

Appunti di Anatomia Patologica



www.marionline.it



Questa opera è pubblicata sotto una [Licenza Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Indice generale

1	<u>AVVERTENZE</u>	3
2	<u>Proliferazioni neoplastiche dei globuli bianchi</u>	4
2.a	<u>Neoplasie linfoidi</u>	4
2.a.I	<u>Linfomi / malattia di Hodgkin</u>	4
	Stadiazione di Ann Arbor.....	5
	Sottotipi di linfomi Hodgkin classico.....	5
	Predominanza linfocitaria nodulare.....	6
2.a.II	<u>Linfomi non-Hodgkin</u>	6
	Possibile classificazione:.....	6
	Linfomi indolenti.....	7
	Linfoma follicolare.....	7
	Leucemia linfatica cronica B.....	8
	Linfoma linfoplasmocitico (immunocitoma).....	8
	Linfoma MALT.....	8
	Linfomi aggressivi.....	9
	Linfoma diffuso a grandi cellule B.....	9
	Linfoma immunoblastico.....	9
	Linfomi altamente aggressivi.....	9
3	<u>Lesioni epatiche</u>	10
3.a	<u>Lesioni benigne</u>	10
3.a.I	<u>Epiteliali</u>	10
	Insorgenza dagli epatociti:.....	10
	Adenoma epatico.....	10
	Iperplasia nodulare focale.....	10
	Insorgenza dai dotti biliari:.....	10
	Amartoma biliare.....	10
	Adenoma biliare.....	10
	Cistoadenomi biliari.....	10
3.a.II	<u>Non epiteliali</u>	11
3.b	<u>Lesioni maligne</u>	11
3.b.I	<u>Epiteliali</u>	11
	Carcinoma epatocellulare.....	11
	Colangiocarcinoma.....	11
	Epatoblastoma.....	11
3.b.II	<u>Non epiteliali</u>	11
	Angiosarcoma.....	11
	Emangioendotelioma maligno.....	11
	Linfomi e sarcomi.....	11

1 AVVERTENZE

Questa è una piccola raccolta di appunti del corso integrato di Anatomia Patologica.

Questi appunti possono contenere errori e/o informazioni non corrette e/o non aggiornate.

Le informazioni qui contenute non possono essere utilizzate da sole per ottenere una conoscenza sufficiente della materia. Si consiglia di seguire un testo specifico per uno studio approfondito, corretto e aggiornato, oltre le lezioni del professore.

Questi appunti vengono rilasciati sotto la licenza: [Licenza Creative Commons](#).

Potete copiare e distribuire in tutta libertà questa opera purché non venga fatto per scopi commerciali.

Potete modificare quest'opera purché ne riconosciate la paternità e l'origine a me e mi avvisiate delle modifiche avvenute e la pubblicate con la stessa licenza con cui viene rilasciata.

L'immagine in prima pagina del pinguino è l'avatar che spesso uso nei forum in cui scrivo ed è il logo principale del mio sito web(www.marionline.it).

L'intero documento è stato scritto (o rielaborato) con [openoffice](#).

Versione documento: v0,1.

CHANGELOG

- Aggiunta inizio lesioni epatiche

Mario Santagiuliana

2 Proliferazioni neoplastiche dei globuli bianchi

Classificate in:

- neoplasie linfoidi
- neoplasie mieloidi
- istiocitosi

2.a Neoplasie linfoidi

Classificazione con il metodo REAL (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasia).

Si distinguono cinque categorie:

- 1) neoplasia dei precursori B cellulari
- 2) neoplasia delle cellule B periferiche
- 3) neoplasia dei precursori T cellulari
- 4) neoplasia delle cellule T/NK periferiche
- 5) linfoma di Hodgkin

2.a.1 Linfomi / malattia di Hodgkin

I linfomi di Hodgkin si possono suddividere in due entità:

- forma classica
- predominanza linfocitaria nodulare

La forma classica comprende 4 classici istotipi:

- 1) sclerosi nodulare
- 2) cellularità mista
- 3) ricca di linfociti (molti linfociti e poche cellule tumorali)
- 4) deplezione linfocitaria (elementi cellulari come sarcomi)

Il tipo classico deriva dalle cellule B mature dei centri germinativi (una minor parte deriva dai T linfociti post-timici periferici).

