

## 滤泡树突状细胞表达模式变化 在淋巴瘤病理鉴别诊断中的应用价值\*

李文生, 魏绪仓, 严晓华, 陈琳, 姜亚卓, 马钰, 孙亚丽, 王华

(陕西省人民医院, 西安交通大学医学院第三附属医院, 西安 710068)

**摘要:**目的 探讨滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)网在各种类型淋巴瘤中的形态变化模式及其在鉴别诊断中的临床应用价值。方法 采用免疫组化方法对56例各种类型的淋巴瘤进行CD21免疫组化染色, 观察FDC网的形态变化模式。其中包括弥漫大B细胞淋巴瘤8例、伯基特淋巴瘤2例、小淋巴细胞性淋巴瘤6例、浆细胞瘤6例、MALT淋巴瘤3例、外周T细胞淋巴瘤6例、间变性大细胞淋巴瘤5例、NK/T细胞淋巴瘤8例、滤泡性淋巴瘤4例、套细胞淋巴瘤3例、AITL 3例、FDC肉瘤2例。结果 FDC网在各种类型淋巴瘤中的形态变化可归为4种模式: ①破坏消灭型: 绝大部分淋巴瘤FDC网完全或部分破坏, 包括弥漫大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、浆细胞瘤、外周T细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤; ②存在型: FDC网存在, 甚至有数量增多, 包括MALT淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤; ③增生紊乱型: FDC网增多、变形、紊乱, 如AITL; ④全表达型: FDC网在肿瘤组织中每个细胞表达, 如FDC肉瘤。结论 FDC在各种类型淋巴瘤中存在不同的形态变化模式, 在淋巴瘤鉴别诊断中具有重要的临床应用价值。

**关键词:**滤泡树突状细胞网; 淋巴瘤; 病理诊断

**中图分类号:**R733; R446.8 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2015)01-008-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.003

### Differential Diagnostic Value of Morphological Changes of Follicular Dendritic Cell Meshwork between Different Subtypes of Lymphoma

LI Wen-sheng, WEI Xu-cang, YAN Xiao-hua, CHEN Lin, JANG Ya-zhuo, MA Yu, SUN Ya-li, WANG Hua (Shaanxi Provincial People's Hospital, the Third Affiliated Hospital of Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710068, China)

**Abstract: Objective** To explore the differentiated diagnostic value of the morphological changes of follicular dendritic cell (FDC) meshwork between different subtype of lymphoma. **Methods** CD21 was stained by immunohistochemistry (IHC) method, FDC meshwork pattern was studied in 56 cases of various lymphomas (including 8 cases of diffuse large B cell lymphoma, 2 cases of burkitts lymphoma, 6 cases of small lymphocytic lymphoma, 6 cases of plasmacytoma, 3 cases of MALT lymphoma, 6 cases of peripheral T cell lymphoma, 3 cases of anaplastic large cell lymphoma, 8 cases of NK/T cell lymphoma, 4 cases of follicular lymphoma, 3 cases of mantle cell lymphoma, 3 cases of AITL, 2 cases of FDC sarcoma). **Results** FDC meshwork in the morphological changes of various subtypes of lymphoma could be classified into four patterns: ① FDC form a disappeared and disintegrated meshwork, most of the lymphoma FDC meshwork fully or partially destroyed, including diffuse large B cell lymphoma, burkitt lymphoma, small lymphocytic lymphoma, plasmacytoma, peripheral T cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, NK/T cell lymphoma; ② FDC meshtwork existence, even hyperplasia, including follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, MALT lymphoma; ③ FDC meshtwork proliferation, disorder and deformation, such as AITL; ④ Full expression subtype: such as FDC sarcoma. **Conclusion** The morphologic pattern of the FDC meshwork in lymphomas of follicular origin was differs according to the lymphoma subtypes, and it has important clinical value in lymphoma differential diagnostic.

**Keywords:** follicular dendritic cell (FDC) meshword; lymphoma; pathology diagnosis

滤泡树突状细胞(follicular dendritic cell, FDC)是淋巴结生发中心中的主要支持细胞, 主要分布于初级和次级淋巴滤泡内, 构成紧密的网状支架, 滤泡树突状细胞具有许多长而细的树突状突起, 其主要功能是抗原捕获、向B淋巴细胞提呈抗原以及参

与免疫应答调节<sup>[1]</sup>。CD21是C3d的互补受体, 表达于滤泡树突状细胞(FDC)和B淋巴细胞, 此抗体可以显示滤泡中FDC网, 通过显示FDC网可以帮助了解淋巴结构是否破坏<sup>[2,3]</sup>。在日常淋巴瘤病理诊断中, 我们观察到FDC网在不同类型的淋巴

