

Follicular Dendritic Cell Sarcoma With Indolent T-Lymphoblastic Proliferation Is Associated With Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome

Matthew Walters, MD, Mark R. Pittelkow, MD,† Robert P. Hasserjian, MD,‡
Nancy Lee Harris, MD,‡ William R. Macon, MD,§ Paul J. Kurtin, MD,§
and Karen L.G. Rech, MD§*

汇报人：张艳

指导教授：闫庆国

背景一

- **副肿瘤综合征** (paraneoplastic syndromes, PNS) 是发生在某些恶性肿瘤患者体内, 在未出现肿瘤转移等相应临床表现的情况下, 即已影响远隔器官, 而导致功能障碍的疾病
- **副肿瘤性天疱疮** (paraneoplastic pemphigus, PNP) 是一种与肿瘤伴发的自身免疫性皮肤黏膜疾病, 于1990年由 Anhalt 等首先描述。
除皮肤黏膜损伤外, PNP 可累及多种内脏器官。因此, 近年来的研究多引用**副肿瘤性自身免疫多器官综合征** (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, **PAMS**) 这一名词, 以更好地概括该疾病的临床表现和免疫病理学特征的异质性

背景二

- 惰性T淋巴母细胞增生（IT-LBP）

是胸腺外未成熟T细胞的非克隆性增生，见于极少数淋巴组织增生性疾病，如：Castleman病透明血管变异型（HV-CD）、FDCS、AITL、扁桃体及腺样体的反应性增生。

- 本文报道的部分FDCS病例中伴有IT-LBP

背景三

- **滤泡树突细胞肉瘤（FDCS）：**
- **定义：**FDCS是形态学和免疫表型上具有滤泡树突细胞特征的梭形或卵圆形细胞的肿瘤性增生
- **ICD-O编码：**9758/3
- **临床特征：**

是一种罕见的间充质肿瘤，一半以上病例发生于淋巴结，特别是颈部和腋下淋巴结，少数病例可发生于淋巴结外。临床多呈惰性生长，部分发生转移。**极少数患者伴有PAMS**

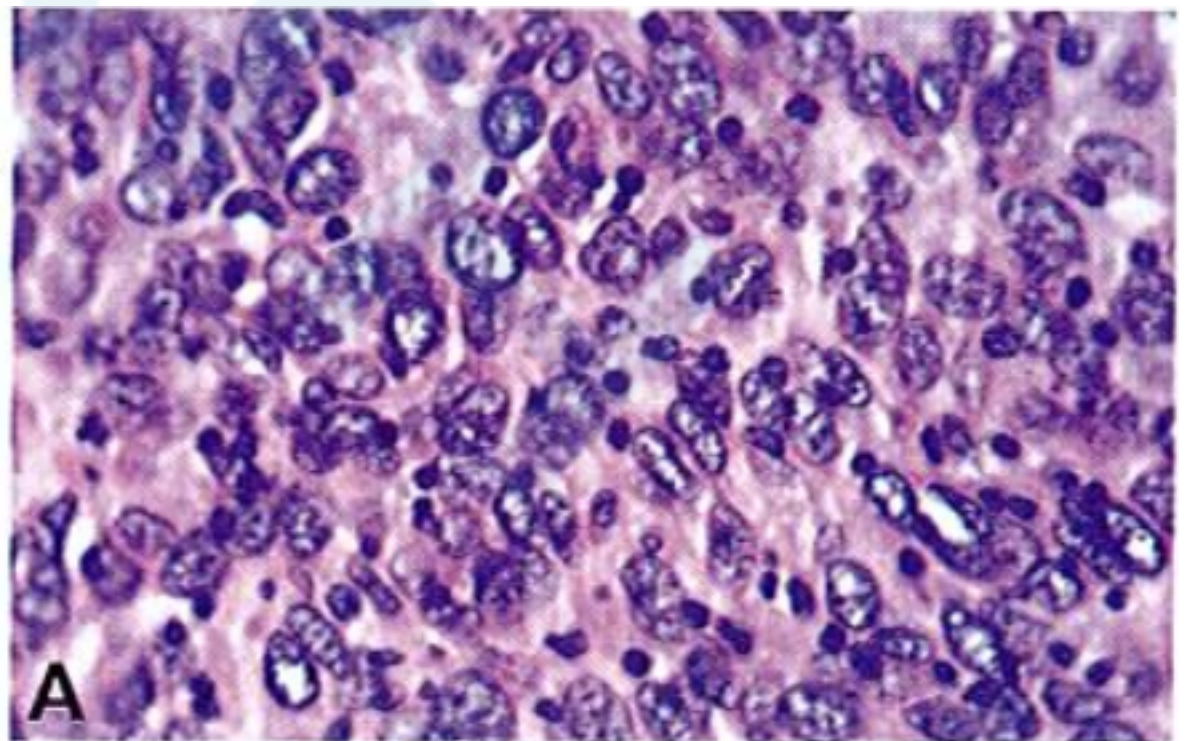
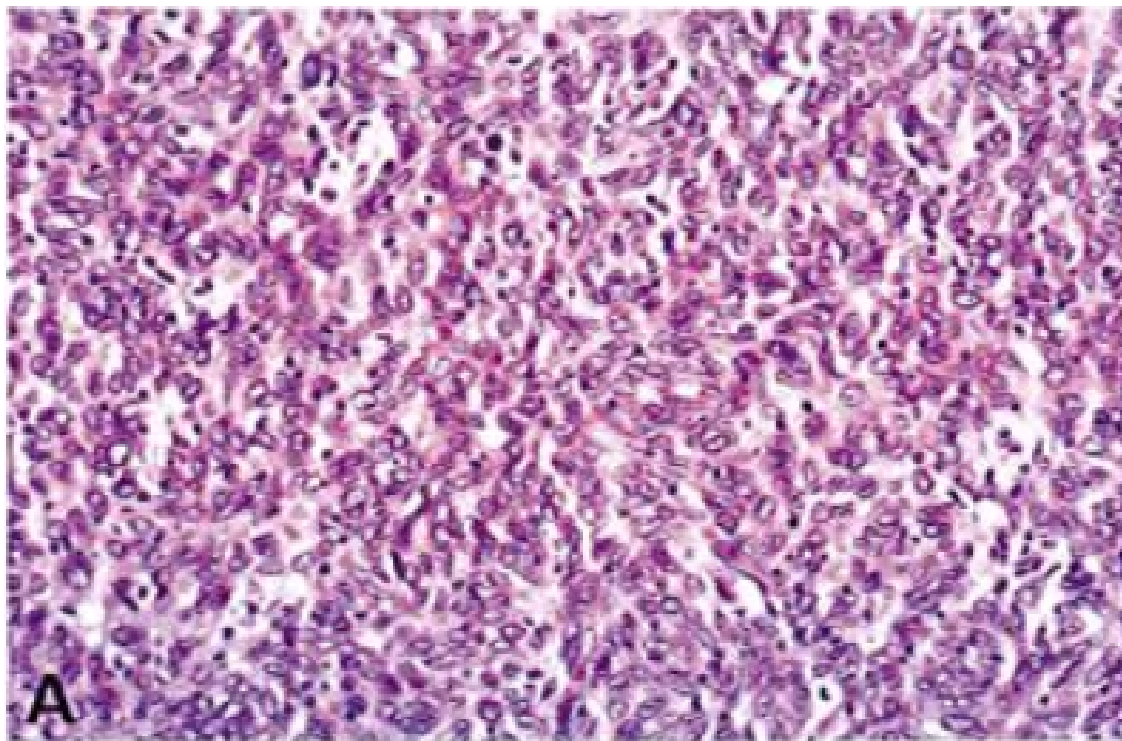
患者年龄为14-80岁，平均46岁，发病高峰为30-70岁，男:女为1:1.4

