

# Λέμφωμα Hodgkin και B – Λεμφώματα (1)

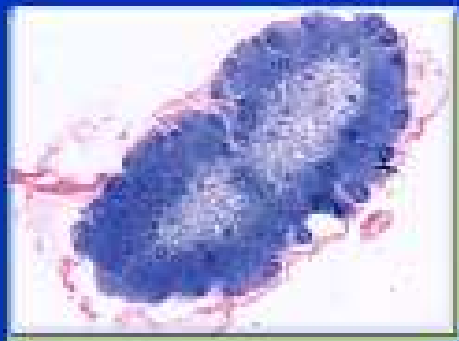
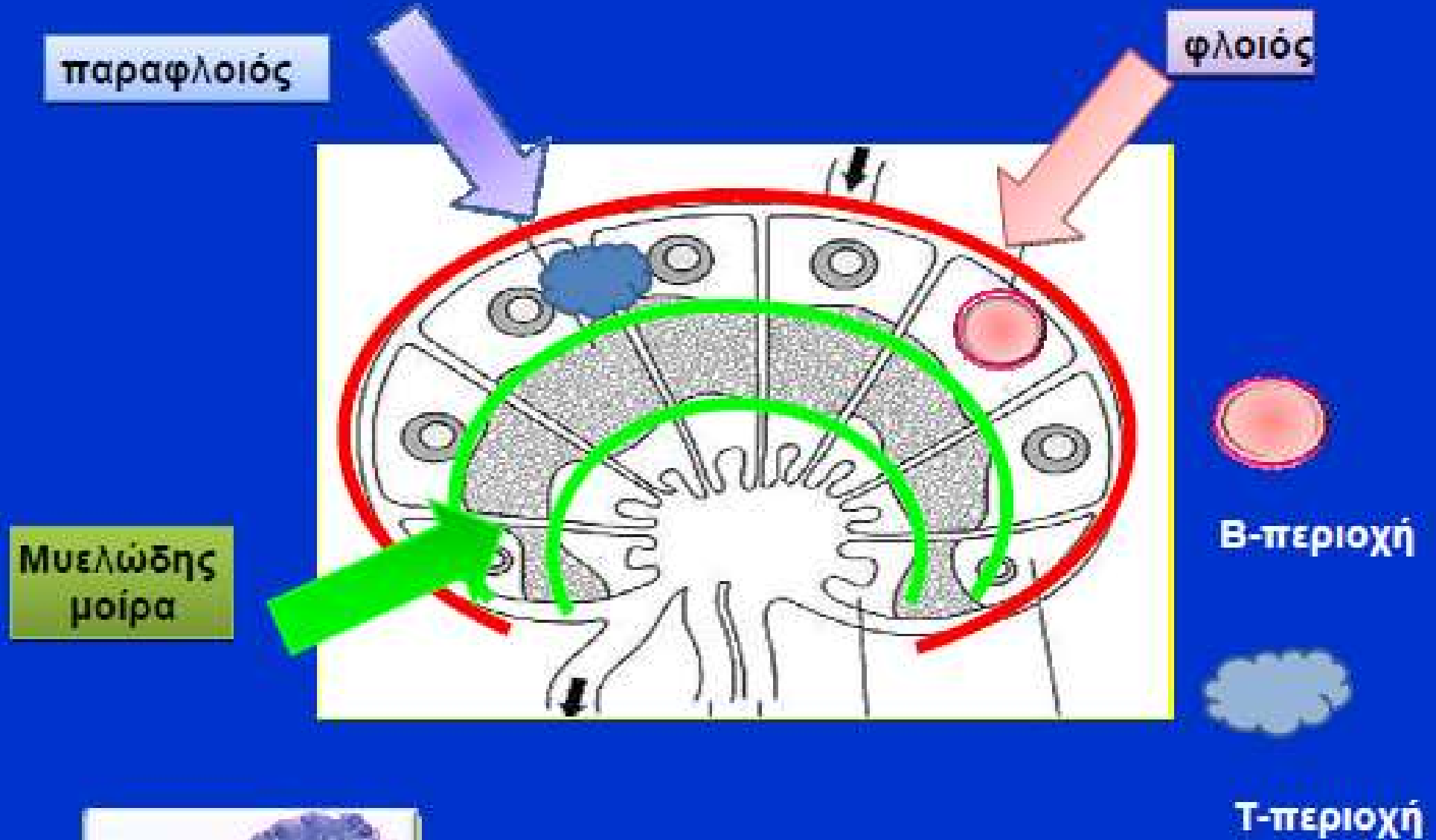
**Π. Κορκολοπούλου**

Καθηγήτρια Παθ. Ανατομικής

**Ε. Λακιωτάκη**

Επικ. Καθηγήτρια Παθ. Ανατομικής

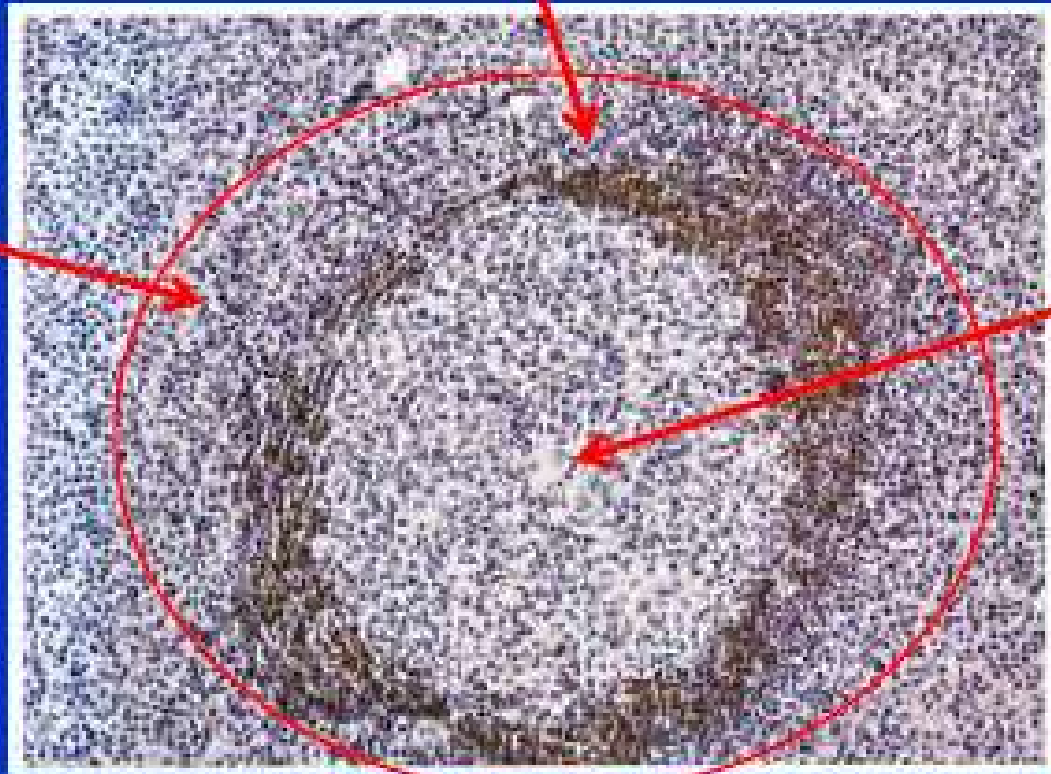
# Φυσιολογικός λεμφαδένας



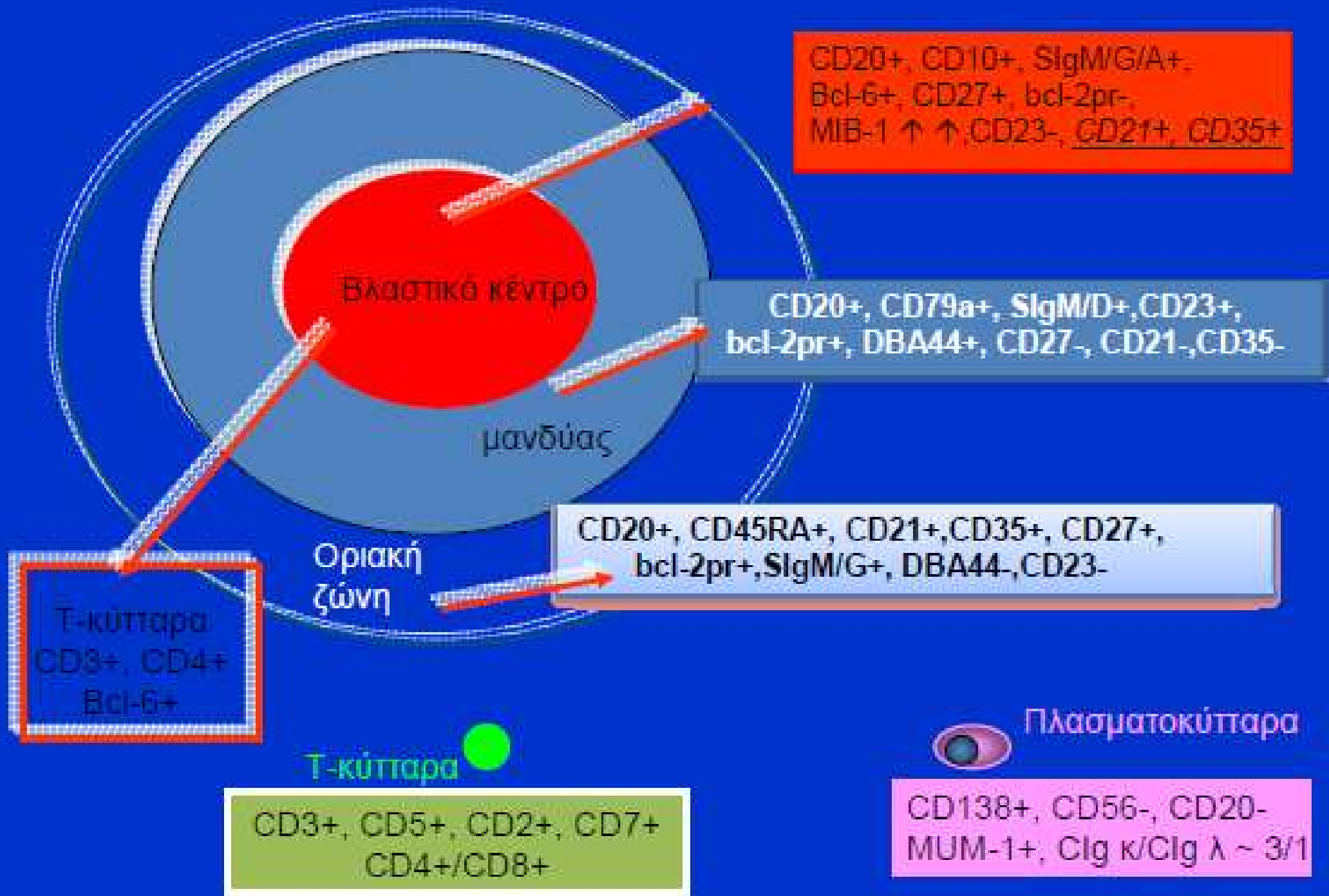
Ζώνη μανδύα

Οριακή ζώνη

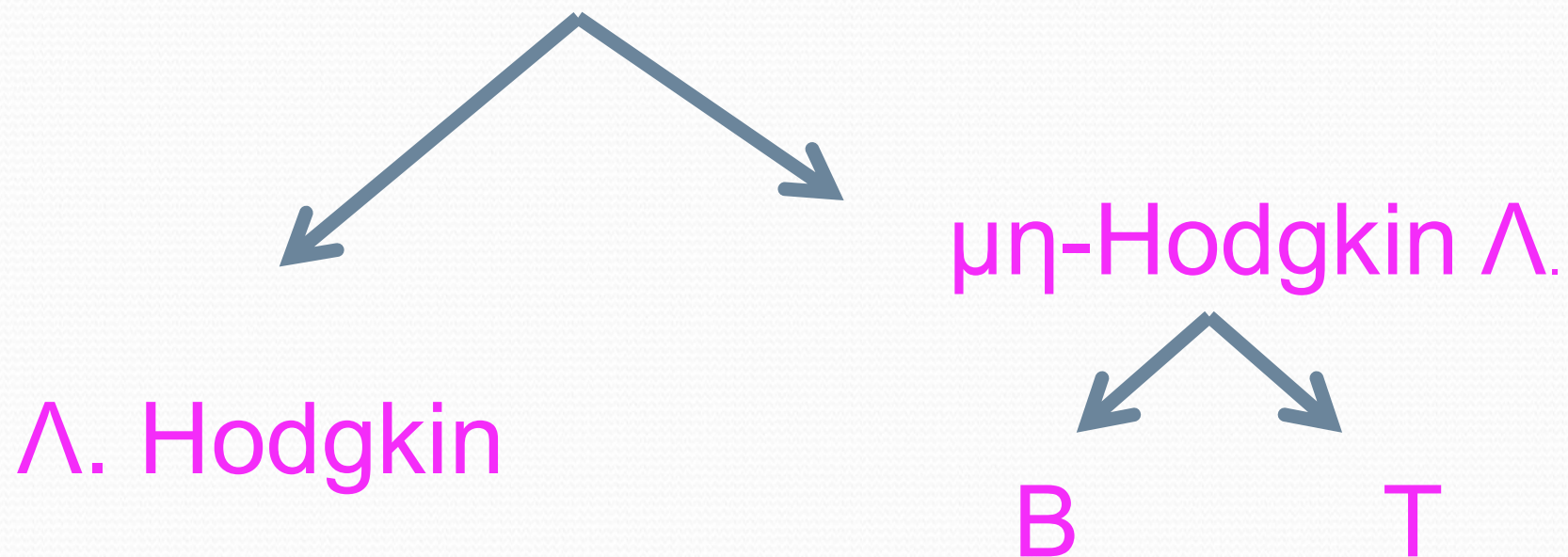
Βλαστικό κέντρο



Το λεμφοζίδιο αποτελεί βασική λειτουργική μονάδα των Β-κυττάρων  
**ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ:** μικρά, ώριμα (παρθένα) Β-λεμφοκύτταρα που δεν έχουν ενεργοποιηθεί από αντιγόνο.  
**ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ:** ιστική έκφραση της απάντησης σε αντιγόνο.



- **Λεμφώματα:** Κακοήθη νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού , που αντανακλούν διάφορα στάδια της διαφοροποίησης των φυσιολογικών λεμφοκυττάρων



# Ταξινόμηση λεμφωμάτων (ΠΟΥ 2008)

## **I. Νεοπλάσματα των αρχέγονων B κυττάρων**

Λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα από αρχέγονο B κύτταρο

## **II. Περιφερικά νεοπλάσματα των B κυττάρων**

Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/μικροκυτταρικό

λεμφοκυτταρικό λέμφωμα

Λευχαιμία από B προλεμφοκύτταρα

Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα

Σπληνικά και λεμφαδενικά λεμφώματα της οριακής ζώνης

Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης

Λέμφωμα του μανδύα

Οζώδες λέμφωμα

Λέμφωμα οριακής ζώνης

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Πλασματοκύττωμα/ πλασματοκυτταρικό μυέλωμα

Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα

Λέμφωμα Burkitt

## **III. Νεοπλάσματα αρχέγονων T κυττάρων**

Λεμφοβλαστική λευχαιμία/λέμφωμα από αρχέγονο T κύτταρο

## **IV. Περιφερικά νεοπλάσματα από T κύτταρα και κύτταρα-φονείς**

Προλεμφοκυτταρική λευχαιμία από T κύτταρα

Λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα

Σπογγοειδής μυκητίαση/Σύνδρομο Sézary

Περιφερικό T λέμφωμα μη περαιτέρω ταξινομούμενο

Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα

Αγγειοανοσοβλαστικό T-λέμφωμα

Λέμφωμα από T κύτταρα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια

T-λέμφωμα του τύπου της υποδορίτιδας

Ηπατοσπληνικό γδ T-κυτταρικό λέμφωμα

T λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων

Λέμφωμα εκ κυττάρων-φονέων/T-κυτταρικό ρινικός τύπος

Λευχαιμία εκ κυττάρων-φονέων

## **V. Hodgkin Λεμφώματα**

Κλασικοί υπότυποι

Οζώδης σκλήρυνση

Μικτή κυτταροβρίθεια

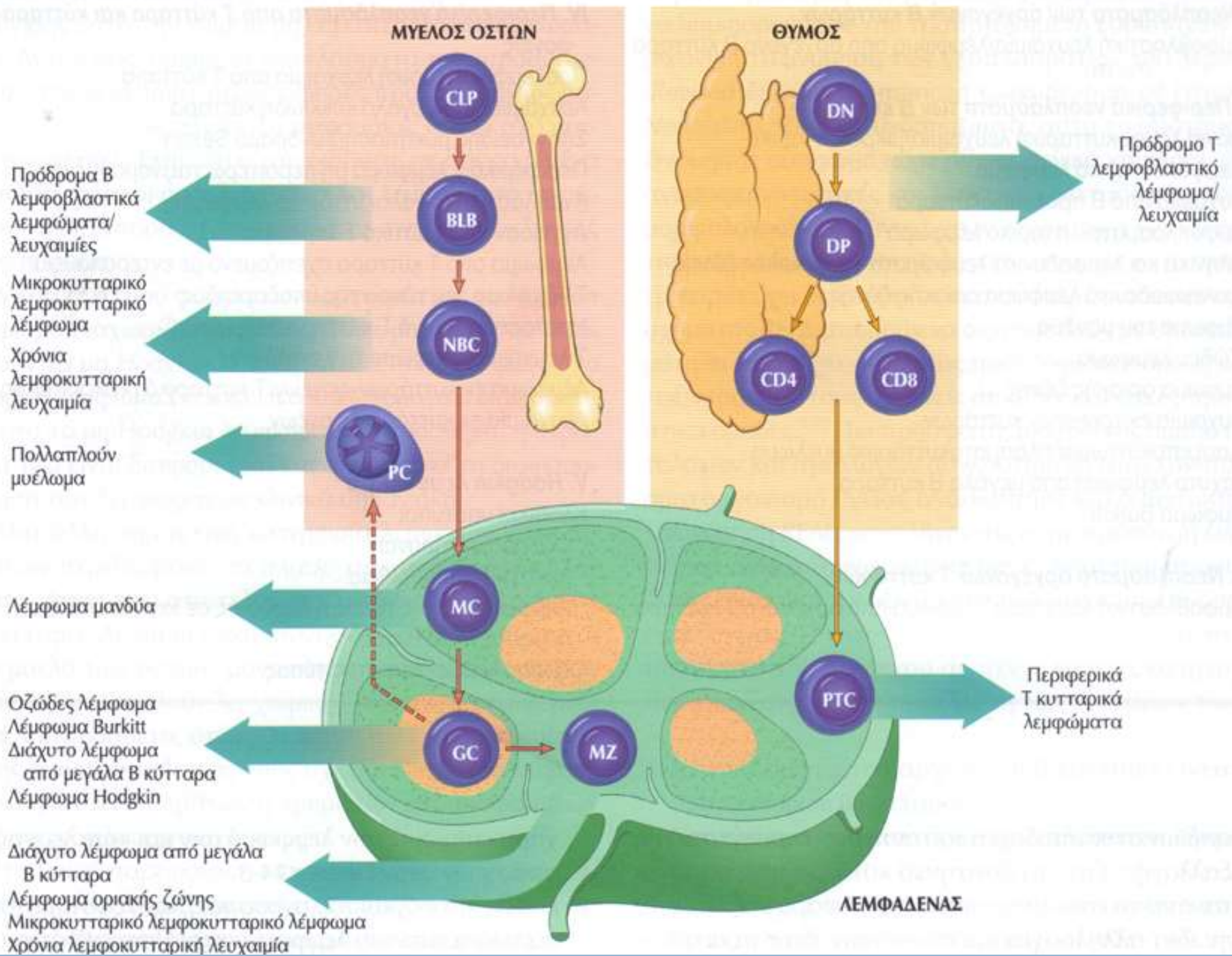
Λεμφοεπικρατής τύπος ή πλούσιος σε λεμφοκύτταρα

Λεμφοπενικός τύπος

Οζώδης λεμφοεπικρατής τύπος

Νεοπλάσματα Β κυττάρων

Νεοπλάσματα Τ κυττάρων



# ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

κακοήθη

**Ορισμός:** Κύτταρα Reed-Sternberg (RS) και Hodgkin  
[μειοψηφία]  
+  
Φλεγμονώδες κυτταρικό υπόστρωμα  
[πλειοψηφία]

**Ετερογενής νόσος:**

- Οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος
- Κλασικό λέμφωμα Hodgkin



# Εισαγωγή

## Κοινά χαρακτηριστικά των διαφόρων τύπων λεμφώματος Hodgkin (ΛΗ)

- 1) Προσβολή λεμφαδένων (συνήθως τραχηλικών) → πρωτοπαθής εξωλεμφαδενική νόσος ιδιαίτερα σπάνια
- 2) Συνήθως νέοι ενήλικες
- 3) Διάσπαρτα νεοπλασματικά κύτταρα (Hodgkin και Reed-Sternberg [HRS]) εν μέσω άφθονων αντιδραστικών κυττάρων
- 4) Σχηματισμός ροζεττών από T λεμφοκύτταρα πέριξ των νεοπλασματικών κυττάρων

# Ταξινόμηση LH

Οζώδης  
λεμφοεπικρατών



Διαφέρουν

- Κλινικά/προγνωστικά
- Ιστολογικά
- Ανοσοφαινοτυπικά
- Γονοτυπικά/μοριακά

Κλασικό LH

Κλασικό LH πλούσιο σε  
λεμφοκύτταρα

Οζώδης σκλήρυνση Μικτή  
κυτταροβρίθεια Λεμφοπενικός

Διαφέρουν

- Κλινικά (Προγνωστικά)
- Ιστολογικά
- Συχνότητα EBV λοίμωξης
- Όχι ανοσοφαινοτυπικά

# Σταδιοποίηση LH κατά Ann-Arbor (αναθεώρηση 1989)

- I** Προσβολή **ενός** λεμφαδένα ή μιας λεμφικής δομής **II**  
Προσβολή  $\geq 2$  λεμφαδένων **στην ίδια πλευρά** του  
διαφράγματος
- III** Προσβολή λεμφαδένων ή λεμφικών δομών **άνωθεν και**  
**κάτωθεν** του διαφράγματος
- IV** Προσβολή **εξωλεμφαδενικών** θέσεων (μη συνεχόμενων  
με γνωστό προσβεβλημένο λεμφαδένα)

