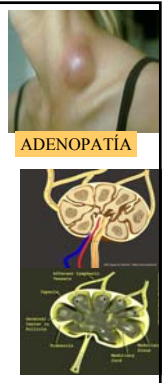
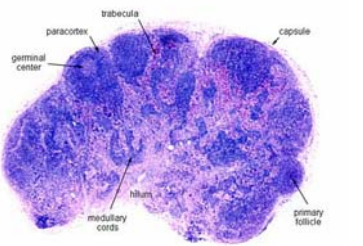
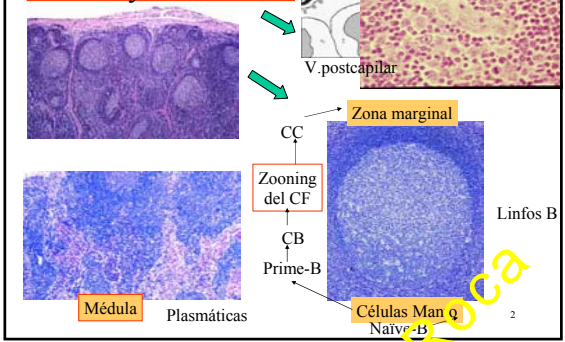


Estructura del ganglio

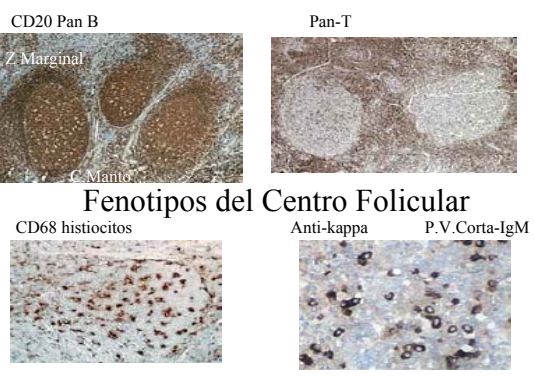
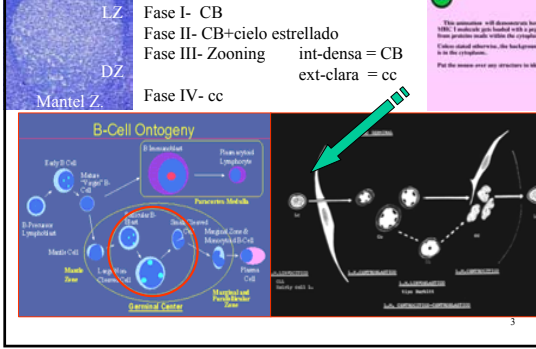


ADENOPATÍA

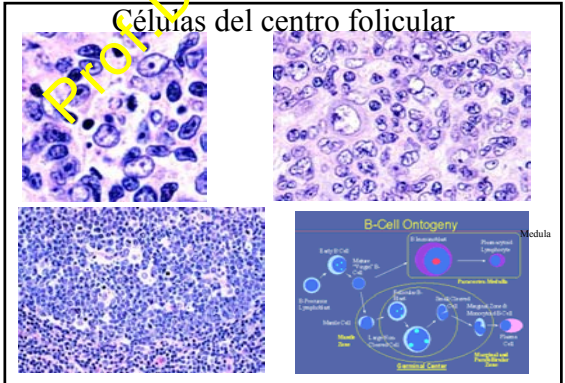
Cortex y Paracortex



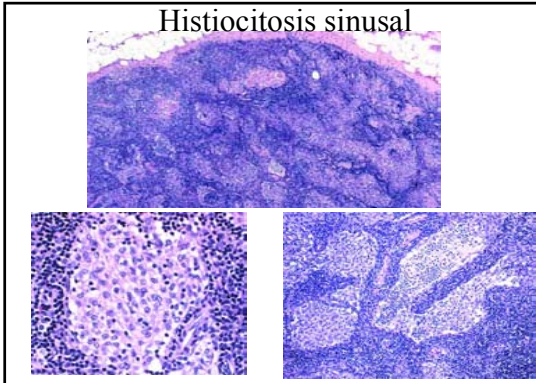
Desarrollo del CF



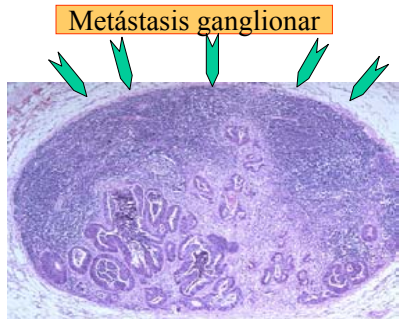
Fenotipos del Centro Folicular



Células del centro folicular



Histiocitosis sinusal



7

SIDA-S. Inm.def Adq

ZONA T → SIDA

NODAL
DERMATOPAT.
ENTEROPATICA

- Infecta y mata T4 helper cells.
- Incorporandose DNA celular.

