

**Διαγνωστική προσέγγιση
λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών
δέρματος**

Π. Κορκολοπούλου

**Α΄ Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής
Πανεπιστημίου Αθηνών**

Περιεχόμενα

- I. Δερματικά Β λεμφώματα
- II. Δερματικά Τ λεμφώματα
- III. Δερματικά ψευδολεμφώματα

WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas with primary cutaneous manifestations

Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas

Mycosis fungoides

MF variants and subtypes

Folliculotropic MF

Pagetoid reticulosis

Granulomatous slack skin

Sézary syndrome

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders

Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Lymphomatoid papulosis

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma*

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified

Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma (provisional)

Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma (provisional)

Primary cutaneous CD4+ small/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma (provisional)

Cutaneous B-cell lymphomas

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma

Primary cutaneous follicle center lymphoma

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other Intravascular large B-cell lymphoma

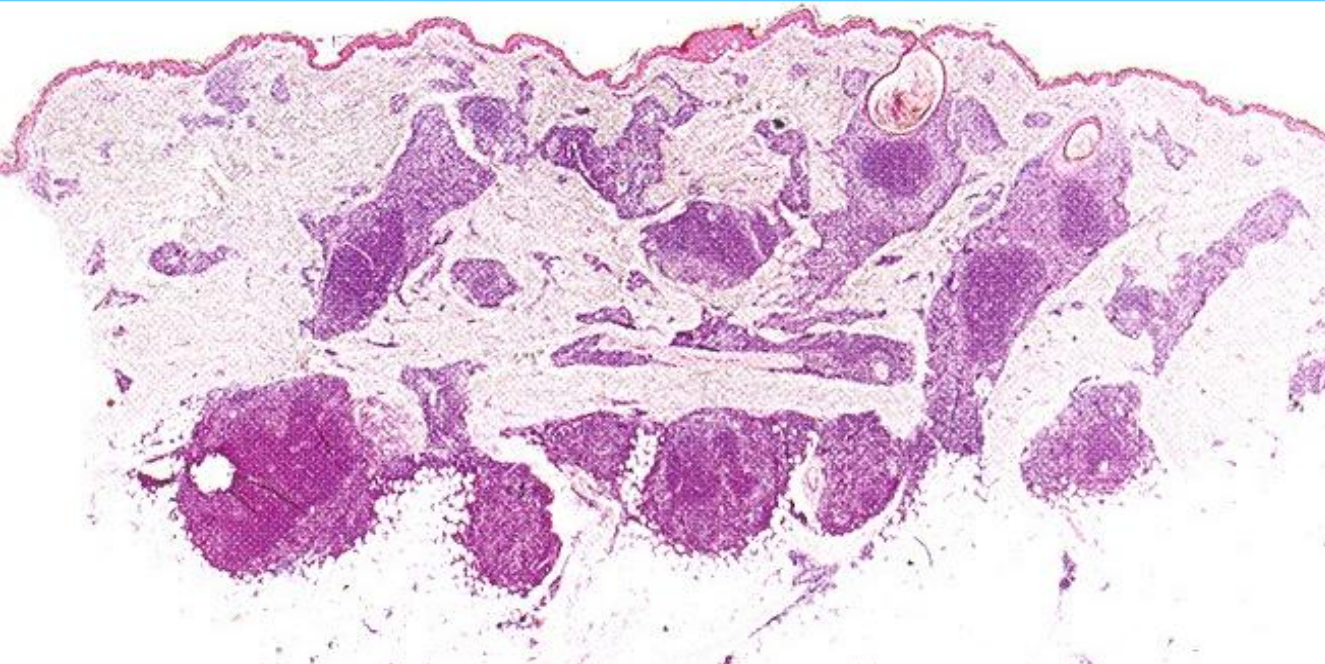
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (1)

Κλινική εικόνα

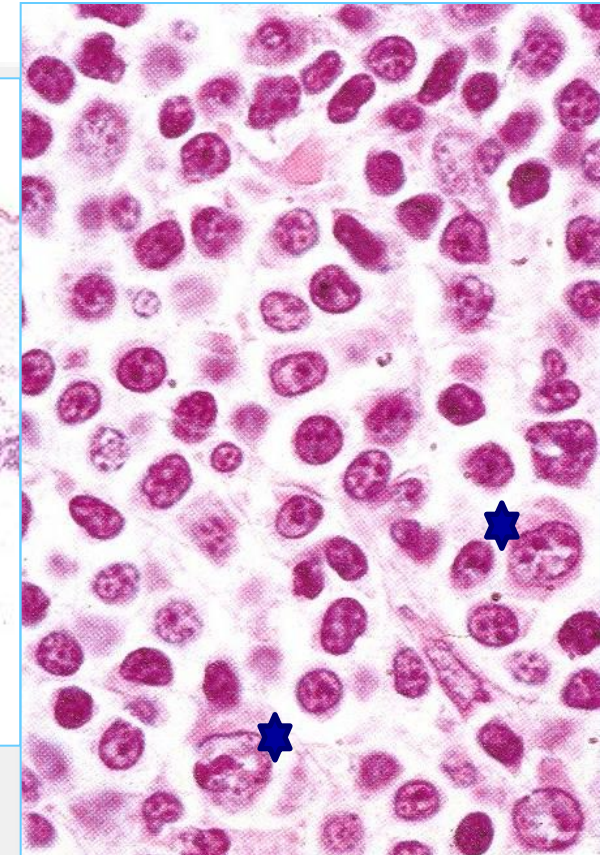
- Ερυθροϊώδεις βλατίδες, πλάκες ή όζοι, μονήρεις ή πολλαπλοί
- Συνήθως στα (άνω) άκρα ή τον κορμό
- Περιλαμβάνονται: πρωτοπαθές δερματικό ανοσοκύτωμα, καλοήθης λεμφοειδής υπερπλασία με μονοκλωνικά πλασματοκύτταρα, πρωτοπαθές δερματικό πλασματοκύτωμα
- Σπάνια αυτόματη υποστροφή
- Αιτιολογική σχέση με *Borrelia burgdorferi* (Ευρώπη)
- Ασυνήθης η συνύπαρξη αυτοανόσου υποστρώματος
- Σπάνια η εξωδερματική επέκταση



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ



Οζώδης λεμφοκυτταρική διήθηση

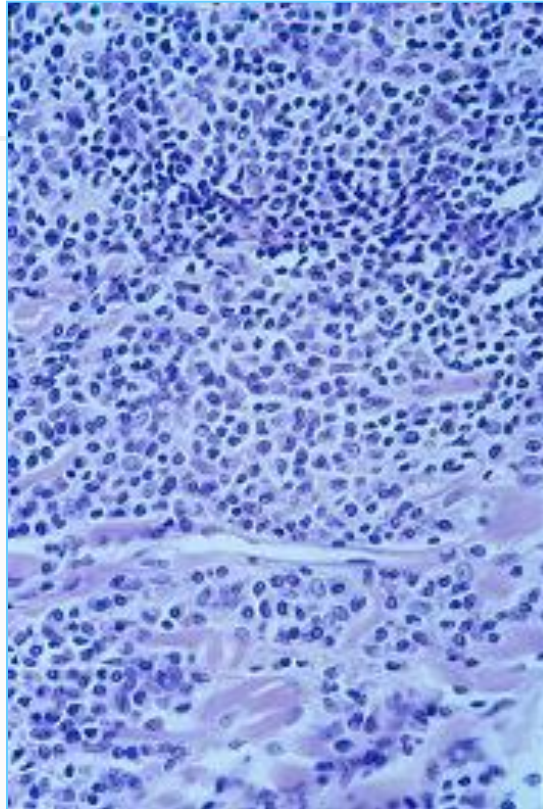


Διάσπαρτα βλαστόμορφα κύτταρα *

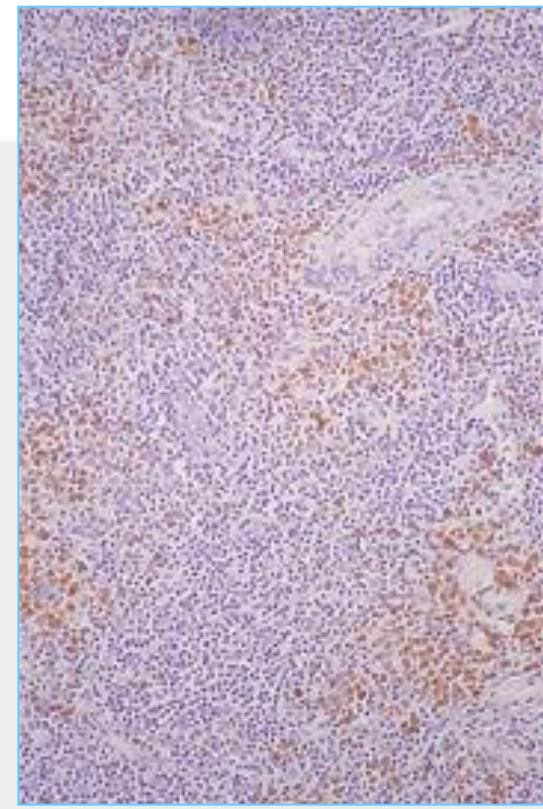
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ



Χρώση για CD20



Χρώση για λ ελαφρές αλυσους



Χρώση για κ ελαφρές αλυσου

Ανοσοφαινότυπος

- Κύτταρα οριακής ζώνης: CD20⁺, CD79a⁺, bcl-2⁺, CD5⁻, CD10⁻, bcl-6⁻
 - Αντιδραστικά βλαστικά κέντρα: bcl-2⁻, bcl-6⁺, CD10⁺
 - Κυτταροπλασματική μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη

Cutaneous Marginal Zone Lymphomas Have Distinctive Features and Include 2 Subsets

**James T. Edinger, MD,* Jeffrey A. Kant, MD, PhD,*w
and Steven H. Swerdlow, MD***

*Am J Surg Pathol Volume 34, Number 12, December
2010*

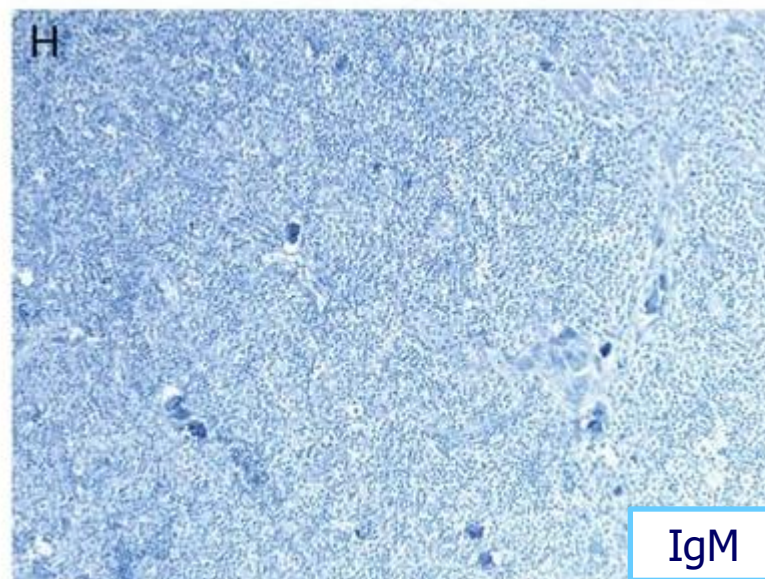
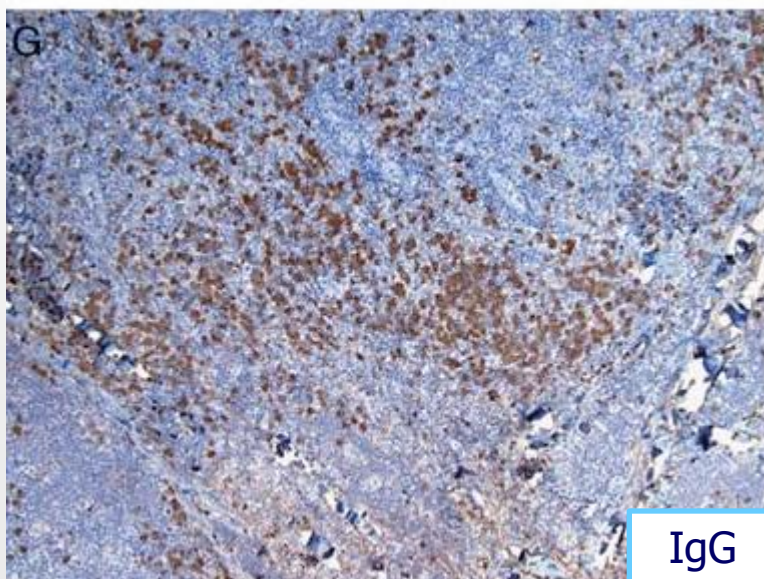
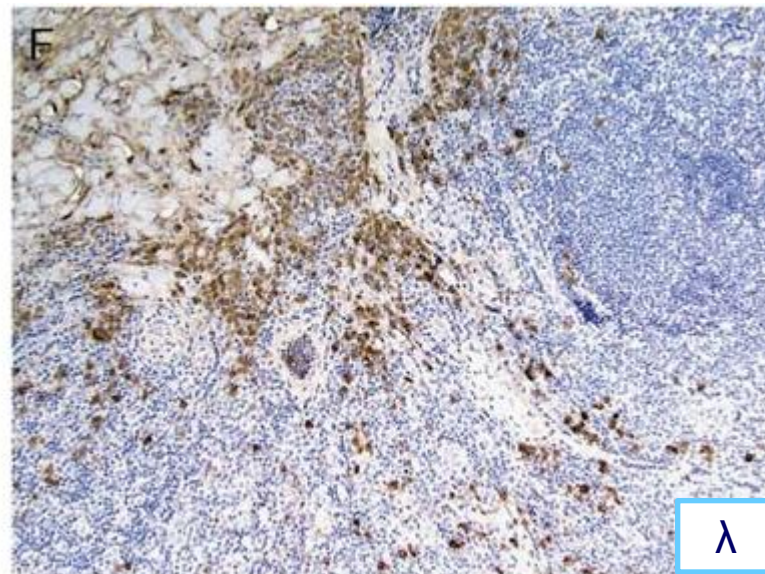
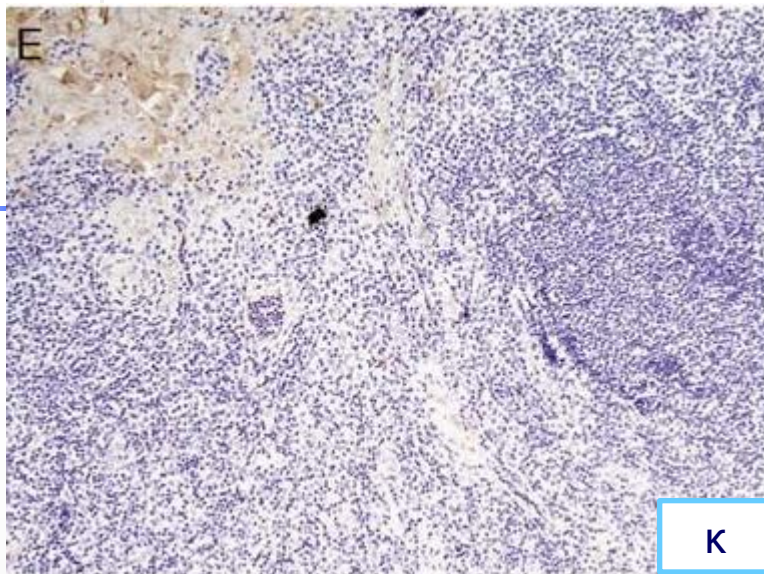
**Δύο υποομάδες πρωτοπαθούς δερματικού λεμφώματος
οριακής ζώνης:**

- **με μεταστροφή ιστοτύπου IgH, IgG, κυρίως IgG4 υποτύπου ,
ή IgA**
- **άνευ μεταστροφής ιστοτύπου IgH (→IgM)**

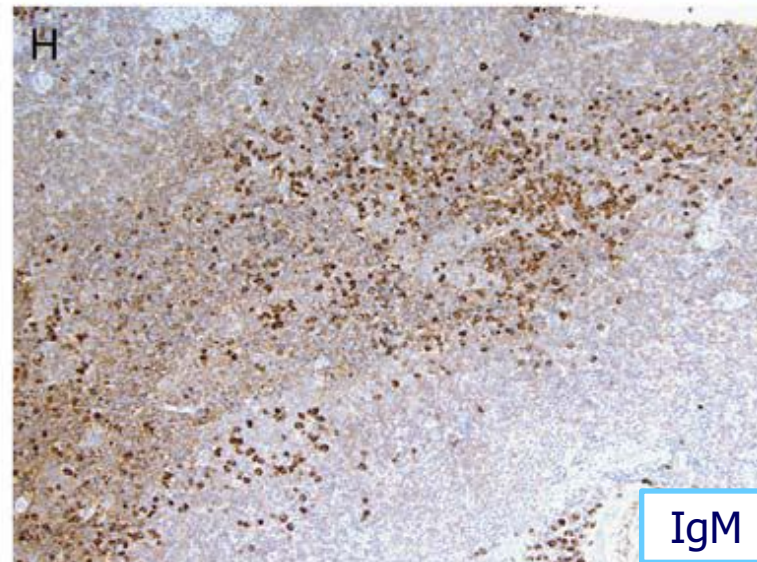
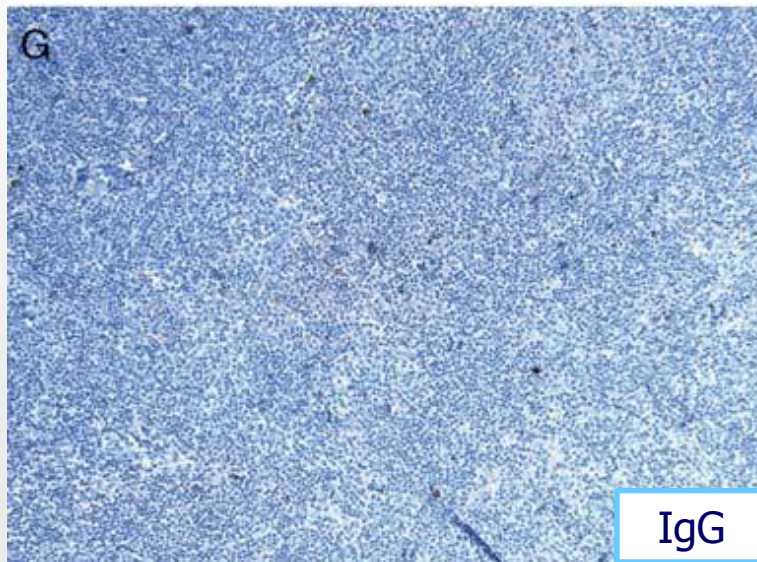
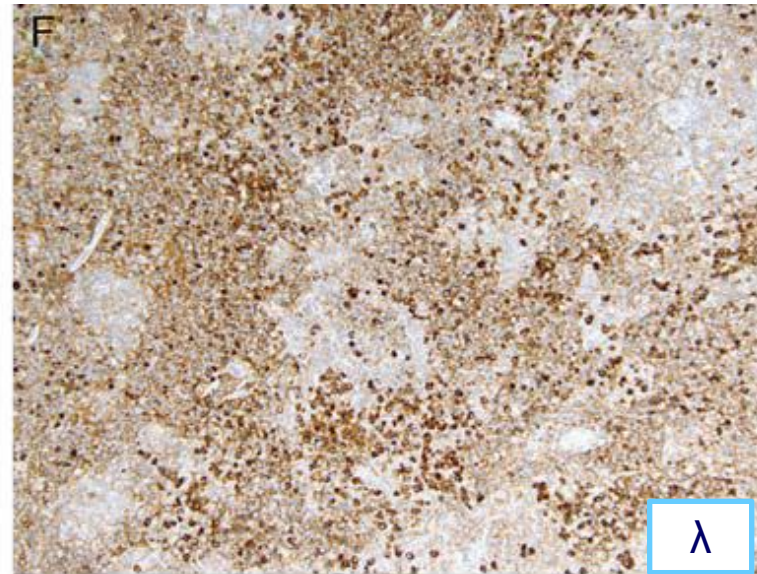
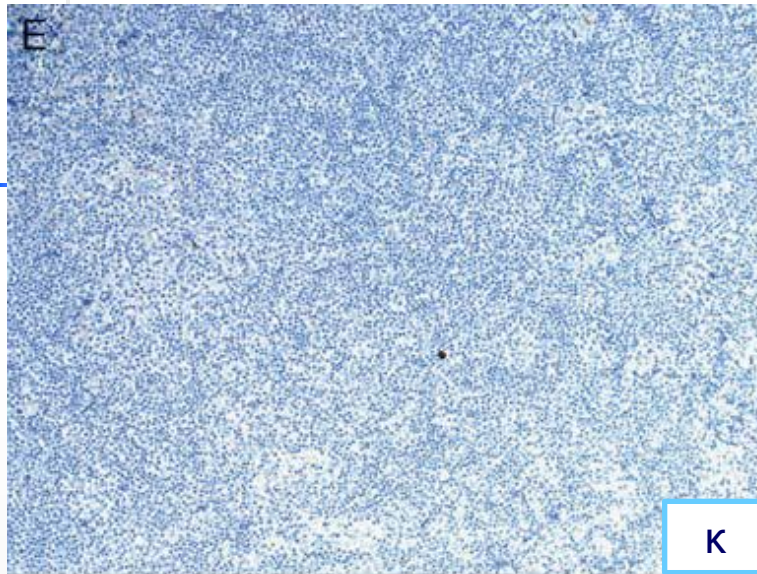
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΣΤΙΣ ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

	Με μεταστροφή ισοτύπου	Ανευ μεταστροφής ισοτύπου
Συχνότητα	Πλειοψηφία	Μειοψηφία
Λοίμωξη με <i>B.burgdorferi</i>	Απούσα	Παρούσα
Κλινική πορεία	Εξαιρετικά ήπια	Πιθανή εξωδερματική επέκταση- προχωρημένο στάδιο
IgH	IgG>IgA	IgM
Νεοπλασματικά Β κύτταρα	Σπάνια	Αφθονα
Αντιδραστικά Τ λεμφοκύτταρα	Αφθονα (πλειοψηφία) CD4>>CD8	Αρκετά-άφθονα (σε ίση αναλογία με τα νεοπλασματικά)
Πρότυπο διήθησης	Περιαγγειακή, περιεξαρτηματική οζώδης, +/- διάχυτη	Διάχυτη, +/- οζώδης
Αντιδραστικά λεμφοζίδια	Παρόντα	Παρόντα
Μαστοκύτταρα	↑↑	↑
Εκφραση CXCR3 σε νεοπλασματικά Β κύτταρα	Ναι	Όχι

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΡΟΦΗ ΙΣΟΤΥΠΟΥ



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ ΑΝΕΥ ΜΕΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΙΣΟΤΥΠΟΥ



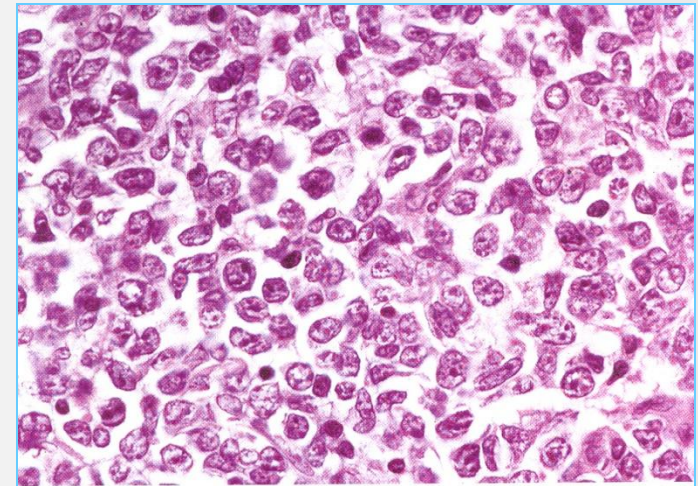
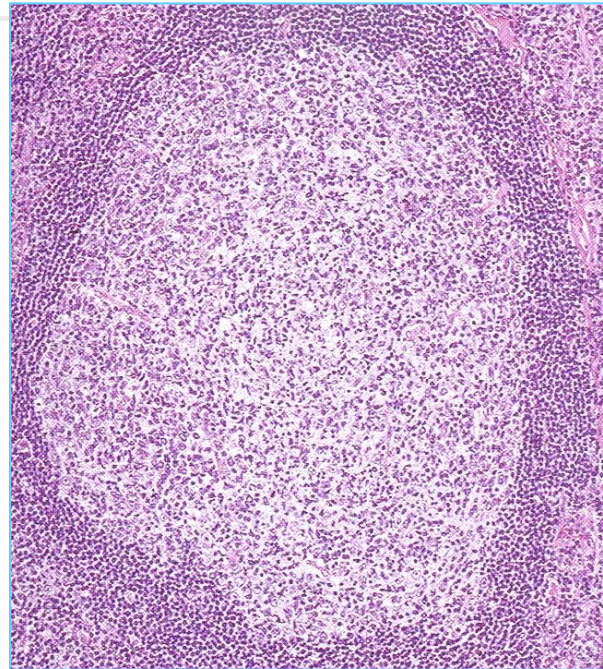
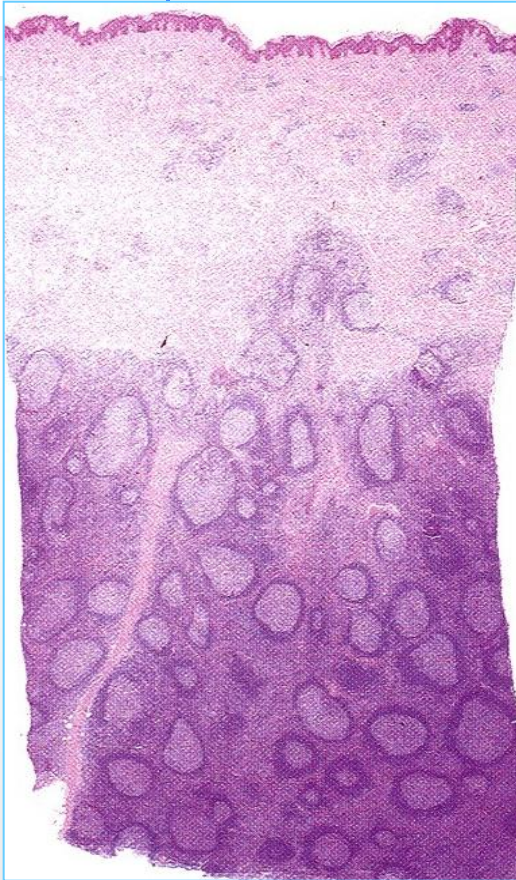
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ (1)

Κλινική εικόνα

- Μονήρες, σε ομάδες, πλάκες, όγκοι
- Συνηθέστερα στην **κεφαλή και τον κορμό (ράχη)**
- Δερματικές υποτροπές (20%)



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ



Πυκνά διατεταγμένοι όζοι χωρίς μανδύα

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ (3)

Ανοσοφαινότυπος

- CD20/CD79a +/CD5/CD43⁻
- Bcl-6⁺
- SIg +/- / CIg⁻
- Bcl-2⁻ - ή συνήθως ασθενώς +
- MUM-1 / IRF4⁻
- CD10⁺ (οζώδες πρότυπο)/ - (διάχυτο πρότυπο)

Γονότυπος

- Απουσία t(14;18) στο 60% των περιπτώσεων
- Μοριακή υπογραφή μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος με προέλευση από το βλαστικό κέντρο

*** Έντονη έκφραση των bcl-2/CD10 ή παρουσία της t(14;18) σε λέμφωμα από κύτταρα των βλαστικών κέντρων στο δέρμα → υπόνοια δευτεροπαθούς διήθησης του δέρματος στα πλαίσια συστηματικού λεμφώματος

