

Αιμοποιητικές Αλλοιώσεις Οστών

Λακιωτάκη Ελευθερία

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

Ά Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

- **Ιστιοκυτταρικές αλλοιώσεις (ιστιοκυττάρωση Langerhans, νόσος Erdheim Chester, νόσος Rosai-Dorfmann, ALK-θετική ιστιοκυττάρωση)**
- **Πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών**

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)

Ορισμός: κλωνική νεοπλασματική εξεργασία από κύτταρα Langerhans (S100+, CD1a+, langerin+, παρουσία κοκκίων Birbeck στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο)

Νόσος Hand-Schueller-Christian: πολυεστιακή LCH

Νόσος Letterer-Siwe: εκτεταμένη LCH με σπλαγχνική διήθηση

Σάρκωμα Langerhans: υψηλής κακοήθειας νεόπλασμα με φαινότυπο LCH

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)- Επιδημιολογία-Κλινική εικόνα

Eosinophilic Granuloma	Hand-Schüller-Christian Disease	Letterer-Siwe Disease
Age: Typically < 30 years	Age: < 3 years	Age: < 2 years
Frequently solitary lesion	Multifocal skeletal lesions	Multifocal skeletal and extraskeletal lesions
Craniofacial bones (common), vertebrae, rib, pelvis, long tubular bones	Predominantly craniofacial bones; Christian triad (lytic skull lesions, exophthalmos, and diabetes insipidus)	Massive involvement of visceral organs: Lymph nodes, lungs, skin, and bone marrow

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH) -Εντόπιση

➤ **Εντοπισμένη-Μονοστική:**

- Κρανίο-Οστά προσώπου (γνάθος)
- Μηριαίο οστούν
- Σπόνδυλοι
- Πύελος
- Πλευρές

Σπανιότερα εξωοστική: λεμφαδένες, δέρμα, πνεύμονας

➤ **Εκτεταμένη-Πολυοστική: οστά και πέριξ μαλακά μόρια, δέρμα, ήπαρ, σπλήνας, μυελός των οστών**

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)- Επιδημιολογία-Κλινική εικόνα

- <1% των οστικών όγκων
- 5/1.000.000.000 πληθυσμού, τυπικά 0-30 ετών (εκτεταμένη νόσος τυπικά στα 2 πρώτα έτη)
- Κλινική εικόνα: λυτικές αλλοιώσεις οστών, συμπτώματα ανάλογα με τα προσβαλλόμενα όργανα

Πολυοργανική-συστηματική συμμετοχή: πυρετός, παγκυτταροπενία, ηπατοσπληνομεγαλία

- Πρόγνωση: σχετιζόμενη με την αρχική σταδιοποίηση, επιβίωση >99% για εντοπισμένη νόσο, 66% για πολυοργανική νόσο

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)- Ακτινολογικά Ευρήματα

- **Ακτινογραφικά:** Καλά αφορισμένη λυτική περιοχή, φαίνεται σαν οπή στο κρανίο, πιθανή περιοστική αντίδραση με διήθηση περιοστέου, καθίζηση σώματος σπονδύλων
- **MRI:** μειωμένη ένταση στις T1 ακολουθίες, αυξημένη ένταση στις T2 ακολουθίες
- **CT:** καλή απεικόνιση της έκτασης της νόσου και της περιοστικής αντίδρασης

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)-Γενετικά Χαρακτηριστικά

- 50% μετάλλαξη *BRAFV600E*
- 25% μεταλλάξεις *MAP2K1*
- Μεταλλάξεις *ARAF, ERBB3*
- 30% κλωνικές αναδιατάξεις IGH ή TR

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)-Ιστολογικά Ευρήματα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: καστανόφαιη καλά περιγράπτη αλλοίωση 1-5εκ
- Νεοπλασματικά κύτταρα Langerhans: ωειδή-στρογγυλά, 10-15µm, ωειδής-σχήματος κόκκου καφέ πυρήνας με εγκολπώσεις χωρίς εμφανή πυρήνια, λίγες μιτώσεις, απουσία άτυπων μιτώσεων, άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, ΧΩΡΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΚΒΟΛΕΣ!!
- Διάταξη σε πυκνές αθροίσεις ή διάσπαρτα
- Συνοδό φλεγμονώδες διήθημα: συνήθως ΑΦΘΟΝΑ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ, ιστιοκύτταρα (και πολυπύρηνα), ουδετερόφιλα, λίγα λεμφοκύτταρα, ελάχιστα πλασματοκύτταρα
- Σάρκωμα Langerhans: πλειόμορφα κύτταρα, πολυάριθμες μιτώσεις, μικρός αριθμός ηωσινοφίλων

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)- Ανοσοφαινότυπος

➤ S-100+

➤ CD1a+

➤ Langerin+

➤ Vimentin+

➤ PGM1+

➤ HLA-DR+

➤ LCA+

➤ **BRAF+**

➤ CD30-

➤ B και T δείκτες -

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)



CT: λυτική αλλοίωση με σκληρυντικά όρια, η οποία προκαλεί κάταγμα και καθίζηση του σπονδύλου

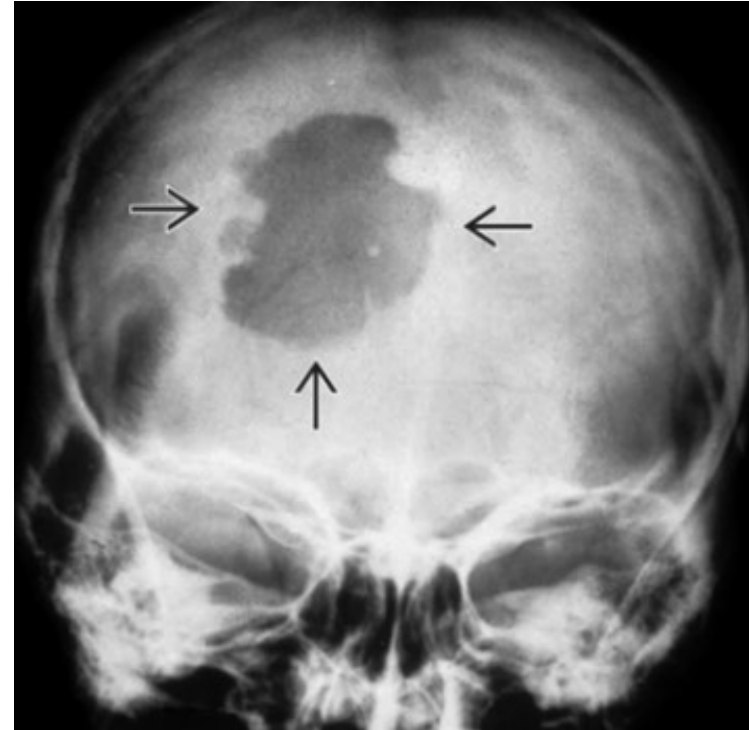


A/Γ: τριγωνική λυτική αλλοίωση στην άπω μετάφυση του μηριαίου

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)

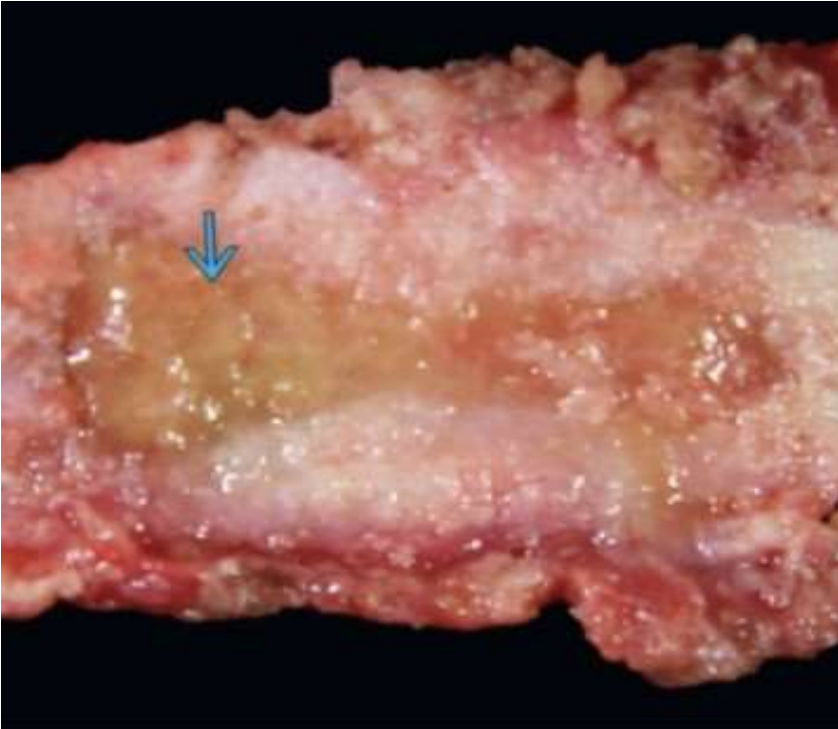


CT: λυτική αλλοίωση στην AP
άνω γνάθο με καταστροφή του
φλοιού

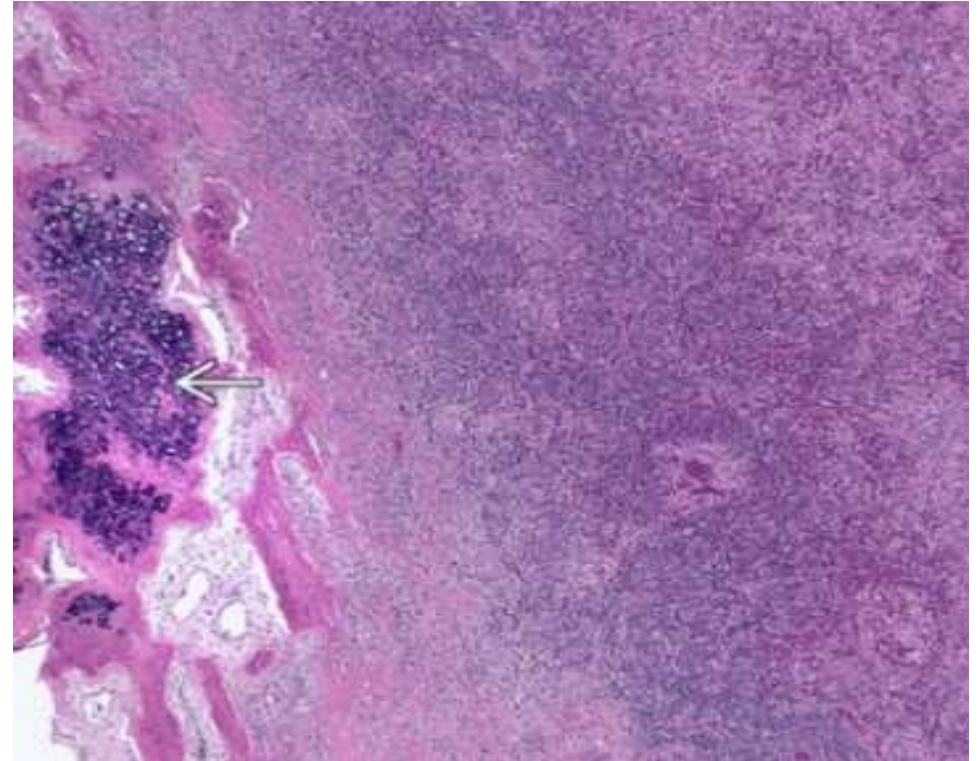


CT: καλά περιγεγραμμένη λυτική
αλλοίωση κρανίου

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)

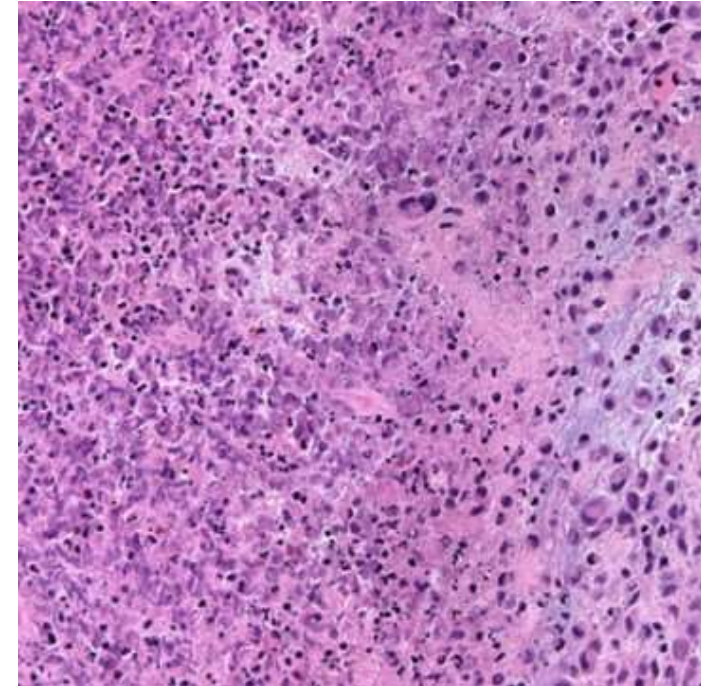
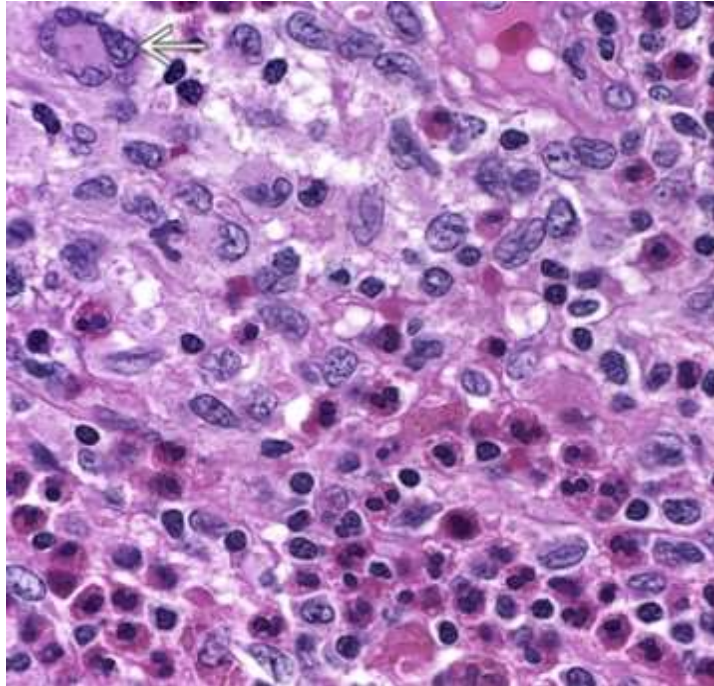
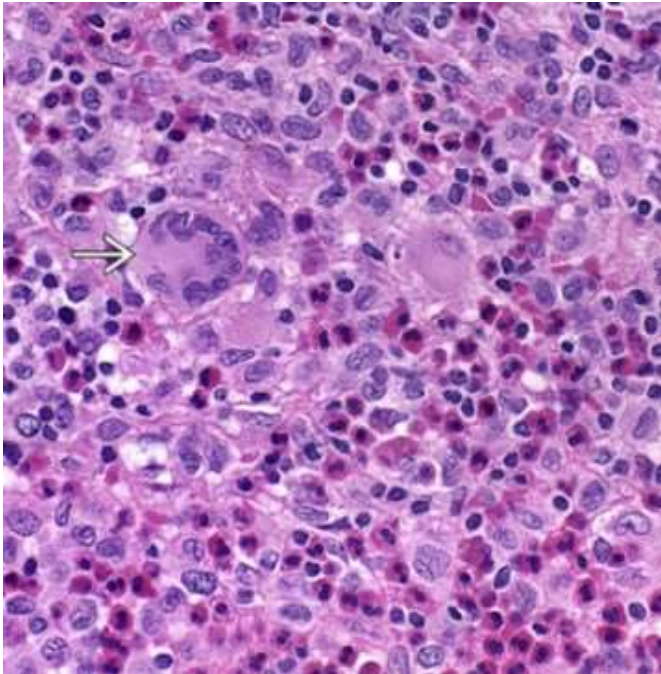


Λοβωτή αλλοίωση στην πλευρά
κιτρινόφαιης χροιάς



Η αλλοίωση διηθεί πέρα από το μυελό και προκαλεί
παθολογικό κάταγμα

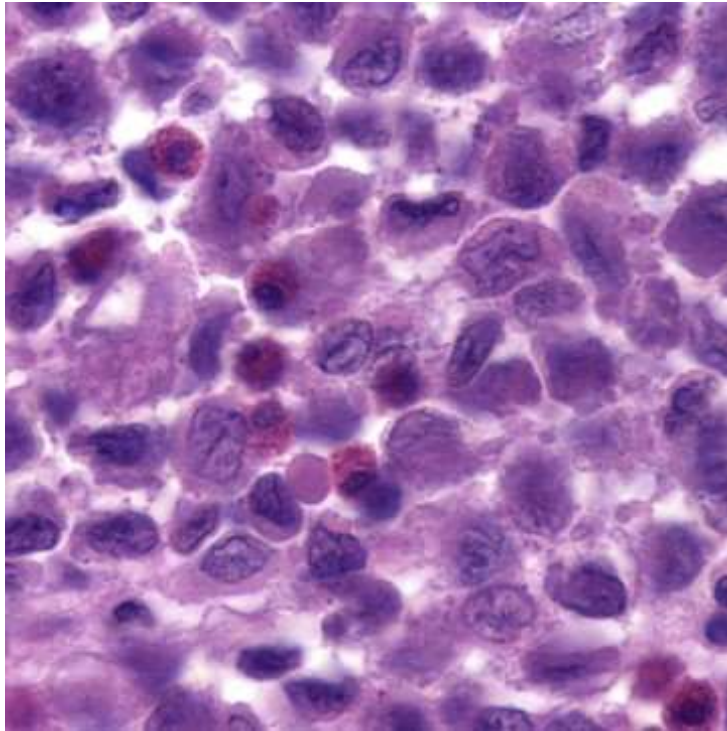
Ιστοκυττάρωση Langerhans (LCH)



