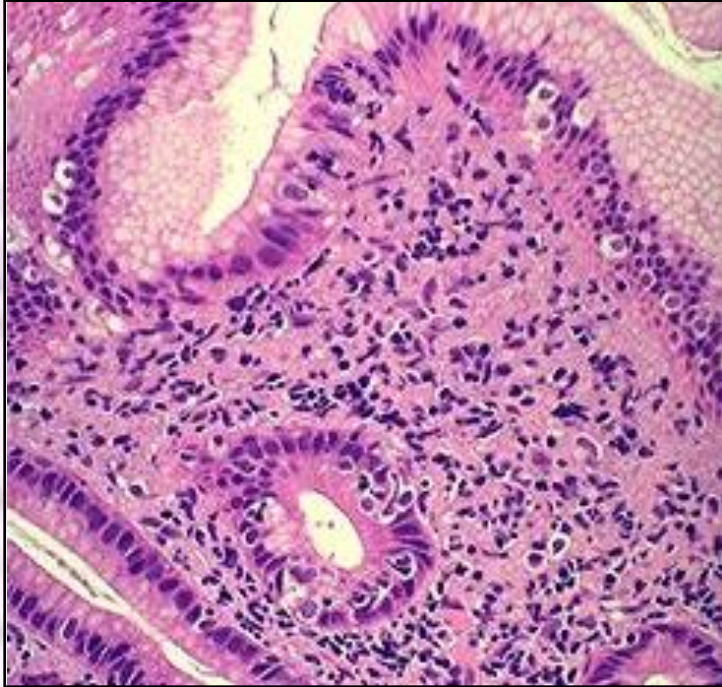


Curso de Patologia Digestiva



Neoplasias Linfóides do Tracto Gastro-Intestinal

Aspectos Histológicos

Sofia Loureiro dos Santos
Serviço de Anatomia Patológica
Hospital Fernando Fonseca, EPE



SPG, Lisboa, 29 Setembro/2010

Linfomas Gastro-intestinais

Linfomas GI primitivos - 30 - 50% dos linfomas extra-nodais

- **Linfomas Não Hodgkin** (Linfomas Hodgkin GI – raríssimos)
- LNH GI – 4 a 16% de todos os LNH
- LNH envolvem o tracto GI - 25% dos casos

Critérios

LNH GI primitivo

- Limitado ao tracto GI e aos gânglios adjacentes (*Dawson et al, 1961*)
 - pequenos focos na medula óssea ou fígado **não excluem** LNH GI primário
- Maior volume tumoral no tracto GI
 - estômago, intestino delgado – ocidente
 - Intestino delgado, estômago - médio oriente
 - Esófago, cólon e recto – raro

Linfomas Gastro-intestinais (OMS)

