

The Diagnosis and Differential Diagnosis of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma(NLPHL)

Yan Zhang¹, Xinyan Xie¹, Renbli Bai¹, Kalibinu Aihemaitijang¹, Qing Li^{1,2*}

¹Department of Pathology, Yili Maternity and Child Health Hospital, Yining

²Department of Pathology, Nanjing Maternity and Child Health Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing

Email: 1533103861qq@.com, *green_liqing10@sina.com.cn

Received: Oct. 11th, 2013; revised: Dec. 5th, 2013; accepted: Dec. 11th, 2013

Copyright © 2013 Yan Zhang et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. In accordance of the Creative Commons Attribution License all Copyrights © 2013 are reserved for Hans and the owner of the intellectual property Yan Zhang et al. All Copyright © 2013 are guarded by law and by Hans as a guardian.

Abstract: Objective: The aim of this paper is to make the accurate classification of Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL), because every type of NLPHL has its distinct therapeutic and prognostic implications. **Methods:** To diagnose NLPHL and make clear the differential diagnosis among NLPHL, classical Hodgkin lymphoma, T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma, follicular lymphoma (floral variant), and follicular hyperplasia with progressive transformation of germinal centers, histologic and immunophenotypic features were analyzed. **Results:** With the morphologic and IHC phenotype, the diagnosis of NHPHL can be made on excisional biopsies. **Conclusion:** Clinical, histologic, and IHC features are essential in accurate diagnosis of NLPHL.

Keywords: Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL); Diagnosis; Differential Diagnosis

结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤的诊断与鉴别诊断

张 燕¹, 谢欣焱¹, 柏任犁¹, 卡力比努·艾合买提江¹, 李 青^{1,2}

¹新疆伊犁哈萨克自治州妇幼保健院病理科, 伊宁

²南京医科大学附属南京市妇幼保健院病理科, 南京

Email: 1533103861qq@.com, *green_liqing10@sina.com.cn

收稿日期: 2013 年 10 月 11 日; 修回日期: 2013 年 12 月 5 日; 录用日期: 2013 年 12 月 11 日

摘 要: 目的: 对结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤进行准确分类, 因为各型霍奇金淋巴瘤的治疗和预后各不相同。 **方法:** 通过分析结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤有效的组织学特征和免疫表型, 明确结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤与经典型霍奇金淋巴瘤、T 细胞/富于组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤, 滤泡性淋巴瘤(旺炽变化)和生发中心进行性转化滤泡增生之间的鉴别诊断。 **结果:** 依据形态学特征和免疫表型结果, 可对手术切除的活检标本进行结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤的诊断。 **结论:** 需综合临床病史、组织学特征和免疫表型对结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤进行合理诊断。

关键词: 结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤; 诊断; 鉴别诊断

1. 引言

霍奇金淋巴瘤包括经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)和

*通讯作者。

较少见的结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤(NLPHL)。不论是 CHL 还是 NLPHL, 其共同特点是在炎症背景下可见有特征性的大的肿瘤细胞, 而这些

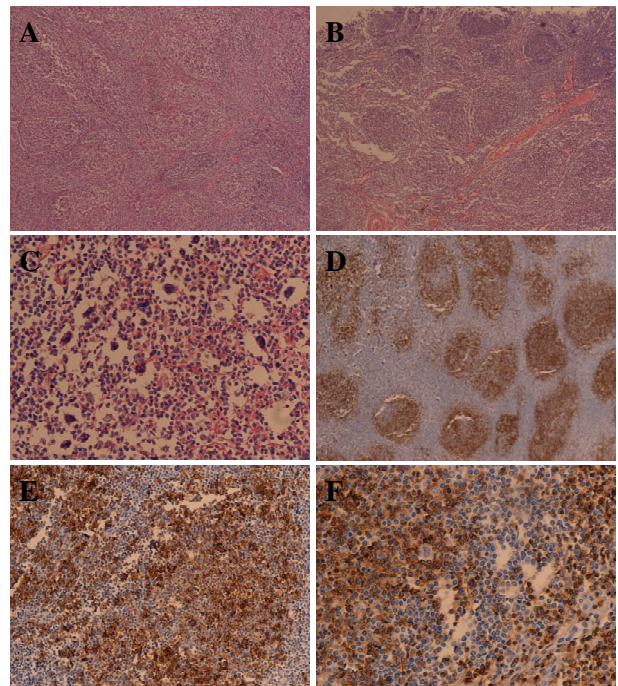
肿瘤性细胞起源于生发中心 B 细胞。NLPHL 具有不同于 CHL 的临床特征。NLPHL 常见于中年男性病人, 病变常为单一部位的淋巴结病, 淋巴结缓慢增大数月或数年。大部分病人表现为较大的孤立性结节, 并且无其它的淋巴结症状。最常见的好发部位为外周淋巴结, 包括颈部、腋窝和腹股沟淋巴结。NLPHL 较少见于纵膈和腹膜后淋巴结, 因此对这些部位的淋巴结而言, 诊断 NLPHL 必须谨慎。NLPHL 较少累及骨髓, 临床 IV 期病人的预后往往较差^[1]。临床上 NLPHL 常表现为惰性, 但是其复发率高于 CHL。因为多数 NLPHL 病人是死于治疗相关的综合症而不是死于淋巴瘤, 所以 CHL 的治疗方法较为激进而 NLPHL 的治疗原则相对保守^[2]。各型霍奇金淋巴瘤治疗原则的差别, 使得对其进行准确的次级分类尤为重要。

