

Απαρτιωμένη Διδασκαλία στην Αιματολογία:

**«Άλλα λεμφουΐπερπλαστικά νοσήματα και μη
νεοπλασματικές λεμφαδενοπάθειες»**

Βασιλική Λαμπροπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας

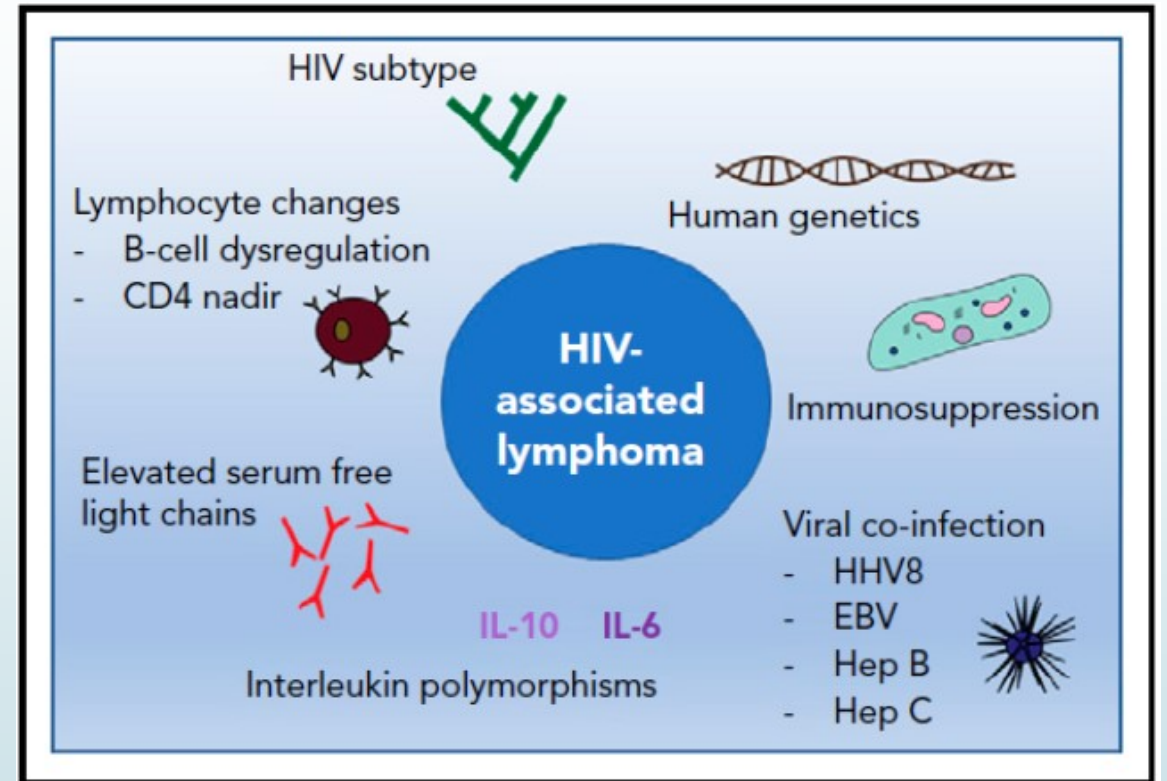
Μάρτιος 2023



**«Άλλα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα και μη
νεοπλασματικές λεμφαδενοπάθειες»**

Λεμφώματα σχετιζόμενα με τον HIV

- Προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με HIV 72-75 έτη
- 25-40% ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου (πιο συνήθης το λέμφωμα)
- Στην εποχή πριν την αντιρετροϊκή αγωγή είχαν 25-150 X παραπάνω κίνδυνο για την ανάπτυξη NHL
- **Παθογένεια**
 - Η ανοσοκαταστολή
 - Συν-λοίμωξη από άλλους ιούς
 - Αλλαγές στην λειτουργία των β-λεμφοκυττάρων
 - Αυξημένες κυτταροκίνες όπως η IL-10 & IL-6



Λεμφώματα σχετιζόμενα με τον HIV

► Είδη λεμφωμάτων

► Lymphomas also occurring in immunocompetent patients

- Burkitt lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma
- Hodgkin lymphoma
- Other lymphomas (MALT lymphoma; peripheral T-cell and NK-cell lymphoma)
- Primary CNS lymphoma

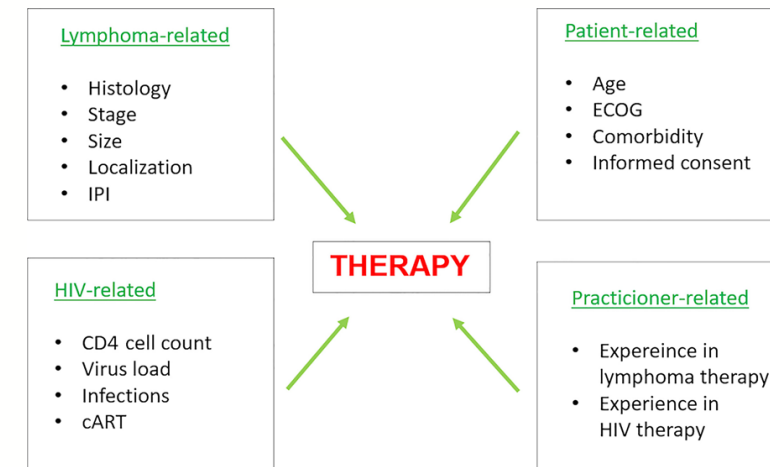
► Lymphoma occurring more specifically in HIV+ patients

- primary effusion lymphoma (PEL)
- plasmablastic lymphoma
- Lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castlemann Disease
- Lymphomas occurring in other immunodeficiency states
- Polymorphic lymphoid proliferations resembling PTLD