Diferenciación embriológica

Tej. Hematopoyéticos embrionarios

Saco Yolk 1°
Hígado 2°
Médula 3°

migran

Pro-T
TdT
TIMO

HIGADO
M. OSEJA
T.LINFOEPT

DNT → CD4 y CD8(-)
TCR6 Non-self reac T: **Pre-T-ALL**
MATURE NAIVE T
DPT → SPT: CD4 y CD8(+)

NK

circulantes LINFOS T (70%)
CD4(H) o CD8(S+)-citotox
Fosfat y esterasa acida -focal

circulantes LINFOS B (20%)
Inmun. humoral
CD3, CD5, 7(+)
+CD16, CD56(+)

9

Linfomas No Hodgkin- LNH

NHL

Los linfomas no-Hodgkin son células malignas tipo:

- > Linfocitos **B-Cell** el 85% de los linfomas conocidos
- > **Linfocitos T-Cell**
- > Linfocitos **Unknown NC-NK** (non-commited/natural killers).

B-Cells sufren múltiples cambios en su **ciclo celular** por un **complejo proceso de señalización** al interactuar con sustancias extrañas al cuerpo.

10

B-Maduración Centro Reactivo

circulantes

Pre C Germ

1. Maduros Naive
CD5(+)
IgM(++) IgD(++)

1.1 CD23(-)
1.2 CD23(+) 90%

+Ag

Prime B extrafolic
IgM(+++)

+Ag

2. Prime B
CD20 +

C.Germinal

Post C Germ

3. B de Memoria
CD5, 23, 10(-)
IgM(++) IgD(+/-)

3.1 en el margen
3.2 mucosas

+Ag

c. manto
circular
c. plasm v corta
IC
WD

c. zona marginal
bazo/intest
c. plasm v larga

MCL
B-CLL
LPL
IC
WD

MZL
L.MALT
M¹¹IB

NHL

circulantes

Cambios en los CR.

CD10/CALLA(+)

FDC= C.Folicular dendrítica CD21(+)

- capturan los Ag-Ac Plasmát Vc
- lo presentan a las cel B-naive

3.1 Sale memory B
3.2 Apoptosis **BCL2(-)**
3.3 Plasmát. V larga

LZ Light zone
3
cc

DZ Dark zone
2
CB

1
Pre-CB

Entran en el CR por el polo inferior

M Osea **M**
Intestino **IB**

Lcc
BCL2(+)
Lcc-CE
LCB
LB Burkitt

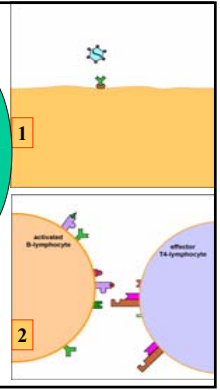
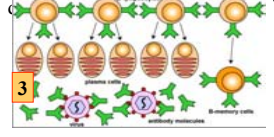
NHL

12

Células B

1. Unión epítóp(Ag-recp B) y producción de MCH-II
2. T4 Helpers (CD28-CD4) reconocen los MCH-II + unión CD40 → activan linfos B.

→ Inicia la proliferación y



Etiología de los linfomas B

Ch14-IGH

□ La mayoría de los **linfomas foliculares** → **Ch14**

> La mayoría de los **linfomas del manto (MCL)** tiene un reajuste en el gen **BCL-1** en 11 que codifica la **ciclina D1** reguladora de la fase G1 ciclo celular, **t(11;14)** → obligarian a entrar en el CR.

> La mayoría de los linfomas **Linfomas linfoblásticos (Lib)** incluido el **Burkitt** tiene una translocación en gen **MYC** en 8 y el de la **IGH** el locus de la cadena pesada de la Ig en 14, **t(8;14)**.

> Los **linfomas centrocíticos (Lcc)** tienen una translocación entre el gen **BCL-2** y el de la producción de la IGH **t(14;18)** → **sobre-expresión** del gen **BCL-2**.

