

LINFOMI NON-HODGKIN

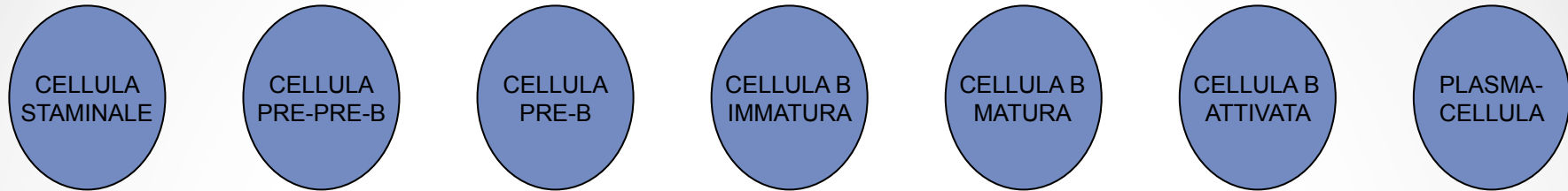


LINFOMI non-HODGKIN

LINFOMI a Cellule B

LINFOMI a Cellule T

ONTOGENESI LINFOCITARIA B



antigene indipendente

antigene dipendente

ONTOGENESI LINFOCITARIA T

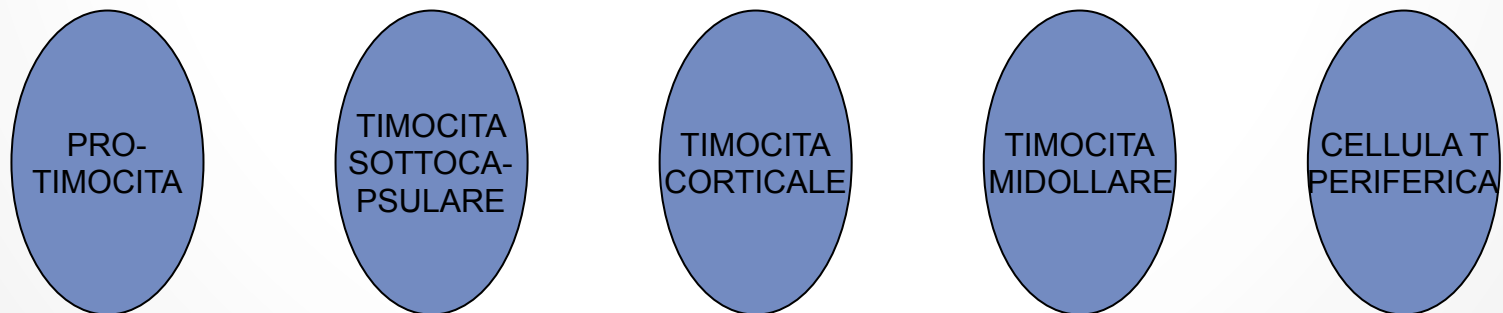


Tabella 20.21 - Malattie con rischio aumentato di linfoma secondario

Sindrome di Sjögren
Tiroidite di Hashimoto
Trapianto renale e cardiaco
Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)
Infezione EBV
Infezione HHV-8
Gastrite *Helicobacter pylori*-positiva
Epatite C
Sindromi da deficienza immunitaria congenita
 Chediak-Higashi
 Wiskott-Aldrich
 Atassia teleangectasia
 Difetto di IgA
 Immunodeficienza severa combinata
Malattia da catene pesanti
Malattia celiaca
Linfoma di Hodgkin (post-trattamento)

LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

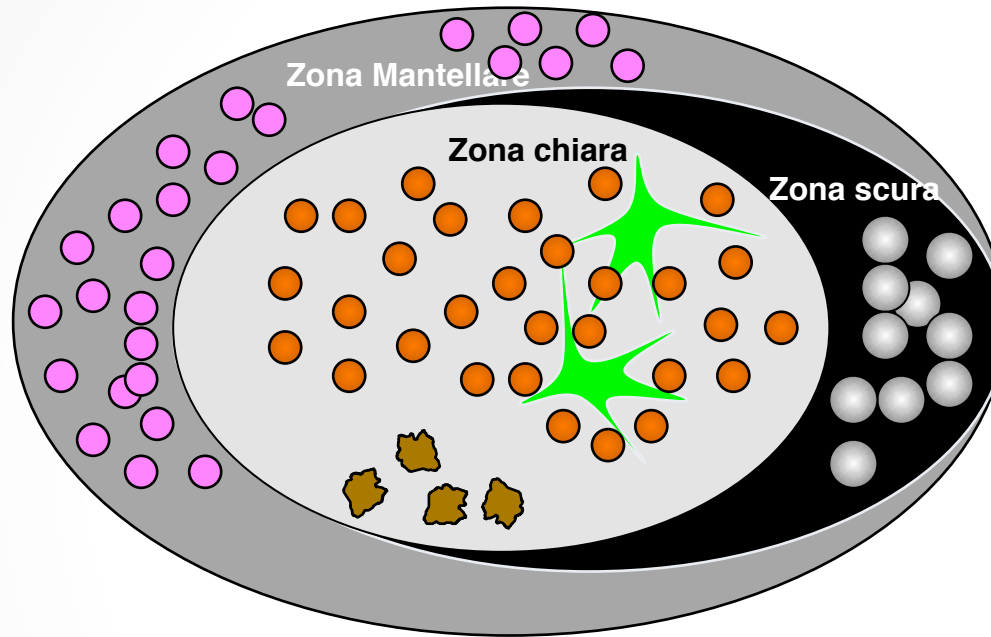
- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

Pre-GC cell B

Linfoma mantellare



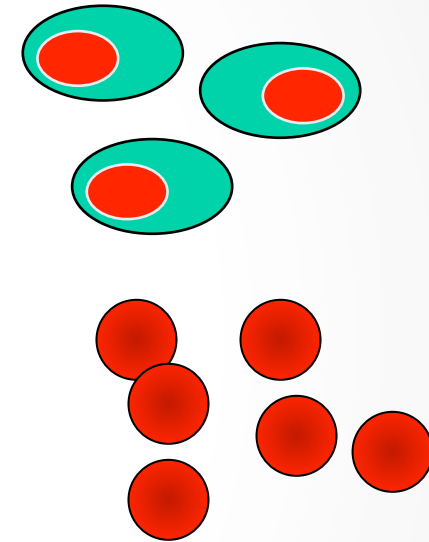
GC cell B

Linfoma Follicolare
GC B-cell-like DLBCL
Linfoma di Hodgkin PL
Linfoma di Burkitt
Linfoma di Hodgkin class

Post-GC cell B

Mieloma Multiplo

Linfoma linfoplasmocitico/M. Waldenstroem



Hairy Cell Leukemia
Leucemia Linfatica Cronica
Leucemia Prolinfocitica
Linfoma a grandi cell B attivato

Linfoma della zona marginale

LNH a cellule T

Dai precursori delle cellule T

- ***Linfoma linfoblastico T***
- ***LLA T***
- ***Linfoma / Leucemia a cellule NK***

Dai Linfociti T maturi / periferici / cell NK

- ***Leucemia prolinfocitica T***
- ***Leucemia a linfociti T granulati***
- ***Leucemia a cellule NK***
- ***Leucemia / linfoma a cellule T dell'adulto***
 - ✓ ***Linfoma NK/T nasal type***
 - ✓ ***Linfoma T di tipo enteropatico***
 - ✓ ***Linfoma epato-splenico a cellule T (gamma/delta)***
 - ✓ ***Linfoma a cell T (panniculite sottocutanea)***
 - ✓ ***Micosi fungoide e Sindrome di Sezary***
 - ✓ ***Linfoma cutaneo a grandi cellule anaplastiche***
 - ✓ ***Linfoma sistemico a grandi cellule anaplastiche***
 - ✓ ***Linfoma a cellule T periferiche***
 - ✓ ***Linfoma angioimmunoblastico***
 - ✓ ***Linfoma anaplastico a grandi cellule Alk + Alk –***
 - ✓ ***Panniculite sottocutanea***

Frequenza dei Linfomi a cellule B

L. Diffuso a grandi cellule 30-31 %

L. Follicolare 22%

L. Marginale 7%

L. Linfocitico/ LLC 6.7%

L. Mantellare 6%

Frequenza dei Linfomi a cellule T

Linfoma:

a cellule T mature	7,6%
a grandi cellule anaplastico	2,4 %
linfoblastico	1,7 %

Altri: 7-8%



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 o
senza interessamento linfonodale**

In ogni stadio

A - assenza di sintomi

B - presenza di sintomi

- Sudorazioni notturne**
- Febbre**
- Dimagrimento**
- Astenia**

A Cellule B

Dai Precursori delle B

- **Linfoma infoblastico**
- **LLA B**

Dalle cellule B mature

- **LLC / Linfoma linfocitico**
- **Leucemia Prolinfocitica BL**
- **L. Follicolari**
- **L. Mantellari**
- **L. Marginali**

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- **L. Linfoplasmacitico**
- **L. a grandi cellule** **Mediastinico**
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- **L. di Burkitt**
- **Tricoleucemia**
- **Mieloma**

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

LINFOMA DEI PRECURSORI B

LINFOMA LINFOBLASTICO LL-B

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA LLA-B

Frequenza: 1%

LL-B: linfonodi o sedi extranodali senza leucemizzazione

LLA-B: leucemia con interessamento midollare

LL-B

Età: infantile (raro negli adulti)

M/F: 2-10/1

Stadio III / IV all'esordio

Linfonodi sovra e sottodiaframmatici

Sedi extranodali :

SNC,gonadi,cute,gastroenterico,ghiandole salivari,ossa

60% dei casi: evoluzione in LLA-B durante il decorso

Linfoma linfoblastico B

Patogenesi

Alterazioni cromosomiche ricorrenti

A) Traslocazione t(12;21)(p13;q22)

- TEL-AML1 (fusion transcript)
- Presente nel 25% dei casi
- **E' la forma + frequente in età pediatrica**
- Non è noto il meccanismo con cui la traslocazione TEL-AML1 agisce
- però ambedue i geni hanno un ruolo nella emopoiesi.
- La traslocazione può essere presente fino a 5-10 anni prima della malattia
- **Nei casi con la traslocazione la prognosi è buona (fino al 90% di guarigioni)**

B) Iperploidia (+ di 46 cromosomi)

- Buona prognosi

C) Traslocazione t(1;19)(q23;13)

- E2A-PBX (fusion transcript)
- 6% dei casi

Linfoma linfoblastico B

Aspetti Istologici

- Cellule di dimensioni medie
- Scarso citoplasma
- Nucleo talora *convoluto (per incisioni della membrana nucleare)*
- Cromatina nucleare finemente dispersa
- Nucleoli assenti
- Mitosi numerose

Immunofenotipo: **antigeni B (CD19, CD79a, CD22)**
TdT (Terminal Deoxynucleotidyl Transferasi)
(enzima nucleare espresso dai precursori delle
cell B e T durante le prime fasi dell'ontogenesi)

LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- ***LLC / Linfoma linfocitico***
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*
 - Linfonodali*
 - Extranodali(MALT linfomi)*
 - Splenico*
- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule*
 - Mediastinico*
 - Intravascolare*
 - Delle cavità sierose*
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

Linfoma linfocitico B / LLC-B

Frequenza: 6-7%

Corrispondono a due aspetti clinici della stessa malattia

- **linfadenomegalia isolata o sistemica (senza leucemia)**
- **quadro leucemico (70-80%) associato a:**
 - a. **interessamento midollare**
 - b. **localizzazione linfonodale**
 - c. **Epatosplenomegalia**
 - d. **interessamento di organi extranodali**

Sintomi : anemia, dimagrimento, sudorazioni notturne

Linfocitosi assoluta nel sangue periferico > 4000/mm³

Linfoma infocitico B / LLC-B

Varianti cliniche:

Forma indolente, meno aggressiva, prognosi migliore

Forma aggressiva e rapidamente evolutiva

Evoluzione:

- **Linfoma a grandi cellule (sindrome di Richter)**
- **Leucemia prolinfocitica**
- **Linfoma di H**

Linfoma infocitico B / LLC-B

Linfonodi di dimensioni normali o lievemente >
Sovvertimento architetturale (omogenizzazione)

Cellule neoplastiche:

- Piccoli linfociti ben differenziati
- Nucleo rotondo
- Cromatina “sale e pepe”
- Scarso citoplasma

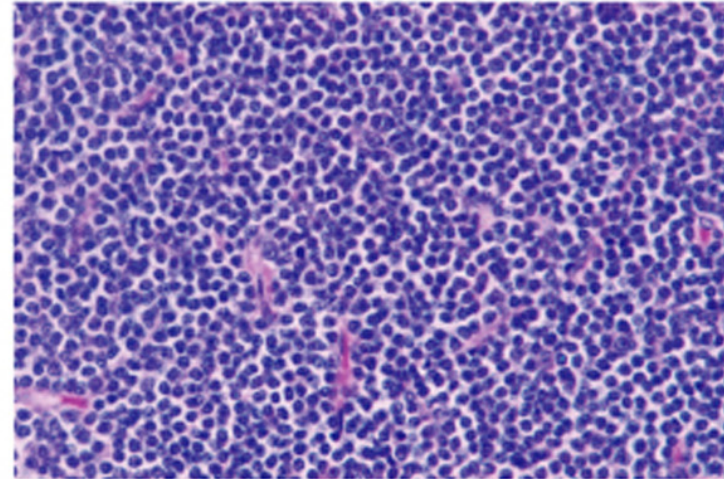
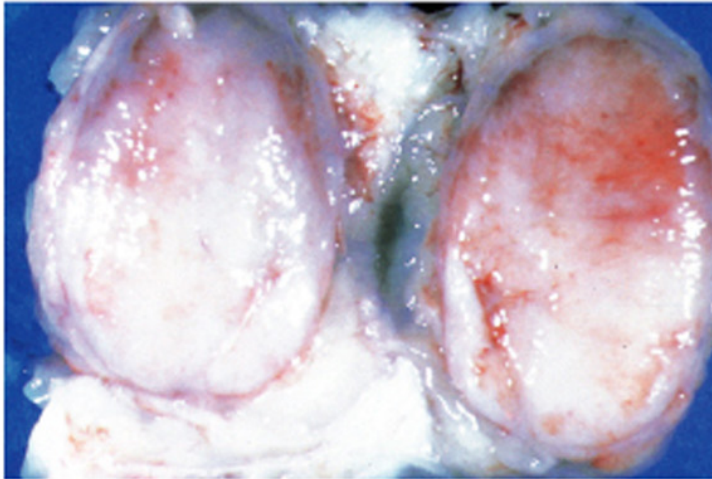
Mitosi rare (cellule in G0)

Centri chiari di accrescimento o centri di proliferazione pseudofollicolari

prolinfociti, centrociti e immunoblasti proliferanti

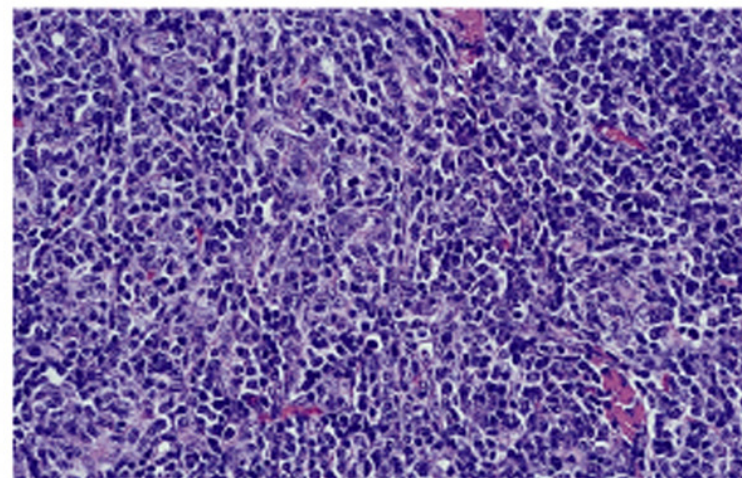
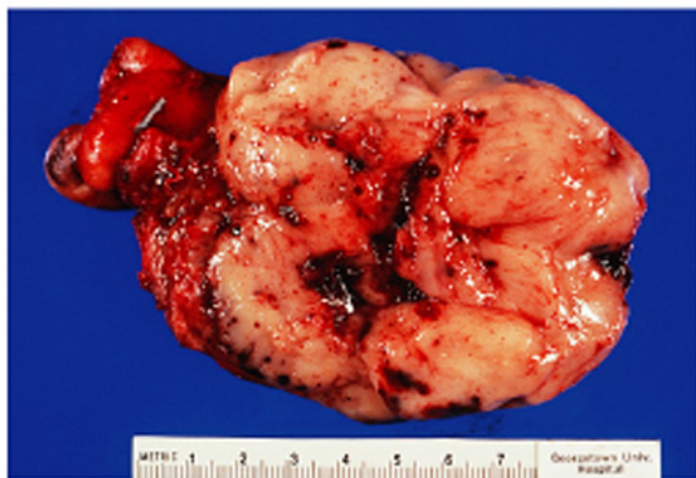
Immunofenotipo: CD19, CD5, CD23 +
 CD20,CD79a +/-

A



B

A



B

LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- ***L. Follicolari***
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

Linfoma follicolare

**Frequenza: 40 % dei LnH
22% dei linfomi B**

Età media: 55

Frequentemente III / IV stadio all'esordio

Sede: linfonodi

Decorso lungo con sopravvivenza media di 10 anni

Evoluzione (25-40%) in linfoma a grandi cellule

Linfoma follicolare

Architettura pseudofollicolare / nodulare / diffusa

Centrociti, centroblasti (B)

Cellule follicolari dendritiche

Linfociti T reattivi

Linfoma follicolare

Prognosi

1) **Grading:** (correlato al n° di centroblasti)

Grado I:	0-5 centroblasti / HPF
Grado II:	6-15 centroblasti / HPF
Grado III:	> 15 centroblasti / HPF

- a) centroцитi ancora presenti
- b) solo centroblasti

2) **Quota di cellule proliferanti** (Ki 67)

3) **Reazione dell'ospite** > linfociti T e macrofagi

Immunofenotipo:

Antigeni B:

CD 19, CD20, CD22, CD79a

Antigeni dei centri germinativi positivi:

CD10, bcl6

bcl2 (80-85%) = t(14;18)

Linfoma follicolare

Patogenesi

Traslocazione t(14;18)(q32;q21): 80-85% dei casi
(insufficiente a indurre la trasformazione neoplastica)