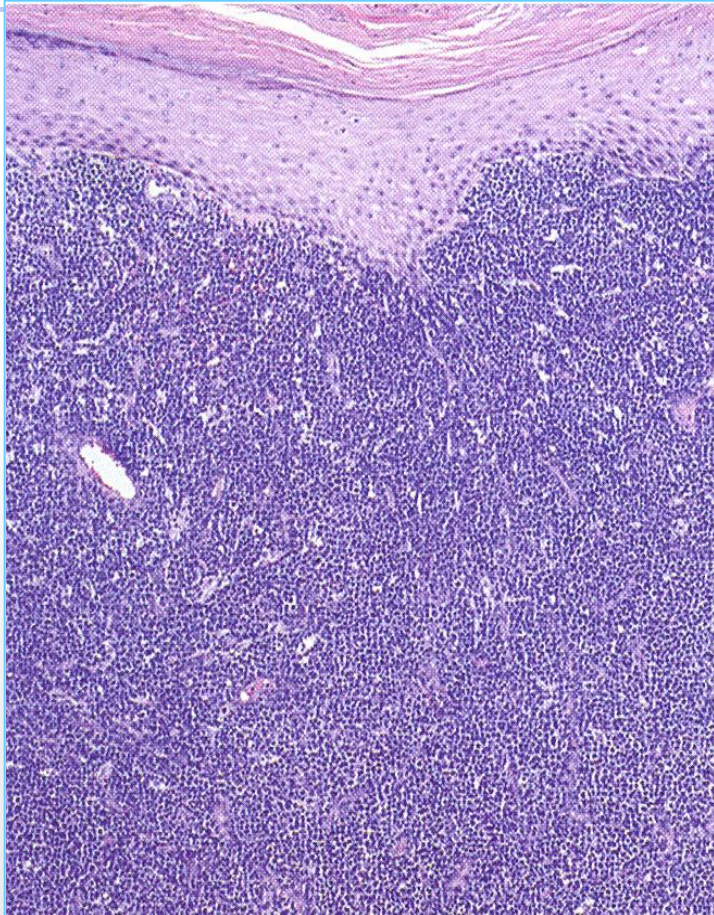
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ Β ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΟΔΟΣ (LEG TYPE) (1)

Κλινική εικόνα

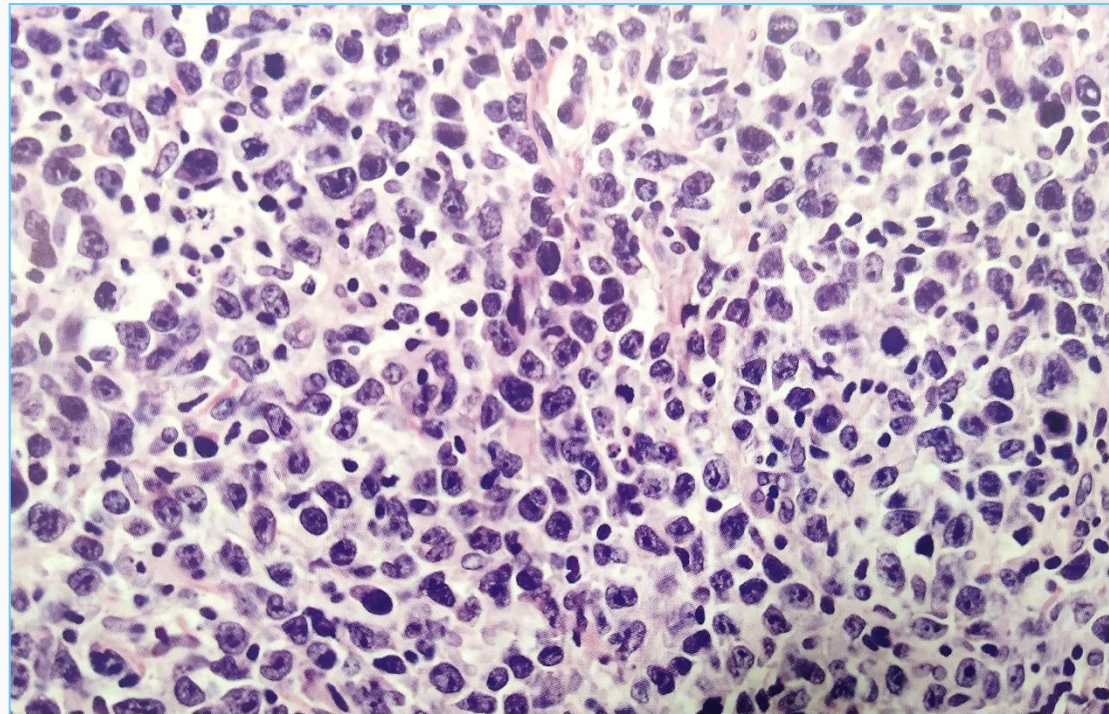
- Ταχέως αναπτυσσόμενες
- Ερυθροϊώδεις αλλοιώσεις
- Συνήθως ηλικιωμένες γυναίκες
- Συνήθως προτίμηση στα κάτω άκρα (-> χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με άλλες εντοπίσεις)
- ~20% των δερματικών Β λεμφωμάτων
- 5ετής επιβίωση 50->74%



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ Β ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΟΔΟΣ (LEG TYPE)



Μαζική διήθηση χορίου



Στρογγυλοκυτταρικός βλαστόμορφος πληθυσμός

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ Β ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΟΔΟΣ (LEG TYPE) (3)

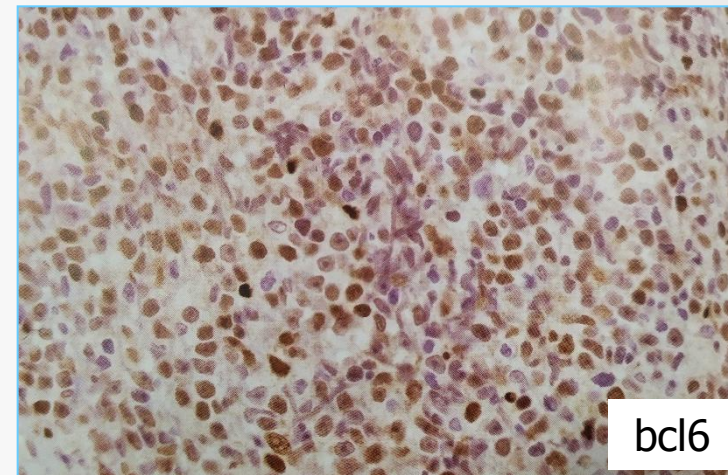
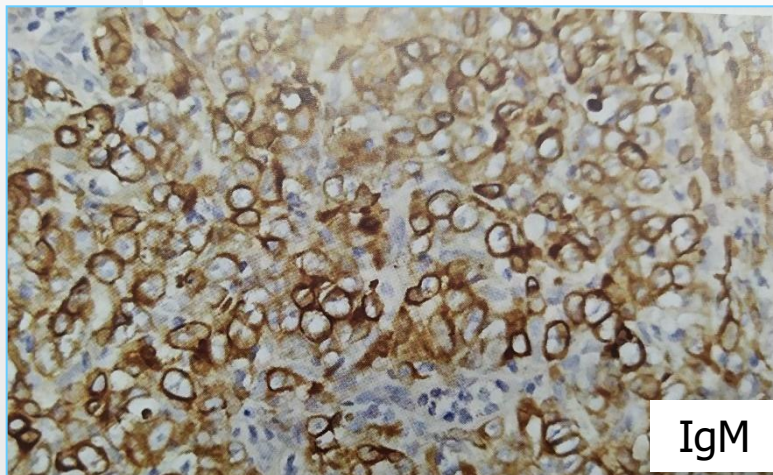
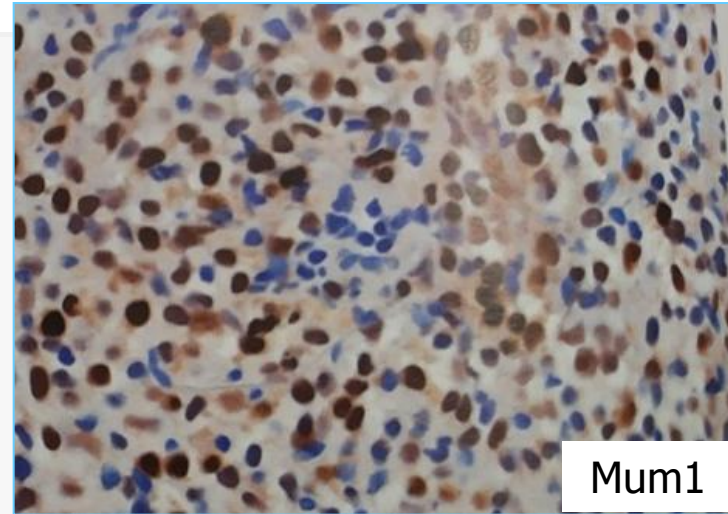
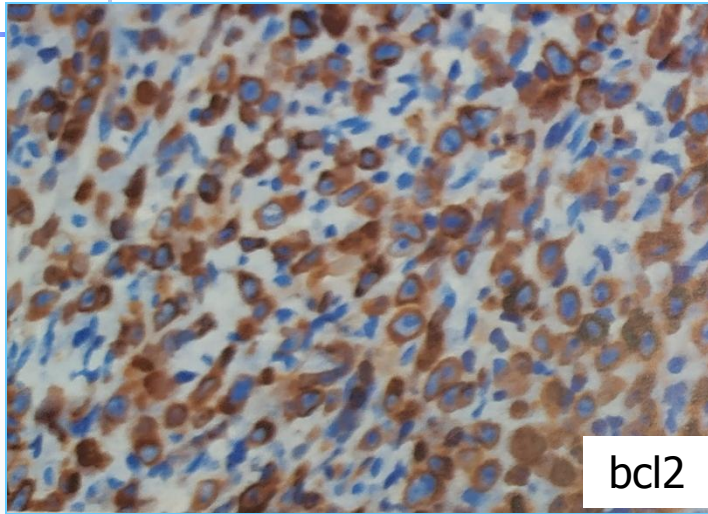
Ανοσοφαινότυπος (μη παθογνωμονικός)

- CD20/CD79a⁺
- sIg μονοκλωνική
- bcl-2 + /MUM -1+ / FOXP1+
- bcl-6+ (συνήθως)
- CD10 –
- Απουσία δενδριτικών κυττάρων (CD21)
- Σπάνια CD5+ (*Paroudou – Bai 2019*)

Γονότυπος

- Μοριακή υπογραφή ενεργοποιημένου Β κυττάρου
- Μεταλλάξεις MYD 88 (69%) (*Fam – Ledard, 2012*)
- Ενεργοποίηση NF-κΒ
- Απενεργοποίηση p16 -> πτωχή πρόγνωση (*Hope 2012*)

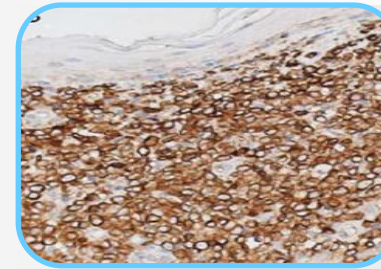
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ Β ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΟΔΟΣ (LEG TYPE)



PCLBCL - Leg Type Versus Primary Cutaneous FCL

	PCFCL	PCLBCL-leg type
Bcl-2	-/+	+/-
MUM-1	-	+
FOXP-1	-	+
CD10	+/-	-
Bcl-6	+/-	+/-
P63 (<i>Robson, Histopathology 2015</i>)	-/+	+/-

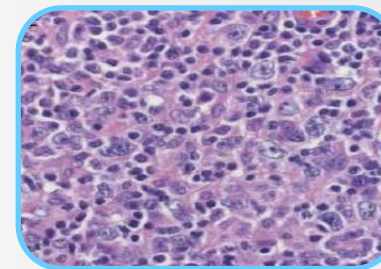
PCLBCL



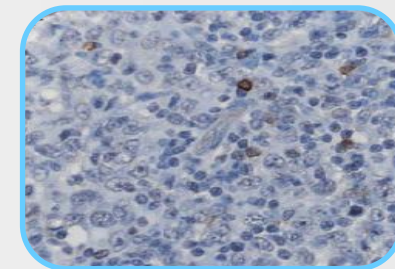
IgM



IgD



IgM



IgD

PCFCL

Leukemia Research 35 (2011) 1269–1272

Contents lists available at ScienceDirect

Leukemia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/leukres

Brief communication

The expression of IgM is helpful in the differentiation of primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma and follicle center lymphoma

Cuyan Demirkesen^{a,*}, Nükhet Tüzüner^a, Tuğçe Esen^a, Banu Lebe^b, Sermin Özkal^b

ORIGINAL ARTICLE

(*Am J Surg Pathol* 2010;34:1043–1048)

IgM Expression on Paraffin Sections Distinguishes Primary Cutaneous Large B-cell Lymphoma, Leg Type From Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma

Lianne Koens, MD,* Maarten H. Vermeer, MD, PhD,† Rein Willemze, MD, PhD,† and Patty M. Jansen, MD, PhD*

Koens 2010

ΛΟΙΠΟΙ ΤΥΠΟΙ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ Β ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ

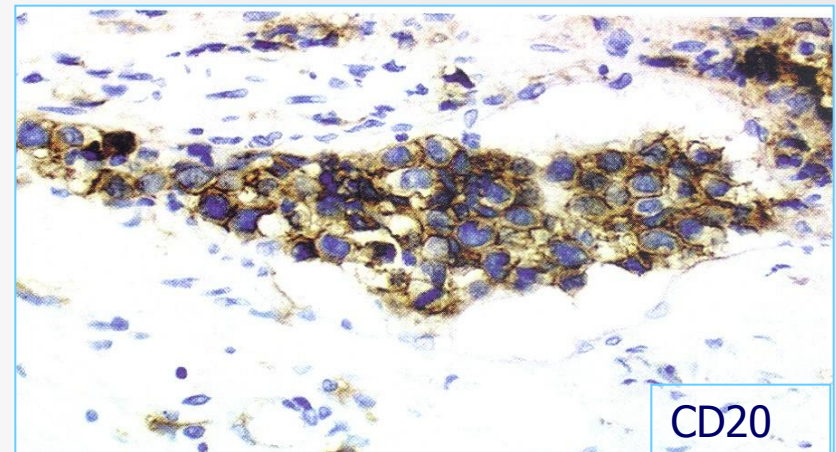
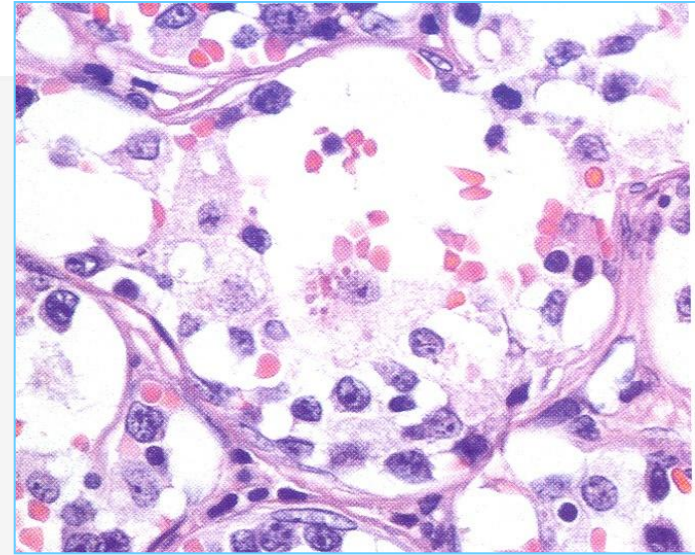
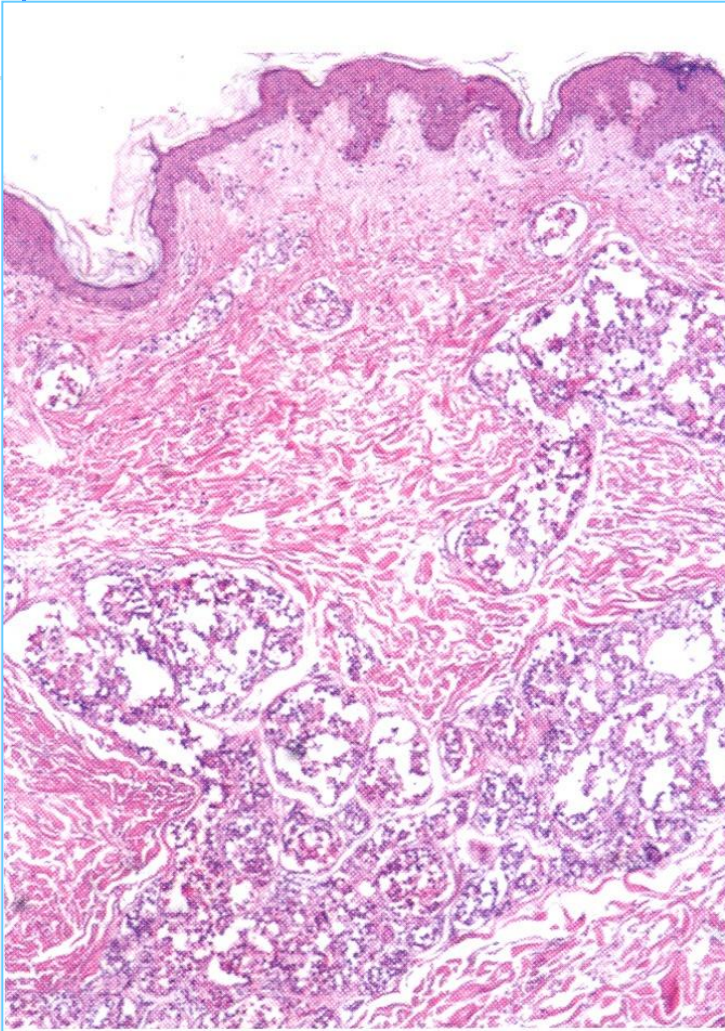
• Τύποι μεγαλοκυτταρικών Β λεμφωμάτων που εμφανίζονται στο δέρμα και δεν δύναται να κατηγοριοποιηθούν ως 'τύπου ποδός' ή ως λέμφωμα των βλαστικών κέντρων

• Περιπτώσεις δερματικών μεγαλοκυτταρικών Β λεμφωμάτων 'τύπου ποδός' bcl2- δεν συμπεριφέρονται διαφορετικά από τις αντίστοιχες bcl2+, οπότε δεν κατατάσσονται στους 'λοιπούς τύπους'.

- Β λέμφωμα πλούσιο σε Τ λεμφοκύτταρα
- Αναπλαστική ποικιλία μεγαλοκυτταρικού Β λεμφώματος
- Πλασμαβλαστικό λέμφωμα
- Ενδαγγειακό μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα

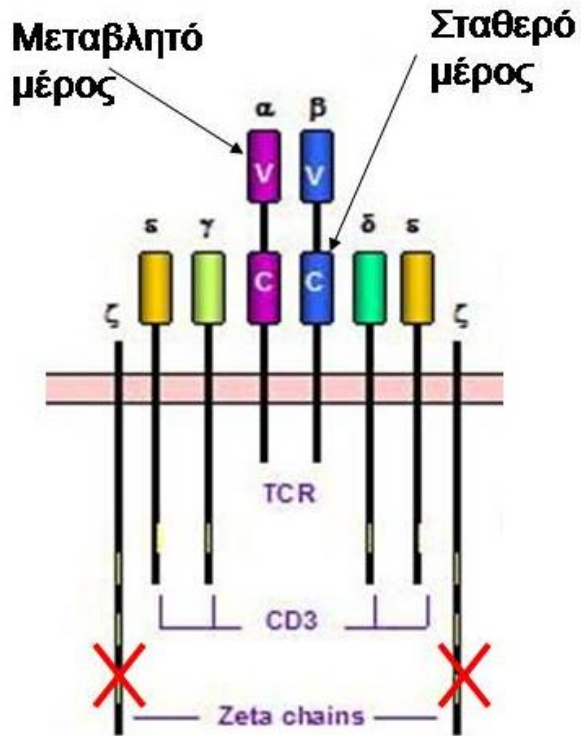
Αποκλεισμός
δευτεροπαθούς
διήθησης του
δέρματος

ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟ Β ΛΕΜΦΩΜΑ



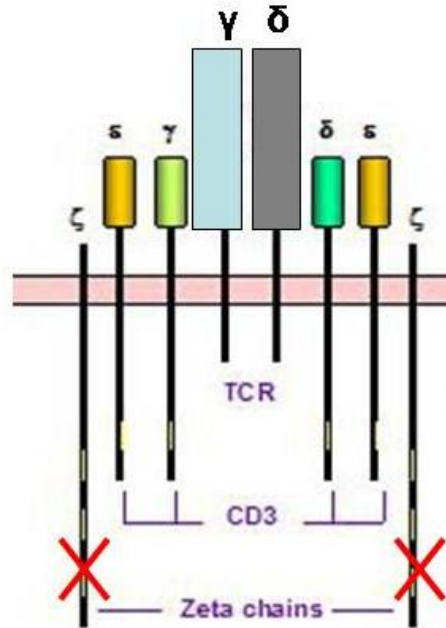
CD20

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Τ- ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ (CTCL)

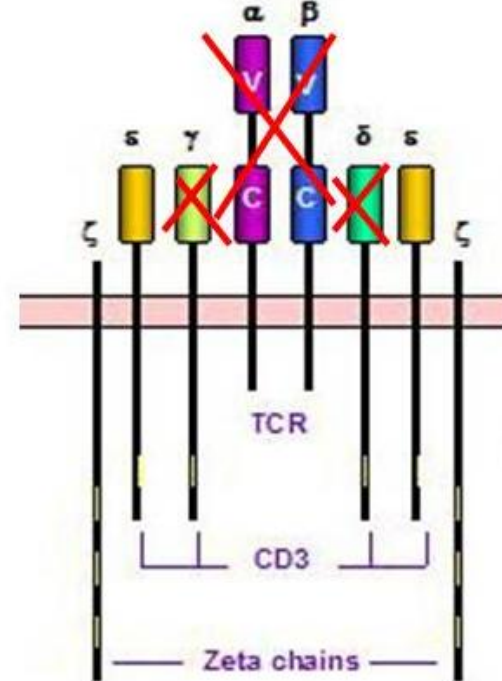


Ώριμα αβ Τ-λεμφοκύτταρα
2 α,β αλυσουσ και το CD3 κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα: γ,δ,ε αλυσουι

Τ κυτταρικός υποδοχέας (TCR)



Ώριμα γδ Τ-λεμφοκύτταρα
2 γ,δ αλυσουσ και το CD3 κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα: γ,δ,ε αλυσουι



NK-λεμφοκύτταρα CD3
κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα:ε αλυσουι και ζ βοηθητικές αλυσουι

List of markers applicable to formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections for the diagnosis of peripheral NK/T cell lymphomas (**ESMO Guidelines**).

- T-cell markers: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD52, β F1, TCR γ
- Cytotoxic markers: TIA1, granzyme B, perforin
- FTH markers: CD10, Bcl6, PD1, CXCL13, SAP, ICOS, CCR5
- Treg markers: FoxP3
- NK-cell markers: CD16, CD56, CD57
- Activation markers: CD25, CD30
- Others: CCR4, ALK, EMA, CD45
- Proliferation: MIB1/Ki-67
- B-cell markers: CD20, BSAP/PAX5
- Follicular dendritic cells: CD21
- Histiocytes and epithelioid elements: CD68/PG-M1
- EBV: EBER ISH, LMP1, EBNA2

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Τ- ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ (CTCL)

❖ Ορισμός: Τ περιφερικά λεμφώματα τα οποία εμφανίζονται στο δέρμα χωρίς εξωδερματική νόσο κατά τη διάγνωση

✓ Διακρίνονται 3 κύριες κατηγορίες:

1. Κλασσικά CTCLs: σπογγοειδής μυκητίαση (MF) και ποικιλίες αυτής, σύνδρομο Sezary
2. Πρωτοπαθείς CD30+ λεμφοεπιπλαστικές εξεργασίες δέρματος: δερματικό αναπλαστικό Τ λέμφωμα (C - ALCL) και λεμφωματοειδής βλατίδωση (LyP)
3. Λοιποί τύποι (Non-MF CD30 - CTCLs)



90%
CTCLs

ΣΠΟΓΓΟΕΙΔΗΣ ΜΥΚΗΤΙΑΣΗ (MF)

- ✓ **Επιδερμοτροπικό CTCL** που χαρακτηρίζεται από μικρού/ μέσου μεγέθους T- λεμφοκύτταρα με εγκεφαλοειδείς πυρήνες
- ✓ Ο όρος θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον για τις περιπτώσεις με παρουσία των **χαρακτηριστικών δερματικών αλλοιώσεων**
- ✓ **Συχνότερος τύπος CTCL (50%)**
- ✓ **Ενήλικες, συνήθως ηλικιωμένοι (Α>Γ), με κνησμώδεις αλλοιώσεις σε διαφορετικά κλινικά στάδια**
- ❖ **Ο επιδερμοτροπισμός διαφέρει από την εξωκύτωση λεμφοκυττάρων (δερματίτιδα/ έκζεμα) λόγω της απουσίας (προβάλλουσας) σπογγίωσης**

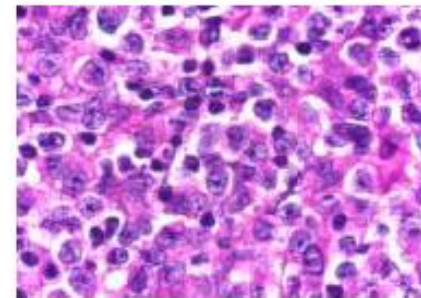
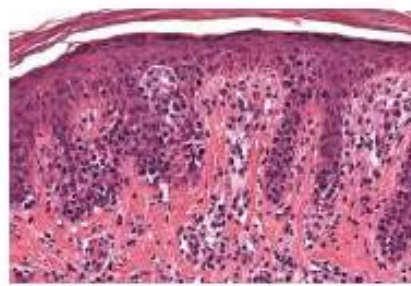
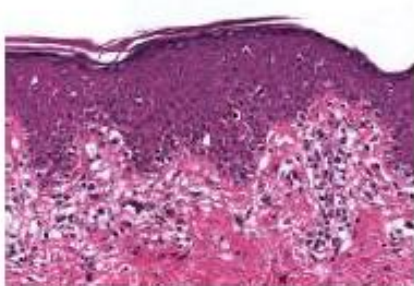
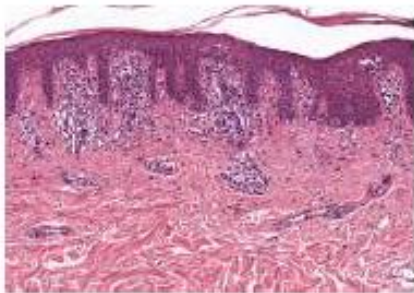


Mycosis fungoides

Patch

Plaque

Tumor



MF – στάδιο κηλίδας



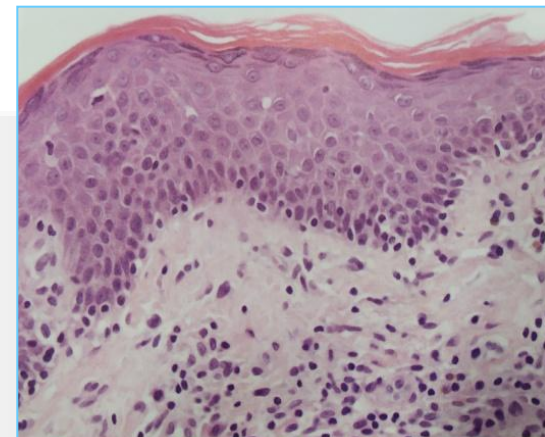
Ερυθματώδεις αλλοιώσεις με απολέπιση στον κορμό



