

KLASİK HODGKİN LENFOMALARDA EBV-LMP 1 EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK SUBTİPLERE GÖRE DAĞILIMI

DISTRIBUTION OF EBV-LMP 1 EXPRESSION ACCORDING TO HISTOPATHOLOGICAL SUBTYPES OF CLASSICAL HODGKIN'S LYMPHOMAS

Emine SADAL BENZER
Eda Yılmaz AKÇAY

Süleyman DEMİR
İ. Ebru ARABACI

Gülay BİLİR

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

Anahtar sözcükler : Klasik Hodgkin lenfoma, EBV- LMP1

Key Words : Classical Hodgkin's lymphoma, EBV-LMP1

*Bu çalışma, 17. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda poster olarak sunulmuştur. (1-6 Ekim 2004, Gaziantep)

ÖZET

Epstein-Barr virüs, klasik Hodgkin lenfomaların patogeneğinde yer almaktadır. Epstein-Barr virüs latent membran proteini-1 (EBV-LMP1) Hodgkin ve Reed Sternberg (HRS) hücrelerinde sıklıkla ekspres edilmektedir. Bu çalışmada klasik Hodgkin lenfoma olgularında immünohistokimyasal olarak EBV-LMP1 ekspresyonu ve histopatolojik subtiplere göre dağılımı araştırılmıştır.

Ankara Onkoloji Hastanesi patoloji bölümünde 1998-2004 yılları arasında klasik Hodgkin lenfoma tanısı alan ve çalışma için yeterli doku örnekleri mevcut olan toplam 37 olgu çalışma grubunu oluşturmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak anti-EBV-LMP1 antikoruna boyama yapılmıştır. Otuz yedi klasik Hodgkin lenfoma olgusunun 19'ünde (%51,35) EBV-LMP1 ekspresyonu izlenmiştir. Onüç mikst selüler subtipin 11'inde (%84,6), 14 nodüler sklerozan subtipin üçünde (%21,4), altı lenfositlen yoksun subtipin beşinde (%83,3) EBV-LMP1 ile HRS hücrelerinde boyanma olmuştur. Dört lenfositlen zengin subtipin hiçbirinde boyanma izlenmemiştir.

EBV-LMP1'in klasik Hodgkin lenfoma olgularında ekspresyonu, EBV enfeksiyonunun patogeneğinde rolü olduğunu desteklemektedir. Histopatolojik subtiplerden en yüksek oranda ekspresyon mikst selüler tipte, en düşük oranda ekspresyon ise lenfositlen zengin tipte izlenmiştir.

EBV enfeksiyonu ile ilişkili olmayan olgularda patogeneğinde başka ajanların araştırılması gerekmektedir.

SUMMARY

Epstein -Barr virus plays role in the pathogenesis of classical Hodgkin's lymphomas. Epstein Barr virus latent membrane protein-1 (EBV-LMP1) is usually expressed in Hodgkin and Reed Sternberg (HRS) cells. In this study, the immunohistochemical expression of EBV-LMP1 in classical Hodgkin's lymphoma cases and its distribution according to histopathological subtypes were investigated.

In Ankara Oncology Hospital, Department of Pathology, 37 cases; diagnosed as Hodgkin's lymphoma between 1998-2004 with adequate tissue samples to study, were included in this study group. Immunohistochemically, staining with anti EBV-LMP1 antibody was applied.

Yazışma adresi: Emine SADAL BENZER, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, TÜRKİYE
Makalenin geliş tarihi : 14.01.2005 ; kabul tarihi : 20.06.2005

In 19 of 37 classical Hodgkin's lymphoma cases (51,35%) EBV-LMP1 expression was observed. In 11 of 13 mixed cellularity subtype (84,6%), three of 14 nodular sclerosis subtype (21,4%), five of six lymphocyte depleted subtype (83,3%) EBV-LMP1 expression was seen in HRS cells. No expression was observed in all of four lymphocyte rich subtype.

