文章编号:1000-5404(2009)07-0619-04

论著

儿童 ALK 阳性的淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤临床病理分析

李 丹,米 粲,李圆圆 (重庆医科大学基础医学院病理学教研室,重庆 400016)

摘 要:目的 探讨儿童淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤(ALCL-LH)的临床病理特征、诊断及预后。**方法** 通过光镜、免疫组化对 2 例 ALCL-LH 进行临床病理观察及原位杂交检测 EB 病毒,并结合文献加以分析。**结果** 2 例 ALCL-LH 儿童患者临床主要表现为高热、淋巴结肿大伴肝脾肿大。形态学示淋巴结结构大部分破坏,背景中组织细胞、淋巴细胞和小血管增生较多,肿瘤细胞较少,细胞中等偏大,但比普通型小,核型不规则,可见围绕血管周围生长。免疫组化示 2 例大部分瘤细胞 CD30、ALK-1、EMA 和 Granzyme B 阳性表达,例 1 CD43、例 2 CD7 阳性表达,2 例 CD45、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD45RO、CD56、CD20、CD79a、CD15、MPO、CK、TdT、LMP1 阴性,原位杂交 EBER1/2 阴性。随访 2 例均死亡,分别存活 10 d 及 3 个月。**结论** ALCL-LH 是恶性淋巴瘤的极少见类型,好发于儿童,形态学特征为反应性组织细胞和淋巴细胞数量超过并掩盖肿瘤细胞。免疫组化染色 CD30、ALK、EMA 和细胞毒性颗粒相关蛋白(如 Granzyme B 等)阳性表达对诊断和鉴别诊断有重要作用。

关键词: 淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤;病理;诊断;预后;ALK
中图法分类号: R730.23; R733.1 **文献标识码:** A

Anaplastic large cell lymphoma, lymphohistiocytic variant: report of 2 ALK$^+$ children and review of literatures

LI Dan, MI Can, LI Yuan-yuan (Department of Pathology, Faculty of Basic Medical Science, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To study the clinicopathological characteristics, diagnosis and prognosis of anaplastic large cell lymphoma, lymphohistiocytic variant (ALCL-LH). Methods Two cases of ALCL-LH were diagnosed according to the WHO standard of lymphoma classification. Their clinical manifestations were analyzed. Lymphoma sample sections were prepared for pathological features and immunohistochemical assays, and examined by *in situ* hybridization for Epstein-Barr virus (EBV) DNA. Concerning literatures were reviewed. Results Both 2 cases occurred in children. The clinical manifestations presented with fever and enlarged lymph nodes as well as hepatomegaly and splenomegaly. Microscopically, the neoplastic cells, with irregular nuclei, were more often medium to large in size but smaller than those in the common type, and sparsely intermixed with a large number of histiocytes and lymphocytes that exceeded and masked the tumor cell population. The tumor cells clustered around blood vessels. Case 1 showed evidence of erythrophagocytosis. Immunohistochemical stainings showed that tumor cells of 2 cases were positive to CD30, anaplastic lymphoma kinase (ALK), EMA, and Granzyme B, as well as case 1 to CD43, and case 2 to CD7. But both cases were negative to CD45, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD45RO, CD56, CD20, CD79a, CD15, MPO, CK, TdT, and LMP1. In addition, the EBV DNA was not detected in the lymphoma. Case 1 and case 2 died 10 d and 3 months after pathological diagnosis respectively. Conclusion ALCL-LH variant is rare subtype, and often occurs in pediatric patients. Morphologically, ALCL-LH is characterized by a few medium to large size cells admixed with a large number of histiocytes and lymphocytes that exceed and mask the tumor cell population. The expressions of CD30, ALK, EMA and cytotoxic granule associated proteins contribute to diagnosis and differential diagnosis.