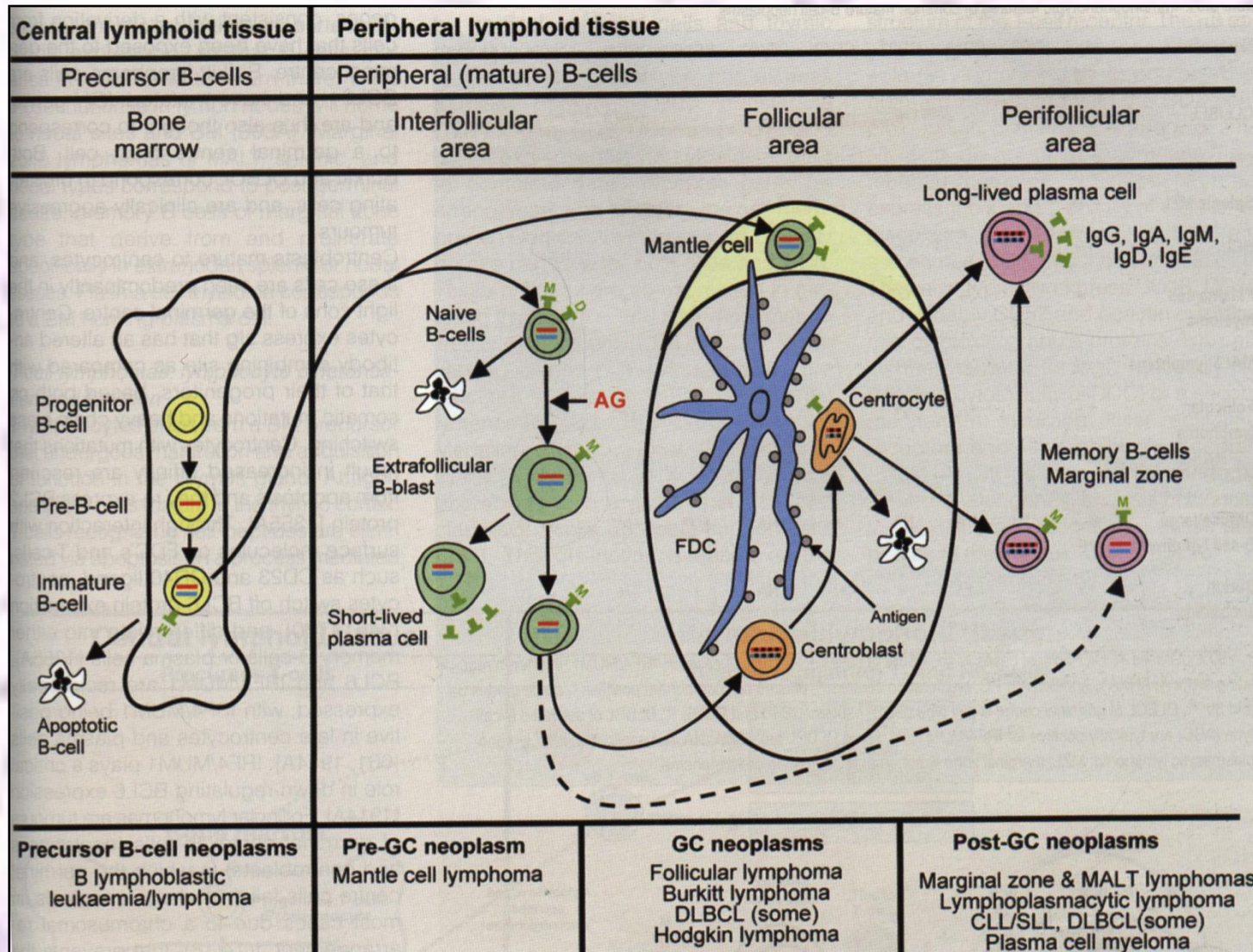
- Linfomas não Hodgkin de células B
 - **Linfoma MALT**
 - Linfoma difuso de grandes células
 - com componente MALT
 - sem componente MALT
 - **Linfoma do manto (polipose linfomatosa múltipla)**
 - Linfoma folicular
 - **Linfoma de Bürkitt**
 - Linfoma associado a imunodeficiência
- Linfomas não Hodgkin de células T e NK
 - **Linfoma associado a enteropatia (EATL)**
 - Outros linfomas não associados a enteropatia
 - Linfoma de tipo nasal / NK
 - Outros

Estadiamento

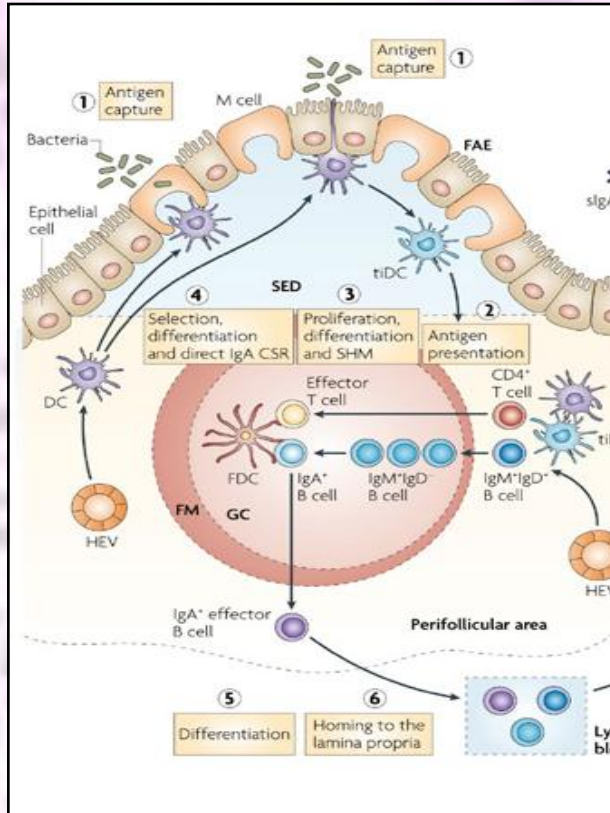
Ann Arbor (modificado por Musshoff)

- I_E – confinado à parede
- II_{1E} – ggs regionais contíguos
- II_{2E} – ggs não contíguos
- III_E – envolvimento em ambos os lados do diafragma
- III_S - envolvimento baço
- III_{E+S} - envolvimento em ambos os lados do diafragma e do baço
- IV – envolvimento MO ou outros órgãos não linfóides