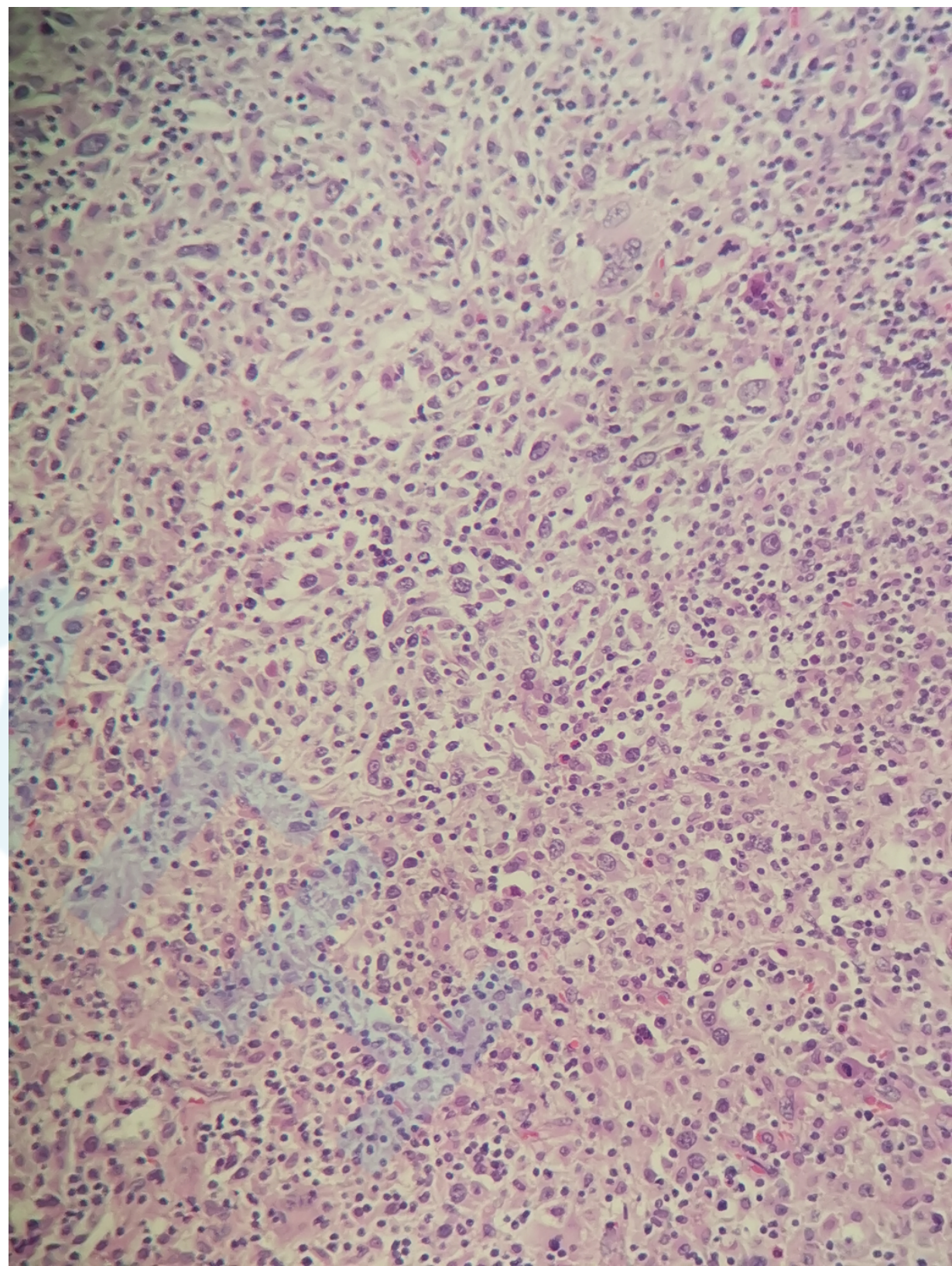
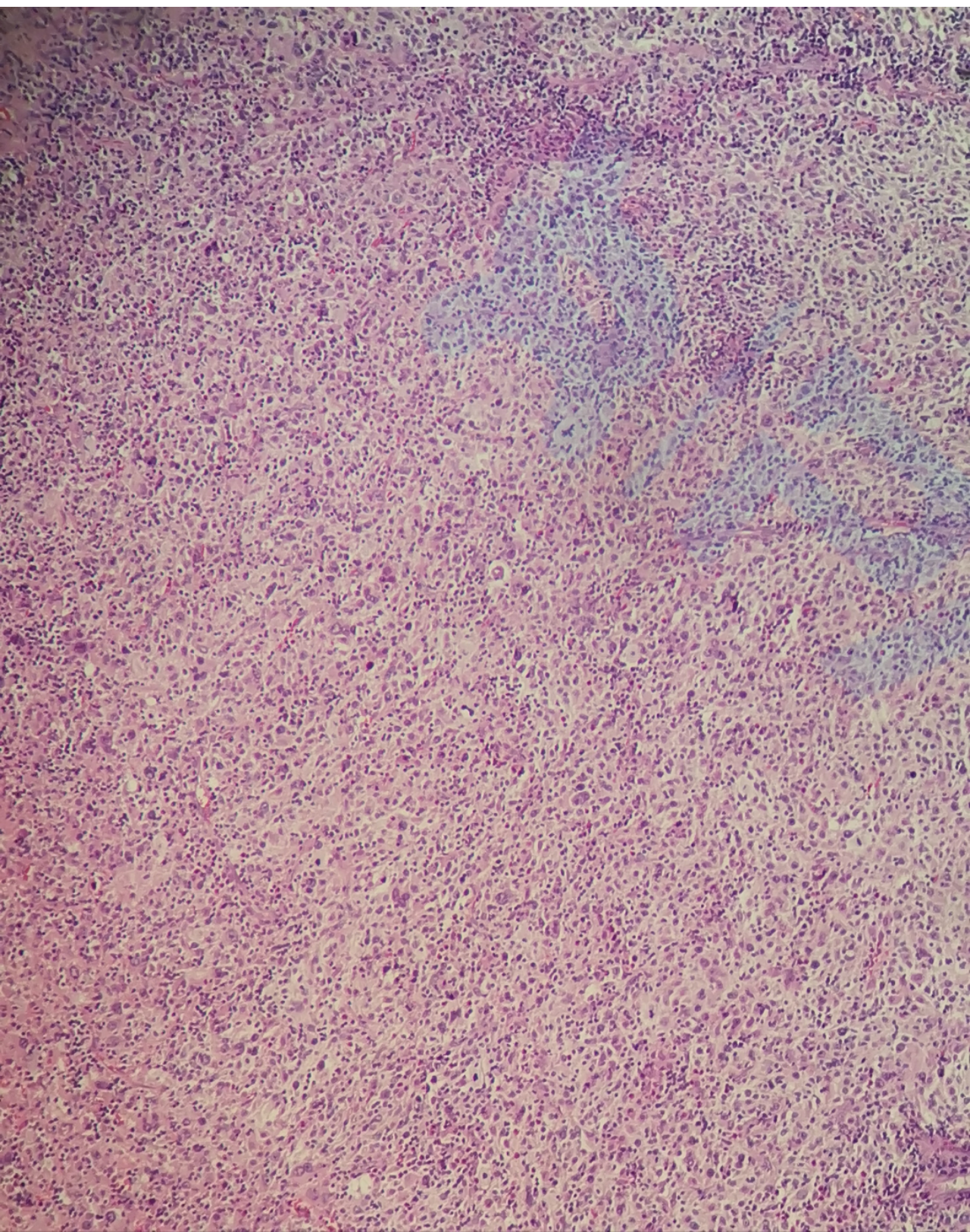
滤泡树突细胞肉瘤（FDCS）