\* 基金项目: 陕西省科技攻关课题(No2010K12-02)。

作者简介: 李文生(1968-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究生导师, 主要从事肿瘤病理及肿瘤生物研究工作。E-mail: liwensheng263@sohu.com。

瘤中存在不同的形态模式,本文对常见淋巴瘤中FDC网的表达模式进行了分析和总结,并探讨了其在淋巴瘤鉴别诊断中的临床应用价值。

### 1. 材料和方法

1.1 临床资料 来自陕西省人民医院 2010~2014年经病理诊断的各种不同类型淋巴瘤以及外院会诊淋巴瘤病例共计 56例,其中包括弥漫大B细胞淋巴瘤 8例、伯基特淋巴瘤 2例、小淋巴细胞性淋巴瘤 6例、浆细胞瘤 6例、MALT淋巴瘤 3例、外周T细胞淋巴瘤 6例、间变性大细胞淋巴瘤 5例、NK/T细胞淋巴瘤 8例、滤泡性淋巴瘤 4例、套细胞淋巴瘤 3例、AITL 3例、FDC肉瘤 2例。患者年龄 2~80岁,中位年龄 46岁,其中男性 32例,女性 24例。按照 2008版 WHO淋巴瘤造血组织肿瘤进行病理诊断和分类,并以 5例淋巴结反应性增生作为对照。

1.2 免疫组化染色 每一病例切 4  $\mu\text{m}$  白片 1张,石蜡切片经常规脱蜡和水化后,pH8.0 EDTA修复液高压修复 2 min,3% (v/v)  $\text{H}_2\text{O}_2$  封闭内源性过氧化物酶 5 min,滴加一抗(抗 CD21 单克隆抗体,购自福州迈新生物技术有限公司),4 $^\circ\text{C}$  过夜。第 2 天冲洗后滴加通用型 IgH 抗体-HRP 多聚体,

室温孵育 20 min。DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性胶封片后镜检。以胞浆或细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性信号。

2 结果 对 56 例各种类型淋巴瘤 T,B 细胞淋巴瘤进行了 CD21 表达的免疫组化染色检测,检测 FDC 网形态变化的情况,以胞浆或细胞膜出现棕黄色颗粒为阳性信号,结果发现,对照组 5 例反应性增生淋巴结显示 FDC 网呈球形,规则,完整。而不同类型淋巴瘤则显示不同的 FDC 网模式,通过总结 FDC 的表达可以分为四种表达模式:①破坏削减型:绝大部分淋巴瘤 FDC 网完全或部分破坏,共 41 例,包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤 8 例、伯基特淋巴瘤 2 例、小淋巴细胞性淋巴瘤 6 例、浆细胞瘤 6 例、外周 T 细胞淋巴瘤 6 例、间变性大细胞淋巴瘤 5 例、NK/T 细胞淋巴瘤 8 例等(图 1,2);②存在型:FDC 网存在,甚至有增生,共 10 例淋巴瘤,主要包括滤泡性淋巴瘤 4 例、套细胞淋巴瘤 3 例、MALT 淋巴瘤 3 例等几种淋巴瘤(图 3~5)。③增生紊乱型:FDC 网增多、紊乱、变形,树枝样分布,比如 AITL 3 例(图 6)。④全表达型:FDC 网在肿瘤组织中每个细胞表达,肿瘤就是由 FDC 网异常增生而形成的。比如:FDC 肉瘤 2 例。

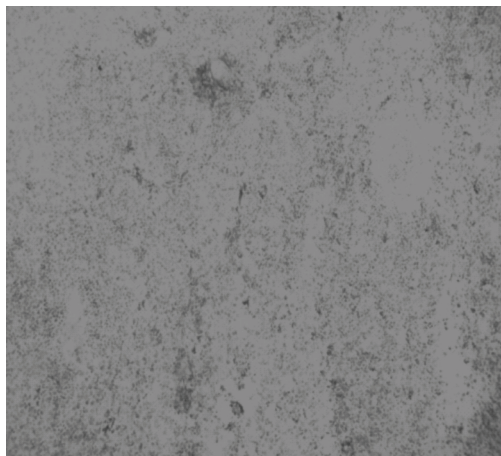


图 1 弥漫大 B 细胞淋巴瘤,CD21 免疫组化染色显示仅残留少许破损 FDC 网(10 $\times$ 10)

