

IHC 免疫组化园地

本期编译：杨清海/刘勇/唐娜 审稿：杨清海

2011年第3期

免疫组化在淋巴瘤鉴别诊断中的应用（续上期）

供稿：江西省人民医院 刘勇

表3 以大B细胞弥漫增殖为特征病变组织的免疫组化抗体组合

抗体组合	
一线抗体	二线抗体
CD20	如果伴有纵隔肿物：CD30、CD15、CD23
CD5	如果伴有浆细胞样分化：CD138、CD38、CD79a
Ki-67	如果怀疑病毒感染：EBV EBER、HHV8
CD21	B细胞转录因子：PAX5、OCT2、BOB1、PU.1 生发中心B细胞：CD10、BCL6、HGAL、LMO2
具体运用和疾病诊断	
伯基特淋巴瘤	单形性细胞表达CD20、CD10，近100%表达Ki-67和BCL2缺乏。EBER阳性
B细胞淋巴瘤，介于DLBCL和伯基特淋巴瘤间，未分类	表达CD20和CD10的细胞形态介于两者间，Ki-67和BCL2表达不一。细胞遗传学分析或FISH检测二次击中或三次击中病例出现t(14; 18)、t(8; 14)或其他变异型的基因易位，BCL6基因易位。
弥漫大B细胞淋巴瘤（非特殊型）	细胞形态多样，伴CD20表达。在≥50岁的老年患者中需进行评估EBV感染状态以鉴别EBV阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤。
原发纵隔大B细胞淋巴瘤	CD20表达、CD30和CD23共表达以及CD15表达缺失。同时呈现B细胞转录因子强表达。
B细胞淋巴瘤，介于DLBCL和CHL间，未分类	霍奇金样细胞，CD20、CD30、CD15不同程度地表达和B细胞转录因子强表达
原发渗出性淋巴瘤	通常表达CD45、CD138、CD30和EBV EBER，但缺乏全B细胞标志物。可出现T细胞相关标志物表达。Ig和TCR基因重排
浆母细胞淋巴瘤	表达CD138和CD38，CD79a呈部分表达，CD45、CD20和PAX5阴性或弱表达。HHV8和CD56表达缺陷。60%~75%出现EBV EBER阳性。IgH克隆重排常见
ALK+大B细胞淋巴瘤	ALK、CD138表达，缺乏CD20、CD79a、CD3表达，CD45和CD30可弱阳性或阴性。常表达胞质Ig（IgA > IgG）
大B细胞淋巴瘤出现在HHV8相关性多中心Castleman病	CD20和CD38不同程度地表达，CD79a、CD138和EBV EBER相关性多中心阴性表达。滤泡间浆细胞表达胞质IgA和多种轻链（微小淋巴瘤）。HHV8表达



表4 以浆细胞增殖为特征性病变的免疫组化抗体组合

抗体组合	
一线抗体	二线抗体
CD138	全B细胞: CD20
κ/λ 轻链 (免疫组化或原位杂交)	浆细胞样分化: CD38、CD79a
CD5	病毒: EBV EBER、HHV8 生发中心B细胞: CD10、BCL6
具体运用和疾病诊断	
意义未明的单克隆丙种球蛋白病	在骨髓低于10%的克隆性浆细胞表达CD138
浆细胞骨髓瘤	在骨髓至少10%的克隆性浆细胞表达CD138。一些病例出现非典型细胞形态和CD56共表达
骨外和骨髓孤立性浆细胞瘤	在髓外或骨出现CD138阳性浆细胞单克隆增生, 必须与明显浆细胞样分化的淋巴瘤鉴别, 如边缘区淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤和DLBCL
单克隆免疫球蛋白沉积病 (MIDD)	内脏和软组织免疫球蛋白沉积, 影响器官功能。



表5 免疫组化抗体组标记T细胞和NK细胞来源的大细胞和副皮质区增殖

抗体组合	
一线抗体	二线抗体
CD20	附加T细胞标志物: CD3、CD2、CD7、CD4、CD8、CD43
CD5	附加B/浆细胞标志物: PAX5、CD79a、CD138、 κ 、 λ 轻链
Ki-67	细胞毒性颗粒相关蛋白: 粒酶B、TIA1、穿孔素 (perforin)
CD21	生发中心T细胞: PD-1、CXCL13、CD10 组织细胞: CD163、CD68、溶菌酶 (lysozyme) NK细胞及NK/T细胞: CD56 霍奇金淋巴瘤: CD30、CD15 病毒: EBV EBER、HHV8 酪氨酸激酶: ALK-1
具体运用和疾病诊断	
外周T细胞淋巴瘤, 非特殊类型	T淋巴细胞增殖伴或不伴全T淋巴细胞标志物缺失。常出现TCR单克隆重排。可继发出现EBV相关B细胞增殖, 应通过B细胞克隆研究证实
血管免疫母T细胞淋巴瘤	CD21阳性的滤泡树突状细胞网扩增, 表达生发中心T淋巴细胞标志物PD-1、CXCL13和CD10
ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤	典型表现为伴CD30+和ALK1+的多形性细胞 (经常呈马蹄形核), 窦内生长。
ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤	与ALK阳性间变性大细胞淋巴瘤表现相同, 但ALK1不表达
结外NK/T细胞淋巴瘤, 鼻型	CD56、CD2和细胞毒性颗粒相关蛋白表达, CD3膜蛋白表达缺失但胞浆CD3阳性。这些标志物无一不是特异性的 (在 γ/δ T细胞也是如此)。临床特征和受累部位需要考虑
肠病相关T细胞淋巴瘤	上皮内非典型淋巴细胞表达CD3、CD7、CD103、细胞毒性颗粒相关蛋白和TCR- γ/δ , 同时不同程度地表达CD30和CD56, 但CD5和CD8表达缺失
肝脾T细胞淋巴瘤	表达CD3的 γ/δ T细胞在肝脾窦内和骨髓浸润, 同时不同程度地表达CD56和CD8, CD5和CD4常常表达缺失。TIA1表达但粒酶B和穿孔素不表达
皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤	表达TCR α/β , CD8和细胞毒素颗粒相关蛋白的淋巴细胞皮下浸润,