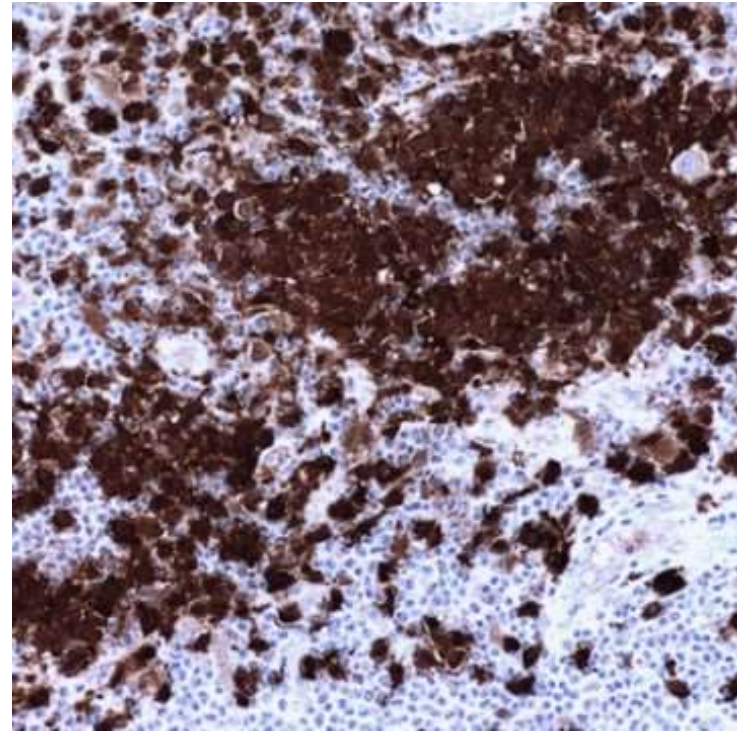
Πολυπύρρηνα γιγάντια κύτταρα, μονοπύρρηνα κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και άφθονα ηωσινόφιλα

Περιοχή νέκρωσης

Ιστοκυττάρωση Langerhans (LCH)

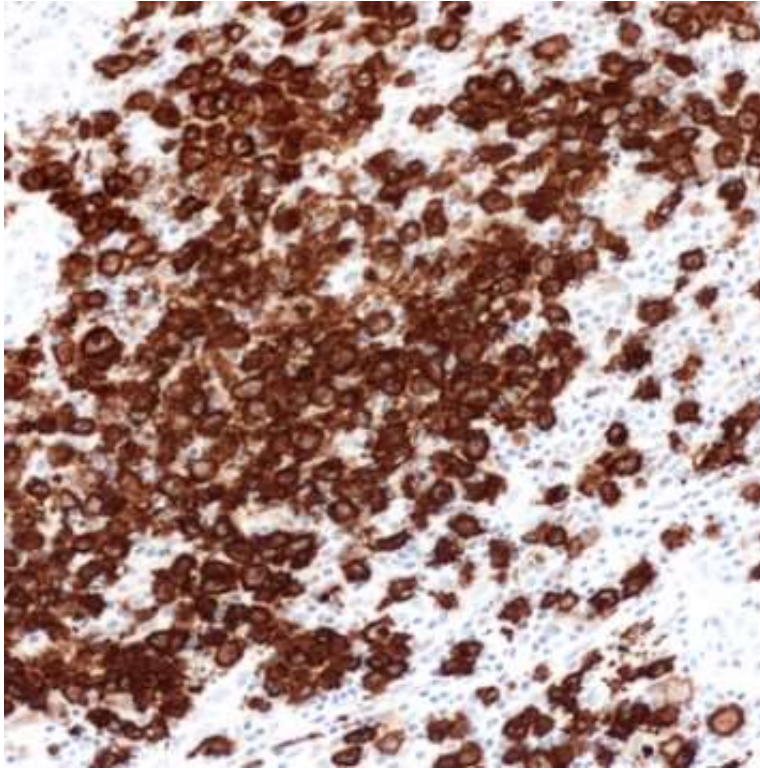


Μονοπύρηννα κύτταρα με
ηωσινοφιλο-βασεόφιλο
κυτταρόπλασμα και πυρήνα σε
σχήμα κόκκου

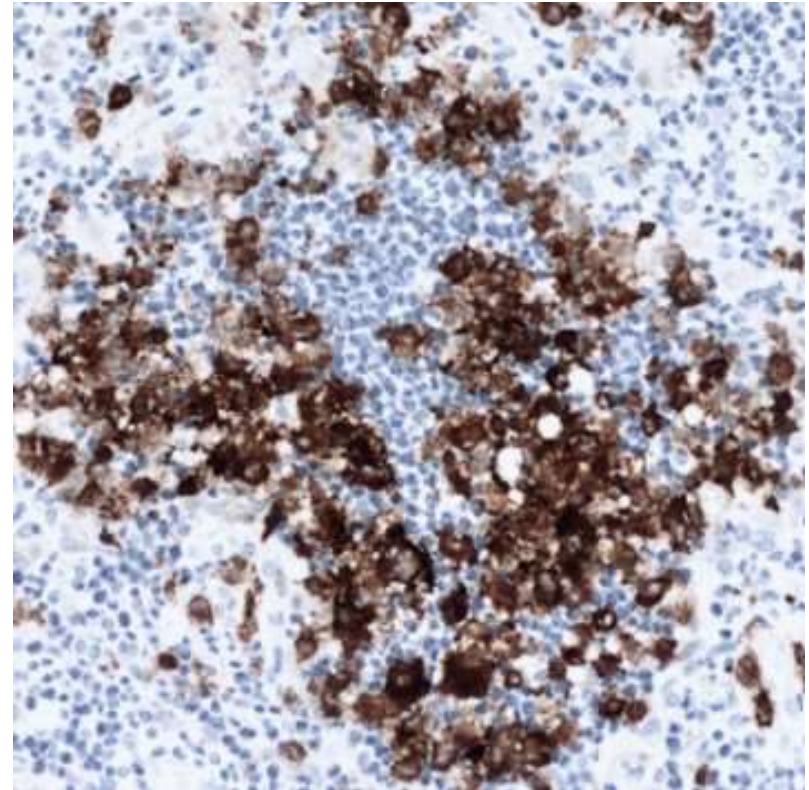


S-100

Ιστοκυττάρωση Langerhans (LCH)



CD1a



Langerin

Ιστιοκυττάρωση Langerhans (LCH)- Διαφορική Διάγνωση

- Οξεία/χρόνια οστεομυελίτιδα, παρασιτική-μυκητιασική λοίμωξη, αντίδραση ξένου σώματος
- Λεμφώματα (λέμφωμα Hodgkin, αναπλαστικό T λέμφωμα)
- Νόσος Erdheim-Chester

Νόσος Erdheim-Chester (ECD)

**Ορισμός: κλωνική συστηματική νεοπλασματική
εξεργασία από ιστοκύτταρα, ορισμένα εκ των οποίων
αφρώδη, με παρουσία ιστοκυττάρων τύπου Touton**

Νόσος Erdheim-Chester -Εντόπιση

➤ Οστική διήθηση στο 95% των περιπτώσεων

- Συνήθως μακρά οστά (άπω μηριαίο, εγγύς-άπω άκρα κνήμης)
- Αμφοτερόπλευρη-συμμετρική κατανομή

Σπανιότερα πλευρές, σπόνδυλοι, οστά κρανίου-προσώπου

➤ Εξωσκελετικά: καρδιαγγειακό σύστημα, οπισθοπεριτόναιο, ΚΝΣ, δέρμα

Νόσος Erdheim-Chester - Επιδημιολογία- Κλινική εικόνα

- Σπανιότατη νόσος
- ασθενείς τυπικά 50-70 ετών (μέση ηλικία 55-60 έτη)
- Κλινική εικόνα σχετιζόμενη με την εντόπιση της προσβολής: **οστικό άλγος και οίδημα, εμπύρετο και απώλεια βάρους**
 - Προσβολή καρδιαγγειακού συστήματος: περικαρδίτιδα, περικαρδιακή συλλογή, καρδιακός επιπωματισμός
 - Προσβολή ΚΝΣ: εξώφθαλμος, τύφλωση, άποιος διαβήτης, σπασμοί, κεφαλαλγία
 - Δερματικά ξανθελάσματα
- Πρόγνωση: σχετιζόμενη με τα συστήματα που πάσχουν, πτωχή για προσβολή του ΚΝΣ ή πολυοργανική προσβολή

Νόσος Erdheim-Chester -Ακτινολογικά Ευρήματα

- **Ακτινογραφικά:** αμφοτερόπλευρη, συμμετρική σκλήρυνση του φλοιού και του μυελού στη διάφυση και τη μετάφυση, με απώλεια του ορίου φλοιού-μυελού, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΗ Η ΔΙΑΣΩΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΦΥΣΗΣ
- **MRI:** μειωμένη ένταση στις T1 ακολουθίες, αυξημένη ένταση στις T2 ακολουθίες, διάχυτη ανώμαλη απεικόνιση μυελού
- **CT:** κεντρική μυελική οστεοσκλήρυνση

Νόσος Erdheim-Chester -Γενετικά Χαρακτηριστικά

- 50% μετάλλαξη *BRAFV600E*
- **Μεταλλάξεις *NRAS, PI3KCA, MAP2K1, ARAF, MAP2K2, KRAS***
- **Ενεργοποίηση της οδού των MAPK κινασών και αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης, ιντερλευκίνης 6 και 12**

Νόσος Erdheim-Chester -Ιστολογικά Ευρήματα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: κιτρινόφαιη αλλοίωση με πάχυνση των οστικών δοκίδων
- Ιστιοκύτταρα με μικρό μονήρη πυρήνα και αφρώδες κυτταρόπλασμα
- Κύτταρα Touton: πολυπύρρηνα ιστοκύτταρα με «δαχτυλίδι πυρήνων»
- Ίνωση του υποστρώματος
- Συνοδό φλεγμονώδες διήθημα: ιστοκύτταρα, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα (ορισμένα IgG4+), κρύσταλλοι χοληστερόλης
- Σκλήρυνση του προϋπάρχοντος οστού και παρουσία νεόπλαστου οστού

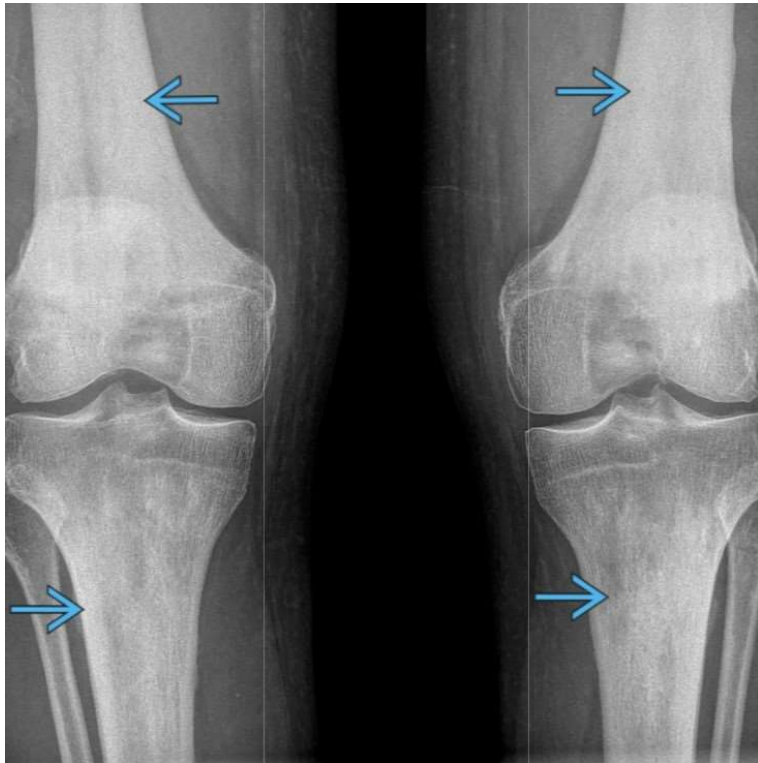
Νόσος Erdheim-Chester - Ανοσοφαινότυπος

- CD163+
- PGM1+
- HLA-DR+
- LCA+
- **BRAF+**
- Factor XIIIa+
- Fascin+

- CD30-
- B και T δείκτες –
- S-100-
- CD1a-
- Langerin-

Πιθανή παρουσία μη νεοπλασματικών κυττάρων Langerhans τα οποία είναι S-100+, CD1a+, langerin+

Νόσος Erdheim-Chester

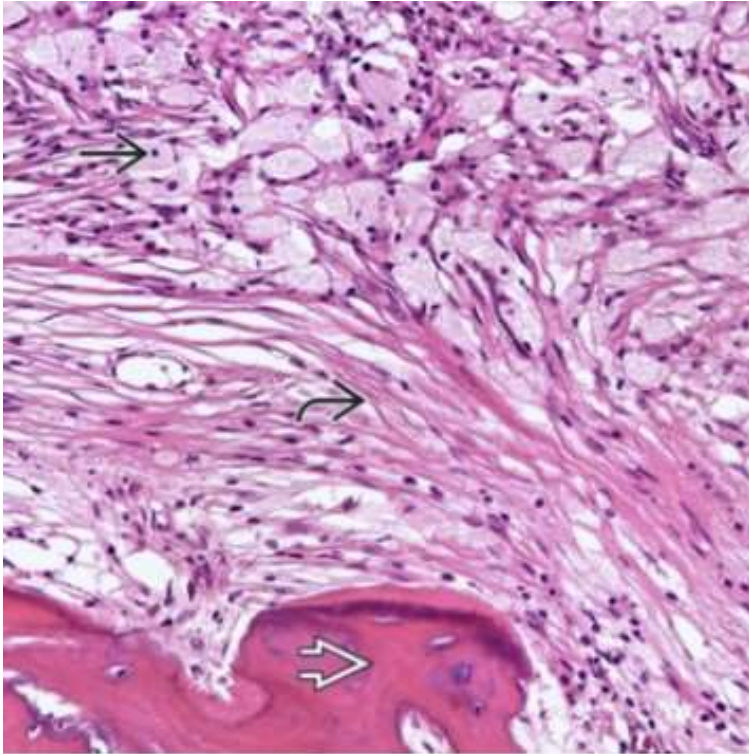


Α/Γ: αμφοτερόπλευρη
συμμετρική σκλήρυνση της
μετάφυσης και της διάφυσης
του μηριαίου οστού και της
κνήμης

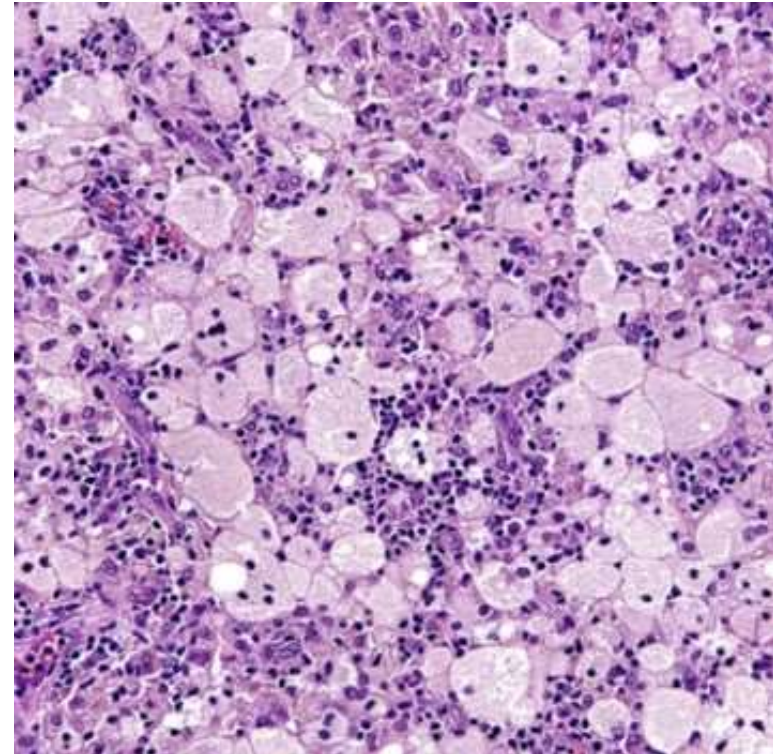


Α/Γ: Πυκνές σκληρυντικές εστίες
του άπω μηριαίου οστού (με
καταστροφή του φλοιού) και της
εγγύς κνήμης

Νόσος Erdheim-Chester



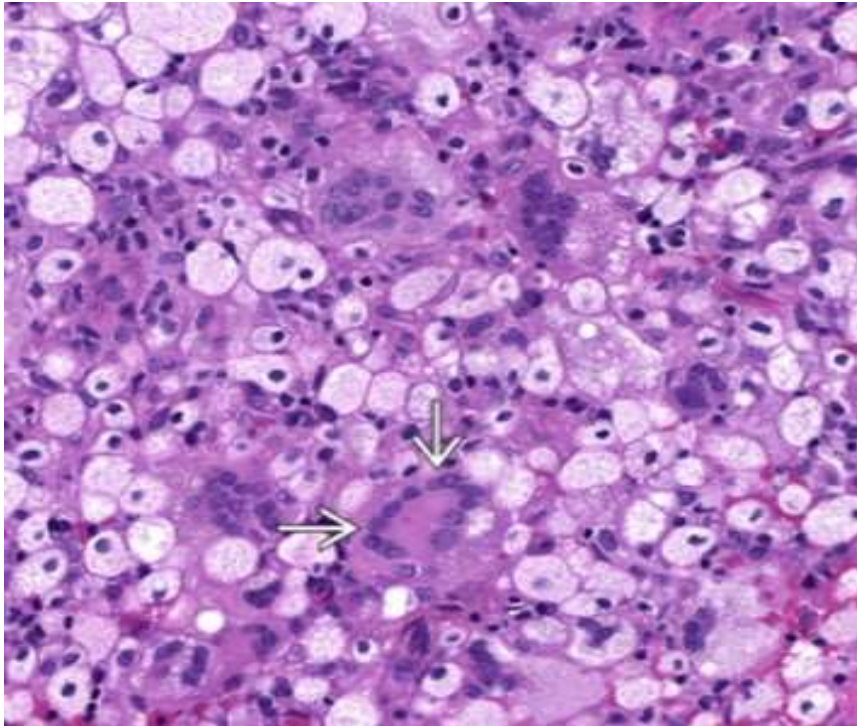
Αθροίσεις αφρωδών
ιστιοκυττάρων με κεντρικά
τοποθετημένους πυρήνες,
χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία και
οστεοσκλήρυνση



