

Nephrosis szindrómával társuló noduláris lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma: esetismertetés és irodalmi áttekintés

Horváth Emőke¹, Turcu Mihai¹, Mezei Tibor¹, Kiss Éva², Baghiu Despina³, Pávai Zoltán⁴, Chira Liliana¹

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Morfopatológia Tanszék, ²2. sz. Gyerekgyógyászati Klinika, ³1. sz. Gyerekgyógyászati Klinika,

⁴Anatómia és Fejlődéstan Tanszék

Limfom Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară asociat cu sindrom nefrotic: prezentare de caz în oglinda datelor de literatură de specialitate

Limfomul Hodgkin nodular cu predominanță limfocitară (NLPHL) reprezintă 3-5% din limfoamele hodgkiniene, caracterizându-se prin evoluție lentă și prognostic favorabil. Acesta prezintă proprietăți morfologice și imunofenotipice diferite față de limfomul Hodgkin clasic (cHL), fiind recunoscut ca entitate separată în clasificarea OMS. Asocierea cu sindrom nefrotic are implicație terapeutică și prognostică. Prezentăm cazul unui copil de 5 ani cu sindrom nefrotic (SN) diagnosticat clinic, care primește tratament în acest sens, (cu răspuns terapeutic parțial), la care se asociază și dezvoltarea unei adenopatii laterocervicale. Examenul histopatologic al unui nodul limfatic prelevat de la acest nivel evidențiază modificarea reactivă cu foliculi limfoizi transformați progresiv (PTGC). Întrucât evoluția clinică nu a fost explicată în acest context, a fost necesară o altă biopsie limfonodulară. Repetarea biopsiei confirmă diagnosticul de limfom, care pe baza aspectului morfologic și imunofenotipic al celulelor tumorale se dovedește NLPHL. Administrarea terapiei specifice conduce la remisia completă atât a limfomului cât și a sindromului nefrotic. Sindromul nefrotic cu leziune minimă glomerulară apare ca manifestare paraneoplazică în boala Hodgkin, la un interval variabil de la debutul bolii. Particularitatea cazului prezentat constă din faptul că SN a precedat boala Hodgkin, fenomen rar întâlnit în literatura de specialitate. Adenopatia asociată cu sindrom nefrotic sub tratament, pune probleme de diagnostic diferențial majore, în care determinările imunohistochimice sunt esențiale.

Cuvinte cheie: limfom Hodgkin, sindrom nefrotic

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: case report and literature review

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) accounts for 3-5% of NHL. It is characterized by slow progression and favourable prognosis. Its morphologic and immunophenotypic properties are different from those of classical Hodgkin lymphoma, therefore it is recognized as a different entity by WHO. Association of NLPHL with nephrotic syndrome has both therapeutic and prognostic implications. We present the case of a 5-year-old child with nephrosis syndrome with partial response to therapy. During treatment a laterocervical lymphadenopathy developed which, after histologic examination, proved to be a reactive lesion with progressively transformed germinal centers (PTGC). A second biopsy confirms the diagnosis of a malignant lymphoma. The morphology and immunophenotype is that of a NLPHL. Specific therapy leads to complete tumour remission and the disappearance of the nephrosis syndrome. Nephrosis syndrome with minimal glomerular change might represent a paraneoplastic syndrome in Hodgkin lymphoma. The particularity of our case is that the nephrotic syndrome preceded the appearance of Hodgkin's disease, a phenomenon rarely mentioned in the literature. Lymphadenopathy associated with nephrotic syndrome poses several diagnostic challenges. In solving these challenges immunohistochemistry has a major role.

