Ανασκόπηση

Β-λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας από μικρά λεμφοκύτταρα: Παθολογοανατομική διάγνωση και διαφορική διάγνωση

Θεοδώρα Παπαδάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η ευρεία ομάδα των Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα, η οποία περιλαμβάνει μερικές από τις συχνότερα απαντώμενες οντότητες στην καθημερινή διαγνωστική πρακτική του αιμοπαθολογοανατόμου μπορεί να υποομαδοποιηθεί σε τρεις βασικές κατηγορίες αναλόγως της πρωτοπαθούς εντόπισης της νόσου: α) πρωτοπαθή λεμφαδενικά και λευχαιμικά Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα β) πρωτοπαθή σπληνικά Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα και γ) πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα. Η ομάδα των πρωτοπαθών λεμφαδενικών και λευχαιμικών Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα είναι ιδιαίτερα ετερογενής και συχνά χαρακτηρίζεται από την παρουσία αλληλοεπικαλυπτόμενων μορφολογικών και ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών, έτσι ώστε να δυσχεραίνεται η σαφής οριοθέτηση των ξεχωριστών οντοτήτων. Στην παρούσα εισήγηση αναλύονται οι νέοι διαθέσιμοι ανοσομορφολογικοί και/ή μοριακοί/κυτταρογενετικοί δείκτες, η ορθολογική χρήση των οποίων συμβάλλει ουσιαστικά: α) στη διαφορική διάγνωση (δ.δ.) μεταξύ των ποικίλων υποτύπων των πρωτοπαθών λεμφαδενικών και λευχαιμικών Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα και β) στην ταυτοποίηση των σχετικά πρόσφατα αναγνωρισμένων πρόδρομων (precursor) αλλοιώσεων, οι οποίες δεν αφορούν σε έκδηλα (overt) λεμφώματα και χρήζουν διαφορετικής κλινικής προσέγγισης. Τα πρωτοπαθή σπληνικά Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα αφορούν: α) κυρίως σε διακριτές όσο και προσωρινές οντότητες οι οποίες πρωτοπαθώς και αποκλειστικά αναπτύσσονται στο σπλήνα και β) σπανιότερα, σε διακριτές. οντότητητες, οι οποίες εν τούτοις συνήθως απαντούν πρωτοπαθώς στους λεμφαδένες, όπως το πρωτοπαθές σπληνικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα και το πρωτοπαθές σπληνικό λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα. Οι νέοι ανοσομορφολογικοί και/ή μοριακοί/κυτταρογενετικοί δείκτες οι οποίοι θεωρούνται χαρακτηριστικοί και/ή παθογνωμικοί των παραπάνω οντοτήτων συμβάλλουν στη δ.δ.: α) μεταξύ των ποικίλων υποτύπων των πρωτοπαθών σπληνικών Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα και β) μεταξύ πρωτοπαθών σπληνικών Β-λεμφωμάτων από μικρά Β-λεμφοκύτταρα και μη νεοπλασματικών λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών, οι οποίες κλινικά, μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά μιμούνται σπληνικά Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα όπως η εμμένουσα πολυκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση. Τέλος, η ευρεία ομάδα των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα με κύριο και βασικό εκπρόσωπό της την ομάδα των εξωλεμφαδενικών Β-λεμφωμάτων από το κύτταρο της οριακής ζώνης, MALT-τύπου, περιλαμβάνει επίσης δύο σπάνιους υπότυπους, οι οποίοι συνήθως αναπτύσσονται πρωτοπαθώς στους λεμφαδένες: το πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα (Primary Extranodal Follicular Lymphoma) και το πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα (Primary Extranodal Mantle-cell Lymphoma). Με δεδομένη τη διαφορετική φυσική ιστορία και πρόγνωση των υποτύπων των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα επισημαίνεται η αναγκαιότητα της πολυπαραμετρικής διαγνωστικής τους προσέγγισης στα πλαίσια της δ.δ. μεταξύ α) των βιολογικά και προγνωστικά ετερογενών υποτύπων των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων από μικρά Β-λεμφοκύτταρα και β) της διάκρισης των λεμφωμάτων αυτών από αντιδραστικές εξωλεμφαδενικές λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες που μιμούνται λεμφώματα.

Haema 2013; 4(2): 103-116 Copyright ΕΑΕ

Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
Διεύθυνση αλληλογραφίας: Θεοδώρα Παπαδάκη, Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Υψηλάντου 45-47, 10676 Αθήνα, Τηλ.: 2132041696, 2132041542, Κιν.: 6972662992, e-mail: theodora_papadaki@yahoo.com

Εισαγωγή

Οι ταξινομήσεις των νόσων είναι η γλώσσα επικοινωνίας στην ιατρική πράξη ενώ παράλληλα ορίζουν το πλαίσιο για κλινική εφαρμογή όσο και παραγωγή νέας γνώσης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η Ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) των Νεοπλασμάτων των Λεμφικών και Αιμοποιητικών Ιστών, η οποία δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 2001[1] και αναθεωρήθηκε το 2008.[2]

Οι βασικές αρχές της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης είναι ταυτόσημες με τις αντίστοιχες της WHO 2001 με την έννοια: α) της αναγνώρισης διακριτών (real) κλινικοπαθολογοανατομικών οντοτήτων με βάση πολυπαραμετρική διαγνωστική προσέγγιση (συνδυασμός μορφολογίας, ανοσοφαινότυπου, γονότυπου, καρυότυπου και κλινικών δεδομένων και β) της ταξινόμησης των κακοήθων νόσων του λεμφικού ιστού (ΚΝΛΙ) στη βάση του κυττάρου προέλευσης: ώριμο έναντι άωρο και Β- έναντι Τ- έναντι ΝΚ προέλευσης.

Μολαταύτα, η WHO 2008 ταξινόμηση διαφοροποιείται ουσιαστικά από την προηγούμενη, επειδή έχει ενσωματώσει σημαντικές καινοτομίες για το σύνολο των ΚΝΛΙ, που προέκυψαν από την αναθεώρηση των απόψεων και κριτηρίων για τα νοσήματα αυτά την τελευταία δεκαετία. Συγκεκριμένα, η νέα ταξινόμηση διεύρυνε τη συναίνεση στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ΚΝΛΙ, επαναπροσδιόρισε τα κριτήρια για ορισμένες "καλά καθορισμένες" οντότητες της προηγούμενης ταξινόμησης, ενσωμάτωσε νέες οντότητες και ανέπτυξε νέες απόψεις και ιδέες σχετιζόμενες με τη βιολογία των λεμφωμάτων.

Η ετερογενής ομάδα των Β-λεμφωμάτων χαμηλής κακοήθειας από μικρά Β-λεμφοκύτταρα είναι ένα από τα χαρακτηριστικότερα παραδείγματα ενσωμάτωσης των καινοτομιών της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης. Για πρακτικούς και ουσιαστικούς λόγους, στη συγκεκριμένη εισήγηση τα Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα (Β-ΛΜΛ) διακρίνονται σε τρεις ευρείες υποομάδες:

I. Πρωτοπαθή λεμφαδενικά και λευχαιμικά Β-ΛΜΛ
II. Πρωτοπαθή σπληνικά Β-ΛΜΛ
III. Πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά Β-ΛΜΛ.

Απώτερος στόχος αυτής της ομαδοποίησης είναι η ανάδειξη των ουσιαστικών (φαινότυπος, γονότυπος, καρυότυπος) βιολογικών όσο και κλινικοπρογνωστικών διαφορών μεταξύ ταυτόσημων ιστολογικά υποτύπων των Β-ΛΜΛ αναλόγως της πρωτοπαθούς θέσης ανάπτυξής τους (λεμφαδένες έναντι εξωλεμφαδενικές περιοχές έναντι σπλήνας).

I. Πρωτοπαθή λεμφαδενικά και λευχαιμικά Β-ΛΜΛ

Τα λεμφαδενικά και λευχαιμικά Β-ΛΜΛ είναι ετερογενής ομάδα κλινικοπαθολογοανατομικών οντοτήτων, η οποία περιλαμβάνει ορισμένες από τις συχνότερες κακοήθεις λεμφοϋπερπλαστικές νόσους στην κλινική και παθολογοανατομική πρακτική ρουτίνας. Οι βασικότεροι εκπρόσωποι της ομάδας αυτής κατά WHO 2008 είναι: λεμφοζιδιακό λέμφωμα [ΛΛ (Follicular Lymphoma)], λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα [ΛΚΜ (Mantle Cell Lymphoma)], λεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο της οριακής ζώνης [ΛΛΚΟΖ (Nodal Marginal Zone Lymphoma)], λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα [ΛΠΛ (Lymphoplasmacytic Lymphoma)] και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά κύτταρα [ΧΛΛ/ΛΜΚ (Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma)]. Οι διακριτές αυτές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες, διακρίνονται ιστοπαθολογογικά από τη συνδυασμένη αξιολόγηση «χαρακτηριστικών» μορφολογικών, ανοσοϊστοχημικών και κυτταρογενετικών δεικτών σε ιστικό επίπεδο (Πίνακας 1)[3].

Μια από τις προκλήσεις του αιμοπαθολογοανατόμου στη διαγνωστική ρουτίνας των λεμφαδενικών Β-ΛΜΛ σήμερα, είναι η αναγνώριση των «πρώιμων βλαβών» (early lesions), η οποία προϋποθέτει διεξοδική ανοσομορφολογική και in situ μοριακή κυτταρογενετική προσέγγιση (FISH) σε επίπεδο ιστού, επειδή να διαλάθουν σε καθαρά μορφολογικό επίπεδο.[4]

Η αναγκαιότητα της αναγνώρισης των «πρώιμων βλαβών» και της διαφορικής διάγνωσής τους από τα έκδηλα (overt) λεμφαδενικά Β-ΛΜΛ ερμηνεύεται στα πλαίσια της ισχύουσας άποψης ότι το μόνο που χρειάζονται οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι σταδιοποίηση και απλή παρακολούθηση[4].

Πίνακας 1. Ανοσοφαινοτυπικοί και Γονοτυπικοί Δείκτες των Β-Λεμφωμάτων από Μικρά Κύτταρα

Δείκτης	ΛΛ	ΧΛΛ/ΛΜΛ	ΛΜΚ	ΛΛΚΟΖ	ΛΠΛ
CD5	-	+	+	-	-
CD10	+	-	-	-	-
Bcl6	+	-	-	-	-
CD23	+/-	+	-	-/+	-/+
LMO2	+	-	-	-	-
HGAL	+	-	-	-	-
GCET1	+	-	-	-	-
SOX11	-	-	+	-	-
LEF-1	-/+	+	-	-	-
IgH/Bcl2	+/-	Σπάνια	-	-	-
IgH/CCND1	-	-	+	-	-
t(Bcl6)	-/+	-	-	-	-

Συντομογραφίες: ΧΛΛ/ΛΜΛ: Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία/Λέμφωμα από Μικρά Λεμφοκύτταρα, ΛΛ: Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα, ΛΠΛ: Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα, ΛΚΜ: Λέμφωμα από το Κύτταρο του Μανδύα, ΛΛΚΟΖ: Λεμφαδενικό Λέμφωμα Οριακής Ζώνης

Από Cook JR, 2013

1. Λεμφαδενικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα

Το λεμφαδενικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα (ΛΛΛ) είναι κακοήθης Β-λεμφοϋπερπλαστική εξεργασία από μικρά Β-λεμφοκύτταρα με διακριτά χαρακτηριστικά: α) μορφολογία (κεντροκύτταρα και κεντροβλάστες σε άλλοτε άλλες αναλογίες), β) αρχιτεκτονική ανάπτυξης (λεμφοζιδιακό πρότυπο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων τουλάχιστον, με άλλοτε άλλου βαθμού διήθηση του χώρου μεταξύ των νεοπλασματικών όζων (interfollicular) και γ) χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο (CD10+ bcl6+ LMO_2+ $GCET_1$+ HGAL+).

Τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά αντικατοπτρίζουν τα αντίστοιχα ανοσομορφολογικά και ανοσοαρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά των Β-λεμφοκυττάρων του φυσιολογικού βλαστικού κέντρου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, ιδίως στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, παρατηρείται αποκλειστικά διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης (Diffuse Follicular Lymphoma) με άλλοτε άλλου βαθμού σκλήρυνση. Για την τεκμηρίωση της τελευταίας αυτής διάγνωσης και τη διαφοροδιάγνωσή της από άλλες διάχυτες Β-λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες από μικρά λεμφοκύτταρα, απαραίτητες προϋποθέσεις είναι: α) παρουσία οπωσδήποτε μικρών κεντροκυττάρων, β) θετικότητα των λεμφωματωδών κυττάρων στους δείκτες του βλαστικού κέντρου (CD10, bcl6, LMO_2, $GCET_1$, HGAL), γ) απουσία υπολειμμάτων του δικτύου των δεντριτικών δικτυοκυττάρων των βλαστικών κέντρων (CD21+, CD23+, CD35+) και δ) μοριακή κυτταρογενετική (FISH) ανίχνευση της μετάθεσης t(14;18) σε ιστικό επίπεδο.[5]

Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας ΛΛΛ

Μια από τις ουσιαστικότερες καινοτομίες της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης των ΚΝΛΙ είναι η συναίνεση όσον αφορά στην κλινικοπρογνωστική αξία και βιολογική αναπαραγωγιμότητα του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας (grade) στο ΛΛ. Η συναίνεση αυτή αφορά: 1) στη σύμπτυξη των ιστολογικών βαθμών κακοήθειας (Grade) 1 και 2 σε ένα (grade 1-2 FL[5]) λόγω της απουσίας ουσιαστικών κλινικοπρογνωστικών διαφορών μεταξύ τους, 2) στην επισήμανση της αναγκαιότητας ιστολογικής διάκρισης μεταξύ των ιστολογικών βαθμών κακοήθειας 3Α και 3Β λόγω των ουσιαστικών μορφολογικών, ανοσοϊστοχημικών, μοριακών και κλινικοπρογνωστικών διαφορών τους, έτσι ώστε να αναγνωρίζονται ως διαφορετικές βιολογικά και προγνωστικά νόσοι, υπό την έννοια της συσχέτισης του ΛΛ Grade 3Β περισσότερο προ το ΔΒΛΜΚ παρά προς το ΛΛ Grade 3Α και, κατά συνέπεια, να χρειάζονται διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση[5-7] και 3) στην αναγνώριση της προγνωστικής αξίας του δείκτη του ρυθμού κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 στο Grade 1-2, υπό την έννοια της επιθετικότερης βιολογικής συμπεριφοράς ασθενών Grade 1-2 με αυξημένο Ki-67 συγκριτικά προς ασθενείς του ίδιου Grade αλλά με χαμηλό Ki-67.[5]

Διαφορική Διάγνωστική ΛΛΛ

Η διάγνωση του ΛΛΛ στηρίζεται κατά βάση στον ανοσοφαινότυπο των Β-κυττάρων του βλαστικού κέντρου, ο οποίος χαρακτηρίζει τα νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα: CD10, bcl6, LMO_2, $GCET_1$, HGAL.[8,9] Ωστόσο, με δεδομένα: α) τη θετικότητα στους συγκεκριμένους δείκτες των αντιδραστικών όσο και νεοπλασματικών Β-κυττάρων επί αντιδραστικής λεμφοζιδιακής υπερπλασίας και λεμφοζιακού λεμφώματος, αντιστοίχως, και β) τη μορφολογική «ομοιότητα» μεταξύ αντιδραστικών και νεοπλασματικών βλαστικών κέντρων, η τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΛΛΛ πρέπει να στηρίζεται στη συνδυασμένη αξιολόγηση ανοσομορφολογικών και κυτταρογενετικών δεδομένων όπως: α) στην ταυτοποίηση CD10+ και bcl6+ νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων στο χώρο του λεμφαδένα μεταξύ των νεοπλασματικών λεμφοζιδίων (interfollicular),[8,9] εύρημα το οποίο απουσιάζει επί αντιδραστικής λεμφοζιδιακής υπερπλασίας β) στην ανοσοϊστοχημική ανίχνευση κλωνικότητας στους νεοπλασματικούς όζους υπό την έννοια περιορισμού ελαφρών ή και βαρειών αλύσεων γ) στη μοριακή κυτταρογενετική (FISH) ανίχνευση της μετάθεσης t(14;18) σε ιστικό επίπεδο δ)[10] στη θετικότητα των λεμφωματωδών κυττάρων στην αντιαποπτωτική πρωτεϊνη BCL2, η οποία ταυτοποιείται στο μεγαλύτερο αριθμό των Grade 1-2 ΛΛΛ, ενώ είναι πάντοτε αρνητική επί αντιδραστικής λεμφοζιδιακής υπερπλασίας. Μολαταύτα, με δεδομένη την ύπαρξη ΛΛΛ bcl2 πρωτεϊνη αρνητικών, τα οποία συχνότερα αφορούν στο Grade 3 και ειδικοτερα στο 3Β, η θετικότητα των συγκεκριμένων δεικτών πρέπει να αξιολογείται σε συνάρτηση με την παρουσία της μετάθεσης t(14;18) με FISH η οποία είναι θετική και επί αρνητικών στη bcl-2 πρωτεϊνη ΛΛΛ.[11]

Ποικιλίες ΛΛΛ

Παιδιατρικό ΛΛΛ

Το Παιδιατρικό ΛΛΛ εντάσσεται στη νέα ομάδα των σχετιζόμενων με την ηλικία διακριτών τύπων λεμφωμάτων που αναγνώρισε για πρώτη φορά η WHO 2008 ταξινόμηση.[5] Οι οντότητες αυτές υποδηλώνουν την ύπαρξη άγνωστων προς το παρόν βιολογικών παραγόντων σχετιζόμενων με την ηλικία που είναι καθοριστικής σημασίας τόσο στην παθογένεση και όσο και στις κλινικές εκδηλώσεις ορισμένων ειδικών τύπων λεμφωμάτων.

Οι ουσιαστικές διαφορές του Παιδιατρικού ΛΛΛ συγκριτικά με το ΛΛΛ των ενηλίκων συνοψίζονται σε: α) είναι σπάνιο, με συχνότητα 3% έναντι 29% των ΛΛΛ των ενηλίκων, β) είναι συνήθως σταδίου Ι κατά την αρχική διάγνωση σε αντίθεση με τη γενικευμένη νόσο του ΛΛΛ των ενηλίκων, γ) είναι ιάσιμο ακόμη και με απλή

χειρουργική εξαίρεση και τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα, δ) παρά την ταυτόσημη με το ΛΛΛ των ενηλίκων ιστολογική εικόνα, διαφέρει ανοσοφαινοτυπικά (αρνητικότητα των λεμφωματωδών κυττάρων στην αντιαποπτωτική πρωτεϊνη bcl2) και κυτταρογενετικά [απουσία της κλασικής στο ΛΛΛ των ενηλίκων μετάθεσης t(14;18)]. Τα δεδομένα αυτά υπαινίσσονται διαφορετική μοριακή παθογένεση μεταξύ παιδιατρικού ΛΛΛ και ΛΛΛ των ενηλίκων.[12]

Πρόδρομες βλάβες – ΛΛΛ in situ

Το in situ ΛΛΛ αφορά σε ιστοπαθολογική έννοια και ορίζεται ως η παρουσία Β κυττάρων έντονα θετικών για την πρωτεϊνη bcl-2 μέσα σε ένα βλαστικό κέντρο, το οποίο με καθαρά μορφολογικά κριτήρια είναι αντιδραστικού χαρακτήρα. Τα τελευταία αυτά κυτταρικά στοιχεία ταυτοποιούνται μοριακά ως κλωνικά Β-λεμφοκύτταρα και φέρουν τη μετάθεση t(14;18). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ελάχιστα ή ακόμη και ένα μοναδικό νεοπλασματικό βλαστικό κέντρο μπορεί να παρατηρείται στον υπό μελέτη λεμφαδένα.[5,13]

Οι περιπτώσεις αυτές, εκτός της αρχικά προταθείσας ορολογίας «FL in situ», φέρονται σήμερα στη βιβλιογραφία ως "in situ involvement by FL-like cells" ή "FL-like B-cells of uncertain significance" και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν το ιστικό αντίστοιχο των σπάνιων IgH/bcl2+ κυκλοφορούντων Β κυττάρων σε υγιείς δότες.[3] Στη φάση τουλάχιστον αυτή και επί απουσίας έκδηλης νόσου, προτείνεται η απλή παρακολούθηση μετά σταδιοποίηση.[14]

2. Λεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα

Σύμφωνα με την WHO 2008 ταξινόμηση, το Λεμφαδενικό Λέμφωμα από το Κύτταρο του Μανδύα (ΛΛΚΜ) αφορά στην πλειονότητα των περιπτώσεων (κλασική μορφή), σε μονόμορφο Β λέμφωμα από μικρά και/ή μέσου μεγέθους λεμφοκύτταρα με ήπιες ανωμαλίες στο περίγραμμα της πυρηνικής μεμβράνης και χαρακτηρίζεται από τη μετάθεση t(11;14) σε ποσοστό >95% των περιπτώσεων.[15]

Στη συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, κατά την αρχική εκδήλωση το ΛΛΚΜ είναι γενικευμένο με προσβολή λεμφαδένων και/ή σπλήνα καθώς και διήθηση του μυελού των οστών και/ή του περιφερικού αίματος. Σ' ένα μικρό αριθμό περιπτώσεων η νόσος αφορά πρωτοπαθώς σε διήθηση του γαστρεντερικού συστήματος υπό μορφή μονήρων πολυπόδων, γεγονός στο οποίο αποδίδεται και ο χαρακτηρισμός των συγκεκριμένων περιπτώσεων ως πολλαπλή λεμφωματώδης πολυποδίαση (Multiple Lymphomatous Polyposis).[15]

Ιστολογικά το ΛΛΚΜ, διακρίνεται με βάση τη μορφολογία των κυττάρων: α) στην κλασική μορφή που αφορά και στην πλειονότητα των περιπτώσεων, και β) στις επιθετικές ποικιλίες (aggressive variants).[15,16]

Α. Κλασική μορφή

Η κλασική μορφή της νόσου κυτταρολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονόμορφων μικρών και/ή μέσου μεγέθους κυττάρων με ήπιες ανωμαλίες στο περίγραμμα της πυρηνικής μεμβράνης και απουσία ευδιάκριτων πυρηνίων. Χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί η απουσία μεγάλων ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων στο νεοπλασματικό διήθημα σε αντίθεση με το σύνολο των Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα.

Παράλληλα διακρίνονται τρία αρχιτεκτονικά πρότυπα ανάπτυξης του λεμφωματώδους πληθυσμού στην κλασική μορφή του ΛΛΚΜ: διάχυτο, οζώδες (nodular) και τύπου ζώνης μανδύα (mantle zone), τα οποία συχνά δημιουργούν, σε καθαρά ιστολογικό επίπεδο, θέμα διαφορικής διαγνωστικής από άλλα Β-ΛΜΛ.[15,16] Συγκεκριμένα, στο διάχυτο πρότυπο, το οποίο είναι το συνηθέστερο, παρατηρείται διάχυτη διήθηση από μικρά Β-λεμφοκύτταρα, η οποία συχνά δικαιολογεί τον αποκλεισμο ΧΛΛ/ΛΜΛ όσο και άλλων Β-λεμφωμάτων από μικρά λεμφοκύτταρα. Η απουσία εντούτοις αυξητικών κέντρων καθώς και μεγάλων ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων αποτελούν στοιχεία ενδεικτικά υπέρ ΛΛΚΜ.

