

NEOPLASIE LINFOIDI

Prof. Gentile – 03/11/2023- Autori: Annamaria Manieri, Rosamaria Dimasi- Revisionatori: Chiara Fortino

PROLIFERAZIONE NEOPLASTICA DEI LEUCOCITI PANORAMICA

- Neoplasie linfoidi: includono un gruppo eterogeneo di tumori a origine delle cellule B, T e NK. A seconda del fenotipo, e quindi in base all'antigene tumorale espresso sulla membrana, si avranno tre tipi di tumori diversi.
- Neoplasie mieloidi: derivano dai progenitori emopoietici precoci e si suddividono in:
 - *leucemie mieloidi acute* (AML), in cui le cellule progenitrici immature proliferano nel midollo osseo;
 - *sindromi mielodisplastiche* (MDS), che sono delle forme di pre-leucemia;
 - *neoplasie mieloproliferative*, in cui il midollo produce più cellule del necessario.
- Istiocitosi: sono rare condizioni proliferative di macrofagi e cellule dendritiche. Una particolare cellula dendritica immatura, la cellula di Langerhans, dà un tipo di neoplasia indicata come *istiocitosi a cellule di Langerhans*.

FATTORI EZIOLOGICI E PATOGENETICI

- Traslocazioni cromosomiche e altre mutazioni acquisite

I tumori che riguardano i globuli bianchi sono caratterizzati da alterazioni genetiche che solitamente sono delle traslocazioni (passaggio di materiale genetico da un cromosoma all'altro, che possono essere bilanciate o sbilanciate, a seconda se il materiale genetico che si sposta quantitativamente è lo stesso oppure no). I geni coinvolti in modo ricorrente svolgono spesso un ruolo cruciale nello sviluppo, crescita o sopravvivenza della cellula. Queste traslocazioni in alcuni casi portano alla produzione di una proteina dominante negativa, che interferisce negativamente con la normale attività molecolare, determinando una perdita di funzione (loss of function); in altri casi, il risultato è un aumento inappropriato di una normale attività molecolare, con guadagno di funzione (gain of function), come ad esempio una proteina implicata nella proliferazione della cellula. Le oncoproteine, proteine che portano allo sviluppo di tumori, bloccano il normale processo maturativo a cui va in contro la cellula, attivano dei segnali di proliferazione e inibiscono l'apoptosi. Questi sono i meccanismi solitamente alla base di tutti i tumori delle cellule del sangue. Ricapitolando queste mutazioni provocano un arresto della differenziazione, l'auto-rinnovamento delle cellule tumorali e l'inibizione dell'apoptosi. Inoltre, si attivano delle tirosinchinasi, le quali, a loro volta, attivano la via di RAS inducendo così la crescita cellulare. Per quanto riguarda i tumori linfoidi, solitamente i proto-oncogeni si attivano da errori che si verificano durante i processi di diversificazione dei geni per i recettori degli antigeni. Tra le cellule linfoidi, le mutazioni potenzialmente oncogene avvengono più frequentemente nelle cellule B dei centri germinativi. Nel processo di maturazione del linfocita si passa da un linfocita vergine a un linfocita di memoria: il linfocita in una fase iniziale, quando è vergine, ha la capacità di riconoscere vari antigeni, poi piano piano questa sua caratteristica, una volta che attraversa il centro germinativo dove viene a contatto con un antigene specifico, viene persa e così si specializza nel riconoscimento di un solo antigene, diventando un linfocita di memoria. Questo è importante perché molte volte il nostro organismo ci

difende da infezioni avute in passato proprio grazie a questa capacità dei linfociti, i quali andando a contatto con un determinato antigene sono in grado di produrre anticorpi specifici. In questo processo c'è una proteina chiamata **citosina deaminasi attivazione-indotta** che è implicata nella trasformazione del linfocita vergine in linfocita di memoria. Questo enzima è essenziale per due tipi di modifiche dei geni delle Ig:

1. lo switch di classe, ossia la sostituzione dell'IgM con l'IgG che causa appunto uno switch della classe anticorpale prodotta;
 2. l'ipermutazione somatica, ossia quel processo di ricombinazione dei geni delle Ig che permette di aumentare l'affinità per quel tipo di antigene.
- È proprio a questo livello che avviene l'inizio della neoplasia linfoide.

Sono spesso gli stessi proto-oncogeni, come **MYC**, ad essere implicati in varie patologie; infatti l'espressione della deaminasi spesso porta delle traslocazioni tra MYC e la trascrizione delle Ig che è molto attiva, questa giustapposizione fa iper esprimere MYC e questo può portare all'insorgenza di neoplasia. Allo stesso modo la giustapposizione di BCL6 con il fattore di trascrizione delle Ig può fare insorgere la neoplasia. Questo si crea perché alcune volte la deaminasi può dare un errore di bersaglio: colpendo in maniera sbagliata da questa giustapposizione del Dna che innesca il processo neoplastico. Un altro gene e quindi proteina implicata nel processo di settorializzazione del linfocita B è la **VDJ ricombinasi** che taglia il Dna in siti specifici, ovvero nei loci del recettore per le Ig e per le cellule T, e quindi può portare alla giunzione di questi oncogeni, quali MYC e BCL6, con dei geni che sono iper espressi, come quelli delle Ig, e dare così inizio alla patologia. *Il ruolo svolto dalla VDJ ricombinasi è essenziale per generare diversità nei geni dei recettori antigenici, ma a volte non va a buon fine, portando alla giunzione di proto-oncogeni agli elementi regolatori del gene per il recettore antigenico. (Approfondimento slide)*

▫ Fattori genetici ereditari

È chiaro che l'instabilità genomica che può essere data da alcune patologie come l'anemia di Fanconi, la sindrome di Bloom e l'ataxia teleangectasica presentano un aumentato rischio di avere linfomi e leucemie. Questo perché l'instabilità genomica predispone a ciò che è stato descritto precedentemente, ossia a errori di taglio del Dna che portano alla formazione di proto-oncogeni. Inoltre, sia la sindrome di Down sia la neurofibromatosi di tipo I sono associate a una più alta incidenza di leucemia infantile.

▫ Virus

Per esempio il Virus 1 della leucemia umana a cellule T (HTLV-1), che è soprattutto presente nelle popolazioni asiatiche, è implicato nella leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto. Altri esempi sono il Virus di Epstein-Barr (EBV), implicato nell'insorgenza del linfoma di Hodgkin, e l'Herpes virus umano di tipo 8 (HHV8), implicato nel Sarcoma di Kaposi.

▫ Infiammazione cronica

Gi agenti che causano infiammazione cronica predispongono alle neoplasie linfoidi. Esempi:

- infezione da H. pylori -> linfoma gastrico a cellule B
- enteropatia da intolleranza al glutine (celiachia) -> linfoma intestinale a cellule T
- protesi mammarie -> sottotipo di linfoma a cellule T
- infezione da HIV -> linfoma a cellule B

▫ Fattori iatrogeni

Esempi di fattori iatrogeni sono l'esposizione ad agenti ionizzanti, l'esposizione a chemioterapia, il fumo di sigaretta.