	肿瘤细胞在单个脂肪围绕
儿童系统性EBV阳性T细胞 淋巴组织增殖性疾病	不同大小EBV阳性的T细胞系统性浸润，表现为急性发作。CD2、CD3、CD8和TIA1表达，CD56表达缺失。水疱牛痘样淋巴瘤与阳光和昆虫叮咬有关
蕈样肉芽肿	原发皮肤的小至中等大小淋巴细胞浸润，嗜表皮。CD2、CD3、CD4、CD5和TCR α/β 表达，CD7和CD8表达缺失
原发皮肤CD30阳性T细胞 淋巴组织增殖性疾病	与淋巴组织反应性增生存在重叠，表达CD4、CD30和细胞毒性颗粒相关蛋白的淋巴细胞无表皮浸润，CD2、CD3和CD5常表达缺失
原发皮肤外周T细胞淋巴瘤，罕见亚型	包括原发皮肤 γ/δ T细胞淋巴瘤，原发皮肤CD8阳性侵袭性嗜表皮细胞毒性T淋巴瘤，原发皮肤CD4阳性小/中T细胞淋巴瘤



表6 伴母细胞形态表现的淋巴瘤抗体组合

抗体组合	
一线抗体	二线抗体
CD79a	淋巴祖细胞：CD34、CD117
CD3	附加B细胞标志物：PAX5
TdT	附加T细胞标志物：CD3、CD2、CD7、CD4、CD8、CD43
髓过氧化物酶(MPO)	骨髓单核细胞：CD163、CD68、溶菌酶、CD43 巨核细胞：CD61、CD31、VIII因子、LAT 红细胞系统：血型糖蛋白C、血红蛋白A 肥大细胞：肥大细胞类胰蛋白酶、CD117、CD25、CD2 浆细胞样树突状细胞/NK细胞：CD123、CD56 如果怀疑套细胞淋巴瘤：cyclin D1(BCL1)
具体运用和疾病诊断	
B淋巴母细胞淋巴瘤/白血病	CD79a、TdT和CD10表达伴CD20弱表达或表达缺失，Ki-67中等至高表达。细胞遗传学分析对预后分类很重要
T淋巴母细胞淋巴瘤/白血病	CD3、TdT和CD10表达，Ki-67中等至高表达。细胞遗传学分析对预后分类很重要
急性髓系白血病	祖细胞标志物和单核细胞标志物的表达。在一些病例中可见CD56或CD7共表达，单核细胞性白血病经常出现CD34和MPO表达缺失，少于出现在髓外红系或巨核系白血病（CD34通常也呈阴性）可能需要特异性的标志物。细胞遗传学分析对预后分类很重要
套细胞淋巴瘤，母细胞亚型	CD5和Cyclin D1表达
肥大细胞增殖/白血病	肥大细胞类胰蛋白酶和CD117、CD2和CD25表达，除外粒单核细胞白血病同时发生的情况
浆细胞样树突状细胞肿瘤，母细胞亚型	CD123、CD56和CD4表达，EBV和其他单核细胞和T细胞标志物常表达缺失

尽管许多抗体已经在临床上使用很多年了，但最近一些特征性的免疫标志物也显示出其临床实用性。如：HGAL和LMO2在大B细胞淋巴瘤和滤泡中心来源的B细胞中的表达，是CD10和BCL6很好的附加标志物。它们在鉴别弥漫性滤泡性淋巴瘤（表达HGAL和LMO2）与边缘区淋巴瘤（两者都不表达）中起着尤其重要的作用，特别出现在CD10和BCL6表达不清楚或缺失的病例中。BCL6在生发中心相关的T细胞表达使T细胞丰富的滤泡性增殖诊断复杂化，而HGAL和LMO2在T细胞中不表达。最近认为PD-1和CXCL13是生发中心T细胞的两个特征性标志物，当两种标志物在肿瘤细胞着色时证明是血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤，而其他T细胞淋巴瘤不着色。在结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤（NLPHL），PD-1是环绕在大B细胞周围的非肿瘤性生发中心型T细胞标志物。