Keyword: Hodgkin lymphoma, nephrotic syndrome

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (4): 244-247

www.orvutudert.ro

A noduláris lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma (NLPHL) a Hodgkin-lymphomák (HL) kb. 5%-át képezi. Jellemző rá az izolált perifériás nyirokcsomó-érintettség már a korai (I., II.) stádiumokban. Főleg fiatal felnőtteket érint. A betegség progressziója lassú, kezelésre jól reagál. Ritkán megy át diffúz nagy B-sejtes lymphomába (DLBCL), amellyel gyakran társultan fordul elő. A transzformált esetek is jó terápiás válaszreakcióval rendelkeznek. Ezen jellemvonásai a daganat morfológiájával, immunfenotípusával és genotípusával magyarázhatók.

Esetismertetés

Egy 5 éves kisfiú generalizált oedemával és masszív proteinuriával kerül a 2. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Nefrológiai Osztályára idiopátiás nephrosis syndroma (NS) diagnózissal.

Kezdetben a corticoterápiára jól reagáló kórkép hat hónap után recidivál bal oldali laterocervicalis progresszív lymphadenopathia kíséretében, melynek átmérője a vizsgálat pillanatában 5/4 cm, egymással összekapaszkodó, elmozdítható, fájdalommentes nyirokcsomó conglomerátum. A szakvizsgálat kizárja a tuberkulózis gyanúját. A sebészeti

vizsgálat akut lymphadenitisnek minősíti és antibiotikum (AB) kezelést javasol. A nephrosishoz társuló, AB-kezelésre nem regredáló nyirokcsomó megnagyobbodás felveti a lymphoma gyanúját, ezért biopsziás mintavétel történik. Az első szövetszövetminta az elváltozás környezetéből származó kis, önálló nyirokcsomó, amely csupán reaktív elváltozásokat mutat. A második szövetszövetminta a tumorszövet, amely szám-talan differenciáldiagnosztikai problémát vet fel, terápiás és prognosztikus következménnyel.

A célzott terápia egyaránt kedvezően befolyásolta a nephrosis syndroma és az NLPHL evolúcióját, a betegség teljes remissziójához vezetve. A két betegség együttes előfordulása nem irodalmi ritkaság, de különlegessége abban rejlik, hogy a nephrosis syndroma mint paraneoplazias tünet, megelőzte a Hodgkin-lymphoma klinikai megnyilvánulását, ez utóbbi tüneteit elfedve késleltette az alapbetegség diagnózisát.

Két, egymást követő biopsziás mintát vizsgáltunk klasszikus szövetszöveti és immunhisztokémiai módszerekkel. A hematoxilin-eozin festést Gömöri-féle rácsrost impregnációval egészítettük ki. A pozitív diagnózis és az elkülönítő kórisme széles immunhisztokémiai panel alkalmazását tette szükségessé (1. táblázat). A patológiai lelet megfogalmazása interdiszciplináris konzilium keretében



1. táblázat. NLPHL: Szövettan és differenciáldiagnosztika az immunfenotípus tükrében

Antigén	NLPHL	kHL	TCRBCL	FL
CD30	-	+	-	-
CD15	-	+/-	-	-
CD20	+	-/+	+	+
CD79a	+	-	+	+
CD3	-	-	-	-
EMA	+	-	+/-	-
CD21	Expandált FDC hálózat			A follikuláris területekben sűrű FDC hálózat

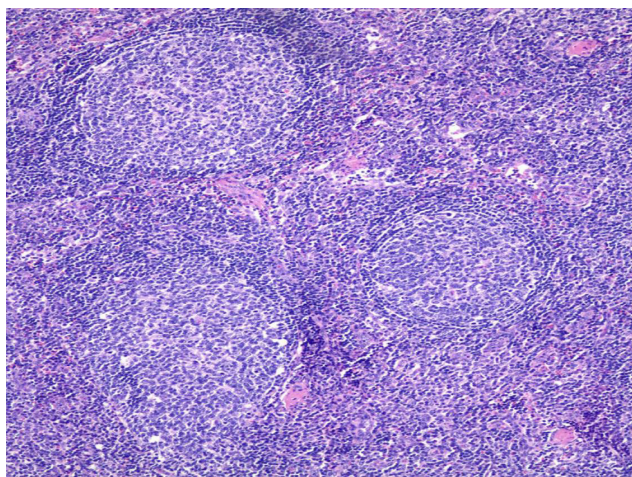
Jelzőrendszer: DAKO En Vision TM/HRP kit, DAB kromogén

történt a klinikai vizsgálatok, valamint a labor diagnosztika eredményei tükrében.

