

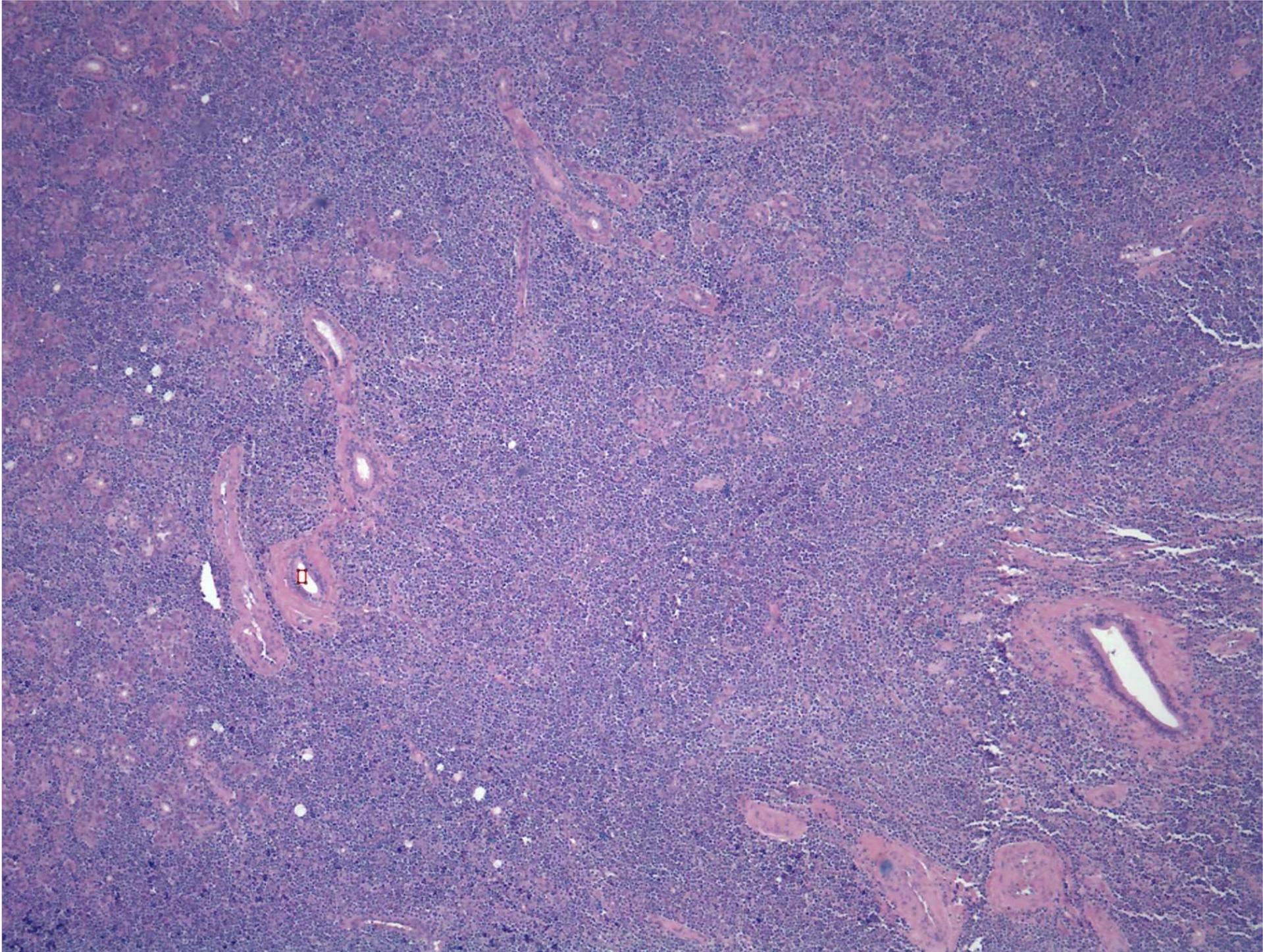


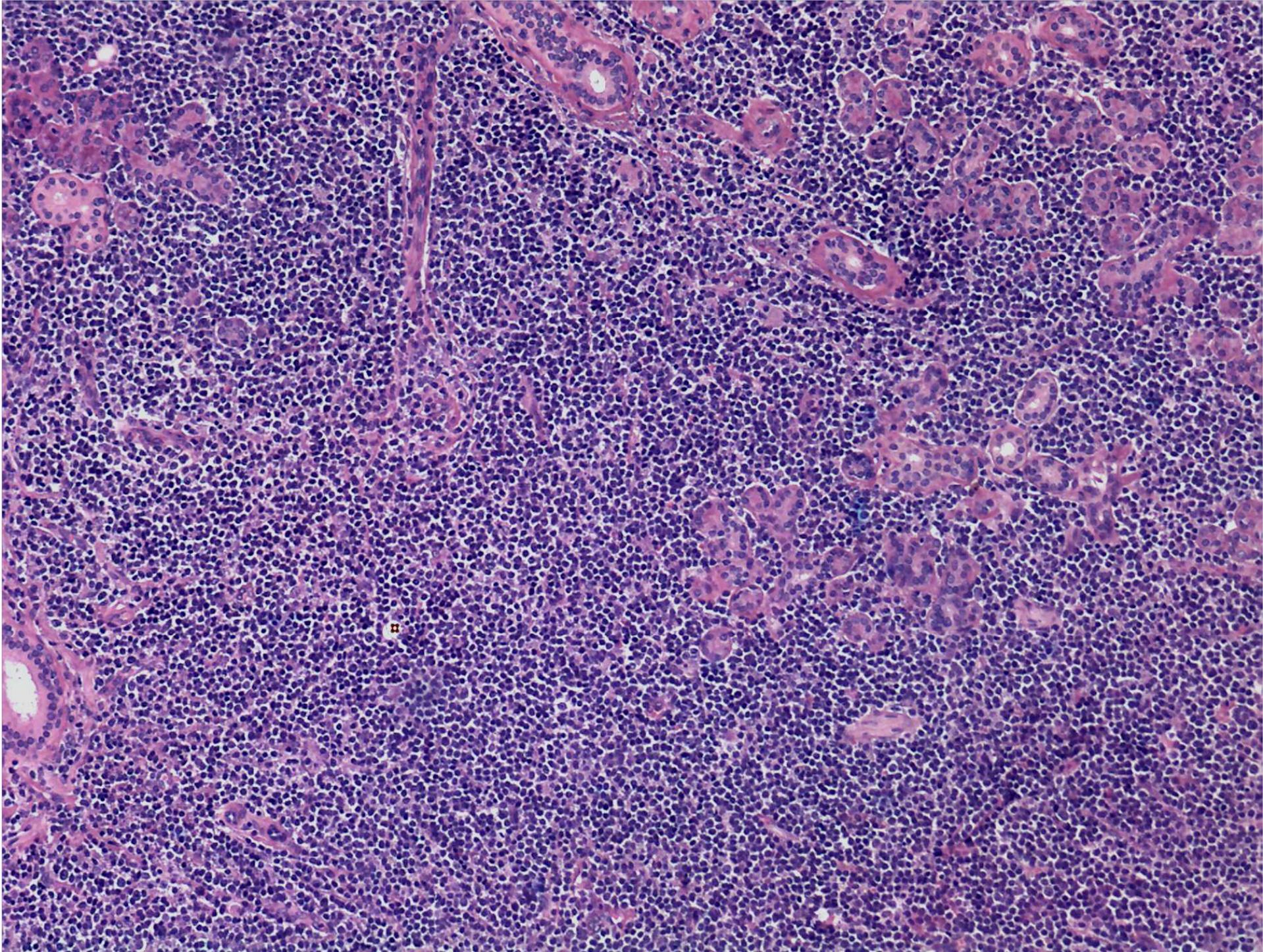
Dr Marco Antônio Dias Filho  
[madiasfilho@gmail.com](mailto:madiasfilho@gmail.com)

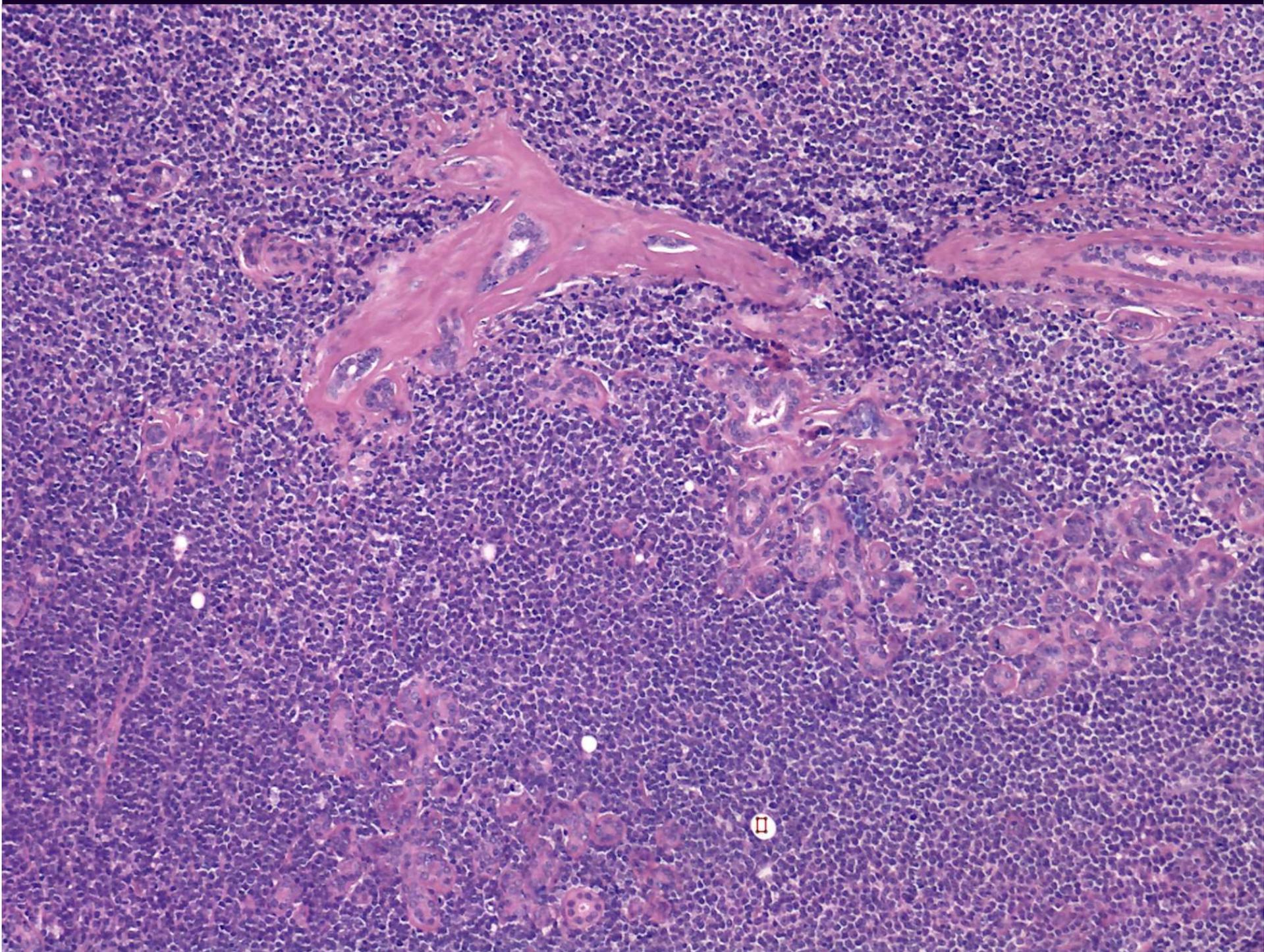
Paciente do sexo feminino de 78 anos,  
com passado de linfoma não hodgkin  
indolente há 10 meses, evoluindo com  
adenomegalia de crescimento rápido.

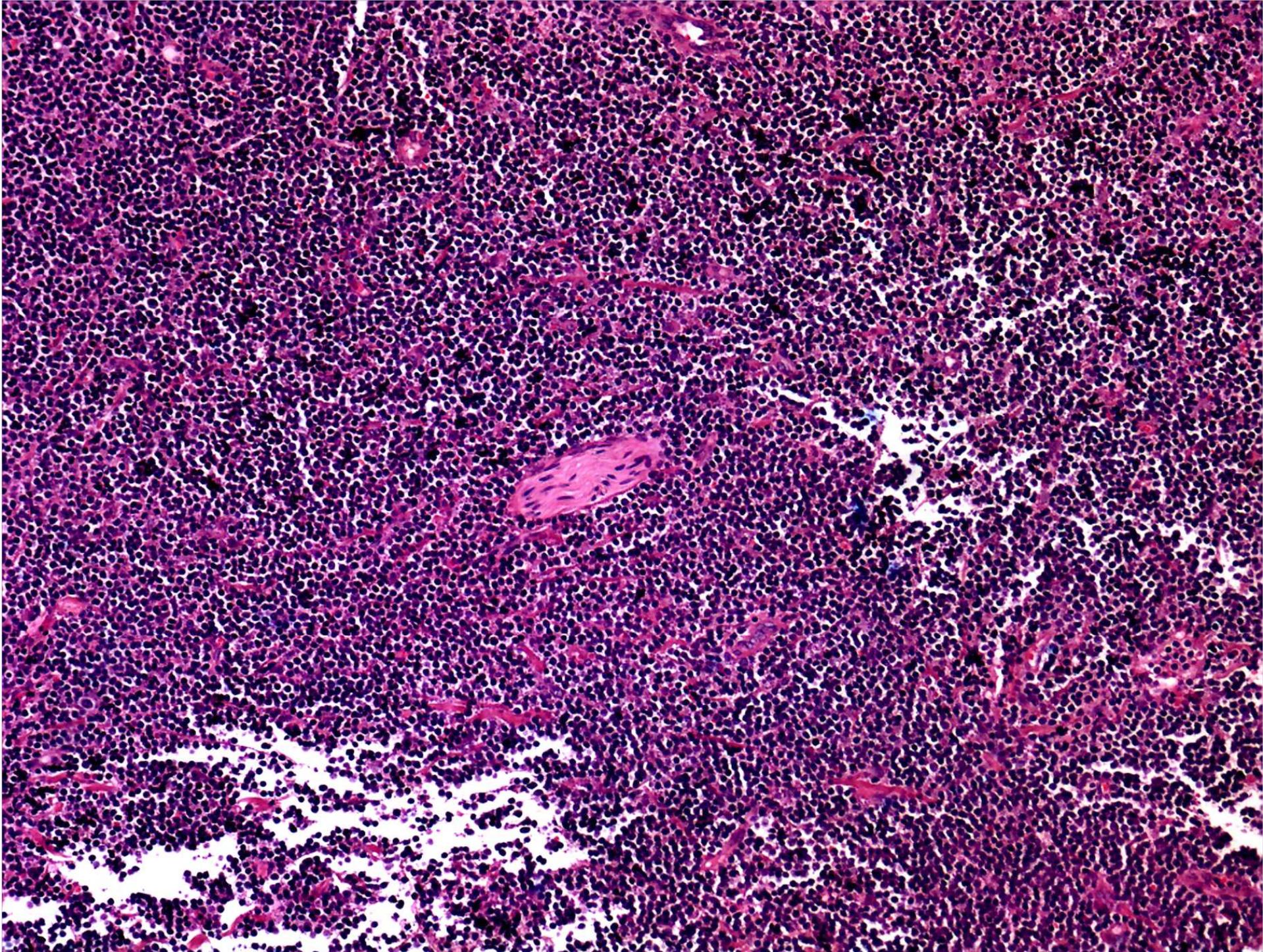
Transformação?