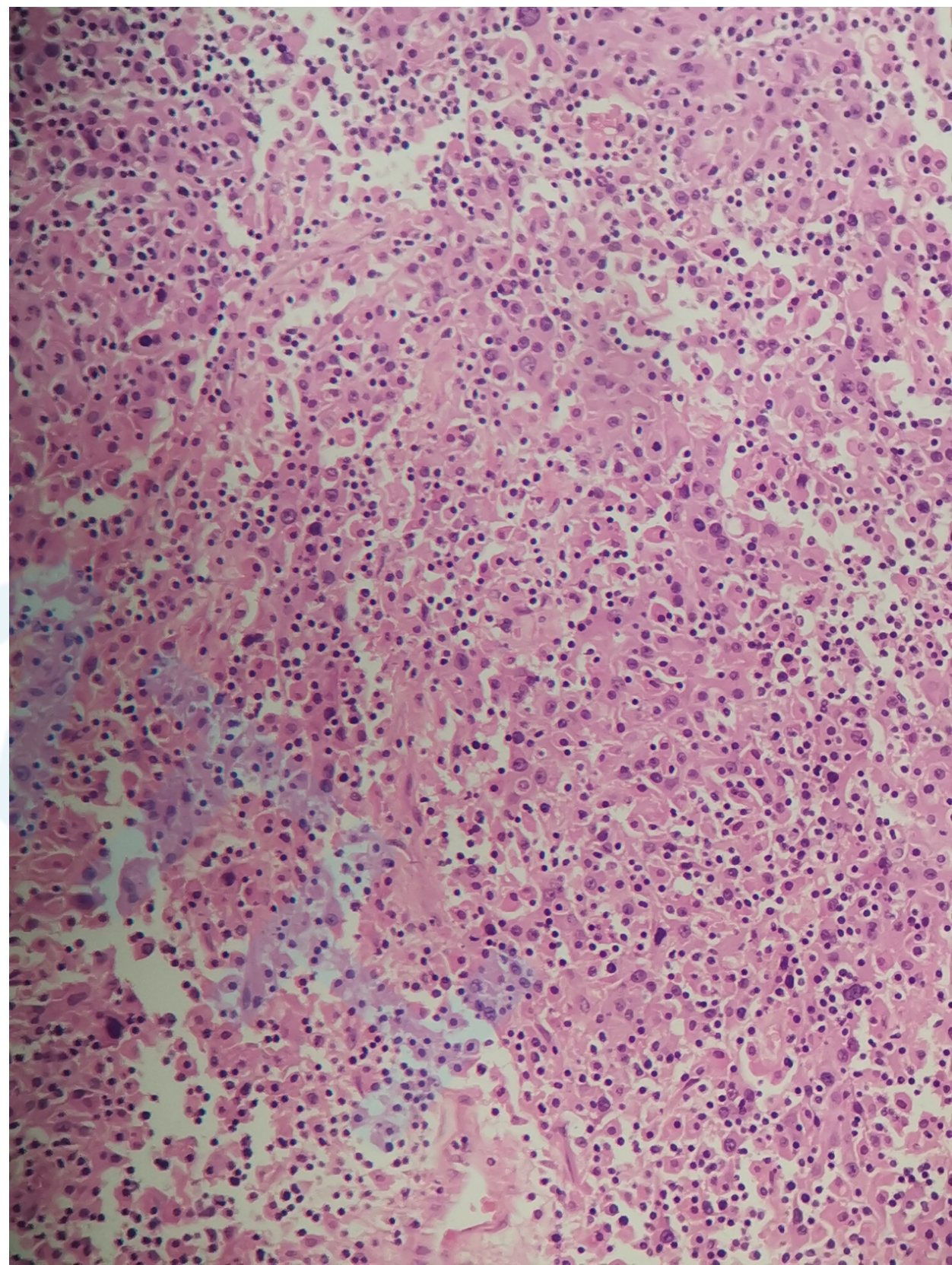
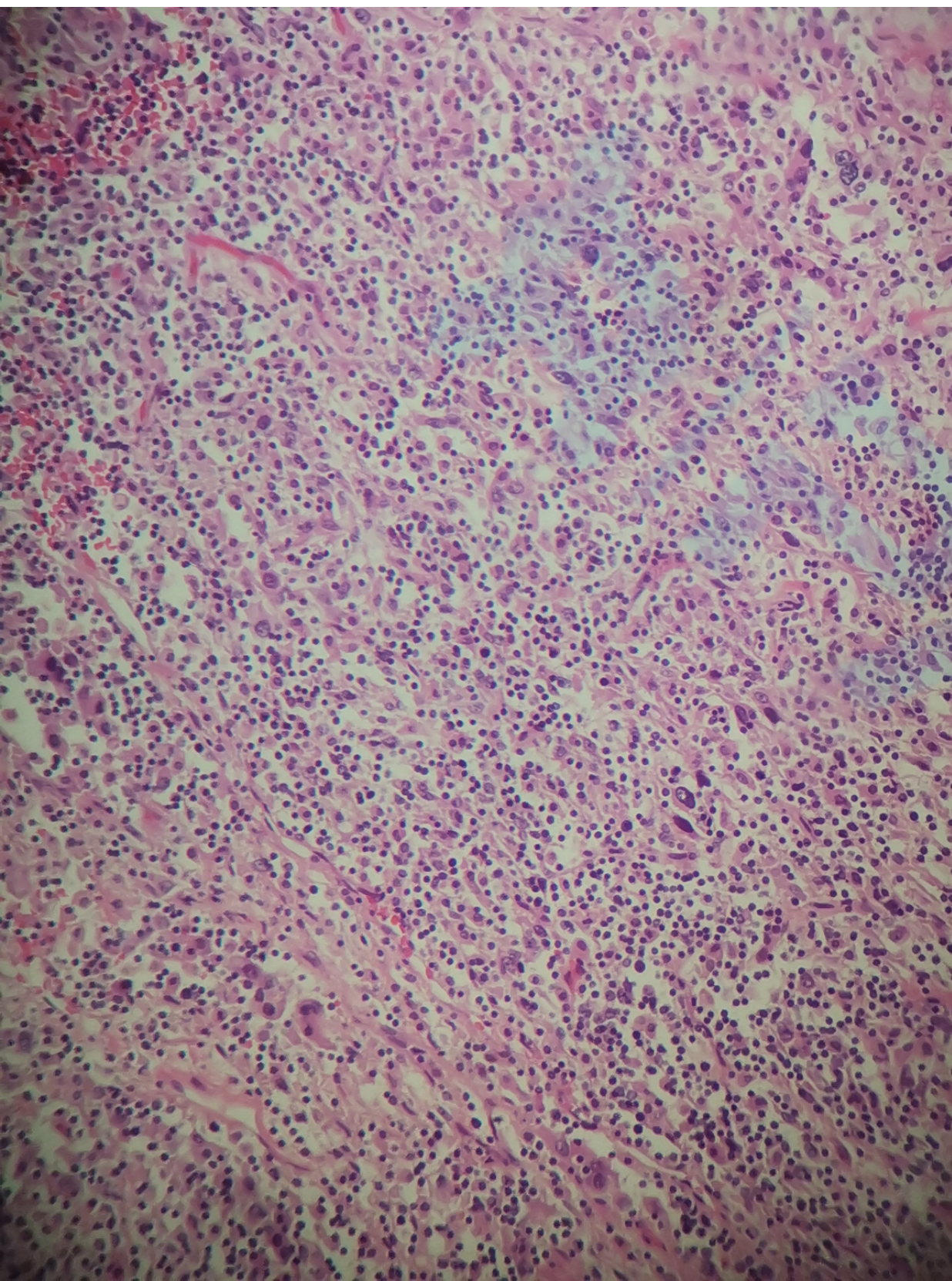
- 组织形态：

