

**“Ασθενής με λεμφαδενική
διόγκωση ή/και σπληνομεγαλία”**

Ιστολογική Κατάταξη Λεμφωμάτων

**Μ. ΜΕΛΑΧΡΟΙΝΟΥ
ΜΑΡΤΙΟΣ 2011**

Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (REAL)-1994

περιέγραψε

ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ

ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ ('real entities')

βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών,

των μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών

και γενετικών ευρημάτων

World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues (WHO)-2001

- Στηρίχθηκε στις **ΑΡΧΕΣ της REAL**
- Συμπεριέλαβε τα μυελογενή, τα μαστοκυτταρικά και τα ιστιοκυτταρικά νεοπλάσματα
- Κατέταξε τις κατηγορίες των νεοπλασμάτων σύμφωνα με την κυτταρική σειρά.
- Κάθε κατηγορία περιλαμβάνει συγκεκριμένες νόσους, οι οποίες ορίσθηκαν βάσει των **μορφολογικών**, **ανοσοφαινοτυπικών**, γενετικών και **κλινικών** χαρακτηριστικών
- Για κάθε νεόπλασμα όρισε το «**κύτταρο προέλευσης**», το οποίο αντιστοιχεί στο στάδιο διαφοροποίησης των κυττάρων του όγκου

Ταξινόμηση Λεμφωμάτων κατά WHO 2001

Κ
Ρ
Ι
Τ
Η
Ρ
Ι
Α

➤ Μορφολογία

➤ Ανοσοφαινότυπος

➤ Γενετικές ανωμαλίες

➤ Κλινικά χαρακτηριστικά

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ WHO 2008

Table 3. WHO classification of the mature B-cell, T-cell, and NK-cell neoplasms (2008)

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the CNS
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV+ DLBCL of the elderly*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK+ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ WHO 2008

Table 3. WHO classification of the mature B-cell, T-cell, and NK-cell neoplasms (2008)

Mature T-cell and NK-cell neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia

T-cell large granular lymphocytic leukemia

Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells*

Aggressive NK cell leukemia

Systemic EBV⁺ T-cell lymphoproliferative disease of childhood

Hydroa vacciniforme-like lymphoma

Adult T-cell leukemia/lymphoma

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Hepatosplenic T-cell lymphoma

Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma

Mycosis fungoides

Sézary syndrome

Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders

 Lymphomatoid papulosis

 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma

Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma

Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma*

Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoma*

Peripheral T-cell lymphoma, NOS

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Anaplastic large cell lymphoma, ALK⁺

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΚΑΤΑ WHO 2008

Table 3. WHO classification of the mature B-cell, T-cell, and NK-cell neoplasms (2008)

Anaplastic large cell lymphoma, ALK ^{-*}
Hodgkin lymphoma
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Posttransplantation lymphoproliferative disorders (PTLD)
Early lesions
Plasmacytic hyperplasia
Infectious mononucleosis-like PTLD
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T/NK-cell types)†
Classical Hodgkin lymphoma type PTLD†

Συχνότητα (ώριμων) Λεμφωμάτων

➤ Τα ώριμα **B-λεμφώματα** αποτελούν **>90%** των λεμφοειδών νεοπλασμάτων, παγκοσμίως

~4% των νέων περιπτώσεων κακοήθειας ανά έτος

➤ Η.Π.Α.: Ανά 100.000 άτομα/έτος

συχνότητα λεμφοειδών νεοπλασμάτων (συνολικά) 33,65

B-λεμφωμάτων 26,13

T-λεμφωμάτων 1,79

λεμφώματος Hodgkin 2,67

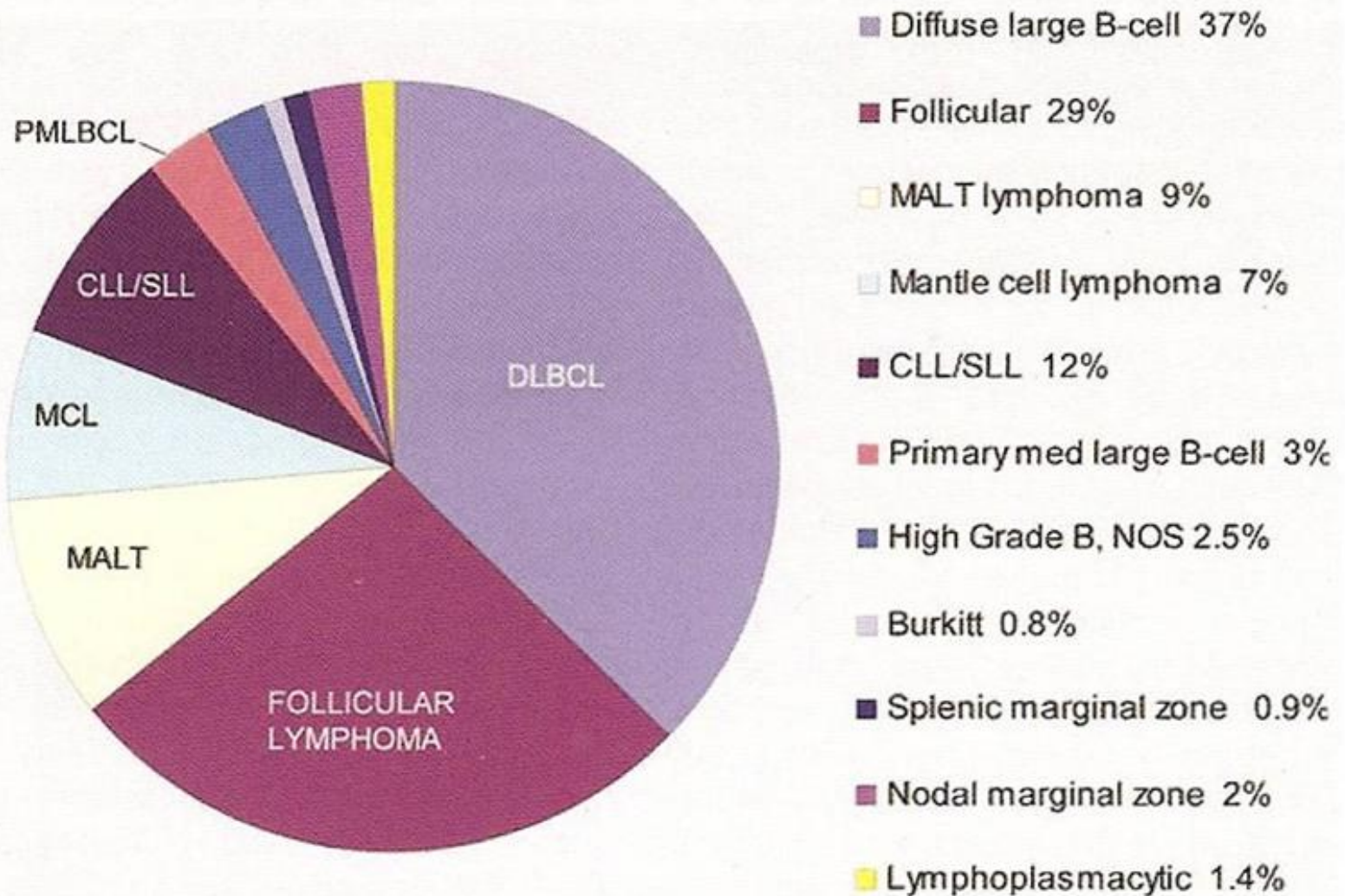


Fig. 8.06 Relative frequencies of B-cell lymphoma subtypes in adults. Significant differences exist in different geographic regions. However, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma are the most common subtypes irrespective of geographic or ethnic group. Note that these figures underestimate the incidence of CLL/SLL, as only patients presenting clinically with lymphoma were included. MCL, mantle cell lymphoma; CLL/SLL, chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma; PMLBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; SMZL, splenic marginal zone lymphoma; NMZL, nodal marginal zone lymphoma. Data based on {51}.

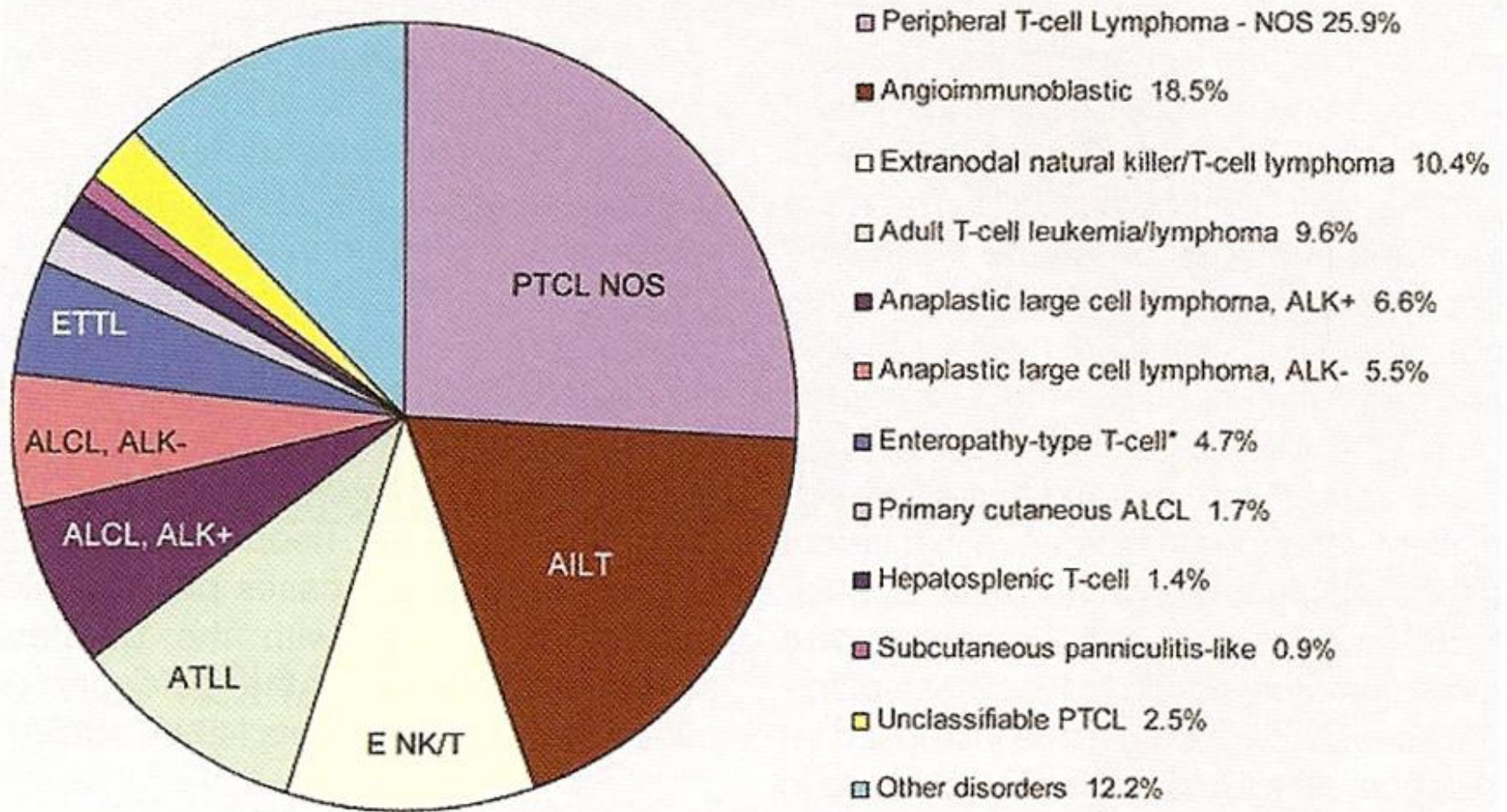
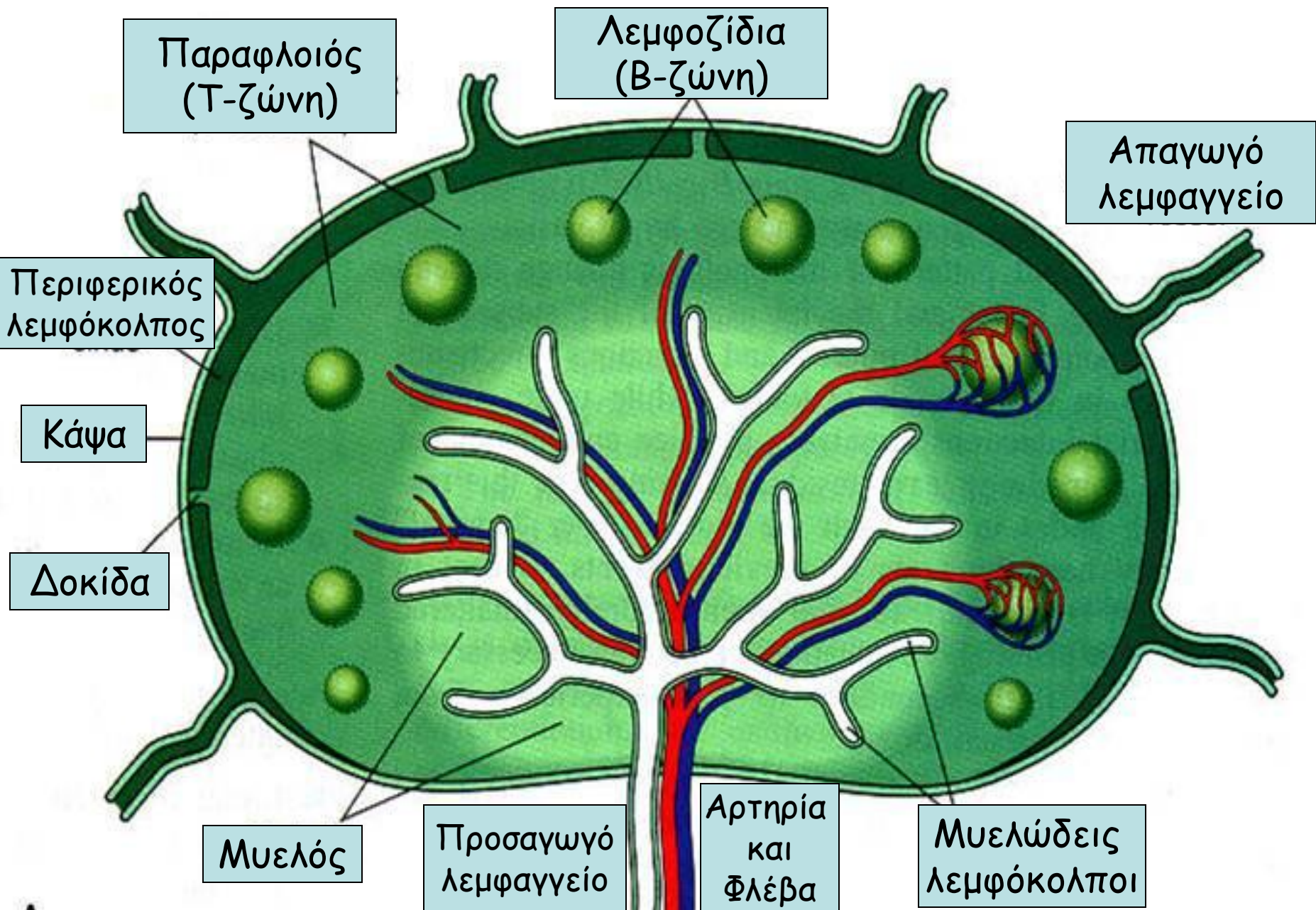


Fig. 8.07 Relative frequencies of mature T-cell lymphoma subtypes in an adult patient population. Significant differences exist in different geographic regions. However, peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (NOS) and AITL are two of the most common subtypes internationally. * Note that the category of enteropathy-type T-cell lymphoma (ETCL)* used in this study was not equivalent to enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) as defined in this monograph. ETCL was utilized largely as a generic category for most T-cell lymphomas involving the intestine, inclusive of EATL and $\gamma\delta$ T-cell lymphomas. Data courtesy of J. Vose and The International Peripheral T-Cell Lymphoma Project {57A}.



Παραφλοιός
(T-ζώνη)

Λεμφοζίδια
(B-ζώνη)

Απαγωγό
λεμφαγγείο

Περιφερικός
λεμφόκολπος

Κάψα

Δοκίδα

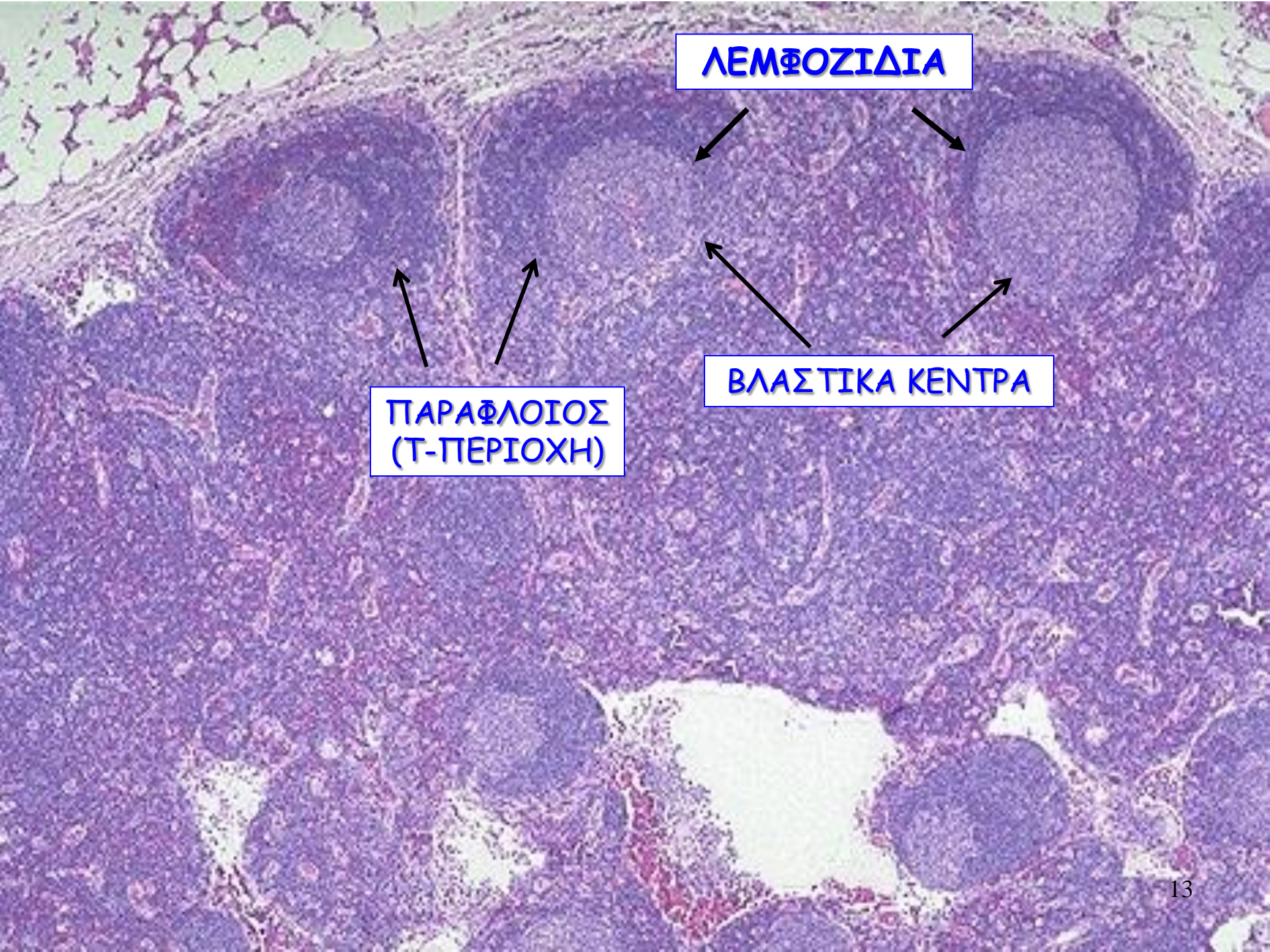
Μυελός

Προσαγωγό
λεμφαγγείο

Αρτηρία
και
Φλέβα

Μυελώδεις
λεμφόκολποι

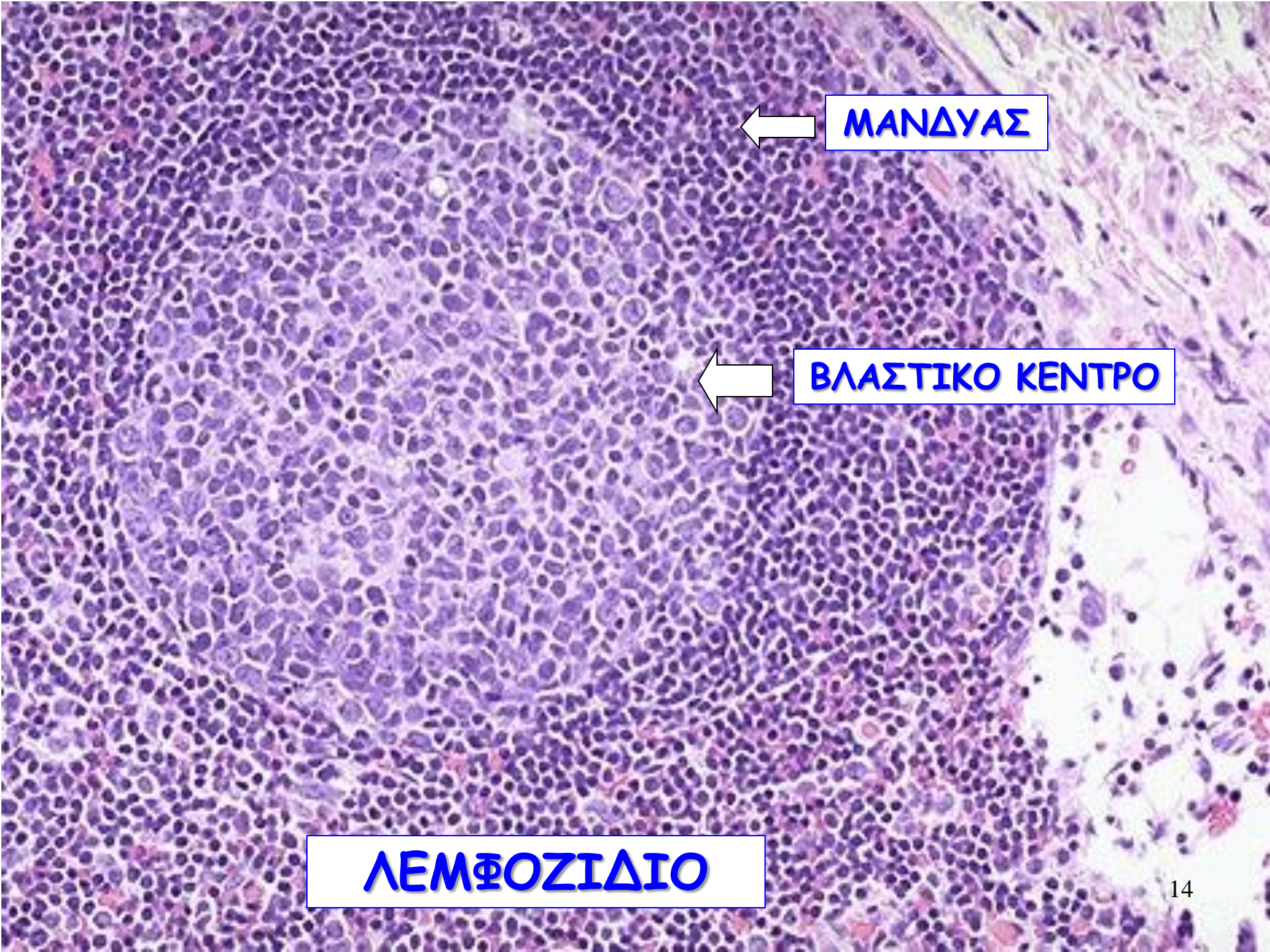
Φυσιολογική δομή λεμφαδένα



ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑ

ΠΑΡΑΦΛΟΙΟΣ
(Τ-ΠΕΡΙΟΧΗ)