Se non trattata ha un comportamento maligno, insorge di solito nei linfonodi, giovani adulti, c'è un esiguo numero di cellule neoplastiche (di Hodgkin e Reed-Stenberg) con un importante background infiammatorio (per cui c'è rischio di sbagliare diagnosi).

La diagnosi la si fa solo con la biopsia, non c'è un altro modo ed è molto difficile da fare (ricordare la storia raccontata nel film di Nanni Moretti "Caro diario").

Si tratta di una neoplasia linfoide da cellule mononucleate (Hodgkin) e plurinucleate (Reed-Stenberg) che risiedono in un infiltrato di cellule reattive miste (linfociti, eosinofili, neutrofili, istiociti, plasmacellule, fibroblasti e collagene).

Ci sono due picchi di distribuzione nella popolazione a 13 - 35 anni di età e poi in età avanzata.

Spesso vi è una pregressa mononucleosi infettiva soprattutto in soggetti immunodepressi HIV +.

Sedi coinvolte in ordine di frequenza:

- linfonodi cervicali 75%
- mediastino
- linfonodi ascellari
- linfonodi periaortici

- molto raro ad esordio primitivo extranodale → TAC total body da fare!
- 55% sono in stadio I o II (stadiazione Ann Arbor, descritta più avanti)
- 60% dei casi ha coinvolgimento mediastinico e spesso ci si accorge quando inizia la migrazione del tumore
- coinvolgimento splenico nel 20% dei casi ed è associata ad un incremento della disseminazione extranodale
- colonizzazione del midollo osseo nel 5% dei casi

Clinica:

A - tumefazione linfonodale senza sintomi.

B - stadio in cui ci sono i sintomi: febbre, sudorazione notturna, perdita di peso, prurito.

Normalmente i linfonodi sono a forma di fagiolo, se tondi → sospetto; se il linfonodo perde l'ilo → sospetto (se si trova in linfonodo sovraclaveare → sospetto di qualcosa di grave).

Le caratteristiche macroscopiche del linfonodo da valutare sono: aumentato o meno, capsulato, aspetto a carne di pesce, a volte aspetto lobulato.

Le cellule di Reed-Stenberg e Hodgkin per fare diagnosi una volta trovate sono una condizione necessarie ma non sufficienti. Rappresentano lo 0,1 - 10% delle cellule, sono molto grandi, citoplasma basofilo, binucleate o bilobate, i nuclei sono belli rossi → eosinofili. Esiste la variante lacunare delle cellule di Reed-Stenberg che nella forma classica vanno incontro a "mummificazione". Un'ulteriore variante sono le linfocitiche o L&H con nuclei simili a "pop-corn".

Immunofenotipo:

CD30+ (presente nel linfoma di Hodgkin, linfoma anaplastico, carcinoma embrionale del testicolo), CD15+(nel 75-80%), CD45-, CD20+(nel 40% e di solito debole), CD3 (marcatore dei T) è molto raro.

Ricordarsi che le cellule di Reed-Stenberg sono molto grandi con al centro un puntino rosso detto "DOT".

Importante la diagnosi differenziale con i tumori germinali mediastinici.

STADIAZIONE DI ANN ARBOR

Stadio I: coinvolgimento di un'unica stazione linfonodale o di una struttura linfoide.

Stadio II: coinvolgimento di uno o più linfonodi sullo stesso lato del diaframma.

Stadio III: coinvolgimento di linfonodi sui due lati del diaframma.

Stadio IV: coinvolgimento sedi extranodali.

Il linfoma di Hodgkin è quasi sempre una malattia curabile ma bisogna stare attenti che nei bambini dopo 20-30 anni dalla terapia si possono presentare secondi tumori in seguito alle radiazioni e bisogna monitorarli (specialmente la tiroide).

SOTTOTIPI DI LINFOMI HODGKIN CLASSICO

SCLEROSI NODULARE

La forma più comune: 70%.

Prevale: la variante lacunare delle cellule di Reed-Stenberg; bande di collagene che circondano almeno un nodulo; ricco infiltrato leucocitario di eosinofili.

Spesso ha un esordio mediastinico 80% dei casi con predilezione dei linfonodi cervicali bassi, sovraclaveari e mediastinici; spesso è associato alla malattia di Burkitt(50%) per cui infezione di EBV.