Iper-espressione della proteina bcl2



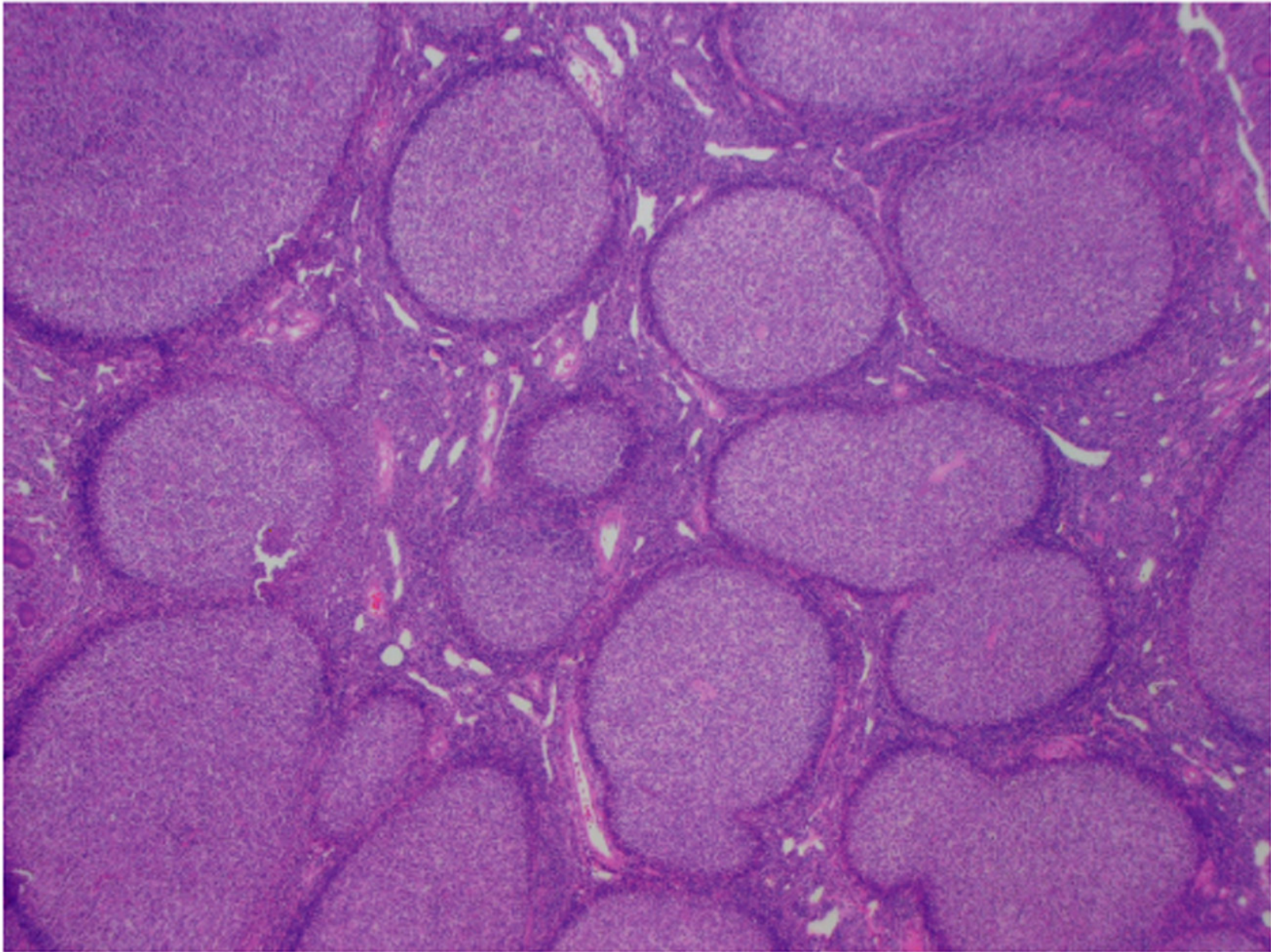
inibizione della apoptosi

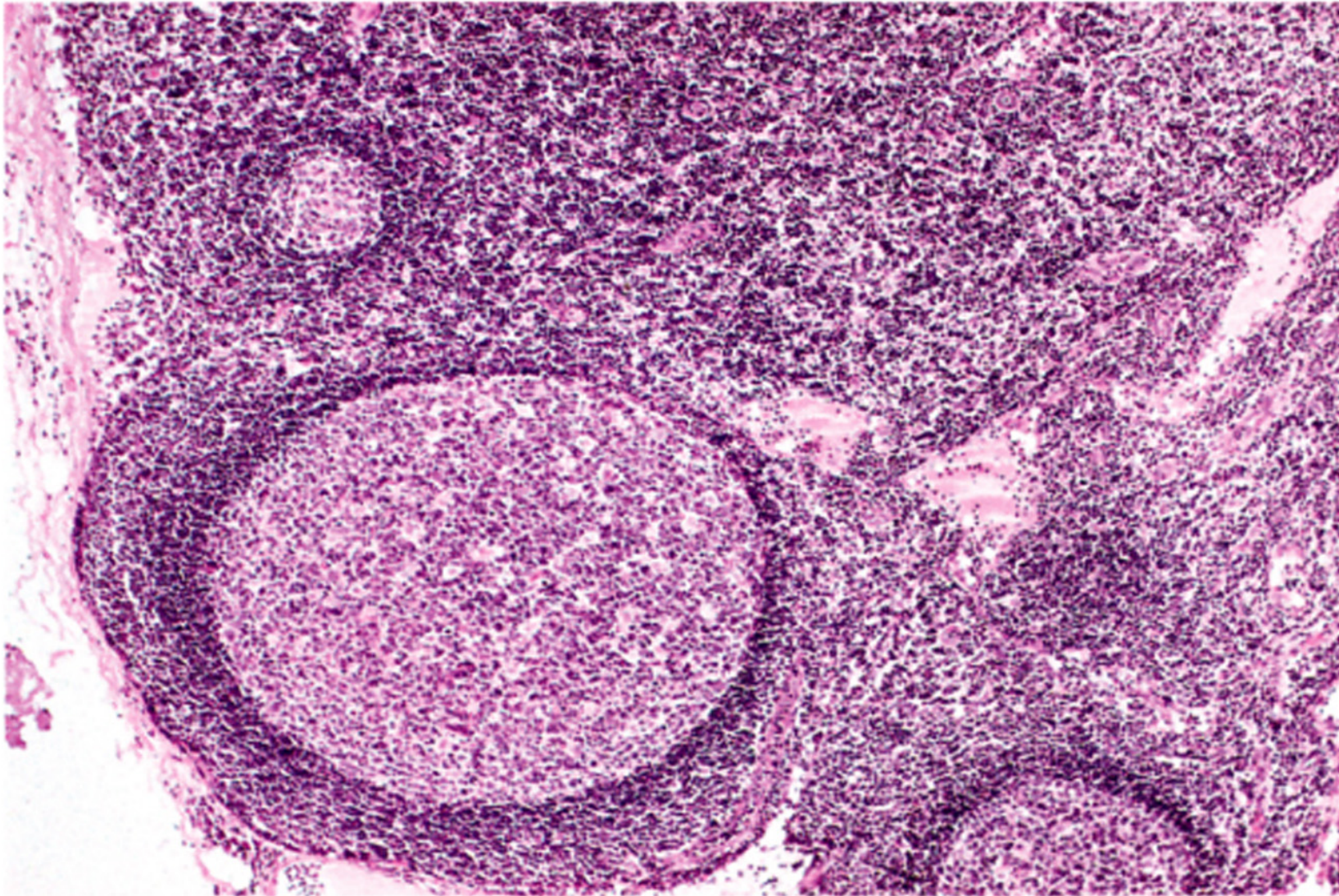


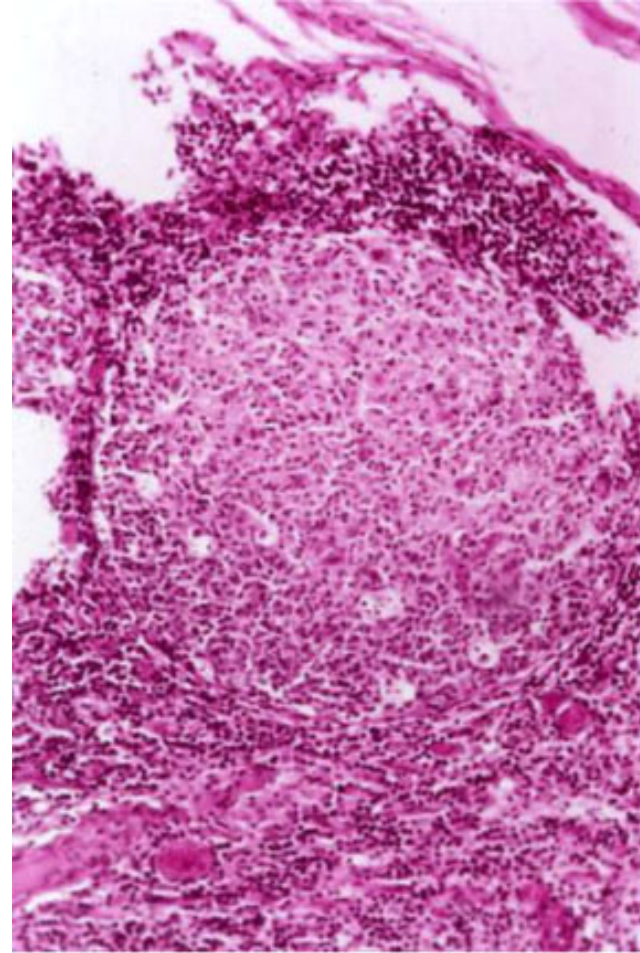
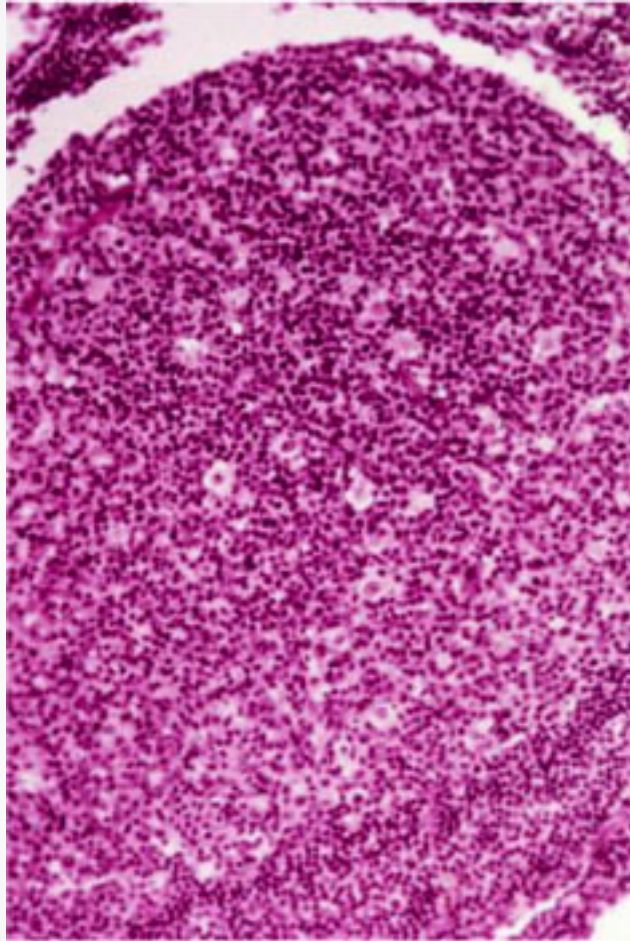
incremento della attività proliferativa

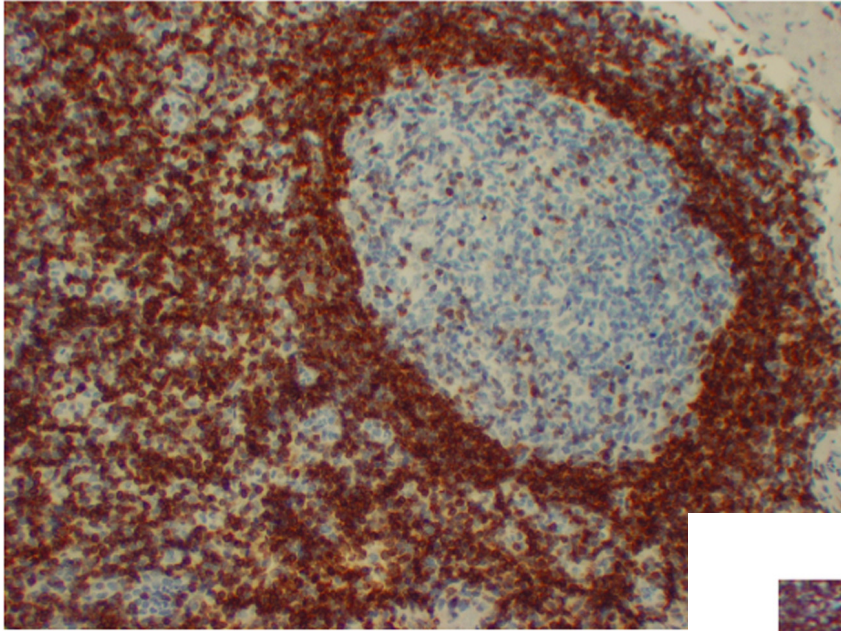
Traslocazione t(3;?) bcl6 (10%)

Transattivazione del promotore di bcl6



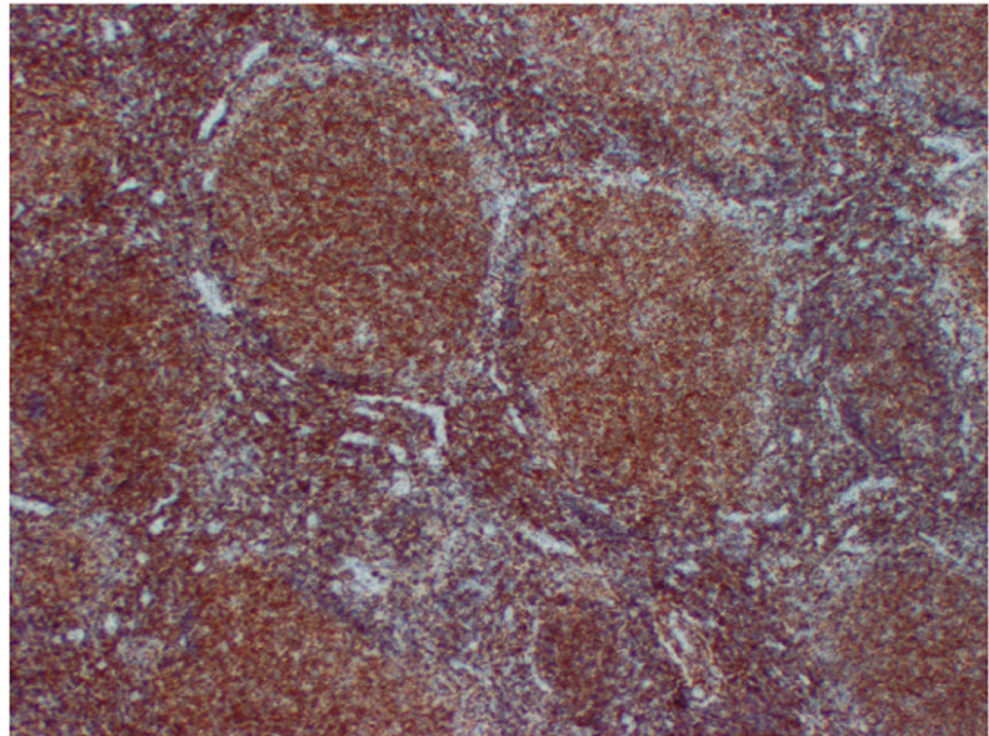






Rubin, Patologia

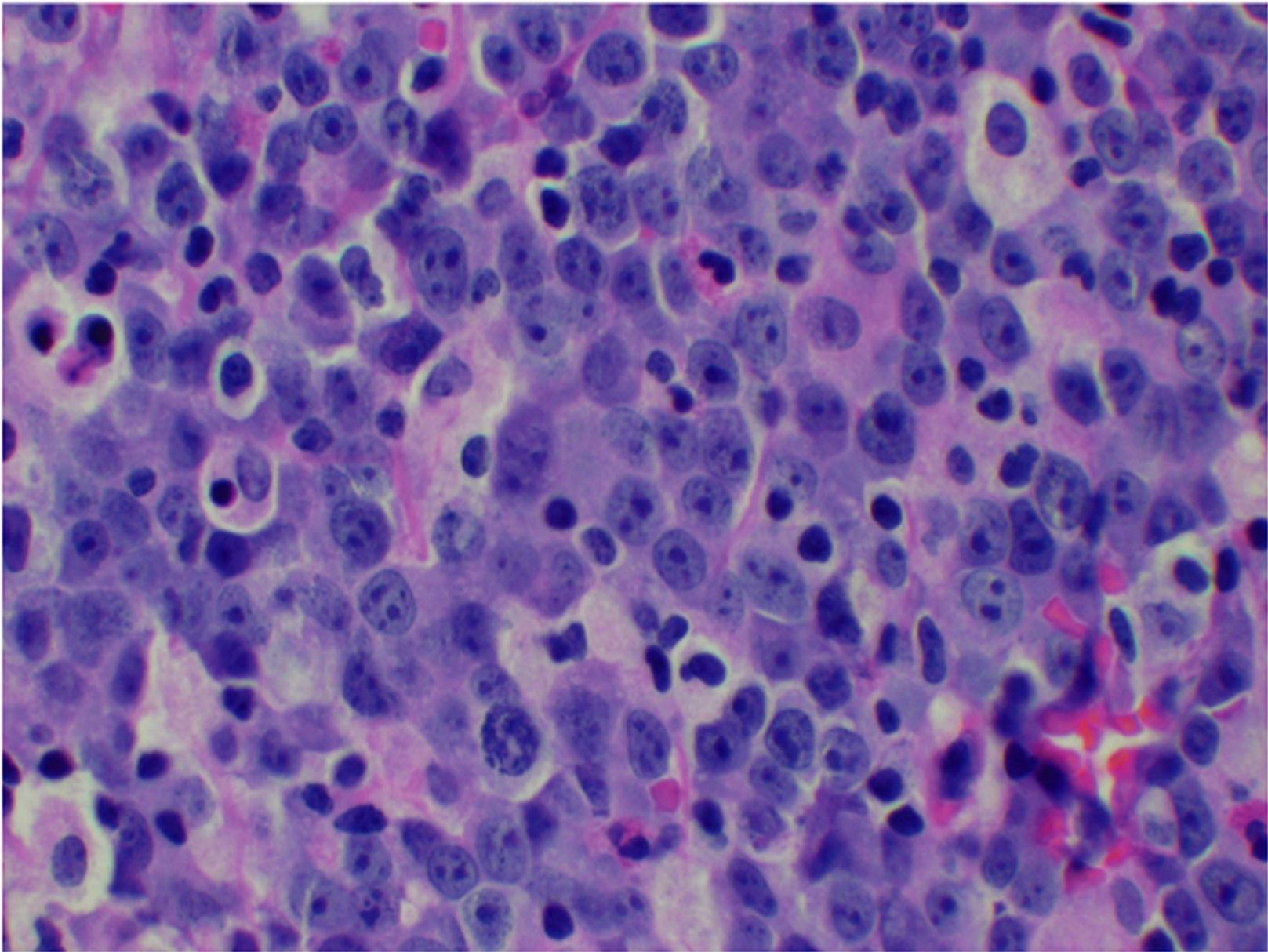
Copyright 20

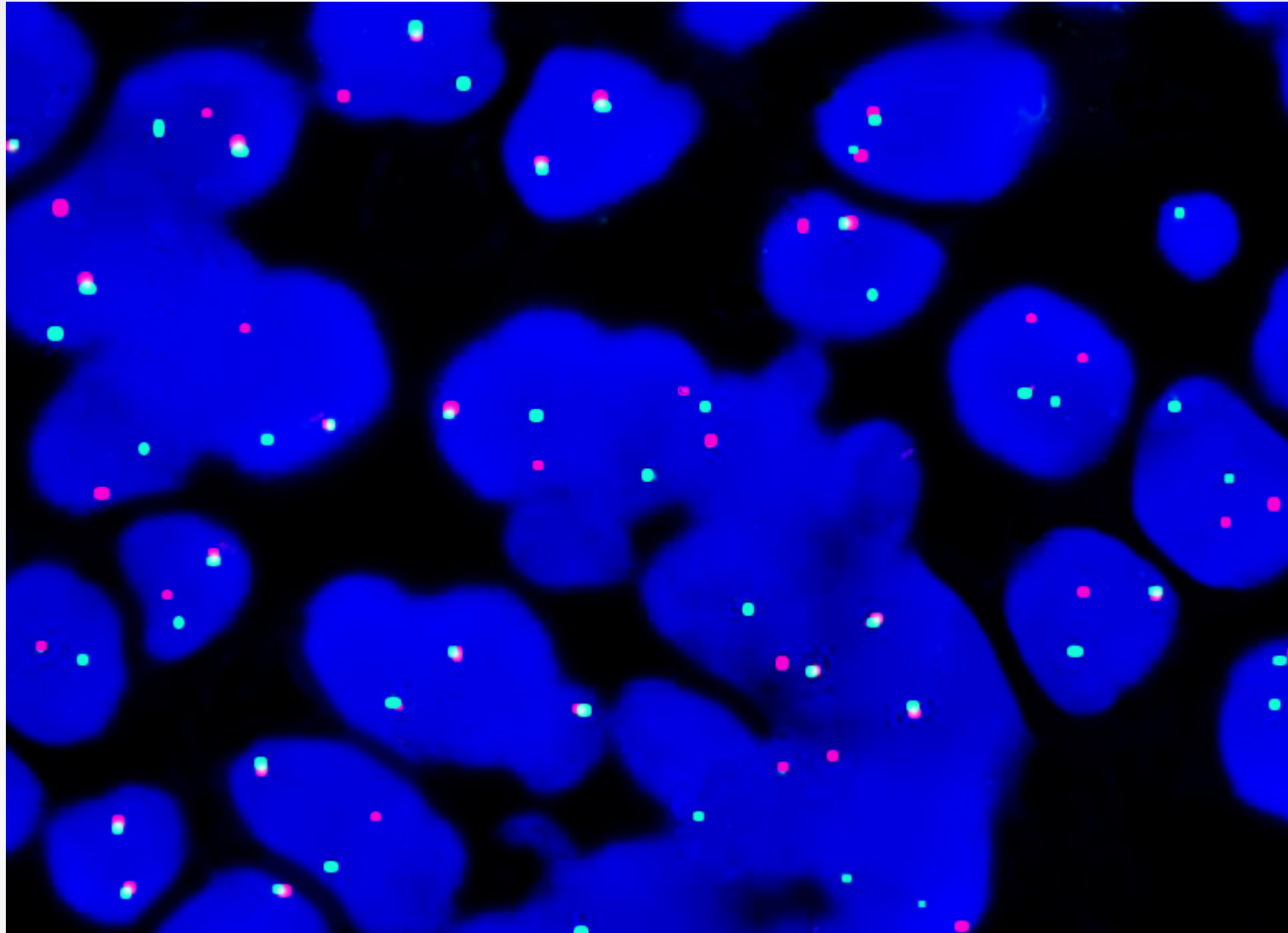


Rubin, Patologia

Copyright 2006 Casa Editrice Ambrosiana

●
Bcl 2





FISH – Bcl2, break-apart

LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

LINFOMA MANTELLARE

Frequenza 5-10% di tutti i LnH

Età media 60 anni

Esordio

**spesso malattia diffusa con
localizzazioni spleniche ed epatiche
+ leucemizzazione
+ interessamento del midollo emopoietico**