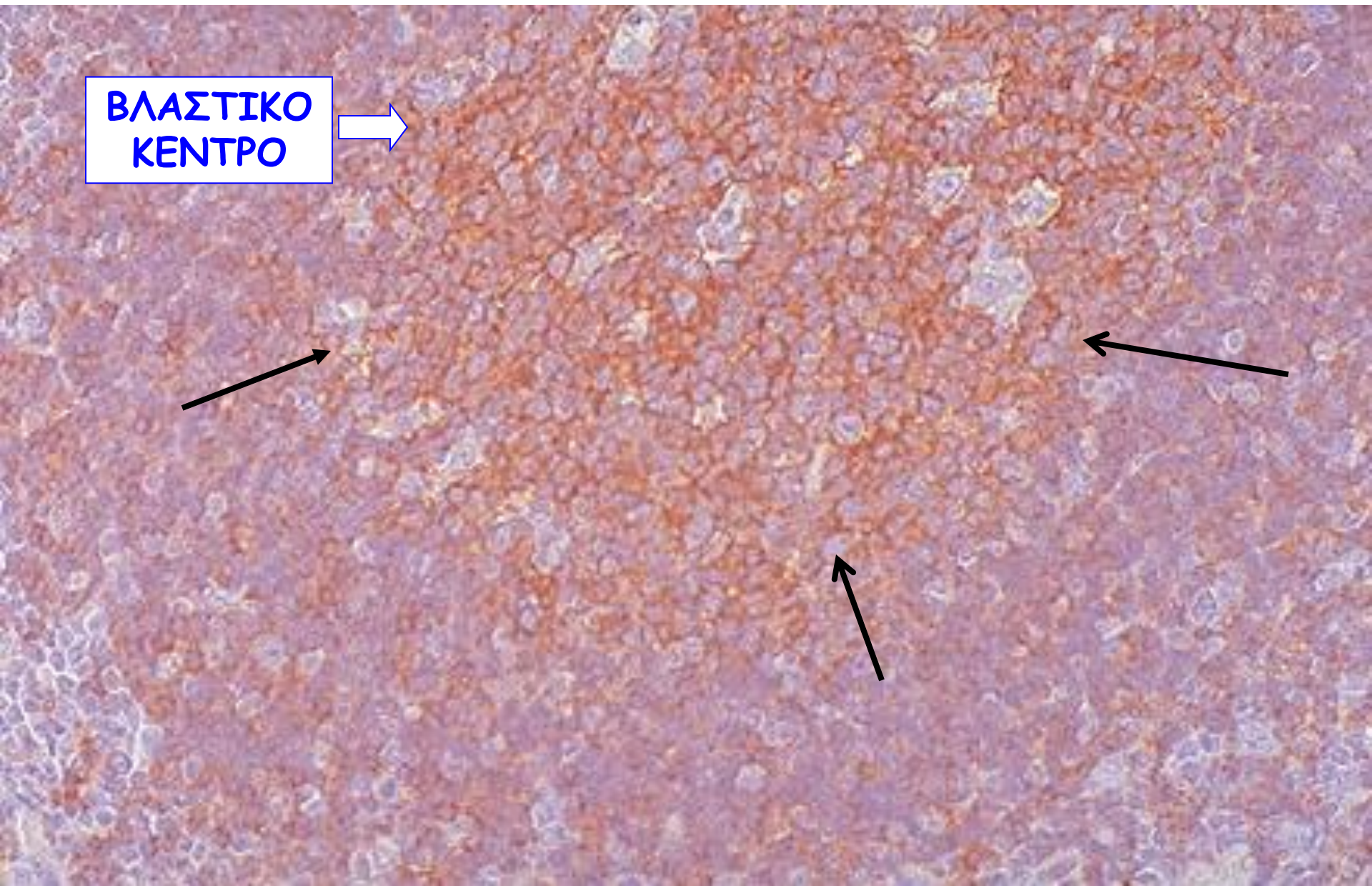
ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΕΝΤΡΑ



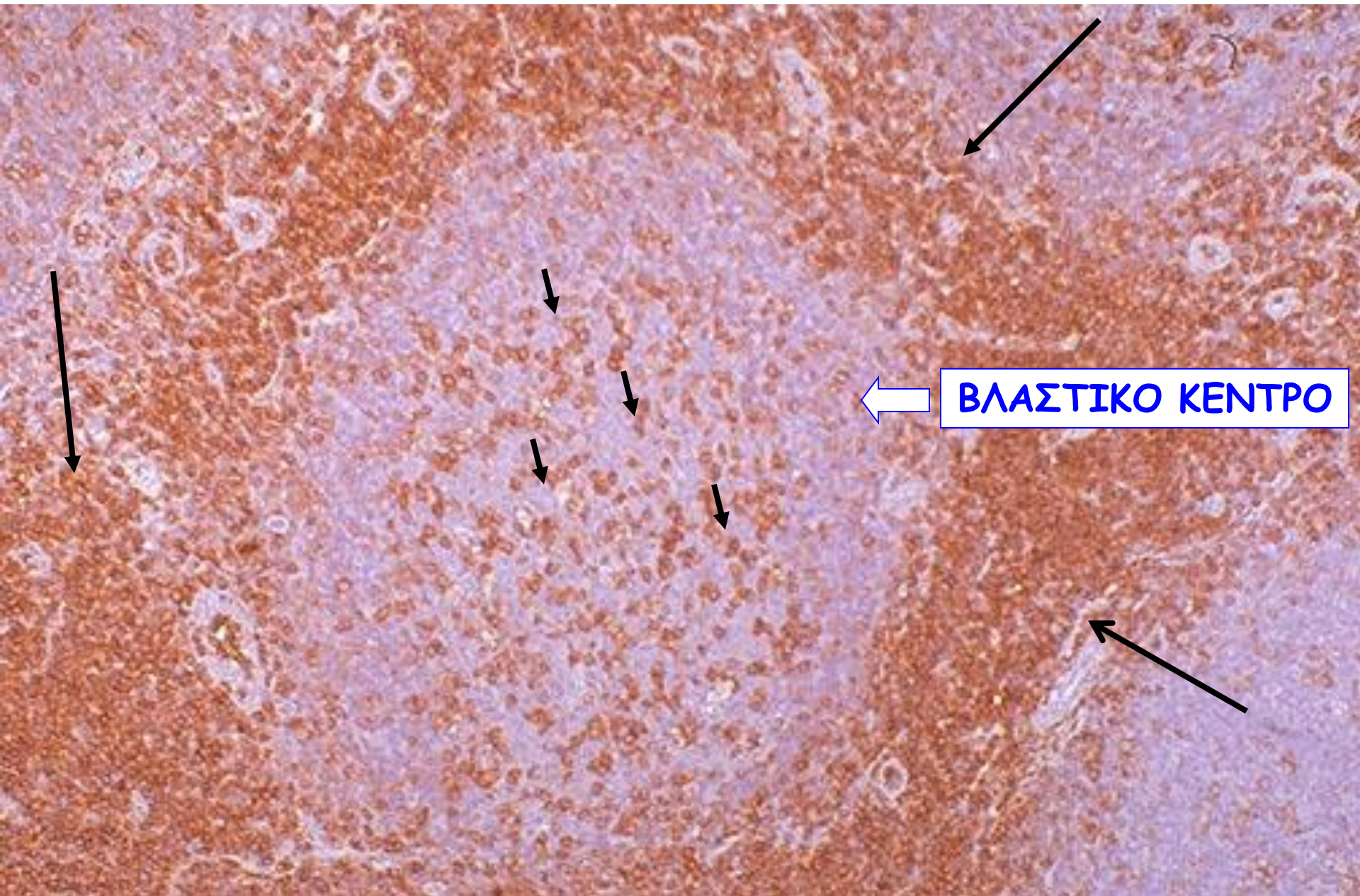
ΜΑΝΔΥΑΣ

ΒΛΑΣΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ

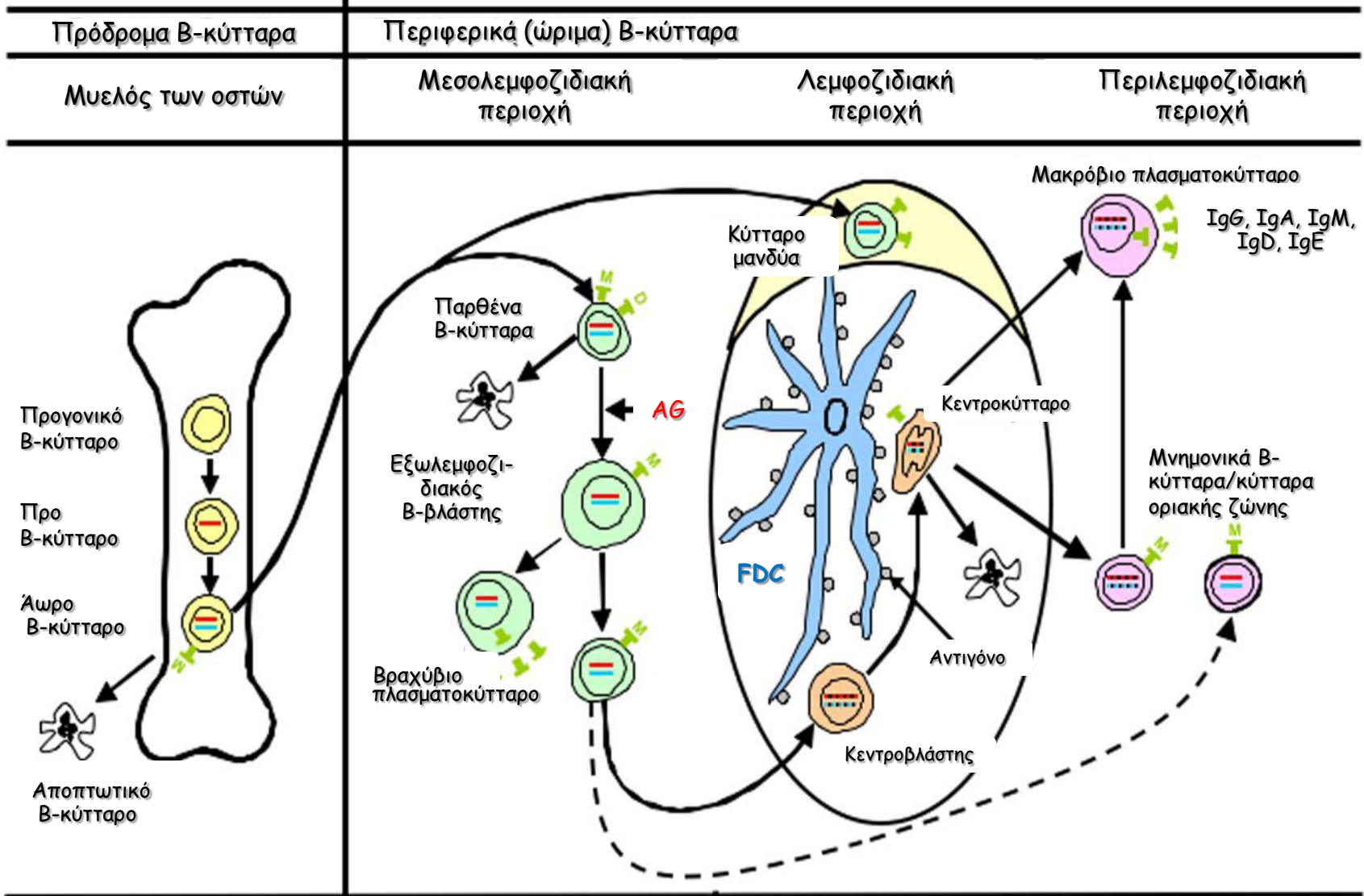
ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΟ



B-κύτταρα ανοσοαντιδρούν με παν-B δείκτη (βέλη)¹⁵



T-κύτταρα ανοσοαντιδρούν με παν-T δείκτη (βέλη)¹⁶



Νεόπλασμα από πρόδρομα Β-κύτταρα
 Β-λεμφοβλαστική
 λευχαιμία/λέμφωμα

Νεοπλάσματα Πριν-ΒΛ
 Λέμφωμα από κύτταρα
 του μανδύα

Νεοπλάσματα ΒΛ
 Λεμφοζιδιακό λέμφωμα
 Λέμφωμα Burkitt
 ΔΛΜΒΚ (μερικά)
 Λέμφωμα Hodgkin

Νεοπλάσματα Μετα-ΒΛ
 Λέμφωμα οριακής ζώνης (MALT)
 Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα
 ΧΛΛ/ΜΛΛ, ΔΛΜΒΚ (μερικά)
 Πλασματοκύττωμα

Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης του Β-κυττάρου και συσχέτιση με τους μείζονες τύπους των Β-νεοπλασμάτων.

Τα νεοπλάσματα των Β-κυττάρων αντιστοιχούν σε στάδια της Β-κυτταρικής ωρίμανσης, έστω και αν το ακριβές κυτταρικό ανάλογο δεν είναι γνωστό σε όλες τις περιπτώσεις. Τα πρόδρομα Β-κύτταρα που ωριμάζουν στο μυελό των οστών μπορεί να υποστούν απόπτωση ή να αναπτυχθούν σε ώριμα παρθένα (naive) Β-κύτταρα, τα οποία μετά από έκθεση σε αντιγόνο και βλαστική μεταμόρφωση, μπορεί να διαφοροποιηθούν σε βραχύβια πλασματοκύτταρα ή να εισέλθουν στο βλαστικό κέντρο, όπου θα συμβεί σωματική υπερμετάλλαξη και αλλαγή της τάξης της βαριάς αλυσίδας (heavy chain class-switching). Οι κεντροβλάστες, τα μεταμορφωμένα κύτταρα του βλαστικού κέντρου, υφίστανται είτε απόπτωση, είτε διαφοροποιούνται σε κεντροκύτταρα. Τα μετα-βλαστικό κέντρο (post-germinal center) κύτταρα περιλαμβάνουν μακρόβια πλασματοκύτταρα, καθώς και μνημονικά (memory) /οριακής ζώνης Β-κύτταρα. Τα περισσότερα κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι ενεργοποιημένα, αλλά Τ-κυτταρο-ανεξάρτητη ενεργοποίηση μπορεί να λάβει χώρα και εκτός του βλαστικού κέντρου και να οδηγήσει, πιθανόν, στη γένεση μνημονικών Β-κυττάρων.

Τα μονοκυτταροειδή κύτταρα, πολλά από τα οποία στερούνται σωματικής υπερμετάλλαξης, δεν περιλαμβάνονται στο σχήμα. *AG υποδηλώνει αντιγόνο και FDC λεμφοζιδιακό δενδριτικό κύτταρο. Η κόκκινη ράβδος υποδηλώνει αναδιάταξη του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (Ig), η μπλε ράβδος αναδιάταξη του γονιδίου της ελαφριάς αλυσίδας της Ig, και οι μαύρες στίξεις στην κόκκινη και μπλε ράβδο σωματική υπερμετάλλαξη.*

Κεντρικός λεμφικός ιστός

Περιφερικός λεμφικός ιστός

Πρόδρομα T-κύτταρα

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-κύτταρα

Μυελός των οστών

Προγονικό T-κύτταρο/
Προθυμοκύτταρο

Θυμοκύτταρο
υποκαψικού
φλοιού

Θυμοκύτταρα
μυελού

Κοινό
Θυμοκύτταρο

Θύμος

Φυσικό ανοσιακό
σύστημα

Προσαρμοσμένο
ανοσιακό σύστημα

Παρθένο
T-κύτταρο

T-βλάστης

T-κύτταρο
τελεστής

Μνημονικό
T-κύτταρο
Μνημονικό
T-κύτταρο

T-κύτταρο
τελεστής

Παρθένο
T-κύτταρο

T-βλάστης

T-κύτταρο
τελεστής

NK

γδ T-κύτταρο

Σπλήνας
Βλεννογόνοι
Περιφερικό αίμα

Δέρμα

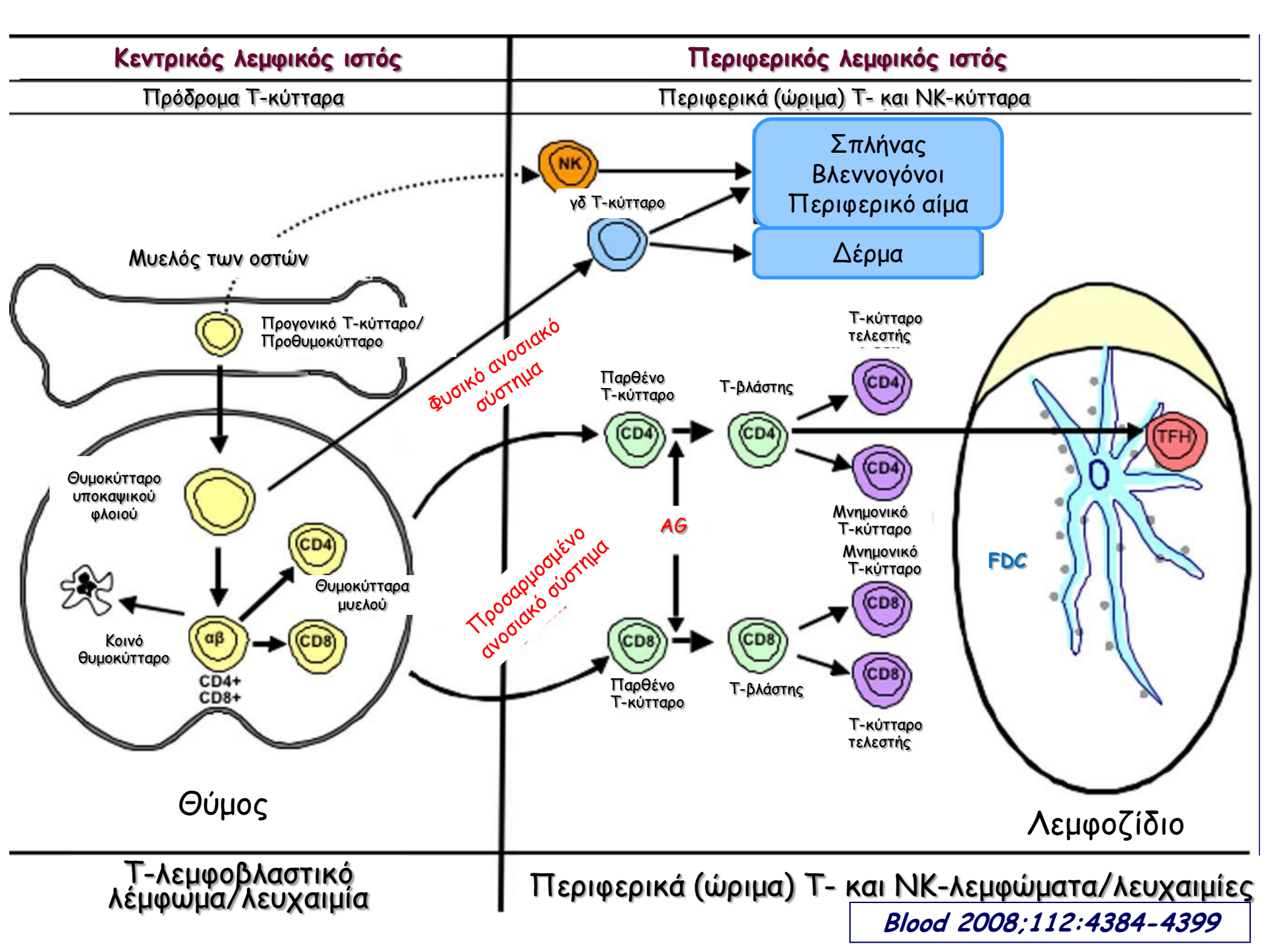
FDC

Λεμφοζίδιο

T-λεμφοβλαστικό
λέμφωμα/λευχαιμία

Περιφερικά (ώριμα) T- και NK-λεμφώματα/λευχαιμίες

Blood 2008;112:4384-4399



(Επεξήγηση προηγούμενου slide)

Σχηματική αναπαράσταση της διαφοροποίησης και λειτουργίας του Τ-κυττάρου .

Τα προγονικά λεμφοειδή κύτταρα εισέρχονται στο θύμο αδέν, όπου πρόδρομα Τ-κύτταρα διαφοροποιούνται σε ποικίλους τύπους παρθένων (naive) κυττάρων. Τα κύτταρα του φυσικού ανοσιακού συστήματος (innate immune system) περιλαμβάνουν NK κύτταρα, Τ-κύτταρα, και NK-like γδ Τ-κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα συμμετέχουν στην πρωτογενή ανοσιακή απόκριση, η οποία στερείται ειδικότητας και μνήμης. Στο προσαρμοσμένο ανοσιακό σύστημα (adaptive immune system) αβ Τ-κύτταρα αφήνουν το θύμο και μετά από έκθεση σε αντιγόνο υφίστανται βλαστική μεταμόρφωση και περαιτέρω διαφοροποίηση σε CD4+ και CD8+ Τ-κύτταρα τελεστές (effector) και μνημονικά (memory). Τα Τ-κύτταρα του προσαρμοσμένου ανοσιακού συστήματος είναι ετερογενή και λειτουργικά σύνθετα, και περιλαμβάνουν παρθένα, τελεστές (ρυθμιστικά και κυτταροτοξικά), καθώς και μνημονικά Τ-κύτταρα. Ένας άλλος ειδικός τύπος Τ-κυττάρου τελεστή είναι το λεμφοζιδιακό επικουρικό (helper) Τ-κύτταρο που ανευρίσκεται στα βλαστικά κέντρα (TFH).