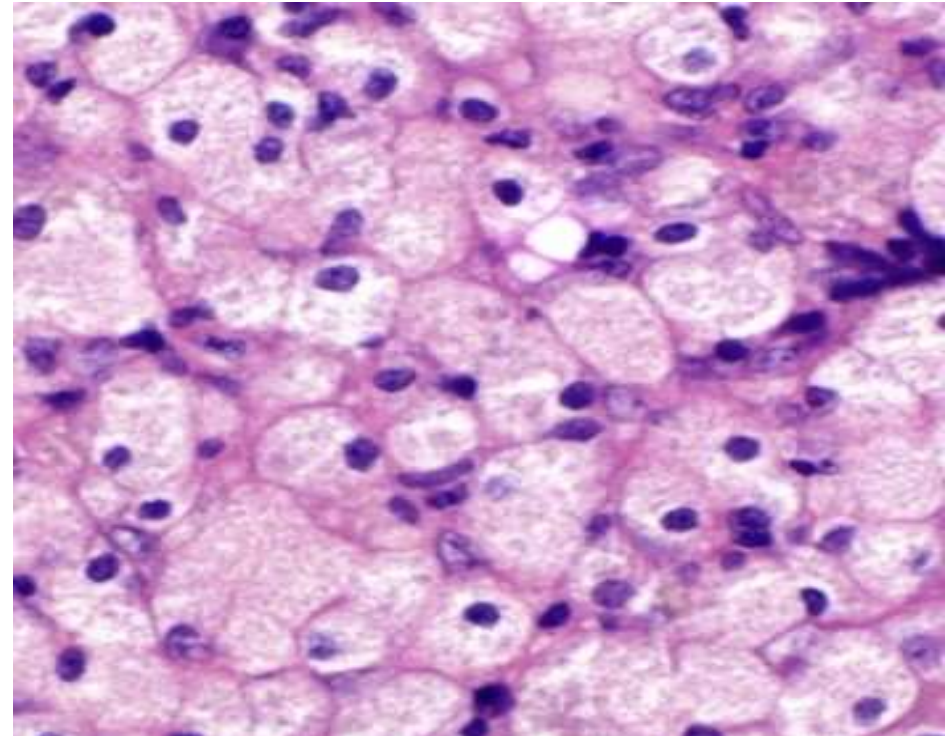
Αθροίσεις αφρωδών
ιστιοκυττάρων με κεντοπιώδες-
κοκκιώδες κυτταρόπλασμα και
χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία

Nielsen-Rosenberg, Diagnostic Pathology: Bone, 2021

Νόσος Erdheim-Chester

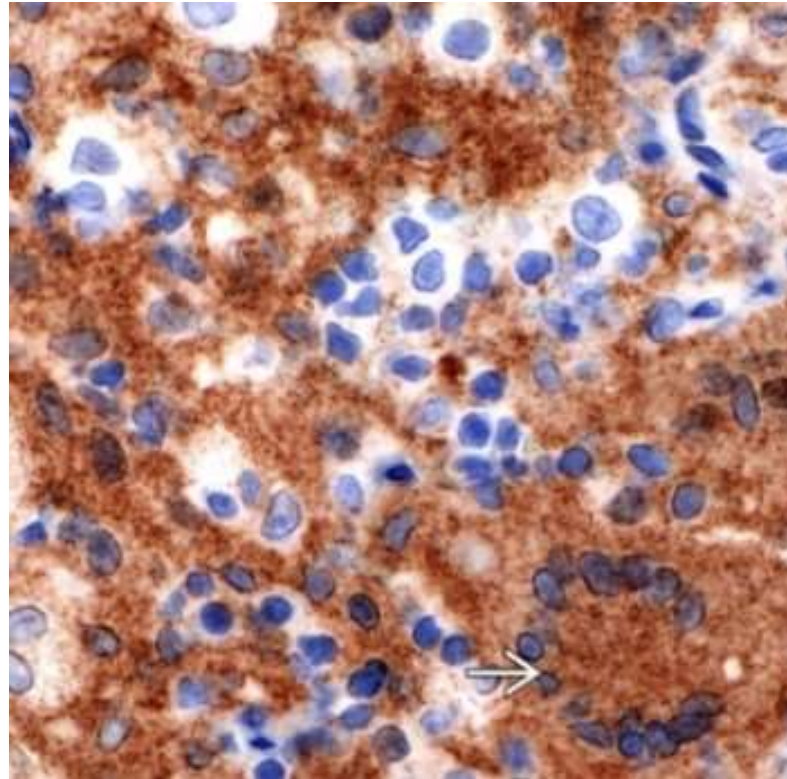


Παρουσία πολυπύρηνων κυττάρων,
ορισμένα με μορφολογία κυττάρων
Touton



Μικρού μεγέθους πυρήνες, αραιοχρωματικό
κοκκιώδες κυτταρόπλασμα

Νόσος Erdheim-Chester



BRAFV600E

Νόσος Erdheim-Chester - Διαφορική Διάγνωση

➤ Ιστιοκυττάρωση Langerhans

➤ Νόσος Rosai-Dorfman

➤ Νόσος Gaucher (σχετίζεται με οστεονέκρωση και οστεοπόρωση,
απουσία οστεοσκλήρυνσης)

➤ IgG4-σχετιζόμενη νόσος

Νόσος Rosai-Dorfman

**Ορισμός: κλωνική συστηματική νεοπλασματική
εξεργασία από S-100+ ιστιοκύτταρα με εμπειρόλεση**

**Εμπειρόλεση: παρουσία λεμφοκυττάρων,
ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων εντός του
κυτταροπλάσματος των ιστιοκυττάρων**

Νόσος Rosai-Dorfman -Εντόπιση

- **Κλασική εντόπιση στους λεμφαδένες**
- **Πιο σπάνιες εντοπίσεις: δέρμα, ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, οστά**
- **Συνήθως μονοστική, σπανιότερα πολυοστική εντόπιση:**
ωλένη, μηριαίο, οστά κρανίου, κνήμη, περόνη, γνάθος, ΣΣ, πύελος, ιερό οστούν, οστά μετακαρπικής άρθρωσης, φάλαγγες δακτύλων, οστά ποδοκνημικής άρθρωσης, κλείδα, οστά πηχεοκαρπικής άρθρωσης

Νόσος Rosai-Dorfman - Επιδημιολογία-Κλινική εικόνα

- Σπανιότατη νόσος
- μέση ηλικία 28 έτη για τις οστικές εντοπίσεις
- οστικό άλγος και οίδημα, ευαισθησία
- Πρόγνωση: συνήθως ήπια κλινική πορεία

Νόσος Rosai-Dorfman -Ακτινολογικά Ευρήματα

Ακτινογραφικά: μετάφυση μακρών οστών, οστικές λύσεις στην κοιλότητα του μυελού, αφοριζόμενες από σκληρυντικά όρια, πιθανή περιοστική αντίδραση, σπάνια παθολογικό κάταγμα

Νόσος Rosai-Dorfman -Γενετικά Χαρακτηριστικά

- Αμοιβαία εξαιρετές μεταλλάξεις *MAP2K1, KRAS, NRAS, ARAF, BRAF*
- Μεταλλάξεις των γονιδίων *SLC29A3, FAS* σε οικογενείς περιπτώσεις

Νόσος Rosai-Dorfman -Ιστολογικά Ευρήματα

- Μακροσκοπική εμφάνιση: καλά αφοριζόμενη λευκή-λευκόφαιη αλλοίωση
- Ιστιοκύτταρα μεγάλου μεγέθους με παρουσία λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων, ουδετεροφίλων στο κυτταρόπλασμά τους (ΕΜΠΕΡΙΠΟΛΕΣΗ), φυσαλιδώδεις πυρήνες με ευκρινή πυρήνια
- Ενδεχόμενη παρουσία νέκρωσης ή αθροίσεων ιστιοκυττάρων δίκεν κοκκιωμάτων, ίνωση του υποστρώματος
- Συνοδό φλεγμονώδες διήθημα: ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα
- Η νεοπλασματική διήθηση επεκτείνεται στους μυελοχώρους και τους σωλήνες του Havers
- Οστεοβλαστική/οστεοκλαστική δραστηριότητα πέριξ οστικών επιφανειών

Νόσος Rosai-Dorfman - Ανοσοφαινότυπος

- S-100+
- CD163+
- PGM1+
- HLA-DR+
- LCA+

- CD30-
- B και T δείκτες –
- CD1a-
- Langerin-

Νόσος Rosai-Dorfman

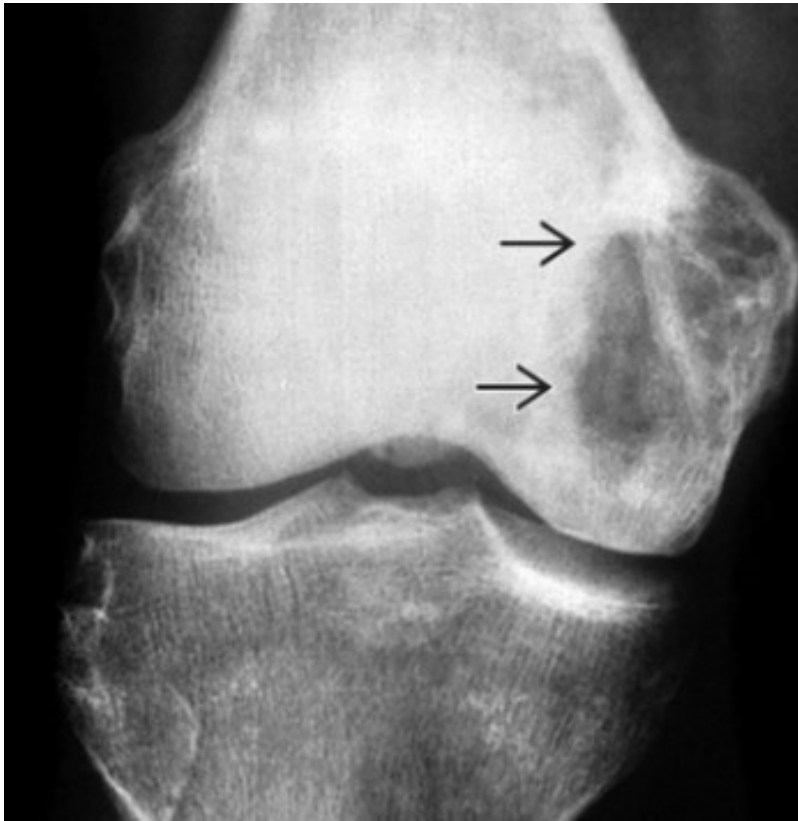


Α/Γ: λυτική αλλοίωση ινιακού οστού



Α/Γ: λυτική αλλοίωση εγγύς βραχιονίου οστού

Νόσος Rosai-Dorfman

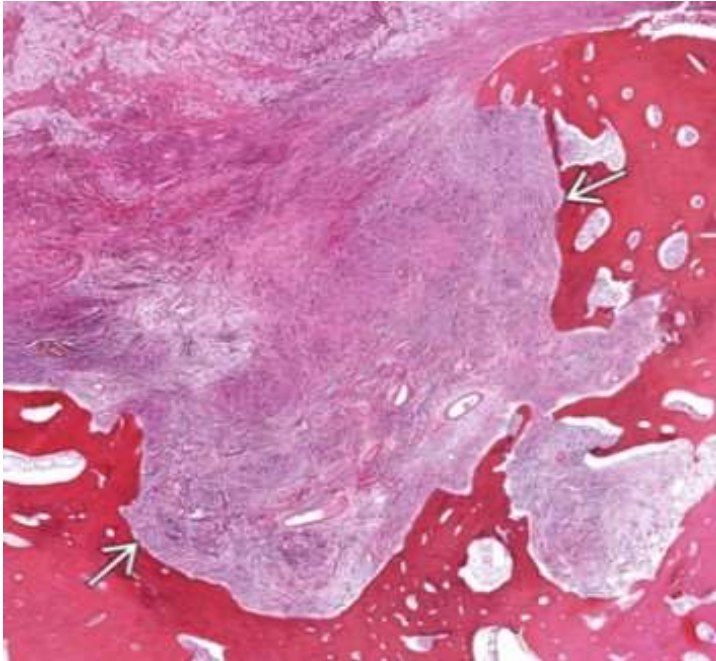


Α/Γ: λυτική αλλοίωση μυελού
του κονδύλου του μηριαίου
οστού



MRI (T1): περιοχές χαμηλού σήματος
ενδεικτικές εφάλατωσης

Νόσος Rosai-Dorfman



Καλά περιγραπτη αλλοίωση

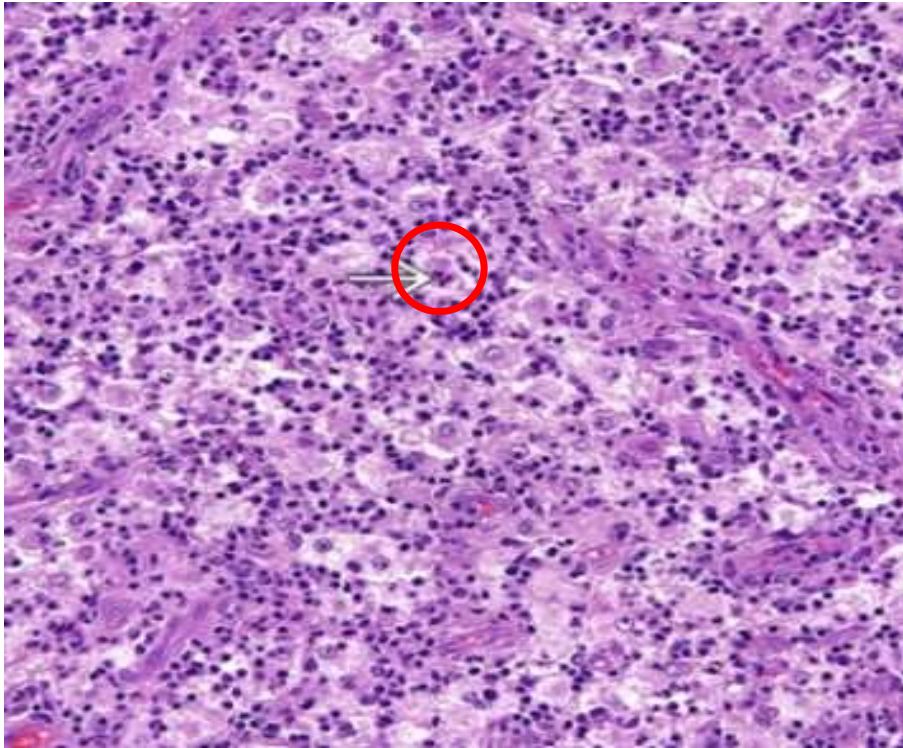


Μεγάλου μεγέθους
ιστιοκυτταρικά στοιχεία με
εμπεριπόλεση λεμφοκυττάρων,
ουδετεροφίλων και
πλασματοκυττάρων

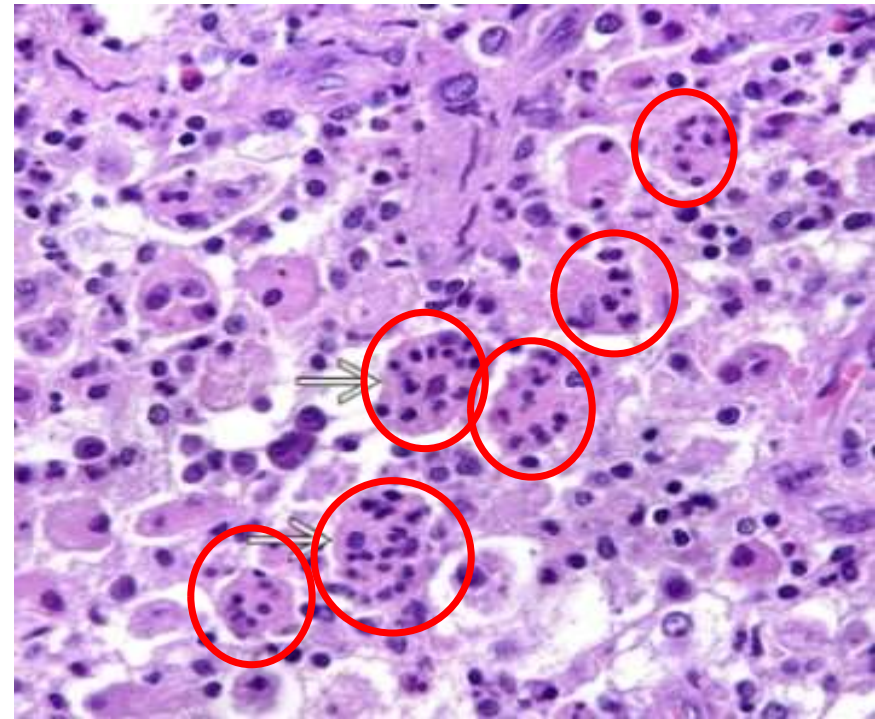


Ιστιοκυτταρικά στοιχεία με
άφθονο κυτταρόπλασμα και
εμπεριπόλεση

Νόσος Rosai-Dorfman

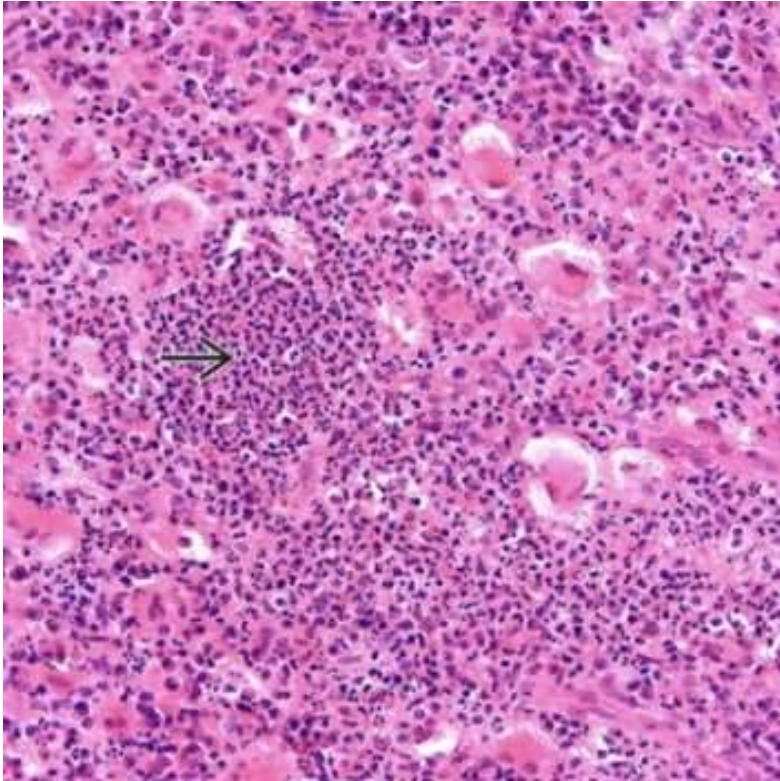


Άφθονα ιστοκυτταροειδή στοιχεία με
εμπεριπόλεση και συνοδό φλεγμονώδες
διήθημα αποτελούμενο κυρίως από
λεμφοκύτταρα