Στο οζώδες πρότυπο τα λεμφωματώδη κύτταρα σχηματίζουν ευμεγέθεις συρρέοντες όζους, ετσι ώστε να δικαιολογείται ο αποκλεισμός κατ' αρχήν λεμφοζιδιακού λεμφώματος καθώς και άλλων Β-ΛΜΛ με «οζώδες» ή ασαφώς οζώδες πρότυπο ανάπτυξης όπως το Λεμφαδενικό Λέμφωμα από το Κύτταρο και Οριακής Ζώνης (ΛΛΚΟΖ) και το Λεμφοπλασματοκυτταρικό Λέμφωμα (ΛΠΛ).

Τέλος το πρότυπο τύπου ζώνης μανδύα, το οποίο είναι και το σπανιότερο, χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπερπλαστικών αντιδραστικών βλαστικών κέντρων τα οποία περιβάλλονται από έντονα εκπτυγμένη ζώνη μανδύα λόγω πλήρους διήθησης από το λέμφωμα. Το συγκεκριμένο πρότυπο ανάπτυξης του ΛΛΚΜ μιμείται μορφολογικά έντονα αντιδραστική λεμφοζιδιακή υπερπλασία και μπορεί να διαλάθει κατά την αδρή μορφολογική αξιολόγηση.

Β. Επιθετικές ποικιλίες

Ι. Βλαστοειδής ποικιλία (blastoid variant): τα λεμφωματώδη κύτταρα είναι μικρού ή μέσου μεγέθους με λεπτοκοκκιώδη κατανομή της χρωματίνης έτσι ώστε να μιμούνται λεμφοβλάστες και χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερα αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού.[15,16,17]

ΙΙ. Αναπλαστική ποικιλία (anaplastic variant): τα λεμφωματώδη κύτταρα είναι μέσου ή μεγάλου μεγέθους με πλειόμορφους πυρήνες μιμούμενα κεντροβλάστες ή αναπλαστικά κεντροκύτταρα.[15,16]

Τόσο η βλαστοειδής όσο και η αναπλαστική ποικιλία του ΛΛΜΚ χαρακτηρίζονται από επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά συγκριτικά προς τήν κλασική μορφή του ΛΛΚΜ.[16,17] Σε καθαρά μορφολογικό επίπεδο, η μεν βλαστοειδής ποικιλία δικαιολογεί διαφορική διαγνωστική από λεμφοβλαστικό λέμφωμα ή δε αναπλαστική από διάχυτο Β-Λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα.

Ανοσοφαινοτυπικά τα λεμφωματώδη κύτταρα των ΛΛΚΜ, ανεξαρτήτως κυτταρολογικής ποικιλίας, χαρακτηρίζονται από: α) έντονη έκφραση των Β-δεικτών (CD20, CD79a, PAX5) όσο και ανοσοσφαιρίνης επιφανείας σε αντίθεση με τα αντίστοιχα γνωρίσματα της ΧΛΛ, β) θετικότητα στους δείκτες CD5, CD43, FMC7 και κυκλίνη D1 και αρνητικότητα στους δείκτες CD23, bcl6, CD10, DBA44 στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, το ΛΛΚΜ είναι CD5- (5-10%),[18] CD23+,[15] bcl6+[19] και κυκλίνη D1-.[20] Στην τελευταία αυτή περίπτωση τα λεμφωματώδη κέντρα δυνατόν να είναι κυκλίνη D2+, ή κυκλίνη D3+.

Ένας νέος δείκτης με ενδεχόμενη διαγνωστική και προγνωστική αξία στο ΛΛΚΜ είναι ο μεταγραφικός παράγοντας SOX11, ο οποίος είναι θετικός σε ποσοστό >90% ΛΛΚΜ, ιδίως σε περιπτώσεις αρνητικές για την κυκλίνη D1.[21] Ωστόσο, η θετικότητα του SOX11 και σε άλλες κακοήθεις λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες, όπως το λεμφοβλαστικό λέμφωμα και το Burkitt λέμφωμα, κάνει προφανή την αναγκαιότητα αξιολόγησής του πάντοτε στα πλαίσια ευρείας ανοσομορφολογικής και μοριακής κυτταρογενετικής μελέτης.

Κυτταρογενετικά, το ΛΛΚΜ, επίσης ανεξαρτήτως κυτταρολογικών ποικιλιών, χαρακτηρίζεται από τη μετάθεση t(11;14) σε ποσοστό >95% των περιπτώσεων. Η συγκεκριμένη μετάθεση, η οποία αποτελεί τον ειδικό διαγνωστικό κυτταρογενετικό δείκτη του ΛΛΚΜ κατά την αρχική διάγνωση, ανιχνεύεται με FISH και σε επίπεδο ιστού. Η ανάλυση FISH αποτελεί μεθοδολογία εκλογής για την ανίχνευση της συγκεκριμένης μετάθεσης.

Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό και με τις ανοσοφαινοτυπικές αποκλίσεις από τον «κλασικό» θεωρούμενο ανοσοφαινότυπο του ΛΛΚΜ όπως αυτές έχουν τεκμηριωθεί πρόσφατα: 1) υποδηλώνουν τις σημαντικές δυσχέρειες στη διαφορική διαγνωστική του ΛΛΚΜ από άλλα Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα και 2) κάνουν προφανή την αναγκαιότητα της ευρείας ανοσομορφολογικής (ανοσομορφολγία/ανοσοαρχιτεκτονική) όσο και/ή μοριακής κυτταρογενετικής μελέτης σε επίπεδο ιστού κατά τη διαγνωστική προσέγγιση των Β-λεμφωμάτων από μικρά ή μεγάλα κύτταρα.

3. Λεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο της οριακής ζώνης

Το λεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο της οριακής ζώνης [(ΛΛΚΟΖ) Nodal Marginal Zone Lymphoma)] είναι πρωτοπαθές λεμφαδενικό Β-λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, το οποίο με ανοσομορφολογικά κριτήρια (ανοσοαρχιτεκτονική/ανοσομορφολογία) μιμείται δευτεροπαθή διήθηση των λεμφαδένων από Β-λέμφωμα από το κύτταρο της οριακής ζώνης: εξωλεμφαδενικό, MALT τύπου ή σπληνικό λέμφωμα από το κύτταρο της οριακής ζώνης. Εξ ορισμού (WHO 2008), η νόσος δεν προσβάλλει εξωλεμφαδενικούς ιστούς όσο και το σπλήνα.[22]

Το ΛΛΚΟΖ είναι σπάνια οντότητα (1-2%) του συνολου των λεμφωμάτων, η οποία στερείται χαρακτηριστικών μορφολογικών (μορφολογία/αρχιτεκτονική), ανοσοφαινοτυπικών, μοριακών και κυτταρογενετικών γνωρισμάτων, γεγονός στο οποίο αποδίδεται και το χαμηλό ποσοστό αναπαραγωγιμότητας κατά τη διάγνωση (μόλις 63%).[23]

Τα λεμφωματώδη κύτταρα παρουσιάζουν ευρύ φάσμα μορφολογικής έκφρασης, συμπεριλαμβανομένων μικρών λεμφοκυττάρων, λεμφοκυττάρων μιμούμενων κύτταρα οριακής ζώνης, μονοκυτταροειδούς τύπου λεμφοκυττάρων, κεντροκυτταρικού τύπου (centrocyte-like) λεμφοκυττάρων, τα οποία αναμιγνύονται με μικρό συγκριτικά αριθμό μεγάλων ενεργοποιημένων Β-κυττάρων.[22] Η πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση είναι συχνό εύρημα στο ΛΛΚΟΖ (22% έως 36%)[22] και, σε συνδυασμό με την απουσία παθογνωμικών κριτηρίων για τη διάγνωση των ΛΛΚΟΖ όσο και του Λεμφοπλασματοκυτταρικού Λεμφώματος (ΛΠΛ), ερμηνεύουν την ισχύουσα σήμερα άποψη ότι μια από τις δυσχερέστερες διαφορικές διαγνώσεις κατά τη διαγνωστική προσέγγιση των Β-ΛΜΛ είναι εκείνη μεταξύ ΛΛΚΟΖ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση και ΛΠΛ.[24]

Τρία αρχιτεκτονικά πρότυπα ανάπτυξης των λεμφωματωδών κυττάρων έχουν περιγραφεί: οζώδες (nodular) το οποίο είναι και το συχνότερο, περιλεμφοζιδιακό (perifollicular) και διάχυτο.[22] Στο οζώδες πρότυπο τα λεμφωματώδη κύτταρα περιβάλλουν ή πλήρως αποικίζουν (colonization) αντιδραστικά βλαστικά κέντρα λεμφοζιδίων, όπως αναδεικνύεται ανοσοϊστοχημικά (στις ασαφείς μορφολογικά περιπτώσεις) από την παρουσία υπολειμμάτων του δικτύου των δενδριτικών δικτυοκυττάρων των βλαστικών κέντρων (CD21+, CD23+, CD35+) καθώς και του άλλοτε άλλου αριθμού Β-κυττάρων των βλαστικών κέντρων (bcl6+, CD10+, LMO2+ GCET+) εντός των όζων. Στο περιλεμφοζιδιακό πρότυπο, τα λεμφωματώδη κύτταρα περιβάλλουν, χωρίς συνήθως να διηθούν, αντιδραστικά (bcl2-, bcl6+, CD10+) βλαστικά κέντρα λεμφοζιδίων, κατά το πρότυπο της φυσιολογικής οριακής ζώνης. Το διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης χαρακτηρίζεται από την παρουσία ευμεγέθων ομάδων λεμφωματωδών κυττάρων, συχνά μονοκυτταροειδούς τύπου, ενώ απουσιάζουν αντιδραστικά βλαστικά κέντρα. Τα προαναφερθέντα πρότυπα ανάπτυξης των λεμφωματωδών κυττάρων μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο λεμφαδένα.

Ανοσοφαινοτυπικά, τα λεμφωματώδη κύτταρα του ΛΛΚΟΖ στερούνται ειδικού ανοσοφαινοτυπικού δείκτη και στην πλειονότητα των περιπτώσεων, εκτός της θετικότητας στους Β-δείκτες (CD20, CD79a), ταυτοποιούνται ως: CD5-/CD23-/CD10-/bcl6-/κυκλίνη D1-, Bcl2+, DMA44-. Ένα μικρό ποσοστό ΛΛΚΟΖ χαρακτηρίζεται από την παρουσία IgD ανοσοσφαιρίνης (σπληνικός υπότυπος του ΛΛΚΟΖ).[22,24]

Έχουν αναφερθεί ποικίλες αποκλίσεις από τον θεωρούμενο ως «κλασικό» φαινότυπο του ΛΛΚΟΖ, με την έννοια της θετικότητας των λεμφωματωδών κυττάρων σε άλλοτε άλλο ποσοστό και με ποικίλλουσα ένταση θετικοτητας (σε μικρό ποσοστό περιπτώσεων) στους δείκτες CD5[24] ή CD23 ή CD43,[24] IgD ή CD10 και σπανιότερα bcl6. Αυτό δυσχεραίνει τη διαφορική διαγνωστική από άλλες «μορφολογικά» όμοιες κακοήθεις Β-λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες από μικρά λεμφοκύτταρα, μεταξύ άλλων και εκείνες που χαρακτηρίζονται από πλάσματοκυτταρική διαφοροποίηση.