Table 1. OS of HIV lymphoma subtypes both pre- and post-ART

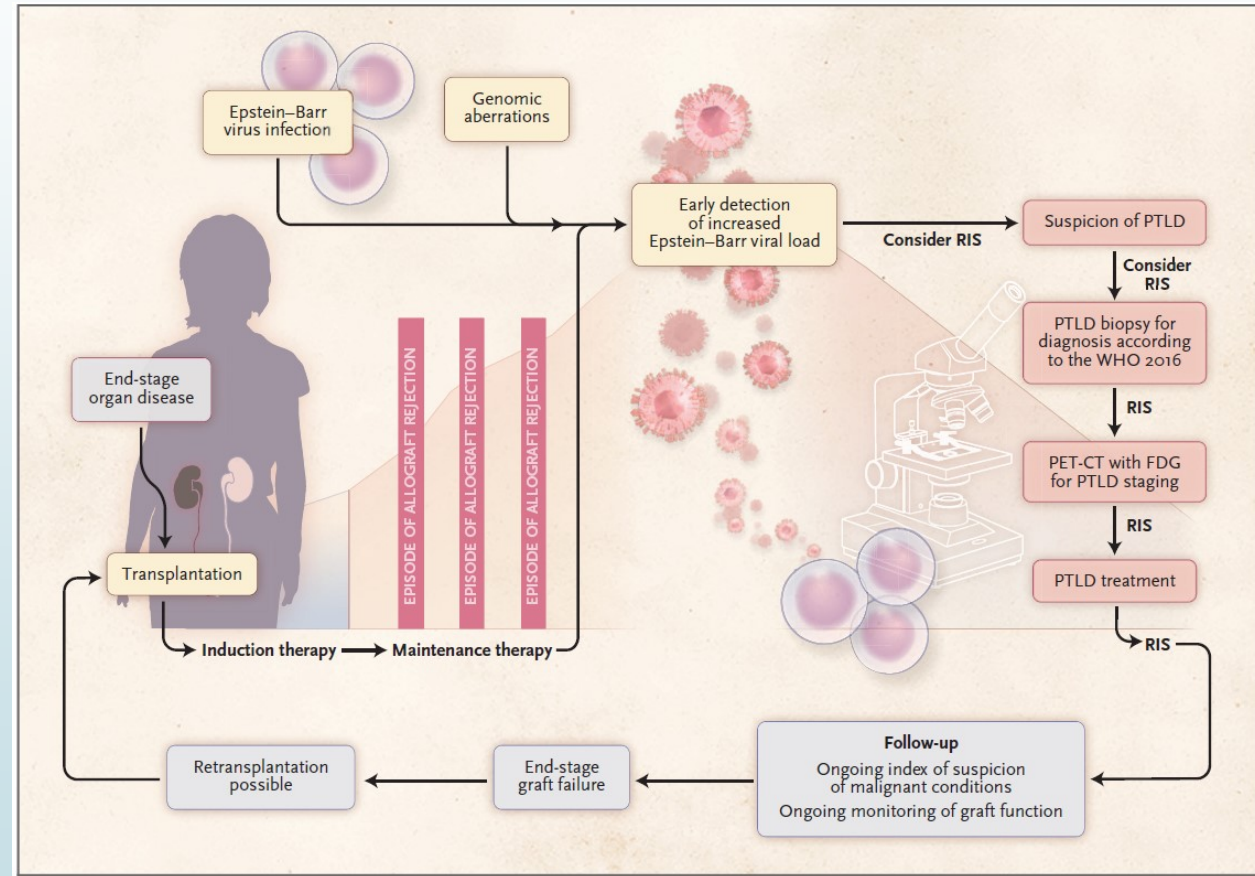
	Pre-ART, %	Current ART era, %
Burkitt lymphoma	10-40 ^{36,57,58,119}	70-80 ^{61,62}
DLBCL	40 ¹¹⁹	70-80 ^{36,37}
HL	55 ⁸⁷	80-90 ^{86,87}
PBL	6 ⁶⁴	75 ⁶⁸
Primary CNS lymphoma	20 ⁶⁹	60 ^{73,74}
PEL	33 ⁸²	40 ⁸²

CNS, central nervous system; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; PBL, plasmablastic lymphoma; PEL, primary effusion lymphoma.



PTLD

- ▶ Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση
- ▶ Αφορά ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων
- ▶ Σχετίζεται με τον ιό EBV
- ▶ Αλλά είναι και ιατρογενής λόγω της βαριάς ανοσοκαταστολής



PTLD

- Η κλινική εικόνα διαφέρει κατά περίπτωση
- Διαφορές ανάλογα με το πόσο σύντομα εκδηλώνεται μετά την μεταμόσχευση
- Υπάρχουν περιπτώσεις ταχέως εξελισσόμενου PTLD με συστηματικά συμπτώματα και αυτόματη λύση του όγκου

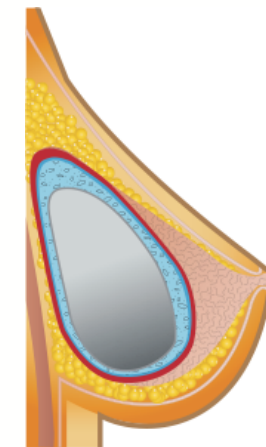
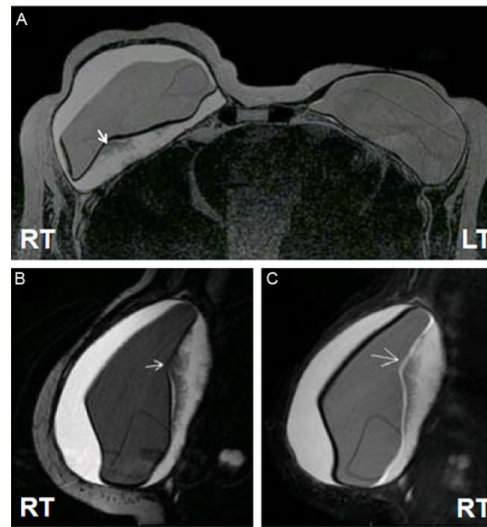
Table 2. Classification of Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder (PTLD) by the World Health Organization (WHO).*