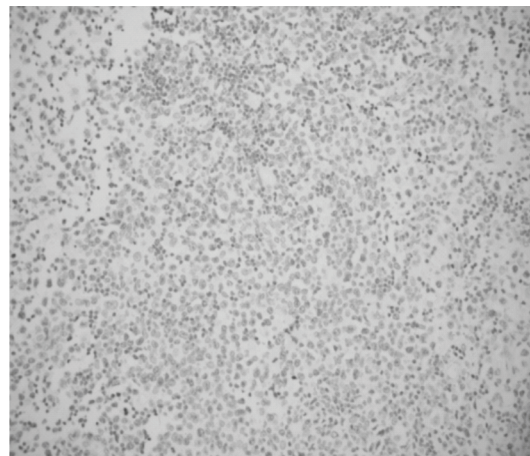


图 2 外周 T 细胞淋巴瘤,CD21 免疫组化染色显示未见 FDC 网(10 $\times$ 10)

3 讨论 FDC 即滤泡树突细胞,是正常淋巴细胞组织的一部分,其主要作用是支撑滤泡和传递抗原。FDC 具有长的突起,可与 B 细胞紧密接触,并选择性的将抗原递呈给表达高亲和力 BCR 的 B 细胞,使之激活并产生抗体或形成记忆 B 细胞。因此,FDC 在激发免疫应答、产生和维持免疫记忆方面发挥重要作用。

FDC 与一般的树突状细胞(DC)功能不同,它不表达 MHC-II 类分子,其细胞表面有丰富的抗体受体,可与抗原-抗体复合物结合,只有表达与抗原高亲和力抗体的 B 细胞才能与 FDC 表面的抗原-

抗体复合物结合,从而增殖分化,不能与 FDC 相互作用的低亲和力的 B 细胞则凋亡,被巨噬细胞吞噬。

淋巴瘤的病理诊断需要形态学、免疫组化染色、临床信息以及分子生物学检测四个方面结合起来综合考虑。淋巴瘤在形态学方面的诊断依据就是“淋巴结结构部分或全部破坏,大量单一异型淋巴细胞浸润”,而淋巴结结构的破坏,主要是通过免疫组化染色观察其“免疫结构”是否破坏<sup>[4]</sup>,往往通过 CD3,CD20,KI67,CD21 等免疫组化指标进行分析,其中 FDC 网的形态学变化是判断淋巴结

构是否发生破坏的非常重要的依据,大多数情况下淋巴瘤时会出现淋巴结结构的破坏,表现为 FDC 网的破坏、减少、消失,同时因为淋巴瘤的分类和变化复杂,共有近 70 种亚型,各种亚型淋巴瘤的形态

变化具有不同的特点,因此,各种类型淋巴瘤的 FDC 网的变化也不相同,并且也具有各自不同的一些特点,而这种特点在鉴别诊断中具有重要的作用。

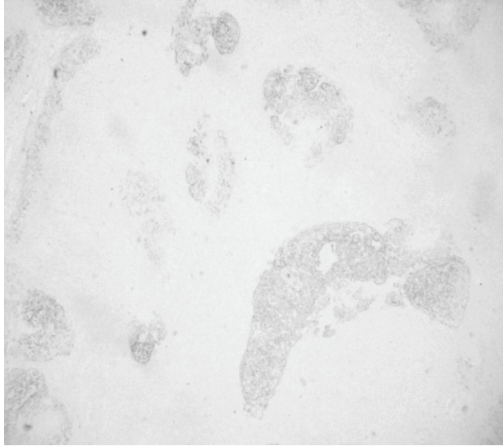


图3 滤泡性淋巴瘤 1-2 级,CD21 免疫组化染色见 FDC 网增多(10×10)

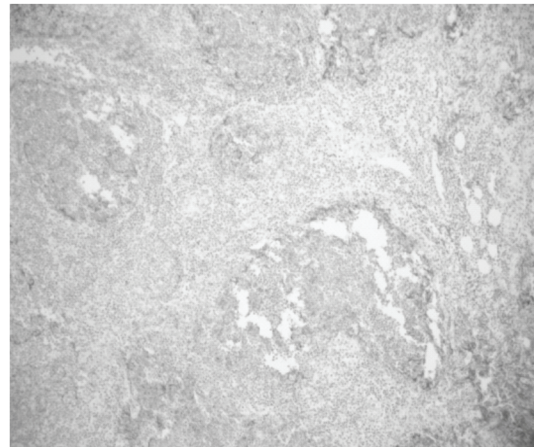


图4 套细胞淋巴瘤,CD21 免疫组化染色见 FDC 网存在,破损(10×10)