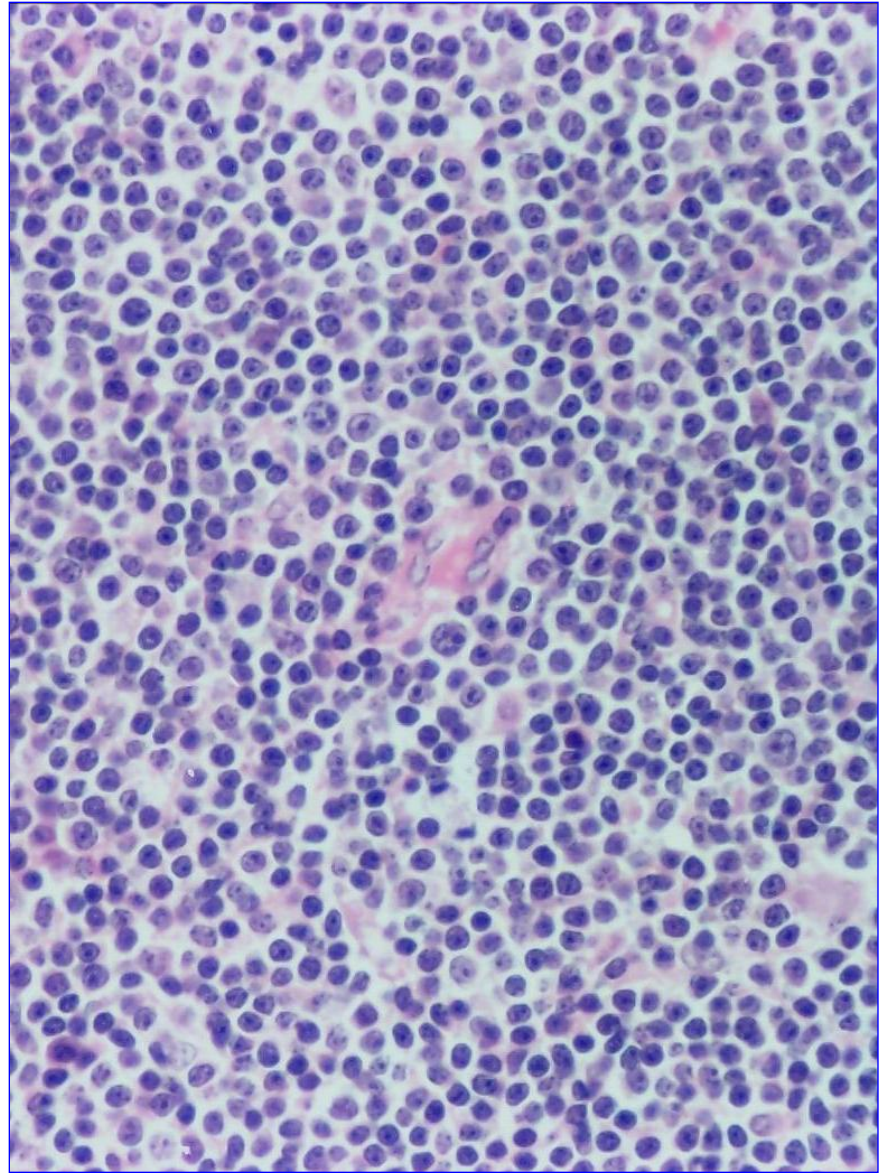
Μετά από αντιγονικό ερεθισμό, οι Τ-κυτταρικές ανοσοαποκρίσεις μπορεί να συμβούν αναξάρτητα από το βλαστικό κέντρο, ή στα πλαίσια αντίδρασης του βλαστικού κέντρου. Τα λεμφώματα του φυσικού ανοσιακού συστήματος είναι ως επί το πλείστον εξωλεμφαδενικά, αντανακλώντας την κατανομή των λειτουργικών στοιχείων του συστήματος. Τα λεμφώματα του προσαρμοσμένου ανοσιακού συστήματος εκδηλώνονται πρωτίστως σε ενήλικες και στην πλειονότητά τους είναι λεμφαδενικά.

Νεοπλάσματα από ώριμα Β-κύτταρα

- Άνδρας 69 ετών ψηλαφά ογκίδια στο λαιμό του, τα οποία αυξάνονται προοδευτικά σε μέγεθος, εδώ και ένα χρόνο. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνονται διογκωμένοι λεμφαδένες σε όλες τις ανατομικές θέσεις, καθώς και σπληνομεγαλία. Η γενική αίματος δείχνει αναιμία.

Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα αποκαλύπτει διάχυτη διήθηση από μικρά ομοιόμορφα λεμφοκύτταρα

(διάσπαρτα μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα με εμφανή πυρήνια)



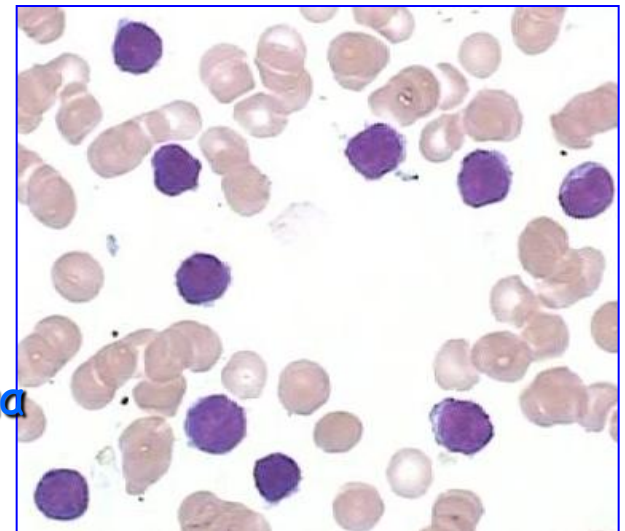
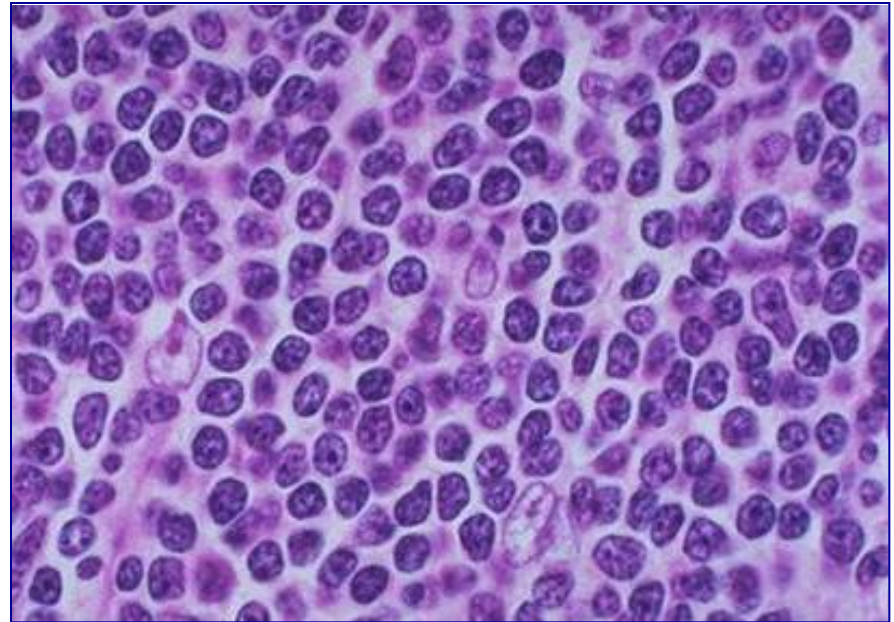
Άλλη εκδοχή.....

- Άνδρας 70 ετών παρουσιάζει αίσθημα κόπωσης τους τελευταίους έξι μήνες, το οποίο επιδεινώνεται.
Η γενική αίματος δείχνει: Hb 9,5g/dl, Ht 28%, MCV 90fl, αιμοπετάλια 120.000/mm³, και λευκά αιμοσφαίρια 42.000/mm³ (T: 27%, Λ: 69%, Μ: 3%, Η: 1%).
Το επίχρισμα του περιφερικού αίματος αποκαλύπτει απόλυτη λεμφοκυττάρωση με μονότονο πληθυσμό μικρών λεμφοκυττάρων με ώριμα χαρακτηριστικά.

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL)/ (1) Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Διάχυτη διήθηση από μικρά λεμφοκύτταρα
Στη CLL, το περιφερικό αίμα περιέχει αυξημένο αριθμό μικρών λεμφοκυττάρων
- Ο μυελός των οστών προσβάλλεται σε όλες τις περιπτώσεις της CLL και στις περισσότερες του SLL.
Συχνή η προσβολή του σπλήνα & του ήπατος



Περιφερικό αίμα

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL)/ (2) Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Συγκεκριμένος ανοσοφαινότυπος

Παν-B δείκτες (CD19, CD20) CD23, sIg (π.χ. IgM, IgD) & CD5 (T-δείκτης που εκφράζεται από μια μικρή υποομάδα των κυκλοφορούντων B-κυττάρων)

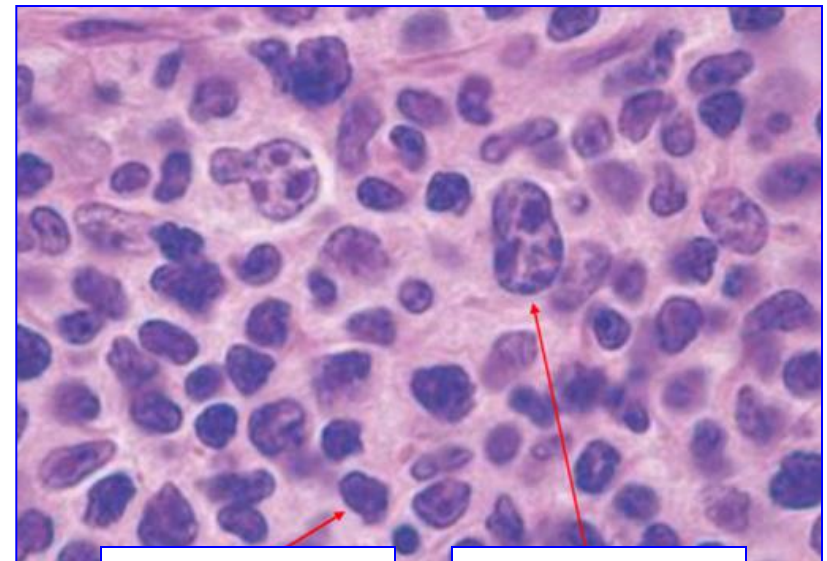
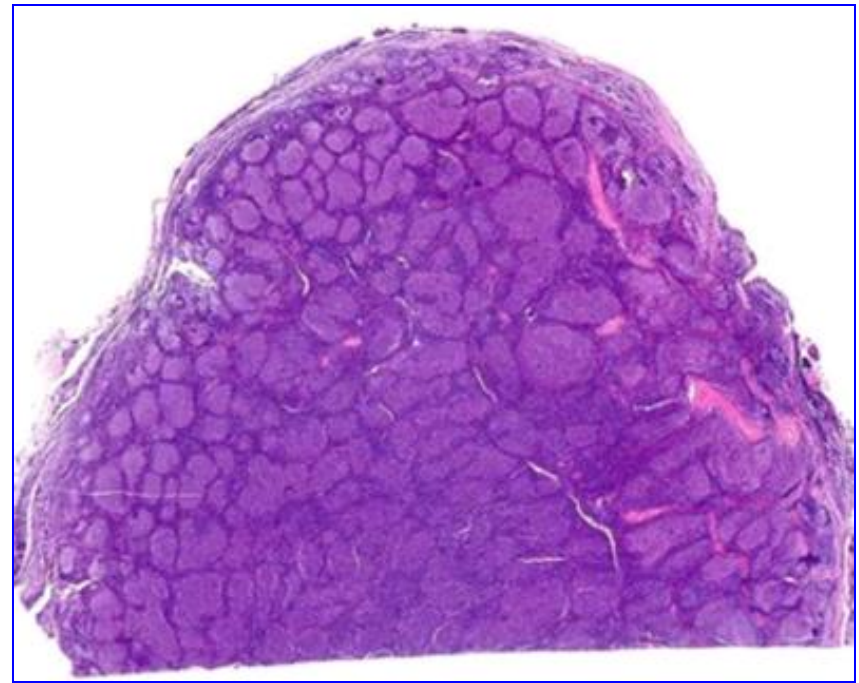
Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL)/⁽³⁾ Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (SLL)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Εκτροπή σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα (σύνδρομο Richter) σε 3,5% των περιπτώσεων, διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (3%) και λέμφωμα Hodgkin (0,5%).
Στις περιπτώσεις αυτές οι περισσότεροι ασθενείς καταλήγουν σε <1 έτος

- Άνδρας 64 ετών παρουσιάζει από έτους ανώδυνη διόγκωση τραχηλικών, μασχαλαίων και βουβωνικών λεμφαδένων.

Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα καταδεικνύει οζώδες πρότυπο ανάπτυξης μικρών λεμφοειδών κυττάρων με εντομή, ως επί το πλείστον, και διάσπαρτων μεγαλύτερων με μέτρια ποσότητα κυτταροπλάσματος και αραιοχρωματικούς πυρήνες με εμφανή περιφερικά πυρήνια.



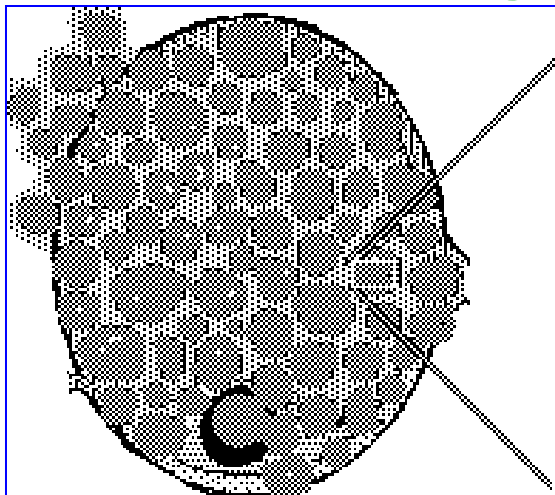
κεντροκύτταρο

κεντροβλάστης

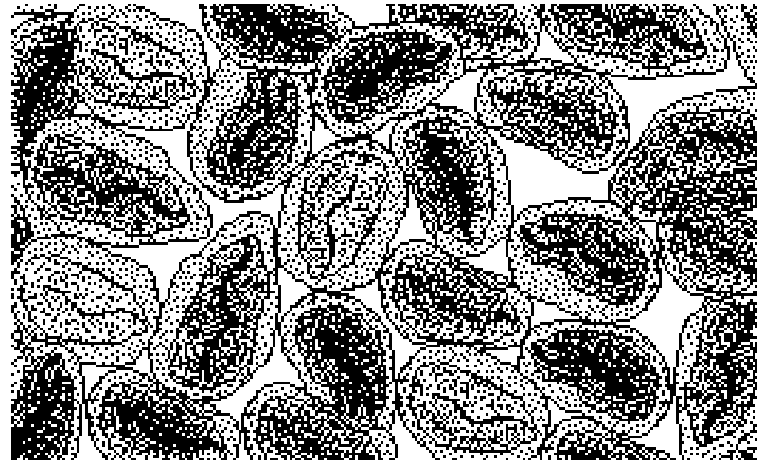
Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma- FL) (1)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Οζώδης κυρίως, ή οζώδης και διάχυτη ανάπτυξη
- Δύο οι κύριοι τύποι κυττάρων, σε ποικίλες αναλογίες:
 1. μικρά κύτταρα με εντομή του πυρήνα (κεντροκύτταρα/*small cleaved cells*)
 2. μεγάλα κύτταρα με αραιοχρωματικούς πυρήνες και περισσότερα από ένα περιφερικά πυρήνια (κεντροβλάστες/*large noncleaved cells*)



Follicular (nodular)

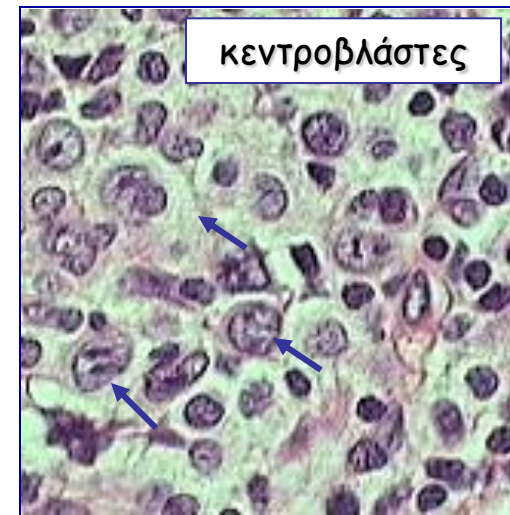
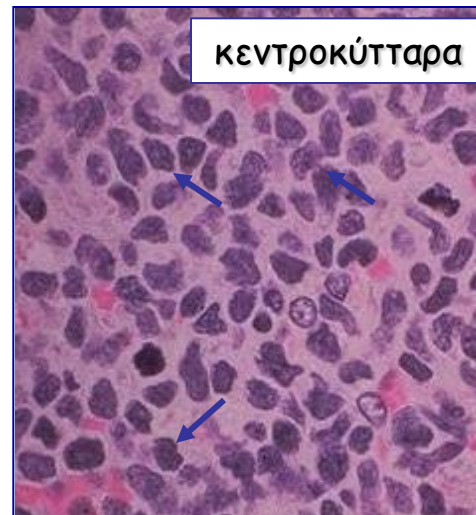
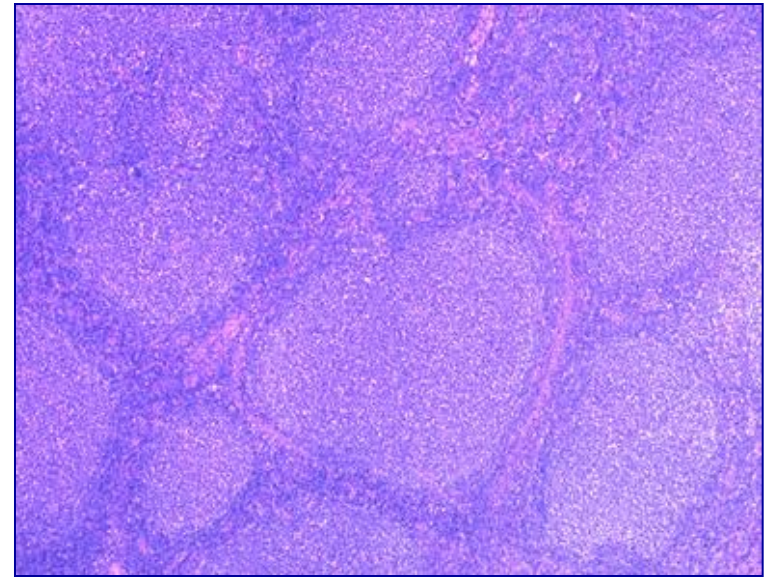


Small Cleaved Cells

Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma- FL) (2)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

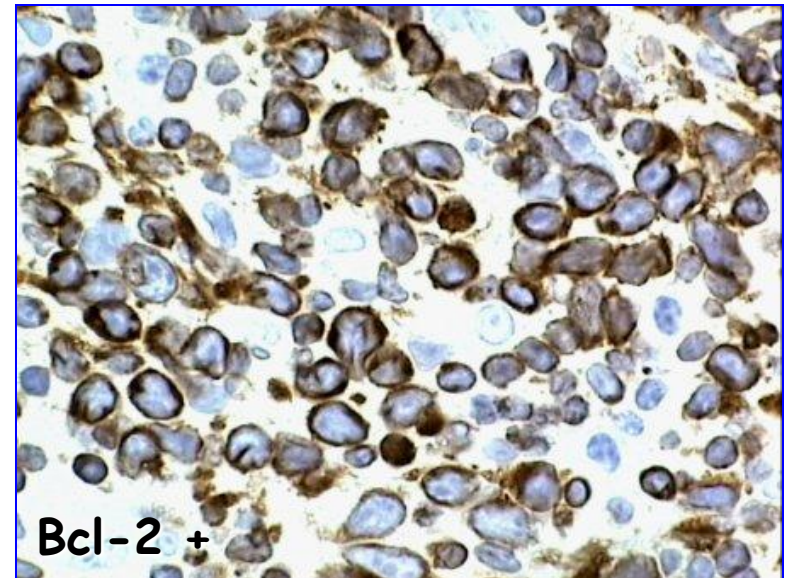
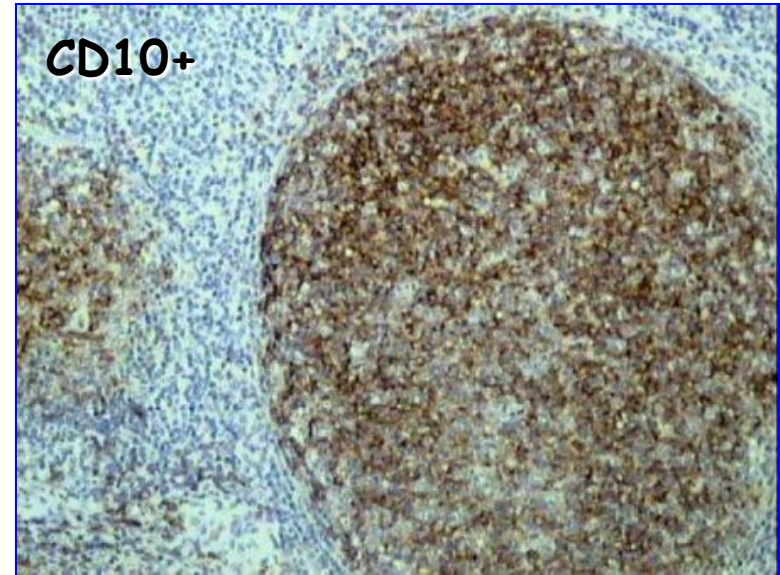
- Στις περισσότερες περιπτώσεις τα μικρά κύτταρα επικρατούν
- Προσβολή του περιφερικού αίματος με λεμφοκύτταρωση παρατηρείται σε 10% των ασθενών
- Προσβολή του μυελού των οστών συμβαίνει σε 85% των ασθενών
- Συχνή η προσβολή του σπληνός και του ήπατος



Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma- FL) (3)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

Εκφράζουν
CD19+, **CD20+**, **CD10+** και
sIg+, όπως τα κύτταρα του
βλαστικού κέντρου του
λεμφοζιδίου,
αλλά σε αντίθεση με αυτά,
τα νεοπλασματικά κύτταρα
είναι θετικά για
πρωτεΐνη bcl-2