El BCL-2 ordena la producción de una proteína de la membrana interna mitocondrial que bloquea la muerte programada de la célula (apoptosis).

Linfomas-B, segun las celulas B afectas:

• **Follicular lymphomas** are divided into 3 types according to the ratio of small-cleaved and large cells:

1. **Small-cleaved cell type**
2. **Mixed small-cleaved and large cell type**
3. **Large cell type**

• **Small Non-Cleaved Cell Lymphomas**

1. Endemic Burkitt's lymphoma
2. Sporadic Burkitt's lymphoma
3. Acquired Burkitt's + AIDS
4. Non-Burkitt's lymphoma

• **Marginal Zone Lymphoma**

1. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue MALT / MALToma (extranodal)
2. Monocytoid B-cell lymphoma (nodal)
3. Splenic Lymphoma with villous lymphocytes

• **Mantle Cell Lymphoma**

• **Large Cell Lymphoma**

1. **Diffuse Large Cell**
2. **Diffuse Mixed Cell**
3. **Immunoblastic Lymphoma**
4. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma
5. Angiocentric Lymphoma - Pulmonary B-Cell

• **Small Lymphocytic Lymphoma**

Clasificación Linfoma B

Clasificación REAL linfoma B

- Precursor B-cell neoplasm:** precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
- Peripheral B-cell neoplasms.**
- A. B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/**small lymphocytic lymphoma**
 - B. **Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma**
 - C. **Mantle cell lymphoma**
 - D. **Follicle center cell lymphoma, follicular**
 1. Provisional cytologic grades:
 - I **small cell**,
 - II mixed small and large cell,
 - III **large cell**
 2. Provisional subtype: diffuse, predominantly small cell type
 - E. **Marginal zone B-cell lymphoma**
 1. **Extranodal (MALT-type +/- monocytoid B cells)**
 2. Nodal (+/- monocytoid B cells)
 - F. Provisional entity: **splenic marginal zone lymphoma** (+/- villous lymphocytes)
 - G. Hairy cell leukemia
 - H. Plasmacytoma/plasma cell myeloma
 - I. **Diffuse large B-cell lymphoma**
 1. Subtype: primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
 - J. **Burkitt's lymphoma**
 - K. Provisional entity: high-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like

Linfomas Nodulares BCL2 +

Lcc-CB

Linfomas difusos

NHL

circulantes

Estadíos Clínicos

LINFOMAS NO CIRCULANTES Ann Arbor

- RUTAS METASTASICA..... Según su recirculac normal
1. INVASION LOCAL E I
 2. INVASION LINFATICA E II
 3. diafragma E III
 4. INVASION HEMATOGENA E IV
- Higado/ MedOsea



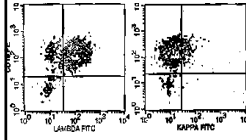
LINFOMAS CIRCULANTES RAI (leucemias)

- E0.... + 15000 leucos periféricos/ +40% linfos Med.Osea
- EI.... Idem + adenopatias
- EII... Idem + Hepato-esplenomegalia
- EIII.. Idem + Anemia
- EIV.. Idem + Plaquetopenia (~100000 plaquetas)

19

Fenotipos Linfoides

DIAGNOSTICO



TERAPIA-Rituximab

•anti-CD20 quimérico → destruye LNH bajo grado o foliculares.

•Se fija a las células presentadoras de antígenos o a los histiocitos que fagocitan las cel. linfoides.

•Todas las cel.linfoides (casi todas): **CD45-LCA** (antígeno leucocitario común).

•**B-cells**: (casi todas) **CD19, CD20 y CD22**. Algunos linfomas de bajo grado son + a ag.propios de las celulas T: **CD5 y CD43**. Linfomas foliculares con frecuencia son **CD10(+)**.

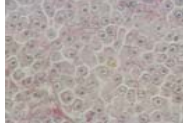
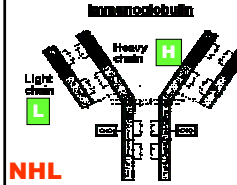
•**T-cells**: Pan-T (casi todas) **CD2, CD3, CD5, y CD7**.
•La mayoría cel. T son o bien **CD4** (helper) or **CD8** (suppressor or cytotoxic).

•**Natural-killer cells**: Son con frecuencia **CD16, CD56, or CD57**.