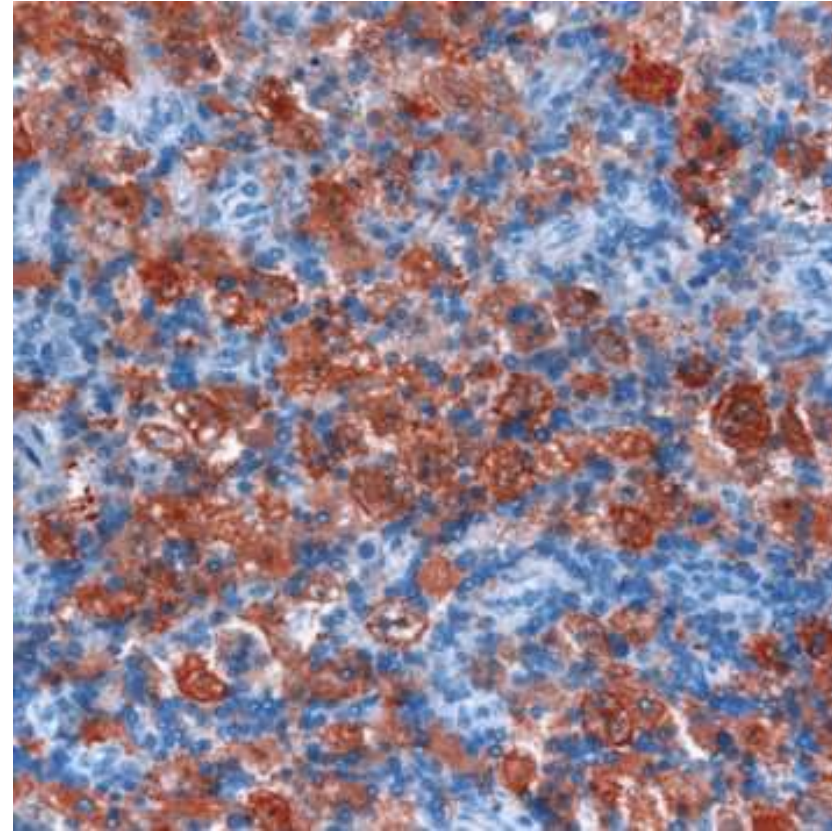


Εμπεριπόλεση

Νόσος Rosai-Dorfman



Πυκνές ουδετεροφιλικές
διηθήσεις στο υπόστρωμα (ΔΔ
οστεομυελίτιδα)



S-100

Νόσος Rosai-Dorfman - Διαφορική Διάγνωση

➤ Ιστιοκυττάρωση Langerhans

➤ Οστεομυελίτιδα

➤ Νόσος Erdheim-Chester

➤ IgG4-σχετιζόμενη νόσος

ALK-θετική Ιστιοκυττάρωση

Ορισμός: ιστοκυτταρική εξεργασία άνευ υψηλόβαθμης κυτταρολογικής ατυπίας, η οποία χαρακτηρίζεται από θετικότητα για ALK ανοσοϊστοχημικά, λόγω αναδιατάξεων του αντίστοιχου γονιδίου

- Πολυοργανική νόσος με εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό σύστημα**
- Πολυοργανική νόσος λοιπών τύπων**
- Εντοπισμένη νόσος**

ALK-θετική Ιστιοκυττάρωση -Εντόπιση

- **Οστική διήθηση σε πολυοργανική νόσο λοιπών τύπων**
 - Συνήθως μακρά οστά (άπω μηριαίο, εγγύς-άπω άκρα κνήμης)
 - Αμφοτερόπλευρη-συμμετρική κατανομή

- **Εξωσκελετικά: ήπαρ, σπλήνας, δέρμα, ΚΝΣ, περιφερικό ΝΑ, μαστός, μαλακά μόρια**

ALK-θετική Ιστιοκυττάρωση - Επιδημιολογία- Κλινική εικόνα

➤ Σπανιότατη νόσος

- Πολυοργανική νόσος με εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό σύστημα: βρέφη με ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αναιμία, θρομβοπενία, διαταραχές πήξης
- Πολυοργανική νόσος λοιπών τύπων- Εντοπισμένη νόσος: ανάλογα με το σύστημα προσβολής, πιθανή παρουσία ογκόμορφης αλλοίωσης

➤ Πρόγνωση

- Πολυοργανική νόσος με εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό σύστημα: πιθανή αυτόματη υποστροφή, ανάγκη για υποστηρικτική θεραπεία. Θανατηφόρος σε σπάνιες περιπτώσεις
- Πολυοργανική νόσος λοιπών τύπων: πιθανή αντίσταση σε ΧΜΘ, ανταπόκριση σε αναστολείς ALK
- Εντοπισμένη νόσος: Χειρουργική αφαίρεση, ΧΜΘ σε ατελή εξαίρεση

ALK-θετική Ιστοκυττάρωση-Γενετικά Χαρακτηριστικά

- Πιο συνήθης η σύντηξη του εξονίου 24 του *KIF5B* στο εξόνιο 20 του *ALK*
- Σπανιότεροι partners τα *CLTC, TPM3, TFG, EML4, DCTN1, COL1A2, TRIM33*
- Ενεργοποίηση πολλών διαφορετικών ογκογενετικών οδών, συμπεριλαμβανομένης και αυτής των MAPK κινασών

ALK-θετική Ιστιοκυττάρωση -Ιστολογικά Ευρήματα

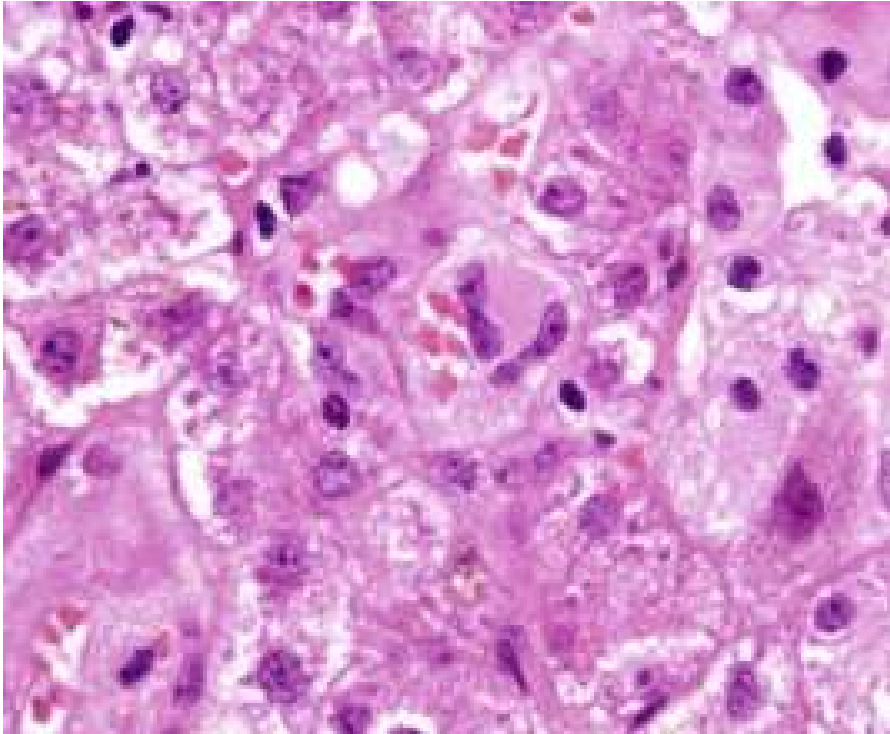
- **Μακροσκοπική εμφάνιση:** κιτρινόφαιη αλλοίωση, είτε περίγραπτη είτε με ασαφή όρια
- **Μεγάλη ποικιλία μορφολογικά:** επιθηλιοειδή (ωοειδή), ατρακτόμορφα ή αφρώδη κύτταρα, πιθανή παρουσία πολυπύρηνων ή κυττάρων Touton
- **Επιθηλιοειδή κύτταρα:** άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, ανώμαλα πυρηνικά όρια με οδόντωση πυρήνα, λεπτά πυρήνια, πιθανές εναποθέσεις αιμοσιδηρίνης
- **Πιθανή παρουσία ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗΣ ΕΜΠΕΡΙΠΟΛΕΣΗΣ**

ALK-θετική Ιστιοκυττάρωση - Ανοσοφαινότυπος

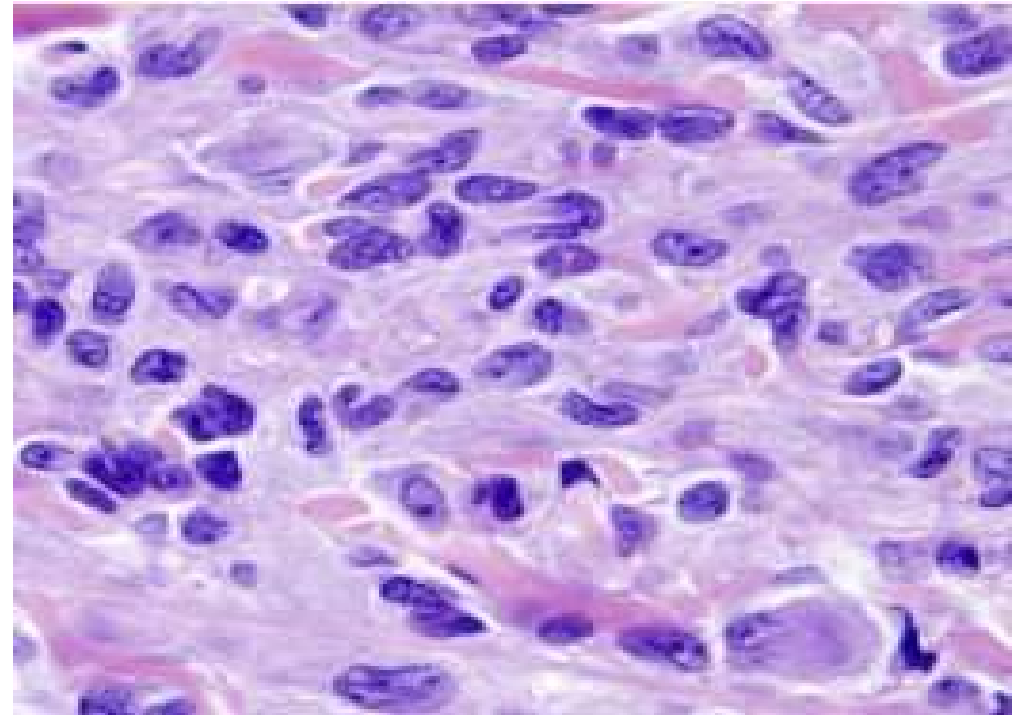
- ALK+ (συνήθως κυτταροπλασματική, αλλά και μεμβρανική/τύπου Golgi έκφραση)
- CD163+
- PGM1+
- HLA-DR+
- Factor XIIIa+
- Fascin+
- S-100±
- cyclinD1±
- OCT2±

- CD30-
- B και T δείκτες –
- CD1a-
- Langerin-
- Ki67 ιδιαίτερα χαμηλό

ALK-θετική Ιστοκυττάρωση

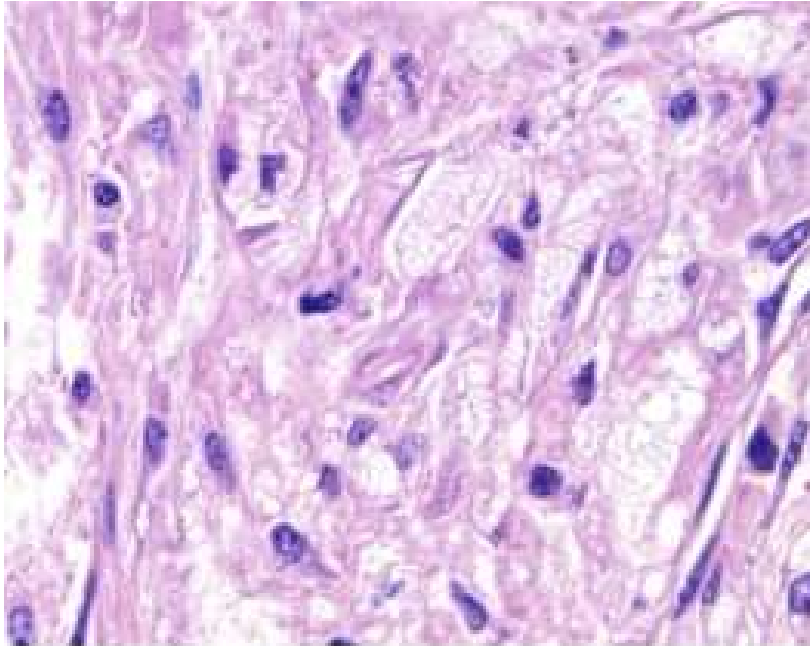


Διήθηση ήπατος από
επιθηλιοειδή ιστοκυτταροειδή
κύτταρα

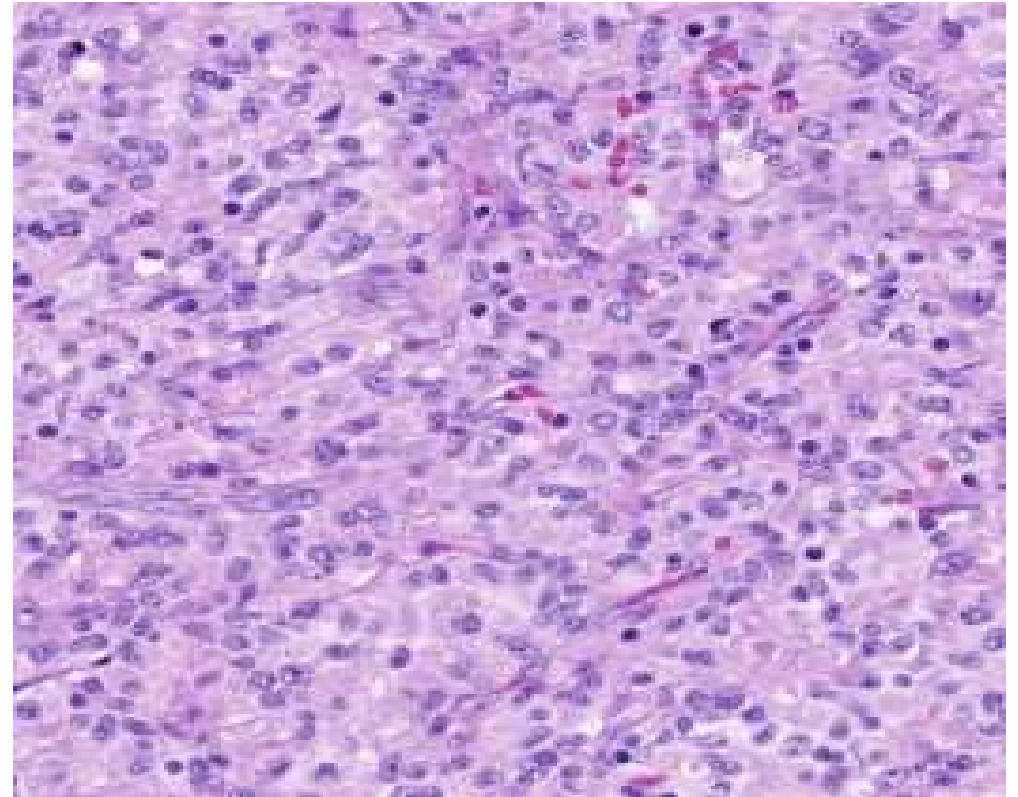


Διήθηση δέρματος από
ατρακτόμορφα ιστοκυτταροειδή
κύτταρα

ALK-θετική Ιστοκυττάρωση

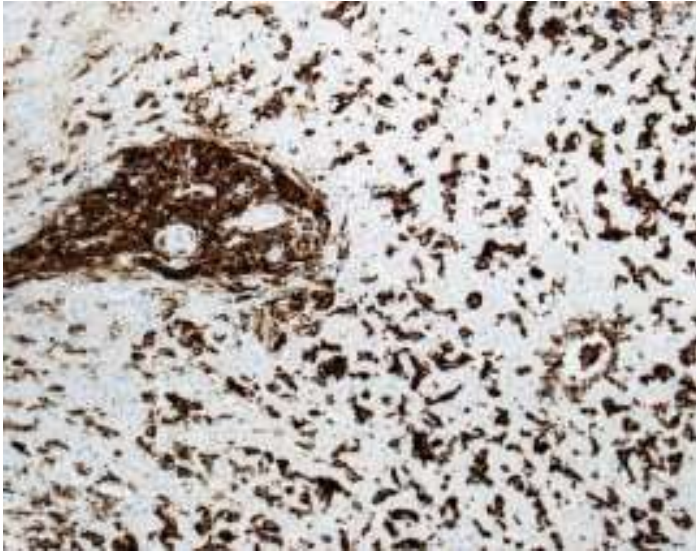


Άφθονο διαυγές κυτταρόπλασμα

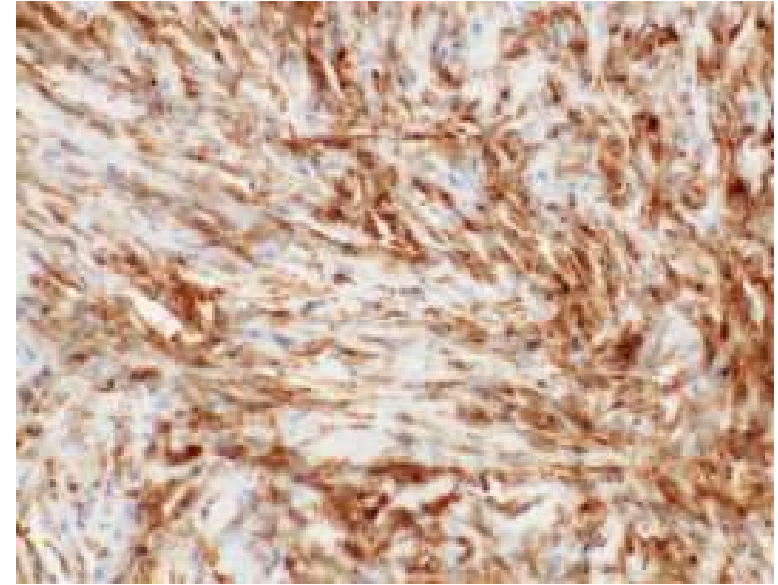
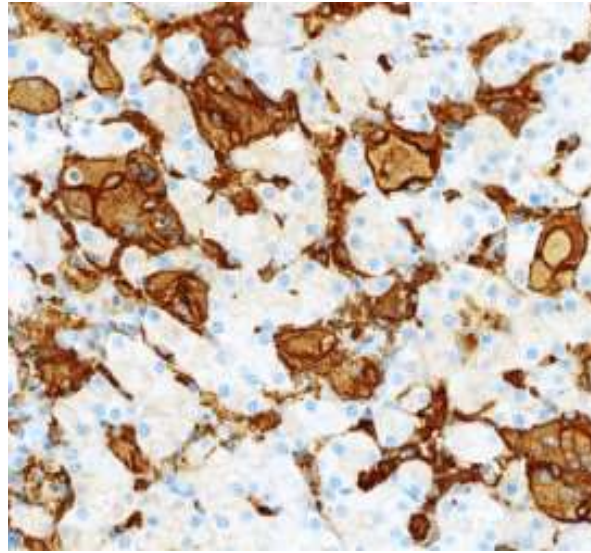