In classical Hodgkin's lymphoma cases, the expression of EBV-LMP1 supports that EBV infection plays a role in pathogenesis. Among the histopathological subtypes highest expression ratio was observed in mixed cellularity type, lowest ratio was observed in lymphocyte rich type.

Other agents must be researched in the pathogenesis of the cases which are not associated with EBV infection.

GİRİŞ

Enfeksiyöz mononükleozis sonrası Hodgkin lenfoma (HL) gelişme riskinin arttığı uzun süredir bilinmektedir (1). Epstein Barr Virus Latent Membran Protein 1 (EBV-LMP 1), klasik Hodgkin lenfomaların Hodgkin ve Reed Sternberg (HRS) hücrelerinde eksprese edilmektedir (2). Bu durum, EBV'nin patogeneizde rol oynadığını göstermektedir (1,3).

Dünyanın farklı bölgelerinde HL ve EBV birlikteliğinin oranı değişiklik göstermektedir (4,5). Biz de klasik HL olgularında immühistokimyasal olarak EBV-LMP 1'in ekspresyonunu ve subtiplere göre dağılım oranını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

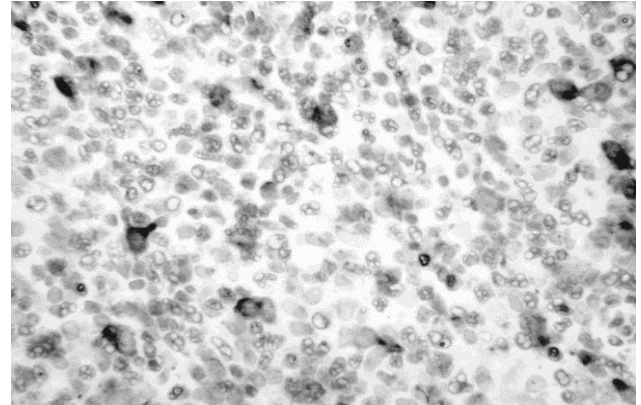
Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji bölümünde 1998-2004 yılları arasında tanı alan olgular arasından seçilen ve immühistokimyasal çalışma için parafin bloklarında yeterli doku örnekleri olan 37 klasik HL olgusuna ait hematoksilen-eozin boyalı preparatlar arşivden çıkartılarak yeniden değerlendirildi. WHO kriterleri esas alınarak subtipleme yapıldı. Parafin bloklardan hazırlanan kesitler, streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi (Lab Vision, Ultra Vision, HRP) kullanılarak immühistokimyasal olarak anti EBV-LMP 1 monoklonal antikorunu (1/50 dilüsyon, Neomarkers, klon CS 1-4) ile boyandı. HRS hücrelerinde sitoplazmik, granüler boyanma pozitif olarak kabul edildi.

BULGULAR

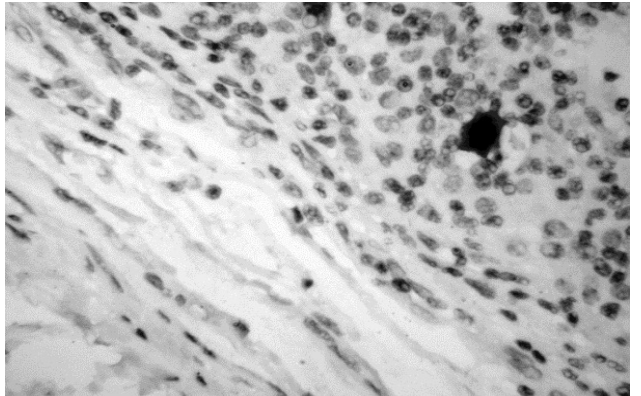
Çalışma grubunu oluşturan 37 klasik HL olgusunun 19'unda (%51,35) EBV-LMP 1 pozitif olarak değerlendirildi. Onüç mikst selüler subtipin 11'i (%84,6) (Resim 1), 14 nodüler sklerozan subtipin 3'ü (%21,4) (Resim2), altı lenfositten yoksun subtipin beşi (%83,3) (Resim 3) EBV-LMP 1 eksprese ediyordu. Dört lenfositten zengin subtipin hiçbirinde anti EBV-LMP 1 antikorunu ile boyanma olmadı. (Tablo 1).