20

Cel. secretoras monoclonales

- **IB LIB**
- **P** - Vcorta: **LPL, WM, IC** **H-IgM**
- - Vlarga: **MM** **L**



NHL

NHL WD - Enf. Waldenstrom

Aspectos que la hacen maligna (con excepciones)

- Proteína-M (macroglobulinemia - IgM) > 3 g/dl
- Cel. Plasmáticas > 10% celularidad de la M.Osea
- Marcaje elevado en plasmáticas (proliferativa)
- Es monoclonal con frecuencia (κ) → BJP

IgM pentámero



IgM, IgD

PLASMATICAS Vida Corta

22

CELLULOSE ACETATE PATTERN

NORMAL SERUM

ALB α₁ α₂ β γ

NEGATIVE (NO M-T SPIKE & BENCE JONES)

ALB α₁ α₂ β γ

PLASMATICAS Vida Larga

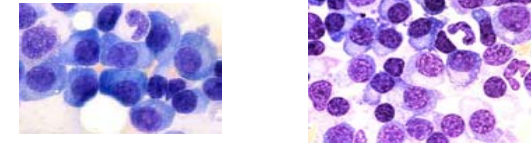
Mieloma Multiple 2-3/10000 >40a

IgG- κ
IgE- κ
IgA- κ
IgD- λ

κ Ligeras κλ
Bence-Jones

92% Amilode

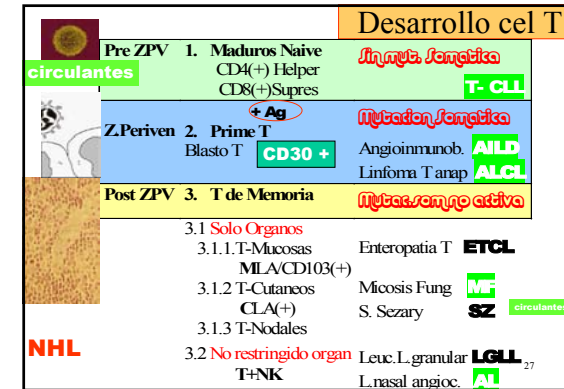
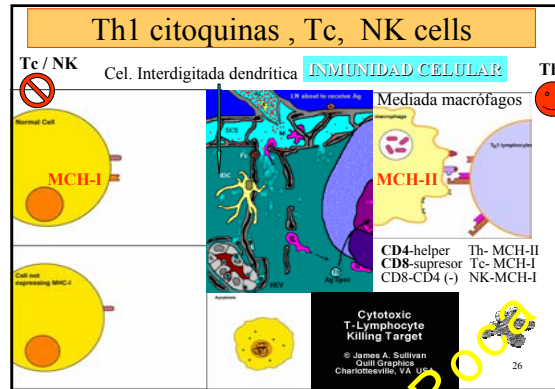
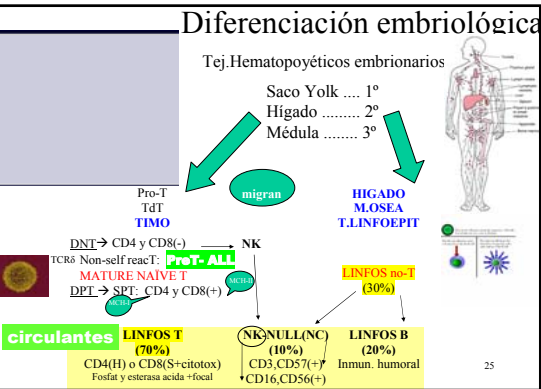
Immuno-fenotipo CP malignas



• Igual que las CP benignas son:

- 1) Negativas
 - CD19 y CD20 propio de cel B maduras y al
 - LCA- CD45, antígeno pan-leucocitario.
- 2) Positivas
 - **CD38**, plasma cell antigen-1 y con frecuencia EMA
- 3) Positivas
 - **CD56**, molécula de adhesión neuronal.