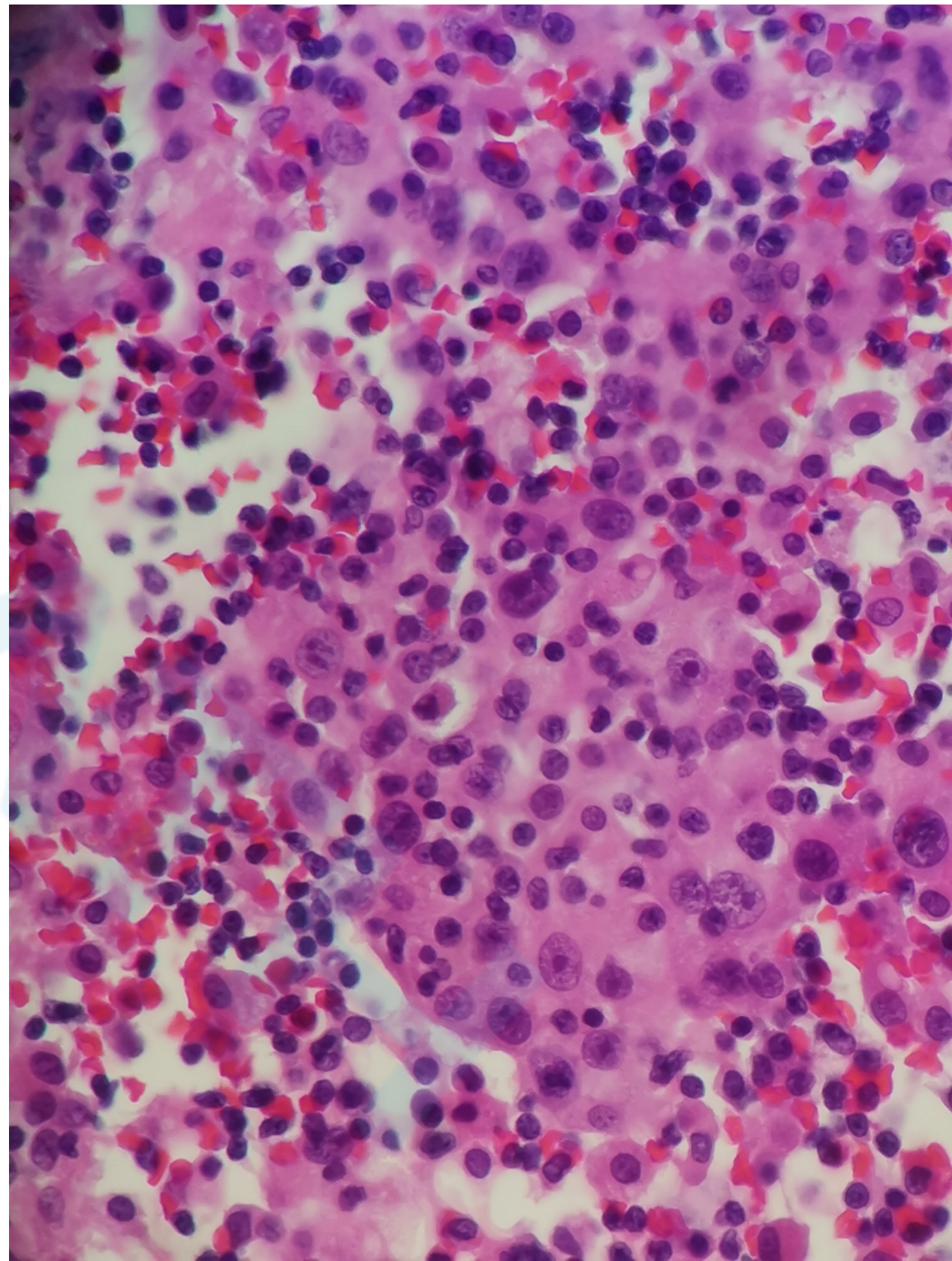
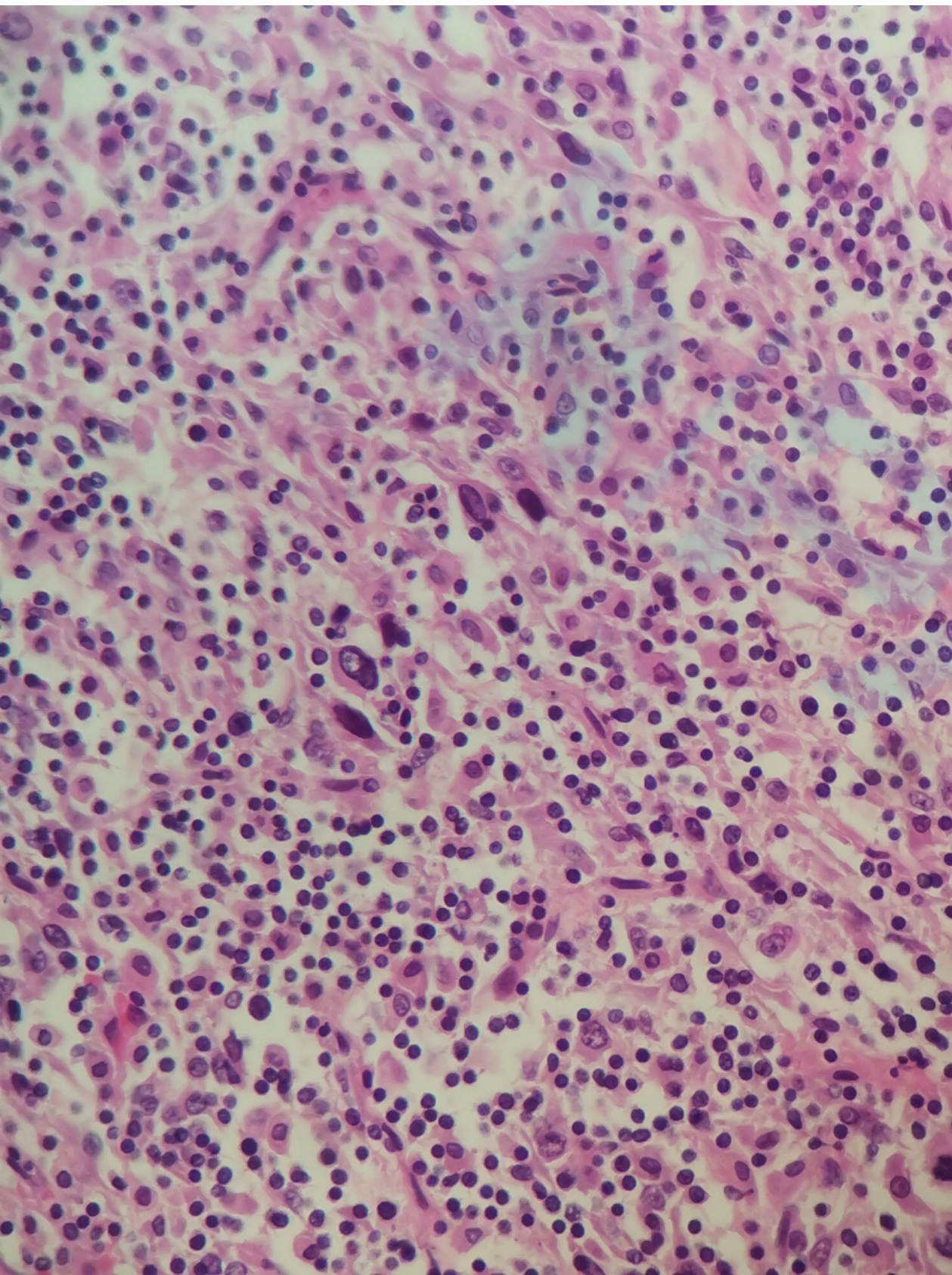
肿瘤细胞呈梭形或卵圆形，排列呈束，编织或车辐状。瘤细胞边界不清，常呈合体状，核膜清晰，染色质透亮、空泡状或点彩状，核仁小而清晰。背景常有小淋巴细胞增生，可为B细胞、T细胞或二者混合