Characteristic	Nondestructive PTLD†	Polymorphic PTLD	Monomorphic PTLD	Hodgkin's Lymphoma-like PTLD
Underlying architecture	Nondestructive	Destructive	Destructive	Destructive
Composition	Plasma cells, small lymphocytes, immunoblasts	Complete spectrum of B-cell maturation	Fulfills specific WHO criteria for NHL; mantle-cell and follicular NHL are not considered PTLD	Fulfills specific criteria for classic Hodgkin's lymphoma
Immunohistochemical features	No diagnostic value	Mixture of B cells and T cells	Monoclonal population 90% DLBCL, mostly CD20+ (majority ABC type)	CD20-, CD30+; most cases CD15+
EBV association	Almost 100%	>90%	Both EBV-positive and EBV-negative	>90%
Clonality	No in most cases	Variable	Yes	Yes
Molecular genetic findings	None	Variable (BCL6 somatic hypermutations)	Differences between EBV-positive (genomic stable) and EBV-negative (similar to DLBCL in immunocompetent patients)	No information available
Clinical features	Mostly early PTLD	Variable	Both early and late PTLD	Possible increase in incidence of late-onset Hodgkin's lymphoma after allogeneic HSCT

* Information is from Swerdlow et al.^{26,27} ABC denotes activated B-cell, DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, NHL non-Hodgkin's lymphoma, and WHO World Health Organization.
 † Nondestructive PTLD includes plasmacytic hyperplasia PTLD, infectious mononucleosis-like PTLD, and florid follicular hyperplasia PTLD.

Αναπλαστικό Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα που σχετίζεται με εμφυτεύματα μαστού

- Νέα οντότητα
- Σπάνια οντότητα
- T-λέμφωμα
- Εκδηλώνεται κατά μ.ο. στα 10 περίπου χρόνια από την επέμβαση
- Εκδηλώνεται με διόγκωση του μαστού, πόνο, ερυθρότητα, μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια
- Καλή έκβαση και πορεία



- SKIN
- FAT
- BREAST TISSUE
- FIBROUS CAPSULE
- LYMPHOMA CELLS
- LYMPHOMA CELLS WITHIN EFFUSION FLUID
- BREAST IMPLANT



*«Άλλα λεμφουϊπερπλαστικά νοσήματα και μη
νεοπλασματικές λεμφαδενοπάθειες»*



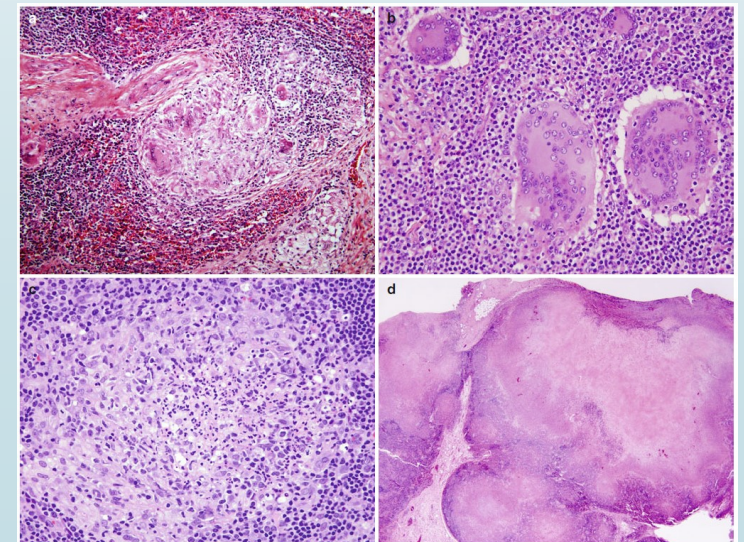
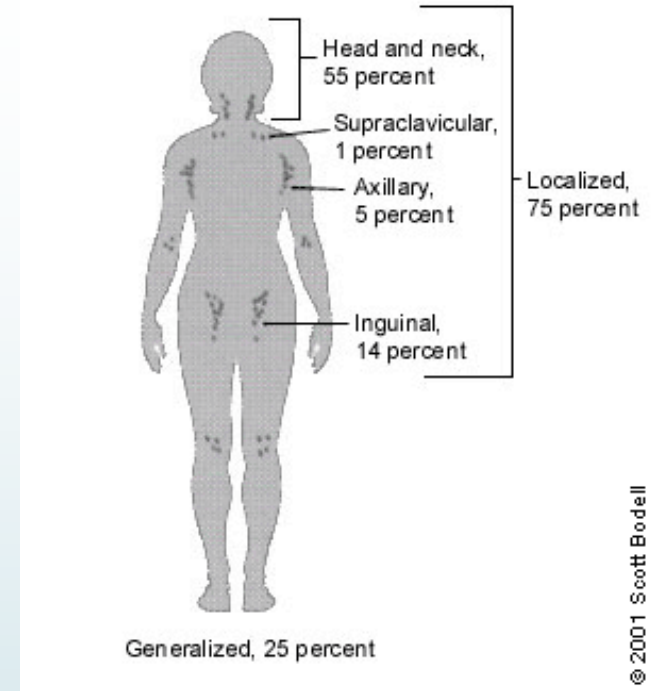
Εισαγωγικά

- ▶ Οι λεμφαδένες υπάρχουν σε όλο το σώμα και μπορεί να είναι επιφανειακοί ή εν τω βάθει. Ομάδες επιφανειακών λεμφαδένων υπάρχουν στον τράχηλο, στις μασχάλες και στην βουβωνική περιοχή. Μερικοί μικροί (<1 cm) ψηλαφούνται στις περιοχές αυτές σε υγιείς ανθρώπους.
- ▶ Η **λεμφαδενοπάθεια** είναι αισθητή διόγκωση (> 1 cm) ≥ 1 λεμφαδένων. κατηγοριοποιείται ως
 - ▶ Εντοπισμένη: Όταν υπάρχει μόνο σε 1 περιοχή σώματος
 - ▶ Γενικευμένη: Όταν υπάρχει σε ≥ 2 περιοχές σώματος
- ▶ Η **λεμφαδενίτιδα** είναι λεμφαδενοπάθεια με πόνο και / ή σημεία φλεγμονής (π.χ. ερυθρότητα, ευαισθησία).
- ▶ Άλλα συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν ανάλογα με την υποκείμενη διαταραχή.