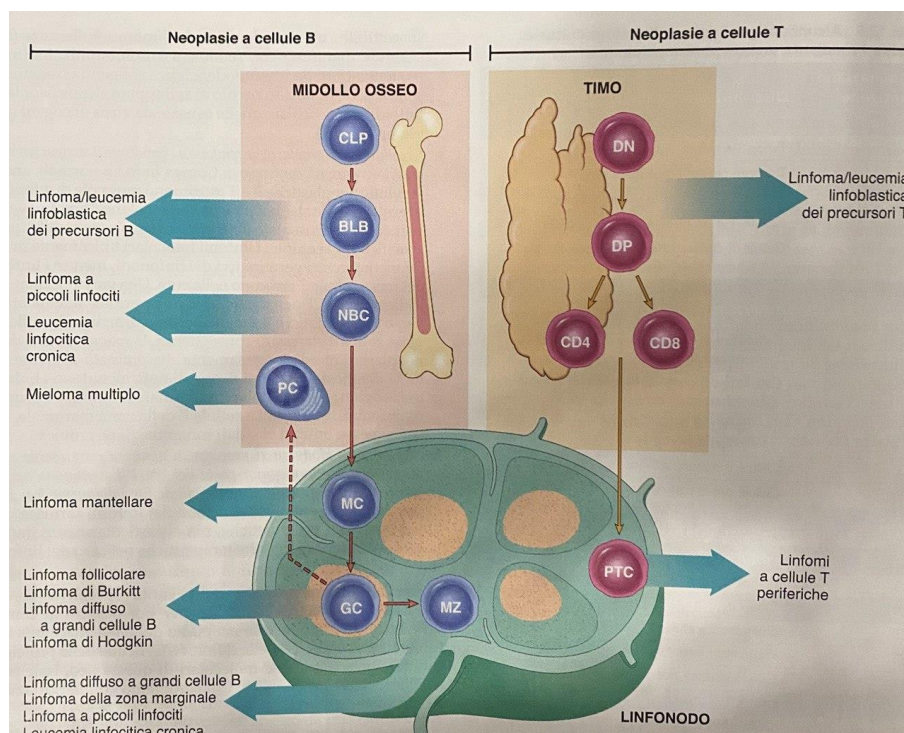
NEOPLASIE LINFOIDI

Tabella 13.4 Classificazione delle neoplasie linfoide secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

I. Neoplasie dei precursori B-cellulari
Leucemia/linfoma linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL)
II. Neoplasie delle cellule B periferiche
Leucemia linfocitica cronica/linfoma a piccoli linfociti
Leucemia prolinfocitica a cellule B
Linfoma linfoplasmacitico
Linfoma linfonodale e splenico della zona marginale
Linfoma extralinfonodale della zona marginale
Linfoma mantellare
Linfoma follicolare
Linfoma della zona marginale
Leucemia a cellule capellute
Plasmocitoma/mieloma plasmacellulare
Linfoma diffuso a grandi cellule B
Linfoma di Burkitt
III. Neoplasie dei precursori T-cellulari
Leucemia/linfoma linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL)
IV. Neoplasie delle cellule T e NK periferiche
Leucemia prolinfocitica a cellule T
Leucemia a grandi linfociti granulari
Micosi fungoide/sindrome di Sézary
Linfoma a cellule T periferiche, non specificato
Linfoma a grandi cellule anaplastico
Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
Linfoma a cellule T associato a enteropatia
Linfoma panniculitico a cellule T
Linfoma epatosplenico $\gamma\delta$ a cellule T
Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto
Linfoma extralinfonodale a cellule NK/T
Leucemia a cellule NK
V. Linfoma di Hodgkin
Sottotipi classici
Sclerosi nodulare
Cellularità mista
Ricco di linfociti
Deplezione linfocitaria
Prevalenza di linfociti nodulari

Si hanno circa 100.000 nuovi casi ogni anno negli Stati Uniti. I linfomi sono caratterizzati dall'immortalizzazione e proliferazione dei globuli bianchi, più precisamente dei linfociti, che possono dare delle masse tissutali solitamente dove ci sono gli organi linfoidei secondari, quali linfonodi, fegato, milza, tonsille. Molti tipi di linfoma possono alcune volte leucemizzare perché, siccome possono andare a localizzarsi nel midollo, la crescita dei linfociti nel midollo che è abnorme può dare una disseminazione nel sangue periferico. In questa immagine è riportata una classificazione in base alla differenziazione, ossia il livello in cui la cellula si immortalizza, e in base alla tipologia di cellula che si immortalizza.

In questa immagine è spiegata la classificazione in modo più schematico. A livello del midollo osseo quando c'è una cellula staminale che si immortalizza si ha la leucemia linfoblastica acuta, se invece la cellula che si immortalizza è una plasmacellula si ha il mieloma. A livello dei linfonodi si ha un linfoma mantellare nel caso delle cellule del mantello, mentre si può avere linfoma follicolare, di Burkitt, diffuso a grandi cellule B o di Hodgkin nel caso in cui ci troviamo nel centro germinativo; se invece ci troviamo nella zona marginale si può avere linfoma marginale o leucemia linfocitica cronica, mentre nella parte del linfonodo in cui si localizzano le cellule T si può avere il



linfoma a cellule T periferiche. A livello del timo invece possiamo avere il linfoma/leucemia linfoblastica dei precursori T. Quindi a seconda di dove si ferma il processo di maturazione si hanno diversi tipi di leucemie/linfomi e ciò si riconosce perché in base allo stadio, dove la cellula staminale matura esprime a livello della sua membrana antigeni diversi.

PRINCIPI GENERALI

- È possibile sospettare una neoplasia linfoide sulla base dei segni clinici (come linfonodo ingrandito, sudorazione, prurito, febbre, perdita di peso), ma per la diagnosi è necessario l'esame istologico. Le caratteristiche morfologiche possono essere: linfonodo che solitamente supera i 2 cm di diametro, linfonodo che anziché essere ovale è rotondo, linfonodo che non ha visibile la parte centrale chiamata ilo. L'esame istologico sfrutta l'immunoistochimica, ossia l'indagine che ci permette di capire sulle cellule patologiche quali antigeni sono espressi e quindi la linea a cui appartiene (B, T, NK) e dove il processo maturativo si è arrestato; così si riesce a fare diagnosi. Quando si ha una trasformazione neoplastica tutte le cellule figlie della cellula malata hanno lo stesso recettore dell'antigene (B cell receptor o T cell receptor), ossia hanno la stessa capacità di riconoscere quel solo antigene; lo studio della struttura del recettore in biologia molecolare è un altro strumento che ci permette di fare diagnosi. A livello diagnostico ciò è fondamentale sia per capire se un processo è infiammatorio o neoplastico e sia per la cosiddetta malattia residua. Nel caso delle leucemie acute, ad esempio, si sfrutta la caratteristica di clonalità del B cell receptor o del T cell receptor per capire, a un livello di profondità molto basso (si riesce ad individuare una cellula su 10.000 cellule), se la malattia oltre ad essere scomparsa macroscopicamente (visto ad esempio con una TAC) è scomparsa anche a livello molecolare. Durante le normali risposte immunitarie (ad esempio quando ci si infetta per la mononucleosi) si ha in periferia una linfocitosi, aumento dei globuli bianchi, e linfonodi ingranditi; perciò, la diagnosi differenziale deve essere fatta tra una patologia infettiva e un tumore; in questo caso i linfociti della mononucleosi non sono linfociti che esprimono un solo tipo di recettore per l'antigene ma vari tipi, non hanno infatti la clonalità. Dunque, le analisi dei geni del recettore per l'antigene e/o dei loro prodotti proteici può essere utilizzata per distinguere proliferazioni linfoidi reattive (policlonali) da quelle neoplastiche (monoclonali).
- La diagnosi, dunque, si fa perché la maturazione si arresta e molte di queste neoplasie linfoidi assomiglia alla controparte fisiologica a quello stato di maturazione.
- Riguardo l'epidemiologia, nei paesi occidentali l'85%-90% sono linfomi di tipo B, mentre quelli di tipo T sono più rari e rarissimi sono quelli di tipo NK.
- Oltre ad avere il linfoma, si hanno delle alterazioni immunologiche in questi pazienti; questo perché, avendo solo i linfociti patologici, le funzioni svolte dai linfociti normali si perdono o si riducono significativamente. Le funzioni sono l'immunosorveglianza, ci proteggono dalle infezioni soprattutto di tipo virale, e l'immunotolleranza, ossia la capacità dell'organismo di riconoscere i propri antigeni come self e quindi di non aggredirli. Perciò avere un linfoma predispone a fenomeni autoimmuni. Inoltre, i linfociti ci proteggono anche dai tumori, perciò non è infrequente che chi ha un linfoma possa andare incontro ad una seconda neoplasia.
- Le cellule B e T neoplastiche tendono a riprodurre il comportamento della loro controparte naturale. Come i linfociti normali, anche le cellule neoplastiche B e T esprimono molecole di adesione e recettori delle chemochine che ne regolano l'*homing* verso particolari sedi tissutali. Dunque, per *homing* si intende la capacità delle cellule neoplastiche di andarsi a localizzare dove si localizzerebbero le controparti naturali. Per esempio, i linfomi follicolari tipicamente proliferano nei centri germinativi dei linfonodi, mentre i linfomi cutanei a cellule T crescono nella cute (perché la controparte sono linfociti T che normalmente si localizzano a livello della cute). È chiaro poi che, dato che i linfociti circolano nel sangue, molti pazienti hanno delle patologie che già sono disseminate. Da ricordare che il concetto di linfoma non è lo stesso concetto di tumore polmonare o gastrico ad esempio; la prognosi

