



NODULOS ERITEMATOVIOLÁCEOS INFILTRADOS EN PACIENTE CON ANEMIA Y LEUCOCITOSIS.

Francisco García-Molina
Laura Heredia-Oliva
Claudio Lizarralde-Gómez
Gema Ruiz-García
Encarna Andrada-Becerra

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE

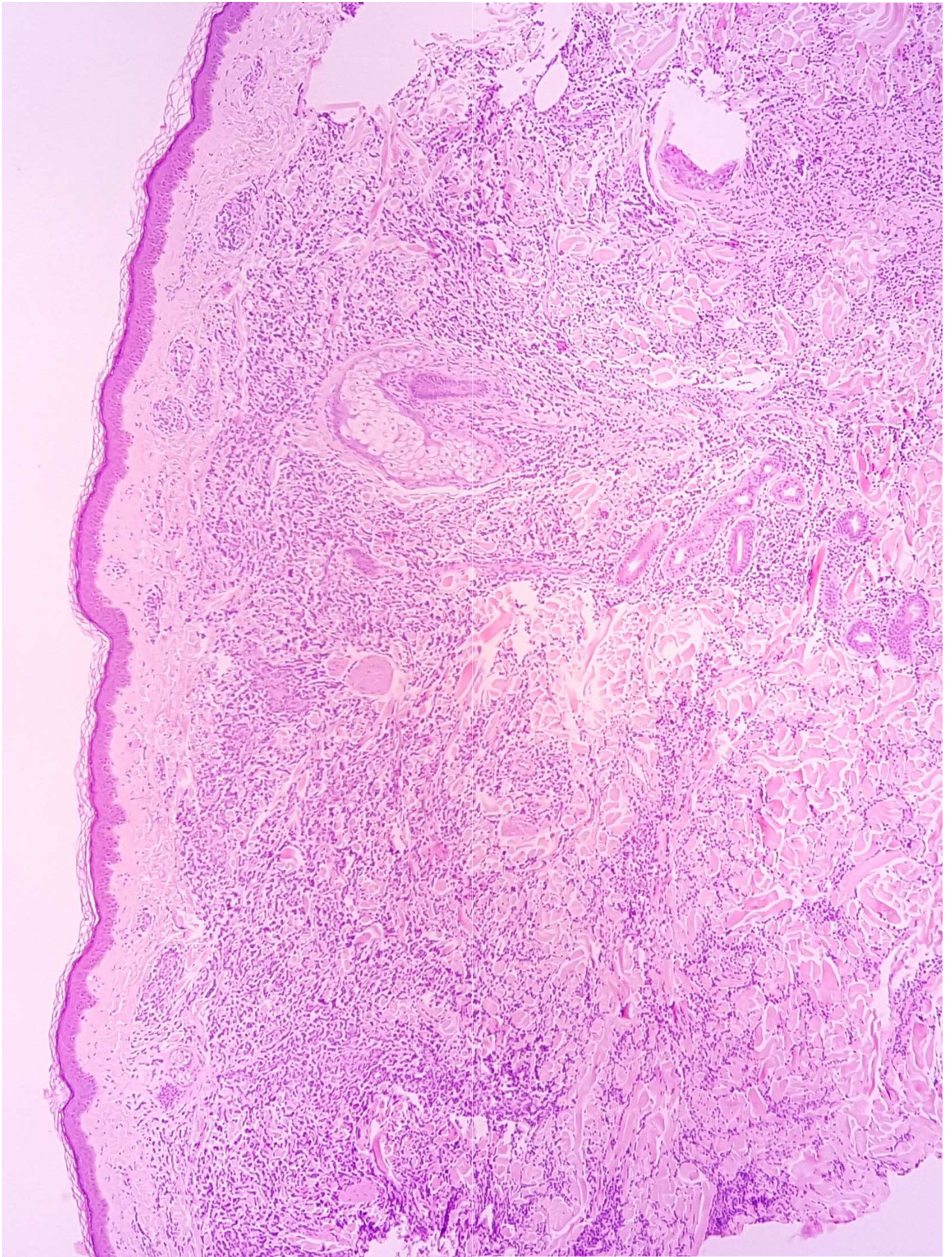
Historia Clínica

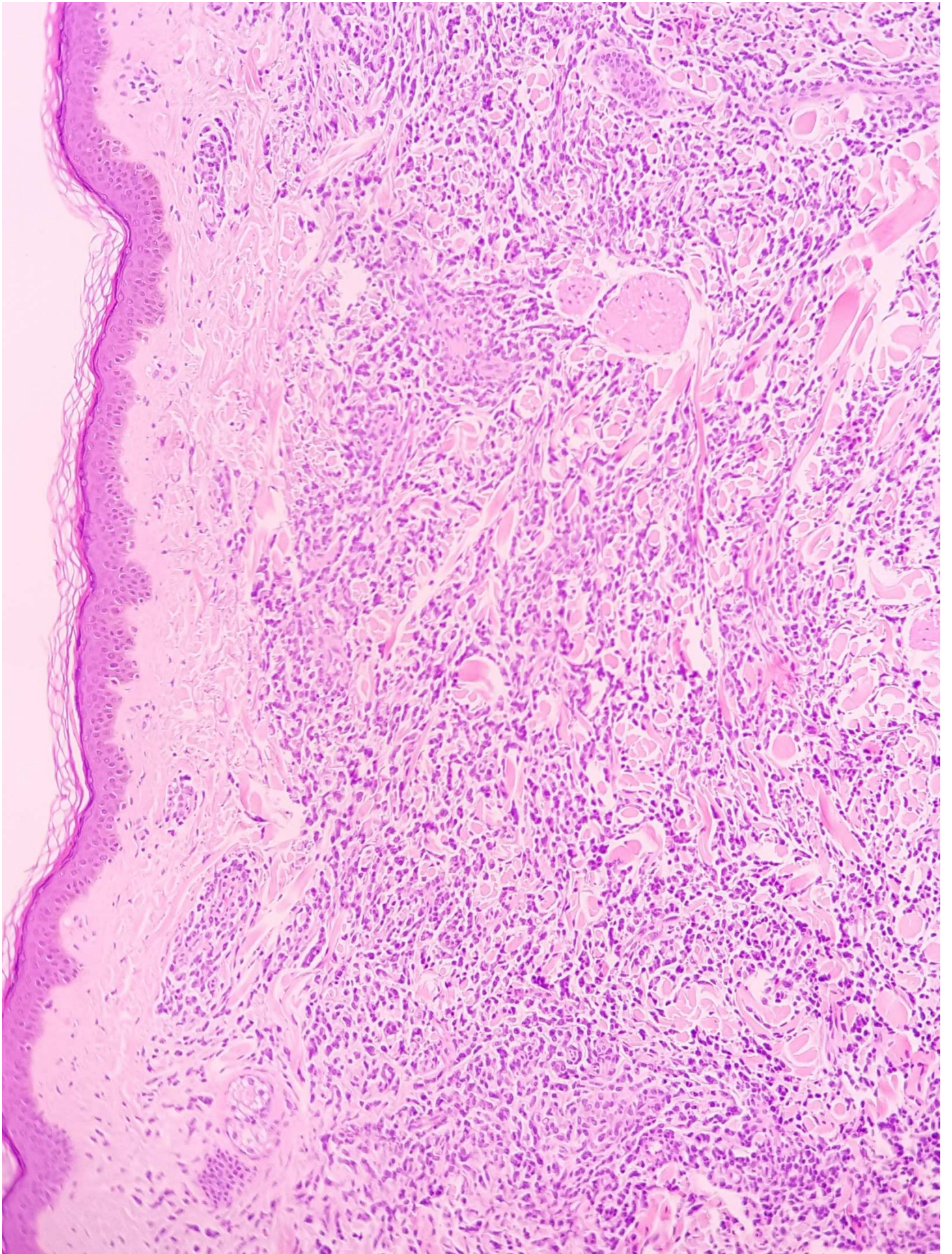
- No RAM, HTA, DLP, DM.
- No Fumador, no hábito enólico.
- Pólipos colon.
- Hiperplasia benigna próstata.

