

ХОЧКИНОВЕ И РЕД-ШТЕРНБЕРГОВЕ ЋЕЛИЈЕ У ПЕРИФЕРНОЈ КРВИ БОЛЕСНИКА СА ОДМАКЛИМ СТАДИЈУМОМ ХОЧКИНОВЕ БОЛЕСТИ

Рајко МИЛОШЕВИЋ, Милица ЧОЛОВИЋ, Весна ЧЕМЕРИКИЋ-МАРТИНОВИЋ,
Наташа ЧОЛОВИЋ, Марина БОГУНОВИЋ

Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Присуство Хочкинових (*Hodgkin*) или Ред-Штернбергових (*Reed-Sternberg*) ћелија у периферној крви оболелих од Хочкинове болести забележено је изузетно ретко у ранијем периоду, а још мање у последњих десет година, првенствено због све успешнијег лечења ове болести. Током последње деценије 20. века атипичне мононуклеарне ћелије присутне у периферној крви код два болесника послужиле су за њихово издвајање, култивисање и детаљно имунофенотипско и генетско изучавање. Утврђено је да су оне В лимфоидног порекла, а имунофенотипски експримирају CD30 и CD15 антигене. Утврђивање присуства Хочкинових ћелија у периферној крви болесника са Хочкиновом болешћу значајно је за болеснике са одмаклим стадијумом болести код којих се планирају интензивна хемиотерапија и аутолога трансплантација матичних ћелија периферне крви. Аутори приказују болесника старог 33 године који се разболео септембра 2000. године, са појавом увећаних лимфних жлезда на врату, високом температуром и губитком у телесној тежини. Физичким прегледом нађена је хепатоспленомегалија. Лабораторијске анализе су у периферној крви показивале анемију и тромбоцитопенију уз нормалан број леукоцита са 24% атипичних лимфоидних елемената. Хистолошким прегледом лимфне жлезде са врата утврђено је да се ради о Хочкиновој болести типа нодулске склерозе са мешовитом целуларношћу. Биопсијом костне сржи нађена је нодуларна лимфомска инфилтрација. Имунохистохемијском анализом ћелија концентрата периферне крви утврђено је присуство ћелија које су имунофенотипски биле CD30⁺, CD15⁺ и морфолошки одговарале Ред-Штернберговим ћелијама. Болесник се налазио у IV/V клиничком стадијуму болести и примењена је терапија од девет кура протокола ABVD+Mр. Налазио се у комплетној ремисији.

Кључне речи: Хочкинова болест, Хочкинове ћелије, Ред-Штернбергове ћелије, периферна крв.

УВОД

Хочкинова (*Hodgkin*) болест настаје малигним преображајем ћелија у лимфним жлездама, слезини, јетри и другим органима са ретикулоендотелним системом. Болест се шири локалном инвазијом, лимфогеном и хематогеном дисеминацијом. На могућност присуства Ред-Штернбергових (*Reed-Sternberg*) ћелија у периферној крви указала је још 1902. године Д. Ред (*Reed*) [1]. Тако је до 1966. године приказано осам болесника са Хочкиновом болешћу и атипичним мононуклеарним ћелијама у периферној крви које су цитоморфолошки одговарале Ред-Штернберговим или моноједарним Хочкиновим ћелијама. У периферној крви болесника са Хочкиновом болешћу описано је неколико типова абнормалних ћелија, почев од атипичних моноцита до Ред-Штернбергових ћелија [2-5]. Оне се чешће могу открити у леукоцитним концентратима периферне крви. Имунохистохемијским испитивањем ових ћелија у радовима Волфа (*Wolf*) и Канцлера (*Kanzler*) [6, 7] нађено је да оне експримирају CD30⁺ и CD15⁺ антигене, као и Ред-Штернбергове ћелије које се налазе у лимфомском ткиву. У овом раду приказујемо болесника са одмаклим стадијумом Хочкинове болести и присуством Ред-Штернбергових ћелија у периферној крви, које су доказане морфолошким и имунохистохемијским испитивањем.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 33 године разболео се августа 2000. и дошао у болницу са увећањем жлезда на врату, губитком у телесној тежини, презнојавањем и малаксалошћу. Лечен је безуспешно антибиотицима, а затим је упућен на болничко лечење. Физичким прегледом нађена је слабија прокрвљеност слузница, обострано увећане лимфне жлезде на врату до величине 5×8 cm. Јетра се палпирала 6 cm под десним ребарним луком, а слезина до нивоа умбиликуса. Налаз на срцу и плућима био је нормалан. Лабораторијске анализе: Hb 79 g/l, леукоцити 4×10⁹/l (штапаци 4%, сегментовани 12%, еозинофилни 2%, моноцити 4%, лимфоцити 54%, лимфоидне ћелије 24%), тромбоцити 38×10⁹/l, хематокрит 0,24, SE 130 mm/h, фибриноген 7,4 g/l. Биохемијске анализе: гликемија 5,3 mmol/l, уреа 3,7 mmol/l, креатинин 63 mmol/l, тотални протеини 66 g/l, AST 17 I/U, ALT 7 I/U, алкална фосфатаза 482/ 1934 I/U. PTT 51,6 секунди, PV 121. HbS негативан, HCV негативан, HIV негативан. Рендгенски преглед плућа показао је обострано лако увећање хилуса. Ултрасонографским прегледом трбуха нађено је увећање јетре промера 17 cm и слезине промера 20 cm. Биопсијом лимфне жлезде са врата утврђено је да је у питању Хочкинова болест типа нодулске склерозе са мешовитим ћелијским саставом. Цитолошким прегледом аспириата костне сржи добијена је лако хипоцелуларна срж са присутним мегакариоцитима и еритроцитном и гранулоцит-

