

NEOPLASIE DEI TESSUTI LINFODI I LINFOMI

Anatomia - organi linfoidi primari e secondari

primary lymphoid organs

- thymus
- bone marrow

secondary lymphoid organs and tissues

- Waldeyer's ring (tonsils and adenoids)
- bronchus-associated lymphoid tissue
- lymph nodes
- bone marrow
- spleen
- lymphoid nodules
- mesenteric lymph nodes
- Peyer's patch
- urogenital lymphoid tissue
- lymph nodes

Gli organi coinvolti nello sviluppo e nel funzionamento del sistema immunitario sono suddivisi in:

- **Organi primari o centrali**
- **Organi periferici.**

Negli **organi centrali**, il midollo osseo ed il timo, originano i precursori delle cellule della linea linfocite B e della linea linfocite T e si differenziano in numerosi tipi di effettori linfociti fra loro differenti per fenotipo e funzione. **Sede da cui originano le cellule del sistema immunitario e dove risiedono i precursori delle cellule B e T.**

I linfonodi, la milza ed il tessuto linfatico associato alle mucose (MALT) costituiscono un insieme definito **tessuto linfocite periferico**, deputato alla stimolazione delle risposte immunitarie secondarie. Sono la sede in cui i linfociti maturi vergini vengono a contatto con gli antigeni, iniziando la proliferazione come cellule immunocompetenti successivamente rilasciate in circolo (cellule effettrici).

milza

Follicular dendritic cell
T cell zone
Proliferating B cell
Germinal center
Naive B cell
Mantle zone
Secondary follicle

High endothelial venule
Cortex
Medulla
Artery vein
Efferent lymphatic
Primary follicle
Secondary follicle
Mantle zone
Germinal center zone
Afferent lymphatic

LINFONODO

Sede di inizio della risposta immunitaria ad antigeni proteici giunti per via linfatica (funzione di filtraggio della linfa): i linfociti vergini (naive) danno origine a linfociti immunocompetenti (funzione di produzione di linfociti B e T)

Nelle ZONE PARACORTICALI
Avviene la prevalente produzione di LINFOCITI T

Nella CORTECCIA si trovano i follicoli Linfatici, con i CENTRI GERMINATIVI, principale sede di formazione dei LINFOCITI B

Nella ZONA MIDOLLARE si formano seni e cordoni midollari. E' la principale sede di trasformazione in plasmacellule Sintetizzanti Immunoglobuline, e si trovano Linfociti T attivati

Nelle ZONE PARACORTICALI
Avviene la prevalente produzione di LINFOCITI T

Architetture simili a quella del linfonodo sono presenti:

- nella MILZA (polpa bianca), in cui l'antigene proviene dal sangue. Nella polpa rossa avviene l'azione di Emocateresi
- nelle PLACCHE DI PEYER, cui l'antigene arriva dal lume intestinale passando tra le cellule M
- nel TESSUTO LINFODE ASSOCIATO alle MUCOSE (MALT) nella corticale ci sono linfociti T, nella midollare linfociti B

Linfociti sono presenti normalmente anche nell'epitelio e nella lamina propria di mucose e cute

Zona marginale
Corteccia di cellule B
Centro germinativo
FOLLS (sopraffatto cellule T)
Arteriola centrale
Seno marginale
Polpa rossa

Lume intestinale
Epitelio (cellule M)
Capillo
Centro germinativo
Follicolo (seno della cellula B)
Parete intestinale

Linfomi – definizione:

Gruppo eterogeneo di neoplasie maligne di derivazione linfocitaria, contraddistinte da coinvolgimento elettivo degli organi linfoidi primari e secondari

Si distinguono classicamente in due gruppi:

- Linfomi non-Hodgkin
- Linfomi di Hodgkin

Linfomi epidemiologia:

- 4-5% di tutte le neoplasie
- 15 nuovi casi/100.000/anno negli USA
- (1.2 nuovi casi/100.000/anno in Cina)
- Elevata incidenza dei L.N.H. ad alto grado nei bambini sotto i 15 anni
 - 3^a causa di morte in età pediatrica per tumore dopo Leucemie e Tumori SNC
- Immunofenotipo B / T = 80 / 20
- Incremento annuo dei LN.H. : 3 - 4%
- Dal 1980 aumento L.N.H. nei giovani (HIV)
- Elevata incidenza in immunodeficienza congenita, nei trapiantati in terapia immunosoppressiva; pazienti trattati per malattia di Hodgkin

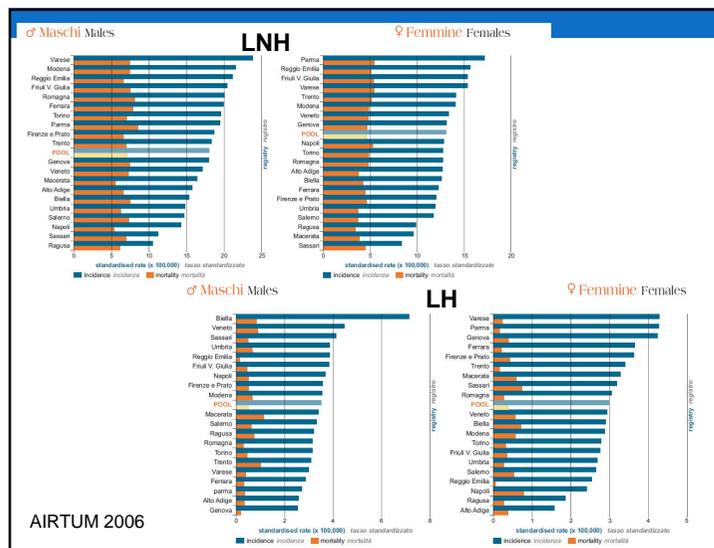
Hodgkin / L.N.H. = 1 / 4 (incidenza)
 Hodgkin / L.N.H. = 1 / 10 (mortalità)

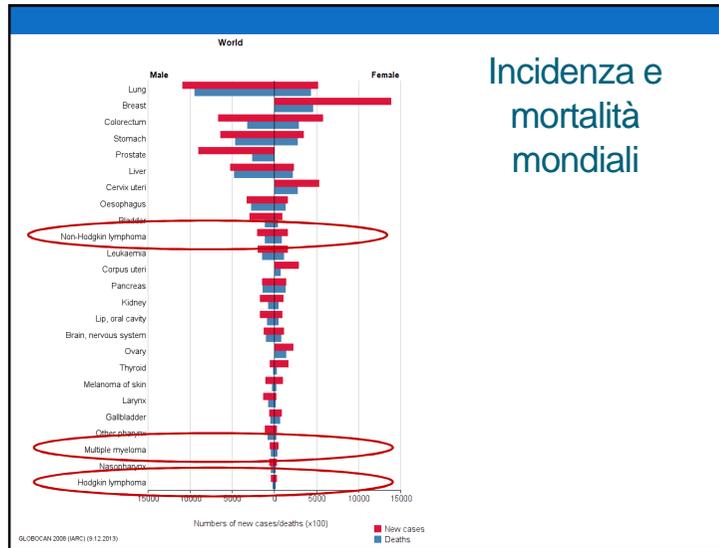
Linfomi - Eziologia

- Fattori associati allo sviluppo dei linfomi -

Immunodeficienza
<i>Congenita</i>
Severe combined immunodeficiency (SCID)
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Atassia-teleangectasia
<i>Acquisita</i>
HIV
Trapianto di organi solidi
Chemioterapia ad alte dosi/trapianto di cellule staminali

Agenti infettivi
<i>Helicobacter pylori</i>
Human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)
Epstein-Barr virus
Hepatitis C virus
Human herpesvirus 8
<i>B. Burgdorferi</i>
Clamidia T.
Agenti fisici/chimici
Benzene, benzina, formaldeide
Radiazioni ionizzanti
Erbicidi
Coloranti per capelli





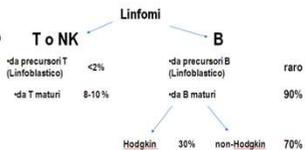
LINFOMI NON HODGKIN: classificazioni

STORIA

La maggior parte delle classificazioni dei linfomi possono essere raggruppate in due categorie principali:

- secondo criteri puramente morfologici (dimensioni e forma delle cellule, tipo di crescita tumorale nell'ambito del linfonodo o di altri tessuti), come nella **classificazione di Rappaport** (1966 - si fonda sui due tipi cellulari linfoide e istiomonocitoide e su un terzo gruppo altamente indifferenziato, e prevede pattern architetturali nodulare e diffuso) o nella **"Working Formulation" (1982)**
- in relazione al corrispondente stato di differenziazione linfocitaria come nella classificazione di **Kiel** (1974, aggiornata nel 1988 - distingue anche linee cellulari B e T) e in quella di **Lukes e Collins**.

- Rappaport 1956-66 (*Cancer* 1956;9:792-821)
- Lukes & Collins 1974 (*Cancer* 1974;34:1488-1503)
- Bennet 1974 (*Lancet* 1974; 2: 405-6)
- Kiel class (*Lancet* 1974; 2:406-8)
- Working Formulation (*Cancer* 1982;49:2112-35)
- Lennert 1992
- REAL classification (Blood 1994; 84:1361-92)**
- REAL classification (Blood 1996;78:4-9)**



LINFOMI NON HODGKIN: classificazioni

Classificazione di Rappaport.

I linfomi possono presentarsi in forma nodulare, con prognosi migliore, o diffusa. Sulla base di due citotipi distinti nell'ambito del tessuto linfoide (la cellula linfoide propriamente detta e la cellula istio-monocitica), distingue i linfomi maligni in linfocitico ed istiocitico, a loro volta suddivisi in due sottogruppi, a seconda del grado di differenziazione. Un terzo gruppo è quello dei linfomi indifferenziati, che deriverebbero dalle cellule staminali.

Classificazione di Kiel.

Riconosce la distinzione tra linfociti B e linfociti T, per il diverso tipo di immunità mediata. Al contrario di ciò che avviene per le emopatie, in cui è l'elemento immaturo a dare luogo a neoplasie, ogni stadio maturativo del linfocita può sviluppare un linfoma (linfoma centroblastico vs. linfoma centrocitico).

Working Formulation.

Nasce da uno studio di confronto dei sei sistemi di classificazione più noti (classificazione di Dorfman, British National Lymphoma Investigation Classification, classificazione di Kiel, classificazione di Lukes e Collins, classificazione della WHO, classificazione di Rappaport). Poiché nessuna si è rivelata superiore alle altre, si è proposta una "formulazione di equivalenti". Vi sono dieci tipi istologici principali (A-L). Per ognuno sono definiti tre gruppi in base alla prognosi favorevole, intermedia, o sfavorevole, cui si aggiunge un gruppo definito miscelaneo.

LINFOMI NON HODGKIN: classificazioni

IL PROGRESSO DELLE CONOSCENZE

La diagnosi di **immunofenotipo** e le tecniche di **biologia molecolare** disponibili hanno mostrato come

- le **categorie individuate di linfoma fossero eterogenee**
- l'**utilizzo del grado di differenziazione fosse potenzialmente fuorviante**
- la **distinzione tra leucemie linfatiche e linfomi fosse largamente artificiosa**; essa rifletteva più che altro differenti quadri di diffusione nel singolo paziente, piuttosto che differenze sostanziali sotto il profilo cellulare o clinico
- anche nella malattia di Hodgkin, la forma a predominanza linfocitaria, variante nodulare, è risultato essere a cellule B**

Studi citogenetici hanno rivelato il ruolo delle traslocazioni cromosomiche con disregolazione di singoli geni nella patogenesi e nel comportamento clinico di diversi tipi di leucemie e linfomi, anche se il quadro è ancora ampiamente incompleto.

Queste nuove acquisizioni hanno portato nel 1994 alla formulazione della **REAL classification**. Anche se molti termini usati sono simili a quelli della Kiel, nella REAL le definizioni sono basate sulla **combinazione di caratteri morfologici ed immunofenotipici (derivanti da anomalie genetiche) e riferiti al comportamento clinico**.

I linfomi non-Hodgkin vengono distinti

- in base al tipo cellulare B, T e NK;
- in base all'origine da precursori linfocitari o da cellule linfatiche periferiche.

Il decorso clinico dei vari istotipi è differente, potendosi distinguere in **Linfomi indolenti, aggressivi, altamente aggressivi**.

Classificazione clinica linfomi N.H.

- **Linfomi indolenti:**
(sopravvivenza in anni)
- **Linfomi aggressivi:**
(sopravvivenza in mesi)
- **Linfomi ad alta aggressività:**
(sopravvivenza in settimane)



Linfomi indolenti o a basso grado di malignità/aggressività.

- Decorso lento, con pochi sintomi
- Et  superiore ai 60 anni, rari sotto i 30 anni, quasi sconosciuti nei bambini e negli adolescenti.
- In genere disseminati al momento della diagnosi (stadio III o IV), ma il paziente ha una vita normale o quasi, anche per molti anni e senza ricevere terapia alcuna.
- Il disturbo principale pu  essere rappresentato dai linfonodi ingrossati.
- Se trattati, rispondono bene alle terapie convenzionali ma quasi mai si ottiene una remissione completa; il linfoma recidiva anche a distanza di molti anni.
- In una certa percentuale di casi si verifica la trasformazione in un tipo di linfoma pi  aggressivo.
- Specialmente nei pazienti anziani si tende a riservare la terapia solo in caso di progressione della malattia.

Linfomi ad alto grado di malignit /aggressivit .

- Esordio pi  frequente in stadio localizzato (I o II) ed in pazienti pi  giovani.
- Provocano in genere sintomi pi  gravi e necessitano di terapia aggressiva. Rispondono bene alle terapie e circa il 50% dei pazienti pu  essere guarito definitivamente.

Linfomi Indolenti

- **Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/immunocitoma
 - Linfoma della zona marginale splenico
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- **Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule mantellari
- **Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosi fungoide/Sindrome di Sezary



Linfomi aggressivi

- Linfoma diffuso a grandi cellule B
- Linfoma anaplastico a grandi cellule
- Linfomi a cellule T periferici
 - Angioimmunoblastico
 - Angiocentrico
 - Intestinale



Linfomi altamente aggressivi

- Linfoma di Burkitt
- Linfomi/leucemia linfoblastico B
- Linfoma/leucemia linfoblastico T
- Linfomi/leucemie a cellule T dell'adulto (HTLV-1)



Linfomi non-Hodgkin - presentazione clinica		
	Linfomi indolenti	Linfomi aggressivi
Linfoadenopatie (66%)	<ul style="list-style-type: none"> • multiple • piccole • di lenta insorgenza • asintomatiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Singole • "Bulky" • di rapida insorgenza • con sintomi correlati a ostruzione: <ul style="list-style-type: none"> -vie respiratorie (sindrome mediastinica) -tratto gastro-enterico (stipsi, vomito) -vie urinarie (uropatia ostruttiva) -Venosa
Coinvolgimento del midollo osseo (32%)	• frequente	• Raro
Coinvolgimento di sedi extranodali	•Tratto gastro-enterico e MALT	<ul style="list-style-type: none"> • Tratto gastro-enterico • SNC • cute • Polmone • Osso • Testicolo

Linfomi non Hodgkin – Indagini

Per diagnosi:

- Esame obiettivo
- Esame emocromocitometrico
- **Escissione linfonodale (o del tessuto patologico)**

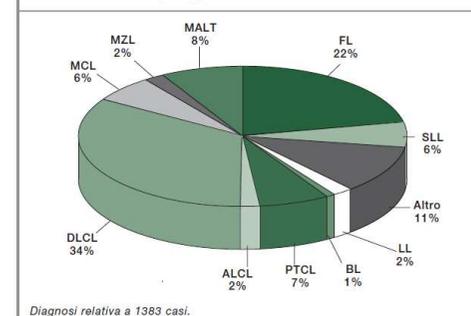
Per stadiazione (valutazione prognosi e scelta terapia):

- Definizione sottotipo
- Esame obiettivo
- Esami ematochimici
- Diagnostica per immagini (Rx torace, Eco-addome, TAC, PET)
- Biopsia osteomidollare

Fattori che influenzano il decorso dei linfomi:

- Sottotipo istologico
- Sede primitiva(nodale vs. extranodale)
- Stadio clinico all'esordio
- Cinetica cellulare (proliferazione);
- Correlazione con agenti infettivi (EBV, HIV, HLO...);
- Specifiche alterazioni genomiche (traslocazioni);
- Resistenza pleiotropa ai chemioterapici (linfomi secondari);
- Possibili bersagli terapeutici (molecolari, genici: es Rituximab – anti CD20).

Figura 2 • Frequenza dei principali sottotipi di linfoma osservati nel NHL Classification Project (8) in 8 centri nel mondo



Classificazione clinica linfomi N.H.

- **Linfomi indolenti:**
(sopravvivenza in anni)
- **Linfomi aggressivi**
(sopravvivenza in mesi)
- **Linfomi ad alta aggressività:**
(sopravvivenza in settimane)

Tabella II: Classificazione e frequenze relative dei linfomi non Hodgkin B indolenti negli adulti

Istotipo	% sul totale dei NHL B
Linfoma Follicolare	29%
Leucemia Linfatica Cronica/Linfoma Linfocitico	12%
Linfoma della Zona Marginale Extranodale MALT	9%
Linfoma della Zona Marginale Nodale	2%
Linfoma Linfoplasmocitico/Microglobulinemia di Waldenström	1.4%
Linfoma della Zona Marginale Splenica	0.9%
Hairy Cell Leukemia	<1%

Modificato da: Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press Lyon 2008.



Linfomi Indolenti: istotipi

Corrispondono a quelle neoplasie linfoidi la cui sopravvivenza è valutabile in anni, indipendentemente dal fatto che siano o meno trattate.

- **Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/immunocitoma
 - Linfoma della zona marginale (splenico)
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- **Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule del mantello
- **Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosi fungoide/Sindrome di Sezary

Un aspetto comune a molti tipi di linfoma indolente è la tendenza a subire una trasformazione blastica, con accelerazione del quadro clinico.

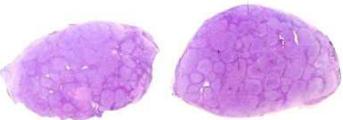
Linfomi Indolenti: istotipi

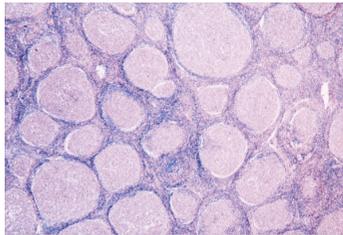
- **Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/immunocitoma
 - Linfoma della zona marginale (splenico)
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- **Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule del mantello
- **Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosi fungoide/Sindrome di Sezary

Linfomi Follicolari

- Neoplasia a cellule B che riassume sia le caratteristiche architetturali che gli aspetti citologici del "follicolo linfatico secondario"
- **Sinonimi:**
 - Rappaport: Linfoma Nodulare;
 - Working Formulation: 3 diversi gruppi (piccole cellule; misto; a prevalenza di grandi cellule);
 - Kiel: centroblastico/centrocitico

Il linfoma follicolare è definito così perché il pattern di crescita ricorda l'aspetto di un follicolo del centro germinativo. Malgrado il fatto che la maggior parte dei linfomi follicolari sono diagnosticati in fase avanzata, la mediana di sopravvivenza è approssimativamente di 8-10 anni e molti pazienti non richiedono trattamento per periodi di tempo prolungati.