Presenza di sintomi sistemici (stadio B): 40%.

Immunofenotipo definito precedentemente.

(Ocio: nella deplezione leucocitaria la fibrosi è intorno alle singole cellule, nella sclerosi nodulare è intorno a gruppi di cellule).

CELLULARITÀ MISTA

È una via di mezzo, dentro si può trovare un po' di tutto, è il 25-30% dei casi. Età media 37 anni prevalente nei maschi, specialmente HIV+ e nei paesi in via di sviluppo.

Non ci sono le bande di collagene altrimenti sarebbe sclerosi nodulare.

Cellule di Reed-Stenberg abbondanti, cellule infiammatorie di vario tipo con la prevalenza di una linea cellulare.

Prognosi sovrapponibile a quella della sclerosi nodulare, forse un po' peggiore perchè è allo stadio III.

RICCA DI LINFOCITI

Forma rara, rare forme di cellule di Reed-Stenberg in un background linfocitario, 5% dei linfomi di Hodgkin.

Età media è 70 anni.

Raramente sintomatico, in stadio I o II.

Si osserva l'assenza della zona T posta tra due noduli, le cell.di Reed-Stenberg sono intorno alla zona mantellare (intorno al centro germinativo), esordio nei linfonodi periferici (superficiali).

Immunoistotipo un po' differente:

negativo: CD45 e CD20

positivo: CD15 e CD30

associazione ad EBV nel 30% dei casi.

Prognosi buona - eccellente.

DEPLEZIONE LINFOCITARIA

Rara (anche perchè sono cambiate le definizioni e si è spostato in un gruppo di malattie non Hodgkin).

Scarsa componente linfocitaria, ipotesi di diagnosi differenziale con sarcomi e melanomi (quando non si capisce cos'è potrebbe essere un melanoma metastatico).

Coinvolgimento selettivo degli organi retroperitoneali e non nei linfociti periferici → 70% si scoprono in fase avanzata, se c'è tanta fibrosi entra in diagnosi differenziale con una sclerosi nodulare.

Osservata negli anziani, HIV+, associazione ad EBV.

PREDOMINANZA LINFOCITARIA NODULARE

Si trovano le cellule L&H: forse cellule B del centro germinativo.

Neoplasia monoclonale di cellule B, con proliferazione nodulare come cellule a "pop-corn" o "L&H".

Età 30-50 anni, coinvolgimento mediastinico, milza e midollo, più frequente nei maschi, esordio allo stadio I o II. Bassa aggressività e lento sviluppo, linfomi indolenti.

Immunofenotipo:

positivo: CD20, CD79a, CD45, EMA nel 50%(Ag epiteliiale di membrana), CD30 raro

assente infezione di EBV.

Buona sopravvivenza a 10 anni, non è chiaro se la terapia immediata sia necessaria.

2.a.II Linfomi non-Hodgkin

POSSIBILE CLASSIFICAZIONE:

- linfomi indolenti (sopravvivenza in anni)
 - forme sistemiche: tutto l'organismo es. B-CLL, T-CLL → biopsia del midollo osseo

- forme linfonodali: follicolari e a cellule mantellari
 - forme extranodali: linfoma MALT, micosi fungoide

 - linfomi aggressivi (sopravvivenza in mesi)
 - diffuso a grandi cellule B
 - linfoma anaplastico a grandi cellule
 - linfoma a cellule T periferiche
 - linfomi ad alta aggressività (sopravvivenza in settimane)
 - linfoma di Burkitt (il più importante)
 - linfoma/leucemia linfoblastica B
 - linfoma/leucemia linfoblastica T
 - linfoma a cellule T dell'adulto (HTLV-1)
- (quella sopravvivenza è se non sono trattati).

LINFOMI INDOLENTI

LINFOMA FOLLICOLARE

Neoplasie che nascono dal centro germinativo, piccole cellule clivate (centrociti) e grandi cellule clivate e non (centroblasti).

Età media a 55 anni, linfonodi indolenti, tendenza all'evoluzione in linfomi B a grandi cellule indipendentemente dalla terapia (dopo circa 10 anni).