Τέλος, ιδιαίτερα δύσκολη πρόκληση στη διαγνωστική προσέγγιση των ΛΛΚΟΖ είναι η εκτίμηση του αριθμού των μεγάλων Β λεμφοκυττάρων και η σημασία τους αναφορικά με την πιθανότητα εκτροπής της νόσου σε διάχυτο Β-λέμφωμα από μεγάλα λεμφοκύτταρα (ΔΒΛΜΛ). Το γεγονός αυτό αποδίδεται αφενός μεν στην απουσία θεσπισμένου ιστολογικού βαθμού κακοήθειας (grading), όπως στο λεμφοζιδιακό λέμφωμα, όσο και στην απουσία σαφώς καθορισμένων κριτηρίων για την εκτροπή του ΛΛΚΟΖ προς ΔΒΛΜΛ.[24] Σήμερα, ωστόσο, είναι πλέον αποδεκτό, ότι κλινικοπρογνωστική αξία έχει μόνο η παρουσία ευμεγέθων ομάδων (sheets) από μεγάλα Β-κύτταρα και όχι το απόλυτο ποσοστό τους. Έτσι, περιπτώσεις με ποσοστό μεγάλων Β λεμφοκυττάρων >20% όσο και <20%, χωρίς εντούτοις παρουσία ευμεγέθων αθροίσεων, στερούνται διαφορών ως προς την πρόγνωση και επιβίωση της νόσου.[25]

Παιδιατρικό ΛΛΚΟΖ

Το παιδιατρικο ΛΛΚΟΖ αποτελεί ποικιλία (variant) του ΛΛΚΟΖ λόγω των διακριτών ανοσοφαινοτυπικών, γονοτυπικών και κλινικών χαρακτηριστικών του, μεταξύ των οποίων και η σαφής υπεροχή του σε αγόρια έναντι των κοριτσιών (20:1).[26]

Λόγω της αρχιτεκτονικής ανάπτυξής του (πρότυπο οριακής ζώνης), το παιδιατρικό ΛΛΚΟΖ δημιουργεί θέμα διαφοροδιάγνωσης από την άτυπη υπερπλασία της οριακής ζώνης (Atypical Marginal Zone Hyperplasia), η οποία επίσης παρατηρείται στην παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται ανοσοϊστοχημικά από περιορισμό λ ελαφριών αλυσίδων (μονοτυπία).[27] Ωστόσο, η PCR ανάλυση τεκμηριώνει συνήθως τον πολυκλωνικό χαρακτήρα της άτυπης υπερπλασίας της οριακής ζώνης σε αντιδιαστολή με την επιβεβαίωση του μονοκλωνικού χαρακτήρα του παιδιατρικού ΛΛΚΟΖ. Το παιδιατρικό ΛΛΚΟΖ, αντίθετα από το ΛΛΚΟΖ των ενηλίκων, χαρακτηρίζεται από άριστη πρόγνωση με συντηρητική θεραπεία.[22]

4. Λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα

Το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα [(ΛΠΛ) Lymphoplasmacytic Lymphoma)] είναι Β λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, λεμφοπλασμοκυττοειδή λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μικρό αριθμό μεγάλων ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων. Η νόσος διηθεί συνήθως το μυελό των οστών και σπανιότερα τους λεμφαδένες και/ή το σπλήνα, ενώ φείδεται των εξωλεμφαδενικών περιοχών. Το ΛΠΛ δεν πληρεί κριτήρια άλλων Β-λεμφωμάτων με δυνητική πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση όπως το ΛΛΚΟΖ, το ΛΛΛ, το ΛΛΚΜ και η ΧΛΛ/ΛΜΛ, έτσι ώστε η διάγνωση του ΛΠΛ να τίθεται εξ αποκλεισμού.[28]

Οι περισσότερες περιπτώσεις ΛΠΛ διαγιγνώσκονται στην οστεομυελική βιοψία, η οποία χαρακτηρίζεται από άλλοτε άλλης έκτασης Β-λεμφική και πλασματοκυτταρική διήθηση, με μη ειδικό ωστόσο αρχιτεκτονικό πρότυπο διήθησης υπό την έννοια της παρουσίας ενδιάμεσης (interstitial) διήθησης με ή χωρίς παρουσία: α) οζοειδών (nodular) αθροίσεων, β) παραδοκιδώδους (paratrabecular) ανάπτυξης και γ) διάχυτης διήθησης. Τα μικρά Β-λεμφοκύτταρα αναμιγνύονται με άλλοτε άλλο αριθμό λεμφοπλασμοκυττοειδών λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, με χαρακτηριστική παρουσία ενδοπυρηνικών PAS+ εγκλείστων (Dutcher bodies). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, παρατηρείται αυξημένος αριθμός σιτευτικών κυττάρων (mast cells), στα οποία αποδίδεται η επαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού του λεμφώματος, χωρίς εντούτοις να θεωρούνται δείκτες ευαίσθητοι ή ειδικοί της νόσου. Παράλληλα το ΛΠΛ δυνατόν να χαρακτηρίζεται από την παρουσία εναποθέσεων ανοσοσφαιρίνης, αμυλοειδούς[24,28].

Η διάγνωση του ΛΠΛ στην ΟΒ όταν συνυπάρχει IgM παραπρωτεΐνη δε δημιουργεί ιδιαίτερους διαφοροδιαγνωστικούς προβληματισμούς από άλλα Β-ΛΜΛ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση, με εξαίρεση τη διήθηση του μυελού από ΛΛΚΟΖ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.

Αντίθετα, η τεκμηρίωση της διάγνωσης του ΛΠΛ σε εξωμυελικές περιοχές (λεμφαδένες/σπλήνας) είναι ιδιαίτερα προβληματική, λόγω της απουσίας ειδικών της νόσου ανοσομορφολογικών κριτηρίων και της αλληλοεπικάλυψης με σχετιζόμενες οντότητες, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το ΛΛΚΟΖ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.[24]

Το «κλασικό» και συχνότερο πρότυπο ανάπτυξης του ΛΠΛ στους λεμφαδένες αφορά σε μονότονη διάχυτη διήθηση από μικρά Β-λεμφοκύτταρα, λεμφοπλασμοκυτοειδή λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα με διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του λεμφαδένα, υπό την

έννοια ανοιχτών λεμφοκόλπων και παρουσίας μικρών αντιδραστικών λεμφοζιδίων κατά την παρυφή του λεμφαδένα.[28,29] Τα δεδομένα αυτά διαφοροποιούν το ΛΠΛ από το ΛΛΚΟΖ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση. Το τελευταίο αυτό **στερείται ανοιχτών λεμφοκόλπων** και χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλων, πλήρως σχεδόν αποικισθέντων από το λέμφωμα βλαστικών κέντρων των λεμφοζιδίων, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία ευμεγέθων υπολειμμάτων του δικτύου των δενδριτικών δικτυοκυττάρων των βλαστικών κέντρων (CD21+, CD23+, CD35+).

Σπανιότερα, παρατηρείται ασαφώς οζώδες πολύμορφο πρότυπο διήθησης του λεμφαδένα με κατάργηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του με την έννοια της παρουσίας ασαφών οζοειδών αθροίσεων από μικρά λεμφοκύτταρα, λεμφοπλασμοκυττοειδή λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μικρό αριθμό μεγάλων ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων ή ιστιοκύτταρα. Χαρακτηριστικά σημειώνεται η απουσία υπολειμμάτων του DRC αντίστοιχα προς τους πολύμορφους αυτούς όζους.[28]

Κατ' αναλογία προς το ΛΛΚΟΖ, δεν υφίσταται, προς το παρόν τουλάχιστον, αποδεκτή μέθοδος αξιολόγησης του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας (grading) του ΛΠΛ. Συνεπώς, η διάγνωση εκτροπής της νόσου σε ΔΒΛΜΛ προϋποθέτει την ύπαρξη ευμεγέθων ομάδων (sheets) από μεγάλα ενεργοποιημένα Β-κύτταρα, ανεξαρτήτως του απόλυτου ποσοστού τους.[24,25]

Ανοσοφαινοτυπικά, το ΛΠΛ εξ ορισμού χαρακτηρίζεται από την παρουσία κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων με ταυτόσημο περιορισμό ελαφράς αλύσου. Τα Β-Λεμφοκύτταρα, εκτός των Β-δεικτών (CD20, CD79a, PAX-5), συνήθως εκφράζουν ανοσοσφαιρίνη επιφανείας/κυτταροπλάσματος IgM, σπανιότερα IgG και σπάνια IgA, ενώ είναι συνήθως αρνητικά στους δείκτες CD5, CD10, DBA44, κυκλίνη D1, CD23, CD43.[27] Σπάνια, τα νεοπλασματικά κύτταρα του ΛΠΛ δυνατό να εμφανίζουν ανώμαλη έκφραση ενός και σπανιότερα περισσότερων από τους παραπάνω δείκτες, θέτοντας θέμα διαφορικής διαγνωστικής από άλλα Β-ΛΜΛ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.[29] Έτσι, δεδομένα πρόσφατων μελετών αναφέρονται στη θετικότητα των Β-λεμφοκυττάρων του ΛΠΛ σε ποσοστά από 17%-43% στο CD5, 16%-43% στο CD10 και 20%-58% στο CD23.[30] Εντούτοις, πρέπει να επισημανθεί ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων ΛΠΛ, οι δείκτες αυτοί είτε παρουσιάζουν ασθενή έκφραση είτε δεν αφορούν στο σύνολο των λεμφωματωδων κυττάρων.[29] Τα πρόσφατα αυτά δεδομένα υποδηλώνουν την αναγκαιότητα της ποιοτικής και ποσοτικής συνεκτίμησης των ανοσοφαινοτυπικών δεικτών πάντοτε μέσα στα πλαίσια της ενδελεχούς αξιολόγησης της ανοσοαρχιτεκτονικής και ανοσομορφολογίας των Β-ΛΜΚ σε επίπεδο επαρκούς για αξιολόγηση ιστού.

Πρόσφατα ταυτοποιήθηκε σε ιδιαίτερα αυξημένο αριθμό ΛΠΛ μια επαναλαμβανόμενη μετάλλαξη στο γονίδιο MYD88 (MYD88, L265P). Αν ληφθεί υπόψη ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη παρατηρείται με μικρή συχνότητα σε περιορισμένο αριθμό άλλων Β-ΛΜΛ, θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ειδικός διαγνωστικός δείκτης υπέρ του ΛΠΛ.[31,32]

Διαφορική διαγνωστική πρωτοπαθών λεμφαδενικών και λευχαιμικών Β-ΛΜΛ

Τα Β-ΛΜΛ με πρωτοπαθή διήθηση των λεμφαδένων, και/ή του αίματος αφορούν σε μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά, κυτταρογενετικά, μοριακά και κλινικά ετερογενή ομάδων νόσων. Η διαφορική διαγνωστική (ΔΔ) των ποικίλων υποτύπων των Β-ΛΜΛ είναι επιβεβλημένη λόγω των άμεσων κλινικοπρογνωστικών και θεραπευτικών προεκτάσεων που συνεπάγεται κάθε διάγνωση και στηρίζεται στο συνδυασμό «χαρακτηριστικών» των υποτύπων μορφολογικών, ανοσομορφολογικών, κυτταρογενετικών και κλινικών δεδομένων.

Ωστόσο, ενώ η αρχή αυτή ισχύει για την πλειονότητα των ΛΛΛ και το ΛΚΜ, τα οποία χαρακτηρίζονται από ειδικούς της νόσου ανοσοφαινοτυπικούς και κυτταρογενετικούς δείκτες, δεν βρίσκει εφαρμογή στο ΛΠΛ και το ΛΛΚΟΖ με ή χωρίς πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση τα οποία στερούνται ειδικής κυτταρογενετικής ανωμαλίας καθώς και ειδικών ανοσοφαινοτυπικών δεικτών.