Αυξημένη κυτταροβρίθεια

ALK-θετική Ιστοκυττάρωση



Διήθηση ήπατος



Διήθηση μαστού

ALK-θετική Ιστιοκυττάρωση - Διαφορική Διάγνωση

➤ Λοιπές ιστοκυτταρώσεις

➤ Σε περιπτώσεις περιορισμένης ανοσοϊστοχημικής χρώσης για ALK πιθανόν να είναι απαραίτητος ο έλεγχος με FISH

Πρωτοπαθές Λέμφωμα των Οστών

Ορισμός: λεμφοϋπερπλαστικό νεόπλασμα με μονήρη ή πολυεστιακή εντόπιση αποκλειστικά στα οστά, χωρίς παρουσία λεμφαδενοπάθειας ή άλλων εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων

Πρωτοπαθές Λέμφωμα των Οστών -Εντόπιση

- Πολυεστιακό σε 10-40% των περιπτώσεων
- Συνήθως στη μεταδιάφυση
- Συνήθως μηριαίο οστόύν, πύελος, σπόνδυλοι, βραχιόνιο οστόύν

Πρωτοπαθές Λέμφωμα των Οστών- Επιδημιολογία-Κλινική εικόνα

- **7% των οστικών όγκων, 5% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων**
- **50% >40 ετών, 5^η-6^η δεκαετία**
- **Κλινική εικόνα: οστικό άλγος και οίδημα, παθολογικό κάταγμα**
- **10% συστηματικά συμπτώματα (εμπύρετο, αναιμία, κόπωση)**

Πρωτοπαθές Λέμφωμα των Οστών- Ακτινολογικά Ευρήματα

- **Ακτινογραφικά:** Μεγάλου μεγέθους λυτική μάζα, διήθηση φλοιού, επέκταση στα μαλακά μόρια
- **MRI:** ένταση στις T1 ακολουθίες όμοια με τον μυ, ετερογενής στις T2 ακολουθίες
- **CT:** λυτική ή σκληρυντική μάζα

Ιστολογικοί τύποι λεμφωμάτων που διηθούν τα οστά (συνηθέστερα)

- Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα (DLBCL) (>80% των περιπτώσεων)
- Λεμφοζιδιακό λέμφωμα
- Λέμφωμα οριακής ζώνης
- Λεμφοβλαστικό λέμφωμα
- Λέμφωμα Hodgkin
- ALK+ αναπλαστικό Τ λέμφωμα
- ALK- αναπλαστικό Τ λέμφωμα

Πρωτοπαθές Λέμφωμα των Οστών- Διαφορική Διάγνωση

- Διήθηση από συστηματικό λέμφωμα (20% ασθενών με συστηματικό λέμφωμα εμφανίζουν και οστική διήθηση)
- **Οστεομυελίτιδα**
- **Ιστιοκυττάρωση Langerhans**
- **Μικροστρογγυλοκυτταρικοί όγκοι (σάρκωμα Ewing, ραβδομυοσάρκωμα, νευροβλάστωμα)**

Διάχυτα μεγαλοκυτταρικά B λεμφώματα – Γενικά

✓ Ορισμός

- Διάχυτη ανάπτυξη
- Μέγεθος πυρήνα νεοπλασματικών κυττάρων τουλάχιστον ίσο με εκείνο φυσιολογικού μακροφάγου ή διπλάσιο εκείνου φυσιολογικού λεμφοκυττάρου

✓ Λεμφαδενικά - Εξωλεμφαδενικά

✓ Ετερογένεια

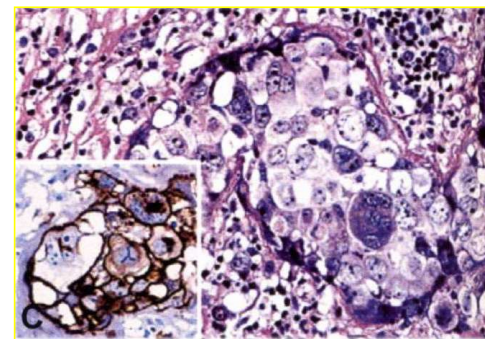
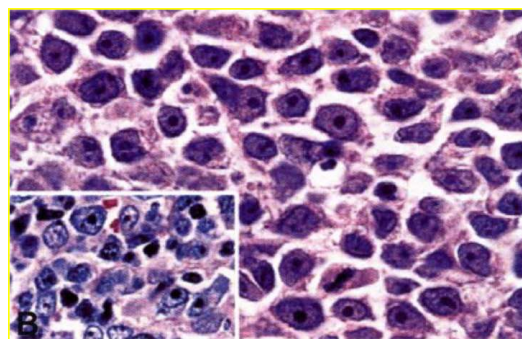
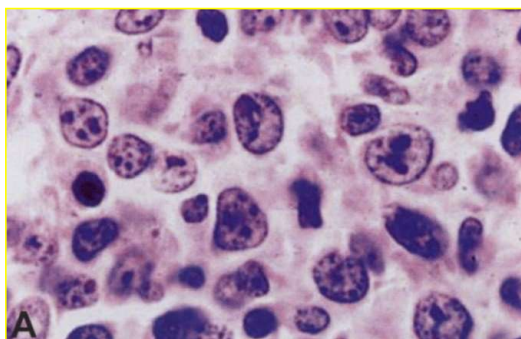
- Κλινική εμφάνιση
- Εντόπιση
- Πρόγνωση
- Μορφολογία
- Παθογενετικοί μηχανισμοί
- Ανοσοφαινότυπος / Γονότυπος

● Μορφολογικές ποικιλίες

Κεντροβλαστική

Ανοσοβλαστική

Αναπλαστική



CD 30

Ανοσοφαινότυπος DLBCL

- Παν Β δείκτες: **CD20, CD79a, CD19, CD22, PAX-5**
- Δείκτης πολλαπλασιασμού **Ki67: >40% έως και >90%**
- Ποικίλλουσα έκφραση **CD10, bcl-6, IRF4/MUM1, CD30, CD5**

Πρωτοπαθές Διάχυτο Μεγαλοκυτταρικό Β Λέμφωμα των Οστών

- ΜΙΑ Ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΟΣΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ, ΧΩΡΙΣ ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΣΕ ΆΛΛΕΣ ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΕΣ ΘΕΣΕΙΣ Ή ΣΕ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΕΠΙΧΩΡΙΩΝ
- ΜΟΝΟΣΤΙΚΗ/ΠΟΛΥΟΣΤΙΚΗ ΠΟΙΚΙΛΙΑ
- ΑΔΥΝΑΤΗ Η ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΑΠΌ ΤΗ ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΠΌ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ DLBCL ΜΕ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

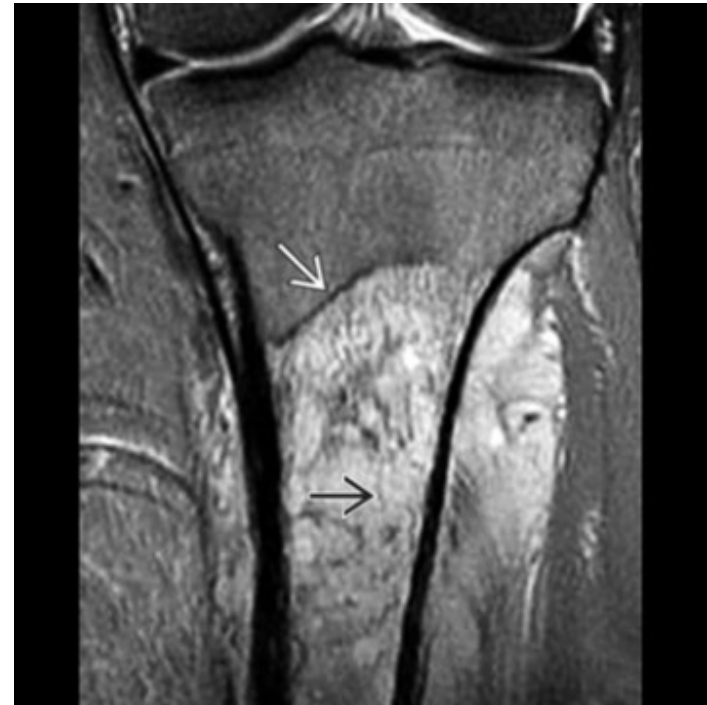
Πρωτοπαθές Διάχυτο Μεγαλοκυτταρικό Β Λέμφωμα των Οστών

- Πιθανή παρουσία έντονου ινωτικού υποστρώματος
- Artefacts σχετιζόμενα με την αφαλάττωση ή συνθλιπτικού τύπου αλλοιώσεις καθώς και αντιδραστικού τύπου ιστικύτταρα/λεμφοκύτταρα μπορεί να αποκρύψουν τη διάγνωση
- Νεότεροι σε ηλικία ασθενείς σε σχέση με αυτούς με συστηματικό DLBCL
- Πιο πιθανή η απουσία Β συμπτωμάτων, η απουσία αυξημένης LDH, το υψηλό IPI score, καλύτερη ανταπόκριση στην αρχική ΧΜΘ (σημαντικά καλύτερες OS, PFS)
- Διαφορές στο γενωμικό προφίλ σε σχέση με το συστηματικό DLBCL με επινέμεση οστών

Διάχυτο Μεγαλοκυτταρικό Β Λέμφωμα



Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα: Αλλοίωση στο μυελό της εγγύς διάφυση της κνήμης

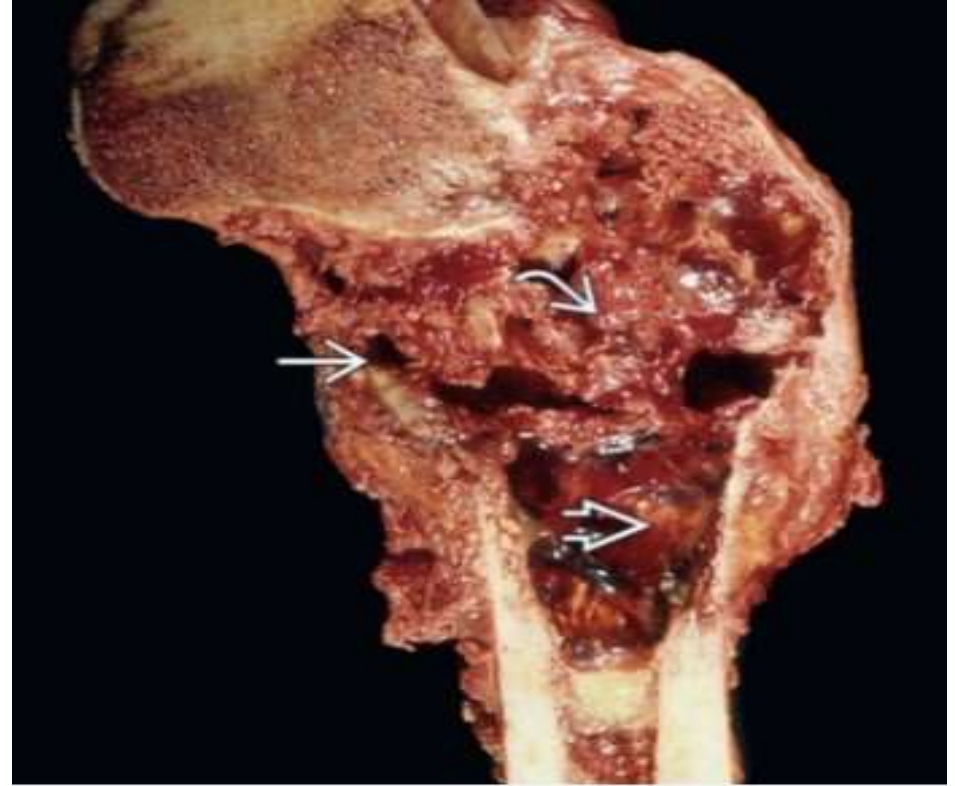


Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα: MRI: Επέκταση στα μαλακά μόρια

Διάχυτο Μεγαλοκυτταρικό Β Λέμφωμα

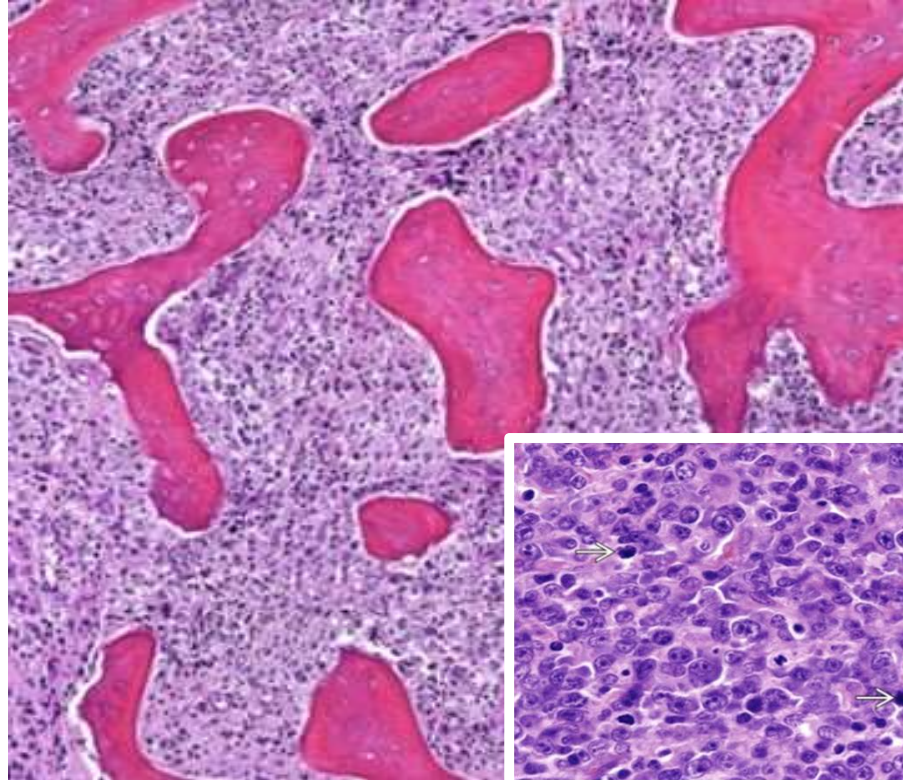


Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα:
Αλλοίωση στον αυχένα του μηριαίου



Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα:
Αιμορραγική μάζα του μηριαίου

Διάχυτο Μεγαλοκυτταρικό Β Λέμφωμα



Διάχυτο μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα:
μεγάλου μεγέθους κύτταρα με διάχυτο
πρότυπο και οστεοδοκίδες με ανώμαλο
σχήμα

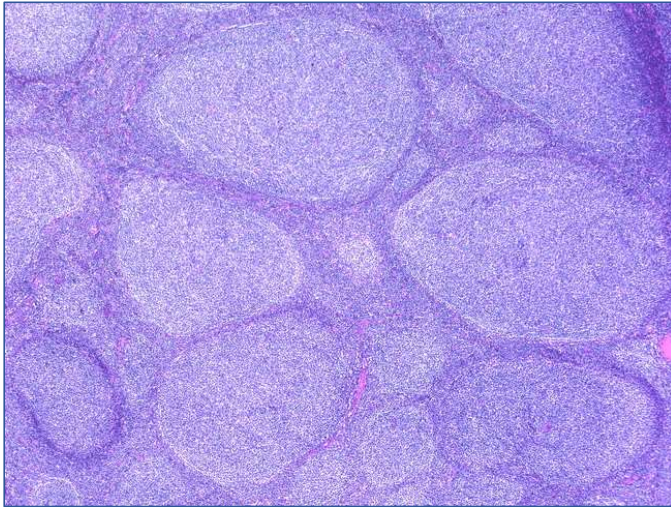
Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα

- 20% των λεμφωμάτων
- Μέγιστη επίπτωση στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη
- Διάμεση ηλικία 6^η δεκαετία
- Α/Θ=1/1.7