di linfoma (come anche nel caso di altre neoplasie ematologiche), infatti, non è legata a quanto è esteso il linfoma, poiché la cellula circola nel sangue. La stadiazione che si fa all'inizio, che è una fotografia della malattia, ci dice dove, dopo aver fatto la terapia, dobbiamo andare a cercare se è rimasta o meno malattia; ma la risposta è influenzata relativamente poco dalla localizzazione della malattia. I linfomi possono essere estensamente disseminati già all'esordio ma questo non rappresenta una caratteristica prognostica sfavorevole. Eccezioni degne di nota includono i linfomi di Hodkin, che sono talvolta confinati a un singolo gruppo di linfonodi, e i linfomi a cellule B della zona marginale.

- Il linfoma di Hodkin cresce in maniera progressiva e ordinata (se ad esempio cresce ai linfonodi del collo piano piano può arrivare a quelli del mediastino; è difficile che salti le stazioni linfonodali), mentre la maggior parte dei linfomi non Hodkin disseminano ampiamente in modo piuttosto imprevedibile fin dalle prime fasi della malattia.

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (ALL)

La leucemia linfoblastica acuta fa parte delle malattie linfoproliferative. Comprende un gruppo di neoplasie costituite da cellule B o T immature, definite linfoblasti. Le più frequenti sono le B (85%), le T sono più rare (15%). È la neoplasia maligna più frequente nei bambini; colpisce spesso sotto i 15 anni, è più tipica della razza caucasica e il picco di incidenza è intorno ai 3 anni, forse perché il numero di cellule pre-B midollari normali (le cellule di origine) è massimo nei bambini di questa età. Nel bambino ha un'elevata percentuale di guaribilità perché il bambino riesce a tollerare dei livelli di chemioterapia massimali che una persona più grande di età non riesce a tollerare; dunque, i bambini hanno una prognosi favorevole (90% di guaribilità).

PATOGENESI

Presenza di aberrazioni cromosomiche che alterano la regolazione dell'espressione e della funzione dei fattori di trascrizione necessari per il normale sviluppo B e T-cellulare:

- LLA-T -> mutazione di NOTCH1
- LLA-B -> mutazione di PAX5, TCF3, ETV6 e RUNX1
- Modificazioni cromosomiche numeriche o strutturali come iperplodia, ipoploidia, traslocazioni cromosomiche bilanciate, t(9;22); quest'ultima è simile a quella che si vede nella leucemia mieloide cronica.

Queste modificazioni provocano l'arresto della maturazione (cellula staminale non matura) e l'aumento dell'auto-rinnovamento con un fenotipo simil-cellula staminale.

MORFOLOGIA

Il midollo è ipercellulato e ricco di linfoblasti, che sostituiscono i normali elementi midollari. Le cellule sono grandi, più grandi dei globuli rossi. Le cellule hanno uno scarso citoplasma basofilo, nuclei più grandi (rapporto nucleo/citoplasma elevato), non hanno granuli (a differenza delle leucemie mieloidi acute), cromatina nucleare delicata e finemente punteggiata, nucleoli piccoli.

DIAGNOSI

La diagnosi si fa morfologicamente andando a vedere il tipo di cellule descritto precedentemente, e poi si fa un'immunocolorazione per vedere un enzima, che è una **Dna polimerasi**, chiamato **Tdt (Terminal deoxynucleotidyl-Transferase)**, espresso soltanto nei linfoblasti pre-B e pre-T; è positivo in oltre il 95% dei casi LLA-B e LLA-T. Ci sono poi altri marcatori che andiamo a trovare:

nella LLA-B un marker è il CD19, mentre l'espressione del CD10 è presente nelle fasi più mature, ossia nelle forme tardive di leucemia linfoblastica acuta B; nella LLA-T i marker sono CD1, CD2, CD5 e CD7, mentre l'espressione del CD3, CD4, CD8 è presente nelle forme più tardive.

CLINICA

- Esordio improvviso e irruento: i sintomi insorgono in pochi giorni o poche settimane. Dall'inizio del processo patologico all'insorgenza dei sintomi non passa molto tempo.
- Sintomi relativi alla depressione della normale funzione midollare: astenia dovuta principalmente all'anemia, febbre che riflette le infezioni secondarie alla neutropenia, sanguinamento dovuto a trombocitopenia.
- Effetti massa causati dall'infiltrazione neoplastica: dolore alle ossa dovuto all'espansione della massa midollare e all'infiltrazione subperiosteale, linfadenopatia generalizzata, splenomegalia, epatomegalia, ingrossamento testicolare.
- Manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale: cefalea, vomito, paralisi, crisi convulsive.

TRATTAMENTO

- Trattamento intensivo con chemioterapia. (come detto precedentemente nei bambini si raggiunge circa il 95% di remissioni complete, mentre solo il 30-40% degli adulti guarisce. Questo perché mentre i bambini riescono a tollerare dei livelli di chemioterapia elevate, negli adulti, invece, la tossicità è più elevata rispetto ai benefici).

PROGNOSI PEGGIORE->

- età inferiore ai 2 anni (interessamento gene MLL)
- presentazione nell'adolescenza o nell'età adulta
- conta dei blasti nel sangue periferico superiore a 100.000

PROGNOSI FAVOREVOLE->

- età dai 2 ai 10 anni
- bassa conta leucocitaria
- iperploidia
- trisomia dei cromosomi 4,7 e 10
- presenza di t(12;21)

LLA CON TRASLOCAZIONE (9;22) PHILADELPHIA POSITIVA

La t(9;22) crea un gene di fusione che codifica per una tirosin-chinasi BCR-ABL costitutivamente attiva. Nelle LLA-B la proteina BCR-ABL ha un peso molecolare di 190 kDa e ha una maggiore attività tirosin-chinasica rispetto alla forma di BCR-ABL riscontrata nella leucemia mieloide cronica, in cui si osserva generalmente una proteina BCR-ABL del peso di 210 kDa. La clinica è sovrapponibile alle LLA Philadelphia negative. Il trattamento si avvale degli inibitori della chinasi BCR-ABL.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Leucemia= aumento dei globuli bianchi nel sangue; questo tipo di leucemia è però completamente diversa dalla leucemia linfoblastica acuta.