Παράλληλα, η ευρεία ανοσοφαινοτυπική μελέτη των Β-ΛΜΛ κατέδειξε: 1) ανώμαλη έκφραση ανοσοφαινοτυπικών δεικτών οι οποίοι παλαιότερα εθεωρούντο «χαρακτηριστικοί» ορισμένων υποτύπων των Β-ΛΜΛ και σε άλλους υποτύπους και 2) δυνητική απουσία ανοσοφαινοτυπικών δεικτών θεωρούμενων ως «χαρακτηριστικών» για συγκεκριμένους υπότυπους.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα των διαφοροδιαγνωστικών προκλήσεων για τον αιματοπαθολογανατόμο στην τρέχουσα διαγνωστική προσέγγιση των λεμφαδενικών και λευχαιμικών Β-ΛΜΛ αποτελούν τα ζητήματα ΔΔ:

- ΛΠΛ από το ΛΛΚΟΖ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση λόγω της απουσίας «ειδικών» των νόσων μορφολογικών, ανοσομορφολογικών και κυτταρογενετικών κριτηρίων καθώς και της μορφολογικής και ανοσοφαινοτυπικής αλληλοεπικάλυψής τους.
- ΛΛΚΟΖ με ή χωρίς πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση από τη μεταστατική διηθηση των λεμφαδένων από λανθάνον εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο της οριακής ζώνης, MALT-τύπου και πολύ σπανιότερα σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης.
- ΛΛΚΟΖ με εκτεταμένη πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση από διήθηση του λεμφαδένα από εξωμυελικό πλασμοκύττωμα ή πολλαπλούν μυέλωμα.
- CD10+ ΛΛΚΟΖ με κατεξοχήν οζώδες πρότυπο ανάπτυξης από CD10+ ΛΛΛ.
- CD10- ΛΛΛ από ΛΛΚΟΖ με οζώδες πρότυπο ανά-

πτυξης.
- bcl2- ΛΛΛ Grade 3 από Bcl2- αντιδαστική λεμφοζιακή υπερπλασία.
- του συνόλου των Λεμφαδενικών Β-ΛΜΛ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση από τη συνύπαρξή τους με διακριτό πλασματοκυτταρικό νεόπλασμα (μεταστατική διήθηση λεμφαδένα από πολλαπλούν μυέλωμα ή εξωμυελικό πλασμοκύττωμα).
- στην οστεομυελική βιοψία, πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας από την παρουσία της αμιγώς πλασματοκυτταρικής συνιστώσας λεμφαδενικων Β-λεμφωμάτων με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση μετά τη θεραπεία με Rituximab.
- ΧΛΛ CD5+ CD23- από ΛΛΚΜ
- CD5+ CD23+ ΛΛΚΜ από ΧΛΛ
- κυκλίνη D1+ ΔΒΛΜΛ από ΛΚΜ

Συνεπώς, γίνεται προφανής η αναγκαιότητα της συνδυασμένης αξιολόγησης των μορφολογικών (αρχιτεκτονική/κυτταρική σύνθεση), ανοσοφαινοτυπικών, κυτταρογενετικών δεδομένων πάντα σε συνδυασμό με τις κλινικές πληροφορίες και την ενδεχόμενη προηγηθείσα θεραπεία κατά τη διαγνωστική προσέγγιση των λεμφαδενικών Β-ΛΜΛ.

II. Πρωτοπαθή σπληνικά Β-λεμφώματα από μικρά λεμφοκύτταρα

Στα πλαίσια της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης των ΚΝΛΙ, ο σπλήνας διηθείται πρωτοπαθώς από ομάδα Β-ΛΜΛ με διακριτή μακροσκοπική και ιστολογική εικόνα, χωρίς παθογνωμονικό ανοσοφαινότυπο και η κυτταρογενετικό ή μοριακό προφίλ στο μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων. Τα λεμφώματα αυτά, τα οποία προσβάλλουν αποκλειστικά και μόνο το σπλήνα με παράλληλη διήθηση του μυελού των οστών και/ή του περιφερικού αίματος, αφορούν σε δύο ομάδες με διακριτή μακροσκοπική όσο και ιστολογική εικόνα.

Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει το σπληνικό λέμφωμα της οριακής ζώνης [(Splenic Marginal Zone Lymphoma (SMZL)], που χαρακτηρίζεται από κεχροειδή μακροσκοπική και οζώδη μικροσκοπική εικόνα, και η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τρεις οντότητες: σπληνικό Β-λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα με διάχυτη διήθηση του ερυθρού πολφού [(Splenic Diffuse Red Pulp Small B-Cell Lymphoma (SDRL)], ποικιλία της λευχαιμίας από τριχωτά λεμφοκύτταρα [Hairy-cell Leukemia Variant (HCL-V)] και λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα [Hairy Cell Leukemia (HCL)], με ομοιογενή μακροσκοπική και διάχυτη ιστολογική εικόνα με την έννοια της πλήρους διάχυτης διήθησης του ερυθρού πολφού. Στην αναθεωρημένη WHO 2008 ταξινόμηση, το SMZL[33] και η HCL[34] αφορούν σε διακριτές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες, ενώ τα SDRL και η HCL-V αποτελούν προσωρινές (provisional) οντότητες και αφορούν στους βασικούς εκπροσώπους της ομάδας των σπληνικών Β-λεμφωμάτων/λευχαιμιών αταξινόμητων (Splenic B-Cell Lymphoma/Leukemia unclassifiable) της ταξινόμησης αυτής.[35]

Ο μυελός των οστών διηθείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων από τα πρωτοπαθή σπληνικά Β-ΛΜΛ, χωρίς όμως, σε αντίθεση με το σπλήνα, ειδικό πρότυπο διήθησης ή ειδική μορφολογία. Έτσι, σε επίπεδο οστεομυελικής βιοψίας είναι αδύνατη η ΔΔ μεταξύ SMZL και SDRL και HCL-V. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι, προς το παρόν τουλάχιστον, η οστεομυελική βιοψία δεν είναι δυνατό να υποκαταστήσει την αξία της σπληνεκτομής, όσον αφορά στην τεκμηρίωση των ξεχωριστών υποτύπων των πρωτοπαθών σπληνικών Β-ΛΜΛ με αποκλειστική διήθηση του σπλήνα.[24]

Α. Πρωτοπαθή Σπλήνικά Β-ΛΜΛ με Οζώδες Πρότυπο Ανάπτυξης

1. Σπληνικό Λέμφωμα της Οριακής Ζώνης (ΣΛΟΖ)

Το ΣΛΟΖ είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των πρωτοπαθών σπληνικών Β-ΛΜΛ. Η κεχροειδής μακροσκοπική εικόνα αντικατοπτρίζει την ιστολογική έκφραση, με την έννοια της αξιόλογης, συνήθως, έκπτυξης του λευκού πολφού υπό μορφή ευμεγέθων οζοειδών λεμφωματωδών αθροίσεων, οι οποίες μπορεί να συρρέουν και επιγενώς διηθούν σε άλλοτε άλλο βαθμό τον ερυθρό πολφό. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι όζοι χαρακτηρίζονται από δίμορφη (διφασική) μορφολογία. Συγκεκριμένα, μια εσώτερη ζώνη από μικρά λεμφοκύτταρα, μιμούμενη τα κύτταρα της ζώνης του μανδύα, περιβάλλεται από ευρύτερη ζώνη από μέσου μεγέθους κυτταρικά στοιχεία με διαυγές πρωτόπλασμα, που μιμούνται τα κύτταρα της οριακής ζώνης του σπλήνα. Τα κυτταρικά αυτά στοιχεία αναμιγνύονται με μικρό αριθμό μεγάλων ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων.[33] Πρόσφατα περιγράφηκαν περιπτώσεις ΣΛΟΖ με μονοφασική μορφολογία με την έννοια μονόμορφου και όχι δίμορφου πληθυσμού στους λεμφωματώδεις όζους. [36,37]

Τα λεμφωματώδη κύτταρα του ΣΛΟΖ είτε περιβάλλουν αντιδραστικά (bcl2-) βλαστικά κέντρα είτε διηθούν πλήρως τα βλαστικά κέντρα του λευκού πολφού στα πλαίσια αποικισμού τους, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία υπολειμμάτων του δικτύου των δενδριτικών δικτυοκυττάρων των βλαστικών κέντρων (CD21+, CD23+, CD35+) στις κεντρικές μοίρες των όζων. Σε ποσοστό 21-74%, το ΣΛΟΖ χαρακτηρίζεται από πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση υπό μορφή μονοκλωνικών πλασματοκυττάρων ταυτόσημης κλωνικότητας με τα λεμφωματώδη κύτταρα είτε εντός της περιφερικής ζώνης του ΣΛΟΖ είτε στο μεταξύ των λεμφωματωδών όζων χώρο του σπλήνα είτε, τέλος, με τη μορφή αθροίσεων εντός των αποικισθέ-

ντων από το λέμφωμα βλαστικών κέντρων του λευκού πολφού.[38] Στο 1/3 των περιπτώσεων ΣΛΟΖ με πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση συνυπάρχει μονοκλωνική IgM παραπρωτεϊνη στον όρο, γεγονός το οποίο, ιδίως στο μυελό των οστών δικαιολογεί τον αποκλεισμό ΛΠΛ.

Ο ανοσοφαινότυπος του ΣΛΟΖ, σε αντίθεση με τους «παθογνωμονικούς» φαινότυπους του ΛΛΛ όσο και του ΛΛΚΜ, της HCL και της ΧΛΛ, είναι χαρακτηριστικός όχι όμως παθογνωμονικός της νόσου, λόγω της απουσίας ειδικών του ΣΛΟΖ δεικτών, προς το παρόν τουλάχιστον, κατ' αναλογία προς τους μη ειδικούς φαινότυπους των Β-ΛΜΛ από το κύτταρο της οριακής ζώνης (MALT, ΛΛΚΟΖ).[33] Ετσι τα λεμφωματώδη κύτταρα του ΣΛΟΖ είναι CD20+, CD79a+ στο σύνολο των περιπτώσεων, DBA44+ και CD27+ σε μεγάλο αριθμό όχι όμως στο σύνολο των περιπτώσεων ΣΛΟΖ, ενώ στην πλειονότητα των περιπτώσεων και σε επίπεδο ιστού είναι αρνητικά στους δείκτες: CD5, CD10, CD23, bcl6, CD43, CD10, CD123, Annexin A, κυκλίνη D1.[33,36]

Παράλληλα εκφράζουν συνήθως ανοσφαιρίνη επιφάνειας IgM και IgD σε αντίθεση με τα υπόλοιπα λεμφώματα της οριακής ζώνης (MALT και ΛΛΚΟΖ), με εξαίρεση μικρο αριθμό περιπτώσεων ΛΛΚΟΖ, σπληνικού υποτύπου.

Διαφορική Διάγνωση του ΣΛΟΖ στο Σπλήνα

Η ΔΔ του ΣΛΟΖ στο σπλήνα αποτελεί διαγνωστική παγίδα επειδή περιλαμβάνει ευρύ φάσμα Β-ΛΜΛ όσο και αντιδραστικών λεμφοϋπερπλαστικών εξεργασιών με «κεχροειδή» μακροσκοπική εικόνα όσο και κατεξοχήν οζώδες ιστολογικό πρότυπο ανάπτυξης, έτσι ώστε να μιμούνται ΣΛΟΖ.

α. ΔΔ ΣΛΟΖ από Β-ΛΜΛ

Β-ΛΜΛ τα οποία σε επίπεδο σπληνεκτομής μιμούνται μορφολογικά το ΣΛΟΖ είναι κυρίως το ΛΛ, το ΛΚΜ και, σε μικρότερη έκταση, η ΧΛΛ, η Β-ΠΛΛ και το μεταστατικό στο σπλήνα εξωλεμφαδενικό λέμφωμα MALT τύπου. Στην πλειονότητά τους, αυτά τα λεμφώτατα διηθούν συνήθως δευτεροπαθώς το σπλήνα στα πλαίσια γενικευμένης νόσου. Σπάνια, πρόκειται για πρωτοπαθη διήθηση του σπλήνα χωρίς λεμφαδενικές ή άλλες εντοπίσεις, εκτός του μυελού των οστών.