***Clinicamente aggressivo con sopravvivenza media
di 3-4 anni***

Linfoma Mantellare

Patogenesi

Traslocazione $t(11;14)(q13;q32)$

Il gene della Ciclina  1 (11q13)

Si giustappone al gene  IgH delle immunoglobuline (14q32)

>trascrizione della  **Ciclina- D1**

accumulo della proteina “nelle cellule neoplastiche”

La **ciclina D1** è una proteina **coinvolta nel controllo del ciclo cellulare** e

quindi ha un ruolo importante nella trasformazione neoplastica

Linfoma Mantellare

Aspetti istologici

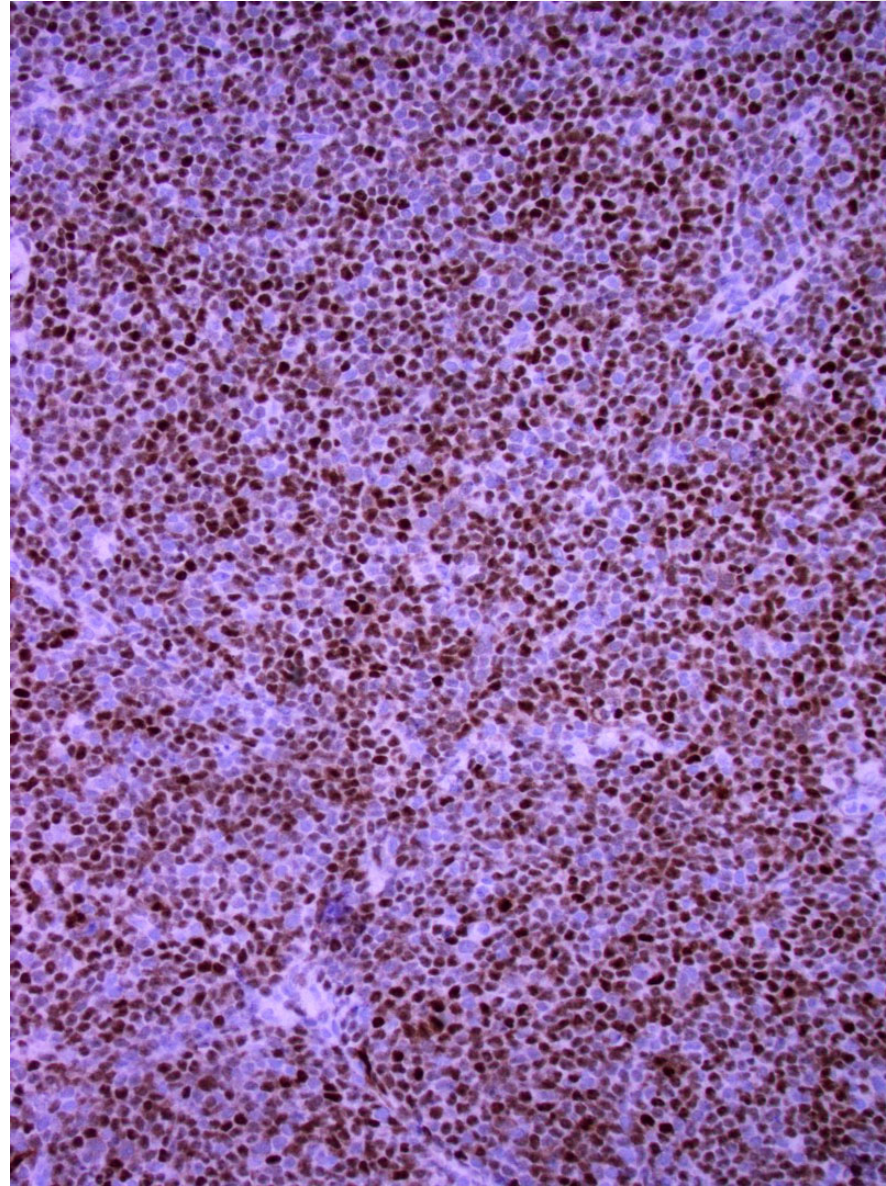
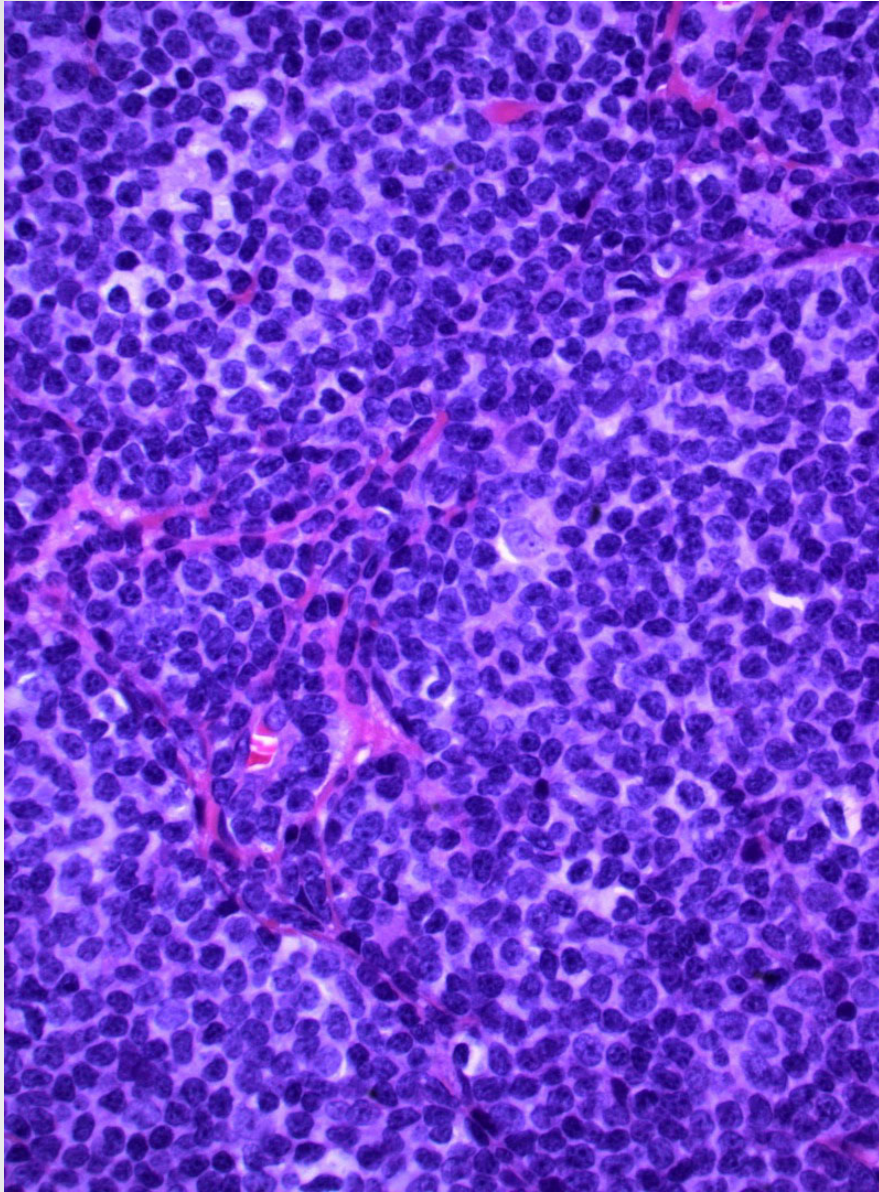
Cellule piccolo-medie con scarso citoplasma e **nuclei incisi**

Nodulare

Diffuso

Variante ***blastoide*** (20% dei casi) + aggressiva
con elevata attività proliferativa.

Immunofenotipo: CD19, CD20, CD22, CD79a
CD5, Ciclina D1



LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

LINFOMI DELLA ZONA MARGINALE

MALT linfomi extranodali

Linfoma splenico

Linfoma nodale

MALT

7% dei LnH B

Sedi: Gastroenterico (stomaco, intestino)

Ghiandole salivari

Apparato respiratorio (polmone, laringe)

Tiroide

Annessi oculari (congiuntiva, ghiandole lacrimali, orbita)

Linfomi della Zona Marginale

Sintomatologia

Dipende dalla sede interessata

MALT linfomi: evoluzione lenta e rimangono a lungo localizzati

LNH marginali splenici:

splenomegalia,
diffusione midollare
leucemia

NHL marginali linfonodali:

stadio più avanzato all' esordio
più aggressivi
10-20% evolvono in LNH a grandi cellule

Linfomi della Zona Marginale

Patogenesi

Stimolazione antigenica protratta nella sede di insorgenza del linfoma

Infezioni batteriche

Helicobacter pilori (stomaco)
Campylobacter jejuni (intestino)
HCV nei linfonodi

Reazioni autoimmuni

Tiroidite di Hashimoto
Sindrome di Sjogren

Helicobacter p. non ha azione diretta sulle cellule linfoidi ma stimola i linfociti T alla produzione di citochine necessarie alla proliferazione

MALT gastrici → l'eradicazione dell'infezione da HP determina regressione del linfoma nel 50-55% dei casi

Linfomi della Zona Marginale

Traslocazioni

t(11,18)(q21;q21), t(14;18) (q32;q21), t(1;14) (p22;q32), t(1;2) (p22 ;p12)

20-40% LNH MALT sono presenti traslocazioni



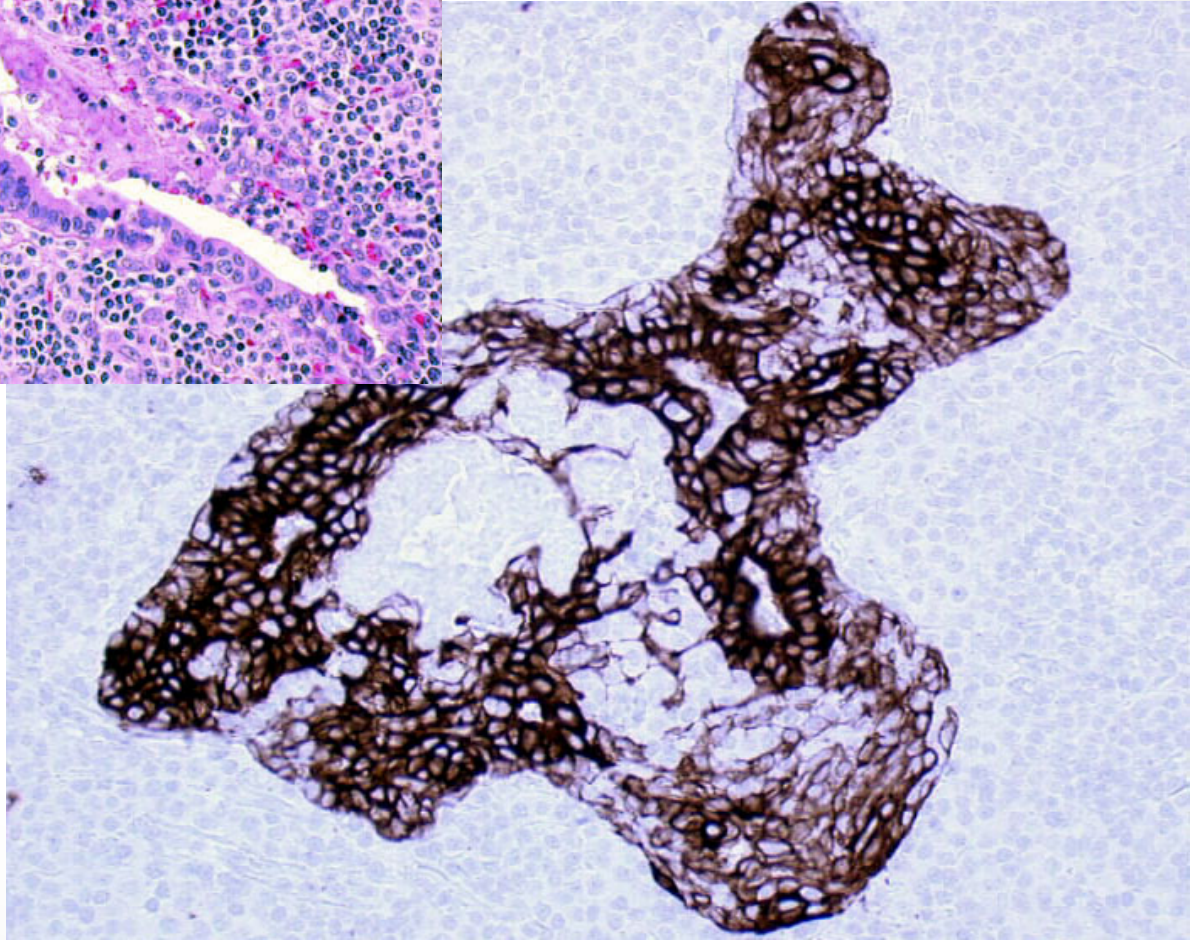
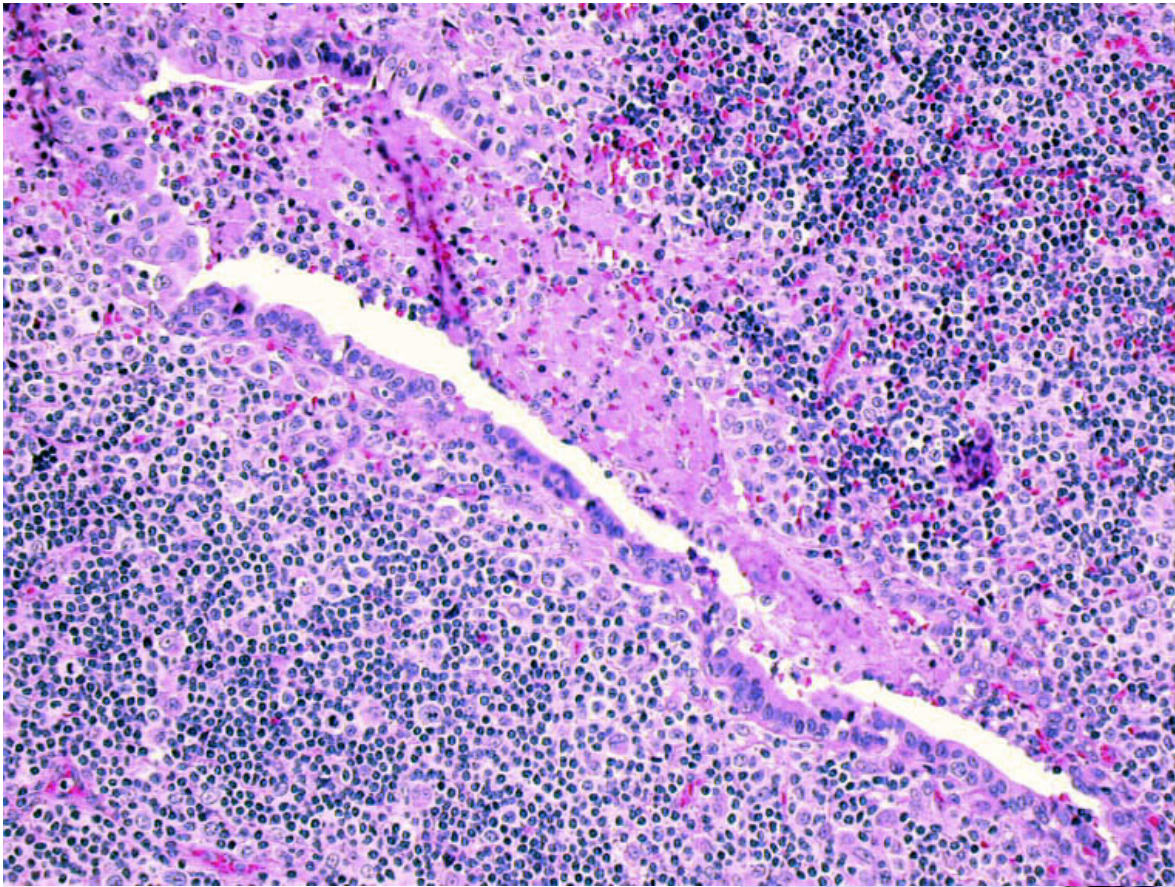
> trascrizione del gene BCL10 (cromosoma 1)
o del gene MALT1 (cromosoma 18)