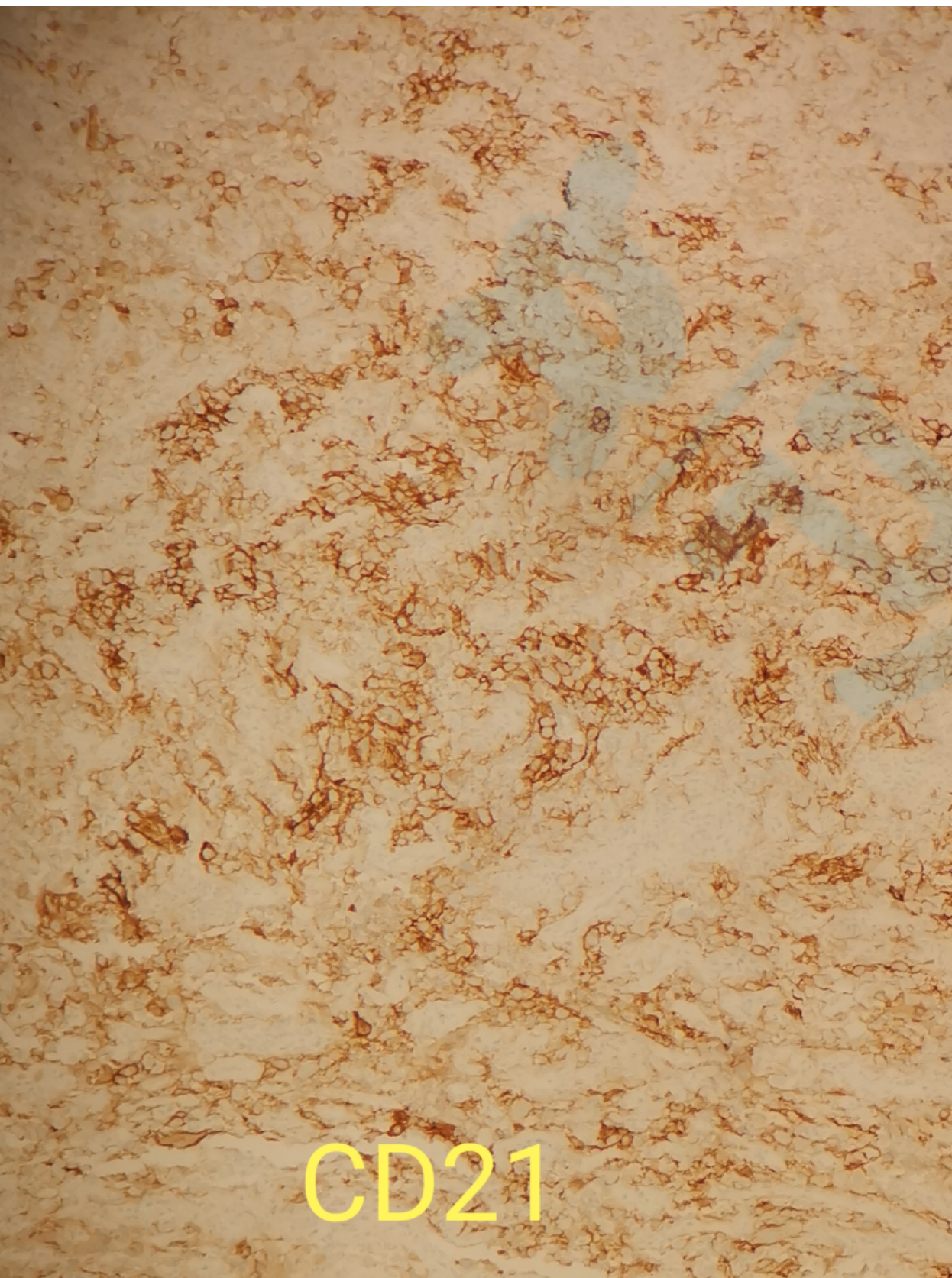
- 免疫表型：FDCS表达CD21、CD23、CD35、fascin。











滤泡树突细胞肉瘤（FDCS）

- 很少有FDCS可以并发PAMS
- PAMS也可见于Castleman病透明血管变异型（HV-CD）患者，可能是FDCS的前驱病变。虽然FDCS是低度恶性肿瘤，但受PAMS的影响，患者易因呼吸相关的自身免疫性疾病死亡
- 因此，确定哪些患者自身免疫并发症风险增加是有意义的