Key words: anaplastic large cell lymphoma, lymphohistiocytic variant; pathology; diagnosis; prognosis; anaplastic lymphoma kinase

---

基金项目: 重庆医科大学校课题基金(XBYB2007085)
Supported by the Foundation of Chongqing Medical University (XBYB2007085)

作者简介: 李 丹,男,重庆市人,硕士,讲师,主要从事淋巴造血组织肿瘤病理方面的研究,发表论文 12 篇。电话:(023)68485789,E-mail:ld2002_1@163.com

收稿日期: 2008-10-08;**修回日期:** 2008-11-10

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma,ALCL)是一种异质性的成熟T细胞淋巴瘤,除最常见普通型(common variant)的肿瘤细胞具有"间变"形态学特点外,少见变型如淋巴组织细胞型(lymphohistiocytic variant)、小细胞型(small cell variant)等肿瘤细胞的"间变"特点并不明显,因此给诊断和理解都造成困难[1,2]。特别是淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, lymphohistiocytic variant,ALCL-LH)临床极少见,形态学以反应性的组织细胞和T淋巴细胞较多,肿瘤细胞较少,因此更易漏诊或误诊[1-6]。本研究观察2例儿童间变性淋巴细胞瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的ALCL-LH并复习文献,探讨其临床病理特征、诊断及预后。

1 材料与方法

按2001年WHO淋巴瘤分类标准收集2例ALCL-LH患者,为重庆医科大学儿童医院住院病例及重庆医科大学病理教研室存档病例。标本经10%福尔马林固定,石蜡包埋,HE染色、多种抗体免疫组化染色,光镜观察。免疫组化染色采用LsAB法,抗体CD30、EMA、ALK-1、Granzyme B、CD15、CD45、CD2、CD3、CD4、CD5、CD7、CD8、CD43、CD45RO、CD56、CD20、CD79a、MPO、CK、TdT、LMP1、Bcl-2和CD68均购自福州迈新生物技术开发有限公司。2例进行EB病毒编码的RNA(Epstein-Barr virus encoded RNA, EBER)检测,以DNA-RNA原位杂交方法检测。

2 结果

2.1 临床资料

例1:男性患儿,6岁。间断高热、咳嗽半个月及面色苍白6 d入院,体温最高达40 ℃。血常规检查:全血细胞减少,Hb 108 g/L,淋巴细胞CD3(-),CD4(+)占50%左右。血培养(-),荧光定量PCR检测血清中EB病毒、柯萨奇病毒及巨细胞病毒阴性。骨髓检查:增生性骨髓象,幼淋占2%,个别细胞瘤样改变。查体:双颈部、腋窝及腹股沟可扪及多个淋巴结肿大,直径1 cm,质中、活动差、无触痛。胸腹部CT:纵隔、腹膜后及腋下淋巴结肿大,双胸腔积液,肝大(剑下7.5 cm,肋下4 cm),脾大(Ⅰ 10 cm,Ⅱ 10 cm,Ⅲ +1 cm)。Ann Arbor $Ⅲ_{EB}$期,IPI 2分(低中危)。临床诊断:①噬血细胞综合征? ②白血病? ③肺炎。取左颈部淋巴结活检,病理诊断为淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤(ALCL-LH)。患儿未行正规化疗,自动出院后10 d死于肺炎。

例2:男性患者,14岁。高热、咳嗽及全身多处皮疹1个月入院,体温最高40.5 ℃,伴有潮热盗汗。尿常规:血尿(2+)。血常规、血液培养、自身抗体、肺炎支原体、结核相关检查,骨髓培养等均未见异常,荧光定量PCR检测血清中EB病毒、柯萨奇病毒及巨细胞病毒阴性。颌下、双颈扪及多个肿大淋巴结,直径1~2 cm,伴压痛。B超:腔静脉后、隐突下、奇食隐窝淋巴结肿大,肝大(肋下3 cm),脾大(肋下3 cm)。Ann Arbor $Ⅲ_{EB}$期,IPI 2分(低中危)。临床诊断最初考虑特殊感染性疾病。取颌下淋巴结及皮肤活检,病理诊断为颌下淋巴结ALCL-LH伴皮肤侵犯。临床化疗1周后皮疹全部消失并一直无复发;化疗4周后,体温降至正常,肝脾缩小,治疗缓解而出院。诊断后随访2个月,患者存活,出院后未行化疗等正规治疗,时有中低热(最高体温38.5 ℃),可自行消退,颌下淋巴结肿大时隐时现。继之,双腋、双腹股沟淋巴结肿大,颌下皮下继发感染形成脓肿直径10 cm,极度消瘦,诊断后3个月死于恶病质。