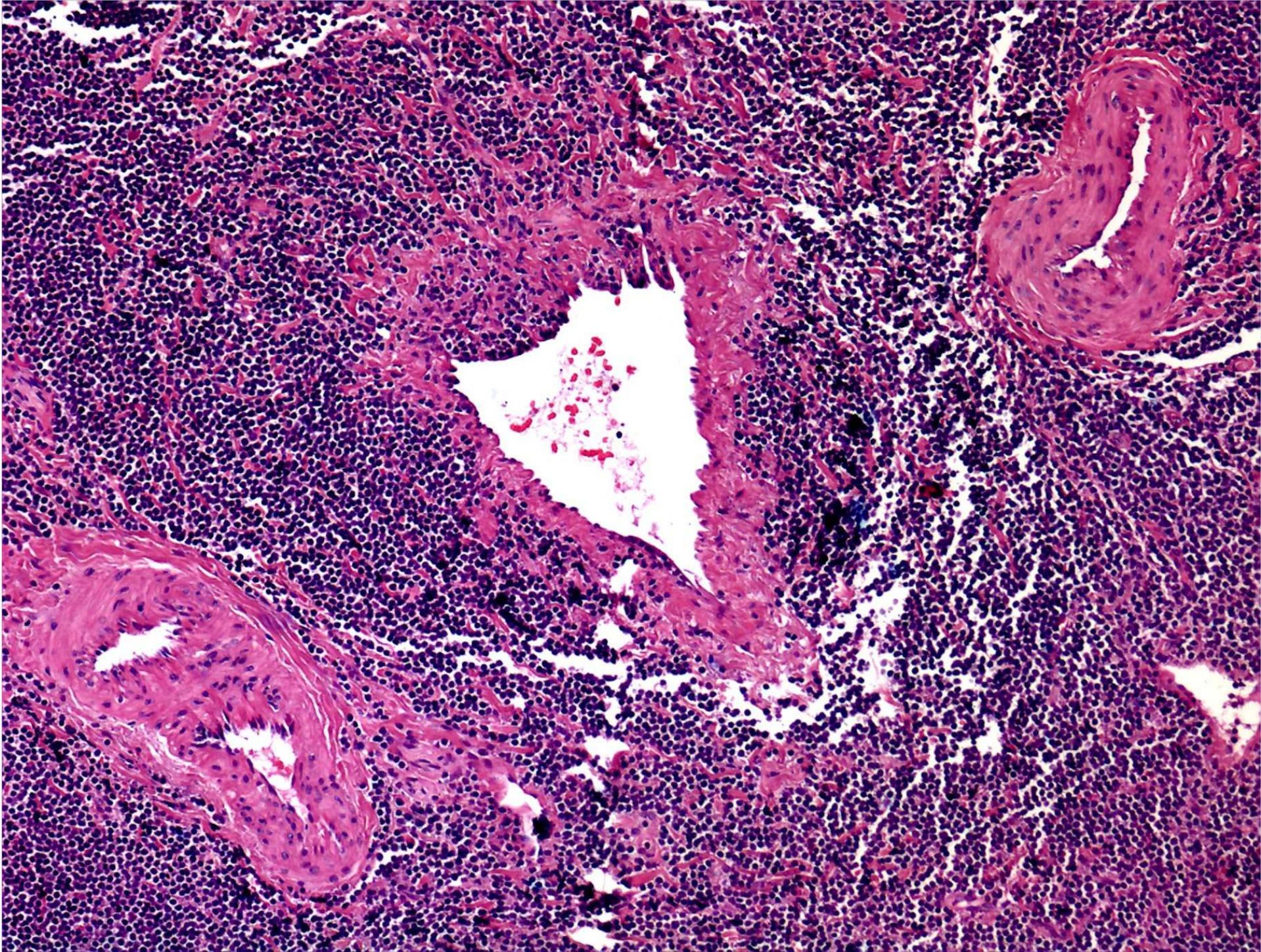
Massa cervical

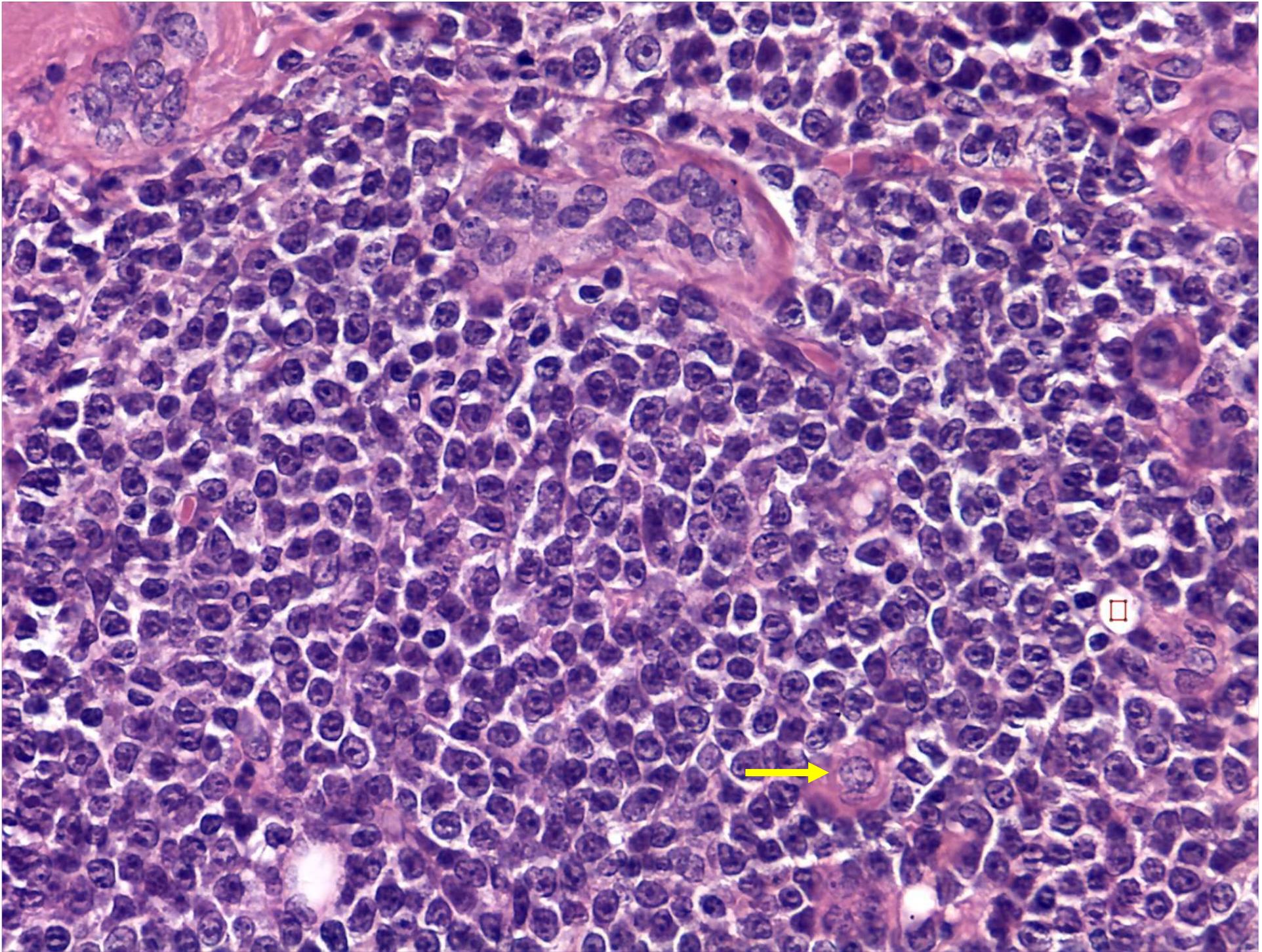


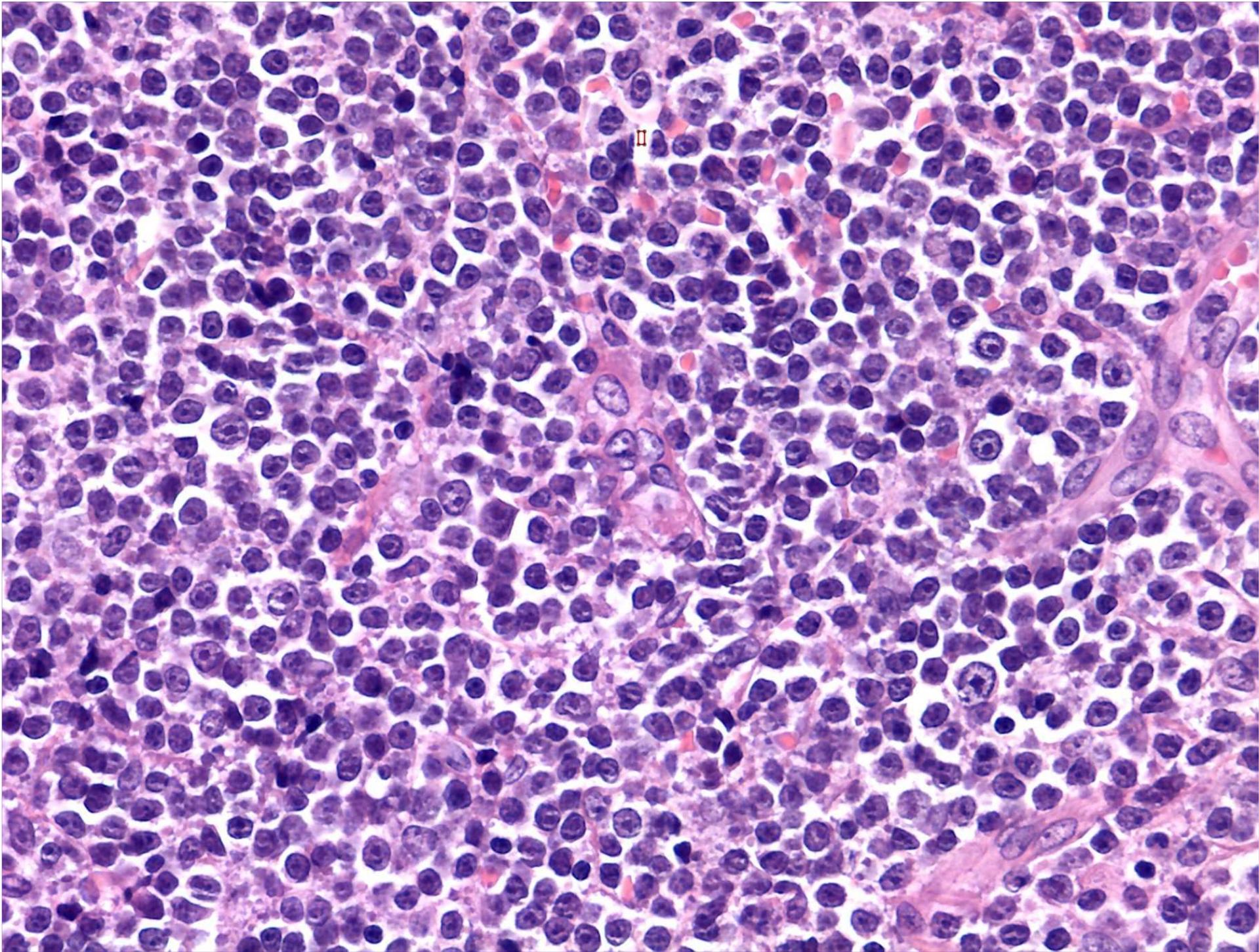


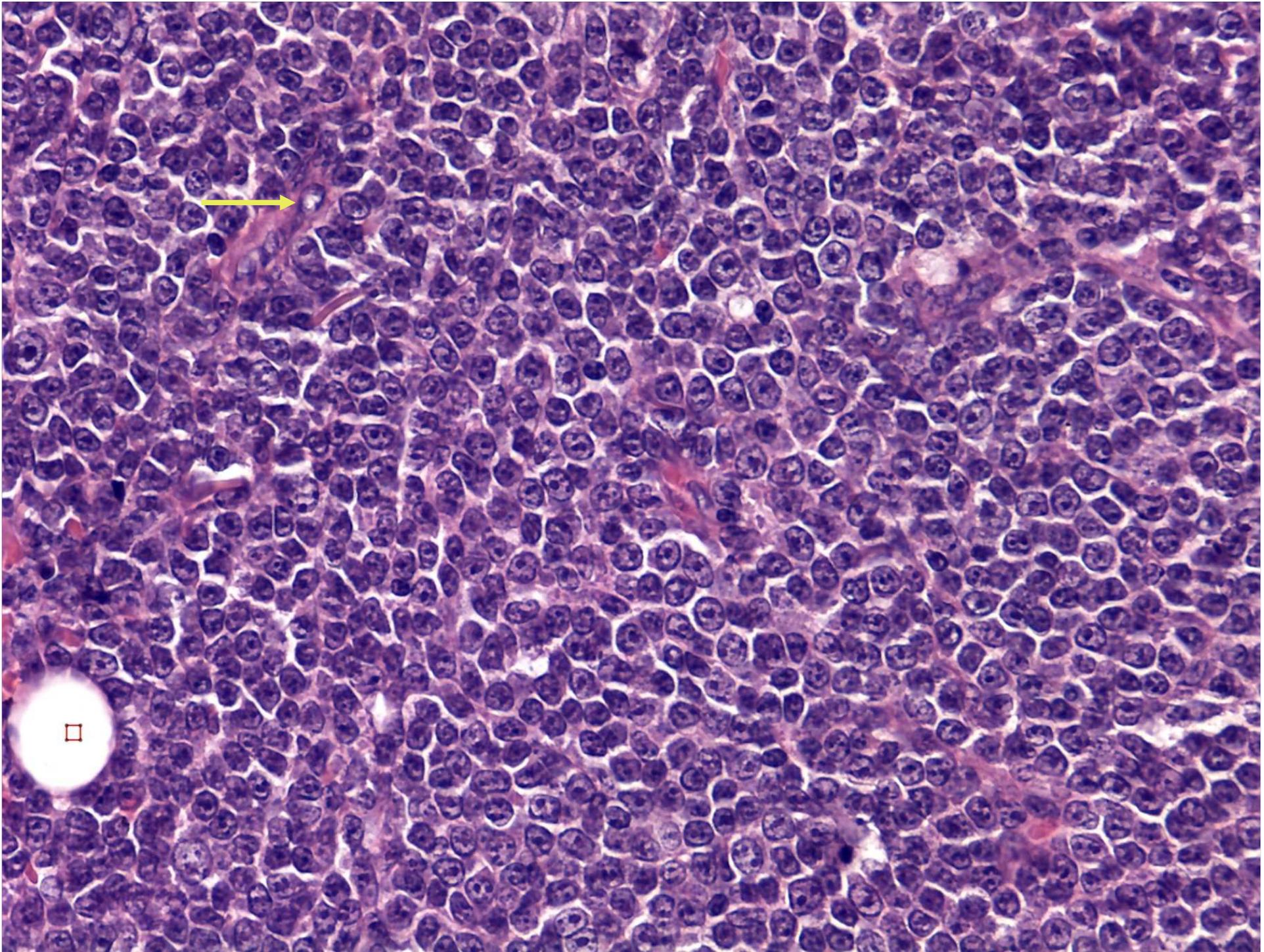












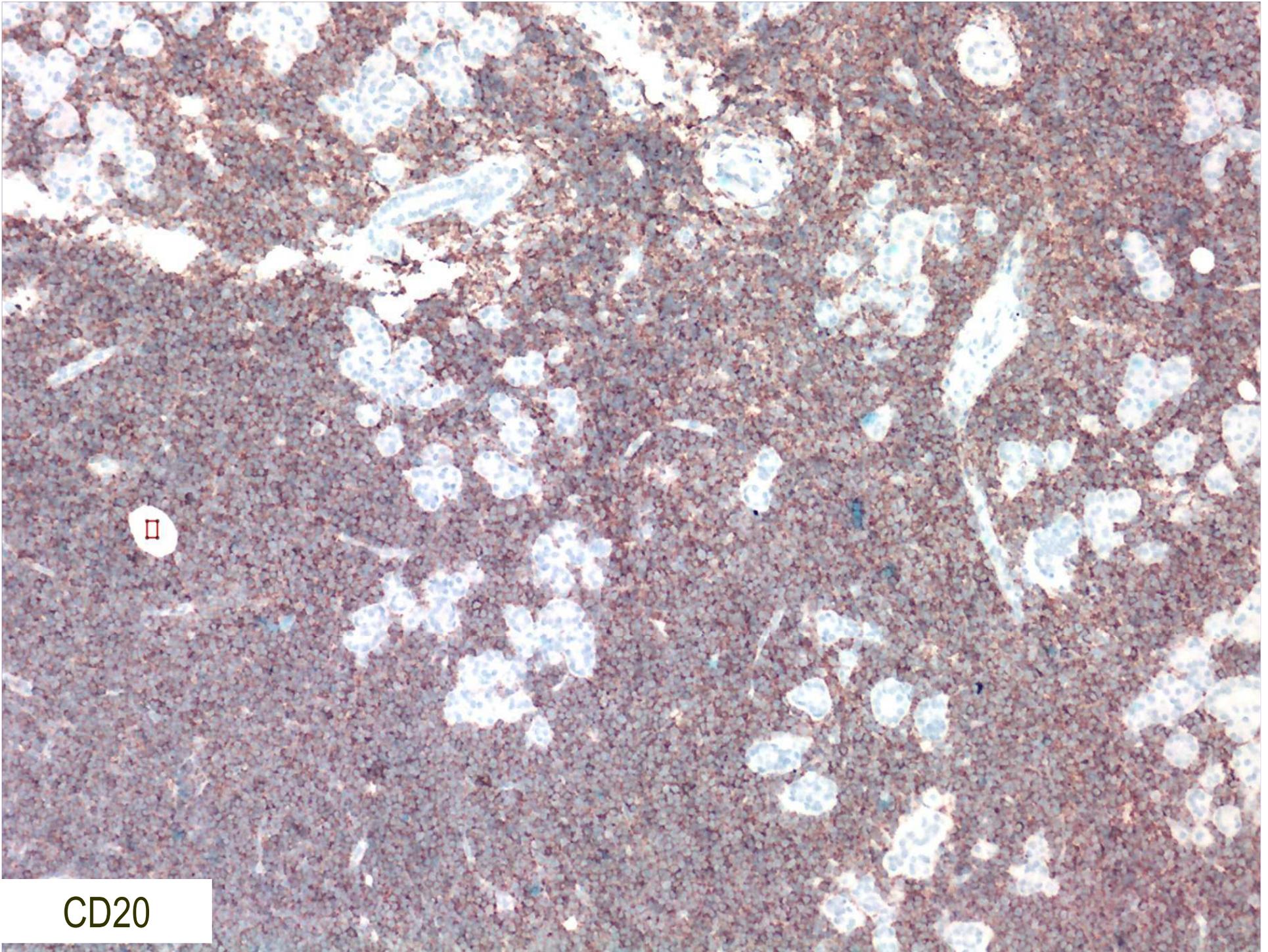
# DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Alguma variante agressiva / transformação do LLC/B-CLL
- Leucemia pró-linfocítica (>55% de prolinfócitos circulantes)
- Alguma variante agressiva de linfoma de células do manto
- Transformação blástica de linfoma folicular prévio
- Linfoma linfoblástico (raríssimo em pacientes idosos)
- Linfoma MALT

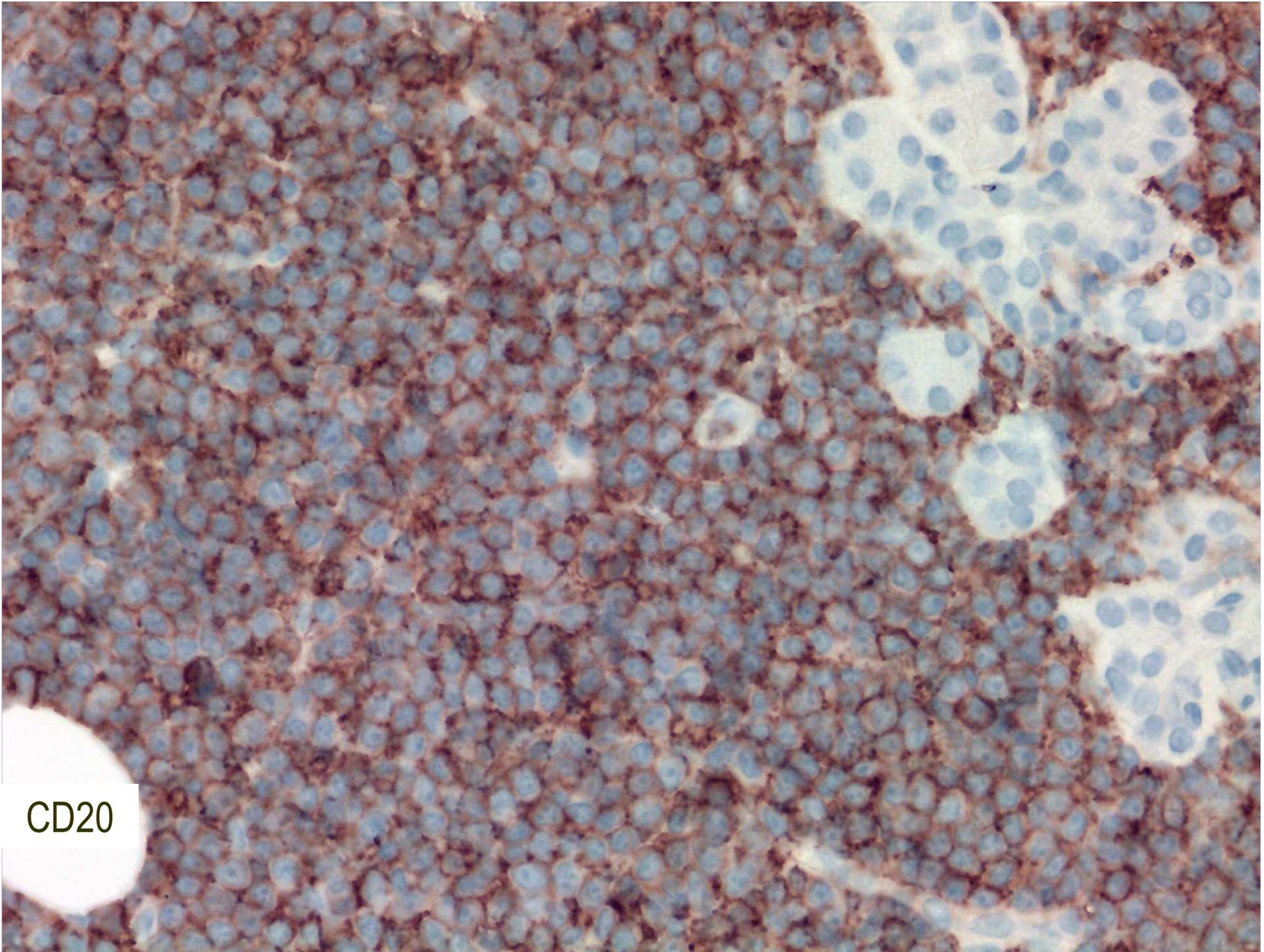
# RESUMO DOS ASPECTOS MORFOLÓGICOS

- Proliferação linfóide difusa invadindo e destruindo glandula salivar maior
- A proliferação é de células médias principalmente e pequenas
- As células mostram morfologia típica de prolinfócitos e paraimunoblastos
- A principal hipótese diagnóstica seria linfoma linfocítico de pequenas células / leucemia linfocítica crônica com transformação agressiva ou leucemia prolinfocítica

