

LINFOMAS DE GRANDES CÉLULAS B SEM EXPRESSÃO DE CD20

José Vassallo; julho de 2019

Introdução

Dando continuidade ao diagnóstico de linfomas de grandes células B (texto anterior neste site), abordaremos um grupo de linfomas de grandes células B que não expressam CD20.

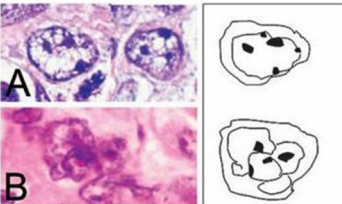
A falta de expressão de CD20 em uma neoplasia B pode ser explicada de duas formas:

1- *Biologia celular*: neste grupo estão incluídas neoplasias derivadas de fases da evolução das células linfoides B, quando o CD20 não é expresso. Isto pode ocorrer em fases muito precoces (linfomas/leucemias de células precursoras ou imaturas B), ou nas fases mais tardias, já na diferenciação das células linfoides B para plasmócitos.

2- *Depleção de antígenos CD20* secundária a tratamento por anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe/mabthera). Mais raramente, a causa de depleção de antígenos CD20 pode ocorrer na transformação da célula linfóide B pelo vírus de Epstein-Barr (EBV).

A título de revisão, o esquema 1 mostra o painel imunoistoquímico preconizado para o estudo dos linfomas de grandes células B com expressão de CD20 e o esquema 2 inclui a lista de entidades correspondentes.

LINFOMAS NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B

	COM EXPRESSÃO DE CD20 MORFOLOGIA MAIS FREQUENTEMENTE CENTROBLÁSTICA
---	---

PAINEL A SER UTILIZADO:

- CD3: AVALIAÇÃO DE LINFÓCITOS T REATIVOS
- CD5: LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B CD5+
- CD30: VALOR PROGNÓSTICO/ PREDITIVO
- CD10, BCL6 E MUM1: ALGORITMO DE HANS (SUBSTITUTO PARA A TIPAGEM MOLECULAR EM TIPOS CENTRO GERMINATIVO E NÃO-CENTRO GERMINATIVO)
- BCL2 E C-MYC: AVALIAR SE É DUPLO-EXPRESSOR
- EBV: AVALIAR RELAÇÃO COM ESTE VÍRUS (CLASSIFICAÇÃO DE ENTIDADE, PROGNÓSTICO)
- FISH: C-MYC, BCL2 E BCL6 (DOUBLE OU TRIPLE HIT)

Esquema 1: painel útil na classificação dos linfomas de grandes células B, CD20+.

LINFOMAS NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B

COM EXPRESSÃO DE CD20

ENTIDADES:

- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B, soe
 - CD5+, TIPO CG, TIPO NÃO-CG
- LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DO MEDIASTINO
- LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B RICO EM LINFÓCITOS T/HISTIÓCITOS
- LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
- LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B CUTÂNEO, LEG TYPE
- LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EBV+ ★
- ÚLCERA MUCOCUTÂNEA EBV+ ★
- LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B ASSOCIADO COM INFLAMAÇÃO CRÔNICA ★
- GRANULOMATOSE LINFOMATOIDE ★
- LINFOMA B INTRAVASCULAR
- LINFOMA B DE ALTO GRAU
 - LINFOMA B DE ALTO GRAU, soe
 - LBAG COM REARRANJOS DE MYC E BCL2 E/OU BCL6

★ Associação constante com o EBV

Esquema 2: lista de linfomas de grandes células B com expressão de CD20. Note que 4 entidades têm relação constante com o EBV.

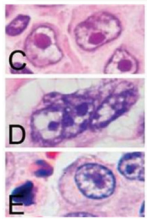


Linfomas de grandes células B sem expressão de CD20

Para fazer o diagnóstico deste grupo de neoplasias, há necessidade de se ampliar o painel imunoistoquímico (esquema 3). As neoplasias correspondentes são mostradas no esquema 4 e são muito raras. A suspeita de que possa se tratar de um linfoma de grandes células B negativo para o CD20 advém muitas vezes da falta de marcadores linfoides T (CD3 e CD5) e/ou a expressão de CD30 em uma neoplasia de grandes células linfoides.