# Οζώδης λεμφοεπικρατών τύπος ΛΗ (ΟΛΛΗ) (1)

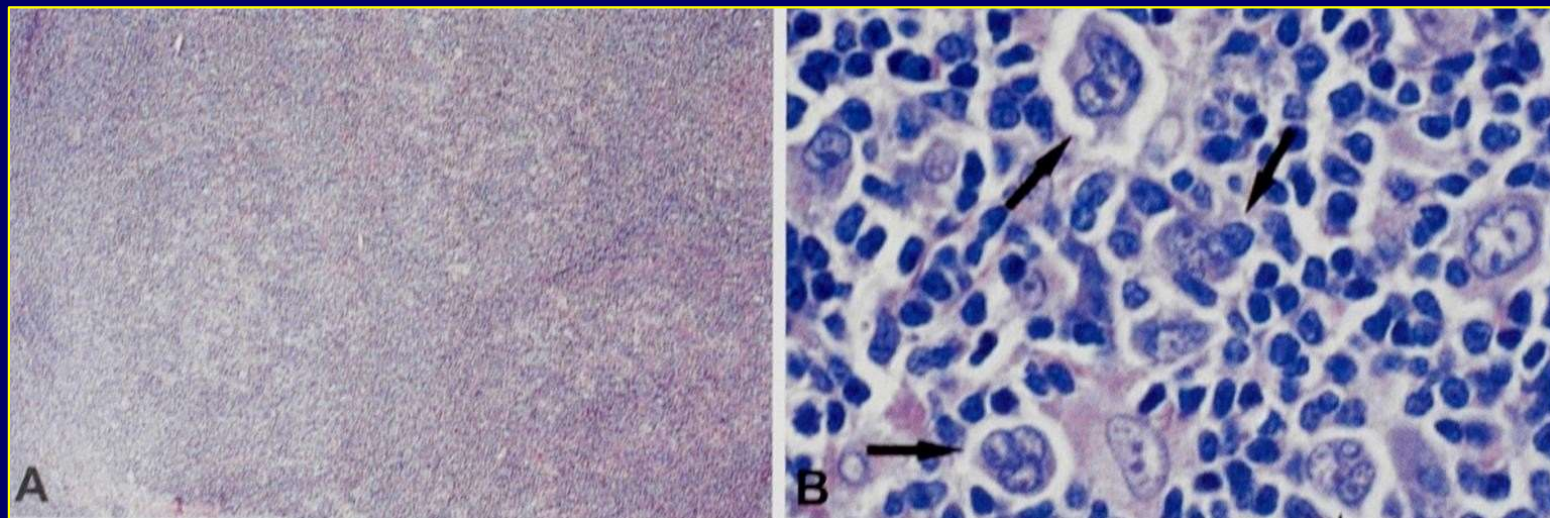
- **Ορισμός:** Μονοκλωνικό Β νεόπλασμα που χαρακτηρίζεται από οζώδες ( $\pm$  διάχυτο) πρότυπο ανάπτυξης, παρουσία διάσπαρτων νεοπλασματικών Β κυττάρων (LP κύτταρα), πυκνό δίκτυο δενδριτικών κυττάρων και άφθονα μικρά λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα
- » αμιγής διάχυτη μορφή ΟΛΛΗ  $\rightarrow$  μεγαλοκυτταρικό Β λέμφωμα πλούσιο σε Τ λεμφοκύτταρα (TCRBCL)
- » 1/3 των περιπτώσεων ΟΛΛΗ που είχαν διαγνωσθεί στο παρελθόν  $\rightarrow$  κλασικό ΛΗ πλούσιο σε λεμφοκύτταρα

## ΟΛΛΗ (2)

- **Επιδημιολογία:** 5% των περιπτώσεων ΛΗ
- **Κλινική εικόνα:** Συνήθως εντετοπισμένη περιφερική λεμφαδενοπάθεια (στάδια I ή II)
  - » 5-25% των περιπτώσεων σε προχωρημένο στάδιο
- **Ηλικία:** Συνήθως άνδρες 30-50 ετών
- **Εντόπιση:** Συνήθως τραχηλικοί, μασχαλιαίοι ή βουβωνικοί λεμφαδένες
  - » προσβολή μεσοθωρακίου, μυελού των οστών ή σπληνός σπάνια

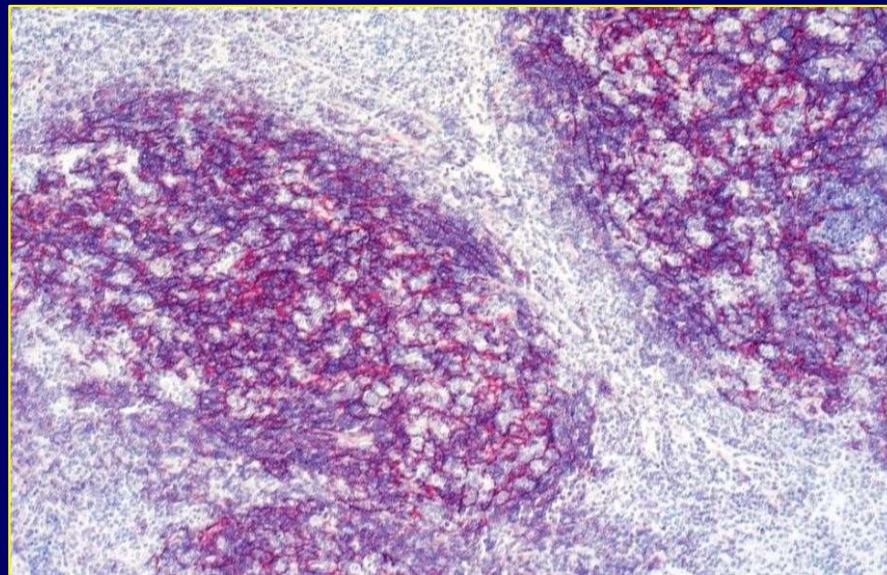
# ΟΛΛΗ Μορφολογία (1)

- Οζώδες ± διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης
  - » Όζοι μεγαλύτεροι από εκείνους οζώδους λεμφώματος, πυκνά διατεταγμένοι, χωρίς μανδύα
- Μικρά λεμφοκύτταρα, (επιθηλιοειδή) ιστιοκύτταρα και **LP κύτταρα**
  - » LP κύτταρα: πολύλοβοι πυρήνες με μικρά πολλαπλά βασίφιλα πυρήνια



# ΟΛΛΗ Μορφολογία (2)

- Διάχυτες περιοχές: μικρά λεμφοκύτταρα και ιστοκύτταρα » Παρουσία έστω ενός όζου με χαρακτηριστικά ΟΛΛΗ αποκλείει τη διάγνωση TCRBCL
- Πλούσιο δίκτυο δενδριτικών κυττάρων
- Ελάχιστα ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, πλασματοκύτταρα



CD21

# ΟΛΛΗ - Ανοσοφαινότυπος (1)

## LP κύτταρα

### Θετικά

B δείκτες  
(CD20,  
CD79a, PAX-  
5)

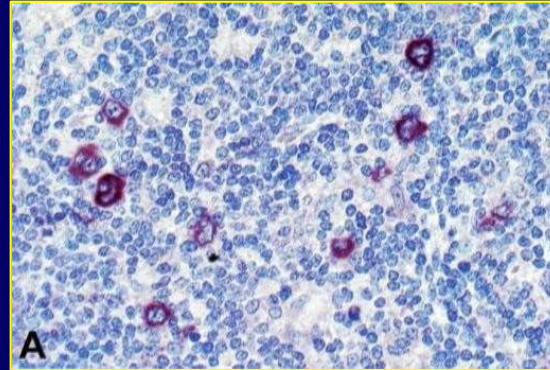
BCL-6 CD45  
OKT-2 BOB-  
1 EMA

J άλυσος

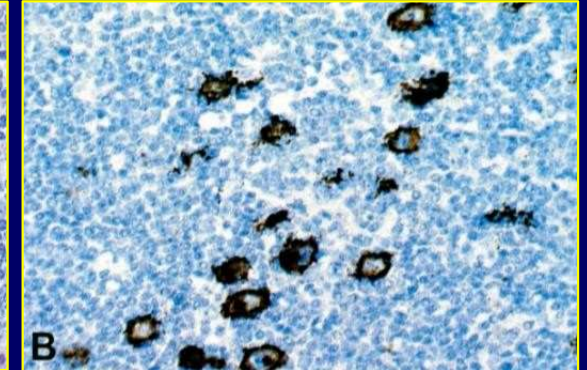
Βαριές/ελαφρές άλυσσοι  
ανοσοσφαιρινών

### Αρνητικά

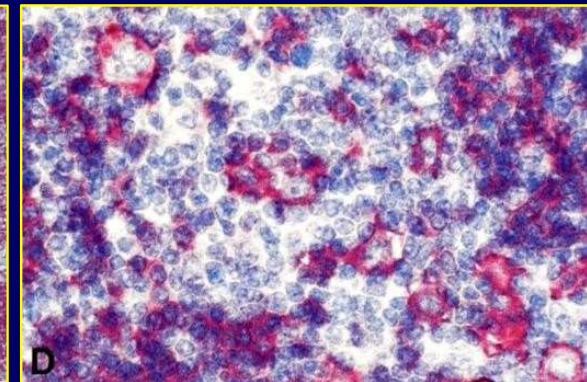
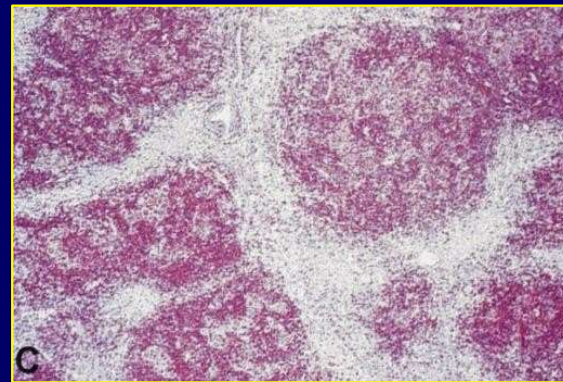
CD15  
CD30



J άλυσος



EMA



CD20



# ΟΛΛΗ - Ανοσοφαινότυπος (2)

Μικρά λεμφοκύτταρα



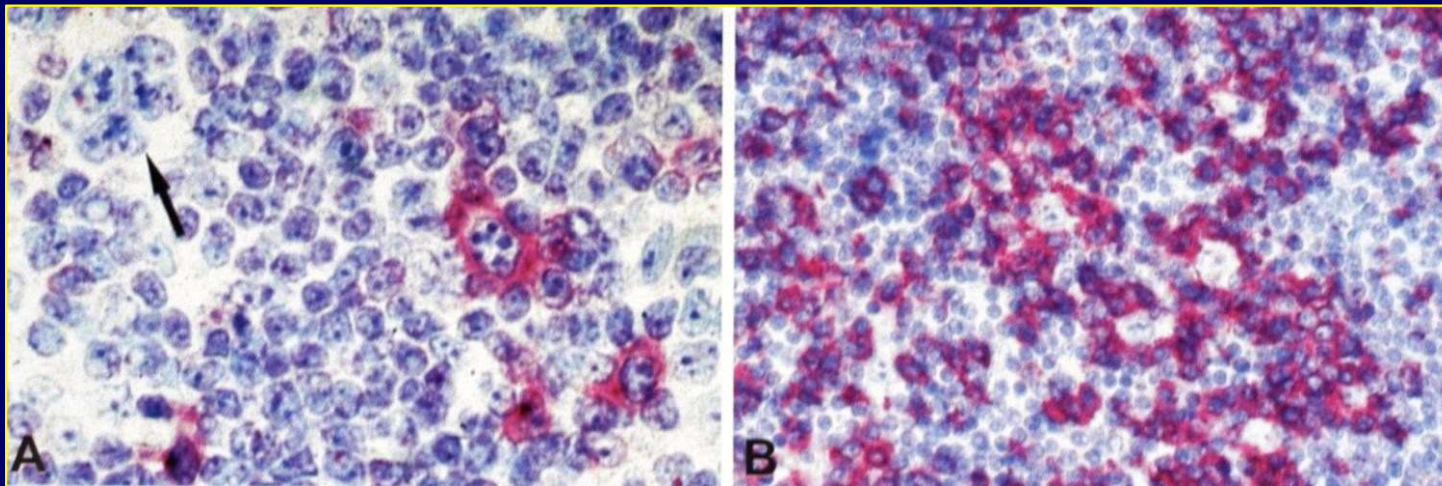
**B**



**T (CD4+/CD57+)**

PD1, MUM-1+ ⇒ T βοηθητικά  
κύτταρα των βλαστικών κέντρων

» » ↑ T κύτταρα σε διάχυτες περιοχές



**CD30**

**CD57**

# Διαφορική διάγνωση TCRBCL-like ΟΛΛΗ και πρωτοπαθούς TCRBCL

Παρουσία μικρών Β λεμφοκυττάρων

Παρουσία CD4+/CD57+ Τ λεμφοκυττάρων

Απουσία CD8+/TIA-1+ Τ λεμφοκυττάρων

Παρουσία ενός όζου



TCRBCL –  
like ΟΛΛΗ

# ΟΛΛΗ

## Γονότυπος

- Παρουσία κλωνικά ανασυνδυασμένων γονιδίων ανοσοσφαιρινών στα LP κύτταρα (μελέτες σε απομονωμένα LP κύτταρα)
- Απουσία EBV λοίμωξης
- Διαμεταθέσεις (25%) και ανασυνδυασμός (48%) του γονιδίου BCL-6

Φυσιολογικό αντίστοιχο: B κύτταρο του βλαστικού κέντρου στο στάδιο της κεντροβλάστης

- Πρόγνωση: - Νόσος ήπια (ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια) με συχνές υποτροπές
- Εκτροπή σε μεγαλοκυτταρικό B λέμφωμα στο 3-5%

# Κλασικό LH

- **Ορισμός:** Κλωνικό λεμφοειδές νεόπλασμα, Β προέλευσης στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, αποτελούμενο από HRS κύτταρα σε μη νεοπλασματικό περιβάλλον ποικίλης σύνθεσης & έκτασης
- Διακρίνονται **4 υπότυποι** με βάση
  - 1)τη σύνθεση του αντιδραστικού κυτταρικού περιβάλλοντος, και
  - 2)τη μορφολογία των νεοπλασματικών κυττάρων

# Κλασικό ΛΗ - Γενικά

- **Επιδημιολογία:** 95% των περιπτώσεων ΛΗ
  - Οζώδης σκλήρυνση (70%)
  - Μικτή κυταροβρίθεια (20-25%)
  - Κλασικό ΛΗ πλούσιο σε λεμφοκύτταρα (5%)
  - Λεμφοπενικός (<1%)
- **Αιτιολογία:** EBV πιθανός παθογενετικός παράγοντας, ιδιαίτερα σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής (HIV λοίμωξη)  
Σε τροπικές χώρες 100% των περιπτώσεων κλασικού ΛΗ είναι EBV θετικές
- **Ηλικία:** 2 αιχμές – νέα άτομα (15-35 ετών) και ηλικιωμένα (>60 ετών)
- **Κλινική εικόνα:** Λεμφαδενοπάθεια-B συμπτώματα (40%)  
– Πολύ σπάνια εξωλεμφαδενική νόσος
- **Εντόπιση:** τραχηλικοί λεμφαδένες (75%), μεσοθωρακικοί, μασχαλιαίοι, παραορτικοί-60% των ασθενών στάδιο I/II –  
σπανιότερα διήθηση σπληνός (20%) ή μυελού των οστών (5%)

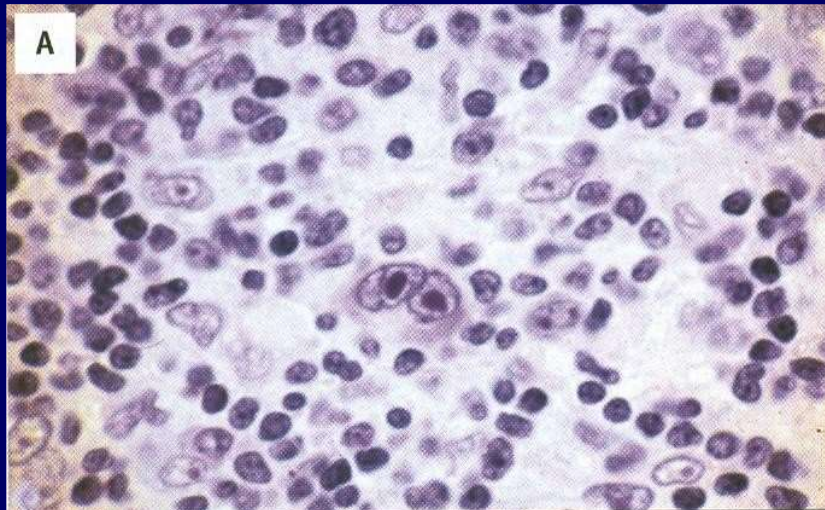
# Κλασικό LH - Μορφολογία

|                                     |   |  |
|-------------------------------------|---|--|
| <b>RS κύτταρα</b>                   | + | <b>Φλεγμονώδες κυτταρικό υπόστρωμα</b> |
| <b>Μεγάλο μέγεθος</b>               |   | <b>ουδετερόφιλα</b>                    |
| <b>Άφθονο κυτταρόπλασμα</b>         |   | <b><u>ηωσινόφιλα</u></b>               |
| <b>≥2 πυρήνες/πυρηνικούς λοβούς</b> |   | <b>λεμφοκύτταρα</b>                    |
| <b>Προβάλλον ηωσινόφιλο</b>         |   | <b>πλασματοκύτταρα</b>                 |
| <b>πυρήνιο</b>                      |   | <b>(επιθηλιοειδή)</b>                  |
| <b>Μονοπύρηνες μορφές →</b>         |   | <b>ιστιοκύτταρα ινοβλάστες</b>         |
| <b>κύτταρα Hodgkin</b>              |   |  |

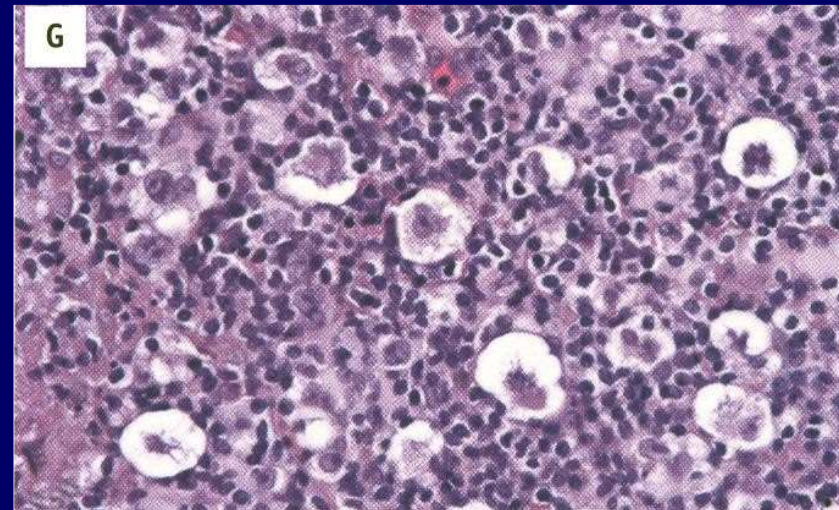
# Ποικιλίες κυττάρων REED-STERNBERG

- Κλασικό RS → Μικτή κυτταροβρίθεια (οζώδης σκλήρυνση-λεμφοπενικός)
- Βοθριωτό (lacunar) → Οζώδης σκλήρυνση (μικτή κυτταροβρίθεια-κλασικό LH πλούσιο σε λεμφοκύτταρα)
- LP (“popcorn”) → Οζώδης λεμφοεπικρατών
- Πλειόμορφο → Λεμφοπενικός

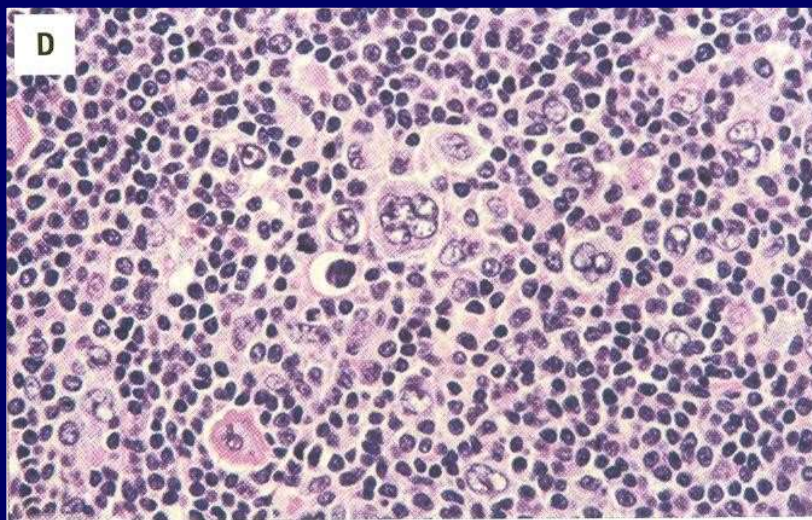
# Ποικιλίες κυττάρων REED-STERNBERG (συνέχεια)