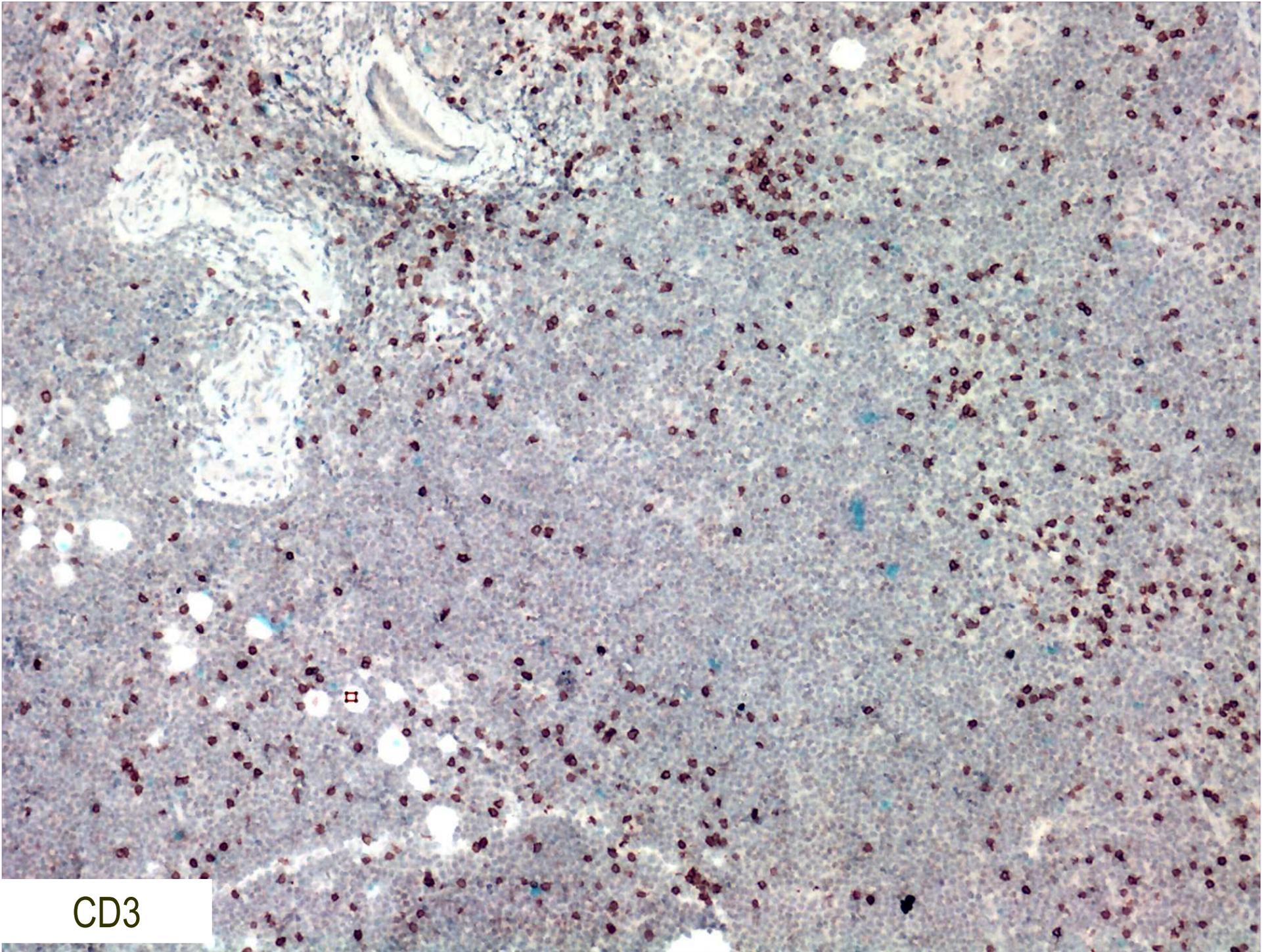
# IMUNO HISTOQUIMICA



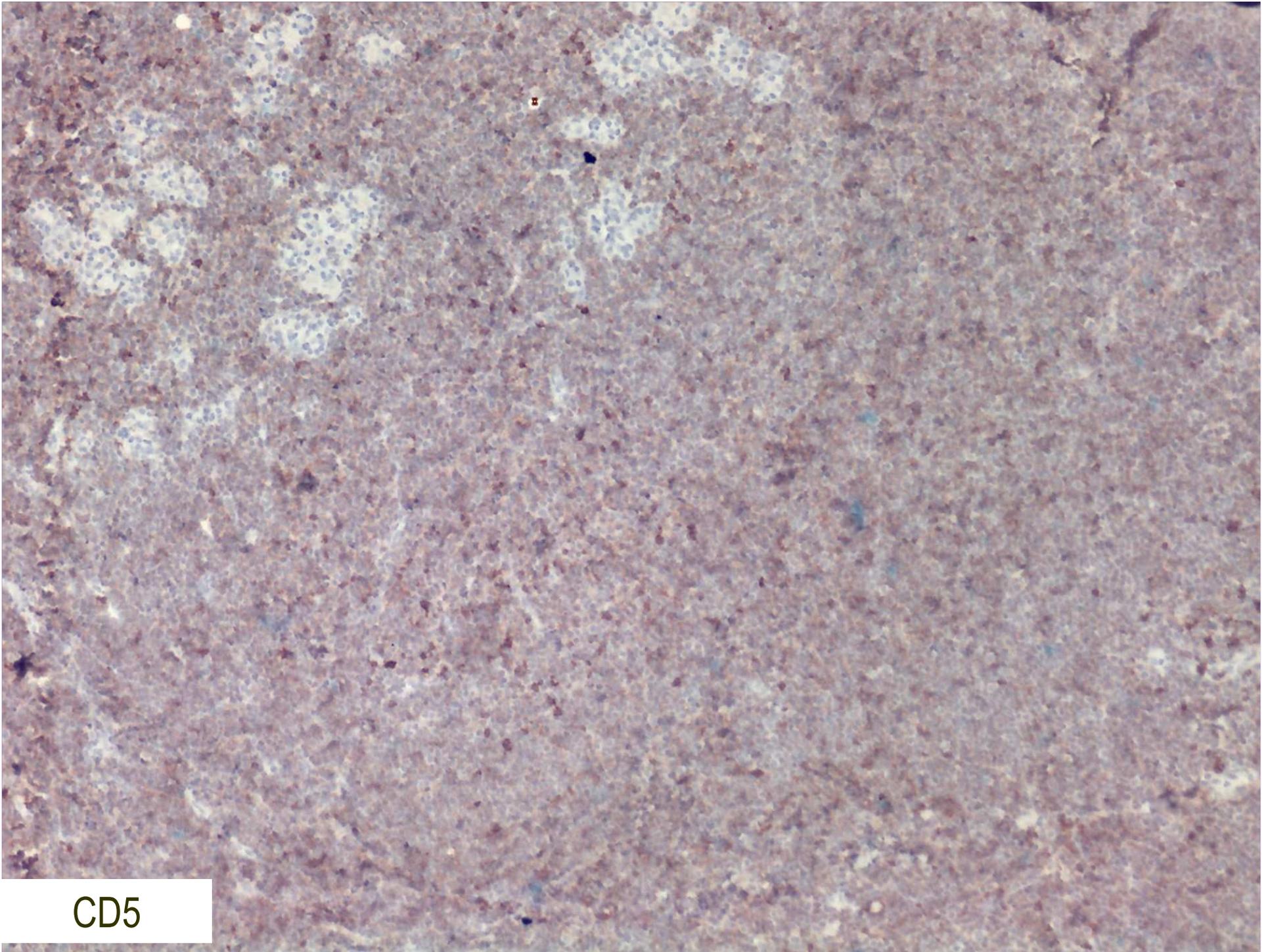
CD20



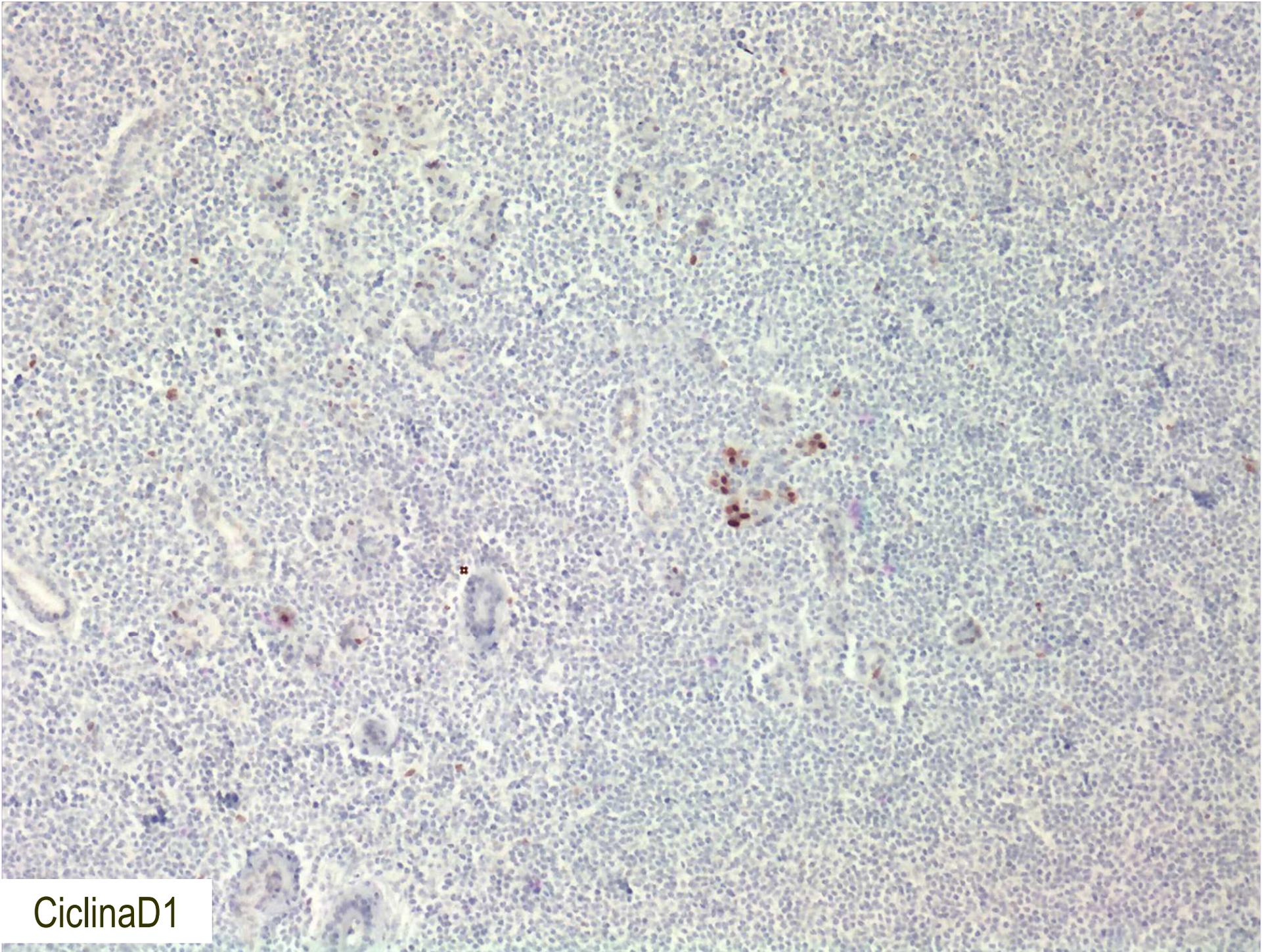
CD20



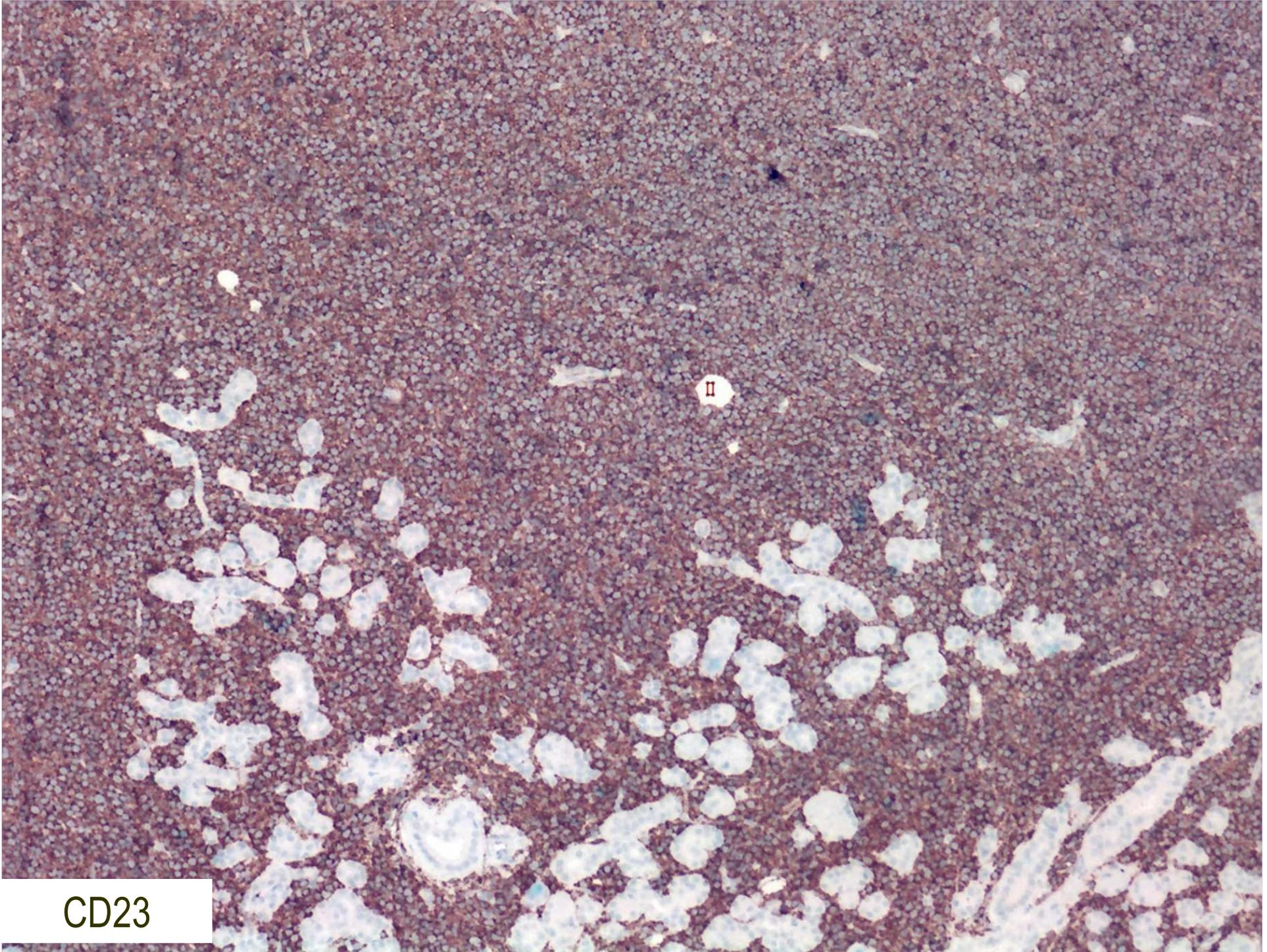
CD3



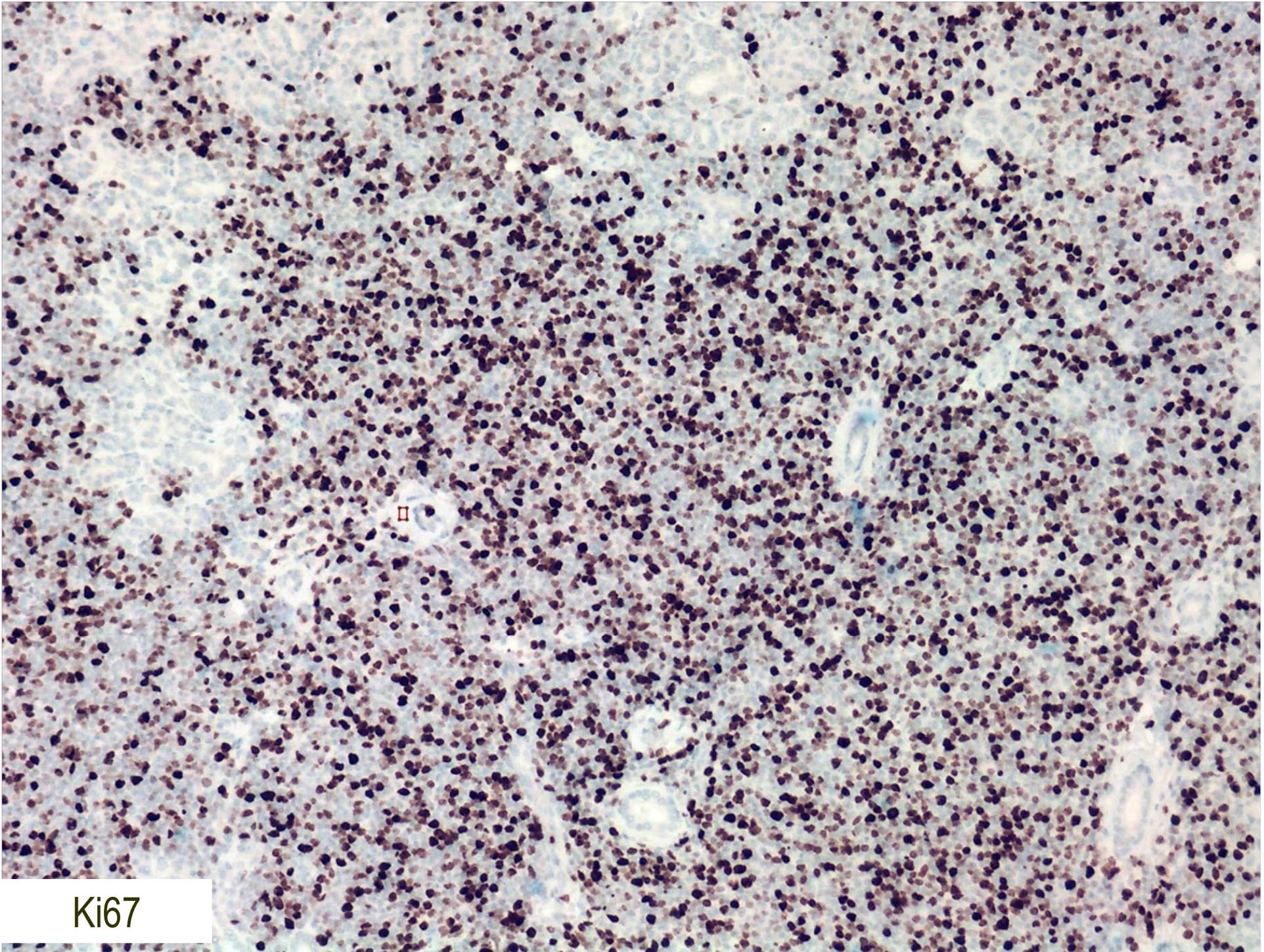
CD5



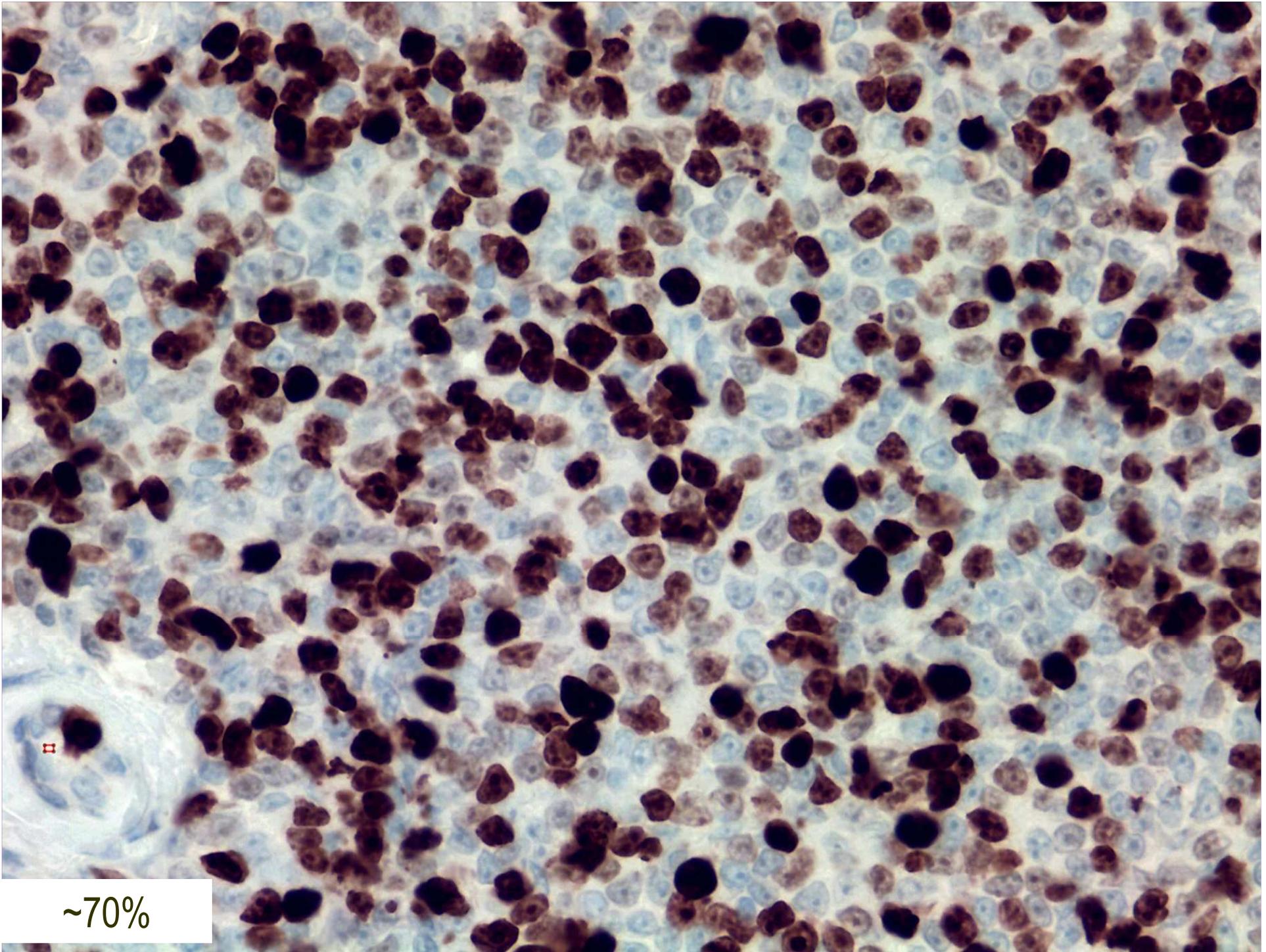
CyclinD1



CD23



Ki67



~70%

# INFORMES CLÍNICOS

- A paciente desenvolveu CLL/SLL há 10 meses atrás com  $< 5\%$  de prolinfócitos circulantes
- Submetida a QT com melhora e diminuição da linfocitose
- No momento da biópsia a paciente mostrava-se sem leucemia, e com massas cervicais de crescimento rápido

Evoluiu rapidamente para óbito 2 meses após diagnóstico

# DIAGNÓSTICO

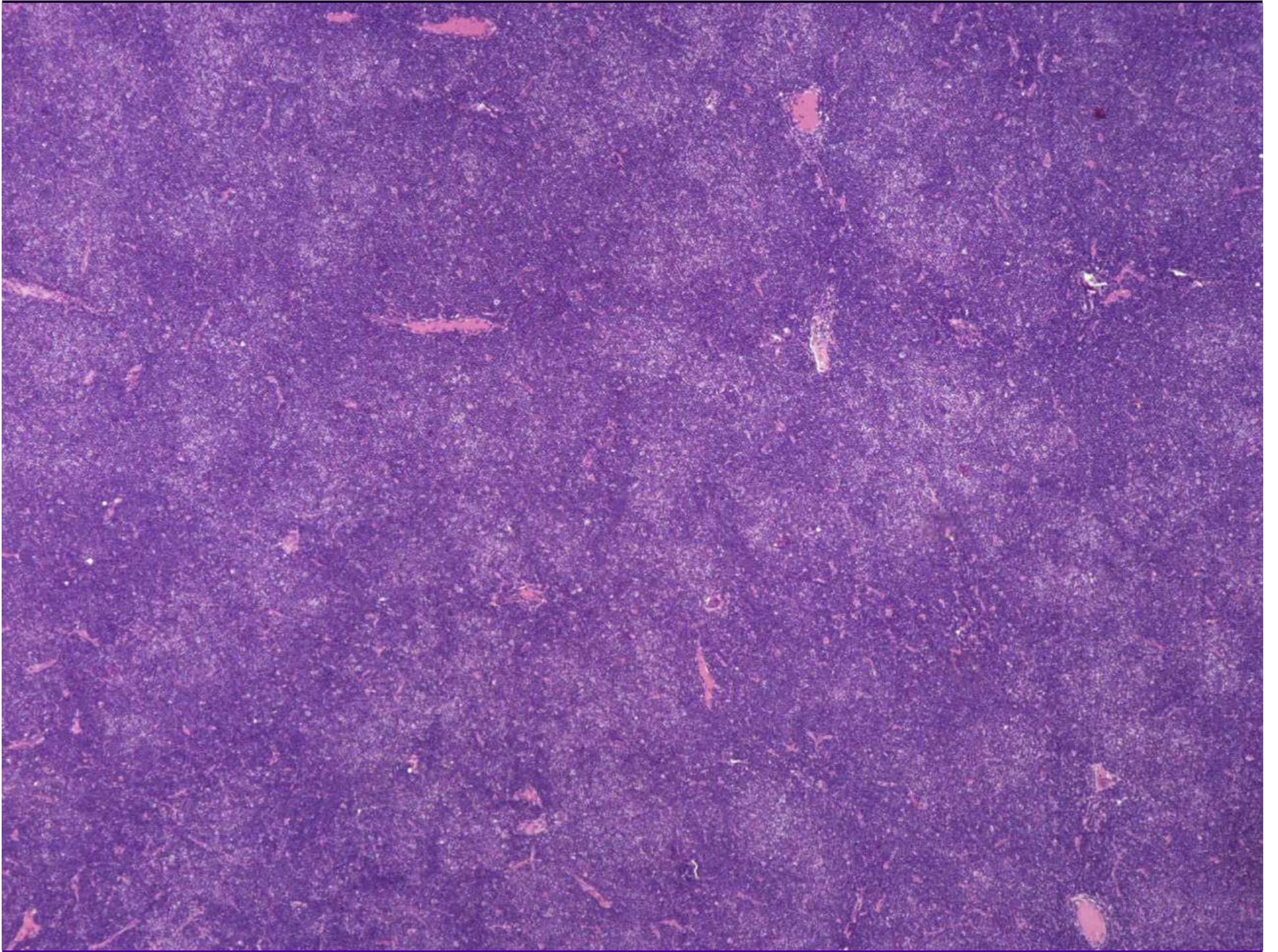
Linfoma linfocítico de pequenas  
células/LLC-B  
com transformação agressiva

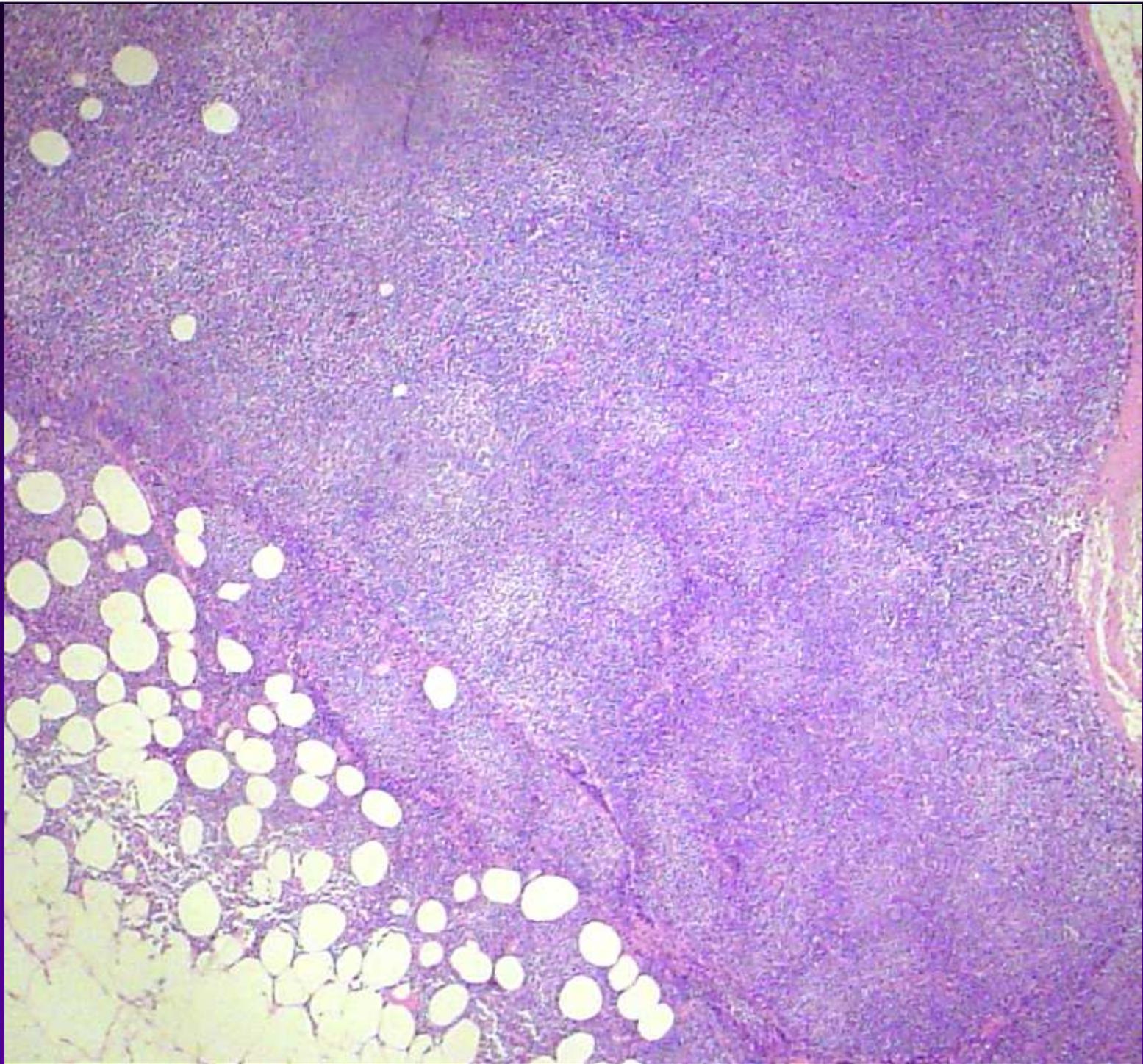
# B-CLL/SLL

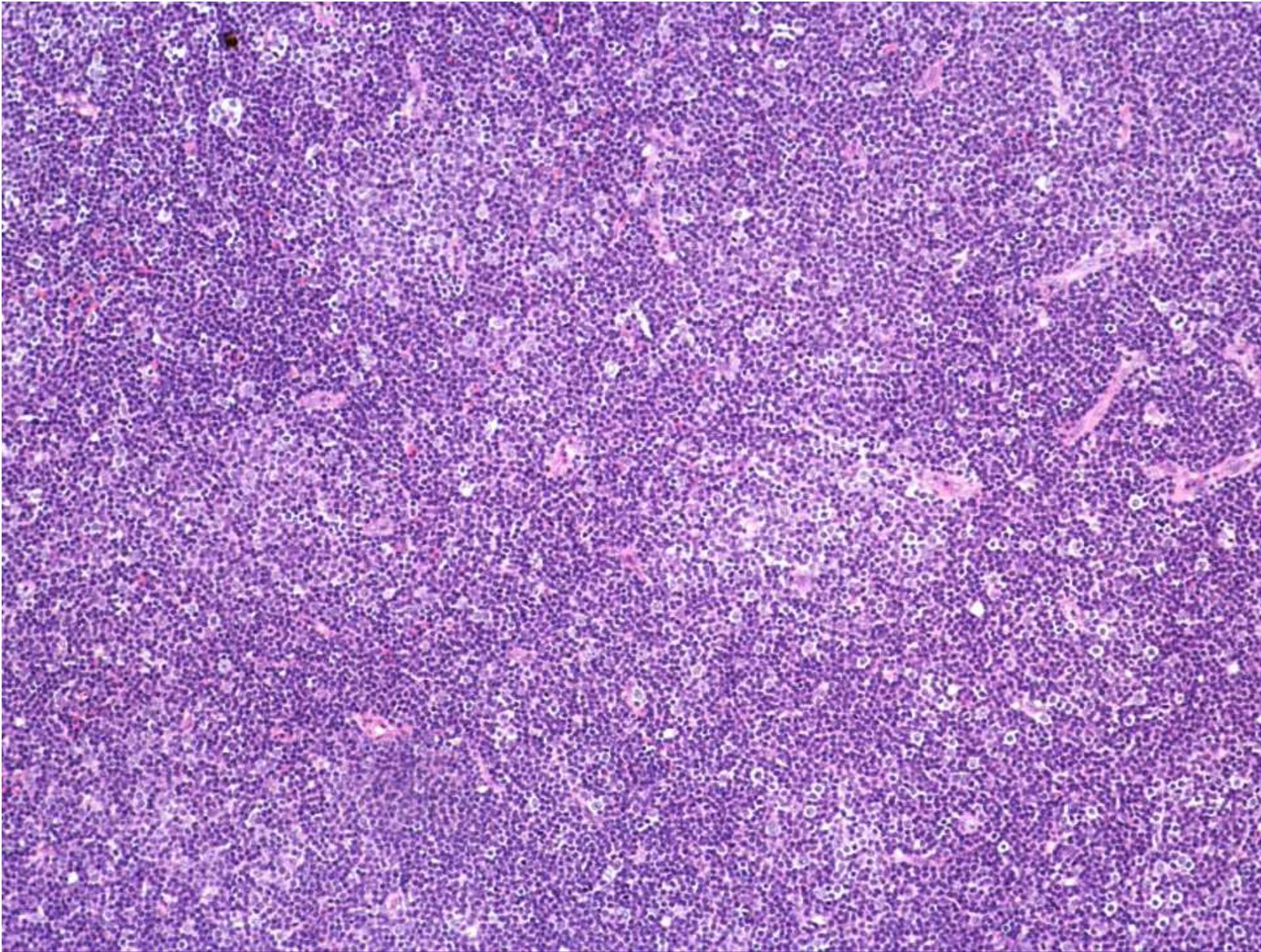
- Proliferação neoplásica de pequenos linfócitos maduros não ativados
- Apresentação leucêmica , linfocitose – B-CLL (maioria dos casos)
- Raramente é localizada – B-SLL
- 6,7% dos LNH, acometem mais homens (2:1) em idade média de 65a.

# B-CLL/SLL PATOLOGIA

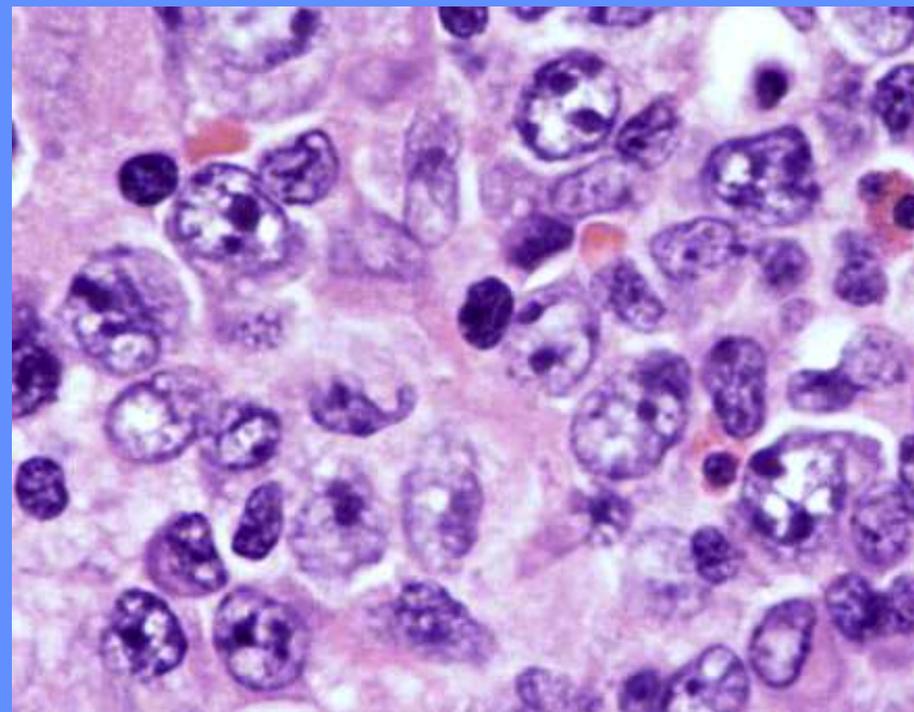
- Linfonodo mostra alteração difusa da arquitetura
- O infiltrado frequentemente invade o tecido peri-nodal
- Presença de áreas pálidas que correspondem aos *centros proliferativos*. São patognomônicos e são formados por prolinfócitos e paraimunoblastos (presentes em 70%-80% dos casos).
- Em alguns casos, os centros proliferativos não são formados. Os prolinfócitos e paraimunoblastos ficam dispersos por entre os pequenos linfócitos.