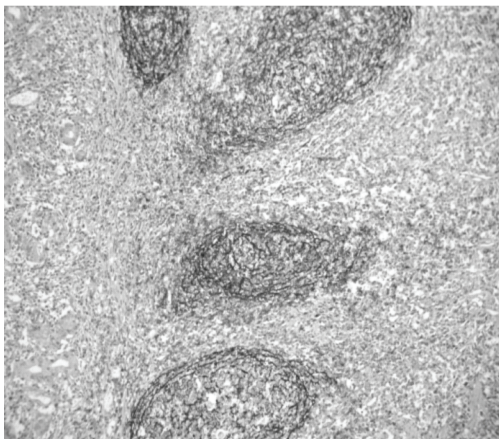


图5 MALT 淋巴瘤,CD21 免疫组化染色见 FDC 网存在(10×10)

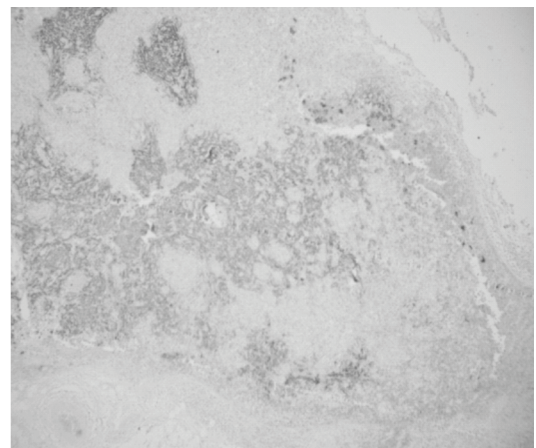


图6 血管免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤,CD21 免疫组化显示 FDC 网增多、紊乱、变形(10×10)

通过免疫组化染色可以清楚的显示 FDC, FDC 标记物包括 CD21, CD35, CD23, 其它还有 D-240, clusterin, HLA-DR, CD40, 但特异度较低。其中 CD21 是最常用和可靠的 FDC 标记物,可以清楚地显示 FDC 的大小、形状,可清楚的显示淋巴结结构。

在本研究中,我们对常见类型淋巴瘤的 CD21 的表达模式进行了对比研究,发现在各种类型淋巴瘤中 CD21 所标记的 FDC 网的变化共有 4 种模式,分别是:①FDC 网破坏或消失:肿瘤组织中看不到 FDC 网,或仅存在少许的残存破碎的 FDC 网,这是绝大部分淋巴瘤的 FDC 网的变化模式,因为大多数淋巴瘤淋巴结结构部分或全部破坏;②FDC 网保存或增多型:表现为 FDC 网存在,或

FDC 网数量增多,网扩张或缩小;③FDC 网增生紊乱型:表现为 FDC 增多、变形、紊乱,呈树枝样分布;④全表达型:表现为肿瘤组织由 FDC 细胞形成,所有肿瘤细胞表达 CD21。以往文献中也有个别学者对淋巴瘤中 FDC 网变化进行过研究<sup>[5,6]</sup>,但未对其表达模式进行分类总结,我们首次将 FDC 网变化总结为 4 种模式。

在淋巴瘤的病理诊断中,FDC 的免疫组化染色对于某些淋巴瘤的诊断具有重要的诊断价值,比如,如果病理诊断滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤,以及边缘区黏膜相关淋巴瘤而免疫组化标记 CD21 未看到 FDC 网,那么这个诊断是有问题的,因为滤泡性淋巴瘤必定有 FDC 的增多、密集,即使是 3 级时仍存在破损的 FDC 网, (下转 14 页)

- pine vegetation zones[J]. *Soil Biology and Biochemistry*, 2010, 42(2):155-161.
- [13] 张 地,张育新,曲来叶,等.海拔对辽东栎林地土壤微生物群落的影响[J]. *应用生态学报*, 2012, 23(8): 2041-2048.
- Zhang D, Zhang YX, Qu LY, et al. Effects of altitude on soil microbial community in *Quercus liaotungensis* forest[J]. *Chinese Journal of Applied Ecology*, 2012, 23(8): 2041-2048.
- [14] Li B, Dietrich M, Li Y, et al. Isolation and classifica-
- tion of cold-adapted microorganisms and pattern of membrane fatty acids in cold-adaptation[J]. *Microbiology China*, 2010, 37(8):1110-1116.
- [15] Sukhumungoon P, Hayeebilan F, Yadrak P, et al. Molecular characterization and relationship of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among strains from healthy carriers and university hospital patients, southern Thailand[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2014, 45(2):402-412.
- 收稿日期:2014-12-22 修回日期:2014-12-30