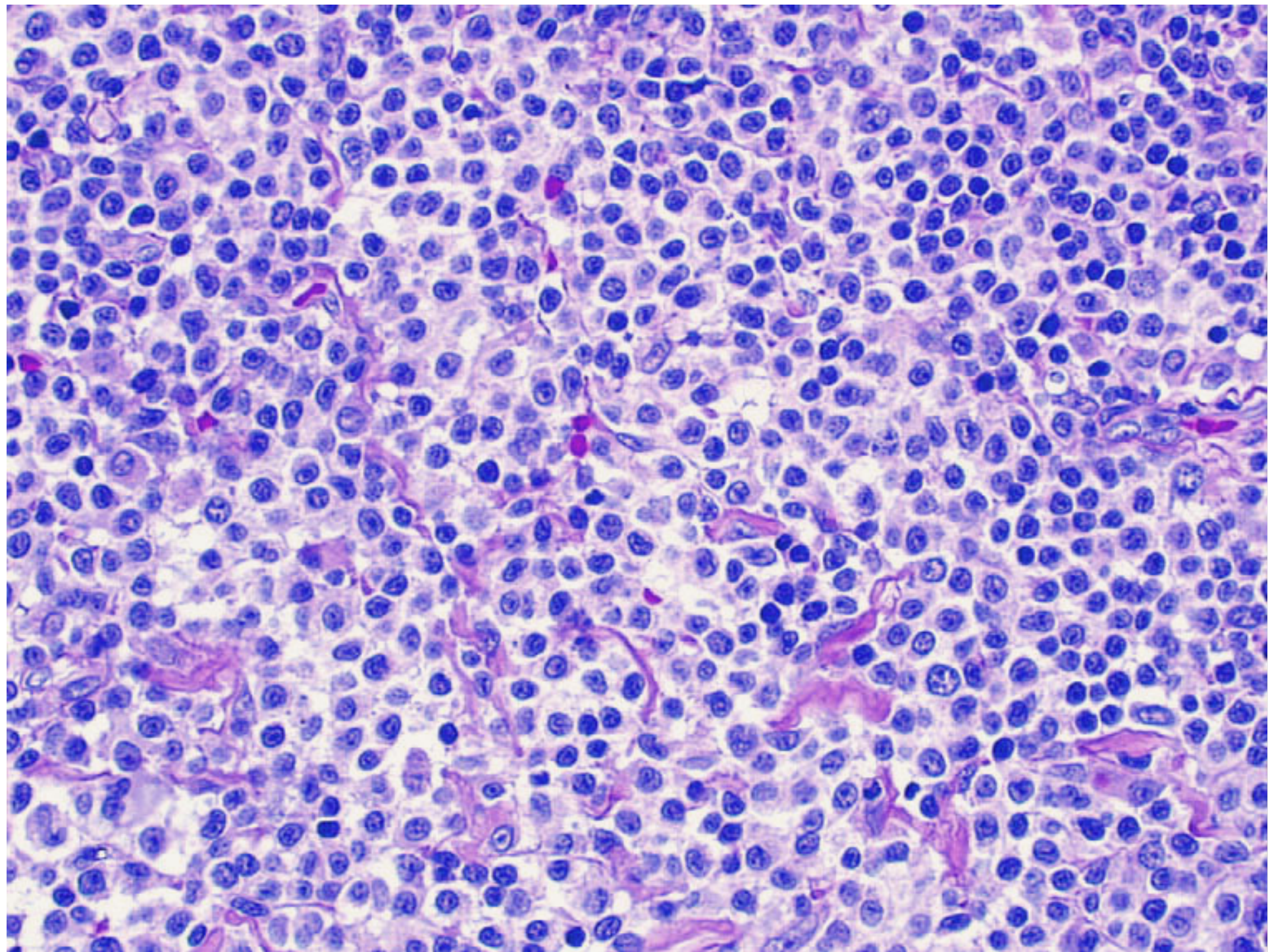
I MALT gastrici con traslocazioni non regrediscono dopo eradicazione dell' Hp

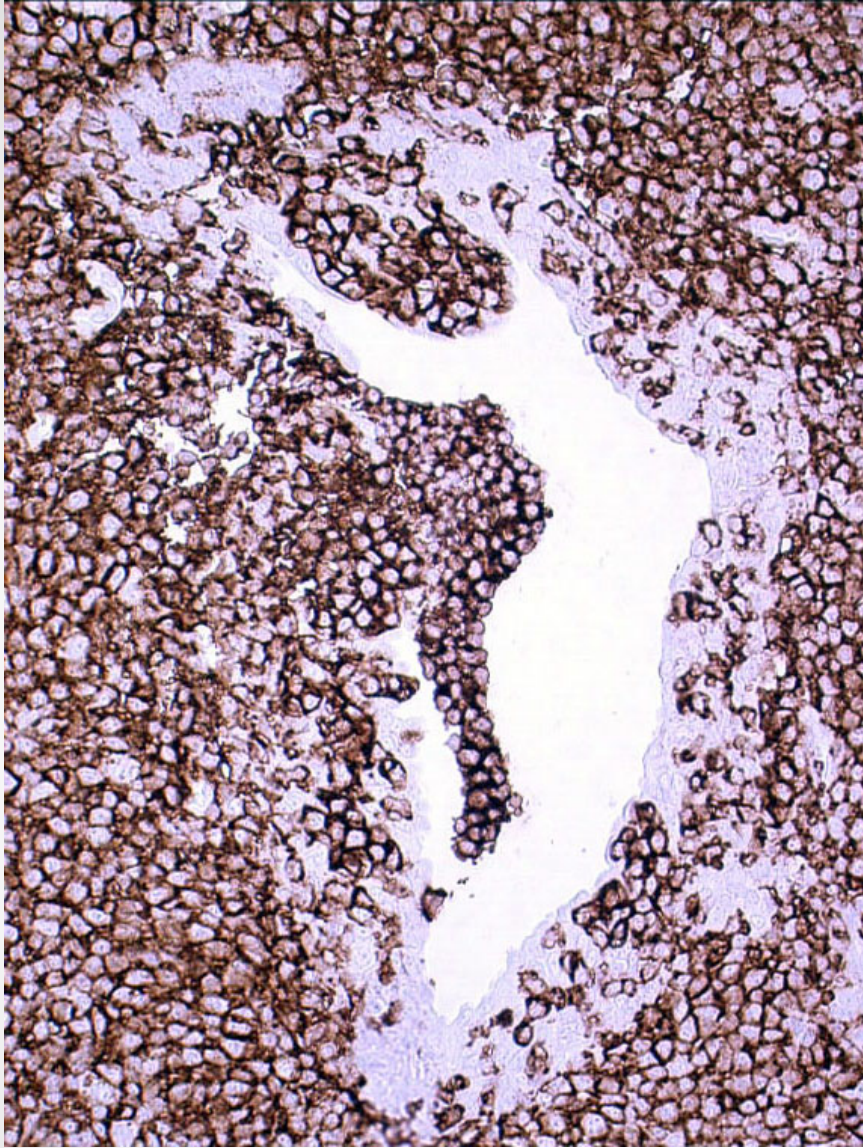
quindi si suppone che nella trasformazione neoplastica si susseguano:

- ***Una prima fase antigene-dipendente***
- ***Una fase tardiva di autonomia proliferativa***

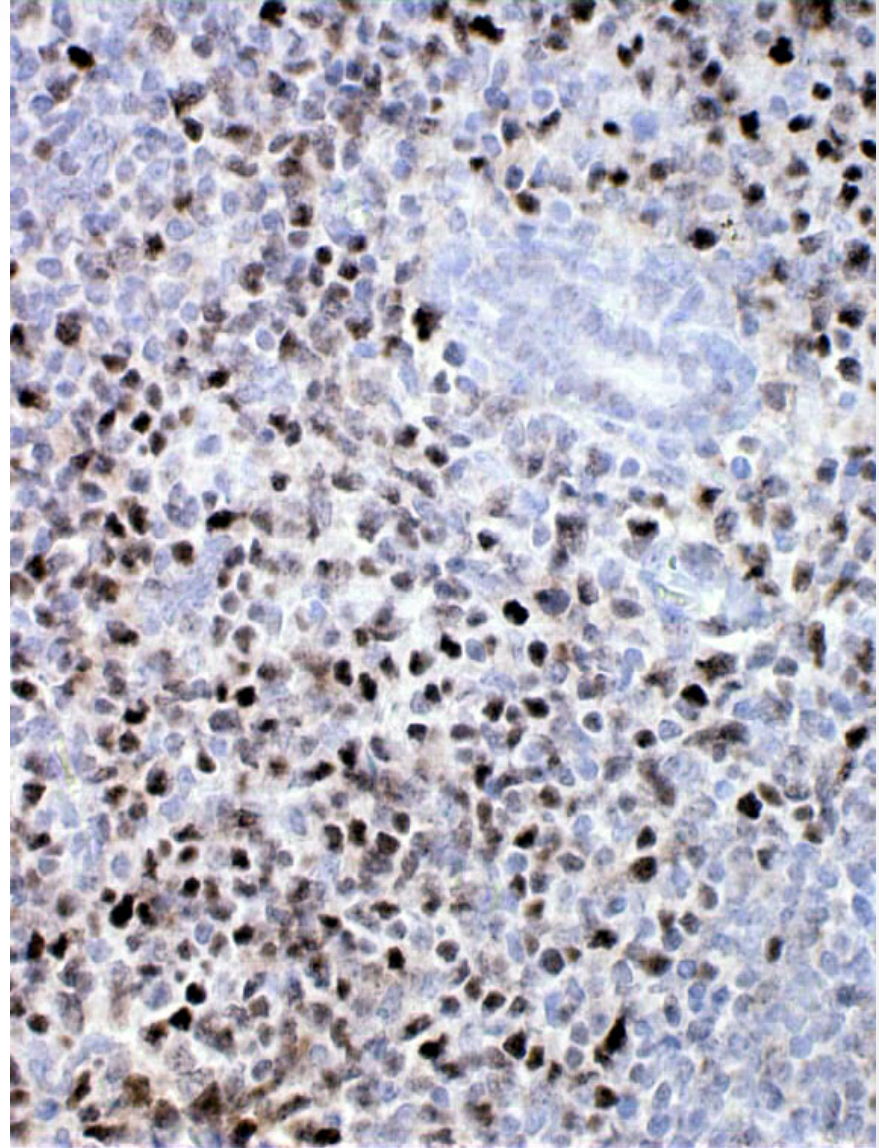
Consequente alla attivazione cronica causata dalle traslocazioni



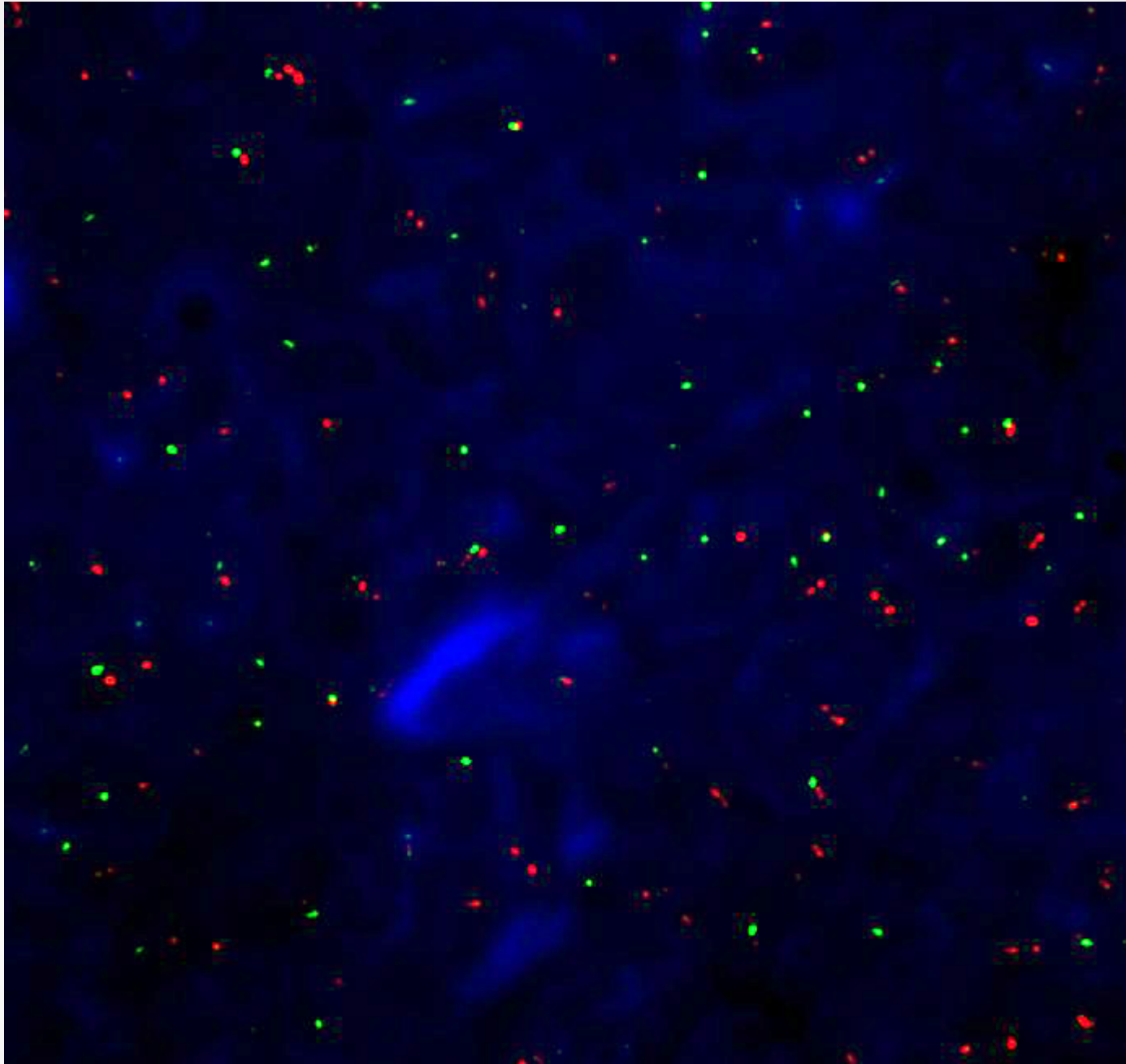




CD20



Bcl6



FISH – Malt1, Break-apart

LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma infoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- ***L. Linfoplasmacitico***
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

Linfoma Linfoplasmacitico-oide

Poco frequente

Sedi: Linfonodi, milza, sangue periferico, midollo osseo

**Sintomatologia: dispnea e astenia (anemia)
epistassi (piastrinopenia)
infiammazioni (neutropenia)
dimagrimento e sudorazioni notturne**

> delle immunoglobuline **IgM nel sangue periferico**

**Linfoma linfoplasmocitoide + IgM circolanti > 3g/dl =
*Macroglobulinemia di Waldenstrom***

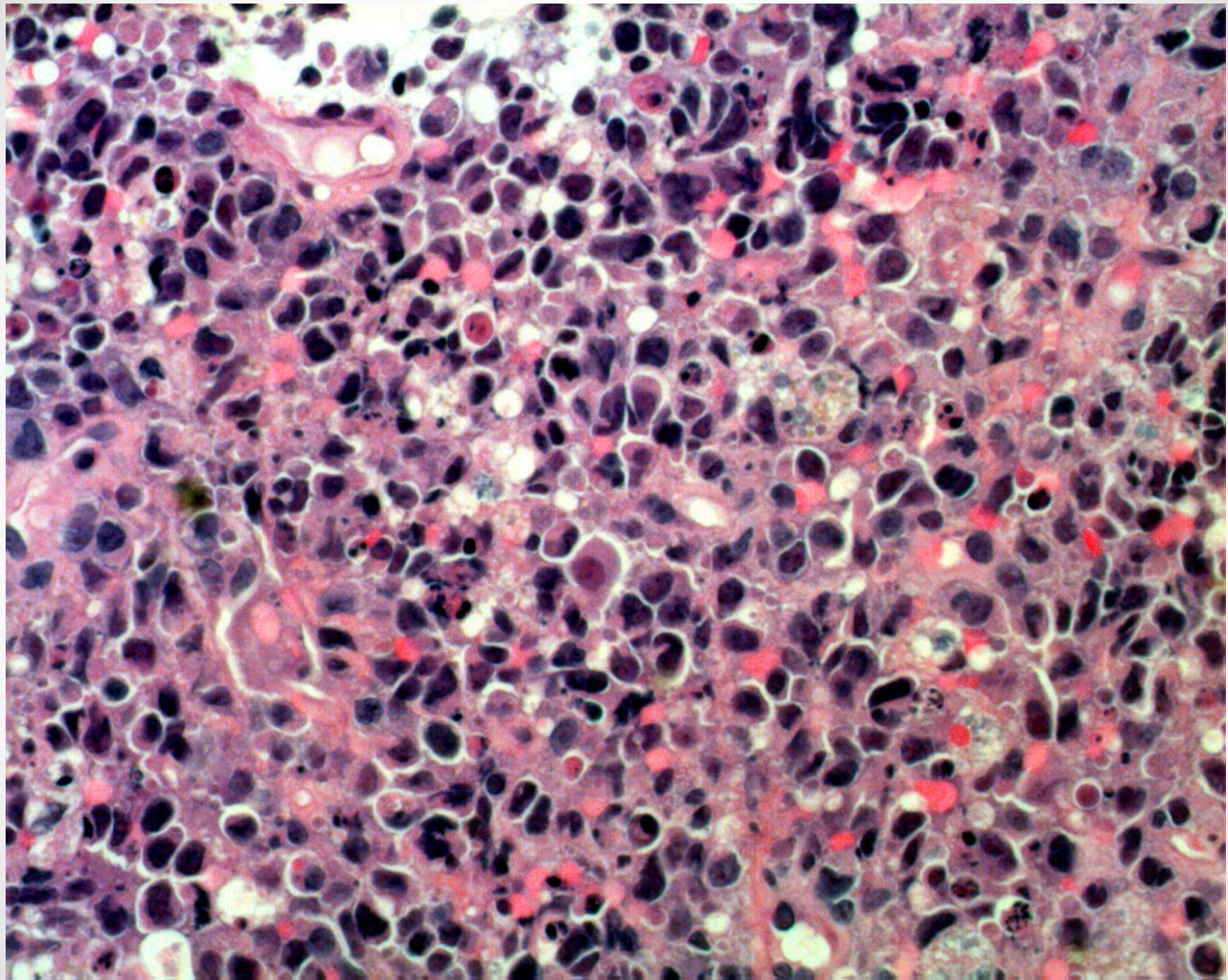
Linfoma Linfoplasmacitico-oide

Aspetti istologici

Infiltrazione diffusa di **piccoli linfociti maturi con differenziazione plasmocitoide** (linfonodi e milza)

Immunofenotipo: CD19, CD20, CD79a
 Ig citoplasmatiche (K o λ)
 CD5, CD23, CD10-

(dd LNH mantellari, follicolari, LLC)



LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma infoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

CD20

LNH a Grandi Cellule B (LCL-B)

40% di tutti i linfomi

Età: adulti e anziani

Esordio: Malattia sistemica III / IV stadio

Sedi elettive:

- Linfonodi**
- Organi parenchimatosi**
- Midollo emopoietico**
- Massa voluminosa localizzata**

LNH a Grandi Cellule B (LCL-B)

Sintomatologia: astenia, dimagrimento, febbre
 rapido aumento di volume dei linfonodi

Prognosi: IPI (International non-Hodgkin Lymphoma Prognostic
 Factor Index)

Età: > 0 < 60 anni

Stadio: *N° sedi extranodali interessate*
Performance status del paziente
Livelli sierici di DLH (lattato-deidrogenasi)

Risposta ottimale al trattamento chemioterapico

RC: 75-80% dei casi
 Guarigione 50% dei casi

LNH a Grandi Cellule B (LCL-B)

Patogenesi

Non è riscontrata una traslocazione caratteristica
possono essere presenti **più alterazioni genetiche**

- Traslocazioni di **BCL6** (35-40% dei casi) con > trascrizione
 - **BCL6** codifica per un repressore della trascrizione espresso nei centri germinativi → differenziazione in **linfocita B memoria** o **plasmacellula**
- > trascrizione di BCL6 → **arresto della maturazione con vantaggio proliferativo**

BCL6 → provoca riduzione della espressione di p53
<p53 impedisce l'eliminazione per apoptosi di cellule
con DNA danneggiato = **persistenza di cloni maligni**

LNH a Grandi Cellule B (LCL-B)