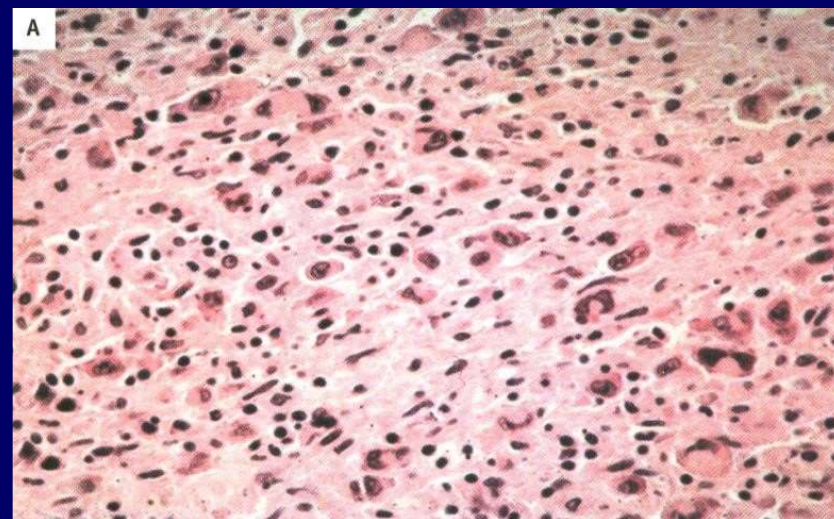
Κλασικό



Βοθριωτό



LP



Πλειόμορφο



# Κλασικό ΛΗ – Ανοσοφαινότυπος HRS ΚΥΤΤΑΡΩΝ

**CD30 + (100% των περιπτώσεων)**

**CD15 + (75-85% των περιπτώσεων /  
συνήθως μικρό ποσοστό κυττάρων)**

**CD20 + (30-40% των περιπτώσεων / ποικίλλουσα  
ένταση / μικρό ποσοστό**

**CD79α – (πολύ σπάνια +)**

**PAX5 + (αχνά σε σχέση με Β λεμφοκύτταρα)**

**MUM-1+**

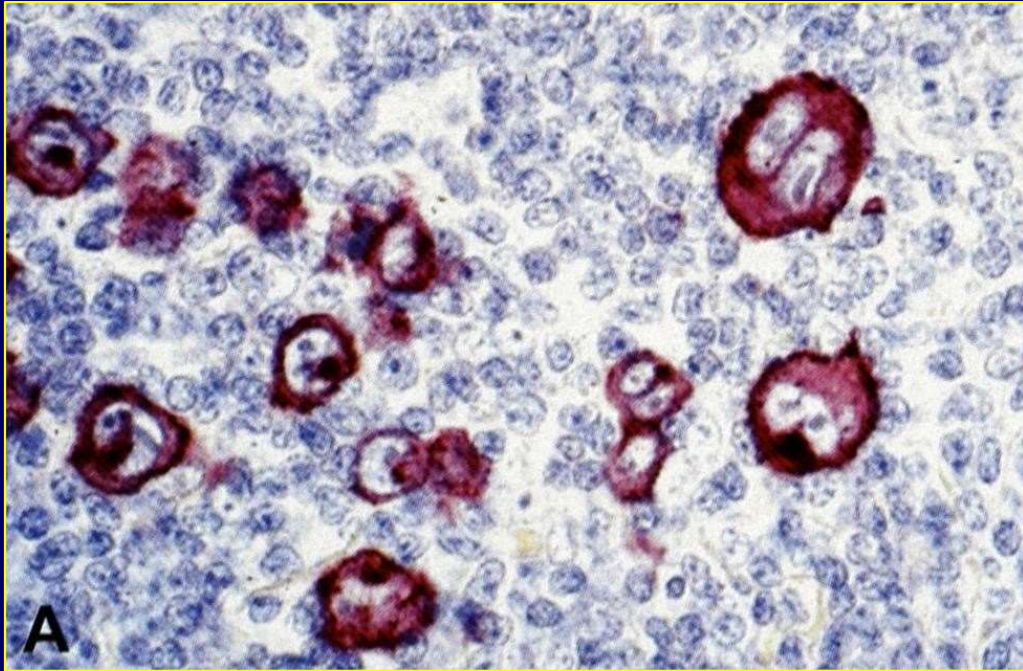
**CD138-**

**OKT-2 ή BOB-1 σπάνια + (10%) EMA T-αντιγόνα –  
(πολύ σπάνια+)**

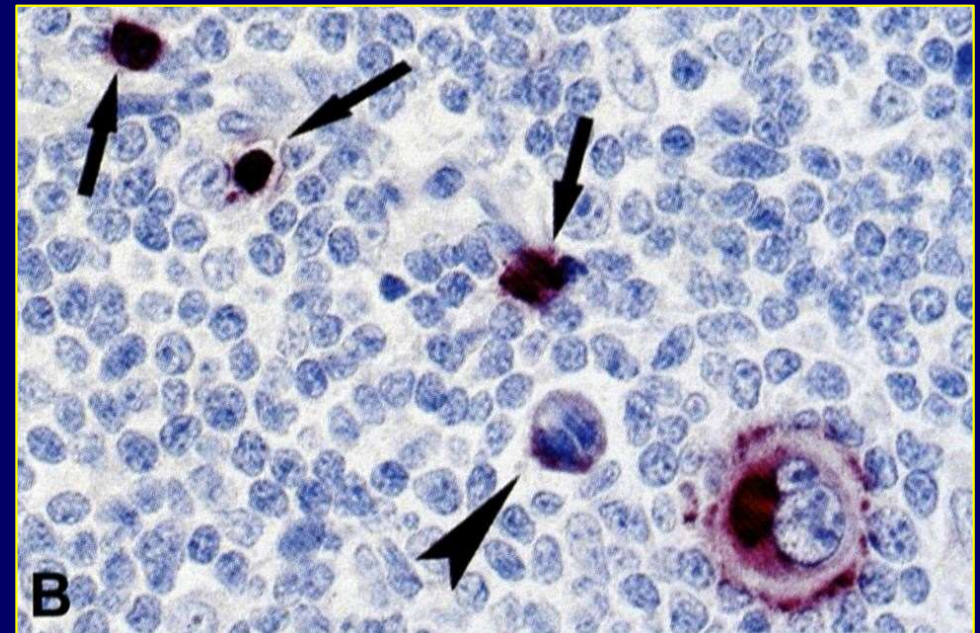
**EBV + (20-75% των περιπτώσεων): EBNA-1/LMP-1**

Μεμβρανική-  
στική  
παραπυρηνική  
ή χρώση

# Κλασικό ΛΗ



CD30



CD15

# Ανοσοφαινότυπος νεοπλασματικών κυττάρων στους διάφορους τύπους ΛΗ

|                  | Κλασικό ΛΗ | ΟΛΛΗ  |
|------------------|------------|-------|
| <b>CD45</b>      | -          | +     |
| <b>CD15</b>      | +          | -     |
| <b>CD30</b>      | +          | -     |
| <b>B-δείκτες</b> | - (+)      | +     |
| T-δείκτες        | -          | -     |
| EMA              | -          | + (-) |
| EBV              | +/-        | -     |

# Κλασικό LH

Φυσιολογικό αντίστοιχο: Ώριμο B κύτταρο του βλαστικού κέντρου (95% των περιπτώσεων) με απορρύθμιση του προγράμματος έκφρασης B γονιδίων

Γονότυπος: Κλωνικοί ανασυνδυασμοί και σωματικές υπερμεταλλάξεις των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών

Πρόγνωση: Ιάσιμη νόσος στο 85% των περιπτώσεων (ακτινο/χημειοθεραπεία) – επιλογή θεραπείας κυρίως με βάση το στάδιο

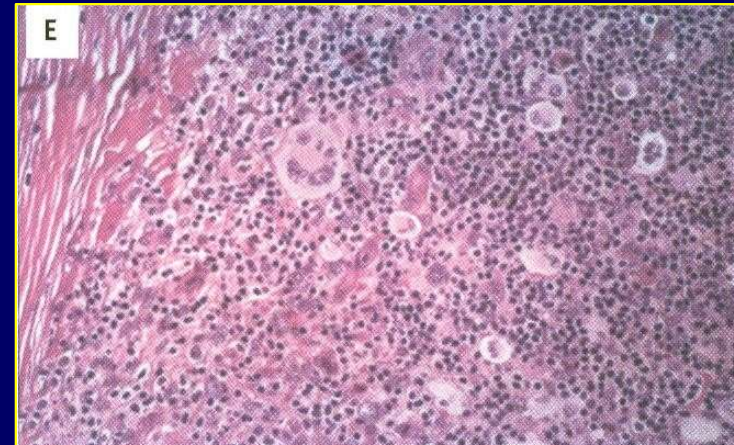
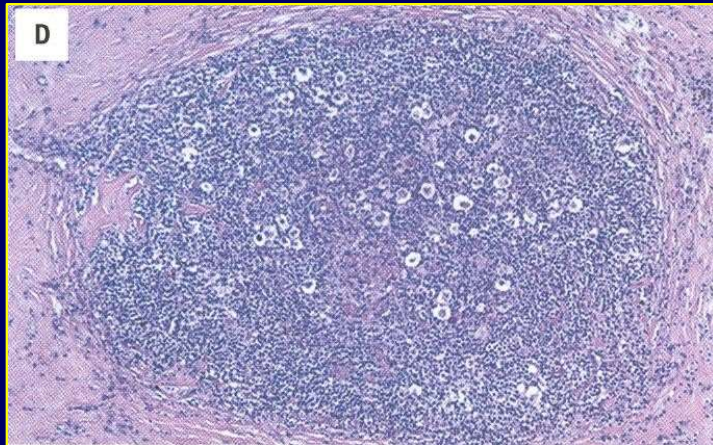
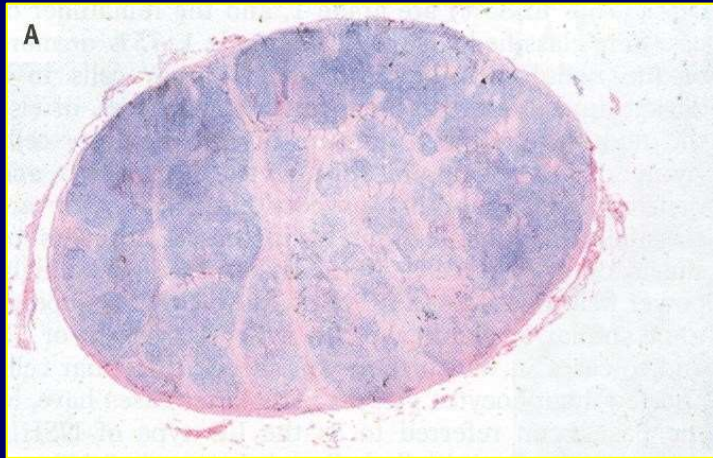
# Οζώδης σκλήρυνση

- **Ορισμός:** Κλασικό ΛΗ με λωρίδες κολλαγόνου που περιβάλλουν **τουλάχιστον έναν όζο** και HRS κύτταρα τύπου “**lacunar**”
- **Συχνότητα:** 60-80% όλων των περιπτώσεων κλασικού ΛΗ
  - Γυναίκες > άνδρες
  - Μέση ηλικία 28 έτη (**δικόρυφη ηλικιακή κατανομή**)
  - **Κλινική εμφάνιση:** διόγκωση μεσοθωρακίου (80%) (συνήθως στάδιο II) – Β συμπτώματα (40%) – διήθηση σπληνός/πνεύμονος 8-10% - μυελού 3% - ήπατος 2%
  - **Πρόγνωση:** ανάλογη του σταδίου, καλύτερη σε σχέση με άλλους τύπους κλασικού ΛΗ
  - Παρουσία EBV στο 10-40% των περιπτώσεων

# Οζώδης σκλήρυνση- Μορφολογία

- Παρουσία **όζων** που περιβάλλονται από λωρίδες υποκυτταρικού ινώδους **συνδετικού ιστού**
  - **Πάχυνση κάψας** του λεμφαδένα
  - HRS κύτταρα τύπου “lacunar” με μικρότερους πυρήνες και πυρήνιο περιβαλλόμενα από κενό
  - ↑↑↑ **ηωσινόφιλα** → ηωσινοφιλικά αποσθημάτια
  - ↑↑ **ιστιοκύτταρα** → νεκρωτικά κοκκιώματα
  - ↑ αθροίσεις **“lacunar”** κυττάρων → «συγκυτιακός» τύπος
- Έκταση ηωσινοφιλικής διήθησης και ποσοστό HRS κυττάρων → προγνωστική σημασία

# Οζώδης σκλήρυνση (συνέχεια)



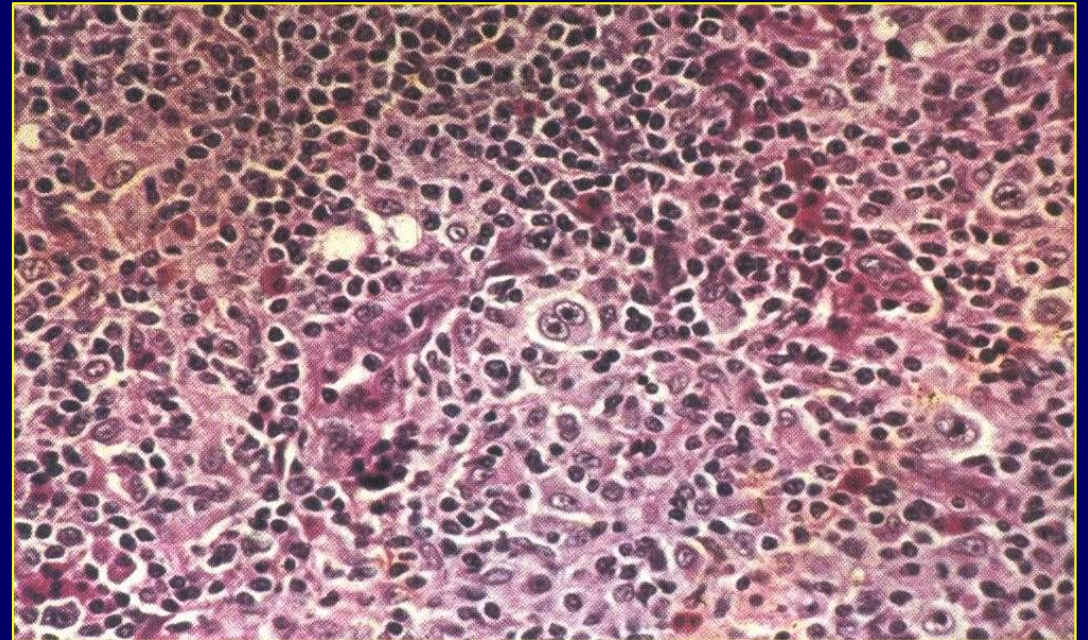
# Μικτή κυτταροβρίθεια

- **Ορισμός:** Κλασικό ΛΗ με HRS κύτταρα σε φλεγμονώδες υπόστρωμα **χωρίς σκλήρυνση και όζους**
- **Συχνότητα:** 20-25% όλων των περιπτώσεων κλασικού ΛΗ
- Άνδρες > Γυναίκες
- Μέση ηλικία: 37 έτη
- **Κλινική εμφάνιση:** περιφερική λεμφαδενοπάθεια (συχνά σταδίου III/IV)-συχνά B συμπτώματα
- Συχνά σε **HIV+** ασθενείς
- Πρόγνωση: ανάλογη του σταδίου
- **EBV+** σε 75% των περιπτώσεων



# Μικτή κυτταροβρίθεια - Μορφολογία

- Δυνατή η **διαλεμφοζιδιακή** κατανομή
- Δυνατή η σκλήρυνση του υποστρώματος **χωρίς** πάχυνση της κάψας
- Τυπικά HRS κύτταρα
- ↑ ↑  
(επιθηλιοειδή)  
ιστιοκύτταρα κυρίως  
σε EBV +  
περιπτώσεις



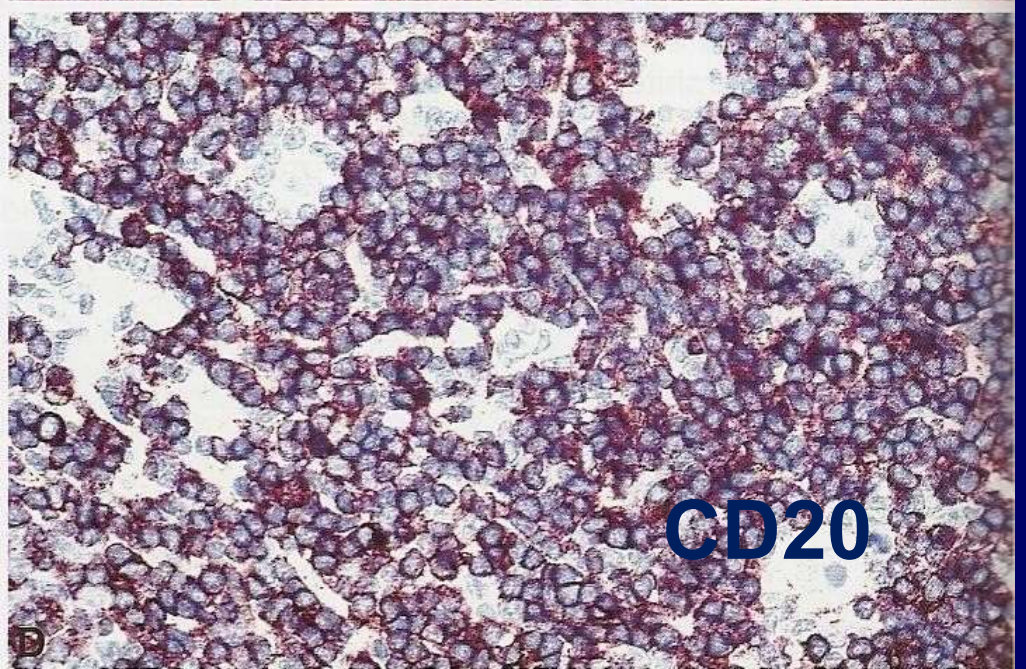
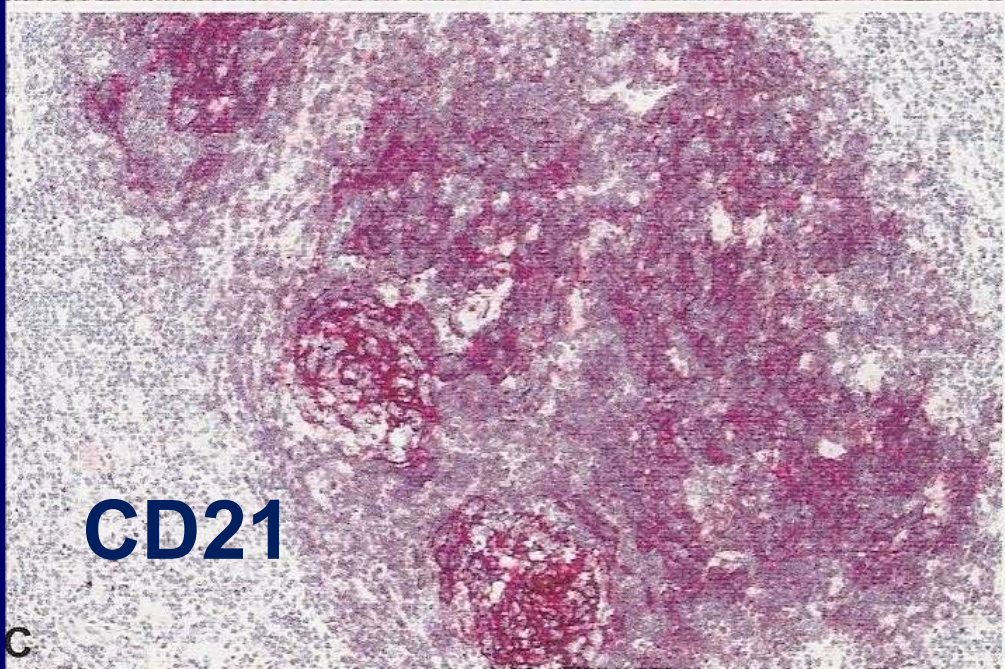
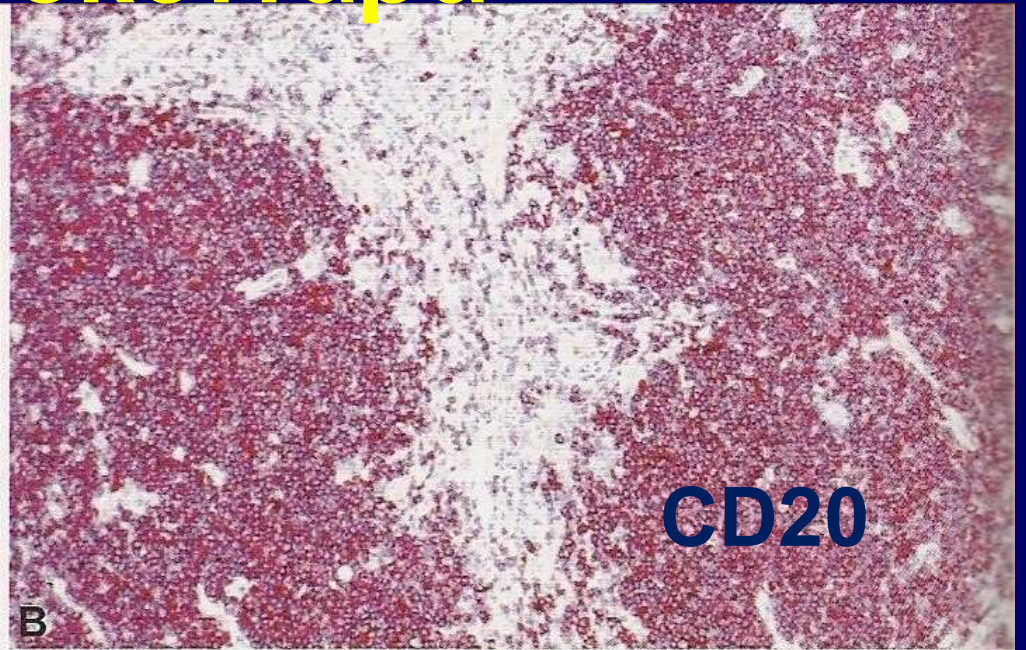
# Κλασικό LH πλούσιο σε λεμφοκύτταρα

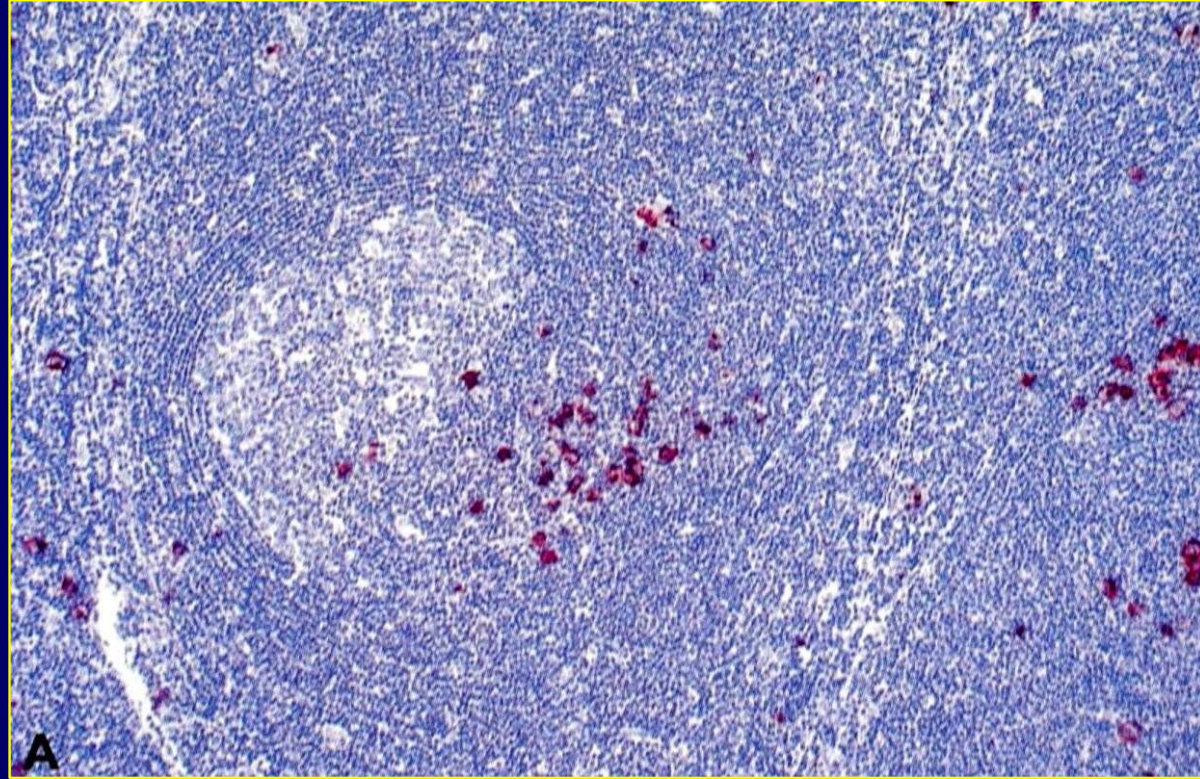
- **Ορισμός:** Κλασικό LH με **σπάνια HRS** κύτταρα σε λεμφοκυτταρικό αντιδραστικό υπόστρωμα και συνήθως **οζώδες** πρότυπο
- **Συχνότητα:** 5-6% κλασικού LH
- Άνδρες > Γυναίκες
- Ηλικία: συνήθως 50-70 έτη
- **Κλινική εμφάνιση:** περιφερική λεμφαδενοπάθεια (συνήθως σταδίου I/II) χωρίς B συμπτώματα
- **Πρόγνωση:** ανάλογη του σταδίου

