E., Kimbal, S.G. : The Sezary syndrome, Arch. Intern. Med., 110 : 205 - 210, 1962.
7. Tanaka, Y., Goodman, J.R. : Electron microscopy of human blood cells, Newyork, Harper and Row. Publishers, 1972.
8. Jondal, M., Holm, G., Wiggzel, H.: Surfaee marker on human T and B lym-p-hocytes I. A large population of lymphocytes forming on immune rosettes with sheep red blood cells, J. Exp. Med., 136 : 207-215, 1972.
9. Delaney, W.E. : Identification and quantitation of immunoglobulins Ann. Clin. Lab. Sci., 2 : 75, 1972.
10. Growle, A.J.: Immunodiffusion, Newyork, Academic Press Publishers, 1973.
11. Smith, H.J., Ozkaragoz, K., Gokçen, M.A. : A simplified radioimmunoassay technique for measuring human IgE, J. Allergy Clin. Immunol., 50 : 193, 1972.
12. Sezary, A., Bolgert, M. : Reticulose erythrodermique avec reticulemie Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 179 : 209 - 256, 1939.
13. Winklemann, R.K., Tinman, J.W. : Erythroderma with atypical lymphocytes, Amer J. Med., 55 : 192 - 198, 1973.
14. Winklemann, R.K. : Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sezary Syndrome, Mayo Clin. Proc., 49 : 519 - 525, 1974.

15. Craddock, G.G.; Longuire, R., Mc Millar, R. : Lymphocytes and immune response, *New Eng. J. Med.*, 285 : 324, 1971.
16. Tan, A., Harrison, M., Gralnic, H.R. : Nuclear topography in the abnormal cell Sezary syndrome : Observation by freeze-etch electron microscopy, *J. Natl. Cancer Inst.*, 52 : 1367, 1974.
17. Clendennin, W.E., Brecher, G., Van Scott, E.J. : Mycosis fungoides, Relationship to malignant and cutaneous reticulosis and Sezary syndrome, *Arch Dermatol.*, 89 : 785, 1964.
18. Tedesch, L.G., Lansigner, D.T. : Sezary syndrome : A malignant leucemic reticuloendotheliosis, *Arch. Dermatol.*, 92 : 257, 1965.
19. Sezary, A. : Une nouvelle reticulose cutanee : la reticulose maligne leucemique a histio-monocytes monstreu et a forme d'erythrodermie oedermateuse et pigmentere, *Ann. Dermatol. Syphiligr (Paris)*, 9 : 5-22, 1949.
20. Lutzner, M.A., et all. : Cutaneous T-cell lymphomas : The Sezary syndrome, mycosis fungoides, and related disorders, *Ann Intern Med.*, 83 : 534 - 552, 1975.
21. Edelson, R.L., Kirkpatrick, C.H., Shevach, E.M., et all. : Preferential cutaneous infiltration by neoplastic thymus derived lymphocytes. Morphologic and functional studies, *Ann. Intern Med.*, 80 : 685-692, 1974.
22. Brout. J.C., Flandrin, J., Seligmann, M. : Indication of thymus derived nature of the proliferating cells in six patients with Sezary syndrome. *New Engl. J. Med.*, 289 : 341 - 344, 1973.
23. Yoshida, T., Edelson, R., Cohen, S., et all. : Migration inhibitory activity in serum and cell supernatants in patients with Sezary Syndrome, *J. Immunol.*, 114 : 915 - 918, 1975.
24. Yoshida, T., Cohen, S.; Lymphokine activitiy in vivo in relation to circulating monocyte levels and delayed skin reactivity, *J. Immunol.*, 112 : 1540 - 1547, 1974.
25. Prunieras, M. : DNA content and cytogenetics of Sezary cells, *Mayo Clin. Proc.*, 49 : 548 - 552, 1974.
26. Dewald, G., Spurbeck, J.L., Vitek, H.A. : Chromosome in a patient with the Sezary syndrome, *Mayo Clin. Proc.* 49 : 553 - 557, 1974.
27. Erkman-Balis, B., Rappaort, H. : Cytogenetic studies in mycosis fungoides, *Cancer*, 34 : 626 - 633, 1974.