La leucemia linfatica cronica ha un atteggiamento clinico completamente diverso, basta considerare che il 50% dei pazienti non necessita mai di trattamento durante la vita, perché ha una patologia indolente (per indolente si intende il non avere una clinica aggressiva, senza sintomatologia; si presenta solo una conta linfocitaria aumentata). È la più frequente leucemia dell'adulto in Europa, l'età media alla diagnosi è di 60 anni, con predominanza dei maschi (rapporto 2:1). Si è visto che alcuni familiari di primo grado dei pazienti con leucemia linfatica cronica presentano dei piccoli cloni di questa patologia (per clone si intende un insieme di cellule neoplastiche che derivano da una cellula madre) e questi pazienti non hanno una dignità di avere una diagnosi di leucemia linfatica cronica perché questo clone, ossia questo numero di cellule malate in periferia, non raggiunge i 5.000, e si parla di linfocitosi monoclonale di significato incerto; si sa inoltre che soltanto l'1% di questi pazienti all'anno passano da una linfocitosi monoclonale a leucemia linfatica cronica, come se ci fosse un sistema immunitario che riesce a controllare questo clone e non lo fa espandere.

PATOGENESI

La leucemia linfatica cronica è caratterizzata da molte alterazioni cromosomiche; le più comuni sono:

- Delezioni del 13, 11, 17, e la trisomia del 12. Riguardo la delezione del 13, studiandola a livello genico, si è visto che due micro-RNA, **miR-15a** e **miR-16-1**, sono geni oncosoppressori implicati nel processo patogenetico della patologia. L'espressione di questi geni oncosoppressori porta all'aumento di una proteina anti-apoptotica, **BCL2**, con conseguente riduzione dell'attività apoptotica della cellula neoplastica e quindi crescita.
- Si è visto inoltre che le cellule di leucemia linfatica cronica possono avere i **geni delle Ig** mutati o non mutati, come se ci fossero due categorie di pazienti diversi con cellule diverse: nei pazienti con Ig mutate sembra che la cellula da cui origina la malattia abbia incontrato l'antigene nel centro germinativo, nei pazienti con Ig non mutate, invece, la cellula sembra originare dalle cellule B vergini, ossia quei linfociti che non hanno incontrato l'antigene. Questo è importante perché le neoplasie con geni delle Ig non mutati hanno un decorso clinico più aggressivo.
- Mutazioni del **recettore NOTCH1** e altri geni che sono implicati nello splicing di RNA che hanno importanza nell'acquisizione di altre funzioni della cellula malata.

La crescita delle cellule di leucemia linfatica cronica è in gran parte limitata ai centri di proliferazione dove le cellule tumorali ricevono segnali critici dal microambiente: le cellule stromali nei centri di proliferazione esprimono una varietà di fattori che stimolano l'attività del fattore di trascrizione NF-κB che promuove la sopravvivenza cellulare e MYC che promuove la crescita cellulare. Altri segnali critici importanti per la crescita di queste cellule sono generati dai recettori delle cellule B (B-cell receptor), che scatenano una via di segnale che include la **tirosin-chinasi di Bruton** (BTK). Il ricercatore Bruton aveva identificato che i pazienti che avevano un'alterazione di questa tirosin-chinasi erano agammaglobulinemici; dunque, l'alterazione di questa tirosin-chinasi non permetteva la produzione di immunoglobuline e perciò avevano delle gravi immunosoppressioni. La tirosin-chinasi di Bruton è molto importante oggi per questo tipo di patologia perché si è visto che con alcune medicine che inibiscono la BTK si riesce a determinare la remissione di tanti pazienti affetti da leucemia linfatica cronica. Questo è uno dei tanti esempi di come la fisiopatologia ci aiuta a fare medicina di precisione.

MORFOLOGIA

Si hanno piccoli linfociti con nuclei tondi, cromatina addensata e scarso citoplasma. Le cellule sono poco più grandi di un globulo rosso. Una caratteristica è che nell'emocromo di questi pazienti molte volte si segnalano **ombre cellulari (o di Gumprecht)**, che in sostanza è un linfocita rotto, questo perché i linfociti patologici di leucemia linfatica cronica hanno un'alterazione del citoscheletro, perciò, quando le strisciamo sul vetrino si rompono.

DIAGNOSI

L'emocromo con linfocitosi e segnalazione di queste ombre deve farci pensare a questo tipo di patologia, ma la diagnosi poi si fa attraverso la tipizzazione delle cellule dei linfociti periferici tramite la citofluorimetria, si vanno a vedere degli antigeni che esprimono queste cellule patologiche. Questi antigeni sono antigeni della serie B, CD19 e CD20, ma anche CD23 e CD5 (antigene della linea T), un marker, quest'ultimo, che si riscontra solo in una piccola percentuale delle normali cellule B. Tipico è anche un basso livello di espressione delle immunoglobuline di superficie così come l'elevata espressione di BCL2. La leucemia linfatica cronica è l'unica patologia la cui diagnosi si fa dal sangue venoso periferico, attraverso l'osservazione del vetrino e attraverso il fenotipo, senza bisogno di un'istologia.

CLINICA

- I pazienti sono spesso asintomatici al momento della diagnosi.
- Se la malattia cresce possono comparire sintomi sistemici come febbre, sudorazione, affaticabilità, perdita di peso, prurito e anoressia.
- Può dare linfadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia, perché queste cellule possono andare a localizzarsi a livello di linfonodi, fegato e milza.
- La conta leucocitaria può salire per effetto dell'aumento dei linfociti. Si possono avere delle conte che arrivano anche a 200.000 globuli bianchi.
- Nel sangue di alcuni pazienti è presente un lieve picco monoclonale di Ig, perché questi linfociti patologici possono produrre una proteina patologica.
- Si può avere ipogammaglobulinemia perché i linfociti patologici non riescono a produrre le gammaglobuline.
- Alcuni pazienti possono presentare dei fenomeni autoimmuni quali l'anemia emolitica o trombocitopenia.

DECORSO

Il decorso è molto variabile. Ci sono pazienti che possono sopravvivere anche 20 anni, e pazienti in cui la malattia cresce velocemente e possono sopravvivere 4-6 anni. Le variabili correlate a una prognosi sfavorevole includono:

- presenza di delezioni del 17 e del 11;
- mancanza di ipermutazione somatica (lo stato mutazionale dei geni che codificano per la regione variabile della catena pesante delle Ig);
- espressione di ZAP-70, una proteina che aumenta i segnali prodotti dal recettore per le Ig;
- presenza di mutazioni di NOTCH1.

Una certa percentuale di pazienti può avere una trasformazione istologica da leucemia linfatica cronica a linfoma diffuso a grandi cellule B: questa trasformazione istologica si chiama **sindrome di Richter**. La sindrome di Richter, dal suo scopritore, spesso si associa a delle nuove anomalie

genetiche che coinvolgono TP53 (guardiano del genoma per la riparazione dei danni al Dna) e MYC. È un evento infausto, con la maggior parte dei pazienti che sopravvive meno di 1 anno.

TRATTAMENTO

- Pazienti asintomatici: watch and wait (osserva e aspetta), non necessitano terapia;
- Pazienti sintomatici: trattati con chemioterapia e immunoterapia con anticorpi contro proteine presenti sulla superficie delle cellule, in particolare CD20. Le nuove terapie disponibili, mirate per specifici target, comprendono inibitori di BTK e inibitori di BCL2.

LINFOMA FOLLICOLARE

PATOGENESI

Un altro tipo di linfoma è il linfoma follicolare. Il linfoma follicolare è strettamente associato a traslocazioni cromosomiche che coinvolgono BCL2. La sua caratteristica distintiva è una traslocazione (14;18) che giustappone il locus IgH sul cromosoma 14 e il locus BCL2 sul cromosoma 18. La t (14;18) si riscontra fino nel 90% dei linfomi follicolari e causa iperespressione di BCL2 (se si ha iperespressione si ha inibizione assoluta di apoptosi e proliferazione incontrollata delle cellule). BCL2 antagonizza l'apoptosi e promuove la sopravvivenza delle cellule del linfoma follicolare. Vi sono anche altri geni, come ad esempio KMT2D che è espresso nel 90% dei casi e suggerisce anomalie epigenetiche, come cambiamenti nei pattern di segnale dell'istone, che svolgono un ruolo importante in questa neoplasia.