24



Clasificación de los linfomas T

T-cell and putative NK-cell neoplasms

I. Precursor T-cell neoplasm: precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia ALL-T

II. **Peripheral T-cell** and NK-cell neoplasms

A. T-cell chronic lymphocytic leukemia / prolymphocytic leukemia

B. Large granular lymphocyte leukemia 1. T-cell type 2. NK-cell type

C. **Mycosis fungoides/Sezary's syndrome**

D. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified

1. Provisional cytologic categories: medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepithelioid cell

2. Provisional subtype: hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma

3. Provisional subtype: subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma

E. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma

F. Angiocentric lymphoma

G. Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated)

H. Adult T-cell lymphoma/leukemia

I. **Anaplastic large cell lymphoma**

1. CD30+ cell type - Ki-1 **CD30 +**

2. T-cell type

3. Null-cell types

J. Provisional entity: anaplastic large cell lymphoma, Hodgkin's-like

28

Clasificación linfomas T

Linfomas T-cell según la célula T afectada

Linfomas linfoblásticos (precursores) T LLB-T

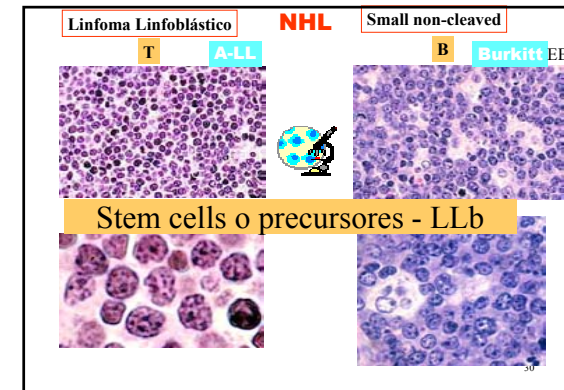
Linfoma T cel. grandes anaplásico CD30 + (ALCL)

- Linfoma **Angioinmunoblastico**.
- **Linfomas T cutáneos: Micosis Fungoide / Sind. Sezary**
- Linfomas NK/T perifericos (PTCL): Linfoepit; hepatoesplen; subcutaneos. (10% NHL)
 - Linfoma **Angiocentrico** (Linfoma nasal de cel T)
 - Linfoma **T intestinal**.
- Linfoma cel T adultas LLT (leucemia linfatica T)

Linfoma T hepat-espln

NK-CD56

29



NHL

CUTANEOS: Micosis Fungoide MF/SS

CUTANEOS
CLA+: CD4-helper

ESTADIOS:
 IA-placa limitada
 IIA-IB- placa extensa
 IIB-tumor
 IIIA-Eritrodermia sin Sezary
 IIIB-Eritrodermia con Sezary (T sangre)
 IV- Afectación ganglionar o visceral.

NHL

MUCOSAS: T-Malt / NK

normal

- Nasal angiocéntrico T/NK (no-ALCL) **CD4/CD56**
- Linfoepiteliales EBV +/-
- T intestinales con o sin enteropatía MCLA **t(11q22:18q21)**

API-2 Ch11
Inhibe apoptosis
MALT1 Ch18

Linfoma T cel grandes anaplásicas-ALCL

NHL

ETIOLOGIA

- Linfomas anaplásicos de células grandes ("clásico", que afecta a adolescentes y niños y afecta a la piel)
- Tiene una translocación **t(2;5)**
2p23 ALK=Anaplastic lymphoma kinase y 5q35 NPM= Nucleofosmina formando la proteína quimérica p80.
- Tipos: Ki-1 (CD30+); NC=null cells; T-cells

Etiología Linfomas T

TCR-TcellReceptor Rearrangement

anomalía Cr más frecuente en **LLb-T** es recombinaciones en **TCR alfa-delta 14q11** y los genes **TCR beta (7)**, y **gamma(7)**, además los Cr **9, 10, and 11**.

Function	Protein Product	Ch Aberration	Involved Genes
Transp fact	Basic HLH proteins	t(1;14)(p32-34;q11)	TALI-TCRalphadelta
		t(1;7)(p32;q35)	TALI-TCRbeta
		t(7;9)(q34;q32)	TAL2-TCRbeta
		t(7;19)(q35;p13)	LYL1-TCRbeta
		t(8;14)(q24;q11)	MYC-TCRalphadelta
Homeodomain proteins		t(10;14)(q24;q11)	HOX11-TCRalphadelta
		LIM domain proteins	t(11;14)(p15;q11)
Fusion proteins		t(11;14)(p13;q11)	RHOM2-TCRalphadelta
		t(1;19)(q23;p13)	PBX1-E2A
Signal transduction	Protein kinase	t(10;11)(p13;q14)	AF10-CALM
		t(1;7)(p34;q34)	LCK-TCRbeta
Cyclin-dependent	Notch homologue	p16 ^{INK4A} /p15 ^{INK4B}	TANI-TCRbeta
		del(9)(p21-22)	MST1/MST2
Unknown	Unknown Ig	inv(14)(q11;q32.1)	TCL1-TCRalphadelta+
		t(14;14)(q11;q32.1)	IgH-TCRalphadelta

Como se diagnostica un LNH?