(上接 10 页)而套细胞淋巴瘤时如果看不到萎缩、变形的 FDC 网那就不是套细胞淋巴瘤;同样如果一个边缘区淋巴瘤的 CD21 显示 FDC 网消失,那么这个诊断也是有问题的,因为没有淋巴滤泡 FDC 网的存在,何来边缘区的存在,那么也就不会出现边缘区淋巴瘤了,而可能是其它类型的淋巴瘤。此外,AITL 的诊断中,FDC 网具有独特的特点,就是“FDC 网增多、变形、紊乱,似树枝样分布”,这种特点在其它淋巴瘤中几乎看不到,因此在鉴别诊断中也就很有意义<sup>[4]</sup>。

为什么不同类型的淋巴瘤中会出现 FDC 网的不同形态学变化?我们认为这和淋巴瘤的发生特点有关系。淋巴瘤的产生往往是在这些正常的淋巴细胞分化的某一个阶段出了问题,它变成了淋巴瘤。比如 B 淋巴母细胞淋巴瘤,是在前驱 B 细胞阶段形成的,还未出现淋巴滤泡,故 FDC 网是阴性;弥漫大 B 细胞淋巴瘤,分为生发中心细胞起源和生发中心外细胞起源,如果生发中心外细胞起源,往往可能还有 FDC 网的破碎残留;小淋巴细胞淋巴瘤或浆细胞瘤已经处于 B 细胞分化成熟的终末阶段,淋巴瘤的形成已经和 FDC 网没有关系,因此通常 FDC 网阴性。而上面已经讨论的套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤以及边缘区淋巴瘤因为都和滤泡树突状细胞有关,因此都会观察到 FDC 网的变化,包括增殖、萎缩、撕裂。而外周 T 细胞淋巴瘤是由淋巴滤泡外的 T 区淋巴细胞异常增生引起,因此,常常存在淋巴滤泡的侵蚀和破坏,如果淋巴滤泡完全破坏,则 FDC 网消失,否则有残存破损的 FDC 网。而 AITL 则是一个具有独特临床表现和免疫表型的 T 淋巴瘤,目前认为是一种免疫性疾病,它不同于其它 T 细胞淋巴瘤,来源于生发中心 CD4+TFH 细胞<sup>[7]</sup>,因此肿瘤细胞常 CD10+, BCL-6+,并且因为生发中心 T 细胞起源,因此出现了 FDC 网的增多、紊乱、变形特点,滤泡树突状形态特点也是其免疫性疾病的一个佐证。

由此可见,FDC 网的变化可以反映淋巴结结

构的变化,不同淋巴瘤具有不同的 FDC 网形态变化特点,因此 FDC 网的形态学变化在淋巴瘤的病理诊断及鉴别诊断中发挥着重要的作用,具有重要的临床应用价值。当然,淋巴瘤的诊断并不能只依靠 FDC 来判断,需要结合形态学特点、其它免疫表型、临床信息等结合起来综合判断,才能得到一个正确的淋巴瘤的病理诊断。

#### 参考文献:

- [1] El Shikh ME, El Sayed RM, Sukumar S, et al. Activation of B cells by antigens on follicular dendritic cells [J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(6):205-211.
- [2] 王 焱,周晓军.滤泡树突细胞增生性病变及肿瘤 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(3):230-233.
- Wang Y, Zhou XJ. *J Chin Exp Pathol*, 2011, 27(3): 230-233.
- [3] 陈 欢,姜拥军,高 杰.滤泡树突状细胞及相关细胞标志物在淋巴结中的分布 [J]. *中国医科大学学报*, 2008, 37(4):524-525.
- Chen H, Jiang YJ, Gao J. Distribution of follicular dendritic cells and related cell markers in the lymph node [J]. *J China Med Univer*, 2008, 37(4):524-525.
- [4] 李文生,高 雪,谢建兰,等.195 例淋巴组织病变病理会诊病例分析 [J]. *中华病理学杂志*, 2013, 42(4): 286-288.
- Li WS, Gao X, Xie JL, et al. *Chinese Journal of Pathology*, 2013, 42(4):286-288.
- [5] Carbone A, Gloghini A. Follicular dendritic cell pattern in early lymphomas involving follicles [J]. *Adv Anat Pathol*, 2014, 21(4):260-269.
- [6] Shi YF, Li XH. Immunohistochemical patterns of follicular dendritic cell meshwork and Ki-67 in small B-cell lymphomas [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2013, 42(4):222-226.
- [7] Li WS, Zhou XG. Update on relation between follicular helper T cells and lymphoma [J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2013, 42(9):634-637.

收稿日期:2014-12-24 修回日期:2015-01-10