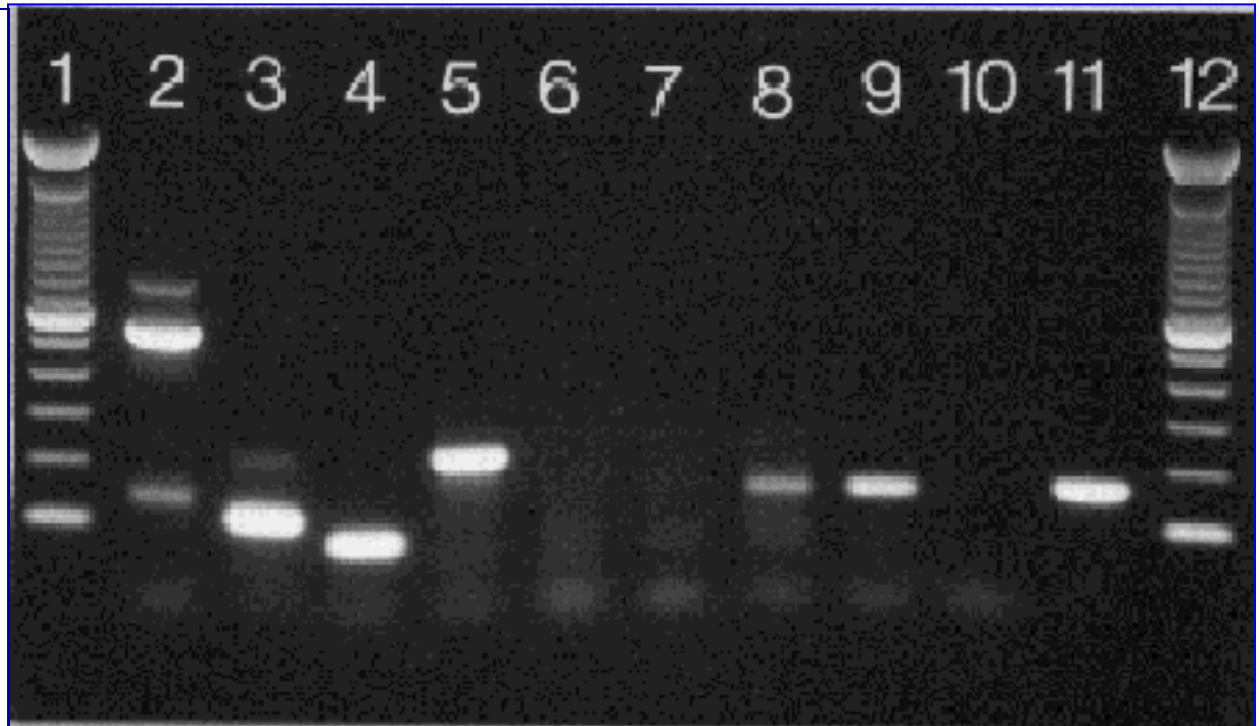


Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα (Follicular Lymphoma- FL) (4)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Hallmark η **t(14;18)** που συμβαίνει στα περισσότερα, αλλά όχι σε όλα τα FLs, και προκαλεί την **υπερέκφραση της αντιαποπτωτικής bcl-2 πρωτεΐνης**

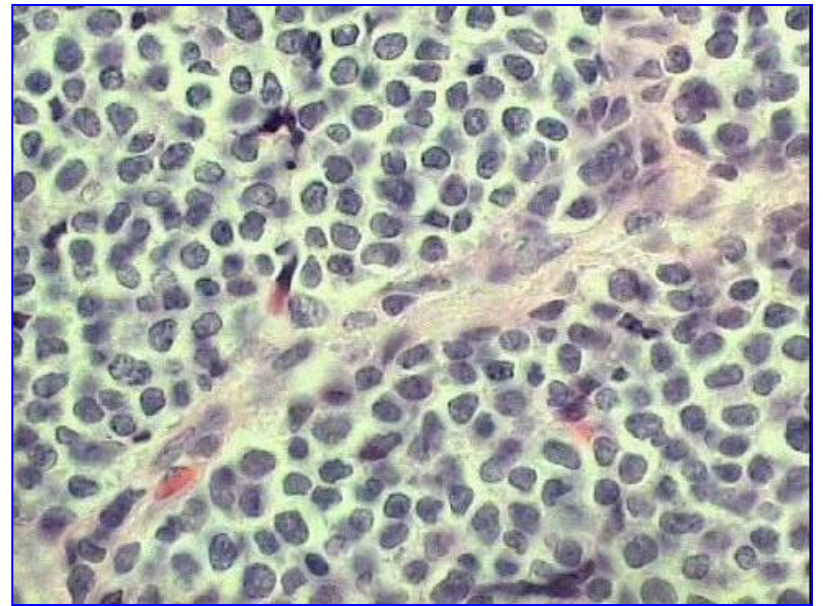
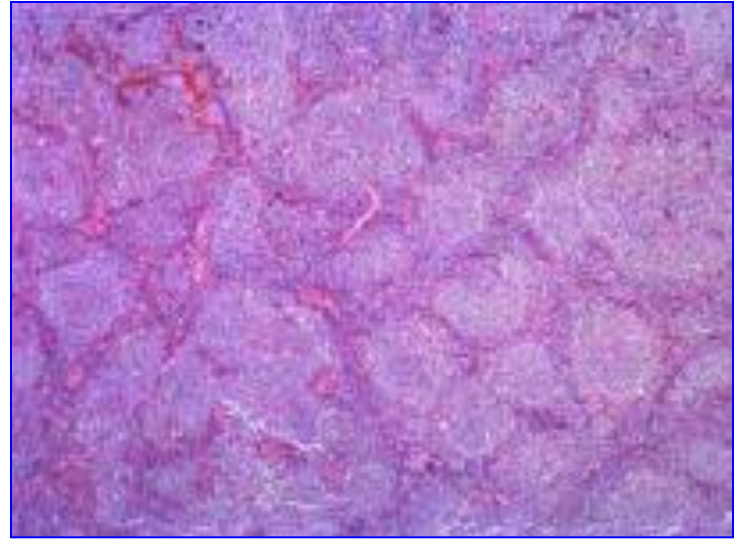
bcl-2/IgH
αναδιάταγμένη
μπάντα
στις ζώνες
2, 3, 4, 5, 8
και 9.
Θετικός
μάρτυρας
στη ζώνη 11.
(PCR)



ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- 25-33% εκτροπή σε διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (με ή χωρίς θεραπεία)
Η εξέλιξη σχετίζεται, συχνά, με μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53 (πρόγνωση χειρότερη από de novo ΔΛΜΒΚ).
Μετά την εκτροπή, μέση επιβίωση <1 έτος

- Άνδρας 62 ετών καταφεύγει στον παθολόγο του γιατί παρουσιάζει επίμονο πυρετό και απώλεια βάρους (4 Kg) τους τελευταίους έξι μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνονται γενικευμένη ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια και ψηλαφητός σπλήνας. Η γενική αίματος δείχνει Ht 30,3%, Hb 10,1g/dl, λευκά αιμοσφαίρια 24.500/mm³ (86% άτυπα λεμφοκύτταρα), αιμοπετάλια 140.000/mm³. Η βιοψία τραχηλικού λεμφαδένα αποκαλύπτει οζώδη ανάπτυξη μικρών ομοιόμορφων λεμφοειδών κυττάρων με ανώμαλη πυρηνική παρυφή



Λέμφωμα του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (1)

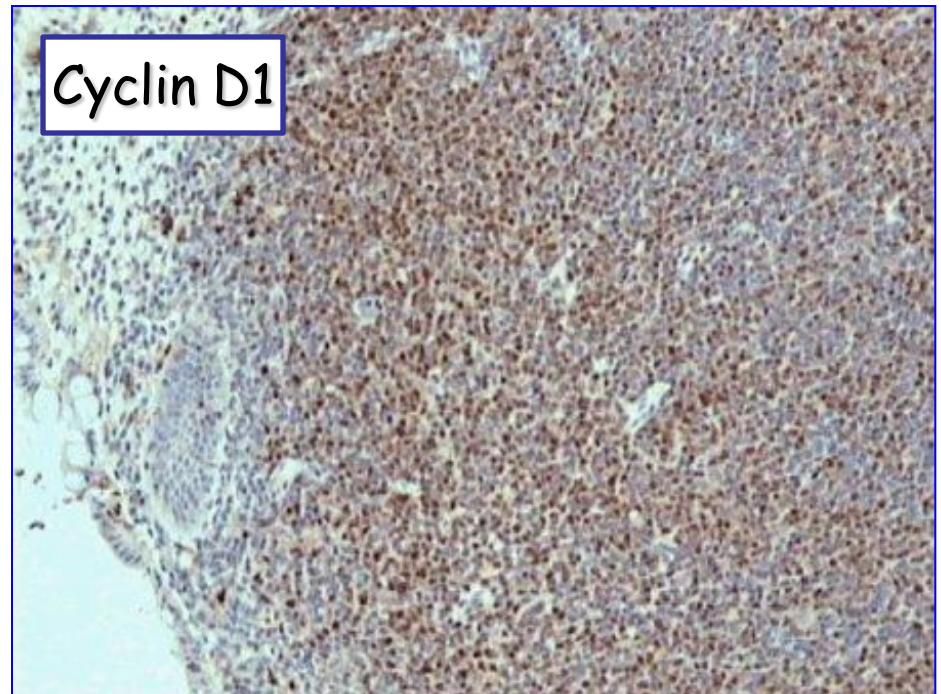
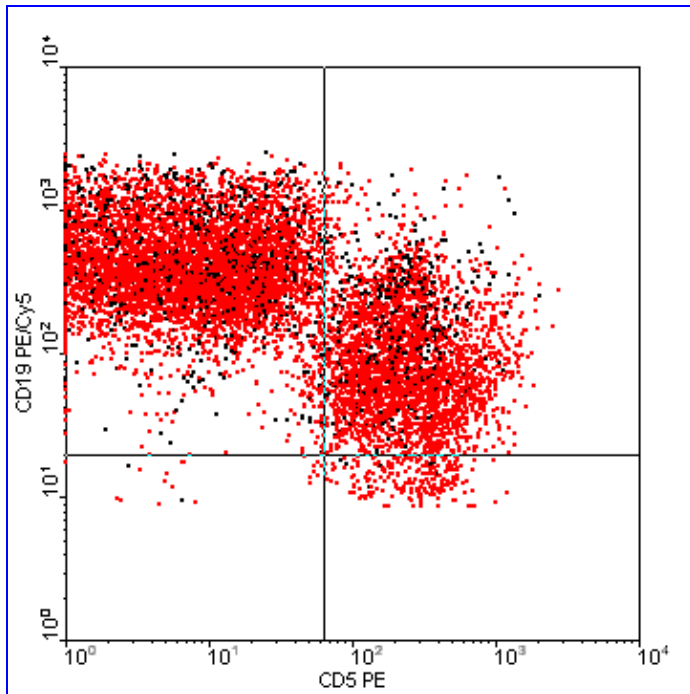
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Δύο πρότυπα ανάπτυξης:
 - (1) ζώνη μανδύα, όπου τα κύτταρα του όγκου περιβάλλουν ή εξαλείφουν τα λεμφοζίδια, δημιουργώντας ασαφείς όζους
 - (2) διάχυτο
- Άσχετα με τον τρόπο ανάπτυξης, το διήθημα συνίσταται από έναν ομοιογενή πληθυσμό μικρών λεμφοκυττάρων με υποστρόγγυλους ή ανώμαλους με εντομή πυρήνες
Μεγάλα κύτταρα απουσιάζουν

Λέμφωμα του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (2)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

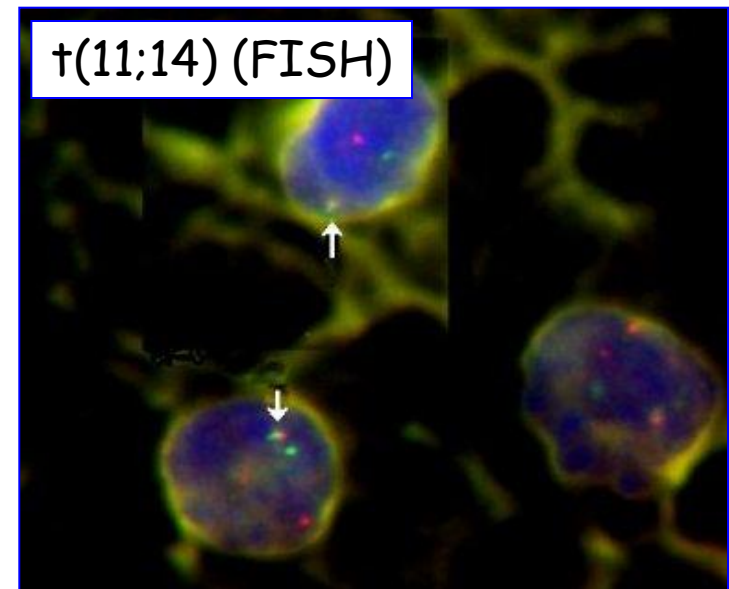
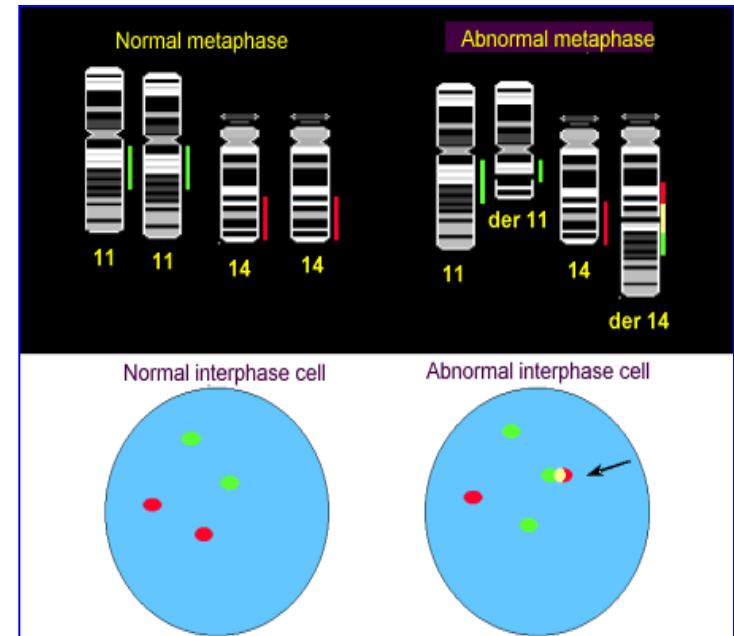
Τα κύτταρα του όγκου εκφράζουν **CD19**, **CD20**, **sIg (IgM & IgD)**, και είτε κ είτε λ ελαφρές αλυσίδες
Είναι **CD5(+)** & **CD23(-)** [διάκριση από CLL & SLL]
Επίσης υπερεκφράζουν την **κυκλίνη D1**



Λέμφωμα του μανδύα (Mantle Cell Lymphoma-MCL) (3)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

- Συχνή η **t(11;14)**. Κυτταρογενετικά καταδεικνύεται σε 70% των περιπτώσεων και με πιο ευαίσθητες μοριακές τεχνικές (FISH) σε υψηλότερο ποσοστό. Ο BCL1 τόπος κωδικοποιεί την **κυκλίνη D1**, που συμμετέχει στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου ($G_1 \rightarrow S$ φάση).
- Οι BCL1 αναδιατάξεις προκαλούν **υπερέκφραση** της **κυκλίνης D1**, η οποία μπορεί να συμβάλει στην **ογκογένεση**.



ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Πτωχή.
- Εκτροπή συμβαίνει λιγότερο συχνά από ότι στην CLL & SLL ή το λεμφοζιδιακό λέμφωμα

Λέμφωμα Οριακής Ζώνης (Marginal Zone Lymphoma - MALToma)

- Ετερογενής ομάδα Β-νεοπλασμάτων που μπορούν να αναπτυχθούν **πρωτοπαθώς** σε **λεμφαδένες**, στο **σπλήνα** ή σε **εξωλεμφαδενικούς ιστούς**
- Αν και όλα τα MZLs έχουν ορισμένα κοινά μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, επισημαίνονται οι εξωλεμφαδενικοί τύποι λόγω της ασυνήθους παθογένειάς τους

- Άνδρας 53 ετών παραπονείται για ναυτία ή/και εμέτους, τους τελευταίους επτά μήνες.

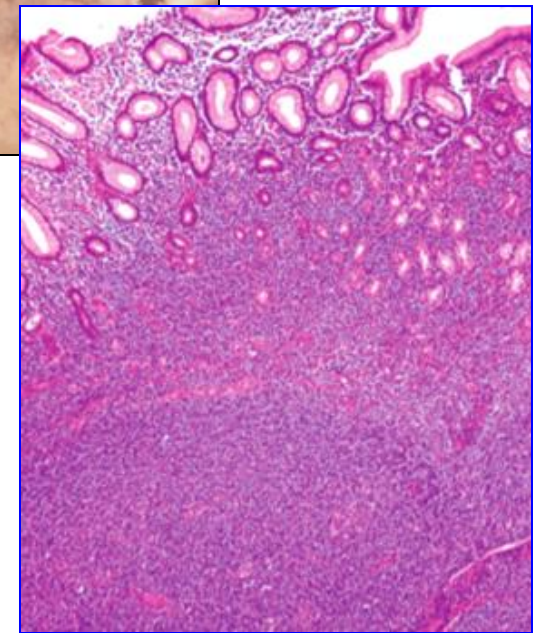
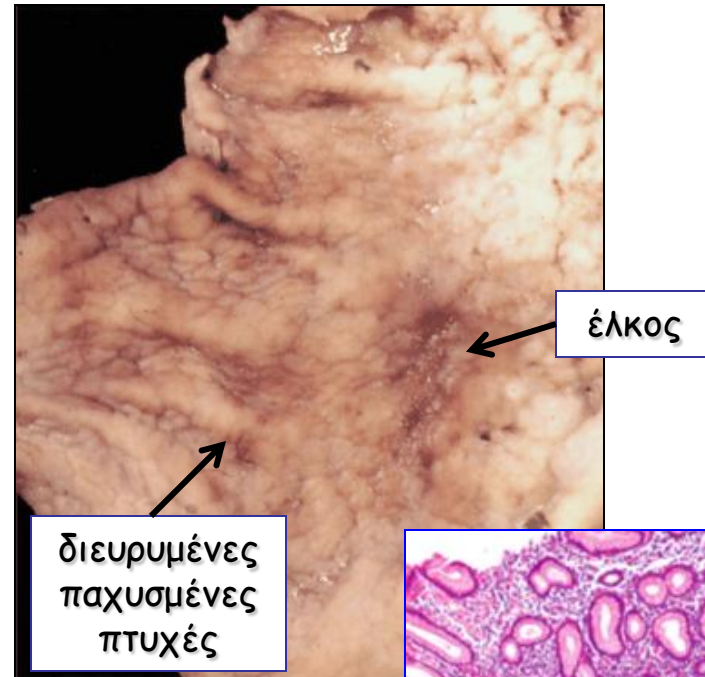
Κατά τη φυσική εξέταση, ο ασθενής είναι απύρετος και δεν ανευρίσκονται διογκωμένοι λεμφαδένες ή ηπατοσπληνομεγαλία.

Η γενική αίματος δεν έδειξε ιδιαίτερα ευρήματα.

Ακολούθησε γαστροσκόπηση, η οποία έδειξε την ύπαρξη έλκους, καθώς και διευρυμένες και προβάλλουσες τις πτυχές του στομάχου.

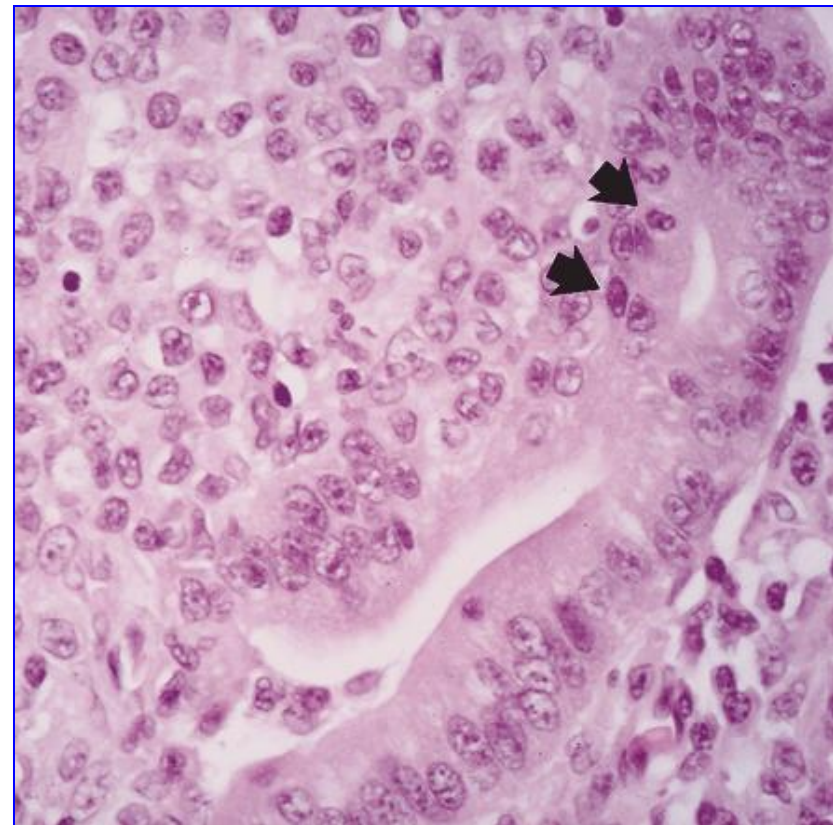
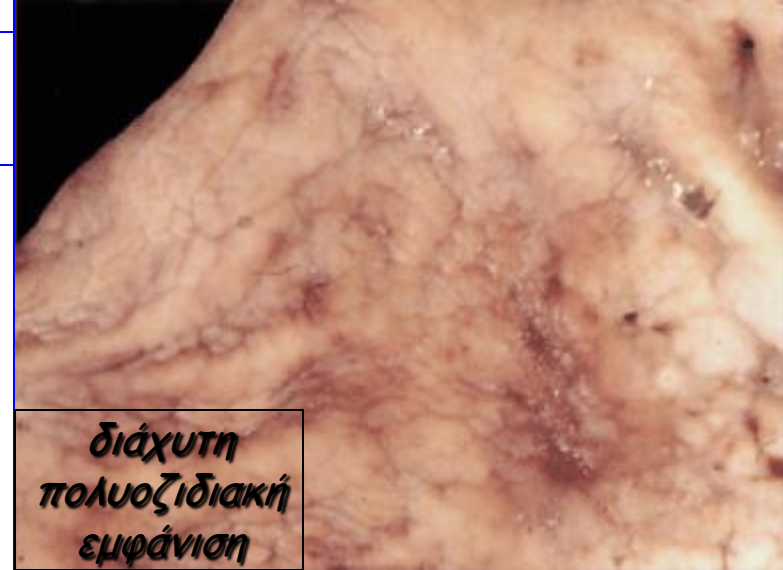
Στις βιοψίες που ελήφθησαν καταδείχθηκαν μικροοργανισμοί *Helicobacter pylori*

στην επιφανειακή βλέννη, καθώς και ένα μονόμορφο διήθημα από μικρά λεμφοκύτταρα στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνιο.