B细胞转录因子PAX5、OCT2、BOB1和PU.1的免疫标记有助于鉴别结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤和经典型霍奇金淋巴瘤，特别是后者中表达CD20和（或）不表达CD15的病例。基因芯片（GEP）研究表明，以上四种转录因子

在经典霍奇金淋巴瘤的R-S细胞中不表达或弱表达，但在结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤中高表达。同时在有限的标本和不典型的形态特征条件下，这些标志物有助于纵隔肿瘤中大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤的诊断，以减少将一些病例归类于介于弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间不能分类的B细胞淋巴瘤。

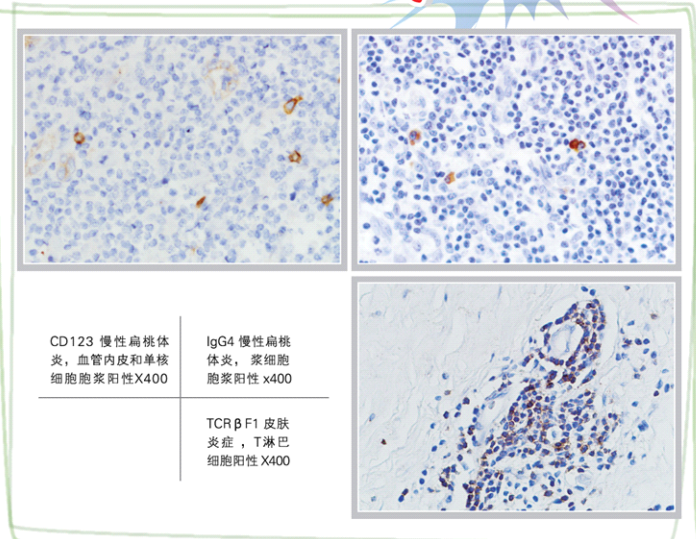
淋巴瘤病理诊断已是免疫组化应用最普遍的领域之一，本文强调免疫组化用于确定肿瘤的谱系和辅助诊断，也有助于肿瘤分级、母细胞计数、微小病灶的发现以及治疗靶点的检测等，其应用还在不断扩充，所涉及的范围也将越来越广。

新产品发布专栏

NEW

用于IgG4相关系统性疾病（高IgG4疾病）的IgG4

IgG4是免疫球蛋白IgG的一种亚型，有浆细胞分泌，主要存在于血清中，正常时候，IgG4不高于血清IgG总含量的6%。高IgG4疾病被定义为可发生在不同解剖位置的一种纤维性炎症。最早发现的IgG-4相关性疾病是自身免疫性胰腺炎。但近年来在其他位置发生的这种疾病也陆续被报道，包括有胆囊、胆道、胃、结肠粘膜、肠系膜、腹膜、腹膜后腔、肝脏、淋巴结、唾液腺、眼眶、肾、前列腺、乳腺、主动脉、纵膈、垂体、骨髓、肺、胸膜、脑和甲状腺等。这种疾病的病理特征是病灶中IgG4阳性的淋巴浆细胞浸润和活跃纤维增生。IgG4的阳性细胞数可以通过每高倍视野计数，也可以用IgG4/IgG比值来说明。



CD123

CD123又称为人类白介素3受体 α 亚基，为I型跨膜糖蛋白，也是细胞活素受体超家族成员之一。CD123和CD131(人类白介素3受体 β 亚基)形成一个二聚体而构成人类白介素3受体，其中 α 亚基是决定人类白介素3受体的特异性，而 β 亚基是决定人类白介素3受体的信号转导。

研究资料表明：CD123表达于造血系统的增殖和分化的单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和巨核细胞中。在造血系统外，CD123表达于睾丸的leydig细胞、内皮细胞、胎盘和大脑的一些细胞中。被推荐作为浆细胞样树突状细胞特异性标记物。

TCR β F1

TCR即T淋巴细胞受体，能通过MHC（主要组织相容性复合体）II型分子递呈作用将自身抗原肽与外源性抗原肽进行鉴别，该作用对适宜性免疫反应十分重要。TCR识别自身抗原肽同自身免疫疾病发病机制相关。自身抗原肽的突变与肿瘤发生相关。TCR与细菌毒素家族的结合可导致中毒性休克综合症。从类风湿性关节炎(RA)和系统性红斑狼疮(SLE)患者身上分离得到了抗TCR V β 片段的自身抗体。这些自身抗体阻断了TH1介导的自破坏性炎症反应，且它们被视为免疫系统补救疾病的方法。大多数人类外周T淋巴细胞表达CD4或CD8分子（单阳性，SP）的 α - β 亚型TCR，只有少量 α - β 亚型的外周T淋巴细胞CD4和CD8同时缺失（双阴性，DN）。该抗体被推荐用于T细胞淋巴瘤的鉴别诊断。

宣告：迈新公司全国首家获得SFDA体外诊断三类产品注册证!

IVD

In Vitro Diagnostic Products

欢迎来电垂询，免费电话：4008899853 8008581156