Első biopsziás minta: az eltávolított 7/10 mm átmérőjű, tokkal körülhatárolt nyirokcsomó részlegesen megtartott szöveti szerkezetet mutatott multiplex, jól körülírt noduláris területekben a germinális centrumok kiszélesedésével, melyet a köpenyzóna B-sejtjei és érett T-sejtek infiltrálnak. A follikulus sejtjeinek többségét kis sejtek alkották, melyek között epithelioid histiocyták, immunoblastok, eosinophilek és mononuclearis sejtek is jelen vannak, de atípusos sejteket nem találtunk (1. ábra). A CD 20 és CD 3 antigén jellegzetes expressziója alátámasztotta a szövettani diagnózist: *Reaktív folliculáris hyperplasia progresszívén transzformált tüszőkkel* (PTGC).

Mivel a nephrosis syndroma nem reagált corticosteroid kezelésre, és a Ciclosporin bevezetésével a laterocervicalis nyirokcsomó conglomeratum 8/5 cm-re nőtt, megtörtént a második mintavétel.

Második biopsziás minta: 10/10 mm-es homogén fehér-szürke, kis területen vékony tokkal borított szövetdarab, amely mikroszkópos vizsgálattal elmosódott szerkezetű nyirokszövetnek felel meg, részben noduláris mintázattal,

**1. ábra.** Első biopszia, PTGC. HE festés

melyben a kis lymphocyták, histiocyták, epithelioid sejtek mellett a *noduláris lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphomara* (NLPHL) jellemző popcorn sejteket (L&H sejteket) találtunk elszórtan, helyenként kisebb csoportokat képezve (2. ábra). Ezek a sejtek CD 20, CD 79a és EMA pozitívnak bizonyultak (3. és 4. ábra), CD30 és CD15 expresszió nélkül, melyek körül rozettaszerű elrendeződésben CD3 pozitív T-lymphocytákat azonosítottunk. A CD21 reakció kifejezett follikuláris dendritikus sejt (FDC) hálózatot rajzolt ki. A patológiai lelet valamint a klinikai, imagisztikai és labor diagnosztika eredmények összehangolásából felállított végső diagnózis: *noduláris lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma III B stádiuma*, amely utólag jól reagált az alkalmazott HD-DAL-95 oncoterápiás protokollra.

Megbeszélés

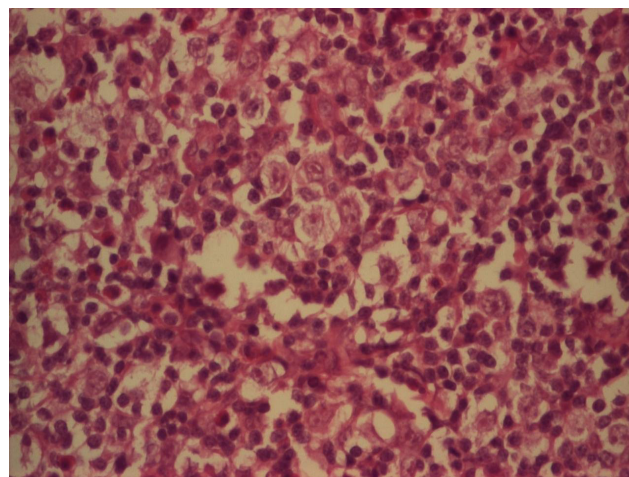
A 2001-ben megjelent WHO osztályozás a HL-eket patogenezisük, morfológiai megjelenésük, immunfenotípusuk, genotípusuk és klinikai viselkedésük alapján két altípusra, NLPHL-re és kHL-re (klasszikus Hodgkin-lymphomákra) osztja. E két nagy csoport elkülönítésében a HE-festett metszetek vizsgálata, a morfológia alapvető fontosságú, de biztonságos differenciáldiagnosztika csak az immunhisztokémiai, illetve részben a molekuláris patológiai módszerek segítségével lehetséges.