Aspetti istologici

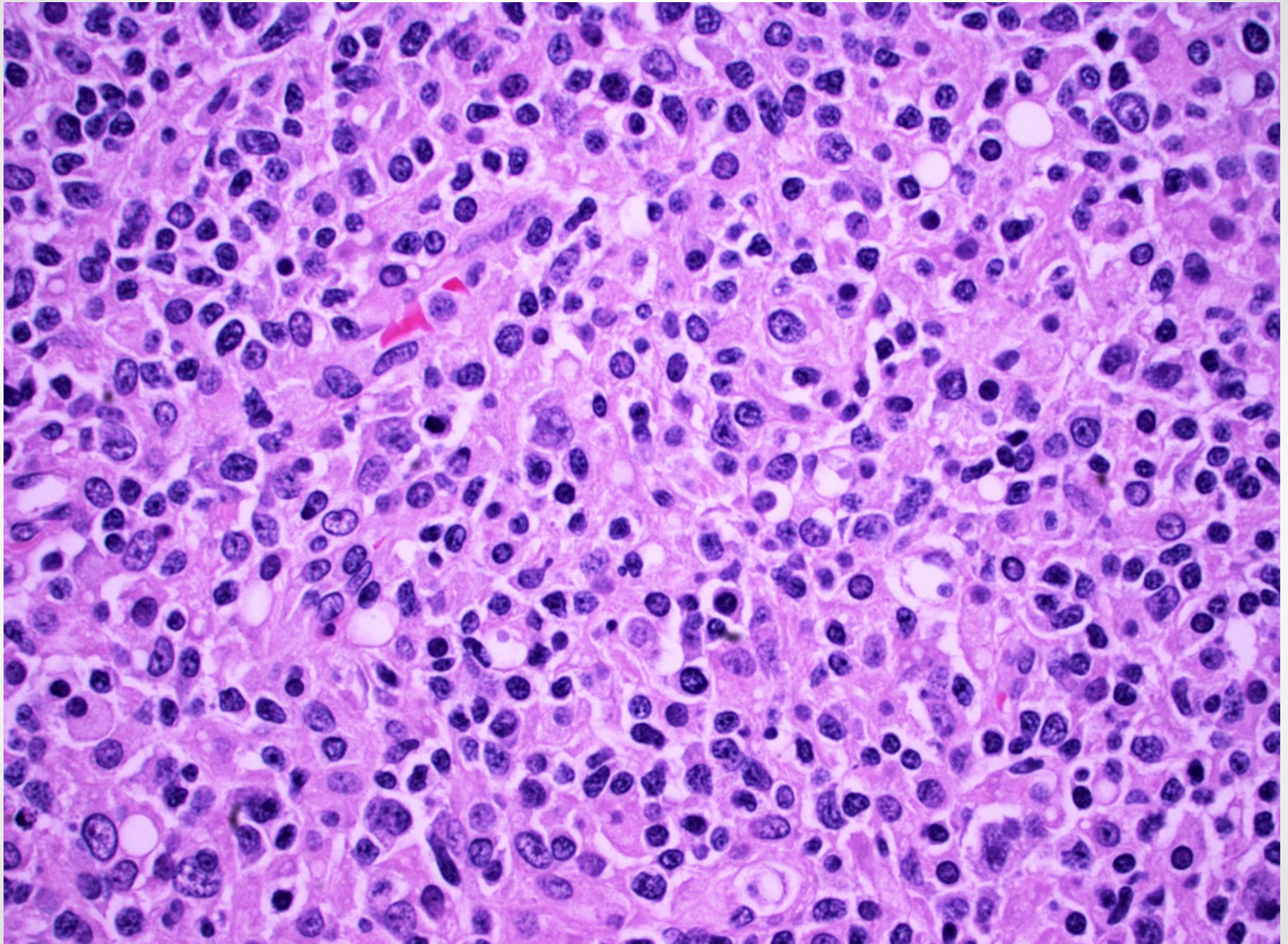
Sovvertimento totale della architettura linfonodale

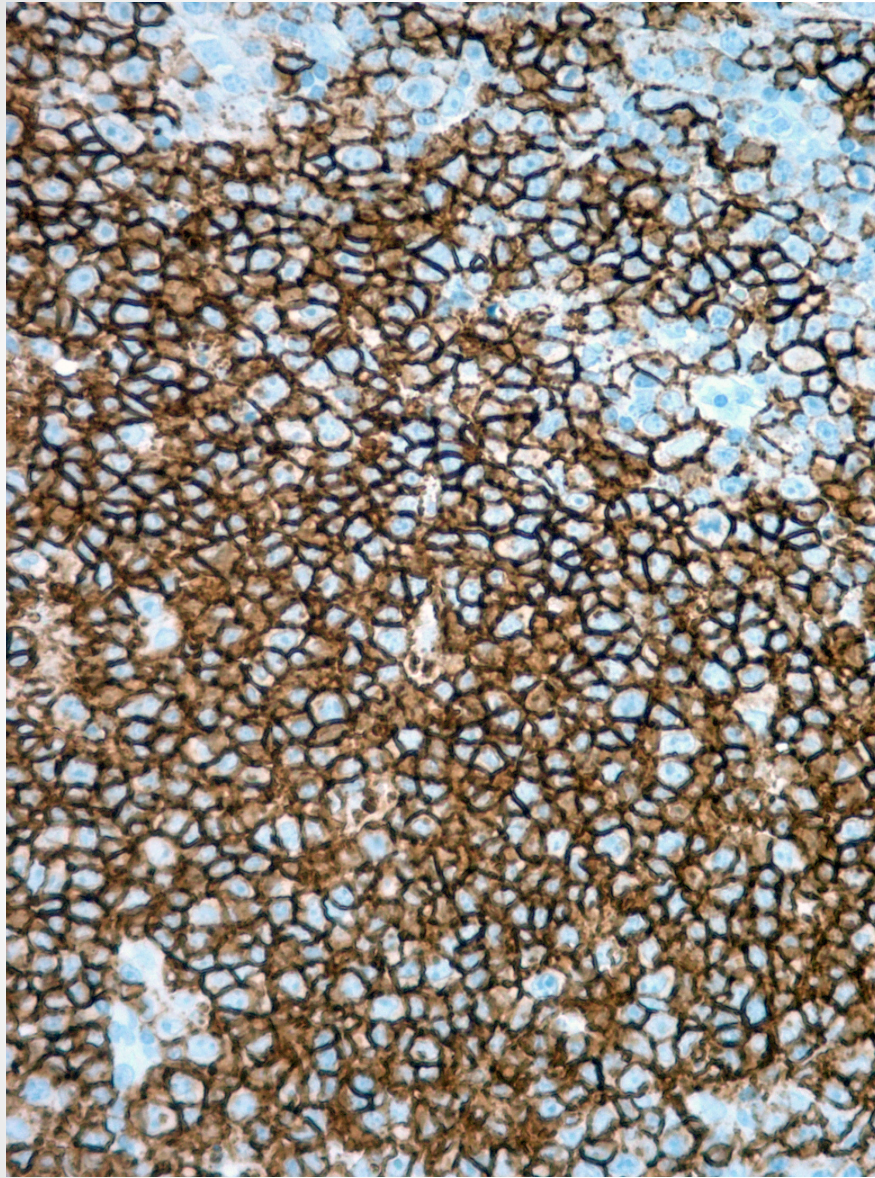
Cellule voluminose tipo **centroblasti o immunoblasti**

Aree necrotiche

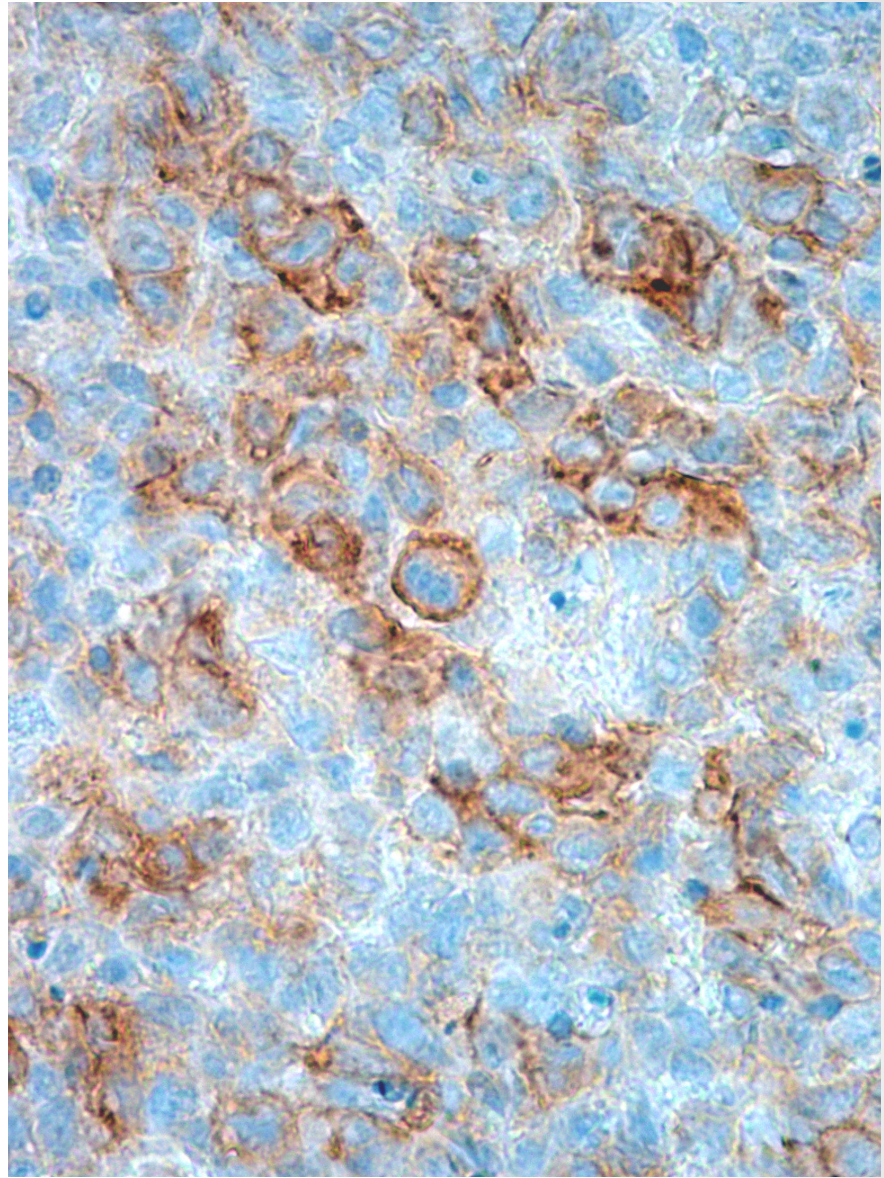
Attività proliferativa elevata (Ki67 >>>)

**Immunofenotipo: CD19, CD20, CD22, CD79a
 CD30+/-**





CD20



CD30

LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

LINFOMA DI BURKITT

Descritto da Burkitt nel 1958 come tumore delle ossa mascellari
Nel 1961 identificato come linfoma

Forma endemica Africa equatoriale sub-sahariana in aree dove è frequente la malaria
Età infantile
Ossa mascellari

Forma sporadica Occidente
Età infantile e adulta
Sede + frequente → ileo terminale e linfonodi
-frequente → reni, surreni, testicolo, ovaio, midollo emopoietico

Forma associata ad HIV Pazienti sieropositivi con immunodeficienza acquisita

Masse a crescita rapida per attività proliferativa elevata
Buona risposta alla chemioterapia



Patogenesi

-Infezione da EBV

95% dei casi di Burkitt endemico

30-40% dei casi associati ad HIV

20% dei casi sporadici

L' elevata incidenza di infezione virale nella forma endemica è in rapporto all' **immunodeficienza** indotta dalla **infezione malarica**

Il meccanismo d' azione del virus va riportato alla sua capacità di

Immortalizzare i linfociti B normali in vitro interferendo sulla loro capacità proliferativa

Nei casi **EBV negativi** vengono ipotizzati altri meccanismi

> della trascrizione dell' oncogene c-Myc

|

causa accumulo di proteina Myc

che è un fattore di trascrizione nucleare coinvolto nei processi di

Regolazione della funzione cellulare

Metabolismo energetico

Sintesi proteica

Apoptosi

Progressione nel ciclo cellulare

Per cui un ***eccesso di stimolazione della proliferazione cellulare non bilanciato da un meccanismo di controllo mediante apoptosi***

|

rappresenta il **meccanismo finale della trasformazione neoplastica**

Aspetti istologici

“a cielo stellato”

Cellule di medie dimensioni

Citoplasma scarso basofilo a limiti indistinti

Nuclei rotondi

Nucleoli multipli

Elevata attività proliferativa  Ki67 > 90%

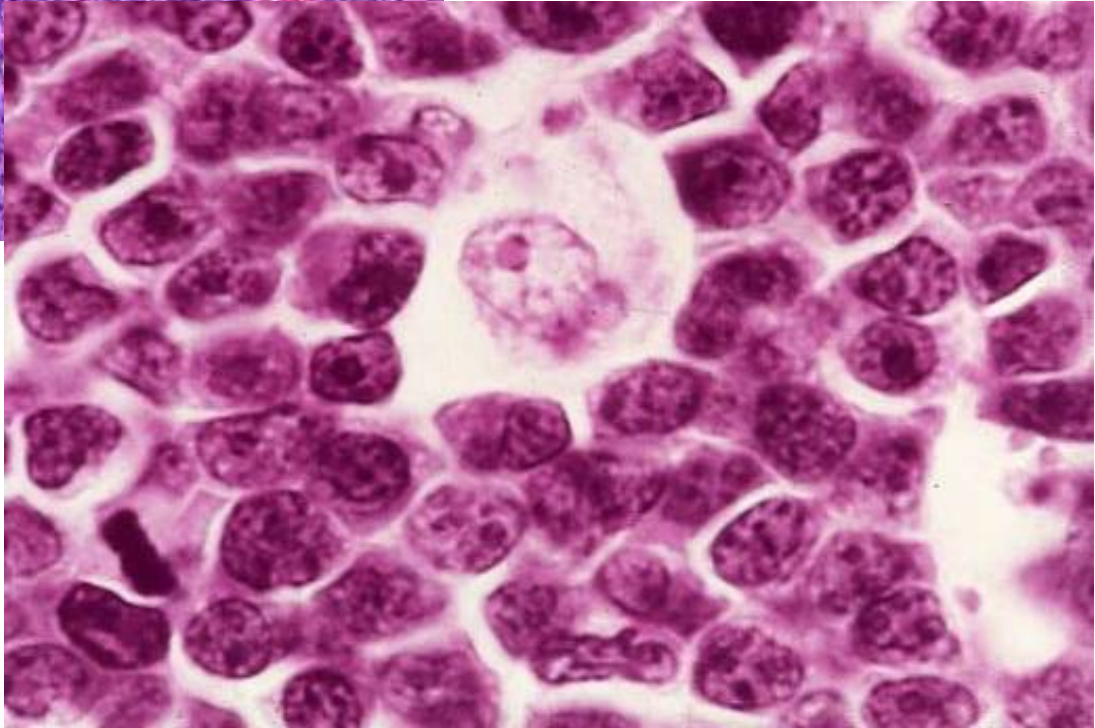
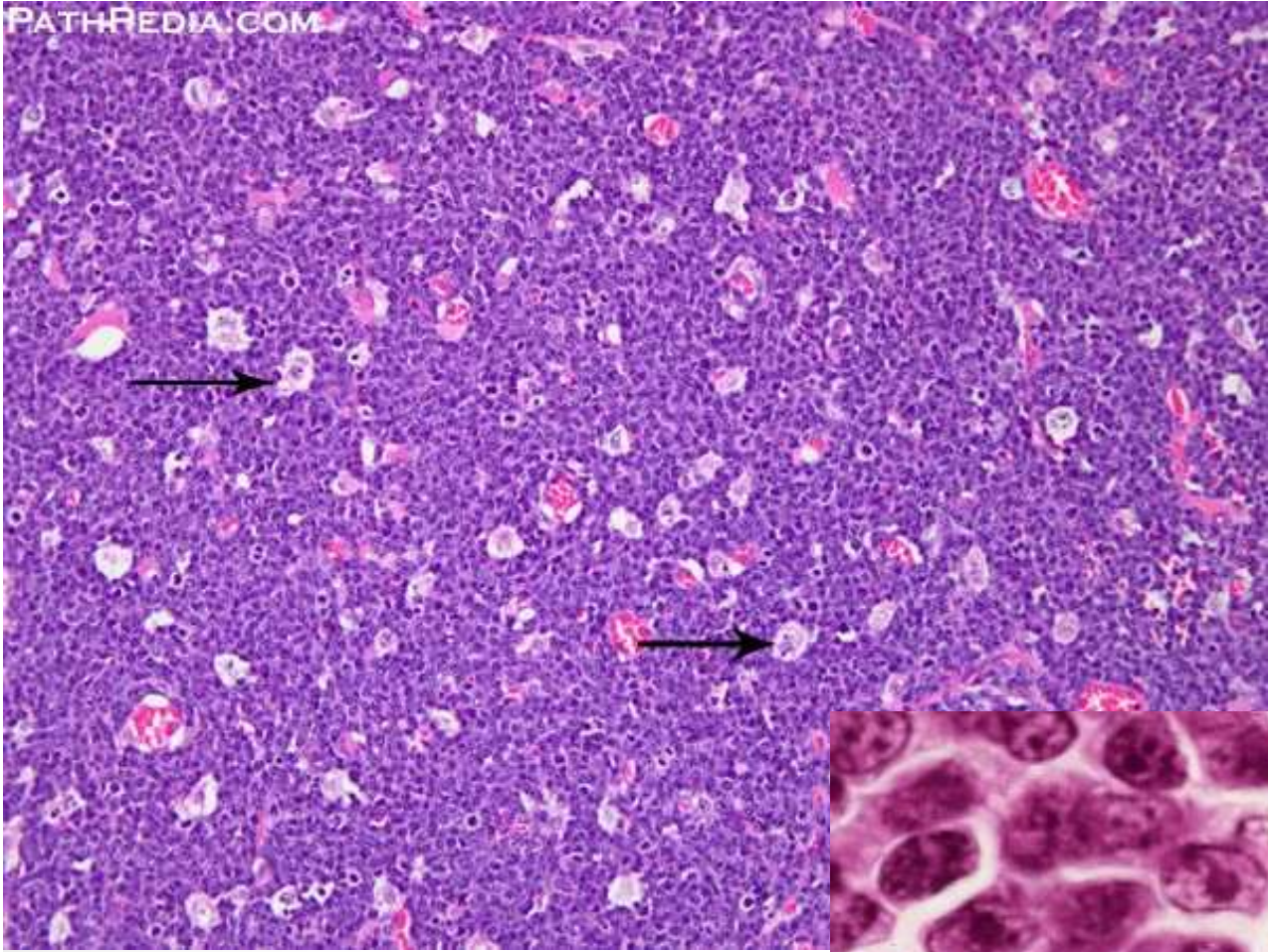
Apoptosi presente

+

Cellule macrofagiche

Citoplasma ampio e chiaro

con corpi tingibili (fagocitosi di frammenti nucleari)



LNH a Cellule B

Dai Precursori delle B

- *Linfoma linfoblastico*
- *LLA B*

Dalle cellule B mature

- *LLC / Linfoma linfocitico*
- *Leucemia Prolinfocitica BL*
- *L. Follicolari*
- *L. Mantellari*
- *L. Marginali*

Linfonodali

Extranodali(MALT linfomi)

Splenico

- *L. Linfoplasmacitico*
- *L. a grandi cellule* *Mediastinico*
 Intravascolare
 Delle cavità sierose
- *L. di Burkitt*
- *Tricoleucemia*
- *Mieloma*

Granulomatosi linfomatoide

Disordini linfoproliferativi post-trapianto

MIELOMA MULTIPLA

- **Età: media/avanzata**
- **Frequenza: 2° posto come neoplasia ematologica**
- **20% dei decessi per Leucemie / linfomi**
- **Fattori di rischio specifici ignoti**

MIELOMA MULTIPLO

Aspetti istologici:

- **Sovvertimento architetturale**
- **Agglomerati solidi, coesivi di cellule neoplastiche.**
- **Accrescimento intra-sinusale, simil-metastatico**
- **Cellule neoplastiche ampie, pleomorfe**
- **Nuclei a ferro di cavallo o reniformi, nucleolati**

IIC: CD30 diffusamente positivo (positività di membrana, Golgi, citoplasmatica)

CD2, CD3, CD5, CD38, CD138

ALK negativo

Plasmacellule neoplastiche, **clonali** e produttori ***Ig monoclonali*** dosabili nel siero e nelle urine

- **immunoglobuline complete**

IgG: 60%, IgA: 20-25%, IgM, IgD, IgE: rare

- **catena leggera (K o λ) = proteina di Bence-Jones**

La malattia può attraversare fasi progressive:

MGUS Monoclonal Gammopathy of Uncertain
Significance

|

Mieloma occulto o smoldering Mieloma
asintomatico

|

Mieloma multiplo / Leucemia plasmacellulare

MGUS

1% dei soggetti > 50 anni

3% “ “ > 70 “

Assenza di sintomatologia

Presenza nel siero di Ig monoclonali < 30g/l

Plasmacellule midollari < 10% isolate

Rischio annuo di progressione verso il MM 1%

Rischio in 20 anni del 25%

Mieloma occulto (smoldering)

Assenza di sintomatologia

Presenza nel siero di Ig monoclonali > 30g/l

Plasmacellule midollari > 10%

MM

Sintomatologia

Anemia

Lesioni osteolitiche

Fratture patologiche

Osteoporosi

Ipercalcemia

Infezioni

Insufficienza renale

(per deposizione di Ig monoclonale nei glomeruli)

Presenza nel siero di  **Ig monoclonali > 30g/l**

Plasmacellule midollari  **> 30%**

Evoluzione:

Estensione extramidollare della malattia

Infiltrazione dei tessuti molli

Leucemia plasmacellulare

Amiloidosi sistemica primitiva

(per deposizione nei tessuti della catena leggera in eccesso, kappa o lambda in forma beta-fibrillare)

Patogenesi

N Plasmoblasti post-centro germinativo
O |
R Completato il processo di ipermutazione somatica
M |
A Effettuato il cambiamento della catena pesante in IgG
L |
E Migrazione nel midollo osseo → maturazione

Meccanismi molecolari

30% dei casi Cariotipo iperdiploide delle cellule neoplastiche con
rare traslocazioni
70% “ Traslocazioni

Le alterazioni genetiche in tutti i casi sia iperdiploidi che traslocati

causano > di espressione delle cicline

queste agiscono sulle plasmacellule

>la responsività a stimoli proliferativi delle citochine del midollo

l'eccessiva proliferazione favorisce ulteriori alterazioni genetiche

progressione della malattia

Ruolo del microambiente osteo-midollare

La presenza delle cellule neoplastiche

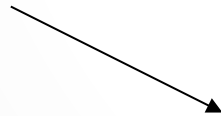
altera **la omeostasi** e mediante la produzione di **citochine**

attiva gli osteoclasti e favorisce il **riassorbimento osseo con**

conseguente

osteolisi

Segnali che partono dal microambiente verso le plasmacellule



le rendono **resistenti all'apoptosi ed anche alla chemioterapia**

BOM nel Mieloma

Incremento 15%,20%,30% numero delle plasmacellule

Pattern di infiltrazione :

interstiziale

nodulare

diffuso

Compromissione dell' emopoiesi fino alla soppressione

IIC CD138,CD 38 positivi (come nelle plasmacellule normali)

CD19 negativo (positivo nelle plasmacellule normali)

Catene K, Catene Lambda monoclonalità

-PLASMOCITOMA SOLITARIO DELL' OSSO

-PLASMOCITOMA EXTRAOSSEO

-MIELOMA OSTEOSCLEROTICO (POEMS –syndrome)