Λεμφοξιδιακό Λέμφωμα

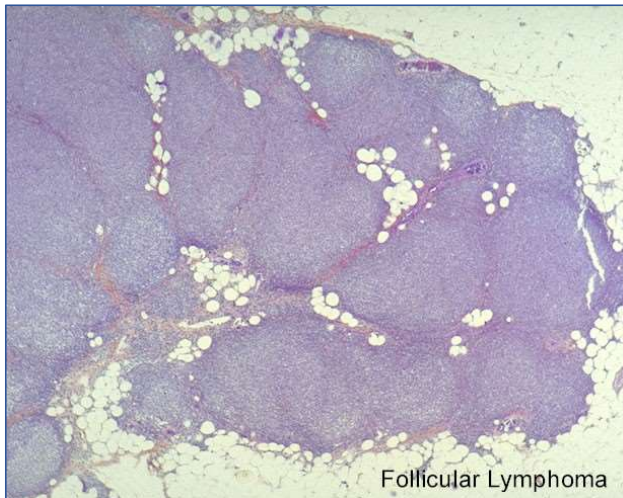
- Λεμφαδένες κυρίως
- Σπλήνας, μυελός των οστών, περιφερικό αίμα, δακτύλιος Waldeyer
- Γαστρεντερικός σωλήνας (ΓΕΣ), μαλακά μόρια σε γενικευμένη νόσο
- Πρωτοπαθές σε εξωλεμφαδενική εντόπιση: ΓΕΣ (κυρίως 12/δάκτυλο), οφθαλμός, μαστός, όρχις
- Στην πλειοψηφία γενικευμένη νόσο κατά τη διάγνωση
- 1/3 των ασθενών σταδίου I/II κατά τη διάγνωση

Λεμφοξιδιακό Λέμφωμα

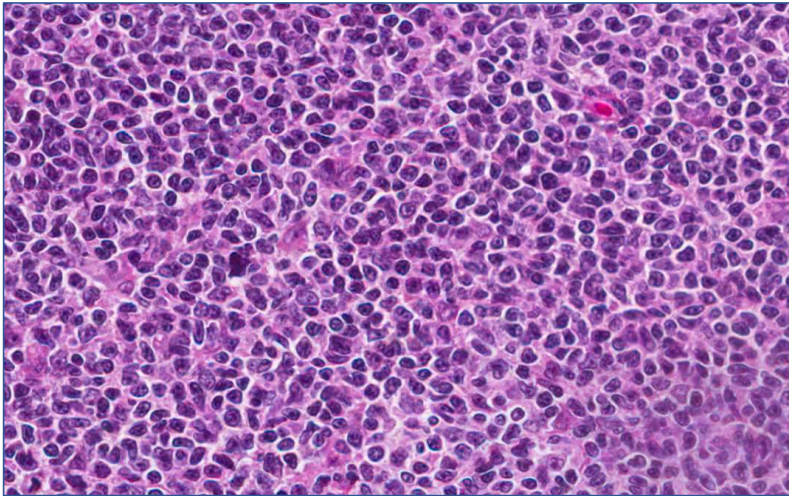


- Τουλάχιστον εστιακά οζώδες πρότυπο ανάπτυξης (CD21/CD23)-

- Πυκνά διατεταγμένοι όζοι

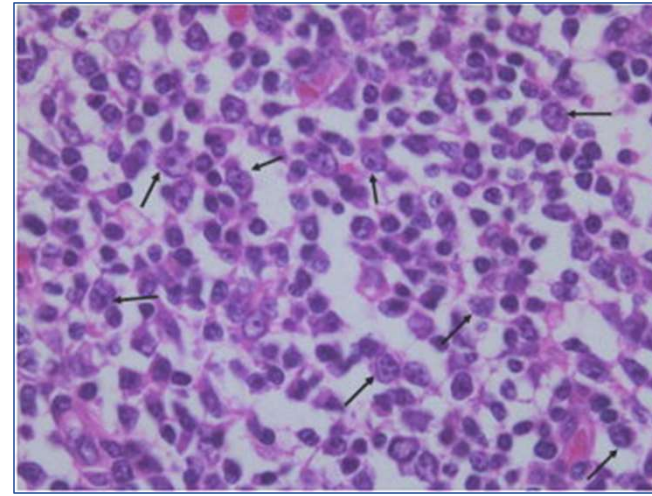


Λεμφοξιδιακό Λέμφωμα



Κεντροκύτταρα

Μικρού έως μέσου μεγέθους
κύτταρα
Γωνιώδεις εντμημένους πυρήνες με
εντομή
Ελάχιστα εμφανές πυρήνιο
Ελάχιστο κυτταρόπλασμα



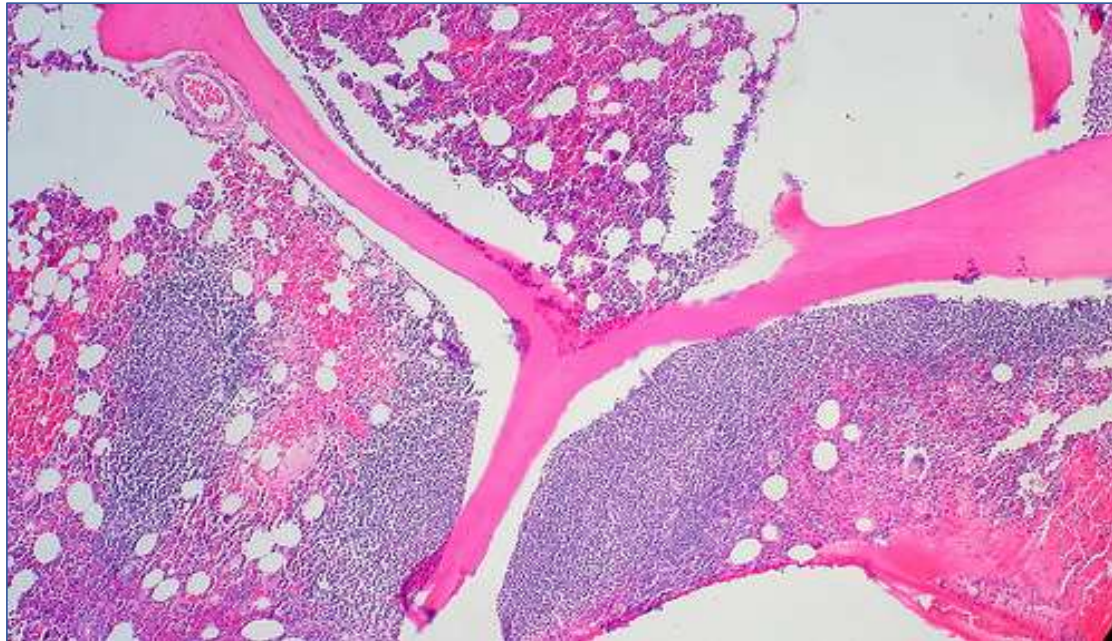
Κεντροβλάστες

Μεγάλα (3 φορές το μέγεθος του
λεμφοκυττάρου)
στρογγυλά ή ωοειδή κύτταρα
Συχνά πολυλοβωτό πυρήνα
1-3 προέχοντα πυρήνα
Μικρή ποσότητα κυτταροπλάσματος

Σε μερικές περιπτώσεις στην περιφέρεια των όζων τα κύτταρα έχουν μονοκυτταροειδή μορφολογία- συχνά πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση

Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα

ΔΙΗΘΗΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ



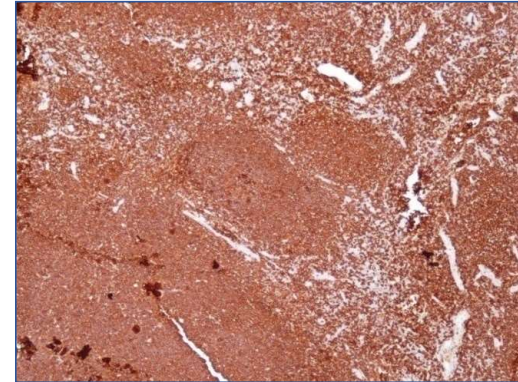
Χαρακτηριστικά η προσβολή αφορά στις παραδοκιδώδεις θέσεις

Λεμφοξιδιακό Λέμφωμα

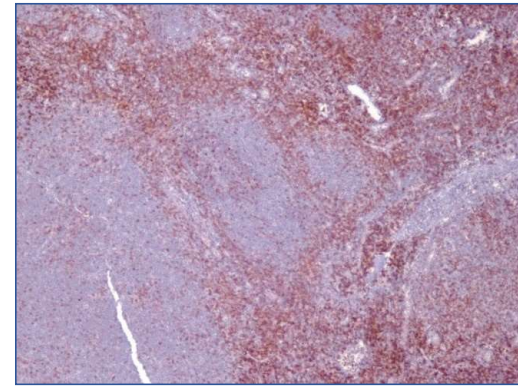
- **CD20, CD79a**, CD22, CD19
- Επιφανειακή ανοσοσφαιρίνη (IgM, IgD, IgG)
- **BCL-2 (+)**
- **BCL-6 (+)**
- **CD10 (+)**
- **CD21, CD23** δίκτυο δενδριτικών κυττάρων εντός των όζων

✓ Παρουσία διαμετάθεσης **t(14;18)(q32;q21)** στην πλειοψηφία των περιπτώσεων

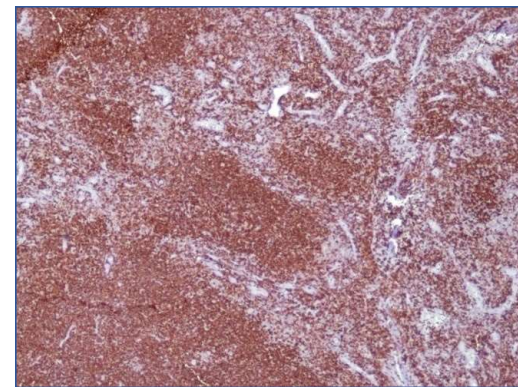
CD20



CD3



Bcl-2



ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (MZL)

Τρεις τύποι λεμφωμάτων τα οποία αποτελούν συγκεκριμένες κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες

- **Εξωλεμφαδενικό MZL τύπου MALT**
- Λεμφαδενικό MZL
- Σπληνικό MZL

ΚΥΤΤΑΡΟ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

- Ανατομικά συγκεκριμένη περιοχή Β-λεμφοκυττάρων (MZCs), καλώς ανεπτυγμένη στο σπλήνα, MALT, μεσεντέριους λεμφαδένες
- Μέσου μεγέθους κύτταρα με ελαφρώς ανώμαλους πυρήνες και αραιοχρωματικό έως διαυγές κυτταρόπλασμα
- CD20+, CD79a+, **IgM+**, **CD21+**, CD35+, **CD27+**, **IgD-**, **bcl2+**, CD5-, **CD23-**, CD10-, Bcl6-, CD43-

Κυρίως κύτταρα μνήμης και σε μικρό ποσοστό παρθένα Β κύτταρα

- **IgD+** στην οριακή ζώνη του σπληνός

ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (EMZL)

- 7-8% των B μη Hodgkin λεμφωμάτων και το 50% των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του στομάχου
- Συνήθως σε ενήλικες (μέση ηλικία 60 έτη)
- Θ>Α μικρή υπεροχή (ιδιαίτερα το MALT λέμφωμα των σιελογόνων αδένων)

ΕΝΤΟΠΙΣΗ

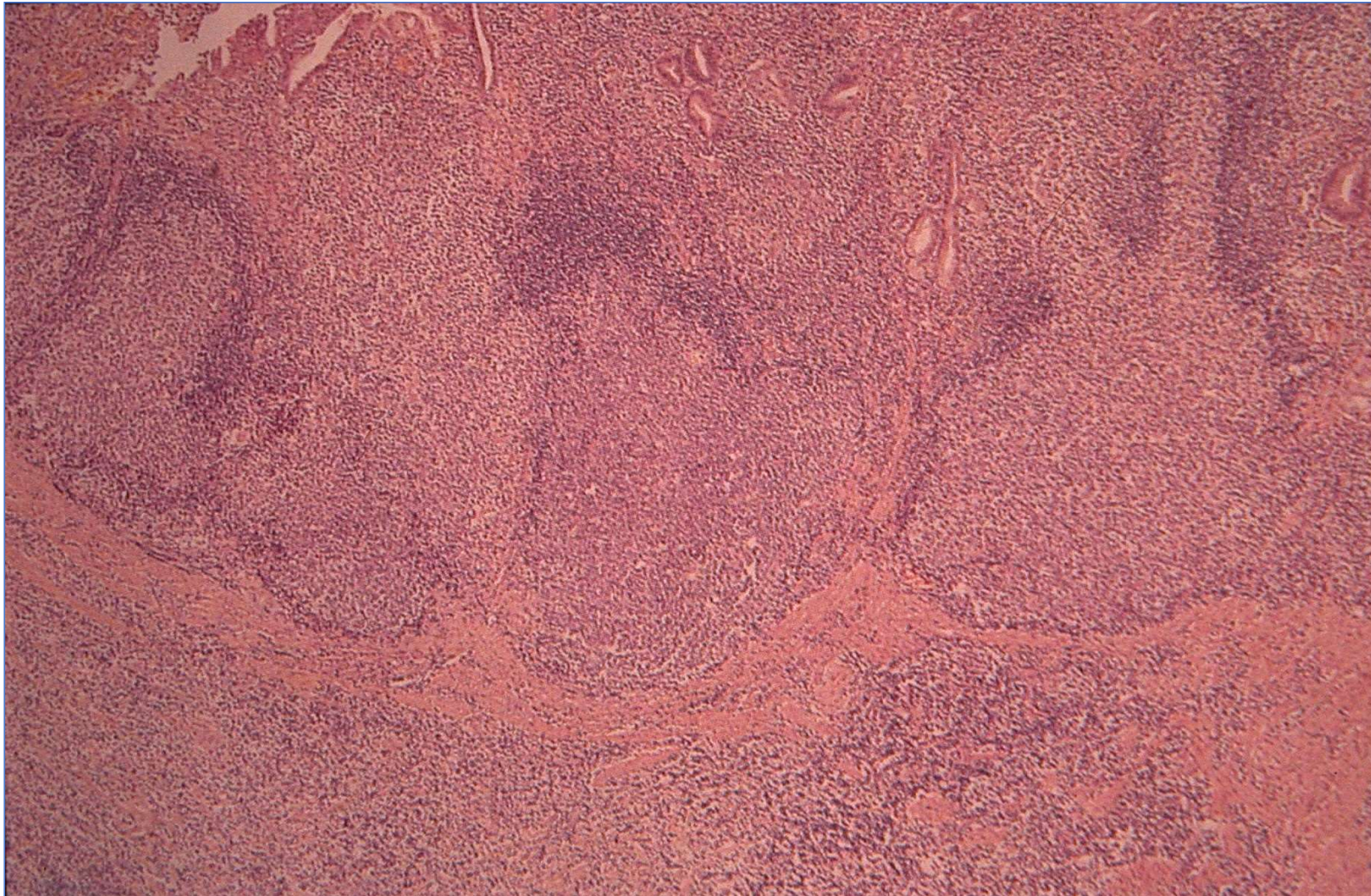
- ✓ ΓΕΣ [**στόμαχος**, έντερο/συμπεριλαμβάνεται το IPSID)
- ✓ **Σιελογόνοι αδένες**
- ✓ Ανανευστικό σύστημα (**πνεύμονες**, φάρυγγας, τραχεία)
- ✓ **Οφθαλμός** (επιπεφυκότητας, δακρυϊκός αδένας, κόγχος)
- ✓ **Θυρεοειδής**
- ✓ **Δέρμα**
- ✓ Ηπαρ
- ✓ Ουροποιογεννητικό σύστημα (ουροδόχος, προστάτης, νεφρός)
- ✓ Μαστός
- ✓ Θύμος

ΚΟΙΝΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

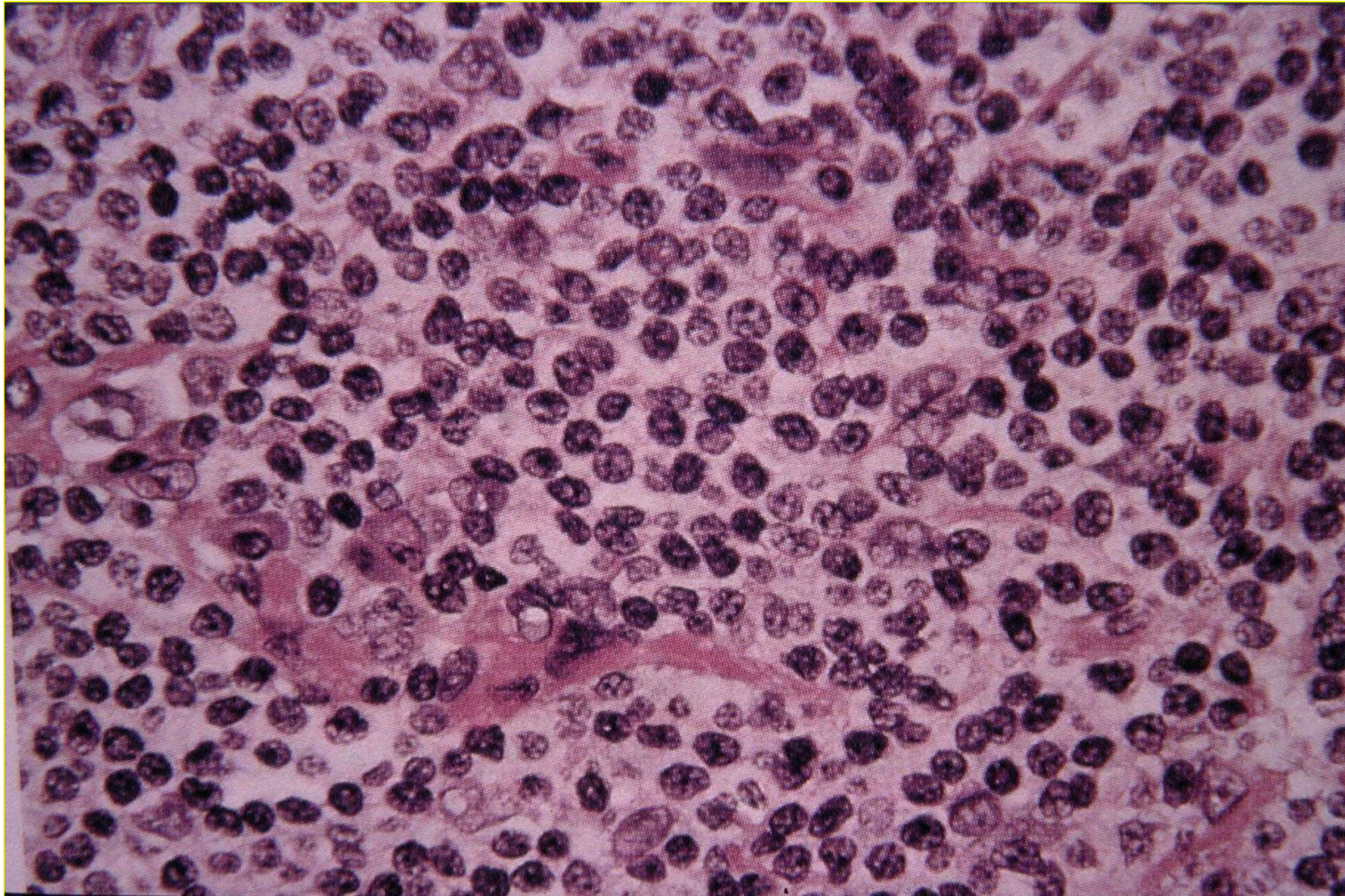
- Αναπτύσσονται και υποτροπιάζουν σε περιοχές όπου υπάρχει MALT, φυσιολογικά ή επίκτητα
- Παραμένουν εντοπισμένα στη θέση όπου αναπτύχθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Μιμούνται την οργάνωση και τη δομή των πλακών του Peyer
- Συνήθως υπάρχει κλινικό υπόστρωμα αυτοανοσίας (44 φορές μεγαλύτερος σχετικός κίνδυνος σε σύνδρομο Sjogren και 70 φορές σε θυρεοειδίτιδα Hashimoto)
- Σε μερικές περιπτώσεις αιτιολογική συσχέτιση με λοιμογόνους παράγοντες

