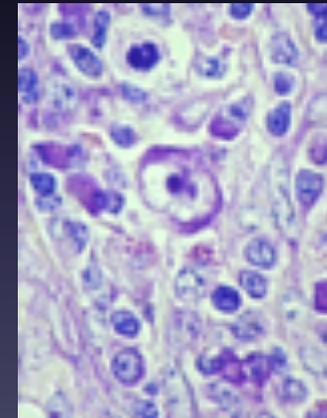
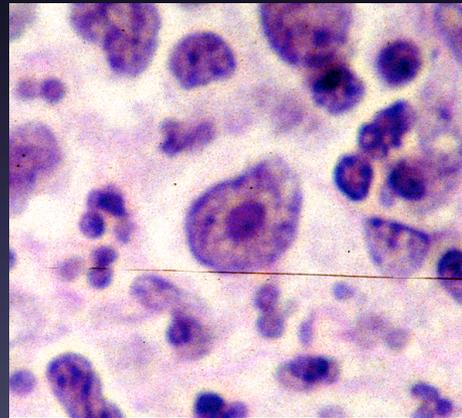


LINFOMA DI HODGKIN



**Thomas Hodgkin pubblicò la prima
descrizione di un caso circa 150 anni fa:**

Linfogranuloma di H

**per gli aspetti istologici riconducibili
ad un *processo infiammatorio cronico***

Nel LH si distinguono 2 entità clinico-patologiche caratterizzate da

- una diversa espressione del CD 30
- meccanismi patogenetici diversi

LH classico : cellule di H e di RS sono

CD30 + CD20 e CD79a -

LH a predominanza linfocitaria nodulare : cellule L/H

CD30 - CD20 e CD79a +

DATI CLINICI

LH CLASSICO

Frequenza : 15% dei linfomi

Età : bimodale a) 15-35 anni
 b) >50 anni

Sesso lieve prevalenza del sesso M

Sintomi (non sempre presenti)

Dimagrimento

Astenia

Febbre o febbre

Sudorazioni notturne

Prurito

-La produzione di interferone-gamma e di interleuchina 6 è responsabile della sintomatologia febbrile, del dimagrimento della astenia (sintomi B)

-l' interleuchina 5 dell' eosinofilia e del prurito

-il transforming growth factor beta favorisce la forma sclero-nodulare e la formazione dei granulomi

STADIAZIONE (sec. Ann Arbor)

- I - Singola stazione linfonodale**
- II- Due o più stazioni dalla stessa parte del diaframma**
- III- Due o più stazioni da ambedue le parti del diaframma
e/o della milza (III s)**
- IV- Diffusione ad uno o più organi extralinfatici con / senza
interessamento linfonodale**

In ogni stadio

A-assenza di sintomi

B-presenza di sintomi

sudorazioni notturne

febbre

dimagrimento

astenia





Peculiarità del LH è la commistione tra

Cellule neoplastiche

Cellule di H (Hodgkin)

Cellule di RS (Reed-Sternberg)

e

Cellule Reattive

Linfociti

Macrofagi

Granulociti Eosinofili

Plasmacellule

Scartata la primitiva ipotesi di una ***derivazione istiocitaria*** delle cellule neoplastiche,

negli anni 90 è stato dimostrato che

le cellule H ed RS sono cellule B del Centro Germinativo o post-centro germinativo

nonostante nella > parte dei casi non esprimano antigeni caratteristici dei linfociti B (CD20 e CD 79).

Il CD30 “antigene di attivazione” è intensamente espresso dalle cellule neoplastiche

Quindi le cellule H e RS sono

la controparte neoplastica di *grandi cellule attivate*

e perciò producono

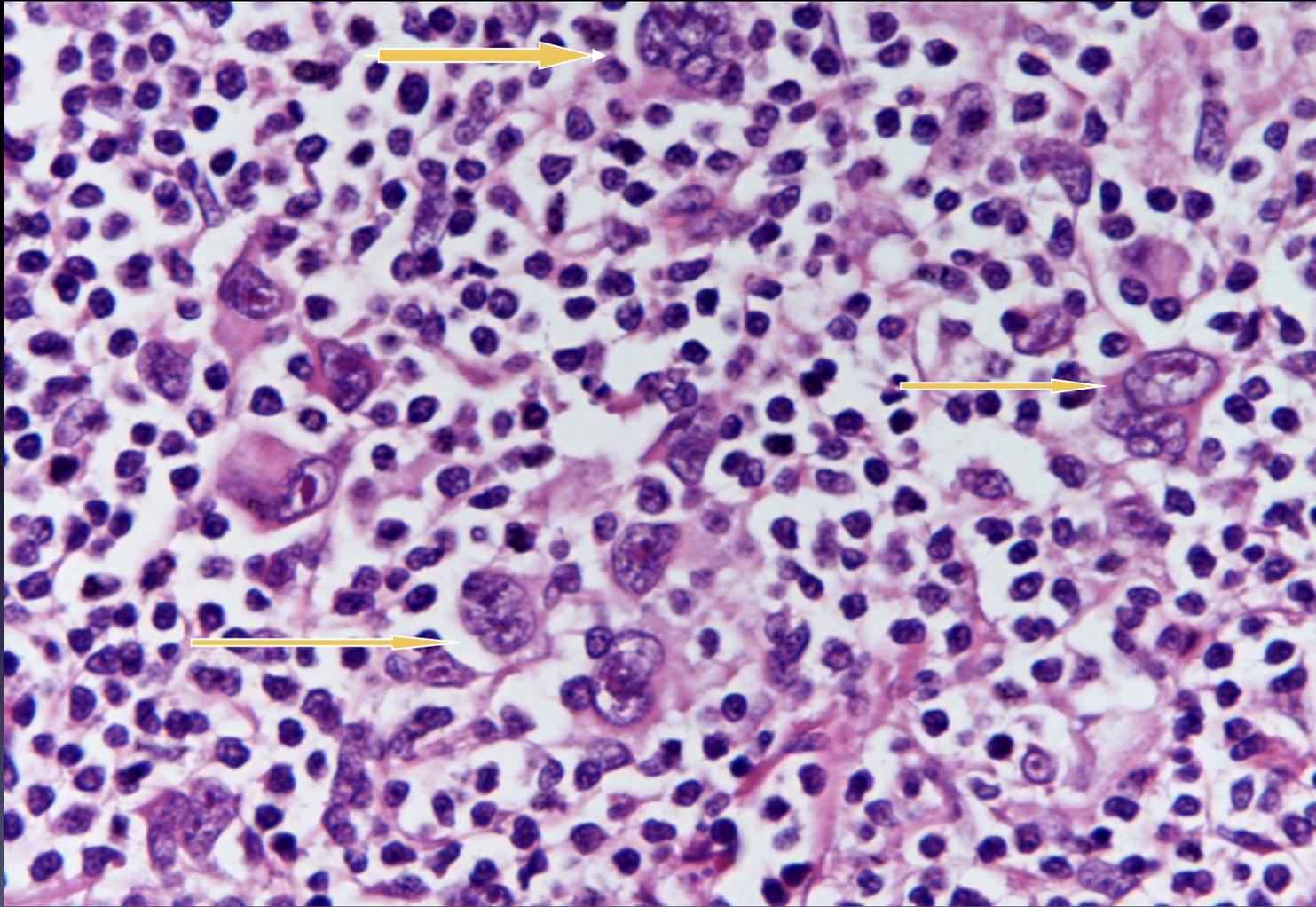
- *citochine e chemochine* che mediante una azione chemotattica positiva condizionano la presenza delle cellule reattive nell'ambito della neoplasia

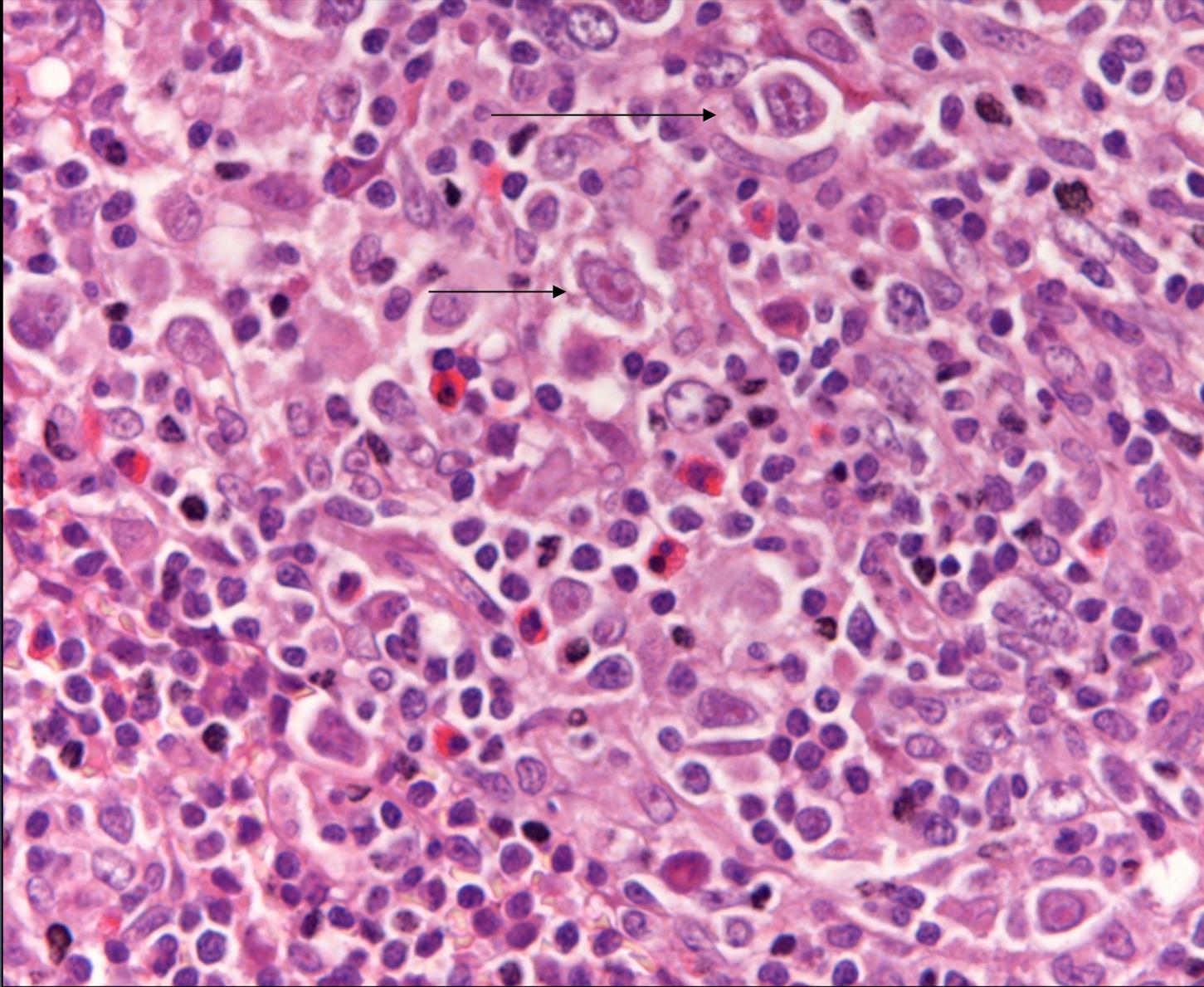
-*fattori di crescita* che

determinano la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule H e RS (*fattore autocrino*)

agiscono sugli endoteli vascolari , sui fibroblasti, sui linfociti B, sui macrofagi