Tablo 1. Klasik HL'larda EBV-LMP 1 ekspresyonunun histopatolojik subtiplere göre dağılımı.

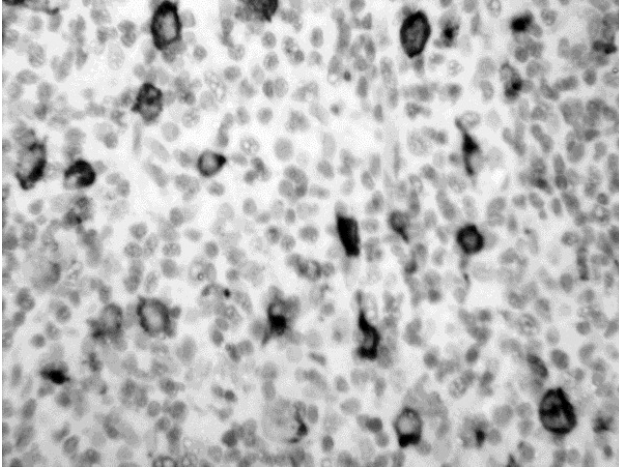
Histopatolojik subtip	Olgu sayısı	EBV-LMP 1 ekspresyonu	%
Mikst selüler HL	13	11	84,6
Nodüler sklerozan HL	14	3	21,4
Lenfositten yoksun HL	6	5	83,3
Lenfositten zengin HL	4	0	0
TOPLAM	37	19	51,35



Resim 1. Mikst selüler HL'da EBV-LMP 1 ekspresyonu (EBV-LMP 1, x400)



Resim 2. Nodüler sklerozan HL'da EBV-LMP 1 ekspresyonu (EBV-LMP 1, x200)



Resim 3. Lenfositten yoksun HL'da EBV-LMP 1 ekspresyonu (EBV-LMP 1, x400)

TARTIŞMA

Hodgkin lenfoma birden fazla etiyolojik ajan tarafından oluşturulan heterojen bir hastalıktır (6). Etiyoloji kısmen anlaşılmıştır. Bazı olguların EBV ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (7). Son veriler gelişmiş ülkelerde olguların yaklaşık 1/3'ünün EBV ile ilişkili olduğunu göstermektedir (6).

Günümüzde HL'da HRS hücrelerinin germinal merkez B hücrelerinden köken aldığı kabul edilmektedir. Birçok araştırmacı, HRS hücrelerinin sıklıkla EBV ile latent olarak enfekte olduklarını ve EBV tarafından kodlanan viral proteinleri eksprese ettiklerini göstermiştir. Bunlardan biri olan LMP 1, invitro B hücrelerini ölümsüzleştirebilmektedir. Muhtemelen bunu antiapoptotik gen olan bcl-2 indüksiyonu ile yapmaktadır (5,7). LMP 1, HRS hücrelerinin sitoplazma ve yüzey membranında eksprese edilmektedir (8).

Biz çalışma grubumuzu oluşturan olgularda %51,35 oranında EBV-LMP 1 ekspresyonuna rastladık. EBV ile ilişkili HL sıklığı farklı ülkelerde %27 (örn. İsveç) ile %100 (örn.

Kenya) arasında değişiklik göstermektedir (1). Hindistan'da yapılan bir çalışmada bu oran %86 olarak bulunmuştur (9). Literatürde bildirilen ortalama oran %40-60'dır (8,10,11,12). EBV enfeksiyonu Avrupa ve batı toplumlarında düşük oranlarda iken gelişmekte olan ülkelerde bunun tam tersi durum söz konusudur (3,12). Düşük sosyoekonomik seviye malnutrisyona bağlı kronik immünsupresyondan sorumlu olabilir. Bu da pediatrik popülasyonda yüksek oranda görülen EBV enfeksiyonunu açıklayabilir (3). Bizim olgularımızda tespit ettiğimiz EBV-LMP 1 oranı, gelişmekte olan bir ülke olarak ortalarda bir yerlerdedir.