# Κλασικό LH πλούσιο σε λεμφοκύτταρα - Μορφολογία

- Οζώδες (σπάνια διάχυτο) πρότυπο
  - Πλούσιο δίκτυο **δενδριτικών** κυττάρων
  - Σύνθεση όζων: μικρά B λεμφοκύτταρα (**IgM+/IgD+**) και σπάνια HRS κύτταρα κλασικού τύπου – **απουσία ηωσινοφίλων/ ουδετεροφίλων**
  - Παρουσία **έκκεντρων**, συχνά ατροφικών, βλαστικών κέντρων
  - Παρουσία HRS κυττάρων εντός του **εκπτυγμένου μανδύα λεμφοζιδίων**
  - Παρουσία σκλήρυνσης → οζώδης σκλήρυνση
- \*\* Απαραίτητος ο ανοσοφαινότυπος για τη διαφορική διάγνωση από ΟΛΛΗ**
- \*\* Στον διάχυτο τύπο → μικρά λεμφοκύτταρα T προέλευσης**

# Κλασικό LH πλούσιο σε λεμφοκύτταρα





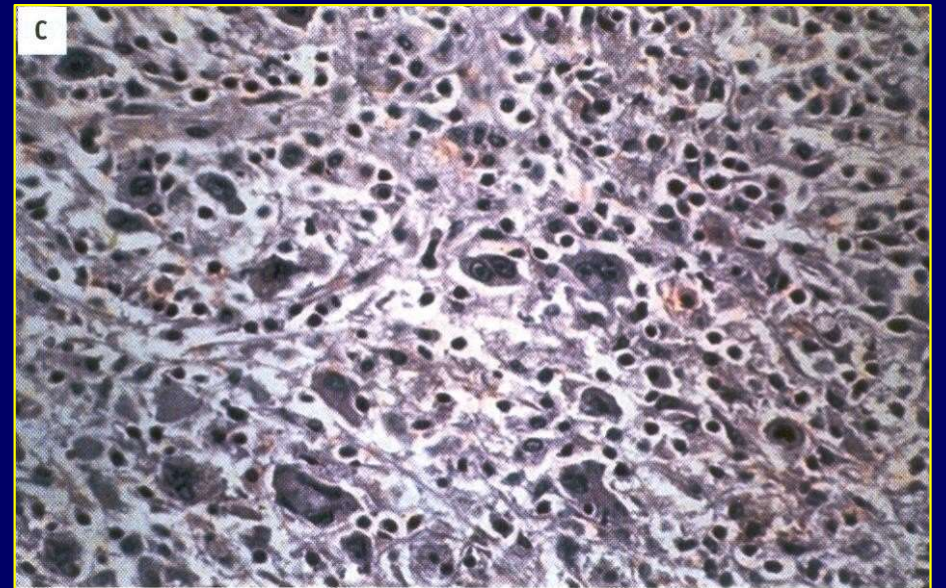
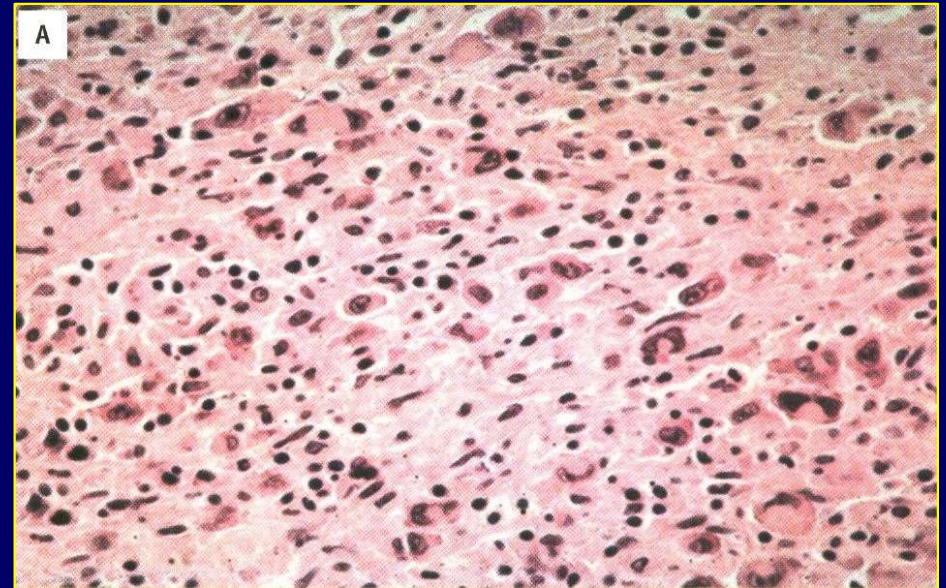
**CD30**

# Λεμφοπενικός τύπος

- **Ορισμός:** διάχυτη ανάπτυξη **άφθονων HRS κυττάρων** με ή χωρίς μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων
- **Συχνότητα:** <5% κλασικού LH
- Άνδρες > Γυναίκες
- Μέση ηλικία: 37 έτη
- **Κλινική εμφάνιση:** περιφερική – ενδοκοιλιακή λεμφαδενοπάθεια (συνήθως σταδίου III/IV) συχνά με B συμπτώματα
- Πρόγνωση: συνήθως πτωχή
- HIV λοίμωξη → EBV+

# Λεμφοπενικός τύπος - Μορφολογία

- Αναλογική αύξηση HRS κυττάρων σε σχέση με λεμφοκύτταρα
- Εικόνα μικτής κυτταροβρίθειας με ↑↑ HRS κύτταρα
- Έντονα πλειόμορφα νεοπλασματικά κύτταρα με σαρκωματώδη μορφολογία (δ.δ. από αναπλαστικό λέμφωμα)
- Μικρός σχετικά αριθμός HRS κυττάρων εντός κυτταροβριθούς ή υποκυτταρικού ινώδους υποστρώματος



# ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΙΚΡΑ Β ΚΥΤΤΑΡΑ

---

Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία  
Λέμφωμα μανδύα  
Λεμφοζιδιακό  
Οριακής ζώνης  
Λεμφοπλασματοκυτταρικό



# ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ) /ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

---

## ΟΡΙΣΜΟΣ (Π.Ο.Υ.)

- Νεόπλασμα από μονόμορφα μικρά στρογγυλά Β λεμφοκύτταρα, με προλεμφοκύτταρα και παραανοσοβλάστες σε ψευδοόζους ( $\geq 5 \times 10000000000/L$ )
- Στην πλειοψηφία έκφραση CD5 και CD23
- Λεμφοκυτταρικό λέμφωμα  $\rightarrow$  μορφολογία και φαινότυπος ΧΛΛ, χωρίς λευχαιμική διήθηση περιφερικού αίματος

# ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ) /ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

---

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- 90% των περιπτώσεων χρόνιων λευχαιμιών που οφείλονται σε λεμφώματα
- 6,7% των μη Hodgkin λεμφωμάτων
- Ηλικία συνήθως >50 ετών
- Α/Γ: 2/1

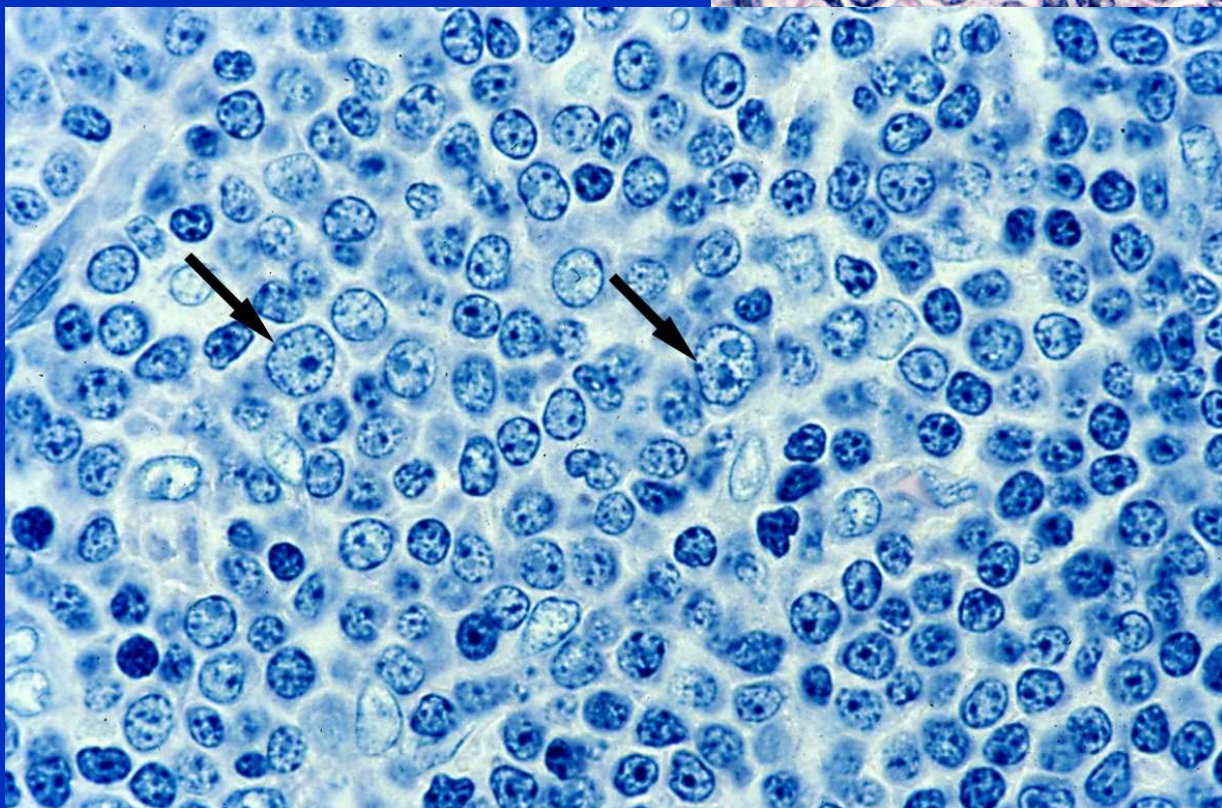
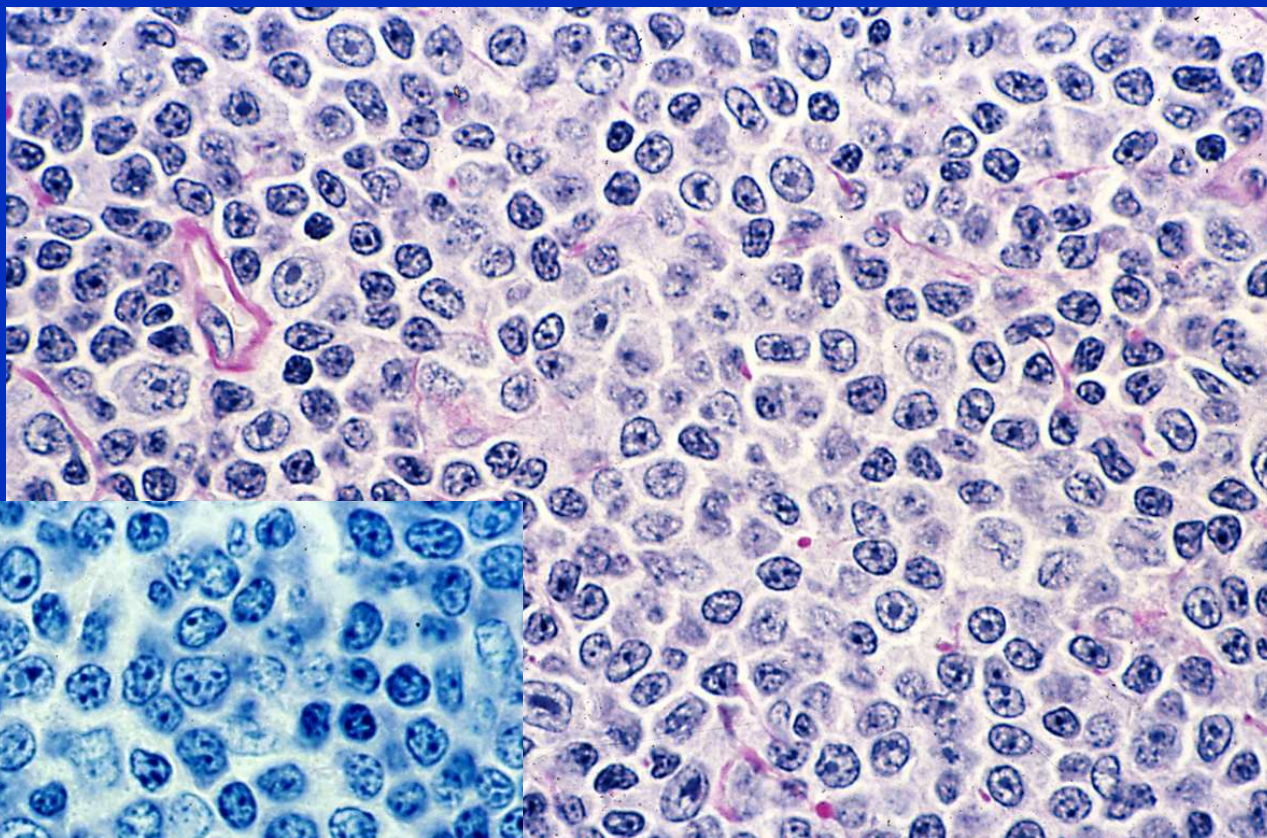
ΧΛΛ:

Ψευδοοζώδες πρότυπο



# ΧΛΛ: Ψευδοόζοι

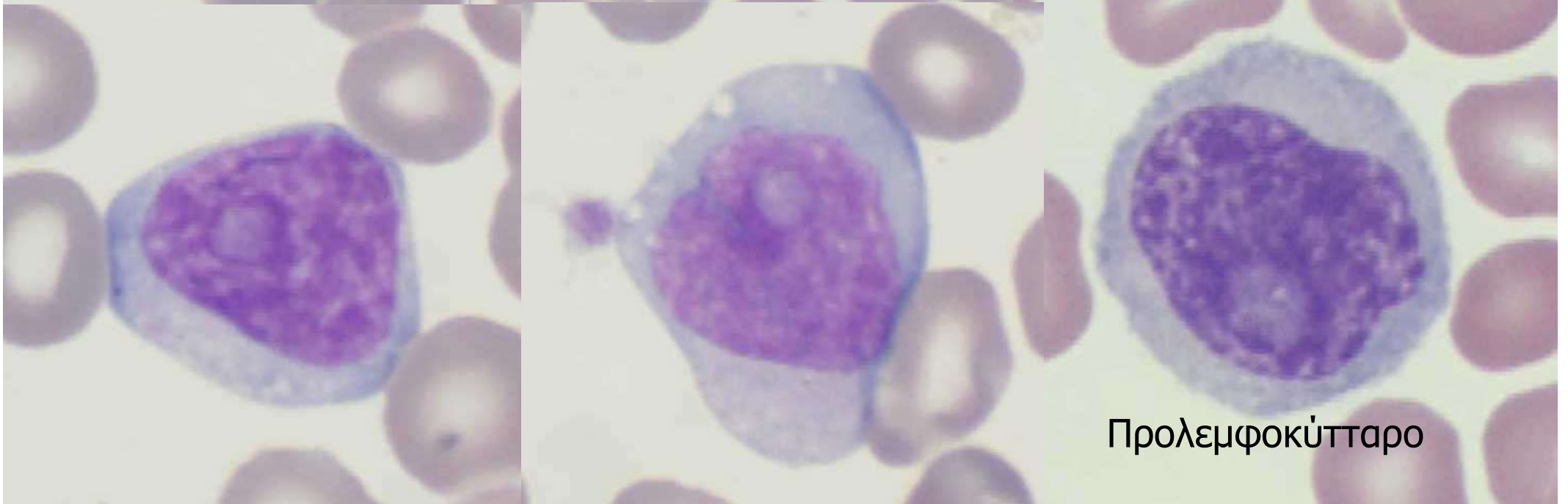
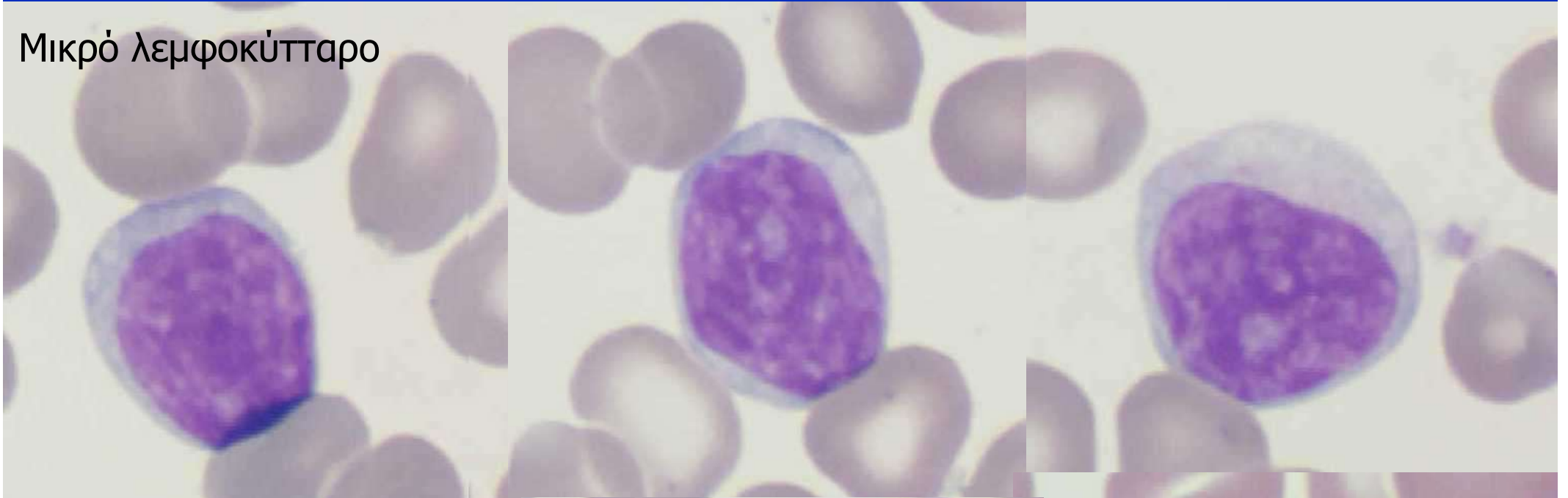
PAS Stain



Giemsa: Προλεμφοκύτταρα  
και παραανοσοβλάστες

# Προλεμφοκύτταρα σε ΧΛΛ

Μικρό λεμφοκύτταρο



Προλεμφοκύτταρο

# Ετερογένεια ΧΛΛ

## Ανοσοφαινότυπος

---

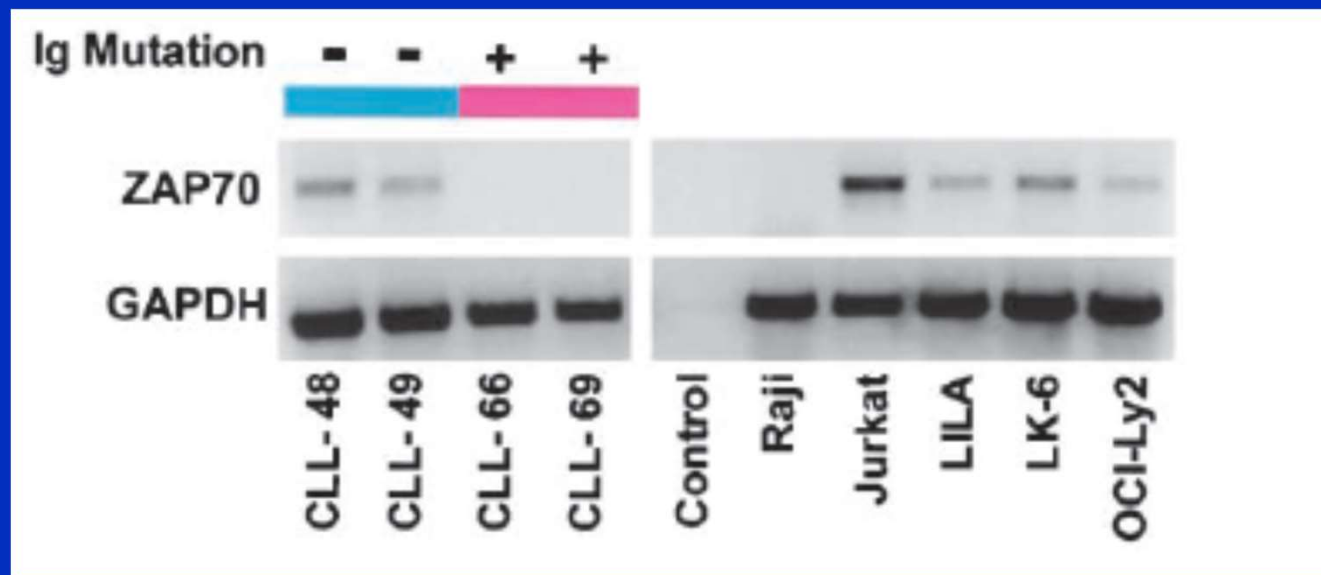
- Επιφανειακή ανοσοσφαιρίνη: συνήθως αχνή, σπάνια έντονη
- CD23: +95%
- LEF1 + (lymphoid enhancing factor-1): 100%
- CD11c, FMC7: σπάνια+
- CD38 (>30%): 40%+
- ZAP70 (>20%): 40%+

