

**WHO-klassifikationen (2008) för Tumörer i hematopoetisk och lymfatisk vävnad:
Sammanfattning av diagnoskriterier**

MALIGNA LYMFOM

För att kunna avgöra växtmönster och adekvat gradera tumören krävs kirurgiskt biopsimaterial. Mellannålsbiopsier medger ofta inte denna bedömning. För val av biopsimaterial – se tidigare utgivet dokument.

För korrekt diagnos krävs vanligen en kombination av morfologi och immunfenotypisk karakterisering med en panel av antikroppar. Molekylärgenetisk analys, cytogenetisk analys och 'fluorescence in situ hybridization' (FISH) kan vara värdefull, både för klonalitätsbestämning och detektion av specifika genetiska förändringar. Se tabell 8.01 (sid 160).

B-cellsneoplasier

Prekursor-B lymfoblastisk leukemi (B-ALL)/ lymfom (B-LBL)(98113)

Beteckningarna representerar olika manifestationer av samma biologiska entitet. Andelen blaster i benmärg avgör hur tumören ska benämnas - < 25 % blaster = lymfom, > 25 % blaster = leukemi.

Observera att B-ALL här står för något annat än i FAB-klassifikationen.

Morfologi

Små blaster med ringa mängd cytoplasma - medelstora blaster med måttlig mängd blågrå cytoplasma oftast utan mer uttalad vakuolisering. Grova azurofila granula kan ses i ca 10%. Cytoplasmatiska pseudopoder (hand mirror cells) kan ses. L3-Morfologi förekommer.

Immunfenotyp

Positiva: TdT, HLA-DR, CD19, cytopl-CD79a, cytopl-CD22,

Variabel positivitet: CD10, yt-CD22, CD24, cytopl-IgM, CD45 (svagt till neg), CD13, CD33

Immunfenotyp korrelerar till utmognad och till vissa genetiska förändringar.

Genetik

Sex cytogenetiska avvikelser finns beskrivna i WHO-boken som prognostiskt betydelsefulla. (sid 171-175).

Differentialdiagnostik

T-ALL

AML

Burkittleukemi/lymfom

Reaktiv benmärg med ökat antal hematogoner (= B-cellsprekursorer) vid t.ex. virusinfektion, regeneration (flödescytometriynd)

MCL (blastoid variant)

Neuroblastom och andra 'small round cell tumours'

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)/Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL)(98233)

Lymfocytiskt lymfom vid avsaknad av engagemang i benmärg eller blod.

Morfologi

Lymfocyter, prolymfocyter, paraimmunoblaster, pseudofolliklar (proliferationscentra). Benmärgsengagemanget kan vara nodulärt, interstitiellt eller diffust eller en kombination av dessa. Enbart paratrakulärt engagemang är inte typiskt.

Varianter

KLL med lymfoplasmacytoida drag i lymfkörtel (motsvarar lymfoplasmacytoitt immunocytom enligt Kielklassifikationen)

KLL med ökat antal prolymfocyter (KLL/PL; 10-55% prolymfocyter i blodutstryk, ses oftare vid aggressiv sjukdom).

>55 % prolymfocyter ger misstanke om B-PLL.

Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD79a, CD20 (svag), CD22 (svag), CD5, CD23, yt-Ig (svagt), CD43, (CD200)

Negativa: CD10, CD79b, FMC7, cyklin D1

[CD23 kan vara negativt i en del KLL och vara delvis positivt i vissa MCL. Cyklin D1 ska därför analyseras i CD5 positiva fall, ffa de som är CD23 negativa/svaga.]

Genetik

Genetiskt en heterogen sjukdom med trisomi 12 (20%), 13q-deletioner (50%).

17p13-deletion (onormalt p53) kan påvisas i ca 10% och associeras till sämre prognos. Ca 50-60% har somatiskt muterade Ig-gener, vilket är associerat till mindre aggressiv sjukdom. ZAP70- och CD38-uttryck är associerat till omuterad IGHV-genotyp och sämre prognos.

Diagnoskriterier

I avsaknad av extramedullärt engagemang krävs $\geq 5 \times 10^9/L$ monoklonala B-celler med KLL-fenotyp i blodet (enligt IWCLL).

Differentialdiagnostik

Mantelcellslymfom

MBL = monoklonal B-cellslymfocytos ($< 5 \times 10^9/L$ monoklonala B-celler med KLL-fenotyp i blodet).

B-cells prolymfocyt leukemi (B-PLL)(98333)

Morfologi

Engagerar blod, benmärg och mjälte. Lymfocytos ($> 100 \times 10^9/L$) med $> 55\%$ prolymfocyter i blodutstryk. Prolymfocyter är dubbelt så stora som lymfocyter och har en framträdande nukleol.

Immunfenotyp

Starkt uttryck av ytbundet immunoglobulin.

B-cellsantigener är starka (CD19, CD20, CD22, CD79a)

FMC7+, CD5+ (30 % av fallen), CD23+ (upp till 20 %), CD38+ (50 %), ZAP70+ (60 %).

Genetik

Rearrangerade Ig-gener. Omuterad IGHV i 50 % (VH3 i 68 %, VH4 i 32 %).

17p13-deletion (onormalt p53) kan påvisas i ca 50%.

Avsaknad av t(11;14)

Differentialdiagnostik

KLL

Oklar gränsdragning mellan B-PLL och leukemisk, blastoid variant av MCL [t(11;14) translokation, cyklin D1-uttryck].

Spleniskt marginalzonslymfom (96893)

Utgör ca 2% av lymfoida tumörer. Engagerar mjältens vita pulpa i första hand, med spridning ut i den röda pulpan och ofta hiluskörtlar, benmärg och blod. Perifera körtlar är vanligen inte engagerade. Ca 1/3 av patienterna har en liten M-komponent, men ej hyperviskositet. Autoimmun trombocytopeni eller anemi föreligger ibland. En association till HCV har beskrivits i södra Europa.

Morfologi

Dominans av små lymfocyter men också medelstora lymfoida celler med ljusare kromatin som engagerar ffa den vita pulpan. Också större och mindre lymfoida celler som engagerar den röda pulpan. Plasmacytisk differentiering kan förekomma.

Förekomst i blodet av 'villösa' lymfocyter ('SLVL'). Nodulärt växtmönster i benmärg till skillnad från HCL.

Intrasinusoidal förekomst av CD20-positiva celler är karaktäristiskt.

Immunfenotyp

Yt-IgM+ och vanligen IgD+

B-cellsantigener starkt positiva: CD20, CD79a.

Negativa: CD5, CD10, BCL6, CD23, CD43, annexin A1, cyklin D1; vanligen negativ för CD103,

Genetik

Rearrangerade IGH- & IGL-gener och i 50% av fallen ses hypermuterade Ig-gener, möjligen pågående mutationer.

Allelförlust av 7q21 (40%; CDK6 gen)

Differentialdiagnostik:

HCL (CD103, annexin A1, annat växtmönster i benmärg)

KLL (CD5)

MCL (cyklinD1)

FLL (CD10)

LPL

Hårcellsleukemi (HCL)(99403)

Pancytopeni och splenomegali. Ibland infektionsbenägenhet, vaskulit och immundysfunktion.

Morfologi

Fåtaliga medelstora lymfoida celler med oval kärna med homogen kromatinstruktur utan tydliga nukleoler. Riklig mängd ljus cytoplasma, med hårlänkande utskott. Brist på monocyper.

Diagnostik sker bäst på nålbiopsier från benmärg. Man ser ett diffust eller fläckigt interstitiellt engagemang av cytoplasmrika celler. Ökad förekomst av retikulinfibrer föreligger alltid och kan orsaka "dry tap". I vissa fall kan benmärgen vara hypocellulär vilket kan leda till en felaktig diagnos av aplastisk anemi.

I mjälten är framförallt den röda pulpan engagerad ('erythrocyte trapping'). Håriga celler ses bäst i blodutstryk.

Variant finns som saknar hårlighet på cellerna, som då mer liknar polymfocyter.

Immunfenotyp/cytokemi

B-cellsantigener starkt positiva: CD19, CD20, CD22, CD79a, FMC7

Negativa: CD5, oftast CD10, CD23, CD43, cyklin D1, CD79b

Karakteristiskt för HCL: CD103+, CD25+, CD11c+, CD123, T-bet

Annexin A1 anses vara mest specifikt för HCL jämfört med andra markörer för spleniska B-cellslymfom/leukemier, men färgar också granulocyter och en del T-celler.

Stark positivitet för tartratresistent surt fosfatas (TRAP).

DBA44+ i paraffinsnitt

Svag cyklin D1 i en del fall

Genetik

Rearrangerade och hypermuterade Ig gener (>85%).

Differentialdiagnostik

Spleniskt marginalzonslymfom (med cirkulerande villösa lymfocyter).

Oklassificerbart spleniskt lymfom/leukemi

B-PLL

MCL

Oklassificerbart spleniskt B-cellslymfom/leukemi (95913)

Provisorisk entitet. Ganska ovanliga fall av småcelliga klonala B-cellsproliferationer som inte passar in i andra WHO-entiteter. Engagerar vanligen mjälte, blod och benmärg men ej lymfkörtlar. Terminologi och kriterier ännu inte helt definierade.

Diffust småcelligt B-cellslymfom i mjältens röda pulpa (95913)

Utgör <1% av NHL, ca 10% av lymfom i splenektomipreparat, Drabbar vanligen patienter > 40 år.

Har låggradig lymfocytos och massiv splenomegali och ofta trombocytopeni och leukopeni, sällan anemi eller B-symptom. Få har hudinfiltrat. Ingen M-komponent.

Morfologi

Små monomorfa B-celler infiltrerar mjältens röda pulpa. Till skillnad från SMZL engageras initialt ej marginalzonen eller folliklar i den vita pulpan.

Man ser ej plasmacytoid differentiering med cytoplasmiskt Ig eller CD38-uttryck

I benmärgen ses sinusoidalt engagemang och i blodet villösa lymfocyter.

Immunfenotyp

TRAP är negativt

Positiva: CD20, DBA.44, IgG (IgM)

Negativa: Annexin A1, CD25, CD5, CD10, CD123, CD11c, CD10, CD23

Ovanliga fall: CD103+,CD11c+, CD5+, CD123+

Hårcellsleukemi-variant (HCL-v)(95913)

Morfologi

Engagerar mjälte, blod och benmärg, men sällan lever och lymfkörtlar.

Lymfocytos (LPK runt 35 med normal monocytnivå). I 50% trombocytopeni & i 25% anemi.

HCL-v celler i blodet kan se ut som en hybrid av B-PLL och klassisk HCL.

Vanligen ingen "dry tap" eller retikelökning i benmärgen. HCL-v infiltraten kan vara svåra att se utan immunfärgning och ses ofta i anslutning till sinusioder

I mjälten engageras den röda pulpan som expanderar och ersätter den vita.

I levern ses såväl portal som sinusoidal infiltration.

Immunfenotyp

TRAP är svagt+ eller negativ

Positiva: CD20, DBA.44, IgG (IgM), CD11c , CD103, FMC7

Negativa: Annexin A1, CD25, CD123, HC2

Differentialdiagnos

Fall av KLL, HCL, LPL eller PLL med diffust engagemang av mjältens röda pulpa måste exkluderas med hjälp av för dessa entiteter typiska markörer.