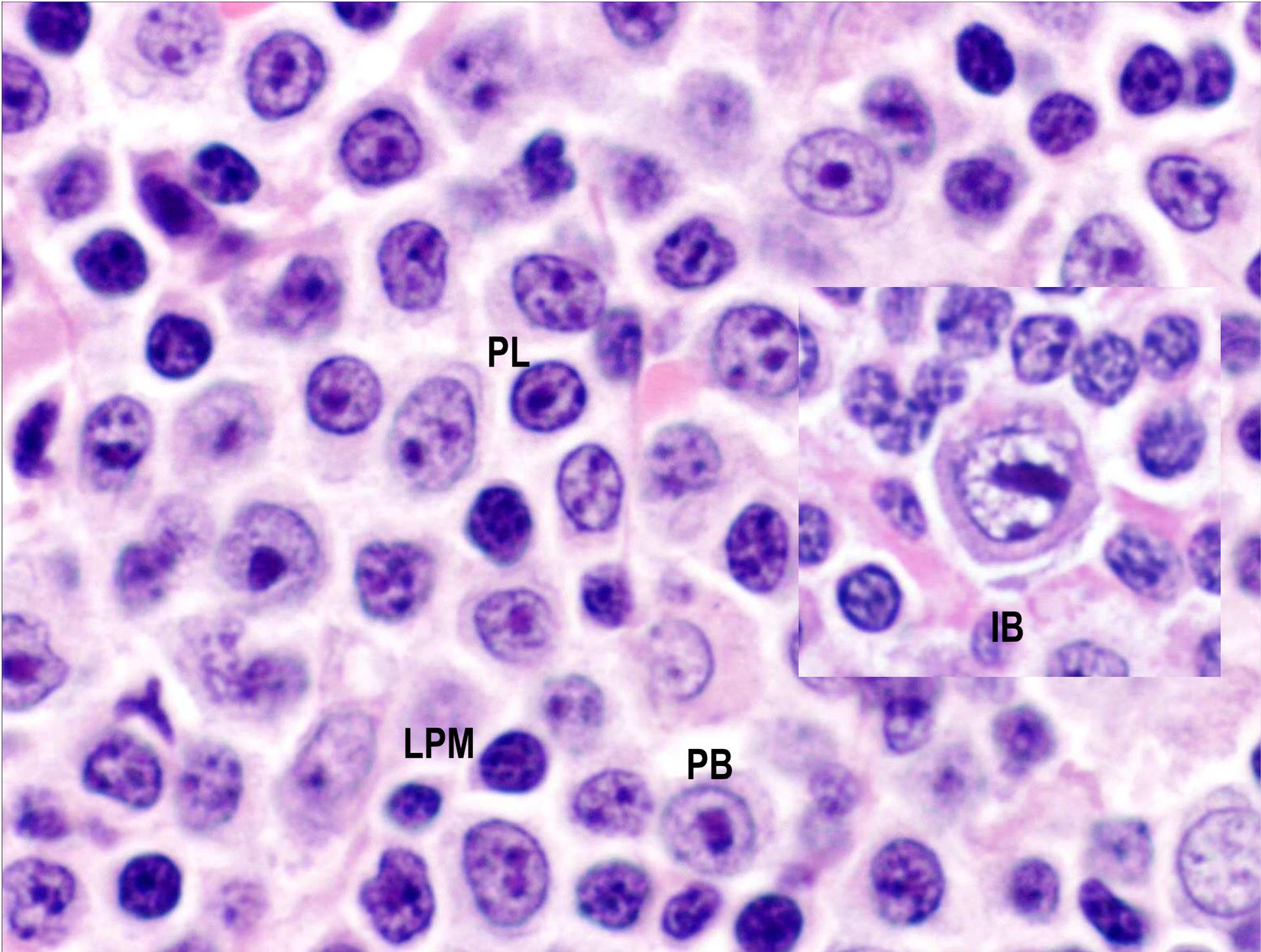


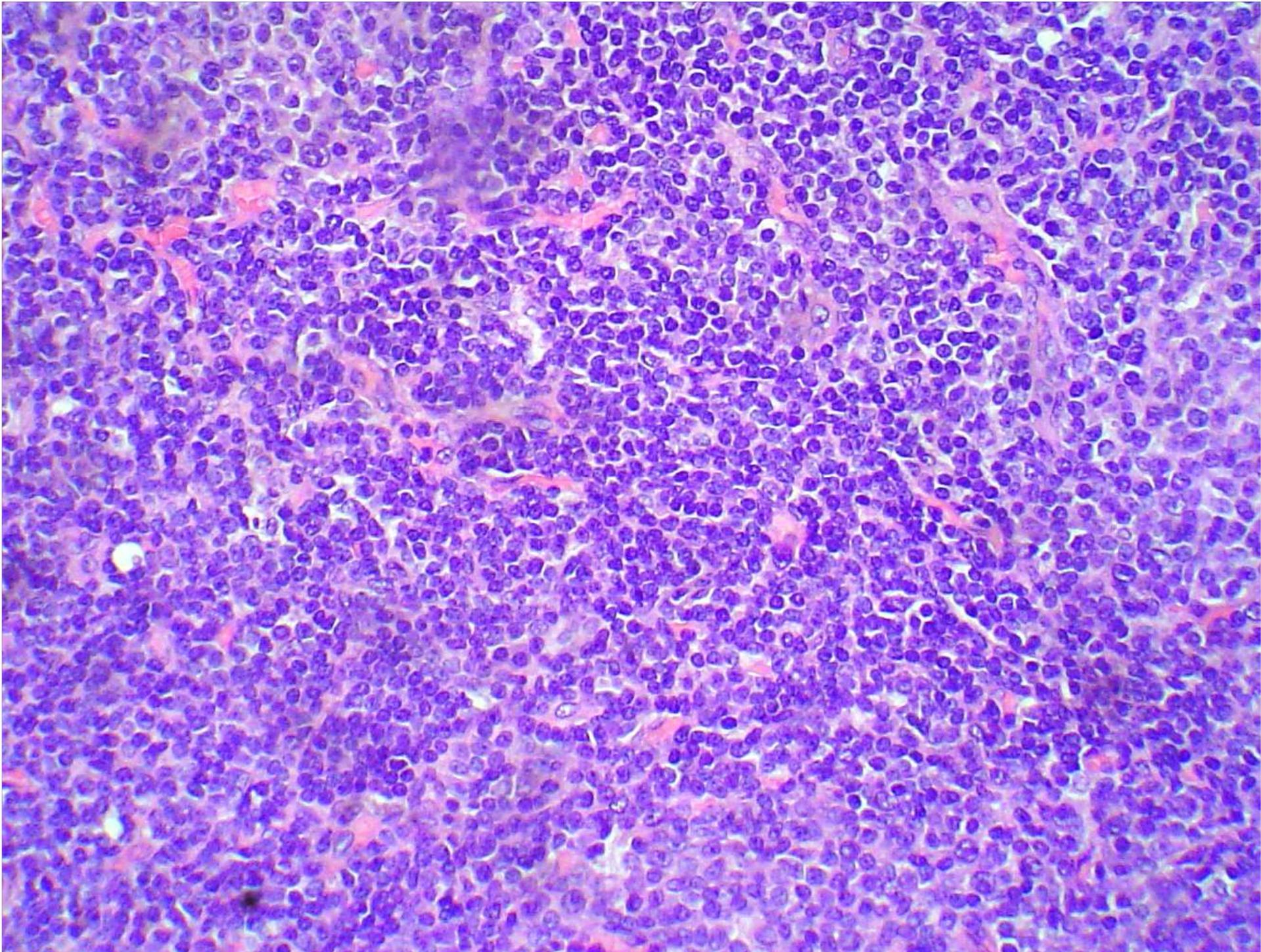


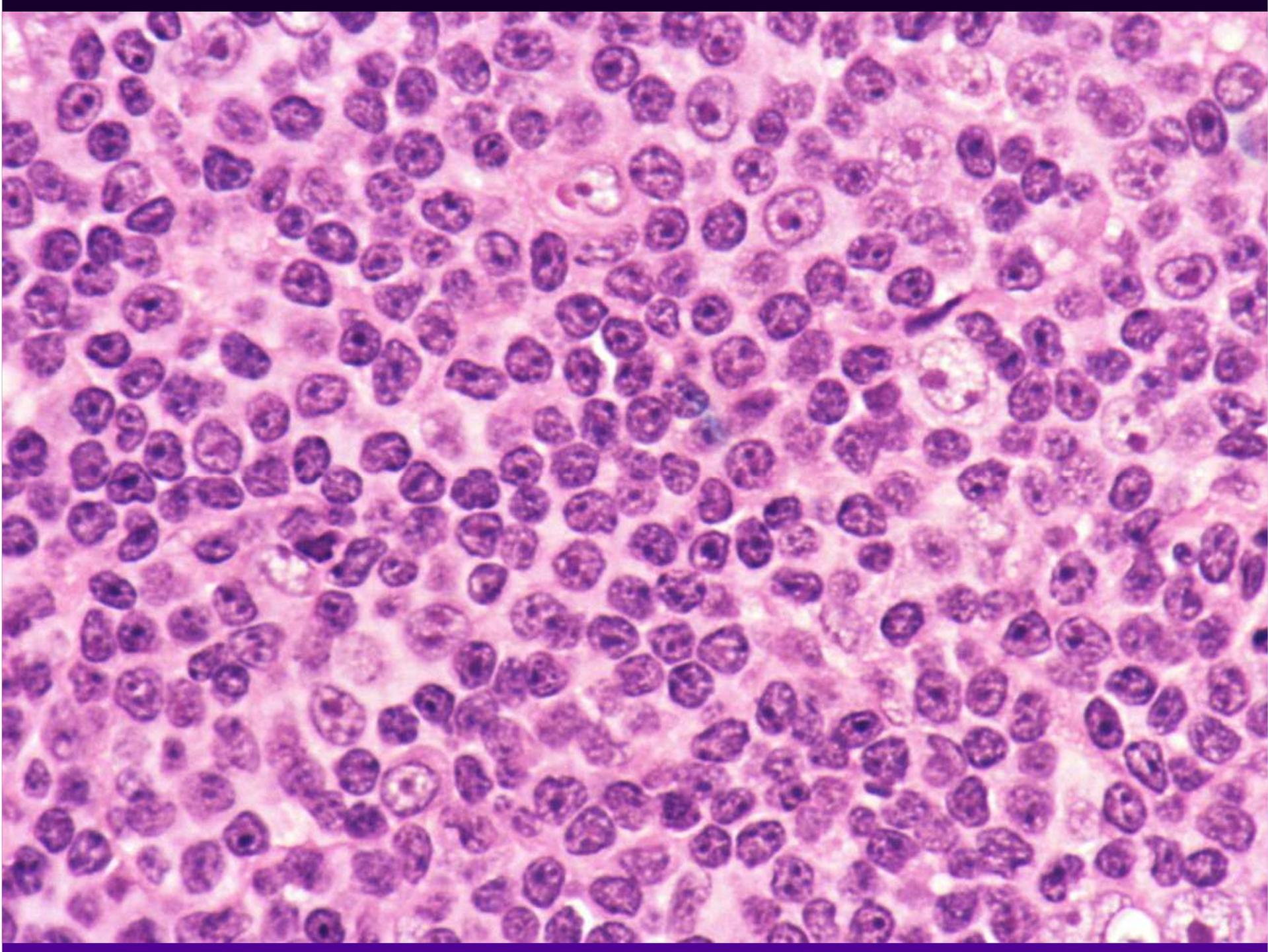


Imunoblastos para comparação



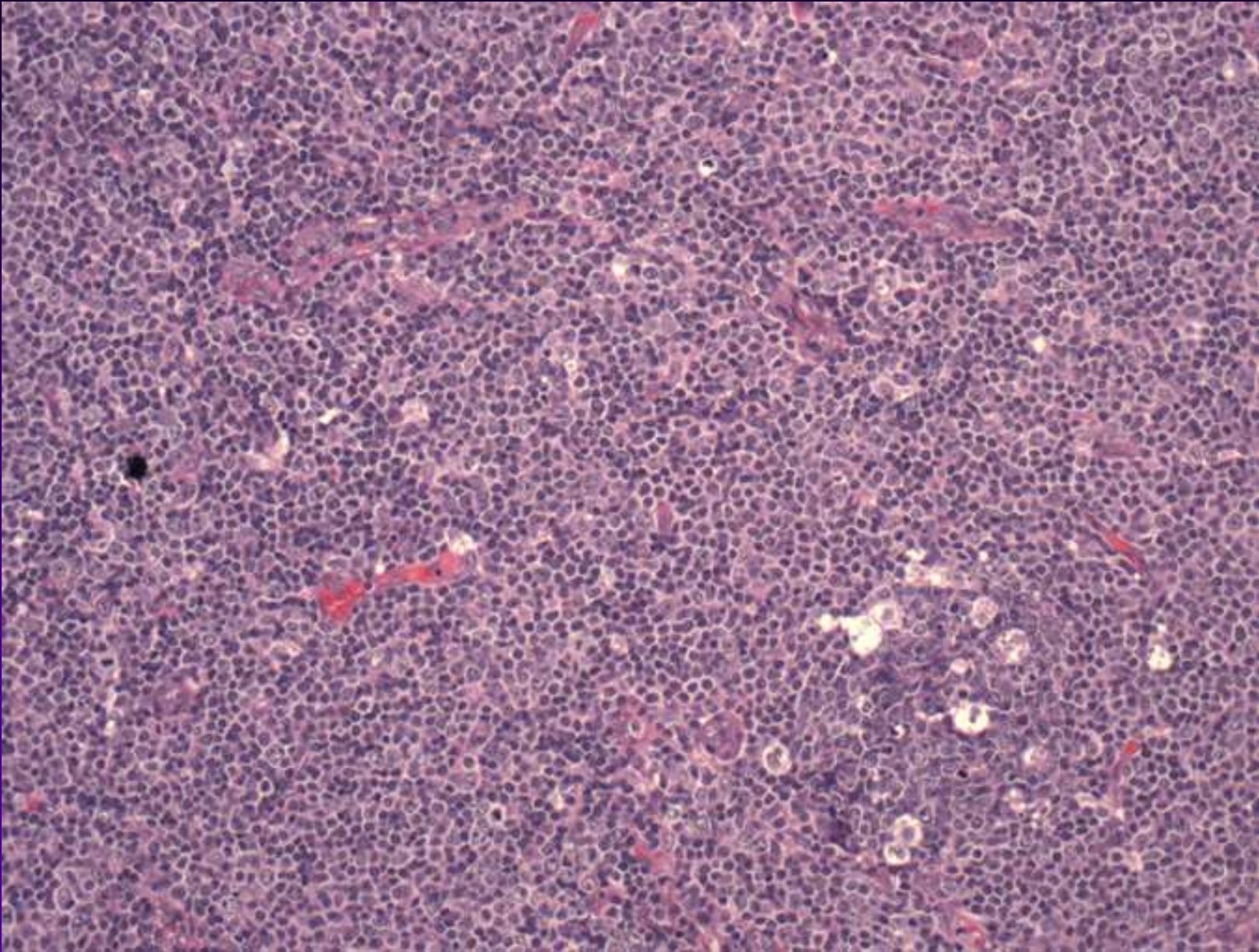


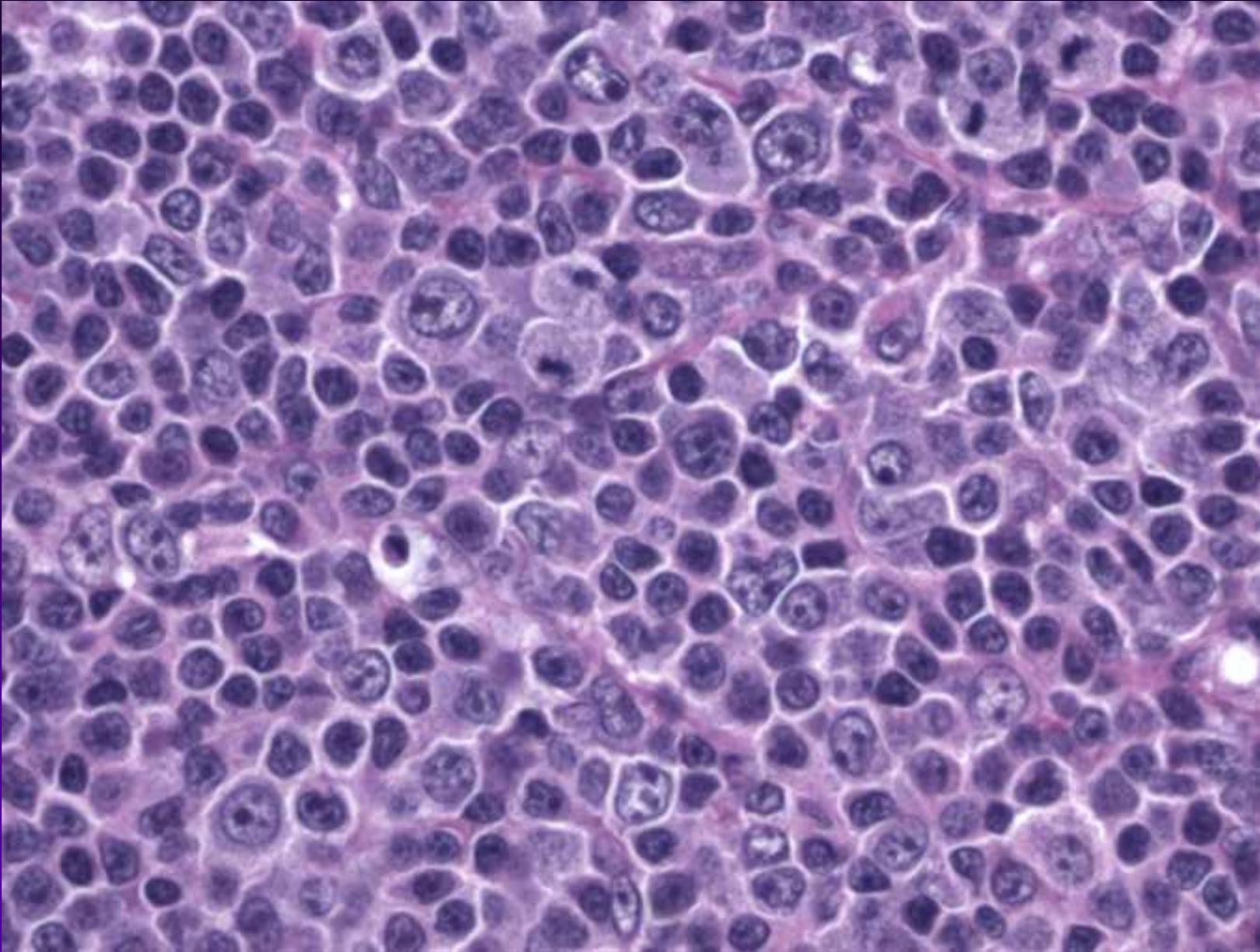


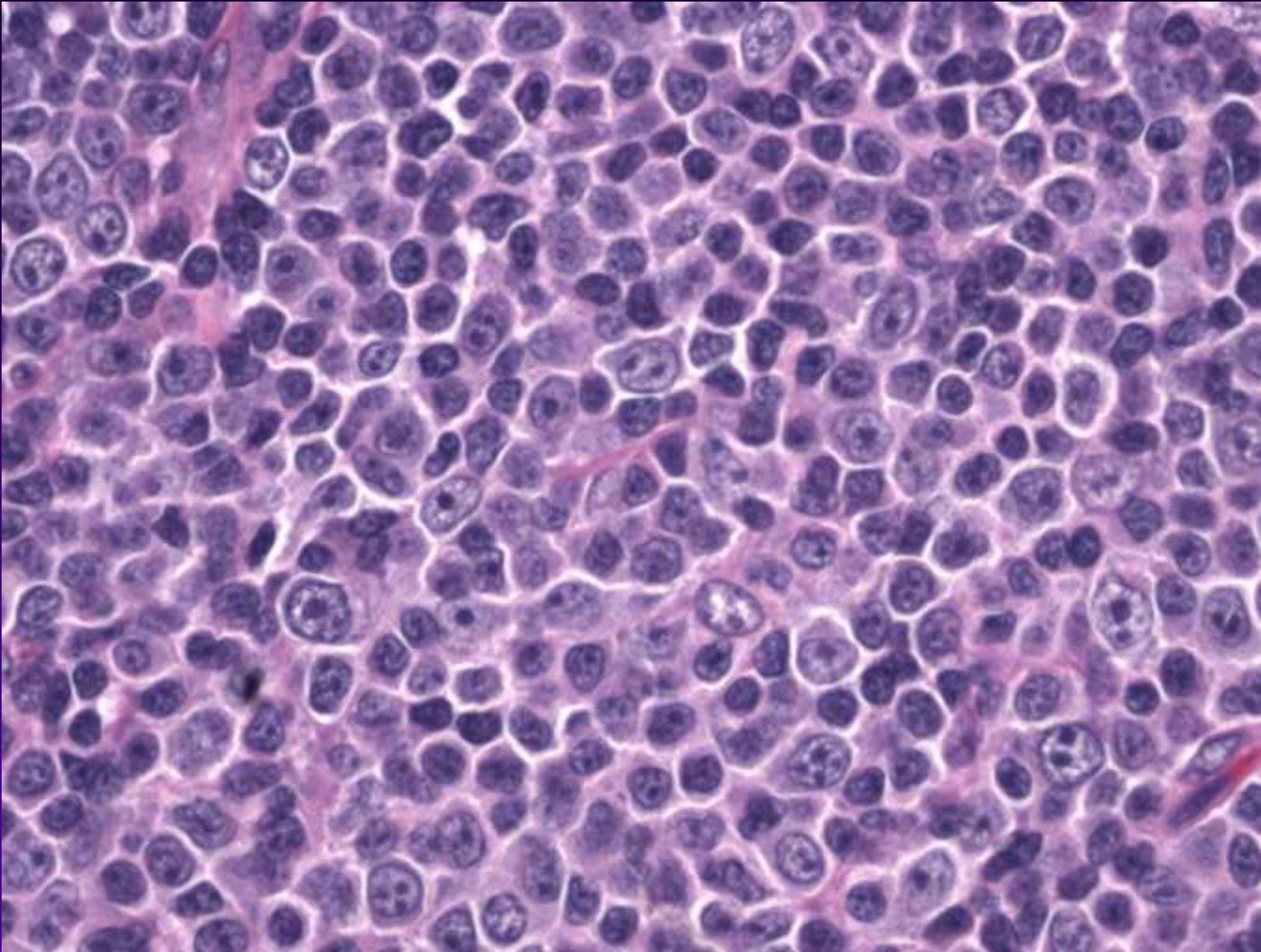


# Variantes morfológicas

- CLL/SLL paraimunoblástica:
  - mantos ou grandes agregados de paraimunoblastos
  - associa-se a um pior prognóstico
  - pode confundir com DLBCL

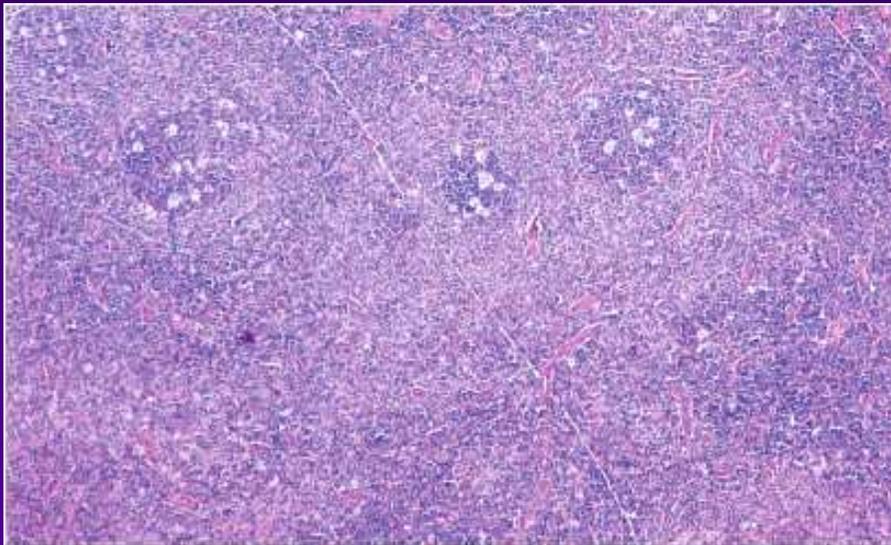




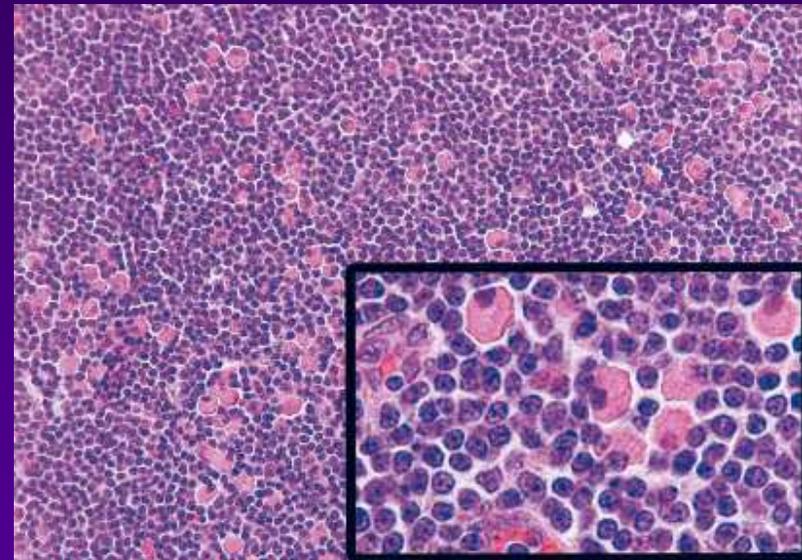


# Variantes morfológicas

- CLL/SLL interfolicular
- CLL/SLL plasmocitóide



Confunde com linfoma da zona marginal, de céls do manto e folicular!

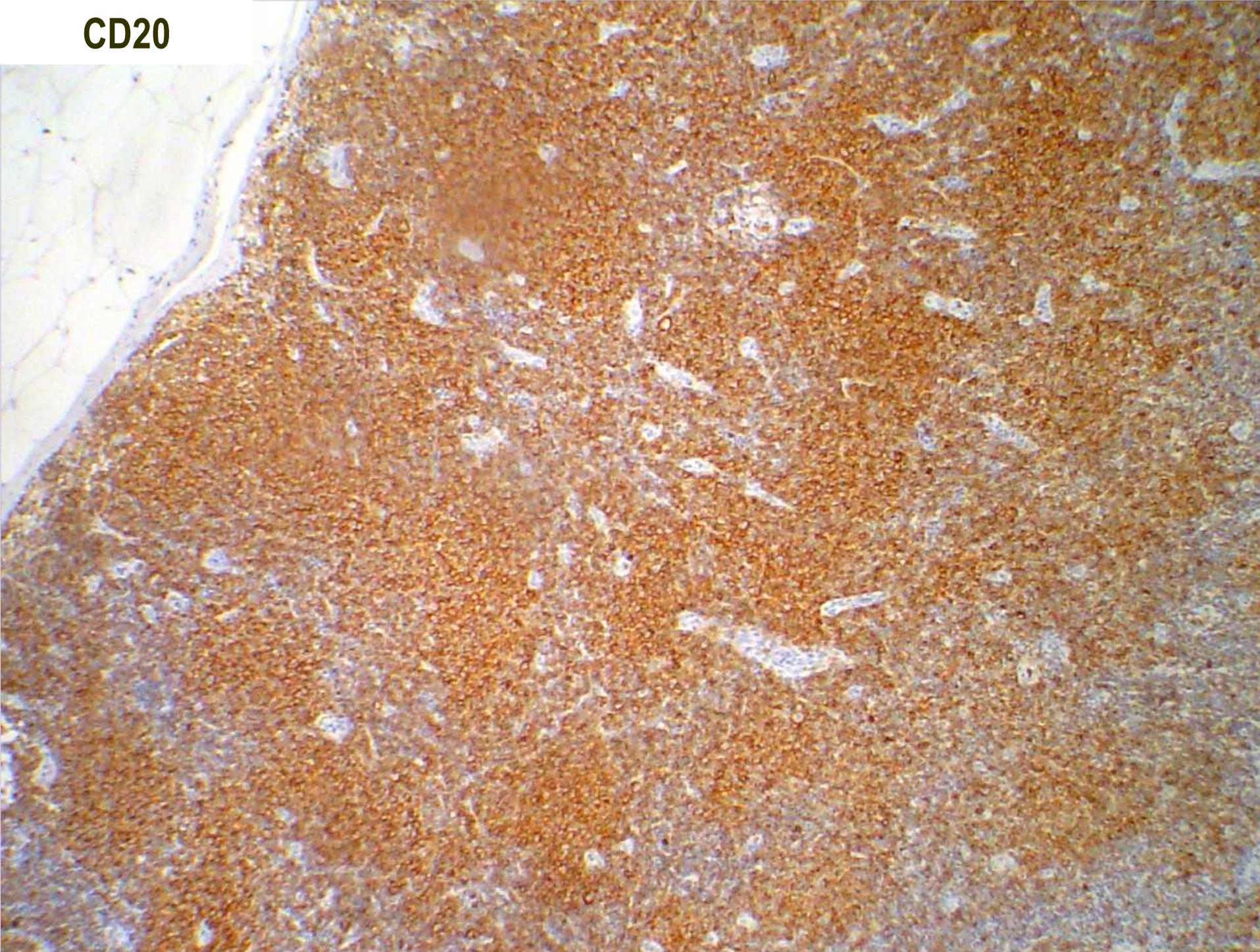


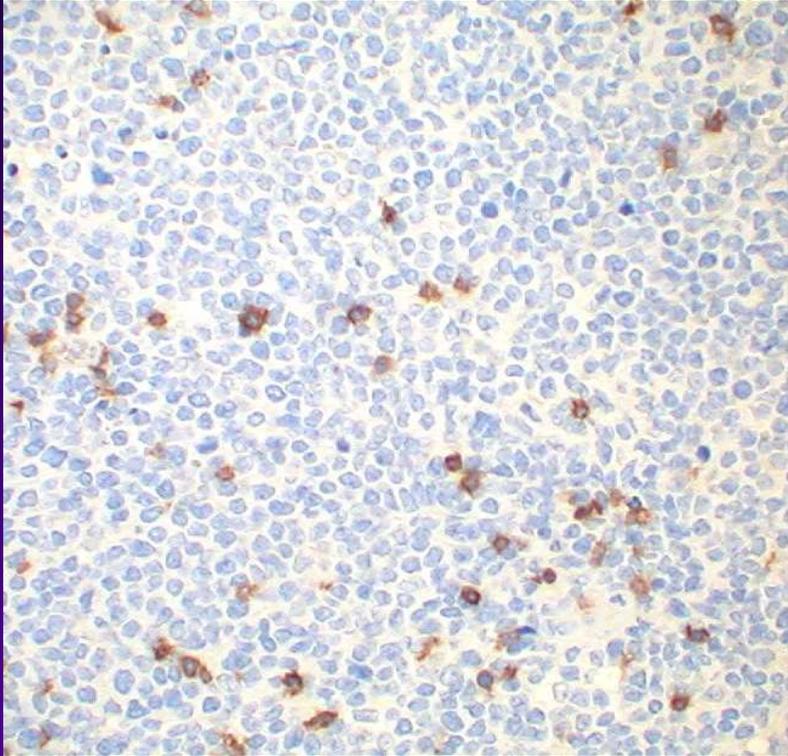
Associa-se a paraproteinemia sérica e confunde com linfoplasmocítico!

# B-CLL/SLL IMUNO-HISTOQUÍMICA

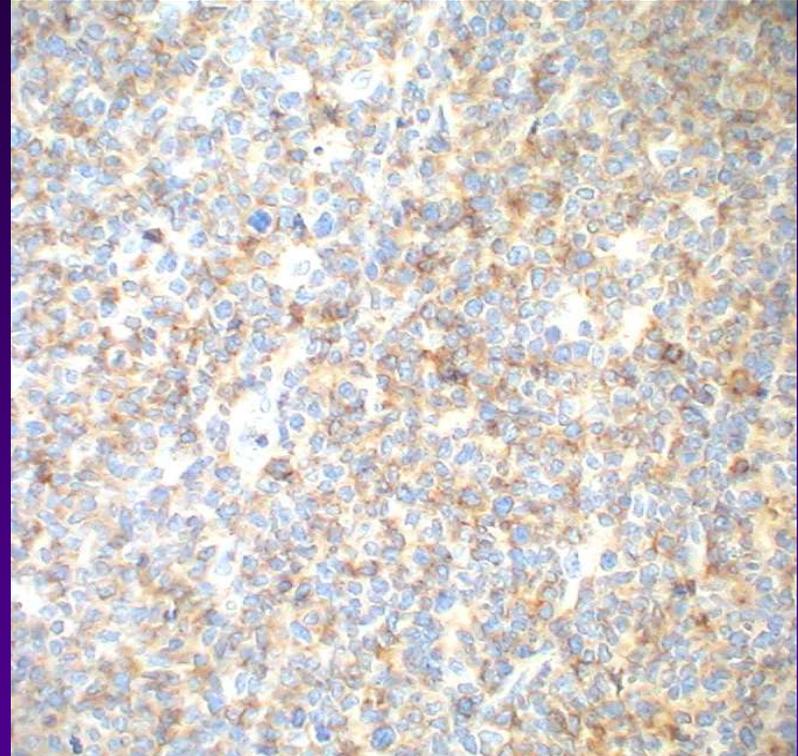
- Marcadores pan-B positivos (CD19, CD20, CD79a)
- Geralmente CD5+, CD10- e CD23+
- Ciclina D1 – (com raras exceções), SOX11 -
- CD43+
- Ki-67 índice proliferativo baixo exceto nos centros proliferativos. *Um índice >25% pode predizer um pior prognóstico!*