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- ✓ Πολύμορφος κυτταρικός πληθυσμός:
 - ✓ διάσπαρτα βλαστικά κύτταρα (ανοσοβλάστες-κεντροβλάστες)
 - ✓ Κεντροκυτταροειδούς τύπου και μονοκυτταροειδή κύτταρα
- ✓ Διήθηση οριακής ζώνης και διαλεμφοζιδιακού χώρου
- ✓ Πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση (35%)
- ✓ **Λεμφοεπιθηλιακές βλάβες** (αθροίσεις 3 ή περισσότερων λεμφοειδών κυττάρων με καταστροφή του επιθηλίου και συχνά οξύφιλη μετατροπή αυτού)
- ✓ Αποικισμός αντιδραστικών λεμφοζιδίων
- ✓ Ανοσοφαινότυπος όμοιος με τον MALT υπότυπο του λεμφαδενικού MZL (**μη παθογνωμονικός**)

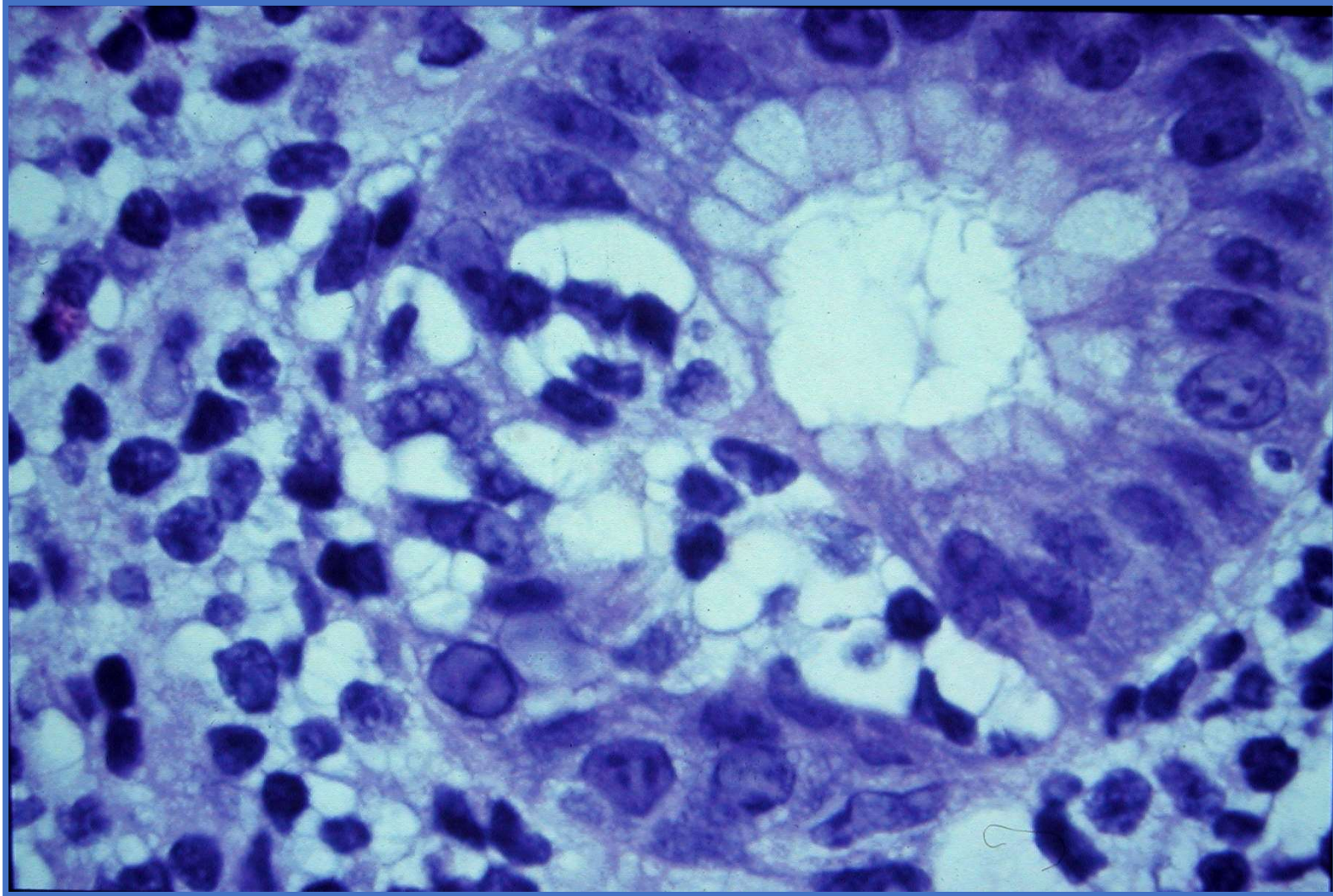


Αποικισμός λεμφοζιδίων σε MALT λέμφωμα



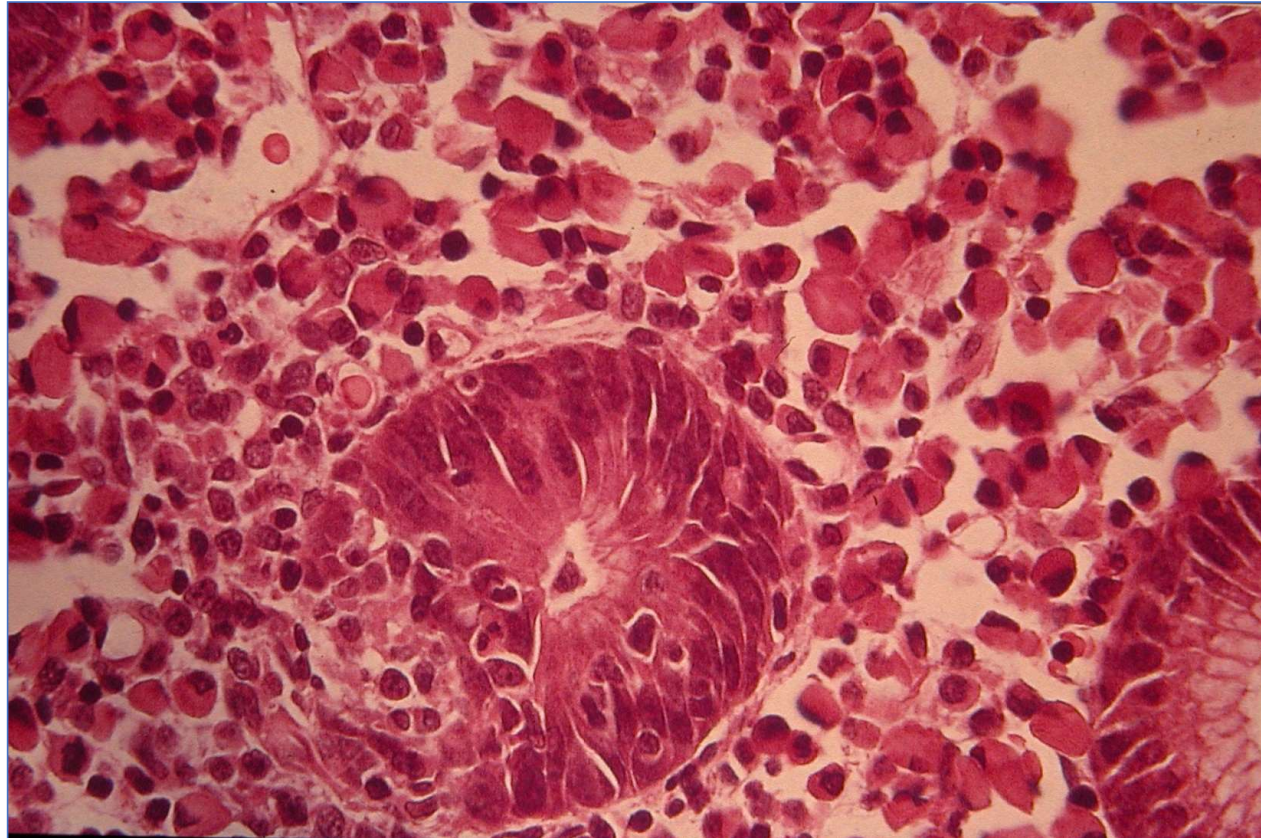
MALT λέμφωμα - κεντροκυτταροειδή λεμφοκύτταρα

ΜALT λέμφωμα



Λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση - *H.pylori* +

ΜALT λέμφωμα στομάχου



Πλασματοκυτταροειδής διαφοροποίηση - Λεμφοεπιθηλιακή βλάβη

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ: Μη παθολογικός

➤ MALT υπότυπος

- CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+
- IgM+, IgD-
- **CD43** +/- (50%+)
- μονοτυπική κ ή λ
- bcl2+
- **DBA.44**-/+
- CD5-, CD10-, CD23-, CD21-, CD35-, cyclin D1-

✓ Λίγες περιπτώσεις με έκφραση CD5 ή CD23

✓ Πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση
CD138+MUM-1+

✓ Αποικισμός βλαστικός κέντρων προσοχή στην αξιολόγηση BCL6, CD10

Σπληνικός υπότυπος

παρόμοιος, εκτός από

IgD+ CD43- και DBA44+

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Κλινικά χαρακτηριστικά

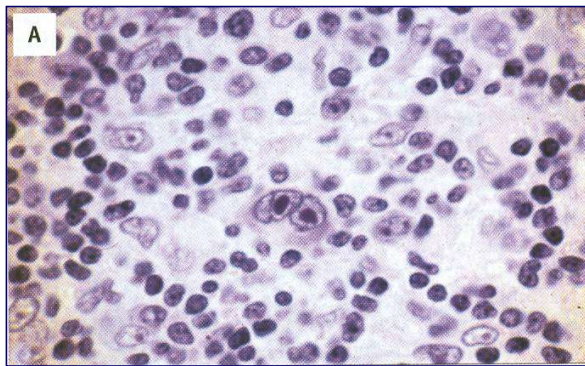
- 30% όλων των λεμφωμάτων που διαγιγνώσκονται στο Δυτικό Κόσμο
- Προσβάλλει λεμφαδένες (συνήθως τραχηλικούς-μεσοθωρακίου)
- Εξαιρετικά ασυνήθης η πρωτοπαθής προσβολή εξωλεμφαδενικών θέσεων
- Φύλο: άρρεν>θήλυ (εξαίρεση η οζώδης σκλήρυνση-συχνότερη σε θήλεα άτομα)
- Ηλικία: Δύο αιχμές-15 έως 35 έτη και >50 ετών
- Κλινική εικόνα:
 - Συμπτωματική (ανώδυνη λεμφαδενοπάθεια)
 - B συμπτώματα (απώλεια βάρους, πυρετός, κνησμός, νυκτερινοί ιδρώτες)

ΠΟΙΚΙΛΙΕΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ REED-STERNBERG

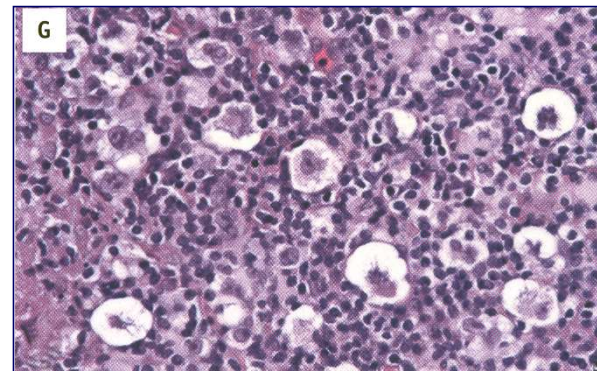
- Κλασικό RS → Μικτή κυτταροβρίθεια
- Βοθρωτό (lacunar) → Οζώδης σκλήρυνση
- L-H (“popcorn”)/LP → Οζώδης λεμφοεπικρατών
- Πλειόμορφο → Λεμφοπενικός

Η πλειονότητα του πληθυσμού είναι συνοδό μη νεοπλασματικό λεμφικό διήθημα αποτελούμενο από λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα

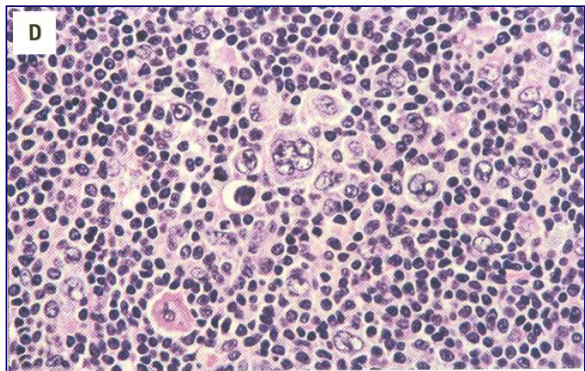
ΠΟΙΚΙΛΙΕΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ REED-STERNBERG (συνέχεια)



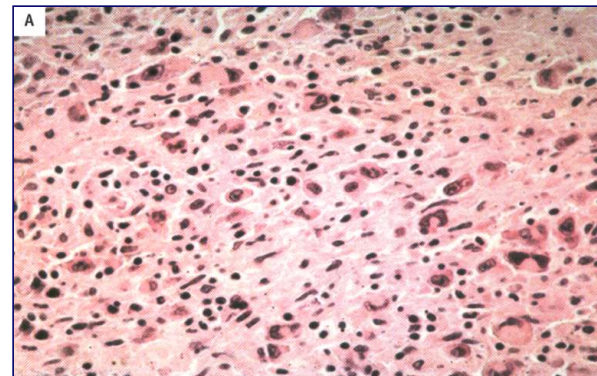
Κλασικό



Βοθρωτό

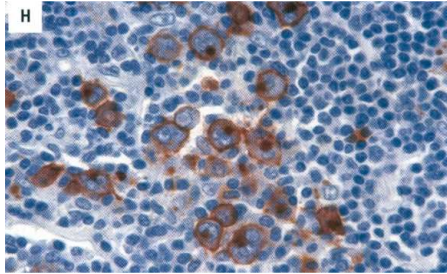


ΛΗ/ΛΡ

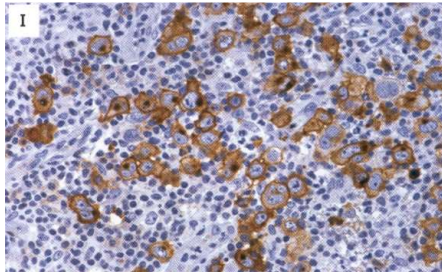


Πλειόμορφο

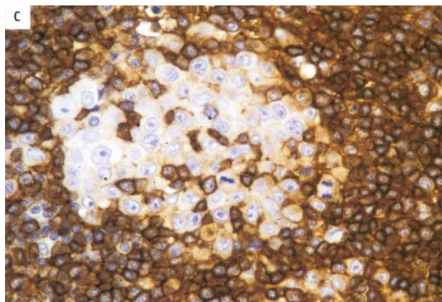
ΛΕΜΦΩΜΑ ΗΟDΓΚΙΝ- ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ



CD15



CD30



CD45

ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Χαρακτηρίζεται από:

- Πλειόμορφα μεγάλα **T/null** -κύτταρα CD30+, τα οποία συχνά αναπτύσσονται σε λεμφοκόλπους
- ALK-θετικό Αναπλαστικό T λέμφωμα
- ALK-αρνητικό Αναπλαστικό T λέμφωμα