2.2 病理学检查

2.2.1 巨检 例1:灰白淋巴结样组织1枚,直径0.8 cm。例2:灰白淋巴结样组织1枚,直径1.6 cm,被膜完整,切面灰白质软;另见灰白皮肤组织1块,直径0.3 cm,质韧。

2.2.2 镜检 2例送检淋巴结镜下病理形态学相似,镜下被膜下窦消失,皮髓质内淋巴窦扩张,淋巴结结构绝大部分破坏。内见大量组织细胞,并夹杂中等偏大的异型淋巴样细胞及数量不等的小淋巴细胞、浆细胞或中性粒细胞(图1),可见大量血管增生。皮质区、副皮质区、血管周围可见小片状或簇状中等偏大的异型淋巴样细胞增生,部分位于窦内生长,细胞质丰富淡染(其中例2部分肿瘤细胞细胞质较空),细胞核不规则及扭曲核等,病理性核分裂相多见(30~50个/10 HPF)。2例均可见较多上述标志细胞及个别多形性瘤巨细胞(图2)。例1髓窦内可见组织细胞增生并有吞噬红细胞现象;例2皮肤组织真皮及皮下弥漫中等偏大异型淋巴样细胞增生,瘤细胞形态与淋巴结内基本相似,未见嗜表皮现象。

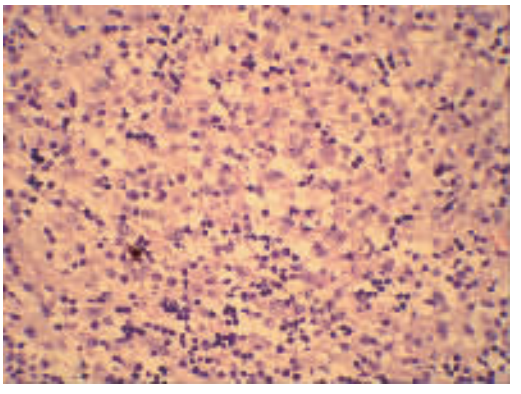


图1 例1左颈淋巴结淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤形态学观察 (HE×400)