Diferenciação das células B



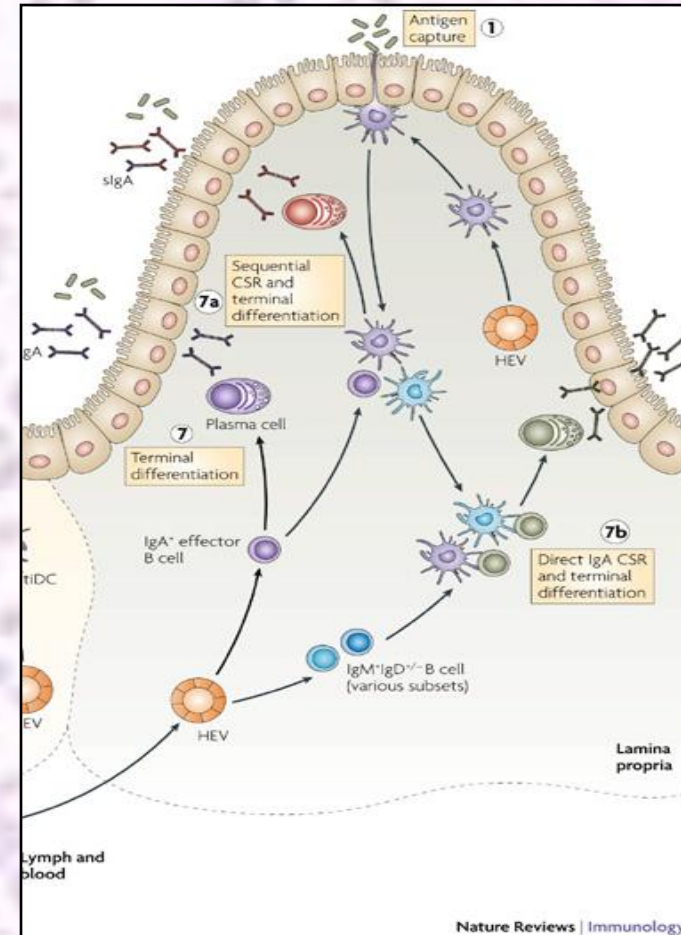
Placas de Peyer



- FDC – imunocomplexos (excepto IgD)
- centroblastos e centrocitos (excepto IgD)
- macrófagos (corpos tingíveis)
- linfocitos B - manto - sIgs μ e δ
- linfocitos B – marginal - até ao epitélio (sIgs μ mas não δ)
- linfocitos T - para-marginal; imunoblastos B (IgA); vénulas de endotélio alto (recirculação)

Lâmina própria

- Plasmocitos – IgA (IgA1/IgA2 – 50%), IgM, IgG e IgE I
 - IgA + cadeia J + IgM + componente secretor (SC) - complexo (IgA-(IgM)-J-SC) - transportado através dos enterócitos para o lumen intestinal
- Linfócitos B e T – (T - 50% - HML1/CD103) CD4:CD8 é de cerca de 4:1
- Macrófagos
- Linfócitos intra-epiteliais [CD3(+), CD8(+), CD5(-)] - intestino delgado e colon. (HML1/CD103)



Mucosa-associated Lymphoid Tissue

MALT

- **GALT** - *Gut-Associated Lymphoid Tissue* - intestino delgado - íleon terminal, válvula íleo-cecal, apêndice íleo-cecal, colon e recto
- BALT - Bronchus-Associated Lymphoid Tissue
- **MALT adquirido** - glândulas salivares, tiroideia, estômago - dependentes de **estimulação antigénica e mecanismos de autoimunidade**

Mucosa-associated Lymphoid Tissue

MALT

Pool comum de linfocitos, que migram preferencialmente entre as mucosas – *homing* - *capacidade de recirculação e migração entre as mucosas*

- factores quimiotácticos libertados pelos epitélios glandulares
- moléculas de adesão localizadas nos endotélios das vénulas da lâmina própria

Linfoma MALT GI

Estímulo antigénico - processo inflamatório crónico

- *Helicobacter pylori* (MALT gástrico)
- *Campylobacter jejuni* (MALT jejuno – IPSID – *immunoproliferative small intestinal disease*)
- Autoimunidade

Estômago – 85% dos casos

Intestino delgado – IPSID ou doença das cadeias pesadas α

Estádio I / II

Estádio IV – 2 a 20%

Linfoma MALT GI

Estímulo antigénico - processo inflamatório crónico

- *Helicobacter pylori* (MALT gástrico)
- *Campylobacter jejuni* (MALT jejuno – IPSID – *immunoproliferative small intestinal disease*)
- Autoimunidade