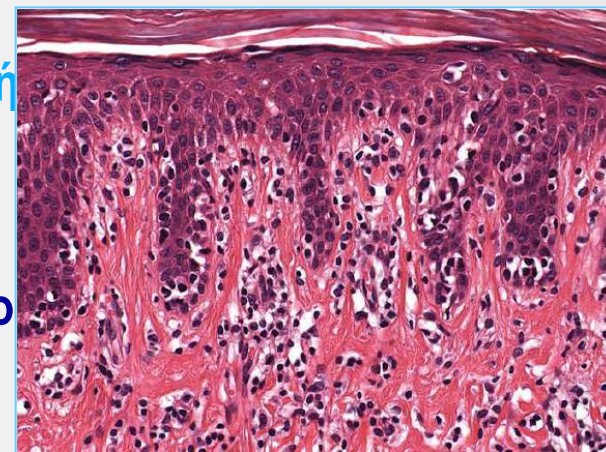
Ποικιλοδερματική μορφολογία

Ιστολογική Εικόνα

- ✓ Ευρήματα συχνά αμβληχρά
- ✓ Επιδερμίδα συχνά ακανθωτική με εστιακή παρακεράτωση
- ✓ Ενίοτε υδρωπική εκφύλιση
- ✓ Μικρός αριθμός ενδοεπιδερμικών άτυπων λεμφοειδών κυττάρων στη βασική στιβάδα
- ✓ Περιαγγειακή λεμφοιστιοκυτταρική διήθηση στο ανώτερο χόριο



Ήπια ακάνθωση & βασική λεμφοκυττάρωση



Βασική λεμφοκυττάρωση

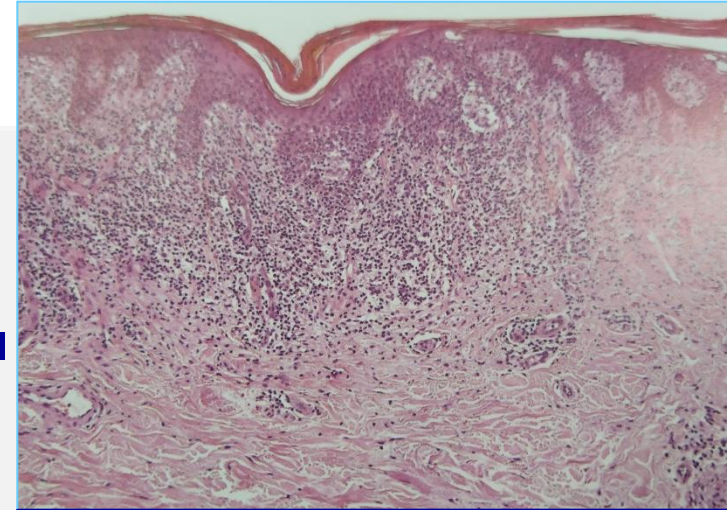
MF – στάδιο πλάκας



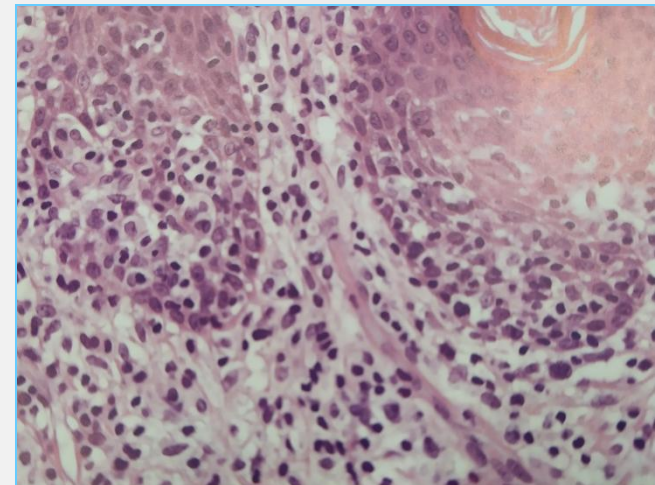
Μεγάλες
ερυθηματώδεις
πλάκες με
απολέπιση

Ιστολογική Εικόνα

- ✓ Συνήθως ακανθωτική (ενίοτε ψευδοεπιθηλιωματώδης) επιδερμίδα με υπερκεράτωση και παρακεράτωση
- ✓ Έντονος επιδερμοτροπισμός
- ✓ Παρουσία αποστημάτων Pautrier (17-37.5%)
- ✓ Συχνή προσβολή θυλακικού ή εκκρινούς επιθηλίου



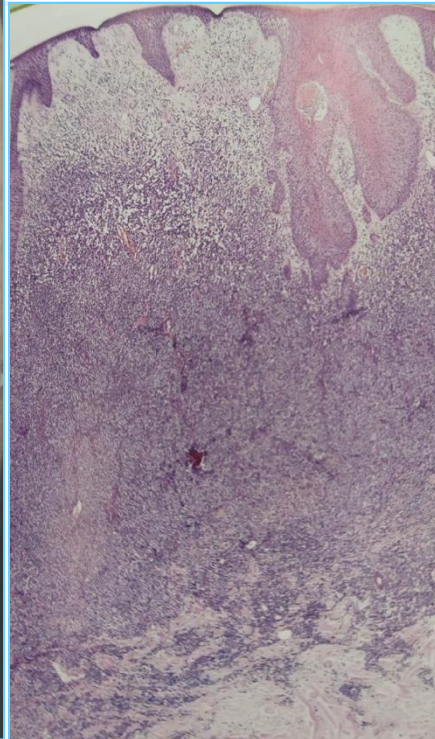
Ψωριασιόμορφη επιδερμίδα – πυκνή ταινιοειδής διήθηση χορίου



Εμφανής επιδερμοτροπισμός

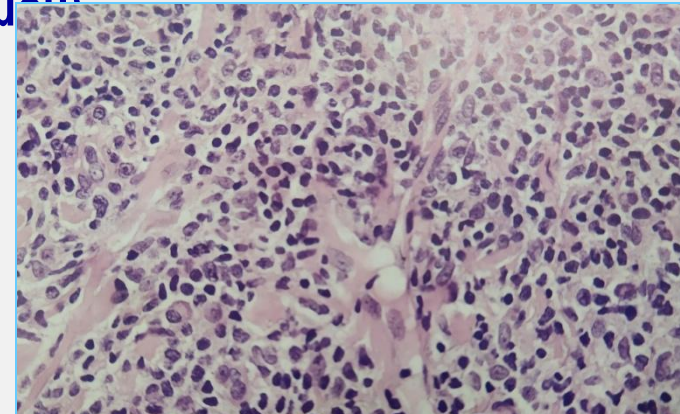
MF – στάδιο όγκου

Ιστολογική Εικόνα



Απουσία
επιδερμοτροπισμού –
Πυκνή διήθηση

- ✓ Μαζική διήθηση χορίου συχνά επεκτεινόμενη στο υποδόριο από κύτταρα τύπου MF
- ✓ Συχνή εξέλκωση επιδερμίδας
- ✓ Επιδερμοτροπισμός κατά κανόνα απουσιάζει
- ✓ Πρόσμιξη μεγάλου αριθμού βλαστών (<25% του πληθυσμού)

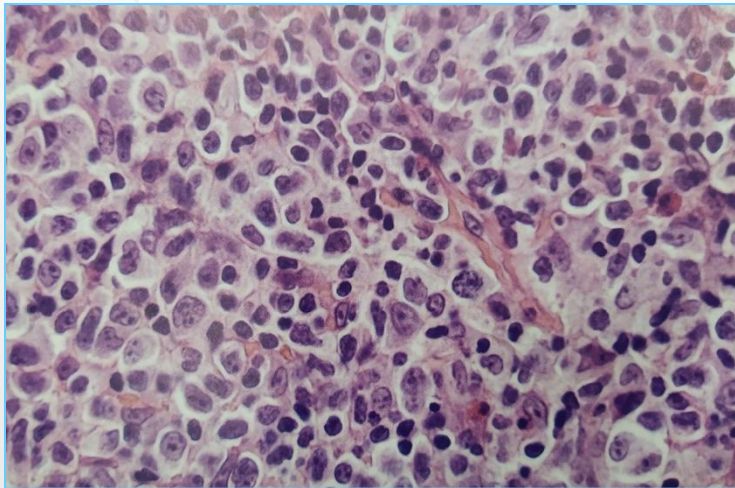


Διάσπαρτα βλαστόμορφα κύτταρα MF

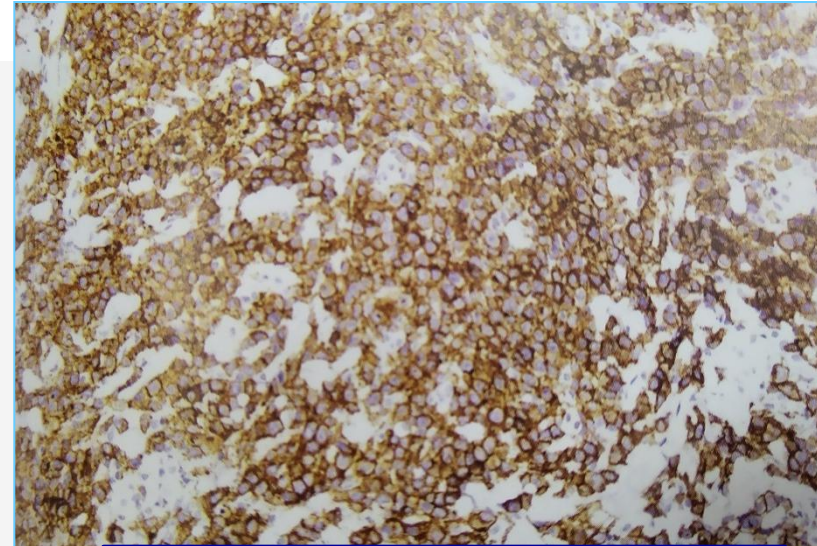
Εξέλιξη MF (Large Cell Transformation)

- ✓ Διαπιστώνεται στο 10-23% των περιπτώσεων
- ✓ Σχετίζεται με πολύ πτωχή πρόγνωση
- ✓ Ιστολογικά κριτήρια: $\geq 25\%$ παρουσία βλαστών* ή σχηματισμός όζου

*Βλάστες= κύτταρα με 4πλάσιο μέγεθος σε σχέση με τα μικρά λεμφοκύτταρα



Επικράτηση βλαστόμορφων κυττάρων με πυρήνιο- ↑μιτωτική δραστηριότητα

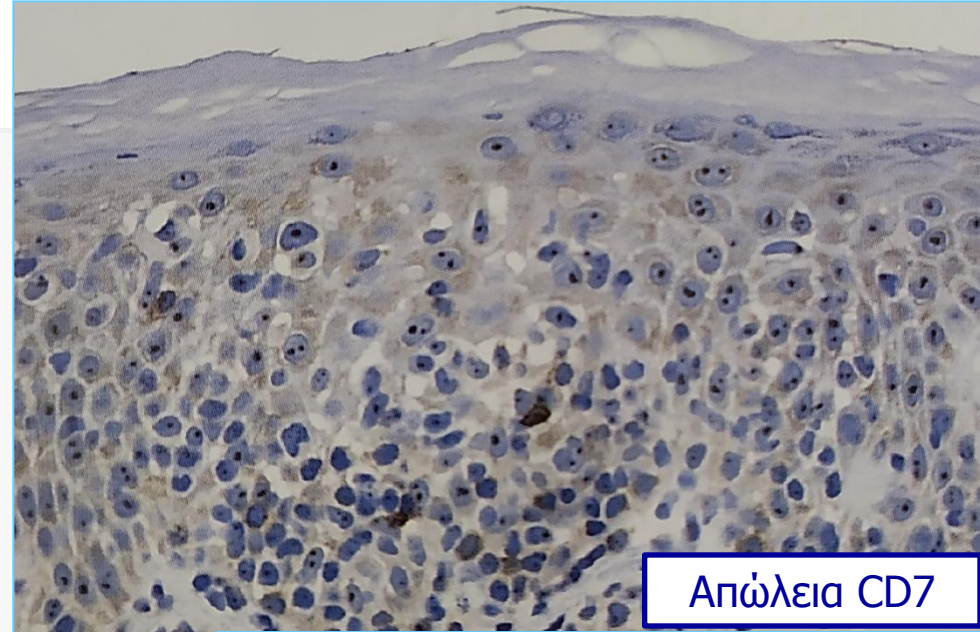


Έκφραση CD30

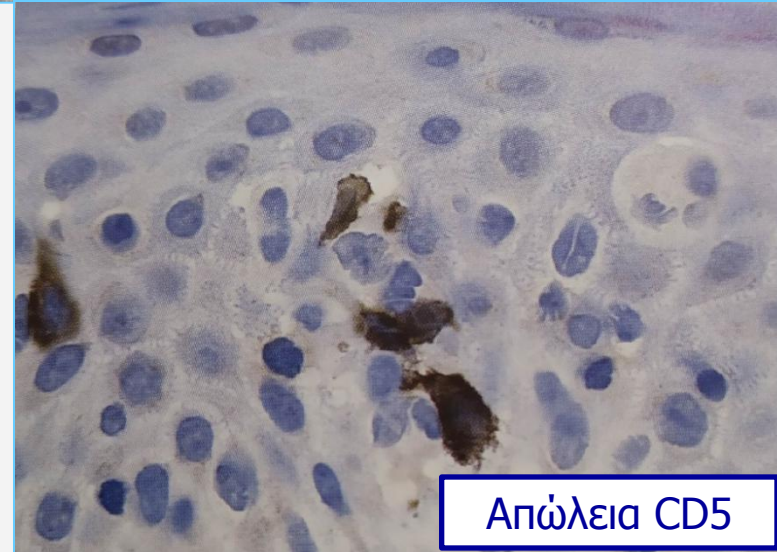
- ✓ Παρατηρείται στο 30-50% των περιπτώσεων και στο 50% αυτών αφορά στο 75% του πληθυσμού
- ❖ Δι/δ από C-ALCL και LyP από την κλινική εικόνα

MF – Ανοσοφαινότυπος (1)

- ✓ Συνήθως CD2,3,4 +/- CD45 RO +
- ✓ CD8, CD56 και κυτταροτοξικά μόρια σπάνια + (συνήθως σε στάδιο όγκου και transformed MF)
- ✓ Έκφραση CD30 από τα μεγάλα κύτταρα -> σχετίζεται με εξέλιξη
- ✓ Έκφραση CD25 στο 50% των περιπτώσεων και CLA
- ✓ Απουσία προγνωστικής σημασίας του ανοσοφαινότυπου
- ✓ Σημαντική απώλεια CD7 (>70%) και CD62 (>50%) (παρατηρείται και σε φλεγμονώδεις δερματοπάθειες)



Απώλεια CD7



Απώλεια CD5

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣÉZARY (SS)



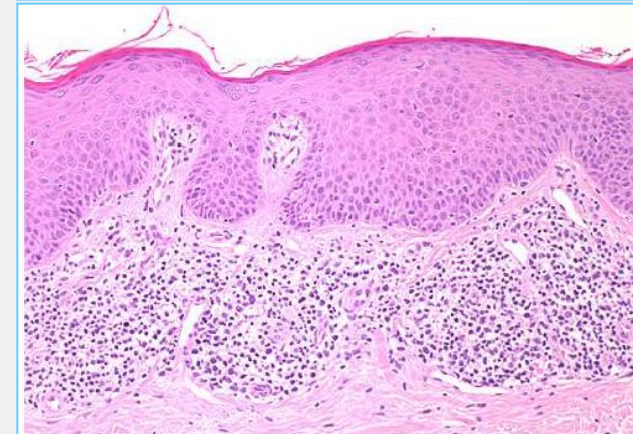
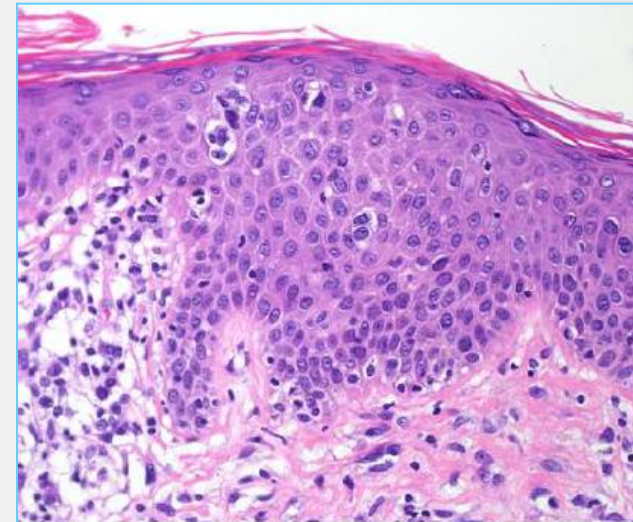
Κλινική εικόνα

- ✓ Ενήλικες συνήθως ηλικιωμένοι με κνησμώδες ερυθρόδερμα και γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
- ✓ Ταυτόσημος T κλώνος σε περιφερικό αίμα, δέρμα & λεμφαδένες
- ✓ Τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω:
 - $CD4/CD8 >10$ στο περιφερικό αίμα
 - Σézary κύτταρα στο περιφερικό αίμα $>1000/mm^2$
 - Απώλεια T αντιγόνων (CD7)

Ιστολογική εικόνα: τύπου early MF ή μη ειδική (30%)

Ανοσοφαινότυπος

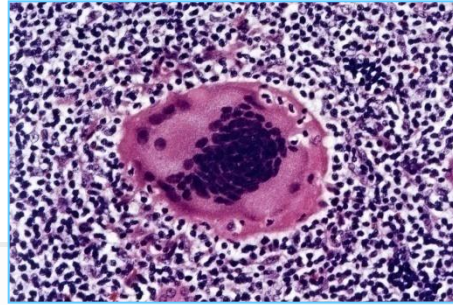
- ✓ CD2, CD3, CD4, CD5+/CCR4+, CD7, CD8-



Ποικιλίες MF

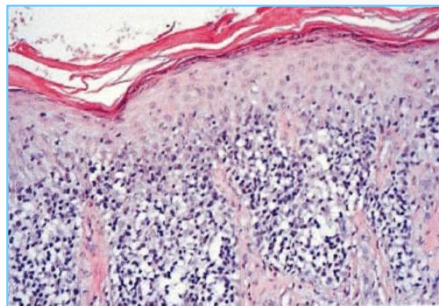
Κοκκιωματώδες χαλαρό δέρμα

- Χαλαρό δέρμα σε μασχάλες & βουβωνική χώρα
- Εκσεσημασμένη κοκκιωματώδης αντίδραση & CD4+ κλωνικά T λεμφοκύτταρα
- Διακρίνεται από την κοκκιωματώδη MF (WHO 2017)



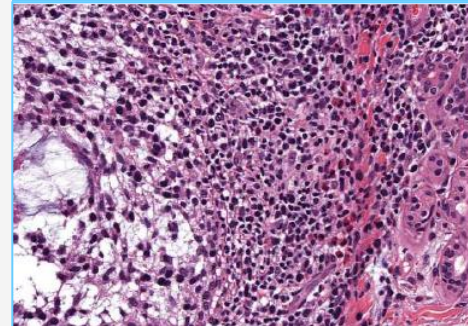
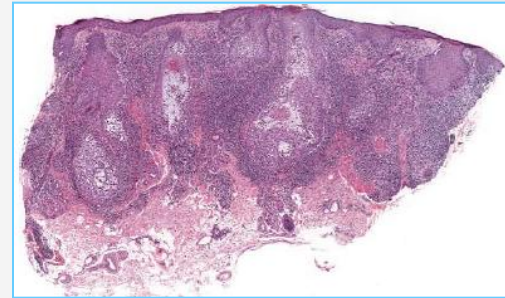
Πατζετοιδής δικτύωση

- Παρουσία CD4+ ή CD8+ μέσου/μεγάλου μεγέθους T λεμφοκυττάρων εντός της επιδερμίδος
- «Εντετοπισμένες ερυθρές πλάκες» « CD30+ »
- 5ετής επιβίωση >90%

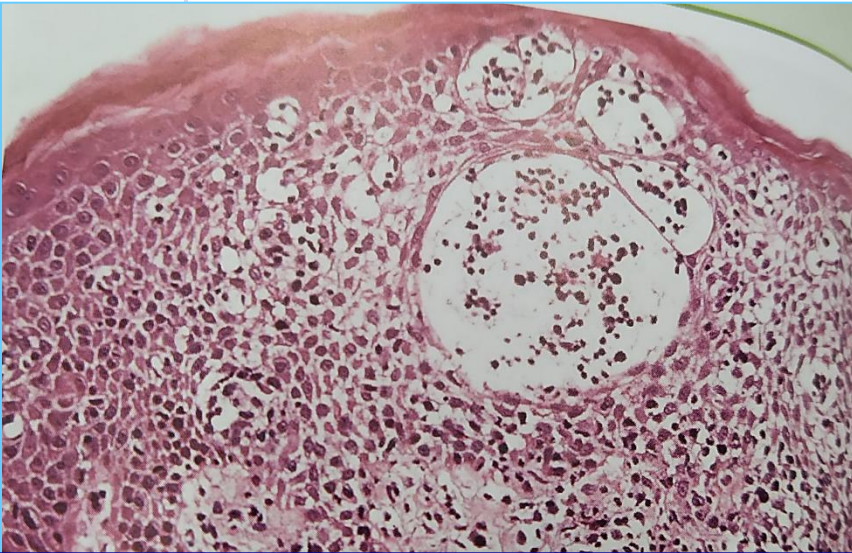


Θυλακιοτρόπος MF (5ετής επιβίωση 62-74%)

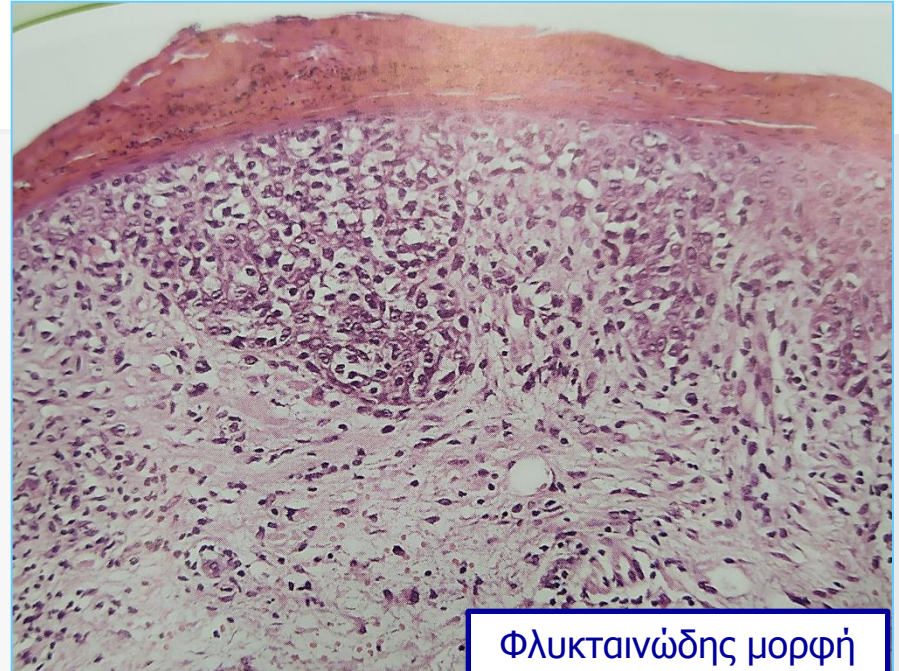
- Πλάκες- κηλίδες με αλωπεκία
- Πυκνό περιθυλακικό διήθημα
- Μικρού/μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα
- Απουσία ενίοτε θυλακικής βλεννίνωσης (30%) και συνήθως επιδερμοτροπισμού (60%)



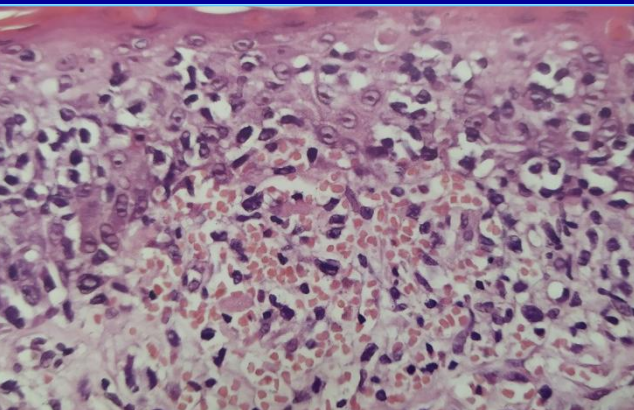
Ασυνήθιστα ιστολογικά ευρήματα σε MF



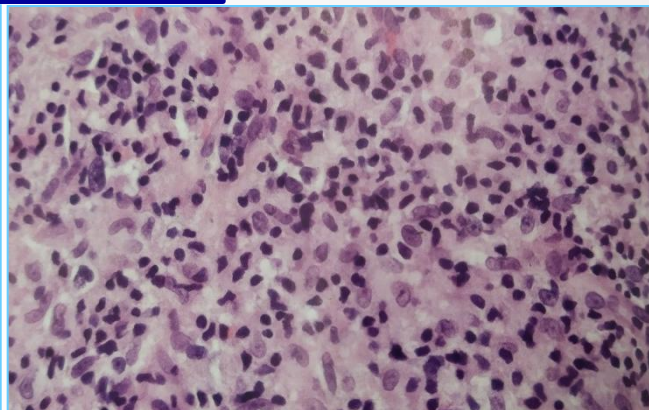
Σχηματισμός σπογγιωτικών φυσαλίδων (δ.δ. Από πεμφιγοειδές ή λοίμωξη -> PAS και απυκία λεμφοκυττάρων)



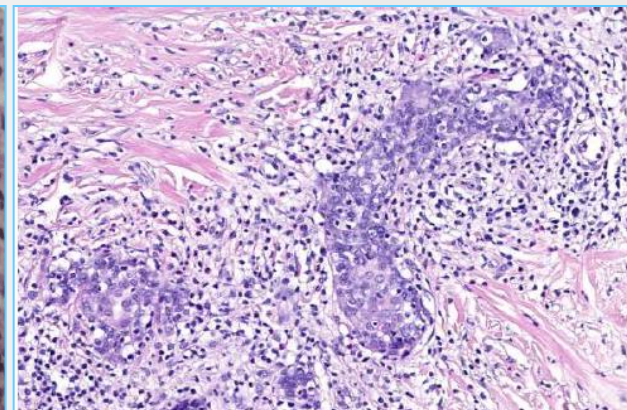
Φλυκταινώδης μορφή



Πορφυρική μορφή



Κοκκιωματώδης MF



Συριγγοτρόπος MF

Unilesional folliculotropic mycosis fungoides: a unique variant of cutaneous lymphoma.

Amitay-Laish I¹, Feinmesser M, Ben-Amitai D, Fenig E, Surin D, Hodak E

Author information

¹Department of Dermatology, Rabin Medical Center, Petach Tikva, Israel; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.