**CD20**



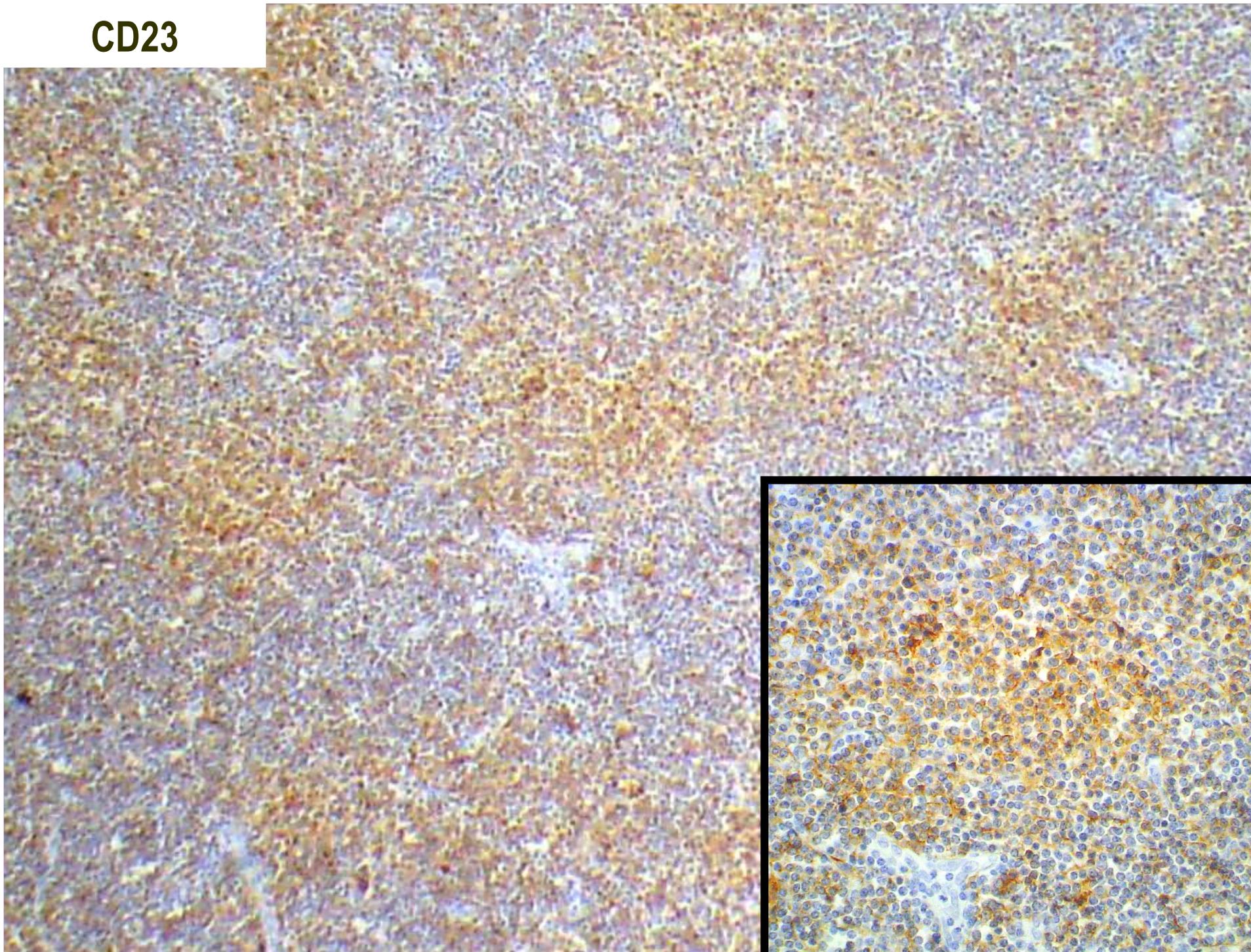


**CD3**



**CD5**

**CD23**

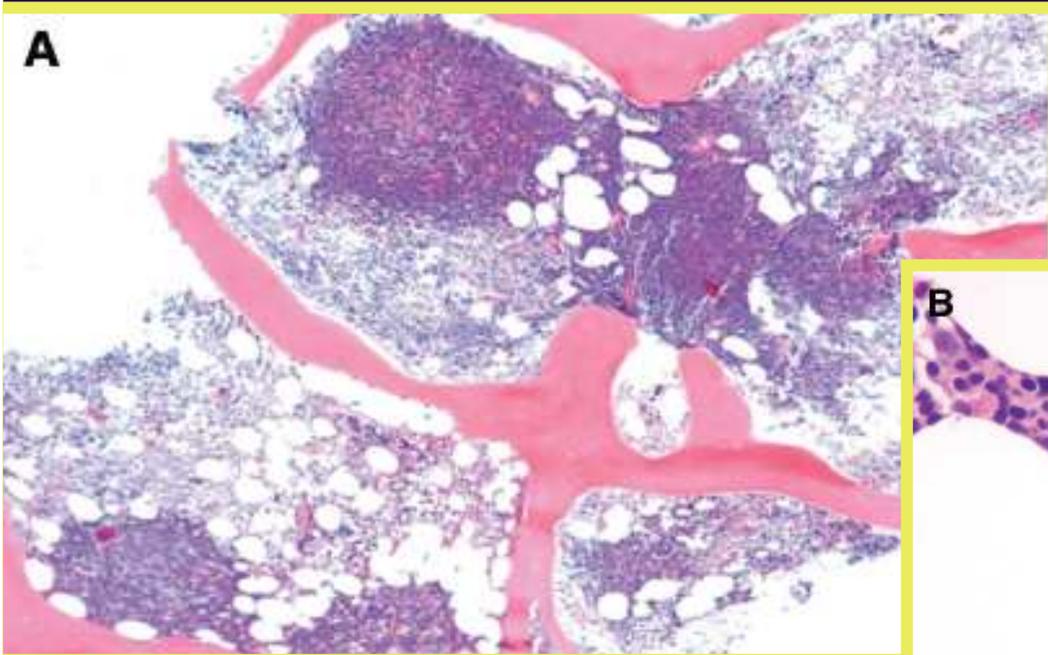


# B-CLL/SLL GENÉTICA

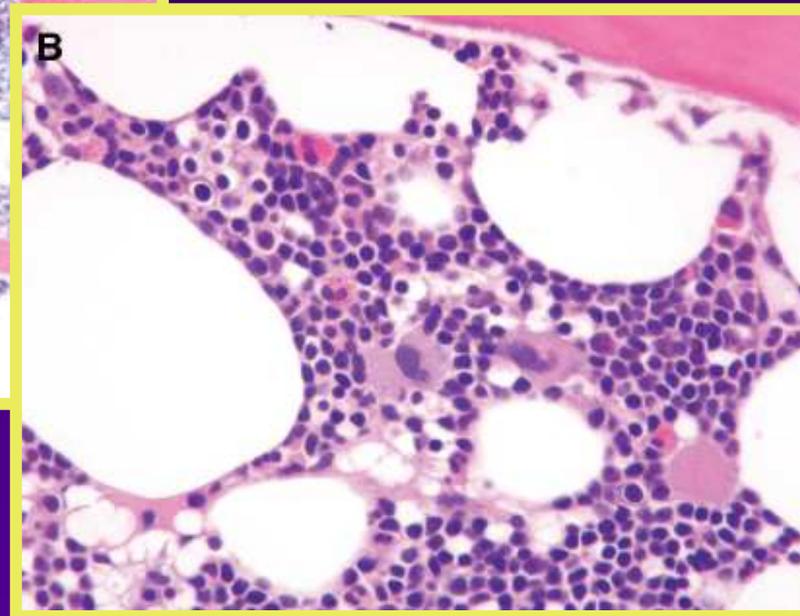
- 50% dos casos mostram genes Ig não mutados
  - pior prognóstico com super-expressão de ZAP-70, e positividade para CD38 na IHQ
- Deleções no 13q14 são frequentes (50%)
- Deleções no 11q22-q23, 17p13, P53 e trissomia do 12 estão associadas estágios mais avançados e pior sobrevida

TESTES PROGNÓSTICOS IMPORTANTES

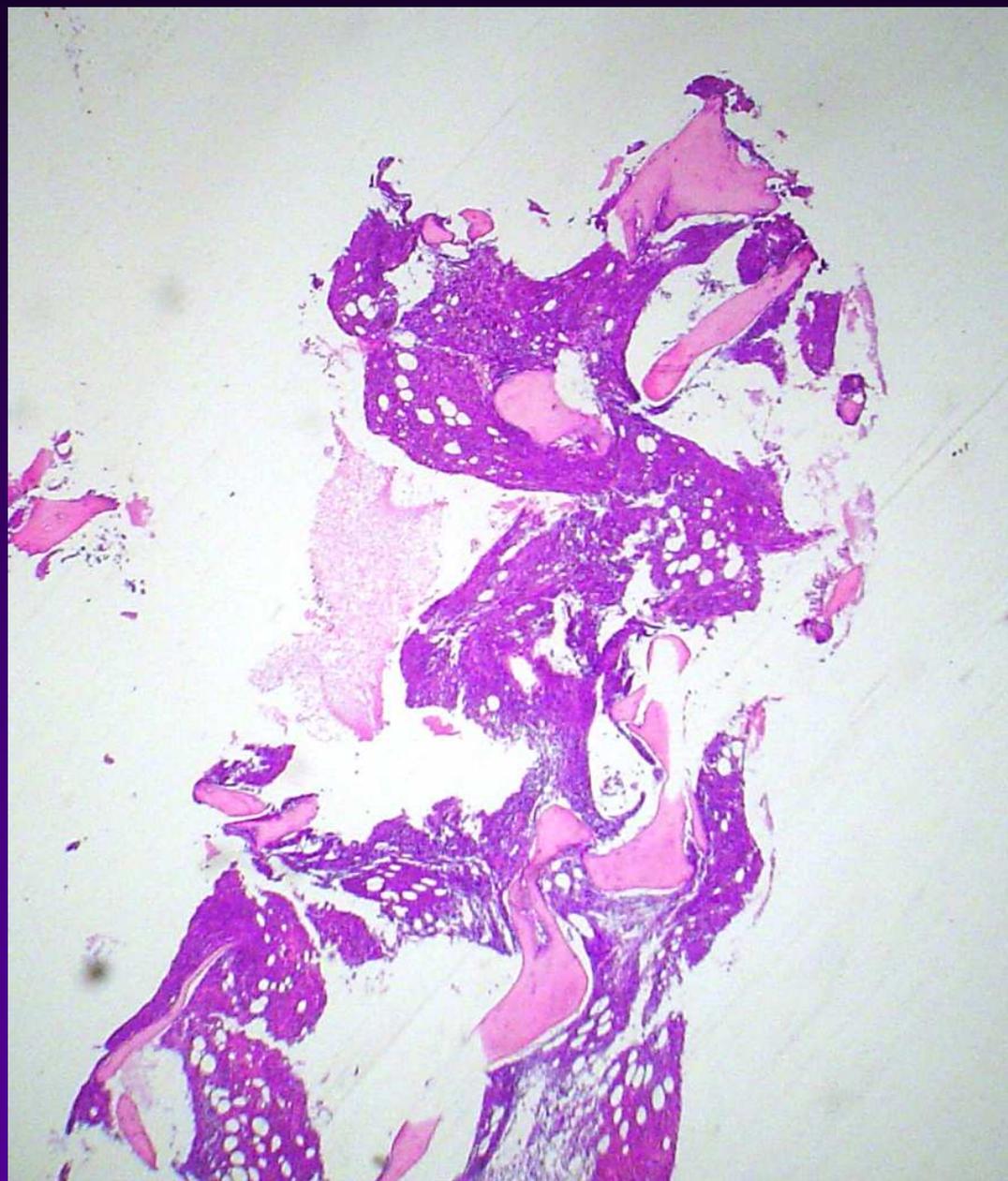
# B-CLL/SLL MEDULA ÓSSEA



Padrão nodular para ou peritrabecular

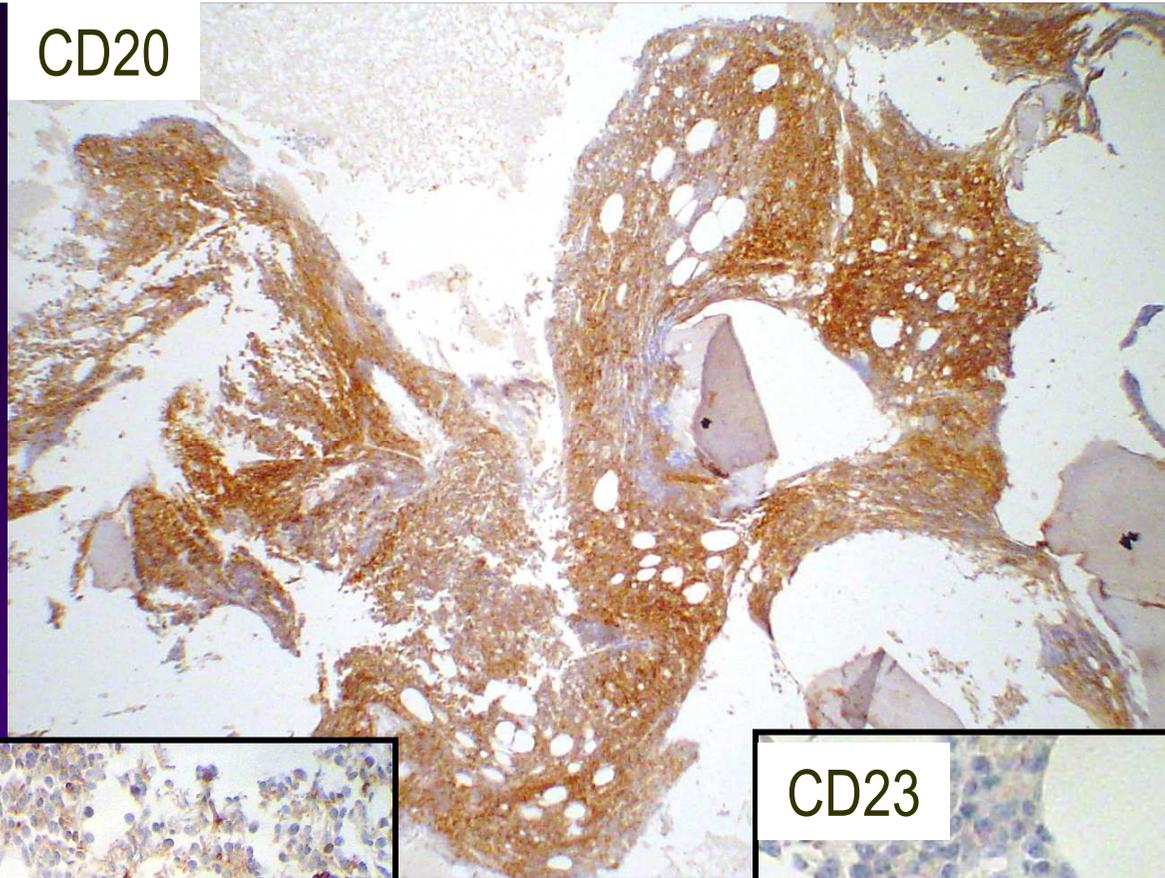


Padrão intersticial

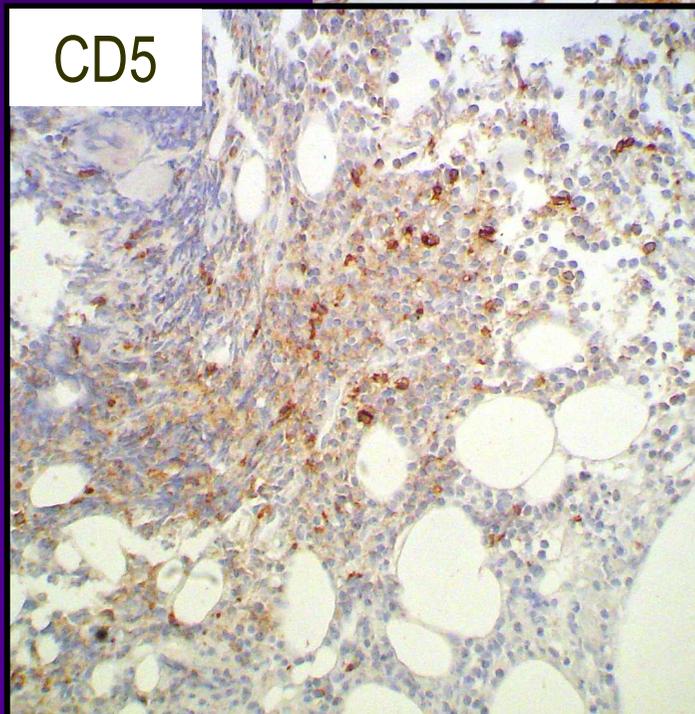


Padrão difuso

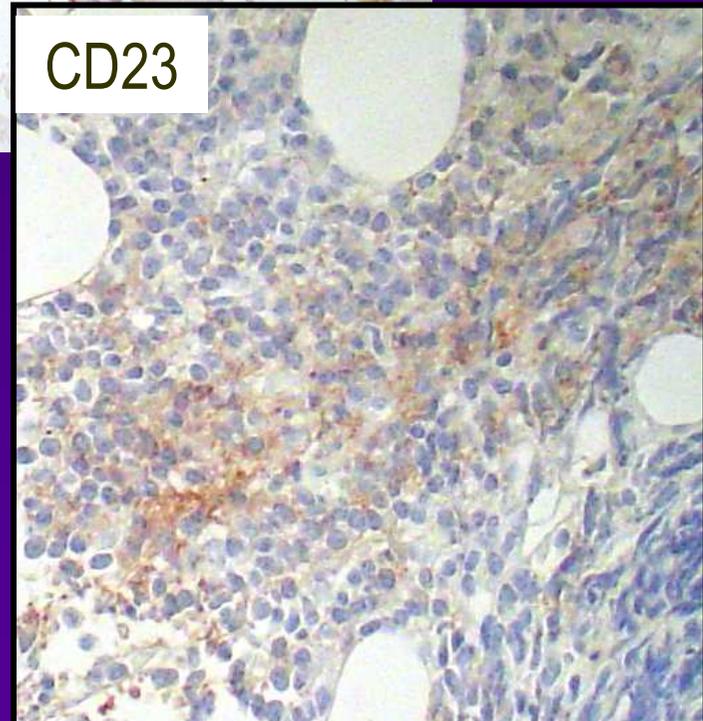
CD20



CD5



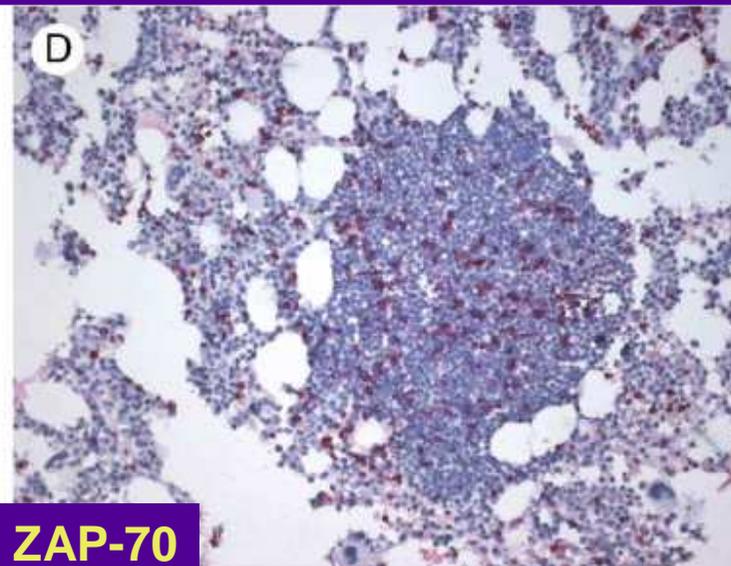
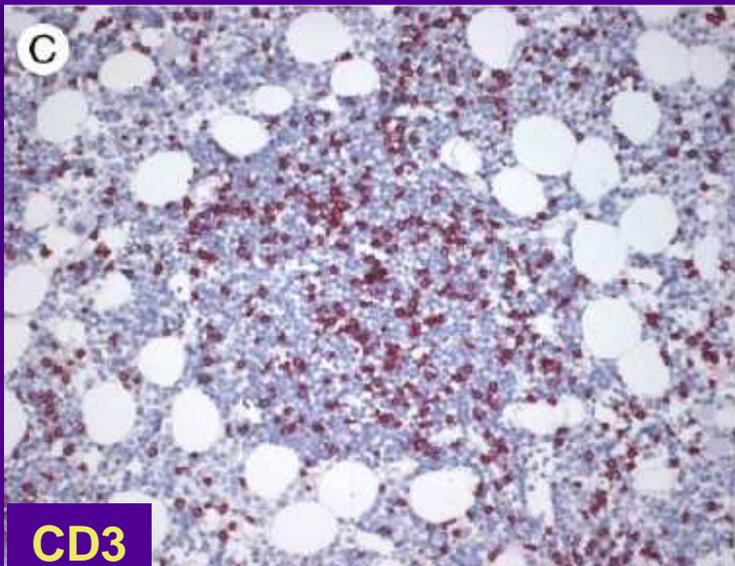
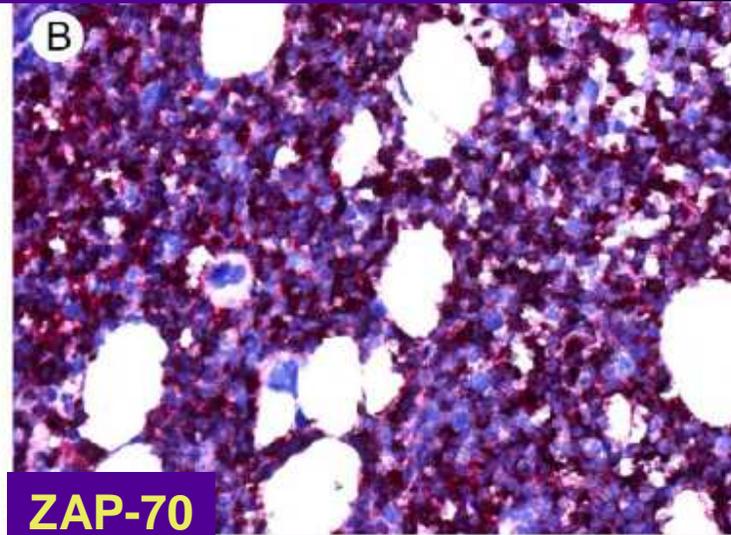
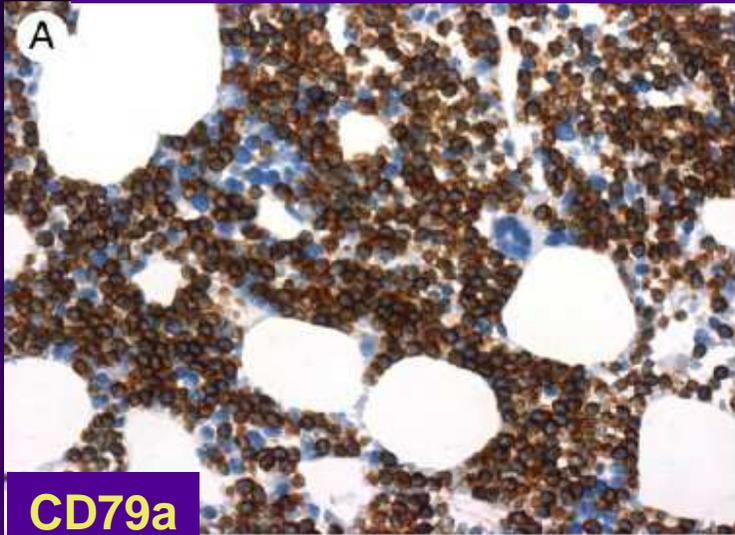
CD23



Lehmann H, et al. Bone marrow infiltration pattern in B-cell chronic lymphocytic leukemia is related to immunoglobulin heavy-chain variable region mutation status and expression of ZAP-70. *Hum Path*, 2006;37:1153–61.

- As B-CLL/SLL englobam dois subtipos (com mutação somática IgVH, ZAP-70 –; e sem mutação, ZAP-70+, mais agressivos).
- 35 MO com B-CLL - comparou padrão de acometimento (nodular vs difuso), expressão IHQ de ZAP-70 e análise genética de mutações do IgVH.
- Conclusões:
  - *padrão nodular* - hipermutações de IgVH, ZAP-70 – e *melhor prognóstico*.
  - o *padrão difuso* - sem mutação de IgVH, ZAP-70 + e *pior prognóstico*.
- Problema: *padrão misto* (mais comuns da nossa rotina) mostraram resultados altamente variados sendo *incapaz de prever qualquer dado para prognóstico*.

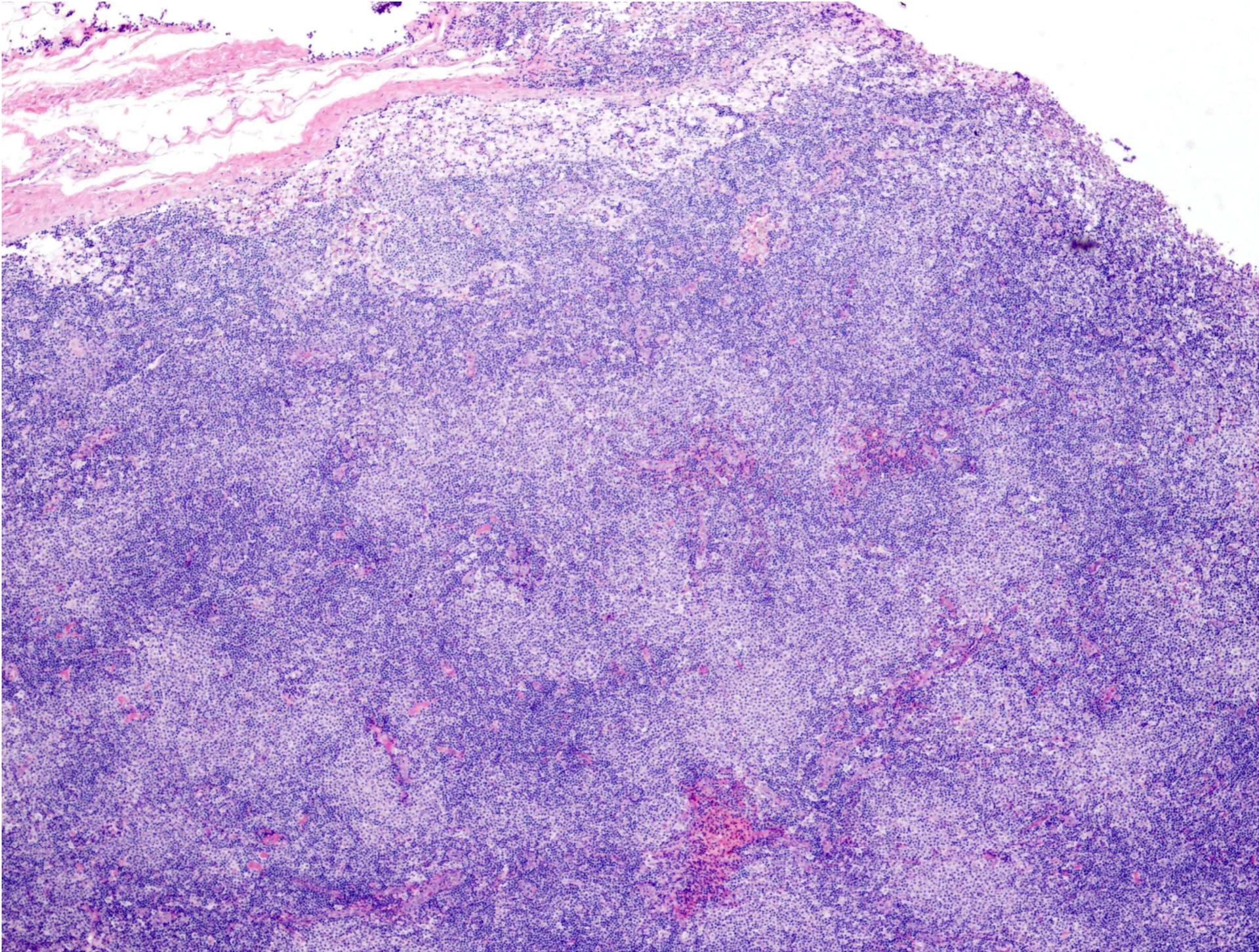
## Padrão difuso, pior prognóstico

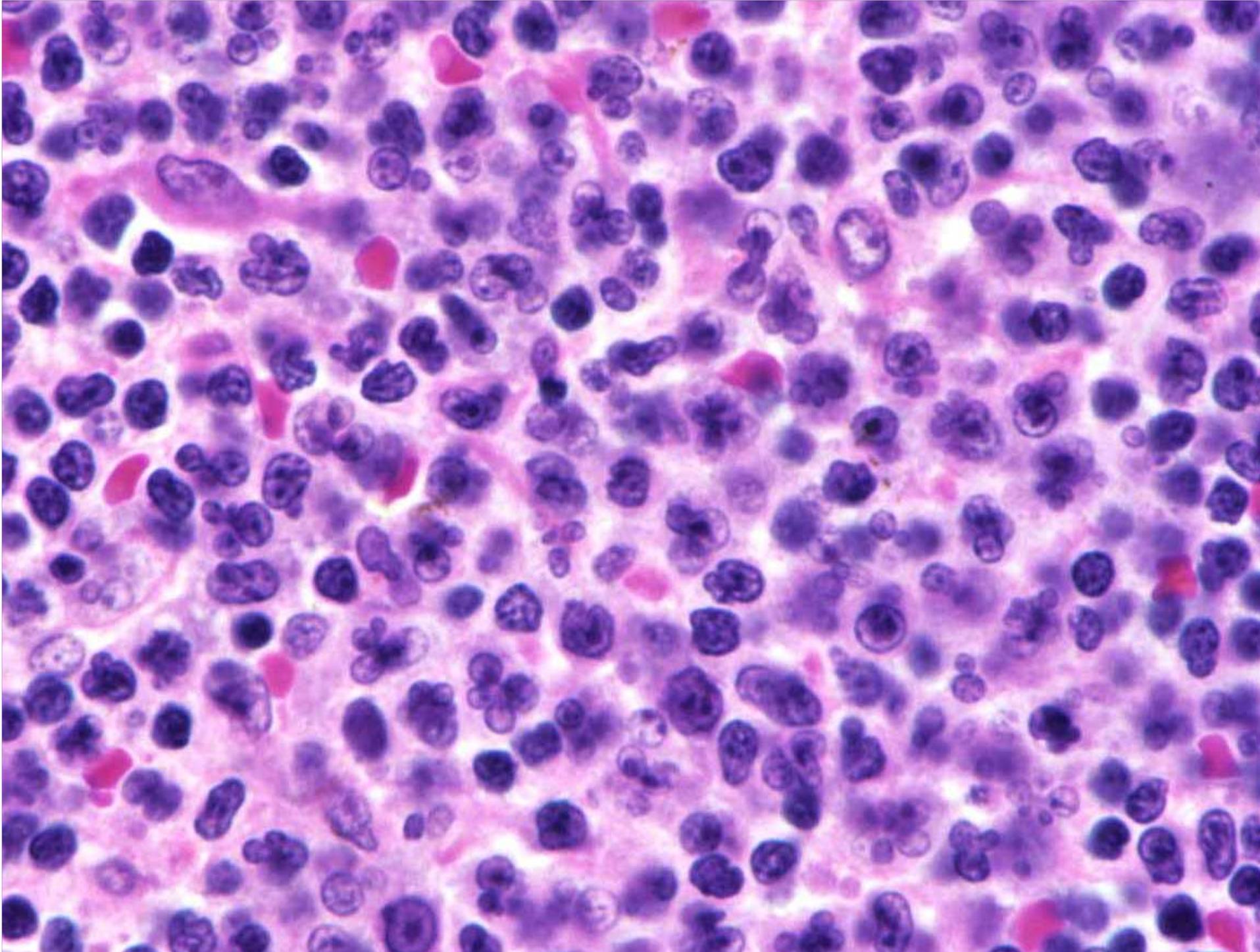


## Padrão nodular, melhor prognóstico

# O que é B-CLL atípica?

- Definição: >10% de céls prólinfocitóides circulantes ou >10% de céls circulantes com núcleo clivado ou características plasmocitóides
- Correlação histológica: centros proliferativos muito maiores e céls linfóides exibem núcleos irregulares
- Maior chance de apresentar trissomia do 12 que B-CLL clássica