I osäkra fall anges diagnosen som oklassificerbart spleniskt B-cellslymfom/leukemi.

Storcelliga B-cellslymfom som engagerar sinusoider i mjälte och benmärg skall inte inkluderas i denna entitet.

Lymfoplasmocytiskt lymfom (LPL)(96713)

Detta lymfom domineras av B-lymfocyter varav en del visar utmognad mot lymfoplasmocytoida celler och också plasmaceller. Oftast, om än inte alltid, förekommer en M-komponent i serum. Den är oftast av IgM-typ och kliniskt föreligger då en Mb Waldenström som WHO definierar som LPL med benmärgsengagemang och förekomst av monoklonal IgM-komponent (oavsett storlek). Kryoglobulinemi (ofta förenat med hepatit C), autoantikroppar och hyperviskositet kan förekomma.

Benmärgen är oftast engagerad och ibland ses leukemisk blodbild, men med relativt lågt LPK jämfört med KLL.

Lymfkörtlar är oftast inte engagerade medan lever- och mjältförstoring är vanligare.

Morfologi

Benmärgen kan visa nodulärt, interstitiellt (vanligast) eller diffust engagemang, eller en kombination av dessa. Viss fibros föreligger alltid i lymfomkomponenten. Andelen mastceller är ökad. Intranukleära immunglobulininklusioner ("Dutcher bodies") kan ses.

I engagerade lymfkörtlar (och även i mjälte) är diagnosen i princip en uteslutningsdiagnos mot framför allt KLL, MZL, MCL och SVLS. Det är tveksamt om detta lymfom med enbart lymfkörtelengagemang med säkerhet kan skiljas från MZL.

Fåtal fall kan transformera till högmalignt lymfom – DLBCL.

Immunfenotyp

Cellerna uttrycker immunglobulin på såväl ytan som i cytoplasman. De uttrycker B-cellsantigen som CD19, CD20, CD22 och CD79a men är typiskt negativa för CD5, CD10, CD23 och CD103. Plasmacellsdifferentierade celler är oftast starkt positiva för CD38 och positiva för CD138.

Cytoplasmatiskt påvisas oftast IgM, mera sällan IgG och mycket sällan IgA.

Ytpositiviteten för B-cellsantigenerna ovan i kombination med negativitet för CD5 men stark cytoplasmatisk immunglobulinpositivitet är den tydligaste skillnaden mot KLL.

Genetik

Rearrangerade och hypermuterade Ig-gener föreligger.

Inga specifika kromosomala eller onkogen avvikelse har beskrivits. Trisomi 4 i 20% av fallen.

Differentialdiagnostik

KLL och MCL måste uteslutas.

Heavy chain diseases (HCD)(97623)

Denna grupp av B-cellsneoplasier karaktäriseras av att de producerar ett inkomplett immunglobulin. Den tunga kedjan saknar bindningsförmåga till lätt kedja vilket innebär att komplett immunglobulin av aktuell klass inte kan bildas. I en del fall bildas ingen lätt kedja. Hittills finns gamma-, alfa- och my-varianter beskrivna. Varje subtyp anses vara egen entitet men har stora morfologiska likheter med varsin annan lymfomtyp:

γ-HCD liknar LPL

α-HCD anses vara en variant av MALT-lymfom

μ-HCD liknar KLL.

Gamma HCD är den vanligast förekommande subtypen, men inte mer än ca 130 fall finns beskrivna. Den kan engagera all lymfatisk vävnad på samma sätt som LPL. Autoimmuna manifestationer/komplikationer är vanliga. Morfologiskt domineras bilden av celler typiska för LPL, men enstaka fall kan uppvisa ökning av eosinofila granulocyter och histiocytära celler. Bilden kan då vara svår att skilja från AITL resp HL.

Alfa HCD eller *Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)*, (tidigare även kallat 'Mediterranean lymphoma') förekommer som benämningarna anger huvudsakligen i medelhavsområdet och engagerar GI-kanalen. Det är en variant av MALT-lymfom med dess morfologiska bild.

My HCD är mycket ovanlig; endast ett 40-tal fall finns beskrivna. Den liknar KLL, men flertalet beskrivna fall har mer hepatosplenomegali och mindre lymfadenopati än KLL. Viss överproduktion av lätt kedja, vanligen kappa-kedja ses ofta som BJ-protein i urinen.

Immunfenotyp

Respektive diagnos baseras på cytoplasmatisk förekomst av respektive tung kedja. B-cellerna uttrycker CD20 och CD79a, men är negativa för CD5 och CD10. Plasmacellskomponenten är positiv för CD138.

Genetik

Rearrangerade och hypermuterade Ig-gener föreligger.

Deletion sker i resp tung kedjas gen som resulterar i defekt bindningskapacitet till lätt kedja. I en del fall produceras ingen lätt kedja i dessa celler.

Inga andra specifika kromosomala förändringar har rapporterats.

Plasmacellsneoplasier

Denna grupp av B-cellsneoplasier omfattar:

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

Plasmacellsmyelom med varianter (Symptomatiskt plasmacellsmyelom, Asymptomatiskt /"smouldering"/ myelom, Icke-sekretoriskt myelom, Plasmacellsleukemi)

Plasmocytom (Solitärt plasmocytom i ben, Extraosseöst /extramedullärt plasmocytom)

Immunglobulindepositionssjukdomar (Primär AL amyloidos, Systemisk lätt- resp tung kedjedepositionssjukdom)

Osteosklerotiskt myelom (POEMS-syndrom)

MGUS (97651)

Denna förändring är att betrakta som ett premalignt tillstånd med ca 1% årlig risk för progression till veritabelt malignt tillstånd. Diagnoskriterierna är:

M-komponent i serum <30g/l

<10% monoklonala plasmaceller i BM-utstryk och låggradig (interstitiell) infiltration i histologiskt snitt

Inga lytiska benlesioner

Inga myelomrelaterade organ- eller vävnadsskador, dvs CRAB (hypercalcemia, renal insufficiency, anaemia, bone lesions)

Morfologi

Plasmacellerna visar vanligen inga eller endast lätta cytologiska avvikelser. Viss interstitiell plasmacellsinfiltration ses, men veritabla härdar ska inte accepteras.

Genetik

Icke-IgM-MGUS visar liknande förändringar som ses vid myelom. Vanligast är t(11;14), t(4;14) och t(14;16). Del 13q ses i nästan 50% av fallen.

Hyperdiploidi ses i ca 40% av fallen med fr a trisomier av samma typ som vid myelom.

IgM-MGUS visar B-lymfocyter med somatisk hypermutation av IGV.

Plasmacellsmyelom (97323)

Myelom är en multifokal benmärgsrelaterad plasmacellsneoplasi, associerad med en M-komponent i serum och/eller urin. Den kan engagera extramedullär vävnad och också ge andra organskador.

Morfologi

Histologiskt kan plasmacellsinfiltrationen vara interstitiell, nodulär eller diffus respektive kombination av dessa.

Veritabla plasmacellshärdar i benmärgen får tolkas som otvetydigt bevis för myelom.

Färgning för CD138 underlättar bedömningen. Cytologiskt kan bilden vara mycket varierad från plasmaceller med normalt cytologiskt utseende till mycket pleomorfa, flerkärniga former. Olika typer av inklusioner såväl i kärnan som i cytoplasman kan förekomma.

Immunfenotyp

Plasmacellerna uppvisar cytoplasmiskt immunglobulin men saknar ytbundet immunglobulin. De uttrycker CD79a, CD138 och CD38, men saknar CD19 och oftast också CD20.

Aberrent uttryck av CD56 ses i nästan 80% av fallen, med undantag för PCL (se ovan). Även andra aberranta uttryck som exv CD117, CD20, CD52 resp CD10 kan förekomma.

En andel uttrycker cyklin D1 vilket oftast motsvarar t(11;14)(q13;q32). Dessa fall visar plasmaceller med mer lymfoplasmocytoida drag.

Genetik

En lång rad av kromosomala förändringar har beskrivits. Med FISH-teknik påvisas avvikelser i mer än 90% av fallen.

Ett antal onkgener är involverade i förändringarna. Hyperdiploidi är vanlig. För närmare beskrivning hänvisas till WHO-boken 2008.

Kliniska varianter

Symptomatiskt plasmacellsmyelom

M-komponent i serum eller urin*

Monoklonala plasmaceller i benmärgen eller plasmocytom**

Sjukdomrelaterad organpåverkan ; CRAB (se ovan)

Amyloidinlagring eller upprepade infektioner

*) Inga definitiva nivåer anges, men vanligen ses vid resp myelomtyp, IgG >30g/L; IgA>25g/L eller lätt kedja i urin >1g/dygn

**) Ingen definitiv diagnostisk gräns har satts, men vanligen ses >10% monoklonala plasmaceller i benmärgen.

Kommentar: Störst vikt läggs vid sjukdomsrelaterad organpåverkan. Sänkt "bakgrundsgamma" nämns, men ingår inte i kriteriebilden. Praktiskt innebär detta att man svarar med grad av interstitiell och ev härdis infiltration samt andel plasmaceller i utstryk (som dock omfattar såväl mono- som polyklonala plasmaceller). Diagnosen ställs av kliniken på de sammantagna fynden.

Asymptomatiskt /"smouldering"/ plasmacellsmyelom

M-komponent i serum eller urin på "myelom-nivå" och/eller >10% plasmaceller i benmärgen

Ingen sjukdomsrelaterad organpåverkan enl ovan

Icke-sekretoriskt myelom

Kriterierna för denna myelomtyp är de samma som ovan. Någon M-komponent påvisas inte i serum men i c:a 85% av fallen kan cytoplasmatisk förekomst av immunglobulin påvisas med immunhistokemisk teknik. I de återstående 15% av fallen saknas immunoglobulinproduktion i de maligna cellerna ("non-producer myeloma"). Viss överproduktion av lätt kedja kan förekomma.

Plasmacellsleukemi (PCL)

Denna variant ses oftast i fall av myelom med produktion av endast lätt kedja (*Light chain disease*. LCD) och vid de mycket ovanliga IgD- resp IgE-myelomen. Kriterierna är:

>2x10⁹/L i blod eller >20% plasmaceller av Lkc.

Plasmacellerna är oftast små med basofil cytoplasma och en del visar lymfoplasmocytoida drag. Cellerna är negativa för CD56.

Solitärt plasmocytom i ben (97313)

Denna tumör är en solitär plasmacellstumör i skelettet utan vare sig morfologiska eller kliniska tecken till engagemang annorstädes. Tumören engagerar oftast skelettområden med hematopoetisk aktivitet. M-komponent kan förekomma, men däremot ingen sjukdomsrelaterad organpåverkan utöver benlesionen (per definition).

Morfologi, immunfenotyp och genetik som vid myelom.

Progression, dvs antingen utveckling av multipla intraosseösa plasmocytom eller utveckling av myelom rapporteras i mer än 50% av fallen.

Extraosseöst (extramedullärt) plasmocytom (97343)

Denna tumör förekommer i mer än 80% i ett "ruterformat" område begränsat av orofarynx, klavikeländarna och övre luftvägarna. M-komponent (oftast IgA) kan förekomma, men inga övriga tecken på plasmacellssjukdom (se ovan). Morfologiskt och immunhistokemiskt måste man skilja denna tumör från uttalat plasmacellsdifferentierat MZL. Morfologi, immunfenotyp och genetik som vid myelom. Risken för lokala recidiv är c:a 25% medan risken för progression är c:a 15%.