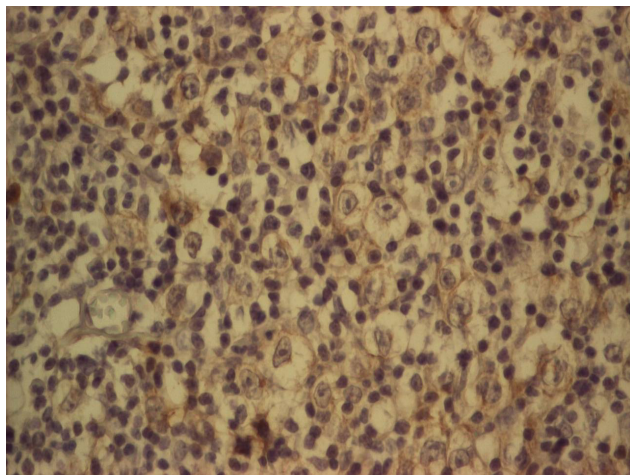
A két alcsoport elkülönítésének terápiás és prognosztikai jelentősége van, tekintve, hogy az NLPHL 90%-os 10 éves túlélést mutat [13], ritkán infiltrálja a májat és a csontvelőt, kivéve azon eseteket amikor DLBCL-vel keveredik, vagy transzformálódik [2].

Az NLPHL diagnózis fő kritériumai [7]:

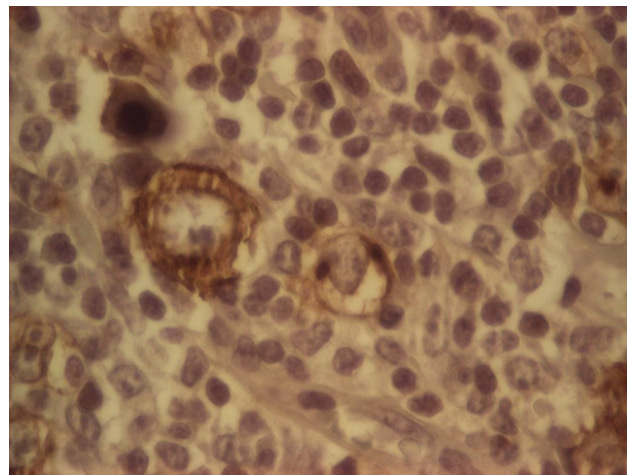
1. Struktúra megítélése: nodularis mintázat, amely lehet részleges vagy teljes.
2. Atípusos sejtek jelenléte (jellegzetes L&H sejtek és ezek immunfenotípusa).
3. Atípusos sejtek körüli reaktív háttér (tumorsejtek körül T-sejtek, follikuláris dendritikus reticulumsejtek (FDC), sok kis B-lymphocyt).

Az L&H sejtek genotípusának vizsgálatával nyilván-

**2. ábra.** Második biopszia, NLPHL, L&H sejt, HE festés



3. ábra. NLPHL, CD20 immunhisztokémia: a daganatsejtek intenzív membrán-festődést mutatnak



4. ábra. NLPHL, az L&H sejtek EMA pozitívak

valóvá vált, hogy ezen sejtek klonálisan átrendezett és szomatikusan mutált Ig géneket hordoznak. A mutáció gyakran ongoing jellegű, amely a tumorsejtek folliculáris (CG) eredetére utal. A tumorsejtek a kHL-val ellentétben nem hordoznak Epstein-Barr vírust. A betegsége jellemző kromoszómaeltérés nem ismert [9, 12]. Az L&H sejtek és a DLBCL-sejtek molekuláris analízissel kimutatható klonális összefüggést mutatnak, amely alátámasztja azt a hipotézist, miszerint a két lymphoma típus daganatos sejtjeinek közös az eredete. Ezt igazolja az a megfigyelés is, miszerint a NLPHL-ből transzformálódott DLBCL jobb a prognóza, mint a de novo DLBCL [5].