Β-ΛΜΛ τα οποία διηθούν πρωτοπαθώς το σπλήνα και αναγνωρίζονται σήμερα ως διακριτές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες με απώτερες κλινικοπρογνωστικές προεκτάσεις είναι το ΛΛ και το ΛΚΜ. Εκτός από το οζώδες ιστολογικό πρότυπο ανάπτυξης στο σπλήνα, τα τελευταία αυτά λεμφώματα χαρακτηρίζονται συχνά και από διφασική μορφολογία, κατ' αναλογία προς το ΣΛΟΖ.[39] Ωστόσο, η ευρεία ανοσοϊστοχημική και/ή μοριακή κυτταρογενετική μελέτη με FISH σε ιστολογικές τομές σπληνικού παρεγχύματος, με την έννοια της ανάδειξης στην πλειονότητα των περιπτώσεων του «παθογνωμικού» ανοσοφαινοτυπικού και κυτταρογενετικού τους προφίλ, συμβάλλει καθοριστικά στη ΔΔ τους από το ΣΛΟΖ.

Μέχρι πρόσφατα, το ενδοκολποειδικό (intrasinusoidal) αρχιτεκτονικό πρότυπο διήθησης του μυελού των οστών εθεωρείτο παθογνωμικό του ΣΛΟΖ. Πλέον, γνωρίζουμε ότι το συγκεκριμένο πρότυπο μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε άλλες αμιγώς σπληνικές κακοήθεις ή καλοήθεις λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες όσο και σε πρωτοπαθή και/ή δευτεροπαθή στο σπλήνα Β-ΛΜΛ όπως το ΛΚΜ, το MALT λέμφωμα και το ΛΛ. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, αν ληφθεί υπόψη ότι το αμιγώς σπληνομεγαλικό ΛΚΜ με λευχαιμική διήθηση αναγνωρίζεται πλέον ως διακριτή οντότητα με ιδιαίτερα ήπια βιολογική συμπεριφορά,[40] συγκριτικά προς την επιθετική συμπεριφορά του λεμφαδενικού ΛΚΜ.

β. Διαφορική διάγνωση του ΣΛΟΖ από αντιδραστικές Β-λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες με οζώδες πρότυπο ανάπτυξης στο σπλήνα

Πρόκειται για: α) την αντιδραστική υπερπλασία της οριακής Ζώνης και β) την εμμένουσα πολυκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (Persistent Polyclonal B-Lymphocytosis (PPBL).

1. Αντιδραστική Υπερπλασία της Οριακής Ζώνης του Σπλήνα

Η ΔΔ της αντιδραστικής υπερπλασίας της οριακής ζώνης από το ΣΛΟΖ όσο και άλλα σπληνικά Β-ΛΜΚ σε υλικό σπληνεκτομής στηρίζεται στην τεκμηρίωση α) του πολυκλωνικού χαρακτήρα της νόσου σε ανοσοϊστοχημικό και/ή μοριακό επίπεδο και β) στην απουσία του δείκτη DBA44, ο οποίος είναι συνήθως θετικός στο ΣΛΟΖ, πάντοτε βέβαια στα πλαίσια συνεκτίμησης της κλινικοεργαστηριακής εικόνας του ασθενούς.

2. Εμμένουσα Πολυκλωνική Β-Λεμφοκυττάρωση (ΕΠΒΛ)

Η ΕΠΒΛ είναι σπάνια λεμφοϋπερπλαστική νόσος, άγνωστης αιτιολογίας και ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς, η οποία προσβάλει νέες γυναίκες, συνήθως καπνίστριες, οι περισσότερες με γονότυπο HLA-DR7. Χαρακτηρίζεται κλινικά από αξιόλογη σπληνομεγαλία, λεμφοκυττάρωση, πολυκλωνική IgM στον ορό και φαινότυπο IgM+IgD+CD27+DBA44-.[41]

Η ΕΠΒΛ στο σπλήνα μιμείται το ΣΛΟΖ υπό την έννοια οζώδους έκπτυξης του λευκού πολφού με επιγενή αξιόλογη διήθηση του ερυθρού πολφού. Πρόκειται ωστόσο για πολυκλωνικά Β-λεμφοκύτταρα (IgM+, IgD+) όσο και πλασματοκύτταρα με κατεξοχήν IgM πολυκλωνική κυτταροπλασματική ανοσοσφαιρίνη.

Προβλήματα διαφορικής διαγνωστικής από το ΣΛΟΖ μπορεί να προκύψουν κυρίως σε επίπεδο οστεομυελικής βιοψίας λόγω της ενδοκολποειδικής ανάπτυξης Β-λεμφοκυττάρων και στις δύο οντότητες.[42] Ωστόσο, η συνεκτίμηση με τις υπόλοιπες κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους (κλινικό ιστορικό, πολύκλωνική IgM στον ορό, «κλασσικός» IgM+, IgD+, CD27+ φαινότυπος πολυκλωνικών Β-λεμφοκυττάρων με κυτταρομετρία ροής στο αίμα και το μυελό των οστών) συμβάλλει ουσιαστικά στη Δ.Δ. της ΕΠΒΛ από το ΣΛΟΖ. Παράλληλα, η απουσία θετικότητας στο DBA.44 στο σύνολο των Β-λεμφικών στοιχείων της ΕΠΒΛ, σε αντίθεση με τη θετικότητα του συγκεκριμένου δείκτη στην πλειονότητα των πρωτοπαθών σπληνικών Β-ΛΜΛ σε επίπεδο σπληνεκτομής και/ή οστεομυελικής βιοψίας, ενισχύει περαιτέρω τη διάγνωση της ΕΠΒΛ.

Β. Πρωτοπαθή Σπληνικά Β-ΛΜΛ με διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης

Οι βασικοί εκπρόσωποι της ομάδας αυτής των πρωτοπαθών σπληνικών Β-ΛΜΛ αφορούν: Ι) στις προσωρινές (provisional) κατά WHO 2008 οντότητες: 1) σπληνικό λέμφωμα από μικρά Β-λεμφοκύτταρα με διάχυτη διήθηση του ερυθρού πολφού (SDRL), 2) ποικιλία της λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα (HCL-V) και ΙΙ) στη διακριτή κατά WHO 2008 οντότητα της λευχαιμίας από Τριχωτά κύτταρα (HCL).

Προσωρινές Οντότητες

1. Σπληνικό Λέμφωμα από μικρά Β-Λεμφοκύτταρα με διάχυτη διήθηση του Ερυθρού πολφού

Το SDRL *μακροσκοπικά* χαρακτηρίζεται από ομοιογενή επιφάνεια διατομής του σπλήνα, ενώ *ιστολογικά* από διάχυτη διήθηση του ερυθρού πολφού (κολποειδή και σπληνικές χορδές) με επιγενή μαζική διήθηση και ατροφία των λευκού πολφού έτσι ώστε να απουσιάζουν συνήθως ιστολογικά ή ανοσοϊστοχημικά υπολειμματικές Β-περιοχές του λευκού πολφού. Η λεμφωματώδης διήθηση είναι χαρακτηριστικά μονόμορφη, σε αντίθεση με τη δίμορφη συνήθως μορφολογία του ΣΛΟΖ, ενώ τα λεμφωματώδη κύτταρα είναι συνήθως μικρού και/ή μέσου μεγέθους. Χαρακτηριστικά, σε αντίθεση με το ΣΛΟΖ απουσιάζουν: α) βλαστικά κέντρα, β) διαφοροποίηση τύπου οριακής ζώνης και γ) πλασματοκυτταρική διαφοροποίηση.[35]

Ανοσοϊστοχημικά το SDRL, εκτός των παν-Β δεικτών (CD20+, CD79a+, PAX5+), είναι στην πλειονότητα των περιπτώσεων θετικό στους δείκτες DBA44 και CD27 ενώ αρνητικό στους δείκτες CD5, CD25, CD123, CD10, CD23 και Annexin A.[35]

Το πρότυπο διήθησης του μυελού των οστών στην ΟΒ επί SDRL είναι συχνά ενδοκολποειδικό με συνοδό ενδιάμεση, συνήθως, και σπάνια οζώδη διήθηση. Παρότι από ορισμένους συγγραφείς υποστηρίζεται ότι το ενδοκολποειδικό πρότυπο αυτό είναι χαρακτηριστικό του SDRL, τα δεδομένα άλλων μελετών δεν επιβεβαιώνουν τη θεση αυτή.[24]

2. Ποικιλία της Λευχαιμίας από τριχωτά κύτταρα

Παρά τη μαζική σπληνομεγαλία όσο και τις μακροσκοπικές και μορφολογικές ομοιότητες (αρχιτεκτονική ανάπτυξης) που χαρακτηρίζουν το SDRL και τη HCL-V, η κυτταρική μορφολογία διαφέρει μεταξύ των δύο οντοτήτων, καθώς τα λεμφωματώδη κύτταρα επί HCL-V είναι συνήθως μέσου ή μεγάλου μεγέθους με ευδιάκριτο ηωσινόφιλο πυρήνιο σε αντίθεση με τα κατεξοχήν μικρά κύτταρα της SDRL. Παράλληλα, η HCV-L χαρακτηρίζεται σε αυξημένο ποσοστό από αξιόλογη λεμφοκυττάρρωση με συνοδό θρομβοπενία.[43]

Ανοσοφαινοτυπικά, τα λεμφωματωδη λεμφοκύτταρα της HCL-V παρουσιάζουν επίσης σημαντικές ομοιότητες με το SDRL, ενώ ο μυελός των οστών επί HCL-V χαρακτηρίζεται συχνά από ενδοκολποειδικό πρότυπο διήθησης και σπανιότερα ενδιάμεσο ή οζώδες.

Διαφορική Διάγνωση Πρωτοπαθών Σπληνικών Β-ΛΜΛ με Διάχυτο πρότυπο διήθησης στο Σπλήνα

Τόσο το SDRL όσο και η HCL-V παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες μακροσκοπικά, αρχιτεκτονικά, ανοσοφαινοτυπικά όσο και από πλευράς διήθησης του μυελού των οστών. Εξάλλου η βιολογική συμπεριφορά τους αντιστοιχεί συνήθως σε ήπιας πρόγνωσης Β-λεμφοϋπερπλαστικές εξεργασίες χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση, έτσι ώστε από ορισμένους συγγραφείς να θεωρούνται ως ένα φάσμα οντοτήτων, διακριτών από το ΣΛΟΖ, με αλληλοκαλυπτόμενους μορφολογικούς και ανοσοφαινοτυπικούς χαρακτήρες.

Δεν ισχύει το ίδιο για τη HCL,[34] η οποία χαρακτηρίζεται από διακριτή μορφολογία κυρίως όμως από απόλυτα διακριτό ανοσοφαινότυπο συγκριτικά προς το SDLR και τη HCL-V με τη έννοια: 1) της θετικότητας των νεοπλασματικών της κυττάρων στους δείκτες CD23, CD123, CD25, TPAP, Annexin A,[44] CD10 και, κυκλίνη D1, οι οποίοι είναι αρνητικοί στο σύνολο σχεδόν του SDRL και της HCL-V, και 2) της αρνητικότητας της HCL στο δείκτη CD27, ο οποίος είναι θετικός στην πλειονότητα των SDRL και HCL-V όσο και του ΣΛΟΖ.