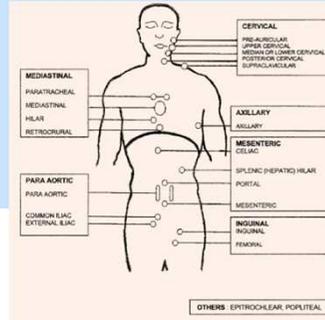




Aspetto microscopico a piccolo ingrandimento di una sezione istologica di linfonodo in paziente con linfoma follicolare

Linfoma Follicolare (FL)

- Il linfoma non-Hodgkin follicolare costituisce il 20-25% dei linfomi non-Hodgkin ed è il più frequente linfoma non-Hodgkin a cellule B nei paesi occidentali.
- Linfonodi: linfadenomegalia multicentrica all'esordio
- Età media all'esordio: 55 anni
- "Indolenti"; (talvolta sintomatologia sistemica)
- 10% esordio extranodale senza linfonodi
- 80% esordio in stadio III;
- 40% coinvolgimento midollare
- Remissioni spontanee della durata di più di un anno
- Tendenza all'evoluzione in linfomi B a grandi cellule indipendentemente dalla terapia (dopo circa 10 anni)



Linfoma follicolare – presentazione clinica

- **Linfoadenomegalie**
 - Multiple
 - Piccole dimensioni
 - Asintomatiche
- **Sintomi sistemici**
 - infrequenti
 - subdoli
- **Segni di scompenso midollare (anemia)**
 - frequenti
 - di scarsa entità



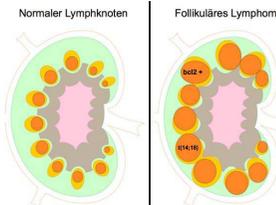
In genere le condizioni generali sono buone e sono rari i sintomi sistemici (febbre, calo di peso, sudorazioni notturne). È quindi possibile che la diagnosi di linfoma follicolare sia posta in pieno benessere. Alla visita vi sono di solito linfonodi di dimensioni aumentate (linfoadenomegalie) sia nelle stazioni superficiali che profonde. È possibile riscontrare anche una milza di dimensioni aumentate (splenomegalia) in circa un terzo dei pazienti. L'interessamento del midollo osseo da parte del linfoma è frequente. Alla diagnosi meno del 20 % dei casi è in stadio iniziale (I-II).

Linfoma Follicolare

Colpiscono l'adulto e l'anziano e raramente i bambini. I due sessi sono interessati con ugual frequenza e la razza bianca più di quella nera.

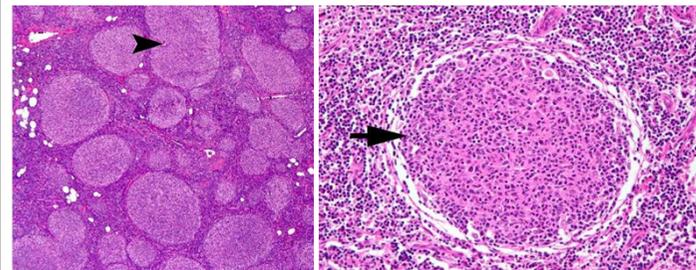
Al momento della diagnosi i soggetti con linfoma follicolare hanno la malattia in forma disseminata (stadio III), nonostante ciò la prognosi è migliore di quelli diffusi.

Il maggior problema del linfoma follicolare è la diagnosi differenziale con l'iperplasia follicolare reattiva, la quale ha architettura nodulare con formazione di neofollicoli sparsi nel linfonodo.



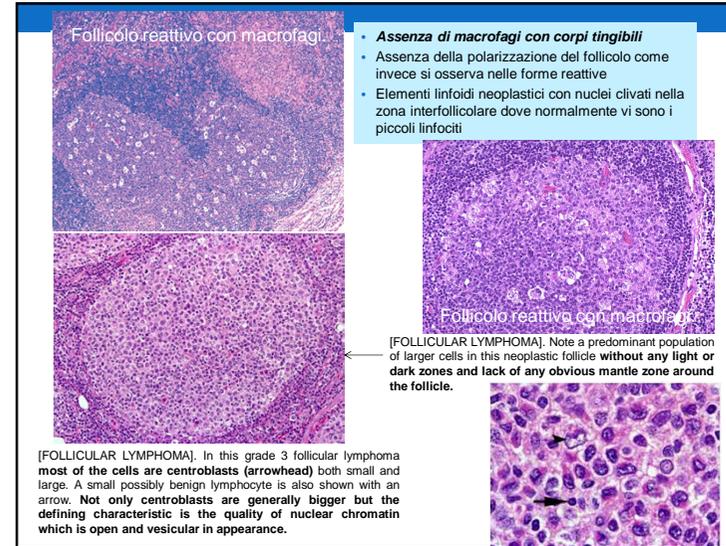
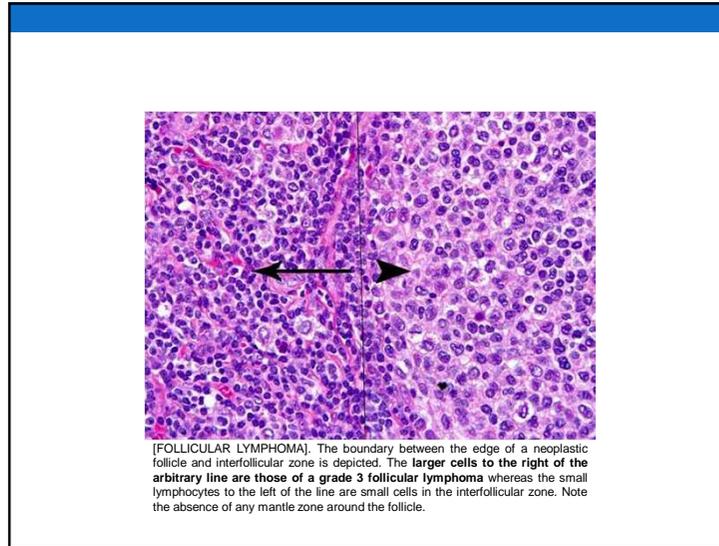
Iperplasia reattiva	Linfomi
L'architettura linfonodale è conservata	Completo sovvertimento dell'architettura
Notevoli variazioni di forma e grandezza dei centri germinativi	Modeste variazioni di forma e grandezza dei follicoli
Infiltrazione capsulare assente o ridotta.	Infiltrazione capsulare e dei tessuti perilinfonodali.
Presenza di tessuto linfatico tra i centri germinativi.	Disposizione dei noduli uno a ridosso dell'altro.
Basso numero di centri germinativi per campo microscopico.	Alto numero di follicoli per campo microscopico.
Centri germinativi ben delimitati con evidente alone linfocitario.	Centri germinativi mal definiti con perdita dell'alone linfocitario.
Presenza di numerosi macrofagi con corpi tingibili.	Assenza di macrofagi con corpi tingibili nel follicolo.

- **Bordi dei follicoli poco definiti per la scarsa rappresentazione del mantello e della zona marginale**
- **Elevato numero di follicoli per campo microscopico**
- **Frequente superamento capsulare con cellule linfoidi nel tessuto adiposo perilinfonodale e nel lume dei vasi**



FOLLICULAR LYMPHOMA. Generally, neoplastic follicles are regular, back-to-back with similar shapes and sizes but neoplastic follicles can be heterogeneous with small and large follicles next to each other. The nodal architecture is effaced by numerous nodules without an obvious boundary between cortex and medulla. The neoplastic follicles show a monotonous population of cells with no light or dark zones and lack any significant mantle zones.

FOLLICULAR LYMPHOMA. A neoplastic follicle is a round to oval structure comprised of follicular center B-cells distributed evenly throughout the follicle with **no definition of "light" or "dark" zones** of a normal lymphoid follicle. This **lack of "polarity"** of smaller and larger cells is a helpful morphologic finding in distinguishing a neoplastic follicle from a benign reactive follicle. Also, neoplastic follicles generally either have no mantle zones or reduced, thin, or incomplete mantle zones around follicles.



I meccanismi molecolari alla base del linfoma follicolare

La traslocazione di materiale genetico tra i cromosomi 14 e 18, **t(14;18)**, è la lesione molecolare tipica che si riscontra nella maggioranza dei linfomi follicolari (60-80% dei casi). La traslocazione sposta l'**oncogene bcl-2** dal cromosoma 18 al cromosoma 14, accanto al gene per le catene pesanti delle immunoglobuline JH. La conseguenza della traslocazione è il **riarrangiamento molecolare bcl-2-JH**. L'oncogene bcl-2 passa così sotto il controllo trascrizionale di una potente regione del gene per le catene pesanti. L'alterata regolazione trascrizionale del gene bcl-2 determina la produzione di alti livelli della **proteina bcl-2**.

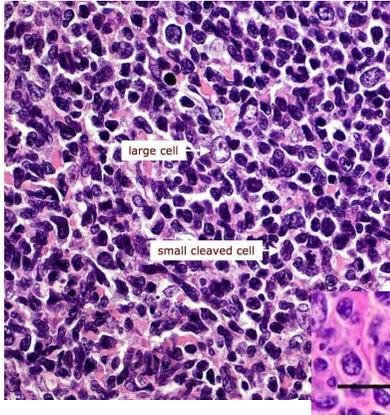
La proteina bcl-2 inibisce l'apoptosi. L'aumentata sopravvivenza di queste cellule consente inoltre l'accumularsi di ulteriori lesioni genetiche (per esempio la mutazione del gene p53), che possono portare ad una maggiore aggressività del clone neoplastico. L'accumulo di queste cellule nel follicolo (evidenziabili per la positività immunohistochimica per la proteina bcl2) spiega l'aumento progressivo di dimensione delle linfoghiandole e della milza e l'infiltrazione linfatica del midollo osseo.

Traslocazione cromosomica t(14;18), che determina il riarrangiamento cromosomico Bcl2/IgH

Follicolo normale Follicolo neoplastico

Espressione di bcl-2

POPOLAZIONE DEL FOLLICOLO NEOPLASTICO



large cell

small cleaved cell

Quadro istologico: la lesione presenta all'interno del linfonodo un pattern di crescita nodulare o nodulare diffuso. Sono presenti due principali tipi di cellule in proporzioni variabili:

- **CENTROCITI:** Piccole cellule con contorno nucleare irregolare con margini incisi («indentati») o clivati e scarso citoplasma (**PICCOLE CELLULE CLIVATE**). Sono poco più grandi di un linfocita normale.
- **CENTROBLASTI:** cellule più grandi con cromatina nucleare dispersa, diversi nucleoli (1-3 nucleoli basofili) e modeste quantità di citoplasma. Sono circa 2-3 volte più grandi di un linfocita normale. (vedi sotto)

Nella maggior parte dei casi nei linfomi follicolari le cellule più rappresentate sono i centrociti.

Linfomi Follicolari: grading

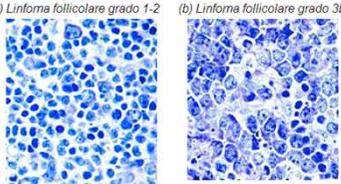
Nel diagnosticare istologicamente un linfoma follicolare, il patologo indica il grado. Infatti, si distinguono tre gradi istologici di linfoma follicolare in base alla composizione citologica ed al rapporto percentuale tra piccole e grandi cellule all'osservazione microscopica a forte ingrandimento (High Power Field, HPF;obiettivo 40X):

- **Grado 1:** predominanza di piccole cellule (grandi cellule meno di 5 per HPF)
- **Grado 2:** misto, a piccole e grandi cellule (grandi cellule 5-15 per HPF)
- **Grado 3:** a grandi cellule (grandi cellule oltre 15 per HPF)

Il grado 3 viene ulteriormente suddiviso in 3a e 3b:

- **Grado 3a,** che fa ancora parte dello spettro del linfoma follicolare
- **Grado 3b,** che è invece assimilabile al linfoma B diffuso a grandi cellule, essendo composto pressoché completamente da centroblasti con pattern di crescita nodulare, senza evidenza di centrociti residui.

La nuova classificazione WHO del 2008 prevede che i gradi 1 e 2 vengano considerati insieme ("grado 1-2") e mantiene la distinzione fra grado 3a e 3b. Inoltre le aree diffuse contenenti >15 centroblasti per HPF dovranno essere classificate separatamente come "Linfoma B diffuso a grandi cellule in Linfoma follicolare".



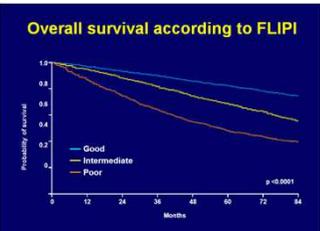
(a) Linfoma follicolare grado 1-2 (b) Linfoma follicolare grado 3b

Sistemi prognostici del linfoma follicolare

La maggioranza dei casi si colloca in III (infiltrazione midollare) o IV stadio. Ciò non è tuttavia necessariamente collegato ad una prognosi più severa. Infatti, altri fattori concorrono a definire l'andamento della malattia e la risposta alle cure. Il **Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI Score, 2004)**, è un sistema prognostico che distingue i pazienti in tre categorie di rischio (basso, intermedio, alto rischio) in base alla presenza o all'assenza dei seguenti fattori:

1. Età uguale o maggiore di 60 anni
2. Stadio III-IV
3. Emoglobina inferiore a 12 g/dl
4. Oltre 4 aree nodali interessate
5. LDH superiore alla norma

- Basso rischio: 0-1 fattori
- Rischio Intermedio: 2 fattori
- Alto rischio: 3-5 fattori.



Overall survival according to FLIPI

La percentuale di sopravvivenza a 10 anni dei pazienti appartenenti alle varie categorie di rischio e trattati in era pre-Rituximab è risultata: **70% per la categoria a basso rischio, 51% per quella a rischio intermedio e 35% per quella ad alto rischio.**

Bisogna tuttavia tener presente che dopo l'introduzione dell'immunoterapia le percentuali di sopravvivenza sono migliorate e che probabilmente miglioreranno ulteriormente con l'introduzione di nuove cure (immuno-chemioterapia, radioimmunoconiugati, immunoterapia di mantenimento, terapia ad alte dosi, autotrapianto di cellule staminali).

Sistemi prognostici del linfoma follicolare

Proprio per questo, **nel 2010** è stato proposto un nuovo score prognostico basato su dati di pazienti trattati con schemi di terapia comprendenti l'anticorpo monoclonale Rituximab: lo **score FLIPI 2**. Il FLIPI 2 distingue sempre 3 gruppi di rischio basati sulla presenza dei seguenti fattori:

1. Età uguale o maggiore di 60 anni
2. Emoglobina inferiore a 12 g/dl
3. Interessamento osteomidollare da linfoma
4. beta-2-microglobulina superiore alla norma
5. Massimo diametro del linfonodo maggiore coinvolto maggiore di 6 cm

- Basso rischio: 0 fattori
- Rischio Intermedio: 1-2 fattori
- Alto rischio: 3-5 fattori.

La percentuale di sopravvivenza libera da linfoma (*progression-free survival*) a 5 anni dei pazienti appartenenti alle varie categorie di rischio è risultata: **80% per la categoria a basso rischio, 52% per quella a rischio intermedio e 39% per quella ad alto rischio.** Il FLIPI 2 è stato validato in altre casistiche indipendenti ed è sempre più utilizzato in aggiunta al FLIPI standard per la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da linfoma follicolare.

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali

Gli **anticorpi monoclonali** sono nuove armi che si sono aggiunte alla chemioterapia tradizionale rendendo più efficace il trattamento dei linfomi non-Hodgkin B ed in particolare del linfoma follicolare. Gli **anticorpi monoclonali** si chiamano in questo modo perché a differenza degli anticorpi naturali prodotti dal nostro organismo, che riconoscono una grande varietà di antigeni diversi e sono pertanto detti "policlonali", riconoscono e si **legano ad un unico e specifico antigene tumorale per il quale sono stati progettati in laboratorio**. Essi pertanto, a differenza della chemioterapia, hanno il pregio dell'estrema specificità (non legandosi ai tessuti sani).

Gli anticorpi monoclonali sono costituiti da 2 catene proteiche pesanti e da 2 catene leggere, unite in modo da formare la tipica struttura a Y delle immunoglobuline, con un "gambo" (porzione **Fc**) costituito da **regioni costanti**, di origine completamente umana, e da due "braccia" (porzione **Fab**) alle cui estremità sono presenti le **regioni variabili**, cioè quelle che riconoscono e si legano specificamente all'antigene, che solo in piccola parte sono costituite da un anticorpo murino.

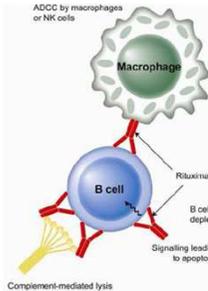
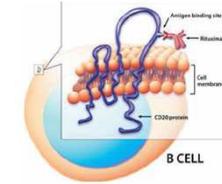
Ciò consente all'**anticorpo chimerico** murino-umano di non essere riconosciuto come diverso dal sistema immune e di non suscitare una reazione anticorpale. Grazie a ciò, l'anticorpo monoclonale ha una vita molto lunga nell'organismo e può essere ritrovato nel sangue in concentrazioni terapeutiche anche dopo tre mesi da una singola infusione endovenosa.



Struttura di un anticorpo ottenuto con l'ingegneria genetica

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali

Il principale antigene espresso dai linfomi B è l'**antigene CD20**, una proteina trans-membrana, presente sulla superficie cellulare di tutti i linfomi di linea B, sia su quelli aggressivi che su quelli indolenti.



Una volta che l'antigene CD20 viene legato da un anticorpo monoclonale, la cellula B può essere distrutta attraverso diversi meccanismi (**meccanismi effettori**): la regione costante dell'anticorpo monoclonale, legato alla cellula tramite le regioni variabili, viene riconosciuta da cellule del sistema immunitario come le cellule NK e i macrofagi (meccanismo di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, ADCC) o dal sistema complemento (meccanismo di "citotossicità complemento-mediata", CDC), che determinano la lisi della cellula. Inoltre, il blocco dell'antigene CD20 non consente alla cellula linfatica di sopravvivere, destinandola all'apoptosi (morte cellulare). Naturalmente, tutte le altre cellule dell'organismo che non esprimono il CD20 non subiscono alcun danno dall'anticorpo.

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali

I primi anticorpi monoclonali studiati e sperimentati per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin B sono stati pertanto quelli diretti contro l'antigene CD20.