# TRANSFORMAÇÕES AGRESSIVAS EM B-CLL/SLL

- Transformação prolinfocitóide
- Transformação blástica/paraimunoblástica
- Síndrome de Richter (LDGCB ou LH)

# TRANSFORMAÇÃO PROLINFOCITÓIDE

- Precisamos sempre dos dados clínicos para definição
- Aumento progressivo na proporção de prolinfócitos na medula óssea e sangue periférico
- Citopenias progressiva e refratárias ao TTO
- Progressão clonal da doença com ganhos de alterações genéticas

# O que é Síndrome de Richter?

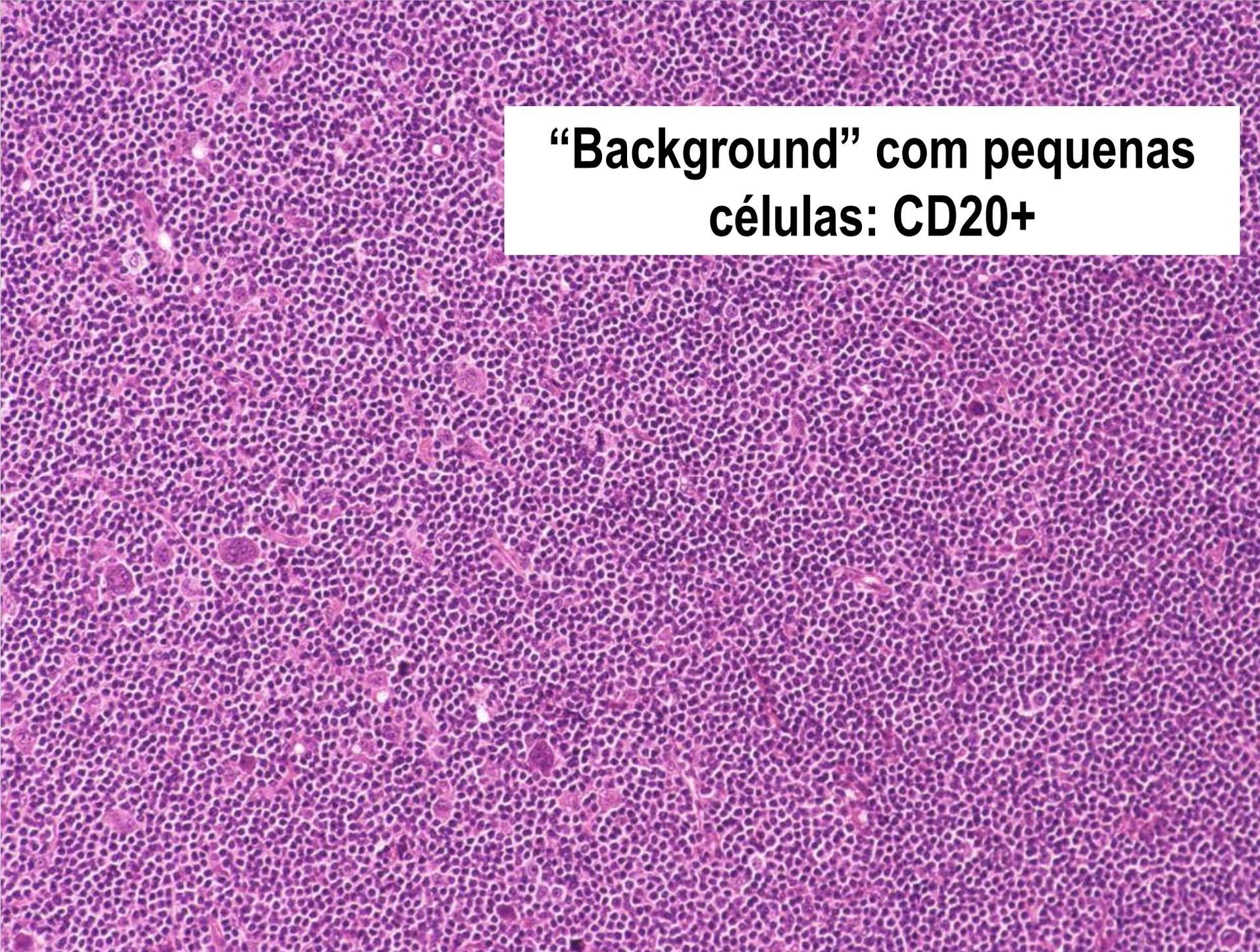
- Definição: Linfoma difuso de grandes céls B sobreposto em B-CLL prévia
- A doença é agressiva e geralmente leva a morte em 1 ano
- As céls grandes podem ter ou não o mesmo clone da B-CLL (transformação verdadeira ou nova neoplasia em paciente predisposto)
- Algumas vezes um linfoma de Hodgkin pode sobrepor e é considerado um tipo especial dessa síndrome

# TRANSFORMAÇÃO BLÁSTICA/PARAIMUNOBLÁSTICA

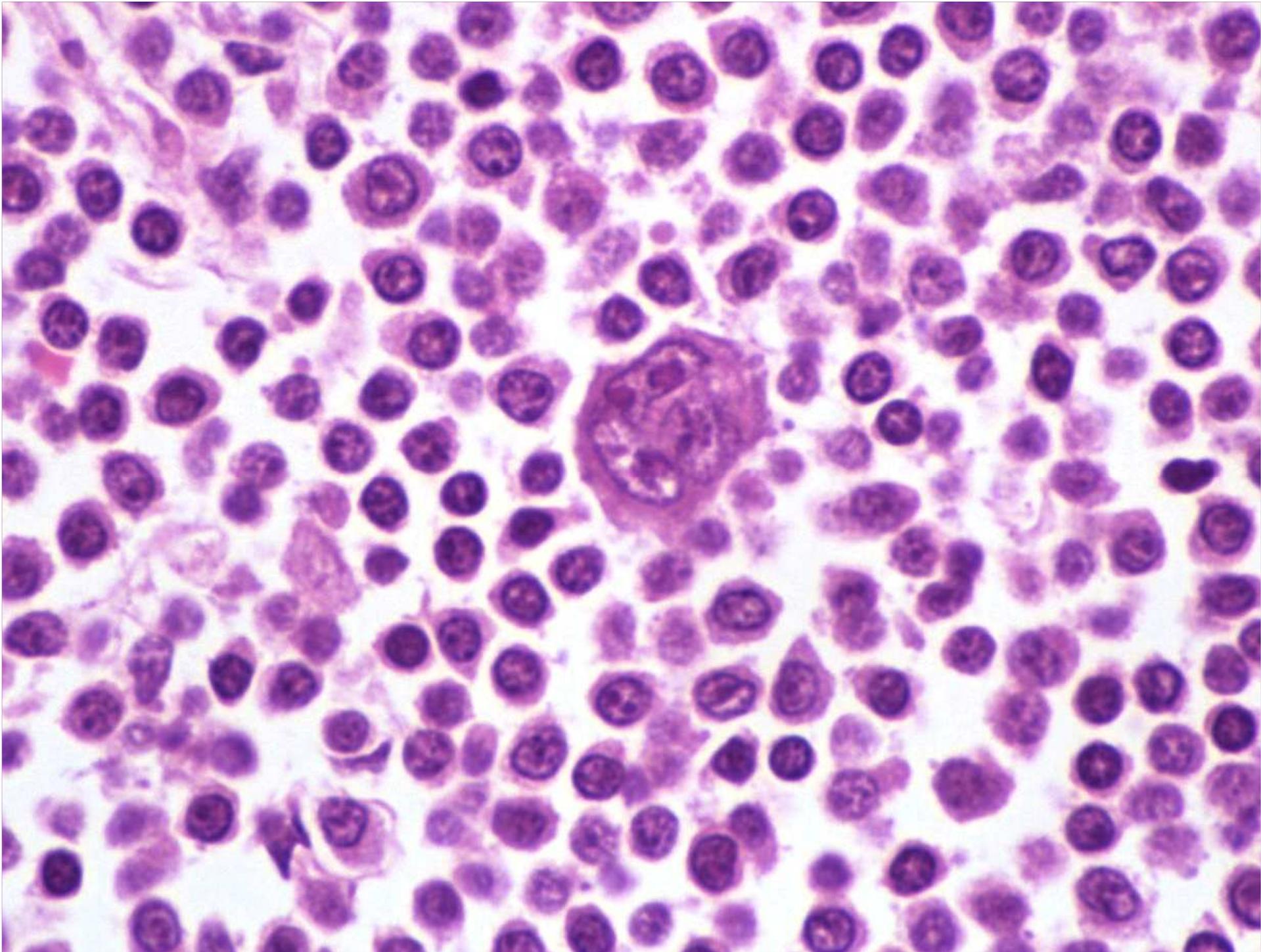
- Termo controverso encontrado em relatos de casos isolados da variante paraimunoblástica que se sobrepõe com a síndrome de Richter

# B-CLL/SLL COM CÉLS DE REED-STERNBERG-SÍMILE

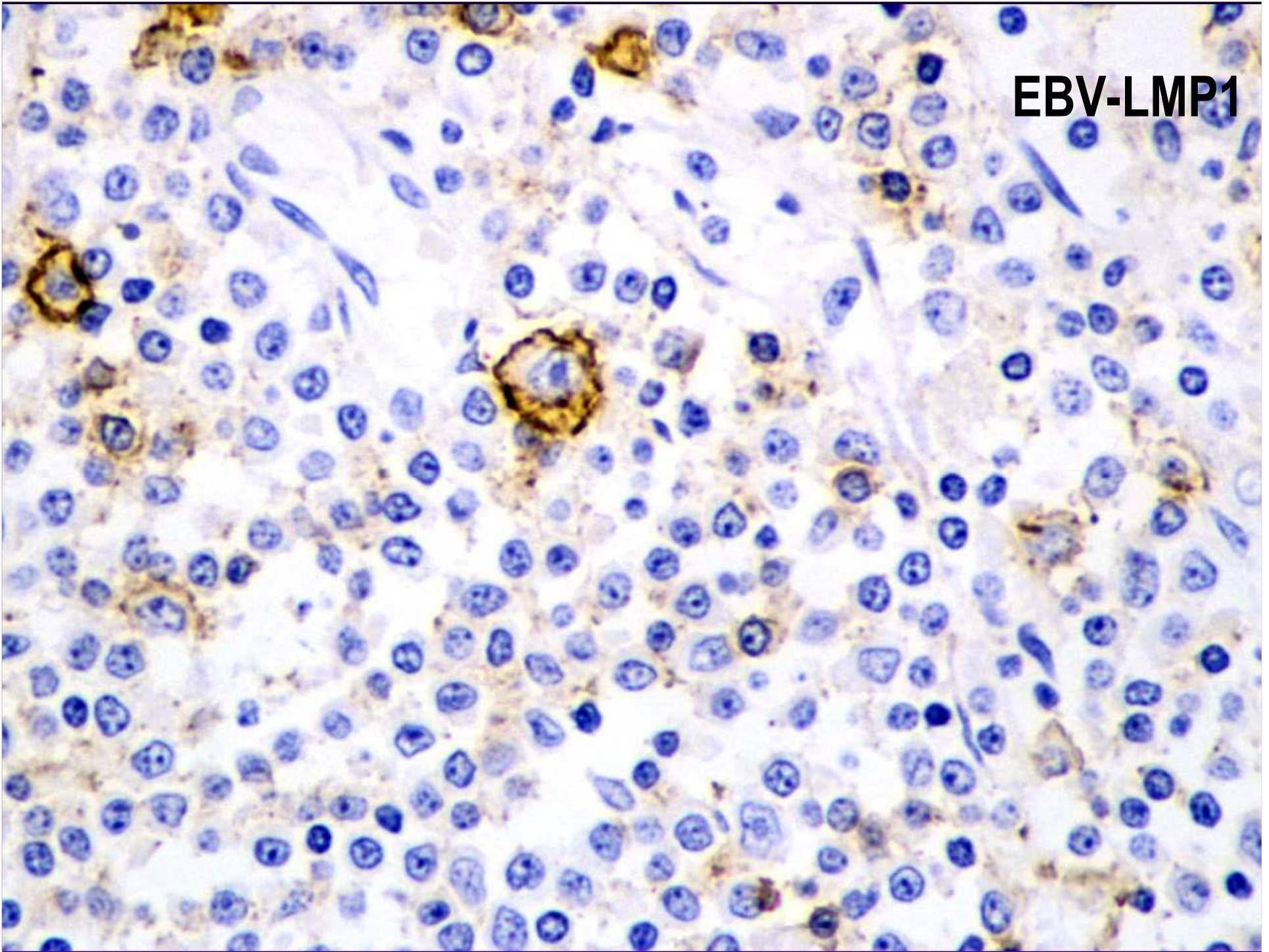
- Em casos raros de B-CLL/SLL, temos a presença de céls grandes e atípicas RS-símile com imunofenótipo de cél B ativada, cél de RS ou intermediária
- As grandes células são seletivamente EBV+ (EBER+, LMP1+)
- Como estabelecer o diagnóstico:
  - O fundo (“background”) é rico em pequenos linfócitos +/- centros proliferativos
  - Os pequenos linfócitos são células B com co-expressão de CD5 e CD23



**“Background” com pequenas células: CD20+**



**EBV-LMP1**



# B-CLL/SLL com céls Reed-Sternberg-símile

- Quando um linfoma de Hodgkin clássico sobreposto (Síndrome de Richter do tipo linfoma de Hodgkin) pode ser diagnosticado?
  - O “background” celular apropriado deve estar presente, ex. linfócitos T, plasmócitos, polimorfonucleares
  - Esse fenômeno aumentou nos anos recentes devido ao uso disseminado de fludarabine para o TTO de CLL, o que leva a surgimento de clone EBV+ relacionado a imunossupressão

# MENSAGENS IMPORTANTES

- O acometimento extra-nodal em CLL/SLL como pele, TGI, SNC e outros podem representar transformação agressiva
- A positividade para ciclina D1 pode ocorrer nas células dos centros proliferativos. Não confundir com linfoma do manto
- CD23 pode ser + em linfomas foliculares (áreas difusas), linfoma de GCB mediastinal e sarcoma de CFD
- Cuidado ao utilizar painéis com CD20 e CD43 apenas nessa entidade. CD20 pode ser fraco + ou – e CD43 + levando a erro diagnóstico de um linfoma T. Adicione outro pan-B, ex CD19

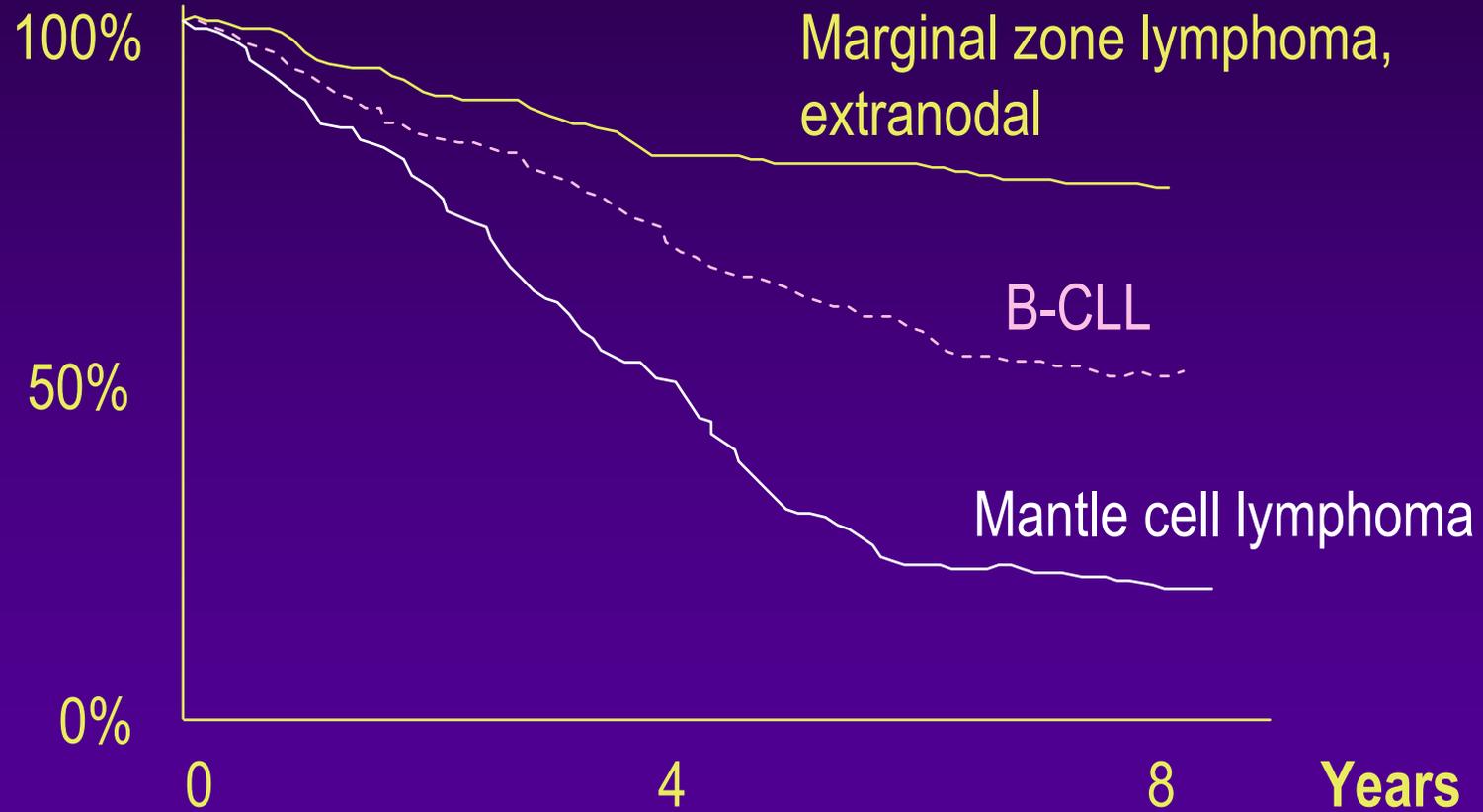
# B-CLL/SLL

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS  
HISTOPATOLÓGICOS

# LINFOMAS DE PEQUENAS CÉLULAS B

- A sub-classificação é importantíssima pois os diferentes tipos de linfomas B de pequenas células mostram evoluções clínicas muito distintas.

## Overall survival

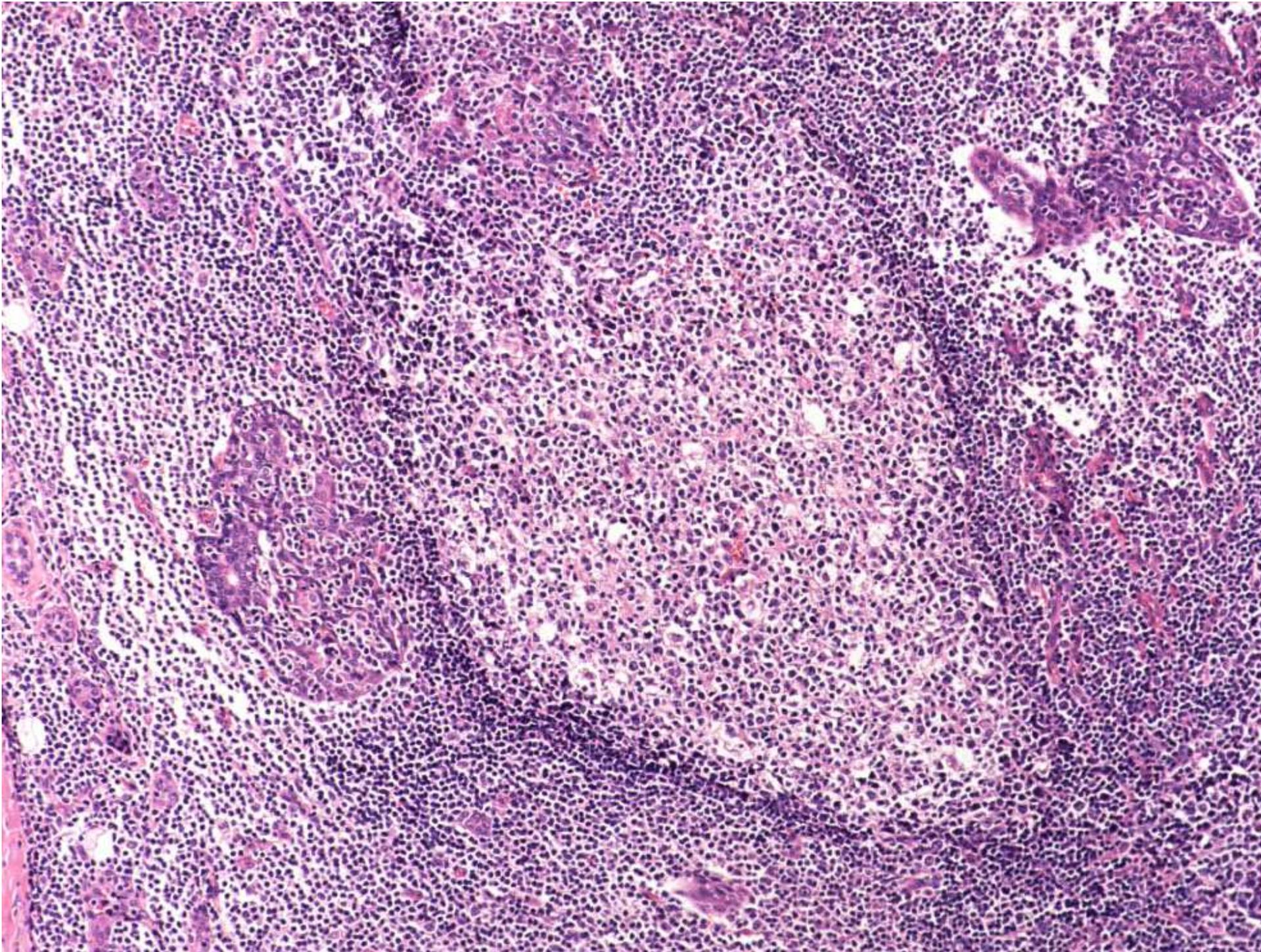


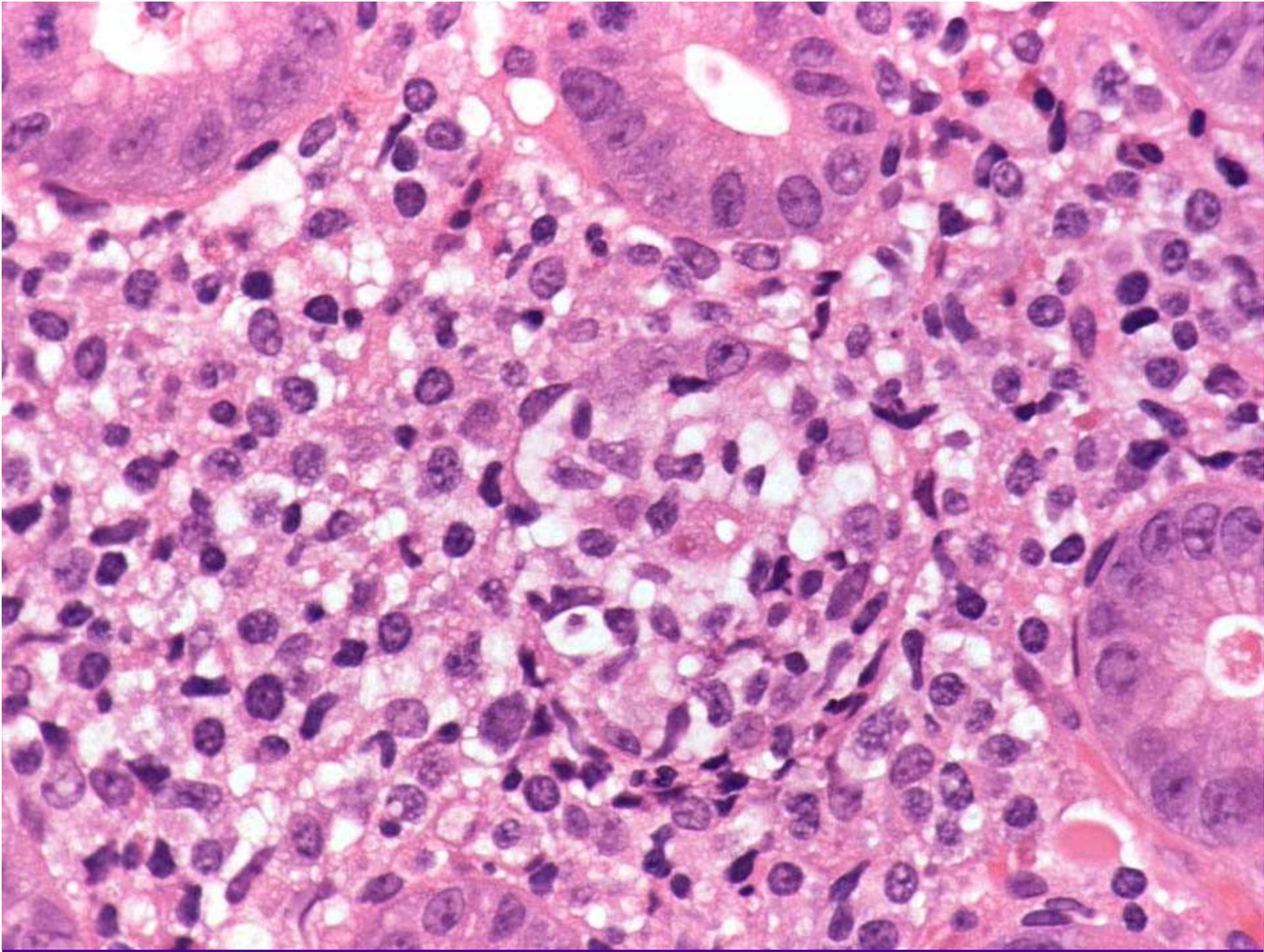
# DIFICULDADES NA SUB-CLASSIFICAÇÃO

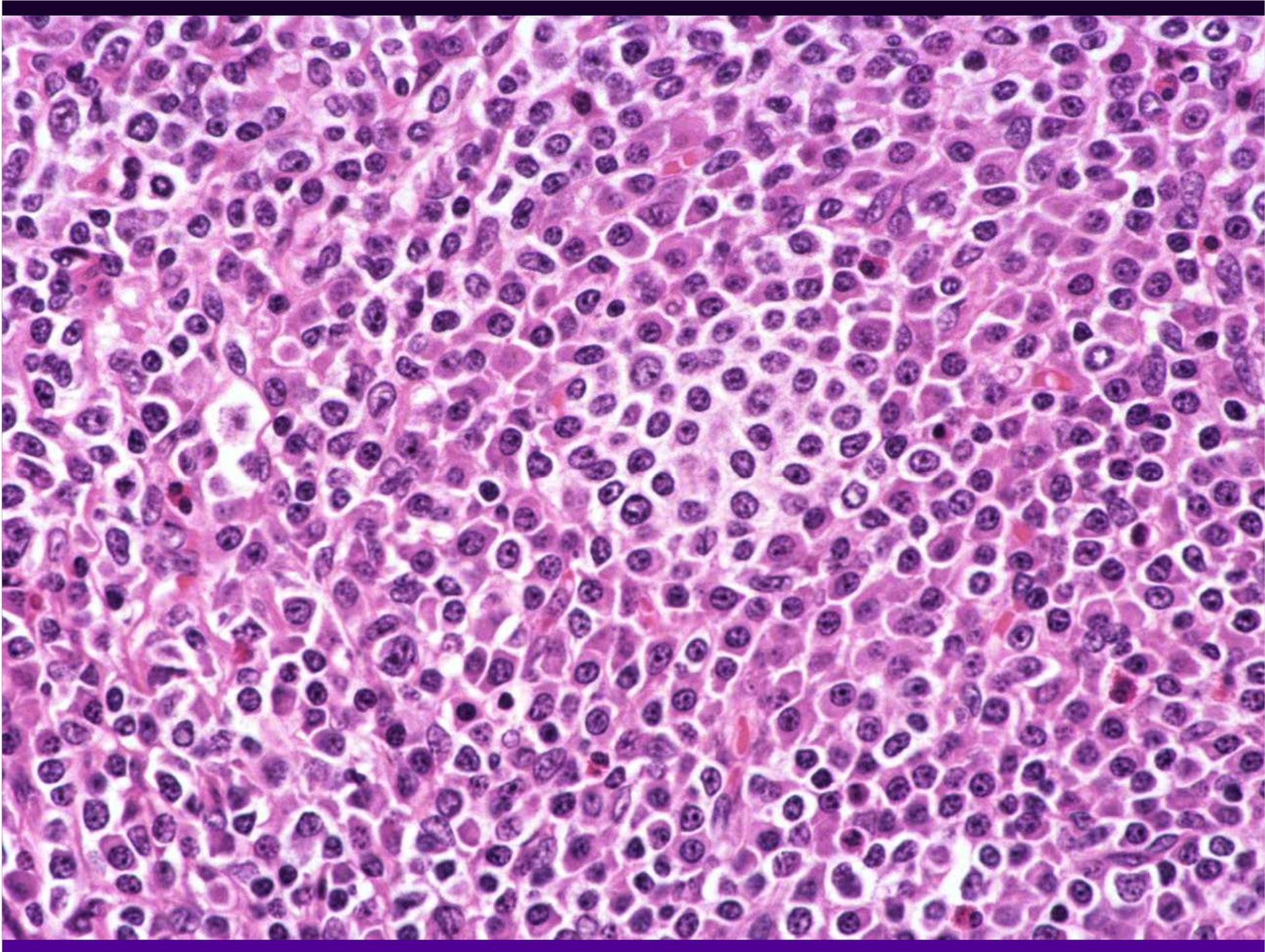
- Tamanho das amostras cada vez menores
  - não temos como analisar o padrão arquitetural
  - produz artefatos de esmagamento que dificulta a análise citológica
- Para piorar existe muita sobreposição morfológica entre os linfomas de pequenas células