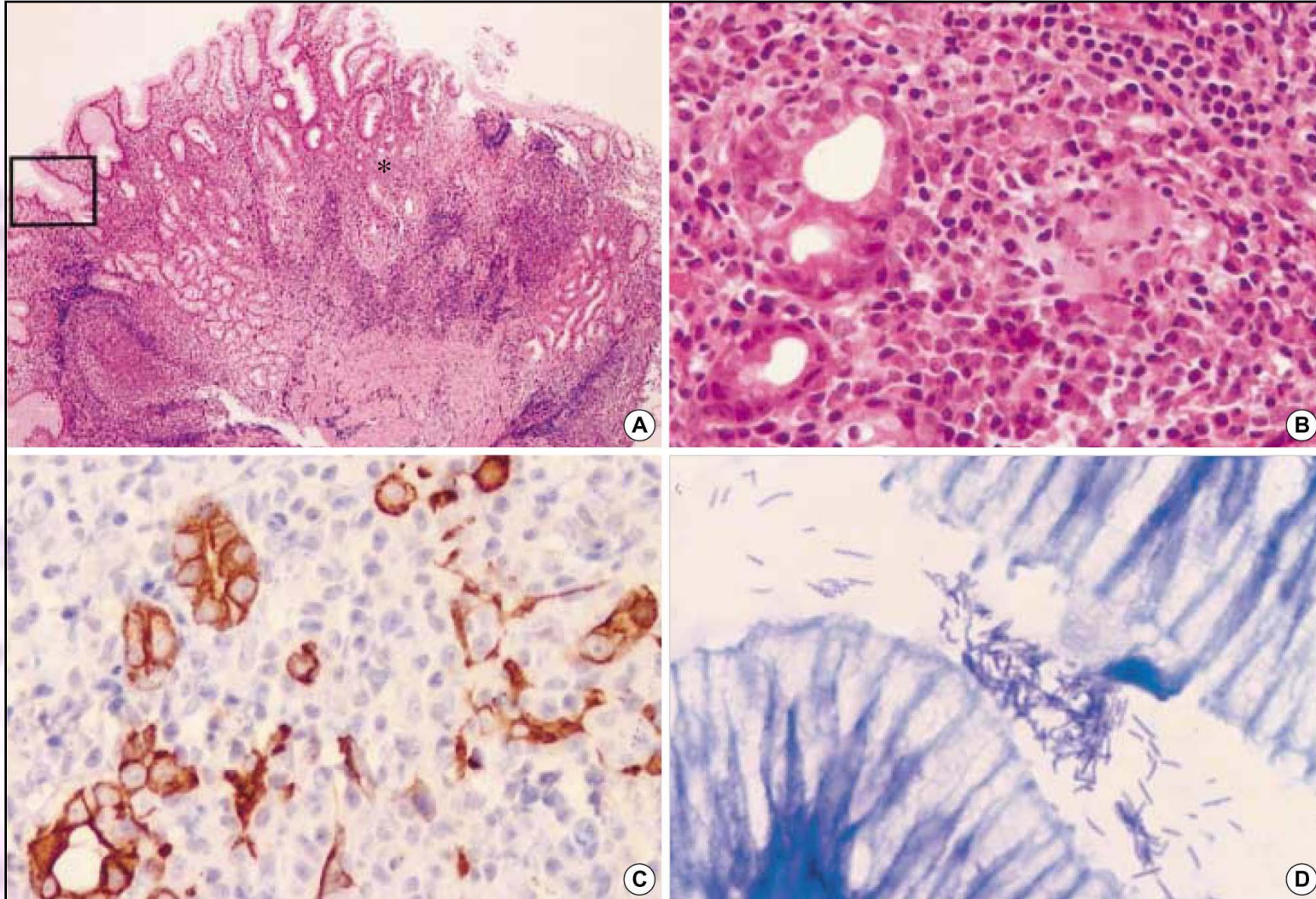
Estômago – 85% dos casos

Intestino delgado – IPSID ou doença das cadeias pesadas α

Estádio I / II

Estádio IV – 2 a 20%

Linfoma MALT Gástrico



Linfoma MALT Gástrico

Diagnóstico diferencial

Processo inflamatório reactivo – gastrite por *Helicobacter pylori*

Monoclonalidade – Imunofenotipo e genética molecular

Linfoma do manto - Ciclina D1 (+)