-Le cellule stimulate producono a loro volta *citochine e chemochine*, cosiddetta "*cascata secondaria*" responsabile della *tempesta citochinica* cui si deve il caratteristico *aspetto simil-infiammatorio* delle lesioni costantemente presente nel LH





PATOGENESI

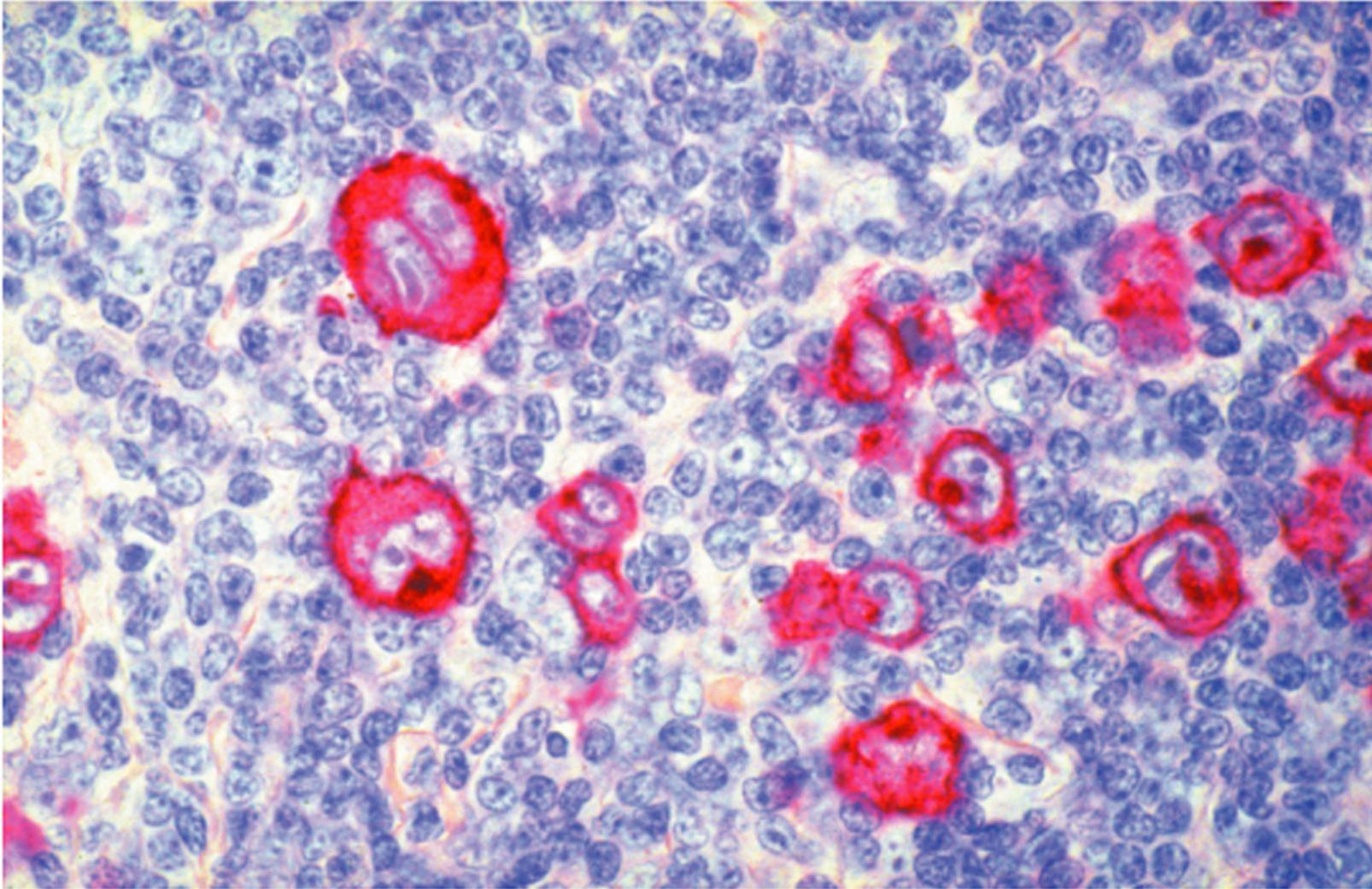
Nel LH si distinguono 2 entità clinico-patologiche cui corrispondono
-una diversa espressione del CD 30
-meccanismi patogenetici diversi

LH classico : cellule di H e di RS sono CD30 + CD20 e CD79a -

LH a predominanza linfocitaria nodulare : cellule L/H sono
CD30 - CD20 e CD79a +

Le cellule H ed RS del LH classico hanno origine diversa dalle cellule L/H del LH a predominanza linfocitaria nodulare

pur essendo tutte cellule B del centro germinativo che vanno incontro a ipermutazione somatica.



CD 30

Le cellule H/RS

- * non esprimono mutazioni progressive
- * rappresentano il prodotto di una selezione negativa
- * dovrebbero andare incontro ad *apoptosi*
 - |
 - che invece viene bloccata
 - |
 - sopravvivenza e proliferazione delle cellule*

Le cellule L/H

esprimono mutazioni progressive

sono selezionate positivamente dall' antigene

**|
*sopravvivenza e proliferazione cellulare***

Ipotesi patogenetica

Infezione da virus di Epstein-Barr (riscontrata la presenza del virus nelle cellule H/RS nel 50% dei casi di LH classico)

|

Produzione di proteine virali (LMP1 e LMP2)
da parte delle cellule infettate

|

Attivazione fattore di trascrizione NFκB

|

Traslocazione di NFκB nel nucleo

|

Attivazione della trascrizione di geni bersaglio
coinvolti nel controllo del ciclo cellulare

|

Blocco della apoptosi

|

Sopravvivenza e proliferazione cellulare

LINFOMA DI HODGKIN

CLASSIFICAZIONE

-A predominanza linfocitaria 5- 20%

nodulare
diffuso

-Classico

<i>ricco di linfociti</i>	10%
<i>scleronodulare</i>	54%
<i>cellularità mista</i>	16%
<i>deplezione linfocitaria</i>	1%

LH CLASSICO

Linfonodi > di volume

1 o 2 stazioni linfonodali

solitamente superficiali (laterocervicali sovraclaveari)
talora il mediastino

Progressione *prevedibile*

con interessamento di linfonodi e stazioni contigue

L' estensione ai linfonodi profondi è più tardiva
ed è seguita dal coinvolgimento

della milza

del fegato

del midollo osseo

LH CLASSICO

Aspetti Istologici

Sovvertimento strutturale del linfonodo con presenza di

Popolazione cellule neoplastiche : *Immunofenotipo CD30 eCD15 positivi*

cellule di RS giganti bi o multinucleate

nucleo chiaro

nucleoli voluminosi eosinofili

citoplasma ampio,anfofilo

cellule di H simili alle RS ma mononucleate

Popolazione cellule reattive

In tutti i sottotipi

è costante la presenza delle cellule neoplastiche

può variare invece il tipo ed il numero delle cellule reattive.

LH ricco di L

Popolazione reattiva prevalentemente costituita da piccoli linfociti T.
Le Cellule RS e H sono poco numerose

LH sclerosi nodulare

Frequente **nelle** giovani donne

Frequente interessamento del mediastino oltre che dei linfonodi laterocervicali

L'aspetto nodulare è in rapporto alla presenza di bande di connettivo sclerotico che attraversano il linfonodo circoscrivendo dei noduli.

Nei noduli



cellule di RS e H con l'aspetto **lacunare** *
cellule reattive (linfociti T, granulociti eosinofili, neutrofili,
plasmacellule)

Possibili aree di necrosi

**cellule di RS con citoplasma chiaro come se i/il nuclei/o fosse accolto in una lacuna.*

LH a cellularità mista

M

Sintomatologia spesso presente

Cellule RS e H numerose

Aree di necrosi

Cellule reattive : linfociti T, plasmacellule, neutrofili, eosinofili,
istiociti spesso raggruppati in granulomi

LH a deplezione linfocitaria

Frequenza 1%

Età anziana

Sintomatologia presente

III / IV stadio all' esordio

Predominanza di cellule RS e H.