A tumoros nyirokcsomók környezetében gyakran láthatók progresszíven transzformált tüszők. Ez a reaktív elváltozás gyakran észlelhető gyerekekben, HIV-fertőzésben és NLPHL-ban. Ezen elváltozás önmagában is differenciáldiagnosztikai problémát jelent az NLPHL-val, mert mononukleáris, L&H sejtekhez hasonló aktivált sejtek reaktív folyamatok során is előfordulnak [6]. A PTGC megjelenése gyakran megelőzi a NLPHL kifejlődését, mégsem tekinthető daganatmegelőző állapotnak, mert a páciensek többségében hosszú utánkövetés során sem fejlődik ki Hodgkin-lymphoma.

Az NLPHL-nek számos morfológiai altípusa ismert [4]. Sok hasonlóságot mutat a tőle eltérő dignitású non Hodgkin-lymphoma (NHL) különböző entitásaival. A differenciáldiagnosztikai problémák az immunfenotípus meghatározásával kiküszöbölhetőek. A kHL lymphocytá gazdag típusának Hodgkin-sejtjei gyakran hasonló morfológiát mutatnak a NLPHL daganatos sejtjeivel, melyektől a CD30 negativitás alapján elkülöníthetők [10]. Mivel a CD30 aktivációs marker, sokszor megtevesztő az immunoblastok szintjén expresszálandó antigén. NLPHL-ben a reaktív T-sejtek CD4/CD8 kettős pozitívítást mutatnak, míg a cHL reaktív elemeire a heterogenitás jellemző (Eo, plasmocyták, histiocyták, T-lymphocyták) [11].

A T-sejt gazdag B-sejtes lymphoma (TCRBCL) téves diagnózis kiindulópontja lehet, mivel az NLPHL és TCRBCL közös vonása, hogy az őket jellező daganatos

sejtek CD 20 pozitív B-sejtből származnak, számuk kevés és a reaktív sejtek a környezetükben felszaporodnak [1]. A két betegség elkülönítésében segít, hogy a reaktív sejtek NLPHL-ben elsősorban B-sejtek, míg TCRBCL-ben T-sejtek. A NLPHL-re irányuló retrospektív esettanulmányok hangsúlyozzák, hogy komplex immunfenotipizálás hiányában 1/3-át az eseteknek klasszikus lymphocytá gazdag Hodgkin-lymphomának (LPHL) diagnosztizálták, míg sok esetben az LPHL-nak diagnosztizált esetek TCRBCL-nek bizonyultak [7].

A tumorsejtek CD10 negativitása valamint a CD21 FDC jellege segít elkülöníteni a follicularis lymphoma (FL) poliolobált sejt morfológiai altípusától.

LPHL daganatsejtjeinek jellegzetes immunfenotípusa (CD30+/CD15+) segít a két entitás helyes megítélésében. A NLPHL, a kHL FL és a TCRBCL elkülönítésében használt immunfenotípus jellemzőket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Az L&H sejtek CD20 pozitívítása alapján a rituximab hatékony kezelésnek bizonyul, csökkentve a klasszikus kemoterápia szövődményeit [3].

Az idiopathiás NS diagnózis klinikai adatokra (életkor, nem), valamint a laboratóriumi eredményekre támaszkodott, mivel a szülők a vese-biopsziás mintavételt visszautasították. Paraneoplasziás syndroma voltát alátámasztja a kemoterápiára adott pozitív válaszreakció. Az NS és a malignus daganatok közötti összefüggésre 1922-ben utaltak először az orvosi irodalomban. Egyre több közlemény támasztja alá azt a tényt, hogy társulása különböző lymphomákkal nem irodalmi ritkaság. Az esetek többségében mint paraneoplasziás syndroma jelentkezik, de okozhatja a lymphomák szövődményként kialakuló vese amyloidosis, valamint a veseerek thrombosisa is. Ezért az idiopathiás NS diagnózisa megköveteli az összes többi kizárását, és prognosztikai jelentősége van.