7 patients reported in the literature: 5 men, 2 women

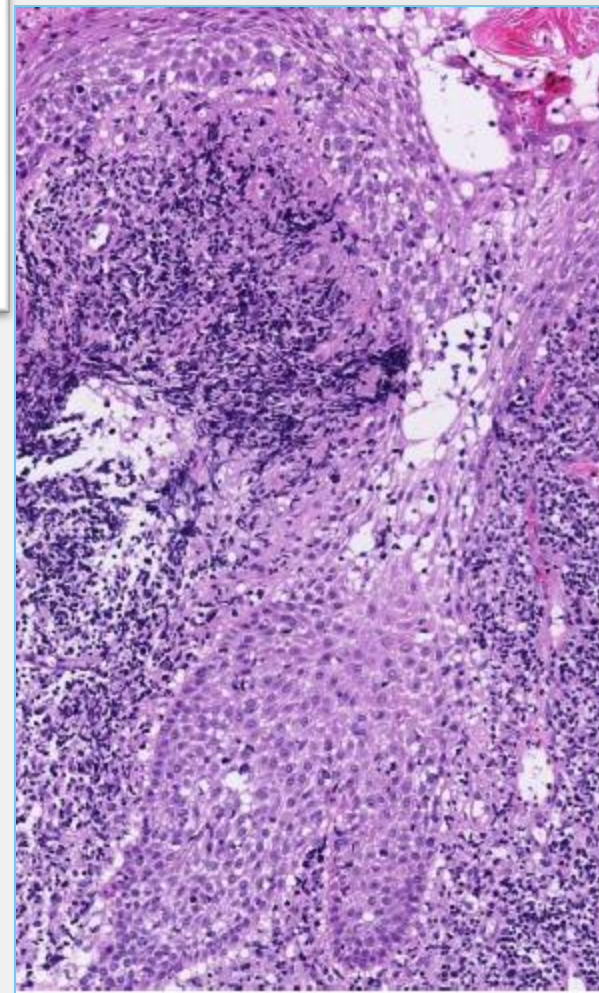
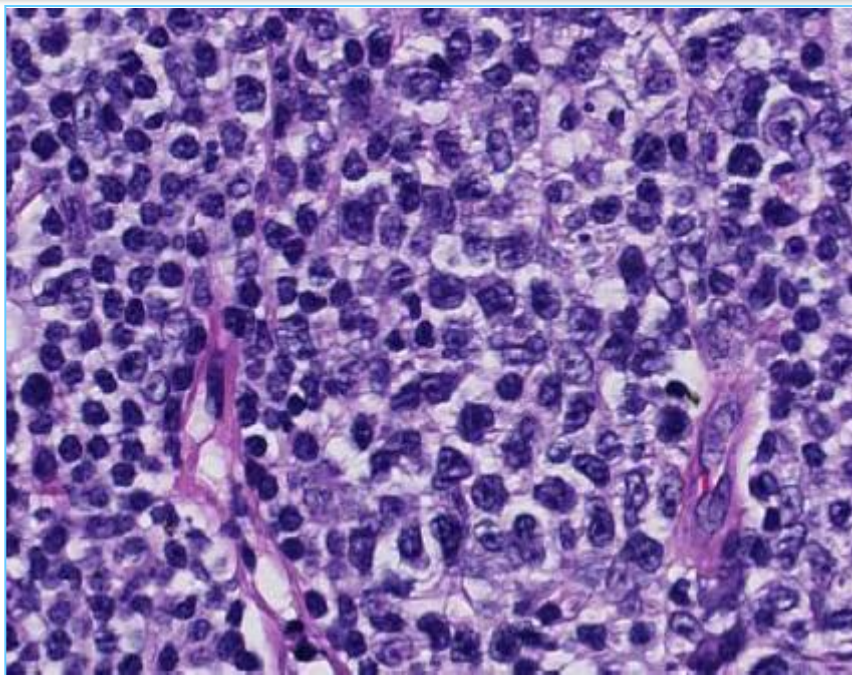
Mean age at dx: 38 years (2 pats. <18 years)

Limb > trunk > face

Atypical CD4+ lymphocytes

Monoclonal T-cells in 3/6 cases

Excellent prognosis with no multifocal or extracutaneous spread



Διαφορική διάγνωση MF / SS

- Στάδιο κηλίδας: χρόνια επιπολής δερματίτιδα – λειχηνοειδής δερματοπάθεια – λεμφωματοειδής αντίδραση σε φάρμακα (ιστορικό)
 - ❖ Στοιχεία υπέρ πρώιμης MF
 - Γραμμικός επιδερμοτροπισμός
 - Απουσία προβάλλουσας σπογγίωσης
 - Ενδοεπιδερμικά λεμφοκύτταρα μεγαλύτερα από αυτά του χορίου
 - Σχοινοειδής ίνωση θηλώδους χορίου
- Ογκόμορφη MF: λοιποί τύποι CTCL [προηγούμενες βιοψίες, κλινική εικόνα, ιστορικό]
- Transformed MF: C-ALCL και LyP [κλινική εικόνα, ιστορικό]

Only few CD7+ cells

High number of PD-1+ cells

Strong expression of TOX

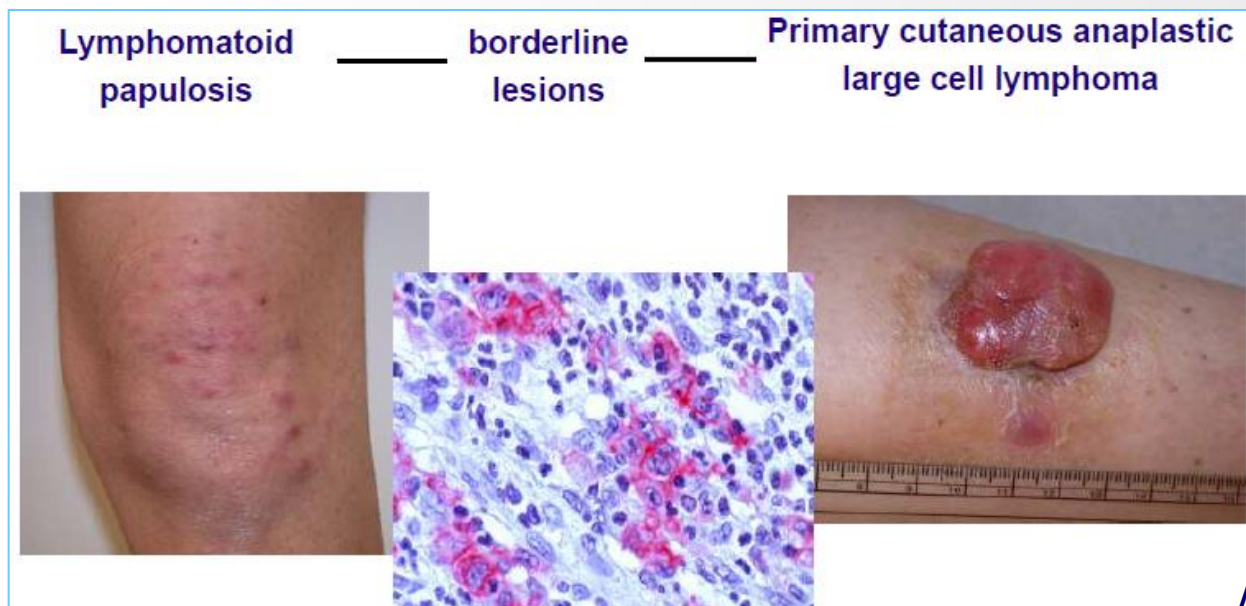
SES rather than EID

SES: Σ. Sezary

EID: Ερυθροδερμική φλεγμονώδης δερματοπάθεια

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ CD30+ ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

- 20-25% των CTCLs
- Πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό T λέμφωμα (C-ALCL)
- Λεμφωματοειδής βλατίδωση (LyP)
- Οριακές περιπτώσεις (→ η κλινικοπαθολογοανατομική εικόνα δεν επαρκεί για τη διάκριση C-ALCL/LyP)
- Σημαντικές ιστολογικές / ανσοφαινοτυπικές / γονοτυπικές ομοιότητες → απαραίτητη η συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας για τη διαφορική διάγνωση



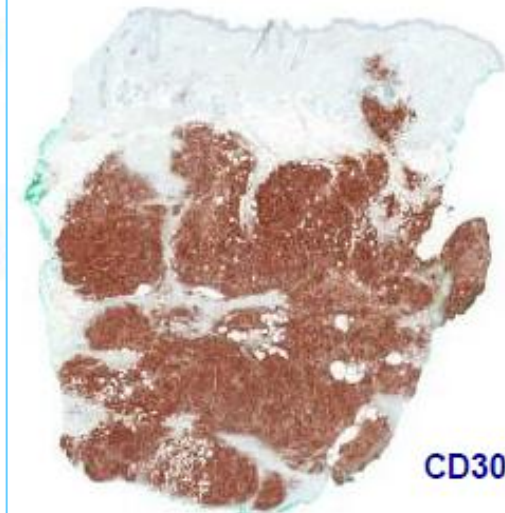
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ (C-ALCL)

Ορισμός:

- Μεγάλα συχνά αναπλαστικά κύτταρα
- >75% του πληθυσμού CD30+
- Απουσία κλινικής εικόνας ή ιστορικού σπογγοειδούς μυκητίασης (→transformed MF) ή άλλου λεμφώματος (→ δευτεροπαθές ALCL)
- Απουσία συστηματικού ALCL που διηθεί το δέρμα.

The morphologic spectrum of primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma: a histopathologic study on 66 biopsy specimens from 47 patients with report of rare variants

Cesare Massone et al.2007



C-ALCL

Κλινική εικόνα

- Ενήλικες, A>Γ
- Μονήριες ή εντετοπισμένες, συχνά εξελκώμενες αλλοιώσεις, >2εκ.
- Πολυεστιακές βλάβες 20%
- Μερική / πλήρης αυτόματη υποστροφή στο 40%
- Εξωδερματική εντόπιση 10%
- 5ετής επιβίωση >90% (vs 24% για δευτεροπαθή διήθηση του δέρματος από συστηματικό ALCL)



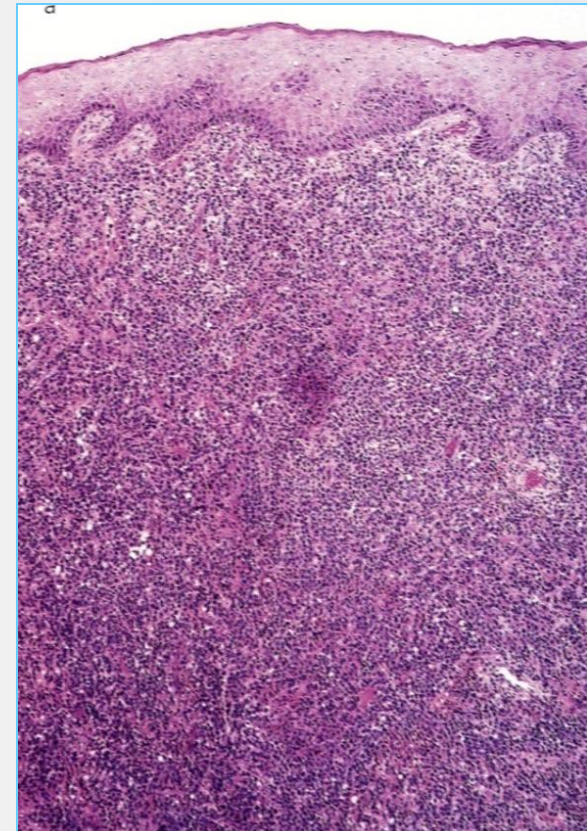
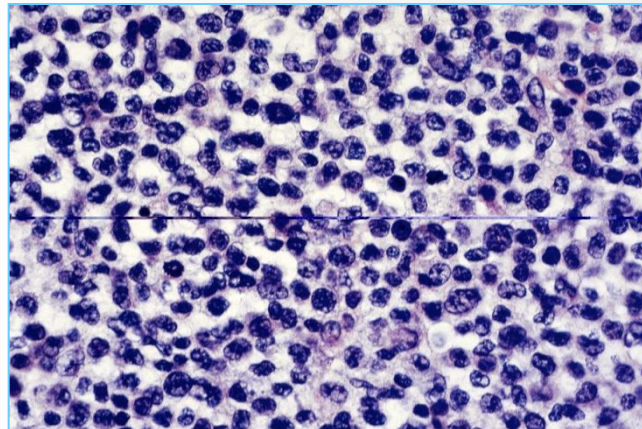
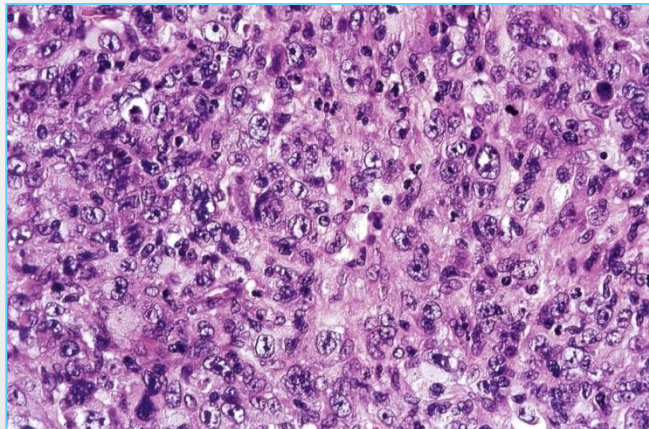
C-ALCL

Ιστολογική εικόνα

- Οζώδης / διάχυτη ανάπτυξη μεγάλων συνήθως αναπλαστικών πλειόμορφων ή ανοσοβλαστικού τύπου κυττάρων
- Σπάνια επιδερμοτροπισμός (έντονος σε περιπτώσεις με **DUSP22/ IRF4** αναδιάταξη)

Δ.Δ. από LyP

- (Ενίοτε προέχων) αντιδραστικός πληθυσμός Ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ιστιοκύτταρα, μικρά ώριμα λεμφοκύτταρα (ομοιότητα με LyP)
- Ενίοτε υπερπλασία επιδερμίδας

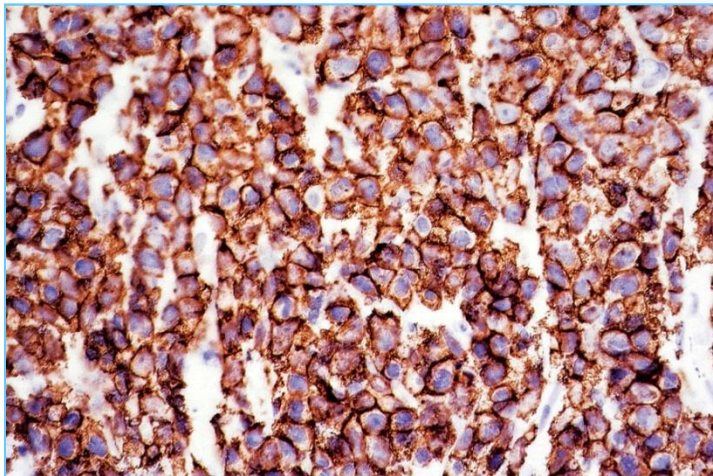


C-ALCL

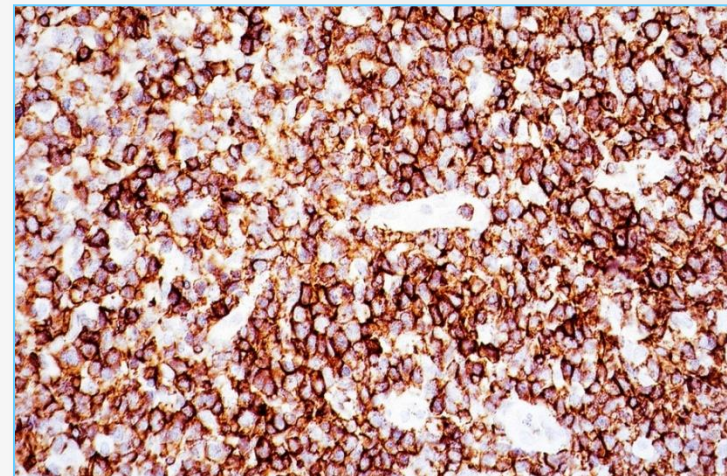
Ανοσοφαινότυπος - Γονότυπος

- CD2/CD5/CD3+ (ποικίλη έκφραση)
- CD4 + >>> CD8+
- CD30+ >75% / CD15+ (40%) / PAX5- / MUM1+
- EMA- / ALK- (σπάνια +)
- Κυτταροτοξικά μόρια: συνήθως +
- Απουσία t (2;5) - Παρουσία TcR αναδιατάξεων
- Αναδιατάξεις p63 σπάνιες, με πτωχή πρόγνωση
- Σπάνια NPM1/ ΤΥΚ2 διαμεταθέσεις (c-ALCL και Lyp)

CD30

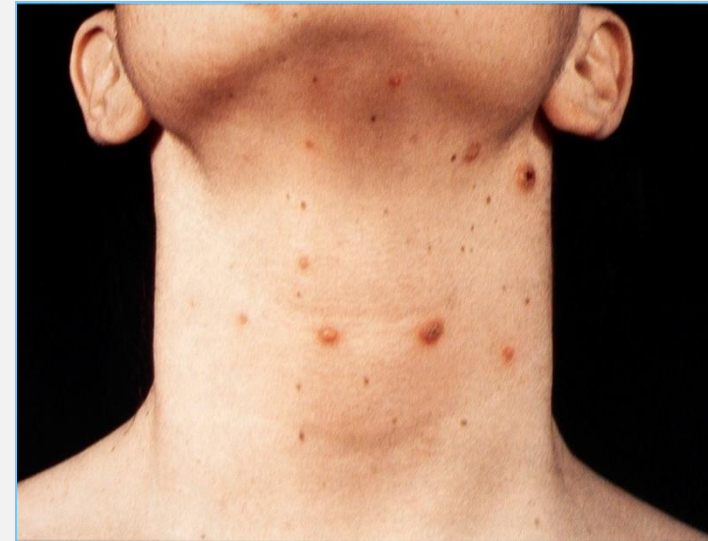


CD4



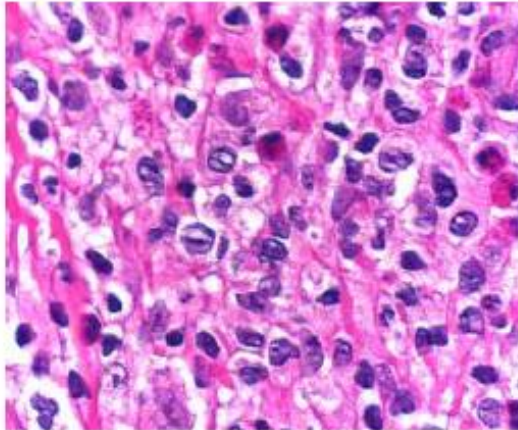
ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΒΛΑΤΙΔΩΣΗ (LYP)

- Ορισμός: Χρόνια, υποτροπιάζουσα, αυτοιώμενη βλατιδοοζώδης / βλατιδονεκρωτική αλλοίωση με ιστολογικά χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε C-ALCL και προέχοντα αντιδραστικό πληθυσμό
- Κλινική εικόνα:
- - Νέα άτομα
- - Πολλαπλές βλατίδες / όζους <u>1εκ.</u>, που υφίστανται αυτόματα εντός 2-6 εβδομάδων με παρουσία ουλής
- - 20% συνδυασμός με άλλο τύπο δερματικού λεμφώματος
- Ποικιλία ιστολογικής εικόνας αναλόγως των υποτύπων

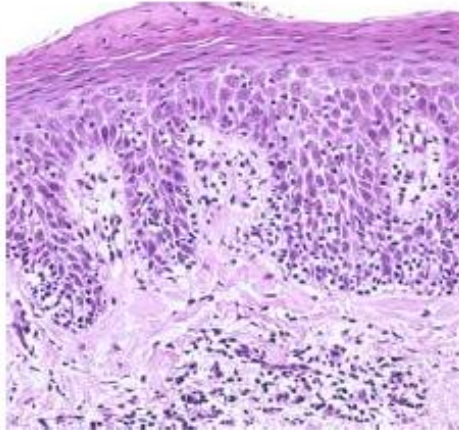


LyP – histological types

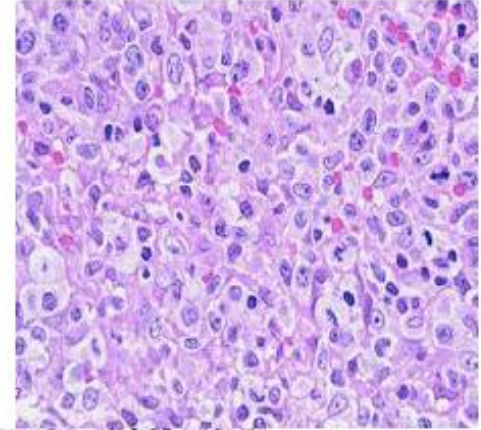
Type A 80%



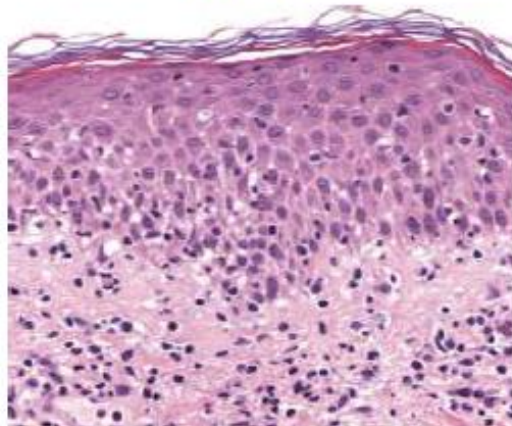
Type B <5%



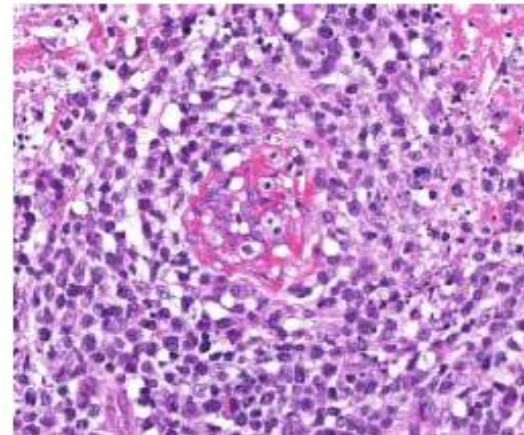
Type C 10%



Type D <5%

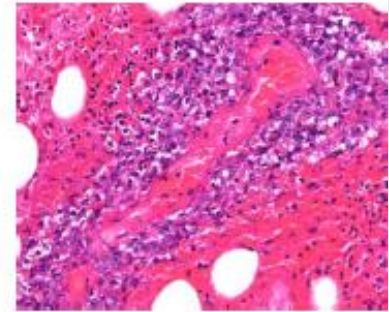
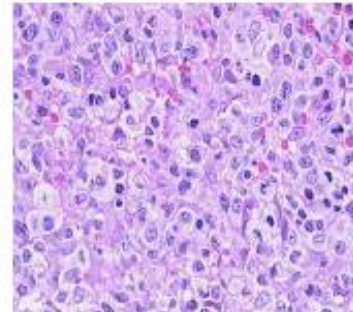
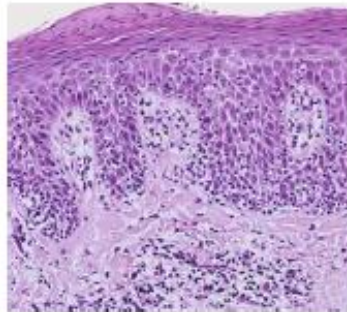
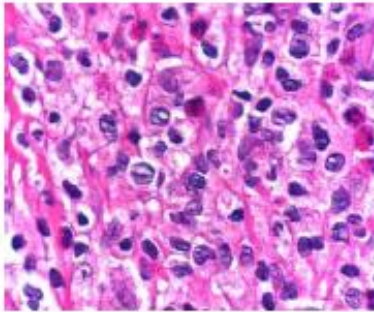


Type E <5%



LyP types

Type	Histology	Histologic mimicker
Type A	Scattered CD30+, large	Hodgkin lymphoma
Type B	Epidermotropic CD30-/+ small	Mycosis fungoides
Type C	Cohesive sheets CD30+, large	ALCL
Type D	Epidermotropic CD30+ CD8+ small	AECTCL (Berti lymphoma)
Type E	Angioinvasive CD30+ CD8+>CD4+	Extranodal NK/T, GD-TCL

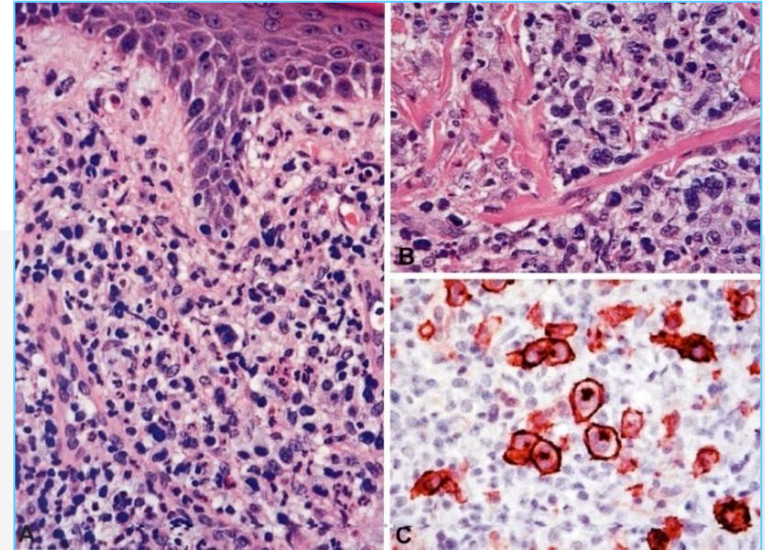


- > Overlapping features in individual lesions
- > Various types in the same individual patient
- > No differences in clinical presentation
- > All LyP types share the same biologic behaviour
- > No prognostic impact

LyP – Ιστολογικοί υπότυποι

Τύπος A (ιστιοκυτταρικός)

Μεμονωμένα ή σε μικρές αθροίσεις
μεγάλα άτυπα κύτταρα **CD30+** εν μέσω
άφθονων αντιδραστικών κυττάρων



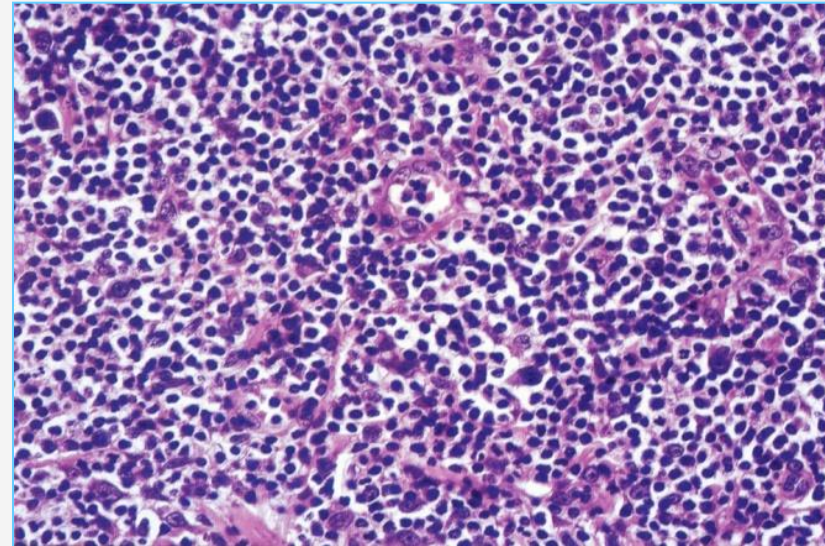
Τύπος A

CD30

Τύπος B (λεμφοκυτταρικός)

(Ομοιότητα με σπογγοειδή μυκητίαση)