滤泡树突细胞肉瘤（FDCS）的前驱病变：

- 在少数Castleman病（特别是HV-CD）的病例中，可见到滤泡树突状细胞在滤泡外增殖，呈簇状或小片状。由此推测，FDCS可能是由这些滤泡树突细胞的增生和过度生长发展而来（《WHO第四版》）
- Chan AC等对一例鼻咽部的HV-CD跟踪研究，在复发的HV-CD中增生的滤泡树突状细胞发展为肉瘤，提示HV-CD是FDCS的前驱病变。FDCS可能是FDC增生—不典型增生—肿瘤这样的发展阶段（《软组织肿瘤病理》）

- 作者报道了一个患有三联征的患者：
纵隔FDCS、IT-LBP、PAMS以及重症肌无力的自身免疫疾病
- 之前有研究报道了两个显示类似三联征的病例：
 - 具有未成熟T细胞的与PAMS和重症肌无力相关的肠系膜FDCS
 - 与未成熟T细胞和重症肌无力相关的纵隔FDCS
- 本文研究重点是调查FDCS中IT-LBP的发生率，并确定这些患者与PAMS的潜在关联，进一步确定IT-LBP在FDCS中的临床意义
- 基于以上报道，作者设计了本研究

材料与amp;方法

- 病例来源：梅奥诊所的31个病例
- 免疫组化：
CD21, CD23, CD35, clusterin, CXCL13, podoplanin, CD3, CD4, CD8, CD20, CD1a和TdT
--判读方法
至少由两位病理医生评估
TdT: 局灶性（1至2个小病灶，至少20个阳性细胞）
斑片状（> 2个病灶，至少20个阳性细胞，无弥漫区域）
大量（弥漫阳性）
肿瘤中淋巴细胞TdT阳性，同时评估了TdT阳性细胞对CD1a, CD3, CD4和CD8的表达
- PCR
从选定的2个病例中提取DNA，使用BIOMED-2引物通过PCR进行T细胞受体基因重排

材料和方法

TABLE 1. Antibodies Used to Assess FDCS and Lymphocytic Component

Antigen	Antibody Clone	Source
CD1a	MTB1	Leica (Novocastra), Richmond, IL
CD3	PS1	Leica (Novocastra), Richmond, IL
CD4	4B12	Leica (Novocastra), Richmond, IL
CD8	C8/144B	Dako, Carpenteria, CA
CD20	L26	Dako, CA
CD21	IF8	Dako, CA
CD23	SP23	Dako, CA
CD35	Ber-MAC-DRC	Dako, CA
Podoplanin	D2-40	Covance, Princeton, NJ
Clusterin	41D	Millipore, Billerica, MA
CXCL13	53610	R&D Systems, Minneapolis, MN
TdT	SEN28	Leica (Novocastra)

结果

TABLE 2. Immunohistochemical Results in FDCS

	Neoplastic FDCS						Tumor-infiltrating Lymphocytes*	
	Clusterin	CXCL13	PDPL	CD21	CD23	CD35	CD8 > CD4	TdT
#positive/#tested	31/31	28/31	20/26	22/31	16/26	17/30	26/29	14/31
% of FDCS	100	90	77	71	62	57	90	45

*CD8 > CD4 indicates cases in which CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes outnumbered CD4-positive tumor-infiltrating lymphocytes; PDPL, podoplanin; TdT, cases with TdT-positive tumor-infiltrating lymphocytes.