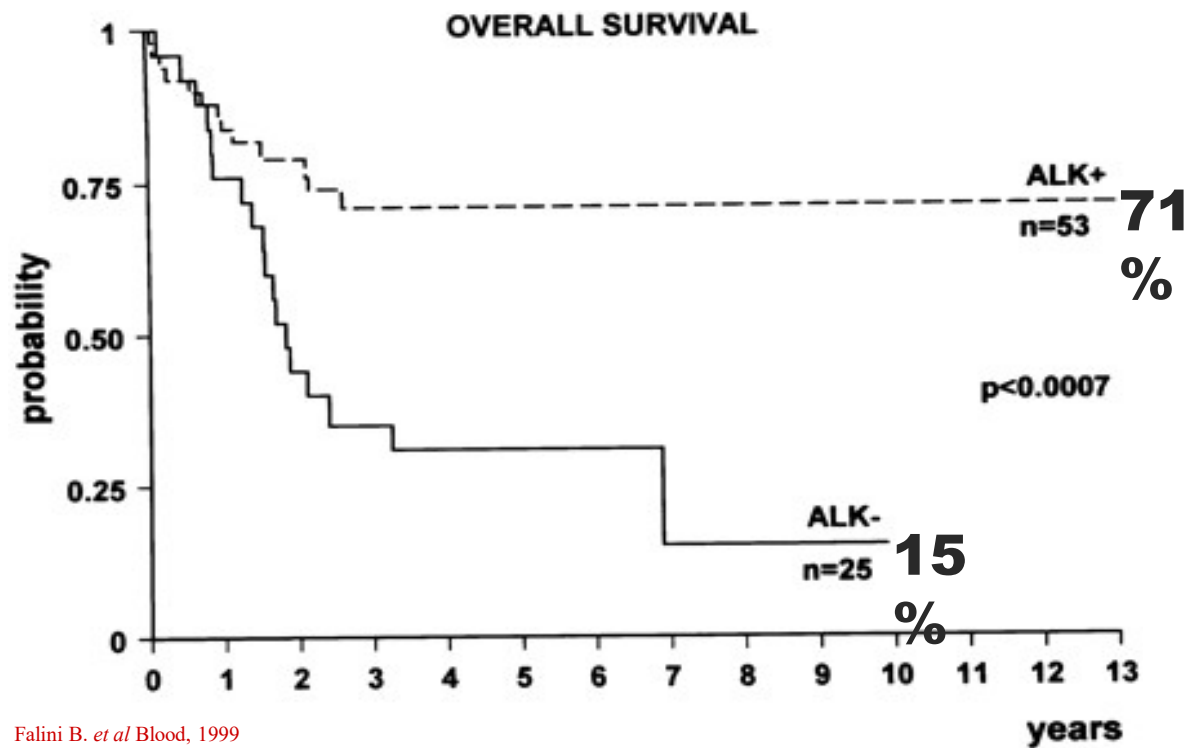
Η έκφραση της ALK σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση

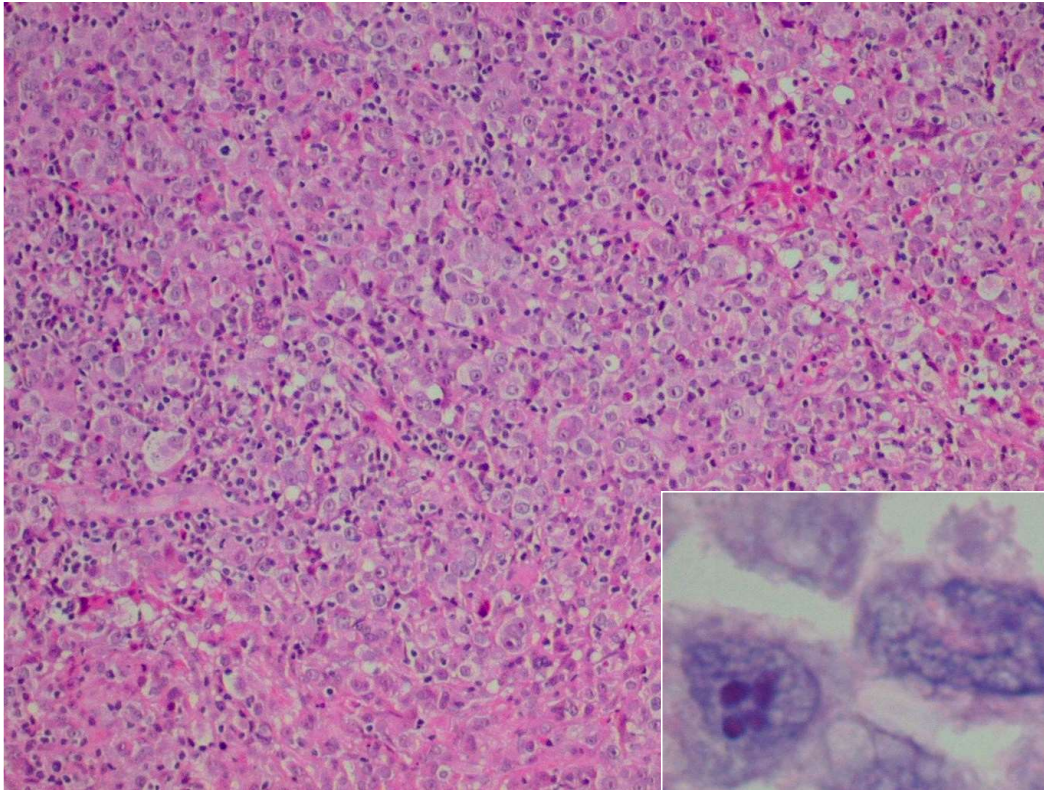
ALK+

- Τρεις πρώτες δεκαετίες
- A:Γ = 6.5
- Καλή πρόγνωση

ALK-

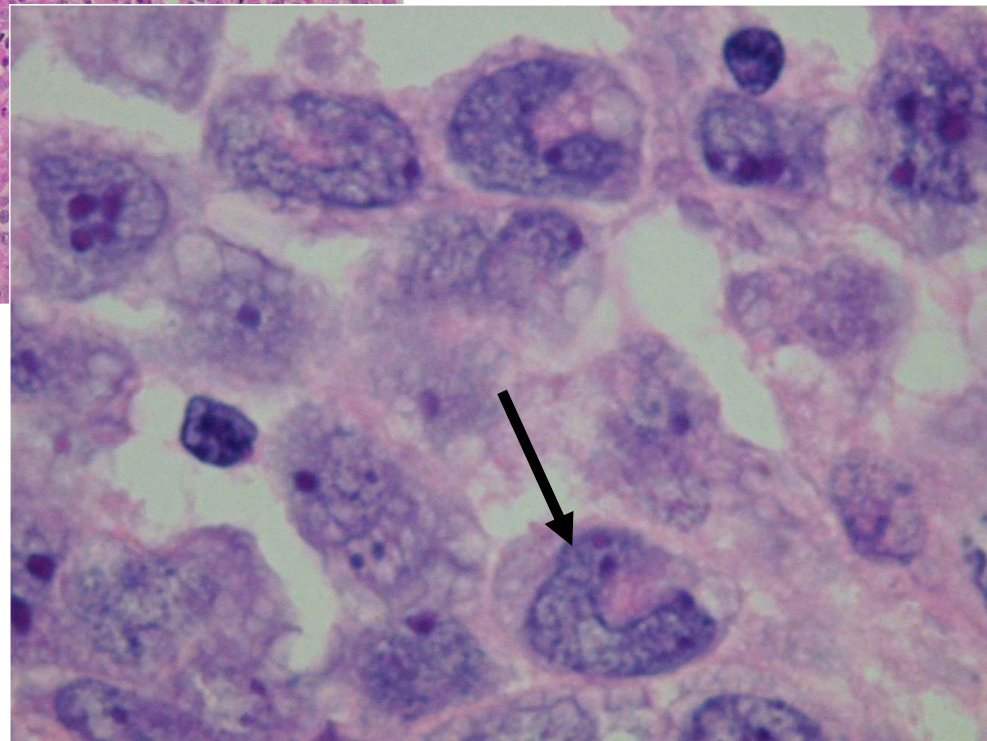
- Μεγαλύτερη ηλικία
- A:Γ = 0.9
- Χειρότερη πρόγνωση



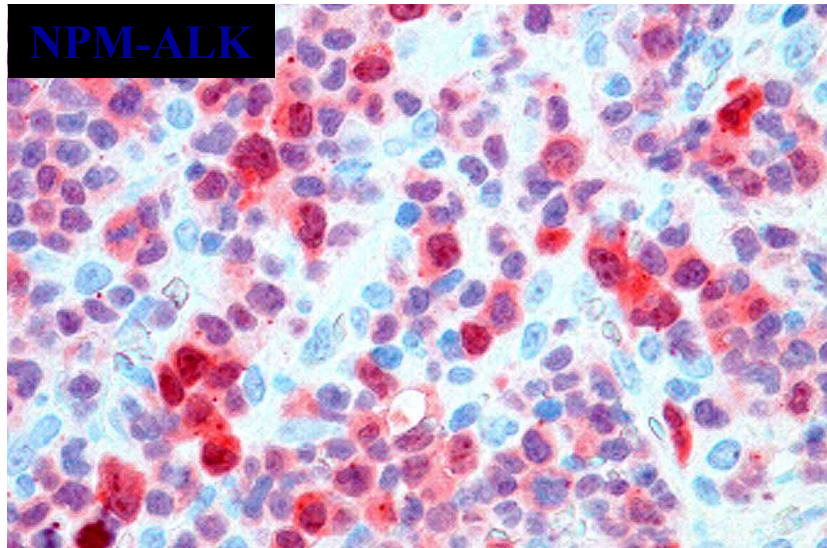


Κύτταρα Hallmark

ALK+ ΑΛΜΚ,
κλασσικός τύπος

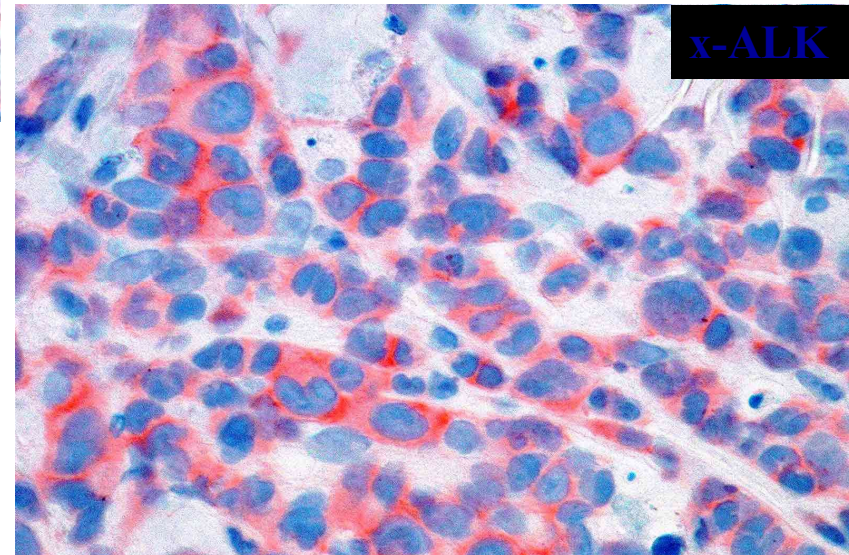


Ανοσοϊστοχημικό πρότυπο ALK στο ΑΛΜΚ

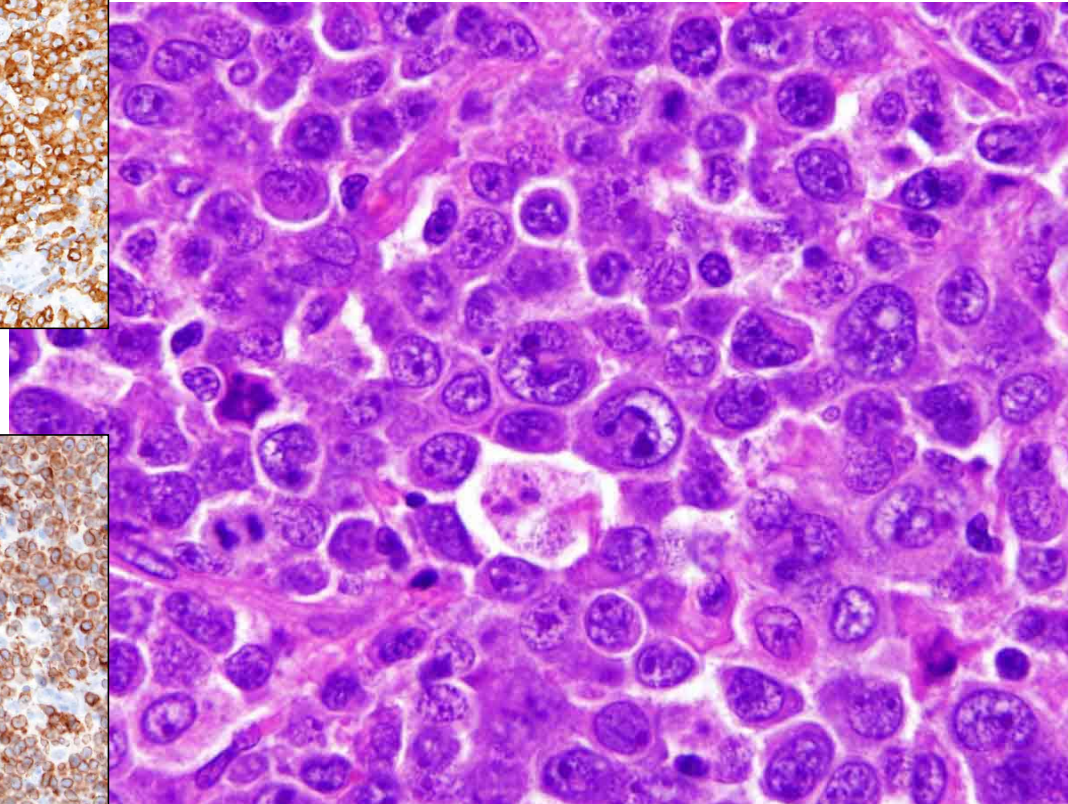
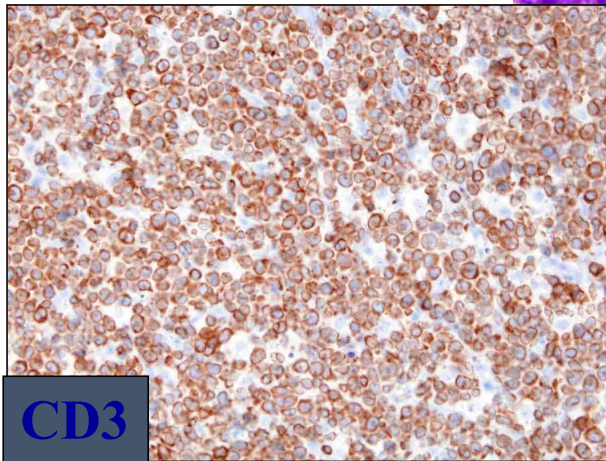
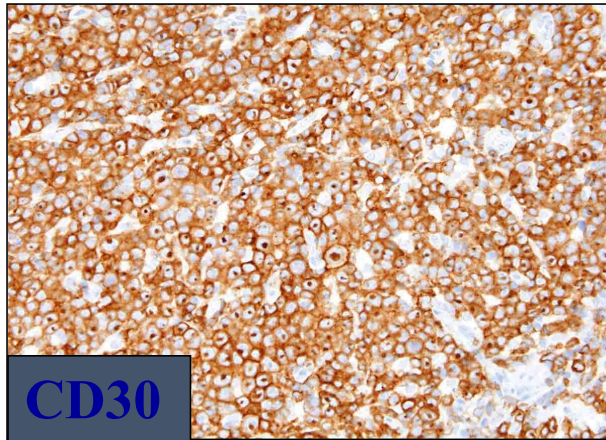


Κυτταροπλασματικό
& πυρηνικό

Κυτταροπλασματικό

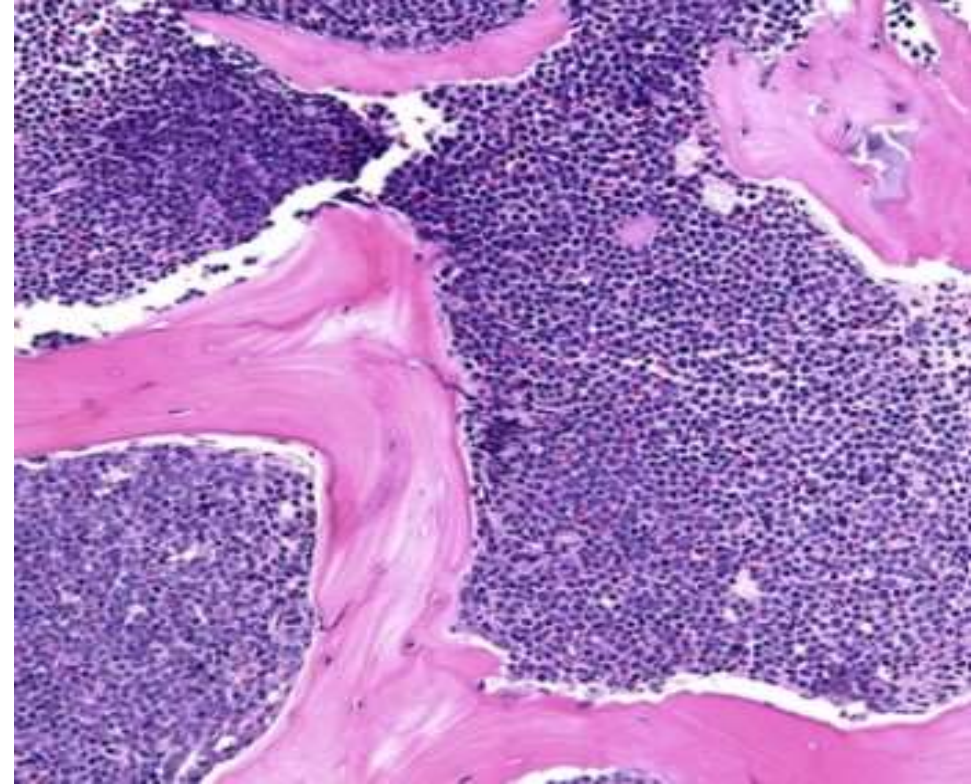


ALK- Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα



Λεμφοβλαστική λευχαιμία/Λεμφοβλαστικό Λέμφωμα

- Νεόπλασμα από Β ή Τ προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα
- Έκφραση δεικτών αωρότητας (CD34, TdT, CD1a)
- Β-ΟΛΛ/Β-ΛΛ: κυρίως σε παιδιά, 75% ηλικίας <6 ετών
- Τ-ΟΛΛ/: 15% παιδιατρικών ασθενών, πιο συχνή σε εφήβους/νέους ενήλικες
- Τ-ΛΛ: πιο συχνά σε έφηβους άνδρες



Β οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία/Β
λεμφοβλαστικό λέμφωμα: διάχυτη ανάπτυξη
βλαστόμορφων κυττάρων

Nielsen-Rosenberg, Diagnostic Pathology: Bone, 2021