Monoklonala immunglobulindepositionssjukdomar (MIDD)

Denna sjukdomsgrupp omfattar två sjukdomsentiteter, nämligen Primär AL amyloidos och Monoklonal lätt resp tung kedjedepositionssjukdom. Vanligen finns, eller utvecklas en underliggande plasmacellsneoplas.

Primär amyloidos (97691)

Bakomliggande plasmacellssjukdom (myelom eller i sällsynta fall LPL) producerar intakta eller endast fragment av abnormalt lätta kedjor (i sällsynta fall tunga kedjor). Dessa deponeras i olika vävnader och bildar AL-amyloid som påvisas med Kongo-färgning. Monoklonalitet bör visas för att skilja denna form av amyloidos från sekundär AA amyloidos. Genetik som vid myelom dock med större andel fall (>40%) än vid myelom som uppvisar t(11;14).

Monoklonal lätt resp tung kedjedepositionssjukdom

Bakomliggande plasmacellssjukdom (myelom eller i sällsynta fall LPL) producerar abnormalt lätta kedjor (LCDD) eller i sällsynta fall tunga kedjor (HCDD) eller än mer sällsynt både och, dvs LHCDD. Dessa deponeras i olika vävnader men utvecklar inte amyloid. De ger organskador, oftast njurskador. Genetik motvarande bakomliggande sjukdom.

Osteosklerotiskt myelom / POEMS syndrom

Denna sällsynta plasmacellsneoplas karaktäriseras av fibros och osteoskleros i benmärgen. I lymfkörtlar finns samtidigt Castleman-liknande (ofta HHV8-relaterade) förändringar beskrivna. POEMS står för 'polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes'.

Plasmacellerna är monoklonala (IgG eller IgA) – nästan alltid med lätt kedja lambda.

Extranodalt marginalzonslymfom i mucosaassocierad lymfoid vävnad (MALT-lymfom) (96993)

MALT-lymfomen utgör ca 7-8% av alla B-cellslymfom.

De utgör ca 50% av lymfomen i GI-kanalen och 85% av de gastriska lymfom är av MALT-typ. Förekommer också i lunga, thyroidea, spottkörtel, konjunktiva, bröst och tunntarm : (Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID; alfa chain disease).

Association till följande mikrobiologiska agens: H. pylori vid gastrisk MALT; Chlamydia psittaci vid konjunktivalt MALT; Campylobacter jejuni vid IPSID, Borrelia Burgerdorfi vid kutant MALT

Association till autoimmunmedierad kronisk inflammation: thyroidea, spottkörtel

Klinik

2-20% har benmärgsengagemang, 25-45% har multipla extranodala engagemang.

Sällan lymfkörtelengagemang.

Morfologi

En blandning av små lymfocyter, centrocytlika celler, monocytoida celler, plasmaceller och spridda immunoblaster. Ofta omgivande reaktiva folliklar i ett marginalzonsmönster. Förekomst av lymfoepiteliala lesioner (aggregat av tre eller fler marginalzonsceller som destruerar epitelet).

Vid IPSID ses en uttalad plasmacellsdifferentiering, liksom i 1/3 av gastriska och ofta i de kutana MALT.

Transformerade centroblaster eller immunoblaster kan förekomma i ökat antal men om de bildar sammanhängande sjuk av transformerade celler skall fallet diagnostiseras som ett DLBCL

Immunfenotyp

Vanligen IgM, men också IgG och IgA med uttryck av kappa eller lambda

Positiva: CD20, CD79a, CD21+, CD35+

Negativa: CD5, CD10, CD23, cyklin D1, CD11c (+), CD43+/-, enstaka fall CD5+

IgA+ utan lätta kedjor vid IPSID

Genetik

t(11:18)=API2-MLT (<50%), trisomi 3 (60%)

Differentialdiagnostik

Reaktiva tillstånd: HP- infektion, sialoadenit, Hashimotos thyrodit.

Follikulära, lymfocytiska och mantelcellslymfom.

Nodalt marginalzonslymfom (NMZL) (96993)

Utgör ca 1,5% av lymfoida neoplasier. Primärt nodalt B-cellslymfom med avsaknad av extranodalt eller mjältengagemang, Hashimotos thyroidit eller Sjögrens syndrom. Patienter är vanligen asymtomatiska och över 60 år. Kan lätt bli en slaskgrupp.

Morfologi

En blandning av små lymfocyter, centrocytlika celler, monocytoida B-celler, plasmaceller och spridda immunoblaster och centroblaster.

Peri- & interfollikulärt växtmönster ibland med follikulär kolonisering.

Dominans av monocytoida B-celler är ovanligt.

Plasmacellsdifferentiering kan vara uttalad och gör diffdiagnos mot LPL eller nodalt plasmocytom svår.

I vissa fall ses över 20% stora transformerade celler blandat med de mindre cellerna.

Immunfenotyp

Som extranodala MALT-lymfom

Genetik

Dominans av somatiskt hypermuterade (VH3 & VH4) fall.

Differentialdiagnostik

Nodal manifestation av extranodalt MALT-lymfom

Reaktiva tillstånd

Follikulära och lymfocytiska lymfom

LPL och nodalt plasmocytom

MCL

Pediatrikt nodalt marginalzonslymfom (96993)

Ny entitet. M:F= 20:1. Asymtomatiskt. Stadium 1 i 90%, hals & nacke.

Morfologi

Som hos vuxna, men med progressivt transformerade folliklar, runt vilka lymfomet ses

Immunfenotyp

Som hos vuxna

Differentialdiagnostik

Svårt att skilja från reaktiva tillstånd. (PCR-baserad klonalitätsanalys kan krävas).

Mycket god prognos.

Follikulärt lymfom (FL)(96903)

Morfologi

Blandning av centrocyter och centroblaster + mer el mindre follikulärt växtmönster, med dåligt bevarade mantelzoner. Monocytoida B-celler och plasmaceller kan ingå. I vissa fall ses små, lymfoblastlika centroblaster.

Gradering

Baseras på andelen centroblaster (ses bäst i Giemsa-färgning):

Grad 1 (96953) < 5 blaster/hpf

Grad 2 (96913) 5-15 blaster/hpf

Grad 1-2 (indolent; 0-15 blaster/hpf)

Grad 3 (96983) > 15 blaster/hpf

A centrocyter finns

B sammanhängande sjök av centroblaster

[Se vidare tabell 10.11 sid 220]

Follikularitet

Follikulärt >75%, follikulärt & diffust 25-75%, fokalt follikulärt <25%, diffust; 0%

Om diffusa områden förekommer (oavsett områdets storlek) bestående endast (eller huvudsakligen) av centroblaster, så skall också en diagnosen DLBCL anges.

Mellannålsbiopsi och cytologiskt material är inadekvat för gradering och bedömning av follikularitet. Diffust follikulärt lymfom kan endast diagnostiseras om material av adekvat omfattning erhållits och genotyp/fenotyp är typiska för FL. 40-70% uppvisar benmärgsengagemang, vanligen med en paratrabekulär lokalisation, bestående av små centrocyter, men utan follikelformationer.

Varianter [se sid 225-226]

Pediatrikt follikulärt lymfom (BCL2-, t(14;18)-, grad 3)

Primärt intestinalt follikulärt lymfom (vanligast i duodenum)

Andra extranodala follikulära lymfom (okulära adnexa, bröst, testis)

Intrafollikulär neoplasi (in situ follikulärt lymfom)

Low grade FL with high proliferative index - ej särredovisad variant [sidan 224] förenad med sämre prognos; färga för Ki67.

25-35% av FL transformerar/progredierar till DLBCL eller DLBCL/BL. Fall med både BCL2 och MYC translokationer (double hit) har ett speciellt aggressivt förlopp och hänförs numera till en gråzonkategori.

Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD20, CD22, CD79a, Bcl-2, Bcl-6, CD10, CD23+/-

Tumörceller belägna interfollikulärt är ofta mindre i storlek och kan uppvisa skild fenotyp (t ex CD10 neg).

Negativa: CD5, CD43 (vanligen), cyklin D1

I diffusa partier saknas CD21+/CD23+ FDC.

Grad 3 är Bcl-2 negativa i 50% och kan vara CD43+. Grad 3B kan vara CD10-negativa men BCL6-positiva, vissa är MUM1+ och saknar t(14;18) translokation.

BCL2 uttrycks mycket starkt vid *in situ* FL.

Genetik

Rearrangerade och hypermuterade Ig gener, pågående mutationer

t(14;18) i 90% i FL grad 1-2, men mycket mindre frekvent i FL grad 3. Riklig förekomst av andra kromosomala förändringar.

p53, p15 eller p16 eller MYC förändringar ses vid transformation till DLBCL.

BCL6-mutationer i 40%; rearrangemang 15% ses ffa i FL3B.

Differentialdiagnostik

Reaktiva tillstånd (Bcl-2-färgning informativ)

MCL (cyklin D1 positiv)

Marginalzonslymfom

Lymfocytiskt lymfom

Primärt kutant follikelcenterlymfom (PCFCL)(Bcl-2 negativt) (föreslagen kod 95973)

PCFCL är den vanligaste typen av primära kutana B-cellslymfom (60%). Drabbar medelålders, med solitära rödlila plaque/tumörer på huvud, skalp eller bål. I 5% på ben & i 15% multifokalt.

Morfologi

Perivaskulär periadnexalt engagemang utan epidermotropism. Varierande infiltrationsmönster från follikulärt till diffust, bestående av medelstora och stora centrocyter med varierande tillblandning av centroblaster. Folliklarna är ofta sämre definierade i PCFCL än i reaktiv follikulär hyperplasi. I större tumörer framträder follikulariteten sämre.

Oavsett växtmönster eller andel blaster eller multifokalitet så har PCFCL över 95% 5-årsöverlevnad.

Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD20, CD79a, Bcl-6, CD10 (i fall med follikulärt mönster, men negativt i diffusa fall), CD23+/-

Negativa: Ig (vanligen), Bcl-2 (ibland svagt positivt i follikulära fall), CD5, CD43(vanligen), cyklin D1, MUM1, FoxP1

Genetik

Rearrangerade och hypermuterade Ig gener, pågående mutationer. Klonal Ig-gen rearrangering inte alltid påvisbar med PCR.

BCL2-rearrangering kan vara påvisbart med FISH i 10-40% av fallen med follikulärt mönster.

REL-amplifiering kan ofta ses.

Mantelcellslymfom (MCL)(96733)

Presenterar sig oftast som generaliserad lymfkörtelsjukdom, inte sällan med mjält-, blod- och benmärgsengagemang. 30% har extranodalt engagemang (Waldeyers ring, GI-kanalen). Kan presentera sig som *multipel lymfomatös polypos* i GI-kanalen.

Morfologi

Diffust, nodulärt eller mantelzonsmönster. Monomorf cellbild av små till medelstora centrocytlika celler. Ev. plasmaceller är ej neoplastiska. Hög andel Ki67-positiva celler är associerat till sämre prognos.