Scarsa componente reattiva soprattutto linfocitaria

LH A PREDOMINANZA LINFOCITARIA NODULARE

Età IV Decennio

Sesso M

5-20% di tutti i L di H

Linfoadenomegalia localizzata

Mediastino raramente interessato

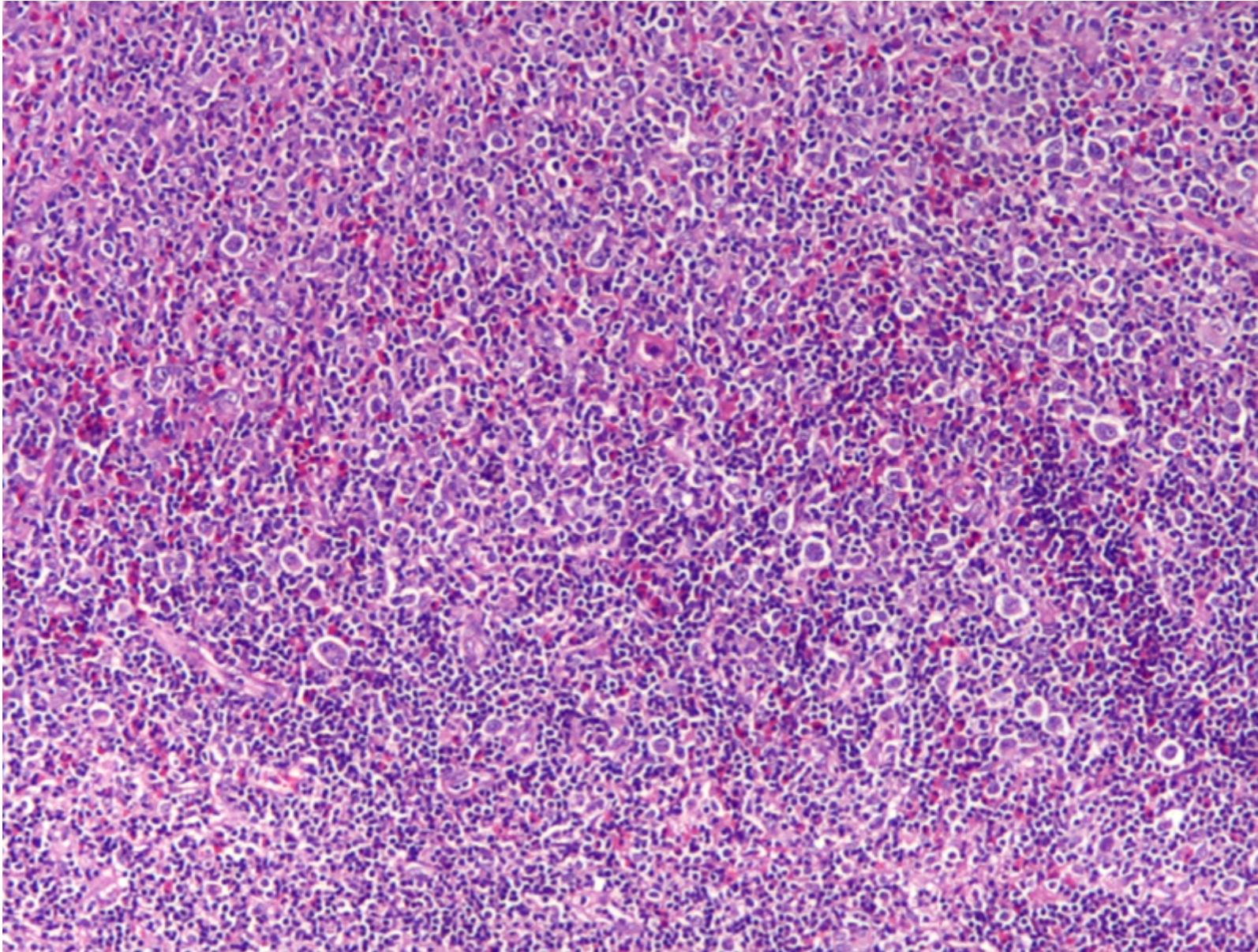
Prognosi buona

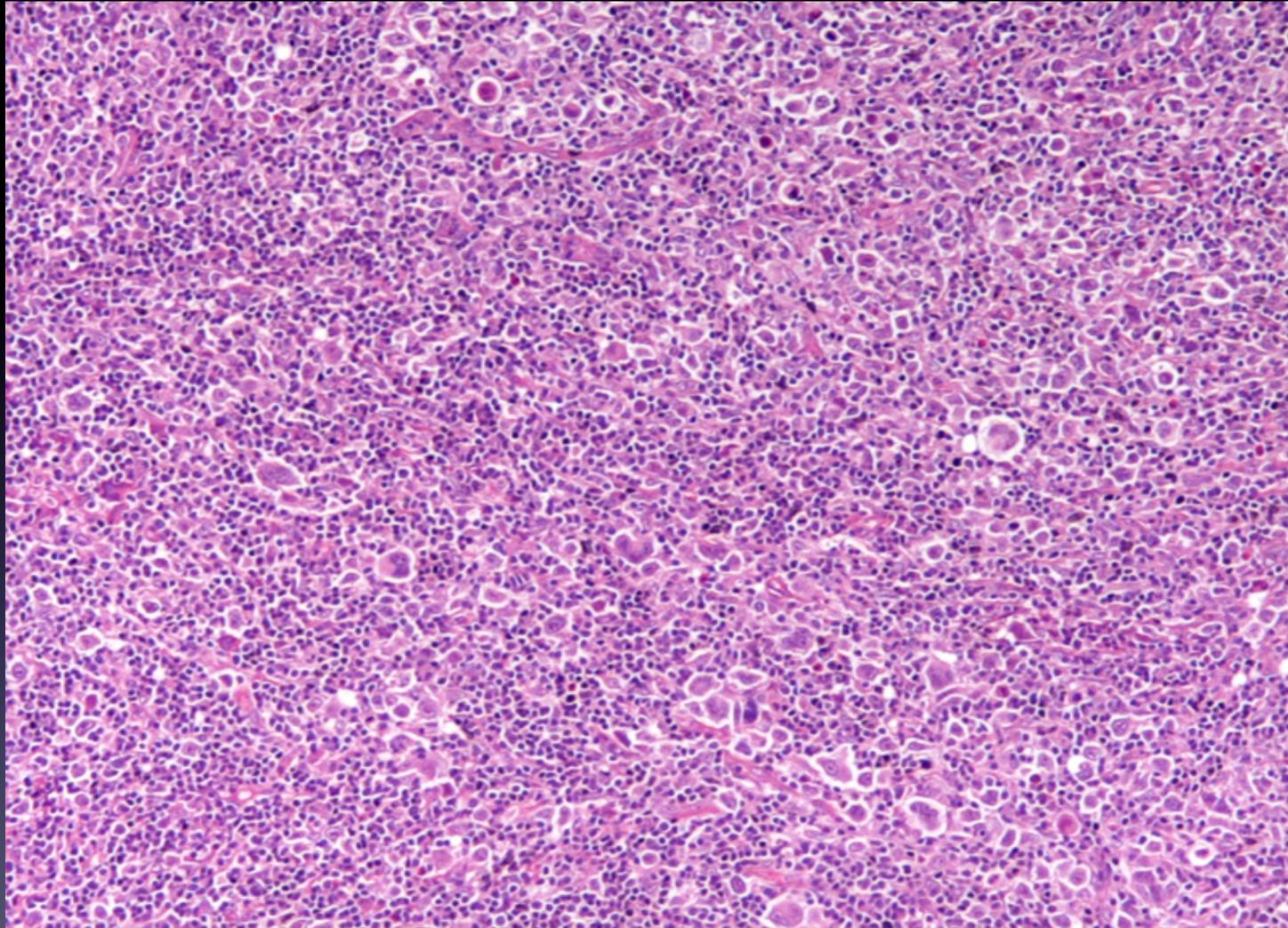
Aspetti Istologici

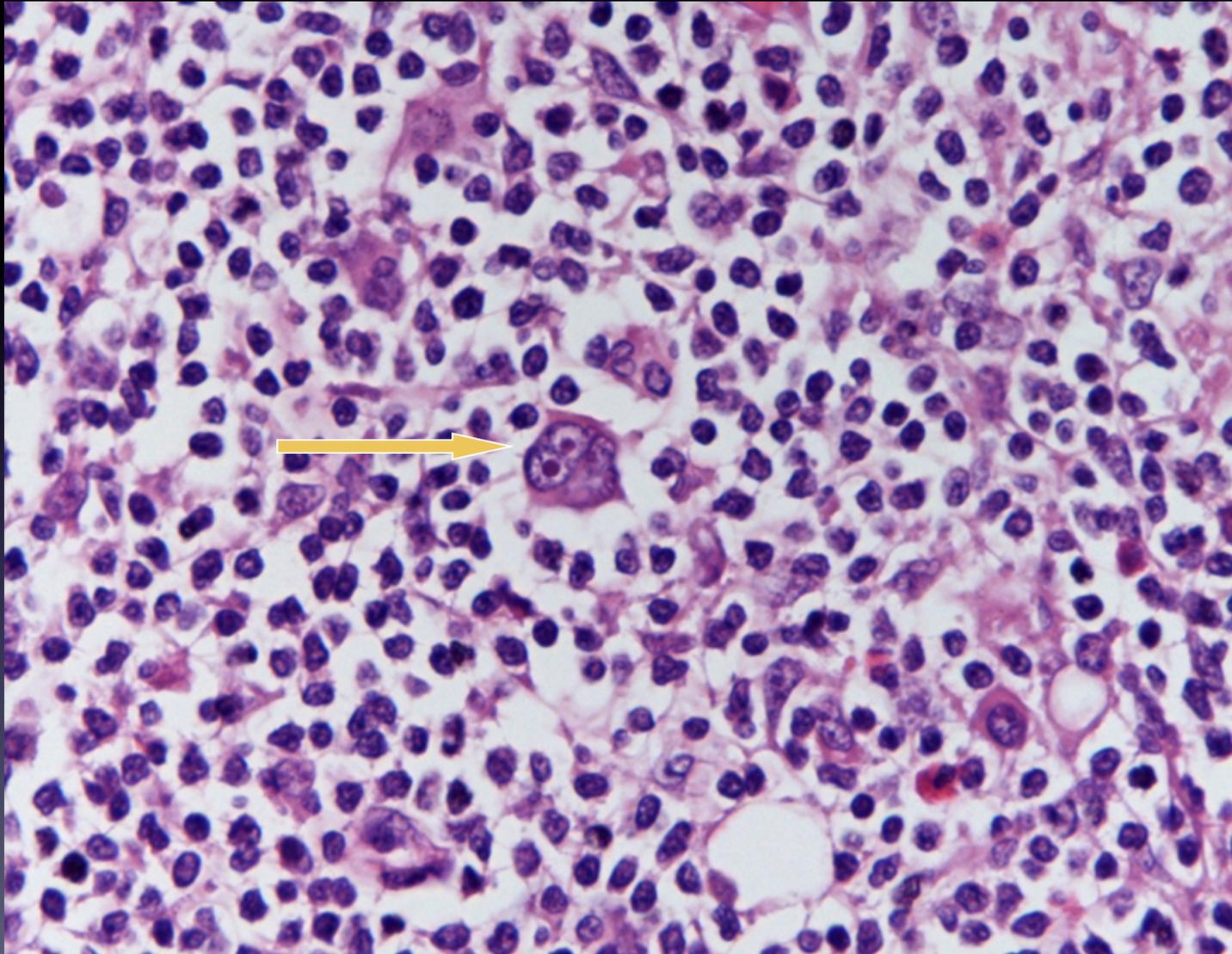
**Presenza di noduli di dimensioni variabili e con contorni indefiniti
costituiti da**

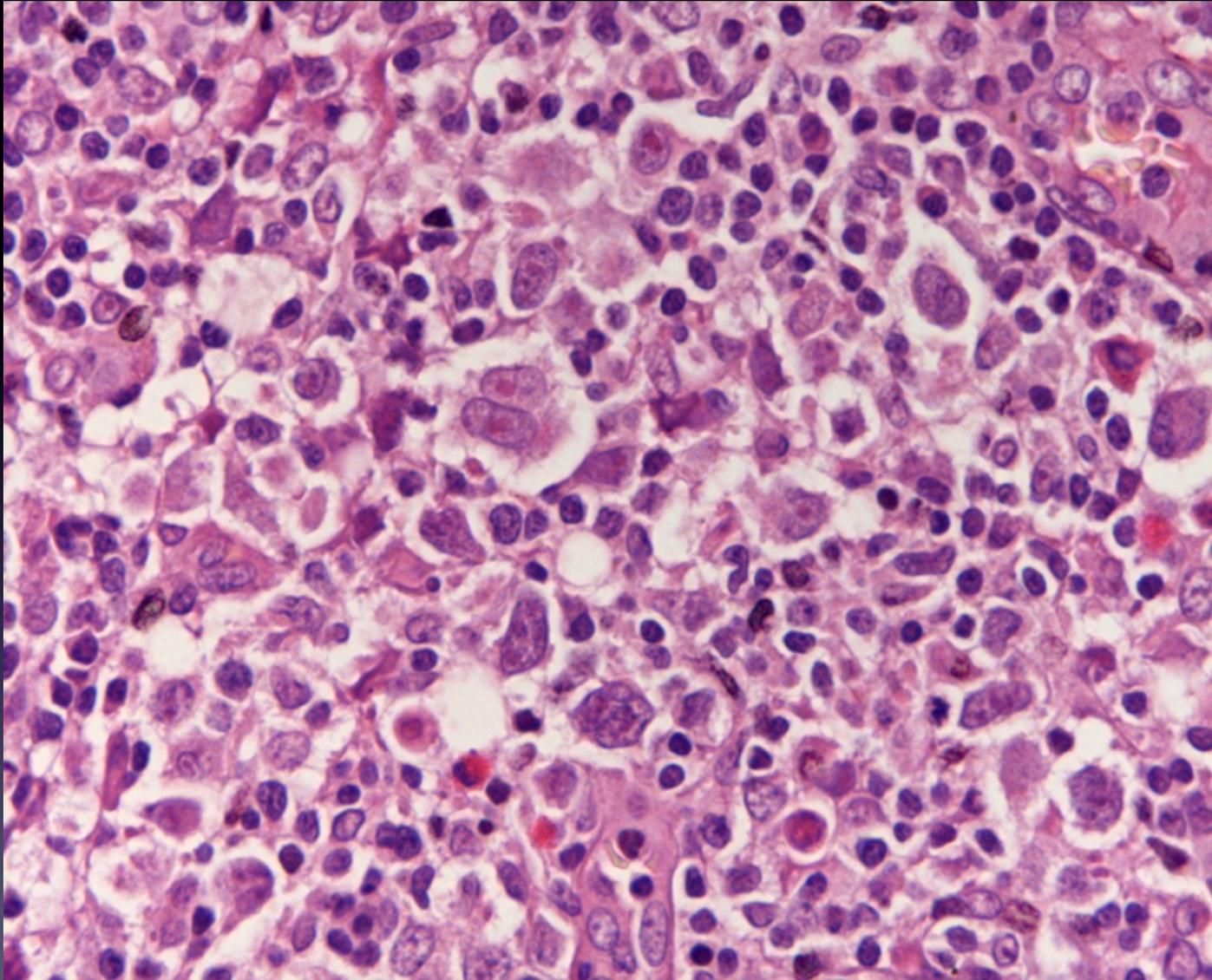
- **Piccoli linfociti reattivi: immunofenotipo B**
- **Istiociti reattivi talora raggruppati in granulomi similсарcoidei**
- **Cellule L/H con nuclei lobati tipo popcorn,
nucleoli piccoli
citoplasma chiaro e ampio**