Rituximab (Mabthera) è l'**anticorpo monoclonale anti-CD20** (non coniugato, chimerico murino-umano) che ha ricevuto la più ampia sperimentazione clinica di efficacia e sicurezza. Come agente singolo (**immunoterapia**), il Rituximab (schema di somministrazione: 4 infusioni a cadenza settimanale) ha dimostrato notevole efficacia nei linfomi follicolari.

I principali **effetti collaterali** del Rituximab sono costituiti principalmente da fenomeni allergici legati all'infusione (brividi, febbre, rash cutaneo), che si verificano soprattutto nel corso della prima somministrazione. Generalmente sono di lieve entità e regrediscono spontaneamente con la sospensione o la riduzione della velocità di infusione.



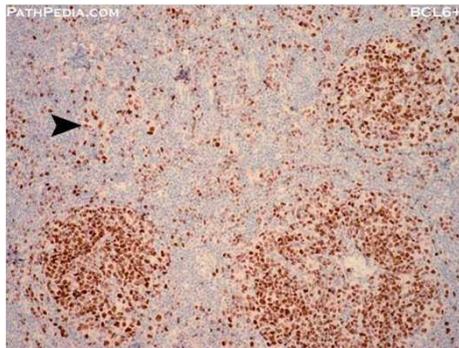
Utilizzato per trattare pazienti che presentano alcuni tipi di linfoma non-Hodgkin. Può essere usato da solo o in combinazione con altri farmaci. Viene anche usato insieme a un altro farmaco (metotrexato) per il trattamento di alcuni pazienti che hanno l'artrite reumatoide (RA). Viene usato insieme ad altri farmaci (fludarabina e ciclofosfamide) per il trattamento di un certo tipo di leucemia linfatica cronica (LLC). Viene anche usato insieme con corticosteroidi (ad esempio, metilprednisolone) per il trattamento di alcuni disturbi dei vasi sanguigni (granulomatosi di Wegener [WG], poliangiite microscopica [MPA]).

Linfomi follicolari: pattern immunofenotipico

- **Espressione dei marcatori B:** CD20; CD79a, CD74
- Espressione del CD10 (Antigene CALLA) nel 60% delle cellule
- Negativa l'espressione di CD5, CD43 e CD23
- **bcl-2:** 100% nei linfomi a piccole cellule clivate; nell'85% dei linfomi follicolari misti e nel 75% delle forme a grandi cellule

- S Ig: +++
- CD 5: -
- CD 10: ++
- CD 23: -/+
- CD 19/20/79a: +

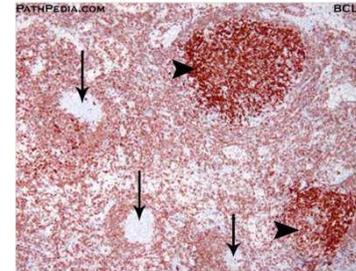
Linfomi follicolari: bcl-6



Typically, increased numbers of neoplastic follicle center cells are identified outside the neoplastic follicles and can be identified using immunostaining for BCL6 or CD10. The "follicular" cells in the interfollicular zone are generally small centrocytes but sheets of larger cells can also be seen and constitute the presence of a diffuse large cell lymphoma "component" in a follicular lymphoma. Note the presence of scattered larger BCL6+ cells outside the follicles. This, however, does not constitute the "diffuse large B-cell lymphoma" definition. To be qualified as diffuse large B-cell lymphoma it must be composed of a predominant population of larger cells packed together in a sheet-like pattern. The most useful diagnostic value of BCL6 immunostaining is in identification of follicular B-cells whether benign or neoplastic and whether inside or outside of follicles.

Ancora qualche concetto riassuntivo sull'espressione della proteina bcl-2...

- la proteina bcl-2 è un'oncoproteina **inibente l'apoptosi**, favorente una prolungata sopravvivenza che bene si accorda con il comportamento indolente
- è situata sulla membrana interna dei mitocondri
- **Centri germinativi reattivi**: non reagiscono con la proteina bcl-2, sono circondati da un adeguato mantello, hanno un elevato turn-over e bloccano la sintesi delle proteine bcl-2 (m-RNA del bcl-2 è presente ma non viene tradotto)
- Nei follicoli neoplastici per la **translocazione t(14;18)** vi è una espressione di proteina bcl-2 con un conseguente accumulo delle cellule del centro germinativo



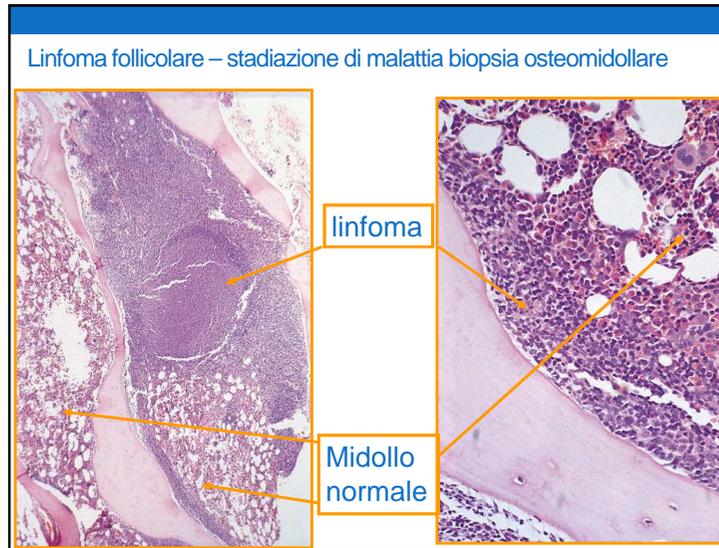
FOLLICULAR LYMPHOMA]. This fortuitous image shows the presence of **two neoplastic follicles with expression of bcl-2 oncoprotein (two arrowheads)** and **three non-neoplastic reactive lymphoid follicles without any bcl-2 expression by the follicular center cells (three arrows)**. This partial nodal involvement by a follicular lymphoma can be missed if neoplastic follicles constitute a smaller proportion of all follicles. The diagnostic morphologic finding is the lack of polarity in neoplastic follicles and the absence of any significant mantle zones around follicles.

Utilità di bcl-2 nella stadiazione dei linfomi follicolari

- Pazienti con malattia avanzata: cellule con translocazione t(14-18) presenti anche in cellule del sangue e del midollo osseo senza evidenza morfologica della malattia
- Dopo chemioterapia le cellule con translocazione persistono anche nei casi in cui la malattia sembra eradicata
- *Dopo trapianto di midollo osseo la scomparsa delle cellule con translocazione suggeriscono una possibile guarigione*

...ritornando un attimo sui concetti iniziali...

- Linfonodi: linfadenomegalia multicentrica all'esordio
- Età media all'esordio: 55 anni
- "Indolenti"; (talvolta sintomatologia sistemica)
- 10% esordio extranodale senza linfonodi
- 80% esordio in stadio III,
- 40% coinvolgimento midollare
- Remissioni spontanee della durata di più di un anno
- Tendenza all'evoluzione in linfomi B a grandi cellule indipendentemente dalla terapia (dopo circa 10 anni)



Linfomi follicolari: diagnosi differenziali

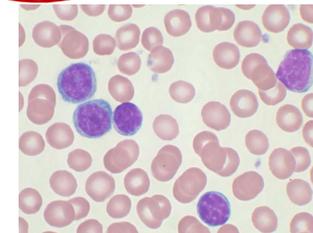
- Iperplasia follicolare reattiva florida
 - Idiopatica
 - Artrite reumatoide
 - da toxoplasma con elevato numero di elementi monocitoidi nelle zone perifollicolari e nei seni; presenza di aggregati di elementi epiteliodi
 - malattia di Castelman

Linfomi Indolenti: istotipi

- **Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/Immunocitoma
 - Linfoma della zona marginale (splenico)
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- **Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule del mantello
- **Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosi fungoide/Sindrome di Sezary

Linfoma a piccole cellule / B-CLL

La **leucemia linfoide cronica (LLC)** è una malattia linfoproliferativa cronica caratterizzata dalla proliferazione e dal conseguente **accumulo di linfociti maturi neoplastici clonali non in grado di dividersi e immunologicamente inattivi**. La proliferazione e l'accumulo di questi linfociti interessa gli organi linfoidi primari (midollo osseo) e secondari (linfonodi e milza) manifestandosi con l'aumento del numero dei globuli bianchi nel sangue venoso periferico e con l'ingrossamento di una o più stazioni linfonodali (infoadenomegalia) e/o della milza.



LLC e linfoma a piccoli linfociti differiscono solo sul grado di linfocitosi periferica.

Epidemiologia:

- **la LLC è la forma più frequente di leucemia nei paesi occidentali,**
- **incidenza 2-6 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti.**
- **Tipica dell'adulto-anziano (60-70 anni)**
- **incidenza che aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età (incidenza stimata nella popolazione con età superiore o uguale a 65 anni: 12-15 casi/100.000 abitanti).**

Diagnosi: LLC è una diagnosi effettuata casualmente, spesso sospettata dal risultato di un esame emocromocitometrico. La diagnosi di LLC va sospettata ogni qual volta che siamo in presenza di una **linfocitosi assoluta persistente (conta dei linfociti all'esame emocromocitometrico > 5.000/mmc per almeno 3 mesi).**

Criteri per differenziare Linfoma Linfocitico/Leucemia Linfatica Cronica

Criteri del National Cancer Institute (NCI)

LLC: > 5.000 linfociti/mm³ o > 30% linfociti nel midollo

Il sangue contiene un gran numero di linfociti rotondi con scarso citoplasma, tali cellule sono fragili e durante l'allestimento si rompono determinando ombre cellulari o ombre di Gumprecht (smudge cell).

[CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA, BLOOD] B-cell chronic lymphocytic leukemia is the most common chronic leukemia in adults in Western countries. Most cases involve blood and bone marrow with or without involvement of lymph nodes, spleen, liver, and other organs. **The neoplastic lymphocytes are small but slightly larger than normal small lymphocytes and show scant cytoplasm and round to slightly irregular nuclei containing clumped chromatin (3 arrows).** Nucleoli are small to indistinct. A characteristic morphologic feature is the presence of "smudge" or "basket" cells (two arrowheads) which are essentially neoplastic cells that got "smudged" during slide preparation because of the fragile nature of these cells. Compare the cell size of CLL cells with a **single large granular lymphocyte (curved arrow).**

Linfoma a Piccole Cellule/ LLC

- 5% Linfomi Non Hodgkin (20% se inclusa la LLC)
- **Al linfoma si associa (nel 75% dei casi):**
 - **linfocitosi > 5.000/mmc o leucocitosi >11.000/mmc.**
- Età media all'esordio = 60 anni;
- Rarissimo prima dei 30 anni
- M / F = 1 / 1
- 80% delle diagnosi in IV stadio
- Adenopatia fluttuante con remissioni spontanee
- **Viraggio in Sindrome di Richter nel 10 - 20%**

Non si parla più di linfoma a piccole cellule bensì LLC

La **sindrome di Richter (SR)**, descritta per la prima volta nel 1928 da Maurice N. Richter, rappresenta la trasformazione di una leucemia linfatica cronica (LLC)/linfoma a piccoli linfociti in un linfoma aggressivo diffuso a grandi cellule B (DLBCL). La diagnosi, sospettata in presenza di un rapido deterioramento clinico, febbre non infettiva, progressivo ingrandimento linfonodale e marcato incremento della lattico-deidrogenasi serica (LDH), necessita tuttavia della conferma istologica effettuata sulla biopsia di un linfonodo ingrandito. Più raramente è possibile anche la progressione di una LLC in una neoplasia che morfologicamente ed immunologicamente è inquadrabile come un linfoma di Hodgkin (HL).

Linfoma a piccole cellule / B-CLL: Definizione

Il linfoma a piccole cellule è la manifestazione tissutale della CLL.

L'architettura linfonodale è diffusamente sovrvertita da un infiltrato composto prevalentemente da **piccoli linfociti** (6-12 µm di diametro) con nuclei tondi, cromatina addensata e scarso citoplasma, linfociti con i caratteri citologici di elementi **"NON"** stimolati (cioè quelli che si trovano normalmente nei follicoli primari o in quelli della zona mantellare dei follicoli secondari).

Spesso ci sono anche **"pseudofollicoli"** che contengono pro-linfociti e paraimunoblasti, che non compaiono in altri tipi di linfoma, quindi sono caratteristici di SLL.

Small lymphocytic lymphoma (SLL) is the tissue manifestation of B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL). Although CLL is the most common chronic leukemia, SLL is NOT the most common lymphoma. This is because not all patients with CLL present with lymphomatous involvement of nodes or other solid tissues. Morphologically, involvement of nodes shows diffuse effacement by a proliferation of small lymphocytes. The node also shows poorly-defined pale areas called **pseudo-follicles or proliferation centers (three arrows) that are composed of a mixture of small to medium and larger lymphocytes, prolymphocytes and paraimunoblasts.** These pseudo-follicles/proliferation centers are not identified in any other lymphoma and are the morphologic hallmark of small lymphocytic lymphoma.

Linfoma a piccole cellule / B-CLL: Definizione

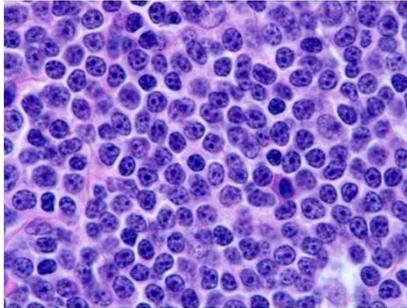
Centri di proliferazione o pseudofollicoli: patognomonici per LLC/SLL

Nel centro di proliferazione ci sono:

- Piccoli linfociti
- Prolinfociti
- Paraimunoblasti

[SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA]. The image shows cell population of a pseudo-follicle/proliferation center composed of small lymphocytes, prolymphocytes, and paraimunoblasts. The pale appearance is mainly due to lack of cohesiveness of cells and presence of more cytoplasm in larger cells. **Note the cell size comparison of a small lymphocyte (curved arrow) with two prolymphocytes (arrowheads) and a paraimunoblast (long arrow).**

Linfoma a piccole cellule / B-CLL: Definizione



[SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA]. Small lymphocytic lymphoma is a low-grade B-cell lymphoma composed predominantly of a **monotonous population of small lymphocytes with round nuclei that contain clumped chromatin and indistinct to small nucleoli**. The lymphocytes are monoclonal and generally show **co-expression of CD5 and CD23** along with expression of pan-B-cell markers **CD19, CD20, CD79a, and Pax-5**. The expression of CD20 and surface immunoglobulin heavy and light chains is usually dim. **The cells do not express CD10, cyclin-D1, or bcl-6**. Expression of Zap-70 serves as a surrogate marker for the identification of unmutated IGH variable chain gene status.

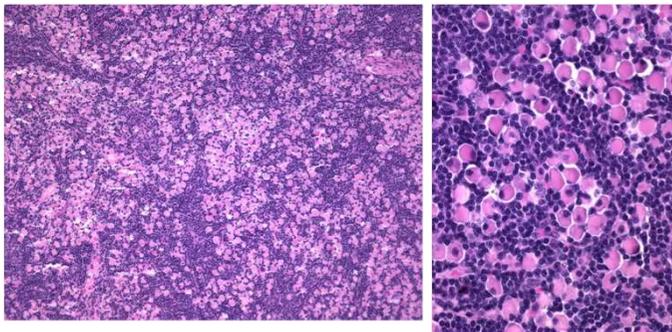
Linfoma a piccole cellule/LCC: Patter Immunofenotipico

- sIgM / IgG : Positivo (debole)
- **CD 5** **Positivo 90-95% (marcatore T)**
- CD 10 (CALLA) Negativo
- **CD 19 e CD 20** **Positivo (marcatori B)**
- CD 22 +/-
- CD 23 Positivo
- Marcatori prognostici favorevoli: Ki-67 basso e CD 4 elevati



Common phenotypes of B-cell cancers										
Diagnosis	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CD79b	FMC-7	CD25	CD11c	CD103
CLL/SLL	+	-	+	+(w)	+	-	-	-/+	+/-	-
Mantle cell lymphoma	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
Follicular Lymphoma	-	+	+	+	-/+	+/-	+/-	-	-	-
Marginal zone lymphoma	-	-	+	+	-	+/-	+/-	-/+	+	-
Hairy cell leukemia	-	-	+	+	-	+/-	+/-	+/-	+	+

LLC: variante a cellule ad anello con castone



Linfomi Indolenti: istotipi

- **Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/Macroglobulinemia di Waldenström
 - Linfoma della zona marginale (splenico)
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- **Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule del mantello
- **Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosi fungoide/Sindrome di Sezary

Linfoma Linfoplasmocitico:

Sinonimi:

- Immunocitoma linfoplasmacitico

È un linfoma B costituito da piccoli linfociti con differenziazione secretoria, sia di tipo intermedio (plasmocitoide) che di tipo plasmacellulare. La componente plasmacellulare secreta IgM monoclonali, spesso in quantità sufficienti da dare sindrome da iperviscosità e crioglobulinemia (**macroglobulinemia di Waldenström**).

La **macroglobulinemia di Waldenström (WM)** è una malattia linfoproliferativa indolente dei linfociti B, con accumulo di cellule monoclonali nel midollo osseo e nei tessuti linfatici periferici, legata alla produzione di una proteina IgM sierica monoclonale.

Ha un'incidenza annuale di 1/260.000 e rappresenta circa il 2% di tutti i tumori ematologici maligni. L'età media alla diagnosi è 68 anni; è 2 volte più frequente nei maschi.

La diagnosi è confermata dalla presenza di IgM monoclonale nel siero e dalla biopsia midollare (≥10% delle cellule linfoplasmocitiche clonali).

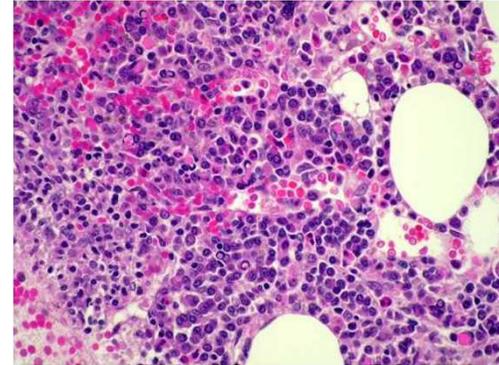
Le cellule sono in genere negative ai marcatori CD3 e CD103 (positivo in Hair cell Leucemia), ma **esprimono pan-B, CD19 e CD20**.

Nel 20% dei pazienti, si osservano splenomegalia e/o adenopatie.