Varianter (tabell 10.13, sid 229)

Blastoid (>20-30 mitoser/10 HPF)

Pleomorf

Småcellig (SLL eller marginalzonslik)

Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD20, CD22, CD79a, FMC7, cyklin D1, Bcl-2, CD5 (flesta fall), CD43 (vanligen), IgM och IgD

Negativa: Bcl-6, CD10, CD23 (kan vara svagt +)

Vissa blastoida cyklinD1+ fall har beskrivits med CD10+, BCL6+

Genetik

t(11:14)

10-15% visar somatisk hypermutation

Förändringar i ATM

p53 eller p16 förändringar vid blastoida varianter

Enstaka cyklin D1 neg fall har överuttryck av cyklinD2/D3

Differentialdiagnostik

SLL

Folikulärt lymfom

MALT-lymfom

Burkittlymfom

Lymfoblastlymfom

Diffust storcelligt B-cellslymfom uns (DLBCL uns)(96803)

Kan uppträda antingen *de novo* (primärt) eller som en transformation från ett lågmalignt lymfom (sekundärt). Immunsupprimerade individer eller med störningar i immunfunktionen har en ökad risk för lymfom, ofta EBV-associerade (se även Immundefektassocierade lymfoproliferativa sjukdomar).

Morfologi

Stora lymfoida celler (= blaster med kärnstorlek större än makrofagkärna eller dubbelt så stor som en normal lymfocyt) med B-cellsfenotyp. Oftast diffus utbredning.

Tumörerna kan, men behöver ej, subkategoriseras i olika morfologiska, immunfenotypiska och molekylära varianter enligt nedan.

Morfologiska varianter

Centroblastiskt

Immunoblastiskt (>90 % immunoblaster)

Anaplastiskt (ofta CD30+), sinusoidal växt

Ovanliga morfologiska varianter

Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD20, CD22, CD79a, kan sakna en eller flera av dessa.

Kan vara positiva: CD30 (särskilt anaplastisk variant) CD5 (10%), CD10 (30-60%), BCL6 (60-90%), IRF/MUM1 (35-65%), yt- och cytoplasma Ig (50-75%), p53 (20-60%)

Ki67 40-90%, ibland >90%

Undergruppering av DLBCL uns utifrån immunfenotyp

För närvarande ej behandlingsgrundande, korrelerar inte exakt till morfologisk eller genexpressionsbaserad undergruppering.

CD5+ DLBCL

Germinalcenter B-cellslik (GCB): >30% av lymfomcellerna CD10+ eller CD10-/BCL6+/IRF/MUM1-

Icke germinalcenter B-cellslik (non GCB): alla som inte uppvisar GCB immunoprofil

Genetik

Klonalt rearrangerade hypermuterade Ig-gener

3q27 (BCL6) 30%

t(14;18) (BCL2) 20-30%

MYC-rearrangemang 10%, ofta tillsammans med komplexa cytogenetiska förändringar

Undergruppering av DLBCL utifrån genexpressionsanalys

Korrelerar inte exakt till morfologisk eller immunfenotypisk undergruppering.

Germinalcenter B-cellslik (GCB): ofta extra 12q12 och BCL2-rearrangemang

Aktiverad B-cellslik (ABC): ofta extra 3q, 18q21-q22 och förlust av 6q21-q22

Differentialdiagnostik

Burkittlymfom

Prekursor B-lymfoblastlymfom

Blastoid/pleomorf variant av mantelcellslymfom

T-cells/histiocytiskt B-cellslymfom

T-cells/histiocytiskt B-cellslymfom (THRLBCL)(96883)

Fåtaliga atypiska spridda stora B-lymfocyter mot en bakgrund av reaktiva T-lymfocyter och ofta histiocyter i varierande mängd.

Morfologi

Diffus arkitektur (oftast) med enstaka spridda atypiska B-celler, oftast pleomorfa, ibland centroblastlika eller påminnande om Hodgkin- eller Reed-Sternbergceller. Bakgrunden är rik på T-lymfocyter och varierande mängder histiocyter. Ansamlingar av atypiska B-celler exkluderar diagnosen.

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD22, CD79a och BCL6

Kan vara positiva: BCL2 (ibland), EMA (ibland)

Negativa: CD15, CD30, CD138, EBER

Bakgrunden är rik på CD3+/CD5+ T-lymfocyter. T-cellsrosetter kring atypiska B-celler saknas. IgD+ mantelceller och FDC saknas.

Genetik

Klonalt rearrangerade och hypermuterade Ig-gener som germinalcenterceller.

PCR-baseade klonalitetsanalyser är ofta falskt negativa pga fåtaliga tumörceller.

Differentialdiagnostik

Nodulärt lymfocytdominerat Hodgkinlymfom

Andra typer av storcelliga B-cellslymfom

Primärt diffust storcelligt B-cellslymfom i CNS (96803)

Primärt intracerebralt eller intraokulärt lymfom. Exkluderar lymfom i duran, intravaskulärt B-cellslymfom, systemiskt lymfom, sekundärt lymfom eller immunbristassocierat lymfom. 60% supratentoriellt, 20-40% multifokalt, 5% leptomeningier, 20% intraokulärt varav 80-90% utvecklar kontralaterala parenkymatösa CNS-lesioner.

Morfologi

Diffust växtmönster, oftast med karakteristisk perivaskulär accentuering. Centroblastlika lymfomceller mot en reaktiv bakgrund, ibland med nekroser

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD22, CD79a; kan sakna en eller flera av dessa.

Kan vara positiva: BCL2 (ofta, dock ej t(14;18)), CD10 (10-20%), BCL6 (60-80%), IRF4/MUM1 (90%)

Negativa: HLA-DR, EBER

Genetik

Klonalt rearrangerade och kraftigt hypermuterade Ig-gener. Snedfördelning av användande av VH gener, särskilt VH4/34, vilket antyder en antigenberoende proliferation

Differentialdiagnostik

Lymfomatoid granulomatos

Immunbristassocierat CNS-lymfom

CNS-spridning från annat lymfom

Primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom ('Leg type')(96803)

Ett primärt kutant diffust storcelligt B-cellslymfom som uteslutande består av stora celler och som oftast uppstår på nedre extremiteterna. Ofta kliniskt aggressivt förlopp jämfört med primärt kutant follikelcenterlymfom.

Morfologi

Diffust växtsätt med monotona icke epidermotropa infiltrat av centroblast/immunoblastlika lymfoceller, ofta med en påtaglig rundcellsmorfologi med gott om mitoser. Små B-celler saknas och reaktiva T-lymfocyter är fåtaliga.

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD79a, monotypiskt Ig

Kan vara positiva: BCL2 (90%, dock ej t(14;18)), CD10 (oftast negativ), BCL6 (oftast), IRF4/MUM1 (90%)

Genetik

Liknar diffust storcelligt B-cellslymfom uns, men skiljer sig markant från primärt kutant follikelcenterlymfom.

Differentialdiagnostik

Primärt kutant follikelcenterlymfom

Kutan spridning av DLBCL uns

EBV-positivt diffust storcelligt B-cellslymfom hos äldre (96803)

EBV+ klonal B-lymfoid proliferation hos patienter >50 år utan känd immunbrist eller tidigare lymfom. Exkluderar mononukleos och väldefinierade EBV+ lymfom (plasmablastiskt lymfom, primärt effusionslymfom och diffust storcelligt B-cellslymfom associerat med kronisk inflammation). Oftast extranodalt engagemang (hud, lungor, tonsiller, magsäck).

Morfologi

Utsuddad arkitektur i motsats till mononukleos. Två subtyper:

Polymorf variant med ett brett spektrum av atypiska B-celler från små och medelstora över centroblast/immunoblastlika till Hodgkin- eller Reed-Sternberglika mot en bakgrund av små lymfocyter, plasmaceller och histiocyter.

Storcellig variant med dominans av stora atypiska celler.

Nekroser vanligt i båda subtyperna.

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD79a, monotypiskt Ig kan vara svårt att påvisa utom i en del fall med immunoblastisk/plasmablastisk morfologi som kan vara CD20-/CD79a-

Kan vara positiva: CD10 (oftast negativ), BCL6 (oftast negativ), IRF4/MUM1 (ofta positiv), LMP1 (94%), EBNA-2 (28%)

Genetik

Klonalt rearrangerade Ig-gener

EBV-genom (EBER+)

Differentialdiagnostik

Mononukleos

Andra EBV+ lymfom

DLBCL UNS

Diffust storcelligt B-cellslymfom associerat med kronisk inflammation (96803)

Sällsynt förekommande EBV-associerat B-cellslymfom som uppstår efter långstående (>10 år) inflammation i kroppshålor (särskilt pleura och associerat med pyothorax). Pyothoraxassocierat lymfom (PAL) är prototypformen och är en följd av artificiell pneumothorax som behandling för TBC. Liknande EBV-associerade B-cellslymfom kan också uppstå i ben (särskilt femur), leder och periartikulära mjukdelar till följd av kronisk osteomyelit p g a metallimplantat.

Morfologi

Skiljer sig inte från DLBCL UNS. Oftast centroblast/immunoblastmorfologi. Nekroser och angiocentrerat växtsätt vanligt.

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD79a.

Kan vara positiva: En del fall uppvisar plasmacytisk differentiering och kan vara CD20-/CD79a-/IRF4/MUM1+/CD38+, T-cellsantigen (undantagsvis, vilket gör linjebestämning svår)

Genetik

Klonalt rearrangerade och hypermuterade Ig-gener

EBV genom (EBER+)
p53 (70%)
Komplex karyotyp
Genexpressionsprofil distinkt jämfört med nodalt DLBCL

Differentialdiagnostik

Andra EBV+ lymfom
DLBCL UNS

Lymfomatoid granulomatos (LyG)(97661).

Ovanlig sjukdom som kan drabba vuxna och barn med immundefekter.
Extranodalt lymfoproliferativt, EBV-associerat tillstånd med tendens att progrediera till EBV+ DLBCL.
Engagerar vanligen lunga (>90%), men också CNS (25%), njure (30%), lever (30%) och hud (25-50%). Lymfkörtel- och mjältengagemang är sällsynt.

Morfologi

Ofta bilaterala, nodulära lunglesioner. Angiocentriska och angiodestruktiva polymorfa lymfoida infiltrat. De vaskulära förändringarna är framträdande, oftast med lymfocytär vaskulit som kan leda till infarkt och nekros. I bakgrunden ses ofta små lymfocyter, plasmaceller och immunoblaster. Frekvensen av atypiska, EBV+ B-celler utgör grunden för gradering (1-3) [se vidare sid 248].

Immunfenotyp

De atypiska cellerna är CD20+, CD79a+ (variabelt), CD30+ (variabelt), CD15-, EBER+, LMP1+/-

Genetik

Klonalt rearrangemang av Ig-gener vanligen påvisbart i grad 2 och 3 men ej i grad 1.

Differentialdiagnostik

Extranodalt NK/T-cells lymfom av nasal typ
Hodgkinlymfom
DLBCL
Inflammatoriska förändringar

Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (96793)

Vanligare hos yngre (20-40 år) och kvinnor. Ursprung från thymus-B-celler. Lokaliserad stor mediastinal tumör som ofta växer in i lunga, pleura och perikard.

Morfologi

Varierande morfologi. Diffust växtsätt i ett finfibrillärt fibröst stroma. Tumörcellerna är medelstora till stora och har en riklig mängd ljus cytoplasma. Ibland är tumörcellerna pleomorfa och flerkärniga och kan likna R-S celler.