ном лозом нормалних особина. У аспирику костне сржи нису нађене атипичне ћелије. Патохистолошким прегледом костне сржи нађена је лимфомска инфилтрација. У леукоцитном концентрату периферне крви утврђено је присуство $CD30^+$ и $CD15^+$ лимфомских ћелија (Слика 1). Цитогенетском анализом костне сржи добијен је нормалан мушки кариотип 46, XY.

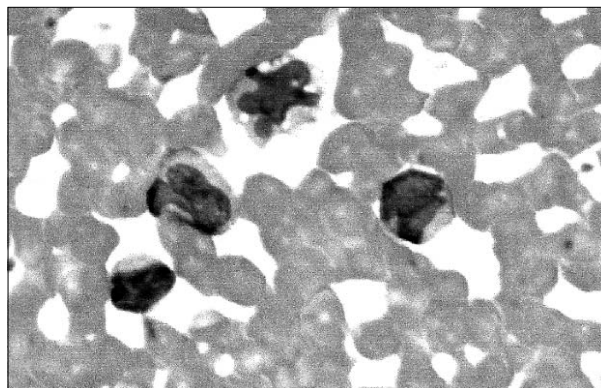
Болесник је лечен $ABVD+Mр$ протоколом. Примио је девет кура и сада се налази у комплетној ремисији.

ДИСКУСИЈА

У раду је приказан болесник са присуством малигних Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија у периферној крви. Ћелије су имале типичну морфологију ових ћелија, а експримирале су активационе антигене $CD30$ и $CD15$. Кариотип ћелија костне сржи био је нормалан.

Хочкинова болест се одликује присуством мононуклеарних Хочкинових и вишеједарних Ред-Штернбергових ћелија, које чине само 0,1-1% укупне популације у захваћеном лимфатичном ткиву. Оне су окружене реактивним Т лимфоцитима, хистиоцитима, еозинофилима и ћелијама строме. Ретко се могу наћи на рутинском размазу периферне крви [8-11]. У бројним анализама 890 болесника са Хочкиновом болешћу Хочкинове и Ред-Штернбергове ћелије су нађене у периферној крви два пута, или у 0,2% случајева. Присуство Ред-Штернбергових ћелија у рутинским аспирицима костне сржи такође је ретко. Оне су нађене код 43 од 890 болесника, или у 4,8% случајева [3]. Ово је последица структуре лимфомских инфилтратата који се налазе у виду фокалних лезија које се не морају увек добити аспирационим пункцијом костне сржи. Поред тога, специфичне лезије у костној сржи имају фиброзно ткиво које отежава аспирацију. Прозлазно присуство Ред-Штернбергових ћелија у периферној крви је чешће него што се може доказати, јер се оне вероватно филтрирају преко капилара плућа у општу циркулацију [8, 9, 10]. Периодичним испитивањем концентрата периферне крви код 135 болесника са Хочкиновом болешћу које је рађено током четири године нађено је присуство абнормалних ћелија код 50 болесника, или у 37% случајева [3]. Абнормалне Хочкинове или Ред-Штернбергове ћелије у леукоконцентрату периферне крви повремено се могу наћи током активности Хочкинове болести, али су понекад присутне и током ремисије болести. Њихово присуство у периферној крви указује на одмакли стадијум болести, али не и нужно на фаталан исход. Испитивање присуства Хочкинових или Ред-Штернбергових ћелија у концентратима периферне крви код болесника са Хочкиновом болешћу није скрининг-тест за ову болест, нити дефинитивни прогностички тест.