MORFOLOGIA

Nella maggior parte dei casi si osserva un coinvolgimento linfonodale con un pattern di crescita nodulare o nodulare diffuso. Sono presenti due principali tipi di cellule in proporzioni variabili:

- piccole cellule con contorno nucleare irregolare o indentato ("clivato") e scarso citoplasma, definite **centrociti** (piccole cellule indentate), che sono quelle più rappresentate.
- cellule più grandi con cromatina nucleare dispersa, diversi nucleoli e modeste quantità di citoplasma, definite **centroblasti**. Di solito nei linfomi follicolari i centrociti costituiscono la maggioranza delle cellule neoplastiche.

Il rapporto tra centrociti e centroblasti dà un grado diverso del linfoma follicolare (il linfoma può avere un grado 1,2, 3A e 3B a seconda della percentuale dei centroblasti). L'interessamento del midollo osseo avviene nell'85% dei casi.

DIAGNOSI

Le cellule neoplastiche somigliano molto alle normali cellule B dei centri germinativi che esprimono CD19, CD20, CD10 (antigene tipico del linfoma follicolare), Ig di superficie e BCL6. A differenza della LLC/ SLL e del linfoma a cellule mantellari, il CD5 non è espresso. BCL2 è espresso in più del 90% dei casi, a differenza delle normali cellule B dei centri follicolari, che sono BCL2-Negative.

CLINICA/PROGNOSI

Solitamente si manifesta con:

- Linfadenopatia generalizzata non dolente;
- Citopenie se interessamento midollare;

- L'interessamento di sedi extralinfonodali, come il tratto gastrointestinale, il sistema nervoso centrale o il testicolo, è relativamente raro;
- Sebbene il linfoma follicolare non sia curabile, segue generalmente un decorso indolente e altalenante;
- La sopravvivenza mediana è, nella maggioranza dei casi, di 7-9 anni;
- Possibilità di trasformazione in Linfoma Diffuso a Grandi Cellule.

TERAPIA

Negli stadi limitati, i pazienti si trattano con immunoterapia o radioterapia in quanto è un linfoma che risponde bene alle radiazioni, negli stadi avanzati invece è necessario fare un trattamento che prevede sia la chemioterapia che l'immunoterapia. Il farmaco che ha cambiato molto la storia di questa patologia è l'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab, che si lega molto bene alle cellule malate.

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è la più frequente forma di LNH. Ogni anno negli Stati Uniti vi sono circa 25.000 nuovi casi, con una leggera predominanza nel sesso maschile. L'età media dei pazienti è intorno ai 60 anni, ma possono essere colpiti anche giovani adulti.

PATOGENESI

- Malattia estremamente eterogenea.
- Un frequente evento patogenetico è costituito dall'alterata regolazione di BCL6, un repressore trascrizionale a dita di zinco (zinc-finger) che si lega al DNA e che è necessario per la formazione dei normali centri germinativi.
- Circa il 30% dei DLBCL contiene varie traslocazioni che hanno in comune un punto di rottura in BCL6 sul cromosoma 3q27.
- Mutazioni acquisite nelle sequenze del promotore di BCL6 che eliminano l'autoregolazione di BCL6 (un importante meccanismo di regolazione negativa) sono ancora più frequenti.
- BCL6 reprime l'espressione di fattori che normalmente servono a promuovere la differenziazione, l'arresto della crescita e l'apoptosi delle cellule B dei centri germinativi, e si ritiene che ciascuno di questi effetti contribuisca all'insorgenza del DLB-CL.
- Mutazioni simili a quelle riscontrate su BCL6 si osservano in molti altri oncogeni, compreso MYC, e ciò suggerisce che l'ipermutazione somatica nelle cellule del DLBCL sia mistargeted, cioè, indirizzata verso bersagli sbagliati che comprendono una grande varietà di loci genici.
- Un altro 10-20% dei DLBCL è associato a t(14;18), che causa l'iper-espressione della proteina antiapoptotica BCL2. *Solitamente è difficile che un paziente abbia due o tre alterazioni contemporaneamente di BCL2, BCL6 e di MYC, vi sono però dei casi e si è visto che questi casi che hanno una tripla espressione di queste alterazioni necessitano di una terapia più aggressiva.*

MORFOLOGIA

Le dimensioni cellulari sono relativamente grandi. Le cellule tumorali hanno un nucleo rotondo od ovale che appare vescicolato a causa della marginalizzazione della cromatina a ridosso della membrana nucleare, ma talora sono ben evidenti grandi nuclei multilobati o irregolari. I nucleoli possono essere in numero di due o tre. Il citoplasma è di solito moderatamente abbondante e può essere chiaro o basofilo.

DIAGNOSI

Questi tumori a cellule B mature esprimono CD19 e CD20 e mostrano un'espressione variabile dei marcatori delle cellule B dei centri germinativi, come CD10 e BCL6. La maggior parte ha Ig di superficie. In alcuni casi si osserva un elevato livello di espressione delle proteine MYC e BCL2 che può predire un comportamento più aggressivo.

CLINICA

- Si presenta tipicamente come una massa neoplastica a rapido accrescimento in una sede linfonodale o extralinfonodale e può insorgere praticamente in ogni sede.
- L'anello di Waldeyer, il tessuto linfoide orofaringeo che include tonsille e adenoidi, è frequentemente coinvolto.
- Un interessamento primario o secondario del fegato e della milza può assumere la forma di grandi tumefazioni a crescita distruttiva. Sedi extralinfonodali includono il tratto gastrointestinale, la cute, le ossa, l'encefalo e altri tessuti.
- L'interessamento del midollo osseo è relativamente raro e si verifica generalmente nelle fasi tardive del decorso. Raramente può presentarsi un quadro leucemico.
- Si associa a sintomi sistemici (sintomi B): sudorazione notturna, calo ponderale, febbre ricorrente.
- Latticodeidrogenasi può essere incrementata.

PROGNOSI E TERAPIA

Il DLBCL è una neoplasia aggressiva, rapidamente fatale se non trattata adeguatamente. Con l'uso di combinazioni chemioterapiche intensive, dal 60 all'80% dei pazienti ottiene una remissione completa, e il 40-50% può considerarsi guarito. La terapia adiuvante con anticorpi anti-CD20 migliora sia la risposta iniziale sia l'esito complessivo.

- I pazienti con malattia localizzata hanno un decorso migliore rispetto a quelli con malattia diffusa o con voluminose masse tumorali.
- L'analisi dei profili di espressione genica ha identificato diversi sottotipi molecolari distinti di DLBCL, in particolare uno correlato alle cellule B del centro germinativo e uno correlato alle cellule B attivate post-centro germinativo, ciascuno con outcome diversi. I DLBCL con traslocazioni di MYC si associano a una prognosi peggiore di quelli senza tali traslocazioni. È una delle prime patologie per cui sono state sperimentate e commercializzate le CAR T, terapie "intelligenti", sono i linfociti del paziente che vengono ingegnerizzati per reagire contro le cellule tumorali.

LINFOMA DI BURKITT

Nella categoria del linfoma di Burkitt rientrano:

- il linfoma di Burkitt africano (endemico);
- il linfoma di Burkitt sporadico (non endemico);
- un gruppo di linfomi aggressivi che colpiscono i soggetti HIV-positivi.

Queste tre forme di linfoma di Burkitt sono istologicamente identiche, ma distinte dal punto di vista clinico, genotipico e virologico.

Tutte le forme di linfoma di Burkitt sono associate alla traslocazione del gene MYC sul cromosoma 8 che causa un aumento dei livelli della proteina MYC.

MYC è un regolatore trascrizionale "master" che aumenta l'espressione dei geni necessari per la glicolisi aerobica, il cosiddetto effetto Warburg. Quando sono disponibili sostanze nutritive come il glucosio e la glutammina, il metabolismo di Warburg consente alle cellule di biosintetizzare tutti i "mattoni" (nucleotidi, lipidi, proteine) necessari per la crescita e la divisione cellulare.