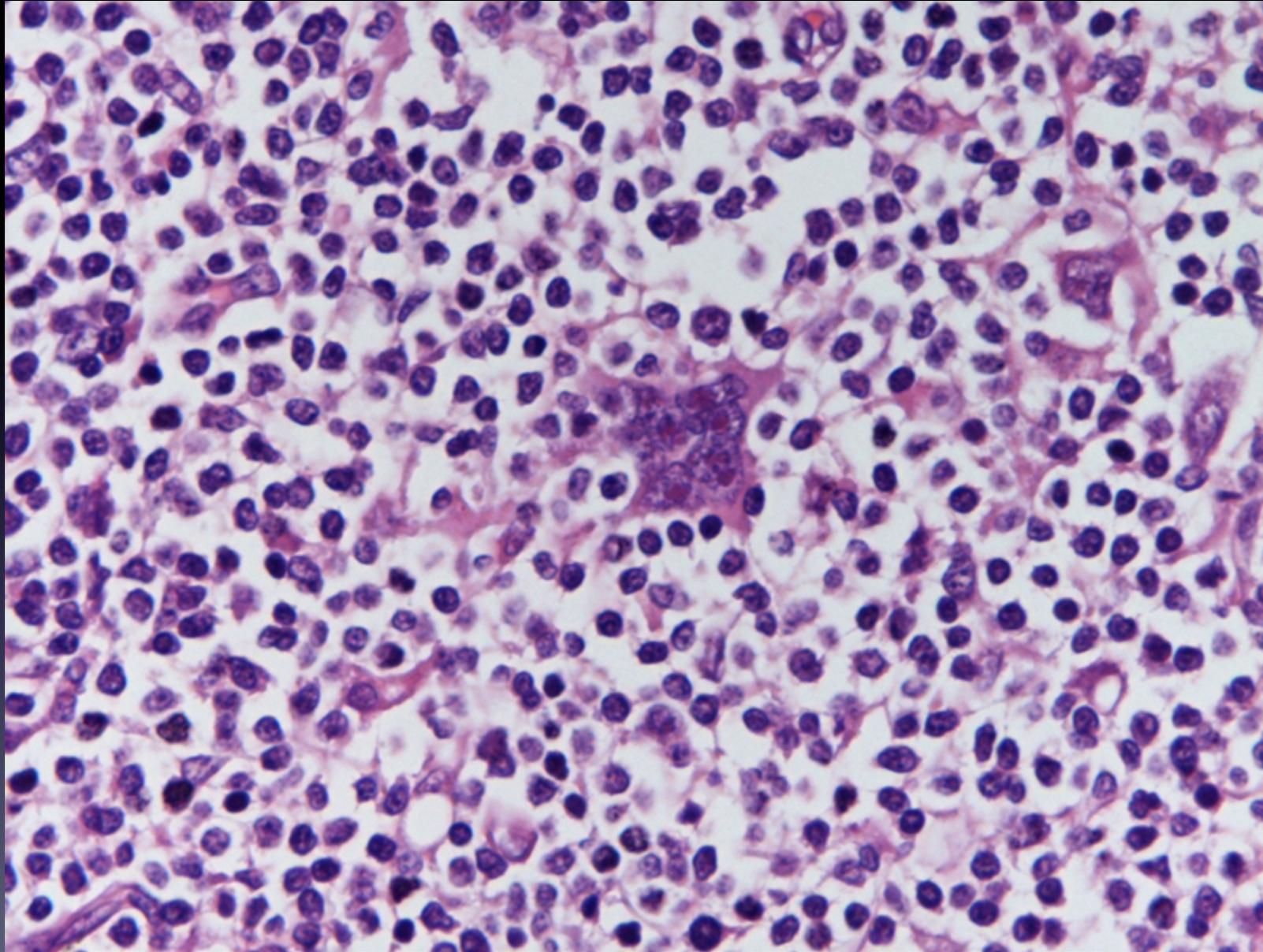
immunofenotipo CD20 e CD 79 a + (CD30 e CD15 negativi)