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD79a, MAL-antigen, CD54 och CD95
Kan vara positiva: CD30 (>80%, oftast svag och heterogen), CD15 (sällan), CD23 (70%), IRF4/MUM1 (75%), BCL2 (55-80%), BCL6 (45-100%), CD10 (8-32%)

Genetik

Rearrangerade Ig-gener

Differentialdiagnostik

Thymom
Hodgkinlymfom (HL)
Cancer
DLBCL UNS
Oklassificerbart storcelligt B-cellslymfom intermediärt mellan HL och DLBCL

Intravaskulärt storcelligt B-cellslymfom (97123)

Ovanligt, extranodalt lymfom. Karaktäriseras av selektiv växt i kärl. Ofta disseminerat. Vanligaste presentationen i hud, CNS och benmärg men alla organ kan angripas.

Morfologi

Lymfomceller finns huvudsakligen i lumina av små kärl, särskilt kapillärer. Sinusoidalt växtmönster i benmärg, lever och mjälte.

Immunfenotyp

Positiva: CD20, CD79a

Ibland positiva: CD5, CD10, IRF4/MUM1

Genetik

Rearrangerade Ig-gener

ALK-positivt storcelligt B-cellslymfom (97373)

Mycket ovanligt lymfom. Ofta lymfkörtlar eller mediastinal tumör.

Morfologi

Sinusoidalt växtmönster. Monomorfa storcelliga immunoblastlika celler. Plasmablastisk differentiering i en del fall.

Immunfenotyp

Positiva: ALK-protein (enbart granulär cytoplasmfärgning), EMA, CD138, cytoplasmiskt Ig (oftast IgA), kappa el. lambda

Negativa: CD3, CD20, CD79a, CD30 (oftast), CD45 (oftast)

Genetik

Rearrangerade Ig-gener

Differentialdiagnostik

Cancer

ALK-positivt storcelligt anaplastiskt lymfom

ALK-negativt immunoblastiskt/plasmablastiskt lymfom

Diffust storcelligt B-cells lymfom, immunoblastisk variant

Plasmablastiskt lymfom (PL)(97353)

Ovanligt, högst incidens hos HIV-positiva, kan också vara associerat till annan immundefekt. Äldre kan också drabbas. Extranodala, ffa mucosala. Vanligaste lokaliseringen är oralt. Tumörceller oftast EBV-infekterade.

Morfologi

Diffus proliferation av immunoblastlika eller plasmablastlika celler. Rikligt med mitoser.

Immunfenotyp

Positiva: CD138, CD38, Vs38c, IRF4/MUM1, Ki67 (>90%)

Ibland positiva: CD79a (50-85%), cytoplasmiskt Ig (50-70%), EMA, CD30, EBER (60-75%), CD45 (svagt eller negativ), CD20 (svagt eller negativ), PAX5 (svagt eller negativ)

Genetik

Klonalt IgH-rearrangemang

Differentialdiagnostik

Anaplastiskt eller plasmablastiskt myelom

Storcelligt B-cellslymfom vid HHV8-associerad multicentrisk Castlemans sjukdom (97383)

Oftast associerad med HIV-infektion. Patienterna har ofta Kaposi sarkom.

Morfologi

HHV8-positiv multicentrisk Castlemans sjd

B-cells-folliklarna i lymfkörtlar och mjälte visar varierande grad av involution och hyalinisering av GC med prominent mantelzon. Bland dessa mantelceller ses ett varierande antal stora plasmablastlika celler. Liknande celler kan ses spridda interfollikulärt där man också kan se rikligt med mogna plasmaceller. När sjukdomen progredierar ökar plasmablasterna och bildar anhopningar av plasmablaster både i germinalcentra och utanför och bildar sk mikrolymfom.

HHV8-positivt plasmablastiskt lymfom

Vid utvecklandet av uppenbart lymfom konfluerar de stora grupperingarna och så småningom utplånas lymfkörtel- och mjältarkitekturen och infiltreras helt av plasmablaster.

Immunfenotyp

Positiva: HHV8-latent antigen 1 (LANA-1), clgM, lambda (ej kappa)

Ibland positiva: CD20, CD38

Negativa: CD79a, CD138, CD27, EBER

Genetik

HHV8-positiv multicentrisk Castlemans sjuk: Polyklont eller monoklont IgH genrearrangemang, omuterade Ig-gener
HHV8-positivt plasmablastiskt lymfom: Monoklont IgH genrearrangemang, omuterade Ig-gener

Differentialdiagnostik

Plasmablastiskt lymfom

Primärt effusionslymfom (PEL) (96783)

Alltid HHV8-associerat. Co-infektion med EBV. Drabbar oftast HIV-positiva med svår immunbrist. Ses också hos organtransplanterade. Uppträder oftast i en kroppskavitet, men kan också i sällsynta fall ses extranodalt.

Morfologi

I exsudat ses stora celler som är pleomorfa (immunoblastiska/plasmablastiska/anaplastiska), ibland med Reed-Sternberg liknande utseende

Immunfenotyp

Positiva: HHV8-associerat protein LANA (ORF73), HLA-DR (oftast), CD30 (oftast), CD38 (oftast), Vs38c (oftast), CD138 (oftast), EMA (oftast), EBER (oftast), CD45 (oftast)

Negativa: CD19, CD20, CD79a, cytoplasmatiskt och ytbundet Ig, T-cellsmarkörer (oftast)

Genetik

Rearrangerade och muterade Ig-gener
Ibland rearrangerade TCR-gener

Differentialdiagnostik

HHV8-negativt effusionslymfom i ascites hos leversjuka

EBV-associerat HHV8-negativt storcelligt B-cellslymfom som uppträder vid kronisk pyogen inflammation såsom pyothoraxassocierat lymfom (PAL)

Burkittlymfom (BL) (96873)

Vanligen extranodalt engagemang, mer sällan leukemisk form.

Tre kliniska varianter:

Endemiskt (malariaassocierad): Barn i Ekvatorialafrika, Nya Guinea

Sporadiskt: Barn och unga vuxna, män>kvinnor

Immundefekt-associerat: Ffa HIV-infekterade som är AIDS-sjuka (nodalt engagemang)

Morfologi

Medelstora celler med rundade ljusa kärnor med multipla små nukleoler, sparsamt starkt basofil och vakuoliserad cytoplasma. Dessa celldetaljer ses bäst i imprintpreparat. Tätt packade mattor av tumörceller ("kohesivitet"). Starry sky-bild av makrofager med apoptotiskt tumörmaterial.

En variant av *BL med plasmacytoid differentiering* förekommer. Tumörcellerna har då excentriskt belägen kärna med central nukleol i en basofil cytoplasma.

Immunfenotyp

Positiva: CD19, CD20, CD22, BCL6, CD10, membranöst IgM med klonala lätta kedjor, CD38, CD77, CD43

Ki67 i närmare 100% av tumörcellerna

Negativa: BCL2 (vanligen), TdT (vanligen)

Genetik

Rearrangerade och muterade Ig-gener

EBV+, huvudsakligen endemisk form

EBV-, huvudsakligen sporadisk form

t(8;14) eller andra rearrangemang (t(2;8) respektive t(8;22)) ledande till MYC-aktivering

Differentialdiagnostik

DLBCL

B-cells lymfom UNS med intermediära drag mellan DLBCL och BL

B-lymfoblastlymfom

Oklassificerbart storcelligt B-cellslymfom intermediärt mellan DLBCL och BL (96803)

(sid 265)

Oklassificerbart storcelligt B-cellslymfom intermediärt mellan DLBCL och HL (95963)

(sid 267)

T- och NK-cellsneoplasier

T lymfoblast leukemi (T-ALL)/lymfom (T-LBL)(98373)

Beteckningarna representerar olika manifestationer av samma biologiska entitet. Vanligtvis ger >20% blaster i benmärgen diagnosen T-ALL.

Morfologi

Likartad morfologi som B-lymfoblaster: små-medelstora blaster med ringa eller måttlig mängd blågrå cytoplasma, oftast utan uttalad vakuolisering.

Immunfenotyp

Positiva: TdT, oftast cytoplasmiskt CD3 (linjespecifik) och CD7.

Variabel positivitet: CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8, CD10, CD13, CD33, CD79a (ovanligt) och CD117 (ovanligt).

Genetik

Flera olika genetiska förändringar finns beskrivna (se sid 177).

Differentialdiagnostik

B-ALL/B-LBL

AML

Burkittleukemi/lymfom

MCL (blastoid variant)

NK-prekursor ALL

Reaktiv benmärg med ökat antal hematogoner

T-cell prolymfocyt leukemi (T-PLL)(98343)

Aggressiv leukemi av mogna T-celler. Engagerar benmärg, blod, lymfkörtlar, lever, mjälte och i ca 20% huden.

Morfologi

Små-medelstora lymfoida celler som i blodutstryk har en icke-granulerad basofil cytoplasma. Kärnformen kan variera från avrundad till kraftigt veckad och ibland utan tydlig nukleol. Ofta ses cytoplasmiska 'knoppar/utskott'.

Ingen uttalad epidermotropism i huden.

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3 (variabel intensitet), CD7 CD4+/CD8- (60%) CD4+/CD8+(25%) CD4-/CD8+(15%) TCL1

Negativa: TdT, CD1a

Genetik

Klonalt rearrangemang av TRB@ och TRG@

Kromosom 14(q11, q32) aberrationer (80%), kromosom 8 aberrationer

Differentialdiagnostik

Sézarys syndrom

T-ALL

LGL

Granulär lymfatisk T-cellsleukemi (LGLL)(98313)

Persisterande (> 6 månader) lymfocytos ($2-20 \times 10^9/L$) med ökat antal granulerade lymfocyter utan känd bakomliggande orsak.

Morfologi

Lymfoida celler med ljus, riklig cytoplasma innehållande grova azurofila granula.

Immunfenotyp

Positiva: CD3 TCRα/β (80%), vanligen CD8. Varianter finns.

Genetik

Klonalt rearrangemang av TRG@ genen.

Differentialdiagnostik

Reaktiva tillstånd

Kronisk NK-lymfoproliferativ sjukdom (CLPD-NK)(98313)

En sällsynt och heterogen grupp. Persisterande NK-lymfocytos >6 mån. Provisorisk entitet.

Morfologi:

Cirkulerande NK-celler, medelstora, runda kärnor, basofil cytoplasma med azurofila granula.

Immunfenotyp:

Positiva: cCD3ε, CD16, CD56, TIA1, granzym B; variabelt: CD2, CD7, CD57, CD5, CD8

Negativa: sCD3, CD2, CD7, CD57

Genetik:

TCR-gener ej rearrangerade.

Aggressiv NK-cellsleukemi (99483)

Aggressiv klinisk sjukdom med systemisk proliferation av NK-celler, nästan alltid EBV-associerad.

Morfologi

Leukemiska celler varierande normala-små till stora atypiska vanligen något större än LGLL-celler. Stor, ljus basofil cytoplasma med fina azurofila granula. Ofta hemofagocytos i benmärgen. Ofta nekroser och apoptos i vävnader.

Immunfenotyp

Positiva: CD56, CD3ε (intracellulärt), CD2, TIA1, granzym B, perforin

Variabelt positiva: CD11b, CD16 (75%) CD7

Negativa: sCD3, CD57

Genetik

TCR-gener ej rearrangerade.