Data l'importanza di MYC nel regolare la proliferazione si ritiene che il linfoma di Burkitt sia uno dei tumori umani a crescita più rapida. Il partner della traslocazione di MYC è generalmente il locus IgH [t (8;14)]. L'effetto complessivo di queste traslocazioni è simile; la sequenza codificante MYC viene riposizionata vicino al forte Ig e a elementi enhancer che portano a un'aumentata espressione di MYC. Inoltre, l'allele traslocato di MYC spesso ospita mutazioni puntiformi che stabilizzano la proteina MYC e ne aumentano ulteriormente l'attività.

Fondamentalmente tutti i linfomi di Burkitt endemici sono correlati a un'infezione latente da EBV, che è presente anche in circa il 25% dei casi associati a HIV e nel 15-20% di quelli sporadici.

MORFOLOGIA

I tessuti coinvolti sono sovvertiti da un diffuso infiltrato di cellule linfoidi di grandezza intermedia, dai 10 ai 25 µm di diametro, con nuclei rotondi od ovali, cromatina grossolana, diversi nucleoli e una moderata quantità di citoplasma. Il tumore mostra un alto indice mitotico e contiene numerose cellule apoptotiche, i cui residui nucleari sono fagocitati da macrofagi benigni sparsi frammisti alle cellule neoplastiche. Questi macrofagi hanno un abbondante citoplasma chiaro, che crea nel tessuto neoplastico un caratteristico aspetto "a cielo stellato".

DIAGNOSI

Si tratta di neoplasie delle cellule B mature che esprimono IgM di superficie, CD19, CD20, CD10 e BCL6, un fenotipo in linea con un'origine dalle cellule B dei centri germinativi.

A differenza della maggior parte degli altri tumori a origine dai centri germinativi, il linfoma di Burkitt non esprime quasi mai la proteina antiapoptotica BCL2.

CLINICA

Sia il linfoma di Burkitt endemico sia quello sporadico insorgono principalmente nei bambini e nei giovani adulti e, nel complesso, i linfomi di Burkitt costituiscono circa il 30% dei LNH pediatrici negli Stati Uniti. La maggior parte delle neoplasie si manifesta in sedi extralinfonodali.

Il linfoma di Burkitt endemico si presenta spesso come una massa che interessa la mandibola e mostra un'insolita predilezione per i visceri addominali, in particolare reni, ovaie e ghiandole surrenali.

Al contrario, il linfoma di Burkitt sporadico si presenta più spesso come una massa addominale. L'interessamento del midollo osseo e del sangue periferico.

TERAPIA

Il linfoma di Burkitt risponde bene alla chemioterapia però può tendere a recidivare.

LINFOMA MANTELLARE

Il linfoma a cellule mantellari è una neoplasia linfoide non comune che rappresenta circa il 2.5% degli LNH negli Stati Uniti e dal 7 al 9% degli LNH in Europa. Solitamente compare nella quinta o sesta decade di vita ed è predominante nei soggetti di sesso maschile. Come dice il nome, le cellule tumorali sono simili alle normali cellule B del mantello che circondano i centri germinativi.

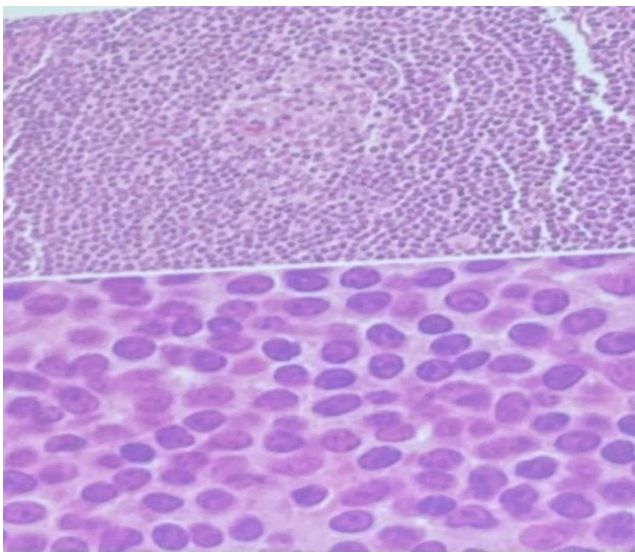
PATOGENESI

Tutti i linfomi a cellule mantellari hanno una traslocazione (11;14) che coinvolge il locus IgH sul cromosoma 14 e il locus della ciclina D1 sul cromosoma 11 che porta alla sovraespressione della ciclina D1. Il risultato della sovraespressione della ciclina D1 promuove la progressione dalla fase G1 alla S durante il ciclo cellulare.

MORFOLOGIA

Le cellule tumorali nodali solitamente si dispongono intorno ai centri germinativi. Solitamente, la proliferazione riguarda piccoli linfociti; ci possono essere anche se raramente grandi cellule. La cromatina è addensata e i nucleoli sono pressoché invisibili e il citoplasma è scarso.

L'immunofenotipo permette di distinguerle dalle altre forme.



A basso ingrandimento si osservano le cellule linfoidi neoplastiche che circondano un piccolo centro germinativo atrofico, producendo un pattern di crescita mantellare. Ad alto ingrandimento si osserva una popolazione omogenea di piccole cellule linfoidi con margini nucleari in qualche modo irregolari, cromatina addensata e scarso citoplasma.

DIAGNOSI

Il linfoma a cellule mantellari esprime elevati livelli di ciclina D1, CD19 e CD20 e livelli moderatamente alti di Ig di superficie (solitamente IgM e IgD con catene leggere k o λ). Questo tumore normalmente è CD5+ e CD23-, il che aiuta a distinguerlo dalle LLC/SLL. Il gene IgH non presenta ipermutazione somatica, il che permette di sostenere che origini da una cellula B naïve. (Ricorda: CD5+, CD19+, CD20+ e CD23+ è linfatica cronica; CD5+, CD19+ e CD23- è linfoma mantellare).

CLINICA

Il linfoma mantellare si presenta con linfonodi generalizzati nel 20-40% dei casi, può essere in alcuni casi extranodale con localizzazione a livello del midollo, della milza, del fegato e dell'intestino. Occasionalmente il coinvolgimento della mucosa del piccolo intestino o del colon produce lesioni simil-polipoidi (poliposi linfomatosa); tra tutte le forme di LNH, il linfoma a cellule mantellari è quello che più frequentemente da questo tipo di diffusione; nella stadiazione di questa neoplasia vengono infatti effettuati oltre agli esami di base anche gastroscopia e colonscopia.

PROGNOSI

Il linfoma a cellule mantellari è piuttosto aggressivo e incurabile; la media di sopravvivenza va dagli 8 ai 10 anni. La variante blastoide, un profilo "proliferativo" e le mutazioni di TP53 sono associati a tassi di sopravvivenza inferiori.

TERAPIA

Si effettua chemio immunoterapia, trapianto di midollo autologo nei giovani, inibitori della Bruton tirosin chinasi e CAR T.

LINFOMA MARGINALE

La categoria dei linfomi della zona marginale comprende un eterogeneo gruppo di tumori a cellule B che origina all'interno dei linfonodi, della milza o di tessuti extranodali. I tumori extranodali inizialmente venivano evidenziati a livello delle mucose e sono spesso definiti come tumori del tessuto linfoide associato alle mucose (MALTomi). Nella maggior parte dei casi, le cellule tumorali mostrano segni di ipermutazione somatica e si pensa possano avere origine dalle cellule B della memoria. Sebbene i linfomi della zona marginale condividano alcune caratteristiche, quelli dei siti extranodali meritano particolare attenzione per la loro patogenesi insolita:

- Spesso insorgono all'interno di tessuti coinvolti in disordini infiammatori cronici a eziologia autoimmune o infettiva; alcuni esempi includono le ghiandole salivari in corso di sindrome di Sjögren, la tiroide in corso di tiroidite di Hashimoto e lo stomaco in corso di gastriti da *Helicobacter*.
- Rimangono localizzati per lunghi periodi e si diffondono a livello sistemico solo tardivamente.
- Possono regredire se l'agente stimolante (per esempio *H. pylori*) viene rimosso.