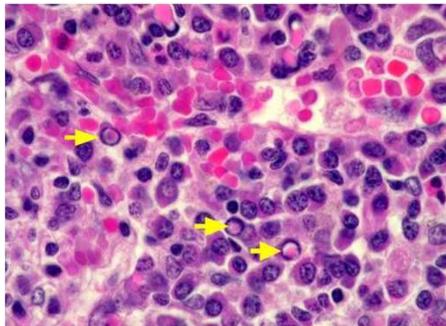
Le diagnosi differenziali si pongono con il **mieloma multiplo** (d.d.: **distruzione ossea e produzione di catene leggere...amiloidosi; tutto ciò è assente nel linfoma linfoplasmocitico e WM**), la leucemia linfatica cronica, il linfoma non-Hodgkin e le gammopatie monoclonali di incerto significato (MGUS).

N.b.: la differenziazione plasmocitoide si può osservare spesso in molti linfomi di "basso grado".

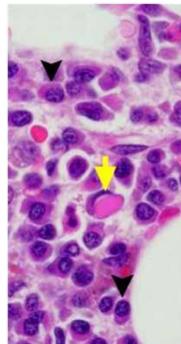
Biopsia osteomidollare.



[Waldenström's macroglobulinemia (WM)]. This clonal bone marrow disorder is morphologically characterized by a neoplastic proliferation of small lymphocytes, plasma cells, and plasmacytoid lymphocytes. Involvement of lymph node, spleen and other lymphoid tissue takes the form of lymphoplasmacytic lymphoma (LPL). **Isolated involvement by LPL without bone marrow involvement may not produce the characteristic clinical syndrome.** The bone marrow involvement ranges from mild to diffuse but is involved in all cases with the typical clinical syndrome.



[Waldenström's macroglobulinemia (WM)]. One of the characteristic morphologic findings seen in almost all cases is the presence of **intranuclear pseudoinclusions called "Dutcher bodies" composed of immunoglobulin M (IgM) monoclonal protein** (arrows). Although Dutcher bodies are almost always seen in WM and are more numerous in that disorder they are by no means unique to WM and may be seen in other low grade B-cell lymphomas and in multiple myeloma. Note the cell composition in the background consisting of small lymphocytes, plasma cells, and so-called plasmacytoid lymphocytes.



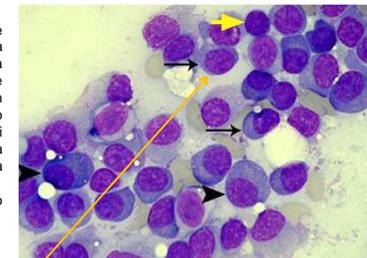
A large Dutcher body (yellow arrow) and two plasma cells (black arrowheads).

Il midollo osseo può essere studiato con:

- **biopsia osteomidollare (BOM)**: prelievo di una piccola "carota" ossea dall'osso iliaco su cui verrà eseguito dopo decalcificazione l'esame istologico e l'immunoistochimica.
- **aspirato midollare**: esame che si esegue contestualmente alla biopsia ossea e consiste nell'aspirazione di sangue midollare su cui si esegue: analisi morfologica (striscio su vetrino), studio dell'immunofenotipo con citometria a flusso e analisi di citogenetica.

Usualmente l'ematologo esegue ambedue gli esami nella stessa seduta.

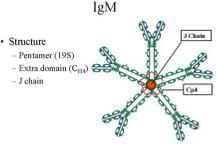
La dimostrazione di una infiltrazione midollare di varia entità da linfoma linfoplasmocitico è essenziale per la diagnosi della malattia. Tale infiltrazione è costituita da piccoli linfociti clonali con evidenza di differenziazione in senso plasmocitoide. Sono spesso presenti mastcellule. Quindi, la biopsia osteomidollare è da considerare obbligatoria per la diagnosi. L'infiltrazione è di solito di tipo intertrabecolare.



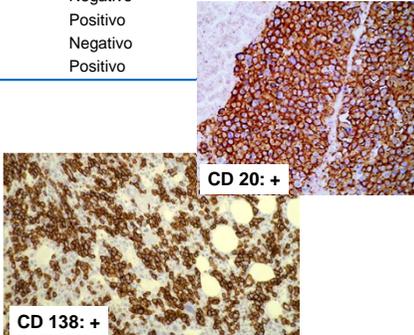
[Waldenström's macroglobulinemia (WM)]. A bone marrow aspirate for WM shows the characteristic cell population. The yellow arrow at the top highlights a **small lymphocyte**, the two arrowheads show two **plasma cells**, and the two long arrows indicate two **plasmacytoid lymphocytes**. The plasmacytoid lymphocytes are so named because of their appearance. They have more eccentric cytoplasm than a small lymphocyte but less so than that of a typical plasma cell. Thus, their morphologic appearance is somewhat in between a small lymphocyte and a plasma cell. Plasmacytoid lymphocytes are a constant feature of WM.

Criteria diagnostici della Macroglobulinemia di Waldenstrom

- Gammopatia monoclonale IgM di qualunque entità
- Infiltrazione linfomatosa midollare da parte di linfociti clonali con differenziazione plasmacitoide
- Infiltrazione midollare di tipo intertrabecolare
- Immunofenotipo dell'infiltrazione linfoplasmacitica midollare:
 - s-c/IgM: + (Kappa>>Lambda)
 - CD 5: Negativo
 - CD 10: Negativo
 - CD 19/20/79a: Positivo
 - CD 23: Negativo
 - CD 138: Positivo



CD 138: Marcatore di elezione delle plasmacellule normali e neoplastiche. Utile marcatore per valutare quantitativamente le plasmacellule su biopsia osteomidollare.



Linfomi Indolenti: istotipi

- Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/immunocitoma
 - Linfoma della zona marginale (splenico)
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule del mantello
- Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosis fungoide/Sindrome di Sezary

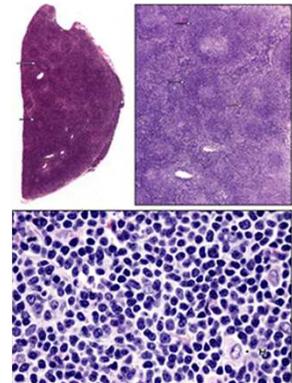
Linfoma Mantellare (MCL)

Definizione
Neoplasia a cellule B monomorfe di media taglia con pattern diffuso/nodulare senza trasformazione blastica (sono descritte alcune varianti).

Sinonimi
L.N.H. centrocitico
L.N.H. diffuso a piccole cellule clivate

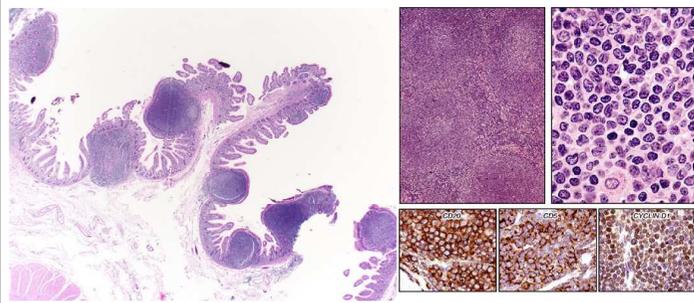
Il linfoma mantellare costituisce il 6% circa dei linfomi non-Hodgkin. Deriva dalla espansione neoplastica di una piccola popolazione di cellule B del mantello che circonda i centri germinativi. Il linfoma è caratteristicamente CD5+ ed è negativo per il CD23: tale negatività lo distingue dal linfoma linfocitico e dalla leucemia linfatica cronica (che è CD5+ e CD23+). L'età mediana è 62 anni con prevalenza del sesso maschile. Al momento della diagnosi generalmente è già ampiamente diffuso, con coinvolgimento linfonodale, della milza(vedi figura), del midollo osseo, del sangue periferico e di sedi extranodali, specialmente il tratto gastrointestinale ("poliposi linfomatosa").

Il tumore è composto esclusivamente da cellule linfoidi piccole o medie con cromatina dispersa, citoplasma non ben definito e nucleoli non evidenti. I nuclei sono irregolari o clivati ma possono essere anche rotondi.



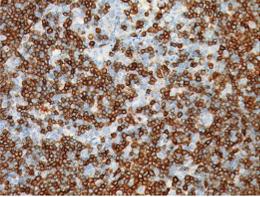
Poliposi linfomatosa multipla (PLM)

La poliposi linfomatosa multipla (PLM) propriamente detta è un raro tipo di B-cell Linfoma non-Hodgkin gastrointestinale primitivo, derivato dalle cellule mantellari (mantle cell lymphoma) e caratterizzato macroscopicamente dalla presenza di polipi multipli lungo il tratto gastrointestinale

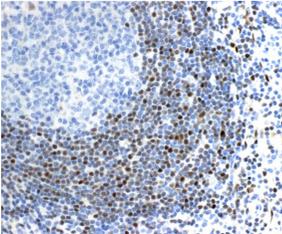


Linfoma mantellare: pattern immunofenotipico

- S IgM / IgD: ++
- CD 5: +
- CD 10: -
- CD 19/20/79a: +
- CD 23: -
- CD 43: +
- Ciclina D1: +



Mantle cell lymphoma stained with CD5 antibody



Ciclina D1 +

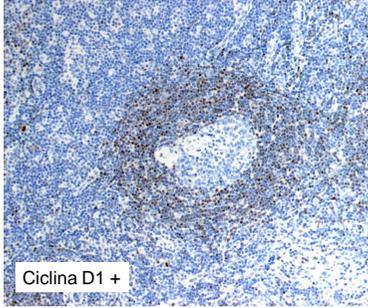
Common phenotypes of B-cell cancers										
Diagnosis	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CD79b	FMCL7	CD25	CD11c	CD138
CLL/SLL	+	-	+	+(w)	+	-	-	-	+/+	+
Mantle cell lymphoma	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Follicular Lymphoma	-	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	-	-
Marginal zone lymphoma	-	-	+	+	-	+/+	+/+	+/+	+	-
Hairy cell leukemia	-	-	+	+	-	+/+	+/+	+/+	+	+

L'interesse diagnostico della dimostrazione della **ciclina-D1** è prevalentemente legato alla iper-espressione dimostrabile in tutti i casi di linfoma a cellule del mantello.

Linfoma Mantellare (MCL)

La **traslocazione** cromosomica **t(11;14)** che coinvolge il locus della catena pesante delle Ig (IgH) e il locus bcl-1 è presente nel 70% dei casi e porta a un'aumentata espressione del gene **PRAD1** che codifica per la **ciclina D1**, proteina regolatoria del ciclo cellulare che promuove il passaggio da G1 ad S.

La traslocazione **t(11;14)(q13;q32)** è stata identificata come marcatore specifico del **LINFOMA MANTELLARE**.



Ciclina D1 +

Common phenotypes of B-cell cancers										
Diagnosis	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CD79b	FMCL7	CD25	CD11c	CD138
CLL/SLL	+	-	+	+(w)	+	-	-	-	+/+	+
Mantle cell lymphoma	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Follicular lymphoma	-	+	+	+	+/+	+/+	+/+	+/+	-	-
Marginal zone lymphoma	-	-	+	+	-	+/+	+/+	+/+	+	-
Hairy cell leukemia	-	-	+	+	-	+/+	+/+	+/+	+	+

Il decorso clinico è inizialmente moderatamente aggressivo ma peggiora progressivamente per l'inefficacia dei trattamenti.
La sopravvivenza media è di 3-4 anni.

Deve essere distinto dal linfoma follicolare (CD5-) e CLL/SLL (CD23 +)

Linfomi Indolenti: istotipi

- Forme Disseminate/sistemiche**
 - Linfoma linfocitico / B-CLL
 - Linfoma linfoplasmocitico/immunocitoma
 - Linfoma della zona marginale (splenico)
 - Hairy cell leukemia
 - Mieloma multiplo
 - T-CLL
- Forme Linfonodali**
 - Linfoma follicolare
 - Linfoma a cellule del mantello
 - Linfoma della zona marginale
- Forme extranodali**
 - Linfoma MALT
 - Mycosi fungoide/Sindrome di Sezary

Linfoma zona marginale (MZL). Sedi:

- Stomaco (gastriti croniche HLO +)
- Intestino (placche del Peyer)
- Gh. Salivari (M. Sjogren)
- Tiroide (tiroidite di Hashimoto)
- Polmone (BALT)
- Gh. Lacrimale
- Congiuntiva
- Cute
- Linfonodo
- Miia

Localizzati per lunghi periodi con successiva tendenza a recidivare nella stessa o in altre sedi



Il **linfoma della zona marginale extranodale** è denominato linfoma MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) o Maltoma e può interessare lo **stomaco**, le **ghiandole salivari o lacrimali**, i **bronchi**, la **cute** e il tessuto **sottocute**. In alcuni casi è ben nota l'associazione con un agente infettivo. Nel **Maltoma gastrico** lo stimolo antigenico cronico della infezione da **Helicobacter Pylori** è considerata la causa principale del linfoma. **In tal caso l'eradicazione dell'Helicobacter Pylori mediante trattamento antibiotico può far regredire il linfoma.**

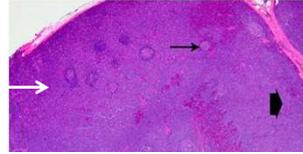
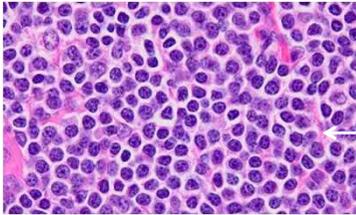
- Non c'è tessuto MALT nello stomaco
- L'infezione da H. pylori induce la formazione di tessuto MALT
- > 90% dei pazienti con linfoma M.A.L.T. sono HLO +

Nel **Maltoma delle ghiandole lacrimali** il momento scatenante può essere un'infezione da **Chlamydia**. Nel **Maltoma cutaneo**, l'agente può essere la **Borrelia Burgdorferi**. Nel **Maltoma delle ghiandole salivari** il paziente ha spesso una storia di malattia autoimmune come la **sindrome di Sjogren**.

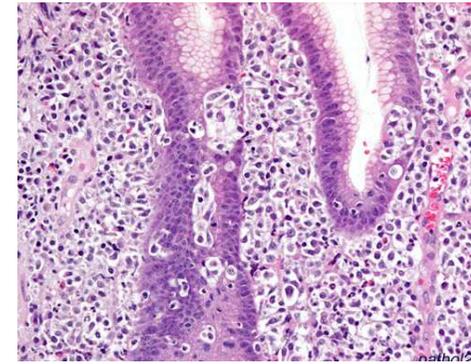
Linfomi ad insorgenza dalla zona marginale del linfonodo: Caratteri microscopici

Follicoli reattivi circondati da cellule tumorali costituite da elementi linfoidi di piccola e media taglia di aspetti simil-centrocita con citoplasma chiaro (monocitoide).
Ci può essere colonizzazione dei centri germinativi da parte degli elementi monocitoidi

[NODAL MARGINAL ZONE B-CELL LYMPHOMA]. Primary nodal marginal zone lymphoma is a rare B-cell neoplasm usually seen in adults. In initial stages expansion of the follicular marginal zone is seen with or without attenuated follicular mantle zones. In later stages expansion of neoplastic marginal zone B-cells causes colonization of follicles with diffuse effacement of nodal architecture. In this example a few residual germinal cells can be identified (long arrow) but most of the cortex shows a diffuse architecture (big arrow).



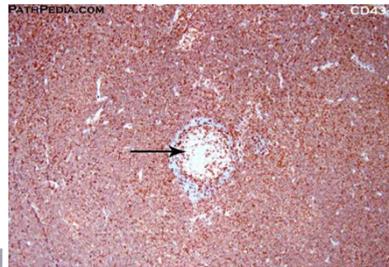
[NODAL MARGINAL ZONE B-CELL LYMPHOMA]. The lymphoma cells are small, uniform, and are admixed with monocytoid B-cells, transformed larger B-cells, and plasma cells. The monocytoid B-cells are slightly larger than small lymphocytes and contain abundant pale to clear cytoplasm resembling "monocytes." The plasma cells may be so numerous as to obscure the true identity of the lymphoma with a differential diagnosis of lymphoplasmacytic lymphoma, nodal plasmacytoma or reactive plasmacytosis. Because of the presence of benign germinal centers in this lymphoma it is easy to discount the presence of plasma cells as reactive plasmacytosis.



I linfomi B della zona marginale potrebbero essere in molti casi nient'altro che la colonizzazione linfonodale da parte di un linfoma Malt extranodale occulto.
I linfomi Malt possono evolvere in linfomi di alto grado; la terapia eradicante anti HLO non è in grado di far regredire un linfoma Malt qualora questo sia già evoluto in High Grade Lymphoma.
Teoria della acquisizione progressiva di mutazioni che rendono i linfomi MALT extranodali indipendenti dall'antigene che li ha stimolati (es.: traslocazioni t(11;18), t(14;18) e t(11;14)

Linfoma marginale: patter immunofenotipico

- IgM +
- CD 5 -
- CD 10 -
- CD 20 e 79a +
- CD 21 +
- CD 23 -
- CD 43 +/-
- Ciclina D1 -
- CD11c (integrina) +



[NODAL MARGINAL ZONE B-CELL LYMPHOMA]. More than 50% of cases of nodal MZL show coexpression of CD43 on neoplastic B-cells. However, residual germinal-center B-cells do not stain for this marker (arrow in the center). Coexpression of CD43 may also be seen in small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma but almost never seen in follicular lymphoma.



[NODAL MARGINAL ZONE B-CELL LYMPHOMA]. Immunostaining for CD21 shows follicular dendritic cells network of residual follicles. Note the lymphoma cells are negative.

Classificazione clinica linfomi N.H.

- Linfomi indolenti: (sopravvivenza in anni)
- Linfomi aggressivi (sopravvivenza in mesi)
- Linfomi ad alta aggressività: (sopravvivenza in settimane)



L.N.H. ad Alto Grado di Malignità

Termine utilizzato per indicare quei tumori linfoidi che esordiscono con una sintomatologia importante e che - non trattati - riconoscono una rapida progressione.

- Più comuni nei bambini
- Presenti in tutte le età
- Esordio in vari stadi
- Coinvolgimento del midollo osseo poco frequente
- Minor risposta alla terapia
- Elevato numero di guarigioni

Linfomi aggressivi

- **Linfoma diffuso a grandi cellule B**
- Linfoma anaplastico a grandi cellule
- Linfomi a cellule T periferici

- Non specificato
- Angioimmunoblastico
- Angiocentrico
- Intestinale

Tabella VII: Classificazione e frequenza relativa dei linfomi non Hodgkin B aggressivi negli adulti

Isotipo	% sul totale dei NHL B
Linfoma B Diffuso a Grandi Cellule	37%
Linfoma B a Grandi Cellule T-Cell/Histiocyte rich	
Linfoma B a Grandi Cellule Primario del Sistema Nervoso Centrale	
Linfoma B a Grandi Cellule Primario Cutaneo, leg type	
Linfoma Mantellare	7%
Linfoma B Primario del Medastino	3%
Linfoma di Burkitt	0.8%
Linfoma B Diffuso a Grandi Cellule associato a Fibrosi Cronica	<1%
Granulomatoso Linfomatide	<1%
Linfoma B a Grandi Cellule Intravascolare	<1%
Linfoma B a Grandi Cellule ALK-positivo	<1%
Linfoma Plasmoblastico	<1%
Linfoma B a Grandi Cellule associato alla malattia di Castleman	<1%
Primary Effusion Lymphoma	<1%



Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B (DLB-CL)

- Entità introdotta nella REAL che include:
 - LNH Centroblastico
 - LNH Immunoblastico (Kiel)
- Grandi cellule: cellule il cui nucleo è di taglia maggiore a quella dei macrofagi
- Comprende patologie con caratteristiche architettrali, nucleari, citoplasmatiche e fenotipiche molto variabili
- Mitosi ben evidenti
- Ampio sconfinamento nei tessuti molli



I linfomi primitivi diffusi a grandi cellule B (DLB-CL) sono tumori aggressivi che rappresentano approssivamente il **40% dei tumori maligni a cellule B**.