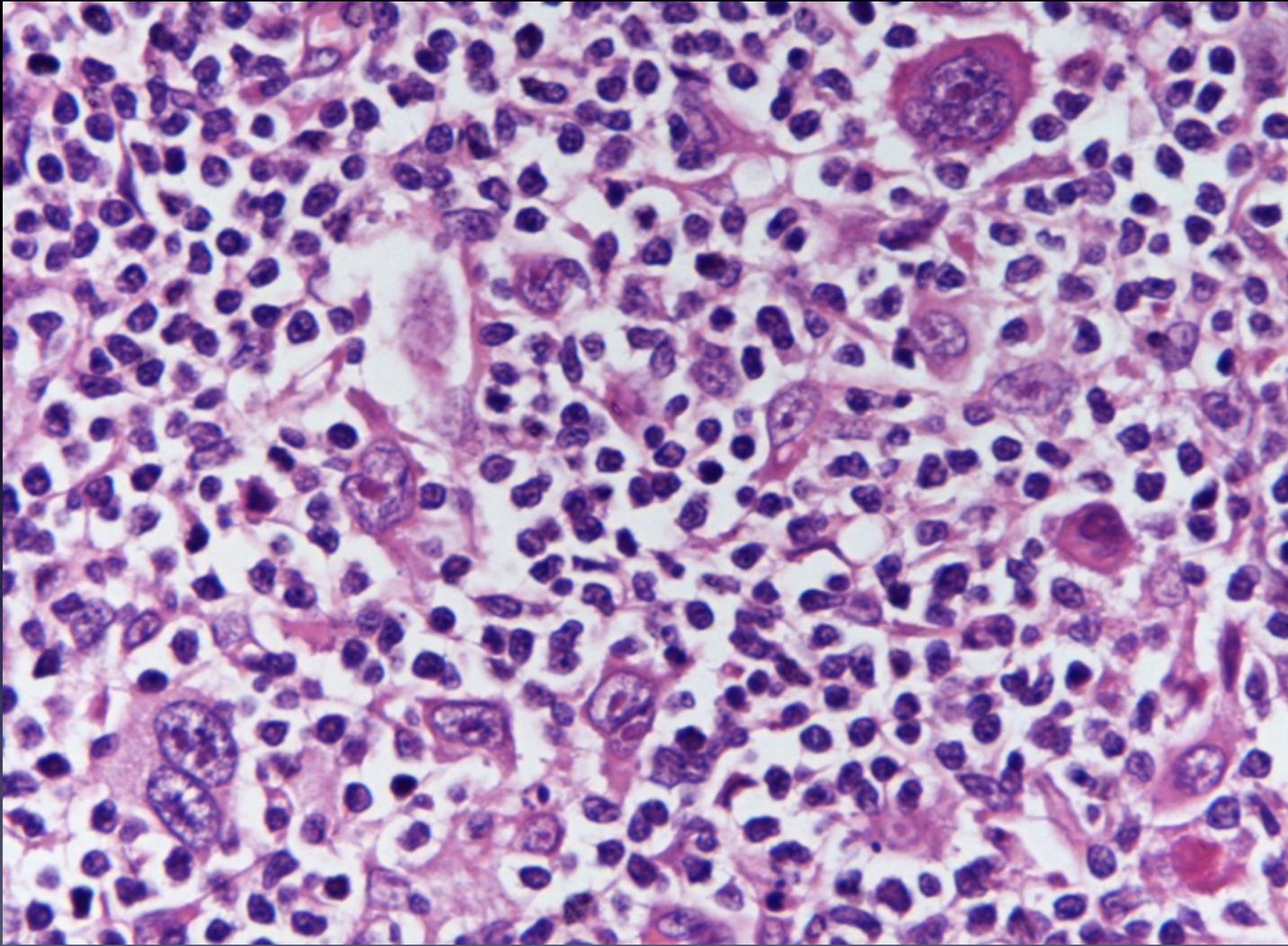


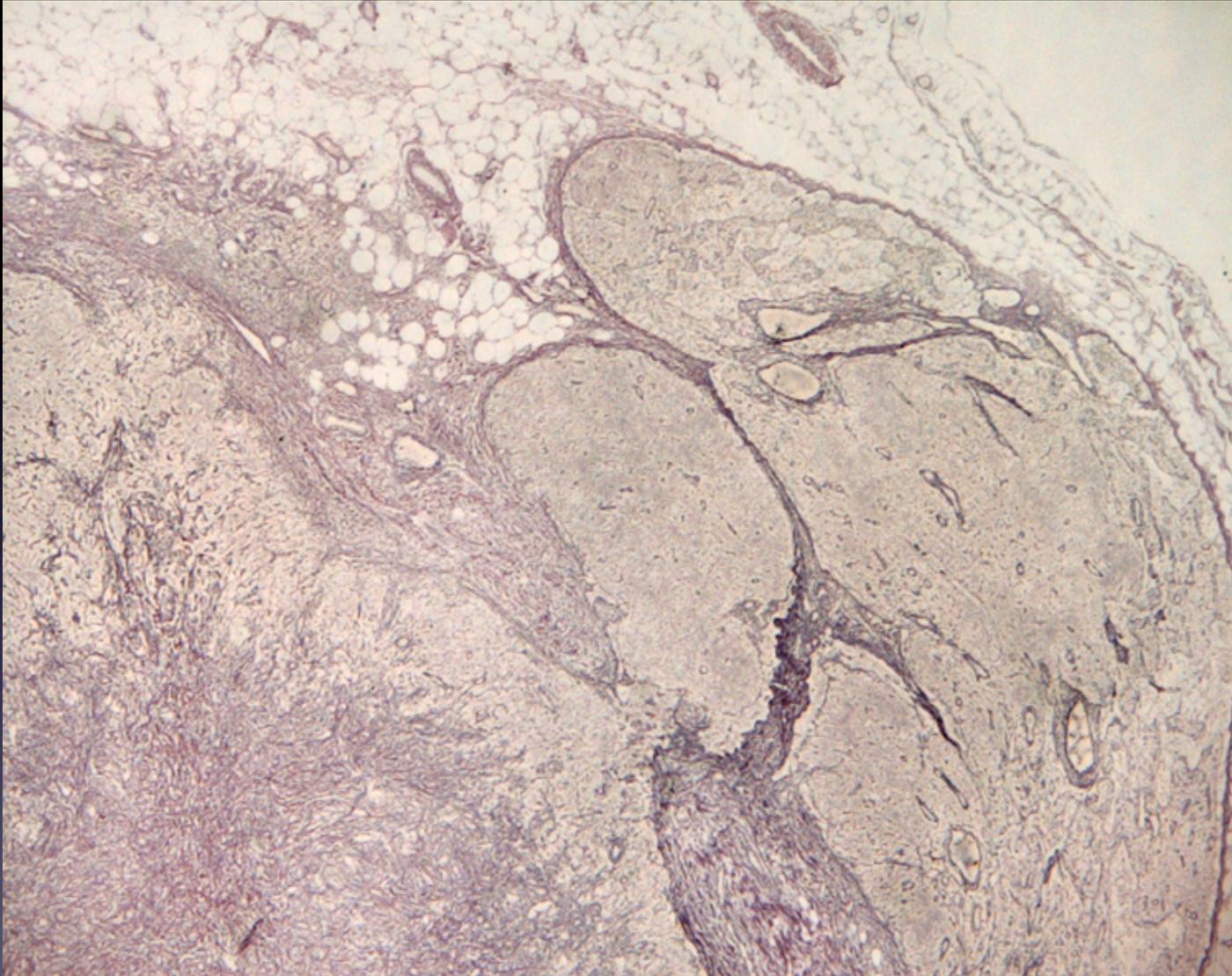


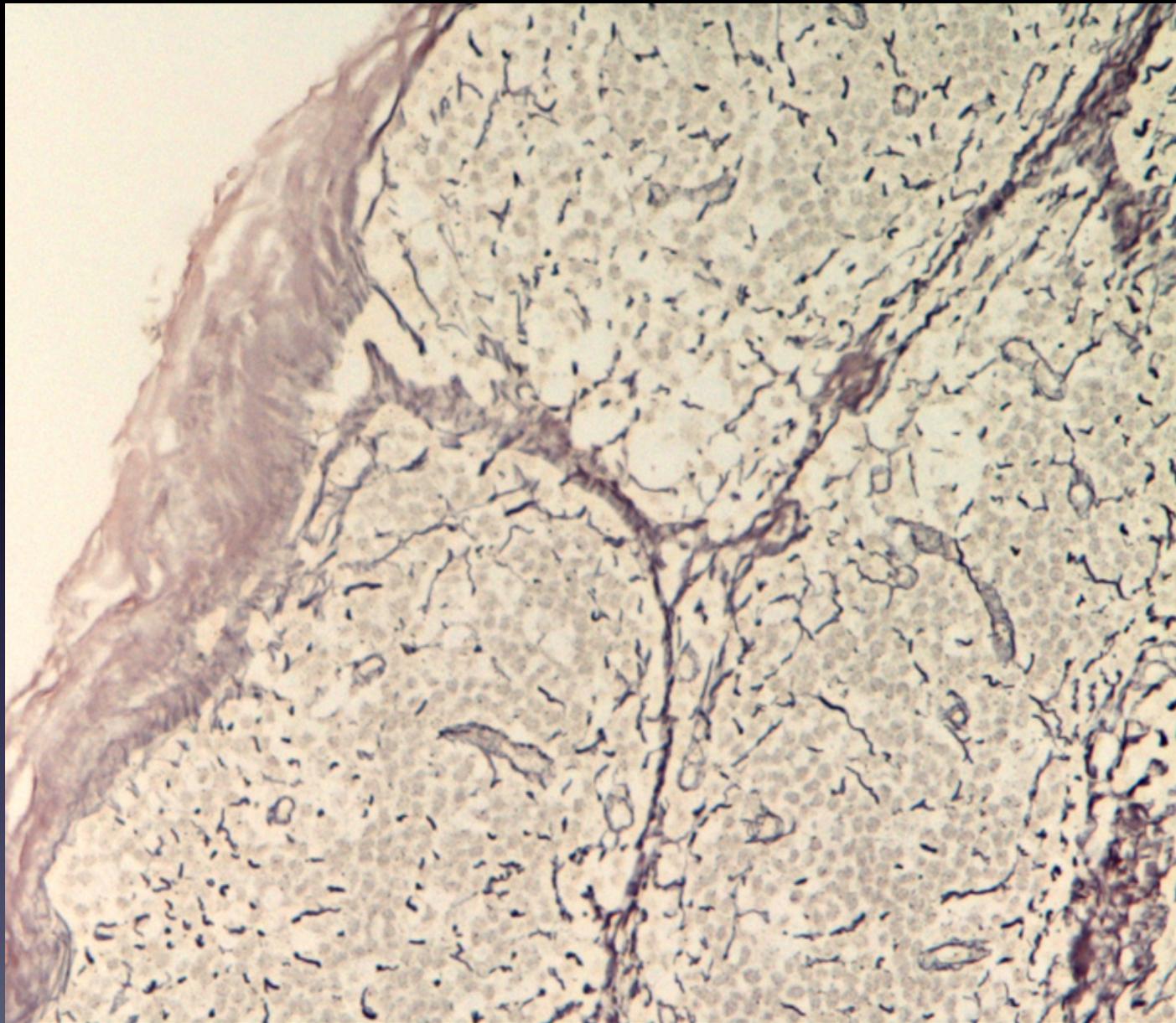


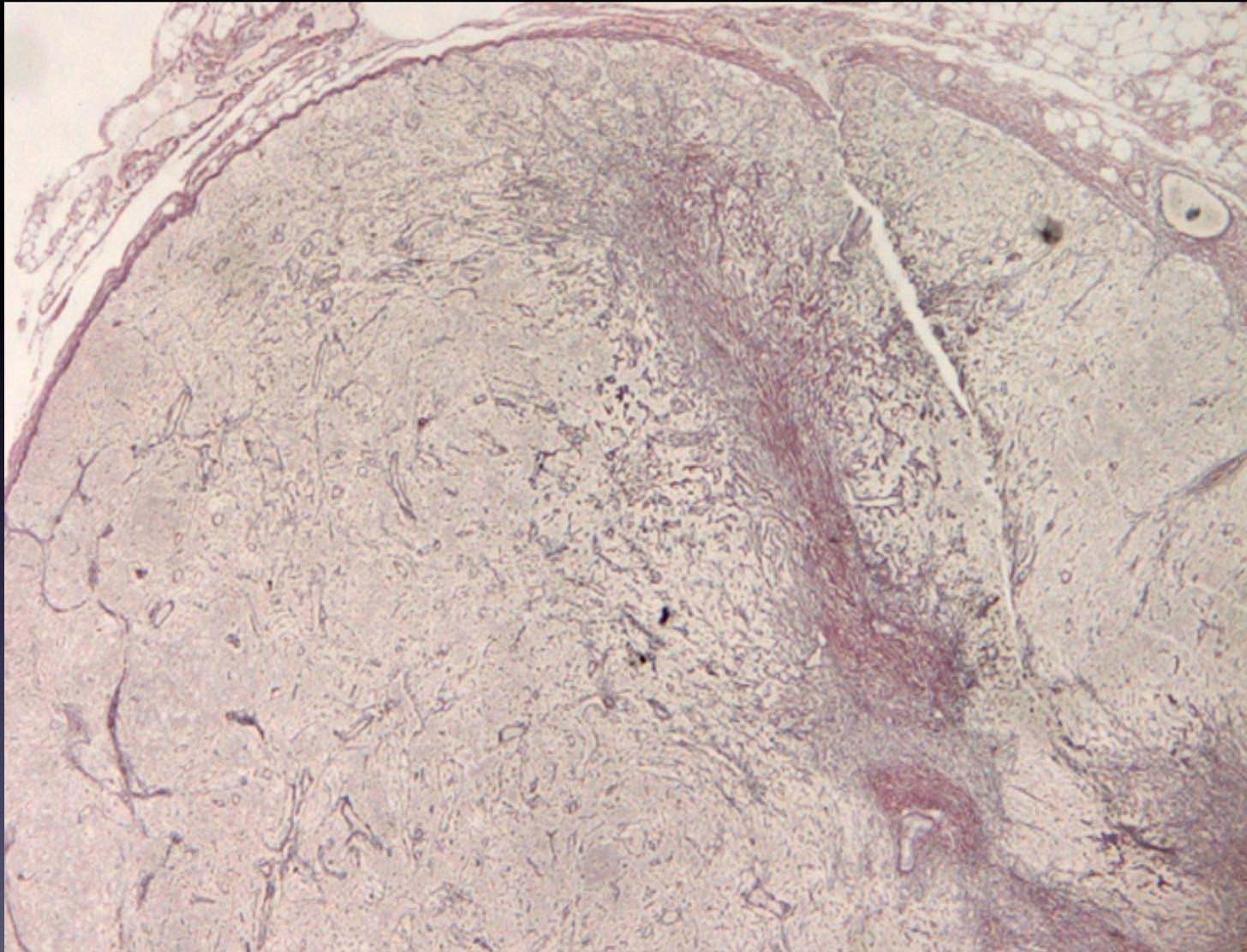