CARATTERISTICHE ARCHITETTURALI:

- Diffusa nodularità con scarsissima variazione della taglia e forma dei follicoli, i follicoli secondari sono tutti uguali
- Bordi dei follicoli poco definiti per la scarsa rappresentazione del mantello e zona marginale
- Elevato numero di follicoli per campo microscopico
- Frequente superamento capsulare con cellule linfoide nel tessuto adiposo perilinfonodale e nel lume dei vasi

CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE

Assenza di macrofagi, assenza della polarizzazione follicolare come invece si osserva nelle forme reattive, elementi linfonodali neoplastici con nuclei elevati nella zona interfollicolare dove normalmente vi sono i piccoli linfociti.

Colonizzazione progressiva del linfonodo dal centro germinativo.

IMMUNOFENOTIPO

Marcatori B espressi: CD20, CD79a, CD64.

Espressione del CD10 (Ag CALLA) nel 60% delle cellule.

No espressione di CD5, CD43 e CD23(espresso in altri linfomi).

Bcl-2: 100% nei linfomi a piccole cellule clivate, nel'85% dei linfomi follicolari misti e nel 75% delle forme a grandi cellule.

Ig di superficie +++

CD5 -

CD10 ++

CD23 -/+

CD 19, 20, 79a +

bcl-2 è una proteina che inibisce l'apoptosi e favorisce la prolungata sopravvivenza, normalmente è bloccata, mRNA di bcl-2 è presente ma non viene tradotto.

Dopo trapianto di midollo osseo, la scomparsa delle cellule con traslocazione suggeriscono una possibile guarigione.

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA B

O linfoma linfocitico B

età sopra i 60 anni, 5% dei LNH, rari prima dei 30 anni, 80% delle diagnosi sono in stadio IV, viraggio in sindrome di Reicht nel 10-20%.

Nel linfonodo tanti piccoli linfociti. Nel sangue periferico tante cellule piccole e fragili → nel vetrino ombre. Midollo osseo è infiltrato, come la polpa bianca e rossa della milza e gli spazi periportal del fegato.

IMMUNOFENOTIPO

S-IgM / IgG

CD5 + nel 90-95%

CD19, 20 +

CD23 +

CD10 -

marcatori prognostici positivi con CD4 elevati e ki67 basso.

LINFOMA LINFOPLASMOCITICO (IMMUNOCITOMA)

Piccoli linfociti con maturazione verso plasmacellule.

Neoplasia a cellule B degli anziani 60-70 anni. Le plasmacellule neoplastiche secernono IgM monoclonali spesso in quantità sufficiente a dare una sindrome da iperviscosità: macroglobulinemia di Waldenstrom.

IMMUNOFENOTIPO

S-IgM / Ig D

CD5+

CD10-

CD19, 20, 79a è

CD23-

CD43+

ciclina d1 + ←aiuta a fare diagnosi differenziale

LINFOMA MALT

Forma extranodale.

Tessuto normale: placche di Peyer, spesso nascono dove non c'è tessuto linfoide.

Chiave: lesioni linfo-epiteliali.

Sedi: stomaco, intestino, gh.salivari, tiroidi in chi ha tiroidite di Hashimoto, gh.lacrimali, congiuntiva, cute.

Follicolo reattivo è circondato da cellule tumorali con linfociti di piccola e media taglia di aspetto simil centrocita con citoplasma chiaro che invade.

IMMUNOFENOTIPO

IgM+

CD5, 10 -
CD20, 21 +
CD3 -
CD43 +/-
ciclina d1 -

Il 90% di chi ha il linfoma MALT è HL0+
Helicobacter pylori induce la formazione di tessuto MALT.
Dando antibiotico a chi ha questa infezione si può vedere una scomparsa del linfoma.
Se tende ad evolvere da basso grado ad alto grado è un macello.

LINFOMI AGGRESSIVI

Linfoma diffuso a grandi cellule B.
Linfoma anaplastico.
Linfoma a cellule T periferiche.

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

Può essere anche una evoluzione dal grado più basso.
È aggressivo: mitosi e superamento tessuti molli.
Possono avere cellule simili a quelle di Reed-Stenberg.

IMMUNOFENOTIPO

CD19, 20 +
variabile CD10 e bcl-6
CD30 +

LINFOMA IMMUNOBLASTICO

Linfoma primitivo a grandi cellule del mediastino è la varietà sclerosante →→ diagnosi differenziale con Hodgkin.