Neste caso, antes de considerar o diagnóstico de um linfoma T periférico, deve-se incluir outros marcadores para células B (CD19, CD79a e Pax5, todos utilizáveis em cortes de tecidos fixados e parafinados), bem como marcadores para diferenciação plasmocítica (CD138 e cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas). Estas neoplasias têm, em geral, prognóstico menos favorável que os casos positivos para CD20, o que deve estar vinculado à resposta terapêutica com esquemas contendo anti-CD20 (1). Em outro estudo os linfomas B de grandes células negativos para CD20 apresentaram pior prognóstico, independente de outros parâmetros de estadiamento e do status do HIV, com exceção dos casos relacionados ao HHV8 (2).

LINFOMAS NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B



SEM EXPRESSÃO DE CD20

MORFOLOGIA MAIS FREQUENTEMENTE IMUNOBLÁSTICA, ANAPLÁSICA OU PLASMOBLÁSTICA

PAINEL A SER UTILIZADO:

- CD79A, PAX5: OUTROS MARCADORES B, PRINCIPALMENTE SE HOUVE TRATAMENTO ANTERIOR COM ANTI-CD20
- CD138, CADEIAS LEVES E PESADAS DE IMUNOGLOBULINAS: LINFOMAS COM DIFERENCIAÇÃO PLASMOBLÁSTICA
- MARCADORES T: PODE-SE TRATAR DE LINFOMA T PERIFÉRICO DE ALTO GRAU
- VÍRUS EB, HHV8: LINFOMA PRIMÁRIO DAS EFUSÕES SEROSAS, ASSOCIADO À DOENÇA DE CASTLEMAN
- MARCADORES ÚTEIS: EMA (LINFOMAS COM DIFERENCIAÇÃO PLASMOBLÁSTICA), ALK (LINFOMA B ALK+)

Esquema 3: painel imunoistoquímico adicional útil na classificação dos linfomas de grandes células B negativos para CD20, antes de se considerar o diagnóstico de linfoma T periférico.

LINFOMAS NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B

SEM EXPRESSÃO DE CD20

ENTIDADES:

- LINFOMA PLASMOBLÁSTICO EBV+ 60-75% dos casos
- LINFOMA PRIMÁRIO DAS EFUSÕES SEROSAS EBV± / HHV8++
- LINFOMA B ALK+
- DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS ASSOCIADAS AO HHV8
 - DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA
 - LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B HHV8+, SOE
 - DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA GERMINOTRÓPICA HHV8+

Esquema 4: lista de entidades pouco frequentes, correspondentes a neoplasias de grandes células B sem expressão de CD20.

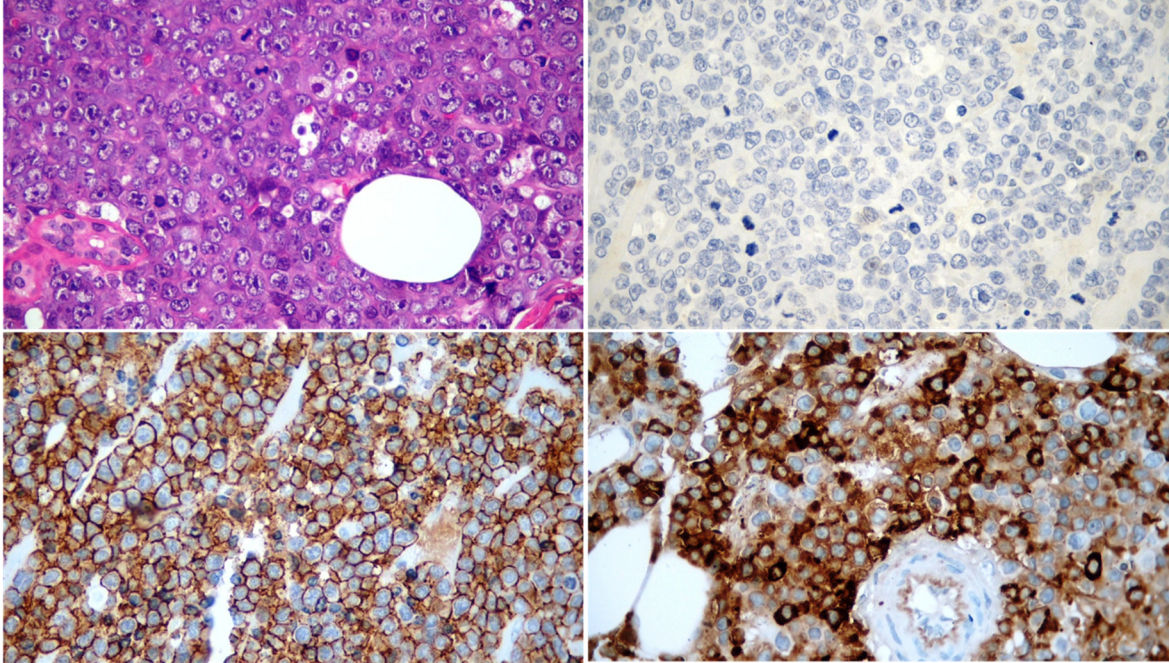
Linfoma plasmoblástico (3)