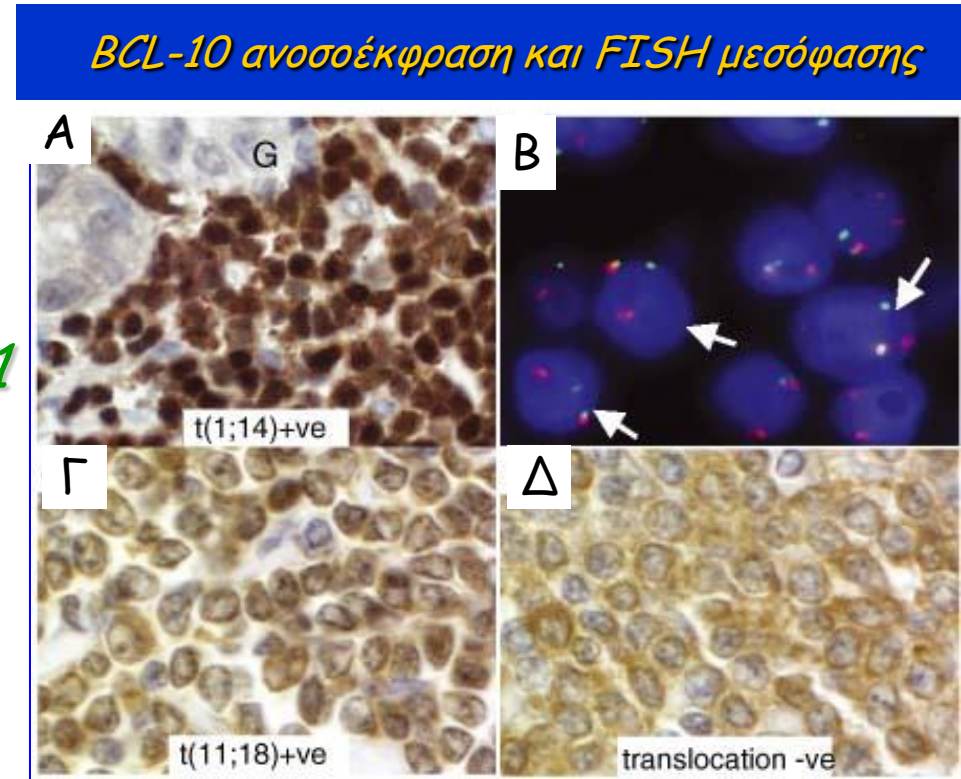
Λέμφωμα MALT (1)

- Συχνότερα στο **στόμαχο**, σπάνια οισοφάγο και έντερο.
- Αιτιοπαθογενετική σχέση με **Helicobacter pylori** (το λέμφωμα εξαρτάται από την παρουσία T-κυττάρων ειδικών έναντι του H. pylori)
- **Μορφολογία**
Διήθημα μικρών λεμφωματικών κυττάρων που σχηματίζουν **λεμφοεπιθηλιακές αλλοιώσεις**, ή/και έχουν **μορφολογία νεοπλασματικών κυττάρων οριακής ζώνης**, ή/και εμφανίζουν πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.



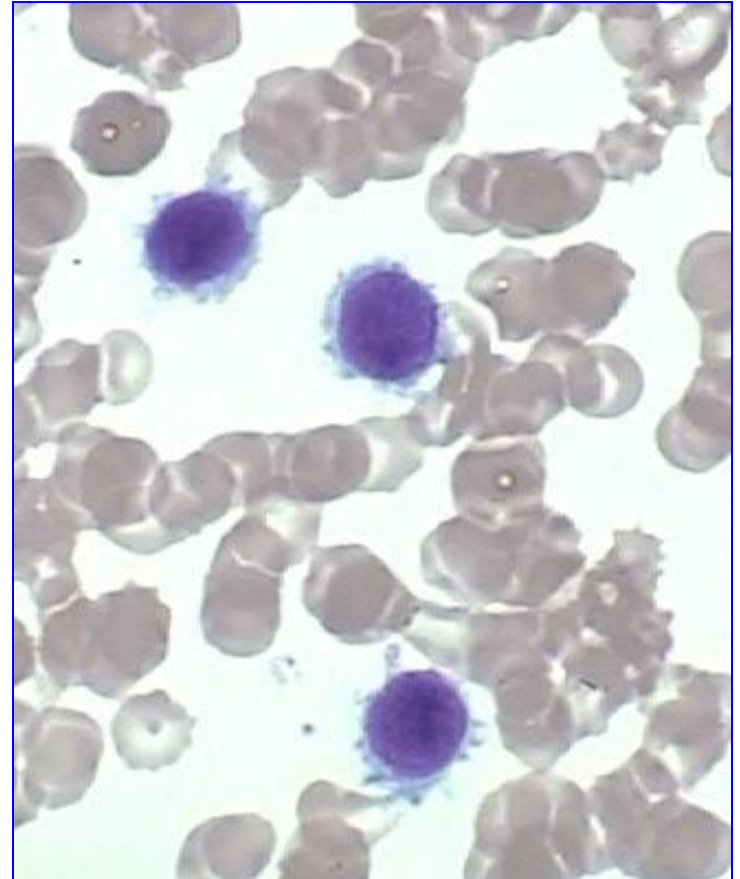
Λέμφωμα MALT (4)

- **Ανοσοφαινότυπος:**
CD20 (+), CD43 (50%, +),
sIgM (+), CD5 (-).
- **Γενετικές ανωμαλίες:**
t(11;18)(q21;q21) API2-MALT1
* 30% των γαστρικών MALT
* Οι θετικές περιπτώσεις δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*.
t(1;14)(p22;q32) BCL10-IgH
* 5% των γαστρικών MALT
* Οι θετικές περιπτώσεις σχετίζονται με προχωρημένο στάδιο της νόσου και δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*.



Isaacson PG, J Pathol 2005; 205:255-274

- Άνδρας 41 ετών παρουσιάζει τον τελευταίο χρόνο υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Πρόσφατα παραπονείται για ακαθόριστο κοιλιακό πόνο. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται **σοβαρή σπληνομεγαλία**, ενώ η γενική αίματος δείχνει **πανκυτταροπενία** (Ht 24,6%, Hb 8,2g/dl, MCV 90fl, λευκά αιμοσφαίρια 2.400/mm³, αιμοπετάλια 63.000/mm³). Το επίχρισμα του περιφερικού αίματος αποκαλύπτει την παρουσία *μικρών λευκοκυττάρων με νεφροειδείς πυρήνες και αραιοχρωματικό βασεόφιλο κυτταρόπλασμα που εμφανίζει λεπτές ινιδιακές προσεκβολές*



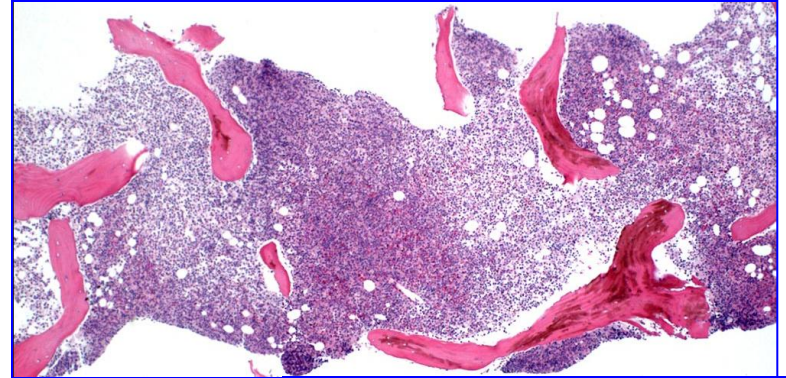
Περιφερικό αίμα

Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα (Hairy Cell Leukemia - HCL)

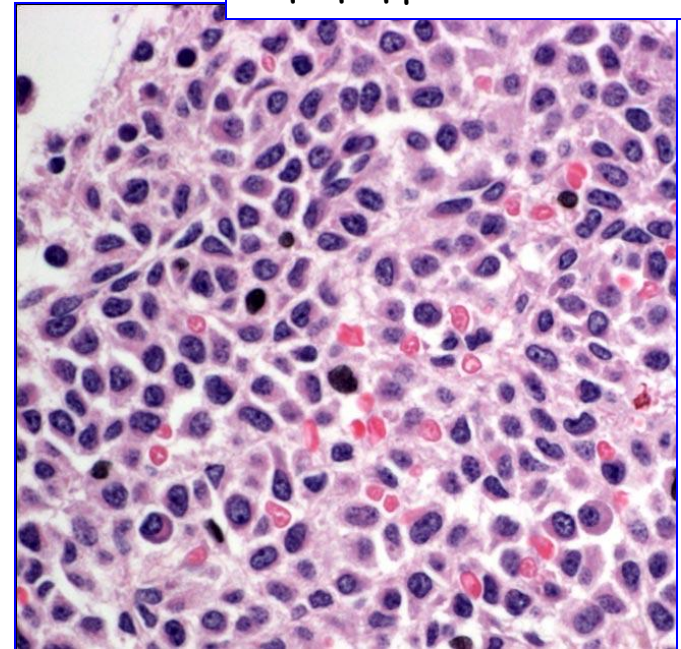
- Σπάνιο νεόπλασμα Β-κυττάρων, 2% όλων των λευχαιμιών
- Άτομα μέσης ηλικίας, Α:Γ 4:1

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

- Επίχρισμα περιφερικού αίματος:
Λευχαιμικά κύτταρα με στρογγυλούς ή νεφροειδείς πυρήνες και προσεκβολές του κυτταροπλάσματος που μοιάζουν με τρίχες
- Μυελός των οστών:
Πάντα διηθημένος από μικρά λεμφοειδή κύτταρα με επιμήκεις ή νεφροειδείς πυρήνες
- Προσβολή σπληνός (ερυθρός πολφός) & ήπατος

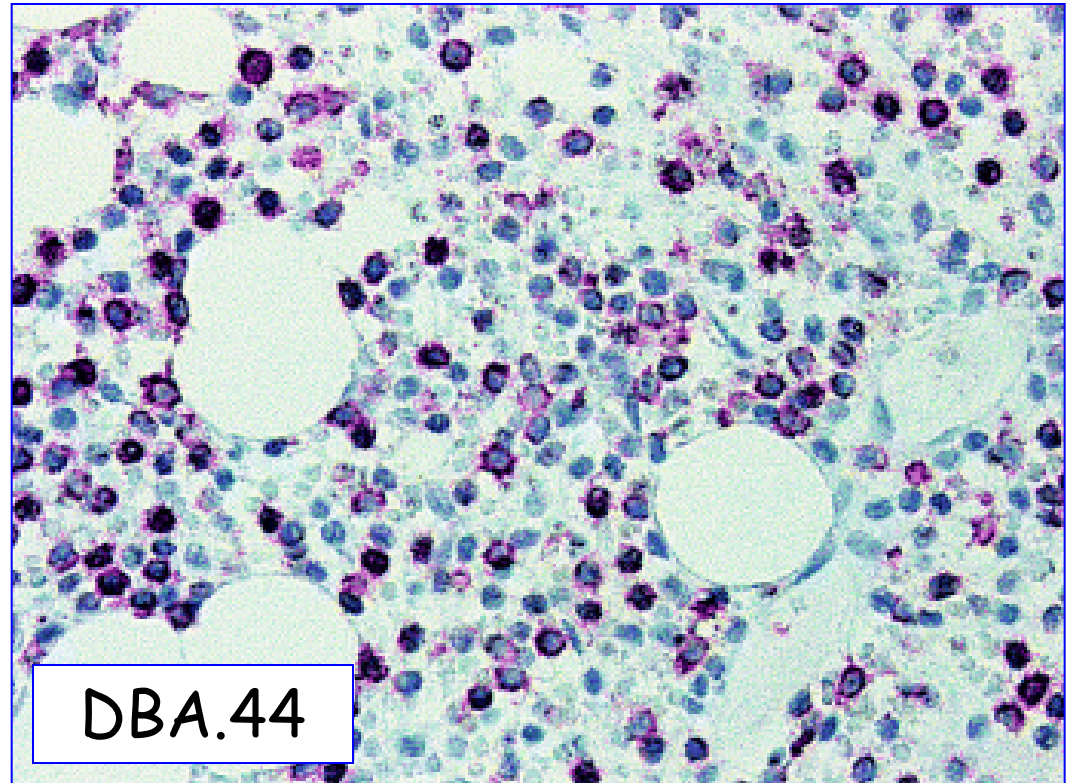


Διήθηση μυελού των οστών

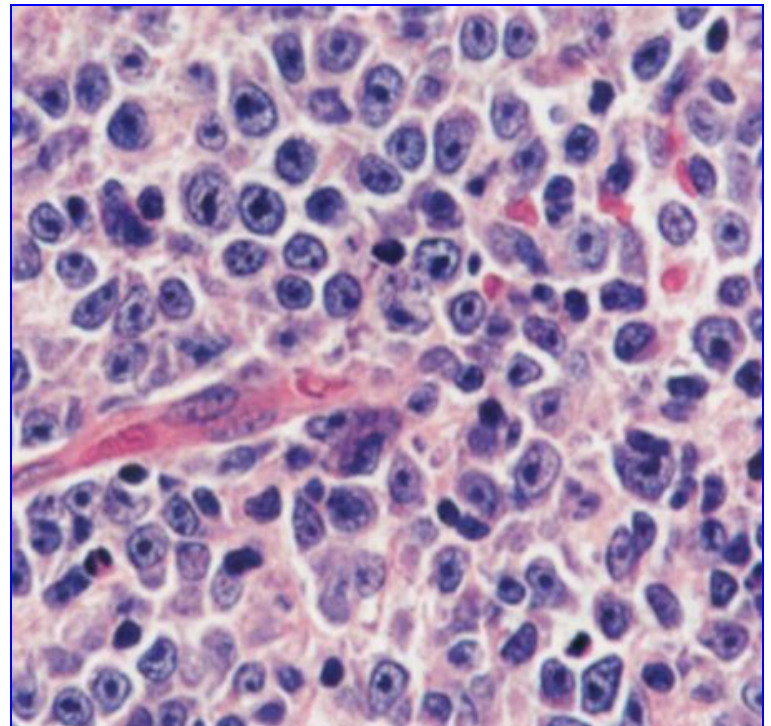
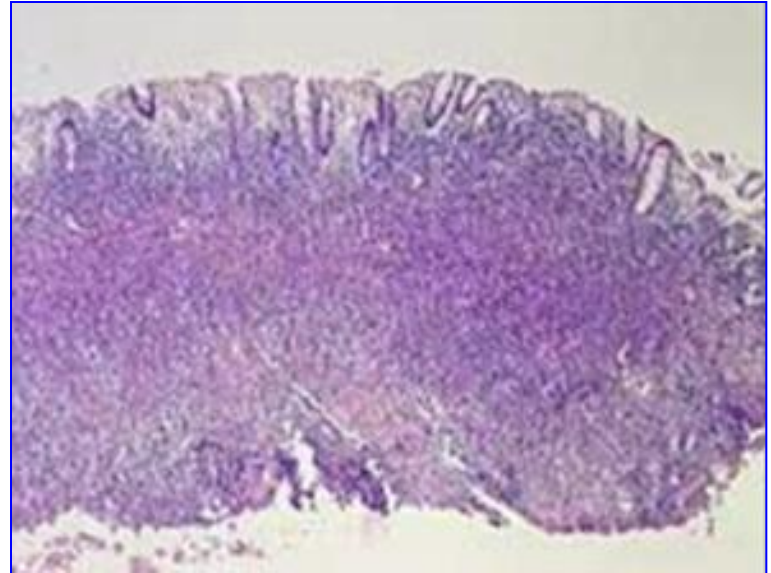


ΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ & ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

- Χαρακτηριστικό κυτταροχημικό εύρημα:
Η παρουσία στα λευχαιμικά κύτταρα **αλκαλικής φωσφατάσης ανθεκτικής στο τρυγικό οξύ**.
- Τα λευχαιμικά κύτταρα εκφράζουν: **CD19**, **CD20**, **sIg** (IgG συνήθως) και είτε κ είτε λ ελαφριές αλυσίδες, **CD11c** (αντιγόνο σχετιζόμενο με μονοκύτταρα), **CD25** (υποδοχέα IL-2) & **PCA-1** (αντιγόνο πλασματοκυττάρων)



- Άνδρας 60 ετών παρουσιάζει το τελευταίο εξάμηνο ακαθόριστο κοιλιακό πόνο και επεισόδια διάρροιας. Κατά τη φυσική εξέταση ψηλαφάται **μάζα στη μέση κοιλιακή χώρα**. Η αξονική τομογραφία κοιλίας αποκαλύπτει την παρουσία **μάζας (δ: 5X12εκ.) στο τοίχωμα του άπω ειλεού**. Η **μάζα αφαιρείται χειρουργικά και η ιστολογική εξέταση καταδεικνύει την ύπαρξη νεοπλασματος από μεγάλα λεμφοειδή κύτταρα, τα οποία αναπτύσσονται διάχυτα, έχουν μεγάλους πυρήνες με εμφανή πυρήνια και παρουσιάζουν συχνές μιτώσεις.**



Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL) (2)

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

➤ Διάχυτη ανάπτυξη

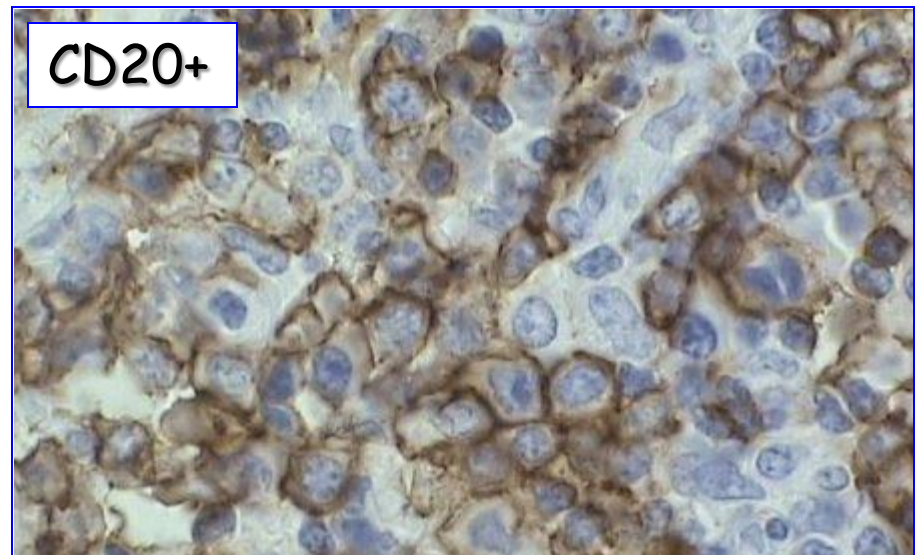
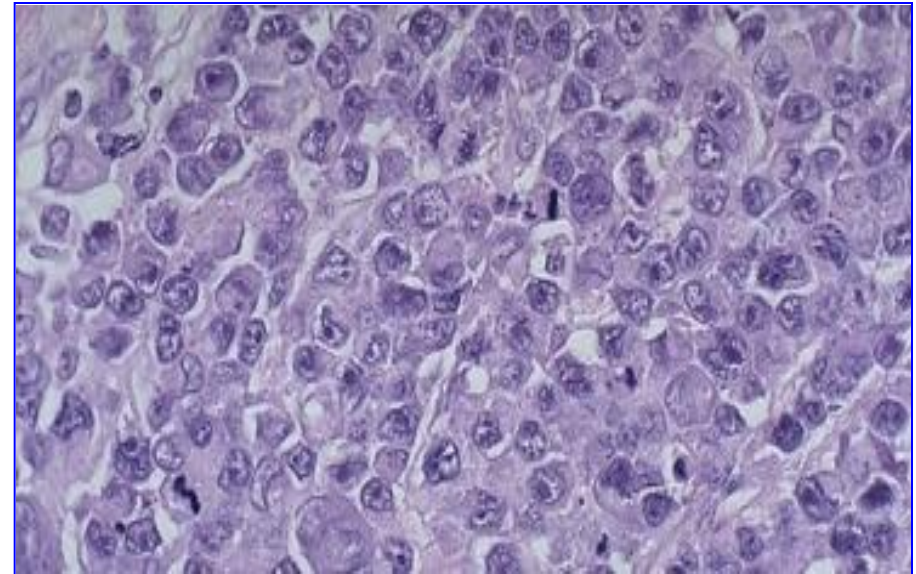
Μεγάλο νεοπλασματικό κύτταρο (Χ4-Χ5 μικρό λεμφοκύτταρο), με φαινότυπο κυττάρου βλαστικού κέντρου ή κυττάρου μετά το βλαστικό κέντρο (post-germinal centre B-cell)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

➤ **CD19(+), CD20(+), CD79a(+).**

Πολλά εκφράζουν επίσης IgM και/ή IgG, καθώς και κ ή λ ελαφρές αλυσίδες.

Όγκοι που προέρχονται από κύτταρα του βλαστικού κέντρου είναι συχνά **CD10(+)**.



Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL) (3)

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

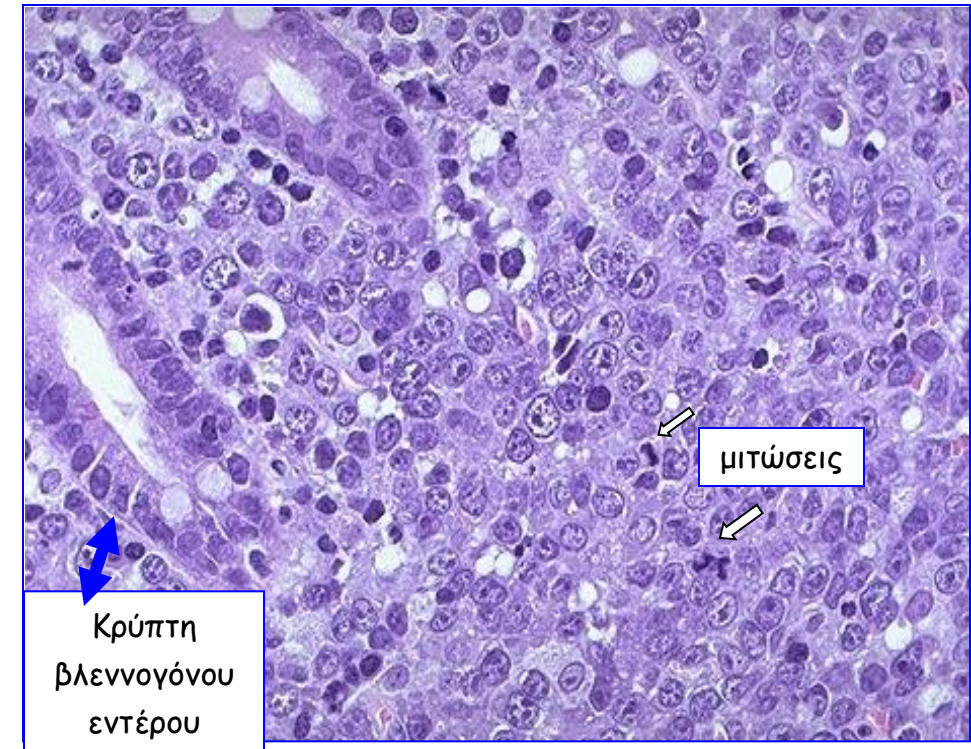
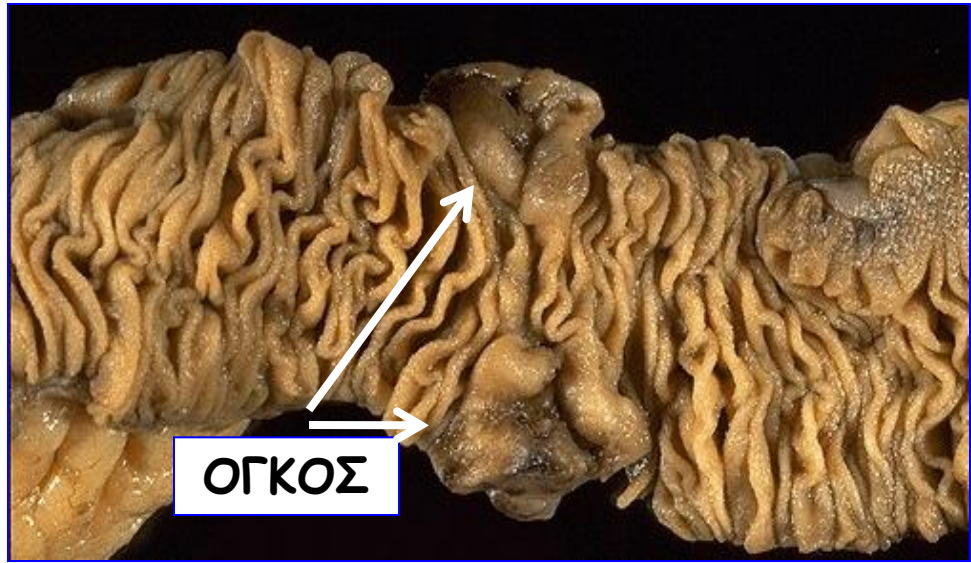
- $t(14;18)$ σε 30% περίπου των όγκων.
- 20%-30% των όγκων περιέχουν αντιμεταθέσεις που έχουν κοινή τη διάσπαση στο γονίδιο *Bcl-6* στο χρωμόσωμα 3q27.

Διάχυτο Λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (Diffuse Large B-Cell Lymphoma - DLBCL) (4)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- **Επιθετικοί όγκοι.** Αν δεν αντιμετωπισθούν θεραπευτικά, οδηγούν ταχέως στο θάνατο.
Έντονη χημειοθεραπεία, **πλήρη ύφεση σε 60-80%**.
~50% ελεύθεροι νόσου για αρκετά χρόνια (ίση;)
- Ασθενείς με περιορισμένη νόσο έχουν καλύτερη πρόγνωση.
- **Bcl-6 αναδιατάξεις - καλύτερη πρόγνωση**
Μεταλλάξεις του TP53 γονιδίου - χειρότερη πρόγνωση.

- Αγόρι 12 ετών παρουσιάζεται με κλινική εικόνα εντερικής απόφραξης και διατεταμένη κοιλία. Η αξονική τομογραφία (CT) της κοιλίας αποκαλύπτει την παρουσία μάζας 7 εκ. στην περιοχή της ειλεοτυφλικής βαλβίδας.



Η ιστολογική εξέταση της μάζας, που εξαιρέθηκε χειρουργικά, έδειξε διάχυτη διήθηση από μέσου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα με πυρήνες με αδρά κοκκία χρωματίνης και εμφανή πυρήνια. Οι μιτώσεις ήταν πολυάριθμες.

Λέμφωμα Burkitt (1)

➤ Ενδημικό (Αφρική)

Παιδιά

Προσβολή γνάθου, οφθαλμικού κόγχου, παρασπονυλικής περιοχής, αλλά και τελικού ειλεού

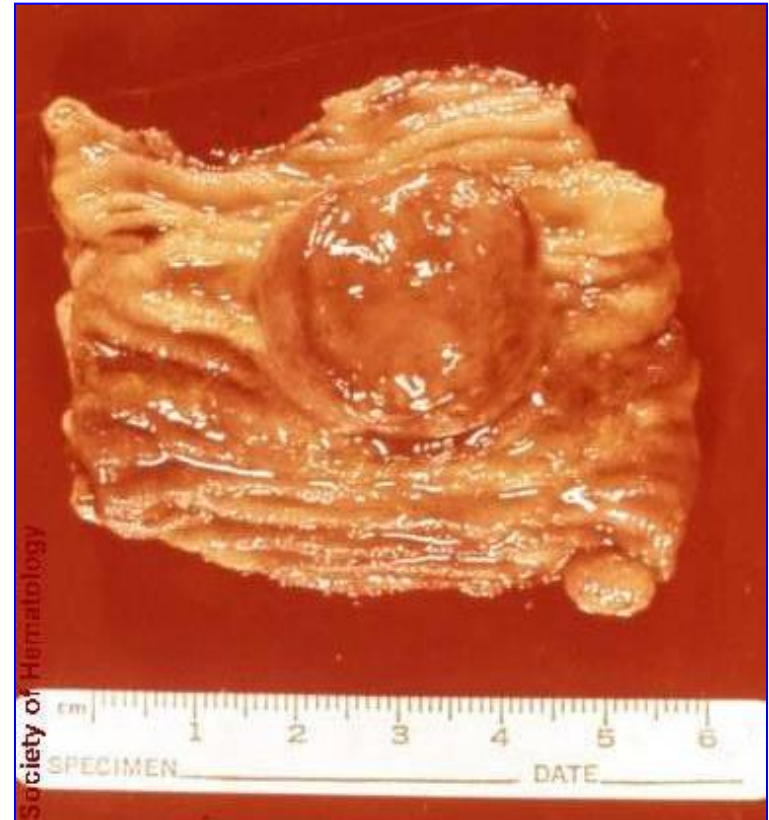
Αιτιοπαθογενετική σχέση με EBV

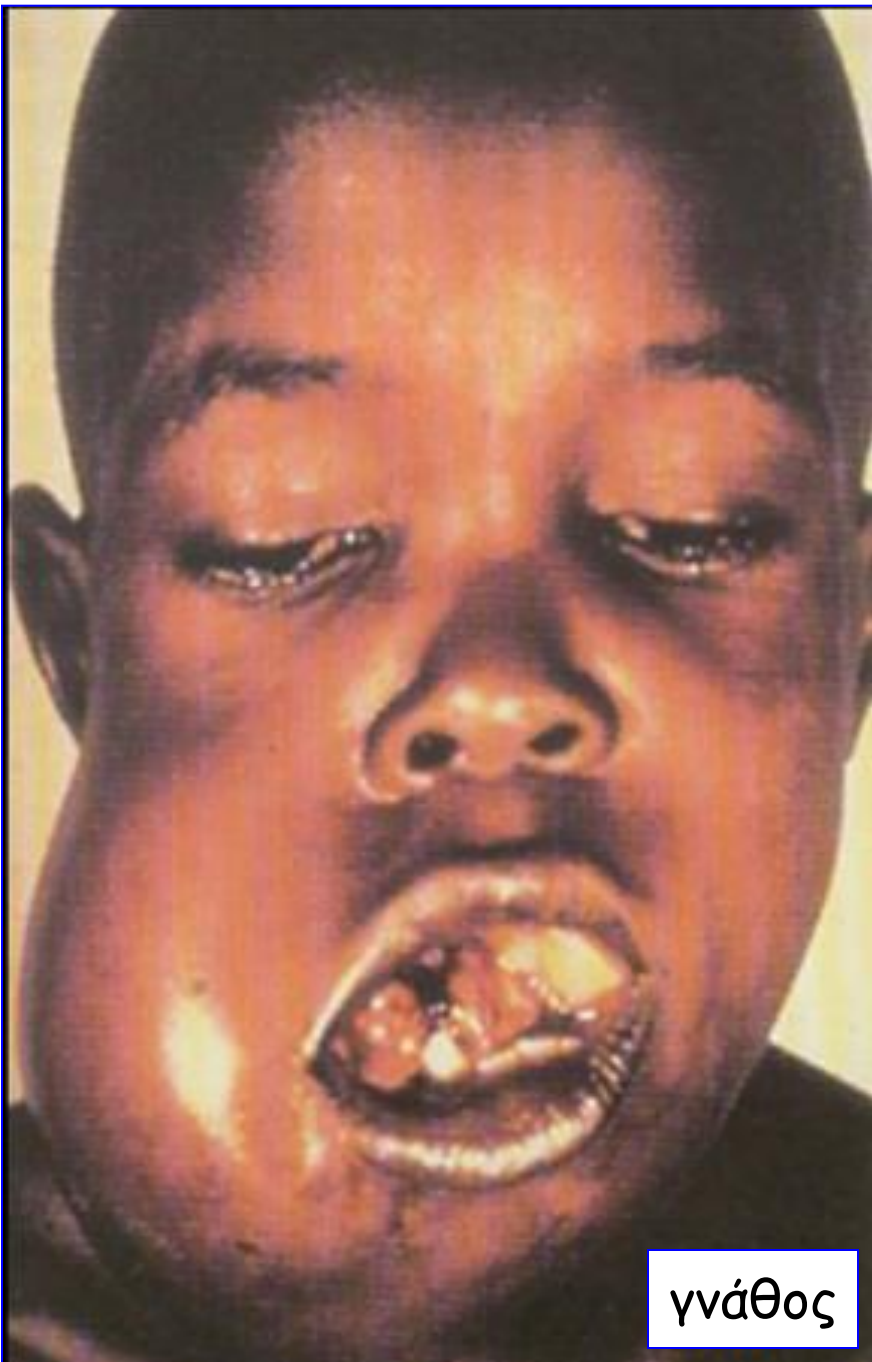
➤ Σποραδικό

Πρωτοπαθής προσβολή εντέρου

Δεν σχετίζεται με EBV

Εμφανίζεται σε HIV (+) ασθενείς





Λέμφωμα Burkitt (2)

Μορφολογία

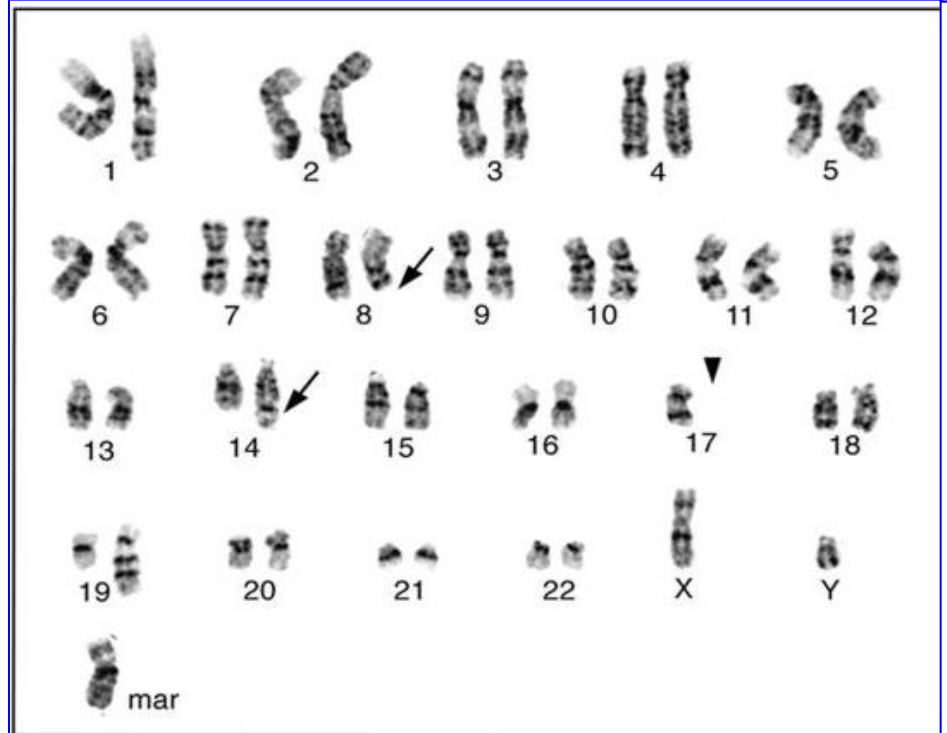
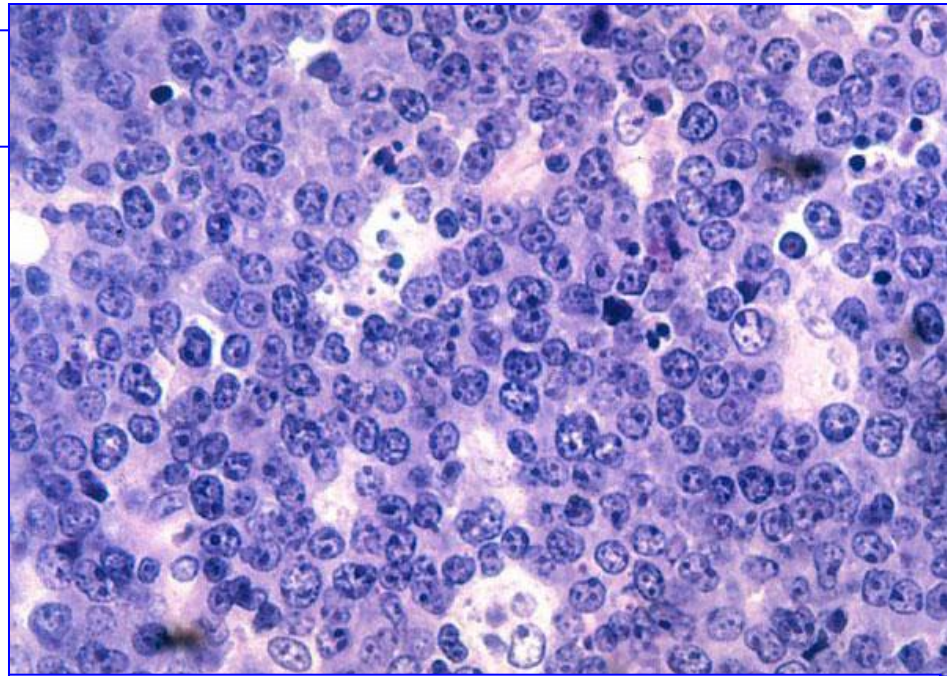
Διάχυτη διήθηση από μέσου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα με στρογγυλούς ή ωοειδείς πυρήνες, με αδρή κατανομή χρωματίνης και αρκετά πυρήνια. Τυπικά ευρήματα ο υψηλός μιτωτικός δείκτης και ο έντονος αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος (starry sky pattern)

Ανοσοφαινότυπος

CD20 (+), CD10 (+), sIgM (+),
BCL-2 (-), Ki-67 ~100%

Γενετική ανωμαλία

t(8;14)(q24;q32) (γονίδιο
c-myc, χρωμόσωμα 8)



Νεοπλάσματα από ώριμα Τ-κύτταρα

- Τα περιφερικά T- και NK-νεοπλάσματα αποτελούν μια **ετερογενή ομάδα** νεοπλασμάτων με **φαινότυπο ώριμων T- και NK-κυττάρων**
- Τα περιφερικά T-νεοπλάσματα αποτελούν **10-15%** των NHLs στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, ενώ είναι συχνότερα στην Ασία
- Οι NK-όγκοι είναι **σπάνιοι** στο Δυτικό ημισφαίριο και σχετικά συχνοί στην Άπω Ανατολή

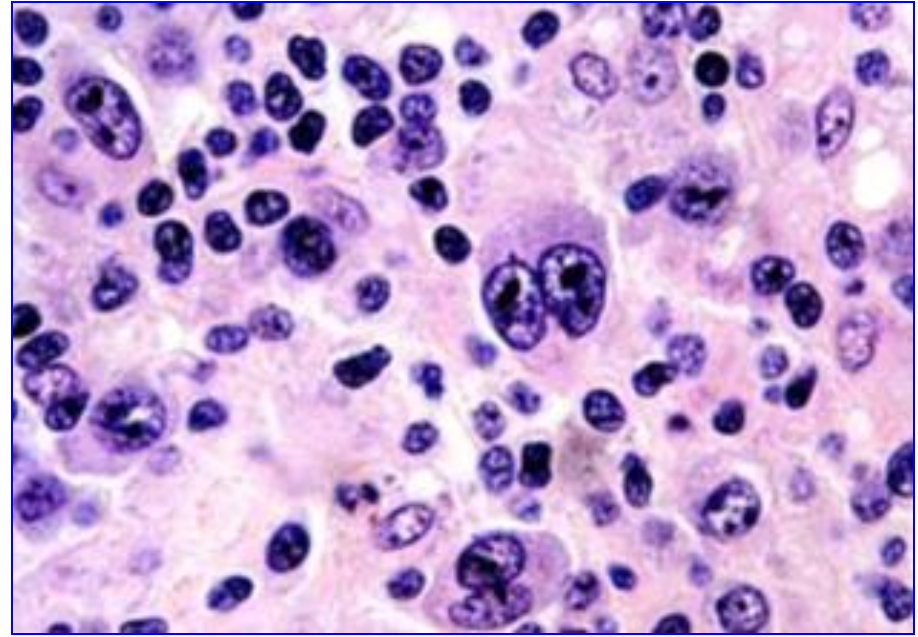
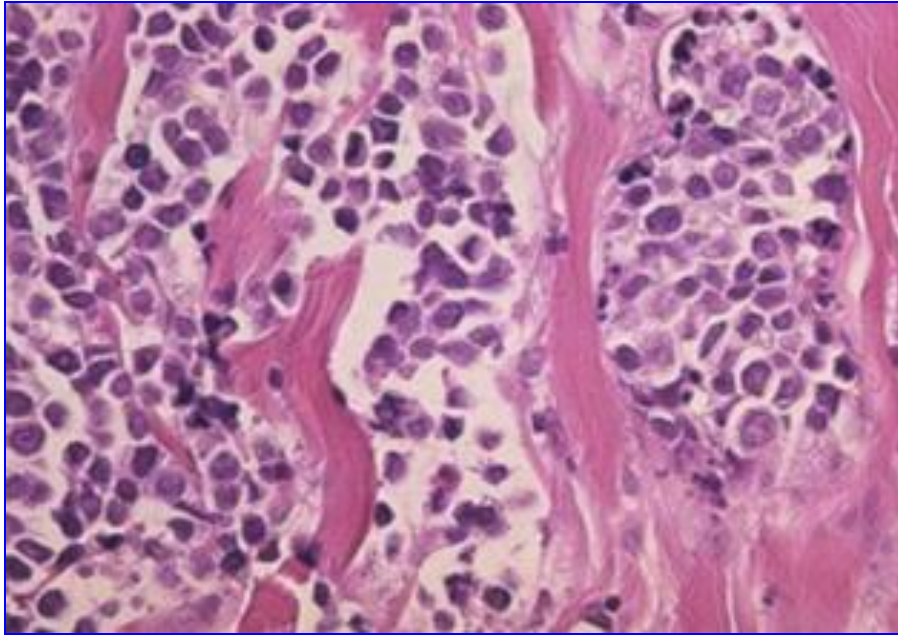
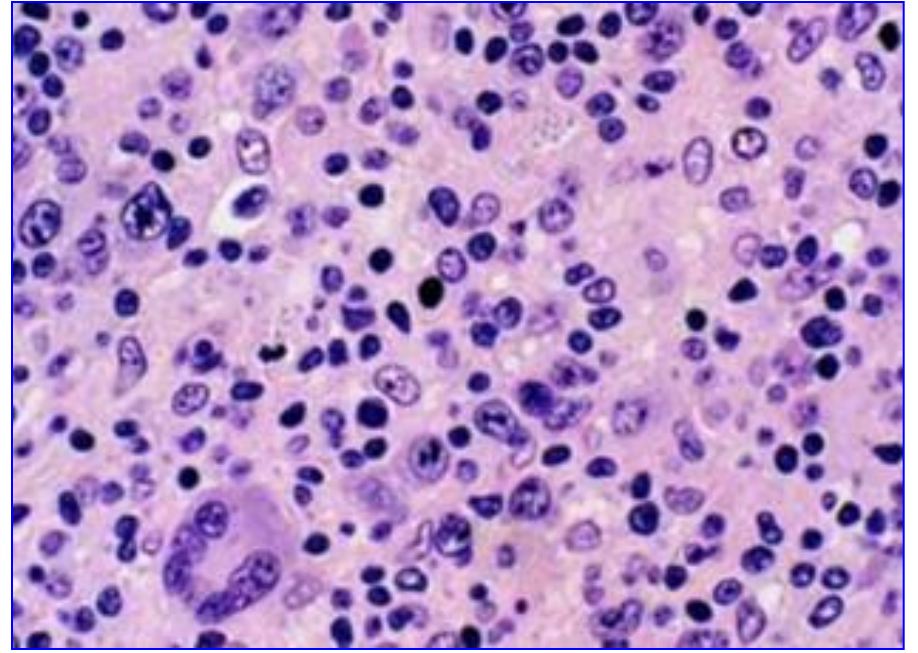
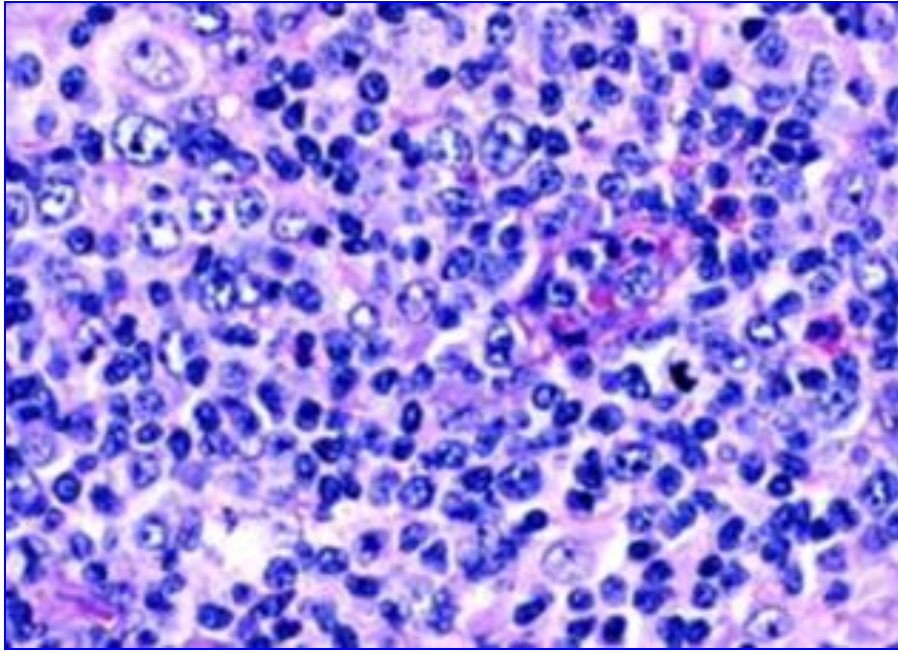
Περιφερικό Τ-λέμφωμα, μη περαιτέρω τυποποιήσιμο (Peripheral T-Cell Lymphoma, Unspecified) (1)