# Ετερογένεια ΧΛΛ

---

- Μεταλλάξεις μεταβλητής περιοχής γονιδίου ανοσοσφαιρινών
  - Μη-μεταλλαγμένα γονίδια: ~50%
  - Μεταλλαγμένα γονίδια: ~50%
- Η μετάλλαξη υποδηλώνει έκθεση στο αντιγόνο:
  - Εντός του βλαστικού κέντρου (Τ-εξαρτώμενη)
  - Εκτός του βλαστικού κέντρου (Τ-ανεξάρτητη)

# Ετερογένεια ΧΛΛ Γονιδιακό προφίλ



Υπερέκφραση ZAP-70 σε μη μεταλλαγμένη  
ΧΛΛ



# Κλινική ετερογένεια ΧΛΛ

| Ευνοϊκή πρόγνωση   | Πτωχή πρόγνωση  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Τυπική μορφολογία</li><li>- CD38- (&lt;30%)</li><li>- Στάδιο A</li><li>- <b>Μεταλλαγμένη IgV</b></li><li>- Φυσιολογικός καρυότυπος ή ανωμαλίες 13q</li><li>- <b>Όχι υπερέκφραση ZAP-70</b></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Άτυπη μορφολογία</li><li>- CD38+</li><li>- Στάδιο B ή C</li><li>- <b>Μη μεταλλαγμένη IgV</b></li><li>- Τρισωμία 12, απώλεια 11q</li><li>Απώλεια 17p/μετάλλαξη p53/BIRC3</li><li>- <b>Υπερέκφραση ZAP-70</b></li></ul> |

# Λέμφωμα του μανδύα

---

**Ορισμός:** Β λέμφωμα αποτελούμενο από **μονόμορφο** πληθυσμό μικρού/μέσου μεγέθους κυττάρων με ανώμαλους πυρήνες

**\*\*** Τροποποιημένα (βλαστικά) κύτταρα ή ψευδοόζοι απουσιάζουν

# Λέμφωμα του μανδύα

---

## Επιδημιολογία

- 3-10% των μη Hodgkin λεμφωμάτων
- Μέσης-μεγάλης ηλικίας άτομα (~60 έτη)
- Α>Γ
- Συνήθως προσβάλλονται λεμφαδένες, σπλήνας και μυελός των οστών (+/- λευχαιμική εικόνα)
- Εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις: γαστρεντερικός σωλήνας (→λεμφωματώδης πολυποδίαση) και δακτύλιος Waldeyer

# Λέμφωμα του μανδύα

---

## Κλινική εικόνα

- Συνήθως **στάδιο III/IV** κατά τη διάγνωση
- Λεμφαδενοπάθεια, (μαζική) σπληνομεγαλία, διήθηση μυελού
- Λευχαιμική διήθηση περιφερικού αίματος 25% των περιπτώσεων κατά τη διάγνωση
- Σπάνια εμφάνιση της εξωλεμφαδενικής νόσου κατά τη διάγνωση

# Λέμφωμα του μανδύα

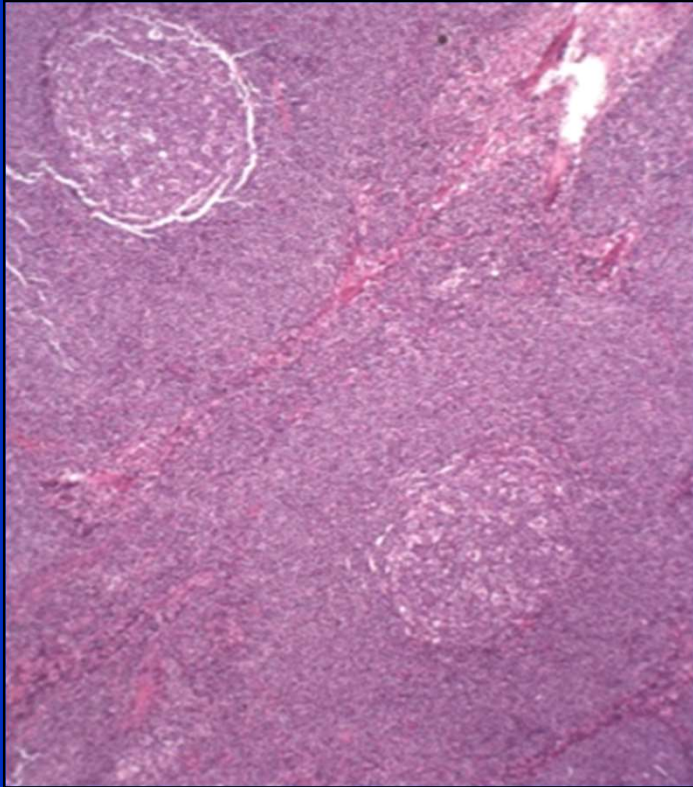
---

## Ιστολογική εικόνα

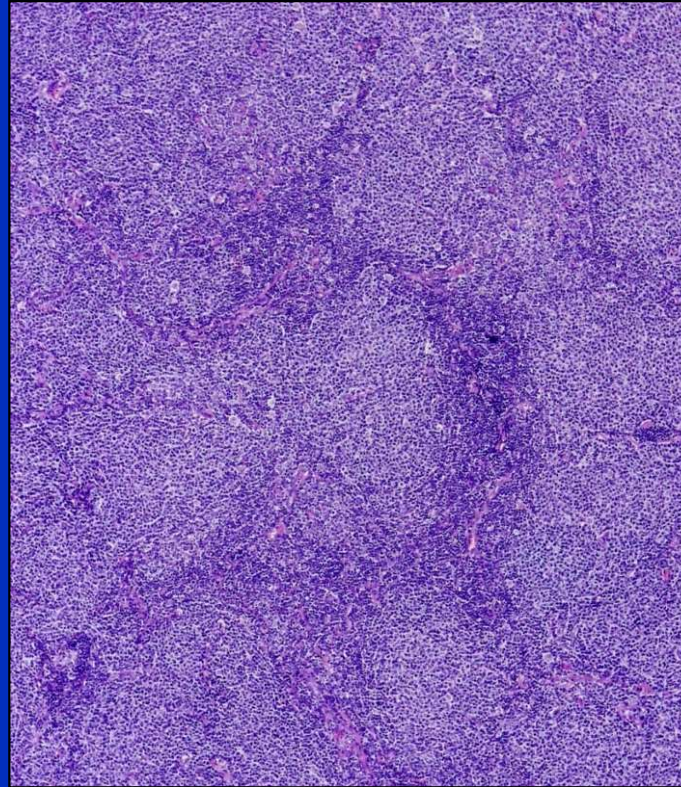
- Αρχιτεκτονικό πρότυπο: τύπου μανδύα, οζώδες, διάχυτο
  - Μικρού/μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα με ανώμαλου σχήματος πυρήνες-όχι εμφανές πυρήνιο (κλασικός τύπος)
  - Υαλοειδοποιημένα αγγεία
  - Επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα
  - Ποικιλίες:
    - βλαστοειδής τύπος (ομοιότητα με λεμφοβλαστικό λέμφωμα – ↑↑μιτώσεις)
    - πλειόμορφος τύπος (μεγάλα κύτταρα με εντομή και πυρήνιο)
    - μικροκυτταρικός τύπος (ομοιότητα με Β-ΧΛΛ – όχι ψευδοόζοι)
- \*\* Εκτροπή συνήθως σε βλαστοειδή τύπο παρά σε μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα*

# Λέμφωμα μανδύα: Αρχιτεκτονικά πρότυπα

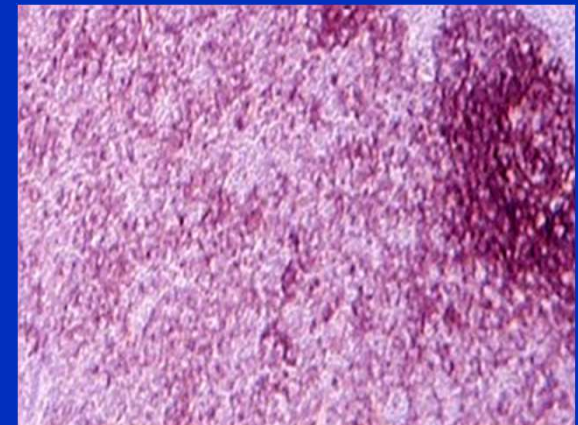
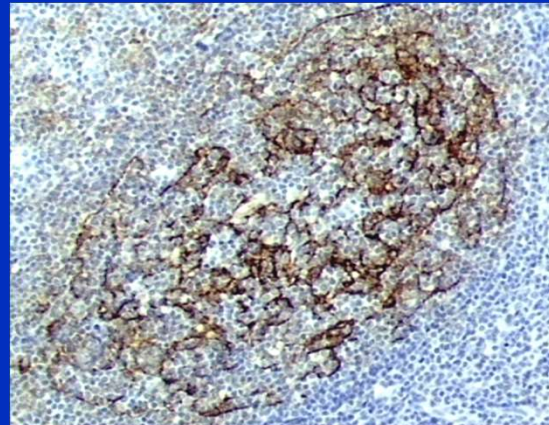
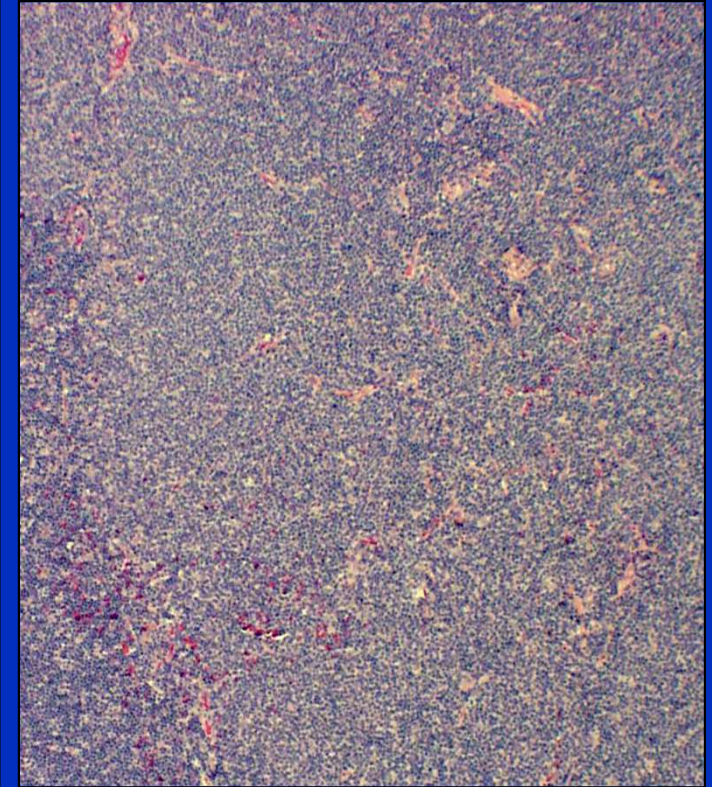
Τύπου μανδύα



Οζώδες

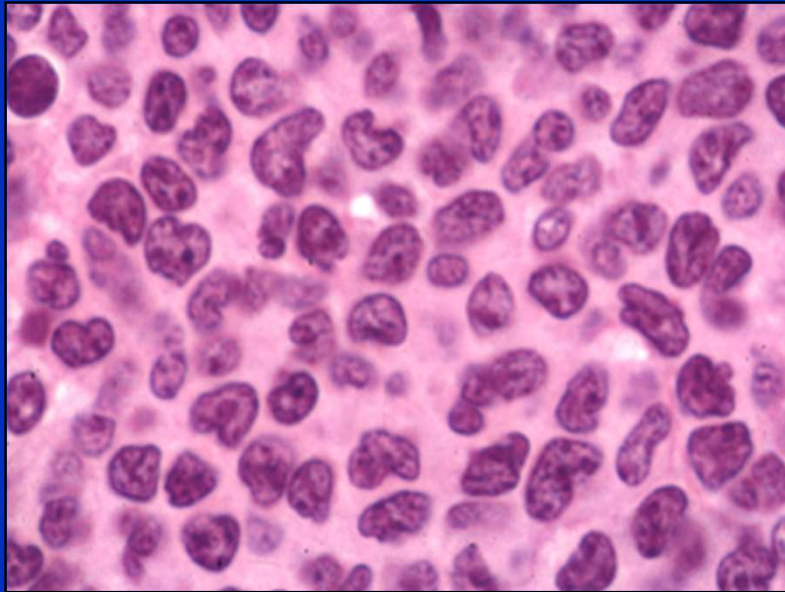


Διάχυτο

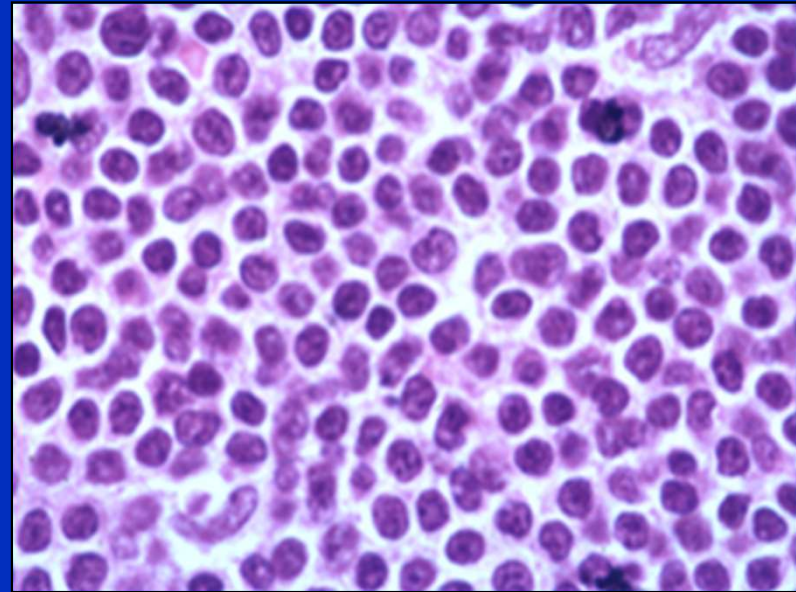


# Λέμφωμα μανδύα: κυτταρολογικοί τύποι

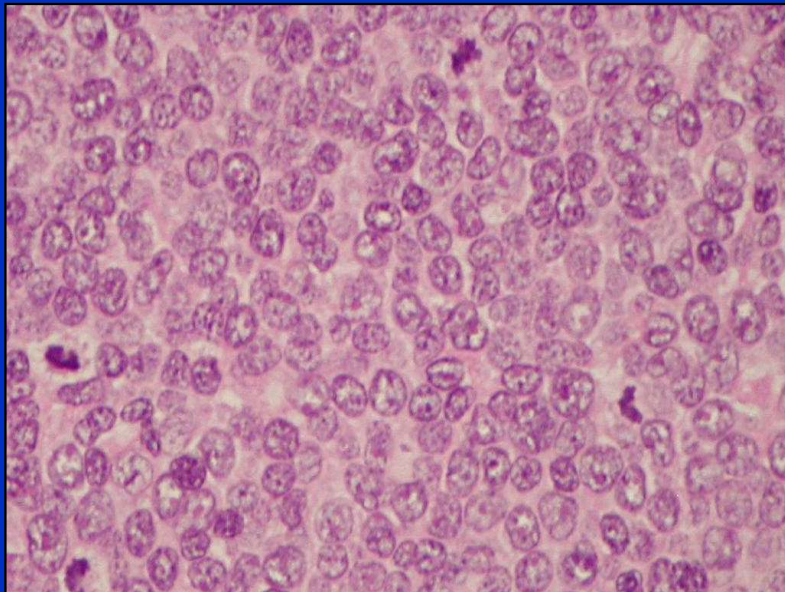
Κλασικός



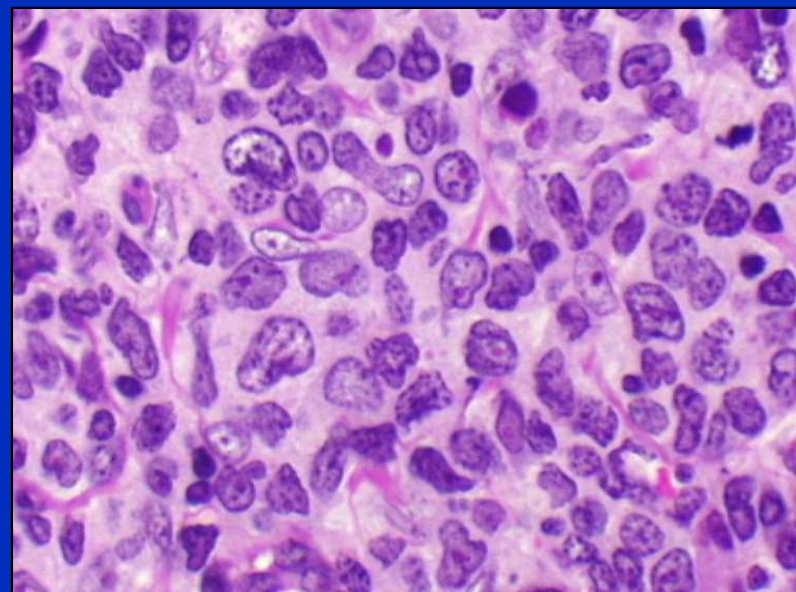
Μικροκυτταρικός



Βλαστοειδής



Πλειόμορφος



# Λέμφωμα του μανδύα

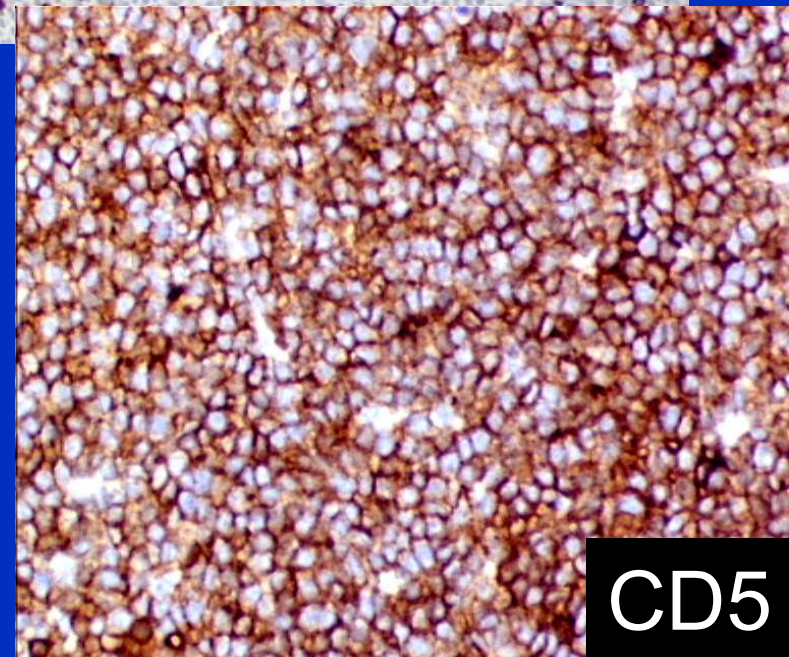
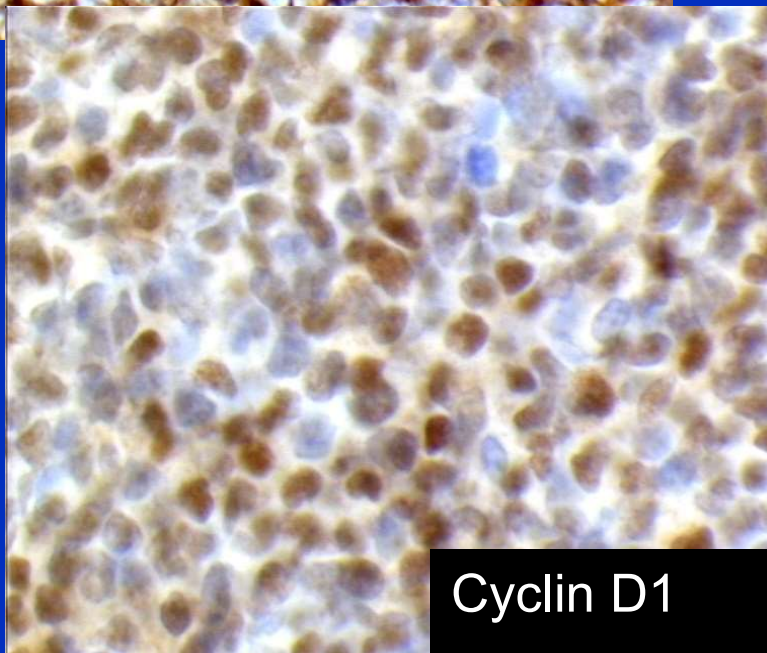
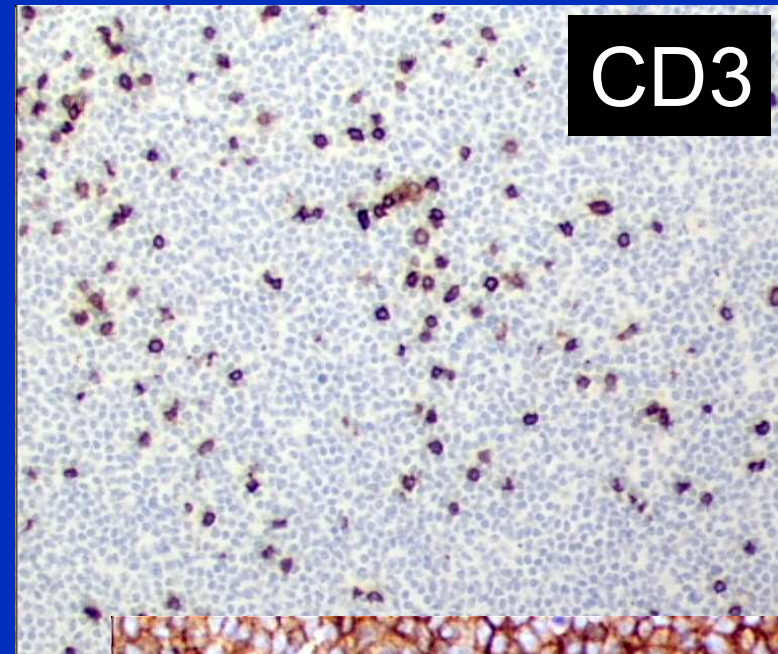
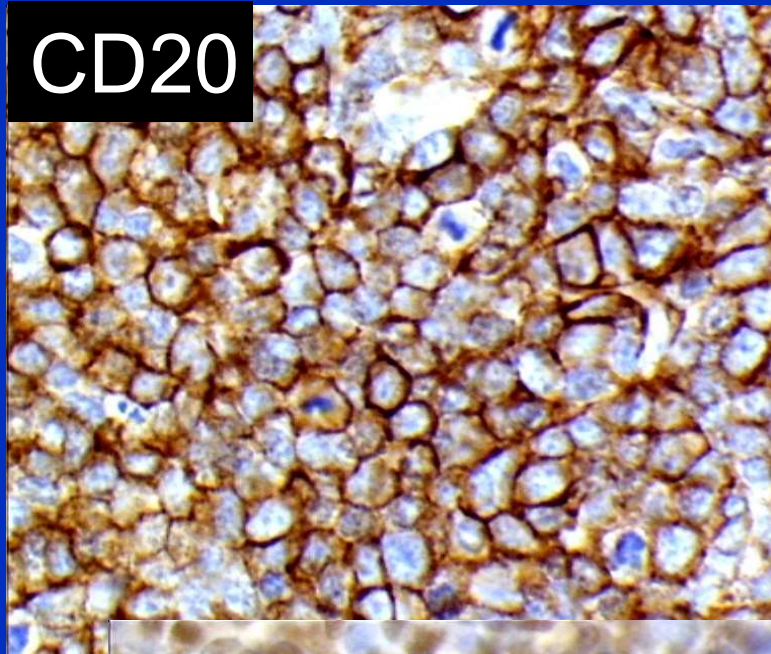
---