Possono rimanere localizzati nel punto di insorgenza per anni e solo raramente vanno incontro a disseminazione sistemica.

*Vi è una quota di pazienti nei quali, se viene rimosso l'agente che ha dato origine alla patologia, si può avere una regressione del linfoma; ad esempio, nei pazienti che hanno linfoma della zona marginale a livello gastrico, che è insorto per infezione da *Helicobacter pylori*, si è visto che chi viene trattato con una terapia eradicante di *Helicobacter pylori* può andare incontro a regressione del linfoma.*

I linfomi della zona marginale extranodali insorgono in tessuti sede di infiammazione cronica con una transizione che va da un'iperplasia linfoide reattiva a un processo linfoproliferativo conclamato. Questa malattia inizia come una reazione immune policlonale. In seguito all'acquisizione di mutazioni iniziali sconosciute si genera un clone B-cellulare dipendente dalle cellule T helper stimulate dall'antigene per i segnali che ne regolano crescita e sopravvivenza. In questo stadio la rimozione dell'antigene determina la regressione del tumore.

Col tempo, tuttavia, i tumori possono acquisire ulteriori mutazioni che rendono la loro crescita e la loro sopravvivenza antigene-indipendenti, come le traslocazioni cromosomiche (11;18), (14;18) o (1;14), le quali sono relativamente specifiche dei linfomi della zona marginale extranodali. Tutte queste traslocazioni determinano un'upregulation dell'espressione e della funzione di BCL10 o MALT1, componenti proteici di un complesso di segnale che attiva NF-kB e promuove la crescita e la sopravvivenza delle cellule B. Con la futura evoluzione clonale possono avvenire la diffusione verso siti distanti e la trasformazione in DLBCL.

LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE

Questa rara ma ben definita forma di neoplasia delle cellule B costituisce circa il 2% di tutte le leucemie. Predomina nei soggetti di sesso maschile e di etnia caucasica con un'età media di 55 anni e un rapporto maschi femmine di 5:1. È definita a cellule capellute perché, se si va a vedere in periferia o a livello del linfonodo di queste cellule si trovano delle estroflessioni citoplasmatiche che sembrano dei capelli.

PATOGENESI

La leucemia a cellule capellute è associata in più del 90% dei casi all'attivazione di mutazioni puntiformi della serina/treonina chinasi BRAF che si trova immediatamente a valle di RAS nella cascata di segnale MAPK. La specifica mutazione, ossia la sostituzione della valina con il glutammato al residuo 600, si trova frequentemente in molte altre neoplasie, incluso il melanoma e l'istiocitosi a cellule di Langerhans.

MORFOLOGIA

Le cellule leucemiche presentano proiezioni citoplasmatiche simili a fini capelli, sono cellule con nuclei rotondi, lunghi, citoplasma blu chiaro. Solitamente si ha localizzazione a livello del midollo; le cellule sono immerse in una matrice composta da fibrille reticolari, quest'ultima caratteristica ostacola spesso l'esecuzione dell'agoaspirato (fenomeno noto come "punctio sicca"), non si riescono ad aspirare le cellule midollari e quindi si rende necessario effettuare la biopsia ossea. Molte volte le cellule vanno a infiltrare la polpa rossa della milza e si ha una oblitterazione della polpa bianca.

DIAGNOSI

Le leucemie a cellule capellute tipicamente esprimono i marker delle cellule B CD19 e CD20; le Ig di superficie (spesso IgG); e alcuni marker relativamente distintivi come il CD11c, il CD25, il CD102 e l'annessina A1.

CLINICA

Le manifestazioni cliniche derivano in larga parte dall'infiltrazione del midollo osseo, del fegato e della milza. La splenomegalia, spesso massiva, è la più comune e talvolta unica anomalia fisica riscontrata. L'epatomegalia è meno comune e non così marcata; la linfoadenopatia è rara. La pancitopenia risultante dal coinvolgimento midollare e dal sequestro delle cellule nella milza aumentata di dimensioni si osserva in più della metà dei casi. Circa un terzo di coloro che sono affetti presenta anche infezioni perché si può avere monocitopenia.

PROGNOSI E TERAPIA

La leucemia a cellule capellute ha un decorso indolente. Per ragioni non chiare è eccezionalmente sensibile a regimi chemioterapici morbidi, che permettono remissioni a lungo termine. Il tumore spesso ricompare dopo 5 o più anni e risponde sempre bene quando trattato con gli stessi agenti, caratteristica molto insolita nei tumori umani. Gli inibitori di BRAF sembrano produrre risposte ottime nei tumori che non rispondono a chemioterapia convenzionale.

LINFOMI A CELLULE T

I tumori delle cellule T periferiche costituiscono dal 5 al 10% degli LNH negli Stati Uniti e in Europa, mentre i tumori delle cellule NK sono rari. Al contrario, per ragioni sconosciute sia i tumori a cellule T sia quelli a cellule NK si riscontrano più frequentemente nell'Estremo Oriente (probabilmente per l'incidenza maggiore di alcuni tipi di infezione).

Sebbene la classificazione OMS includa un certo numero di neoplasie a cellule T periferiche distinte, molti di questi linfomi non sono facilmente categorizzabili e sono inclusi all'interno della diagnosi "contenitore" di linfoma a cellule T periferiche non altrimenti specificato. Ne consegue

che, benché nessuna caratteristica morfologica risulti patognomonica, alcuni reperti sono caratteristici.

Questi tumori invadono diffusamente i linfonodi e sono tipicamente composti da un mix pleomorfo di cellule T maligne di dimensioni variabili. Spesso si evidenzia un infiltrato prominente di cellule reattive, come eosinofili e macrofagi, probabilmente attratti da citochine di derivazione tumorale. Si può osservare anche neoangiogenesi.

Per definizione tutti i tumori a cellule T periferiche derivano da cellule T mature. Solitamente esprimono CD2, CD3, CD5 e recettori delle cellule T $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$. Alcuni esprimono anche CD4 o CD8; questi tumori sono considerati originari da cellule T helper o T citotossiche, rispettivamente. Tuttavia, molti tumori hanno fenotipi che non somigliano a nessuna cellula T normale. In casi particolarmente complessi con problemi di diagnosi differenziale tra un linfoma e un processo reattivo florido si utilizza l'analisi del DNA per dimostrare la presenza di riarrangiamento clonale del gene per il recettore delle cellule T (TCR). La maggior parte dei pazienti presenta linfadenopatia generalizzata, talvolta accompagnata da eosinofilia, prurito, febbre e perdita di peso. Questi tumori presentano una prognosi peggiore rispetto ai linfomi a cellule B. si possono avere cellule linfoidi di piccole, intermedie o grandi dimensioni con margini nucleari irregolari.

LINFOMA A GRANDI CELLULE ANAPLASTICO (ALK POSITIVO)

Questa forma poco comune è definita dalla presenza di riarrangiamenti del gene ALK sul cromosoma 2p23. Questi riarrangiamenti rompono il locus ALK e portano alla formazione di geni chimera che codificano per proteine di fusione dell'ALK, tirosin-chinasi costitutivamente attive che scatenano le vie di segnale RAS e JAK/STAT.

Questo tumore è tipicamente composto da grandi cellule anaplastiche alcune contenenti nuclei a forma di ferro di cavallo e citoplasma voluminoso (dette cellule marchio). L'ALK non viene espressa nei normali linfociti; pertanto, l'individuazione di cellule tumorali con proteina ALK è un indicatore affidabile di riarrangiamento genico di ALK.