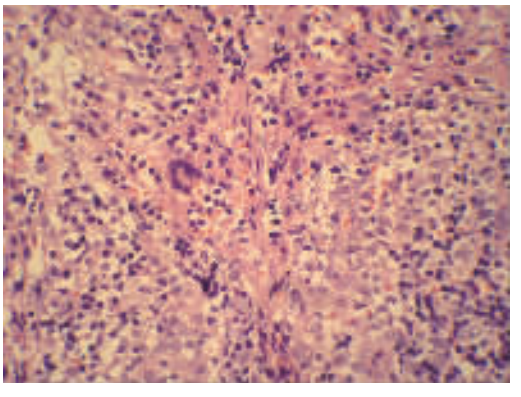
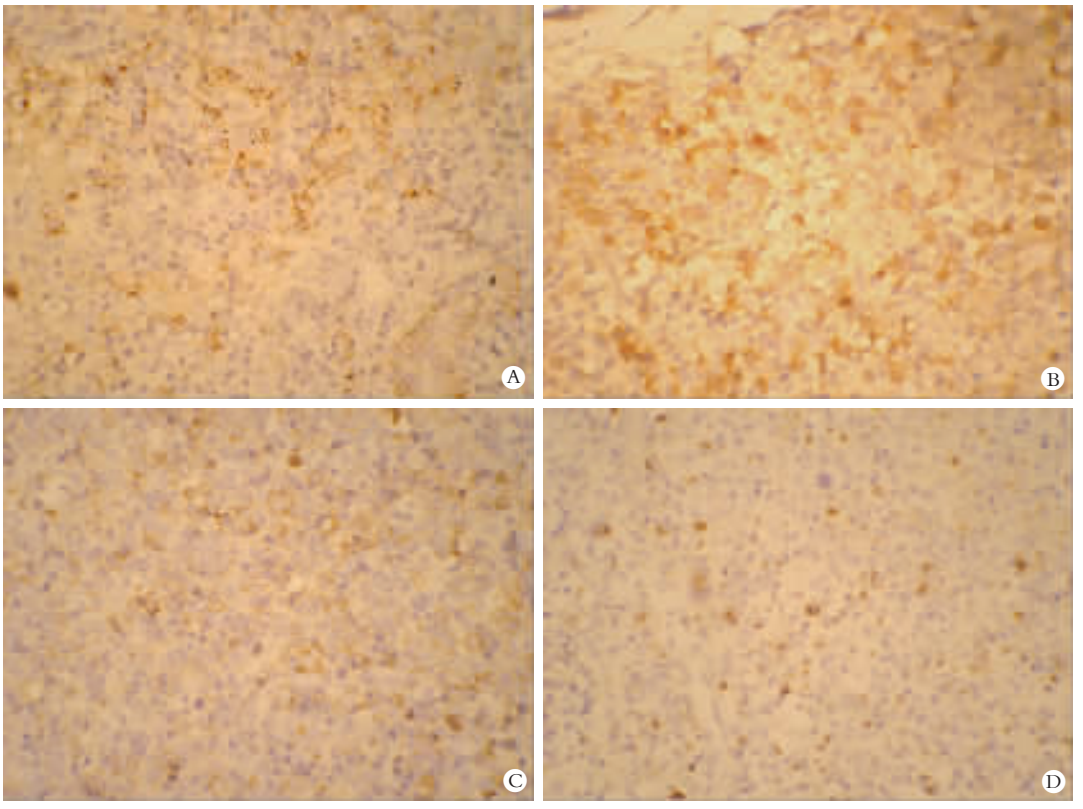


图2 例2颌下淋巴结淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤形态学观察 (HE×400)



A:肿瘤细胞细胞膜和细胞质高尔基体区 CD30 阳性表达;B:肿瘤细胞细胞核和细胞质 ALK-1 阳性表达;C:肿瘤细胞细胞膜 EMA 阳性表达;D:肿瘤细胞和少量背景反应性 T 淋巴细胞细胞质 Granzyme B 阳性表达

图 3　例 1 左颈淋巴结淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤免疫组化染色　(LsAB 法 ×400)

2.2.3　免疫表型　　2 例 CD30(图 3A)、ALK-1(图 3B)、EMA(图 3C)、Granzyme B(图 3D)阳性表达,其中 ALK-1 例 1 为细胞核和细胞质表达,例 2 为细胞质表达;例 1 CD43、Bcl-2 阳性表达,例 2 CD7 阳性表达。2 例 CD45、CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD45RO、CD56、CD20、CD79a、CD15、MPO、CK、TdT、LMP1 均阴性。CD68 背景多量组织细胞阳性,CD3、CD43、CD7 背景多量 T 淋巴细胞阳性。2 例原位杂交 EBER1/2 阴性。

3　讨论

ALCL 由 Stein 等[7]于 1985 年首次界定为一种独立的淋巴瘤亚型,因瘤细胞强表达 CD30(Ki-1 抗原),故又曾称为 Ki-1 淋巴瘤。当初认为 ALCL 包括 T 细胞型、null 型及 B 细胞型。按 2001 年 WHO 标准将 B 细胞型归入弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)[1];又将之区分为系统性 ALCL(systemic ALCL, SALCL)和原发皮肤的 ALCL(primary cutaneous ALCL, PCALCL)2 种独立类型,并都有 T 细胞型、null 型[1]。根据 ALK 蛋白是否表达,ALCL 又可分为 ALK^+ ALCL 和 ALK^- ALCL[1,8],发生于儿童的 ALCL 或者 ALCL-LH 型病例常为 ALK^+ ALCL(分别为 90% 左右)[2,6]。