Corresponde a uma forma rara e clinicamente agressiva de linfoma de grandes células B. Morfologicamente é caracterizada por células linfoides semelhantes a imunoblastos (núcleos com nucléolos evidentes únicos e centrais) ou a plasmoblastos (plasmócitos maiores, com núcleos de cromatina grumosa e citoplasma basófilo, mais abundante e com evidente complexo Golgi). As células podem ser coesas, permitindo diagnóstico diferencial com neoplasias sólidas (carcinoma de pequenas células, melanoma etc).

Acomete preferencialmente adultos, principalmente os portadores de imunodeficiências iatrogênicas (transplantes, imunossupressão medicamentosa) ou de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Crianças imunossuprimidas também podem ocasionalmente apresentar esse tipo de neoplasia. Preferencialmente são extranodais, com acometimento mais frequente da região de cabeça e pescoço (particularmente a cavidade oral), seguida pelo trato gastrointestinal. A medula óssea é positiva em cerca de 30% dos casos. Geralmente o índice prognóstico é de intermediário a alto. O prognóstico é pobre, especialmente na presença de translocação de C-MYC.

Linfoma plasmoblástico - características imunofenotípicas e moleculares:

CD138 e MUM1	Caracteristicamente positivos	CD20, CD45, Pax5	Negativos ou positivos em pequeno número de células, em fraca intensidade
EMA e CD30	Frequentemente positivos	CD10	Expresso em cerca de 10% dos casos
EBV/LMP1	Geralmente negativo	CD56	Expresso em cerca de 25% dos casos
EBV hibridização in situ	Positiva em 60-75% dos casos	BCL2 e BCL6	Geralmente negativos
CD79a	Positivo em cerca de 40% dos casos	HHV8	Caracteristicamente negativo
Cadeias de imunoglobulinas	Restrição de cadeias leves geralmente presente	Ki67	Geralmente maior que 90%
Rearranjo de C-MYC	74% dos casos EBV+ 43% dos casos EBV-		



Exemplo de um **linfoma plasmoblástico**: (a) morfologia de células linfoides grandes, ativadas, com nucléolos evidentes; (b) negatividade para o CD20; positividade para CD138 (c) e cadeia leve kappa de imunoglobulina citoplasmática (d).

Linfoma primário das efusões (cavidades serosas – 4, 5)

Neoplasia de grandes células B muito infrequente que acomete primariamente as cavidades serosas (pleural, pericárdica e peritoneal), sem formação de massas. No curso da doença, tumores e linfonodomegalia podem ocorrer. O prognóstico é extremamente desfavorável. São caracteristicamente positivos para HHV8 (imunistoquímica com anticorpo anti-LANA) e para EBV (hibridização in situ com a sonda EBER, sendo a infecção por este vírus clonal).

Acometem principalmente homens jovens e de meia idade, frequentemente HIV+ (mediana de 42 anos). Pode ocorrer também em indivíduos com outros tipos de imunossupressão (transplantados, terapêutica imunossupressora) e raramente em idosos sem imunodeficiência conhecida (neste caso, com mediana de 73 anos).

Por se tratar de neoplasia primária de cavidades serosas, frequentemente seu diagnóstico é feito pelo exame citológico de punções dessas cavidades. Citologicamente as células neoplásicas lembram imunoblastos, plasmoblastos, células de Hodgkin-Reed-Sternberg ou células anaplásicas. Nestas, o citoplasma é abundante, basófilo e vacuolado. Outros linfomas podem apresentar-se clinicamente com efusões serosas, como o linfoma associado ao piotórax, o linfoma linfoblástico T e o linfoma de Burkitt. Todos estes são HHV8 negativo.

