

Případ č. 8

H12274/18

Referuje: MUDr. Patrik Flodr, Ph.D.

Klinické údaje:

Muž, 48 let v době stanovení diagnózy.

Makroskopický popis:

Vzorek LU dodán v rutinním parafínovém bloku, velikost LU dosahuje cca 16mm v největším rozměru, konzultační vyšetření FN Ostrava.

Mikroskopický popis:

Analyzovaná lymfatická uzlina se zachovalými, objemově minoritně přítomnými sek. lymfoidními folikuly (CD20, CD79a, PAX-5) se známkami polarizace včetně GC, bez expanze marginální zóny, bez kolonizace GC, bez "onion-like" morfologie, bez morfologie "lollipop-like", bez rozvolnění FDC's sítě (CD21 a CD23), bez zastižení hyalinních změn GC, bez obrazu "twinning" GC, část folikulů vykazuje přechod do regresivní fáze. GC bez známek positivity Bcl-2 v B-zóně, s pozitivitou Bcl-6 a CD10, s obvyklou pozitivitou Ki67. Domínující jsou okrsky výrazně expandovaného parakortexu s převažující přítomností plasmocytů a histiocytů (CD68, CD4) včetně několika "loose cohesive"/frustních epitelioidních granulomů a nepravidelně rozložených vícejaderných histiocytů, bez známek nekrózy koagulační/kaseózní. Další parakortikální populací jsou drobné T-lymfocyty (CD3, CD5, CD4), které vykazují nepravidelné multifokální snížení denzity, výrazně je však snížena denzita B-lymfocytů, dispezně jsou parakortikálně rozloženy eozinofilní granulocyty. Akcentovaná plasmocytoidní populace CD138 a MUM1/IRF4 pozitivní je rozložena disperzně v téměř identické denzitě, s parciální tendencí ke shlukování, avšak bez tvorby rozsáhlejších kompaktnějších "sheets", kappa/lambda dosahuje cca 3-4:1, plasmocytoidní frakce bez jednoznačné positivity CD56. Akcentovaná plasmocytoidní populace vykazuje dominující pozitivitu IgG a v identické míře i pozitivitu IgG4, pouze minoritní část vykazuje pozitivitu IgM. CD56 označuje převážně jednotlivé/ojediné T-lymfoidní buňky. Jaderná pozitivita Ki67 v oblasti parakortexu je zvýšená na 20-30%. Bez známek positivity LMP1, cyclin D1, c-Myc. Bez zastižení akcentace monocytoidní populace ve splavech, bez známek zonace B-lymfoidní populace s populací CD138 pozitivní, bez detekce obrazu PTGC. Pouze v malém rozsahu je centrálně/paracentrálně detekována "stellate" fibróza nestoriformního charakteru. Bez akcentace metachromatických mastocytů. Disperzně a jednotlivě jsou rozloženy středně velké lymfoidní buňky vykazující pozitivitu CD30, bez positivity ALK-1 a LMP1, tato populace nevykazuje morfologii HRS buněk, nevykazuje morfologii "hallmark-cells", pouze parciálně nabývá HRS-like rysů. Bez jednoznačné detekce endarteritidy/venulitidy.

Imunohistologické vyšetření:

Byla detekována exprese CD3, CD5, CD4, CD8, CD30, CD20, PAX5, CD79a, CD21, CD23, CD10, Bcl-2, Bcl-6, MUM1/IRF4, Ki67, CD56, CD68, LMP1, ALK1, cyclin D1, c-Myc, EMA, CD138, kappa, lambda, IgG4, IgG:IgG4.

In-situ hybridizace EBER: Bez detekce jaderné positivity ve vyšetřeném vzorku.

Molekulárně biologické vyšetření:

Klonální přestavba IgVH metodou PCR (VHFR1, VHFR2, VHFR3, heteroduplexní analýza) nebyla detekována, nebyla detekována klonální přestavba TCR metodou PCR (TCR beta - TbetaD1-TbetaJ2, TbetaD2-TbetaJ2, TCR gamma - Vgamma11-Jgamma11).