结果

- 31例中**14例**（45%）显示出TdT阳性T细胞
- 其中：
6例（19%）局灶+
3例（10%）斑片状+
5例（16%）大量弥漫+

结果

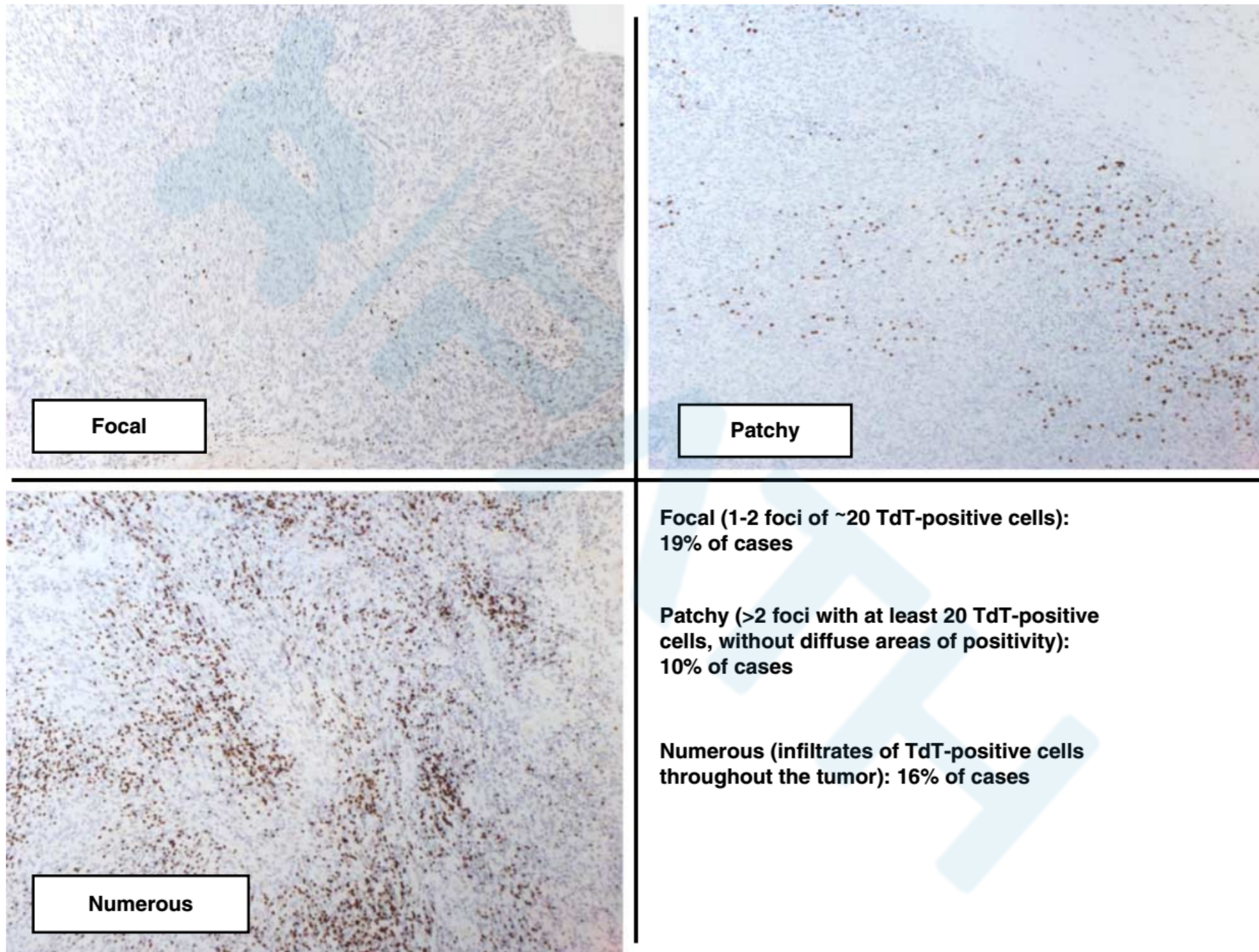


FIGURE 1. The increased TdT-positive cells present in cases of FDCS were quantified as focal, patchy or numerous (immunohistochemical stains).

结果

临床特征

- 31例患者的平均年龄为52岁（范围：14至88岁），M:F, 1.3:1
- 伴有显著TdT阳性T细胞浸润的FDCS（n = 14）患者具有相似的年龄和性别分布，肿瘤可发生于淋巴结和结外
- 伴有TdT阳性细胞多的肿瘤与少的肿瘤发病部位相似：颈部、腋窝和肺门的淋巴结，以及扁桃体、后咽、前纵隔、腹膜后、胃和肠系膜等结外部位

结果

TABLE 3. FDCS Cases With Numerous Immature T Cells

Age (y)/Sex	Site of Tumor	Phenotype of TdT-positive Cells			Autoimmune Disease Symptoms	Outcome	
		CD1a	CD4	CD8			
1	48/M	Anterior mediastinum	–	+	+	Lichenoid skin lesions, bronchiolitis obliterans, myasthenia gravis	Progressive respiratory disease
2	88/M	Retropharynx	+	+	+	Mucosal lichenoid erosions	Died within 1 y, status unknown
3	59/F	Axillary lymph node	+	+	+	Lichenoid skin lesions, mucocutaneous blisters, bronchiolitis obliterans	DOD within 6 mo
4	23/M	Cervical lymph node	+	+	+	Mucosal lichenoid erosions, bronchiolitis obliterans	DOD within 2 y
5	59/M	Axillary lymph node	+	+	–	None	AWOD×13 y

AWOD indicates alive without disease; DOD, dead of disease; F, female; M, male.

---含有大量未成熟T细胞的5名FDCS患者中的4名伴发PAMS。

---而其他具有局灶性、斑片状阳性或无TdT阳性细胞的患者均无PAMS。

结果

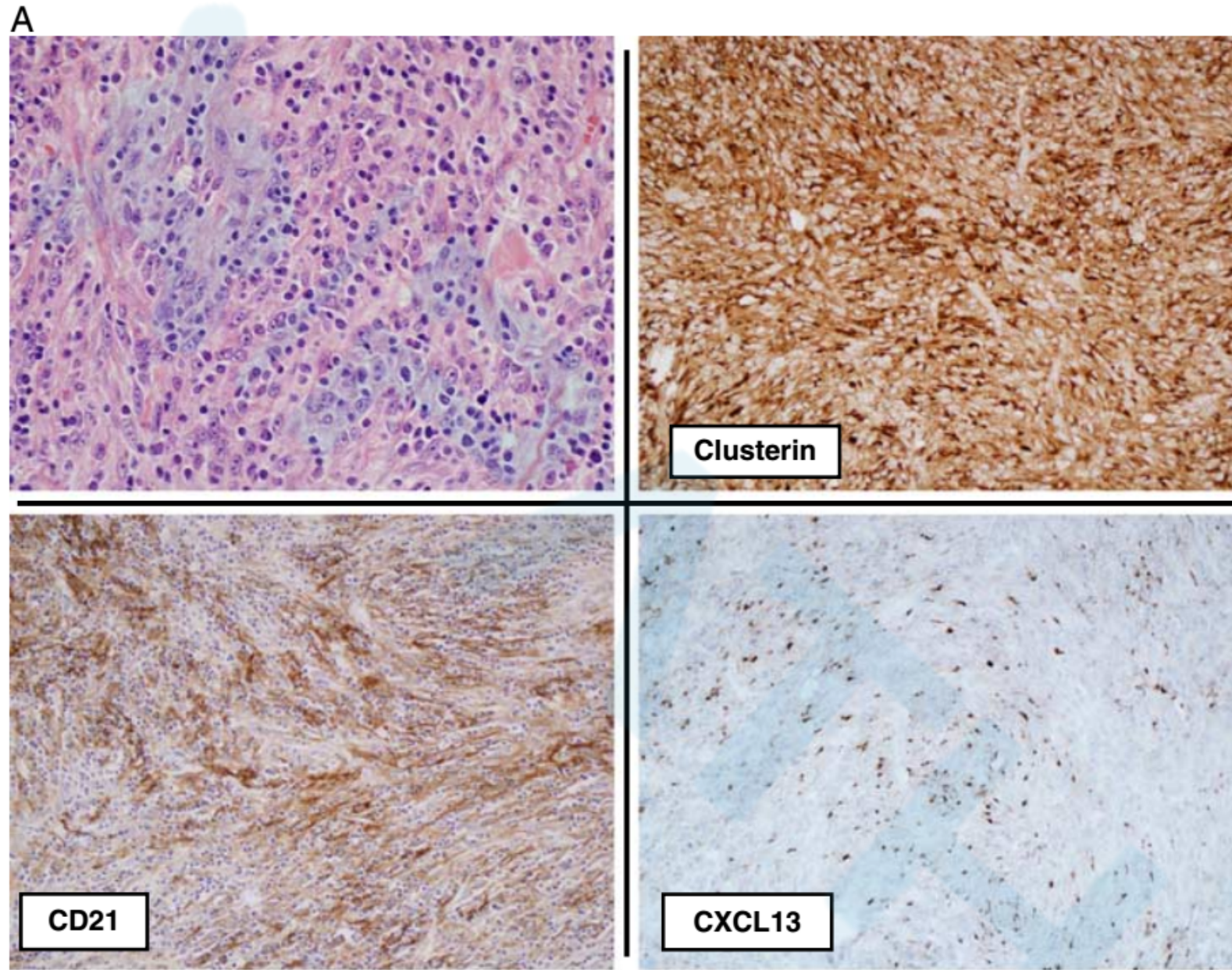


FIGURE 2. A, FDCS from case 1, showing characteristic spindled cells with intermingled small lymphocytes (hematoxylin and eosin stain). The tumor expresses multiple markers of FDC differentiation, including clusterin, CD21, and CXCL13 (immunohistochemical stains). B, Numerous small lymphocytes throughout the tumor show an immature T-cell phenotype, with expression of CD3 and TdT. These cells appear to co-express CD4 and CD8 (immunohistochemical stains).