2. NLPHL 的大体和镜下特征

大体检查: 受累淋巴结呈典型的结节状, 结节质地坚硬, 具有均质性, 外观呈灰白色。镜检: 低倍镜下, 淋巴结正常结构常常因被较大的、互相连接的结节替代而消除, 常可见残余的正常的被压缩的淋巴结边缘(图 1A, B)。与 CHL 不同, NLPHL 的结节之间较少硬化, 但是长时间的损伤亦可导致结节间硬化。大结节常常被 T 细胞浸润, 而 T 细胞浸润结节在其它一些少见的组织学亚型可能并不明显^[3]; 高倍镜下, NLPHL 的结节主要由小 B 淋巴细胞和数量不等的大大的异型性细胞构成, 其间可见上皮样组织细胞。大细胞具有分叶状核, 偶尔可与经典的 R-S 细胞相似。传统上, NLPHL 的肿瘤性细胞主要为淋巴细胞和组织细胞(L&H 细胞), 现在的观点则认为它们都是 B 细胞。由于其细胞核形状怪诞, 与爆米花仁相似, 因此被称为爆米花细胞(popcorn cells)。现如今, 它们被称之为淋巴细胞优势型细胞或 LP 细胞(图 1C)。

3. NLPHL 的免疫表型

除了典型的形态学特征外, 免疫组化在诊断 NLPHL 时很有帮助。最为有效的免疫组化套餐包括 CD3、CD20、CD15、CD30 和 CD45。对于典型病例, 低倍镜下可见大结节呈 CD20 染色阳性(图 1D), CD20 阳性的结节可有效排除结节硬化性霍奇金淋巴瘤。高倍镜下, CD20 和 CD45 主要标记 LP 细胞(图 1E)。LP



A. 低倍镜下 NLPHL 大的结节结构($\times 40$); B. 示边缘被压缩的残余的未被累及的淋巴结($\times 40$); C. 高倍镜下示 LP 细胞($\times 400$); D. CD20 显示相互关联的大 B 细胞结节($\times 40$); E. CD20 标记小 B 细胞和 LP 细胞($\times 400$); F. CD3 阳性 T 细胞围绕 LP 细胞形成所谓的玫瑰花环结构($\times 400$)。

Figure 1. The accurate classification of Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL).

图 1. 结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤

细胞对 CD30 染色阴性(一些少见亚型由于 CD30 是一个激活的标记物而可能染色阳性)。CD15 在 LP 细胞亦不表达。CD3 阳性细胞常环绕 LP 细胞, 构成所谓的 T 细胞玫瑰花环(图 1F)。

4. NLPHL 的鉴别诊断

4.1. 生发中心进行性转化滤泡增生

生发中心进行性转化(PTGC)临床和组织学特征与 NLPHL 相似。PTGC 是一种反应性现象, 常见于儿童。PTGC 一度被认为是 NLPHL 的前体, 但多数 PTGC 病人在 5 年后并没有进展为 NLPHL。然而, PTGC 可表现出与 NLPHL 同样的淋巴结结节。因此, 对于含有 PTGC 的大淋巴结结节必须排除其恶性可能。

低倍镜下, PTGC 的增生性滤泡由于含有非肿瘤性套细胞而和 NLPHL 相似。但是, PTGC 的增生性滤泡呈现为扩散性结节, 而这种现象在 NLPHL 少见。偶尔, NLPHL 可混有生发中心退行性转化。除此之外, 高倍镜下 PTGC 的结节不含有 LP 细胞。免疫组

化, PD-1 可标记 PTGC 的结节和滤泡间的 T 细胞。另外, PTGC 中无 T 细胞玫瑰花环^[4]。

4.2. 滤泡性淋巴瘤(旺炽变型)