Πρόσφατα εξάλλου δεδομένα αναφέρονται στην αποκλειστική θετικότητα των νεοπλασματικών λεμφικών στοιχείων της HCL στο δείκτη BRAF ως έκφραση της

ειδικής μετάλλαξης BRAF V600E.[45]

Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με την παγκυτταροπενία και τη μονοκυτταροπενία που χαρακτηρίζουν την HCL θεωρούνται αποφασιστικής σημασίας στη ΔΔ της από το SDLR και την HCV-L, τα οποία μιμείται μακροσκοπικά και αρχιτεκτονικά στο σπλήνα.

Η αναγκαιότητα της διάκρισης της HCL από τις οντότητες αυτές γίνεται προφανής από την εντελώς διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.[46]

III. Πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά Β-ΛΜΛ

Τα Β-Λεμφώματα από μικρά Λεμφοκύτταρα (Β-ΛΜΛ) μπορεί να διηθούν εξωλεμφαδενικές περιοχές είτε δευτεροπαθώς στα πλαίσια γενικευμένης νόσου είτε πρωτοπαθώς.

Τα πρωτοπαθή εξωλεμφαδενικά Β-ΛΜΛ αφορούν σε: α) διακριτές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες με αποκλειστικά και μόνο εξωλεμφαδενική ανάπτυξη με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα από το κύτταρο της οριακής ζώνης MALT τύπου, τα οποία αποτελούν τη συντριπτική πλειονότητα των πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών Β-ΛΜΛ και β) λεμφώματα με πρωτοπαθή εξωλεμφαδενική εντόπιση, τα οποία ωστόσο συνηθέστερα αναπτύσσονται πρωτοπαθώς στους λεμφαδένες, όπως το πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα και το πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα.

Με δεδομένο ότι βασικό αντικείμενο της παρούσας εισήγησης αποτελεί η διαφορική διάγνωση των Β-ΛΜΛ, δε γίνεται αναλυτική αναφορά στην ιστοπαθολογία των MALT λεμφωμάτων. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τη σπάνια πρωτοπαθή ανάπτυξη σε εξωλεμφαδενικές περιοχές άλλων Β-ΛΜΛ τα οποία μιμούνται μορφολογικά το MALT λέμφωμα, θεωρήθηκαν σκόπιμα: 1) η σύντομη αναφορά στο πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λεμφοζιακό λέμφωμα, το οποίο αποτελεί διακριτή οντότητα στα πλαίσια της WHO 2008 ταξινόμησης συγκριτικά προς το ΛΛΛ, και 2) η ανάδειξη των διαγνωστικών παγίδων κατά τη διαγνωστική προσέγγιση του εξωλεμφαδενικού MALT Λεμφώματος.

Πρωτοπαθές Λεμφοζιδιακό Λέμφωμα του Γαστρεντερικού Συστήματος

Το πρωτοπαθές λεμφοζιδιακό λέμφωμα του γαστρεντερικού συστήματος (ΠΛΛΓΣ) ανήκει στη νέα κατηγορία των σχετιζόμενων με ειδικές τοπογραφικές εντοπίσεις διακριτών υποτύπτων των Β-ΛΜΛ, οι οποίοι θεωρείται ότι αποτελούν την έκφραση αλληλεπιδράσεων μεταξύ του λεμφώματος και του ειδικού μικροπεριβάλλοντος ανάπτυξής του, υπό την έννοια εκλεκτικών μηχανισμών μετανάστευσης.

Το ΠΛΛΓΣ είναι σπανιότατο, προσβάλλει συνήθως το 12/λο και σπανιότερα το υπόλοιπο έντερο και ενδοσκοπικά αφορά είτε σε πολύποδες (συνήθως με πολυεστιακή ανάπτυξη) είτε σε διάχυτη αποφρακτική βλάβη. Σε πρόσφατη μελέτη επί 249 περιπτώσεων επιβεβαιώθηκε ότι η νόσος προσβάλλει εξίσου τα δύο φύλα, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 56 έτη.[47,48] Ιστολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και γονοτυπικά το ΠΛΛΓΣ είναι ταυτόσημο με το αντίστοιχο λεμφαδενικό, με εξαίρεση τη θετικότητα των λεμφωματωδών κυττάρων του στη α4β7 ιντεγκρίνη, η οποία επάγει την εκλεκτική μετανάστευση στον εντερικό βλεννογόνο μέσω σύνδεσης με το μόριο προσκόλλησης Mad-CAM-1 που ταυτοποείται στο αγγειακό ενδοθήλιο του βλεννογόνου.[49]

Το ΠΛΛΓΣ είναι σχεδόν πάντα εντοπισμένο (στάδιο Ι), σε αντίθεση με το προχωρημένο στάδιο του λεμφαδενικού ΛΛ κατά την αρχική εκδήλωση της νόσου, και χαρακτηρίζεται από ευνοϊκή πρόγνωση (ακόμη και χωρίς θεραπεία) σε αντιδιαστολή προς το ΛΛΛ, το οποίο, παρότι συνήθως κλινικά ήπιο ωστόσο είναι μη ιάσιμο.[47,48]

Πρωτοπαθές εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από το κύτταρο του μανδύα

Συχνότερη θέση ανάπτυξης του ΠΕΛΚΜ αποτελεί το έντερο, όπου η νόσος αναπτύσσεται με περίπου ίση συχνότητα με τη συχνότητα ανάπτυξης MALT λεμφώματος στο στομάχι. Το συγκεκριμένο λέμφωμα αναπτύσσεται με μικρότερη συχνότητα στους ενδοκρινείς αδένες και τα οφθαλμικά εξαρτήματα.

Ενδοσκοπικά το ΠΕΛΚΜ του εντέρου αφορά συνήθως σε πολλαπλούς πολύποδες στο έντερο και/ή το στομάχι (πολλαπλή λεμφωματώδης πολυποδίαση). Το ιστολογικό, ανοσοϊστοχημικό ή μοριακό κυτταρογενετικό προφίλ καθώς και τα δημογραφικά δεδομένα της νόσου είναι ταυτόσημα με τα αντίστοιχα του λεμφαδενικού ΛΚΜ.[50]

Διαφορική Διάγνωση Πρωτοπαθών Εξωλεμφαδενικών Β-ΛΜΛ

Η ΔΔ των εξωλεμφαδενικών (πρωτοπαθών και μη) Β-ΛΜΛ αποτελεί πρόκληση για τον αιμοπαθολογοανατόμο. Το γεγονός αυτό συνδέεται με: 1) τις μορφολογικές ομοιότητες (αρχιτεκτονική ανάπτυξης/κυτταρική σύνθεση) των προαναφερθέντων υποτύπων των εξωλεμφαδενικών Β-ΛΜΛ, ιδίως στις εξωλεμφαδενικές περιοχές, και το ποσοτικά περιορισμένο, συνήθως, διαγνωστικά αξιολογήσιμο υλικό, και 2) την εντελώς διαφορετική βιολογική συμπεριφορά μεταξύ των υποτύπων αυτών.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα των διαγνωστικών αυτών προκλήσεων προσφέρει η ΔΔ:

- MALT λεμφώματος από το πρωτοπαθές εξωλεμφα-

δενικό λεμφοζιδιακό λέμφωμα (ΠΕΛΛ) λόγω: α) του αποικισμού των συνοδών του MALT λεμφώματος αντιδραστικών βλαστικών κέντρων από το λέμφωμα και της απότοκης οζώδους διαμόρφωσης και β) της κεντροκυτταροειδούς μορφολογίας (centrocyte-like) των λεμφωματωδών κυττάρων του MALT λεμφώματος. Εύρημα ενδεικτικό υπέρ του MALT λεμφώματος, αποτελεί η αξιόλογη συνήθως διήθηση του περιλεμφοζιδιακού χώρου από το λέμφωμα, που απουσιάζει στο ΛΛ.

- MALT λεμφώματος από το εξωλεμφαδενικό ΛΚΜ με οζώδη αρχιτεκτονική ανάπτυξης και
- εξωλεμφαδενικού ΛΛ (Grade 1-2) από το ΛΚΜ με επίσης οζώδες πρότυπο ανάπτυξης.

Επίσης, η συσσωρευμένη ανοσομορφολογική ιστική εμπειρία όσον αφορά τα Β-ΛΜΛ, κατέδειξε την απουσία διαγνωστικής αξίας της «λεμφοεπιθηλιακής αλλοίωσης» υπερ του MALT λεμφώματος στο στομάχι, καθώς μπορεί να παρατηρηθεί και επί ΛΚΜ στο στομάχι και το έντερο καθώς και επί πρωτοπαθών εξωλεμφαδενικών ΛΛ του θυρεοειδή αδένα.[51]

Προβλήματα επίσης απορρέουν από την up- ή down-regulation ορισμένων ανοσοφαινοτυπικών δεικτών αναλόγως του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος όπου αναπτύσσεται το λέμφωμα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η up-regulation του δείκτη CD10 και/ή bcl6 από τα λεμφωματώδη κύτταρα του MALT λεμφώματος όταν αυτό διηθεί το βλαστικό κέντρο (colonization) και βρίσκεται υπό την επήρεια του μικροπεριβάλλοντος του βλαστικού κέντρου.

Σήμερα πλέον η ανοσομορφολογία συνεπικουρείται και από τη μοριακή κυτταρογενετική (FISH) ανάλυση σε επίπεδο τομών παραφίνης με την έννοια της δυνητικότητας ανάδειξης στο μεγαλύτερο αριθμό των ΛΛ και ΛΚΜ των ειδικών των νόσων κυτταρογενετικών ανωμαλιών t(14;18) και t(11;14), αντιστοίχως καθώς και της ιστικής ανίχνευσης της μετάθεσης t(11;18) σ' ένα αριθμό MALT λεμφωμάτων. Η τελευταία αυτή, εκτός του ότι συμβάλλει στη ΔΔ του MALT από τα υπόλοιπα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα, είναι αποφασιστικής σημασίας όσον αφορά στην άμεση έναρξη χημειοθεραπείας εφόσον ταυτοποιεί τους ανθεκτικούς στην απλή εκρίζωση των HP υποτύπους του MALT λεμφώματος.

Συμπεράσματα – Προοπτικές

Η αναθεωρημένη WHO 2008 ταξινόμηση των ΚΝΛΙ, αποτελεί την έμπρακτη έκφραση της εξέλιξης των διεθνών αντιπαραθέσεων της προηγούμενης 50ετίας στο χώρο των ΚΝΛΙ σε διεθνή συναίνεση και συνεργασία μεταξύ αιμοπαθολογοανατόμων αφ' ενός και κλινικών αιματολόγων/ογκολόγων αφ' ετέρου. Τα Β-ΛΜΛ αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα της ενσωμάτωσης των καινοτομιών της αναθεωρημένης WHO 2008 ταξινόμησης ως αποτέλεσμα της πολυπαραμετρικής διαγνωστικής τους προσέγγισης την τελευταία 10ετία. Παράλληλα, η ομάδα αυτή αποτελεί πεδίο έντονων προκλήσεων για τον αιμοπαθολογοανατόμο λόγω: 1) της πρόσφατης ταυτοποίησης ανοσοφαινοτυπικών, μοριακών ή κυτταρογενετικών δεικτών, οι οποίοι θεωρούνται «χαρακτηριστικοί» συγκεκριμένων υποτύπων των Β-ΛΜΛ και δυνητικά συμβάλλουν στη ΔΔ τους από άλλους μορφολογικά και/ή ανοσοφαινοτυπικά όμοιους υποτύπους Β-ΛΜΛ με άμεσες κλινικοπρο-γνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις, 2) της απουσίας παθογνωμικού των υποτύπων των Β-ΛΜΛ ανοσοφαινοτυπικού δείκτη, 3) της απουσίας θεσπισμένων κριτηρίων για την τεκμηρίωση της εκτροπής του συνόλου σχεδόν των Β-ΛΜΛ (με εξαίρεση το ΛΛΛ) σε ΔΒΛΜΛ, 4) της αναγνώρισης των πρώιμων βλαβών και της αναγκαιότητας διάκρισής τους από τα αντίστοιχα έκδηλα Β-ΛΜΛ λόγω των άμεσων θεραπευτικών ή κλινικοπρογνωστικών προεκτάσεων, 5) του καθοριστικού ρόλου του μικροπεριβάλλοντος στην ετερογένεια της ανοσοφαινοτυπικής έκφρασης των Β-ΛΜΛ αναλόγως της θέσης ανάπτυξής τους και 6) της αξιοποίησης νέων πληροφοριών που προέκυψαν από τη σύγχρονη βιολογική ανάλυση των Β-ΛΜΛ όσον αφορά στην ταυτοποίηση μοριακών παθογενετικών οδών ως δυνητικών θεραπευτικών στόχων.