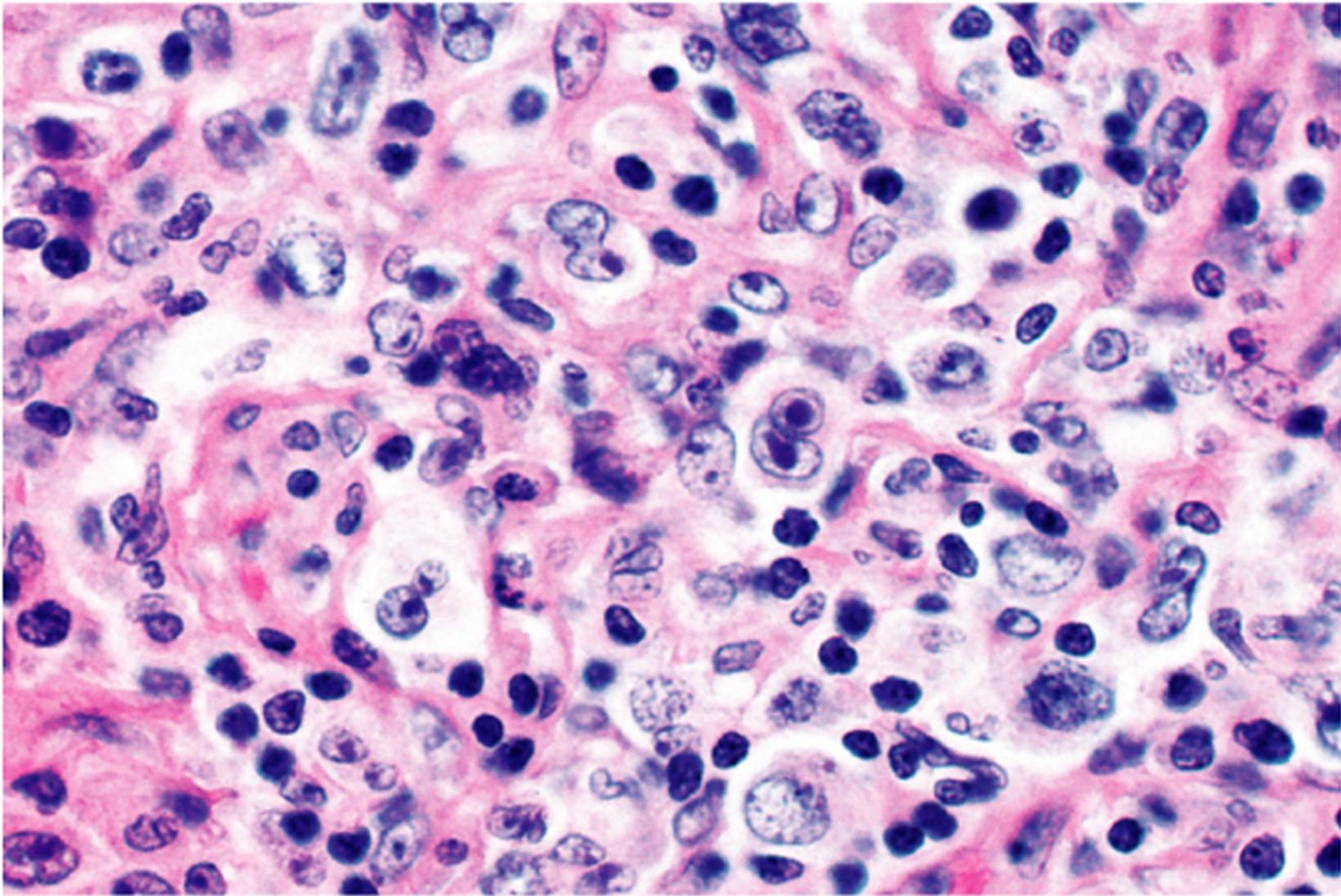


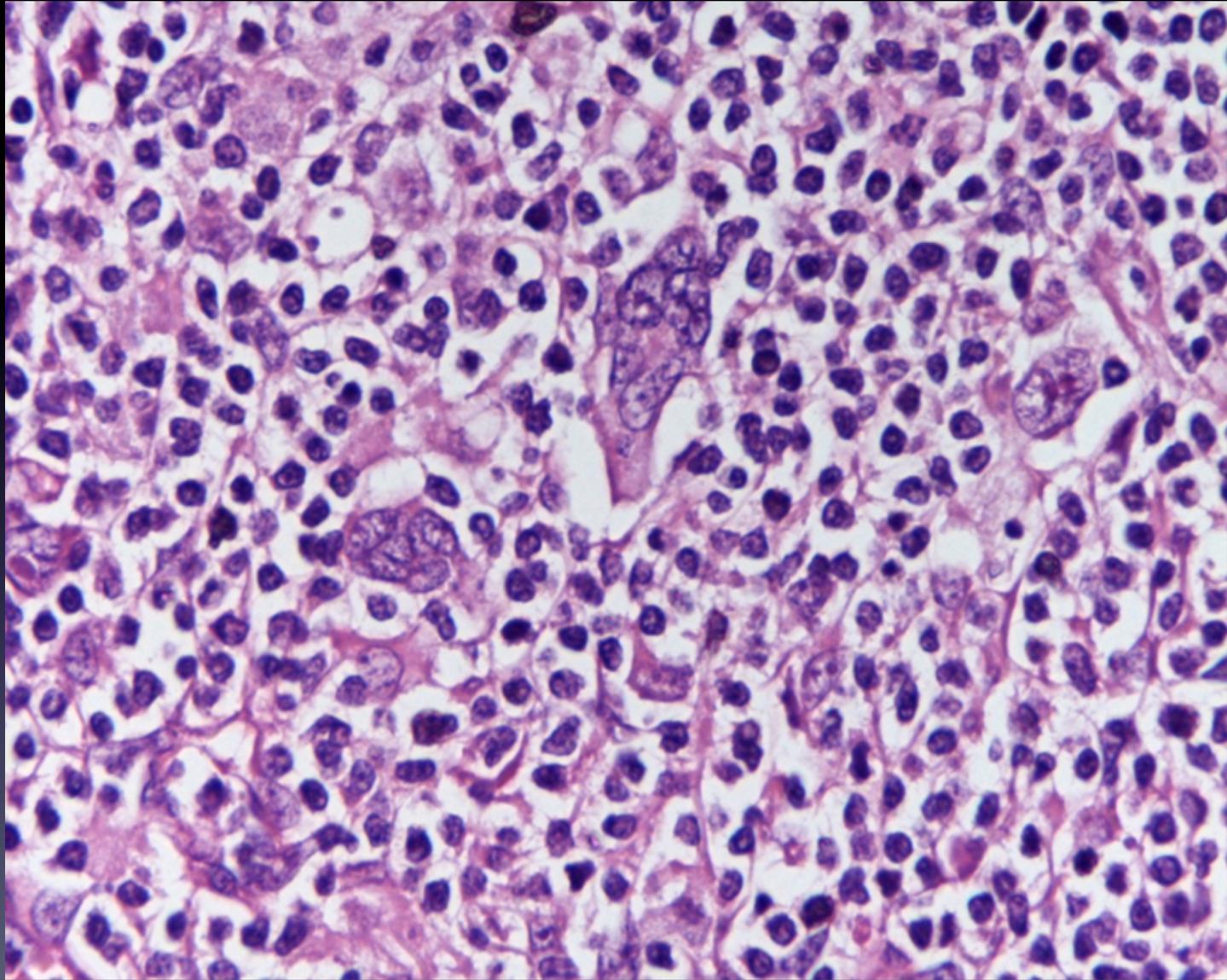


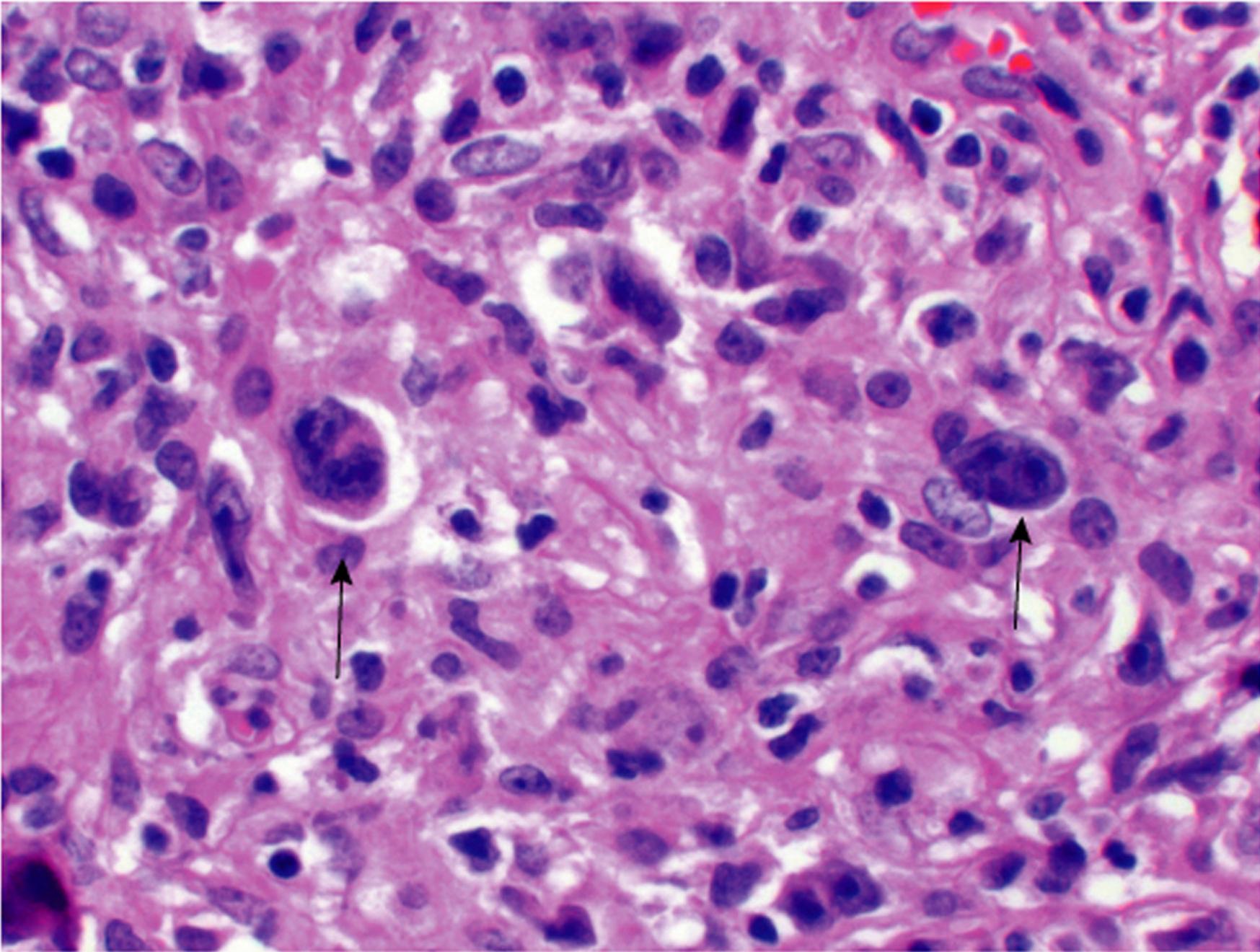


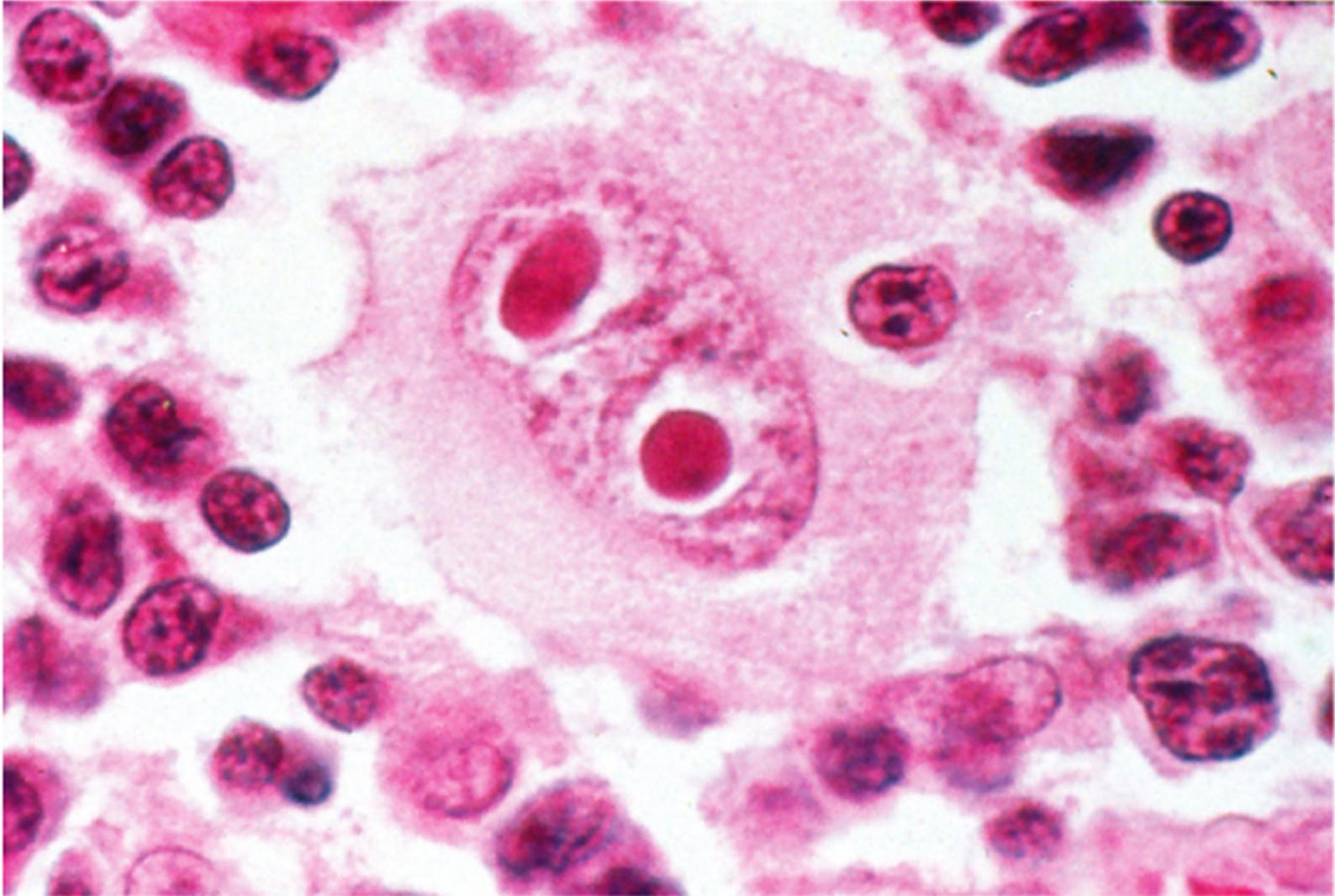