NLPHL 可与滤泡性淋巴瘤的少见组织学变型相似。滤泡性淋巴瘤的肿瘤性滤泡可被套细胞浸润而形成溶解现象, 构成与花相似的镜下观, 因此具有该形态的滤泡性淋巴瘤被称之为旺炽变型。虽然该种组织学亚型并无预后和治疗意义, 但增加了识别的困难并且易与其它一些病变相混淆。低倍镜下, 滤泡性淋巴瘤旺炽变型与 NLPHL 或 PTGC 在形态上极为相似, 但是高倍镜下滤泡性淋巴瘤旺炽变型无 LP 细胞。免疫标记有助于三者鉴别, 滤泡性淋巴瘤的中性细胞和中心母细胞 CD10、bcl-6 和 bcl-2 阳性。

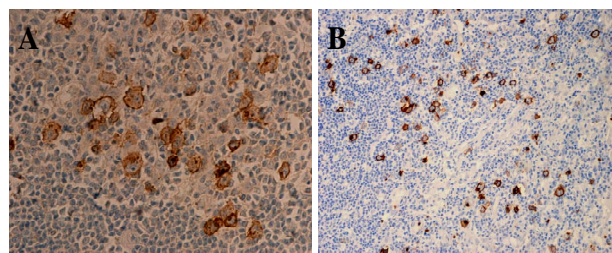
4.3. 富于淋巴细胞的 CHL(LRCHL)

CHL 包括结节硬化型 CHL、LRCHL、混合细胞型 CHL 和淋巴细胞缩减型 CHL。在这些亚型中, 富于淋巴细胞的 CHL 最易与 NLPHL 相混淆, 难以鉴别。在一些回顾性研究中, 也有些学者发现许多霍奇金淋巴瘤诊断中存在错误分类^[5]。与大部分 CHL 的亚型不同, LRCHL 的小 B 淋巴细胞在和小 T 淋巴细胞相比较时占有优势, 这一组织学特征是区分 NLPHL 与 LRCHL 的重要依据。典型的 LRCHL 结节含有生发中心, 其肿瘤性 R-S 细胞主要见于扩张滤泡的套区, 而典型的 NLPHL 并没有明显的残余生发中心。相反, NLPHL 常常含有大的结节, 而 LRCHL 的结节较小且不规则, 有时可见虫蛀样形态。

LRCHL 的 R-S 细胞在形态上可与 LP 细胞相似。对于形态学鉴别诊断困难的病例, 免疫表型表达谱的识别显得尤为重要。LRCHL 的 R-S 细胞 CD30 阳性(图 2A)且常常表达 CD15(图 2B)。CD20 表达弱阳性, 与 CD30 表达相比缺乏一致性。对于鉴别困难的病例, 可附加其它一些免疫标记物来进一步区分 CHL 和 NLPHL(表 1)。鉴别诊断的意义在于其治疗和预后不同。

4.4. T 细胞/富于组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤 (THRLBCL)

THRLBCL 是一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤, 主要见于男性患者。患者的临床分期高, 常有全身系统性



A. 示 CD30 染色阳性的 R-S 细胞(×400); B. 示 CD15 染色阳性的 R-S 细胞(×400)。

Figure 2. Lymphocyte rich classical Hodgkin lymphoma(CHL)
图 2. 富于淋巴细胞的经典霍奇金淋巴瘤。

Table 1. NLPHL and Lymphocyte rich CHL diagnosis of immunohistochemical package
表 1. NLPHL 和 CHL 鉴别诊断免疫组化套餐

	NLPHL	CHL
EMA	+/-	-
OCT-2	+	-/+
BOB.1	+	-/+
PU.1	+	-
EBER	-	+/-
CD79a	+	-/+
BCL-2	-	+
IgD	+/-	-
IRF4	-	+
Fascin	-	+

症状。由于其治疗和预后与 NLPHL 显著不同, 因此需对其进行精确分类。

当 NLPHL 病例的 T 细胞比 B 细胞占优势时, 容易和 THRLBCL 相混淆, 存在诊断陷阱。特别是老年患者, 容易出现 T 细胞浸润 B 细胞结节并使结节结构断裂, 此时二者的鉴别非常困难。在切除的活检标本中, 富于 T 细胞的区域常与结节性区域共存, 因此易于识别并能恰当地归类为 NLPHL。该形态过去被称之为具有弥散区域的 NLPHL, 而现在则被称之为结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤, THRLBCL 样。这种形态不能称为 THRLBCL, 因为不具有侵袭性的临床生物学行为^[6]。

在小的活检标本中(包括细针穿刺标本), 对 NLPHL 和 THRLBCL 进行鉴别诊断是非常危险的, 因为在小活检标本中, NLPHL 的弥散区域可能主要表现为浸润的小 T 淋巴细胞, 只是偶尔可见大细胞。

在 NLPHL, CD20 标记大的 LP 细胞和混合的数量不等的小 B 淋巴细胞, 而对于 THRLBCL, 大量的背景小 B 淋巴细胞并不常见。CD21 可显示纤细的残余的滤泡树突状细胞的网状结构, 而这些网状结构是较早的 NLPHL 的结节残余物。表 2 列举了 THRLBCL 和 NLPHL 鉴别诊断的免疫组化套餐^[6]。总之, 由于这些特点并不是绝对确定, 所以对细针穿刺活检标本进行 THRLBCL 诊断时要非常谨慎, 因为误诊的可能性较大。