Linfoma linfocítico – CD5 e CD23 (+)

Linfoma folicular – CD10 (+)

IPSID – cadeias pesadas α , sem cadeias leves

t(11;18)(q21;q21) – API2-MALT1

t(1;14)(p22;q32) – BCL10

t(14;18)(q32;q21) – MALT1

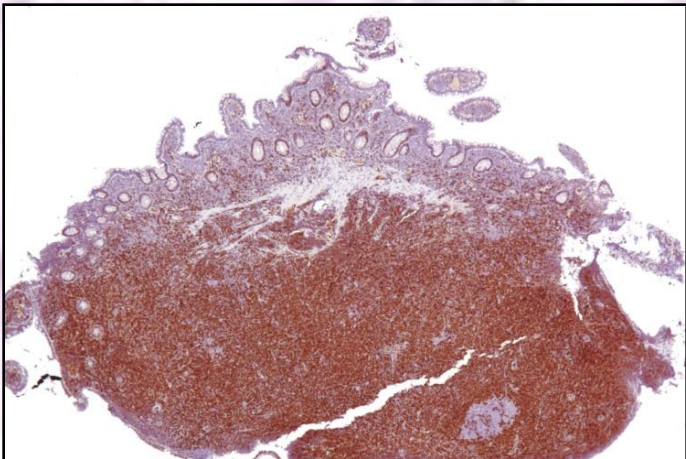
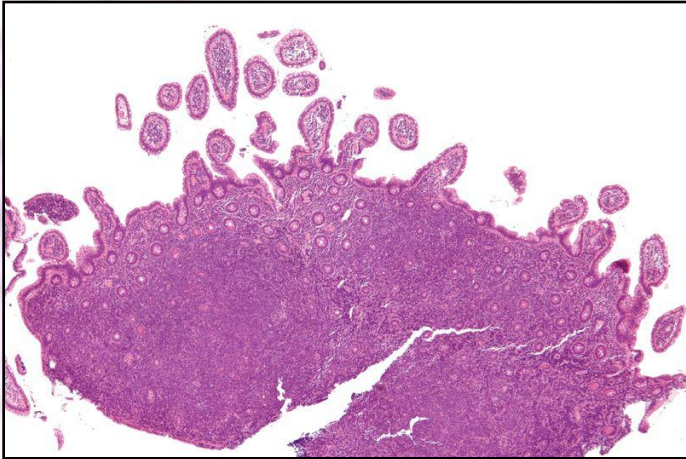
t(3;14)(p14.1;q32) – FOXP1

trissomia 3 e 11

IgM	+
CD20	+
CD79a	+
CD21	+
CD35	+
CD10	-
CD23	-
CD5	-
CD43	+/-
CD11c	+/-
BCL6	-
<i>BCL10</i>	+

Linfoma do manto

Polipose Linfomatosa Múltipla



Estádio III / IV

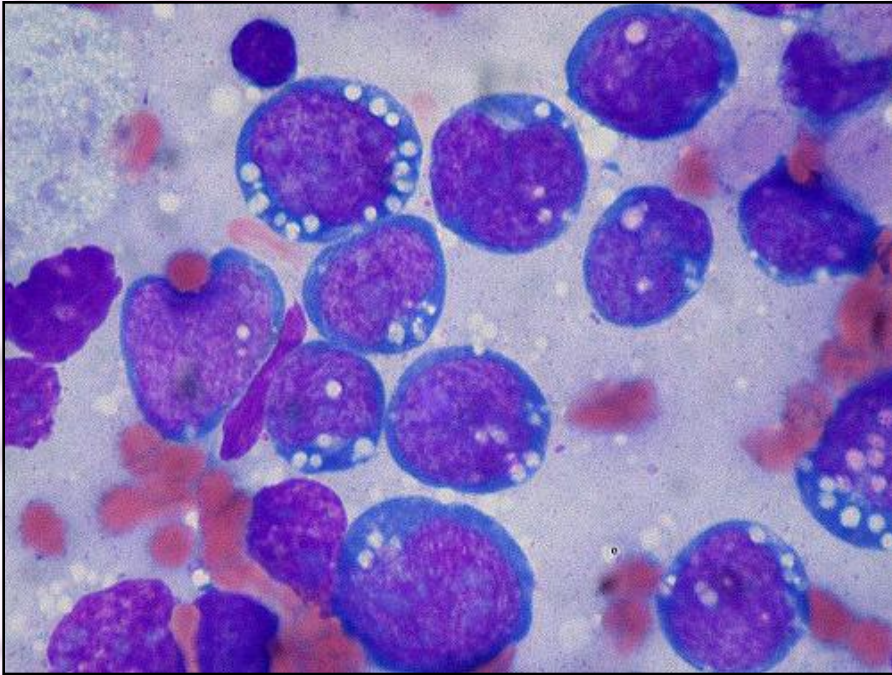
Variantes:

- Pequenas células
- Tipo zona marginal
- Blastóide
- Pleomorfica

t(11;14)(q13;q32)

IgM/IgD	+
CD20	+
FMC-7	+
CD10	-
CD23	-
CD5	+
CD43	+
BCL6	-
BCL2	+
cyclin D1	+

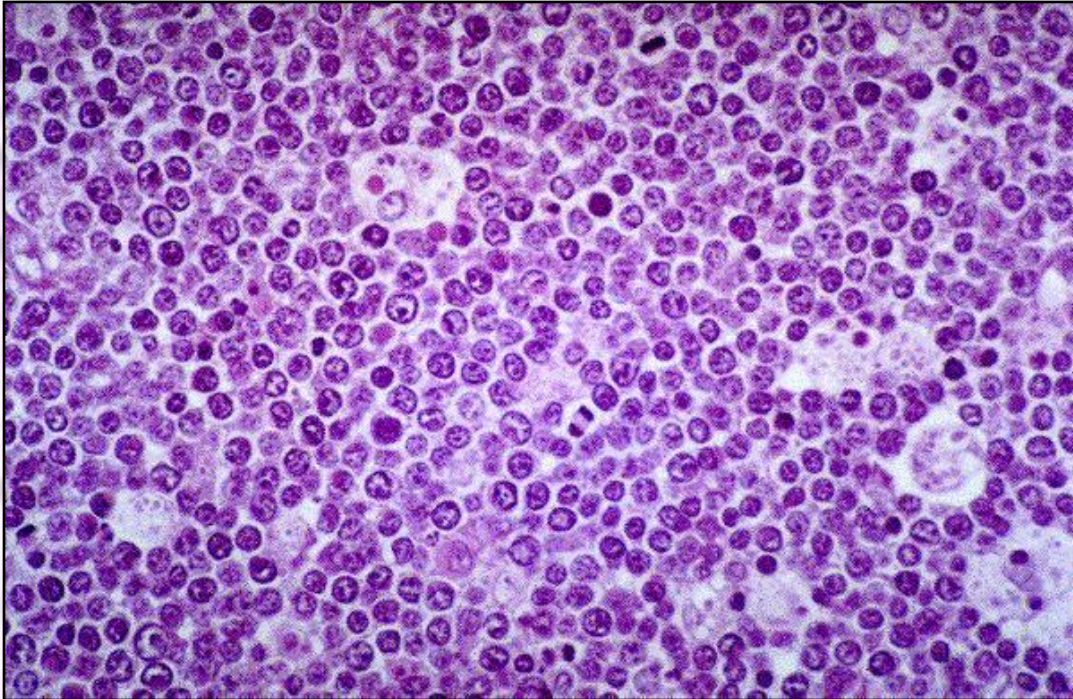
Linfoma de Bürkitt



Variantes

- Endémica – África Equatorial, crianças, 2♂:1♀
EBV, malária (persistente activação B policlonal – reactivação céls. B memória)
Arbovírus – promotor
Maxilar inferior, outros ossos da face, outros órgãos
- Esporádica – crianças e jovens adultos, 2/3♂:1♀
EBV – 30%
Tracto gastro-intestinal - válvula íleocecal, outros órgãos
- Associada a ID – contexto de HIV
EBV – 20-40% (mesmo mecanismo que na endémica?)
Gânglios linfáticos e MO