I linfomi a cellule T con riarrangiamenti di ALK tendono a presentarsi nei bambini o nei giovani adulti, spesso coinvolgono i tessuti molli e presentano un'ottima prognosi (a differenza di altre neoplasie aggressive a cellule T periferiche). Il tasso di guarigione con la chemioterapia va dal 75 all'80%. Gli inibitori dell'ALK sono stati sviluppati e prodotti e hanno dato eccellenti riposte in alcuni tumori che non hanno risposto a chemioterapici convenzionali.

Linfomi a cellule T che sono morfologicamente simili ma non presentano riarrangiamenti dell'ALK (definiti come linfomi a grandi cellule ALK-) tendono a presentarsi in adulti più anziani e hanno sostanzialmente una peggiore prognosi.

Sia i tumori ALK+ sia quelli ALK- solitamente esprimono il CD30, un membro della famiglia dei recettori TNF.

Anticorpi ricombinanti legati a tossine che riconoscono il CD30, hanno una significativa attività antitumorale contro i linfomi a cellule T CD30+. Un farmaco, brentuximab vedotin, che è stato commercializzato, è un anticorpo monoclonale che si lega a CD30 e che veicola una tossina; questo anticorpo trasporta vedotin (tossina), e una volta legatosi alla cellula, la tossina entra nella cellula e la uccide. Anche il linfoma di Hodgkin è CD30+.

LEUCEMIA/LINFOMA A CELLULE T DEGLI ADULTI

Questa neoplasia delle cellule T CD4+ si osserva solo negli adulti infetti con HTLV-1. Si presenta principalmente nelle regioni dove l'HTLV-1 è endemico, ossia il sud del Giappone, l'Africa Occidentale e il bacino dei Caraibi. Si ha lesioni cutanee, linfadenopatia generalizzata, epato-splenomegalia, linfocitosi del sangue periferico e ipercalcemia.

Oltre alla leucemia/linfoma a cellule T degli adulti, l'infezione da HTLV-1 può portare allo sviluppo di una malattia demielinizzante progressiva del sistema nervoso centrale e del midollo spinale.

L'aspetto delle cellule tumorali varia, ma spesso si osservano cellule con nuclei multilobati (cellule a trifoglio o a fiore). Le cellule tumorali contengono sempre provirus HTLV-1 clonali, il che suggerisce un ruolo patogenetico diretto del virus. Tuttavia, mentre diverse proteine pro-virali sono state implicate nello sviluppo della leucemia/linfoma a cellule T degli adulti, il tumore si sviluppa solo in una piccola frazione di coloro che sono infetti, solitamente dopo un periodo di latenza di decenni, e i particolari del processo di trasformazione rimangono poco conosciuti. Se non trattato, è fatale nell'arco di un mese.

MICOSI FUNGOIDE/ SINDROME DI SEZARY

La micosi fungoide e la sindrome di Sézary sono diverse manifestazioni di un tumore a cellule T CD4+ che risiedono nella cute.

Clinicamente, le lesioni cutanee della micosi fungoide tipicamente progrediscono attraverso tre stadi piuttosto distinti, una fase premicotica infiammatoria, una fase placca e una fase tumorale. Istologicamente, l'epidermide e il derma superiore sono infiltrati da cellule T neoplastiche, le quali presentano spesso aspetto cerebriforme a causa del marcato ripiegamento della membrana nucleare. La successiva progressione della malattia è caratterizzata da diffusione extracutanea, soprattutto ai linfonodi e al midollo osseo.

La Sindrome di Sezary, ovvero la forma generalizzata della micosi fungoide, dà un coinvolgimento cutaneo con eritrodermia esfoliativa generalizzata.

LEUCEMIA LINFOCITICA GRANULARE A GRANDI CELLULE (LGL)

Di questa rara neoplasia sono riconosciute due varianti, una a cellule T e una a cellule NK ed entrambe insorgono in età adulta. I pazienti con variante a cellule T solitamente si presentano con moderata linfocitosi e splenomegalia. Linfadenopatia ed epatomegalia sono solitamente assenti. La forma a cellule NK spesso si presenta in forma ancora più subdola, con linfocitosi e splenomegalia scarse o addirittura assenti. Approssimativamente dal 30 al 40% delle leucemie linfocitiche granulari a grandi cellule hanno acquisito mutazioni del fattore di trascrizione STAT3, che funziona a valle dei recettori delle citochine. Si ha quindi un'attivazione di citochine che è indipendente da STAT3.

Le cellule tumorali sono grandi linfociti con abbondante citoplasma blu e alcuni granuli grossolani azzurrofili, meglio evidenti negli strisci di sangue periferico. Il midollo solitamente contiene uno scarso infiltrato linfocitico interstiziale difficile da apprezzare senza colorazioni immunoistochimiche. Gli infiltrati solitamente si trovano anche nella milza e nel fegato. Le varianti delle cellule T esprimono il CD3 sulla superficie, mentre le varianti delle cellule NK non hanno il CD3 di superficie ed esprimono marker delle NK, come CD56.

Nonostante la relativa scarsità di infiltrazione midollare, la neutropenia e l'anemia dominano il quadro clinico. La neutropenia può essere accompagnata da un'importante riduzione, nel midollo, delle forme mature della linea granulocitica. Raramente, si può osservare

aplasia eritroide pura. Vi è anche un aumento dell'incidenza di disturbi reumatici. In alcuni pazienti con sindrome di Felty, triade costituita da artrite reumatoide, splenomegalia e neutropenia, la LGL rappresenta la patologia sottostante di base. Le basi di queste anomalie caratterizzate da varietà clinica sono sconosciute, ma una risposta autoimmune, provocata in qualche modo dal tumore, sembra essere probabile. Il decorso è variabile, alcuni pazienti presentano solo piccole alterazioni e non hanno alcuna sintomatologia, altri invece per la neutropenia, possono presentare febbre e infezione. I tumori a cellule NK sono solitamente più aggressivi.

LINFOMA EXTRANODALE A CELLULE NK/T

Questa neoplasia è rara negli Stati Uniti e in Europa, ma costituisce il 3% delle LNH in Asia. Più spesso si presenta come una massa nasofaringea distruttiva; siti meno comuni di presentazione includono i testicoli e la cute. Gli infiltrati di cellule tumorali tipicamente circondano e invadono i piccoli vasi, portando a un'estesa necrosi ischemica.

Il linfoma extranodale a cellule NK/T è altamente associato al virus di Epstein-Barr (EBV).

All'interno di uno stesso paziente, tutte le cellule tumorali contengono episomi di EBV identici, a indicare che il tumore origina da una singola cellula infettata con EBV. Come EBV riesca a entrare non è del tutto chiaro, dal momento che le cellule tumorali non esprimono CD21, la proteina di superficie che serve come recettore delle cellule B per EBV. La maggior parte dei tumori è CD3- e non presenta riarrangiamenti dei recettori delle cellule T ed esprime marker delle cellule NK, il che supporta l'origine dalle cellule NK.

Rispondono bene alla radioterapia ma sono resistenti alla chemioterapia, solitamente la prognosi è sfavorevole.

Studi recenti hanno, tuttavia mostrato che, come altri tumori indotti da virus, il linfoma extranodale a cellule NK/T risponde bene a inibitori di checkpoint immunitari, sebbene con tutti i dovuti rischi (per esempio, malattie autoimmuni) associati all'impiego di questi agenti. I checkpoint inhibitors fanno parte delle nuove terapie contro i tumori, soprattutto contro i tumori ematologici (la cellula tumorale espone delle molecole che vanno ad inibire la funzione dei linfociti T che cercano di contrastarle; i checkpoint inhibitors sono degli anticorpi che vanno a mascherare questi antigeni che esprime la cellula tumorale e che le servono per sfuggire dal sistema immunitario, andando quindi a coprire questi antigeni, si riesce a riattivare l'attività fisiologica delle cellule T del nostro corpo contro il tumore).