结果

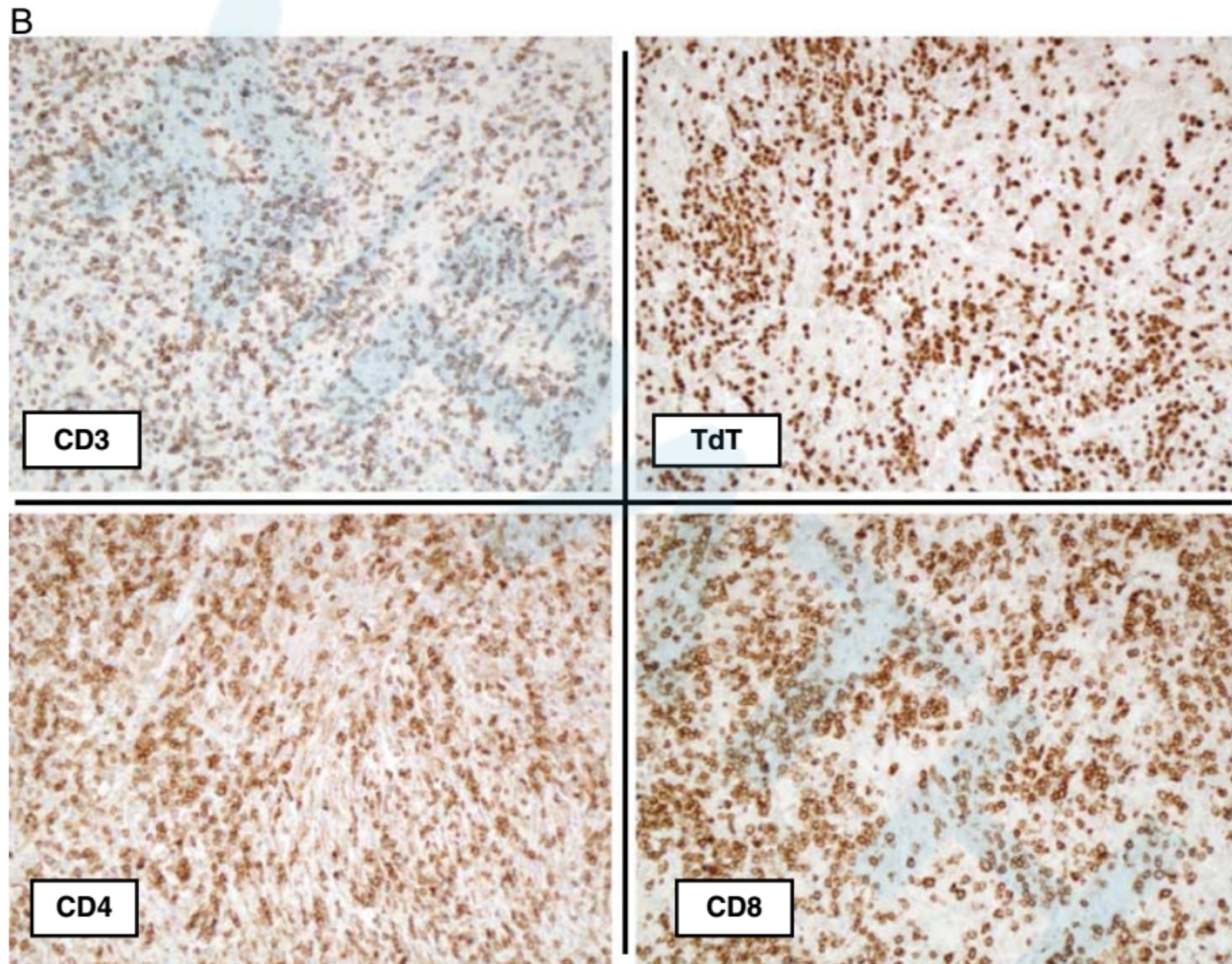


FIGURE 2. A, FDCS from case 1, showing characteristic spindled cells with intermingled small lymphocytes (hematoxylin and eosin stain). The tumor expresses multiple markers of FDC differentiation, including clusterin, CD21, and CXCL13 (immunohistochemical stains). B, Numerous small lymphocytes throughout the tumor show an immature T-cell phenotype, with expression of CD3 and TdT. These cells appear to co-express CD4 and CD8 (immunohistochemical stains).

结果

- 在所测试的2个病例（病例2和5）中，PCR对于克隆性T细胞受体基因重排是阴性的

讨论

- PAMS常与淋巴组织增生和血液病有关，包括Castleman病、FDCS、非霍奇金淋巴瘤和胸腺瘤，这些疾病与“惰性T淋巴母细胞增殖（IT-LBP）”有关，之前已有相关报道

- 本研究45%的FDCS病例中发现了IT-LBP，并且在4名伴有PAMS的FDCS患者中，均发现了IT-LBP，表明这不仅仅是一种巧合的关系
- PAMS发病机制不明，有证据表明由细胞和体液免疫介导，在某些情况下，尽管肿瘤切除，但PAMS仍存在
- PAMS的临床过程往往先出现苔藓样皮肤病变，有些病例随着时间推移出现黏膜皮肤水疱和闭塞性细支气管炎

- 本研究和之前的报道显示，IT-LBP在FDCS、HV-CD和AITL中最常见，这些病变都存在滤泡树突细胞的增殖失调
- 滤泡树突细胞的增殖失调可能使未成熟T细胞在胸腺外的增殖中起关键作用。此外，FDCS独特的免疫微环境可破坏未成熟T细胞的正常分化途径，并促进自身反应性T细胞的发育
- 最近的研究表明，正常的滤泡树突细胞在启动和维持免疫耐受以及预防自身免疫中起重要作用
- 本研究中所有4例患有FDCS和PAMS的患者，未成熟T细胞CD8阳性

总结

- IT-LBP出现在近一半的FDCS病例中
- IT-LBP与PAMS的发展相吻合，提示这些细胞在自身免疫发病机制中起作用
- 因此，即使没有明显的PAMS或其他自身免疫性疾病的临床证据，也应详细评估所有FDCS患者是否伴有IT-LBP，并对FDCS和IT-LBP患者的自身免疫进行筛查

- FDCS(31例)—IT-LBP（14例）—PAMS（4例）
- FDCS需做TdT等，明确患者是否伴有IT-LBP，以进一步确定患者伴有PAMS的可能性

谢谢！