Επιδερμοτροπισμός – μικρά κύτταρα με
εγκεφαλοειδείς πυρήνες, **CD30-**

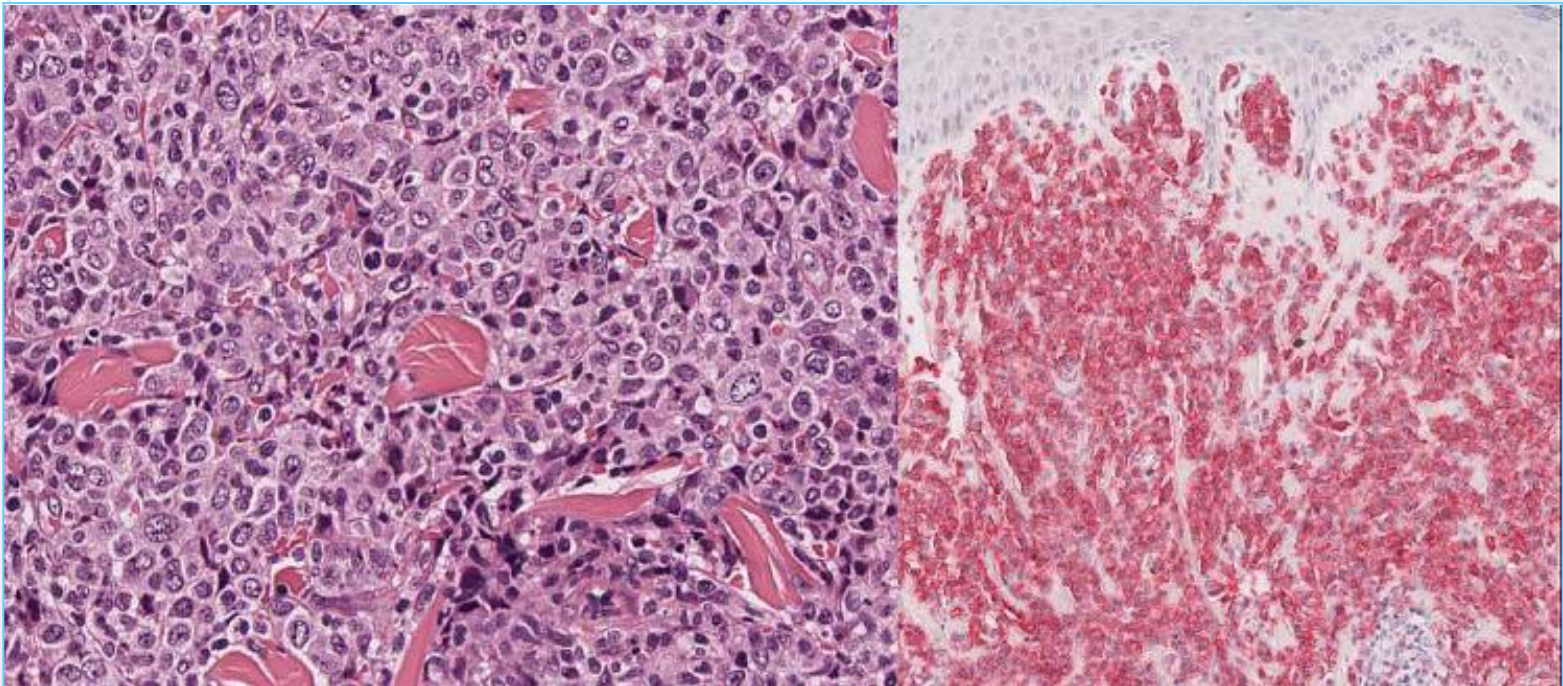


Τύπος B

LyP – Ιστολογικοί υπότυποι

Τύπος C (ομοιότητα με C-ALCL)

Μεγάλες αθροίσεις από άτυπα CD30+ κύτταρα εν μέσω σχετικά λίγων αντιδραστικών κυττάρων κυρίως στο χόριο

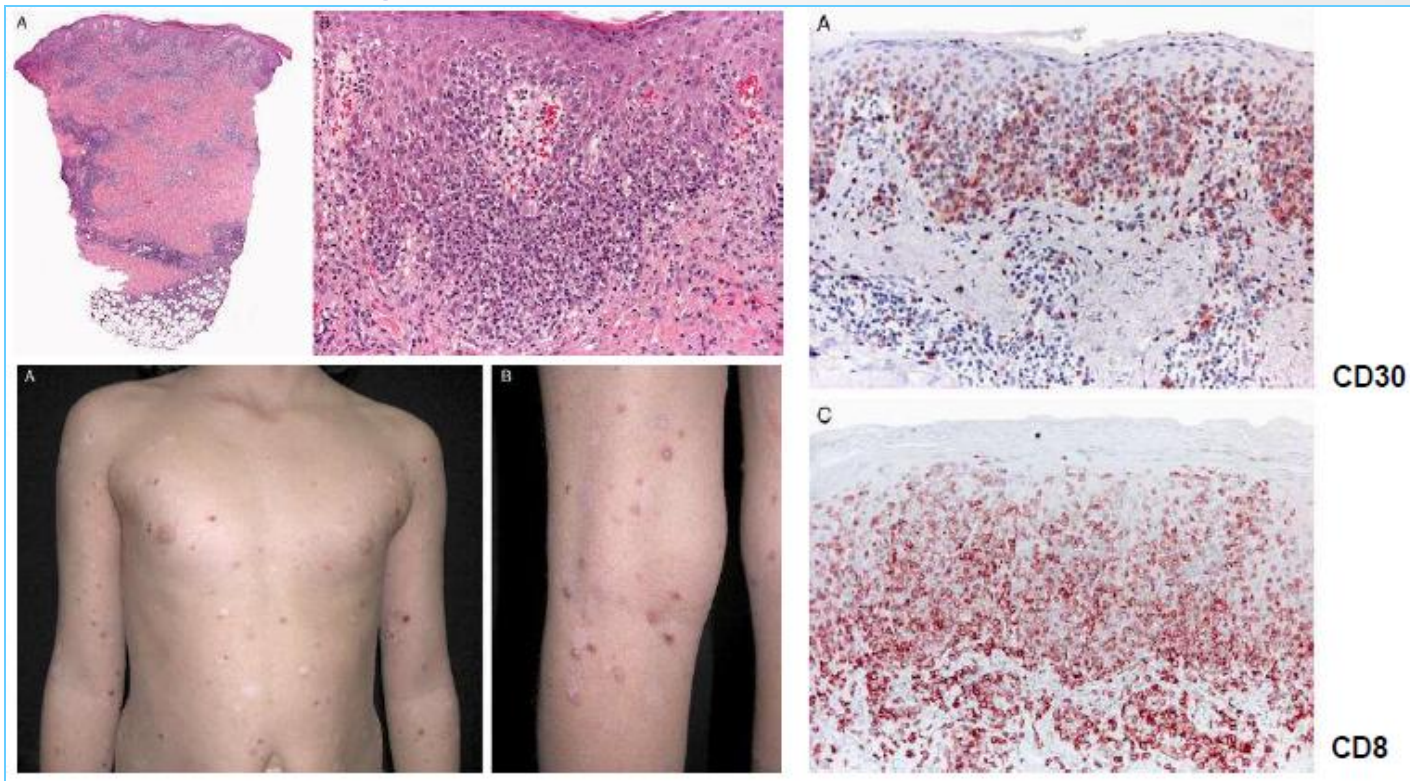


CD30

Τύπος C

LyP Type D

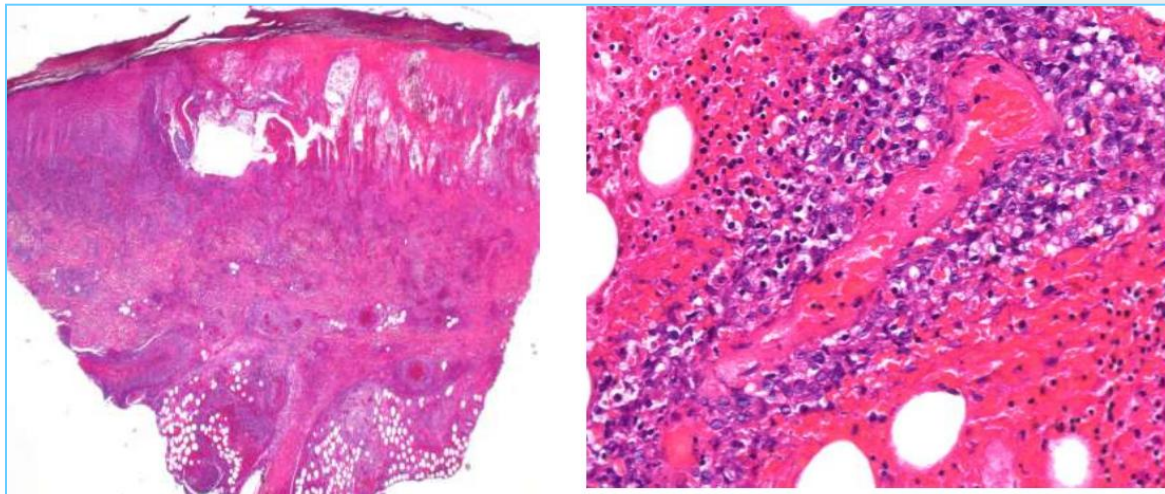
- CD 8 θετική
- Έντονος επιδερμοτροπισμός
- Ομοιότητα με CD 8+ επιθετικό επιδερμοτροπικό T λέμφωμα
- Μικρού/ μέσου μεγέθους κύτταρα CD30+ με κυτταροτοξικό φαινότυπο
- Ενίοτε γδ φαινότυπος



LyP Type E

Type E

- Μικρός αριθμός **ελκωτικών νεκρωτικών (eschar – like) βλαβών** μ.δ. 1-4 εκ.
- **Αγγειοκεντρικότητα / αγγειακή καταστροφή**
- Μικρού / μέσου μεγέθους κύτταρα
- Έκφραση **CD30** και συνήθως **CD8**



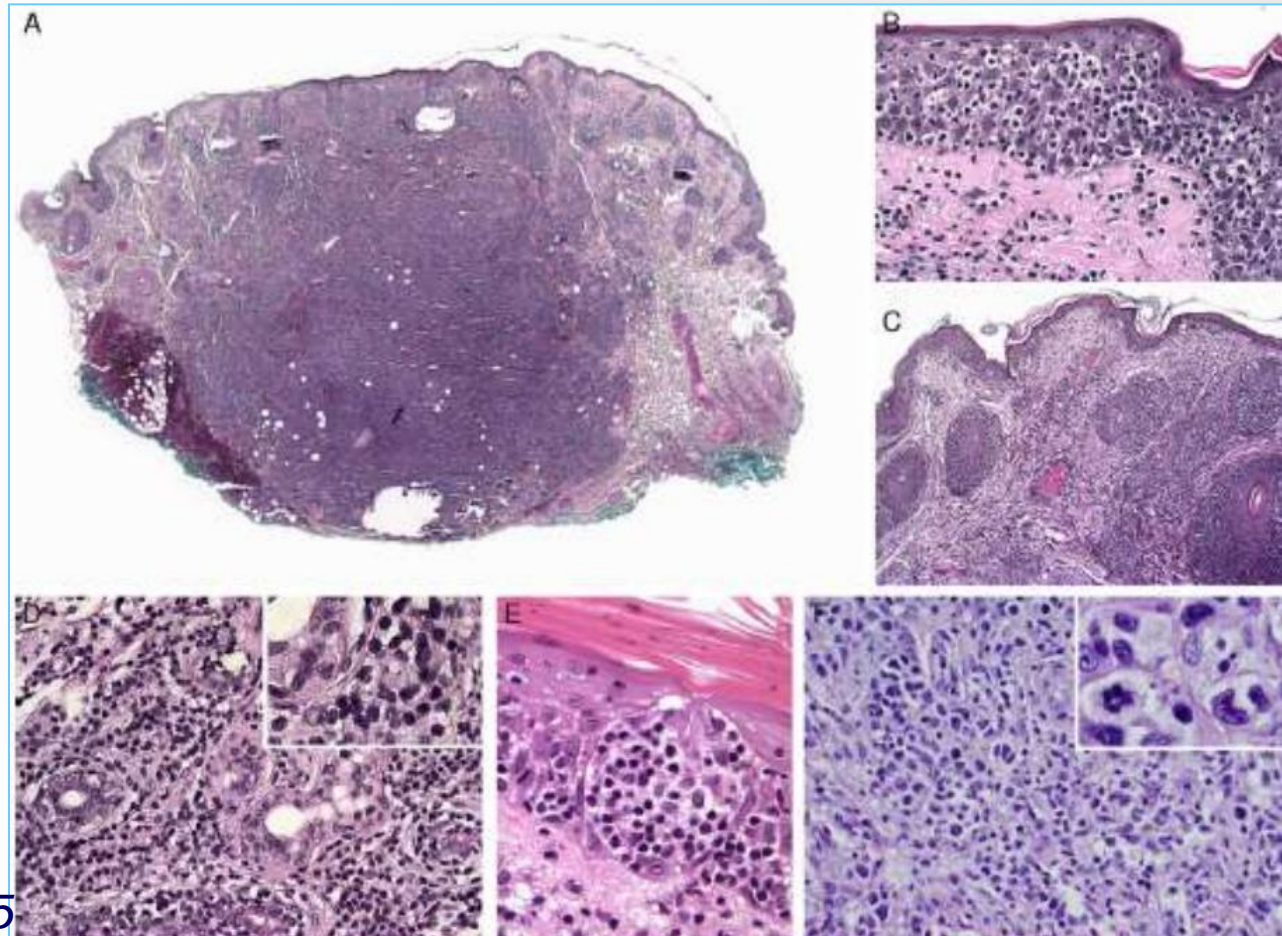
Ulceration, necrosis
Angiocentric and angiodestructive infiltrates
Medium-sized to large pleomorphic cells
CD3+ CD4- CD8+ (70%) CD30+



LyP με διαμεταθέσεις 6p25 (DUSP22 – IRF4) (<5%)

- Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα με εντοπισμένες αλλοιώσεις
- Διφασική μορφολογία (ομοιότητα με transformed MF)
- Επιδερμοτροπισμός από ασθενώς CD30+ μικρού/μέσου μεγέθους κύτταρα
- Χόριο: μέσου μεγάλου μεγέθους κύτταρα CD30+

*** Εκφραση MUM1/ IRF4



LyP – Διαφορική Διάγνωση

- Η έκφραση του CD30 δεν είναι ασφαλές κριτήριο για τη διαφορική διάγνωση CD30+ λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών και φλεγμονωδών δερματοπαθειών ή άλλων τύπων λεμφώματος
- Λοιμώδεις δερματοπάθειες με CD30+ κύτταρα οφειλόμενες σε μύκητες, παράσιτα, διάφορους ιούς
- Μη λοιμώδεις φλεγμονές δερματοπάθειες με CD30+ κύτταρα: οξεία λειχηνοειδής πιτυρίαση, ατοπική δερματίτιδα, φαρμακευτικές αντιδράσεις (κυρίως σε αντιεπιληπτικά)

*** μικρός αριθμός CD30+ κυττάρων, διάσπαρτα και χωρίς αναπλαστική μορφολογία

CD30 - Non MF CTCL

❖ Σπάνια Λεμφώματα

❖ Η διάγνωση αυτών των τύπων προϋποθέτει τον αποκλεισμό MF με βάση το κλινικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και τη βιοψία τυχόν συνοδών εκζεματοειδών δερματικών αλλοιώσεων

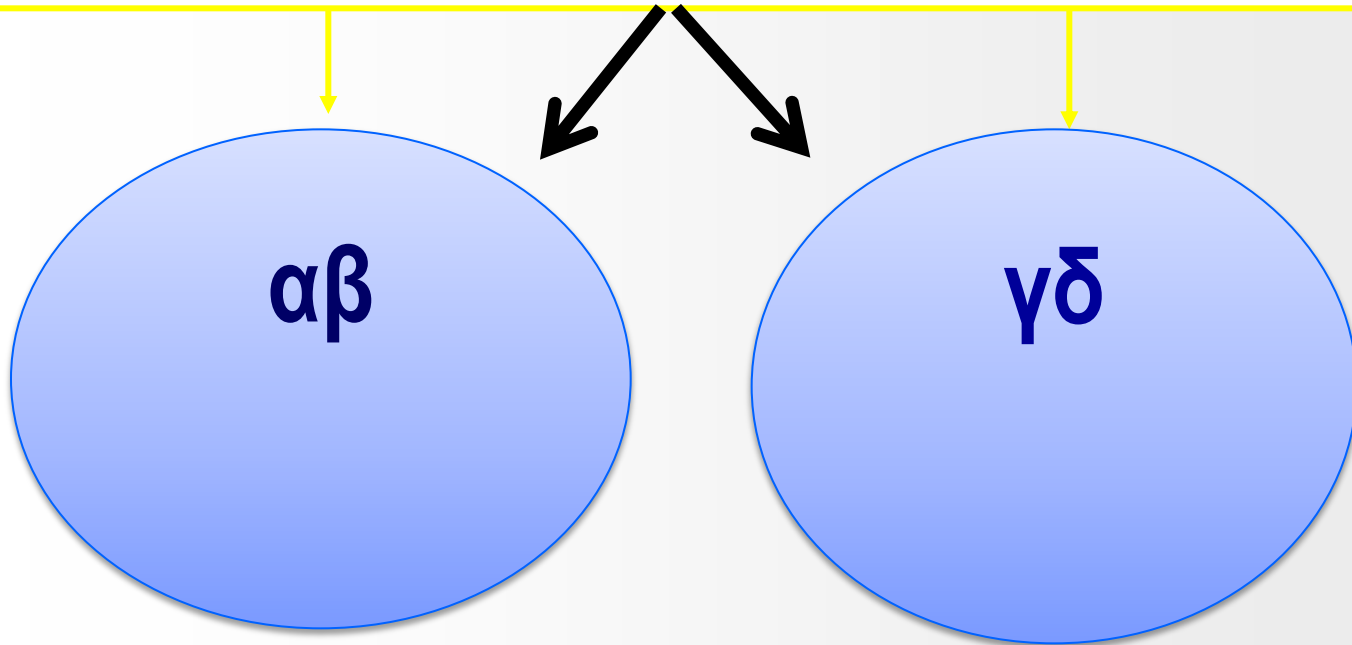
Ήπιας
βιολογικής
συμπεριφο-
ράς

- ✓ T- λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας
- ✓ Πρωτοπαθής δερματική λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία από CD4+ μικρού/ μέσου μεγέθους T λεμφοκύτταρα
- ✓ Ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς CD8+ λεμφοϋπερπλαστική αλλοίωση άκρων

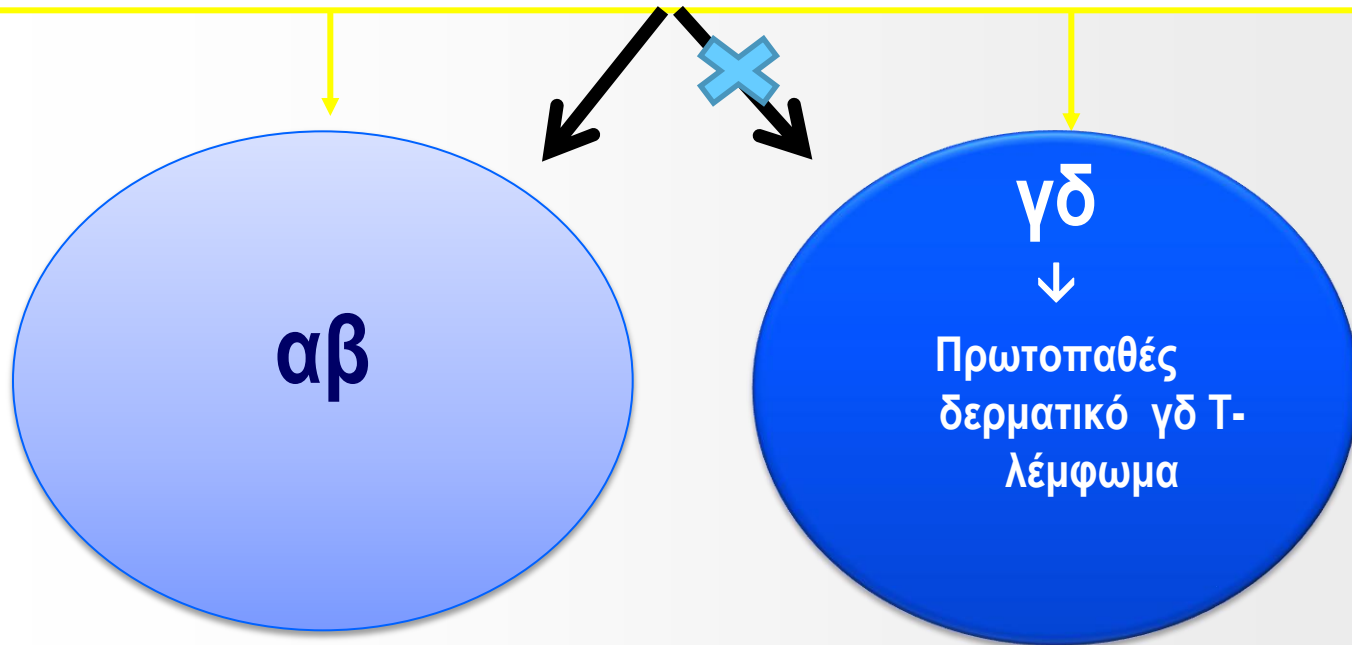
Επιθετικής
βιολογικής
συμπεριφο-
ράς

- ✓ Εξωλεμφαδενικό NK/T λέμφωμα ρινικού τύπου
- ✓ T- περιφερικό λέμφωμα μη περαιτέρω τυποποιημένο (CPTCL- NOS)
- ✓ Πρωτοπαθές επιθετικό επιδερμοτροπικό CD8+ κυτταροτοξικό T λέμφωμα
- ✓ Πρωτοπαθές δερματικό γδ- T λέμφωμα

Τ-λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας (WHO 2000)



Τ-λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας (WHO 2008)



Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΥΠΟΥ ΥΠΟΔΟΡΙΤΙΔΑΣ

Ορισμός: Κυτταροτοξικό Τ- λέμφωμα αβ
προέλευσης που προσβάλλει αποκλειστικά
τον υποδόριο ιστό

Κλινική εικόνα:

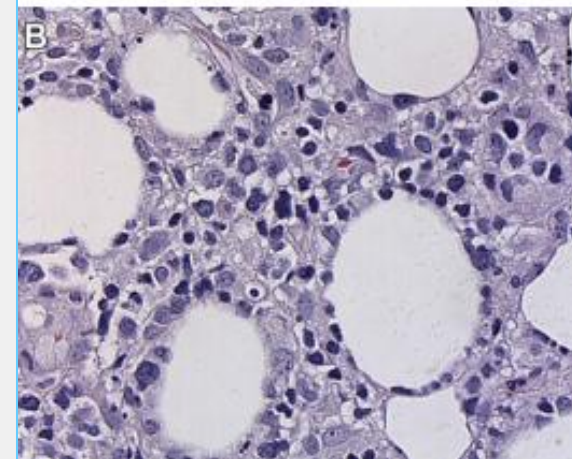
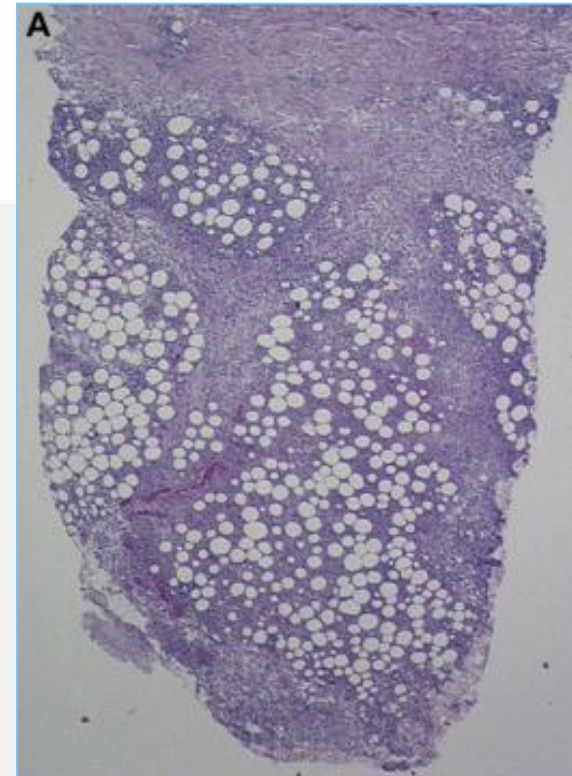
- ✓ Οζίδια-πλάκες σε κορμό & άκρα
- ✓ Γυναίκες μέσης ηλικίας και παιδιά
- ✓ Συστηματικά συμπτώματα (πυρετός), πανκυτταροπενία, διαταραχή ηπατικής βιολογίας συχνά
- ✓ 20% συνύπαρξη άλλου αυτοανόσου νοσήματος (ΣΕΛ συνήθως)
- ✓ Αυτόματες υφέσεις & εξάρσεις
- ✓ Ασυνήθης η παρουσία αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου



Τ-λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας

Ιστολογική εικόνα

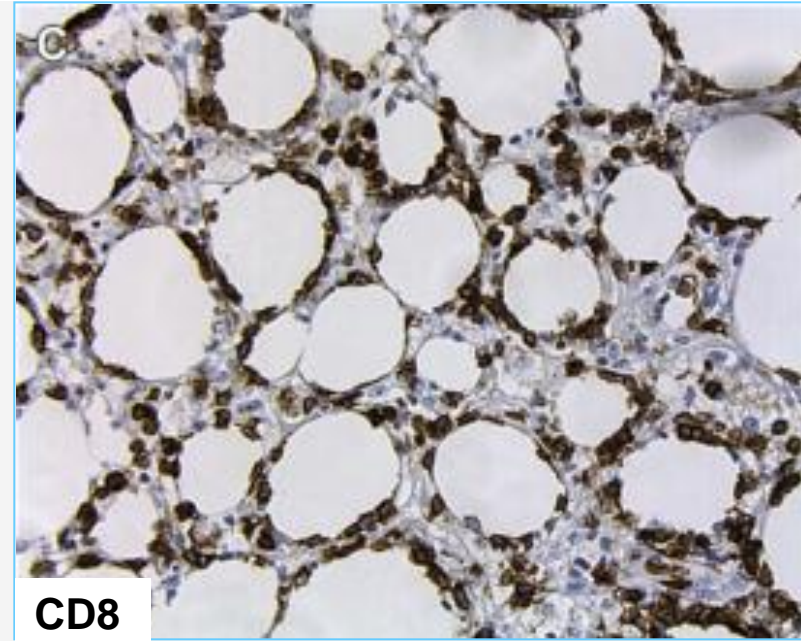
- ✓ Λοβιακή προσβολή υποδορίου λίπους
- ✓ Ποικίλου μεγέθους νεοπλασματικά λεμφοειδή κύτταρα με ανώμαλου σχήματος υπερχρωματικούς πυρήνες και ασθενώς χρωννύμενο κυτταρόπλασμα
- ✓ Κυκλοτερής διάταξη (rimming) των λεμφοειδών κυττάρων πέριξ των λιποκυττάρων
- ✓ Απουσία πλασματοκυττάρων
- ✓ Παρουσία νέκρωσης και καρυορρηξίας, λιπονέκρωσης



Τ-λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας Ανοσοφαινότυπος - Γονότυπος

Ωριμο αβ κυτταροτοξικό Τ
λεμφοκύτταρο βF1+/ TcRγ-

- CD3+/ CD4- /CD8+
- CD56-
- βF1+
- Κυτταροτοξικά μόρια (granzyme B, TIA-1, perforin):+
- EBV-
- Κλωνικές αναδιατάξεις Τ κυτταρικού υποδοχέα



Rimming των λιποκυττάρων

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ γδ- Τ ΛΕΜΦΩΜΑ (1)

Ορισμός: Επιθετικό λέμφωμα αποτελούμενα από ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά γδ Τ λεμφοκύτταρα

Κλινική εικόνα:

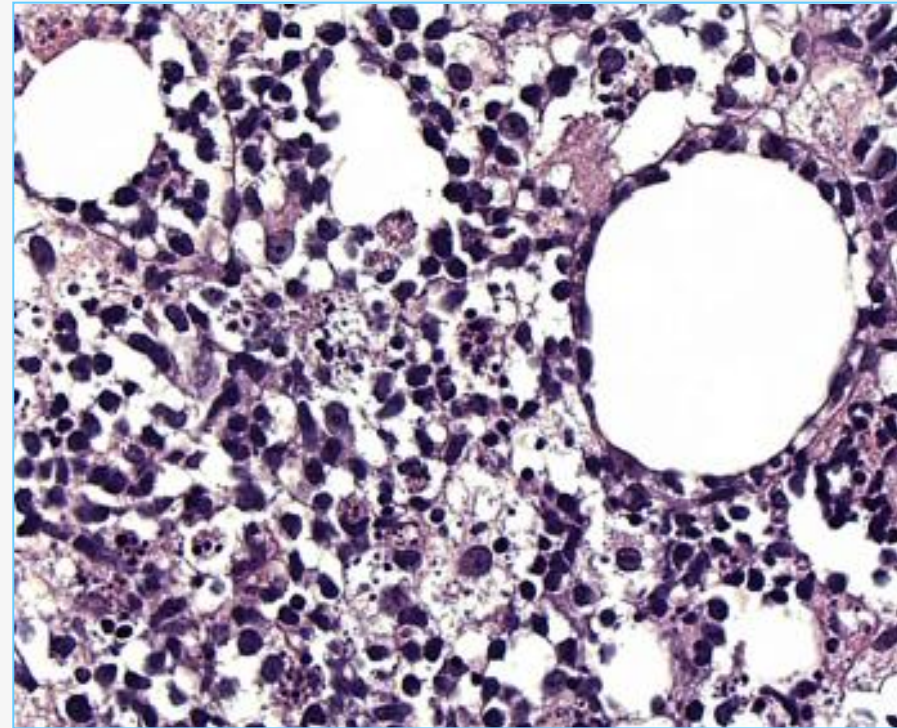
- ✓ Ενήλικες
- ✓ Διάσπαρτες πλάκες/ όγκοι, συχνά με εξέλκωση
- ✓ Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
- ✓ Β συμπτώματα
- ✓ Προσβολή βλεννογόνου και εξωδερματικών θέσεων



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ $\gamma\delta$ - T ΛΕΜΦΩΜΑ (2)

Ιστολογική εικόνα:

- ✓ Συχνή διήθηση επιδερμίδας/ χορίου και υποδορίου
- ✓ Διήθηση επιδερμίδας ήπια- > ικανή με σχηματισμό φουσαλίδων και νέκρωση
- ✓ Αγγειοδιήθηση -> νέκρωση
- ✓ Λοβιακού τύπου διήθηση υποδορίου από λεμφοειδή κύτταρα μέσου/ μεγάλου μεγέθους με καρυορρηξία

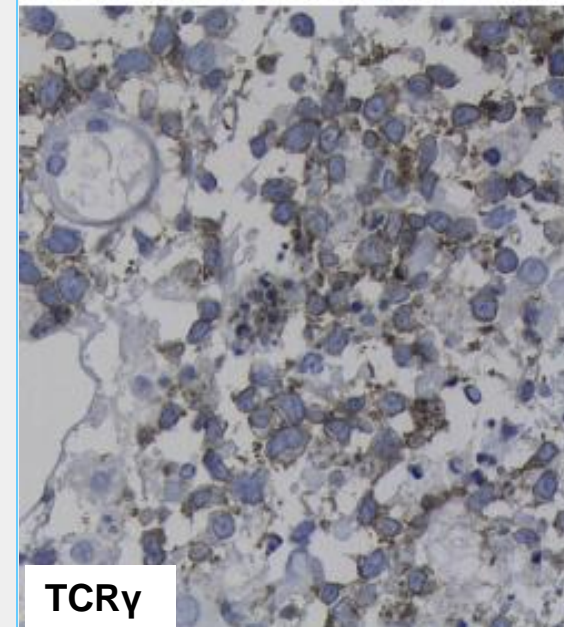
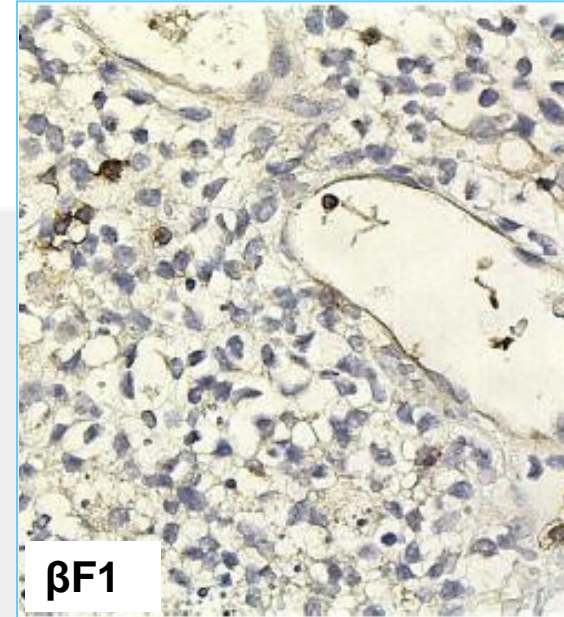


Rimming των λιποκυττάρων

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ $\gamma\delta$ - Τ ΛΕΜΦΩΜΑ (3)

Ανοσοφαινότυπος:

- ✓ CD2+ / CD3+ / CD5- / CD56+ /
- ✓ β F1- / TcR γ +
- ✓ Έκφραση κυτταροτοξικών μορίων
- ✓ Συνήθως CD4- / CD8-
- ✓ EBV-



ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΝΚ/Τ ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ (1)

Ορισμός: Εξωλεμφαδενικό (κυρίως) λέμφωμα που χαρακτηρίζεται από αγγειακή καταστροφή / διήθηση, νέκρωση, κυτταροτοξικό φαινότυπο και παρουσία του EBV - κυρίως NK (απουσία TcR αναδιάταξης) / σπανιότερα φαινότυπος κυταροτοξικού T λεμφοκυττάρου

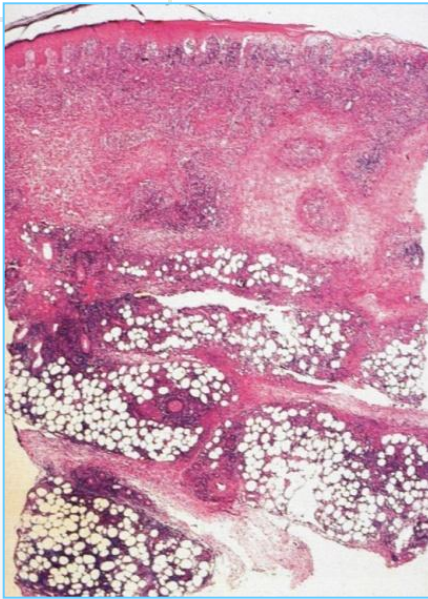
Κλινική εικόνα: -

- ✓ Ενήλικες με προσβολή ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- ✓ Μονήρεις / πολλαπλές πλάκες ή όγκοι με εξέλκωση σε κορμό & άκρα
- ✓ Επιθετική συμπεριφορά
- ✓ Συχνότερο σε Ασία, Κεντρική και Ν. Αμερική

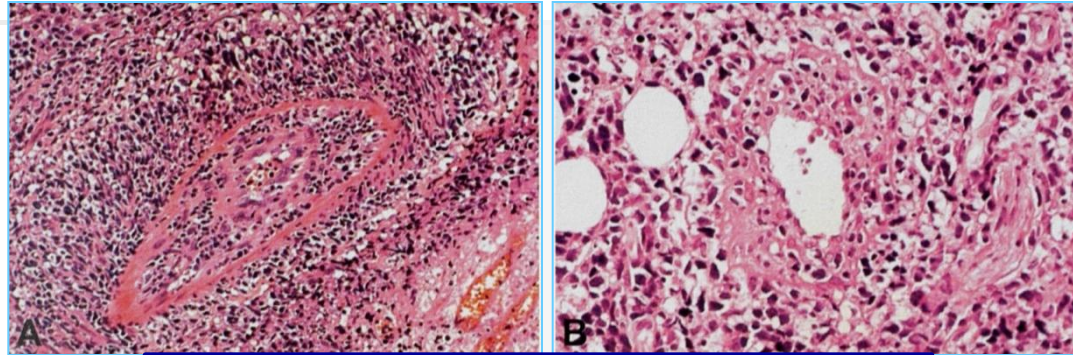


ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΝΚ/Τ ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ (2)

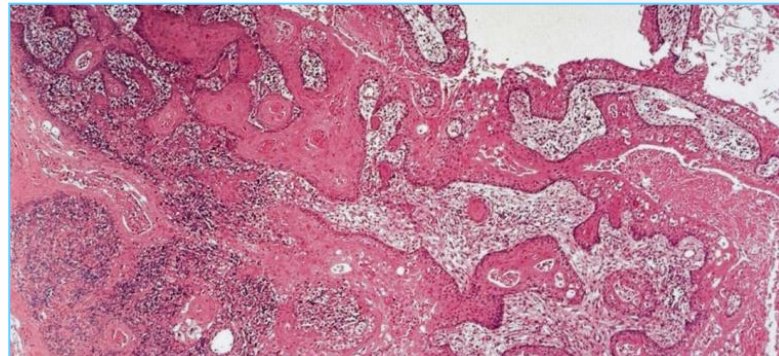
Ιστολογική εικόνα (Α)



Διήθηση
επιδερμίδας,
χορίου, υποδορίου



Αγγειακή διήθηση & καταστροφή

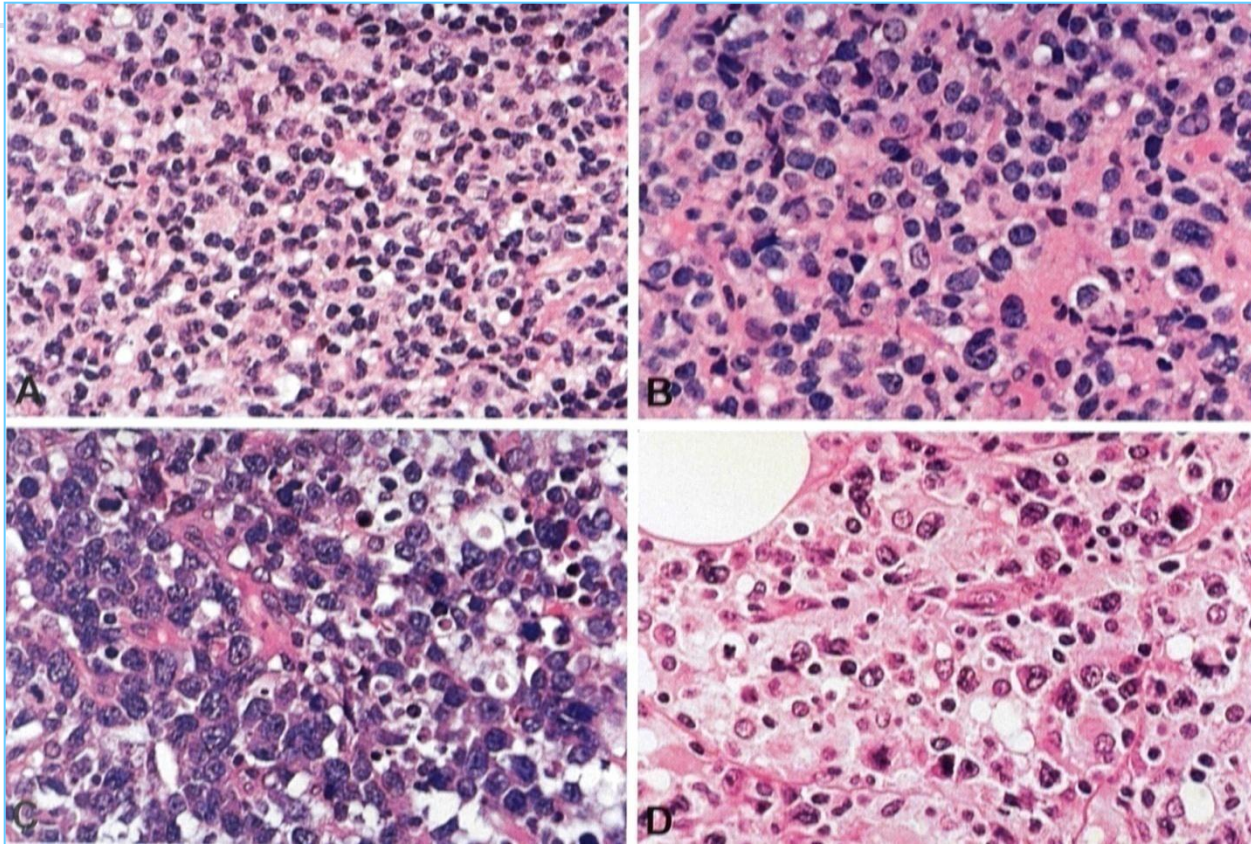


Ψευδοεπιθηλιωμάτωσης υπερπλασία
επιθηλίου
(δ.δ. από ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα)

❖ Σε μη εξελκωμένες
αλλοιώσεις η αγγειακή
διήθηση δυνατόν να
απουσιάζει

ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΝΚ/Τ ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ (3)

Ιστολογική εικόνα (B)



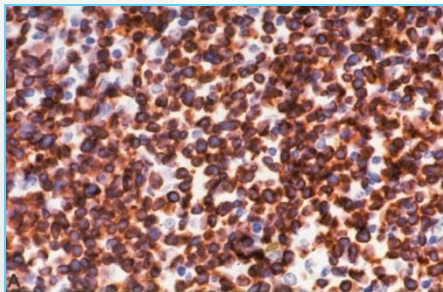
Ποικιλία κυτταρολογικής εμφάνισης

ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΝΚ/Τ ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ (4)

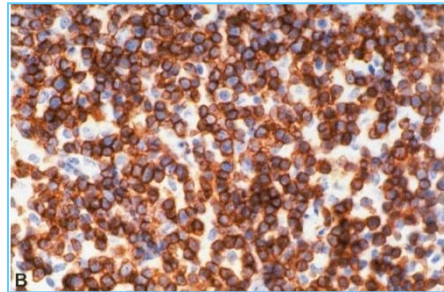
Ανοσοφαινότυπος

- ✓ CD2, CD3ε, CD56+
- ✓ Επιφ. CD3, CD30, CD4-, TcRγ-
- ✓ Σπάνια CD8+
- ✓ CD57-
- ✓ Κυτταροτοξικά μόρια (TIA-1, granzyme B, perforin)+
- ✓ EBER + (LMP-1 ±)

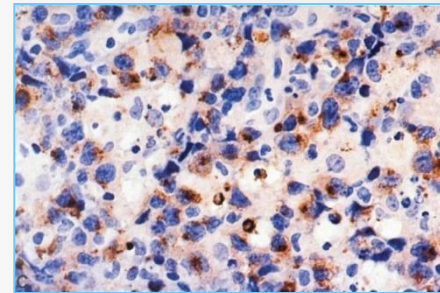
ΝΚ
Φαινότυπος



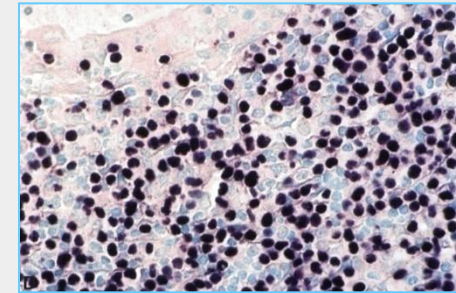
CD3



CD56



Granzyme B



EBER

ΕΠΙΘΕΤΙΚΟ ΕΠΙΔΕΡΜΟΤΡΟΠΙΚΟ CD8+ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ

Κλινική εικόνα:

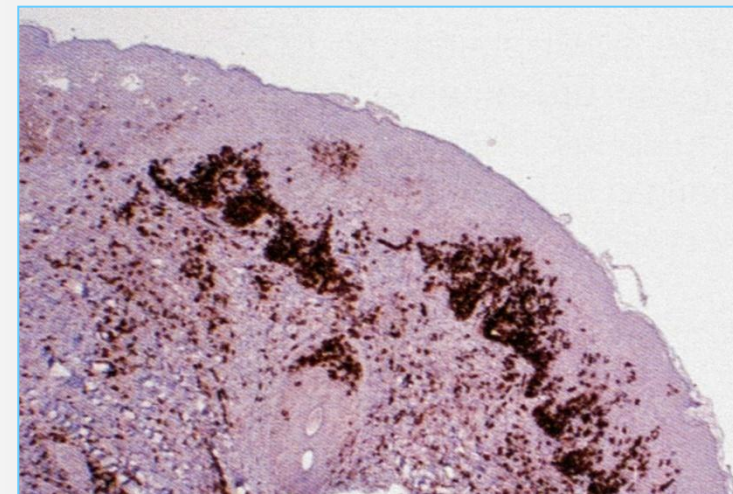
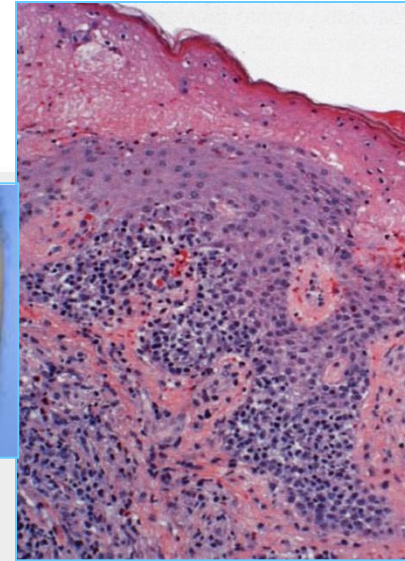
- Ενήλικες
- Διάσπαρτες **ελκωτικές / αιμορραγικές βλάβες**
- Εξωδερματική διασπορά συχνή
- Εξωδερματική διασπορά συχνή
- **Επιθετική κλινική πορεία**

Ιστολογική εικόνα:

- **Επιδερμοτροπισμός και εξέλκωση**
- Έντονα άτυπα λεμφοειδή κύτταρα
- Επέκταση στο υποδόριο λίπος
- Αγγειακή διήθηση

Ανοσοφαινότυπος :

- **CD3 + / CD8+ / CD4- / CD56- / CD45RO- / βF1+ / Κυτταροτοξικά μόρια+ / EBV-**
- **Σπάνια CD30+**



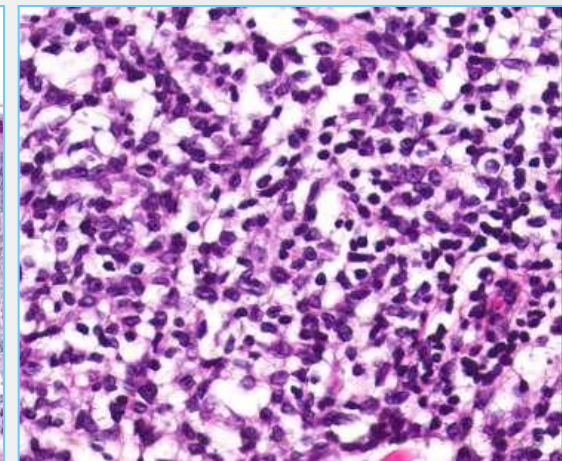
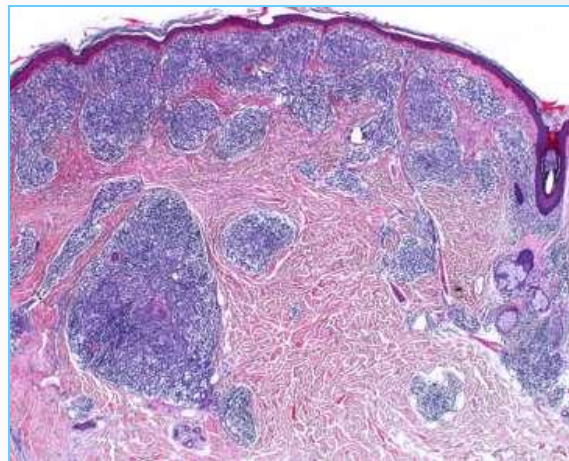
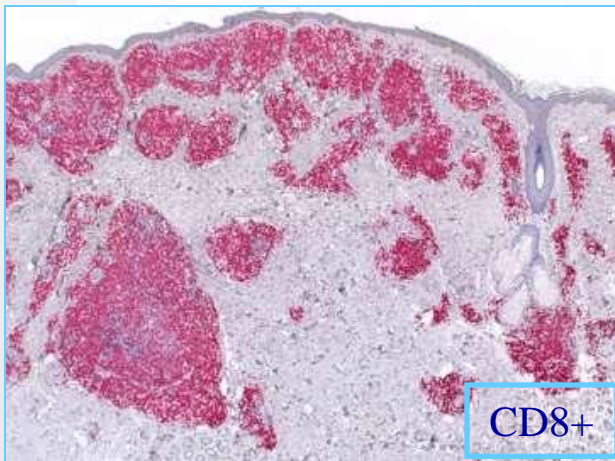
❖ Διαφορική διάγνωση: Πατζετοειδής δικτύωση (κλινική εικόνα)

ΗΠΙΑΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ CD8+ ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ

- ✓ Βραδέως αναπτυσσόμενο οζίδιο σε αυτί / πρόσωπο και άκρα
- ✓ Μη επιδερμοτροπικός πληθυσμός, CD8 (μη ενεργοποιημένος κυτταροτοξικός φαινότυπος)
- ✓ Βλαστόμορφος πληθυσμός σε χόριο και υποδόριο – χαμηλός δείκτης πολλαπλασιασμού
- ✓ Παραπυρηνική έκφραση CD68 από τα λεμφοκύτταρα
- ✓ Ήπια βιολογική συμπεριφορά



Goodblad BJD 2015



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ CD4+ T-ΛΕΜΦΩΜΑ (ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑ) ΑΠΟ ΜΙΚΡΟΥ/ΜΕΣΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΚΥΤΤΑΡΑ

Κλινική εικόνα: Ενήλικες με **μονήρη** συνήθως αλλοίωση στο άνω ήμισυ του σώματος – **Απουσία κηλίδων / πλακών** (δ.δ. από σπογγοειδή μυκητίαση) - Ευνοϊκή πρόγνωση

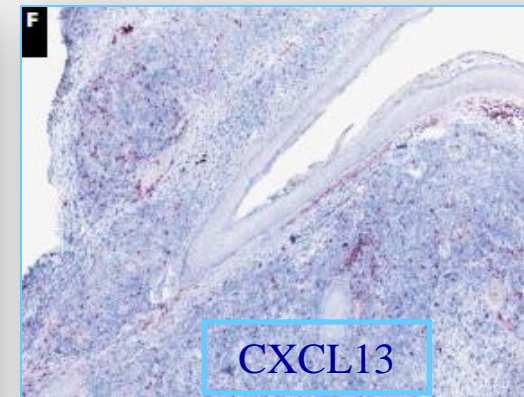
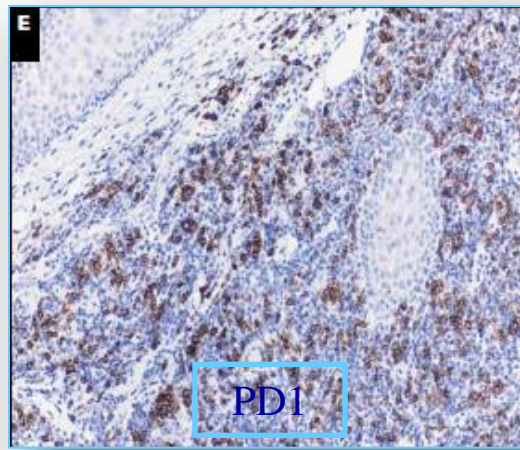
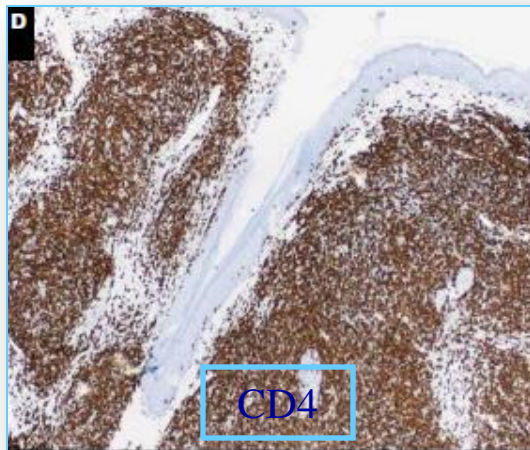
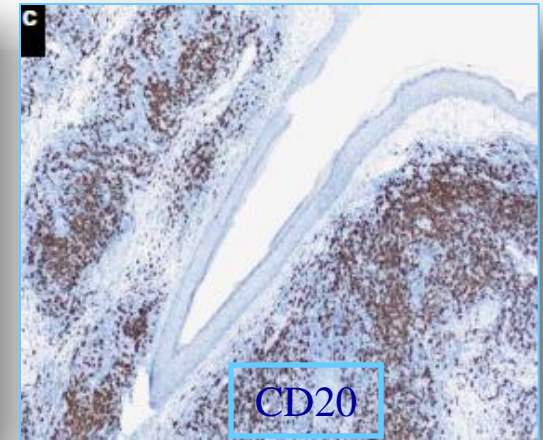
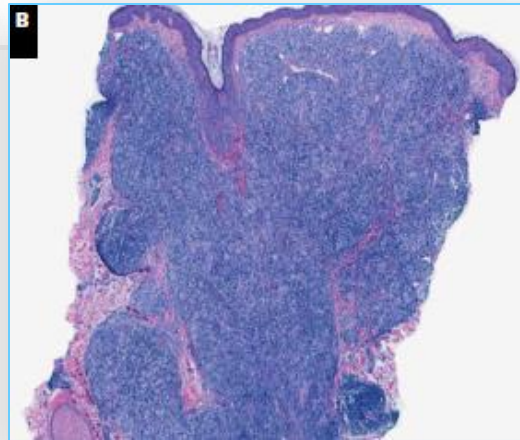
Ιστολογική εικόνα: **Διήθηση χορίου** (οζώδης-διάχυτη) με επέκταση στον υποδόριο ιστό – **Επιδερμοτροπισμός συνήθως απών** (δ.δ. από σπογγοειδή μυκητίαση)

Ανοσοφαινότυπος: Μικρού/μέσου μεγέθους κύτταρα: **CD3+, CD4+, PD1+, CXCL13+, Bcl6+, CD10-, CD8-, CD30-, βF1+ - Απώλεια CD2, CD5, CD7 [TFH φαινότυπος]**

- ❖ **Ki67: <5% - 20%**
- ❖ **Άφθονα Β λεμφοκύτταρα** ενίοτε μεγάλα, EBV+/- και **CD8+ μικρά T λεμφοκύτταρα** →
- ❖ **Άφθονα πλασματοκύτταρα** (→ ομοιότητα με λέμφωμα οριακής ζώνης)
- ❖ **<30% μεγάλα CD4+ T κύτταρα**

Σημαντική επικάλυψη (ανοσομορφολογική / κλινική) με T-ψευδολέμφωμα [Quintanilla-Martinez, AJCP 2013]

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ CD4+ T-ΛΕΜΦΩΜΑ (ΛΕΜΦΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑ) ΑΠΟ ΜΙΚΡΟΥ/ΜΕΣΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΚΥΤΤΑΡΑ



ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ Τ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ NOS

- ✓ Διάγνωση κατόπιν αποκλεισμού όλων των υπολοίπων τύπων PTCL
- ✓ Προσβολή του δέρματος πρωτοπαθούς ή συνήθως δευτεροπαθής
- ✓ Ιστολογική εικόνα: οζώδης/ διάχυτη διήθηση από μέσου έως μεγάλου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα
 - ❖ Επιδερμοτροπισμός ήπιος ή απών
 - ❖ Μεγάλα κύτταρα >30% του πληθυσμού (δ.δ. από ογκόμορφη MF)
- ✓ Διαφορική διάγνωση: transformed MF (κλινική εικόνα)