Ετερογενής ομάδα λεμφωμάτων, που δεν μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Χαρακτηριστικά, μη-παθολογικά ευρήματα:

- Κατάργηση της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα
- Πολύμορφο διάχυτο διήθημα από μικρά, ενδιάμεσα και μεγάλα κακοήθη Τ-κύτταρα
- Συχνά, έντονο διήθημα αντιδραστικών κυττάρων (ηωσινόφιλα, μακροφάγα), που προσελκύονται από κυτταροκίνες των Τ-κυττάρων



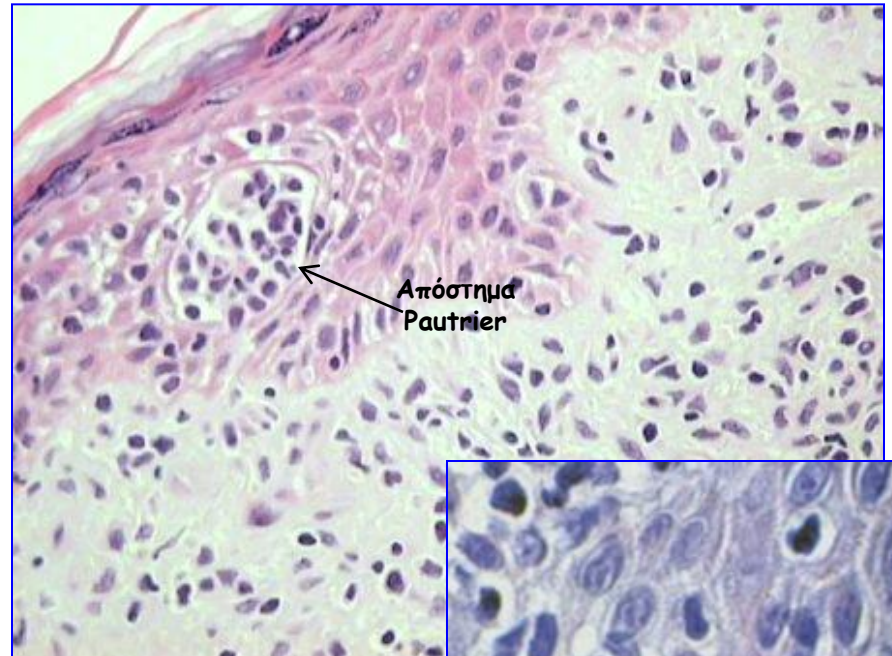
Περιφερικό Τ-λέμφωμα, μη περαιτέρω τυποποιήσιμο (Peripheral T-Cell Lymphoma, Unspecified) (2)

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

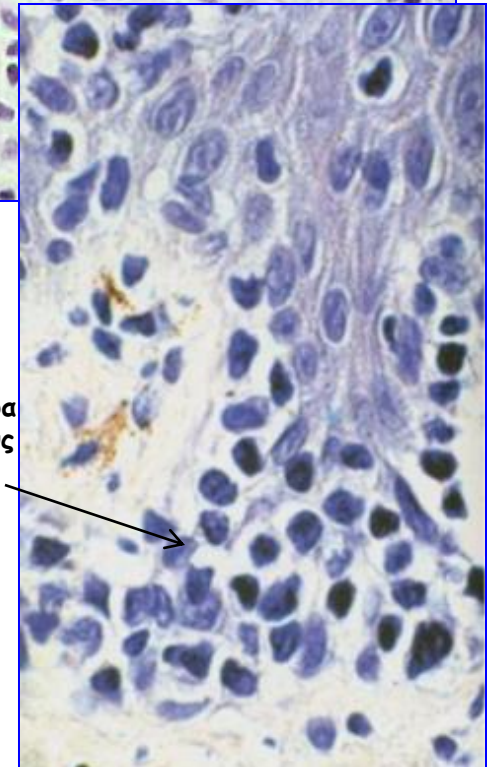
- Ο ανοσοφαινότυπος επιβεβαιώνει τη διάγνωση
- Φαινότυπος ώριμου Τ-κυττάρου:
CD3(+), CD5(+), CD7(+)
- Συχνά απώλεια έκφρασης κάποιου αντιγόνου
- Τα περισσότερα λεμφαδενικά λεμφώματα είναι CD4+, CD8-

- Άνδρας 51 ετών επισκέπτεται το δερματολόγο γιατί παρουσίασε **εξάνθημα** στο πρόσωπο, στο λαιμό και στο σώμα. Επίσης, παραπονείται για **έντονο κνησμό και απώλεια βάρους** τους δύο τελευταίους μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώνεται **γενικευμένο κηλιδώδες εξάνθημα με αποφολίδωση**.

Η βιοψία δερματικής βλάβης καταδεικνύει διήθηση του ανώτερου χορίου και της επιδερμίδας από άτυπα λεμφοειδή κύτταρα με ανώμαλους αναδιπλωμένους πυρήνες



Λεμφοκύτταρα με ανώμαλους πυρήνες διηθούν επιδερμίδα

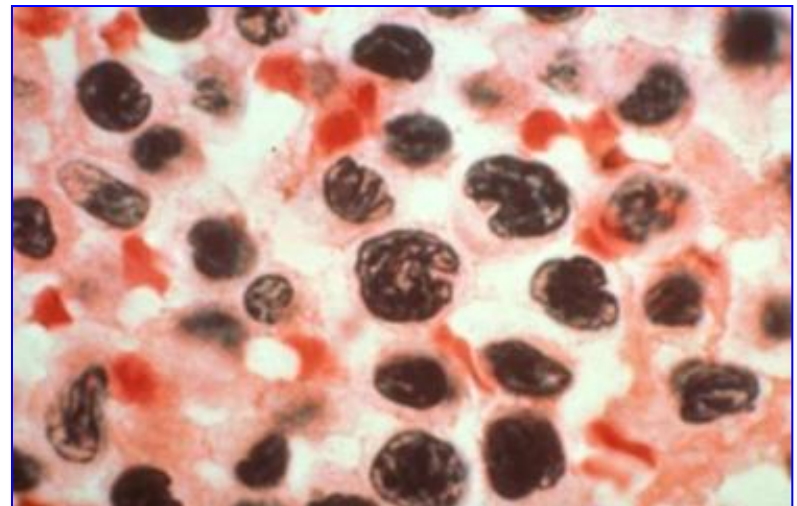
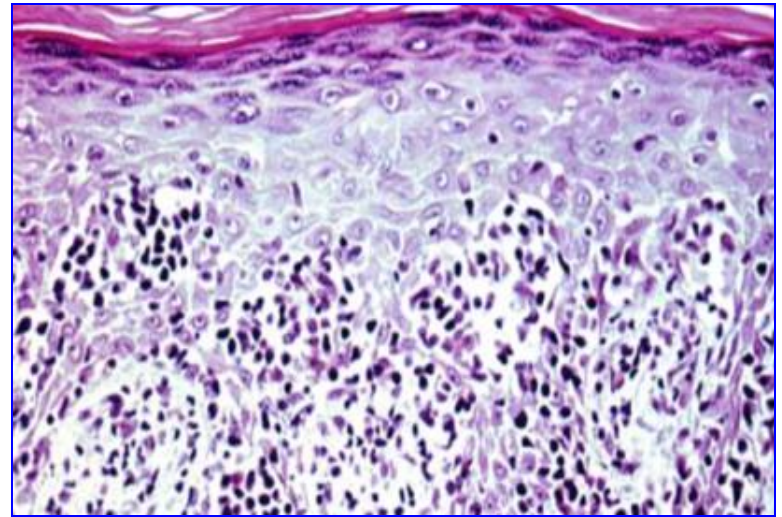


Σπογγοειδής Μυκητίαση (Mycosis Fungoides) & Σύνδρομο Sézary (Sézary Syndrome)

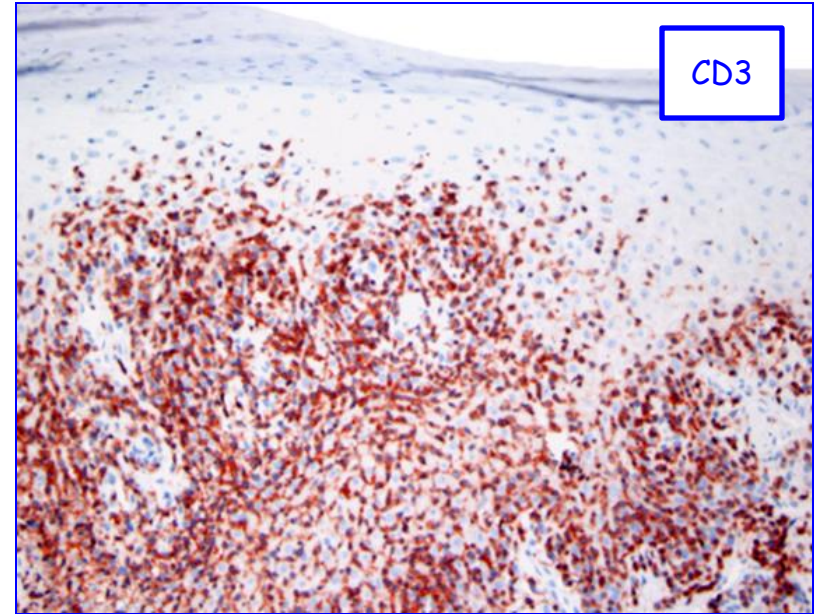
Αποτελούν διαφορετικές εκδηλώσεις ενός νεοπλάσματος

Σπογγοειδής μυκητίαση (MF)

- Χαμηλής κακοήθειας νεόπλασμα των περιφερικών **CD4+ T-κυττάρων**
- Εξελίσσεται σε 3 στάδια: φλεγμονώδης προμυκωτική φάση, φάση πλάκας & φάση όγκου
- Μικροσκοπικά: Διήθηση της επιδερμίδας και του επιπολής χορίου από νεοπλασματικά κύτταρα με εγκεφαλοειδείς πυρήνες (έντονες αναδιπλώσεις της πυρηνικής μεμβράνης)



- Η εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από εξωδερματική διασπορά, συχνότερα σε λεμφαδένες και μυελό των οστών



Σύνδρομο Sézary (SS)

- Χαρακτηρίζεται από γενικευμένη αποφολιδωτική ερυθροδερμία
- Σπάνια προκαλεί όγκους στο δέρμα
- Κύτταρα Sézary κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα (λευχαιμία) και έχουν παρόμοια μορφολογία με τα κύτταρα της σπογγοειδούς μυκητίασης

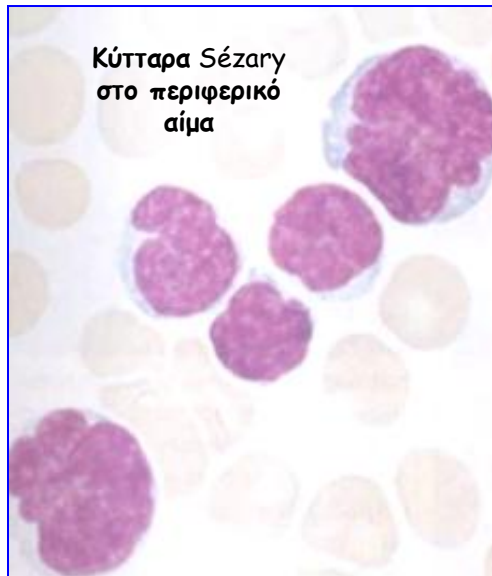


Γενικευμένη
ερυθροδερμία

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Μέση διάρκεια επιβίωσης (MF, SS): 8-9 έτη.

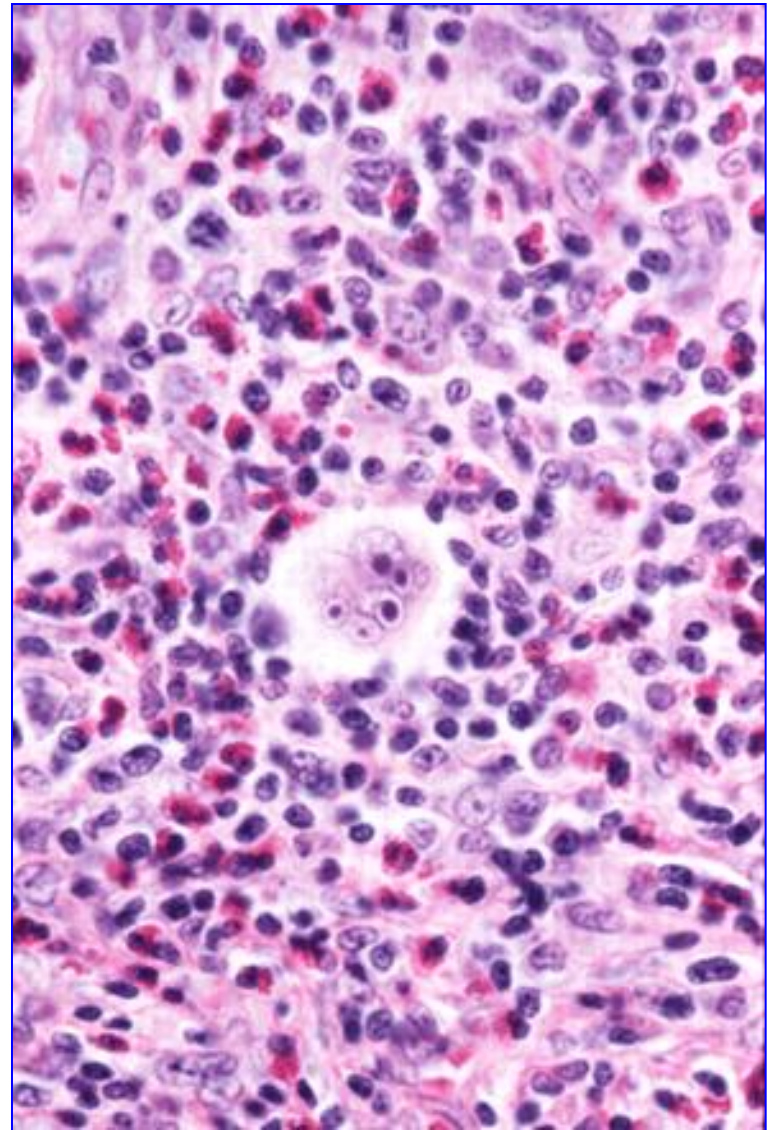
Στο τελικό στάδιο μπορεί να εκτραπούν (MF, SS) σε T-λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα



Λέμφωμα Hodgkin

- Άνδρας 45 ετών παραπονείται για υποτροπιάζοντα πυρετό και απώλεια βάρους (6 Kg) τους τελευταίους πέντε μήνες. Κατά τη φυσική εξέταση, η θερμοκρασία του είναι 37,5°C, και διαπιστώνεται **τραχηλική λεμφαδενοπάθεια**.

Η βιοψία του λεμφαδένα δείχνει πλήρη εξάλειψη της αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα και διήθηση από διάσπαρτα μεγάλα πολυπύρρηνα κύτταρα με έντονα πυρήνια, μικρά λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ιστιοκύτταρα.



Λέμφωμα Hodgkin

Οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος

Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin

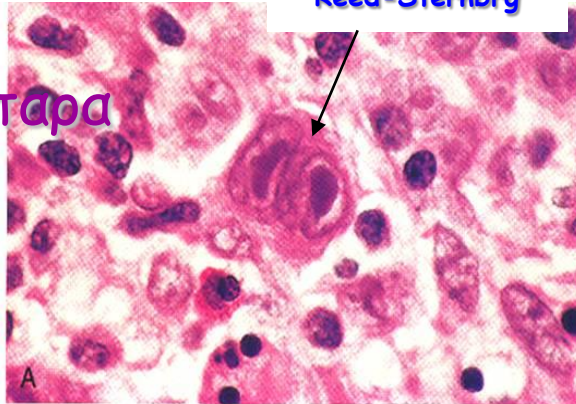
Οζώδης σκλήρυνση

Πλούσιος σε λεμφοκύτταρα

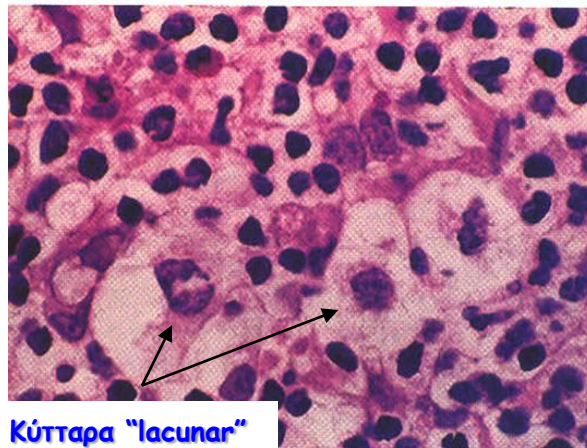
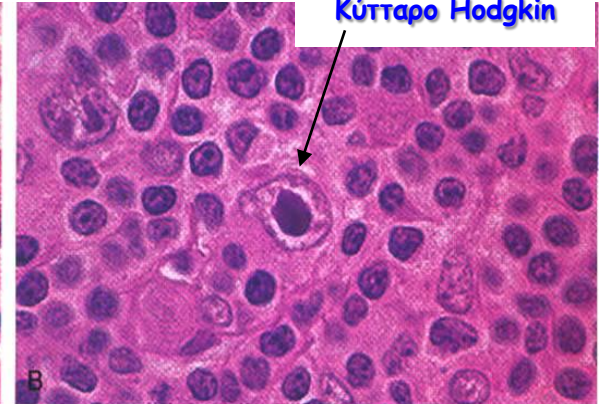
Μικτή κυτταροβρίθεια

Λεμφοπενικός

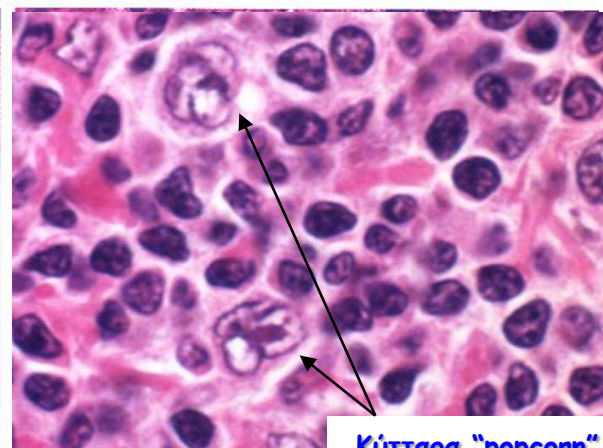
Τυπικό κύτταρο
Reed-Sternbrg



Κύτταρο Hodgkin



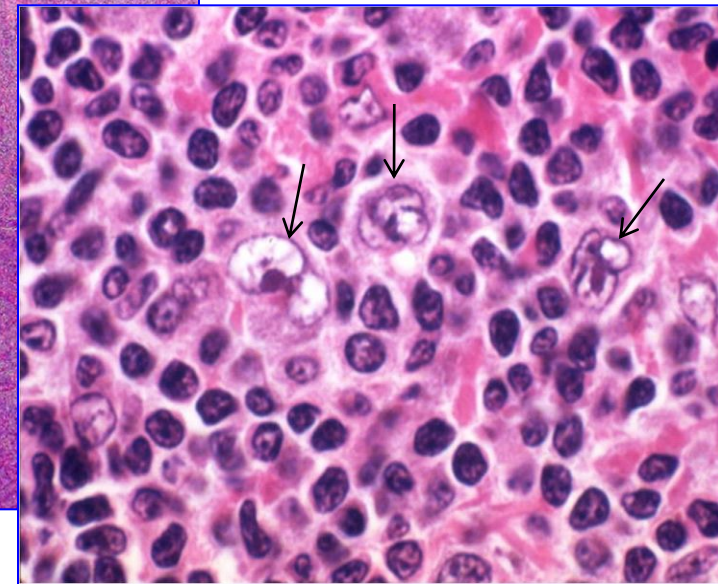
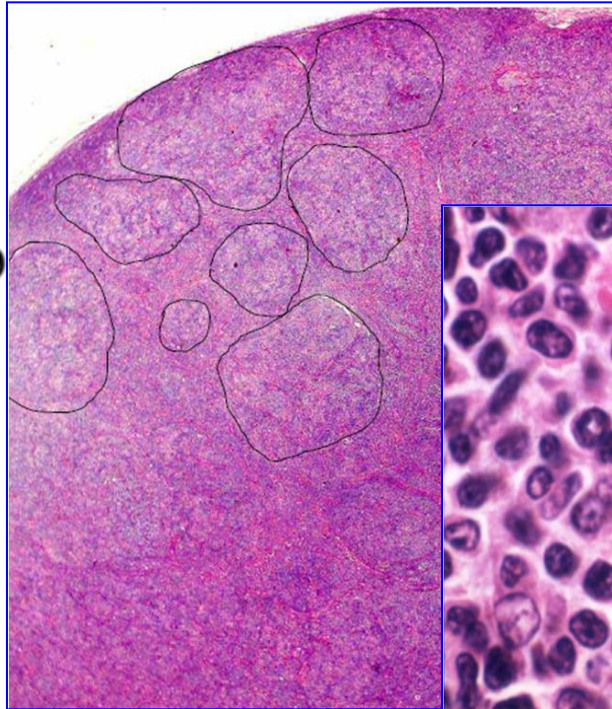
Κύτταρα "lacunar"



Κύτταρα "popcorn"