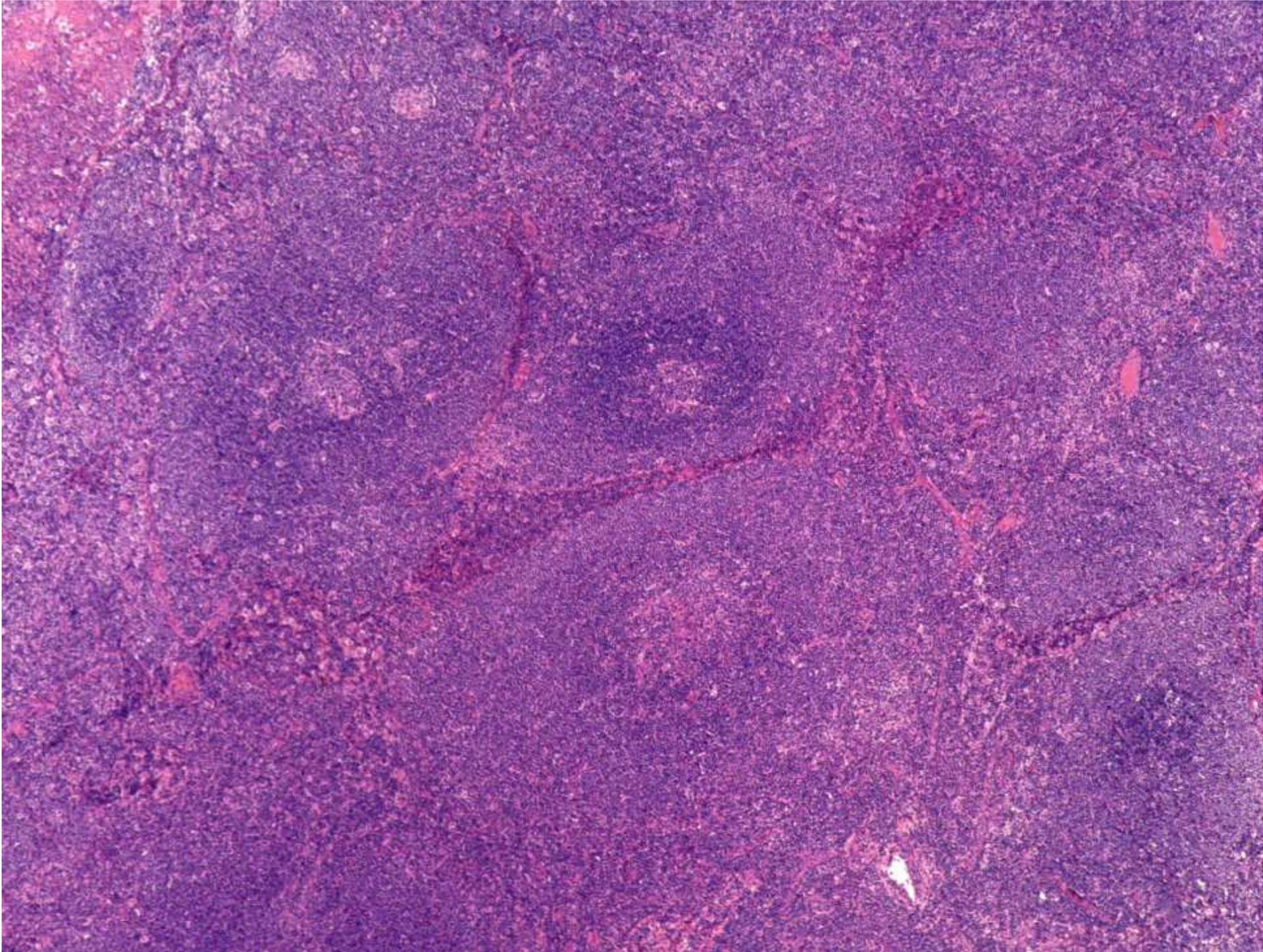
# DICAS MORFOLÓGICAS

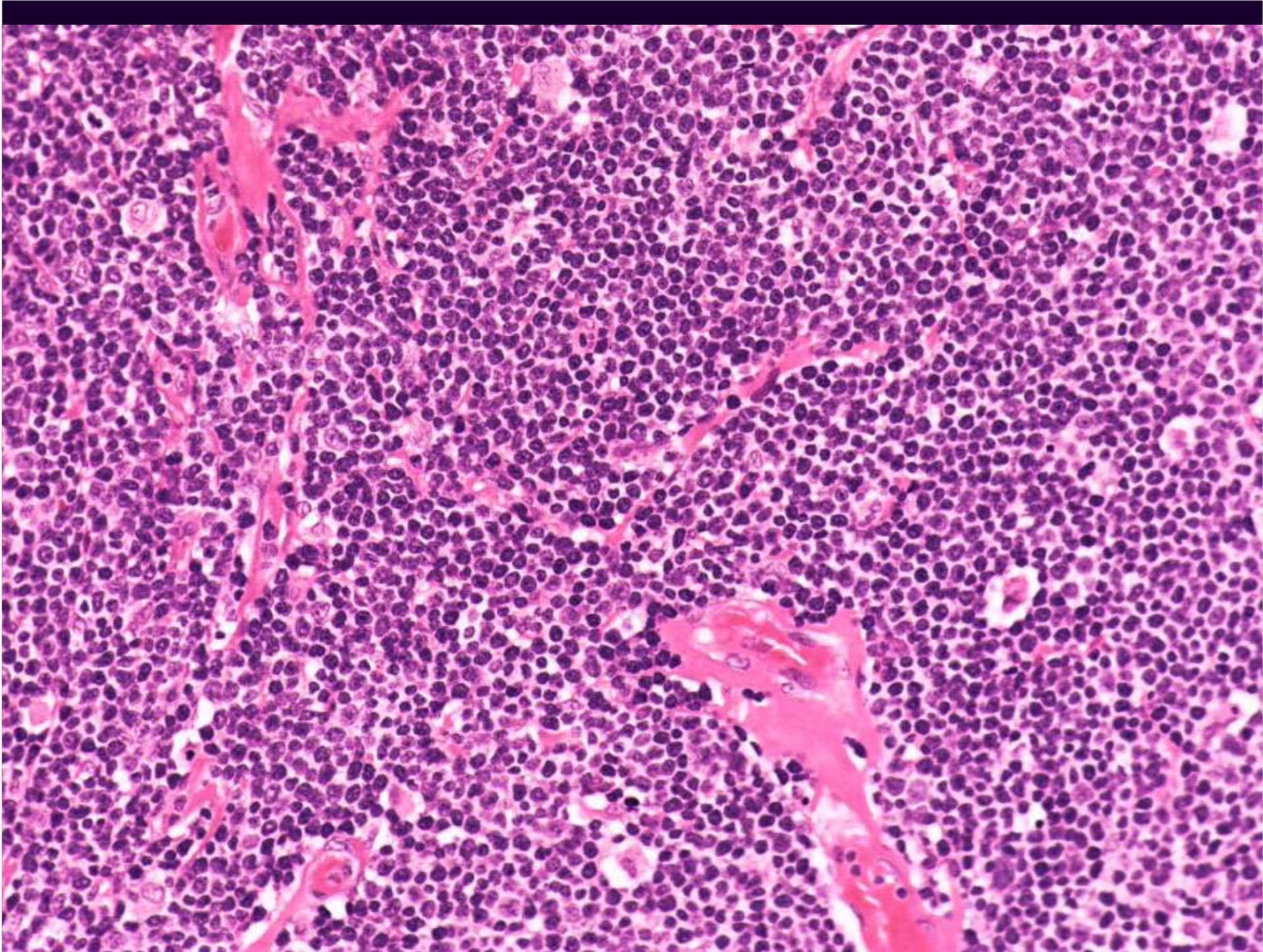
- Centros proliferativos são patognomônicos de B-CLL/SLL
- A presença de lesões linfo-epiteliais favorece um linfoma B extra-nodal da zona marginal do tipo MALT
- População linfóide monótona com CFD isoladas, junto a histiócitos epitelióides vênulas hialinizadas e padrão de crescimento tipo zona do manto são todos típicos de linfoma de céls do manto

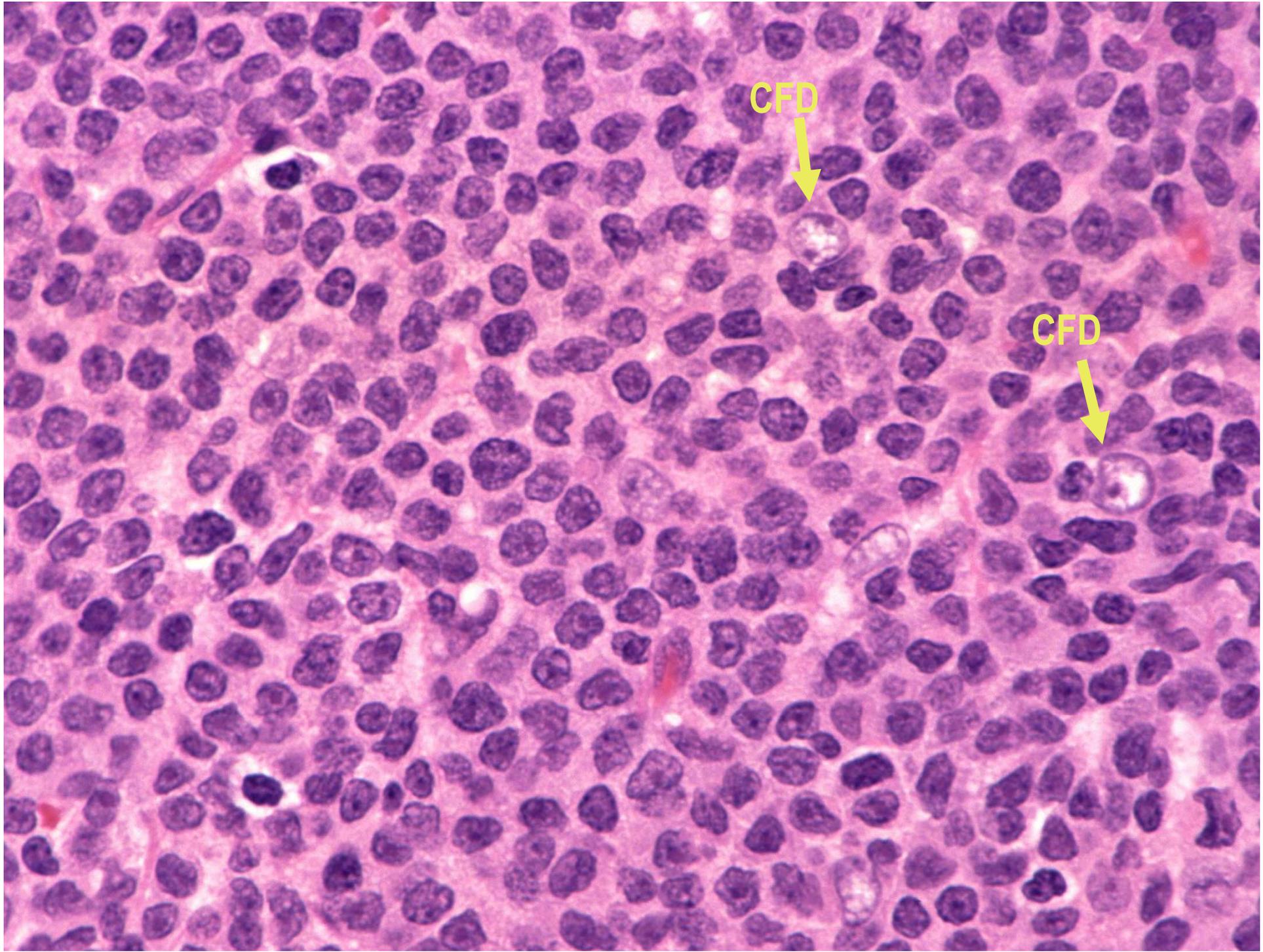








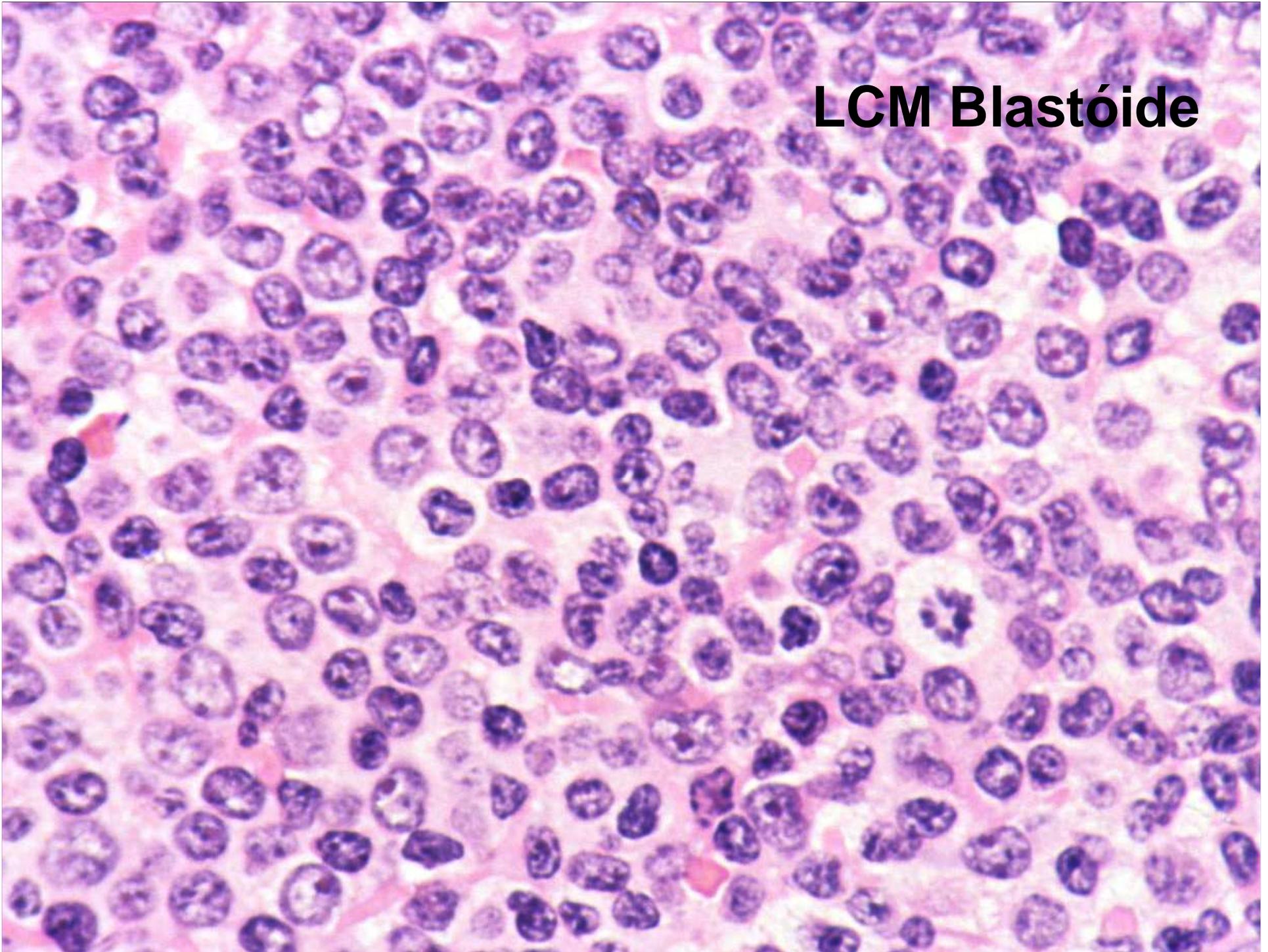




# Linfoma de células do manto: Variantes

- Variante Blastóide
  - Cromatina fina, semelhantes a linfoblastos (mas TdT é negativo)
  - Mitoticamente ativo
  - As mutações no p53 são comuns
  - Mais agressivo

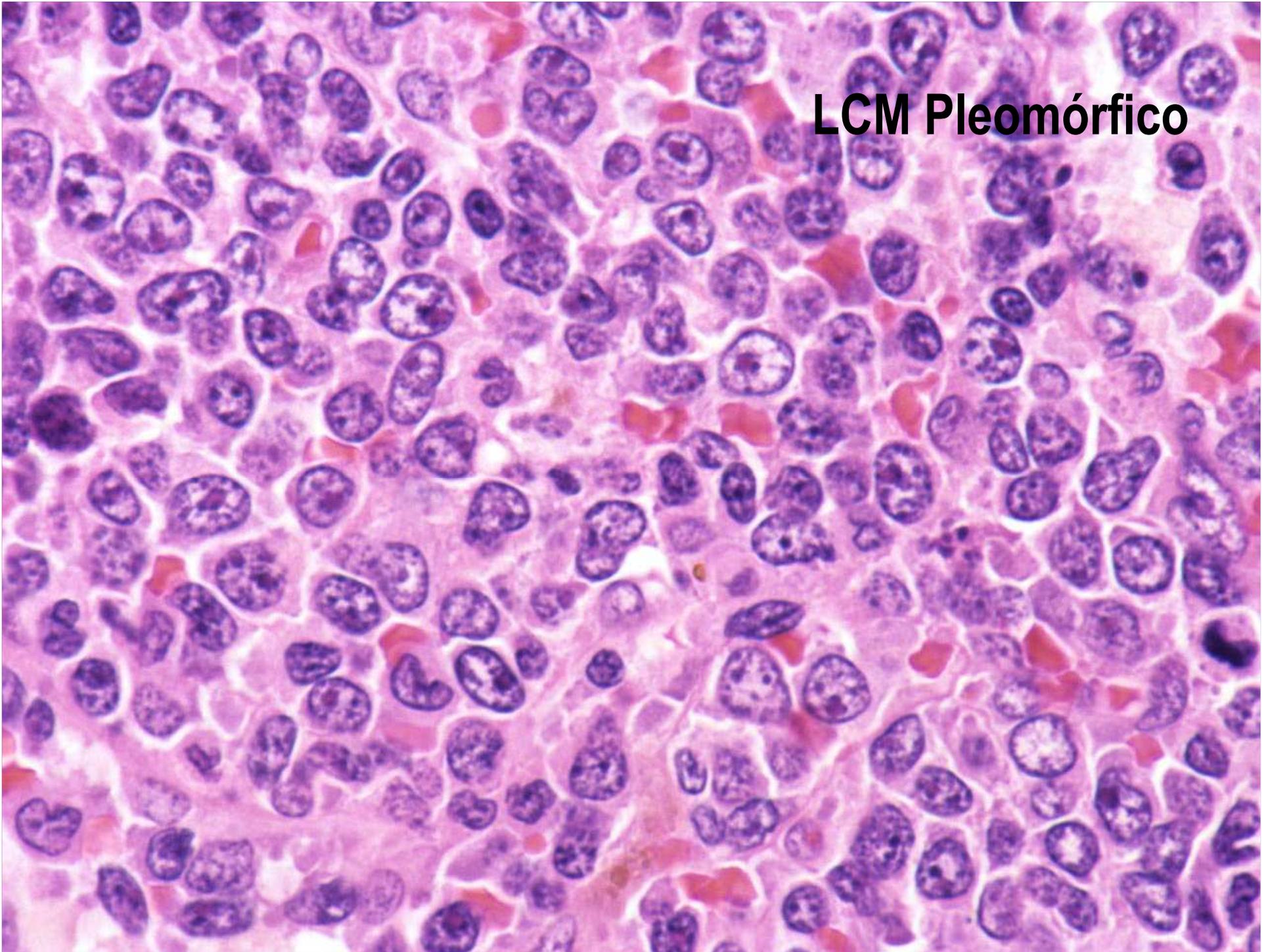
# LCM Blastóide



# Linfoma de células do manto: Variantes

- Variante pleomórfica
  - Variação no tamanho da célula
  - Presença de células tumorais grandes com núcleo irregular (citoplasma escasso)
  - Células bizarras ocasionais
  - Nucléolo visível em algumas células
  - Cromatina: densa - aberta
  - As mutações no p53 são comuns