Del(6)(q21q25)

Episomalt EBV vanligt

Differentialdiagnostik

Reaktiva tillstånd

Indolenta lymfoproliferativa sjukdomar av NK-cellstyp

EBV-positiva T-cellslymfoproliferativs sjukdomar hos barn

Två entiteter: Den första är en systemisk EBV-relaterad sjukdom med snabbt förlopp. Den andra är en indolent, kutan malignitet med progress över tiden.

Systemisk EBV+ T-cell LPD hos barn (97243, provisorisk)

Barn och ungdomar, livshotande klonal proliferation av EBV-infekterade cytotoxiska T-celler.

Morfologi

Små, *ej* atypiska T celler. Lever och mjälte engagerade. Hemofagocytos. Lymfkörtlar med sinushistiocytos och hemofagocytos.

Immunfenotyp

Positiva: CD2 CD3 TIA-1; CD8 vid akut, primär EBV infektion; CD4 vid kronisk, aktiv EBV infektion.

Negativ: CD56

Genetik

TCR rearrangemang. EBV episomalt.

Hydroa vacciniforme-liknande lymfom (97253, provisorisk)

Oftare hos asiater och indianer från Central- och Sydamerika.

EBV- kutant lymfom hos barn, koppling till insektsbett och solöverkänslighet.

Morfologi

Kutana-subkutana infiltrat av små-medelstora, *ej* atypiska lymfocyter. Epidermis kan bli ulcererat. Nekros, angiocentriska infiltrat.

Immunfenotyp

Cytotoxiska T-celler, ibland NK-fenotyp, CD56+, LMP-negativ

Genetik

Klonalt rearrangemang av TCR.
Alla celler EBER+

Adult T-cellsleukemi/lymfom (98273)

T-cells malignitet förorsakad av ett retrovirus (HTLV-1). Förekommer företrädesvis i Japan, Karibien och delar av Centralafrika. Drabbar ca 3% av HTLV-1 positiva efter lång latens.

Morfologi

Kan uppträda som leukemi eller lymfom med eller utan hudengagemang. Flera morfologiska varianter. Medelstora till stora lymfoida celler med uttalad kärnpleomorfism, 'flower cells' i blodet.

Sällsynt kan förändringar i lymfkörtlar simulera Hodgkinlymfom, med EBV+ B-celler som uttrycker CD30+, CD15+ och som uppfattas som sekundärt till den underliggande immundefekten.

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, CD5, CD4+/CD8, CD25 (stark i alla fall), CCR4+, FOXP3+

Variabelt positiv: CD30 i vissa stora celler, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+.

Negativa: CD7, TIA-1, granzym B, ALK

Genetik

Klonalt integrerat HTLV-1

Klonalt rearrangerade TCR-gener.

Differentialdiagnostik

Epidermotropa och andra T-cellsneoplasier

Hodgkinlymfom (HL)

Extranodalt NK/T-cellslymfom, nasal typ (97193)

Extranodal presentation med variabel morfologi. Ofta associerat med nekrotiska lesioner. Vanligast lokaliserat till slemhinnor i övre luftvägar. Även slemhinnor i magtarmkanalen kan engageras.

EBV-associerad sjukdom, möjligen associerad till immunsuppression/defekt.

Morfologi

Ulcerationer i mucosa: Diffust och angiocentriskt/angiodestruktivt utbredda lesioner med nekroser. Variabel cellbild, från små lymfoida celler till anaplastisk morfologi. Azurofila granula i imprints.

Påvisande av EBV och cytotoxiska markörer krävs för diagnos.

Immunfenotyp

Positiva: CD56, CD2, cCD3ε, TIA-1, granzym B, perforin

Variabelt positiva: CD43, CD45RO, HLA-DR, CD25, CD95, CD95L, CD7, CD30

Negativa: sCD3, CD5, CD4, CD8, TCRβ, TCRδ, CD16, CD57

Kommentar:

- Extranodala lymfom positiva för EBV, CD3ε och cytotoxiska markörer men som är CD56-negativa har samma prognos och kan inkluderas i denna grupp.

- Extranodala lymfom EBV-, CD3+, CD56- utan cytotoxiska markörer bör klassificeras som perifera T-cellslymfom, uns.

Genetik

TCR-gener ej rearrangerade.

Del(6)(q21q25)

Klonalt episomalt EBV vanligt

Differentialdiagnostik

Andra extranodala T- och NK-cellslymfom.

Andra EBV-associerade lymfoproliferativa tillstånd

Vaskuliter

Enteropatiassocierat T-cellslymfom (97173)

Intestinal tumör utgående från intraepiteliala T-celler. Förekommer i två former:

EATL typ I (80-90%): coeliakiassocierad, huvudsakligen adult form av coeliaki; drabbar ffa ileum och jejunum.

EATL typ II (10-20%): utan säker koppling till coeliaki.

Morfologi

Multipla ulcererande lesioner, ibland exofytiska, som invaderar muskulära vägglager. Vanligen monomorfa medelstora-stora lymfoida celler med tydliga nukeoler och riklig ljus cytoplasma. Inflammation med eosinofili är vanligt.

Immunfenotyp

Positiva: EATL typ I: CD3, CD7, CD8 (20%), CD103, TIA-1, granzym B, perforin, TCR β +/-, (CD56-)

EATL typ II: CD3, CD8 (80%), CD 56 (90%), TCR β +

Variabelt positiva: CD30

Negativa: CD4, CD5,

Genetik

Ofta HLA-genotyp som vid coeliaki

Klonalt rearrangerade TCR-gener.

Differentialdiagnostik

Andra extranodala T- och NK-cellslymfom.

Hepatospleniskt T-cellslymfom (97163)

Neoplasi utgången från cytotoxiska T-celler av $\gamma\delta$ -typ. Uppträder företrädesvis med sinusoidal lokalisation i lever, mjälte och BM.

Morfologi

Företrädesvis diffust engagemang av mjältens röda pulpa och leverns och BMs sinusystem. Monoton cellbild av medelstora lymfoida celler med ringa mängd cytoplasma och utan uttalade nukeoler.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, TCR $\gamma\delta$ (vanligen), TIA-1, granzym M

Variabelt positiva: CD30, CD56

Negativa: CD4, CD5, CD8, granzym B, perforin, TCR- $\alpha\beta$ (sällan positivt). Tumörcellerna skall vara negativa för myeloperoxidas och CD33 för diagnosen

Genetik

TCG@ genen rearrangerad. Isokromosom 7q i alla undersökta fall.

EBV negativt.

Differentialdiagnostik

Andra former av extranodala TCR $\gamma\delta$ positiva T-cellslymfom med engagemang i hud, subkutant och i tarmen har beskrivits.

Andra extranodala T- och NK-cellslymfom.

Subkutant pannikulit-liknande T-cellslymfom (97083)

Neoplasi som uppfattas som utgången från cytotoxiska T-celler. Initialt isolerade subkutana noduli utan andra sjukdomstecken. Kan ibland presentera sig i form av hemofagocytiskt syndrom med feber, pancytopeni och hepatosplenomegali. Fall med uttryck av $\gamma\delta$ räknas inte till gruppen.

Morfologi

Subkutana noduli vanligast på bål och extremiteter. Djupa subkutana infiltrat av lymfoida celler, utan engagemang av epidermis eller dermis. De små-medelstora tumörcellerna omger på ett typiskt sätt individuella fettceller. Fagocytiskt aktiva histiocyter ses ofta och ibland vaskulär invasion och nekroser.

Immunfenotyp

Positiva: TCR $\alpha\beta$ (vanligen), CD3, CD8, TIA-1, granzym B, perforin, β F1

Negativa: CD56

Genetik

TCR-gener vanligen rearrangerade

EBV-negativa

Differentialdiagnostik

Andra extranodala T- och NK-cellslymfom.

Mycosis fungoides (MF)(97003)

Hudlokaliserat lymfom med långdraget förlopp. Den kliniska bilden av hudförändringar är ofta typisk innan histologiska diagnostiska förändringar påvisas. Vid MF har olika kliniska stadier beskrivits: 'patch' stadium, 'plaque' stadium och tumorstadium. Ibland erythrodermi, liknande Sezary syndrom dock utan att hematologiska kriterier för syndromet föreligger.

Morfologi

Histologiskt ses vanligen hudinfiltrat med små till medelstora lymfocyter med cerebriforma kärnor. Dessa är epidermotropa. Så småningom utvecklas intraepidermala s.k. "Pautrier"-abscesser i typiska fall. Varianter finns (sid. 298).

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, CD4, CD5 och TCR β
Negativa: CD8, CD30, vanligen också CD7

Genetik

TCR-gener vanligen rearrangerade.

Differentialdiagnostik

Primärt kutant CD30-positivt T-cellslymfom
Lymfomatoid papulos

Sézary syndrom (SS)(97013)

En triad av: erythrodermi, generaliserad lymfadenopati och klonal expansion av neoplastiska cerebriforma (Sézary) celler i hud, lymfkörtlar och perifert blod.

Ytterligare krävs: antal Sézary celler $\geq 1 \times 10^9/L$, expansion av CD4+ med CD4/CD8 kvot > 10 och/eller bortfall av ett eller flera T-cells antigen.

Morfologi

Liknar MF, dock SS infiltrat av mer monoton karaktär och epidermotropism kan saknas. I 1/3 fall okarakteristisk bild.

Immunfenotyp

Positiv: CD2, CD3, TCR β , CD5, CD4, CCRF4
Negativ: CD8 (sällan positiv), CD7, CD26

Genetik

TCR-gener vanligen rearrangerade.

Differentialdiagnostik

MF
Andra kutana lymfom

Primära kutana CD30-positiva T-cells lymfoproliferativa sjukdomar

Näst vanligaste grupp av kutana lymfom (30%). Innefattar primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (C-ALCL), lymfomatoid papulos (LyP) och borderline fall. Klinik är kritisk för korrekt diagnos. Ofta anges endast **Primär kutan CD30-positiv T-cells-lymfoproliferativ sjukdom** som diagnos.

Primärt kutant anaplastiskt storcelligt lymfom (C-ALCL) (97183)

Vid diagnos enbart lokaliserat till huden. Solitär/lokaliserad lesion i flertalet fall. Spontan regress förekommer. Ofta kutana recidiv. Extrakutan disseminering i 10%.

Morfologi

Som vid ALCL men ofta fler pleomorfa, flerkärniga el. HRS-likna celler. Diffus infiltration i dermis-subkutan vävnad.

Immunfenotyp

Positiva: CD4, CD30 (>75 % av neoplastiska celler), granzym B, perforin, TIA-1 (70 % av fallen)
Variabelt positiva: CD2, CD3, CD5
Negativa: EMA, ALK

Genetik

TCR-gener rearrangerade

Lymfomatoid papulos (LyP) (97181)

Kroniskt atypiskt T-cellsinfiltrat i form av papler som spontanregredierar inom 3-6 veckor men ofta recidiverar. Lesioner större än 2,5 cm regredierar sällan. Kan progrediera till ett manifest kutant lymfom.

Morfologi

Kilformat infiltrat av atypiska T-celler + inflammatoriska celler (neutrofila, eosinofila, makrofager, cerebriforma T-lymfocyter, HRS-likade celler).