Következtetések

Az általunk bemutatott eset mind klinikai, mind pedig pato-

lógiai szempontból figyelmet érdemel. Egyedisége abban rejlik, hogy a nephrosis szindróma, mint paraneoplasziás jelenség megelőzte a NLPHL klinikai megnyilvánulását. Ez utóbbit késleltette a nephrosis szindróma kezelését célzó corticoterápia is.

A tumorsejtek immunfenotípusának meghatározása kulcsfontosságú a differenciáldiagnosztikai nehézségek kiküszöbölésében, mert a hasonló morfológiájú, de eltérő fenotípussal rendelkező lymphomáknak más a terápiás válaszkapacitása és klinikai lefolyása.

A PTGC jelenléte a daganatos nyirokcsomók környezetében a biopszia megismétlését indokolta, biztosítva a pozitív diagnózist, melynek célzott terápiája mindkét körkép remisszióját eredményezte.

A széles immunhisztokémiai panell használata létjogosult volt esetünkben, mert a NLPHL-vel morfológiai hasonlóságot mutató NHL entitások mindenike előfordulhat gyermekkorban.

A NS mint paraneoplasziás szindróma recidívája a lymphoma relapszusát valószínűsíti.

Irodalom

1. Boudová L., Tolkovic E., Delabie J. et al. – *Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell / histiocyte-rich B-cell lymphoma*. Blood, 2003, 102 (10):3753-3758.
2. Diehl V., Sextro M., Franklin J. et al. – *Clinical Presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma*. Project on Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease. J Clin Oncol, 1999, 17:776-783.
3. Ekstrand B.C., Lucas J.B., Horwitz S.M. et al. – *Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results in phase 2 trial*. Blood, 2003, 101:4285-4289.
4. Fan Z., Natkuman Y., Bair E. et al. – *Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin-lymphoma with immunohistologic and clinical correlation*. Am J Surg pathol, 2003, 27 (10):1346-1356.
5. Greiner T.C., Gascoyne R.D., Anderson M. et al. – *NLPH's disease associated with large-cell lymphoma: analysis of Ig gene rearrangement by V-J polymerase chain reaction*. Blood 88:657-666.
6. Hicks I., Flaitz C. – *Progressive transformation of germinal centers: review of histopathologic and clinical features*. Int J Ped Otorhinolaryngol, 2002, 65:195-202.
7. Illés Á., Simon Zs., Tóth E. et al. – *Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL) – Clinicopathological Features Based on the data of Two Hungarian Lymphoma Centres*. Pathol Oncol Res, 2008, 14:411-421.
8. Mallouk A., Pham P.T., Pham P.C. – *Concurrent FSGS and Hodgkin's Lymphoma: case report and literature review on the link between nephrotic glomerulopathies and hematological malignancies*. Clin. Exp. Nephrol 2006; 10, 284-289.
9. Nogova L., Reineke T., Jostong A. et al. – *LP and cHL's lymphoma-comparison of outcomes*. Eur J Hematol Suppl, 2005, 66:106-110.
10. Nogova L., Rudiger T., Engert A. – *Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002:266-272.
11. Rahemtullah A., Reichard K.K., Dorm M.E. et al. – *Double-positive CD4+/CD8+ T-cell population in NLPHL. Further characterization and relationship to other entities*. Hematologica Suppl, 2007, 5:2.
12. Tsai H.K., Mauch P.M. – *Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma*. Semin rad Oncol, 2007, 17:184-189.
13. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. et al. – *Hodgkin lymphoma, in WHO Classification of Tumours of Haema-topoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edition, Lyon 2008, 323-326.