Λεμφαδενοπάθεια

Πολλά αίτια

- Νεοπλασίες
 - Πρωτοπαθείς νεοπλασίες των λεμφαδένων (Λεμφώματα)
 - Μεταστατικές εντοπίσεις συμπαγών όγκων
- Μη νεοπλασματική (αντιδραστική) λεμφαδενοπάθεια
 - Λοιμώδους αιτιολογίας
 - Βακτήρια
 - Ιοί
 - Παράσιτα
 - Αυτοάνοσα νοσήματα
 - Γενετικά νοσήματα
 - Αγνώστου αιτιολογίας
- Μπορεί να είναι οξεία είτε χρόνια με σχηματισμό κοκκιωμάτων (σε κάποιες περιπτώσεις συνυπάρχει και νέκρωση)

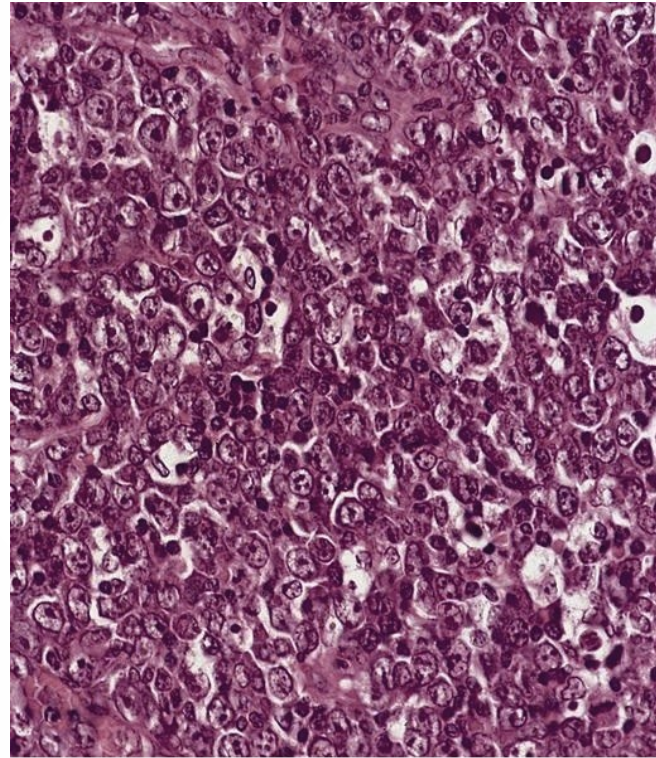




Ιογενής λεμφαδενοπάθεια

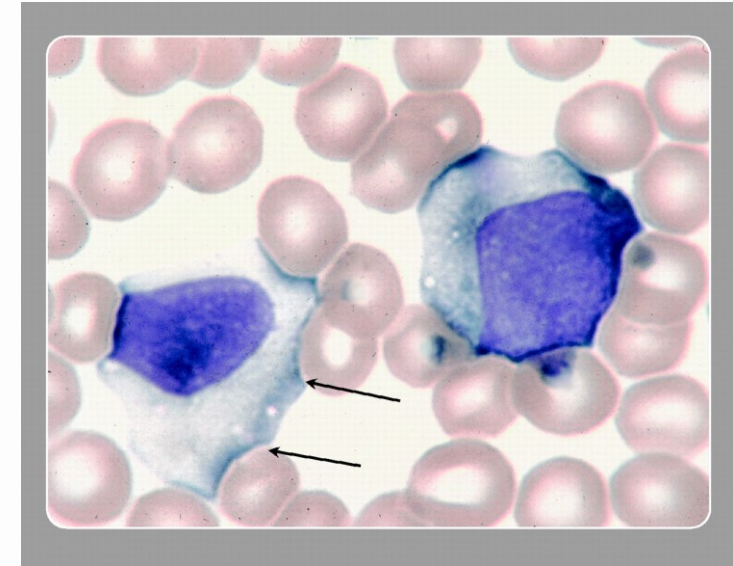
Λεμφαδενοπάθεια από τον ιό EBV

- ▶ Αφορά κυρίως παιδιά και νέους ενήλικες (12-25 ετών)
- ▶ Η νόσος ονομάζεται λοιμώδης μονοπυρήνωση
- ▶ **Η λεμφαδενοπάθεια είναι κυρίως τραχηλική**
- ▶ Η μετάδοση γίνεται μέσω σωματικών εκκρίσεων (κυρίως σιέλου)
- ▶ Χαρακτηρίζεται από πυρετό και **αντιδραστικά λεμφοκύτταρα** (↑ CD8+ T λεμφοκύτταρα) στο αίμα των πασχόντων
- ▶ Άλλα συμπτώματα είναι η φαρυγγίτιδα, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία και ίκτερος
- ▶ Συνυπάρχουν και διαταραχές των ηπατικών ενζύμων
- ▶ **Παθολογοανατομικά ευρήματα λεμφαδένα**
 - ▶ Μερική απώλεια της αρχιτεκτονικής
 - ▶ Έκπτυξη της παραφλοιώδους μοίρας
 - ▶ Μικρά και μεγάλα λεμφοκύτταρα (ανοσοβλάστες)
 - ▶ Άλλα κύτταρα (πχ ιστιοκύτταρα, πλασματοκύτταρα)



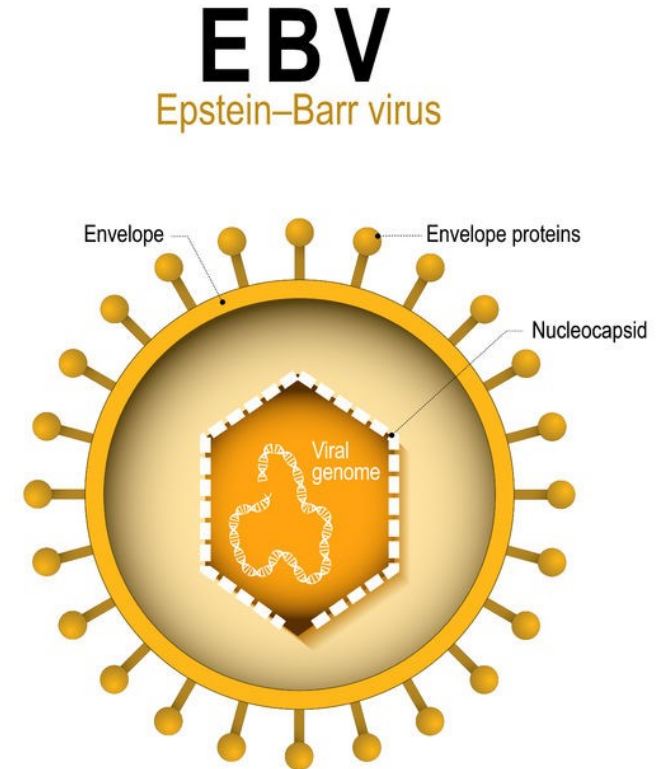
INFECTIOUS MONONUCLEOSIS
INVOLVING LYMPH NODE

There is striking proliferation of immunoblasts which lack significant atypia.