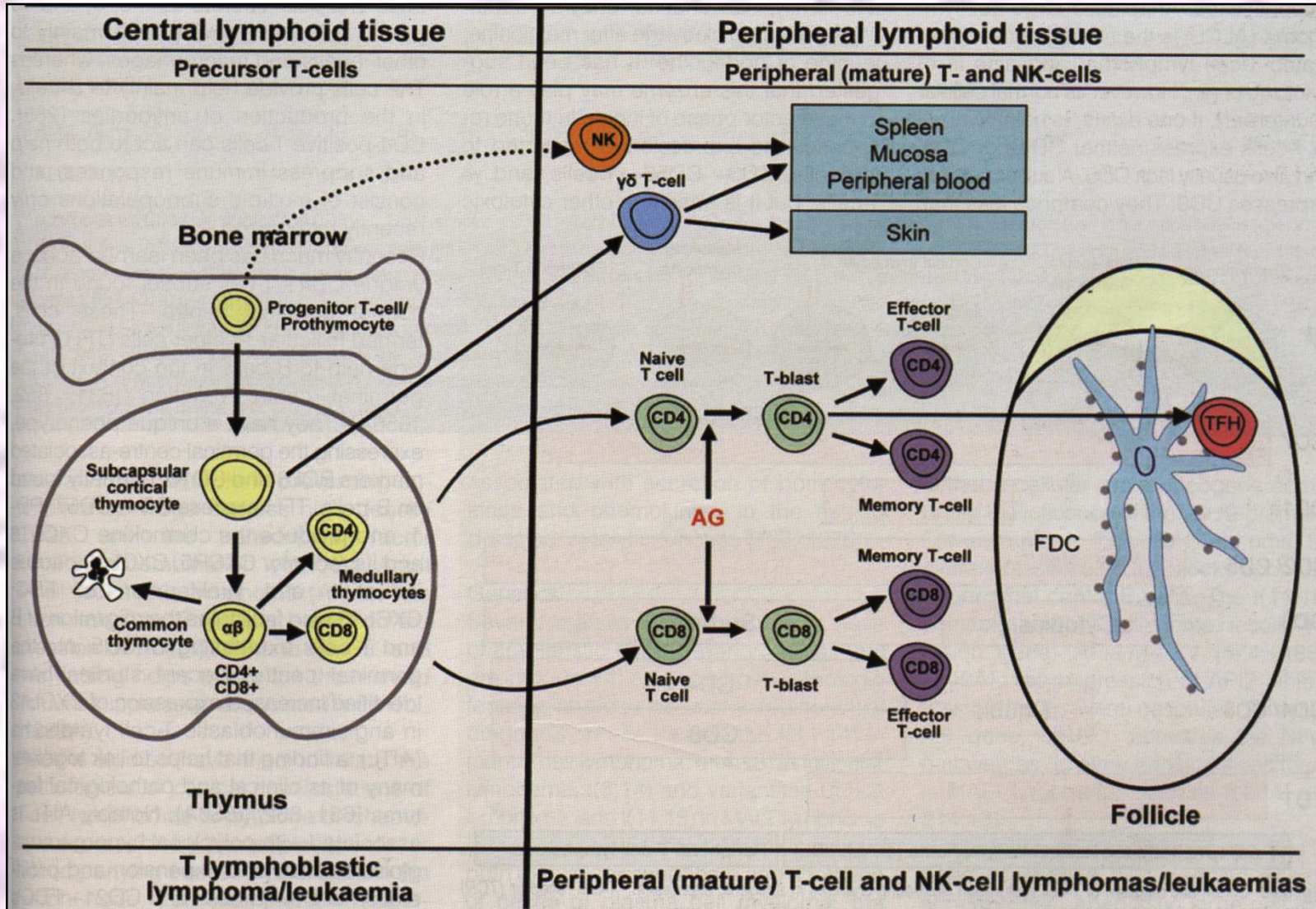
Linfoma de Bürkitt



IgM	+
CD20	+
BCL6	+
CD10	+
CD38	+
BCL2	-
CD43	+
TdT	-
BCL2	+

Translocação *MYC* /*Ig*

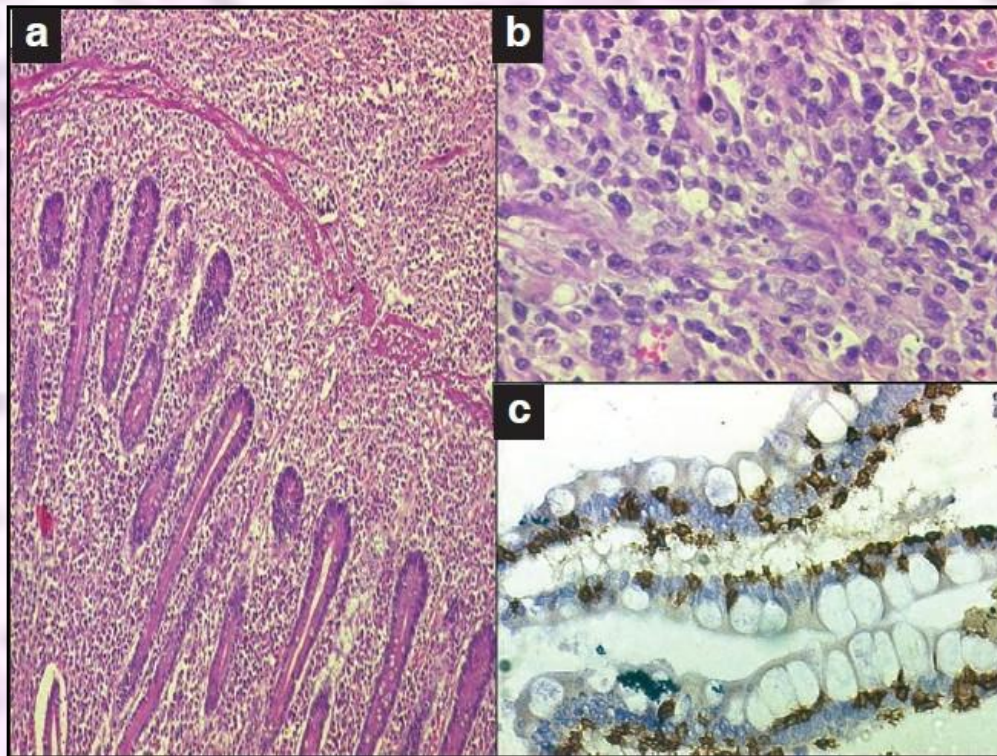
Diferenciação das células T



Linfoma T associado a Enteropatia EATL

Linfocitos T intraepiteliais – jejuno / íleon

- Células grandes, fundo inflamatório Mucosa adjacente – atrofia vilositária associado a doença celíaca (HLA DQ2 / DQ8), dermatite herpetiforme, hipoesplenismo



CD3	+
CD5	-
CD7	+
CD8	+/-
CD4	-
CD103	+