Linfoma primário das efusões - características imunofenotípicas e moleculares:

CD138 e EMA	Caracteristicamente positivos	CD20, CD19, CD79a, Pax5, BCL6	Geralmente negativos
CD45	Frequentemente positivo	Imunoglobulinas	Imunoglobulina de superfície ausente ou fraca
EBV/LMP1	Geralmente negativo		
EBV hibridização in situ	Positivo, clonal (60-90%)		
HHV8	Positivo (100%)		
Cariótipo	Complexo; sem alterações recorrentes características		

Linfoma B ALK+ (6)

Trata-se de um linfoma raro, com negatividade para CD20 e morfologia plasmoblástica e/ou imunoblástica. Acomete homens com frequência 3 a 4 vezes maior que mulheres. Em cerca de 20% dos casos apresenta manifestação extranodal. Pouco mais da metade dos pacientes apresentam-se em estádios avançados ao diagnóstico, com sobrevida em 5 anos ao redor de 25%. Embora tenha em comum a expressão de ALK, devido à translocação desse gene no cromossomo 2 e a frequente expressão de EMA, difere do linfoma de grandes células anaplásicas ALK+ (LGCA) em alguns aspectos: (a) morfológicamente, o LGCA mostra células anaplásicas e o linfoma B ALK+ exibe células plasmoblásticas e/ou imunoblásticas; (b) o primeiro expressa variavelmente marcadores T, como o CD3, CD4 e CD5, enquanto o segundo é negativo; o mesmo vale para o marcador CD43; (c) em contrapartida, o linfoma B ALK+ expressa CD79a e Pax5 em cerca de 25-30% dos casos e CD45 e CD138 constantemente; já o LGCA não costuma expressar esses marcadores; (d) o padrão de expressão de ALK no LGCA é caracteristicamente nuclear e citoplasmático, enquanto no linfoma B ALK+ é caracteristicamente citoplasmático granular; (e) isto decorre da diferença de translocação envolvendo o ALK: no LGCA a translocação mais frequente de ALK é com o gene da nucleofosmina, t(2;5), enquanto que a do linfoma B ALK+ é com o gene da clatrina, t(2;17).

Linfoma B ALK+ - características imunofenotípicas e moleculares:

ALK	Caracteristicamente positivo em padrão citoplasmático granular	CD79a, Pax5	Positivo 25-30%
CD45; CD138	Positivos	CD20	Negativo
MUM1	Positivo	Imunoglobulinas	Frequentemente IgA
EMA	Frequentemente positivo (~70%)	BOB1; OCT2	Frequentemente positivos
EBV	Negativo (imunoistoquímica e hibridização in situ)	CD30	Raramente positivo
Molecular	Translocação t(2;17)		

Linfoproliferações associadas ao HHV8 (7)

Além do linfoma primário das efusões serosas descrito acima, outras linfoproliferações B raras estão associadas a esse vírus:

- Doença de Castleman sistêmica (ou multicêntrica);
- Linfoma difuso de grandes células B HHV8+ (geralmente seguindo uma doença de Castleman sistêmica);
- Doença linfoproliferativa germinotrófica HHV8+/EBV+;
- Doenças linfoproliferativas pós-transplante relacionadas ao HHV8.

A exemplo das linfoproliferações associadas ao EBV, acredita-se que estas alterações derivem da reativação do HHV8 que fica latente em linfócitos B no contexto de uma doença imune ou de imunossupressão. No entanto, estas são muito menos frequentes que as relacionadas ao EBV.

Para diagnosticá-las, além do quadro clínico e morfológico que pode ser variável segundo a entidade listada acima, recomenda-se o uso rotineiro da pesquisa imunoistoquímica para o HHV8.

Referências



1. Suzuki Y et al. Association of CD20 levels with clinicopathological parameters and its prognostic significance for patients with DLBCL. **Ann Hematol** (2012); 91: 997–1005.
2. Qunaj L et al. Survival of patients with CD20-negative variants of large B-cell lymphoma: an analysis of the National Cancer Data Base. **Leukemia & Lymphoma**, (2017); DOI: 10.1080/10428194.2017.1387912.
3. Harmon CM, Smith LB. Plasmablastic Lymphoma. A Review of Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. **Arch Pathol Lab Med**. 2016; 140: 1074–1078.
4. Patel S, Xiao P. Primary Effusion Lymphoma. **Arch Pathol Lab Med**. 2013; 137: 1152–1154.
5. Narkhede M et al. Primary effusion lymphoma: current perspectives. **OncoTargets and Therapy**. 2018; 11: 3747–3754.
6. Pan Z et al. ALK-positive Large B-cell Lymphoma. A Clinicopathologic Study of 26 Cases With Review of Additional 108 Cases in the Literature. **Am J Surg Pathol**. 2017; 41: 25–38.



7. Oksenhendler E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/ human herpesvirus 8 associated lymphoproliferative disorders. Blood 2019; 133(11): 1186-1190.