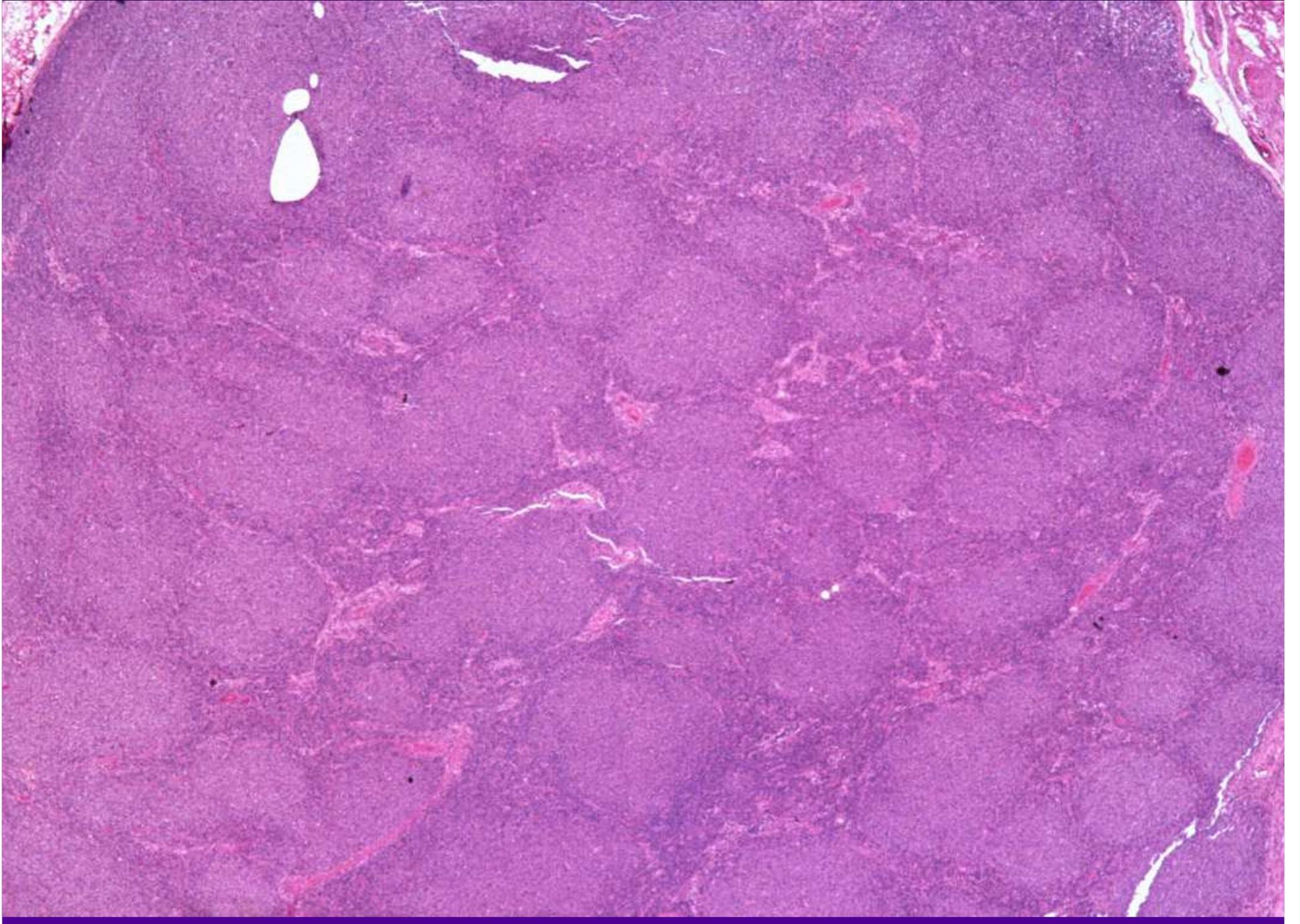
**LCM Pleomórfico**

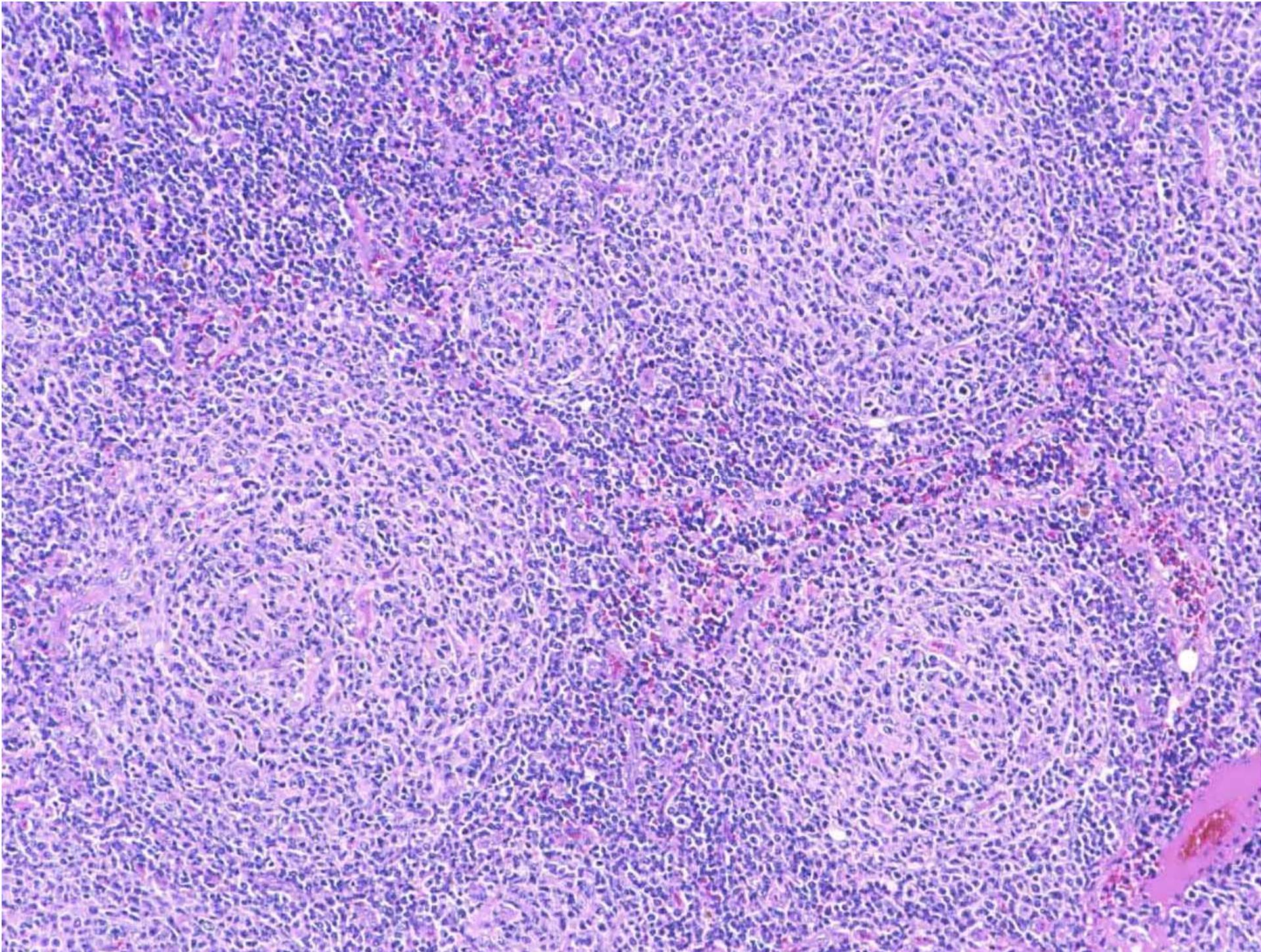


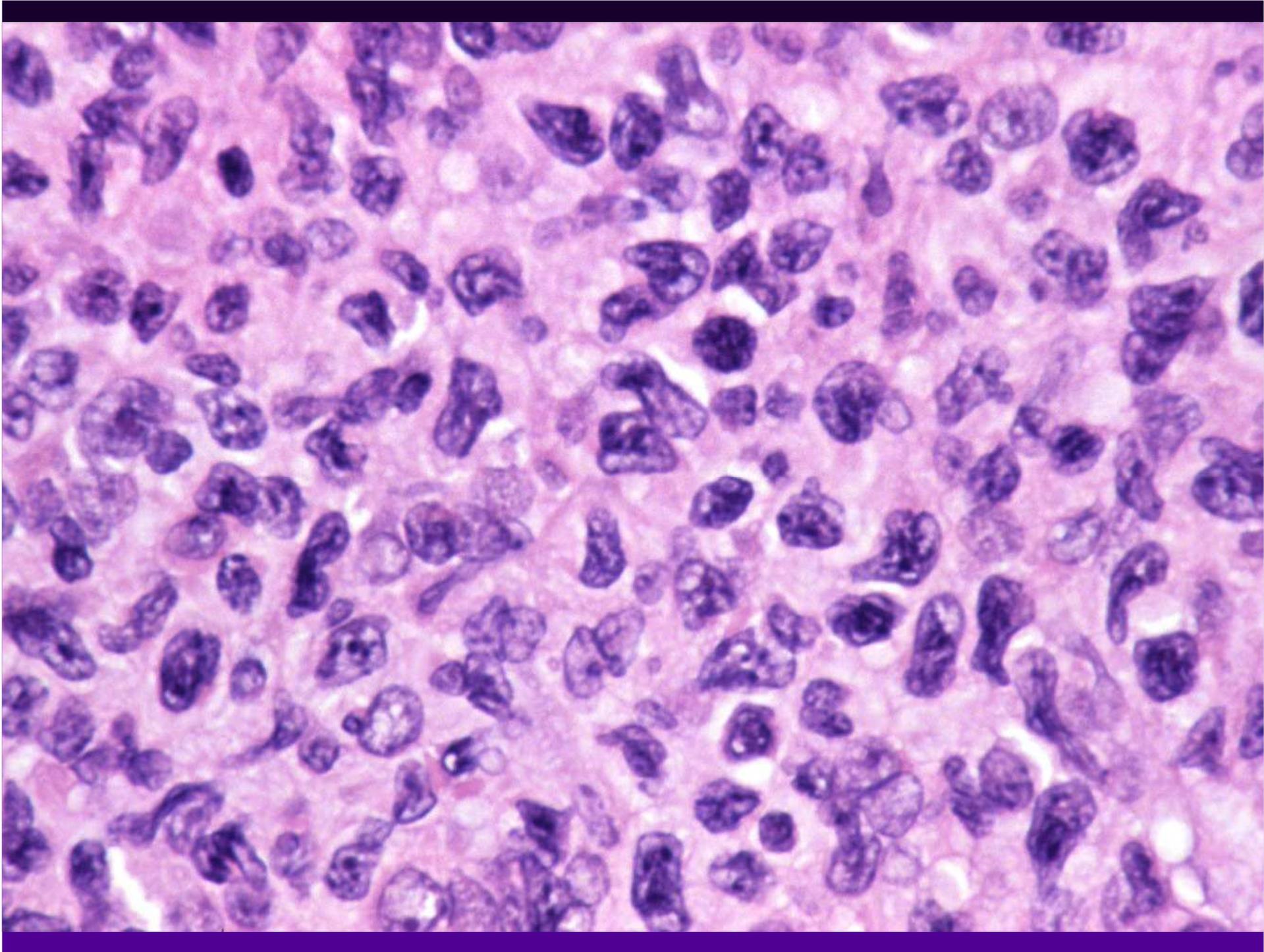
# LINFOMA FOLICULAR

- Os folículos verdadeiros neoplásicos são expansíveis e bem definidos ao contrário dos centros proliferativos da B-CLL/SLL
- Ausência de pró-linfócitos e para-imunoblastos e sim presença de centroblastos e centrócitos
- Em caso de dúvida a IHQ ajuda a separar:
  - linfoma folicular é CD10 e Bcl-6 +, CD5 –
  - B-CLL/SLL é CD5 +, CD10 e Bcl-6 –
- O CD23 pode ser positivo também em linfomas foliculares.



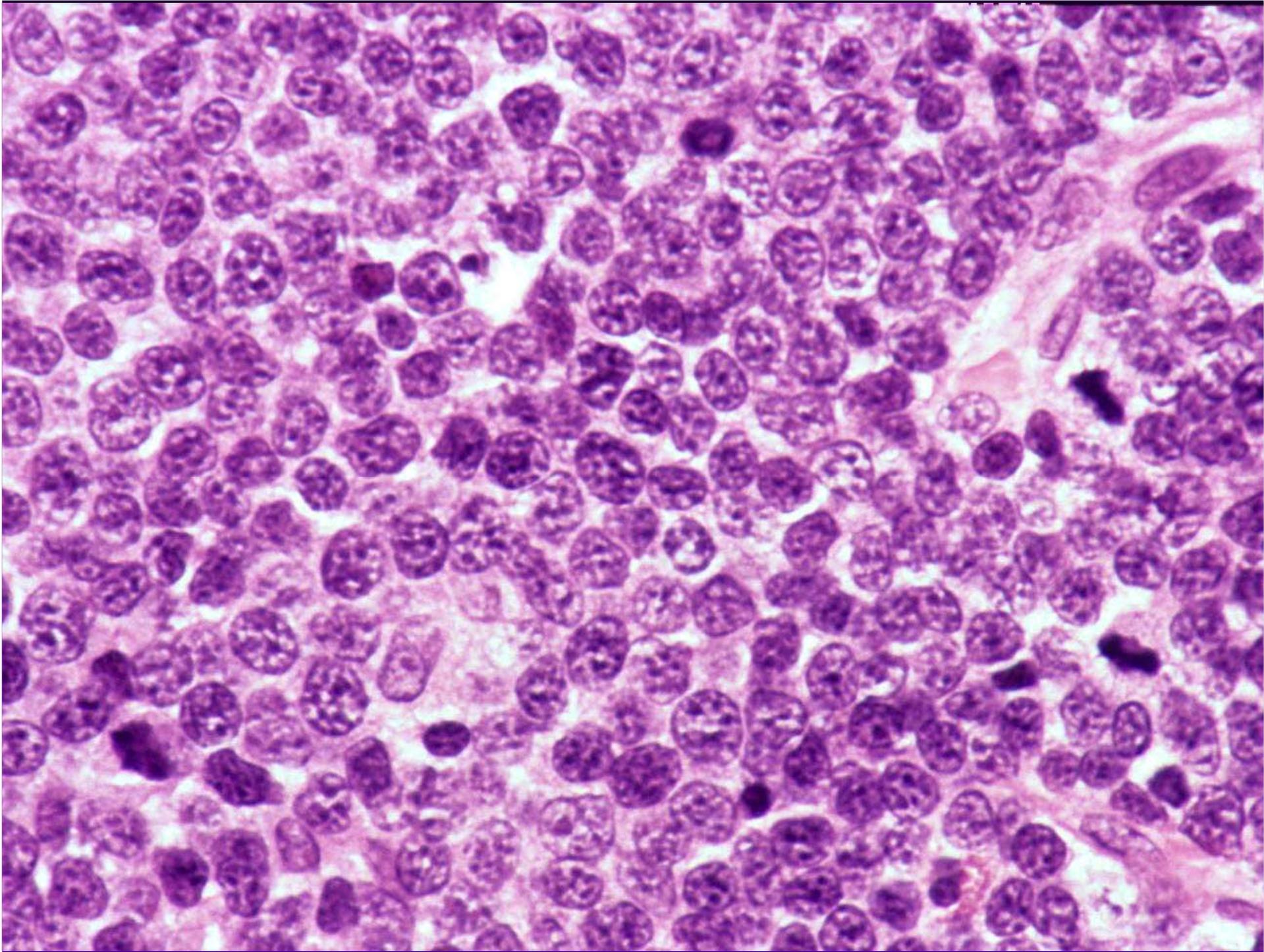






# Transformação blástica de linfoma folicular

- Maioria em adultos
- Transformação blástica:
  - Pode ser semelhante a linfoma linfoblástico (raro TdT+)
  - Pode ser semelhante a linfoma de Burkitt
- Terminologia atual – Linfoma de alto grau não classificável (com características semelhantes a Burkitt ou com morfologia blastóide)
- Dicas para o diagnóstico:
  - História de linfoma folicular, ou um componente identificável de linfoma folicular
  - Presença da t(14;18) e da t do *MYC* (*double-hit lymphomas*)



# Linfomas de pequenas células B: Imuno-histoquímica

- A imuno-histoquímica é muito importante e ajuda demais na classificação
- Lembrar: Exceções podem sempre ocorrer
- Linfoma de células B da zona marginal: é o mais difícil pois não existem marcadores específicos positivos

# Imuno-fenótipo dos linfomas de pequenas células B

	CD5	CD23	IgD	Ciclina D1	CD10 ou Bcl-6
<i>B-CLL/SLL</i>	+	+	+	-	-
<i>Linfoplasmocítico</i>	-	-	-	-	-
<i>Céls do Manto</i>	+	-*	+	+	-
<i>Zona marginal</i>	-	-	-	-	-
<i>Linfoma folicular</i>	-	+/-	-	-	+

Bcl-2 é inútil nessa situação!

OBRIGADO!!!

# Linfomas de pequenas células B: Análise genética

- *Rearranjo genético de Bcl-1 (ciclina D1):* linfoma de células do manto
- *Rearranjo genético de Bcl-2:* linfoma folicular



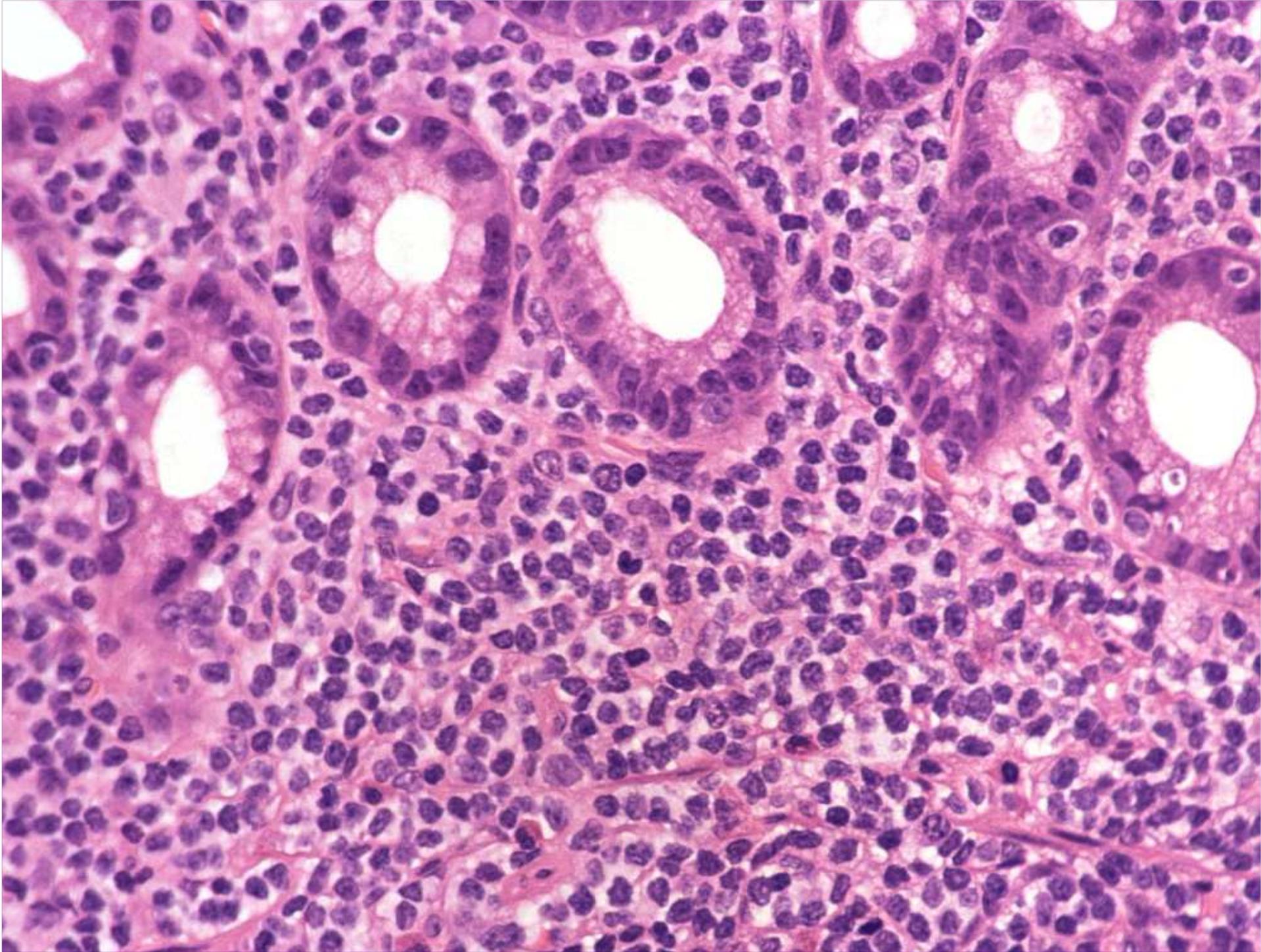
# Linfoma extranodal de céls B da zona marginal do tipo MALT: Genética

- Três tipos distintos de translocações cromossômicas são observados em diferentes sítios anatômicos de acometimento:
  - t(11;18)(q21;q21): *API2/MALT1* ~30%
  - t(14;18)(q32;q21): *MALT1/IgH* ~15%
  - t(1;14)(p22;q32): *BCL10/IgH*

	t(11;18)	t(14;18)	t(1;14)
Stomach	24-35%	0%	0-5%
Lung	36-56%	0%	19%
Thyroid	0-20%	0%	0%
Salivary gland	0-1%	22%	0%
Eye	0-19%	37%	0%
Skin	0%	33%	0%
Liver	0%	100%	0%
Breast	0%	0%	67%

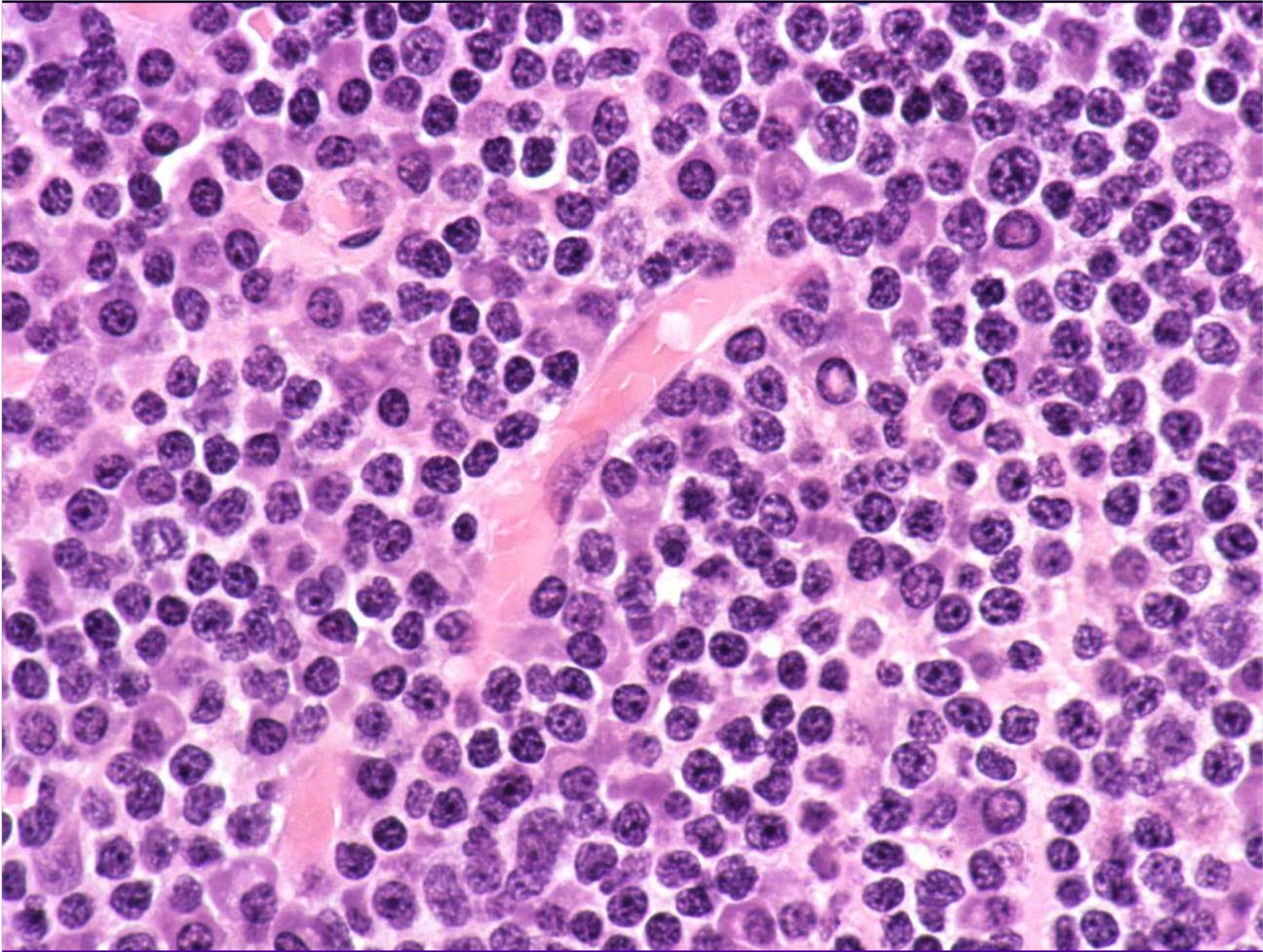
# Características do linfoma MALT com $t(11;18)+$

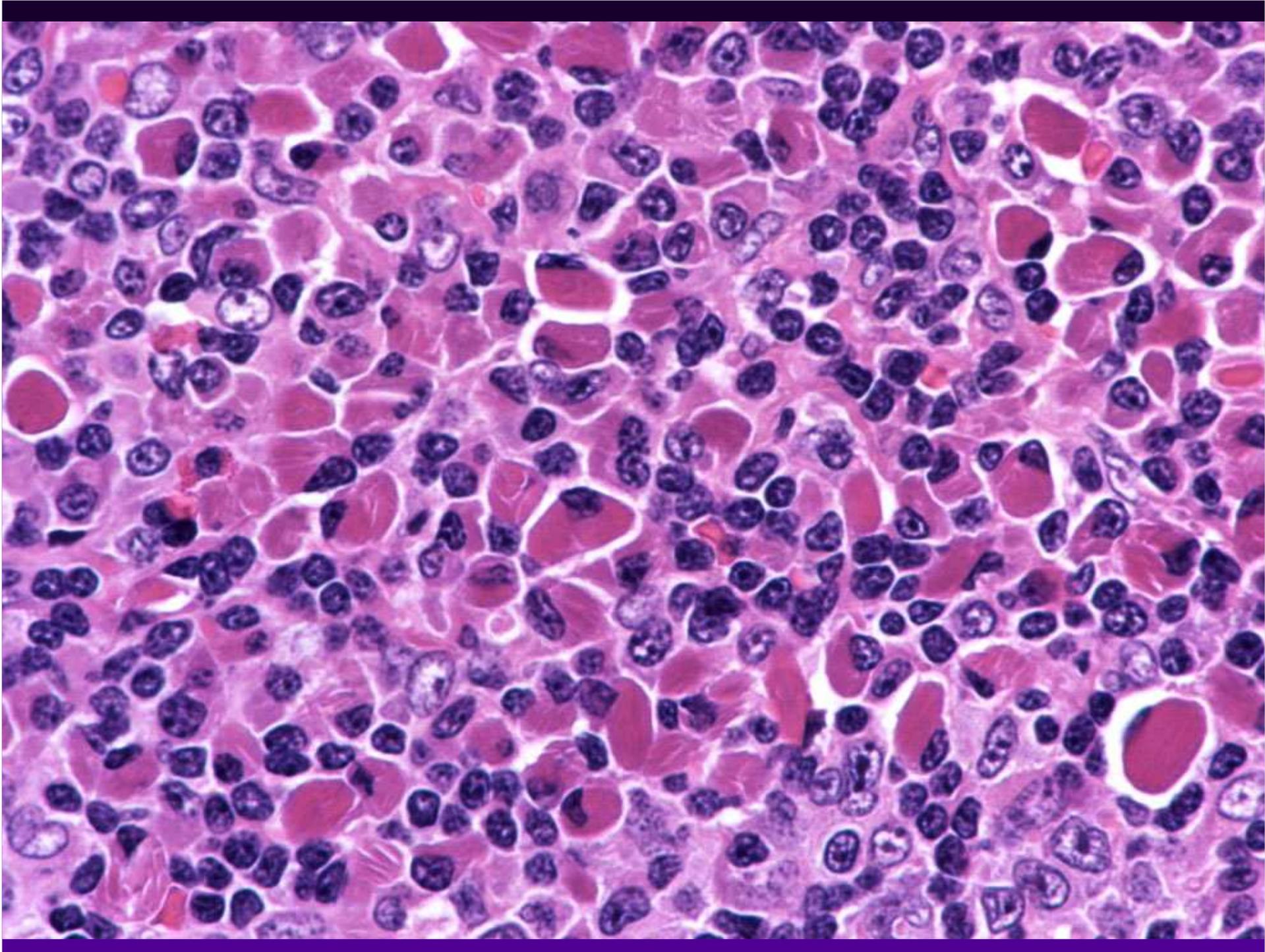
- A população celular é mais monótona
- Casos no estômago mostram invasão profunda frequentemente e não respondem a TTO anti-Helicobacter
- No entanto, o prognóstico é extremamente favorável
- Pequena ou nenhuma tendência de transformação em DLBCL



# LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO

- Um diagnóstico de exclusão
- Não é recomendável diagnosticar esse tipo de linfoma em mucosas (nesses casos o diagnóstico correto seria um linfoma MALT)
- A evidência clínica de macroglobulinemia de Waldenstrom é comum quando utilizamos critérios restritos para diagnosticá-los





# Problemas sem soluções

- A distinção morfológica/imuno-histoquímica entre o linfoma B marginal extra-nodal e o linfoma linfoplasmocítico pode ser muito difícil
  - Pode ser necessário relatar “linfoma de pequenas células, ou da zona marginal extra-nodal ou linfoma linfoplasmocítico”. A correlação clínica pode ajudar (ex. a presença de paraproteinemia ou envolvimento da medula óssea favorece o último diagnóstico)

# Problemas sem soluções

- A classificação precisa pode ser impossível em alguns casos mesmo após extensos estudos (ex. Imuno-fenótipo inconclusivo): podemos chamá-los de “linfoma de pequenas células B, não classificável”

# DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Linfoma de Hodgkin nodular predominância linfocitária (NLPHL)
  - em jovens devemos sempre excluir essa entidade antes de diagnosticarmos B-CLL/SLL.
  - IHQ na B-CLL os pequenos linfócitos são monoclonais e CD5 e CD43 + ao contrário do NLPHL

# DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Linfoma linfoblástico
  - paciente jovem ,com mediastino acometido, céls blásticas T (CD3, CD7 + e TdT +) com elevado índice mitótico

# LINFOMAS INDOLENTES

## ASPECTOS GERAIS

- Acometem adultos mais velhos
- Ritmo de crescimento lento, com recaídas periódicas
- Apresentam-se em estágios altos (>80% III/IV)
- Acometem medula óssea e sg periférico frequentemente

B-CLL/SLL E LINFOMAS  
INDOLENTES DE BAIXO GRAU  
CLASSIFICAÇÃO  
HISTOPATOLÓGICA

Marco Antônio Dias Filho  
madiasfilho@gmail.com

# LINFOMAS INDOLENTES

- Entidades principais (WHO 2001):
  - linfoma folicular
  - leucemia linfocítica crônica de céls B/  
linfoma linfocítico de pequenas células
  - linfoma linfoplasmocítico
  - “linfoma de células do manto”
  - linfoma esplênico de céls B da zona  
marginal

# LINFOMAS INDOLENTES

## ASPECTOS GERAIS

- Esses linfomas se não tratados levam muitos anos para matar os pacientes (exceto linfoma do manto). Uma proporção desses casos pode transformar para linfoma de grandes células.
- Devido a baixa atividade mitótica, esses linfomas frequentemente não são curados com QT ou RT (exceto pacientes em estágios iniciais)

# EXCEÇÃO À REGRA: LINFOMA MALT

- Esses linfomas acometem qualquer idade
- Apresentam-se em estágios iniciais
- Não acometem MO ou SNC
- Potencialmente curáveis com prognóstico favorável
- Podem desaparecer ou regredir sem terapia citotóxica (apenas com TTO anti-*Helicobacter*)

# Sobrevida geral em 5-a

(com tratamento moderno)

- **Grupo A (>70%)**

- Anaplastic large cell
- MZL, MALT type
- Follicular lymphoma

- **Grupo C (30-49%)**

- Diffuse large B-cell
- Mediastinal large B-cell
- Burkitt and Burkitt-like

- **Grupo B (50-70%)**

- MZL, nodal
- Lymphoplasmacytic
- B-CLL/SLL

- **Grupo D (<30%)**

- T-lymphoblastic
- Peripheral T-cell
- Mantle cell