TCRβ	+/-
<i>CD30</i>	+

Componente intraepitelial

CD3	+
CD5	-
CD8	-
CD4	-

TRB@, TRG @
HLADQA1*0501, DQB1*0201

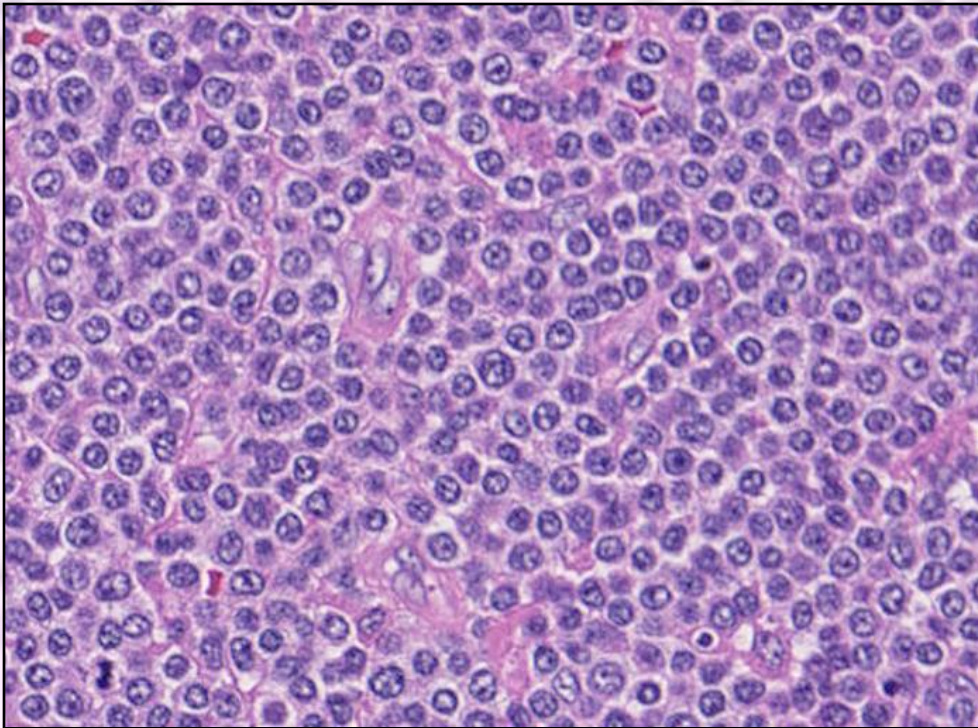
amplificações 9q31.3
delecções 16q12.1

Linfoma T associado a Enteropatia

EATL II

Linfocitos T intraepiteliais – jejuno / íleon

- 10 – 20% - variante monomórfica (ESTL II), não associada a doença celíaca - células dimensão média



CD3	+
CD5	-
CD8	+
CD4	-
CD56	+
TCR β	+
<i>CD30</i>	+

TRB@, TRG @
HLADQA1*0501, DQB1*0201

amplificações 9q31.3
delecções 16q12.1