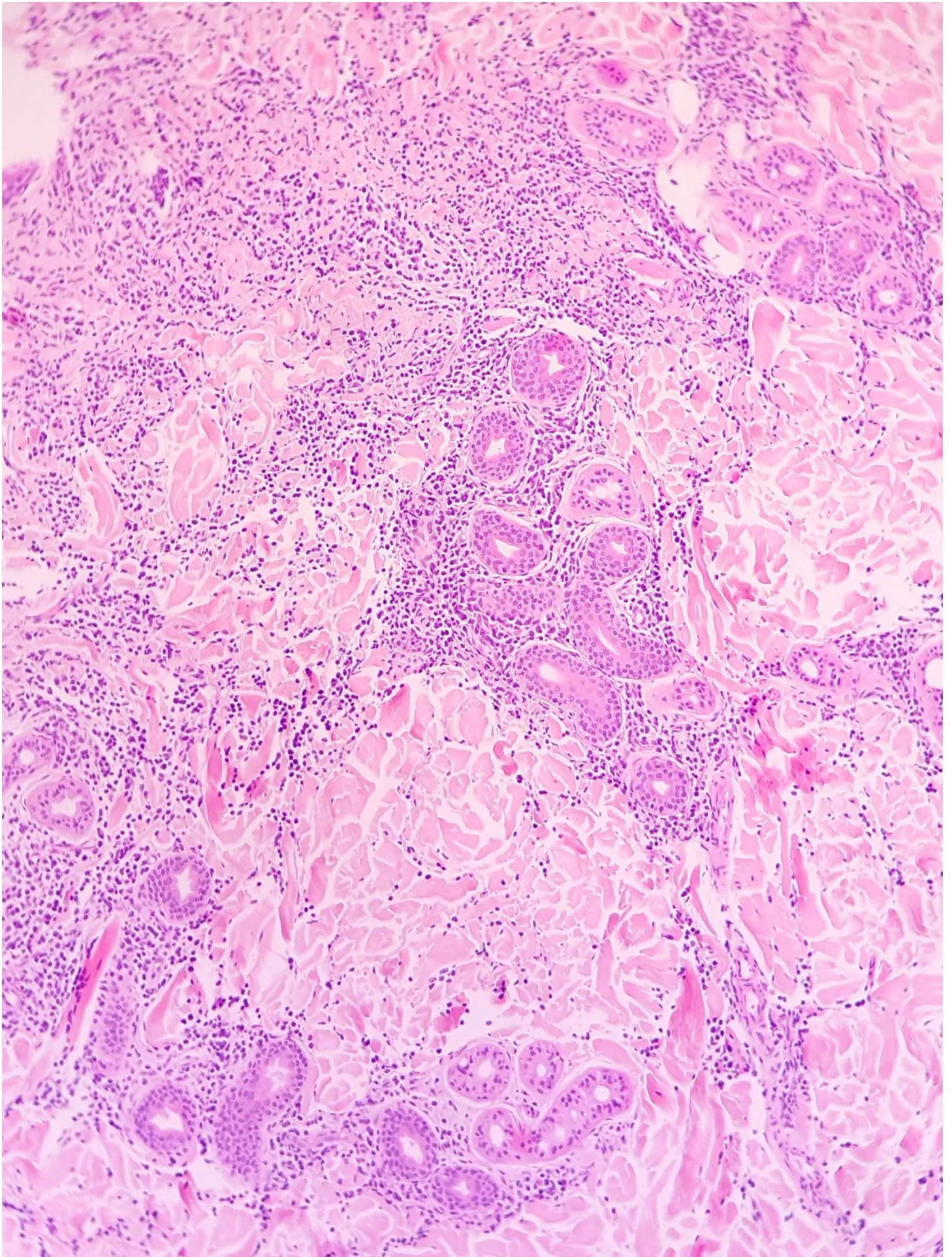
Actualmente

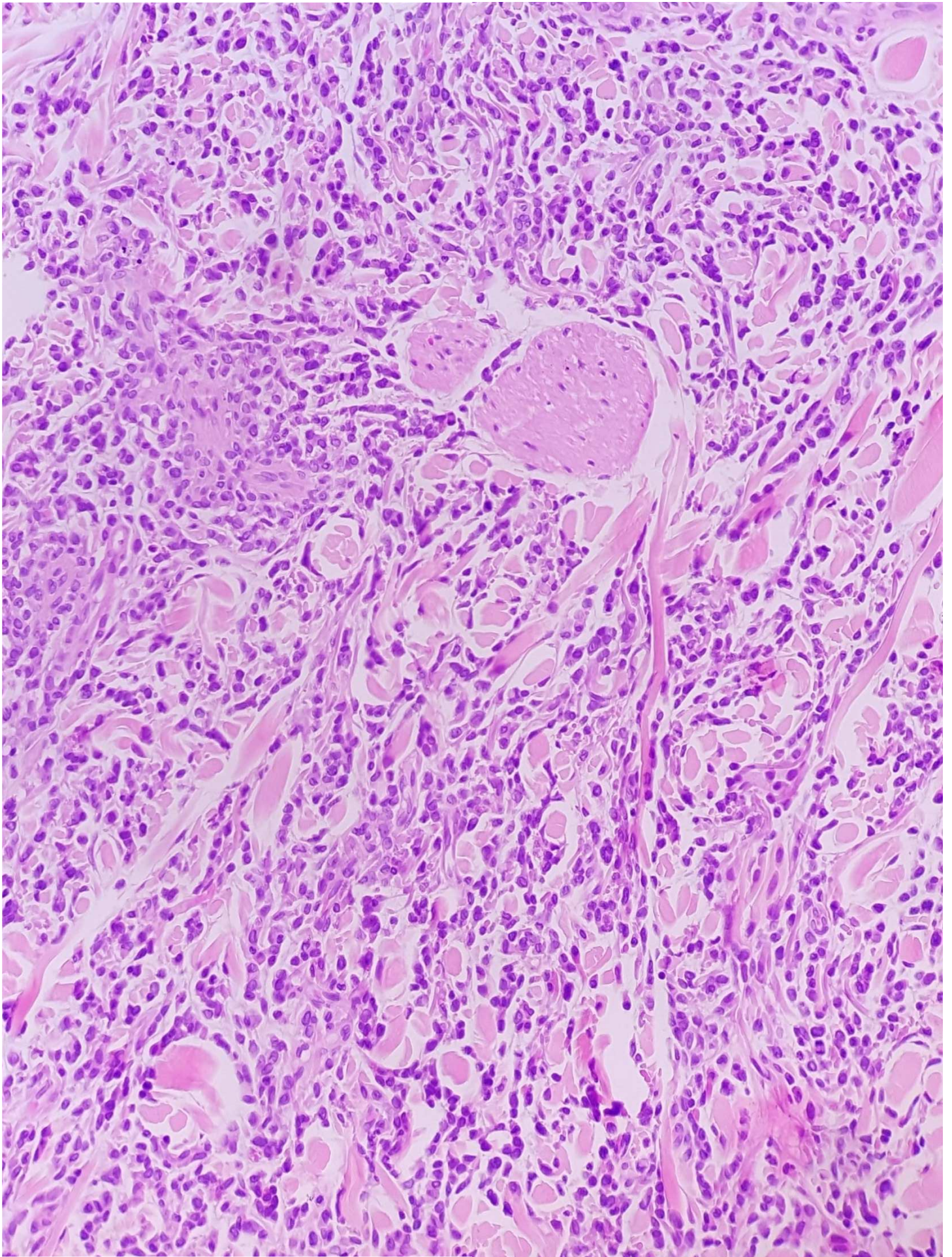
- Anemia y leucocitosis de 3 meses de evolución.
- Induración extensa, nodular y no dolorosa ni pruriginosa de predominio en tronco y cara.
- No presenta síndrome constitucional
- Ni mejora con tratamiento antibiótico, corticoideo ni con antihistamínicos.