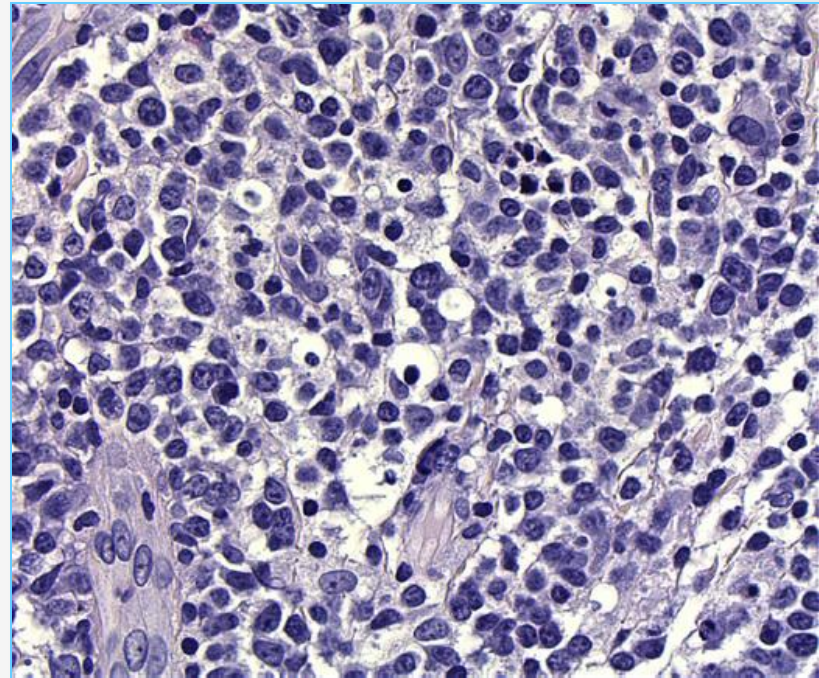


Table 3
Distinguishing clinical and immunophenotypic features of different types of CTCL

	Clinical Features	Most Common Phenotype	Cytotoxic Proteins	CD56	Major Lineage	EBV
SPTCL	Subcutaneous nodules and plaques	CD8+	+	-	$\alpha\beta$ T cell	-
Extranodal NK/T-cell lymphoma	(Ulcerating) plaques and tumors	CD8+	+	+	NK	+
HVL	Ulceronecrotic skin lesions and varioliform scars, facial edema	CD8+	+	-	Cytotoxic T cell	+
PCGD-TCL	Ulcerating plaques and tumors	CD8 -/+	* +	+	$\gamma\delta$ T cell	-
CD8 ⁺ AECTCL	Ulcerating plaques, nodules and tumors	CD8+	+	-	$\alpha\beta$ T cell	-
PCSM-TCL	Solitary nodule or tumor on the face or upper trunk	CD4+, PD-1+	-	-	$\alpha\beta$ T cell	-
PTCL, NOS	(Ulcerating) plaques and tumors; no prior or concurrent MF	CD4 +/-, CD8 -/+	-/+	-/+	$\alpha\beta$ T cell	-
MF	Patches and plaques; (ulcerating) tumors in advanced stage	CD4+	-/+	-	$\alpha\beta$ T cell	-
C-ALCL	Solitary or localized nodules or tumors	CD4+, CD30+	+/-	-	$\alpha\beta$ T cell	-

SPTCL: Τ λέμφωμα τύπου υποδορίτιδας

PCGD: Πρωτοπαθές δερματικό $\gamma\delta$ Τα λέμφωμα

AECTCL: Επιθετικό επιδερμοτροπικό Τ λέμφωμα

PCSM- TCL: Πρωτοπαθές δερματικό λέμφωμα από μικρού/ μέσου μεγέθους κύτταρα

ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ ΨΕΔΟΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

- Ετερογενής ομάδα καλοηθών λεμφοϋπερπλαστικών αλλοιώσεων μιμούμενων δερματικό λέμφωμα κλινικά η/και ιστολογικά
- Αιτιολογία: Λοιμώδεις παράγοντες, φάρμακα, έγχυση ξένων ουσιών, δήγμα εντόμου, φωτοευαισθησία – συχνά ιδιοπαθής
- Διακρίνονται 4 κατηγορίες κλινικά/ιστολογικά
 1. Οζώδες ψευδολέμφωμα - > οζίδιο (μονήρεις ή πολλαπλοί) που μοιάζουν κλινικά/ιστολογικά με δερματικό λέμφωμα
 2. Αλλοιώσεις που ιστολογικά μιμούνται MF ή CTCL
 3. Λοιποί τύποι
 4. Ενδαγγειακό ψευδολέμφωμα

Pattern	Size of lymphocytes	Immunophenotype	Composition
<ul style="list-style-type: none">•Nodular•Epidermotropic•Diffuse dermal•Subcutaneous•Intravascular	<ul style="list-style-type: none">•Small•Medium•Large	<ul style="list-style-type: none">•T-cells vs. B-cells•CD4 vs. CD8•CD30•CD68	<ul style="list-style-type: none">•Plasma cells•Histiocytes/macrophages•Eosinophils•Neutrophils•PDCs

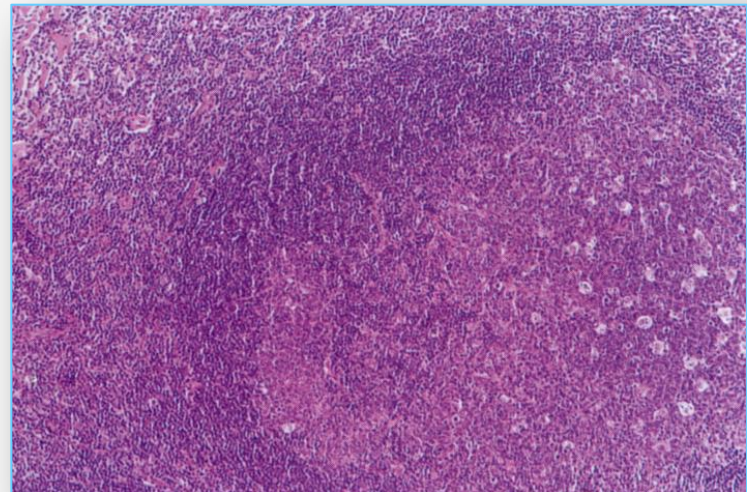
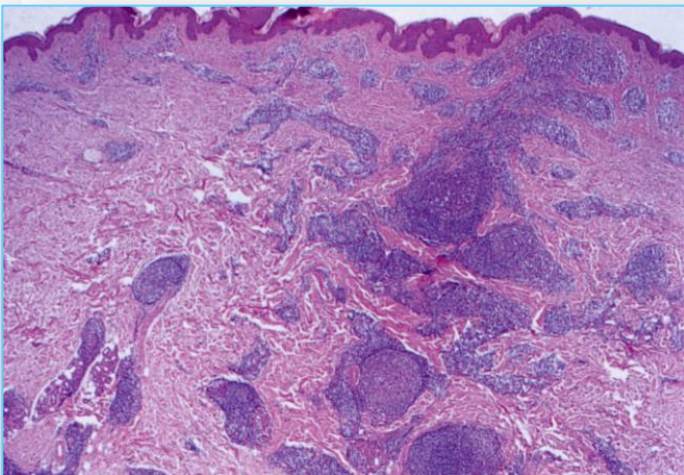
1.1 ΟΖΩΔΕΣ Β ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ

- ✓ Μονήρης, συνήθως επιμένουσα, ιώδης πλάκα συχνά στο πρόσωπο / άκρο ρινός
- ✓ Ενίοτε πολλαπλές αλλοιώσεις αυξομειούμενες σε μέγεθος
- ✓ Αιτιολογία: φαρμακευτική, λοιμώδης
- ❖ Ενίοτε εξέλιξη σε χαμηλής κακοήθειας Β λέμφωμα
- ❖ Υπέρμετρη λεμφοειδής υπερπλασία λόγω αντιγονικού ερεθίσματος σε ασθενή με εγγενή ενδογενή ή ιατρογενή ανοσολογική δυσλειτουργία



1.1 ΟΖΩΔΕΣ Β ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ

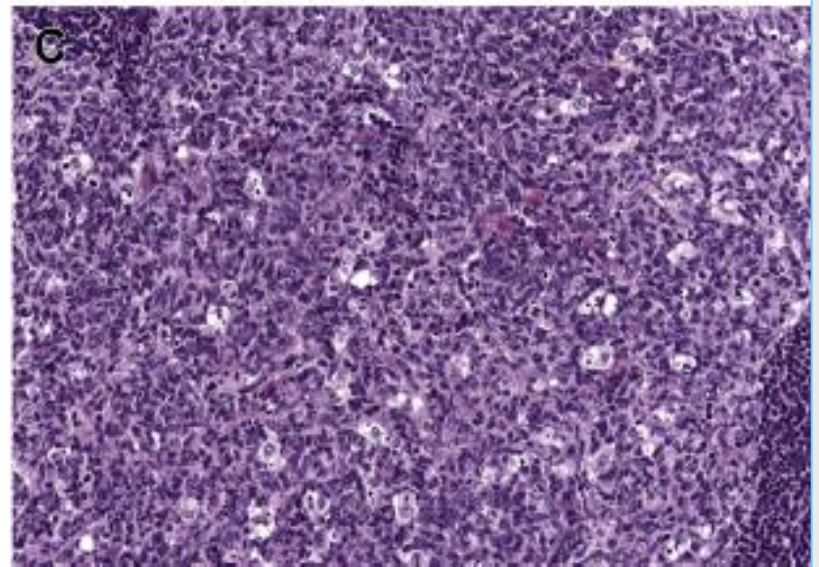
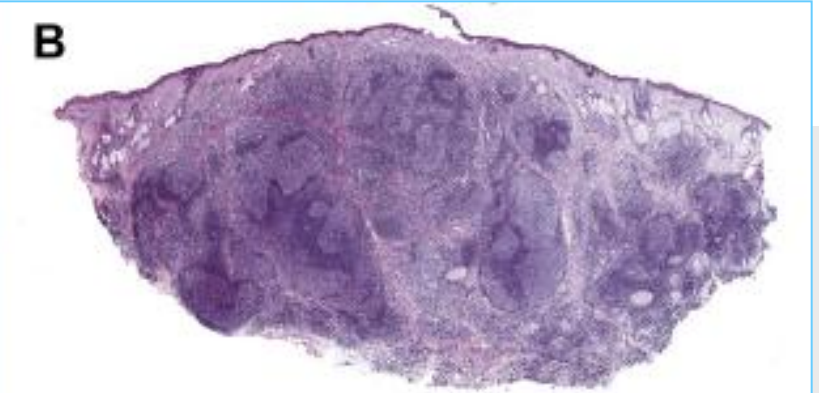
- Ιστολογική εικόνα:
 - Διάχυτη / οζώδης λεμφοκυτταρική διήθηση χορίου, ενίοτε επεκτεινόμενη στο υποδόριο
 - Αντιδραστικά βλαστικά κέντρα -> bcl2-, Ki67 100%
- Ανοσοφαινότυπος:
- Τ λεμφοκύτταρα (CD3+) αντιστοιχούν στο 30% του πληθυσμού και περιβάλλουν τα λεμφοζίδια (CD20+)
- Αθροίσεις πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (CD123) + πλησίον των Τ λεμφοκυττάρων
- Δίκτυο δενδριτικών κυττάρων εντός των βλαστικών κέντρων (*Magro 2007, Mitteldorf Surg Pathol 2017*)



1.2 ΟΖΩΔΕΣ Β ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ BORRELIA (ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΟΚΥΤΩΜΑ)

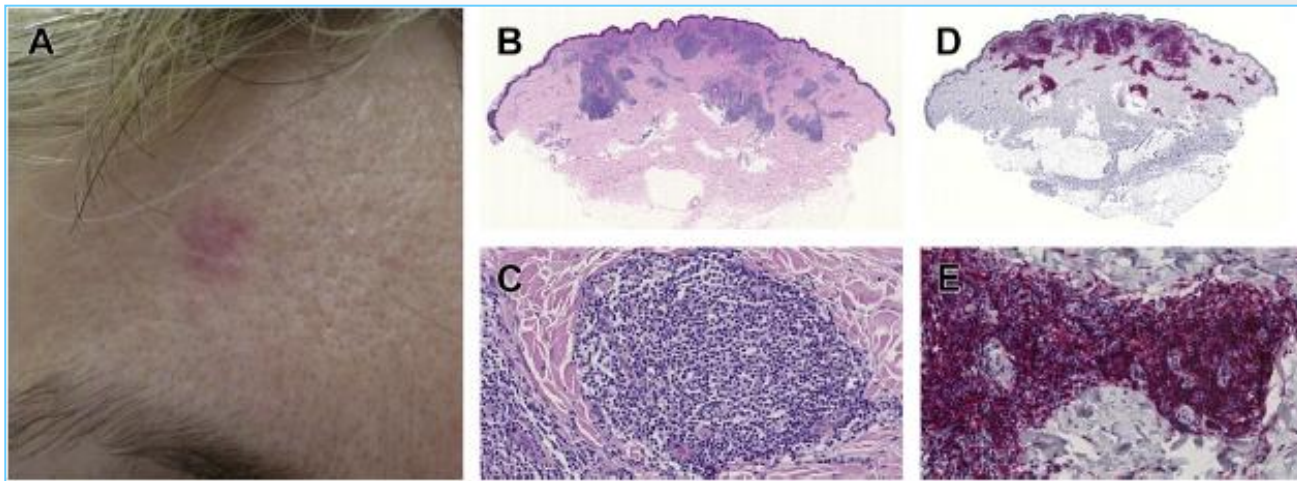
- ✓ Συνηθέστερο σε παιδιά
- ✓ Μονήρες (10% πολλαπλά) ερυθροϊώδες οζίδιο συνήθως στο λοβίο του ωτός, θηλές, όσχεο
- ✓ Ιστολογική εικόνα
 - Πυκνή διήθηση χορίου ολικού πάχους
 - Grenz ζώνη
 - Ευμεγέθη, συχνά συρρέοντα αντιδραστικά βλαστικά κέντρα
 - Πλασματοκύτταρα στην περιφέρεια συνήθως πολυκλωνικά
 - Ηωσινόφιλα, άφθονα T λεμφοκύτταρα
 - Πολυκλωνικός B πληθυσμός σε PCR στην μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων ενίοτε άφθονες B βλάστες
- ✓ Ορολογικός έλεγχος: IgG/ IgM αντισώματα για Borrelia (σπάνια αρνητικά)
- ✓ PCR για Borrelia στον ιστό (ευαισθησία 70%)

1.2 ΟΖΩΔΕΣ Β ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ BORRELIA (ΔΕΡΜΑΤΙΚΟ ΛΕΜΦΟΚΥΤΩΜΑ)



1.3 ΟΣΩΔΕΣ Τ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ ΚΑΙ ΜΙΚΤΟ Β/Τ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ

- Υπεροχή των Τ λεμφοκυττάρων (Β λεμφοκύτταρα του 30% του διηθήματος στο Τ ψευδολέμφωμα.
- Κατά κανόνα ιδιοπαθές
- Ιστολογική εικόνα



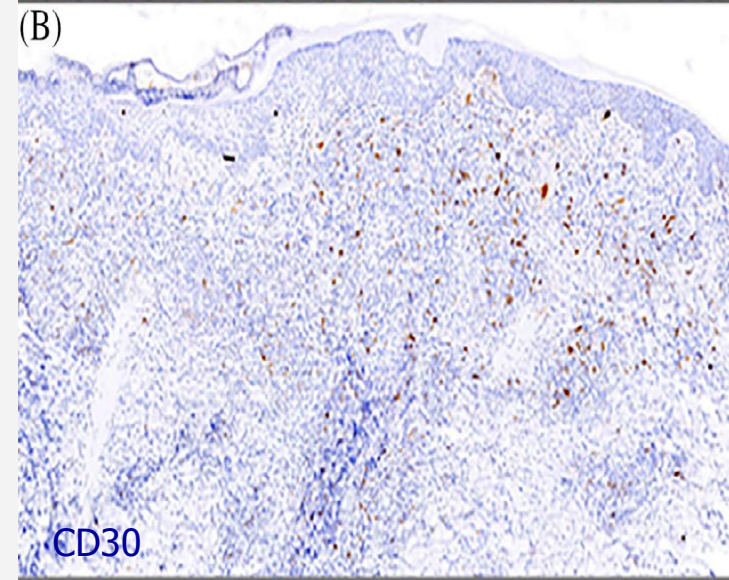
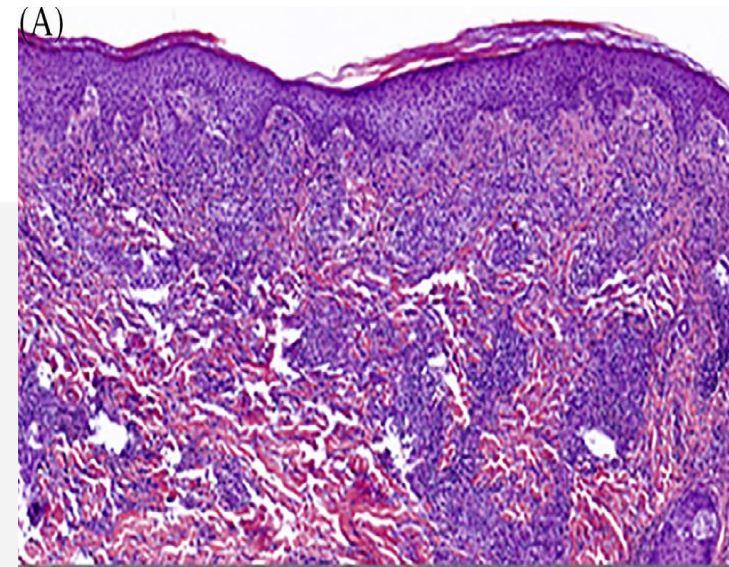
- ✓ Πυκνή διήθηση χορίου – επιπολής υποδόριου
- ✓ Μικρά και διάσπαρτα μεγάλα Τ λεμφοκύτταρα, CD4+/CD30-
- ✓ Ηωσινόφιλα ιστοκύτταρα/ κοκκιώματα , πλασματοκύτταρα
- ✓ (συνήθως πολυκλωνικός, σπανιότερα μονοκλωνικός Τ πληθυσμός σε PCR)

1.3.1 Τ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Δερματικό Τ λέμφωμα / λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία από μικρού / μέσου μεγέθους CD4+ λεμφοκύτταρα
 - ✓ Παρουσία T κλωνικότητας
 - ✓ Έκφραση PD1 δεν είναι βοηθητική
- Ογκόμορφη MF
 - ✓ Κλινική εικόνα, T κλωνικότητα
- Διήθηση δέρματος από αγγειοανοσοβλαστικό Τ λέμφωμα
 - ✓ Ιστορικό
- Πρωτοπαθείς δερματικό λέμφωμα της οριακής ζώνης με άφθονα Τ λεμφοκύτταρα (>50% του πληθυσμού)
 - ✓ B κλωνικότητα
- Δερματικός λύκος
 - ✓ Εναπόθεση βλεννοπολυσακχαριτών – αλλοιώσεις στο δερμοεπιδερμικό όριο

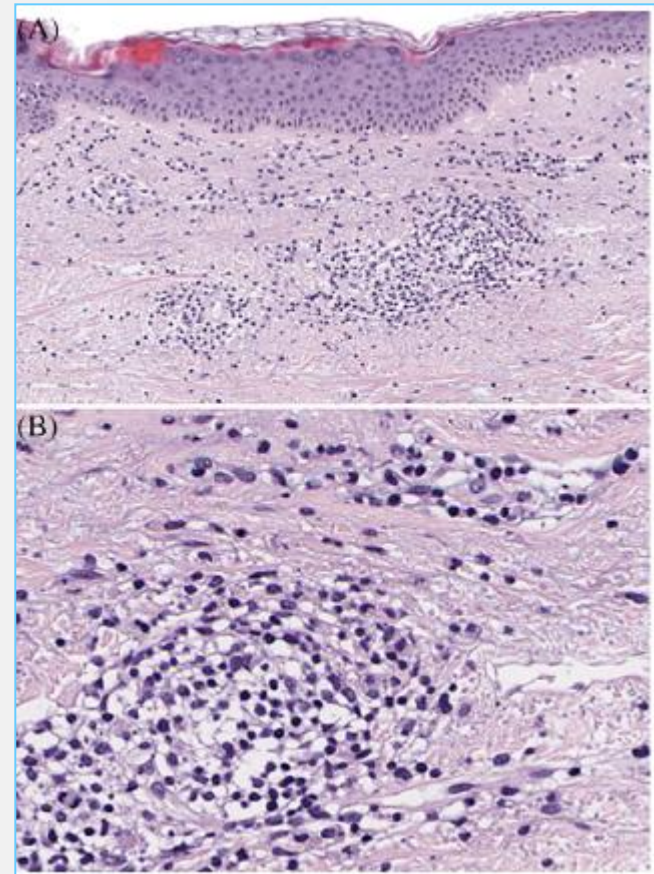
1.4 CD30+ Τ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ

- Ιδιαίτερος τύπος Τ ψευδολεμφώματος που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μέσου/μεγάλου μεγέθους CD30+ Τ λεμφοκυττάρων
- Αιτιολογία: Λεμφωματοειδής φαρμακευτική αντίδραση, παράσιτα, ιοί, ιδραδενίτιδα
- Τα βλαστόμορφα CD30+ κύτταρα είναι λίγα, διάσπαρτα εντός πληθυσμού μικρών Τ λεμφοκυττάρων, ενίοτε με συμμετοχή πλασματοκυττάρων και Β λεμφοκυττάρων, και χρώννυνται ασθενέστερα σε σύγκριση με τα νεοπλασματικά



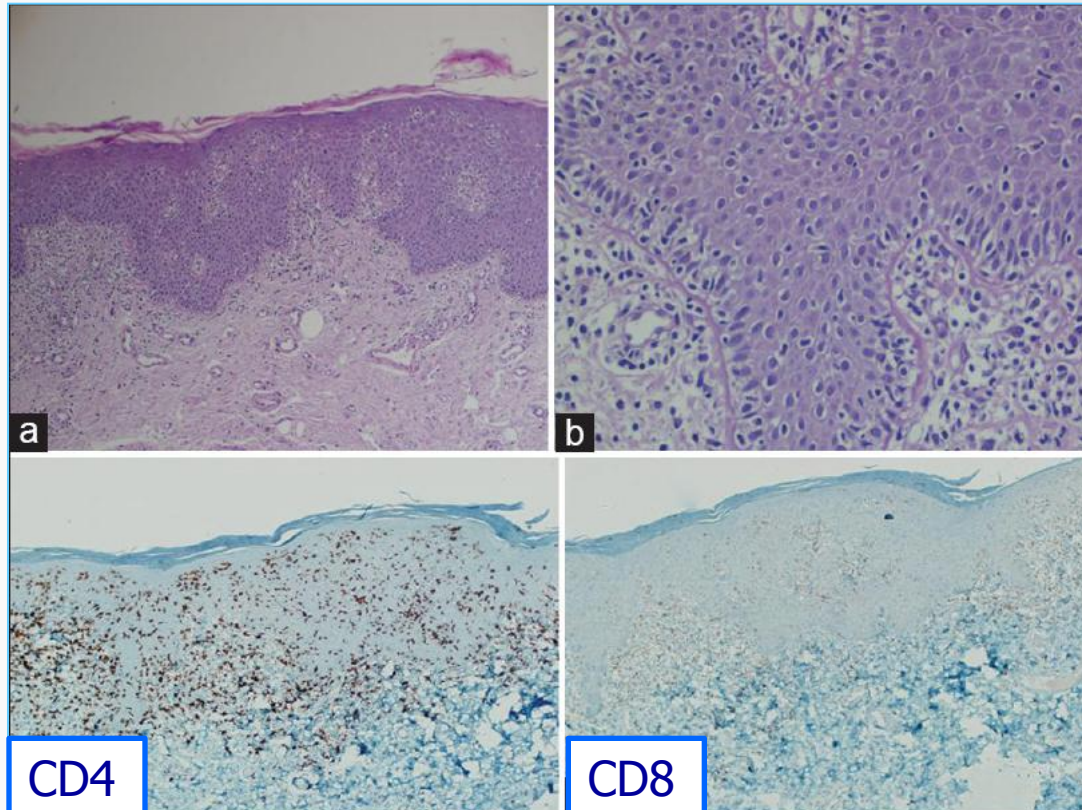
2.1 ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

- ✓ Κηλίδες ή βλατίδες με απότομη έναρξη (<6 μήνες), συμμετρικές, σε ηλιοεκτεθειμένες περιοχές
- ✓ Ιστολογική εικόνα:
 - Ταινιοειδής ή περιαγγεική διήθηση
 - Ποικίλος επιδερμοτροπισμός και χοριοεπιδερμική βλάβη
 - Λεμφοκύτταρα μέσου μεγέθους
 - Ηωσινόφιλα
 - Οίδημα θηλώδους χορίου
- ✓ Ανοσοφαινότυπος:
 - Ενδοεπιδερμικά λεμφοκύτταρα CD8+
 - Λεμφοκύτταρα χορίου CD4+
 - Απουσία συνήθως σημαντικής απώλειας CD7
 - Σπάνια CD30+ κύτταρα



2.2 ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ

- Εκζεματοειδείς και κνησμώδεις βλατίδες, κηλίδες ή πλάκες
- Ιστολογική εικόνα:
 - ✓ Επιφανειακή λεμφοκυτταρική διήθηση με ταινιοειδή κατανομή
 - ✓ Ενδοεπιδερμικές αθροίσεις από κύτταρα Langerhans (ψευδο – pautrier αποστημάτιο)
 - ✓ Ηωσινόφιλα
 - ✓ CD4 > CD8
 - ✓ Ενίοτε CD30 θετικά κύτταρα

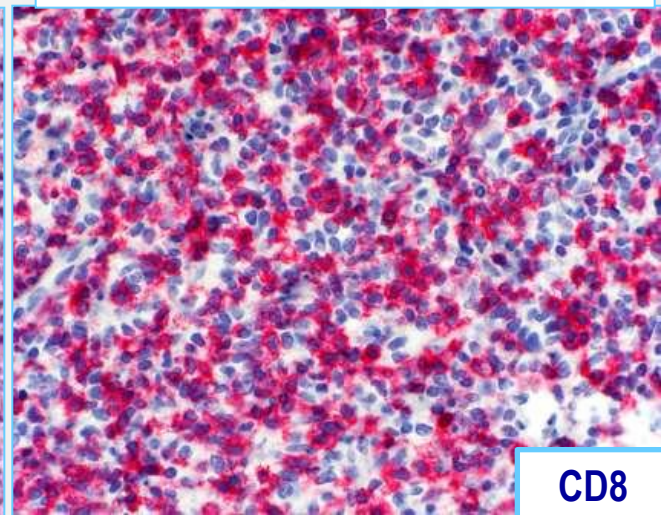
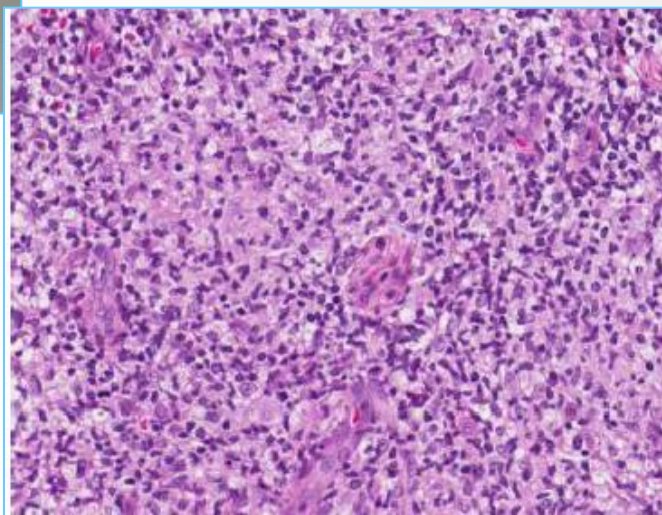
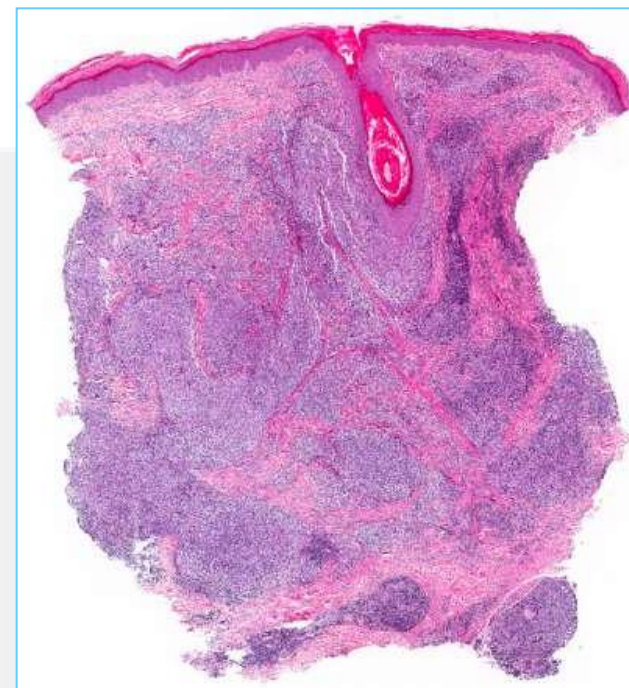