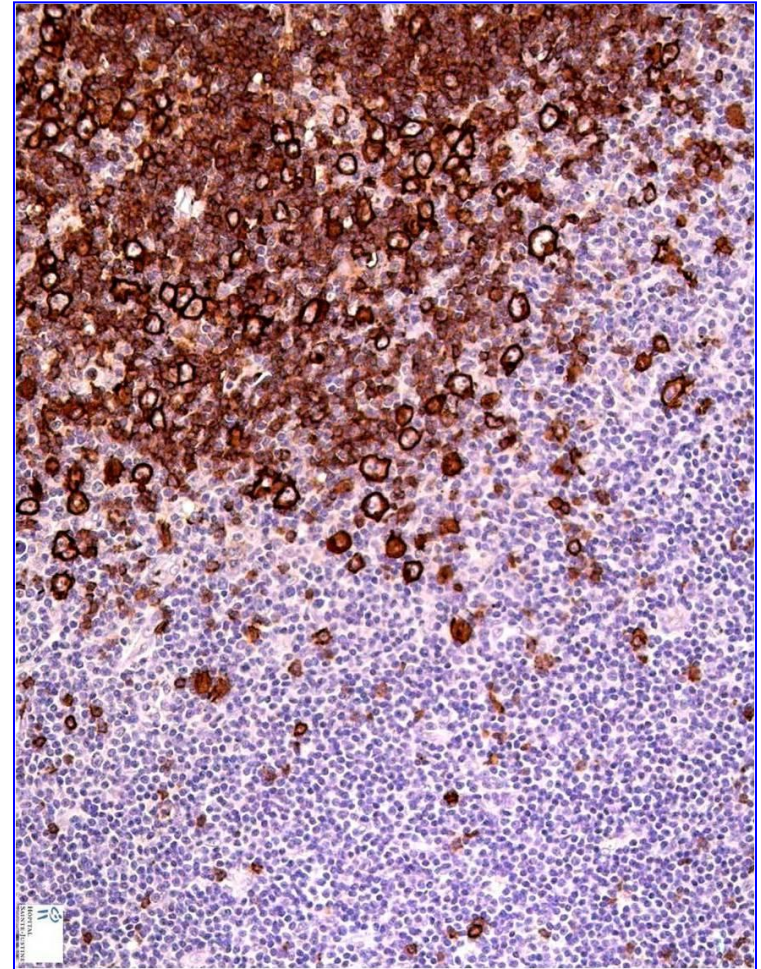
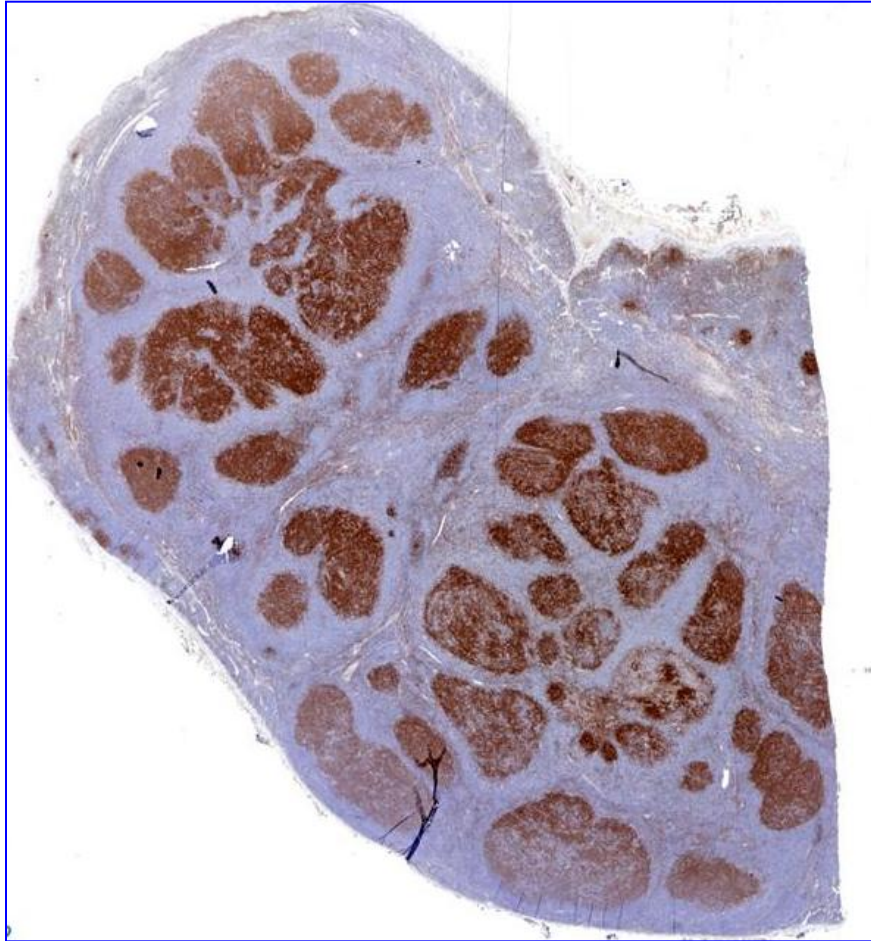
Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος (1)

- Οζώδης αρχιτεκτονική.
Μεγάλα μονοπύρρηνα κύτταρα με αναδιπλωμένο ή λοβωτό πυρήνα που θυμίζει popcorn (L&H) (βέλη) ανάμεσα σε άφθονα μικρά λεμφοκύτταρα, που επικρατούν, και ιστιοκύτταρα.



- Κύτταρο προέλευσης: Β-κύτταρο βλαστικού κέντρου, στάδιο διαφοροποίησης κεντροβλάστη
- Ανοσοφαινότυπος: CD45 (+), CD20 (+), CD30 (-), CD15 (-)

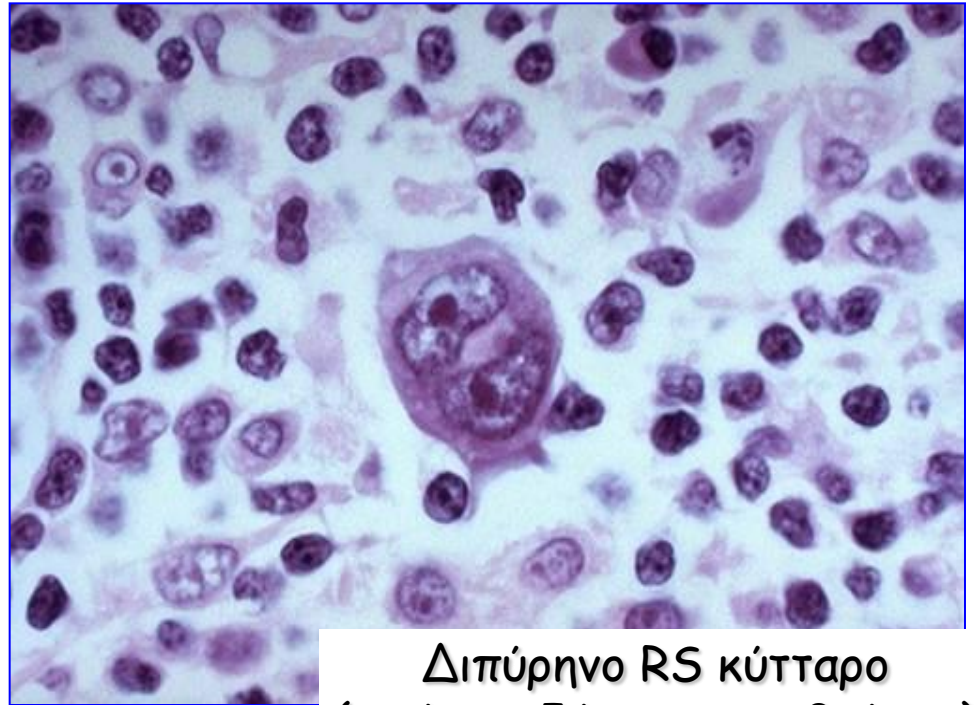
Λέμφωμα Hodgkin, οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος (2)



CD20 ανοσοχρώση

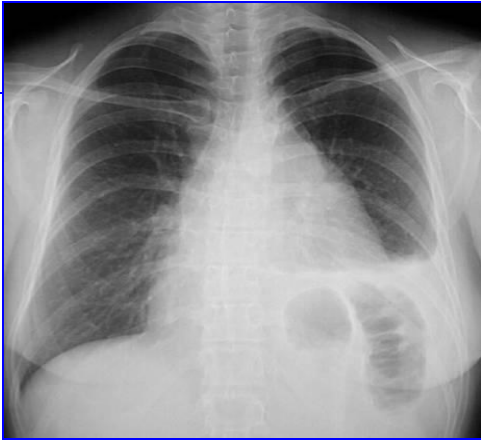
Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin (HL)

- 95% των Hodgkin λεμφωμάτων (15-35 έτη)
- Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση η ταυτοποίηση του κυττάρου Reed-Sternberg (RS) [το RS κύτταρο, διαμέτρου 15-45 μm, έχει άφθονο, ελαφρώς ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και έναν ή περισσότερους πολυλοβωτούς πυρήνες με μεγάλα στρογγυλά έντονα πυρήνια)
- **Ανοσοφαινότυπος RS κυττάρων:**
**CD30 (+), CD15 (+),
CD20 (+/-),
LMP-1 (+/-) (πρωτεΐνη του EBV), CD45 (-)**



Διπύρηνο RS κύτταρο
(εικόνα ειδώλου σε καθρέφτη)

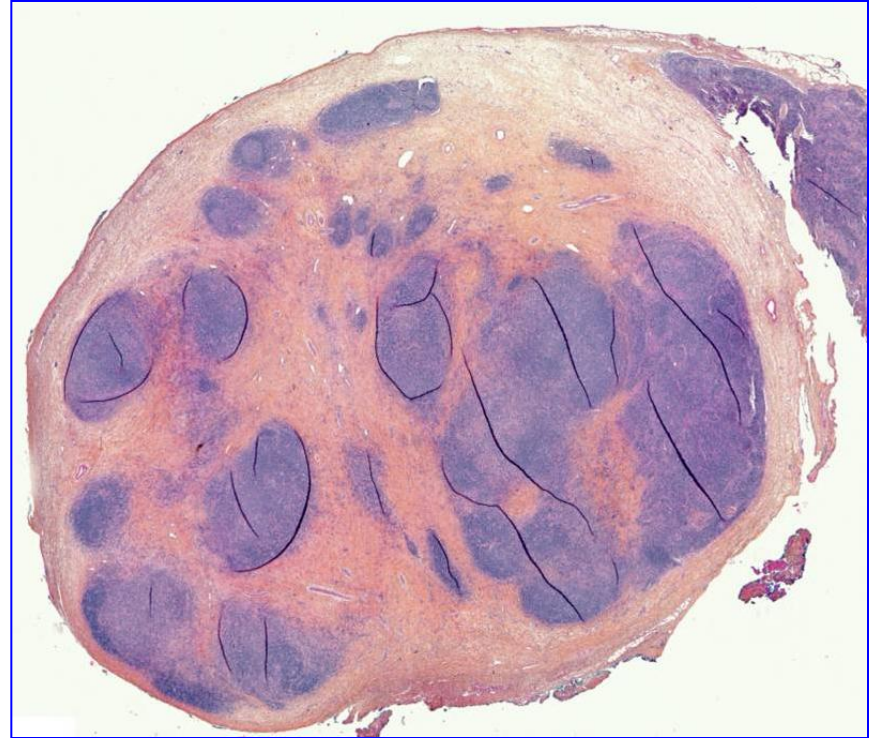
Κλασσικό HL, οζώδης σκλήρυνση (1)



- Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος (70%)
- Προσβάλλει το μεσοθωράκιο (80%)

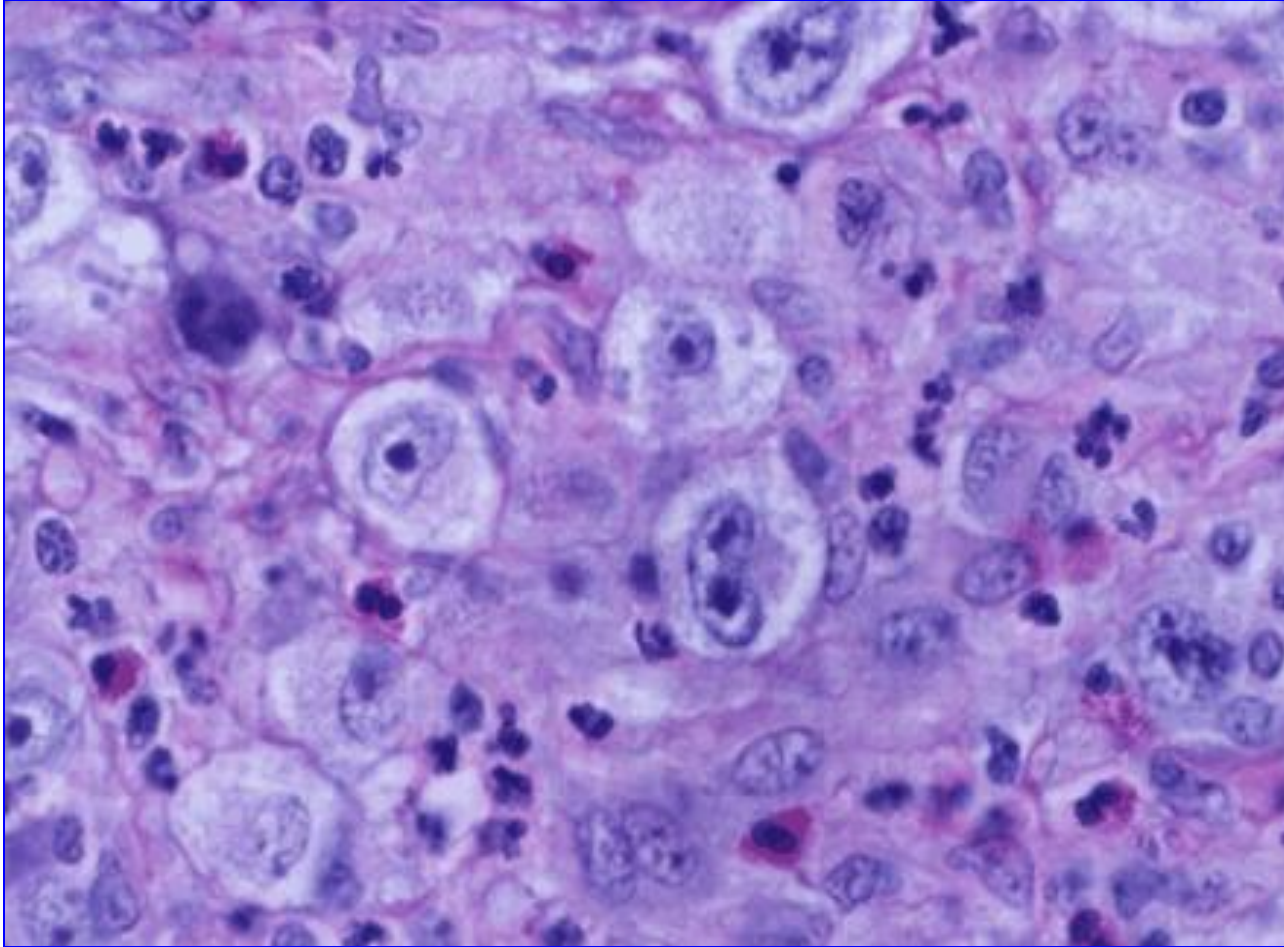


Οζώδης η επιφάνεια διατομής
του λεμφαδένα



Δέσμες κολλαγόνου, περιβάλλουν
πλήρως ή μερικώς κυτταροβριθείς όζους

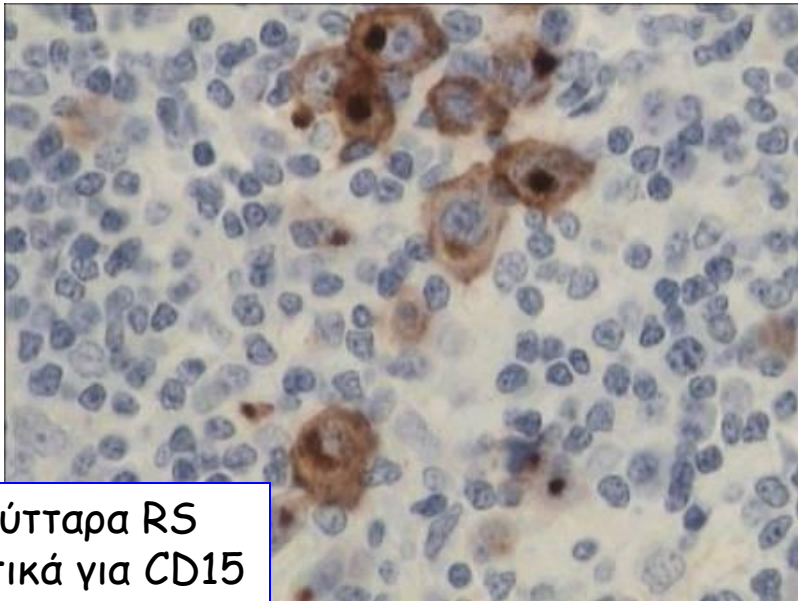
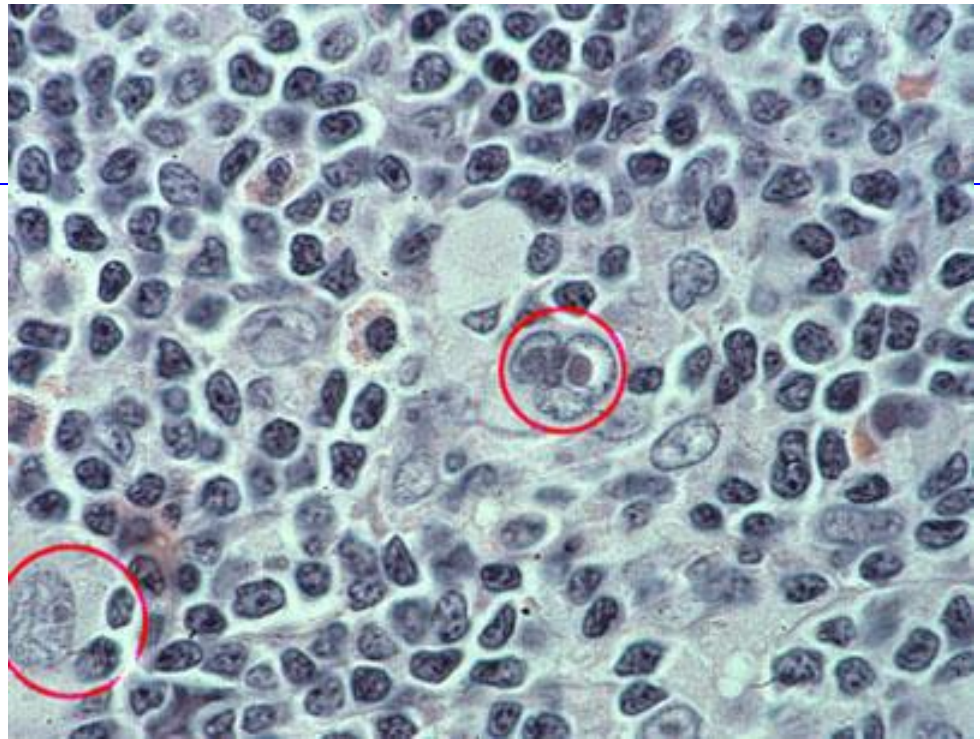
Κλασσικό HL, οζώδης σκλήρυνση (2)



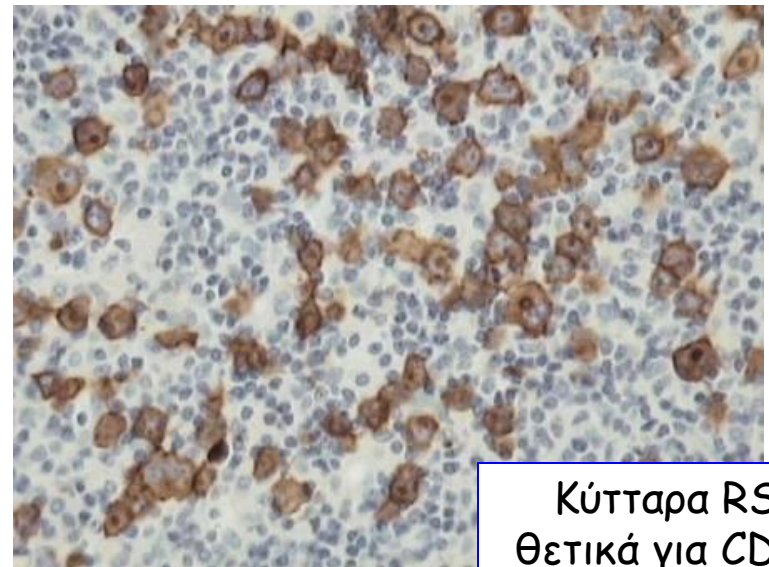
Κύτταρα "lacunar" (βοθριωτά) με πολύμορφους, μεγάλους, λοβωτούς πυρήνες που περιβάλλονται με διαυγή άλω και μεγάλα, ηωσινόφιλα πυρήνια, ξεχωρίζουν σε φλεγμονώδες υπόστρωμα μικρών λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και ιστοκυττάρων

Κλασικό HL, μικτή κυτταροβρίθεια

- Δεύτερος σε συχνότητα ιστολογικός τύπος HL (25%)
- Τα RS κύτταρα εκφράζουν συχνά την πρωτεΐνη LMP-1 του EBV (75%)



Κύτταρα RS
Θετικά για CD15



Κύτταρα RS
Θετικά για CD30

ΗΛ Αιτιολογία - Παθογένεια (1)

- Γονιδίωμα του ιού Epstein Barr έχει ταυτοποιηθεί στα κύτταρα RS (κυρίως στον τύπο της μικτής κυτταροβρίθειας). Η EBV λοίμωξη προηγείται της νεοπλασματικής μεταμόρφωσης.
Ενδεχομένως η EBV λοίμωξη να συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου.
- Τα κύτταρα RS περιέχουν υψηλά επίπεδα του *παράγοντα NF-κB*, ενός μεταγραφικού παράγοντα ο οποίος διεγείρει φυσιολογικά τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων και προστατεύει τα Β-κύτταρα από τα σήματα που επάγουν την απόπτωση (προ-αποπτωτικά σήματα).
Η ανώμαλη ενεργοποίηση του παράγοντα NF-κB μπορεί να εμπλέκεται στη λεμφωματογένεση.

ΗΛ Αιτιολογία - Παθογένεια (2)

- Το μη νεοπλασματικό φλεγμονώδες διήθημα αποτελεί συνέπεια της έκκρισης ποικιλίας κυτταροκινών από τα κύτταρα R-S, όπως
 - IL-5** (χημειοελκτικός και αυξητικός παράγοντας των ηωσινοφίλων)
 - TGF-5** (επάγει ίνωση)
 - IL-13** (διεγείρει κύτταρα RS, αυτοκρινή δράση)

Επιπλέον, τα φλεγμονώδη κύτταρα μπορεί να παράγουν παράγοντες (όπως CD30 προσδέτη) που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και επιβίωση των κυττάρων RS.