Varianter:

Typ A: Många HRS-likade celler, CD30+

Typ B: Många cerebriforma T-celler, CD30-, MF-likade

Immunfenotyp

Positiva: CD4, cytotoxiska markörer

Variabelt positiva: CD2, CD3, CD5

Negativa: CD8, ALK

Genetik

TCR-gener rearrangerade i 60 %

Borderline lesion = LyP typ C el. LyP-likade C-ALCL,

Diskrepans mellan klinik och histologi

Primära kutana perifera T-cellslymfom, sällsynta subtyper

Perifera T-cellslymfom, som primärt eller sekundärt engagerar hud. Tre provisoriska entiteter förekommer:

Primärt gamma-delta T-cellslymfom (PCGD-TCL)(97263)

Denna tumör härstammar från $\gamma\delta$ -celler med cytotoxisk fenotyp (hämfördes tidigare till subkutant pannikulitiskt T-lymfom).

Immunfenotyp

Positiva: CD2, CD3, CD7, CD56, granzym B, perforin, TIA-1

Negativa: β F1, CD5, CD4, CD8

Genetik

TCR-gener rearrangerade

Primärt kutant CD8-positivt aggressivt T-cellslymfom (97093)

Kutant lymfom av CD8+ cytotoxiska celler. Epidermotropism. Aggressivt.

Immunfenotyp

Positiva: β F1, CD3, CD8, granzym B, perforin, TIA-1

Negativa: CD2, CD4, CD5, CD45RO

Varierande: CD45RA, CD7, CD2

Genetik:

TCR-gener rearrangerade

Primärt kutant CD4-positivt T-cellslymfom (97093)

Kutant lymfom från CD4 celler, olikade MF kliniskt- solitära noduli/plaque ansikte bål/hals. Oftast en isolerad lesion, ingen epidermotropism mer än fokalt.

Immunfenotyp

Positiva: CD3, CD4,

Negativa: CD8, CD30, granzym B, perforin, TIA-1

Genetik:

TCR-gener rearrangerade

Perifert T-cells lymfom uns (97023)

Dessa representerar en grupp av ffa nodala (mera sällan extranodala) T-cellslymfom som inte ingår i någon av andra specifika entiteter. Inkluderar flera i tidigare klassifikaioner beskrivna lymfom som t.ex. Kiel: T-zon lymfom, lymfoepitelioid lymfom, T-immunoblastiskt lymfom, pleomorft T-cellslymfom.

Morfologi

Diffusa infiltrat av lymfoida celler med varierande storlek och ibland med pleomorfa kärnor. HRS-liknande celler kan förekomma. Vanligen ses ökad mängd kärl, ofta förekommer eosinofiler, plasmaceller och grupper av epitelioida celler.

Immunfenotyp

Oftast CD3+, CD4+, CD8-. Övriga 'pan-T'-markörer kan visa variabel positivitet. CD30 är ofta positiv i storcelliga varianter.

Genetik

TCR-gener är vanligen klonalt rearrangerade. Oftast ses komplex karyotyp. I lymfoepitelioidcellvariant förekommer ofta trisomi 3.

Varianter:

Lymfoepitelioid typ (Lennerts lymfom)

Folikulär typ (intrafollikulära aggregat, progressiv transformation av germinalcentra)

T-zonstyp (perifollikulärt växtmönster)

Differentialdiagnostik

Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom

Adult T-cellsleukemi/lymfom

Anaplastiskt storcelligt lymfom

T-cellsrikt B-cellslymfom

Hodgkinlymfom

Reaktiva tillstånd

Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom (97053)

Karaktäriseras av systemisk sjukdom (B-symtom, hudförändringar, polyklonal hypergammaglobulinemi, pleuravätska, ascites, ledvärk) samt lymfadenopati.

Morfologi

Små rester av folliklar kan ses men follikulära dendritiska celler expanderar. Medelstora lymfoida celler med ljus cytoplasma ('clear cells') dominerar. Varierande mängd reaktiva celler (eosinofila, makrofager, plasmaceller). Stora immunoblaster förekommer. HRS-liknande celler kan ses. Arboriserande kärl är karaktäristiska. Ofta öppna marginalsinus.

Immunfenotyp

Dominans av CD4+ T celler med aberrant uttryck av CD10. Stora immunoblaster är positiva för B-cellsmarkörer. Dendritiska celler är positiva för CD21 och CD23.

Genetik

TCR-gener visar klonalt rearrangemang i 75%. I 10% ses även IgH-rearrangemang, troligen pga expanderade EBV+ B-cellskloner.

Differentialdiagnostik

Reaktiv hyperplasi av paracortex

Perifert T-cellslymfom

Anaplastiskt storcelligt lymfom (ALCL), ALK-positivt (97143)

CD30-positivt lymfom med ALK-positivitet. Nodalt eller extranodalt engagemang. Oftare yngre patienter. Mediastinal lokalisation mer sällan än i Hodgkin. Bättre prognos än ALK-negativa.

Morfologi

Brett morfologiskt spektrum. Alla fall uppvisar varierande antal oftast stora cytoplasmarika celler med eccentric njurformad eller hästskoliknande kärna, ofta med eosinofilt område nära kärnan ('hallmark cells'. Ibland förekommer Reed-Sternberg-liknande celler. Vid lymfkörtelengagemang ofta sinusoidalt växtsätt.

Varianter:

Klassiskt ("common") Till övervägande del bestående av hallmark cells.

Lymfohistiocytärt Tumörcellerna är uppblandade med en stor mängd histiocyter (PGM-1+), som kan göra det svårt att upptäcka tumörcellerna, som ofta är mindre än i den klassiska varianten och ofta belägna kring blodkärl.

Småcelligt Dominerande population av små till medelstora lymfomceller med oregelbundna kärnor; 'hallmark cells' finns alltid, ofta ackumulerade kring blodkärl.

Andra ovanliga varianter finns beskrivna inkluderande jättecellsrik variant, sarkomatoid variant, signetringslik variant och neutrofilrik variant.

Immunfenotyp

Positiva: CD30 (membranpositivitet och i Golgizonen; diffus cytoplasmatisk infärgning är av tvivelaktig valör). CD30-positiviteten är starkast i stora tumörceller. Mindre tumörceller kan vara svagt positiva eller negativa. ALK cytoplasmatisk och/eller nukleär beroende på translokationstyp (se nedan under **Genetik**). Oftast EMA, oftast cytotoxiska markörer som TIA-1, granzym B och/eller perforin, oftast uttryck av ett eller flera T-cellsantigen. Tumörceller utan T-cellsfenotyp förekommer (s.k. nollcellsfenotyp). Dessa har dock oftast T-cellsfenotyp. Variabelt positiva: CD3 (25 % av fallen), CD2, CD4, CD45, CD45RO.

Genetik

90% uppvisar klonalt rearrangemang av TCR-gener. ALK-överuttrycket beror på en translokation, oftast t(2;5) mellan ALK (som kodar för en tyrosinasreceptor) och nucleophosmin (NPM), en hushållsogen. Varianttranslokationer mellan ALK och andra gener på andra kromosomer förekommer (sid 315). Klassisk t(2;5) resulterar i ALK-positivitet i både kärna och cytoplasma medan varianttranslokationerna ofta uppvisar positivitet endast i cytoplasman.

Differentialdiagnostik

Perifert T-cellslymfom
Hodgkinlymfom
Diffust storcelligt B-cellslymfom (anaplastisk variant)
Primärt kutant ALCL
Lymfomatoid papulos

Anaplastiskt storcelligt lymfom, ALK-negativt (ALCL ALK-) (97023)

CD30+ lymfom, ALK neg. Kan morfologiskt inte skiljas från ALCL-ALK+. Viktigt att skilja det från primärt kutant ALCL och andra subtyper av CD30+ anaplastiska B- och T-cellslymfom samt Hodgkinlymfom.

Morfologi

Sinusoidala och parakortikala lymfkörtelinfiltrat liknande carcinometastaser. Stora celler liknande de i ALK-positiva fall men ofta större och ännu mer pleomorfa.

Immunfenotyp

CD30 stark membran/Golgi; ALK-; bortfall av T-cellsmarkörer, dock i >50% uttrycks någon T-markör (CD2, CD3, CD43, CD4 oftast). Ofta cytotoxiska markörer positiva. En del fall EMA+ (skillnad mot ALK+ ALCL).

Genetik

TCR gener rearrangerade.

Hodgkinlymfom (HL)

Drabbar oftast yngre vuxna. Debuterar oftast i lymfkörtlar, företrädesvis cervikala; nästan aldrig extranodalt. BM-engagemang ovanligt. Neoplastiska celler i minoritet bland inflammatoriska celler, ofta omgivna av T-cellsrosett.

Två huvudgrupper:

I Nodulärt lymfocytdominerat Hodgkinlymfom (NLPHL) (96593)

5 % av HL

Morfologi

Nodulärt eller nodulärt & diffust infiltrat innehållande lymfocyter, histiocyter, ev. epitelioidceller samt LP-celler (lymphocyte predominance cells, "popcornceller") med veckad/loberad kärna innehållande små nukleoler och vesikulärt kromatin. Mer HRS-lika LP-celler med större nukleol och >1 kärna ses undantagsvis. Diffusa partier med små lymfocyter och histiocyter i bakgrunden. Få/inga granulocyter. Ev. progressivt transformerade germinalcentra (PTGC) i anslutning.

Immunfenotyp

LP-celler: CD20+, CD79a+, CD75+, BCL6+, CD45+ (närmare 100 %), EMA+ (50 %), Oct2+, BOB.1+, Ig+, Ki67+, CD30- [CD30+ reaktiva stora celler förekommer], CD15-, LMP1-, (EBER-)
Noduli innehåller små B-celler samt rikligt av CD4+/CD57+ T-celler mot en bakgrund av CD21+ FDC. Få/inga CD8+ T-celler.
Flera morfologiska varianter finns beskrivna baserat på FDC-mönstret.

Differentialdiagnostik

Klassiskt HL
TCRBCL (diffust växtmönster)
PTGC

II Klassiskt Hodgkinlymfom (96503)

Cervikala (75 %) > mediastinala (oftast NS) > axillära > paraaortala (oftast MC).

Fyra varianter på grundval av det inflammatoriska infiltratets cellsammansättning, HRS-cellernas morfologi och fibrosens karaktär.

Morfologi & immunfenotyp

Inflammatorisk bakgrund (ssk eosinofiler) + klassiska HRS-celler (0,1-10 %), ev mummifierade celler. RS-celler med riklig cytoplasma, ≥ 2 kärnor/kärnlobor m stora eosinofila nukleoler.

HRS-celler: CD30+ (nästan 100 %), CD15+ (75 %), membranpositivitet med Golgi-markering; svag/variabel CD20+ (30 %, minoritet av HRS-celler), svag PAX5+ (90 %), MUM1+, Ki67+

Negativa: CD45, CD75, CD138, OCT2, BOB.1, PU.1, CD68, EMA, ALK, BCL6, vanligen CD79a
(tabell 12.02 sid 326)

Nodulärskleros (NS, ca 70 %)(96633)

Nodulärt växtsätt, kollagenband som omger minst en nodulus, lakunär-celler (variant av HRS-cell), förtjockad, fibrotisk kapsel; varierande andel HRS-celler (obs! syncytial variant), ofta mindre nukleol, rikligare cytoplasma än i andra varianter. EBV+ (10-40 %).

Blandad typ (MC)(96523)

Lgll, mjälte (30 %), BM (10 %). Vanligen utplånad grundstruktur (obs! interfollikulär variant), interstitiell fibros.

'Inflammatoriskt' infiltrat innehållande en mångfald celltyper. Granulomlika anhopningar av histiocyter förekommer. EBV+ (75 %).