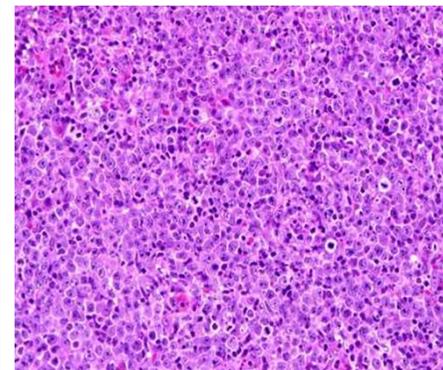
I DLB-CL sono spesso composti da un insieme di **cellule simil-centroblastiche e immunoblastiche**. Queste cellule esprimono tipicamente i marcatori delle cellule B, CD19, CD20 e CD22, e l'immunoglobulina di superficie (slg).

È stato dimostrato che le **traslocazioni cromosomiche** più frequentemente ricorrenti, t(3;14), t(8;14) e t(14;18), caratterizzano dei sottotipi genetici, che complessivamente rappresentano circa il 50% dei DLB-CL. Tuttavia, le basi genetiche dell'eterogeneità clinica delle DLB-CL sono ancora poco note.

L'età media di esordio è la sesta decade, con un'ampia oscillazione, poiché questi tumori si manifestano anche in età pediatrica.

I pazienti spesso presentano **masse sintomatiche isolate o multiple, che si espandono rapidamente, nei siti nodali o extranodali**; fino al 40% di queste masse è extranodale. Il sito extranodale più frequente è lo stomaco, anche se la maggior parte dei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale, delle ossa, dei reni e dei testicoli è di tipo DLB-CL.

Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B variante immunoblastica

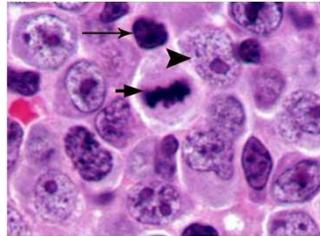


[DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA]. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults worldwide. It is not a single entity but a group of B-cell lymphomas that share two morphologic elements, a **diffuse growth pattern** (as shown in the photomicrograph) and **large lymphocytes** (defined as >2 times larger than a small mature lymphocyte).

Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B variante immunoblastica

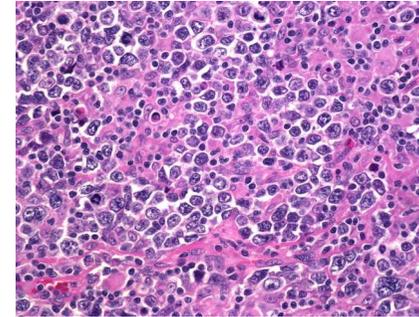
- E' il più comune linfoma di Alto Grado
- Cellule di grandi dimensioni con abbondante citoplasma e grosso nucleolo prominente centrale
- Costituisce l'evoluzione della B-LLC, del linfoma plasmocitico, del linfoma follicolare
- Talvolta assume aspetto plasmoblastico con presenza di plasmacellule, altre volte presenza di elementi multinucleati (dd con M. Hodgkin)

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA]. This example of DLBCL shows an immunoblastic morphology with large cells containing moderate to abundant amphophilic cytoplasm and generally single prominent nucleoli (arrowhead). Compare the size of an immunoblast with that of a small lymphocyte (long arrow). A mitosis is also shown (arrow).



Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B variante centroblastica

- Linfoma di alto grado costituito da cellule simili ai centroblasti; può essere primitivo o secondario a linfoma di basso grado (di solito linfoma follicolare)
- Tipico degli adulti e costituisce il 5% dei linfomi
- Linfadenopatia regionale con frequente coinvolgimento sincrono del midollo osseo; rara presenza di blasti in circolo
- **Grossi blasti con nuclei rotondeggianti con 2-5 nucleoli giustapposti alla membrana nucleare**
- Spesso restrizione per catene leggere

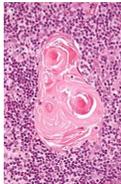


Centroblastic variant of diffuse large B-cell lymphomas (shown here) is composed of cells that resemble their normal counterparts in a reactive germinal center. There is an admixture of cleaved and non-cleaved cells of medium to large size. **The nuclei may be small, irregular and angulated OR oval/circular with multiple small nucleoli.** Cytoplasm is scant and numerous mitotic figures and apoptotic cells are present.

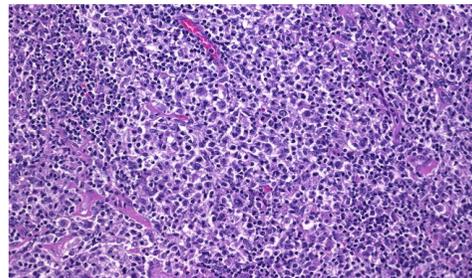
Linfoma Primitivo a Grandi Cellule del Mediastino

- Insorgenza nel Mediastino Anteriore
- Origine Timica (linfociti midollari)
- Entità clinico/patologica ed immunofenotipica
- **Frequente "sclerosi"**
- Possibile evidenza di "Hassal bodies"
- Non esprimono Immunoglobuline (Ig-)
- 60% dei casi guarigione completa

I corpuscoli di Hassall (o corpuscoli del timo) sono strutture situate nel timo umano, formate da cellule epiteliali reticolari del VI tipo. Prendono il nome da Arthur Hill Hassall, che le scoprì nel 1849.



Large cell lymphomas of the mediastinum usually affect young adult females and present with superior vena cava syndrome. Involvement of mediastinal structures is common. **Histologic features may mimic an epithelial, germ cell or a neuroendocrine malignancy.** The image shows pleomorphic lymphoid cells and delicate fibrous bands. Most cases are B-cell type.

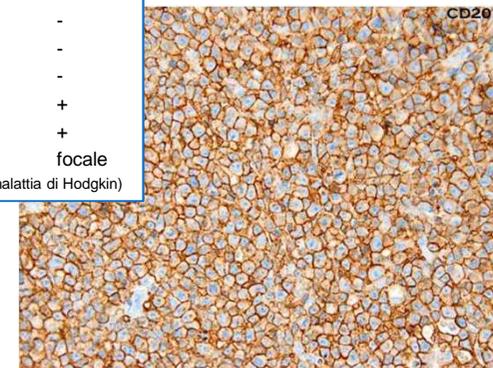


Linfoma Primitivo a Grandi Cellule del Mediastino Pattern immunofenotipico

• Ig	-
• CD 5	-
• CD 10	-
• CD 21	-
• CD 19 e 20	+
• CD 79a	+
• CD 30	focale

(problema D.d con malattia di Hodgkin)

Presenta positività per bcl-6, tale reperto suggerisce l'origine follicolare della neoplasia.



Linfomi aggressivi

- Linfoma diffuso a grandi cellule B
- Linfoma anaplastico a grandi cellule
- Linfomi a cellule T periferici
 - Non specificato
 - Angioimmunoblastico
 - Angiocentrico
 - Intestinale



Linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL)

- Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) è stato per la prima volta descritto da Stein ed al nel 1985 (Blood)
- Il tumore – spesso erroneamente confuso come **istiocitosi maligna** o come **coinvolgimento metastatico da parte di una neoplasia maligna occulta** – era caratterizzato da un pattern di crescita coeso con accrescimento intrasinusoidale e dalla costante espressione di CD30.
- In quel periodo non fu fatta alcuna distinzione tra linfoma anaplastico con espressione T, null, B né forme ibride.

Studi successivi hanno evidenziato che il tumore:

1. È spesso EMA e/o S-100 positivo
2. Non esprime il CD45 in circa il 30% dei casi
3. Può esprimere occasionalmente il CD15 in meno del 15% dei casi
4. Da un punto di vista molecolare sono state dimostrate delle possibili discrepanze tra il fenotipo ed il genotipo

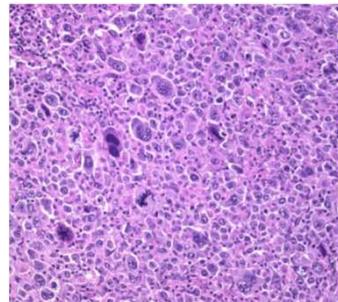
LINFOMI ANAPLASTICI A GRANDI CELLULE (ALCL)

I **linfomi anaplastici a grandi cellule (ALCL)** sono composti da cellule grandi con nuclei multipli pleomorfici, nucleoli prominenti multipli o singoli e abbondante citoplasma. Le cellule crescono con modalità di stretta coesione e spesso interessano di **preferenza i seni linfonodali** e sedi extranodali. Le cellule tumorali sono **CD30+**, CD45+/-, EMA+/-, CD3-/+ e S-100+/-, si comportano in maniera variabile a seconda degli antigeni associati alle cellule T. Studi di citogenetica in un piccolo numero di casi hanno mostrato la presenza di una traslocazione cromosomica t(2;5). **Il 60% dei casi ha il gene del TCR riarrangiato e l'altro 40% non ha riarrangiamenti né del gene del TCR né delle Ig.**

Si presenta in tre forme cliniche:

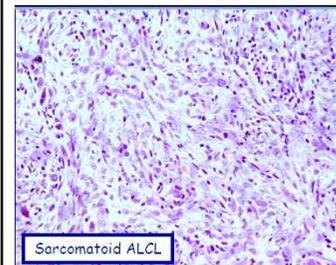
- una **sistemica** che può interessare i linfonodi o sedi extranodali inclusa la pelle;
- una **forma cutanea primitiva** (che rappresenta uno spettro continuo con la papulosi linfomatoidi) che può regredire spontaneamente;
- una **forma Hodgkin-like** che si pensa corrisponda alla sclerosi nodulare della malattia di Hodgkin con deplezione linfocitaria.

La forma sistemica sembra comportarsi come gli altri linfomi a grandi cellule B o a cellule T. Nella forma *Hodgkin-like*, le manifestazioni cliniche non sono diverse da quelle della malattia di Hodgkin nella forma aggressiva con grandi masse mediastiniche.

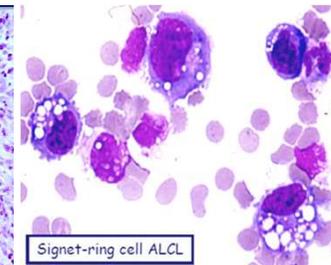


- Nel 1988 la nuova edizione della Classificazione di Kiel ha inserito il tumore – rinominato come "Large cell anaplastic lymphoma (LCAL) – sia tra i linfomi B che quelli T

- Sono state successivamente descritte delle varianti del ALCL (*cellule ad anello con castone, sarcomatoide, ricco in eosinofili, ricco in cellule epitelioidi*)



Sarcomatoid ALCL



Signet-ring cell ALCL

REAL CLASSIFICATION 1994

- Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL), anaplastic variant;
- ALCL T/null (CT,LH,SC,GCR) (primitivo, secondario, della cute) = entità distinta riconosciuta
- ALCL simil Hodgkin (ex-HD) = entità provvisoria

WHO Blue Book 2001

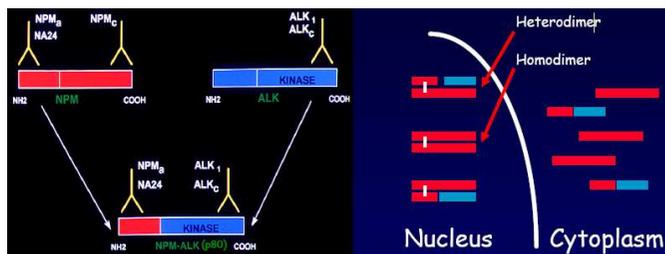
- Diffuse Large B Cell Lymphoma, anaplastic variant;
- ALCL T/null (circa il 3% di tutti i linfomi), primitivo, sistemico
- Proliferazioni linfoidi della cute CD30+:
 - a. Papulosi linfomatoide A e B
 - b. Papulosi linfomatoide C
 - c. ALCL della cute primitivo CD30+

MATURE T-CELL AND NK-CELL NEOPLASMS

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Indolent large granular NK-cell lymphoproliferative disorder
- Aggressive NK cell leukemia
- Fulminant EBV+ T-cell LPD of childhood
- 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
- Sezary Syndrome
- Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
- Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8 positive cytotoxic T-cell lymphoma
- Cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
- Primary cutaneous small/medium CD4 positive T-cell lymphoma (provisional)
- Peripheral T-cell lymphoma, unspecified
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK positive
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK negative

t(2;5) (p23;q35)

- Translocazione caratteristica dell'ALCL
- Causa la fusione dei geni della Kinasi ALCL (ALK) e della nucleofosmina (NPM) generando un gene ibrido NPM/ALK, che codifica per una proteina chimerica di 80kD (NPM/ALK o p80)
- L'iperespressione della proteina ALK si ritiene abbia un ruolo nel processo di linfomagenesi.

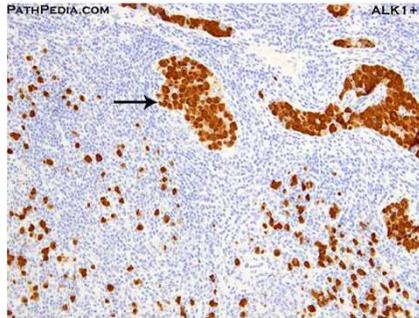


Anticorpi anti ALK

- Sono stati prodotti specifici anticorpi monoclonali anti-ALK che si possono utilizzare nei casi fissati con una colorazione nucleare e citoplasmatica degli elementi che portano la translocazione (2;5)
- Gli anticorpi anti ALK non colorano i linfociti normali
- Possono tuttavia cross-reagire con alcuni sarcomi che portano una anomalia cromosomica che coinvolge il 2p23
- Tra i linfomi la translocazione t(2;5) è stata riscontrata nella maggior parte dei linfomi sistemici ALCL
- Non è stata dimostrata né nella malattia di Hodgkin né nel Linfoma anaplastico a grandi cellule B variante anaplastica (principali problematiche di diagnosi differenziale)
- E' stata vista solo occasionalmente in forme di linfomi cutanei o in linfomi a grandi cellule non anaplastici

Linfoma anaplastico ALK positivo

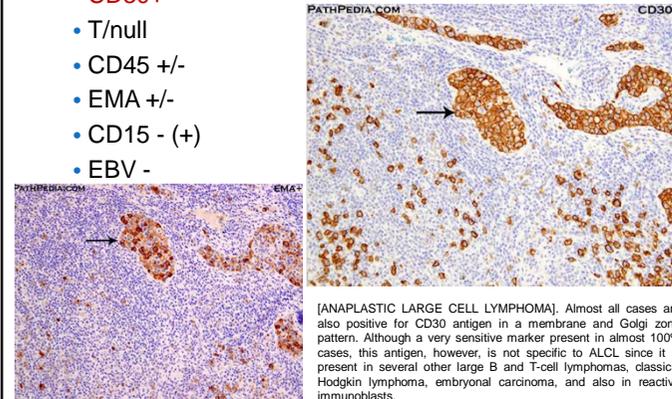
- Caratteristiche Cliniche:
 - Si osserva più frequentemente durante le prime tre decadi di vita
 - Eccellente risposta alla terapia (per l'elevata attività sintetica e l'elevata sensibilità all'apoptosi indotta dalla proteina anti ALK)



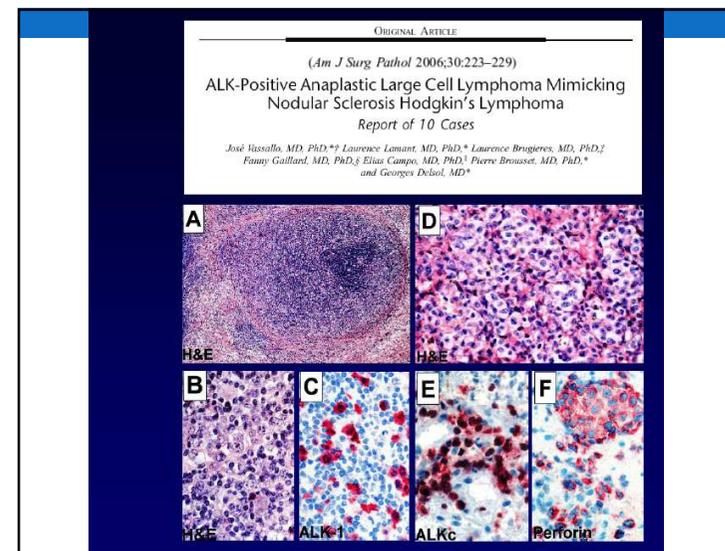
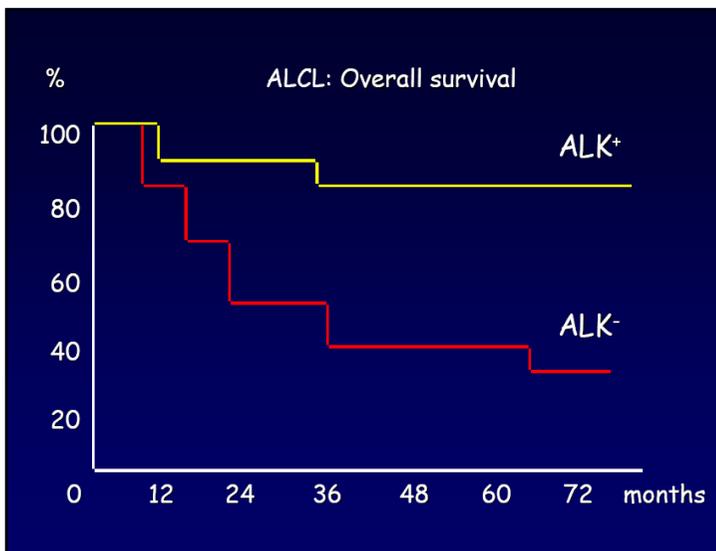
[ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA]. About 50-60% of all cases are positive for ALK-1 (Anaplastic lymphoma kinase-1) with nuclear and cytoplasmic staining pattern. The gene for ALK is located on chromosome 2p23 and can have more than 10 partner genes in translocations, the most common of which is NPM on 5q35 in t(2;5)(2p23;5q35). The staining pattern is highlighting the sinusoidal growth pattern in this case. Single lymphoma cells are also seen. No other lymphoma is positive for ALK-1.