## Ανοσοφαινότυπος

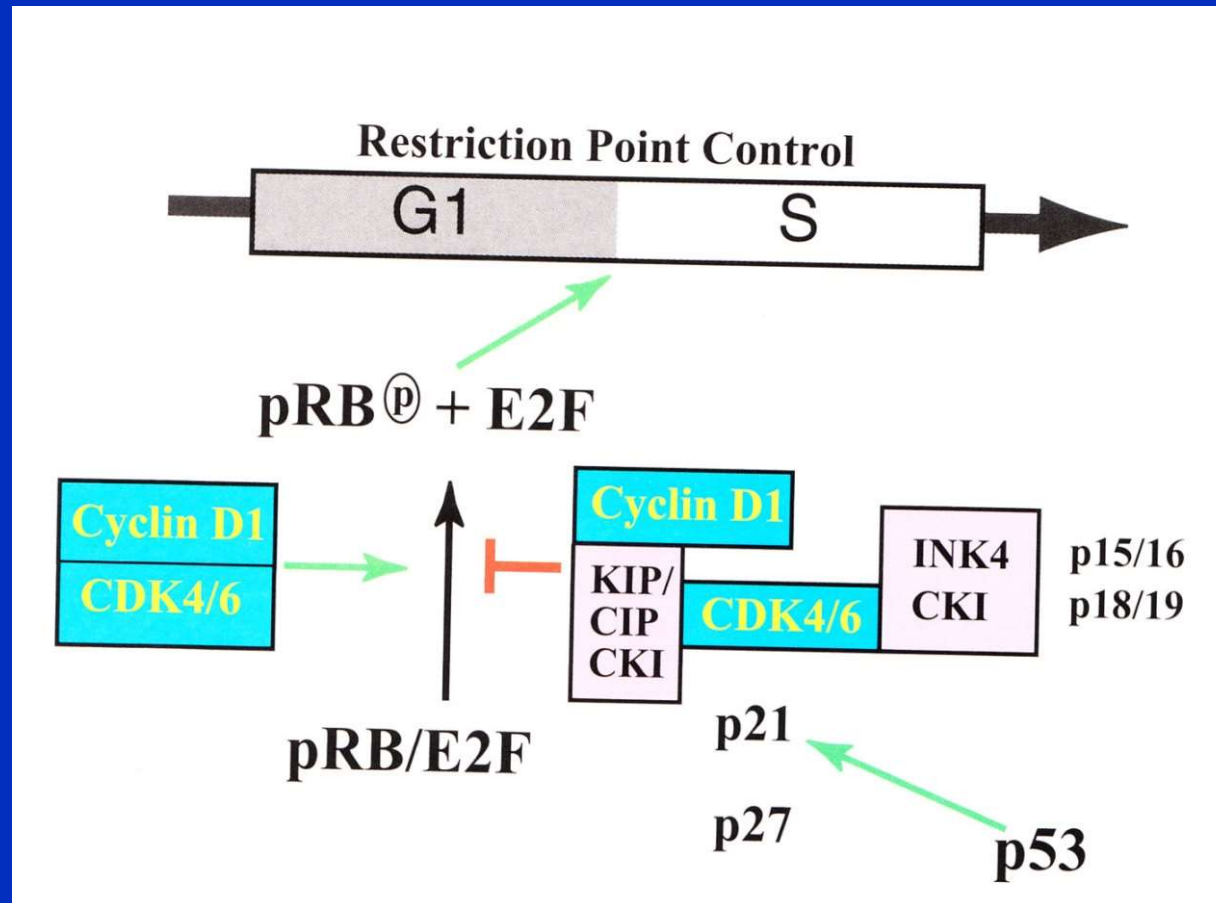
- CD20+/CD3-
- CD5, CD43+ (συνήθως)
- CD23- (συνήθως)
- LEF-1-
- Bcl-6-
- CD10- (συνήθως)
- FMC-7+
- Bcl-2+
- Κυκλίνη D1+ (95%)
- SOX-11+(πυρήνας) (85-90%)



# Λέμφωμα μανδύα: Ανοσοφαινότυπος



# Μοριακή παθογένεια



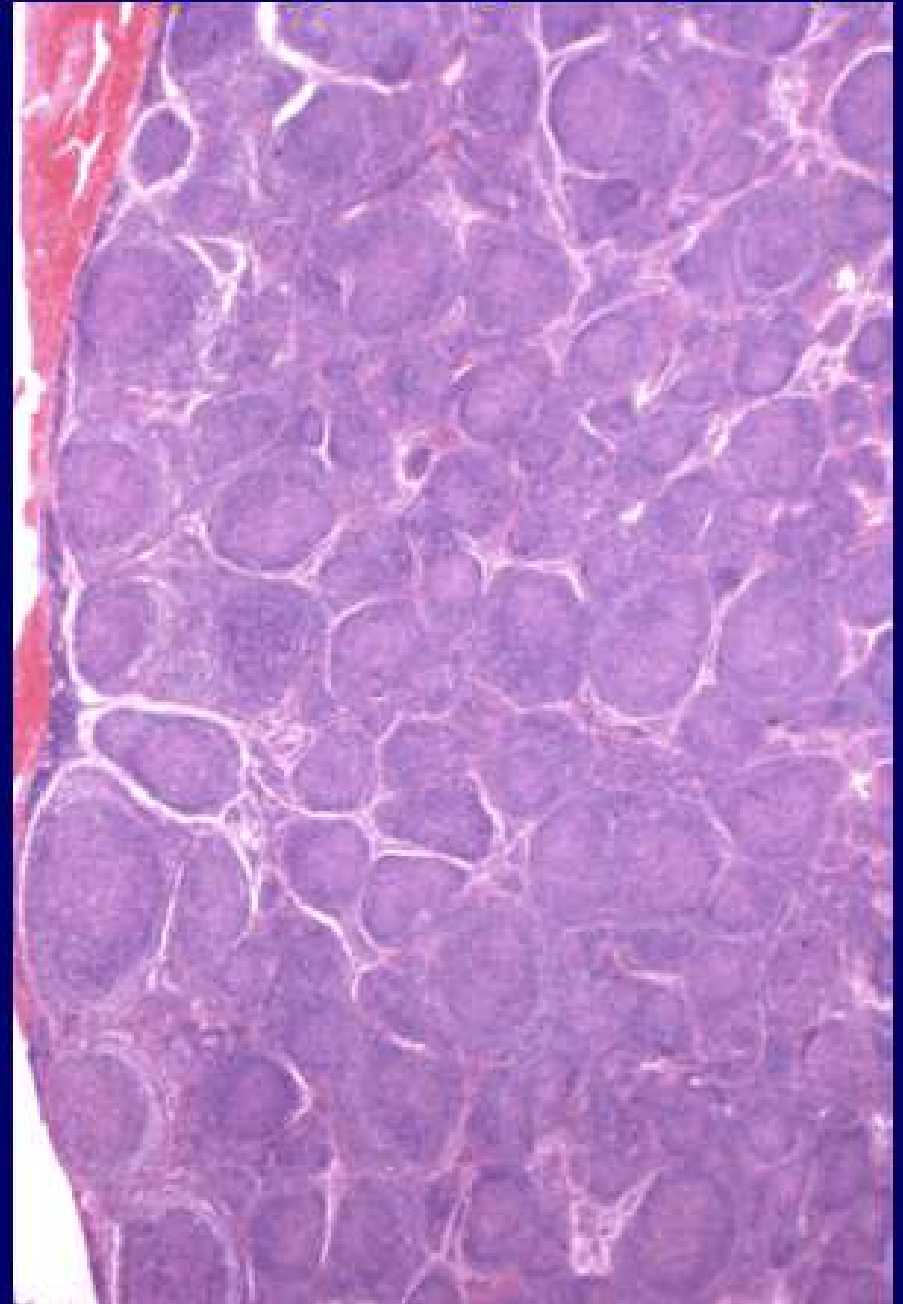
# Λέμφωμα μανδύα ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς

---

- Μορφή λεμφώματος του μανδύα που χαρακτηρίζεται από μακρά επιβίωση χωρίς θεραπεία
- Ελάχιστη διήθηση λεμφαδένα
- Κλινική εικόνα: συστηματική νόσος, λευχαιμική εικόνα, υπερμεταλλάξεις Ig γονιδίου
- t(11;14) η μοναδική γονιδιακή ανωμαλία
- Απουσία πυρηνικής έκφρασης SOX-11

# Λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL) - ορισμός

- Νεόπλασμα από Β-κύτταρα του βλαστικού κέντρου (κεντροκύτταρα, κεντροβλάστες)
- Με λεμφοζιδιακό πρότυπο ανάπτυξης (τουλάχιστον εν μέρει)
- Δεν περιλαμβάνεται το δερματικό FL



# FL - Επιδημιολογία

- 20% των λεμφωμάτων
- Συχνότερο σε ΗΠΑ, Δυτ. Ευρώπη
- Διάμεση ηλικία εμφάνισης στην 6<sup>η</sup> δεκαετία
- Α:Γ=1:1,7
- Παιδιατρικά κυρίως σε αγόρια

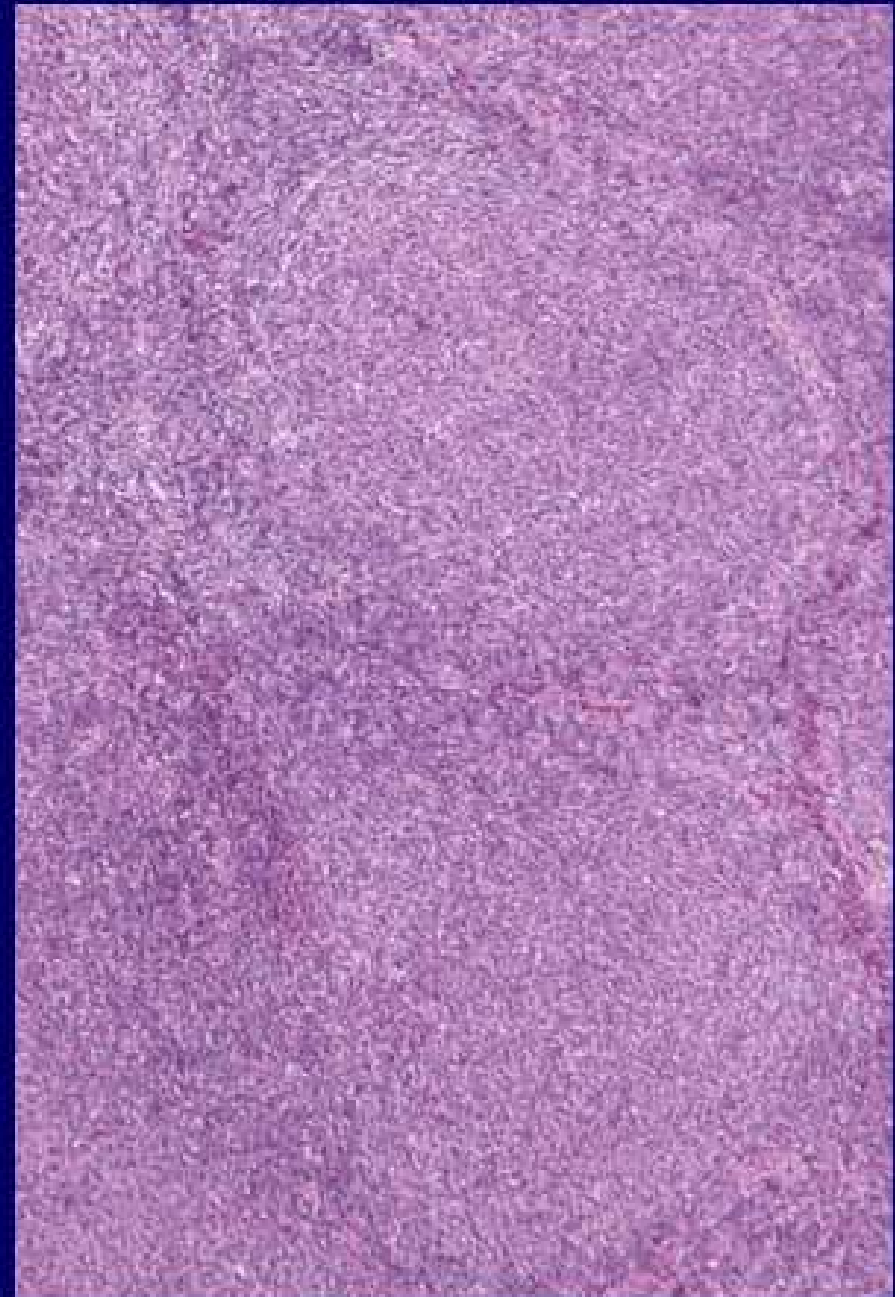
# FL - Κλινικά

- Λεμφαδένες, σπλήνας, μυελός, αίμα, δακτύλιος Waldeyer
- Εξωλεμφαδενικές θέσεις σε γενικευμένη νόσο
  - ΓΕΣ, μαλακά μόρια
- Πρωτοπαθές σε εξωλεμφαδενικές θέσεις
  - Δέρμα, ΓΕΣ (12/λο), εξαρτήματα οφθαλμού, μαστός, όρχις
- Συνήθως **ασυμπτωματικοί**, ωστόσο,
- συνήθως εκτεταμένη νόσος στη Dx
  - 40-70% διήθηση μυελού
  - 1/3 σταδίου I ή II



# FL-Μορφολογία

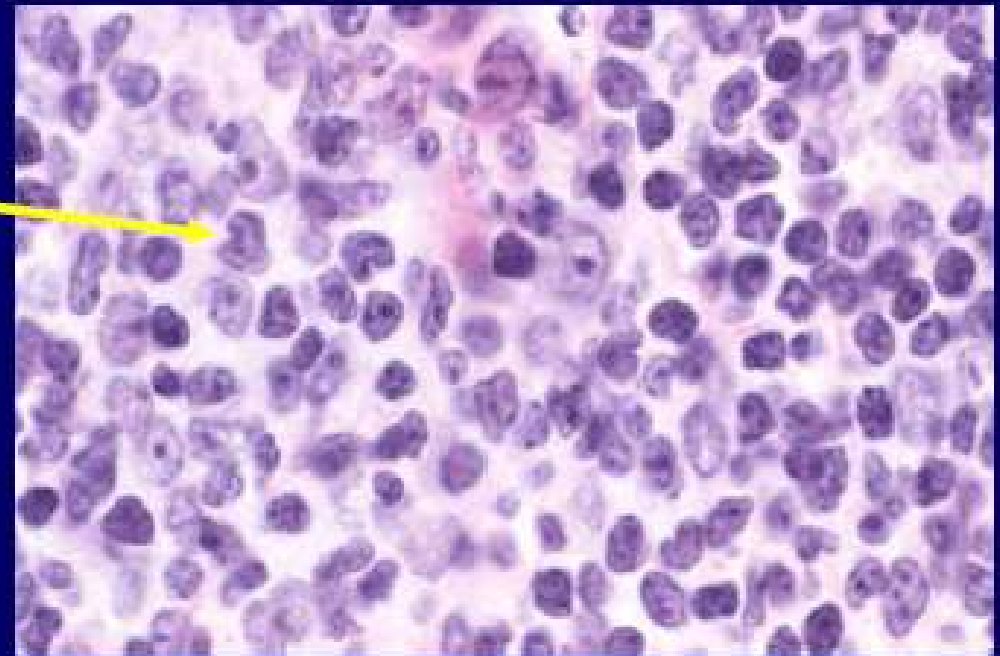
- Χαρακτηριστικά νεοπλασματικών όζων
  - Ασαφή όρια
  - Λεπτυσμένη ή απύουσα ζώνη μανδύα
  - Απώλεια πολικότητας
  - Απουσία μακροφάγων
  - Μονόμορφος πληθυσμός
    - Κεντροκύτταρα
    - +/- κεντροβλάστες



# FL-Μορφολογία

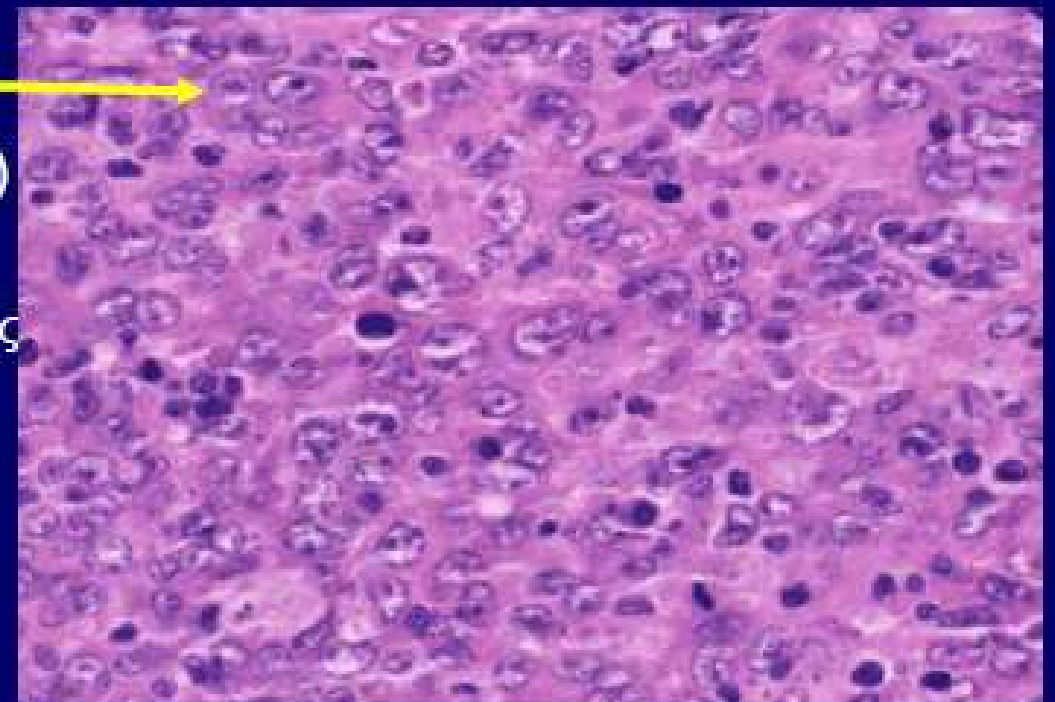
- Κεντροκύτταρα

- Μικρού - μεσαίου μεγέθους
- Γωνιώδεις, αναδιπλωμένοι πυρήνες, με εντομή
- Αφανή πυρήνια
- Ελάχιστο κυτταρόπλασμα



- Κεντροβλάστες

- Μεγάλα κύτταρα (λεμφ/παρο x3)
- Στρογγυλά, ωσειδή
  - Μπορεί να είναι ανώμαλου σχήματος ή λοβωτοί
- Ανοιχτή χρωματίνη
- 1-3 περιφερικά πυρήνια
- Λίγο κυτταρόπλασμα



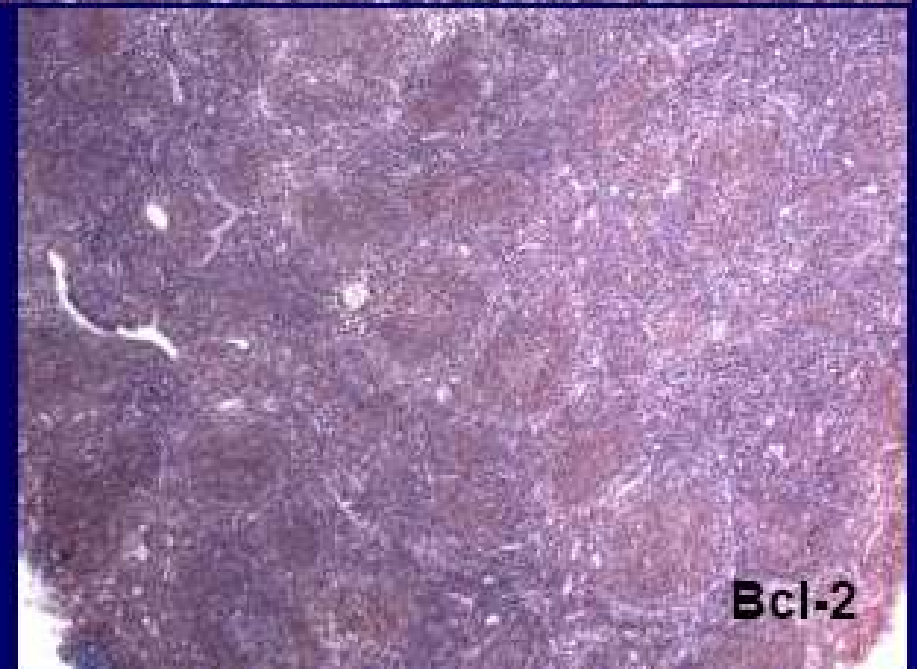
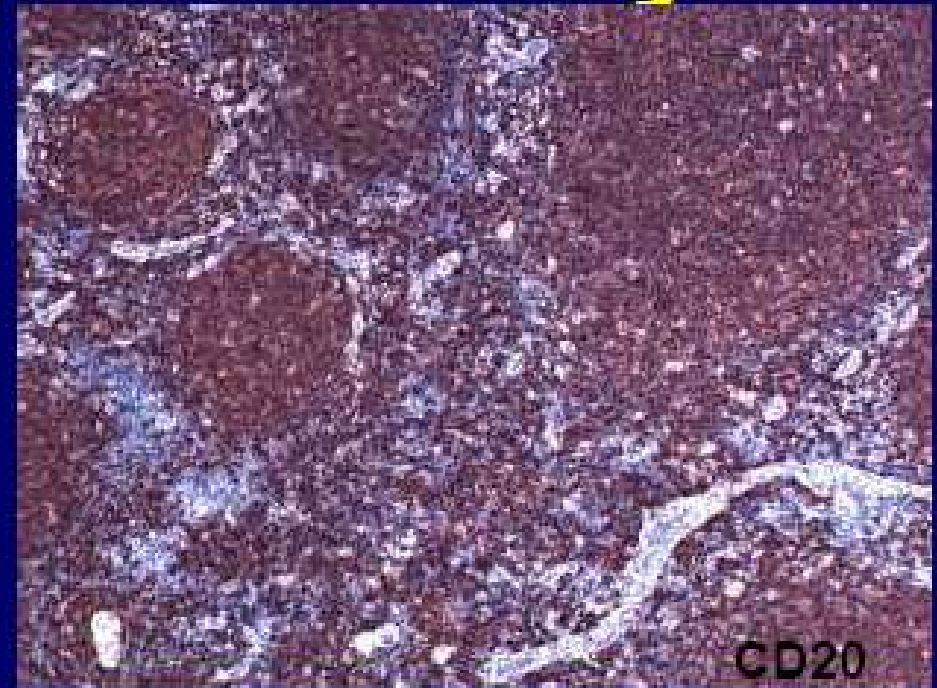