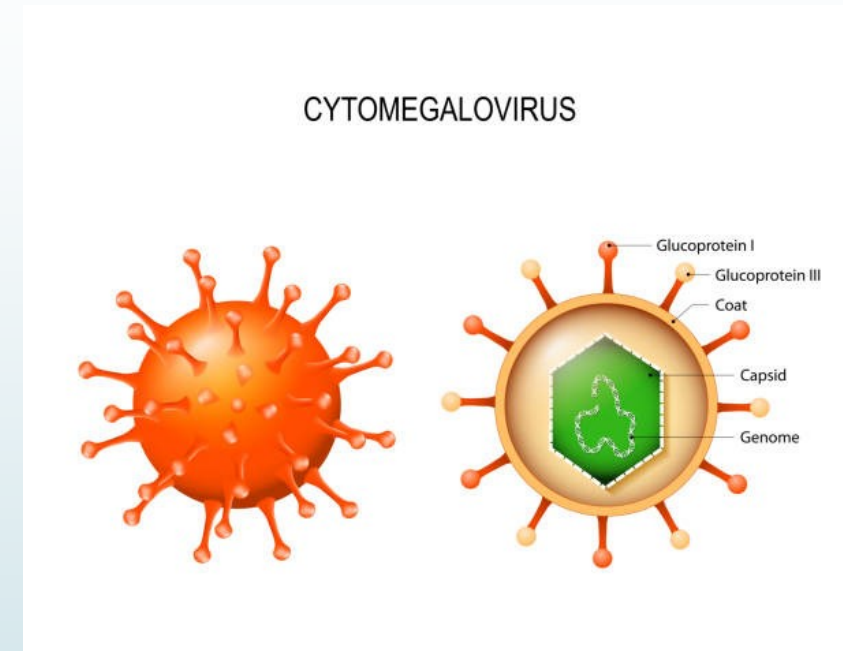
Λοιμώδης μονοπυρήνωση

- ▶ Ο ιός EBV
 - ▶ Είναι DNA ιός της οικογένειας των ερπητοϊών
 - ▶ Προσβάλλει τα β-λεμφοκύτταρα μέσω της γλυκοπρωτεΐνης CD21 (υποδοχέας συμπληρώματος 2)
 - ▶ Η παρουσία των ιϊκών αντιγόνων στην επιφάνεια των β-λεμφοκυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση των β-λεμφοκυττάρων
 - ▶ Ο ιός παραμένει επί μακρόν στα β-λεμφοκύτταρα ενίοτε μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση
 - ▶ Μετά την λοίμωξη μπορεί να ανιχνευθούν αντισώματα έναντι του ιϊκού καψιδίου (VCA) τύπου IgM και εν συνεχεία IgG
 - ▶ Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό η ύπαρξη ετερόφιλων αντισωμάτων (Monotest)



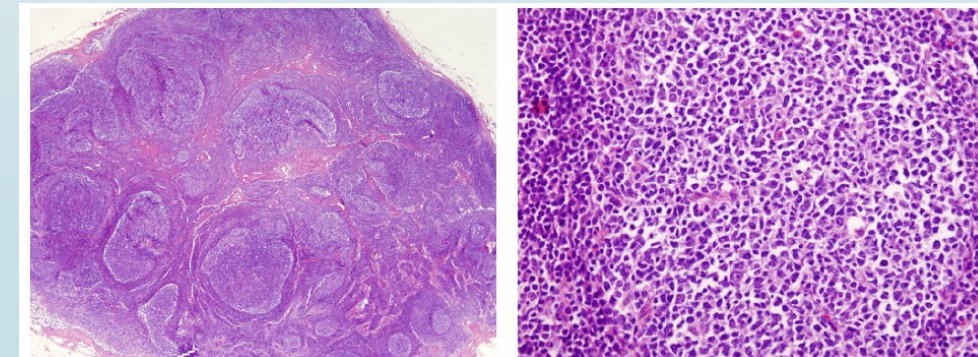
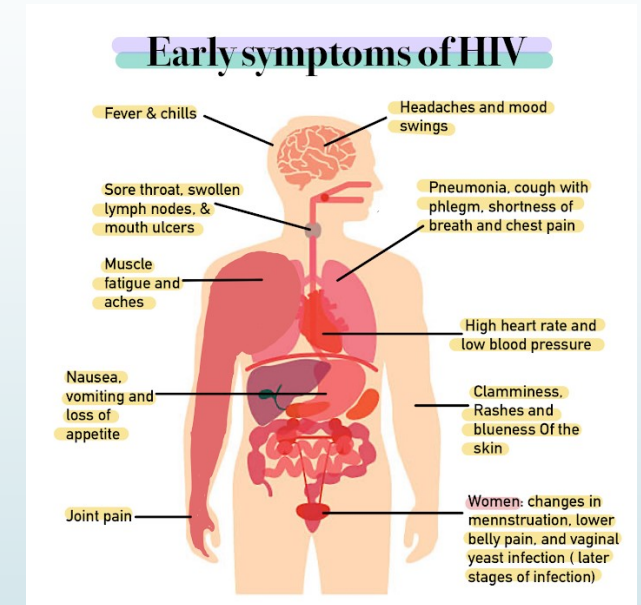
Λεμφαδενοπάθεια από CMV

- ▶ Ο ιός CMV
 - ▶ Ανήκει και αυτός στην οικογένεια των ερπητοϊών
 - ▶ Δεν προσβάλλει τα β-λεμφοκύτταρα αλλά τα μονοκύτταρα-μακροφάγα
 - ▶ Μπορεί να μεταδοθεί *in utero*, κατά τον τοκετό ή την γαλουχία
 - ▶ Λοίμωξη κατά την κύηση σχετίζεται με νευροαισθητήρια βαρηκοΐα.
 - ▶ Οι περισσότερες λοιμώξεις είναι ασυμπτωματικές
 - ▶ Ενώ η **συμπτωατική λοίμωξη μοιάζει με αυτή του EBV** χωρίς να συνυπάρχει η εικόνα της εξιδρωματικής φαρυγγίτιδας
 - ▶ Στο αίμα των ασθενών ανιχνεύονται IgM και IgG έναντι του ιού