Diagnóza:

IgG4-related lymphadenopathy/IgG4-RL

Diskuze:

IgG4-related lymphadenopathy/IgG4-RL je raritní onemocnění postihující lymfatické uzliny (LU) ve středním a vyšším věku neznámé/nejisté etiologie a neznámé prevalence. Může předcházet, doprovázet nebo následovat IgG4-RSD („IgG4-related sclerosing disease“). Pro klinické příznaky je charakteristická lymfadenopatie bez horečky, nočních potů a bez zvýšení IL-6. Role IgG4 plasmocytů v patogenezi onemocnění není dosud objasněna. IgG4-RL a IgG4-RSD vykazuje výbornou odpověď a regresi při léčbě steroidy a rituximabem. Histologický obraz je velmi variabilní a je velkou výzvou pro odečítajícího lékaře vzhledem k relativně široké diferenciální diagnóze. Charakteristicky je detekováno nepravidelně distribuované zvýšení nemonotypických plasmocytů bez známek zonace s okolními B-lymfocyty. Plasmocyty jsou přítomny v interfolikulárně i folikulárně na pozadí možné folikulární a/nebo parakortikální hyperplazie, progresivní transformace germinálních center (PTGCs), morfologie zánětlivého pseudotumoru LU („IPT-like morphology“) a charakteristická triáda IgG4-RSD není vyjádřena (koexistence lymfoplasmocytárního infiltrátu+fibróza+flebitida). Zásadním kritériem je počet IgG4+ plasmocytů, obvykle nad 50/HPF, a procentuální zastoupení IgG4+ plasmocytů k IgG+ plasmocytům, obvykle více než 40%. Do základní rámcové dif. diagnózy náleží autoimunní lymfadenopatie, Castlemanova choroba (PC-CD), infekční lymfadenopatie, zánětlivý pseudotumor LU (IPT-LN) a B-NHL s klonální produkcí IgG4 v plasmocytární frakci (MZL).

Literatura:

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W. (Eds.): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008, pp. 296-317.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016, blood-2016-01-643569; doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
3. Bledsoe JR, Della-Torre E, Rovati L, Deshpande V. IgG4-related disease: review of the histopathologic features, differential diagnosis, and therapeutic approach. *APMIS*. 2018 Jun;126(6):459-476. doi: 10.1111/apm.12845.
4. Adam Z, Chovancová Z, Nová M, Fabian P, Řehák Z, Koukalová R, Slávik M, Pour L, Krejčí M, Čermák A, Král Z, Mayer J. Remission of the disease associated/related with immunoglobulin IgG4 accompanied by multiple lymphadenopathy after

treatment with rituximab and dexamethasone: a case report. *Vnitr Lek.* 2018 Spring;64(3):290-299.

5. Saraya T, Ohkuma K, Fujiwara M, Miyaoka C, Wada S, Watanabe T, Mikura S, Inoue M, Oda M, Sada M, Ogawa Y, Honda K, Tamura M, Yokoyama T, Kurai D, Ishii H, Takizawa H. Clinical characterization of 52 patients with immunoglobulin G4-related disease in a single tertiary center in Japan: Special reference to lung disease in thoracic high-resolution computed tomography. *Respir Med.* 2017 Nov;132:62-67. doi: 10.1016/j.rmed.2017.09.006. Epub 2017 Sep 25.
6. Yu HT, Lee CH, Huang SC, Yu SF. Unsuspected human immunodeficiency virus infection presenting as immunoglobulin G4-related lymphadenopathy: a case report. *Int J STD AIDS.* 2018 Jan;29(1):92-95. doi: 10.1177/0956462417722479. Epub 2017 Aug 2.
7. Nakamura M, Iwamoto O, Chino T, Todoroki K, Kusukawa J. Diagnostic dilemma of IgG4-related primary localized cervical lymphadenopathy associated with aberrant IL-6 expression level. *Diagn Pathol.* 2016 May 3;11(1):43. doi: 10.1186/s13000-016-0493-3.