Код болесника са Хочкиновом болешћу код којих је рађена спленектомија у спленичној артерији



СЛИКА 1. Размаз концентрата периферне крви у коме се налазе бинуклеарне и мононуклеарне Хочкинове и Ред-Штернбергове ћелије (May-Grunwald-Giemsa stain, $\times 1000$).

FIGURE 1. Peripheral blood smear with binuclear and mononuclear Hodgkin and Reed-Sternberg cells (May-Grunwald-Giemsa stain, $\times 1000$).

Ред-Штернбергове ћелије нису нађене док су добијене из спленичне вене, а број ћелија се повећава након компресије слезине [5].

Линијско порекло Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија је контроверзно. Налаз атипичних мононуклеарних ћелија у периферној крви болесника са одмаклом Хочкиновом болешћу омогућило је испитивање порекла, имунофенотипских и цитогенетских особина ових ћелија преко успостављања ћелијских линија [6, 7]. Њиховим култивисањем доказано је да су оне В лимфоидног порекла и да експримирају $CD30$, $CD15$ и $CD71$ антигене (трансферински рецептор). Испитивања Куперса (Kuppers) и сарадника [7] показала су да најмање у једном делу Хочкинове болести ћелије потичу од В лимфоцита у разним стадијумима диференцијације. Цитогенетском анализом Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија из ћелијских култура нису нађене специфичне хромозомске аберације [6, 7]. Ипак, кариотип је имао извесне особине специфичне за Хочкинову болест јер су код већине болесника нађени скоро триплоидан или тетраплоидан број хромозома и различите структурне аберације. Најчешће су нађене промене на хромозомима $1p13-21$, $2p16-p21$, $6q15-q21$, $7q11.2-q36$, $11q13-q23$, $12p11-p13$, $12q22-q23$ и $19p13$ [6, 11]. Тако је у ћелијској линији L1236 нађен скоро триплоидан кариотип са мултиплим структурним аберацијама [7]. Код нашег болесника анализа ћелија костне сржи показала је нормалан кариотип. Могуће је да је добијен аспират без Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија.

ЗАКЉУЧАК

Култивисање Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија из периферне крви болесника са одмаклим обликом Хочкинове болести може имати клинички и прогностички значај [6]. Високодозна полихемиотерапија са аутологном трансплантацијом костне сржи или матичним ћелијама из периферне крви остали су стандардна терапија спаса за већину оболелих од ре-