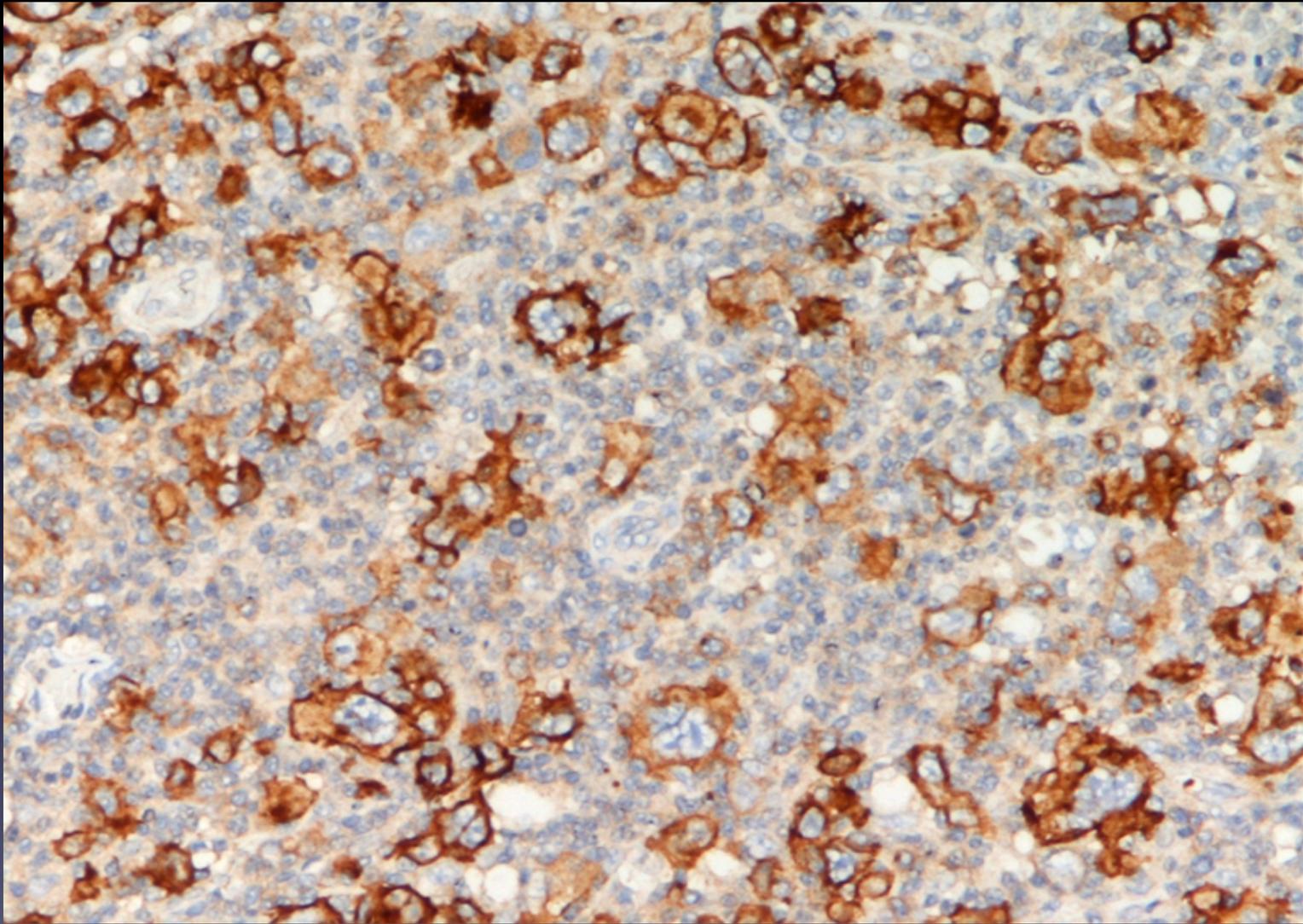




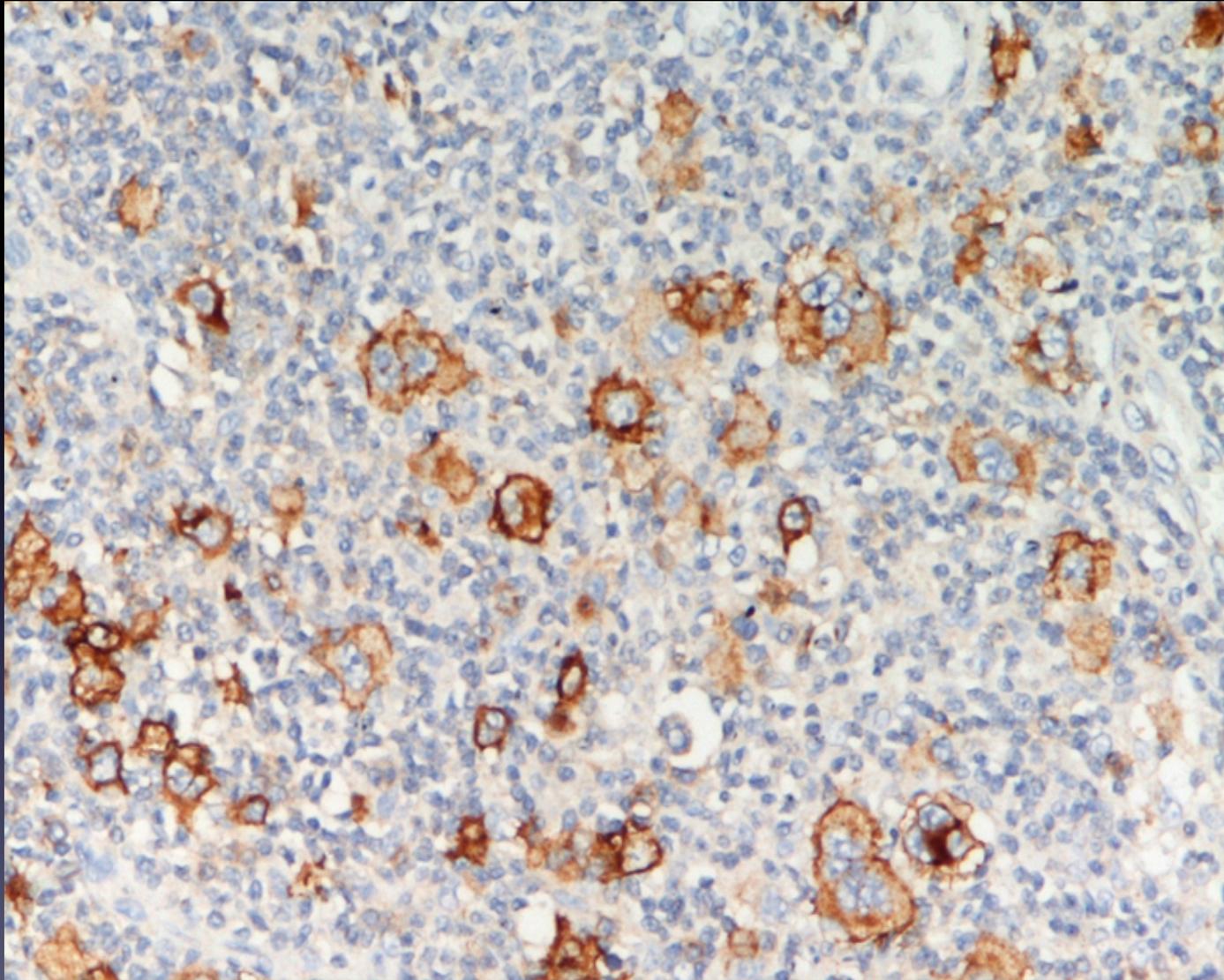


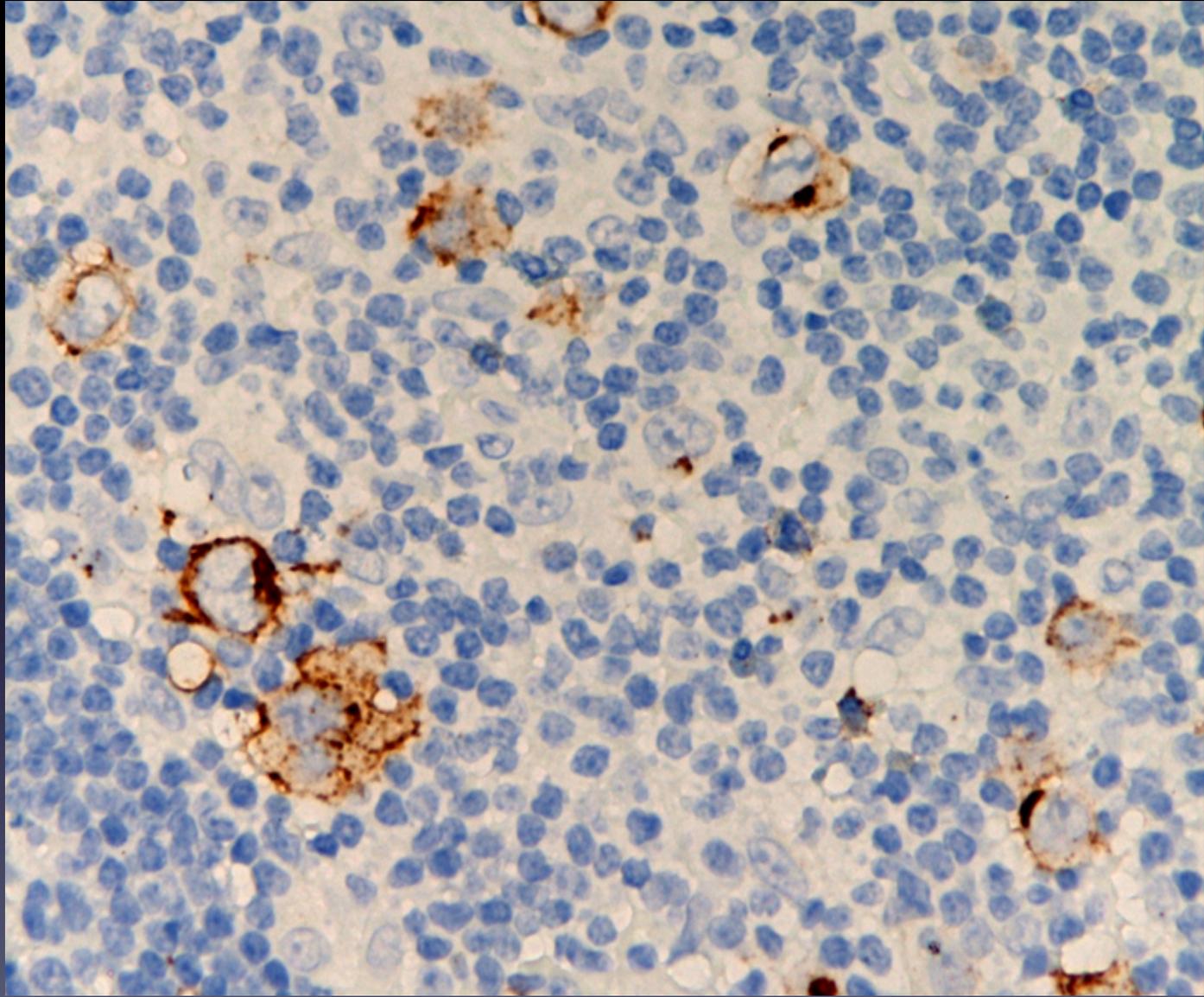