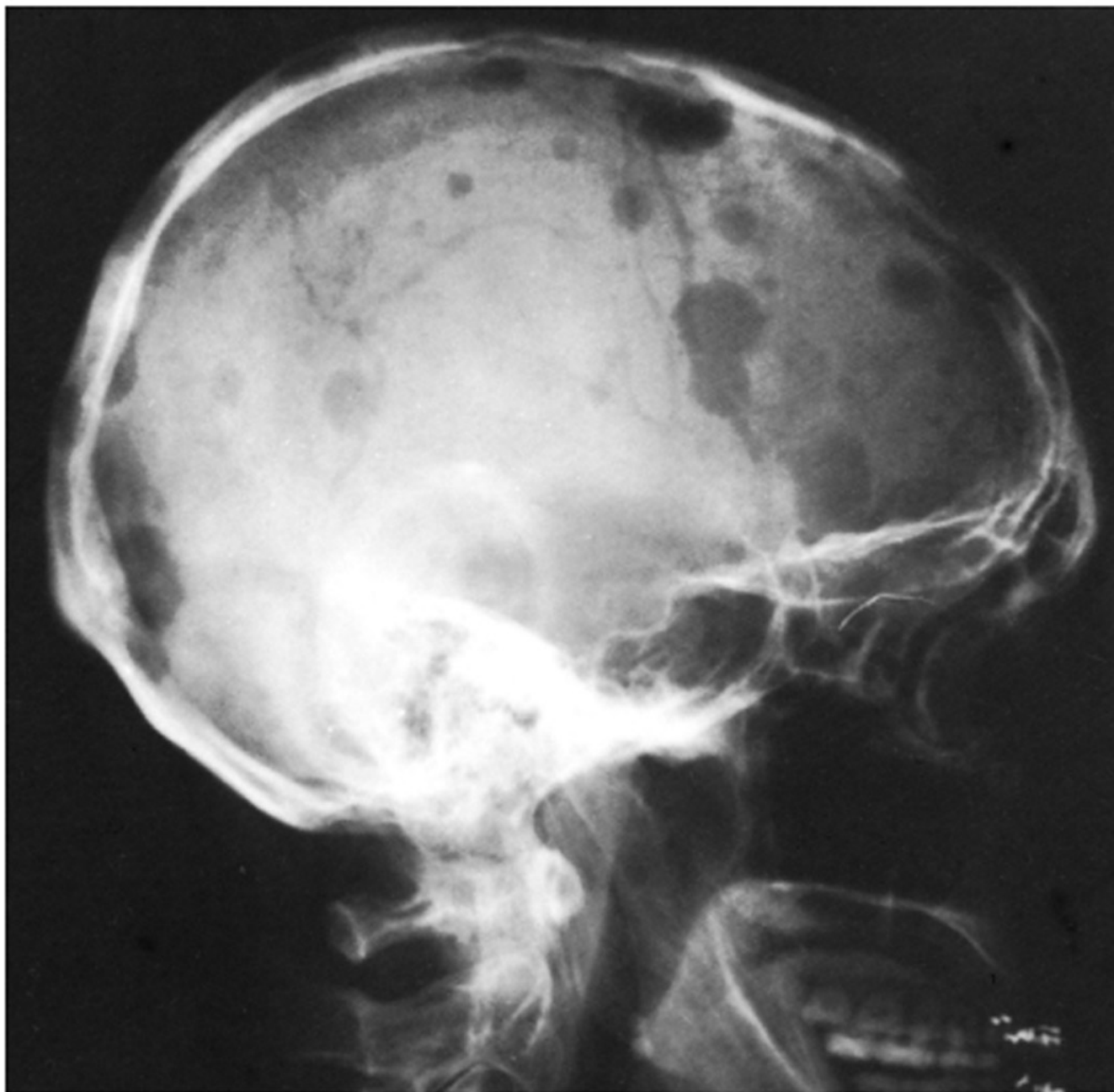
Polineuropatia

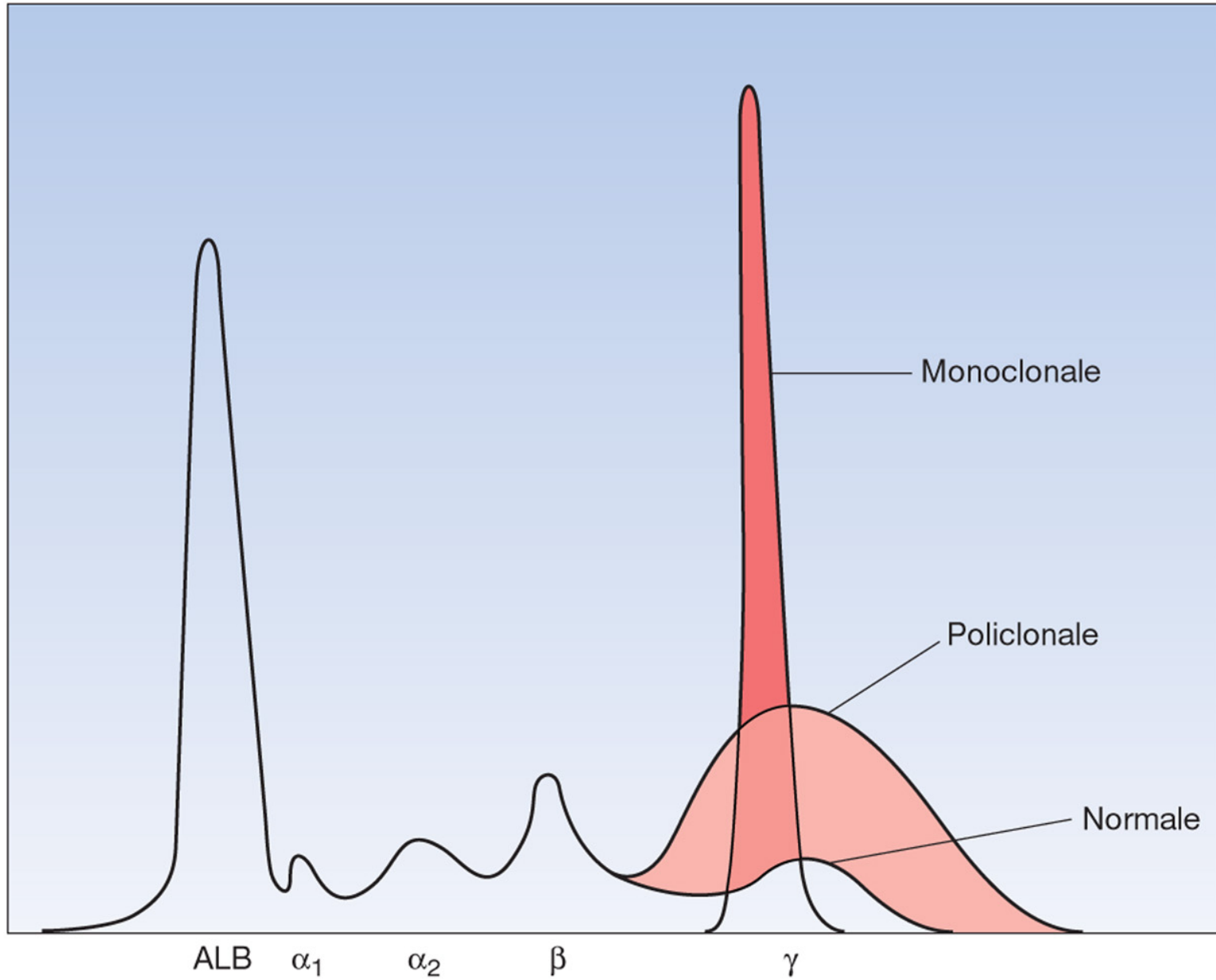
Organomegalia

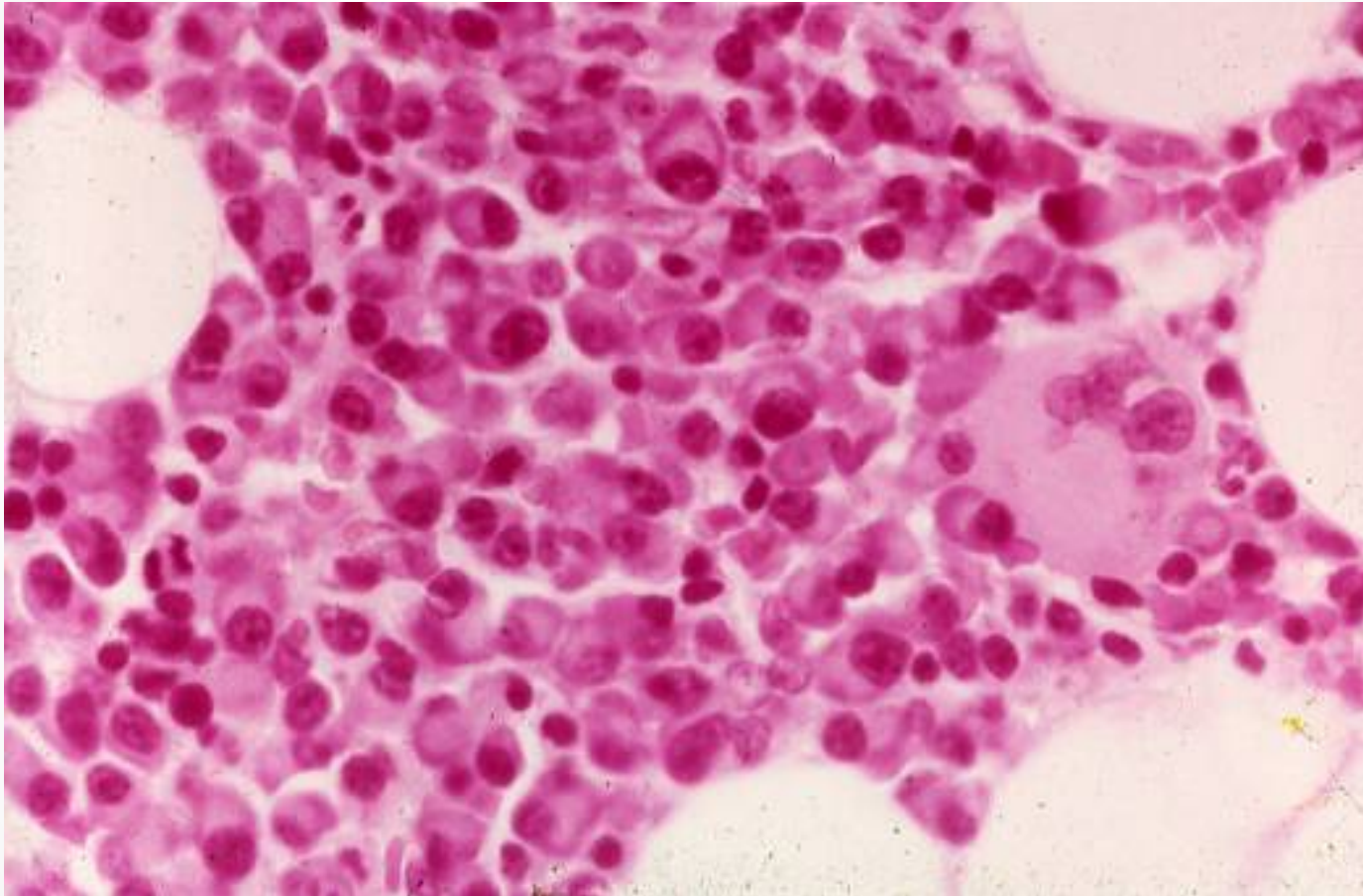
Endocrinopatie

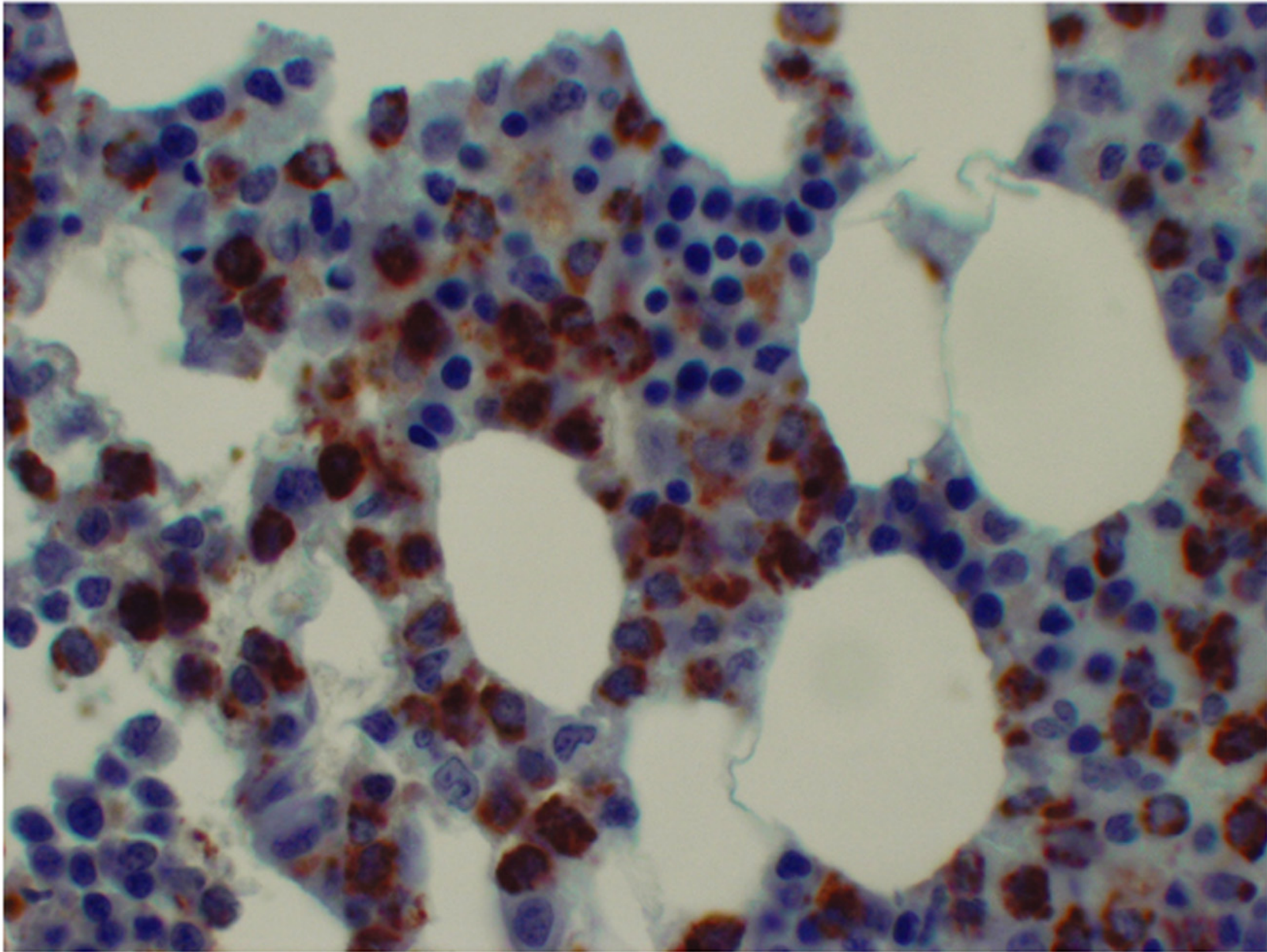
Gammopatia **M**onoclonale

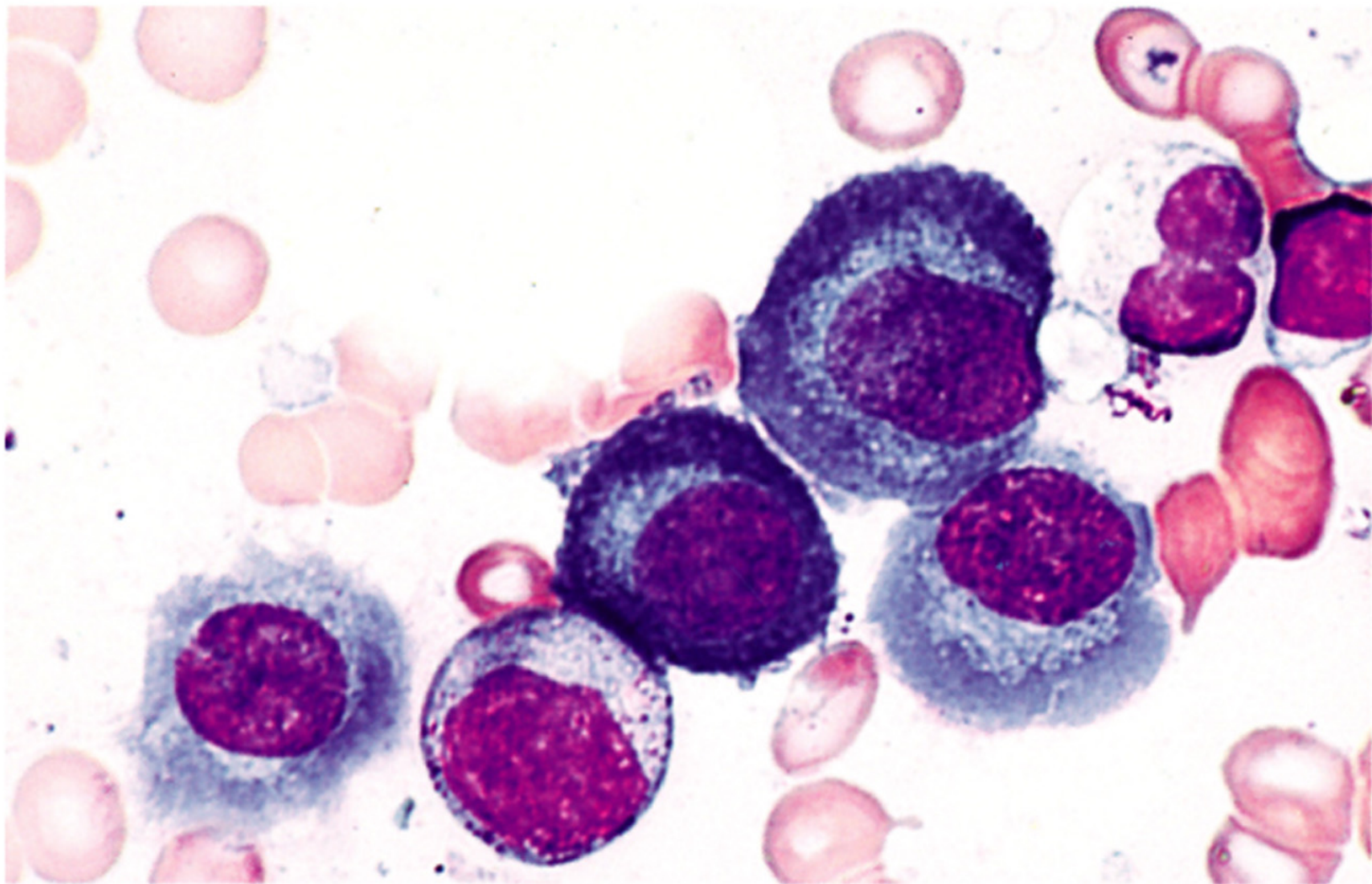
Skin Alterazioni cutanee

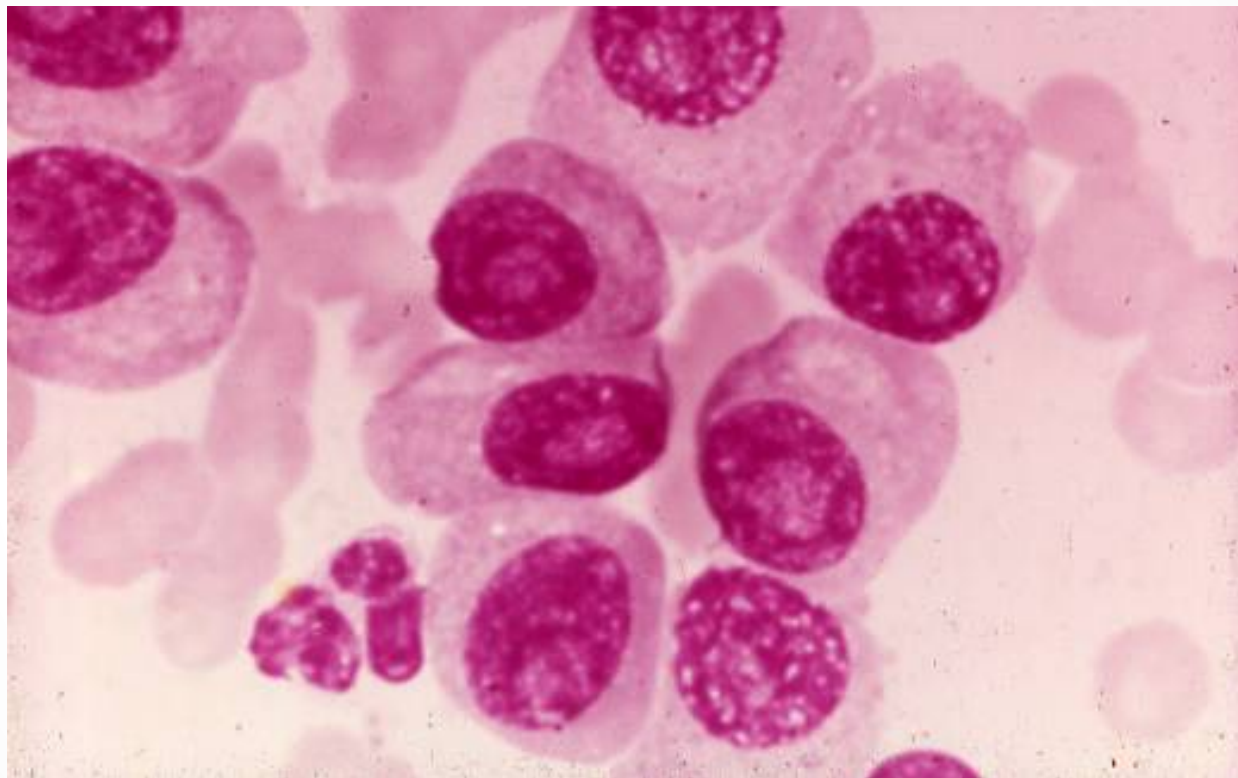












Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

LINFOMA A CELLULE T ADULTE

Malattia sistemica largamente disseminata

(linfonodi,cute,milza,polmone,fegato, tratto gastrointestinale,SNC)

Cellule linfoidei **altamente pleomorfe,anaplastiche** ,di varia dimensione

Causata da un retrovirus conosciuto come HTLV-1

(virus della leucemia umana a cell T,tipo 1) che è endemico nel Sud-ovest del Giappone,nei Caraibi e in Africa centrale dove gli individui sono esposti fin dai primi anni di vita.

Lunga latenza

Età solo adulti da 20 a 80 anni

IIC → CD3,CD5,CD4 positivi CD8-

Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

LINFOMA EXTRANODALE A CELLULE NK/T di tipo nasale

La > parte dei casi sono a cell NK Alcuni casi sono a cell T

Linfoma extranodale

cavità nasali,nasofaringe,seni paranasali,palato

caratterizzato da danno vascolare,fenomeni distruttivi necrotici delle mucose e dei tessuti adiacenti (**midline lethal granuloma**)

Associazione col virus Epstein-Barr (probabile ruolo patogenetico del virus)

Età adulta

Frequenza Asia, Messico



Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

LINFOMA a Cell T associato ad enteropatia

Distribuzione geografica : + frequente nelle aree con elevata prevalenza della malattia celiaca (Nord-Europa) :

80-90 % associata alla *celiachia*

Ulcerazione della mucosa con Linfociti intraepiteliali e trasformazione in grandi cellule talora pleomorfe

Mucosa adiacente con atrofia dei villi e iperplasia delle cripte

10-20% dei casi (tipo II) forma sporadica non associata alla celiachia

cellule monomorfe di medie dimensioni

IIC CD3 +CD4- con presenza di CD30 + nelle cellule pleomorfe del tipo associato alla celiachia

Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

PANNICULITE SOTTOCUTANEA

Linfoma a cellule T citotossiche

Frequenza raro <1% dei LNH

F>M Età 20% < 20 anni

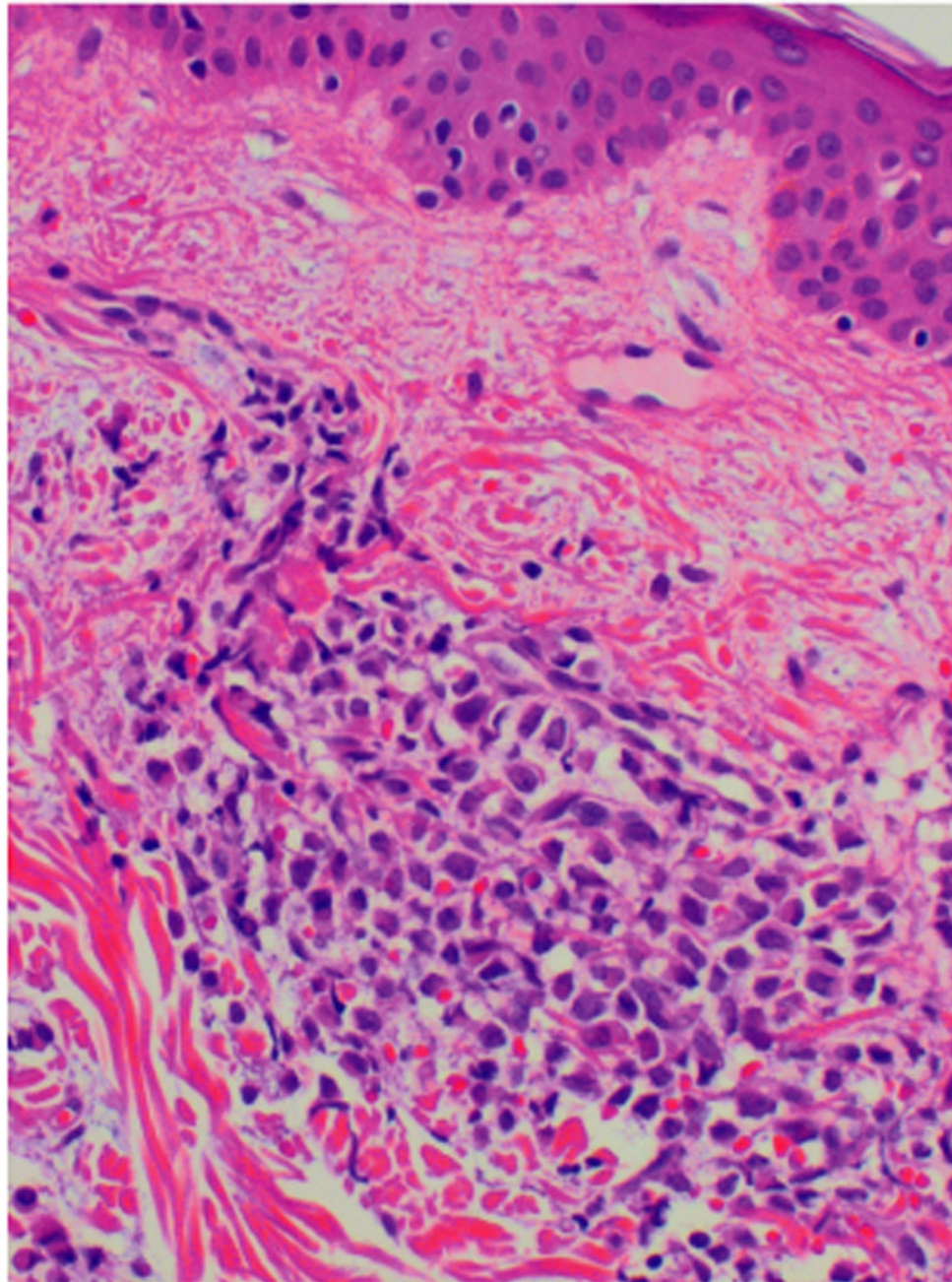
Nel 20% dei casi malattia autoimmune associata (soprattutto il Lupus eritematoso sistemico)

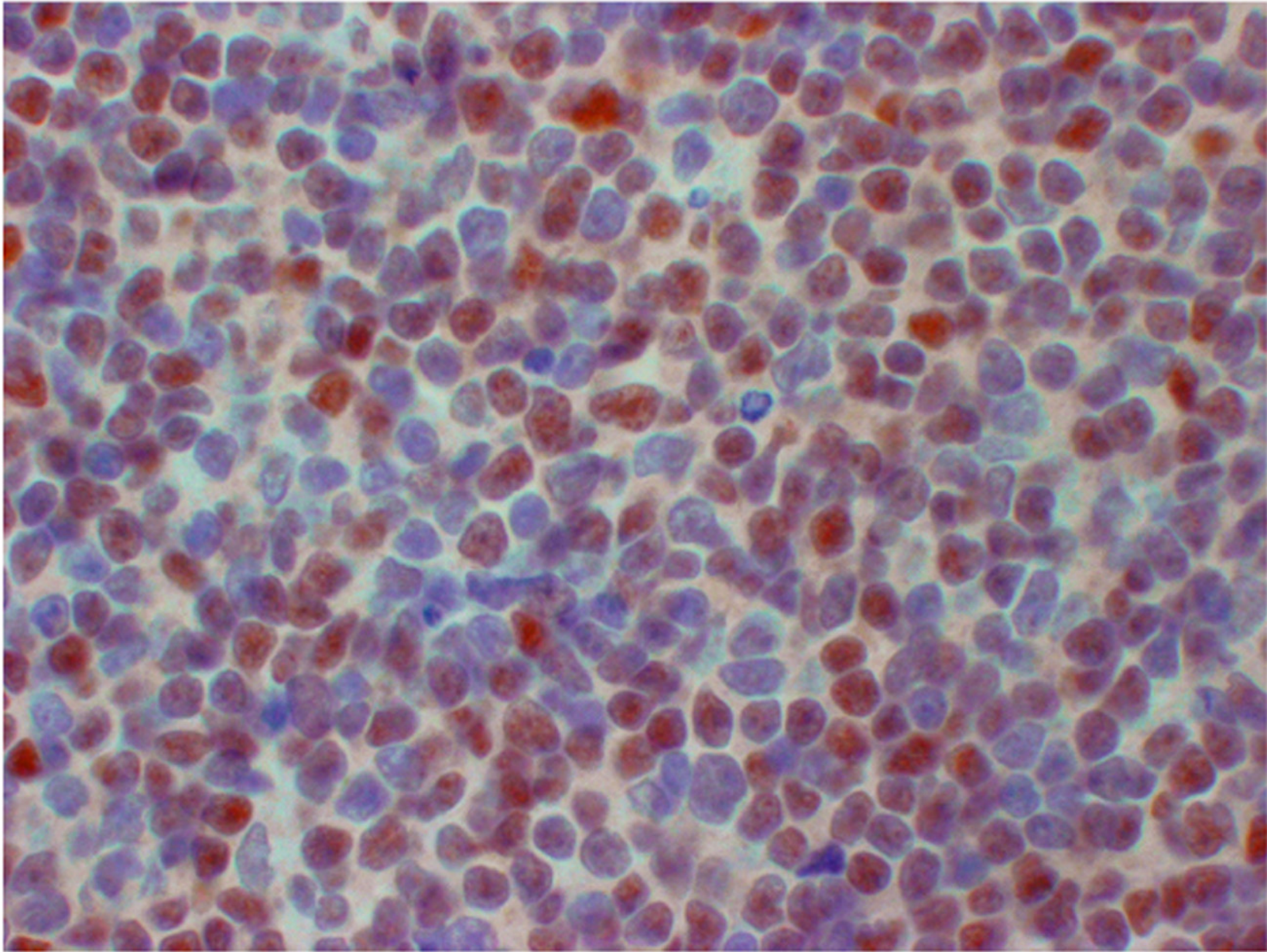
Noduli multipli sottocutanei (arti e tronco) da cm 0.5 a cm 3-4 talora necrotici -Assenza di linfadenomegalia

Infiltrato linfomatoso a sede sottocutanea con tendenza a circondare le singole cellule adipose

Commistione con istiociti vacuolizzati che fagocitano il materiale lipidico da distruzione delle cellule adipose

IIC CD8 +, granzyme B +





Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alK + alk -

MICOSI FUNGOIDE

Linfoma T **cutaneo epidermotropo**

Frequenza : **è il + frequente tra i linfomi T cutanei**

M>F Età prevalentemente adulta

Decorso clinico prolungato con progressiva evoluzione delle lesioni da **chiazze rossastre fino alle placche ulcerate**

Negli ultimi stadi ci può essere interessamento infonodale e viscerale

MF

Istologicamente

infiltrato a banda costituito da linfociti e istiociti

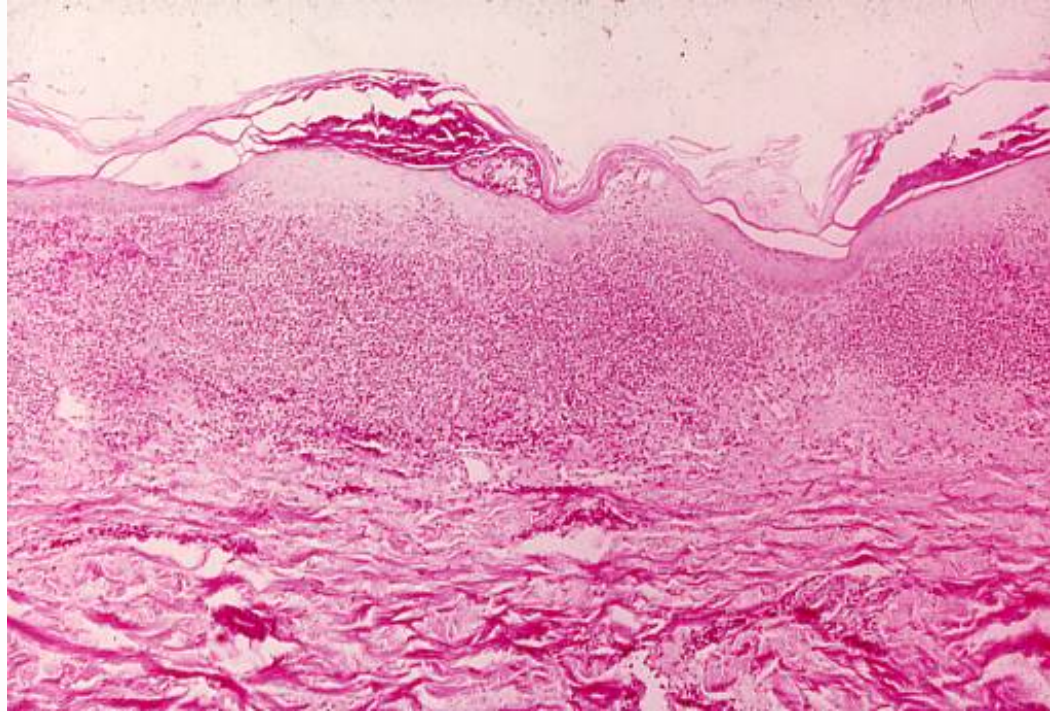
Spiccato **epidermotropismo**:

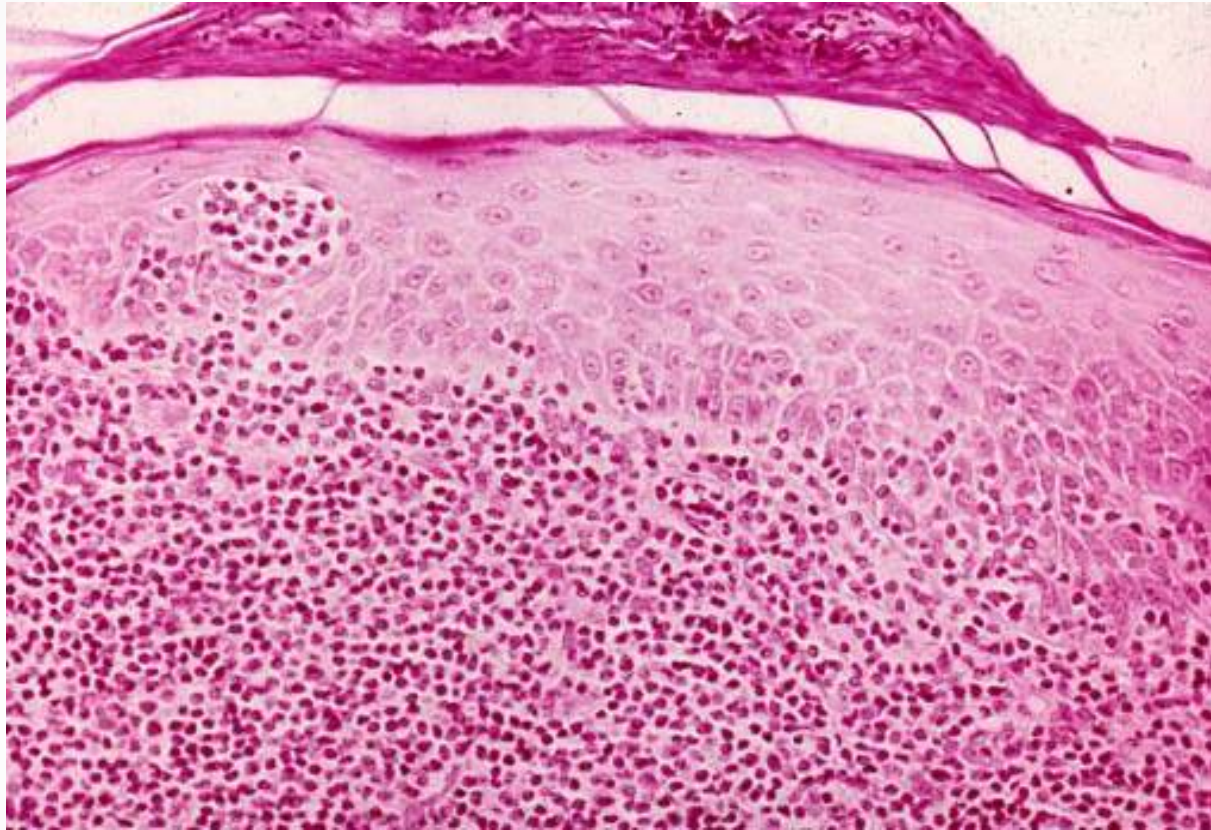
cellule linfoidi atipiche, di piccole o medie dimensioni con **nuclei indentati cerebriformi** che colonizzano l'epidermide singolarmente o a gruppetti (**microascessi di Pautrier**)

CD3,CD5,CD4 positive,CD8 negative

Negli stadi più avanzati

- l' infiltrato si estende al derma con cellule voluminose, blastiche CD 30 positive o negative
- < l' epidermotropismo





SINDROME DI SEZARY

Rara

Aggressiva con sopravvivenza a 5 anni del 10-20%

Morte per infezioni opportunistiche

Prognosi : dipende dal grado di interessamento linfonodale e di

leucemizzazione

Caratterizzata dalla triade:

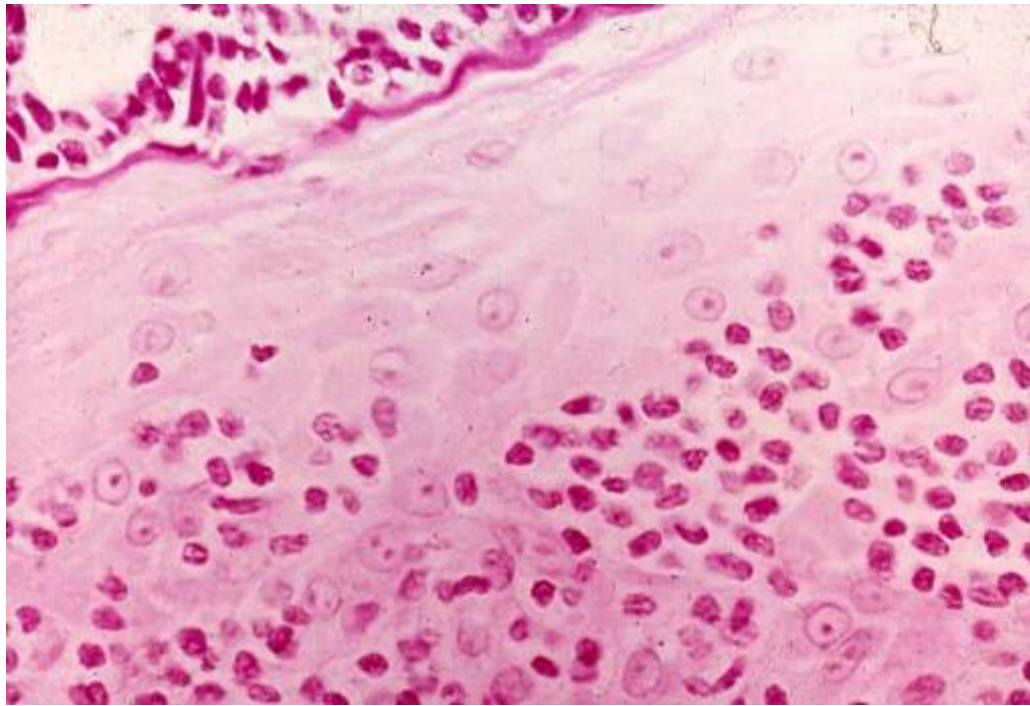
-Eritrodermia

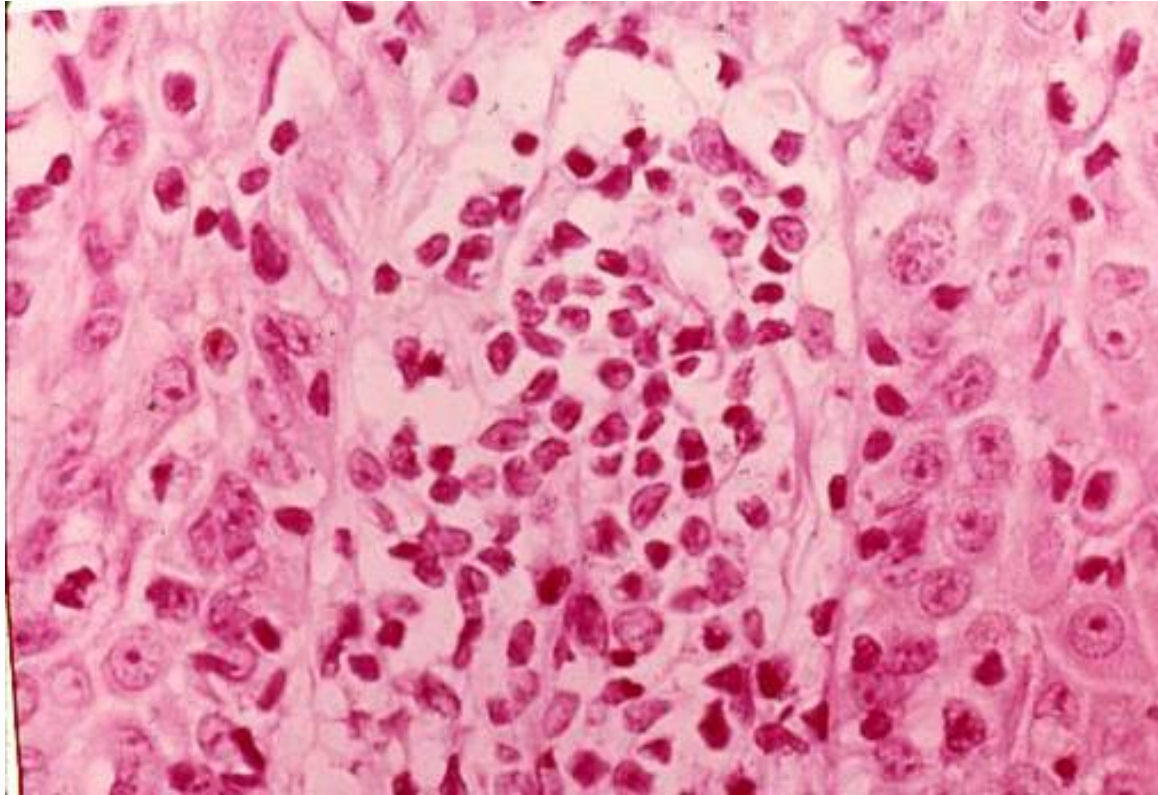
-Linfoadenopatia generalizzata

-Cell di Sezary *nella cute, nei linfonodi e nel sangue periferico

* linfociti neoplastici T con nuclei cerebriformi

IIC → CD2, CD3, CD5 positivi





Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

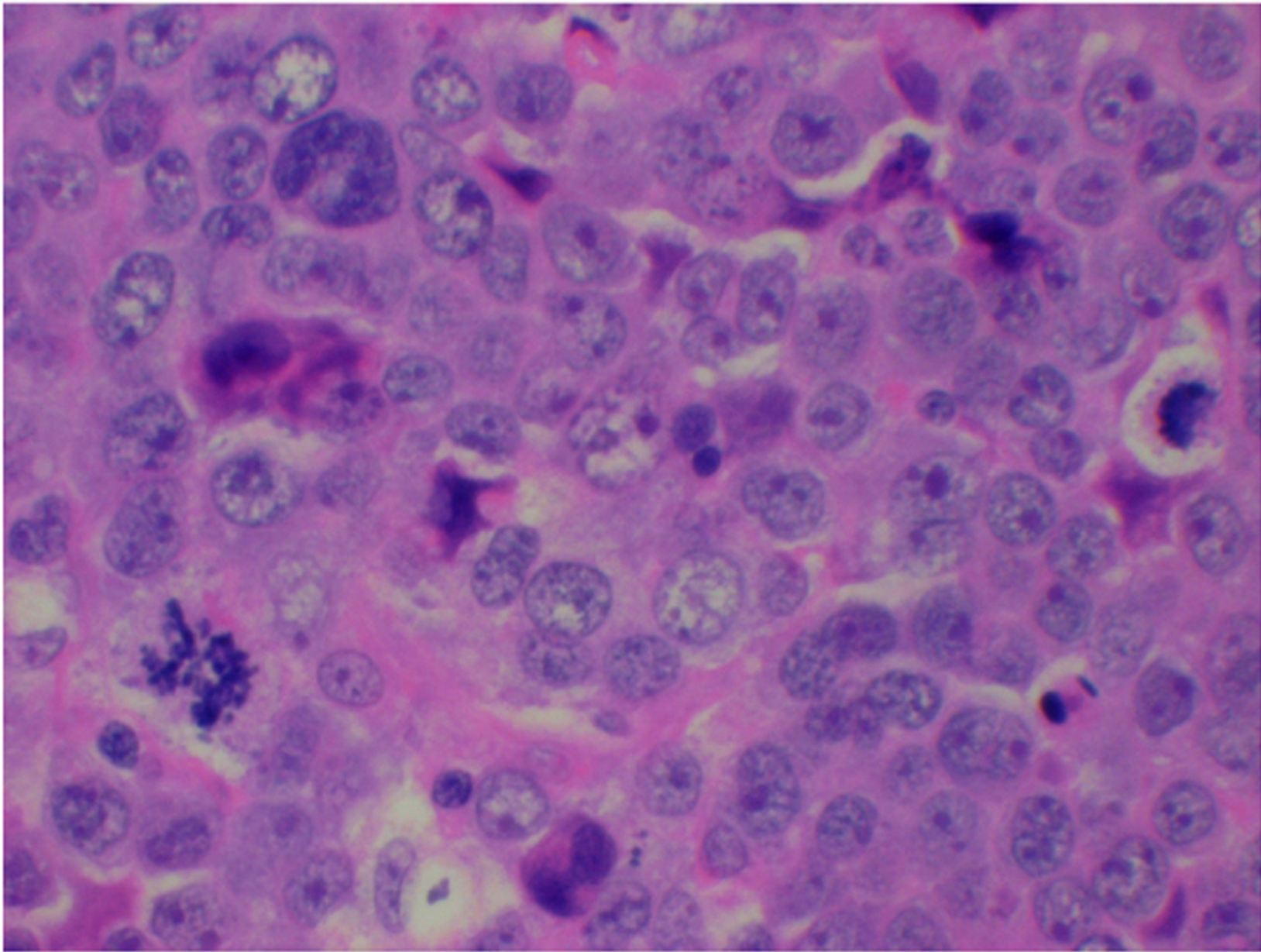
Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

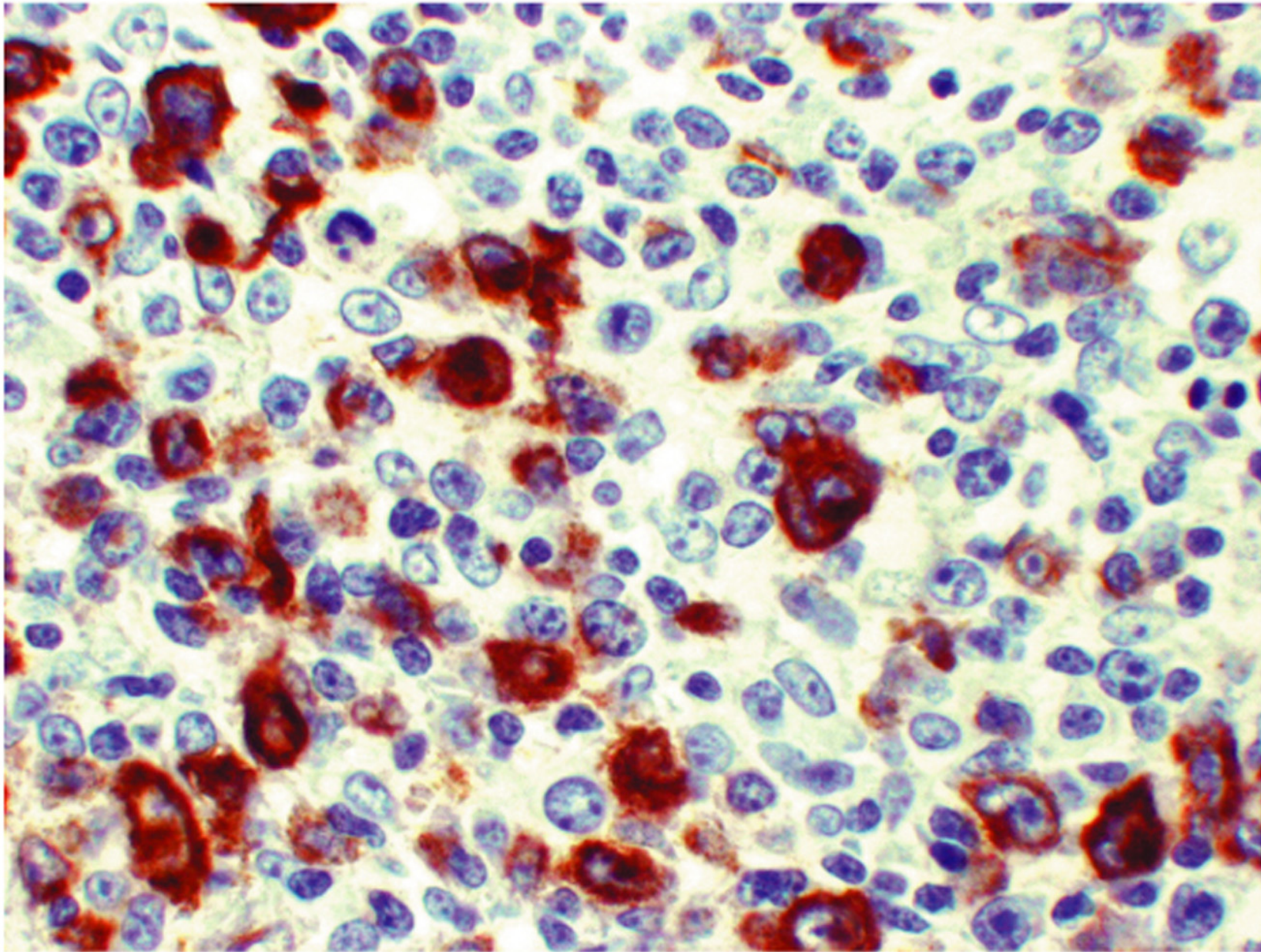
Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -





LINFOMI CUTANEI A CELLULE T - CD30 POSITIVI

Linfoma cutaneo primitivo a grandi cellule anaplastiche

Noduli o papule solitari o multifocali

possibile regressione spontanea, parziale o totale

Cellule voluminose, anaplastiche CD30 positive

non epidermotropismo

Papulosi linfomatoide

Papule e/o noduli cutanei tronco /estremità

Regressione spontanea 3-12 settimane / Ricomparsa

Durata della malattia mesi → 40 anni

Cellule voluminose tipo RS like CD30 positive

piccole cellule atipiche con nucleo cerebriforme CD3 positive

Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

LINFOMA A CELLULE T PERIFERICHE

Gruppo di linfomi a cellule T mature

Età adulta

Sede Linfonodale

Extranodale (cute e tratto gastrointestinale)

Comportamento aggressivo

Scarsa risposta alla terapia

Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

LINFOMA ANGIOIMMUNOBLASTICO

Età media o anziana

Associazione con virus Epstein Barr → possibile ruolo eziologico

Le cellule neoplastiche sono T

Malattia sistemica con
linfadenomegalia, epatosplenomegalia, ipergammaglobulinemia,
rash cutanei, prurito, versamento pleurico e peritoneale,
artrite, fattore reumatoide positivo, anticorpi antimuscolo liscio

LINFOMA ANGIOIMMUNOBLASTICO

Aspetti istologici

Architettura linfonodale distorta

Marcata proliferazione di venule a endotelio alto

Infiltrato linfoide polimorfo paracorticale

commisto a granulociti eosinofili, plasmacellule e istiociti

Cellule voluminose di tipo immunoblastico

Cell tipo RS EBV positive

IIC CD3,CD2,CD5 positivi

Prognosi

Decorso aggressivo Possibile trasformazione in Linfoma a grandi cell B

Sopravvivenza < 3 anni

Linfomi a cellule T

Dai precursori delle cellule T

Linfoma linfoblastico T

LLA T

Linfoma /Leucemia a cell.NK

Dai Linfociti T maturi/periferici/cell NK

Leucemia prolinfocitica T

Leuc a linfociti T granulati

Leucemia a cellule NK

Leuc/linf a cellule T dell'adulto

Linfoma NK/T nasal type

Linfoma T di tipo enteropatico

Linf epato-splenico a cell T (gamma/delta)

Linf a cell T (panniculite sottocutanea)

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

Linfoma cutaneo a grandi cell T CD30 positive

Linfoma T periferico

Linfoma angioimmunoblastico

Linfoma anaplastico a grandi cellule alk + alk -

LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE ALK POSITIVE

Traslocazione che interessa il gene ALK

Espressione della proteina ALK (Kinase protein)

Espressione del CD30

Età primi 3 decenni di vita

M > F

Sedi linfonodali

extranodali (cute, osso, tessuti molli, polmone, fegato)

Clinicamente presentazione in stadio avanzato con sintomi B

Istologia

Linfonodi struttura sovvertita totalmente /parzialmente

Caratteristica **crecscita intrasinusale** → dd tumore metastatico nei linfonodi con struttura parzialmente conservata

Cellule di dimensioni variabili

Caratteristica presenza di **cellule voluminose,pleomorfe,con** ampio citoplasma spesso in sede perivascolare

Nuclei a ferro di cavallo

CD30 positive, ALK positive*

***Espressione citoplasmatica,nucleare,nucleolare**

LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE

ALK NEGATIVE

Età adulta 40-65 anni

Sedi Linfonodali

Extranodali (Ossa,cute,tessuti molli)

CD 30 +

Stadio avanzato alla presentazione

Prognosi peggiore delle forme ALK positive