Lymfocytrik typ (LP)(96513)

Lgll mest. Växtmönstret nodulärt eller (mer sällsynt) diffust. Noduli kan innehålla gc (CD21+). HRS-celler i noduli men inte i gc. Eosinofila/neutrofila granulocyter få/saknas. Lymfocytkomponent i noduli IgM+D+. Diffus variant innehåller mest T-celler.

Lymfocytfattig typ (LD) (96533)

Association med HIV. Retroperitoneala, abdominella lgll, BM. Diffust växtmönster. Dominans av HRS-celler, ibland pleomorfa. Ibland diffus fibros.

Differentialdiagnostik

Anaplastiskt storcelligt lymfom
T-cellsrikt B-cellslymfom
Nodulärt lymfocytrikt HL
Perifert T-cellslymfom
Diffust storcelligt B-cellslymfom (Lymfocytfattigt HL)

Immundefektassocierade lymfoproliferativa sjukdomstillstånd

Lymfoproliferativ sjukdom associerad med primära immunbriststillstånd

Olika immunbriststillstånd associerade med olika genetiska förändringar, vilka har det gemensamt att de kan orsaka immunoproliferativa tillstånd – även om den underliggande immundefekten kan ha olika karaktär.

Ett mycket stort antal olika primära immunbriststillstånd finns beskrivna, men de typer som i första hand är associerade med lymfoproliferativ sjukdom är:

- Ataxia teleangiectasia (AT; mutation i DNA reparationssystemets ATM-gen)
- Wiskott-Aldrich syndrom (WAS; defekt i signaleringssystem i flera typer av leukocyter)
- 'Common' variabel immundefekt (CVID; genetik okänd)
- X-linked lymfoproliferativt tillstånd (XLP)

Lymfopatogenesisen är ofta, men behöver inte vara, relaterad till EBV, utan kan vara relaterad till mutationer i CD40 eller CD40-ligand-generna som vid hyper-IgM syndrom eller till mutationer i FAS- eller FASL-gener som vid autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS).

Framförallt vid XLP och SCID kan primär EBV-infektion ge upphov till fatal infektiös mononukleos.

Vid XLP och SCID drabbas endast män/pojkar. Utom vid CVID drabbas dessa sjukdomar ffa barn, ofta med intiala infektionstecken. Vid ALPS och XLP kan dock lymfoproliferation vara första sjukdomstecknet.

Morfologi

Fynd av reaktiva hyperplasier, polymorfa lymfoproliferationer som vid PTLD eller fullt utvecklade lymfom som hos immunkompetenta. Varierande spektrum inkluderande DLBCL, HL och PTLD-liknande tillstånd. Även T-cellslymfom kan ses, exv. vid Ataxia teleangiectatica.

Vid CVID kan lymfkörtelförstoring eller extranodala (GI-trakt) härdar komma och gå, med bild av nodulär/folikulär och interfollikulär hyperplasi.

Immunfenotyp

Endast IgM-positiva B-celler vid hyper-IgM syndrom. Vid ALPS ses en expansion av CD4-/CD8-, CD45RA+ T-celler. EBV förekommer ofta, se i övrigt motsvarande lymfomentiteter ovan.

Genetik

Tabell 13.01 sid 339

Varierande typer av förändringar relaterade till bakomliggande sjukdom.

Differentialdiagnostik

Man kan morfologiskt ej särskilja lymfomen vid dessa immunbristtillstånd från dem hos immunkompetenta patienter

Lymfom associerade med HIV-infektion

Merparten av lymfomen är associerade med EBV eller HHV8

Morfologi

Burkittlymfom (30%),
DLBCL (30%); immunoblastvariant utgör ca 10%
HL, vanligen blandad eller lymfocytfattig typ, oftast EBV+
Primärt effusionslymfom (PEL), HHV8+,
Primärt plasmablastiskt lymfom i munhåla
Castleman-associerat lymfom
PTLD-liknande: Polymorf B-cellslymfoproliferation

Immunfenotyp:

Positiva: EMA, CD30, CD38, CD71, CD138, ofta CD45.
Saknar ofta CD20 och kan ha aberrant CD3-uttryck.

Post-transplantatorisk lymfoproliferativ sjukdom (PTLD)(99701)

Lymfoid proliferation eller lymfom hos en transplanterad patient efter organtransplantation eller allogen benmärgstransplantation. Tillståndet är EBV-associerat och kan leda fram till ett EBV-positivt eller EBV-negativt lymfom, oftast av B-cellstyp.

Morfologi

Tidiga lesioner (99711): Reaktiv plasmacytisk hyperplasi eller mononukleosliknande bild. Dessa lesioner är icke-destruktiva. Även fall med en dominerande follikulär hyperplasi kan ses. Även dessa betraktas som tidiga lesioner om vävnadsdestruktion saknas. Vanligen polyklonala med PCR.

Polymorf PTLD (99713): Blandad bild med immunoblaster, plasmaceller, små-medelstora lymfocyter, bisarra celler (HRS-liknande). Dessa lesioner utplånar vävnadsarkitekturen och kan vara associerade med nekroser. Visar med PCR oftast monoklonala B-celler men ej monoklonala T-celler.

Monomorf PTLD: Morfologi motsvarande olika entiteter av B- och T-cellslymfom. Visar monoklonala B-cells eller T-cellspopulationer med PCR.

Hodgkinlik PTLD: Kan inte skiljas från HL.

Indolenta småcelliga B-cellslymfom som uppträder hos transplantationsrecipienter inkluderas ej i gruppen av PTLD.

Metoder som är essentiella för att ställa PTLD-diagnos:

Histopatologi

Immunfenotypisk analys

EBER ISH

Ig- och TCR-gen rearrangemangsanalyser

Cytogenetisk- och EBV-klonalitetsanalys är ej nödvändiga.

Andra iatrogena immundefektassocierade lymfoproliferativa tillstånd

Utgörs av lymfoproliferationer som uppkommer hos patienter som behandlats med immunsupprimerande läkemedel för autoimmuna sjukdomar eller andra sjukdomar förutom transplantationer, t.ex. RA, IBD, psoriasis.

Läkemedel som omnämns är methotrexat, antagonister mot TNF-alfa, asathioprim, ofta givna i kombination.

Dessa lymfoproliferationer utgör ett spektrum av tillstånd varierande från PTLD-liknande lymfoproliferativa tillstånd till maligna B-cells- eller T/NK-cellslymfom eller klassiskt Hodgkinlymfom.

Iatrogenrelaterade lymfom som ses i efterförloppet av hematologiska maligniteter inkluderas ej.

Huvudsakligen ses extranodalt engagemang. Association till EBV är variabel, från 80% för cHL till 25% för DLBCL. Hepato-spleniska lymfom är ej EBV-associerade.

Morfologi

Vanligast DLBCL (methotrexat-associerat)

Polymorf plasmacellsrik PTLD-lik

cHL (CD30+, CD20-, CD15+) eller Hodgkinlik förändring (CD30+, CD20+, CD15-)(sid 351)

Hepatospleniskt T-cellslymfom (infiximab-associerat)

Histiocytära och dendritiska neoplasier

Histiocytärt sarkom (97553)

Tumör av mogna vävnadsmakrofager, exklusive monocyt leukemier.

Hos en del patienter efter föregående mediastinal germinalcellstumör.

Extranodalt engagemang vanligast (GI-kanal, hud, mjukdelar). Lymfadenopathi. Systemisk = malign histiocytos.

Diffus infiltration av stora, icke kohesiva pleomorfa celler m riklig eosinofil cytoplasma, rund-oregelbunden kärna m vesikulärt kromatin. En del reaktiva celler ses.

Immunfenotyp

Positiva: CD163, CD68, lysozym, CD4, CD45

Tumörer utgångna från Langerhans celler

Langerhans cellhistiocytos (97513)

Debuterar oftast i barndomen. Lokaliserad (skelett + angränsande mjukdelar > Igll, hud, lunga), multifokal (skelett) – disseminerad (hud, ben, lever, mjälte, BM).

LCH-cellen har kärna med fåra/veck ("kaffeböna"), finfördelat kromatin, måttligt riklig eosinofil cytoplasma; eosinofiler, + histiocyter + neutrofiler + lymfocyter + skumceller (i sent stadium). Birbecks granula (EM).

Immunfenotyp

Positiva: CD1a, S-100, vimentin, langerin, CD68, HLADR, CD4

Langerhans cellsarkom (97563)

Vuxna. Engagemang av hud + underliggande vävnad – multiorganengagemang (Igll, lunga, lever, mjälte, ben).

Pleomorf, atypisk morfologi m kärna innehållande klumpigt kromatin och tydlig nukleol. Birbecks granula.

Immunfenotyp

Som vid LCH

Interdigiterande dendritiskcellsarkom (97573)

Mkt sällsynt, vuxna. Vanligast enstaka Igll men även extranodalt engagemang (hud mjukdelar).

Parakortikal distribution av celler m storformt-fascikulärt virvelmönster, riklig, svagt eosinofil cytoplasma, spolfomad-oval kärna, ibland med m inbuktning; vesikulärt kromatin, liten distinkt nukleol. Rikligt med lymfocyter (mest T-celler).

Immunfenotyp

Positiva: S100, vimentin, fascin, CD68, lysozym, p53 (kärna).

Follikulärt dendritiskcellsarkom (97583)

Ses ibland i samb med Castleman, hyslinsklerotisk typ.

Debut oftast i Igll, ibland extranodalt (tonsill, munhåla, GI-kanal, mjukdelar, hud, mediastinum, lever, mjälte).

Spolfomade-oval celler som bildar virvlar, fasciklar-storformt mönster. Måttlig, eosinofil cytoplasma, kärna m vesikulärt-fint granulärt kromatin. Ofta pseudoinklusioner i kärna. Två-flerkärniga celler ses ofta. Lymfocyt-komponent, gärna runt kärl.

Variant i mjälte-lever: *Inflammatorisk pseudotumörvariant*. Spolformade celler i rikligt lymfoplasmacytiskt infiltrat; nekroser och blödningar.

Immunfenotyp

Positiva: En/flera av CD21, CD35, CD23, KiM4p, CNA.42; alltid clusterin; kan också uttrycka desmoplakin, vimentin, fascin, EGF-R, HLA-DR

Övriga ovanliga tumörer utgångna från dendritiska celler

Fibroblastisk retikelcellstumör (97593)

Lgl, mjälte el mjukdelar. Liknar morfologiskt follikulärt/interdigiterande sarkom men har inte immunfenotypen. Kollagenfibrer finns.

Immunfenotyp

Positiva: SMA, desmin, cytokeratin, CD68

'Indeterminate dendritic cell tumour' (97573)

Spolformade-ovala celler, liknar LCH; diffus infiltration i dermis-subkutant fett.

Immunfenotyp

Positiva: S100, CD1a

Negativa: Langerin

Disseminerat juvenilt xantogranulom

Engagemang av hud och mjukdelar vanligast, slemhinnor, CNS, lever, lunga, lgl, BM.

Rel liten, oval cell, ngt spolformad; kärna oval utan fåror, ljus eosinofil cytoplasma. Blandad inflammatorisk komponent.

Immunfenotyp

Positiva: Vimentin, CD14, CD68, C163, stabilin-1

Negativa: CD1a, S-100, langerin