# FL – Μορφολογία

- Grade (κυτταρική σύνθεση)
- Μετράμε κεντροβλάστες σε 10 ΜΟΠ διαφορετικών αντιπροσωπευτικών όζων
  - όχι επιλεγμένων με τα περισσότερα μεγάλα κύτταρα
  - 0-5 κεντροβλάστες/ΜΟΠ: grade 1
  - 6-15 κεντροβλάστες/ΜΟΠ: grade 2
  - >15 κεντροβλάστες/ΜΟΠ: grade 3
    - Παρουσία κεντροκυττάρων: grade 3A
    - Μόνο κεντροβλάστες: grade 3B
- Σημαντική η διάκριση των low grade (grade 1-2) από τα high grade (grade 3A, 3B)

# FL – Ανοσοφαινότυπος

- CD20, CD79a+
- Bcl-2+ βλαστικά κέντρα
  - + σε T-λ, μανδύα, πρωτογενή λεμφοζίδια +
- bcl-6+
- CD10+
- Δίκτυο δενδριτικών κυττάρων στους όζους
  - Διαταραγμένο, λιγότερο πυκνό και με ποικίλη έκφραση CD21, CD23
- Ki-67:
  - Grade 1-2: <20%
  - Grade 3 : >20%
- CD5(-), CD43(-), MUM-1 (-)



# Λεμφοζιδιακό λέμφωμα- Μοριακή Βιολογία

---

- Το 85-90% των περιπτώσεων παρουσιάζει τη διαμετάθεση **t(14;18)** → υπερέκφραση της πρωτεΐνης **bcl-2**
- Δεν αρκεί για τη διάγνωση λεμφοζιδιακού λεμφώματος- υπάρχει και σε μερικές φυσιολογικές καταστάσεις
- Συχνή η αναδιάταξη του γονιδίου του BCL-6 (πιο συχνή σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει η διαμετάθεση t(14;18))
- Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει η διαμετάθεση t(14-;18): ρόλος της μεταλλαγής του P53

# Β-ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (MZL) (WHO 2008)

Τρεις τύποι λεμφωμάτων τα οποία αποτελούν συγκεκριμένες κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες

- Εξωλεμφαδενικό MZL τύπου MALT
- Λεμφαδενικό MZL (+MBCs)
- Σπληνικό MZL (+λαχνωτά κύτταρα)

# ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ Β-ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (NMZL)

Η διάγνωσή του προϋποθέτει:

Λεμφαδενική προσβολή από MZL με χαρακτηριστικά εξωλεμφαδενικού (MALT) ή σπληνικού τύπου, επί απουσίας προγενέστερης ή σύγχρονης εξωλεμφαδενικής ή σπληνικής νόσου.

Αποτελεί 1,8% των λεμφωμάτων

Η έλλειψη ιδιαίτερων φαινοτυπικών και μοριακών χαρακτηριστικών δυσχεραίνει την ταυτοποίησή του

# ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Πολύμορφο διήθημα:  
μικρά λεμφοκύτταρα με  
*κεντροκυτταροειδή* ή/και  
*μονοκυτταροειδή*  
εμφάνιση ή/και  
*πλασματοκυτταρική*  
διαφοροποίηση,  
καθώς και *διάσπαρτα*  
*μεγάλα λεμφοειδή*  
κύτταρα (βλάστες)  
(*<10%*)



μονοκυτταροειδή  
χαρακτηριστικά

*Histopathology 2006;48:162-173*



πλασματοκυτταρική  
διαφοροποίηση

# MALT λεμφώματα - Γενικά

- 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)
- **Πρόδρομες αλλοιώσεις:** Η.ρ. γαστρίτις, σ. Sjogren, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ηπατίτιδα C, λεμφοζιδιακή βρογχιολίτις, λοίμωξη με *Borrellia burgdorferi* (δέρμα) ή *Campylobacter jejuni* (λεπτό έντερο)

# Εντόπιση MALT λεμφώματος

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



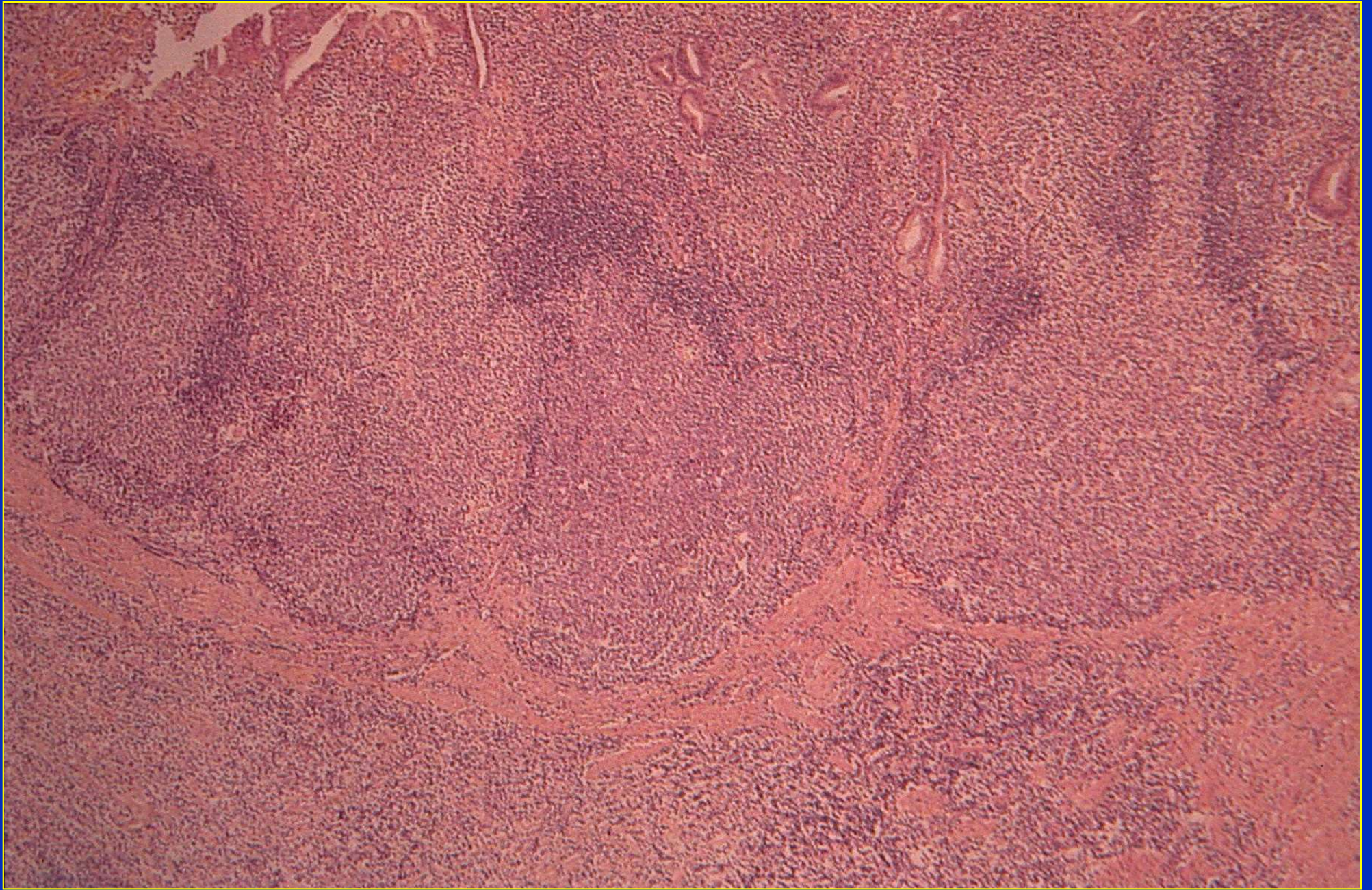
# Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά MALT λεμφώματος

- Αποτελεί το 7-8% των Β λεμφωμάτων και το 50% των πρωτοπαθών λεμφωμάτων του στομάχου
- Συνήθως σε ενήλικες (μέση ηλικία 60 έτη)
- Γυναίκες > άνδρες (ιδιαίτερα το MALT λέμφωμα των σιελογόνων αδένων)

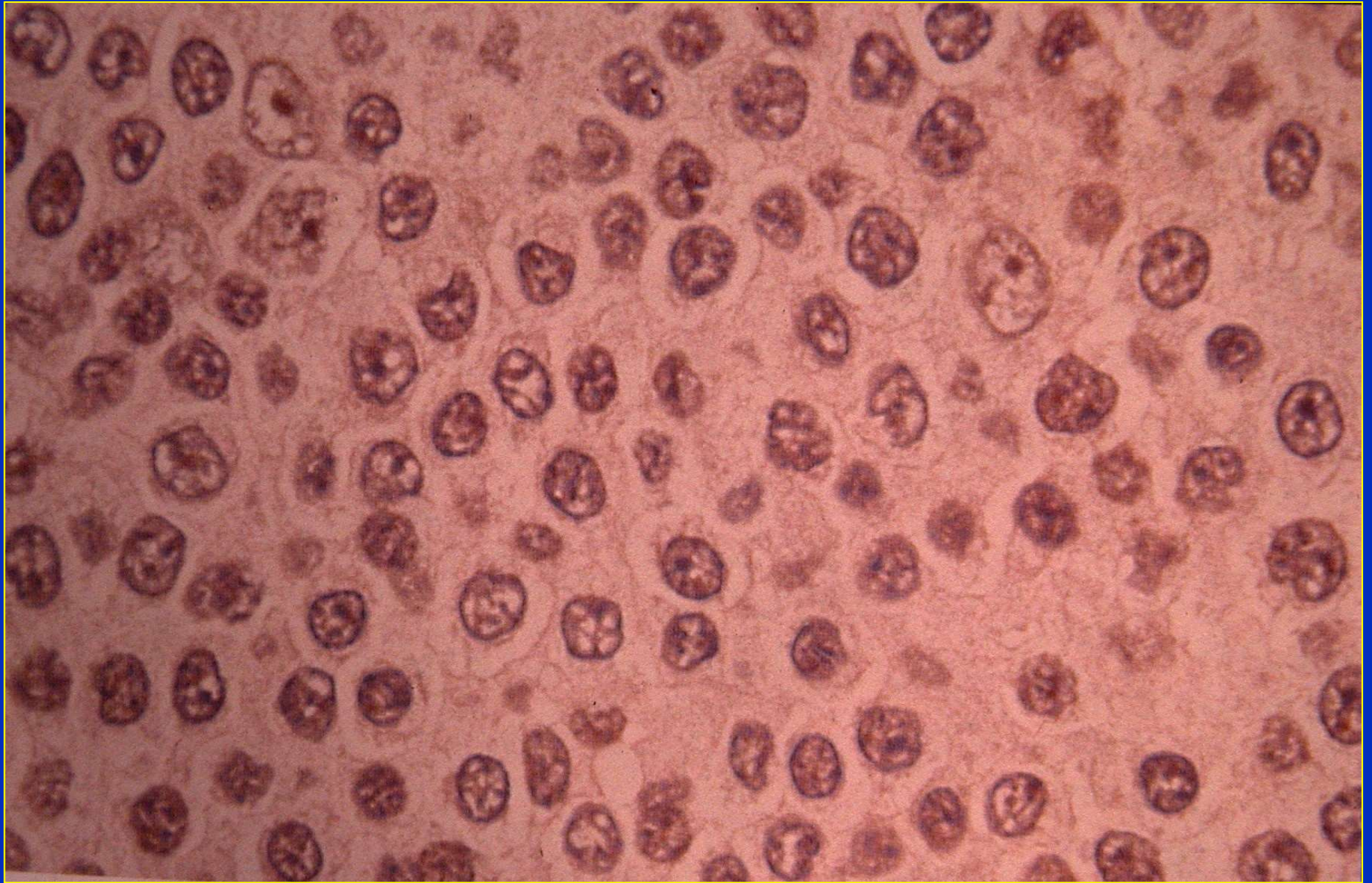
# ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ ΤΥΠΟΥ ΜΑΛΤ

## Κοινά μικροσκοπικά χαρακτηριστικά

- Κυτταρική πολυμορφία: διάσπαρτα βλαστικά κύτταρα (ανοσοβλάστες-κεντροβλάστες)
- Κεντροκυτταροειδούς τύπου κύτταρα (CCL) [μονοκυτταροειδή κύτταρα]
- Διήθηση οριακής ζώνης και διαλεμφοζιδιακού χώρου
- Πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση (35%)
- Λεμφοεπιθηλιακές βλάβες
- Εποικισμός αντιδραστικών λεμφοζιδίων
- Πολυκλωνικά πλασματοκύτταρα
- \*\* Βλάστες > 5-10% ↑ πιθανότητα μετάπτωσης σε λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα

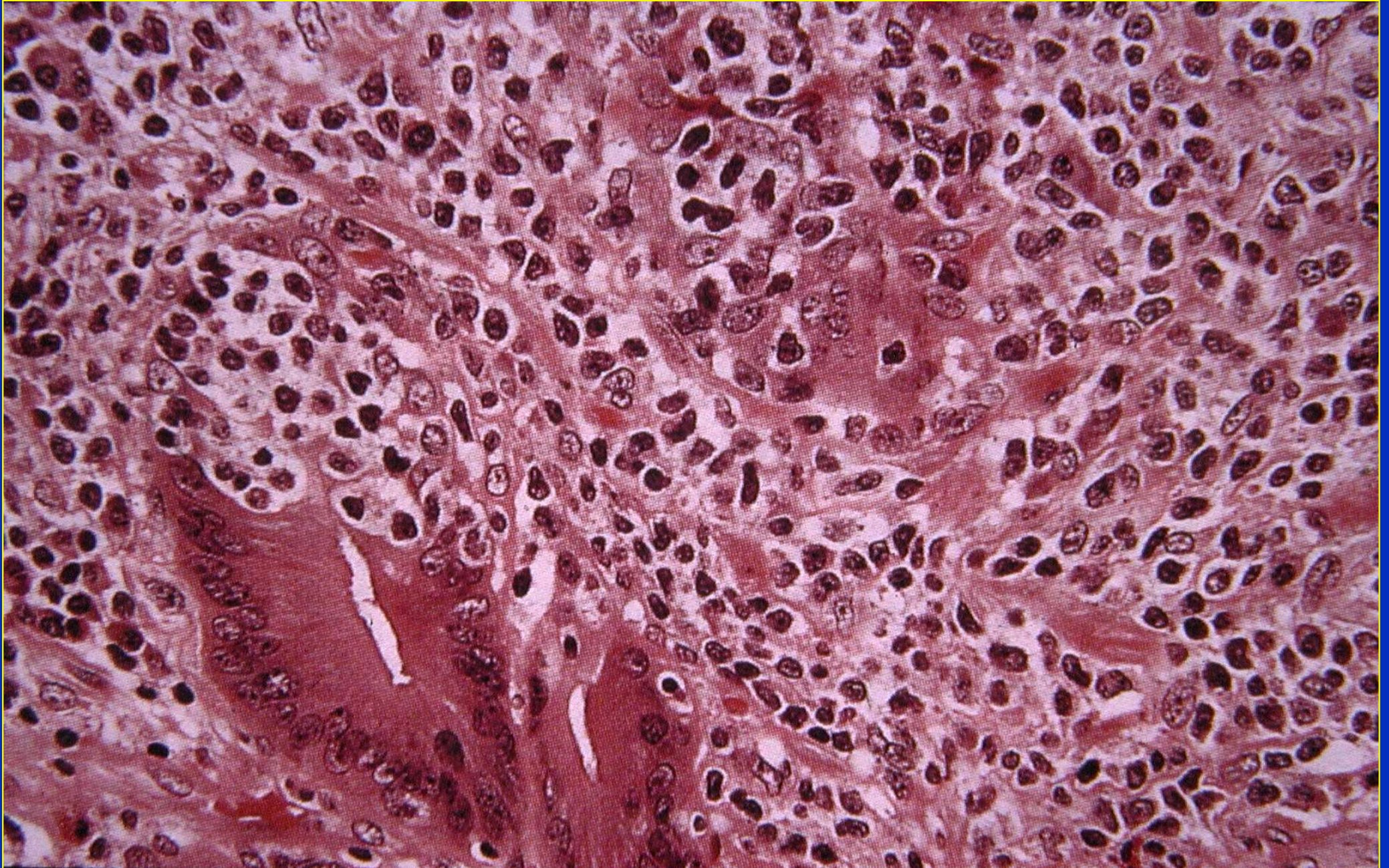


Αποικισμός λεμφοζιδίων σε MALT λέμφωμα



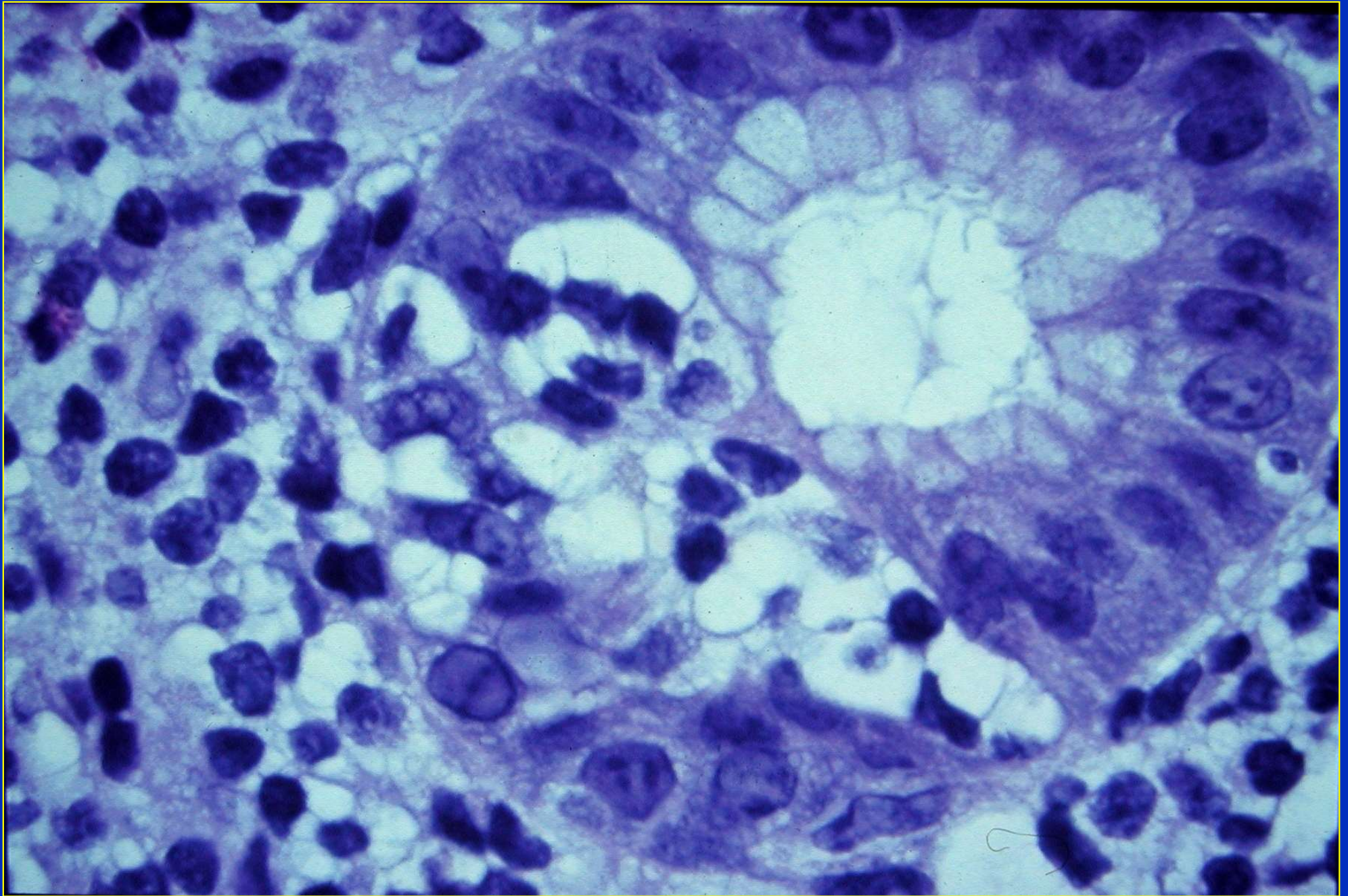
**MALT λέμφωμα - μονοκυτταροειδής μορφολογία**