Λεμφαδενοπάθεια που σχετίζεται με τον HIV

- Ο ιός στην οξεία φάση μπορεί να προκαλέσει μια ιογενή συνδρομή με συμπτώματα που προσομοιάζουν την γρίπη
- Μπορεί να συνυπάρχει και λεμφαδενοπάθεια
- Η λεμφαδενοπάθεια μπορεί να παραμείνει για μεγάλο διάστημα
- Από παθολογοανατομικής πλευράς υπάρχουν 3 υπότυποι
- Επίσης η λεμφαδενοπάθεια σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οφείλεται σε οροτρονιστικές λοιμώξεις ή και λεμφώματα



Άλλες λοιμώδεις λεμφαδενοπάθειες/ λεμφαδενίτιδες

- ▶ Λεμφαδενοπάθεια από τοξόπλασμα (*Toxoplasma gondii*)
- ▶ Νόσος εξ' ονύχων γαλής (παθογόνο Gram- βακτηρίδιο *Bartonella henselae*)
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια από τον ίο HSV
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια από άτυπα μυκοβακτηρίδια
- ▶ Αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα (πυώδης βουβωνική λεμφαδενίτιδα από *Chlamydia trachomatis*)
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια από *Tr. Pallidum*
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια της νόσου Whipple (πάσχουν κυρίως ενδοκοιλιακοί λεμφαδένες)
- ▶ Λεμφαδενοπάθεια από μύκητες (κρυπτόκοκκο, ιστόπλασμα κ.α)





Μη-λοιμώδεις λεμφαδενοπάθειες

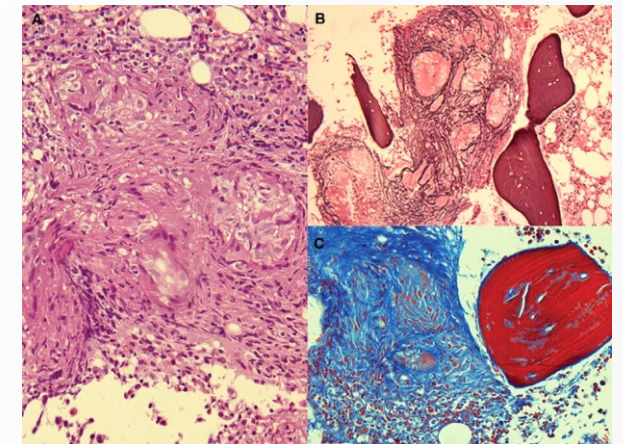
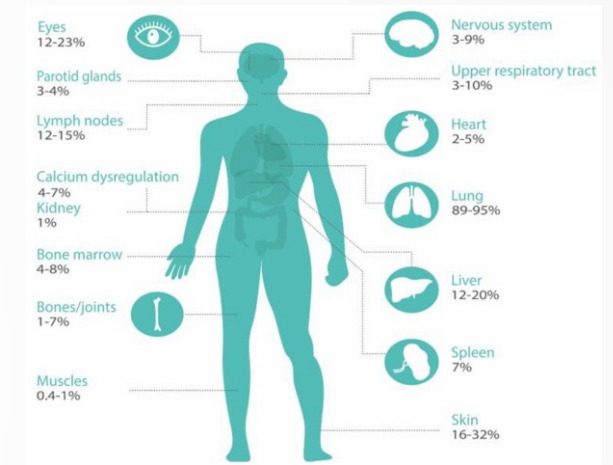
ALPS

- ▶ Αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο
- ▶ Χαρακτηρίζεται από **λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και αυτοάνοσες διαταραχές των κυττάρων του αίματος** (Coombs+ AAA, ITP και ουδετεροπενία)
- ▶ Οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων του FAS & FAS-L που οδηγούν σε μειωμένη απόπτωση των λεμφοκυττάρων (άλλα γονίδια Cas 8 & 10)
- ▶ Κληρονομούνται συνήθως κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο με ποικίλη διεισδυτικότητα
- ▶ **Οι λεμφαδένες είναι υπερπλαστικοί και έχουν σε μεγάλο ποσοστό T λεμφοκύτταρα CD4-CD8-**
- ▶ Επίσης έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος
- ▶ Οι αυτοάνοσες εκδηλώσεις της ασθένειας θεραπεύονται με ανοσοκατασταλτική αγωγή
- ▶ Οι πάσχοντες συνήθως έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης

Required criteria	Chronic (>6 months), nonmalignant, noninfectious lymphadenopathy and/or splenomegaly Elevated CD3+ $\alpha\beta$ +CD4-CD8- DNT cells (>1.5% of total lymphocytes or >2.5% of CD3+ lymphocytes) with normal or elevated lymphocyte counts
Accessory criterion	
Primary	Defective FAS-induced lymphocyte apoptosis Somatic or germline pathogenic mutation in FAS, FASL, FADD or CASP10
Secondary	Elevated plasma sFASL levels (>200 pg/ml) Elevated plasma IL-10 levels (>20 pg/ml) Elevated serum or plasma Vitamin B ₁₂ levels (>1500 pg/mL) Typical immunohistopathology findings (paracortical T cell hyperplasia) Autoimmune cytopenias (hemolytic anemia, thrombocytopenia or neutropenia) Elevated IgG levels (polyclonal hypergammaglobulinemia) Family history of a non-malignant or lymphoma-associated non-infectious lymphoproliferation with or without autoimmunity
Definitive diagnosis	Both required criteria plus one primary accessory criterion
Probable diagnosis	Both required criteria plus at least one secondary accessory criterion