лапса после почетне хемиотерапије [12]. Овим терапијским процедурама повећана је учесталост комплетних ремисија и дужина преживљавања. Међутим, показало се да сваки други болесник добија рецидив болести, можда због контаминације периферне крви са туморским ћелијама. Због тога се препоручује пречишћавање *CD34* позитивних ћелија од контаминације Хочкиновим и/или Ред-Штернберговим ћелијама пре аутологе трансплантације [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1902; 10: 133-196.
2. Varadi S. Reed-Sternberg cells in the peripheral blood and bone-marrow in Hodgkin's disease. *Br Med J* 1960;1:1239-1243.
3. Bouroncle BA. Sternberg-Reed Cells in the Peripheral Blood of Patients with Hodgkin's Disease. *Blood* 1966;4:544-555.
4. Crowther D, Hamilton FG&Sewell RL. Lymphoid cellular responses in the blood after immunization in man. *Jour Exp Med* 1969;129, 849.
5. Halie MR, Higes W, Nieweg HO. Abnormal Cells in the Peripheral Blood of Patients with Hodgkin's Disease. *Br J Haematol* 1974;28:317-322.
6. Wolf J, Kapp U, Bohlen H, Kornacker M, Schoch C, Stahl B, Mucke S, von Kalle C, Fontasch C, Schaefer HE, Hansmann ML, Diehl D. Peripheral Blood Mononuclear Cells of a Patient With Advanced Hodgkin's Lymphoma Give Rise to Permanently Growing Hodgkin-Reed Sternberg Cells. *Blood* 1996; 8:3418-3428.
7. Kanzler H, Hansmann ML, Kapp U, Wolf J, Diehl V, Rajewsky K, Kuppers R. Molecular Single Cell Analysis Demonstrates the Derivation of a Peripheral Blood Derived Cell Line (L1236) From the Hodgkin/Reed-Sternberg Cells of a Hodgkin's Lymphoma Patient. *Blood* 1996;87: 3429-3436.
8. Ludman H, Spear PW. Reed-Sternberg cells in the peripheral blood. Report of a case of Hodgkin-s disease. *Blood* 1957, 12: 189-192.
9. Keiser VG. Tumoryellausschwemmung bei malignen Tumoren des lymphatischen und reticularen Systems. *Acta Haematol* 1960; 99:1305-1308.
10. Scheerer PP, Pierre RV, Schwartz DI, and Linman JW. Reed-Sternberg-cell leukemia and lactic acidosis. *New Engl J Med* 1964;270:274-278.
11. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Launman R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed -Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangement and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10962.
12. Portlock SC, Glick J. Hodgkin disease: Clinical Manifestations, staging and therapy – Ch 68 in: *Hematology – Basic Principles and Practice*, 3rd ed, Ronald Hoffman ed, Churchill Livingstone, New York, 2000; 1257.

ATYPICAL HODGKIN AND REED-STERNBERG CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF A PATIENT WITH ADVANCED STAGE OF HODGKIN'S DISEASE – A CASE REPORT

Rajko MILOŠEVIĆ, Milica ČOLOVIĆ, Vesna ČEMERIKIĆ-MARTINOVIĆ, Nataša ČOLOVIĆ, Marina BOGUNOVIĆ

Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The occurrence of abnormal Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in the peripheral blood in a patient suffering from Hodgkin's disease has been noticed exceptionally rare in a previous period, and especially rare in last ten years primarily due to successful treatment of this disease. The presence of atypical mononuclear cells in peripheral blood which cytomorphologically resembled Reed-Sternberg cells was registered in 8 patients till 1966. During the last decade, the presence of atypical mononuclear cells in the peripheral blood was used for their isolation, cultivation, and detailed immunophenotypic and genetic analysis. The analysis of mononuclear cells in rare patients with Hodgkin's disease was established that they belong to the B-lymphoid cells with expression of CD30 and CD15 antigens. The examination of presence of Hodgkin's cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease is important for patients with advanced stage of the disease in which autologous stem cell transplantation and high dose chemotherapy is planned.

The authors present a 33-year-old patient, who noticed enlarged neck lymph nodes in September 2000, high temperature and loss in weight. On physical examination enlarged neck lymph nodes 5x8 cm and hepatosplenomegaly were found. There was anemia and thrombo-

cytopenia, and normal WBC count with 24% of lymphoid elements in differential formula. On histologic examination of lymph nodes, Hodgkin's disease, type nodular sclerosis with mixed cellularity was found. Histology of bone marrow showed nodal lymphomatous infiltration. Immunohistochemistry with monoclonal antibodies of concentrate of peripheral blood cells showed expression of CD30⁺ and CD15⁺, immunophenotypically and morphologically matching Reed-Sternberg cells. Cytogenetic analysis of mononuclear cells of the bone marrow showed normal karyotype.

The patient was in clinical stage IV/V of the disease and chemotherapy with 9 cycles of ABVD+Mp protocol was applied. He is still in remission.

Key words: Hodgkin's disease, Hodgkin cells, Reed-Sternberg cells, peripheral blood.

Rajko MILOŠEVIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 77 77 / lokal 3728

* Рукопис је достављен Уредништву 28. 1. 2003. године.