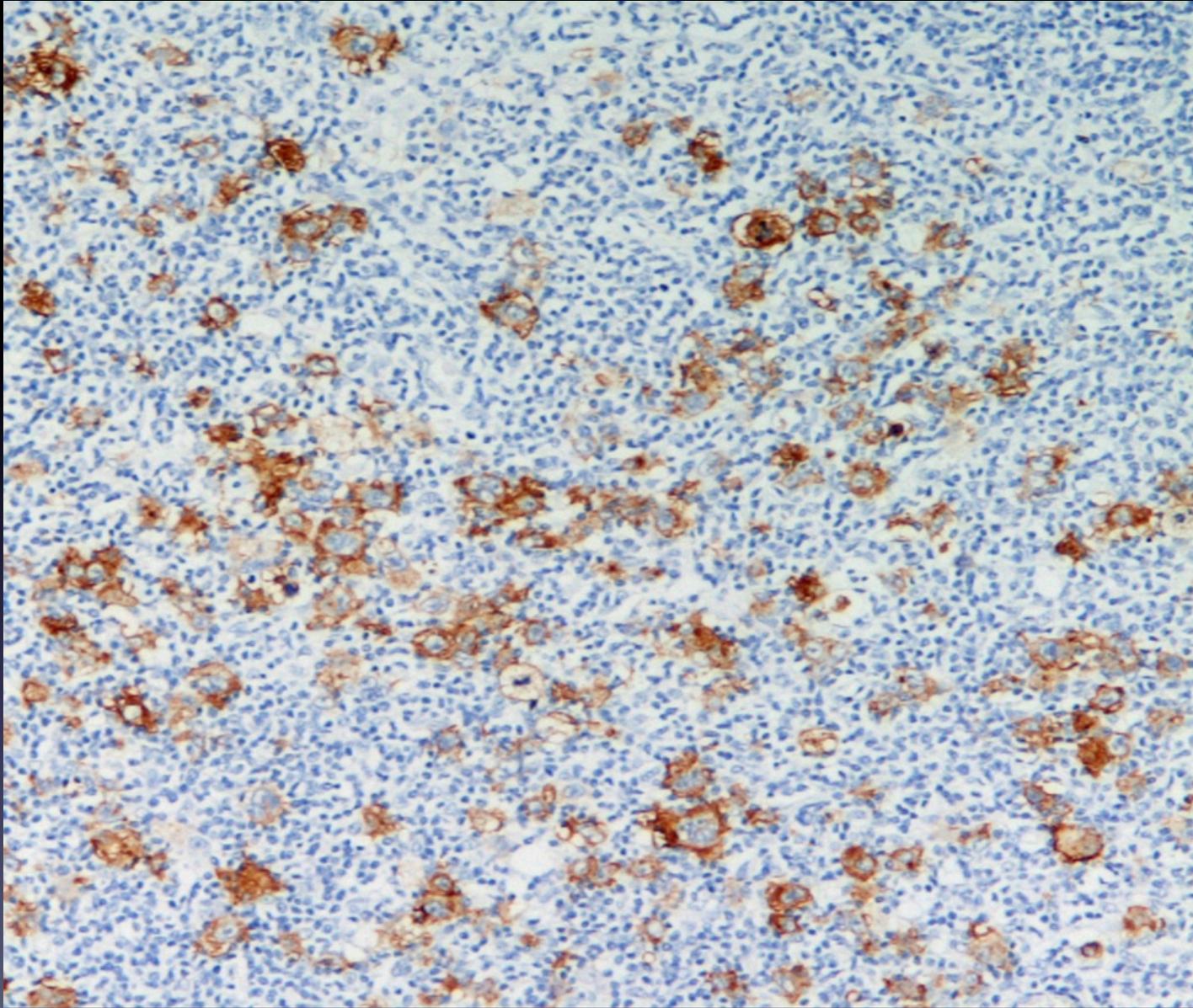




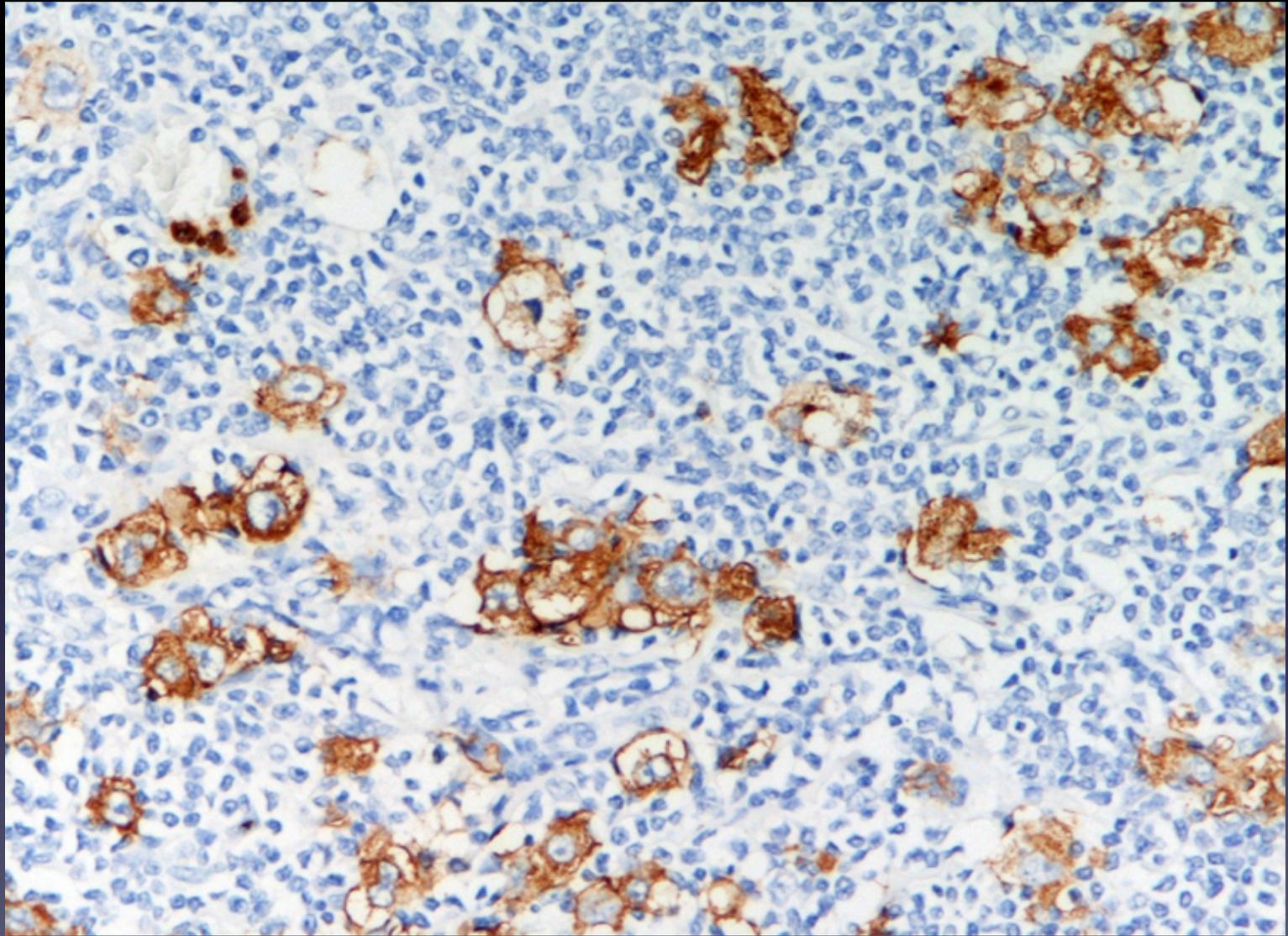
CD30

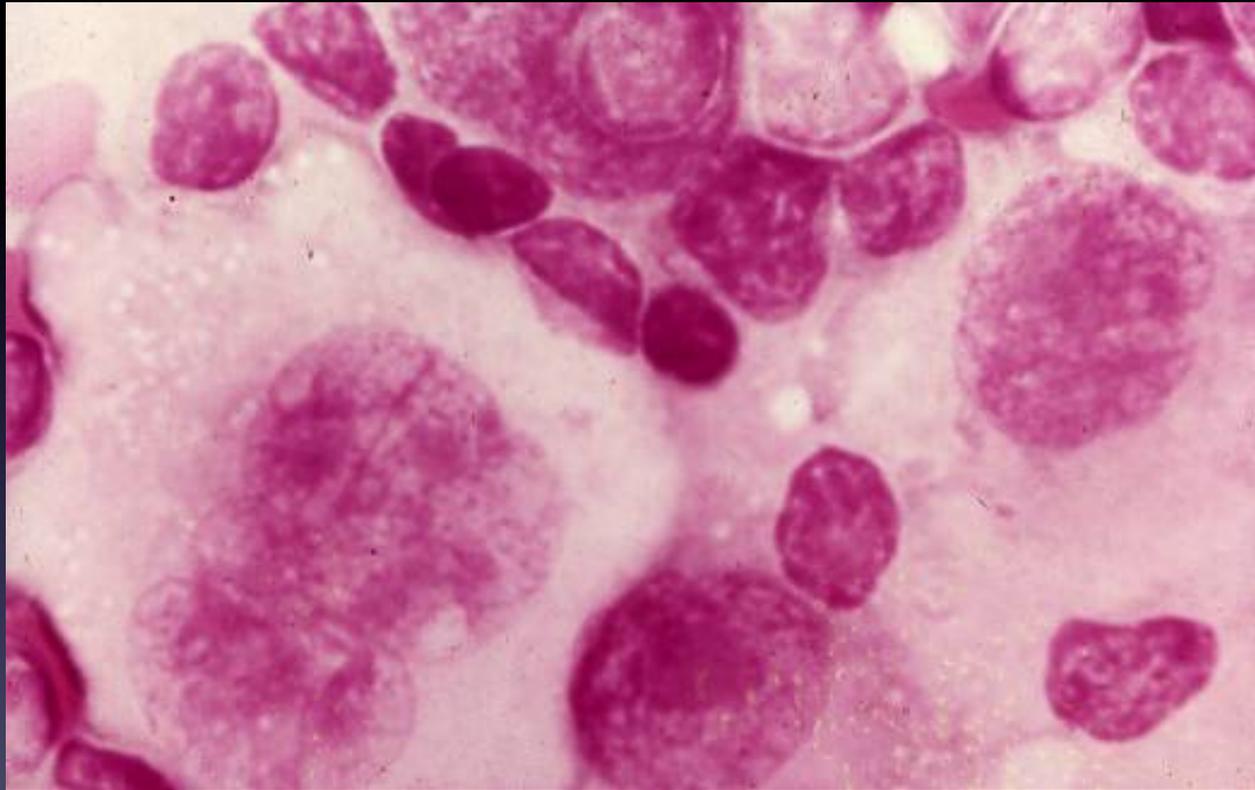






CD 15







**Biopsia
Osteomidollare**