Caratteristiche immunofenotipiche del linfomi anaplastici ALK+&ALK-

- CD30+
- T/null
- CD45 +/-
- EMA +/-
- CD15 - (+)
- EBV -

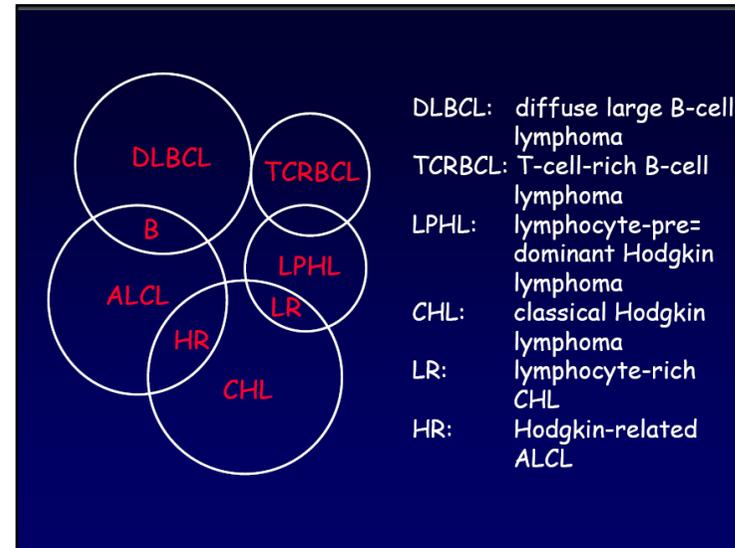


[ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA]. Almost all cases are also positive for CD30 antigen in a membrane and Golgi zone pattern. Although a very sensitive marker present in almost 100% cases, this antigen, however, is not specific to ALCL since it is present in several other large B and T-cell lymphomas, classical Hodgkin lymphoma, embryonal carcinoma, and also in reactive immunoblasts.



Analogie nel trascrittoma del LH classico e ALCL

- A livello trascrizionale, il linfoma di Hodgkin è molto più strettamente correlato con il linfoma anaplastico ALK + che con i linfomi non-Hodgkin B, pur essendo un linfoma B.



Linfomi aggressivi

- Linfoma diffuso a grandi cellule B
- ~~Linfoma anaplastico a grandi cellule~~
- Linfomi a cellule T periferici
 - Non specificato
 - Angioimmunoblastico
 - Angiocentrico
 - Intestinale



Linfomi NH a cellule T periferici

I **linfomi periferici a cellule T (PTCL)** sono composti da un insieme di piccole e grandi cellule neoplastiche commiste ad elementi normali del tessuto linfonodale. E' difficile descriverli e classificarli a causa della loro eterogeneità e della difficoltà di riconoscere le cellule neoplastiche dalle cellule reattive.

Sono state identificate patologie cliniche diverse come il linfoma epatosplenico a cellule T, il linfoma angioimmunoblastico a cellule T e il linfoma intestinale a cellule T con le rispettive tipiche caratteristiche istologiche. Sono caratterizzati da proliferazione diffusa o occasionalmente interfollicolare di un insieme di cellule atipiche da piccole, medie e grandi.

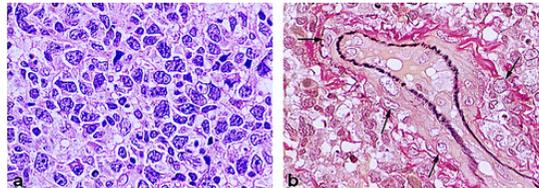
Utili le analisi immunologiche e genotipiche. Le cellule neoplastiche sono più frequentemente CD4+ che CD8+ ma possono essere CD4- e CD8-.

Non è presente nessun antigene associato alle cellule B.

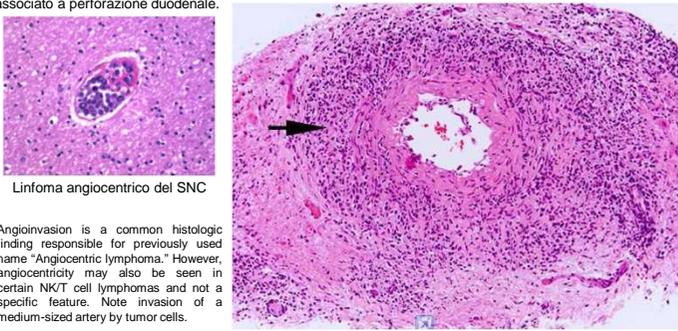
Il **linfoma angiocentrico** è spesso CD56+ e il linfoma intestinale a cellule T è spesso CD103+.

Questi linfomi rappresentano dal 10 al 15% di tutti i linfomi in Europa e negli USA ma sono più frequenti in altre parti del mondo, particolarmente in Asia per la loro correlazione con infezioni endemiche da HTLV-1 e EBV.

Biopsy findings for the nasopharynx prior to radiotherapy. a, Proliferation of small to large, pleomorphic lymphoma cells is evident (H&E original magnification x150). b, Lymphoma cells are invading a vein (arrows) (elastic van Gieson, original magnification x150).



I pazienti presentano generalmente malattia disseminata con interessamento linfonodale, della pelle, del fegato, della milza o di altre sedi extranodali.
 I pazienti con **linfoma angioimmunoblastico** a cellule T generalmente presentano febbre, rash cutanei e ipergammaglobulinemia policlonale.
 Il **linfoma angiocentrico** è una patologia rara con interessamento di sedi extranodali come il naso, il palato e la pelle (vedi immagine slide precedente).
 Il **linfoma intestinale a cellule T** è caratteristico dell'età adulta e compare dopo una storia di enteropatia sensibile al glutine ma occasionalmente anche come evento primitivo. È caratterizzato da ulcere duodenali multiple con o senza atrofia della mucosa adiacente. I pazienti presentano dolore addominale spesso associato a perforazione duodenale.



Angioinvasion is a common histologic finding responsible for previously used name "Angiocentric lymphoma." However, angiocentricity may also be seen in certain NK/T cell lymphomas and not a specific feature. Note invasion of a medium-sized artery by tumor cells.

Linfomi altamente aggressivi

- **Linfoma di Burkitt**
- Linfomi/leucemia linfoblastico B
- Linfoma/leucemia linfoblastico T
- Linfomi/leucemie a cellule T dell'adulto (HTLV-1)



Linfoma di Burkitt

Una delle neoplasie maligne a più rapida crescita.

EPIDEMIOLOGIA:

- Il **linfoma di Burkitt endemico** è la neoplasia maligna più comune dell'infanzia nell'Africa centrale con un picco di incidenza tra i 3 e 7 anni.
- Il **linfoma di Burkitt sporadico** colpisce principalmente bambini e giovani adulti dei paesi occidentali, rappresenta circa il 2% di tutti i linfomi.
- Il **linfoma di Burkitt associato a immunodeficienza** si manifesta principalmente in persone HIV-positive. I maschi sono spesso più colpiti delle femmine.

Il **BL** è più comune nei bambini (40% di tutti i LNH) ma comprende il 5% di casi negli adulti. Un coinvolgimento del midollo osseo e/o del CNS è associato a una prognosi sfavorevole.

ENDEMICO
 Regioni centrali dell'Africa ed interessa soggetti nella prima decade di vita

- Prevalente localizzazione alla mandibola con presenza di aree di osteolisi
- Correlazione con infezione EBV con integrazione del genoma virale nelle cellule neoplastiche (spesso per l'integrazione sembrerebbe importante il ruolo di una contemporanea infezione malarica e della giovane età).
- Translocazione t(8-14) del gene c-myc in prossimità del locus per le catene pesanti
- Eccellente risposta a terapia con ciclofosfamide

SPORADICO
 Regioni occidentali ed interessa soggetti giovani

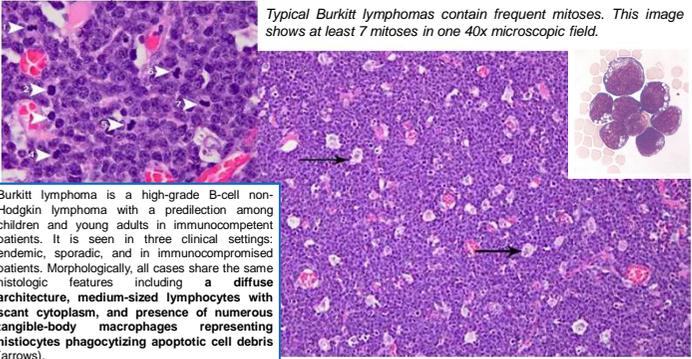
- Rara connessione con EBV. Localizzazione addominale.
- Guarigione nel 40% dei casi
- Decorso tumultuoso



Linfoma di Burkitt

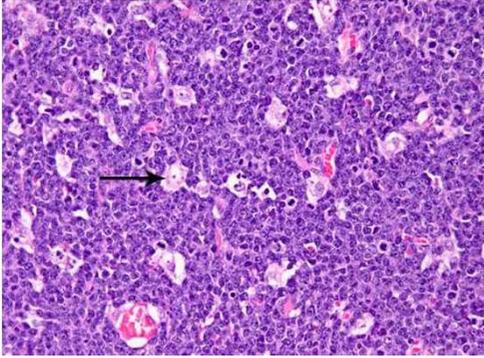
Il **linfoma di Burkitt (BL)** origina dai linfociti B dei centri germinativi, è formato da cellule di media dimensione (10-25 µm), monomorfe, con nuclei rotondi, nucleoli multipli adesi alla membrana nucleare e citoplasma basofilo relativamente abbondante. Generalmente sono evidenti vacuoli lipidici intracitoplasmatici. Questo tumore ha un grado di proliferazione estremamente alto, contiene numerose cellule apoptotiche, i cui residui nucleari sono fagocitati da macrofagi benigni sparsi fra le cellule neoplastiche.

Typical Burkitt lymphomas contain frequent mitoses. This image shows at least 7 mitoses in one 40x microscopic field.



Burkitt lymphoma is a high-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma with a predilection among children and young adults in immunocompetent patients. It is seen in three clinical settings: endemic, sporadic, and in immunocompromised patients. Morphologically, all cases share the same histologic features including a diffuse architecture, medium-sized lymphocytes with scant cytoplasm, and presence of numerous tangible-body macrophages representing histiocytes phagocytizing apoptotic cell debris (arrows).

Linfoma di Burkitt: «cielo stellato»

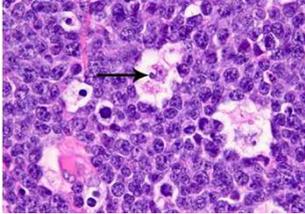


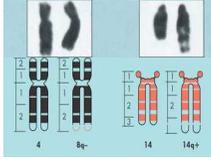
[BURKITT LYMPHOMA]. The typical low magnification picture is that of a "starry-sky" appearance in tissue sections caused by abundant large histiocytes (arrow). Extranodal involvement is frequent in Burkitt lymphoma with involvement of the jaw bones and other facial structures in endemic form. In sporadic forms, involvement of the terminal ileum and caecum is common with or without involvement of the regional lymph nodes and mesentery. In immunocompromised patients it may present as primary CNS lymphoma or it may involve other organs such as lymph nodes, kidney, breast, bones, liver, lung, and skin.

Linfoma di Burkitt

Le cellule tumorali sono SIgM+, esprimono gli antigeni associati alle cellule B e sono CD5- e CD10,20+, Bcl-6+ e bcl-2-.

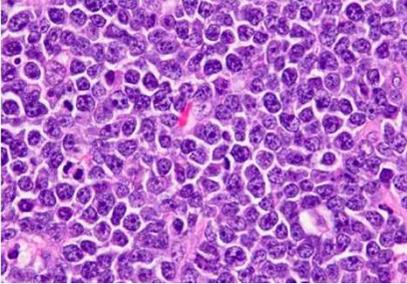
Nella maggior parte dei casi si ha una traslocazione del c-myc dal cromosoma 8 alla regione che codifica per la catena IgH sul cromosoma 14 (t(8;14)), o meno comunemente ai loci della catena IgL sul cromosoma 2 (t(2;8) o 22 (t(8;22))).





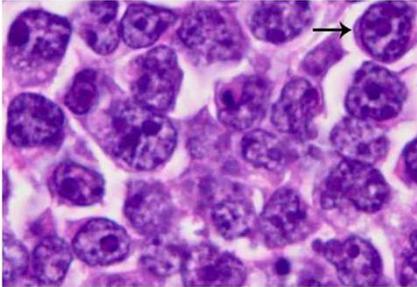
[BURKITT LYMPHOMA]. Note the distinct presence of histiocytes with phagocytosis of nuclear debris (arrow). The cellular debris is accumulated as a result of rapid rate of apoptosis in tumor cells. Note that starry-sky pattern may also be seen in patients with lymphoblastic lymphoma. However, Burkitt lymphoma is characterized by rearrangement of the c-myc gene located on chromosome segment 8q24 as part of balanced translocations most commonly with IgH gene on 14q32 [t(8;14)] but also with immunoglobulin kappa light chain gene on chromosome 2 [t(2;8)] or lambda light chain gene on chromosome 22 [t(8;22)]. Involvement of the c-myc gene, however, is not specific for Burkitt lymphoma as these translocations can also be seen in a small fraction of diffuse large B-cell lymphoma.

Linfoma di Burkitt (L.N.H. a piccole cellule non clivate)



[BURKITT LYMPHOMA]. The tumor cells are medium-sized in contrast to the previously-used term of "small non-cleaved" for this lymphoma. The term non-cleaved indicates lack of nuclear clefts or groves which are commonly seen in low grade follicle center cell lymphomas composed of small and large cleaved cells. Both lymphomas are follicle center cell origin and share some immunophenotypic features such as bright expression of CD20, common expression of CD10 and BCL-6, lack of CD5 expression, and frequent surface expression of IgM heavy chain. In contrast to follicular lymphoma, however, Burkitt lymphoma is a highly proliferative B-cell lymphoma.

Linfoma di Burkitt (L.N.H. a piccole cellule non clivate)



[BURKITT LYMPHOMA]. The individual lymphoma cells are medium-sized, contain scant basophilic to amphophilic cytoplasm (arrow), and round to irregular but not cleaved nuclei containing one to several peripheral small nucleoli. In contrast to lymphoblastic lymphoma the nuclear chromatin is coarse and not fine and nucleoli are often multiple and peripherally located. In endemic cases Epstein-Barr virus (EBV) genome is present in all cases but is seen in only about 25-30% sporadic cases. Some cases of Burkitt lymphoma deviate from the typical morphology and are said to have "atypical" morphology. However, in the current WHO classification scheme the term "Atypical" Burkitt lymphoma has been replaced with a provisional category called "B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma."

Linfomi altamente aggressivi

- ~~Linfoma di Burkitt~~
- ~~Linfomi/leucemia linfoblastico B~~
- ~~Linfomi/leucemia linfoblastico T~~
- Linfomi/leucemie a cellule T dell'adulto (HTLV-1)



Linfoma/Leucemia acuta Linfoblastico B (B-ALL/LBL)

- È la più comune leucemia dell'infanzia

I linfoblasti B immaturi (precursori) sono le cellule neoplastiche della B-ALL/LBL. La maggior parte delle neoplasie maligne dei precursori B coinvolge principalmente il midollo osseo e il sangue periferico e prende il nome di **leucemia linfoblastica B**. Se si verifica un coinvolgimento linfonodale, la malattia viene denominata **linfoma linfoblastico B**.

EPIDEMIOLOGIA: la maggior parte delle leucemie infantili è rappresentata da leucemie acute linfoblastiche di tipo B (B-ALL). Il 75% dei casi in bimbi con età < 6 anni.

Quasi tutte le neoplasie maligne dei precursori B sono LEUCEMIE, raro il LINFOMA LINFOLASTICO.

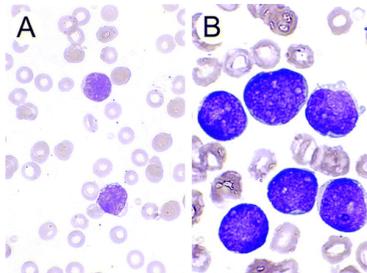
Il comportamento è prevalentemente leucemico con interessamento esteso del midollo emopoietico (sostituzione diffusa) e coinvolgimento del sangue periferico (leucemia). La diagnosi di linfoma si pone quando all'esordio la manifestazione principale è la linfoadenomegalia con quadro ematico aleucemico e midollo osseo con infiltrazione neoplastica inferiore al 25%.

Linfoma/Leucemia acuta Linfoblastico B (B-ALL/LBL)

Per le importanti ricadute prognostiche e terapeutiche vanno distinti linfoblasti e mieloblasti.

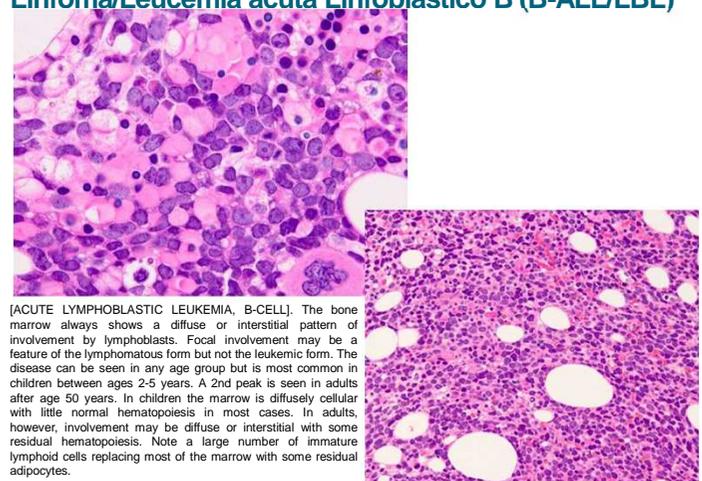
I **linfoblasti** hanno cromatina più condensata finemente azzollata, nucleoli meno evidenti e quantità minori di citoplasma che generalmente manca di granulazioni. Tuttavia queste distinzioni morfologiche non sono assolute... (IHC).