IMMUNOFENOTIPO

Ig -
CD5, 10 -
CD20, 79a +

LINFOMI ALTAMENTE AGGRESSIVI

Linfoma di Burkitt → nel 2008 si sono fatti i 50 anni dalla scoperta fatta in Uganda
linfomi/leucemia linfoblastica B/T
linfomi/leucemie a cellule T dell'adulto (HTLV-1)

o linfomi non Hodgkin a piccole cellule non clivate. Moltissime le mitosi → abbondanti macrofagi che fagocitano detriti cellulari (effetto "cielo stellato") è una forma HIV correlata.
Alto rischio di coinvolgimento del S.N.C.
Crescita espansiva.

3 Lesioni epatiche

Si possono distinguere:

- lesioni benigne
 - epiteliali (insorgenza dagli epatociti o dai dotti biliari)
 - non epiteliali
- lesioni maligne
 - epiteliali
 - non epiteliali

3.a Lesioni benigne

3.a.1 Epiteliali

INSORGENZA DAGLI EPATOCITI:

ADENOMA EPATICO

solitari, sottocapsulari, solidi e ben capsulati, rari prevalentemente solitari.

Dov'è giovani che assumono contraccettivi (riduzione dopo sospensione), soggetti che hanno assunto anabolizzanti androgeni.

Caratteri istologici:

epatociti, non ci sono triadi portalì e vene centrali (non si vede con la sola citologia).

Può essere in sede sottocapsulare con possibile rottura.

Diagnosi differenziale con altre forme benigne e con l'epatocarcinoma.

IPERPLASIA NODILARE FOCALE

Non è comune, spesso in donne giovani (forme contraccettivi orali), asintomatico.

Diagnosi differenziale con cirrosi epatica → processo cronico progressivo e ingravescente di noduli fibrotici nel fegato.

E' una lesione focale di anche 6-7 cm.

INSORGENZA DAI DOTTI BILIARI:

AMARTOMA BILIARE

Frequentemente associata a malattia policistica, tanti noduli diffusi che colonizzano il fegato.

ADENOMA BILIARE

Alcuni la chiamano: proliferazione biliare benigna.

Tumorlets: piccoli ammassi di tessuto neuroendocrino.

Lesione biancastra ecc. con depressione al centro, tipica delle lesioni secondarie ma è benigna.

CISTOADENOMI BILIARI

Grosse lesioni, pluricamerate, policistiche.

Ep. cilindrico o colonnare o mucosecerno di tipo biliare.

In diagnosi differenziale con il cistoadenoma dell'ovaio borderline.

3.a.II Non epiteliali

Il più frequente è l'emangioma da complicità solo se è sotto la Glissoniana, con il colodoppler si riescono a vedere i flussi. Possono andare incontro a calcificazioni.

3.b Lesioni maligne

3.b.I Epiteliali

CARCINOMA EPATOCELLULARE

Sono verdi, molli e necrotici perchè la vascolarizzazione è insufficiente ma anche per trombosi della v. porta (morte nel firo di pochi gg). E' verde perchè si conserva la capacità di produrre bile ma viene persa la polarità.

95% dei cancri in pazienti con cirrosi epatica, sono più numerosi di quelli che si immaginano.

50% sono reperti casuali.

Veri aspetti macroscopici.

Ha una forma trabecolare, altre hanno forma ghiandolare → diagnosi differenziale con metastasi ghiandolari, ricordare che simulano le caratteristiche delle lesioni secondarie.

Con cellule chiare, fuse, piccole celle, non coese, grani cell.

Il fibrolamellare ha un'ottima prognosi, ha un andamento geografico particolare, in Giappone sono descritti più casi ed esprime citocheratina 8.

COLANGIOCARCINOMA

Tumori duri di aspetto lardaceo.

EPATOBLASTOMA

3.b.II Non epiteliali

ANGIOSARCOMA

Le segnalazioni più importanti sono state fatte a Marghera per la polimerizzazione delle plastiche. Malattia rarissima => esposizione a cloruro di vinile.

EMANGIOENDOTELIOMA MALIGNO

LINFOMI E SARCOMI