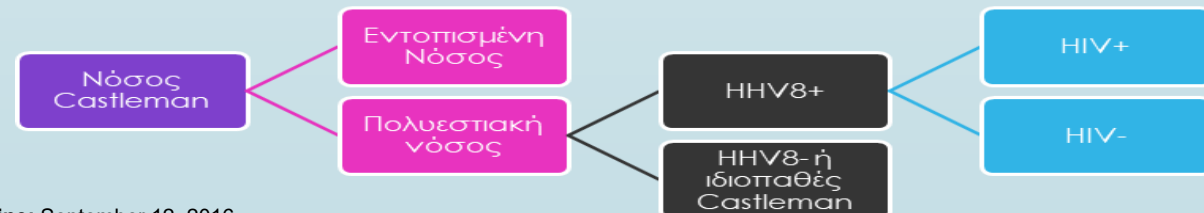
Σαρκοείδωση

- ▶ Άγνωστης αιτιολογίας φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη **μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων**
- ▶ Προσβάλλει κυρίως **το δέρμα, τους πνεύμονες και τους λεμφαδένες**
- ▶ Οι λεμφαδένες που προσβάλλονται είναι κυρίως της **πύλης των πνευμόνων καθώς και οι παρατραχειακοί**. Λιγότερο συχνά συμμετέχουν και οι περιφερικοί λεμφαδένες
- ▶ Τα συμπτώματα της νόσου είναι πυρετός, ανορεξία και αρθραλγίες τα οποία συνοδεύονται από δύσπνοια προσπάθειας, βήχα και πόνο στο στήθος
- ▶ Οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίζονται συμπτωματικά με NSAIDs ενώ μέρος χρειάζεται αγωγή με κορτικοστεροειδή ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα



Νόσος Castleman

- Σπάνια κλινική οντότητα
- Χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια με αγγειακή υπερπλασία
- Η διάγνωση τίθεται από βιοψία λεμφαδένα
- Π/Θ τύποι
 - I. Υαλοειδής-αγγειακός
 - II. Πλασματοκυτταρικός
 - III. Μικτός
- Η εντοπισμένη νόσος Castleman εντοπισμένη λεμφαδενοπάθεια συνήθως δεν χρήζει περαιτέρω αντιμετώπισης
- Η νόσος Castleman που σχετίζεται με τον ιό HHV8:
 1. Συχνότερα εμφανίζεται σε άτομα με HIV λοίμωξη
 2. Μπορεί να συνυπάρχει με σάρκωμα Καρσι
 3. Χαρακτηρίζεται από λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, κυτταροπενίες, οίδημα, υπαλβουμιναιμία, υπεργαμμασφαιριναιμία, αυξημένη CRP
 4. Ο ιός οδηγεί τα β-λεμφοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε πλασμαβλάστες
 5. Τα συμπτώματα οφείλονται στην έκλυση προφλεγμονοδών κυτταροκινών IL-6, HHV-8 IL-6 (vIL-6), και IL-10
 6. Ανταποκρίνεται ένα μεγάλο μέρος των ασθενών σε μονοθεραπεία με rituximab



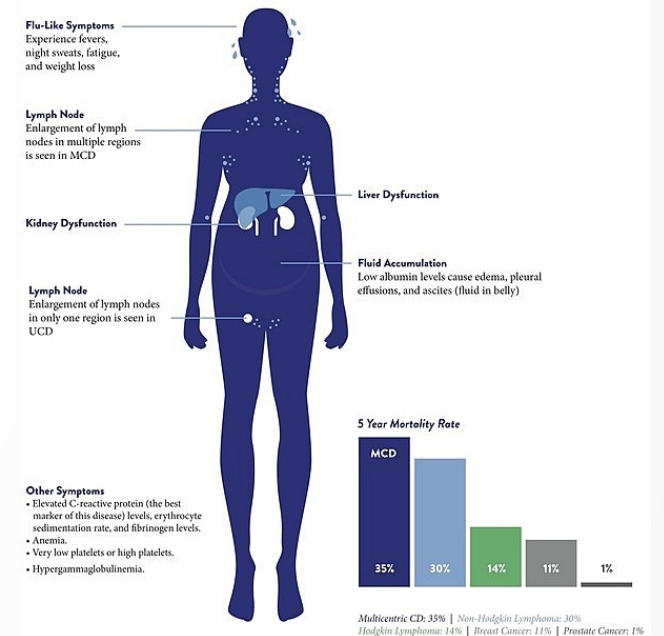
Νόσος Castleman

► Ιδιοπαθής νόσος Castleman

- Άγνωστος παθογενετικός μηχανισμός (αυτοάνοσο νόσημα, νεοπλασία..?)
- Σε ορισμένους ασθενείς τα συμπτώματα οφείλονται στην παραγωγή IL-6 (θρομοκυττάρωση, υπεργαμμασφαιριναιμία, οίδημα)
- Άλλοι ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρό κλινικό σύνδρομο όπως το TAFRO (Thrombocytopenia, Anasarca, Fever, Reticulin fibrosis of the bone marrow, Organomegaly)
- Η θεραπεία του βασίζεται σε μονοκλωνικά αντισώματα όπως το siltuximab ή το tocilizumab
- Όμως ένα σημαντικό ποσοστό δεν επωφελούνται ή δεν έχουν πρόσβαση σε αυτές τις θεραπείες στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρειαστεί συνδυασμένη ανοσοχημειοθεραπεία