- I linfoblasti neoplastici (almeno il 20% del midollo osseo nella presentazione leucemica) sono cellule lievemente più grandi dei linfociti, hanno scarso citoplasma e nuclei rotondi od ovalari con cromatina uniforme con 1-3 nucleoli. Mitosi e apoptosi frequenti.
- L'infiltrato è diffuso, monomorfo, stipato e conferisce al quadro un aspetto definito a «cellule blu».
- Frequente tendenza alla distribuzione in fila indiana lungo i piani tissutali
- Positività per il TdT (marcatore di differenziazione molto precoce)



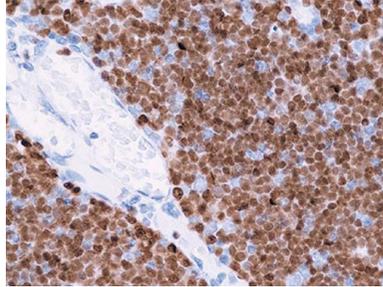
A representative photomicrograph showing the leukemic lymphoblasts with the typical French-American-British classification L1 morphology in peripheral blood (A, Wright and Giemsa stain, original magnification x600) and bone marrow aspirate (B, Wright and Giemsa stain, original magnification x1000)

Linfoma/Leucemia acuta Linfoblastico B (B-ALL/LBL)



[ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA, B-CELL]. The bone marrow always shows a diffuse or interstitial pattern of involvement by lymphoblasts. Focal involvement may be a feature of the lymphomatous form but not the leukemic form. The disease can be seen in any age group but is most common in children between ages 2-5 years. A 2nd peak is seen in adults after age 50 years. In children the marrow is diffusely cellular with little normal hematopoiesis in most cases. In adults, however, involvement may be diffuse or interstitial with some residual hematopoiesis. Note a large number of immature lymphoid cells replacing most of the marrow with some residual adipocytes.

Linfoma/Leucemia acuta Linfoblastico B (B-ALL/LBL)



La TdT è una DNA polimerasi (terminal deoxynucleotidyltransferase). Viene espressa dal nucleo solo durante una fase precoce della differenziazione linfoide (stadio pre-B e pre-T), è apprezzabile nel 95% dei casi.

I blasti B sono bloccati in uno stadio differenziativo precoce

- Non esprimono Ig di superficie
- Esprimono CD 19 e CD10 di membrana (le forme più immature possono essere CD10-)

Linfoma/Leucemia acuta Linfoblastico B (B-ALL/LBL)

CARATTERI CLINICI:

- **Insufficienza midollare** anemia, piastrinopenia, leucopenia
- **Dolori ossei ed articolari**
- **Organomegalia** epato-splenomegalia

In qualche paziente la forma è prevalentemente linfonodale e/o cutanea, con coinvolgimento ematico tardivo e minimo.

Diffusione: il midollo osseo è sempre coinvolto, ma è frequente anche la localizzazione extramidollare (SNC, linfonodi, milza , fegato). Il linfoma coinvolge cute, osso, tessuti molli, linfonodi.

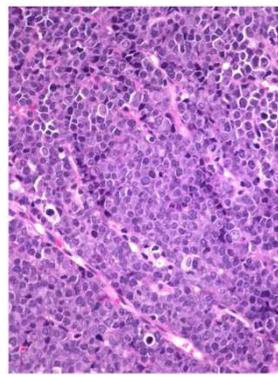
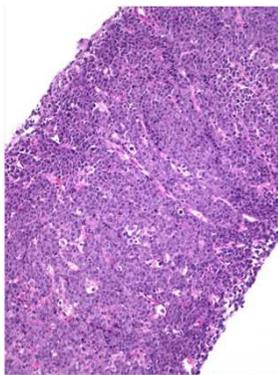
PROGnosi: BUONA.

Nel 95% dei bambini e nel 60-85% degli adulti si ottiene remissione completa.

Indicatori prognostici negativi:

- Età molto giovane (< 1 anno)
- t(9;22) , t(1;19), t(4;11)

Linfoma Plasmoblastico a grandi cellule



Linfoma plasmoblastico : CD 138

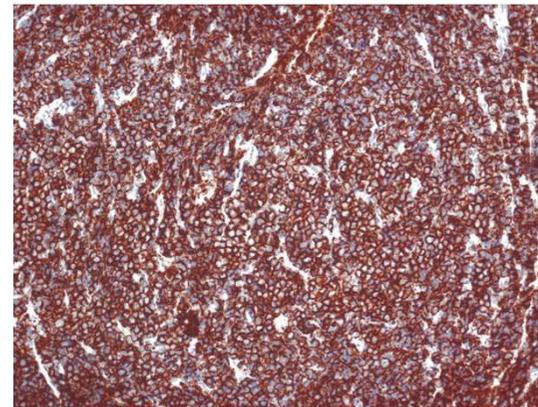


Table 5.5 Immunophenotype of CLL and other chronic B-cell disorders

Condition	smlg	CD5	CD10	CD11c	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD43	CD79b	CD103	FMC7
Chronic lymphocytic leukemia	Dim	++	-	-/+	++	Dim	-/+	++	+/-	+	-	-	-/+
Waldenström macroglobulinemia	++	-	-	-/+	++	++	+	-	-/+	+	++	-	+
Prolymphocytic leukemia	+++	-/+	-/+	-/+	++	+++	++	++	-/+	+	++	-	+
HCL	+++	-	-	++	+++	+++	+++	-	+++	+	+	+++	+++
HCL variant	+++	-	-	++	+++	+++	+++	-	-	+	+	+++	+++
Splenic lymphoma with villous lymphocytes	++	-/+	-/+	+/-	++	++	++	+/-	-/+	+	++	-/+	++
Marginal-zone B-cell lymphoma	++	-	-	+/-	++	++	+/-	+/-	-	-/+	++	-	++
Mantle cell lymphoma	++	++	-/+	-	++	++	++	-	-	+	++	-	+
Follicular lymphoma	++	-/+	++	-	++	++	++	-/+	-	-	++	-	++

-, not expressed; +/-, usually is not expressed; +/+, usually is expressed; + to +++, varying degrees of strength of expression; HCL, hairy cell leukemia; smlg, surface membrane immunoglobulin.

MALATTIA DI HODGKIN

Paragranuloma
Granuloma maligno
Linfoma di Hodgkin



Descritta per la prima volta nel 1832 da...

Linfoma di Hodgkin: 2 diverse malattie

- L. Hodgkin classico (4 sottotipi)
- L. Hodgkin predominanza linfocitaria nodulare
- Diversi per caratteristiche cliniche, comportamento, immunofenotipo e tipo di background

I prerequisiti per la diagnosi istopatologica di LH prevedono un prelievo biotipico adeguato, come quello rappresentato da un intero linfonodo (biopsia escissionale), ed un allestimento corretto dei preparati istologici. L'ago aspirato con ago sottile e la biopsia con cutting needle non forniscono diagnosi di facile formulazione e attendibilità.

In tutto il mondo viene utilizzata la classificazione in quattro categorie istopatologiche identificate nel 1965 nella conferenza di Rye:

- sclerosi nodulare (SN),
- cellularità mista (CM),
- deplezione linfocitaria (DL) e
- predominanza linfocitaria (PL).

La **classificazione REAL** (Revised European American Lymphoma Classification), presentata recentemente dal gruppo internazionale per lo studio dei linfomi, include e mantiene le categorie di Rye (SN, CM, DL, PL), che costituiscono il **LH cosiddetto "classico"**, tenendo invece distinta la varietà nodulare del LH a PL (LHPLN) = **LH nodulare a predominanza linfocitaria**, come entità clinico-patologica autonoma.

La **varietà a PL di tipo diffuso**, che presenta cellule di RS, fenotipicamente e morfologicamente più affini alle cellule tumorali del LH classico che alle varianti L&H (*lymphocytic and/or histiocytic* cellule "pop corn") del LHPLN, è stata considerata a parte nella classificazione REAL, ed inserita, nell'ambito del LH classico, come "*provisional entity*" sotto la definizione di "*lymphocyte-rich classical HD*".

Harris NL et al., Blood 84: 1361-1392, 1994
Poppema S, Semin Diagn Pathol 9: 257-264, 1992
Mason DY et al., Am J Surg Pathol 18: 526-530, 1994

LINFOMA DI HODGKIN

TIPO classico

Cellula di origine delle cellule neoplastiche

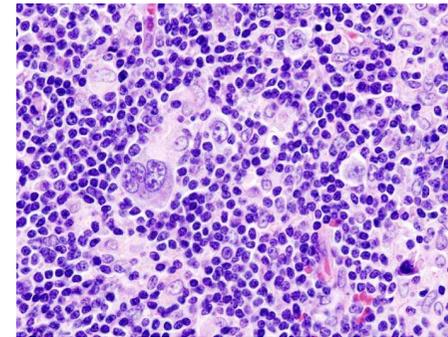
- Nel 98% dei casi di linfoma di Hodgkin di tipo classico le cellule neoplastiche derivano dalle **cellule B mature dei centri germinativi**
- [In un numero minore di casi derivano dalle cellule T periferiche (post timiche)]

Malattia di Hodgkin: caratteristiche generali

- Insorge di solito nei linfonodi
- Più frequentemente nei linfonodi cervicali
- Giovani adulti
- Istologicamente caratterizzata da un esiguo numero di cellule neoplastiche (di Hodgkin e Reed Sternberg) comprese in un ricco infiltrato infiammatorio di tipo reattivo.
- Abbondante background infiammatorio

A differenza dei linfomi non Hodgkin interessa un solo linfonodo o catene di linfonodi, con diffusione per contiguità da una catena linfonodale alla successiva.

Linfoma di Hodgkin di tipo classico



- Neoplasia linfoide monoclonale costituito da cellule mononucleate (di Hodgkin) e plurinucleate (di Reed Sternberg) che risiedono in un infiltrato contenente un elevato numero di cellule reattive di tipo misto (piccoli linfociti, eosinofili, neutrofili istiociti, plasmacellule, fibroblasti e collagene)

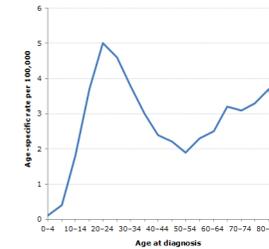
Sottotipi del LH classico

- Ricco in linfociti
- Sclerosi nodulare
- Cellularità mista
- Deplezione linfocitaria

Stesse caratteristiche immunofenotipiche ma diverso comportamento clinico ed associazione con Epstein Barr Virus

Epidemiologia dell'HD classico

- 95% della malattia di Hodgkin
- Distribuzione bimodale: 2 picchi (13-35 e nell'età avanzata)
- Spesso pregressa mononucleosi infettiva soprattutto in soggetti HIV +



Sedi coinvolte

- Linfonodi cervicali nel 75% dei casi
- Mediastino
- Linfonodi ascellari
- Linfonodi periaortici
- Molto raro è il linfoma ad esordio primitivo extranodale
- 55% dei casi sono in stadio I o II
- 60% dei casi di sclerosi nodulare ha il coinvolgimento mediastinico
- Coinvolgimento splenico nel 20% dei casi ed è associato con un incremento della disseminazione extranodale
- Colonizzazione del midollo osseo nel 5%

Clinica

- Tumefazione linfonodale senza sintomi (A)
- Sintomi sistemici: (B)
 - Febbre
 - Sudorazione notturna
 - Perdita di peso

Caratteristica Macroscopica

- Linfonodo aumentato di volume
- Capsulato
- Aspetto a carne di pesce
- Talora aspetto lobulato



Caratteristiche istologiche: cellule di Reed Sternberg e Hodgkin (HRS)

Normal lymphocyte

Reed-Sternberg Cell

- Complessivamente 0,1 - 10% delle cellule
- Grossa taglia
- Citoplasma basofilo
- Binucleate o bilobate
- Nuclei o lobi con nucleoli prominenti eosinofili (uno per ciascun nucleo o lobo)
- Varianti mononucleate: cellule mummificate; cellule lacunari

Immunofenotipo: HRS cell

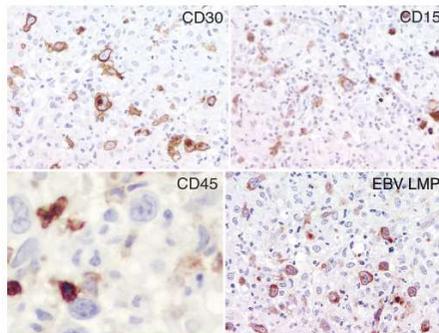
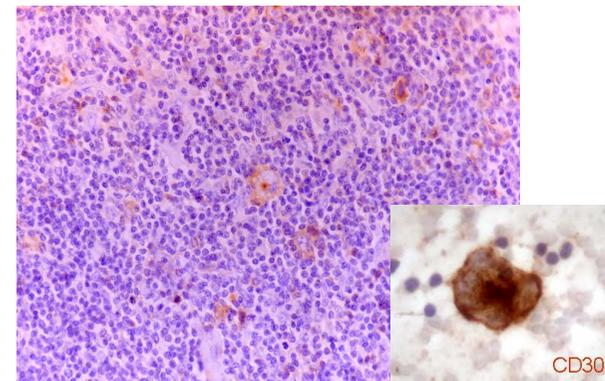


FIGURA 20-63. Immunofenotipo delle cellule di Reed-Sternberg e di Hodgkin. Le cellule di Reed-Sternberg e di Hodgkin (RSH) esprimono il CD30 (marcatore dei linfociti attivati), sono variabilmente positive al CD15 e negative al CD45 (antigene comune leucocitario). La LMP (latent membrane proteins) del virus di Epstein Barr può risultare positiva in una percentuale variabile di casi.

- CD 30 +: nel quasi 100%
- CD 20: 40% + e di solito debole
- CD 15 +: nel 75-80%
- CD 3 (T): molto raro
- CD 45: -

Malattia di Hodgkin: cellule di Reed Sternberg CD30

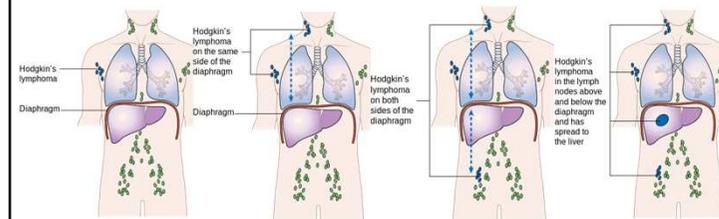


Problema di diagnostica differenziale

- HD ricco in cellule di HRS: con il linfoma anaplastico a grandi cellule
 - HD: positivo per PAX5 (B-cell specific activator protein ; ALCL: negativo
 - EMA: HD: - ; ALCL: +

Stadiazione della Malattia di Hodgkin (sec. Ann Arbor revisione Cotswold)

- Stadio I: coinvolgimento di un'unica stazione linfonodale o di una struttura linfoide
- Stadio II: coinvolgimento di 2 o + linfonodi sullo stesso lato del diaframma
- Stadio III: coinvolgimento di stazioni linfonodali o organi linfoidi sui due lati del diaframma
- Stadio IV: Coinvolgimento di sedi extranodali



Prognosi della forma classica della malattia di Hodgkin

- Stadio e sintomi sistemici sono oggi molto più importanti che il sottotipo istologico
- Quasi sempre una malattia curabile

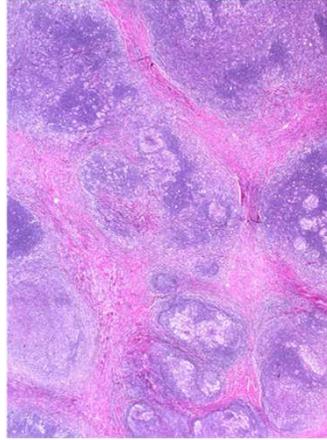
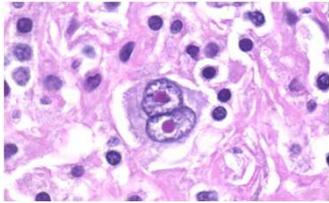
LINFOMA DI HODGKIN

Sottotipo: sclerosi nodulare

Sottotipo: Sclerosi Nodulare

Sottotipo della forma classica caratterizzato da:

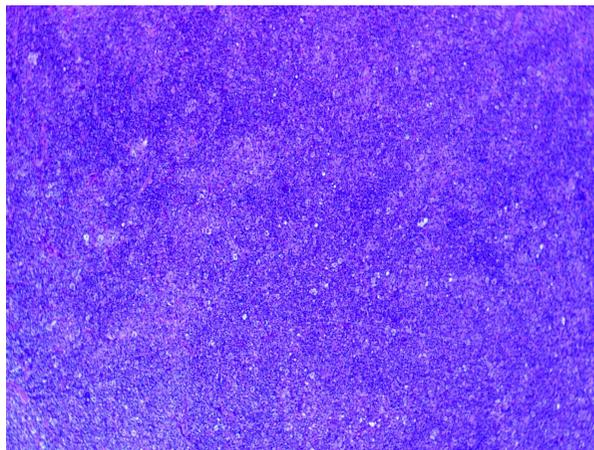
- Bande collagene che circondano almeno un nodulo
- Presenza di cellule "lacunari"
- Costituisce il 70% delle forme classiche;
- Età media: 28 anni
- Maschi/femmine = 1:1



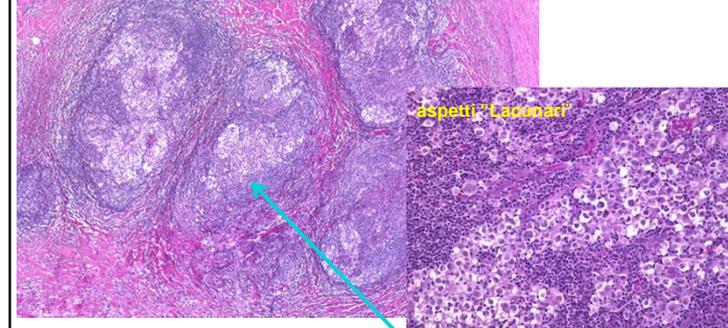
Sclerosi nodulare

- Esordio mediastinico nell'80% dei casi
- Spesso malattia bulky (50%)
- Coinvolgimento della milza 10%
- raro coinvolgimento del midollo (3%)
- Spesso all'esordio malattia in II stadio
- Presenza di sintomi sistemici (stadio B): 40%