2.3 CD8+ Τ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ ΣΕ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΣ

DERMATOPATHOLOGY

CD8⁺ granulomatous cutaneous T-cell lymphoma: A potential association with immunodeficiency

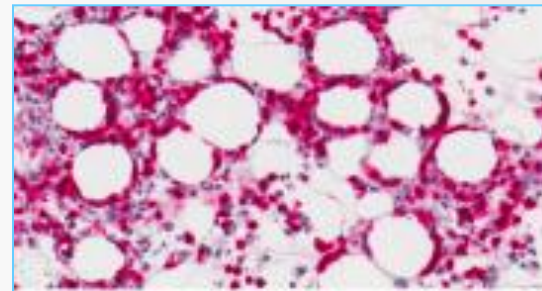
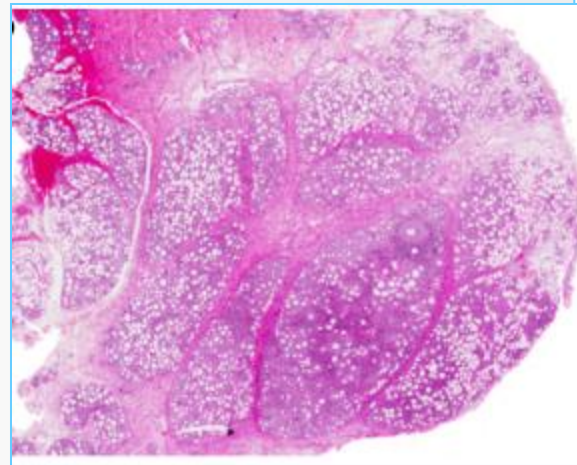
Bryan Gammon, MD,^{1,2} Alistair Robson, FRCPath,³ Janyara Deonizis, MD,²
Lisa Arkin, MD,⁴ and Joan Guitart, MD⁵
Chicago, Illinois; Santa Barbara, California; and London, United Kingdom



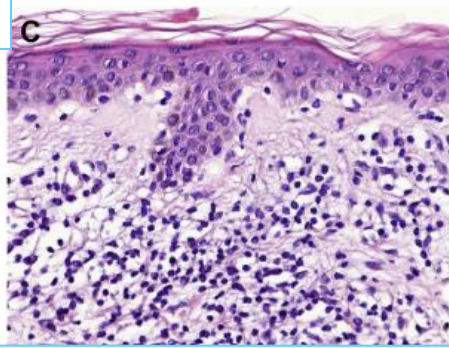
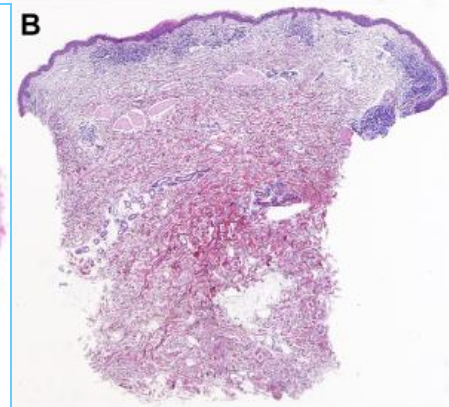
CD8

2.4 Τ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ BORRELIA

- Μιμείται MF ή T λέμφωμα τύπου υποδοριίτιδας
- Απαραίτητη η PCR για ταυτοποίηση της *Borrelia* στο δέρμα.
- Ιστολογική εικόνα:
 - ✓ Λειχηνοειδής λεμφοκυτταρική διήθηση με επιδερμοτροπισμό
 - ✓ Λοβιακή λεμφοκυτταρική διήθηση υποδορίου CD8+



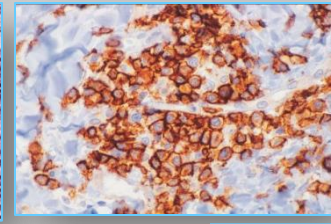
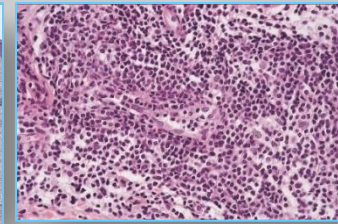
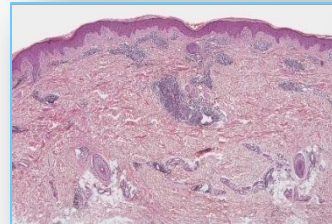
Τύπου
υποδοριίτιδας



MF-like

2.5 ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ JESSNER

- ✓ Ερυθματώδεις-ερυθρόφαιες, συνήθως πολλαπλές, βλατίδες ή πλάκες σε **πρόσωπο, θώρακα, ράχη**
- ✓ Συνήθως **νέοι** ασθενείς
- ✓ Πυκνή περιαγγειακή/περιεξαρτηματική λεμφοκυτταρική διήθηση χορίου αποκλειστικά T προελεύσεως, **CD4+ ή CD8+**



CD4

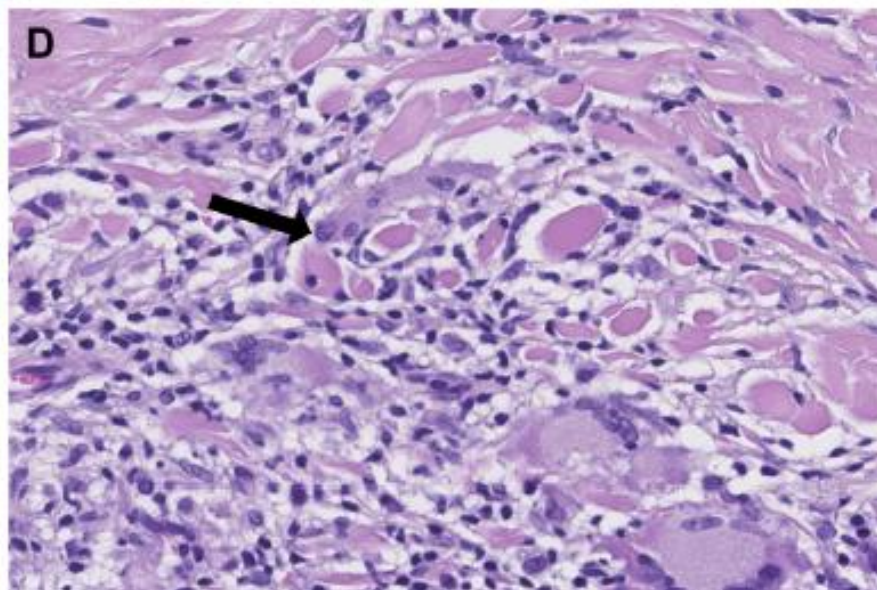
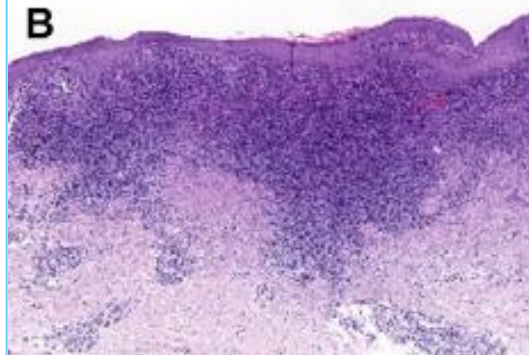
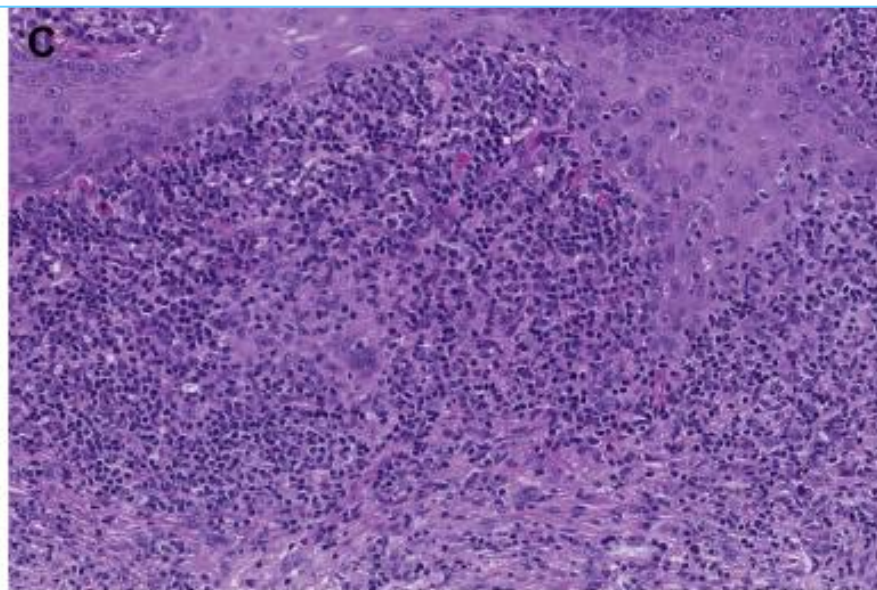
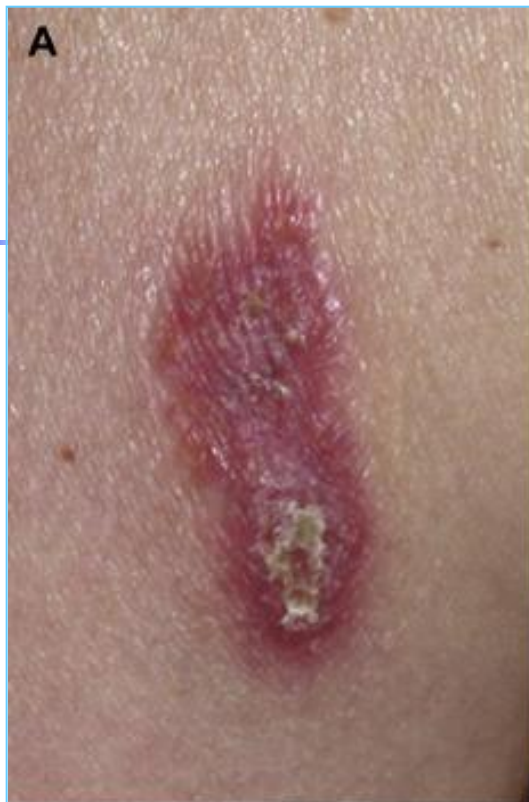
- ❖ Απουσία βλέννης (δ.δ. από ερυθματώδη λύκο) ή οιδήματος στο ανώτερο χόριο (δ.δ. από πολύμορφο εκ φωτός ερύθημα)
- ❖ Αμιγής T φαινότυπος αποκλείει λεμφοκύτωμα ή δήγμα εντόμου (άφθονα B λεμφοκύτταρα)

3. ΛΟΙΠΟΙ ΤΥΠΟΙ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ

3.1 ΛΕΜΦΟΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΛΑΚΑ (LPP)

- Μορφή ψευδολεμφώματος άγνωστης αιτιολογίας με άφθονα πλασματοκύτταρα
- Παιδιά > ενήλικες, κνήμη > κορμός – άνω άκρα
- Μονήρης πλάκα ή περίγραπτες ερυθρόφαιες βλατίδες σε γραμμοειδή διάταξη, χρονολογούμενες για μεγάλο διάστημα.
- Ιστολογική εικόνα:
 - ✓ Επιφανειακό ταινιοειδές η εν τω βάθει οζώδες διήθημα
 - ✓ Υπερπλασία επιδερμίδας
 - ✓ Λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα (~25%)
 - ✓ Κοκκιώματα περίξ σκληρυντικών κολλαγόνων ινών («ψευδοροζέττες»)
 - ✓ Άφθονα αγγεία
- Διαφορική διάγνωση: λεμφοκύττωμα , δερματικό λέμφωμα οριακής ζώνης, πλασματοκύττωμα, λοιμώξεις

Λεμφοπλασματοκυτταρική πλάκα

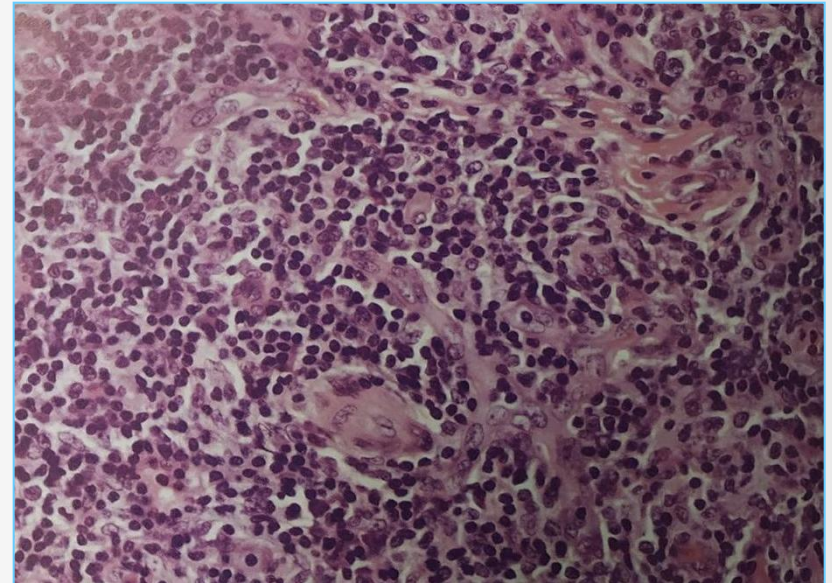
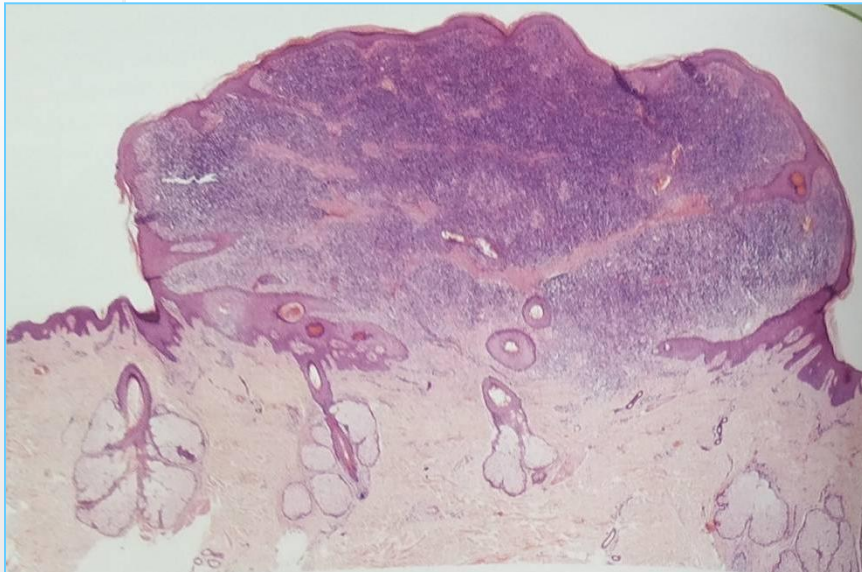


Ψευδοροζέττες

Mitteldorf & Kempf 2017

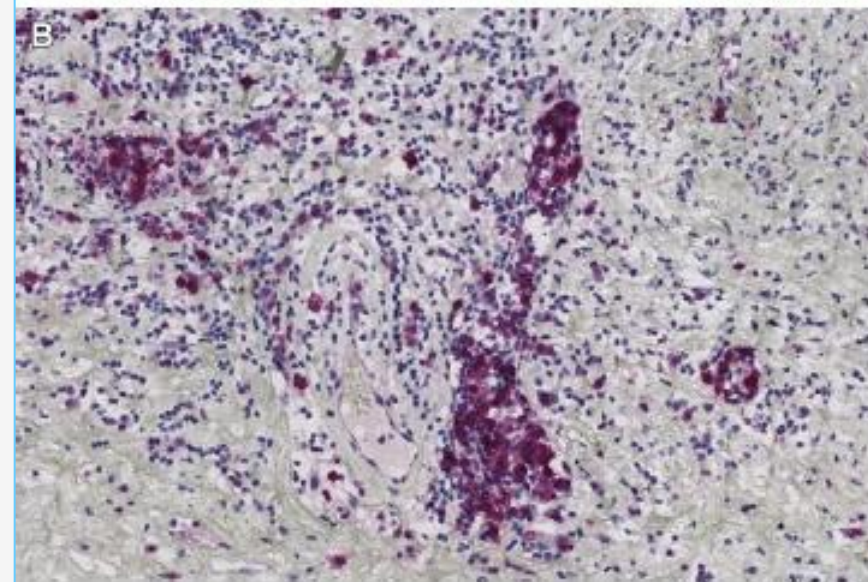
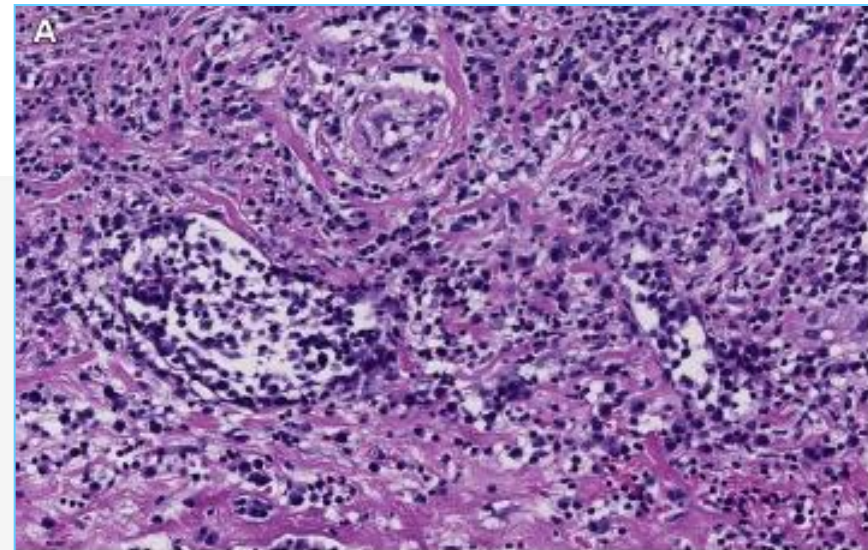
3.2 ΑΓΓΕΙΩΜΑΤΟΕΙΔΕΣ ΠΟΛΥΠΟΕΙΔΕΣ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ ΠΛΟΥΣΙΟ ΣΕ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (TRAPP)

- Πολυποειδής μονήρης βλατίδα σε κεφαλή- τράχηλο
- Γ>Α
- Ιστολογική εικόνα:
 - Αγγεία με προβάλλοντα ενδοθήλια
 - Άφθονα Τ λεμφοκύτταρα (CD4+ και CD8+)
 - Πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα

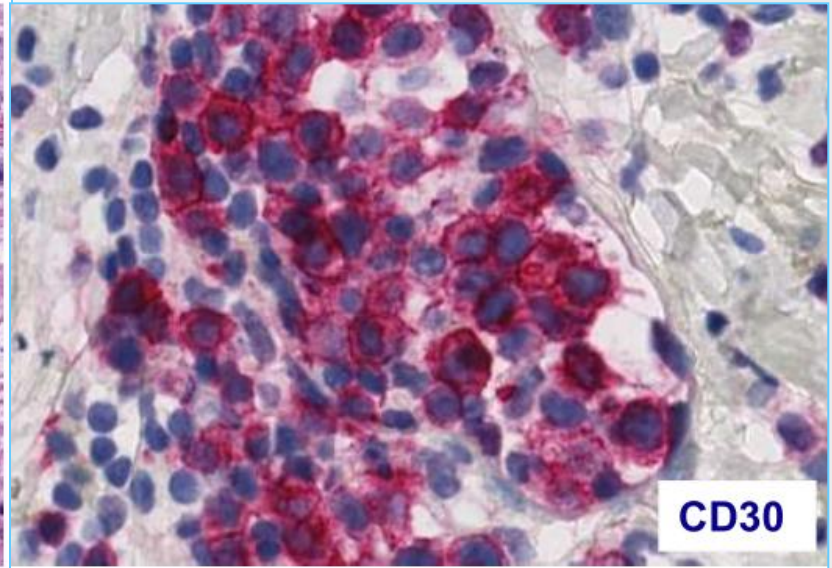
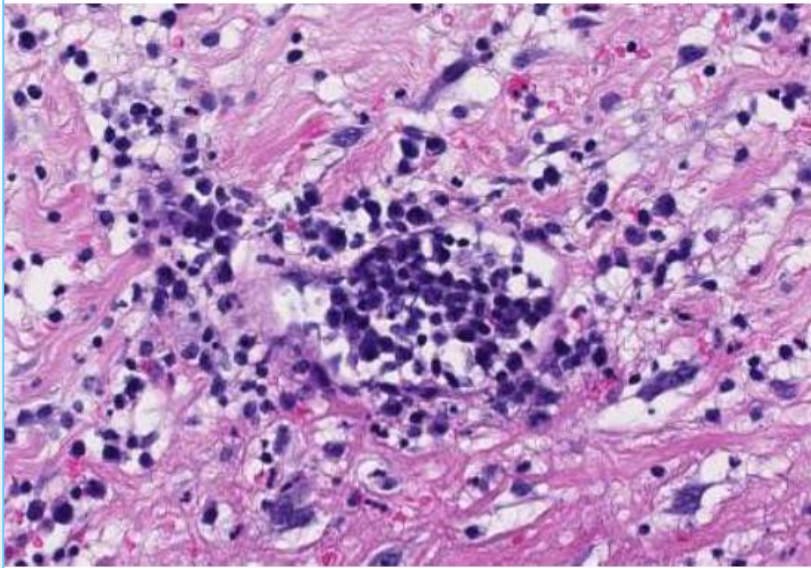
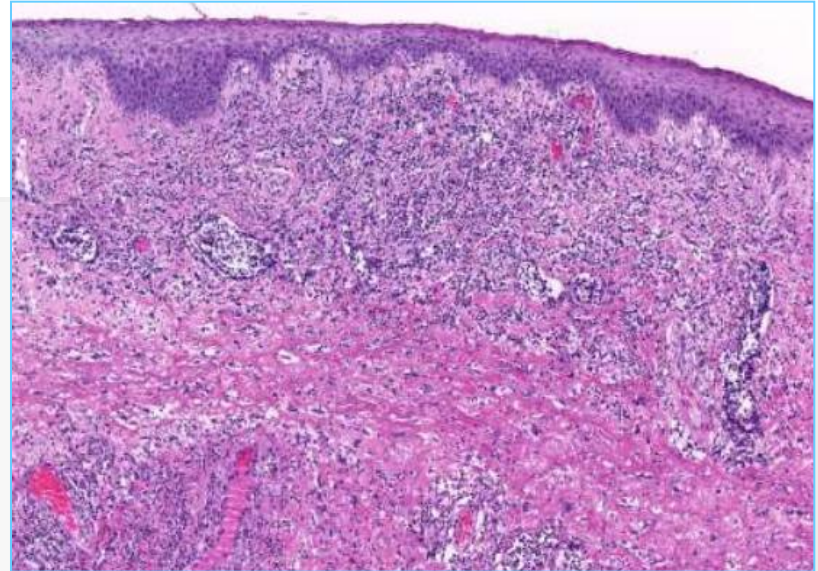
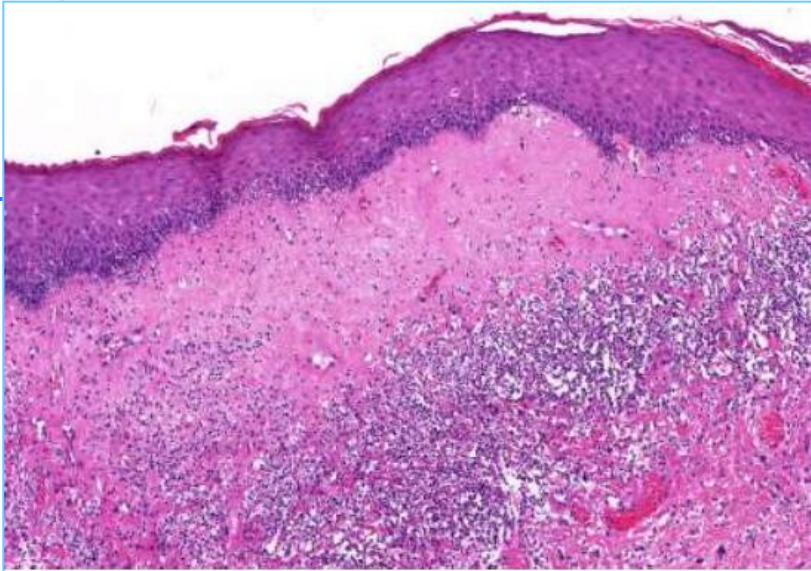


4. ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟ ΨΕΥΔΟΛΕΜΦΩΜΑ

- Εμφανίζεται σε περιοχές του δέρματος με φλεγμονή ή τραύμα
- Ιστολογική εικόνα:
 - ✓ Ενδαγγειακή παρουσία βλαστόμορφων κυττάρων
 - ✓ CD3+/CD4+, σε ορισμένες περιπτώσεις CD30+
- Μοριακή ανάλυση πολυκλωνικός πληθυσμός
- Διαφορική διάγνωση ενδαγγειακό λέμφωμα (φαινότυπος), ενδολεμφαγγειακή ιστοκυττάρωση (σε ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ορθοπεδικές προσθετικές επεμβάσεις)
- Απουσία παθολογικού T φαινότυπου



Intralymphatic CD30+ atypical lymphocytosis



Συμπεράσματα

- ❖ **Η πληθώρα των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων στο δέρμα είναι αντιδραστικής φύσης**
- ❖ **Η ατυπία των λεμφοκυττάρων στις διηθήσεις του δέρματος δεν προδικάζει την νεοπλασματική τους φύση**
- ❖ **Για τη διάκριση αντιδραστικών και νεοπλασματικών διηθήσεων είναι απαραίτητη η γνώση της δερματολογικής εικόνας και του κλινικού/φαρμακευτικού ιστορικού**
- ❖ **Επί υπόνοιας ψευδολεμφώματος φαρμακευτικής αιτιολογίας συνιστάται η διακοπή/ μείωση του φαρμακευτικού σκευάσματος**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