4.5. 转化

对于少数病人, 由于 NLPHL 可进一步向大 B 细胞淋巴瘤转化而导致疾病过程更为复杂。长期的随访研究表明, 其转化率高达 14%^[7,8]。过去, 不论是 THRLBCL 还是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤都可被认为是 NLPHL 转化的形态学亚型。现在, 当一个病人具有 NLPHL 病史而再次被诊断为 THRLBCL, 那么这个诊断很可能是错误的, 最可能的正确诊断应为具有 THRLBCL 样区域的 NLPHL。虽然 NLPHL 转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤并不常见, 但是当肿瘤中出现大片的大细胞时, 应诊断为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤而不是 NLPHL。发生转化的病人需要更为激进的化学治疗。一些研究表明, NLPHL 的预后优于新生或转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[9,10]。

总之, NLPHL 是霍奇金淋巴瘤的少见亚型, 具有独特的临床、组织学和免疫表型特征。由于该病较少见, 所以诊断上常常存在一定困难。仔细观察形态学特征对诊断最有意义, 尤其是低倍镜下的组织学形态很有特征。另外, 免疫组化和临床病史能够帮助我

们进一步确认组织学上的第一印象并对该型霍奇金淋巴瘤进行准确分类。

参考文献 (References)

- [1] Khoury, J.D., Jones, D., Yared, M.A., Manning Jr. J.T., Abruzzo, L.V., Hagemester, F.B. and Medeiros, L.J. (2004) Bone marrow involvement in patients with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, **28**, 489-495.
- [2] Biasoli, I., Stamatoullas, A., Meignin, V., Delmer, A., Reman, O., Morschhauser, F., Coiffier, B., Bosly, A., Divine, M. and Brice, P. (2010) Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer*, **116**, 631-639.
- [3] Fan, Z., Natkunam, Y., Bair, E., Tibshirani, R. and Warnke, R.A. (2003) Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *The American Journal of Surgical Pathology*, **27**, 1346-1356.
- [4] Krishnan, C., Warnke, R.A., Arber, D.A. and Natkunam, Y. (2010) PD-1 expression in T-cell lymphomas and reactive lymphoid entities: Potential overlap in staining patterns between lymphoma and viral lymphadenitis. *The American Journal of Surgical Pathology*, **34**, 178-189.
- [5] Diehl, V., Sextro, M., Franklin, J., Hansmann, M.L., Harris, N., Jaffe, E., Poppema, S., Harris, M., Franssila, K., van Krieken, J., Marafioti, T., Anagnostopoulos, I. and Stein, H. (1999) Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 776-783.
- [6] Boudova, L., Torlakovic, E., Delabie, J., Reimer, P., Pfister, B., Wiedenmann, S., Diehl, V., Muller-Hermelink, H.K. and Rudiger, T. (2003) 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*, **102**, 3753-3758.
- [7] Huang, J.Z., Weisenburger, D.D., Vose, J.M., Greiner, T.C., Aoun, P., Chan, W.C., Lynch, J.C., Bierman, P.J. and Armitage, J.O. (2003) Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma. A report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leukemia & Lymphoma*, **44**, 1903-1910.
- [8] Al-Mansour, M., Connors, J.M., Gascoyne, R.D., Skinnider, B. and Savage, K.J. (2010) Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 793-799.
- [9] Huang, J.Z., Weisenburger, D.D., Vose, J.M., Greiner, T.C., Aoun, P., Chan, W.C., Lynch, J.C., Bierman, P.J. and Armitage, J.O. (2004) Diffuse large B-cell lymphoma arising in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report of 21 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group. *Leukemia & Lymphoma*, **45**, 1551-1557.
- [10] Rueffer, U., Josting, A., Franklin, J., May, M., Sieber, M., Breuer, K., Engert, A. and Diehl, V. (2001) Non-Hodgkin's lymphoma after primary Hodgkin's disease in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Incidence, treatment, and prognosis. *Journal of Clinical Oncology*, **19**, 2026-2032.

Table 2. Application of immunohistochemistry in the differential diagnosis of T cell/large B cell lymphoma with tissue cells (THRLBCL alike) and NLPHL
表 2. T 细胞/富于组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤和结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤(THRLBCL 样)鉴别诊断中免疫组化的应用

	NLPHL	THRLBCL
PU.1+ 大B细胞	+	-
BCL-2+ 大B细胞	-	+
PD1+ T细胞	+	-
CD4/CD57+ T细胞	+	-
CD8+ T细胞	-	+
CD21+ 树突细胞网状结构	+	-