3.1　ALCL-LH 形态特点及免疫表型

虽然 WHO 分类只将 ALCL 分成几种形态学变型,但实际上其形态学变化非常大。普通型病例常间变特点明显,但 ALCL-LH 型和小细胞型则不明显[1-6,9]。因此,d'Amore 等[2]提出"间变性大细胞淋巴瘤"名称中的"间变性大细胞"是一种误称。

ALCL-LH 最先由 Pileri 等[3]于 1990 年提出,并于 1997 年进一步证明该型肿瘤细胞常表达 NPM/ALK 嵌合蛋白[4],相当于 Kiel 分类中的淋巴组织细胞性淋巴瘤[6]。本组 2 例主要形态学特点为背景中反应性的组织细胞和 T 淋巴细胞较多并往往掩盖肿瘤细胞,肿瘤细胞较少,标志细胞易见,肿瘤细胞中等偏小或中等偏大,核不规则,核分裂相多见,可见小片状增生,可围绕血管周围生长和/或在淋巴窦内生长。仔细观察例 1 有组织细胞吞噬红细胞现象。

ALCL-LH 免疫表型:本组 2 例肿瘤细胞强表达 CD30 和 ALK,血管周围 CD30 和 ALK 皆阳性的肿瘤细胞增生使诊断明确,另外,肿瘤细胞 EMA 及细胞毒性颗粒相关蛋白表达也有一定的诊断价值。但本组 2 例肿瘤细胞多种 T 细胞标记表达不理想。Klapper 等[6]认为由于 ALCL-LH 肿瘤细胞少,背景组织细胞和反应性 T 淋巴细胞多,临床病理诊断时可以采用 CD3 和 CD30 双标或多种 T 细胞标记染色,有助诊断及认识背景细胞的属性。

另外,本组2例LMP1阴性及EBER1/2阴性,血清EBV检查阴性,文献[1,2,5,6,8]也报道只有个别ALCL或ALCL-LH病例EBER1/2阳性,说明ALCL或ALCL-LH的发生与EBV感染关系不大。

3.2 ALCL-LH的ALK表达及意义

60%~85% ALCL病例ALK阳性表达[1],ALCL-LH或儿童的ALCL表达率更高(约90%)[2,6]。ALK在ALCL的发生机制中起重要作用,并且具有极重要的诊断价值和积极的预后意义。免疫组化染色ALK的表达部位可很大程度补充分子水平检测ALK融合基因的类型。本组例1瘤细胞核和细胞质都有ALK表达,推测为t(2;5)(p23;q35)形成NPM-ALK融合基因,例2仅瘤细胞质表达,推测为其他ALK基因变异产物形成所致[1,10]。

3.3 ALCL-LH的临床特点、诊断与鉴别诊断

ALCL约占成人淋巴瘤的3%,占儿童淋巴瘤的10%~30%,65%发生于20岁以前。ALCL-LH也多发生于青少年,始发部位多为淋巴结或淋巴结病变伴皮肤侵犯,临床表现常有高热、肝脾淋巴结肿大,可有贫血。临床血液检查或病理检查证实与EB病毒感染关系不大。本组2例临床特点与文献[1,2,6]报道极其相似。

ALCL-LH诊断要点:①好发于青少年,特别是儿童,临床表现常有高热、淋巴结肿大及肝脾肿大。②淋巴结结构破坏,大量组织细胞和淋巴细胞的背景中见到散在或成小片状的标志细胞,而且常围血管/窦内生长。③免疫组化染色观察肿瘤细胞CD30、ALK、EMA、细胞毒性T细胞标记阳性表达,尤其ALK阳性不仅证实为淋巴瘤,而且证实为ALCL[1,2,6,11]。