Low-grade small B-cell lymphomas: Pathology and differential diagnosis

by Theodora Papadaki

Haematopathology Department Evangelismos Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: The broad group of small B-cell Lymphomas comprises some of the most frequently encountered lymphomas in routine surgical pathology practice which can be subdivided into three main categories concerning their primary site of involvement: a) primary nodal and leukemic small B-cell lymphomas b) primary splenic small B-cell lymphomas and c) primary extranodal small B-cell lymphomas. The group of primary nodal and leukemic small B-cell lymphomas is highly heterogeneous with many overlapping histological and/or immunohistochemical features. This report analyses the newly available

immunohistochemical as well as molecular/cytogenetic markers and thear value: a) in the differential diagnosis between the different entities of small B-cell lymphomas group and b) in the identification of the recently recognized precursor (early) lesions wich do not appear to represent overt lymphomas. The primary splenic small B-cell lymphomas comprise mainly distinct or provisional entities primarily involving the spleen and to a lesser extent other small B-cell lymphomas also involving primarily the lymph nodes. In this review we present the newly defined immunohistochemical and molecular/cytogenetic characteristics of these entities helping to distinguish between: a) the different primary splenic lymphoma subtypes and b) primary splenic B-cell lymphoma from non neoplastic splenic disorders mimicking morphogically and/or immunophenotypically lymphoma. Finally the group of primary extranodal small B-cell lymphomas, mainly represented by extranodal marginal zone lymphoma, of MALT-type, rarely includes cases of primary extranodal mantle cell lymphoma as well as primary extranodal follicular lymphoma. Given the different natural history and prognosis between the above entities a multiparametric diagnostic approach is recommended in order to differentiate between: a) these biologically different lymphoma entities; and b) lymphoma and reactive extranodal lymphoid infiltrates mimicking lymphoma.

Βιβλιογραφία

1. Jaffe EL, Harris NL, Stein H, et al. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues World Health Organization Classification of Tumours Lyon France: IAPC Press, 2001.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification a Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, France: IAPC Press, 2008.
3. Cook JR. Nodal and Leukemic small B-Cell neoplasms. Modern Pathology. 2013; 26:515-528.
4. Carbone A, Santoro A. How treat: diagnosing and managing "in situ" lymphoma. Blood. 2011; 117:3954-3960.
5. Harris NL, Swerldlow SH, Jaffe EL et al. Follicular Lymphoma, In: Swerldlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) classification fo Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue IAPC Press: Lyon 2008, pp. 220-226.
6. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphomas in population – based cohort of 505 patients with long follow-up times. Br J Haematol. 2012; 156:225-233.
7. Horn H, Schmelter C, Leich E et al. Follicular lymphoma grade 3B a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles. Haematologica. 2011; 96:1327-1334.
8. Moutes-Moreno S, Roncador G, Maestre L et al. Gcet1 (centerin), a highlly restricted marker for a subset of germinal center-derived lymphomas. Blood. 2008; 111:351-358.
9. Vounes SF, Beck AH, Lossos IS et al. Immunoachitectural Patterns in follicular lymphoma: efficacy of HGAL and LMO2 in the detection of the interfollicular and diffuse components. Am J Surg Path. 2010; 34:1266-1276.
10. Cook JP. Paraffin section interphase fluorescence in situ hybridization in the diagnosis and classification of non-Hodgkin's lymphomas. Diag Mol Path. 2004; 13:197-206.
11. Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohistochemical and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma Grade 3. Blood. 2002; 99:3806-3812.
12. Oschlies I, Salaverria I, Mann F et al. Pediatric follicular Lymphoma a clinicopathologic and study of a population – based series of patients within Non-Hodgkin's Lymphoma – Berlin – Frankfurt – Munster (NHL – BFM) multicenter trials. Hematologica. 2010; 95:253-259.
13. Carbone A, Gloghini A, Sanorto A: In situ follicular Lymphoma: Pathologic characteristics and diagnostic features. Hematol – Oncol. 2012; 30:1-7.
14. Jepalian AG, Eberle FC, Pack SD et al. Follicular Lymphoma in situ: Clinical implications and comparisons with partial involvement by follicular lymphoma. Blood. 2011; 118:2976-2984.
15. Schwerdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma In: Schwerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO classification of Tummours of Haematopoietic and Lympoid Tissues IARC Press: Lyon; 2008, pp. 229-232.
16. Klapper W: Histopathology of mantle cell Lymphoma. Semin Hematol. 2011; 218:148-154.
17. Bernard M, Gressin R, Lefrere F et al. Blastic variant of mantle-cell Lymphoma: a rare but highly aggressive subtype. Leukemia. 2001; 15:1785-1791.
18. Liu Z, Dong HY, Corczyca W et al. CD5- mantle cell Lymphoma. Am J Clin Path. 2002; 118:216-224.
19. Camacho FI, Garcia JF, Cigudosa JC et al. Aberrant bcl-6 expression in mantle cell lymphoma. Am J Surg Path. 2004; 28:1051-1056.
20. Carvajal-Guence A, Salaverria I, Royo C et al. Clinicopathologic characterization of cyclin D1-negative mantle cell lymphoma, Lab Invest, 2012; 92:326a-327a.
21. Xu W, Li J-Y: SOX11 expression in mantle cell Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2010; 51:1962-1967.
22. Campo E, Pileri SA, Jaffe EL et al. Nodal Marginal zone Lymphoma. In: Schwerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO classification of Tummours of Haematopoietic and Lympoid Tissues IARC Press: Lyon; 2008, pp. 218-219.
23. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. Blood.

1997; 89:3909-3918.
24. Molina Th, Lin P, Swerdlow SH et al. Marginal zone Lymphomas with Plasmacytic Differentiation and Related Disorders. Am J Clin Path. 2011; 136:211-225.
25. Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchn F et al. A Clinicopathological Study of nodal marginal zone B-cell Lymphoma: a report of 21 cases. Histopathology. 2006; 48:162-173.
26. Taddesse-Heath L, Pittaluga S, Sorbana L et al. Marginal zone B-cell Lymphoma in children and young adults. Am J Surg Path. 2003; 27:522-531.
27. Attygalle AD, Liu H, Shivali S et al. Atypical Marginal zone Hyperplasia of mucosa associated lymphoid tissue: a reactive condition of childhood showing immunoglobulin Lamdda chain restriction. Blood. 2004; 104:3343-3348.
28. Swerdlow SH, Berger F, Pileri SA et al. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: In: Schwerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO classification of Tummours of Haematopoietic and Lympoid Tissues IARC Press: Lyon; 2008, pp. 194-195.
29. Lin P, Molina T, Cook JR et al. Lymphoplasmacytic lymphoma and other Non-Marginal zone lymphomas with plasmacytic differentiation. Am J Clin Pathol. 2011; 136:195-210.
30. Morice WG, Chen D, Kurtin P et al. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenstrom Macroglobulinemia. Mod Path. 2009; 22:807-816.
31. Treon SP, Xu L, Zhou VS et al. Whole genome sequencing reveals widely expressed mutation (MYD88, L265P) with oncogenic activity in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2011; 118:140.
32. Xu L, Sohani AR, Arcaini L et al. A somatic variant in MYD88 (L265P) revealed by whole genome Sequencing differentiatiates lymphoplasmacytic lymphoma from marginal zone Lymphomas. Blood. 2011; 118: 120.
33. Issacson PG, Piris MA, Berger F et al. Splenic marginal zone lymphoma In: Schwerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO classification of Tummours of Haematopoietic and Lympoid Tissues IARC Press: Lyon; 2008, pp. 185-187.
34. Foucar K, Falini B, Catorvsky D, Stein H. Hairy cell Leukemia In: Schwerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds) WHO classification of Tummours of Haematopoietic and Lympoid Tissues IARC Press: Lyon; 2008, pp. 188-190.
35. Piris MA, Foucar K, Mollejo M et al. Splenic B-cell Lymphoma/Leukemia unclassifiable, In: Schwerdlow SH, Campo G, Harris NS et al (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed Lyon, France. IARC Press, 2008; pp. 191-193.
36. Papadaki T, Stamatopoulos K, Belessi G et al. Splenic Marginal zone, lymphoma: one or more entities? A histologic immunohistochemical and molecular study of 42 cases. Am J Surg Path. 2007; 31:438-446.
37. Dufresne SD, Felgar RE, Sargent RL et al. Defining the borders of splenic marginal zone lymphoma: a multiparameter study. Human Pathol. 2010; 41:540-551.
38. Duong Van Hunen JP, Molina T, Delmer A et al. Splenic Marginal zone Lymphoma with or without plasmacytic differentiation. Am J Surg Path. 2000; 24:1581-1592.
39. Piris MA, Mollejo M, Campo E et al. A marginal zone pattern may be found in different varieties of non-Hodgkin's lymphomas. The morphology and immunohistology of splenic involvement by B-Cell lymphomas simulating splenic marginal zone lymphomas. Histopathology. 1998; 33:232-239.
40. Fernandez V, Salamero U, Espinet B et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. Cancer Res. 2010; 70:1408-1418.
41. Himmelmann A, Gautschi O, Hawrath M et al. Persistent Polyclonal B-Lymphocytosis is an expansion of functional IgD+ CD27+ memory cells. Br J Haematology. 2001; 114:400-401.
42. Feugier P, Kennel de March A, Leserve JF et al. Intravascular bone marrow accumulation in persistent polyclonal lymphocytosis: a misleading feature for B-cell neoplasm. Modern Pathology. 2004; 17:1087-1096.
43. Matures E, Wotherspoon A, Catovsky D: The variant form of hairy-cell leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2003; 16:41-56.
44. Falini B, Tiacci E, Liso A et al. Simple diagnostic hairy cell leukemia by immunocytochemical detection of annexin A1 (ANXA1). Lancet. 2004; 262:1869-1870.
45. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G et al. BRAF mutations in hairy cell leukemia. N Engl J Med. 2011; 364:2305-2315.
46. Jones G, Parry-Jones N, Wilkins B et al. Revised guidelines for the diagnosis and management of hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. Br J Haematol. 2012; 156:186-195.
47. Yamamoto S, Nakase I, Yamashito A et al. Gastrointestinal Follicular Lymphoma, review of the literature. J Gastroenterology. 2010; 45:370-388.
48. Schmatz AI, Streubel B, Kretschmer-Chott E, et al. Primary follicular lymphoma of the duodenum: a retrospective study of 63 cases. J Clin Oncol. 2010; 29:1445-1457.
49. Drillenburg P, van der Voort R, Koopman G et al. Preferential expression of the mucosal homing receptor intergrin alpha 4 beta 7 in gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. Am J Path. 1997; 150:919-927.
50. Kodama T, Ohshima K, Nomura K et al. Lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract including mantle cell lymphoma, follicular lymphoma and mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Histopathology. 2005; 47:467-478.
51. Bacou CM, Diss TC, Ye H et al. Follucular lymphoma of the thyroid grand. Am J Surg Path. 2009; 33:22-34.