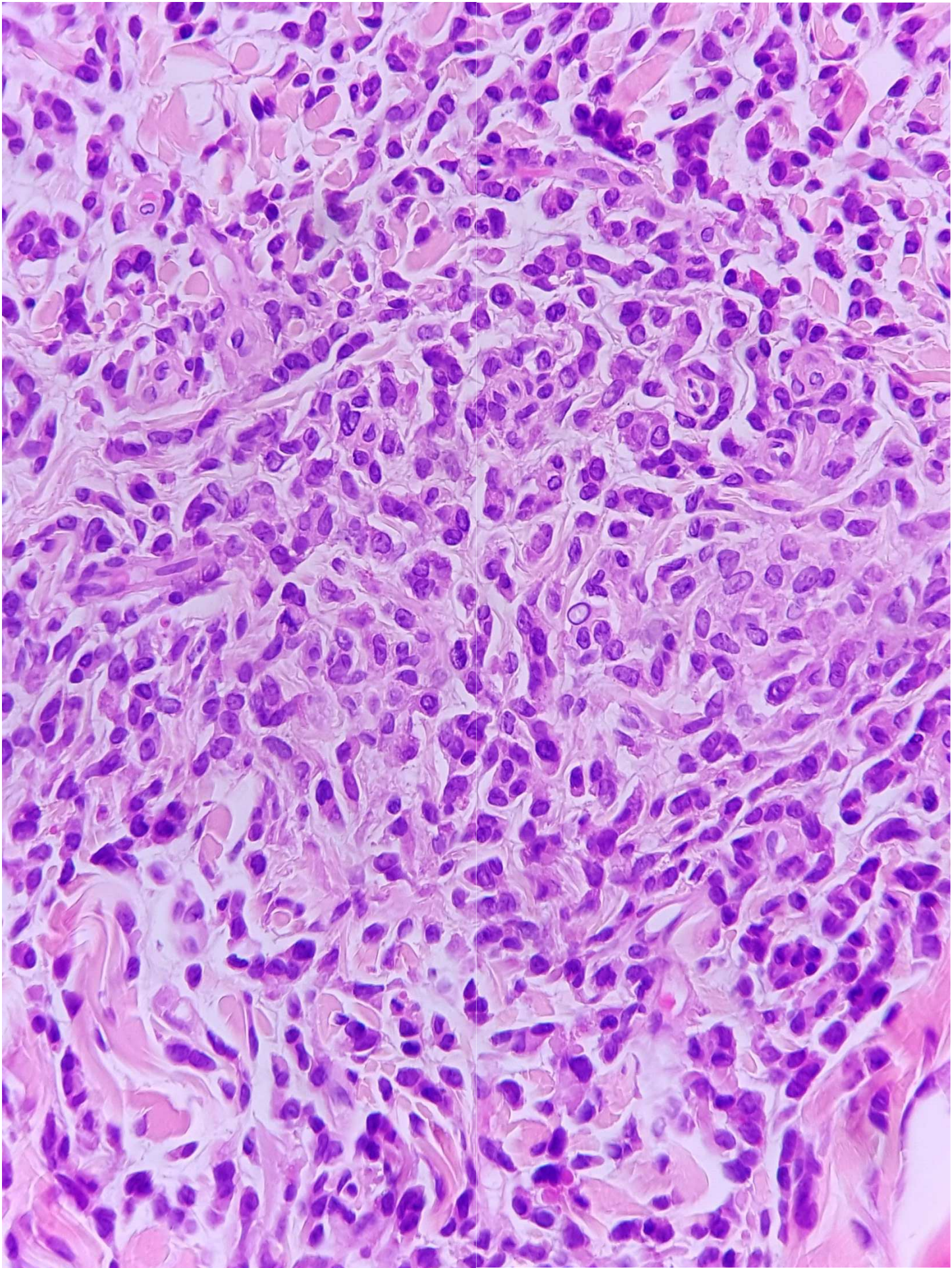
PUNCH CUTÁNEO

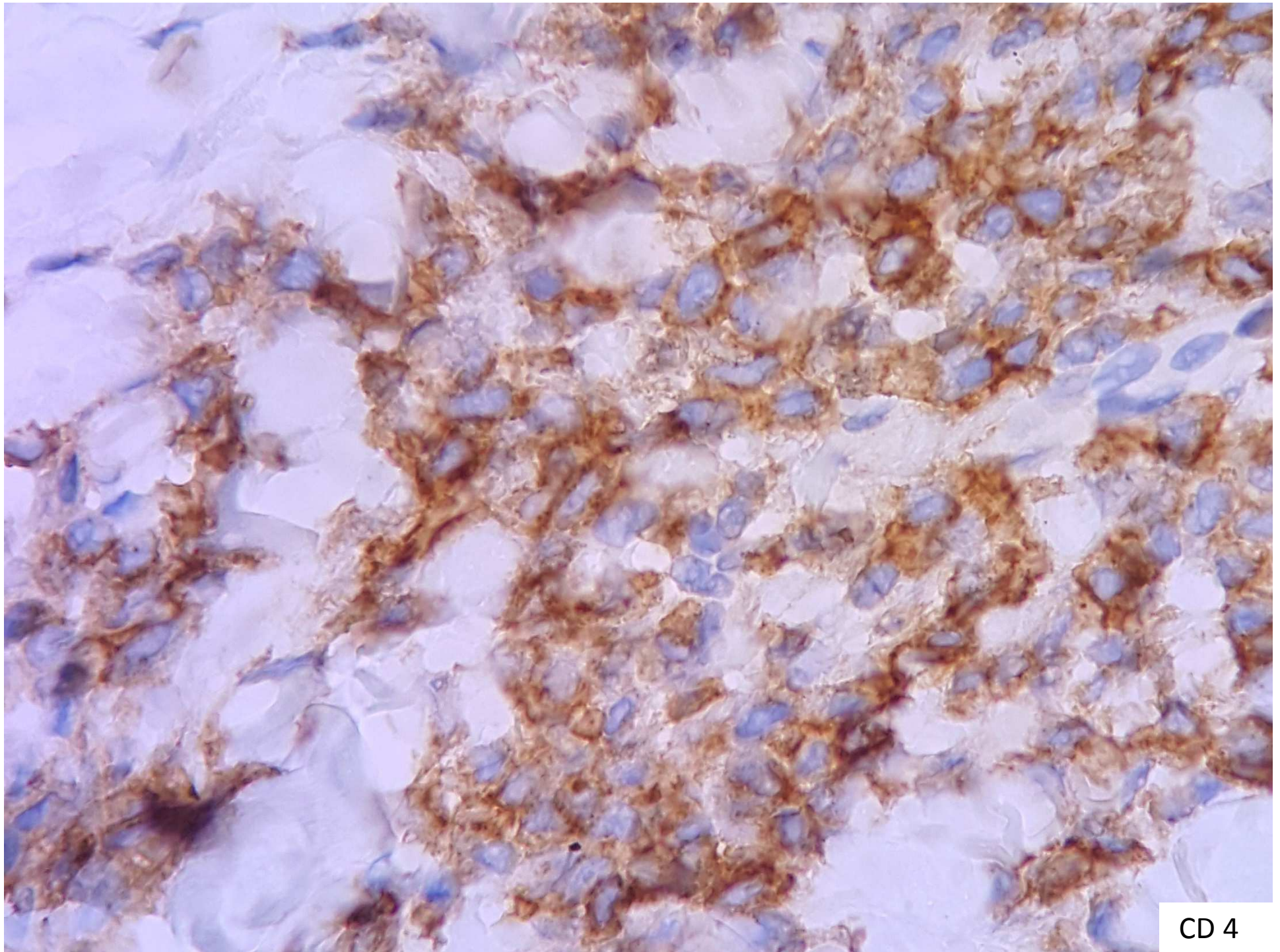




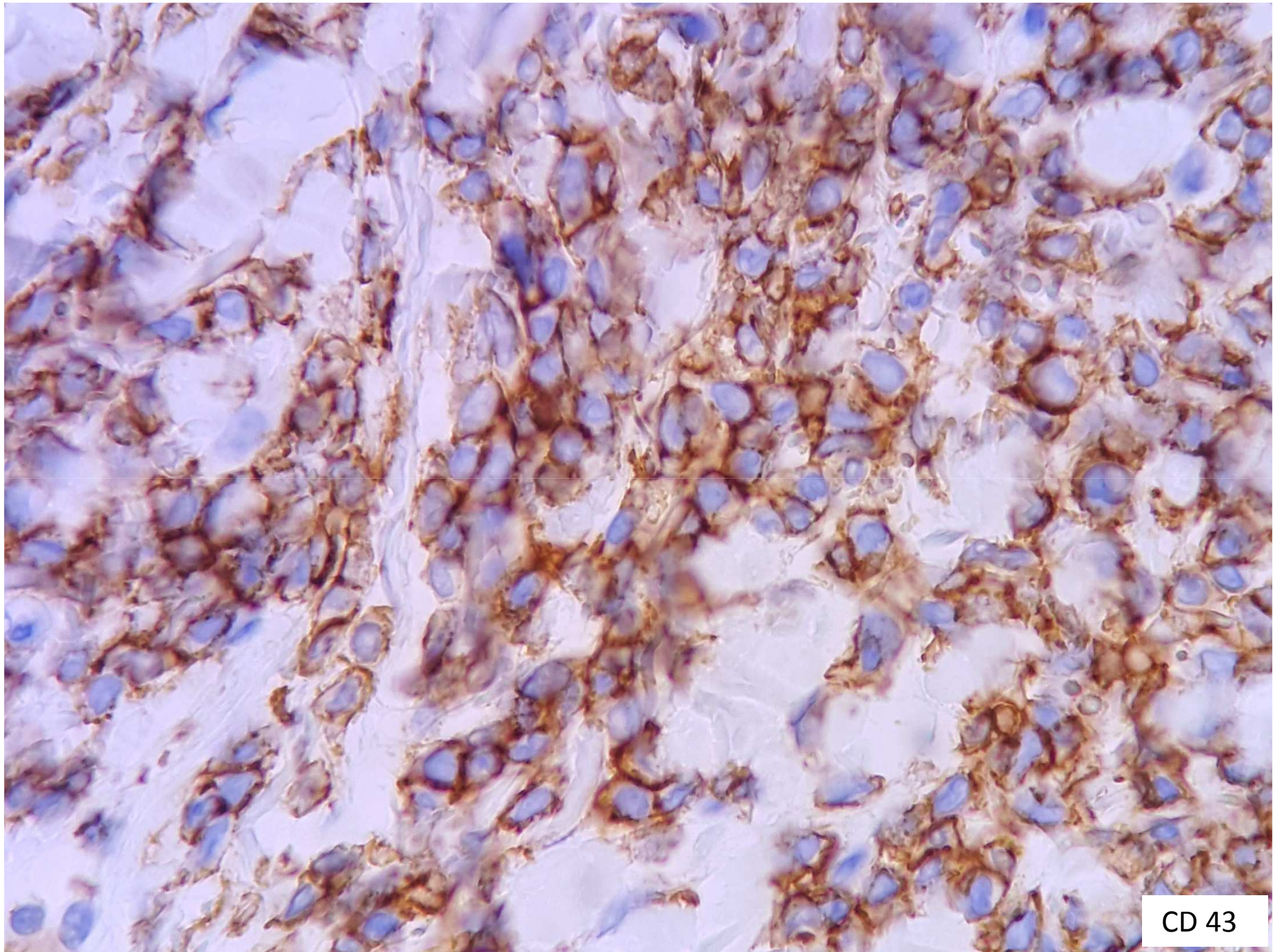




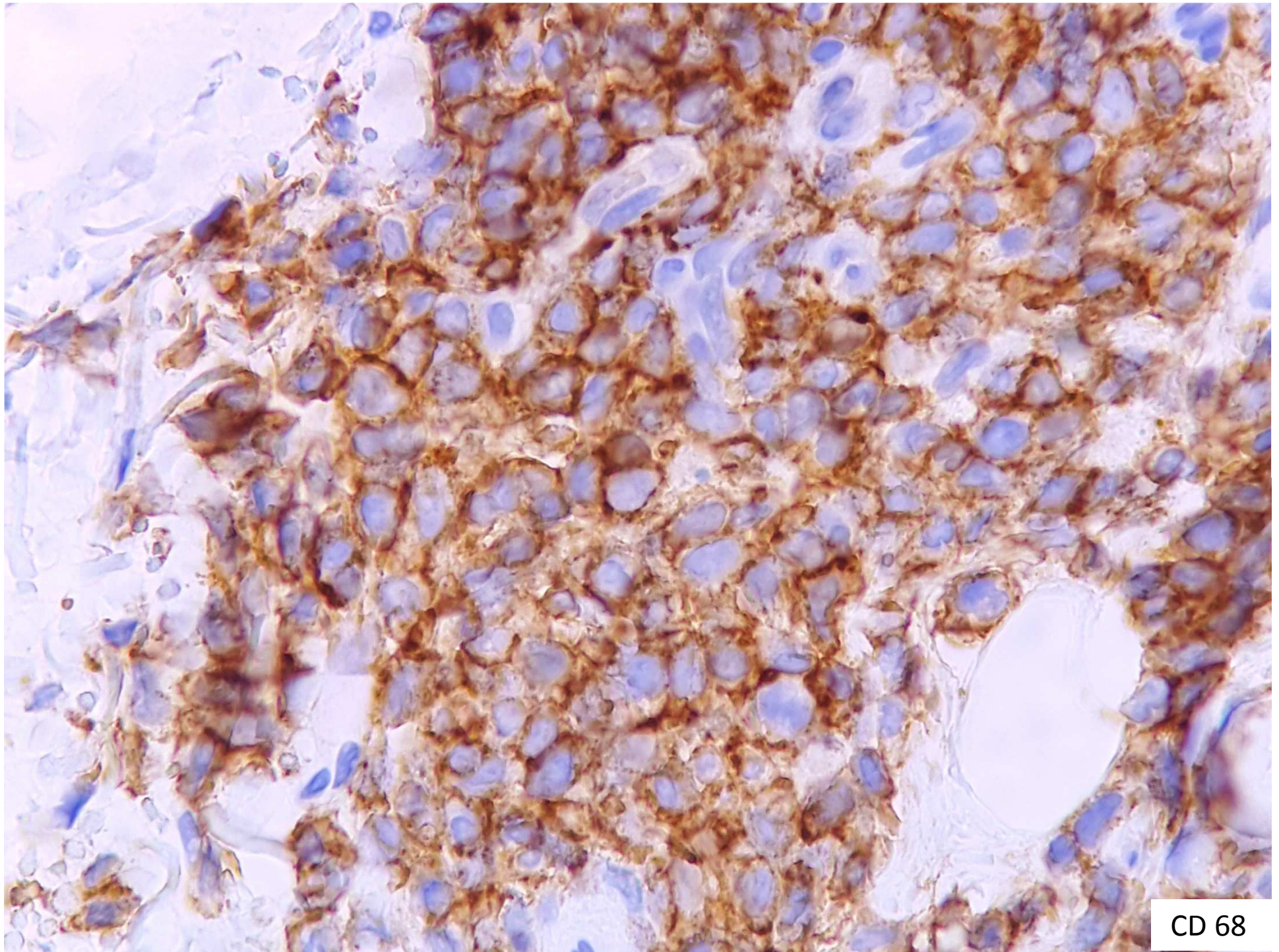




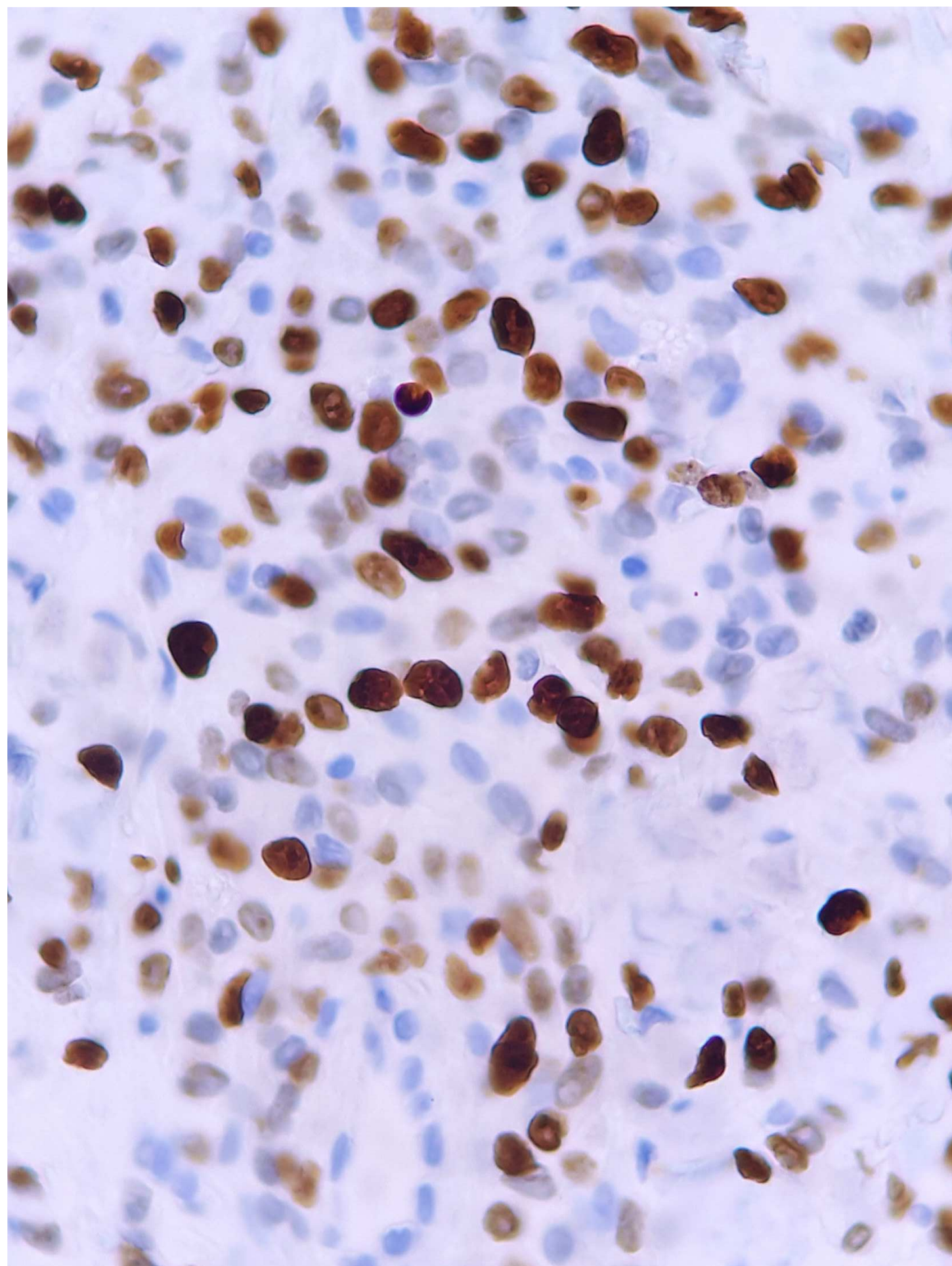
CD 4

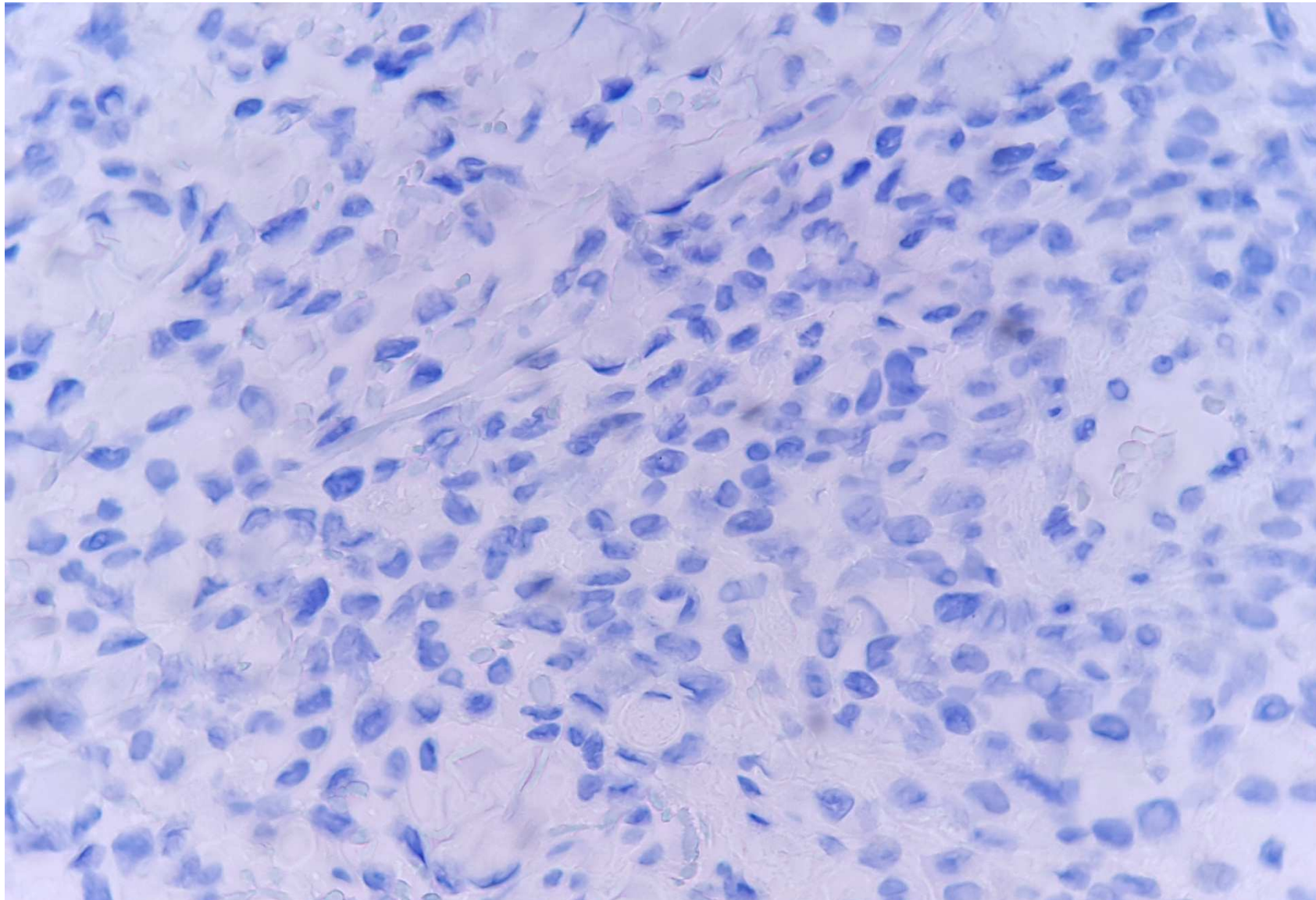


CD 43



CD 68





NEGATIVIDAD PARA: CD3, CD5, CD8, CD30,
CD20, CD79, Mieloperoxidasa

- POSITIVOS

- CD4
- CD56
- CD43
- CD68

- NEGATIVOS

- CD3
- CD5
- CD20
- CD79
- CD8
- CD30
- Mieloperoxidasa

- POSITIVOS

- CD4
- CD56
- CD43
- CD68

- NEGATIVOS

- CD3
- CD5
- CD20
- CD79
- CD8
- CD30
- Mieloperoxidasa

- POSITIVOS

- CD4
- CD56
- CD43
- CD68

- NEGATIVOS

- CD3
- CD5
- CD20
- CD79
- CD8
- CD30
- Mieloperoxidasa

- POSITIVOS

- CD4
- CD56
- CD43
- CD68

- NEGATIVOS

- CD3
- CD5
- CD20
- CD79
- CD8
- CD30
- Mieloperoxidasa

- POSITIVOS

- CD4
- CD56
- CD43
- CD68

- NEGATIVOS

- CD3
- CD5
- CD20
- CD79
- CD8
- CD30
- Mieloperoxidasa

PENSAMOS EN.....

- NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRITICAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDES (NCDBP)

SINÓNIMOS:

LINFOMA BLÁSTICO CÉLULAS NK

NEOPLASIA HEMATODÉRMICA AGRANULAR CD4/CD56+

NCDBP

- Hombre /mujer: 3/1
- Edad media: 61-67.
- Etiología desconocida (asociada a mielodisplasia)
- Afecta piel > médula y sangre perf > ganglio linfático
- Clínica: Lesiones piel solitarias o múltiples asintomáticas (nódulos, placas...).
 - Linfadenopatía al comienzo (20%)
 - Médula y sangre periférica mínima afectación al debut.
 - Trombocitopenia

NCDBP

- Tras respuesta inicial a la quimioterapia
 - Recaidas que afectan
 - Piel solamente
 - Tejidos blandos
 - SNC
 - Muchos casos: Leucemia fulminante.
- MORFOLOGÍA:
 - Infiltrado monomorfo difuso de células blásticas de mediano tamaño con núcleo irregular, cromatina fina y uno a varios nucleolos pequeños.
 - Citoplasma escaso. Mitosis variables.
 - Cutáneo: Afecta dermis, puede tejido subcutáneo. Respeta epidermis

NCDBP

- INMUNOFENOTIPO (AUSENCIA MARCADORES DE ESTIRPE LINFOIDE Y MIELOIDE)
 - POSITIVO: CD4, CD43, CD45RA, CD56, CD123, TCL1, CLA (Cutaneous lymphocyte-associated antigen)
 - CD4, CD56, CD123 y TCL1 (puede faltar uno o dos)
 - CD68: 50% (gotas citoplásmicas pequeñas).
 - NEGATIVO: CD3, CD5, CD13, CD16, CD19, CD20, CD79a, Lisozima (MONOCITICA) y mieloperoxidasa (MIELOIDE), CD34, CD117 Y EBER
- GENETICA: 2/3 TIENEN CARIOTIPO ANORMAL

NCDBP

- INMUNOFENOTIPO (AUSENCIA MARCADORES DE ESTIRPE LINFOIDE Y MIELOIDE)
 - POSITIVO: CD4, CD43, CD45RA, CD56, CD123, TCL1, CLA
 - CD4, CD56, CD123 y TCL1 (puede faltar uno o dos)
 - CD68: 50% (gotas citoplásmicas pequeñas).
 - NEGATIVO: CD3, CD5, CD13, CD16, CD19, CD20, CD79a, Lisozima (MONOCITICA) y mieloperoxidasa (MIELOIDE), CD34, CD117 Y EBER
- GENETICA: 2/3 TIENEN CARIOTIPO ANORMAL

NCDBP

- INMUNOFENOTIPO (AUSENCIA MARCADORES DE ESTIRPE LINFOIDE Y MIELOIDE)
 - POSITIVO: CD4, CD43, CD45RA, CD56, CD123, TCL1, CLA
 - CD68: 50% (gotas citoplásmicas pequeñas).
 - NEGATIVO: **CD3**, **CD5**, CD13, CD16, CD19, **CD20**, **CD79a**, Lisozima (MONOCITICA) y **mieloperoxidasa** (MIELOIDE), CD34, CD117 Y EBER
- GENETICA: 2/3 TIENEN CARIOTIPO ANORMAL

- **NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDES (NCDBP)**

**NOS FALTABAN MARCADORES
ENTIDAD POCO FRECUENTE
ENTIDAD COMPLEJA**

DESCARTAR OTROS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

-LEUCEMIA CUTIS

-LINFOMA T (marcadores linfoides negativos)

TABLA 1. Diagnóstico diferencial entre la neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+ y otras neoplasias hematológicas con infiltración cutánea*

CARACTERÍSTICAS	NH	LC	LINK	LCT	LCH
Célula de origen	CUP / DC2	Mieloblasto, monocito	Célula NK, linfocito T atípico	Linfocito T	Linfocito B (diferentes etapas de maduración)
Morfología / histopatología	Infiltración de la dermis y TCS zona de Grenz, células de aspecto macrófago, tamaño mediano, núcleo redondo, citoplasma basófilo escaso. En frotis, ocasionales prolongaciones citoplásmicas y zona clara de Golgi. Necrosis y angiocentricidad poco frecuente	Infiltración de la dermis y TCS, células de tamaño mediano a grande, núcleos redondos o pleomórficos, cromatina muy fina, múltiples nucleólos prominentes, citoplasma abundante y en ocasiones prolongaciones citoplásmicas	Infiltración de la dermis y TCS, destrucción de vasos sanguíneos con necrosis externa. Puede afectar epidermis. Células de tamaño variable, núcleo irregular y no claro. Puede haber infiltrado inflamatorio asociado	Varios subtipos: MF, SS, ATLL, etc. Infiltración de la epidermis, dermis y TCS. Células pequeñas a medianas, núcleo cerebriforme (MF, SS). En ocasiones hay atipia. Células necróticas (SS). Células grandes con núcleo cerebriforme (ATLL).	Varios subtipos: PCFCL, PCBLCL, etc. Infiltración de la dermis y TCS. Predominio linfocitos pequeños, coloides B solo la zona marginal, células plasmáticas (PMCLL). Mezcla de centocitos y centroblastos, patrón folicular o difuso (PTCLT). Predominan células grandes con morfología de linfoblastos, patrón difuso (PCLBL).
HQ e HQ	CD4+, CD56+, marcadores mieloides y linfoides negativos, CD68+ granular, TdT+ y CD34+ ocasionales, CD123+, TdT-1+ y CD4+, BCL-2+	CAE+, ANAE+, lisozima+, CD117+, CD33+, MPO+, CD68+, HLA-DR+	CD2+, CD56+, CD3e+, TIA-1+, granzima B+, perforina+	MF y SS: CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- ATLL: CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- y CD25+	PCMZL: CD20+, CD4+, CD10+, PCHC: Bcl-2 -, Bcl-6+, CD10+, Mum-1-, PCIBCL: Bcl-2+, RelA+, CD10+, Mum-1+
Asociación con agentes infecciosos	Nc, desconocido	No, desconocido	virus Epstein-Barr	HTLV-1 (ATLL)	<i>Borrelia burgdorferi</i> en algunos casos de PCMZL
Alteraciones genéticas más frecuentes	Nc, RG del TCR ni IgH. Alteraciones 12p, 13q, 15q y Cr1	Inv(16), t(2;11), t(9;22), RG 11q23	No RG del TCR. El fenotipo TCR de célula citotóxica es raro	MF y SS: RG TCR, 10q, alteraciones de p15, p16 y p53, ITLV-1 negativo.	PCMZL: RG IgH, t(5;14), PCHC: RG IgH, inactivación de p15, p16 PCIBCL: Amplificación de bcl-2, inactivación de p15, p16, 18q-, 7p-, 6q-
Características clínicas	Fase cutánea: nódulos eritematosos o predominantemente en tronco y extremidades. Fase extracutánea: linfadenopatía, hepatosplenomegalia, o cualquier tejido	Infiltración de MO, linfadenopatía, hepatosplenomegalia. Afectación de mucosas e hipoplasia gingival (en M5)	Mecismo a nivel múltiples placas en tronco y extremidades, úlceras. Cavidad nasal: necrosis multifocal. Asociado a síndrome hemofagocítico.	MF: placas cutáneas de larga evolución, predominio en nalgas y zonas no expuestas al sol. SS: prurito, hiperqueratosis palmoplantar, eritema y linfadenopatía. ATLL: pápulas, placas generalizadas, linfadenopatía e hipercalcemia.	PCMZL: lesiones cutáneas, predominio en brazos, multifocales. PCHC: predominio en cabeza y tronco, raro multifocales. PCIBCL: predominio en pierna, generalmente por debajo de la rodilla (oligoma B tipo de la pierna).

LNH= neoplasia hematolinfomática CD4+/CD56+; LC= leucemia cutis; L/NK= linfoma de células NK/T «tipo nasal»; LCT= linfoma cutáneo T; PCB= linfoma cutáneo B; PCVZL= linfoma cutáneo primario de la zona marginal; PCECL= linfoma cutáneo primario del centro foliolar; PCL/BCL= linfoma cutáneo primario difuso de células grandes «tipo de la pílea»; H9 y HHQ= histiocitica e inmunohistoquímica; CAE= enfermedad autoinmune cutánea; ANAE= anti-núcleo acetato esterasa; MPO= mieloperoxidasa; TCS= tejido conectivo sustentante; MO= molcula ósea; CE= «ordenamiento genético»; TCR= gen del receptor de células T; IgH= gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas; CDP/DC2= célula dendrítica plasmocitocéntrica/célula dendrítica tipo 2; MFi= micosis fungoide; SS= síndrome de Sézary; ATLL= leucemia/linfoma de células T del adulto; HTLV-virus de la leucemia de células T murino tipo-1

* Modificado de: Reichard K, et al. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1274-83 y Willenize R, et al. *Blood* 2005; 105: 3763-85).

- CASO CONSULTA

AMPLIAN MARCADORES

- CD123: Débil y focal
- TCL1: Negativo
- LISOZIMA: EXPRESIÓN INTENSA.

Antigens that confirm the diagnosis of BPDCN	Antigens that exclude the diagnosis of BPDCN
CD4 (94.6%)	CD3
CD56 (96.5%)	CD11c
CD123 (95.3%)	CD20
TCL1 (89.3%)	CD34
CD2AP (80.5%)	CD79a
BDCA2/CD303 (75.0%)	CD163
	Lysozyme
	Myeloperoxidase

INFORME DEFINITIVO:

- PIEL (BIOPSIA POR PUNCH):
 - INFILTRACIÓN POR LEUCEMIA AGUDA
MIELOMONOCÍTICA

LEUCEMIA AGUDA MIELOMONOCITICA

- Sangre periférica o médula con más del 20% de blastos (incluyendo promonocitos)
- 5-10% de casos de LMA. Gente mayor (50años)
- Hombre/mujer (1.4:1)
- Anemia/trombocitopenia/fiebre/fatiga/blastos/promonocitos.
- Morfología en frotis o médula
- IF: CD13, CD33, CD65 Y CD15 +
 - Una de las poblaciones: marcadores monocíticos: CD14, CD4, CD11b, CD11c, CD64, CD36, CD68, CD163 y LISOZIMA
 - Población blastos expresa CD34 y CD117

Leucemia cutis

- Infiltración cutánea por leucocitos neoplásicos (mieloides o linfoides), resultando en lesiones cutáneas identificables clínicamente.

Subtypes of Leukemia Involving Skin

Myeloid/monocytic disorders

Acute myeloid leukemia

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monocytic leukemia

Chronic myelogenous leukemia

Chronic myelomonocytic leukemia (transformation)

Myelodysplastic syndromes (transformation)

Lymphoproliferative disorders

B-cell leukemias/lymphomas

Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

T-cell leukemias/lymphomas

Precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia

Adult T-cell leukemia/lymphoma

T-cell prolymphocytic leukemia

Sézary syndrome

Enfermedades crónicas →
Transformación en una fase
blástica (progresión de la
enfermedad)

HASTA 50% DE
PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA
MIELOMONOCITICA

SARCOMA MIELOIDE

- Masa tumoral de mieloblastos o células mieloides inmaduras extramedulares.
- Pueden ser de novo o concurrentes con leucemia aguda mieloide o desordenes mieloproliferativos.

SARCOMA MIELOIDE

Cinco tipos de Sarcoma Mieloide:

- Sarcoma Granulocítico Inmaduro
- Sarcoma Granulocítico Diferenciado
- Sarcoma Monoblástico
- Sarcoma Monocítico
- Sarcoma Mielomonocítico

En todos→CD43 y Lisozima
Diferenciación Mieloide→MPO y CD117
Precursores Monocíticos→CD68 y CD163

Mieloperoxidasa: positiva en linaje mieloide granulocítico. Débilmente positiva en monocitos.

Lisozima es un marcador de granulocitos, monocitos y macrófagos. Positiva en neoplasias mieloides y monocíticas. Negativas en las linfoideas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

- Linfomas T y B. Común CD45 o CD43. Distinto CD 20, CD79, CD3
- Linfoma Blástico de células NK. Común CD43, CD4, CD56. Distinto: MPO, CD33, CD117, Lisozima y CD68
- Linfoma Burkitt: Distinto: Antígenos B, Ki67, citogenética
- Neoplasia de células dendríticas: Distinto: Lisozima, Mieloperoxidasa

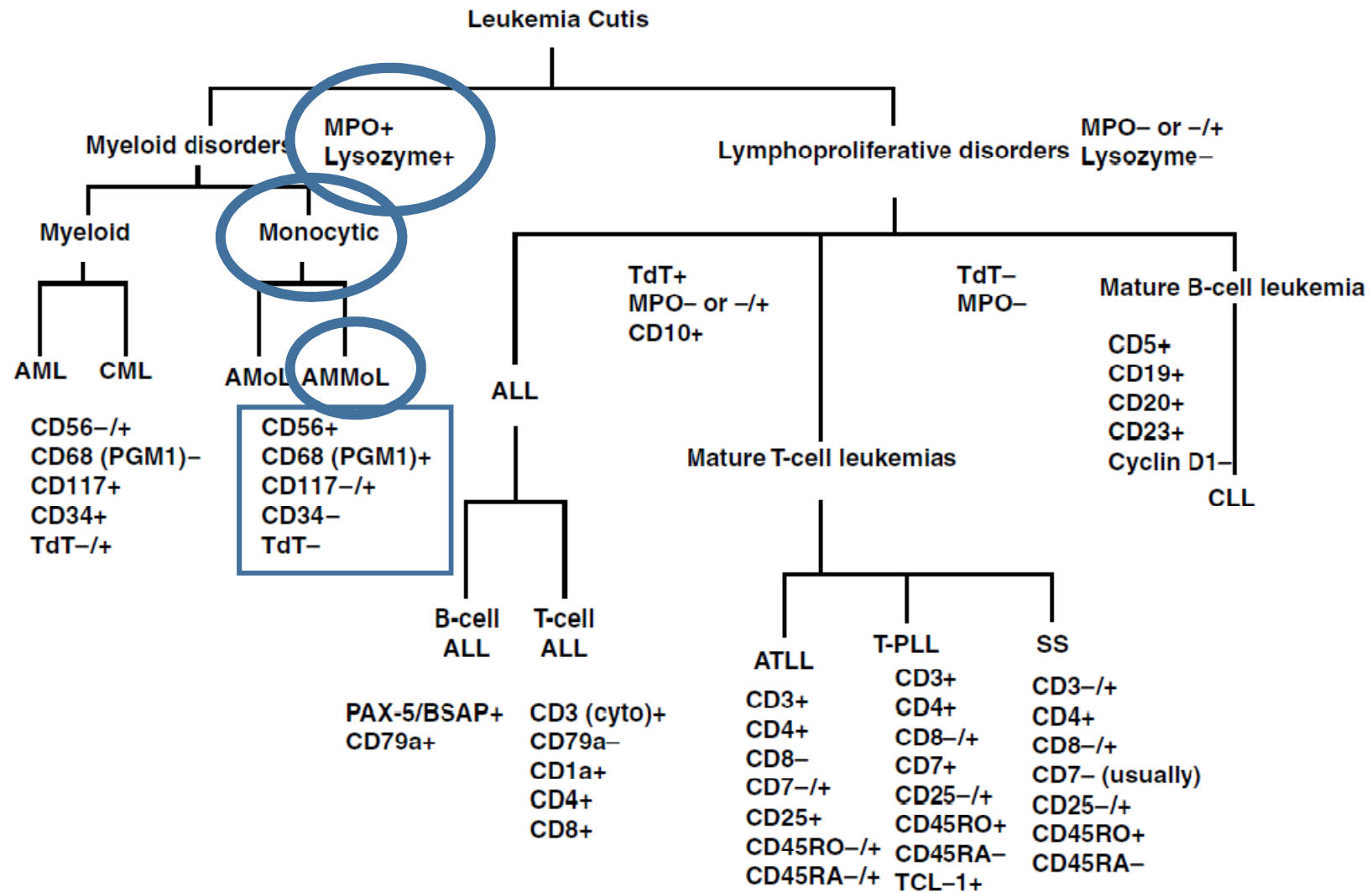
PANEL INMUNOHISTOQUIMICO ANTE SARCOMA MIELOIDE
CD43 (o LISOZIMA), MPO, CD117, CD68 (O CD163), CD3 y CD20

SARCOMA MIELOIDE

Immunophenotypic Profile of Leukemia Cutis

Marker	Myeloid/Monocytoid Leukemia		Leukemia/Lymphoma					
	Granulocytic Sarcoma	Monoblastic Sarcoma	B-Cell		T-Cell			
			Pre-B-ALL	CLL/SLL	Pre-T-ALL	ATLL	T-PLL	SS
MPO	+	-/+	-/+	-	-/+	-	-	-
Lysozyme	+	+	-	-	-	-	-	-
CD56	-/+	+	-	-	-	-	-	-
CD68 (PG-M1)	-	+	-	-	-	-	-	-
CD117	+	-/+	-	-	-/+	-	-/+	-
TdT	-/+	-	+	-	+	-	-	-
CD34	+	-	+	-	+	-	-	-
CD10	-	-/+	+	-	+	-	-	-
CD19	-/+	-	+	+	-/+	-	-	-
CD20	-	-	-/+	+	-	-	-	-
CD23	-	-/+	-	+	-	-	-	-
Pax5/BSAP	-	-	+	+	-	-	-	-
CD138	-	-	-	-	-	-	-	-
CD79a	-	-	+	+	-	-	-	-
CD3	-	-	-	-	+	+	+	+
CD4	-/+	+	-	-	+	+	+	+
CD5	-	-	-	+	+	+	+	-/+
CD7	-/+	-/+	-	-	+	-/+	+	-/+
CD8	-	-	-	-	+	-	+	-
CD13	+	+	+	+	+	+	+	+
CD45	+	+	-/+	+	+	+	+	+
TCL-1	-	-	-	-	-	-	+	-

ALL, acute lymphoblastic leukemia; ATLL, adult T-cell leukemia/lymphoma; CLL/SLL, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; cyto, cytoplasmic expression; MPO, myeloperoxidase; SS, Sézary syndrome; TCL-1, T-cell leukemia-1; TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase; T-PLL, T-cell prolymphocytic leukemia.



PANEL DE MARCADORES INMUNOFENOTÍPICOS EN LEUCEMIA CUTIS

NCDBP Y LECUMIA MM

¿ENTIDADES SEPARADAS?

- OMS: 10-20% de los casos de NCDBP se asocian con o desarrollan leucemia mielomonocítica o leucemia mieloide aguda.
 - Estas leucemias
 - Proceder de mielodisplasias subyacentes
 - Aparecer con la progresión o recaída

Hematología- Médula

- Advierten células similares piel (CD56+): 10-15%
- CD34/CD117: menos del 15%

DIAGNÓSTICO:

MÉDULA ÓSEA (BIOPSIA):

- COMPATIBLE CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO.
FIBROSIS RETILCULÍNICA (GRADO II).

Final.....

- PACIENTE SE FUE A CENTRO DE REFERENCIA

- ?????????

- LEUCEMIA CUTIS
ALEUCEMICA???

- GRACIAS