鉴别诊断[5]:①经典的霍奇金淋巴瘤(cHL),ALCL-LH示CD30、ALK、EMA、细胞毒性T细胞标记阳性,PAX-5阴性,TCR-γ基因重排单克隆性。而cHL可见诊断性R-S细胞且CD30、CD15、PAX-5阳性,EMA、ALK、细胞毒性T细胞标记阴性,IgH基因重排单克隆性。②非特指的外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, unspecific, U-PTL),当ALK阴性时与ALCL-LH鉴别极其困难,但前者CD30常不表达,CD3、CD45RO等T细胞标记常表达,后者CD30强表达,CD3、CD45RO等T细胞标记常不表达,有助鉴别。有学者认为ALK^- ALCL与U-PTL有相似的临床病理特征,可以归入非特指外周T细胞淋巴瘤的范畴,但2001年WHO分类[1]并未认可。Savage等[8]研究表明ALK^+ ALCL患者预后好于ALK^- ALCL,ALK^- ALCL患者预后好于U-PTL,提示ALK^+ ALCL、ALK^- ALCL和U-PTL可能为3种独立的T细胞淋巴瘤类型。

另外,本组例2淋巴结和皮肤同时受累,且ALK阳性表达,化疗后皮疹全部消失且再无复发,但淋巴结却有复发,因此应当属于SALCL。

3.4 ALCL-LH的预后因素

ALCL-LH的治疗与ALCL一样,多采用多药联合化疗,也可采用放疗、骨髓移植等。ALK蛋白表达是最有价值的指标,而ALCL-LH约90%病例表达ALK,预后更好。完全缓解率达50%~70%,甚至有的病例未经治疗可自然缓解[3,6]。与文献报道相反,本组2例预后很差,可能与未经正规化疗有关。

(致谢:承蒙四川大学华西医院病理科完成EBER 1/2检测,第三军医大学西南医院病理学研究所章容主管技师提供部分抗体。)

参考文献:

[1] Jaffe E S, Harris N L, Stein H, *et al*. World Health Organization Classification: Tumours of Hematopoetic and Lymphoid Tissues[M]. Lyon: IARC Press, 2001: 189-230.

[2] d'Amore E S, Menin A, Bonoldi E, *et al*. Anaplastic large cell lymphomas: a study of 75 pediatric patients[J]. Pediatr Dev Pathol, 2007, 10(3):181-191.

[3] Pileri S, Falini B, Delsol G, *et al*. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma $CD30^+/Ki\text{-}1^+$ with a high content of reactive histiocytes)[J]. Histopathology, 1990, 16(4): 383-391.

[4] Pileri S A, Pulford K, Mori S, *et al*. Frequent expression of the NPM-ALK chimeric fusion protein in anaplastic large-cell lymphoma, lympho-histiocytic type[J]. Am J Pathol, 1997, 150(4): 1207-1211.

[5] 张淑红,周小鸽,张彦宁,等. 淋巴组织细胞型间变性大细胞淋巴瘤临床病理观察[J]. 诊断病理学杂志,2007,14(4):271-274.

[6] Klapper W, Bohm M, Siebert R, *et al*. Morphological variability of lymphohistiocytic variant of anaplastic large cell lymphoma (former lymphohistiocytic lymphoma according to the Kiel classification)[J]. Virchows Arch, 2008, 452(6): 599-605.

[7] Stein H, Mason D Y, Gerdes J, *et al*. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells[J]. Blood, 1985, 66(4): 848-858.

[8] Savage K J, Harris N L, Vose J M, *et al*. ALK^- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK^+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project[J]. Blood, 2008, 111(12): 5496-5504.

[9] 耿 舰,朱梅刚,丁彦青,等. 小细胞型间变性大细胞淋巴瘤2例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2005,21(1):42,46.

[10] 季天海,李惠灵,蒋会勇,等. ALCL染色体移位的间变性淋巴瘤激酶的表达及其与预后的关系[J]. 中国实验血液学杂志,2008,16(3):543-546.

[11] 刘 红,陈幸华,王庆余,等. 间变性大细胞性淋巴瘤3例[J]. 第三军医大学学报,2003,25(14):1257,1261.

(编辑 汪勤俭)