- 1- Borramiento estructura ganglionar
- 2.- Nodular o difuso?
- 3.- Patrón cielo estrellado? Alto o bajo grado?

HODGKIN

H →

←R-S

1966 Rye Classification → cHL.

Hodgkin's Disease-HD /HL **REAL Classification**
Classical Hodgkin Lymphoma cHL (95%) with T markers.

- I. LR- Lymphocyte rich
- II. NS- Nodular sclerosis
- III. MC- Mixed cellularity
- IV. LD- Lymphocyte depletion

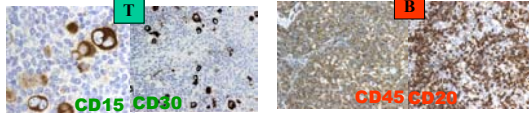
Nodular lymphocyte predominant NLPHL (5%) a B-cell neoplasm (FC).

Hodgkin cell is most likely an aberrant B lymphocyte
 Schwartz: RS. Hodgkin's Disease—Time for a Change. N Engl J Med 1997; 337:495-6).

DG: Células diagnosticas + Cortejo acompañante

Etiología: Inmunofenotipo cel R-S

El inmunofenotipo de las células de Reed-Sternberg varía según las variantes histológicas de Hodgkin en forma de espejo:



En un 80% de C.mixta y 35% EN las cel. R-S contienen virus EB. A mas virus → peor pronóstico.

	CD15	CD30 Ki-1	LCA-CD45 (all leukocytes)	CD20 (B-cells)	EMA
--	------	--------------	------------------------------	-------------------	-----

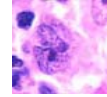
LHodgkin clasico cHL	+	+	-	-	-
LHN Predominio linfoc.	-	-	+	+	+

Células diagnosticas LH

Célula lacunar
cHL Esclerosis nodular



Célula L & H,
pop-corn del HL Predominio linfocítico



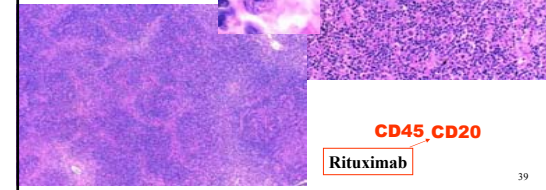
Cel Hodgkin y Stenberg-Reed
cHL, sobretudo cel mixta

38

LH. Nod. Predominio Linfocítico

L&H=Lymphocytic & Histiocytic
5%

M/F= 4/1

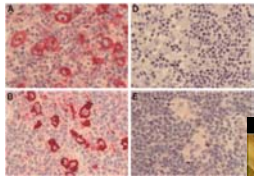


Rituximab

39

cLH. Rico en Linfocitos

CD30



5%

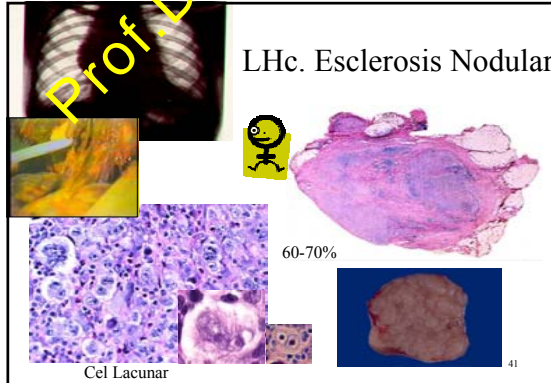
Edad media = 35 años
M/F= 1.5:1

CD15



Single lymph node

LHc. Esclerosis Nodular



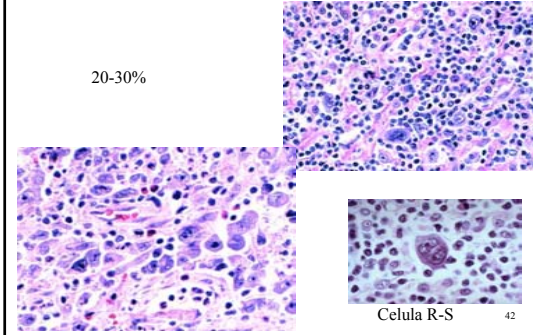
60-70%

Cel Lacunar

41

H.Celularidad Mixta

20-30%



Celula R-S

42