# MALT λέμφωμα



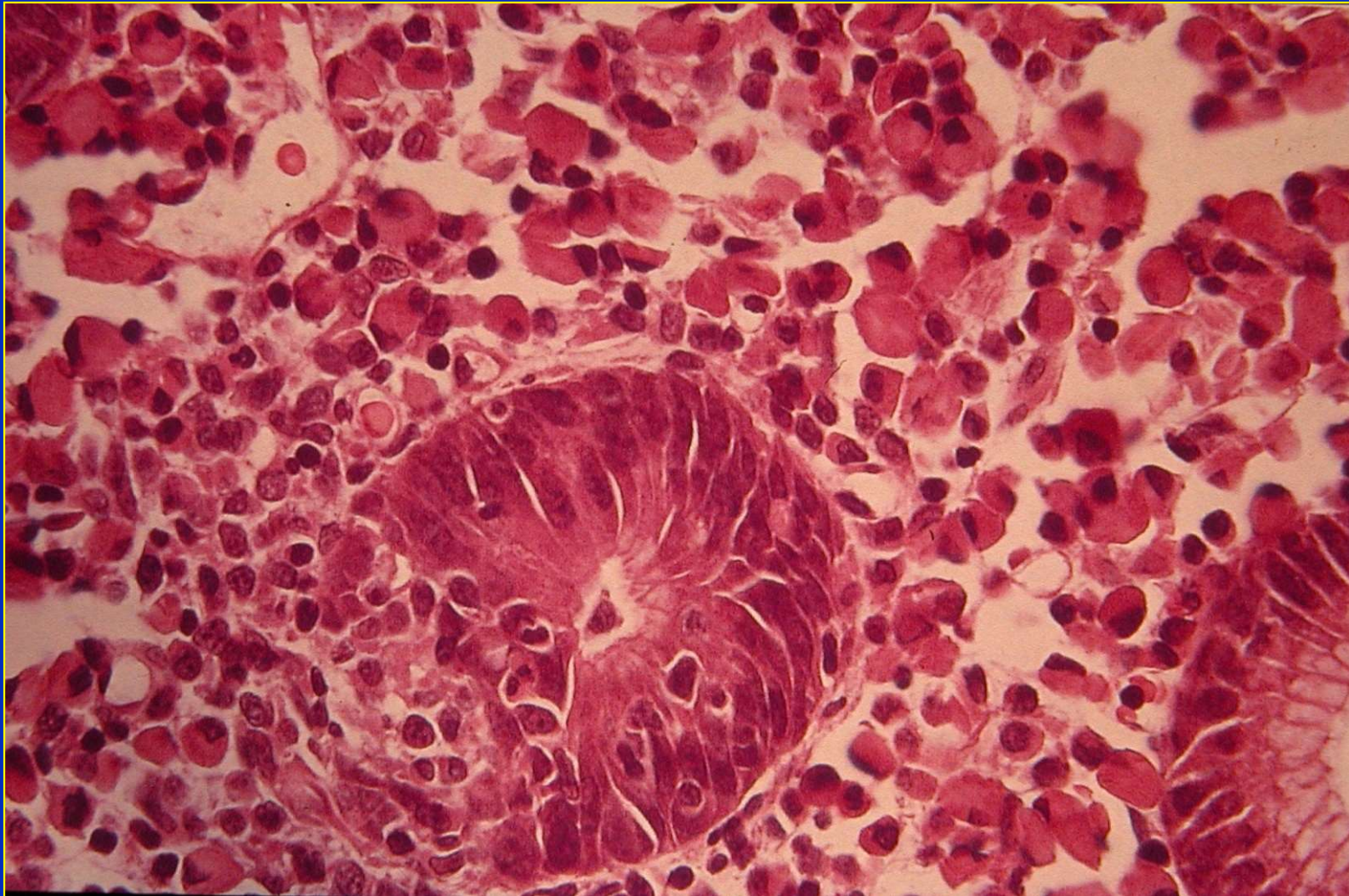
Λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση - Οξυφιλία επιθηλίου

# ΜΑLT λέμφωμα



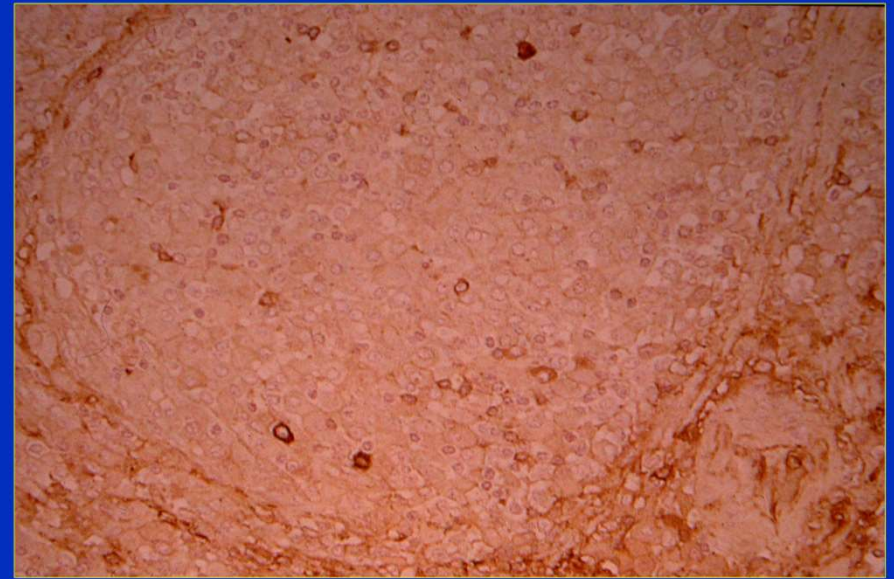
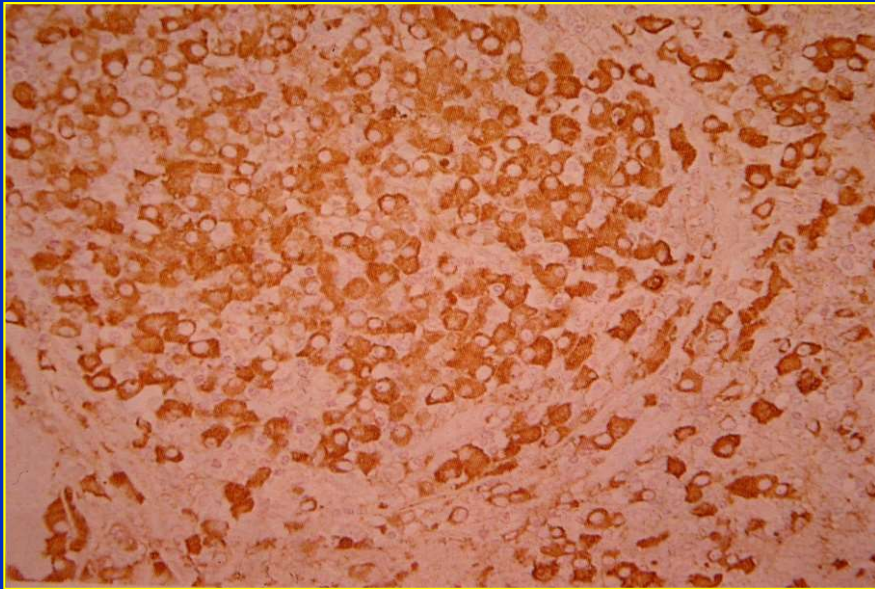
Λεμφοεπιθηλιακή αλλοίωση - *H.pylori* +

## MALT λέμφωμα στομάχου



Πλασματοκυτταροειδής διαφοροποίηση -  
Λεμφοεπιθηλιακή βλάβη

# MALT λέμφωμα στομάχου

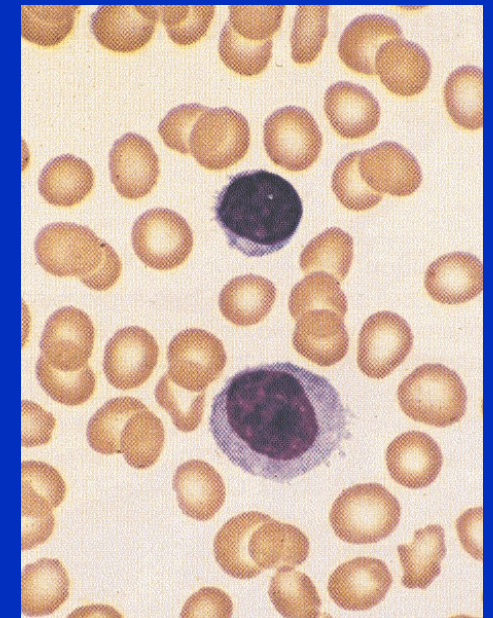


Μονοκλωνική κυτταροπλασματική  
κ ελαφρά άλυσος



# ΣΠΛΗΝΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (ΣΛΟΖ)

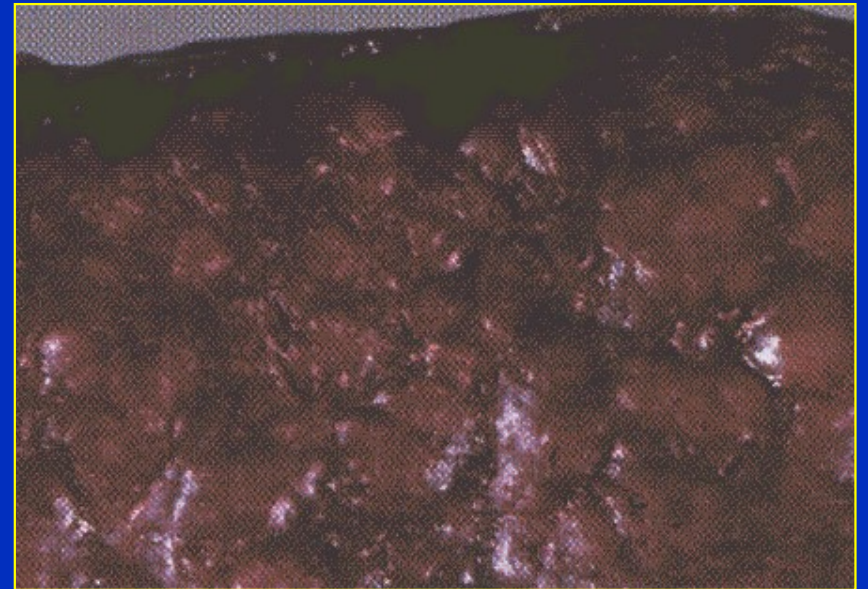
- **Ορισμός** (Schmid 1992): Χαμηλής κακοήθειας πρωτοπαθές Β-λέμφωμα του σπληνός από μικρά λεμφοκύτταρα, με **διφασικό πρότυπο ανάπτυξης** και διήθηση, πέραν του σπληνός, των λεμφαδένων της πύλης και του μυελού των οστών, **χωρίς περιφερική λεμφαδενοπάθεια**.
- Δύο υπότυποι: α) με λαχνωτά λεμφοκύτταρα, β) χωρίς λαχνωτά λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα.
- Κύτταρο προέλευσης προς το παρόν αδιευκρίνιστο.



# ΣΛΟΖ -ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (1)

## Μικροσκοπική εικόνα

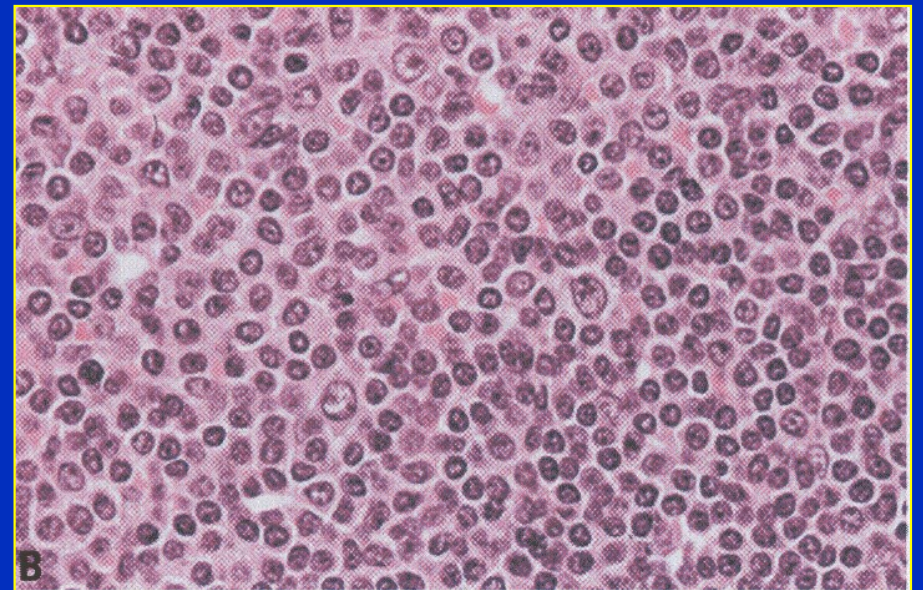
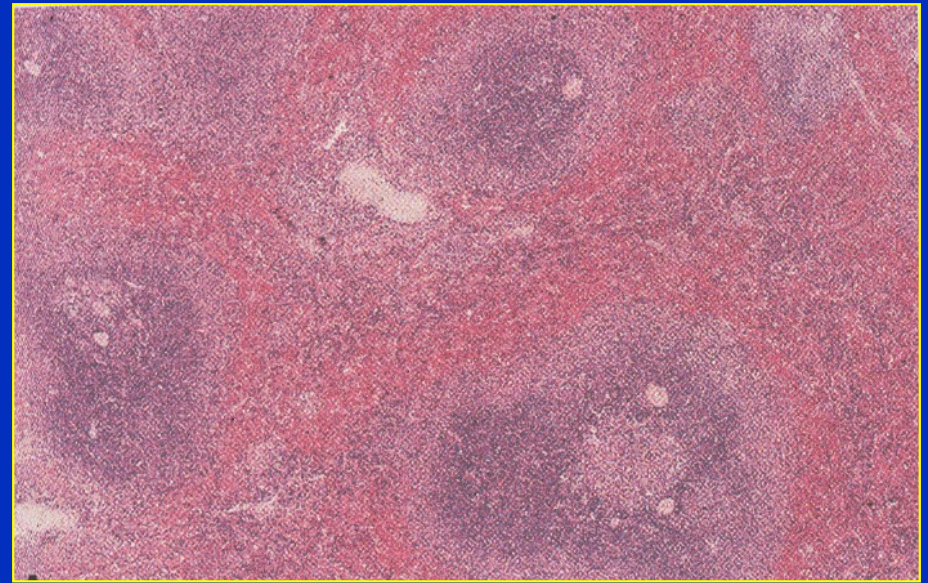
- Αξιόλογη αύξηση του βάρους του σπληνός (συνήθως >1000 γρ)
- Διάχυτη ομοιογενής διήθηση του σπληνικού παρεγχύματος χωρίς παρουσία εμφανών νεοπλασματικών όζων



## ΣΛΟΖ -ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (2)

### Ιστολογική εικόνα σπληνός

- Οξοειδείς λεμφοκυτταρικές αθροίσεις αντίστοιχα προς το **λευκό πολφό**.
- Διφασικός πληθυσμός: κεντρικά μικρά λεμφοκύτταρα τύπου μανδύα, περιφερικά μικρού/μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα με άφθονο διαυγές πρωτόπλασμα και σπάνιες ανοσοβλάστες.
- **Πάντοτε** ποικίλου βαθμού διήθηση **ερυθρού πολφού**
- Σπανιότερα: αθροίσεις επιθηλιοειδών ιστοκυττάρων και πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.



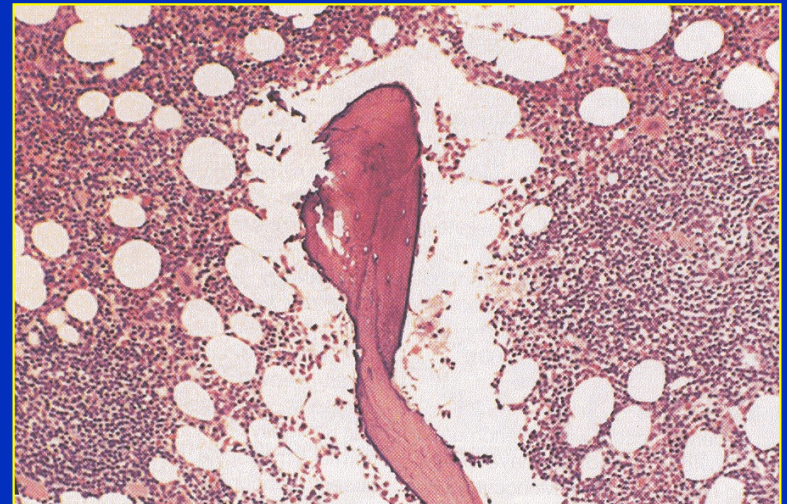
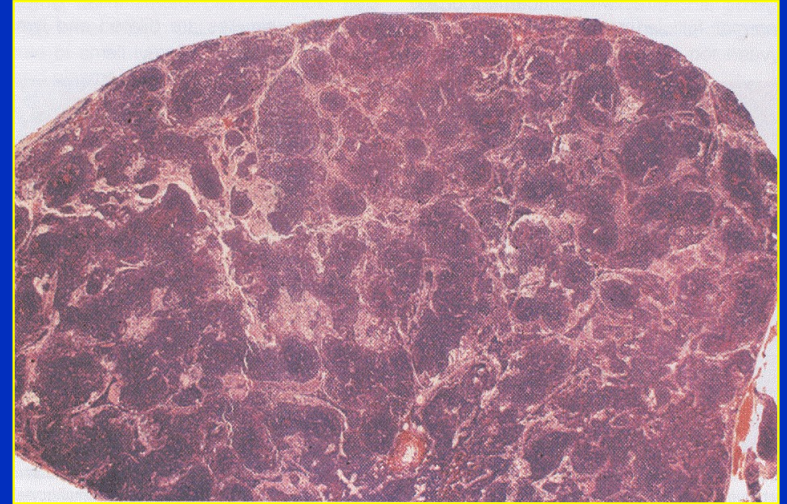
# ΣΛΟΖ -ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ (3)

Ιστολογική εικόνα λεμφαδένων πύλης

- Οζώδης διήθηση
- Διάταση λεμφοκόλπων
- Παρουσία (ενίοτε) υπολειμματικών λεμφοζιδίων

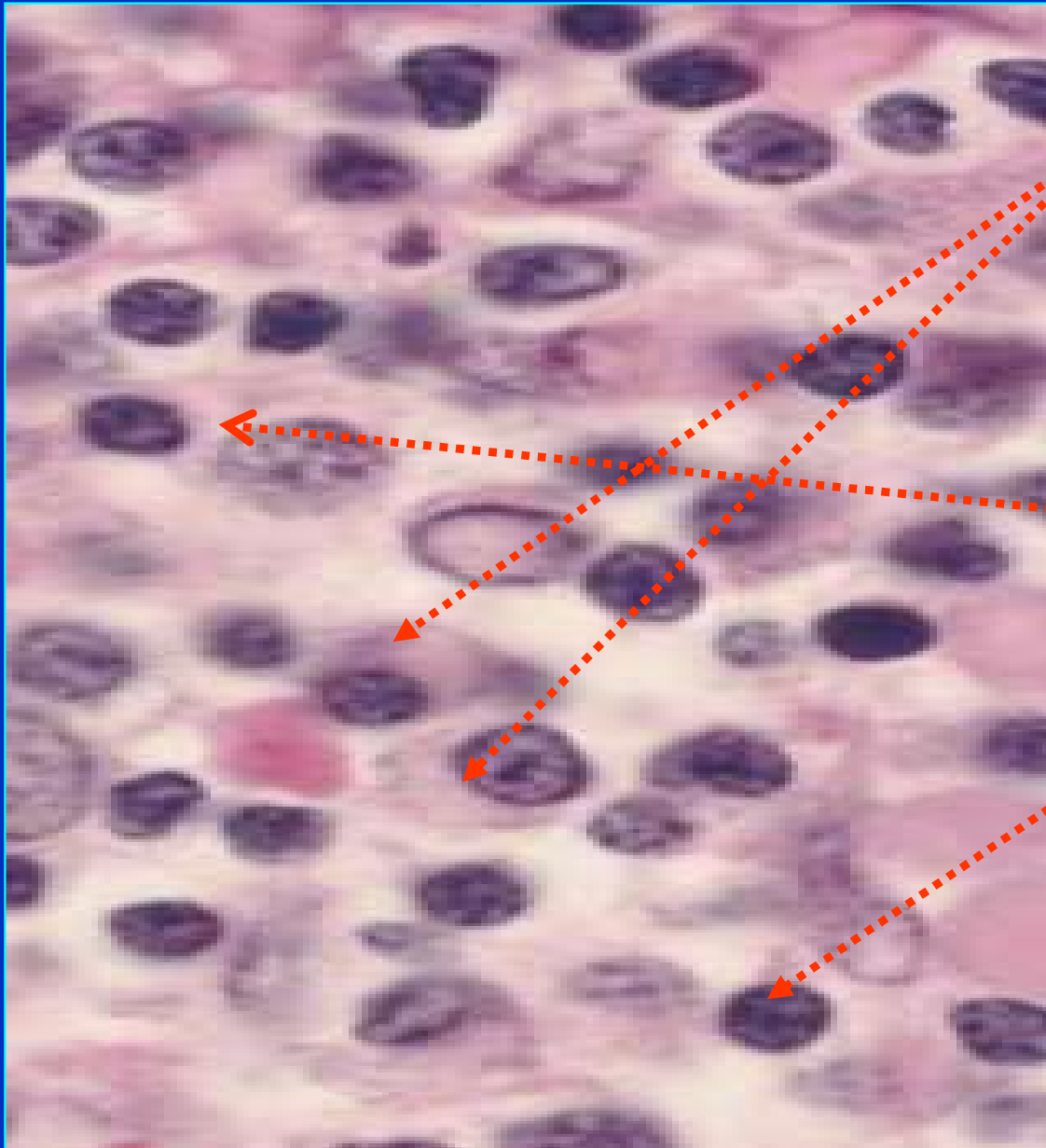
Ιστολογική εικόνα μυελού των οστών

- Διήθηση στην πλειονότητα των περιπτώσεων, συχνά μη ορατή στην αιματοξυλίνη-ηωσίνη
- Πρότυπο: οζώδες, ενδιάμεσο, ενδοκολποειδικό
- Παρουσία βλαστικών κέντρων λεμφοζιδίων στο κέντρο των οζοειδών αθροίσεων



# ΛΕΜΦΟΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ : ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Μικρά λεμφοκύτταρα με πλασματοκυττοειδή διαφοροποίηση και πλασματοκύτταρα



Πλασματοκύτταρα

Μικρά  
λεμφοκύτταρα

Μυελός των οστών ,  
σπανιότερα λεμφαδένες  
/σπλήνα (15 -30%)

# ΛΕΜΦΟΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ