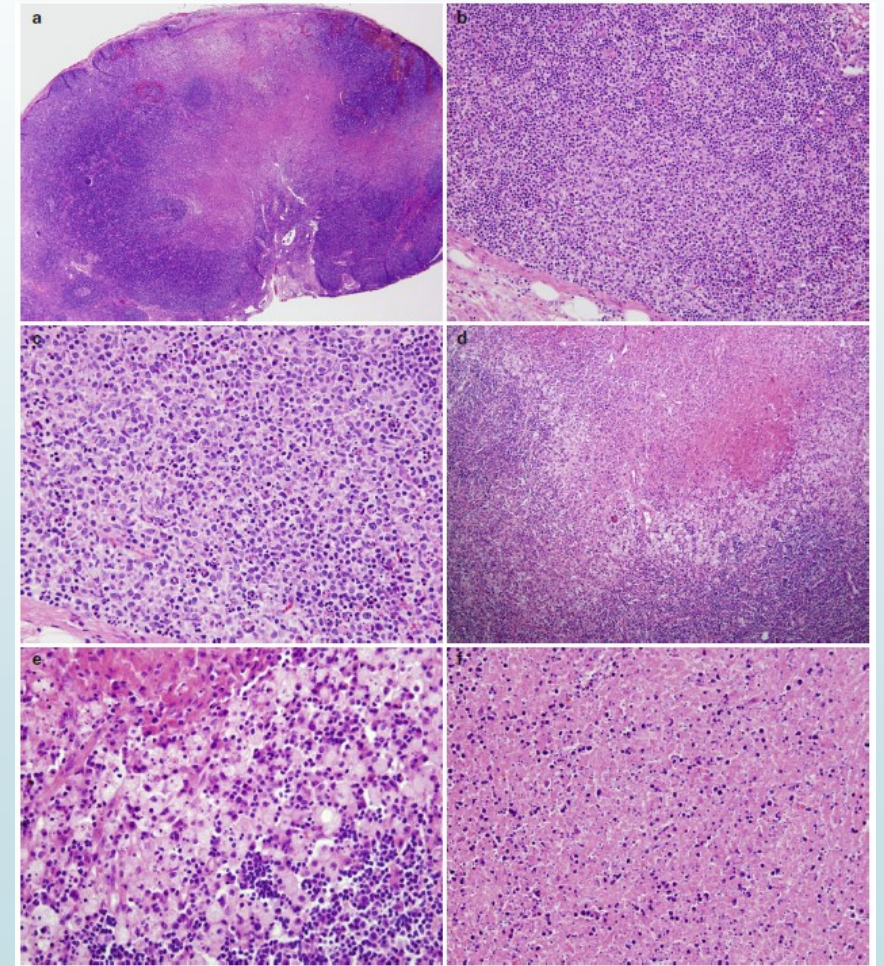
Castleman Disease Signs and Symptoms

CD is difficult to diagnose. Patients have a wide range of symptoms that are often initially misdiagnosed as other ailments.



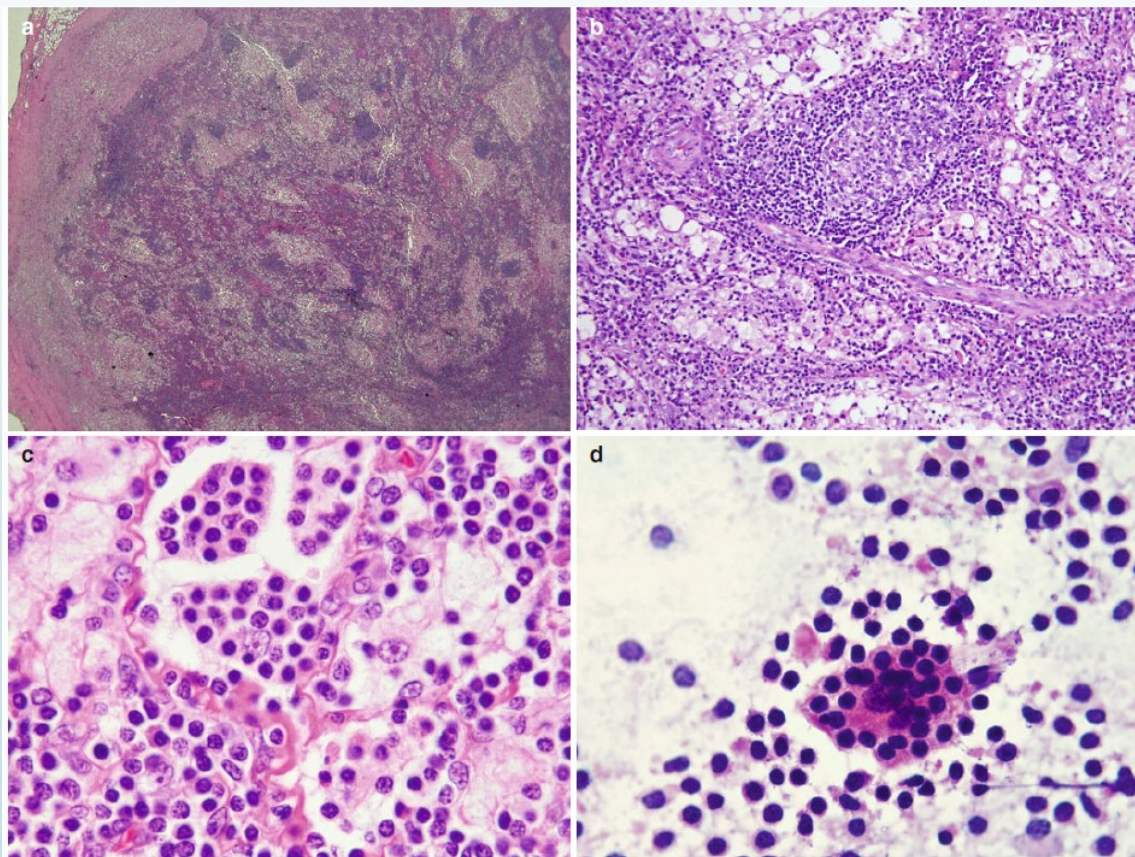
Λεμφαδενοπάθεια Kikuchi- Fujimoto

- ▶ Αυτοπεριοριζόμενη νεκρωτική, ιστοκυτταρική λεμφαδενίτιδα
- ▶ Σπάνια νόσος/ προσβάλλει όλες τις ηλικίες
- ▶ Σπάνια έχει συστηματικά συμπτώματα π.χ. πυρετός
- ▶ Συνήθως μονόπλευρη, επώδυνη, με ευαισθησία στην ψηλάφηση τραχηλική λεμφαδενοπάθεια
- ▶ Πιθανά να οφείλεται σε αυξημένη απόπτωση CD8+ T λεμφοκυττάρων
- ▶ ΔΔ με λεμφώματα
- ▶ Θεραπεία NSAID. Αντιπυρετικά , κορτικοστεροειδή



Άλλες αιτίες λεμφαδενοπάθειας (μη λοιμώδεις & μη νεοπλασματικές)

- Νόσος Kimura
- Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκυττάρωση
- Σύνδρομο Rosai- Dorfman
- Λεμφαδενοπάθεια στα πλαίσια:
 - Ρευματοειδούς αρθρίτιδας
 - ΣΕΛ
 - IgG-4 related disease
- Λεμφαδενοπάθεια από φάρμακα





The end

Ευχαριστώ για την προσοχή σας