Linfoma di Hodgkin

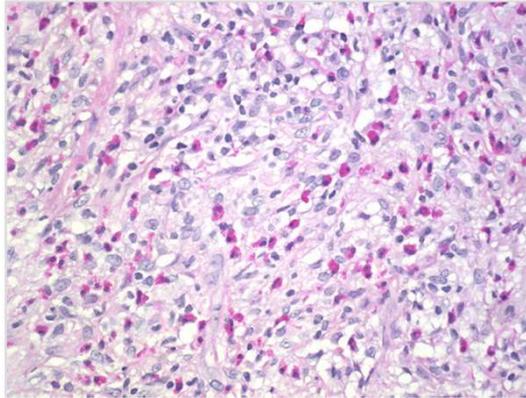


Sclerosi Nodulare: caratteri istologici



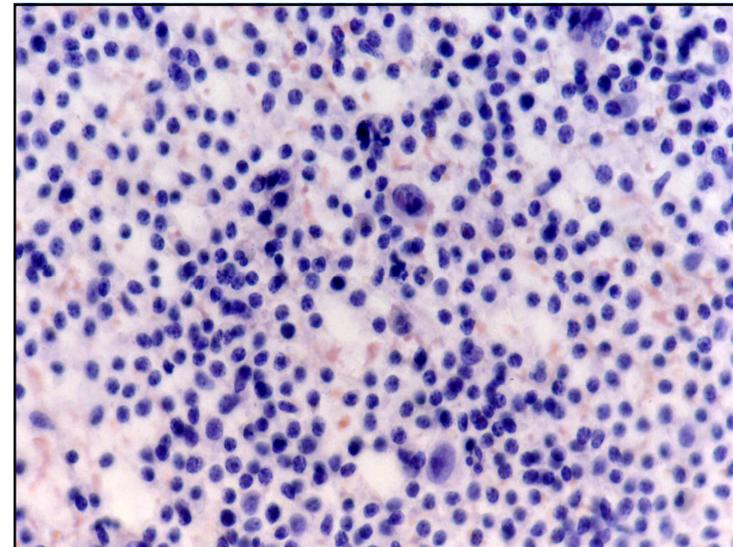
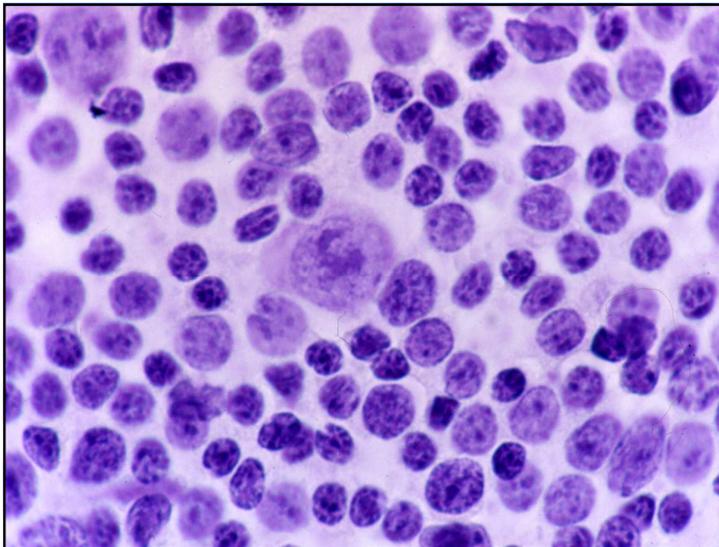
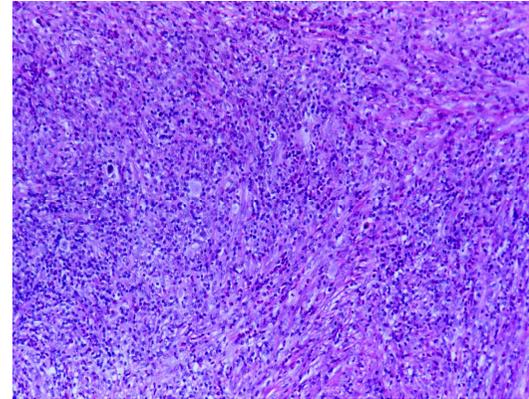
- Aspetto nodulare con grossolane bande di collagene povere di fibroblasti con ispessimento della capsula del linfonodo
- Cellule HRS spesso in numero variabile con nuclei più frequentemente polilobati e nucleoli meno prominenti con frequenti aspetti "Lacunari" che tendono anche a realizzare aspetti sinciziali
- Eosinofili spesso abbondanti

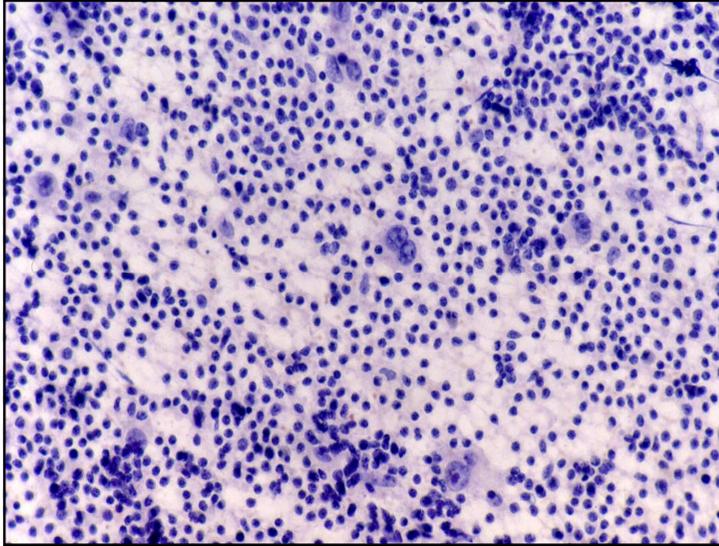
Sclerosi nodulare



The characteristic polymorphic background seen in Hodgkin lymphoma is better appreciated in this image. Numerous eosinophils, lymphocytes, a few plasma cells, and histiocytes are present with some background sclerosis.

Sclerosi nodulare: cellule lacunari





Sclerosi nodulare: prognosi

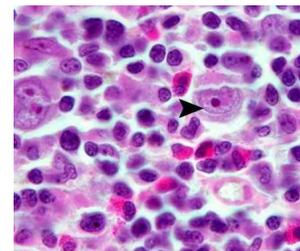
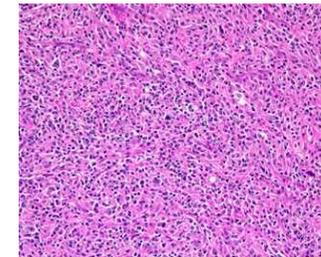
- Migliore rispetto forma mista e deplezione
- Spesso esordio in stadio meno avanzato
- Localizzazione mediastinica massiva è un rischio sfavorevole

LINFOMA DI HODGKIN

Sottipo: Cellularità Mista

Sottotipo: cellularità mista

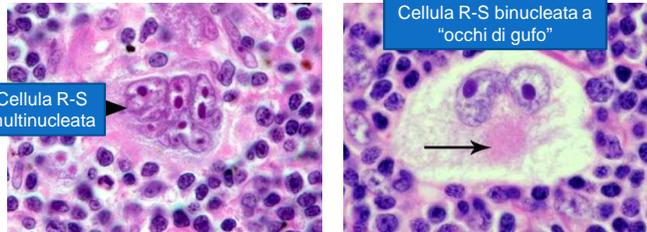
- Sottotipo della forma classica di HD con cellule HRS sparse in un background infiammatorio solo vagamente nodulare in assenza di fibrosclerosi nodulare



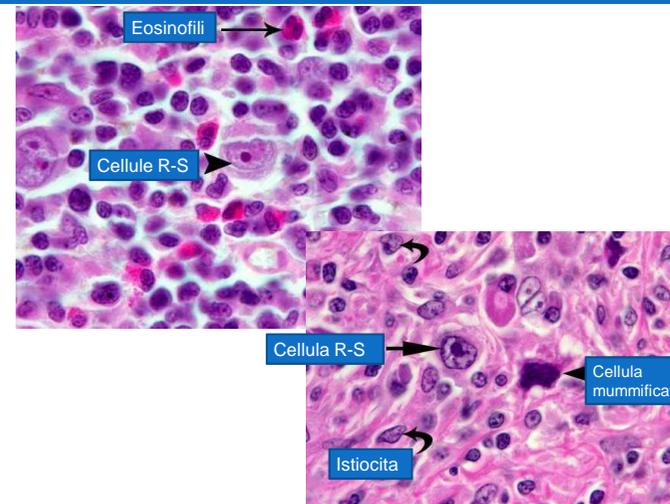
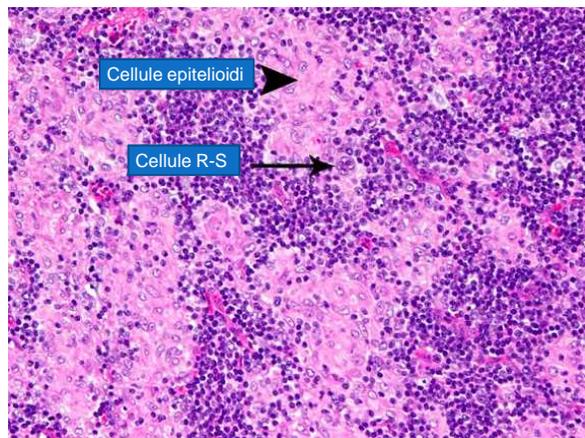
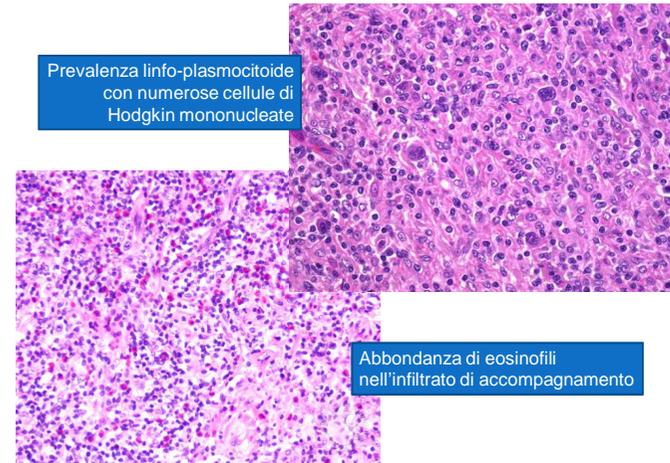
- 20-25 % delle forme classiche di HD
- Più frequente nei pazienti con HIV e nei paesi in via di sviluppo
- Non ha una distribuzione bimodale
- Età media: 37 anni
- Maschi (+++)

Cellularità mista: caratteristiche morfologiche

- Ci può essere fibrosi interstiziale ma mai ispessimento capsulare
- HRS di aspetto tipico
- Cellule infiammatorie di vario tipo con la prevalenza di una linea cellulare
- Spesso EBV + (75%)
- Prognosi sovrapponibile a quella della sclerosi nodulare



Prevalenza linfo-plasmocitoide con numerose cellule di Hodgkin mononucleate



Cellularità mista: caratteristiche

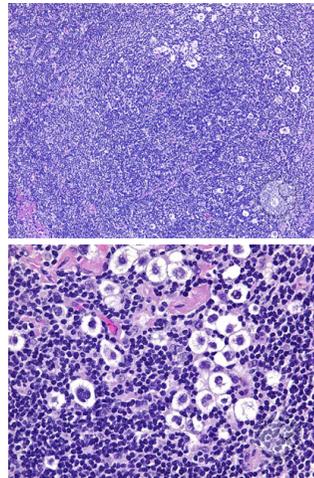
- Quasi sempre in stadio III e IV
- Spesso sintomi (B)
- Quasi sempre coinvolgimento linfonodale mentre il coinvolgimento mediastico è raro
- Milza è coinvolta nel 30% dei casi
- Midollo osseo nel 10%

LINFOMA DI HODGKIN

Sottotipo: Ricco in linfociti

L.H.: ricco in linfociti

- Rare cellule HRS sparse in un background di tipo linfocitario prevalentemente nodulare con assenza di neutrofili ed eosinofili.
- 5% dei linfomi H
- Età media: 70 anni
- Quasi sempre esordio a carico dei linfonodi periferici (quasi mai malattia bulky: 11%)



Linfoma H. ricco in linfociti

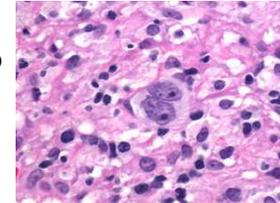
- Quasi sempre stadio I o II
- Rara la presenza di sintomi (B)
- Rari i casi di ricadute
- Assenza della zona T posta tra i 2 noduli che sono composti di piccoli linfociti con centri germinativi che sono eccentrici e piccoli; le cellule HRS sono di solito reperite nella zona mantellare espansa
- Prognosi lievemente migliore

LINFOMA DI HODGKIN

Sottotipo deplezione linfocitaria

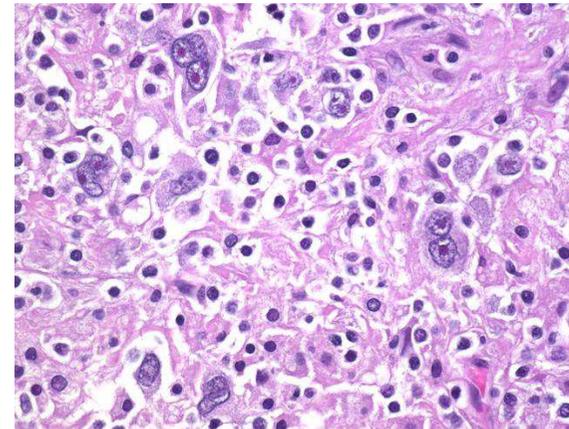
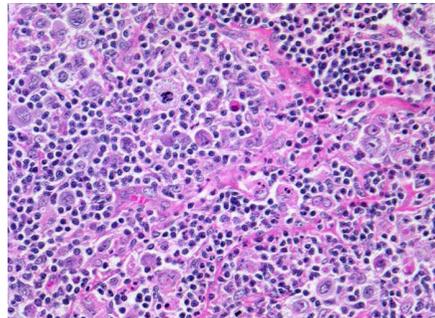
Deplezione linfocitaria

- Forma diffusa di tipo classico ricco in cellule HRS e/o deplezione di linfociti non neoplastici
- Erano compresi in questo gruppo numerosi linfomi oggi inclusi nei linfomi non Hodgkin (anaplastico o pleomorfo a grandi Cellule)
- E' un raro istotipo (<5%)
- Età media: 37 anni (spesso HIV+)
- Maschi: 75%
- Più spesso nei paesi di sviluppo



Deplezione linfocitaria

- Aspetto molto variabile
- Aumento relativo delle cellule HRS rispetto alle cellule reattive
- Talvolta gli aspetti pleomorfi delle cellule HRS assomigliano a quello del sarcoma (dd con il linfoma anaplastico); se tanta fibrosi (dd con sclerosi nodulare)
- Stessa prognosi degli altri istotipi, grazie alle moderne terapie



Deplezione linfocitaria

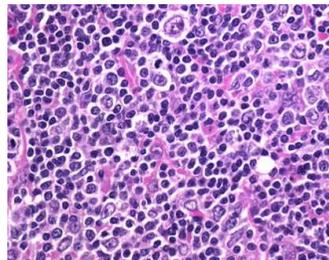
- Quasi sempre coinvolgimento selettivo dei linfonodi retroperitoneali, degli organi addominali e del midollo osseo con risparmio relativo dei linfonodi periferici
- Nel 70% dei casi è in stadio avanzato
- Nell'80% dei casi si associa a sintomi (B)

MALATTIA DI HODGKIN

Predominanza linfocitaria
di tipo nodulare

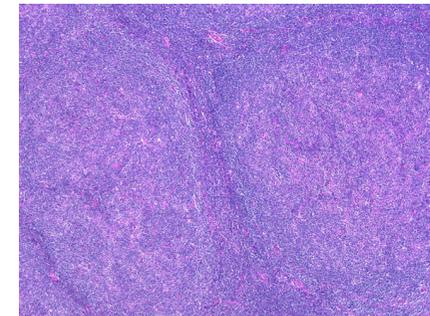
Cellule di origine delle cellule L&H

- Cellule B del centro germinativo allo stadio di differenziazione di centroblasto



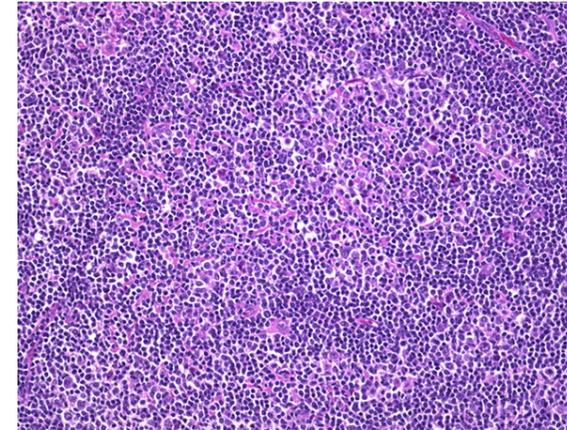
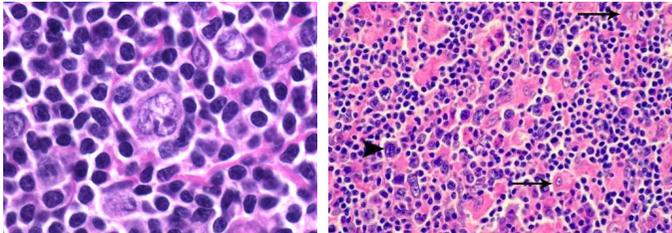
Predominanza linfocitaria nodulare

- Neoplasia monoclonale di cellule B caratterizzata dalla proliferazione nodulare (o nodulare e diffusa) di elementi neoplastici polimorfi "cellule popcorn" o "L&H reed sternberg variant cells".
- Queste cellule sono poste in una trama di cellule follicolari dendritiche che è riempito con elementi linfocitari non neoplastici



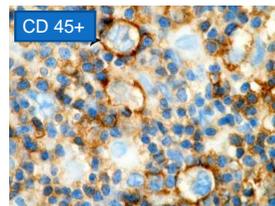
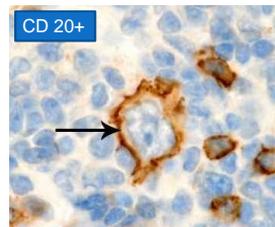
Aspetto morfologico

- Completa o parziale sostituzione del linfonodo da un infiltrato nodulare di piccoli linfociti, istiociti, cellule epitelioidi e sparse cellule L&H
- L&H cell: grossa taglia un solo nucleo e scarso citoplasma; nuclei incisi o multilobati (cellule popcorn)
- Nucleoli sono multipli e più piccoli e basofili di quelli della forma classica



Immunofenotipo delle L&H

- CD 20: +
- CD 79a: +
- CD 45: +
- EMA: + (50% dei casi)
- CD 30: solo positività focale debole (rara)
- Infezione da EBV: assente



Linfoma di Hodgkin: predominanza linfocitaria nodulare

- 5% dei linfomi di Hodgkin
- Più frequentemente maschi di età compresa tra 30 e 50 anni.
- Sedi: linfonodi cervicali, ascellari ed inguinali; rari coinvolgimento del mediastino, milza e midollo
- Quasi sempre all'esordio è in stadio I o II
- Lento sviluppo e scarsa aggressività

Prognosi della L&H

- Stadio I e II: molto buona sopravvivenza a 10 anni > dell'80%
- Non è ancora chiaro se una terapia immediata sia necessaria per ottenere una prognosi così favorevole (in francia la malattia non viene trattata dopo la resezione linfonodale)
- Evoluzione verso il linfoma B a grandi cellule nel 3-5%

Rischi per il futuro nei pazienti guariti

Chemioterapia e radioterapia predispongono allo sviluppo di nuove neoplasie a lungo termine:

- S. mielodisplastiche
- LMA, altri LNH
- Carcinoma del polmone
- Carcinoma mammario (adolescenti radiotrattate)