Klasik HL olgularında immünhistokimyasal olarak EBV-LMP 1 ekspresyon oranı subtipler arasında farklılık göstermektedir. Çalışma grubumuzda EBV-LMP 1 ekspresyonu en yüksek oranda mikst selüler (%84,6) ve lenfositten yoksun (%83,3) subtipde izlenmiştir. Nodüler sklerozan subtipde %21,4 oranında EBV-LMP 1 ekspresyonu izlenirken, lenfositten zengin subtipde hiç ekspresyon yoktu. Bir çalışmada bildirilen oranlar mikst selüler tipte %70, lenfositten yoksun tipte %50, nodüler sklerozan tipte %20 iken lenfosit hakim tipte %5'in altındadır (8). Bu çalışmada ve literatürde bildirilen diğer birkaç çalışmada subtiplere göre EBV-LMP 1 dağılımı bizim bulgularımızla uyumludur (1,3,6,7,11).

Klasik HL'larda EBV-LMP 1 ekspresyonu, EBV enfeksiyonunun patogeneizde rol aldığını göstermektedir. EBV-LMP 1 ekspresyonunun subtiplere göre dağılımı farklılık göstermektedir. Olguların bir kısmında ise ekspresyon izlenmemektedir. EBV negatif klasik HL'larda identifiye edilmiş lenfotrofik virüs, EBV'e benzer şekilde patogeneizde rol oynayabilir (4). Yapılan çalışmalarda henüz başka virüs bulunamamıştır (7). Bu amaca yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. EBV enfeksiyonu ile ilişkili olgularda ise, bu enfeksiyona zemin hazırlayan faktörlerle savaşarak ya da hastalığı önleyerek HL görüme sıklığı azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros Lj, et al. Expression of Epstein-Barr Virus Latent Membrane protein-1 in Hodgkin and Reed-Sternberg Cells of classical Hodgkin's Lymphoma : Associations with presenting features, Serum Interleukin 10 Levels, and Clinical Outcome .Clin Cancer Res., 9:2114-2120, 2003.
2. Vasef MA, Ubaidat MA, Khalidi Hs, et al. Association between Epstein-Barr Virus and Classic Hodgkin Lymphoma in Jordan: A comparative study with Epstein-Barr Virus-associated Hodgkin Lymphoma in North America. South Med. J., 97(3):273-277, 2004.
3. Dukers DF, Jaopars LH, Vos W, et al. Quantitative immunohistochemical analysis of cytokine profiles in Epstein-Barr virus-positive and negative cases of Hodgkin's disease. J. Pathol, 19:143-149,2000.
4. Gulley ML, Glaser SL, Craig FE, et al. Guidelines for interpreting EBER in Situ Hybridization and LMP Immunohistochemical Test's for Detecting Epstein Barr Virus in Hodgkin Lymphoma. Hematopathology, 117:259-267, 2002.
5. Lucas KG, Salzman D, Garcia A, Sun Q. Adoptive Immunotherapy with Allogenic Epstein-Barr Virus (EBV)-specific cytotoxic T-Lymphocytes for recurrent EBV-positive Hodgkin Disease. Cancer, 100(9):1892-1901, 2004.

6. Karnik S, Srinivasan B, Nair S. Hodgkin's Lymphoma: Immunohistochemical features and its association with EBV LMP-1. Experience from a South Indian hospital. *Pathology*, 35:207-211, 2003.
7. Jarret RF, Krajewski AS, Angus B, et al. The Scotland and Newcastle epidemiological study of Hodgkin's Disease: impact of histopathological review and EBV status on incidence estimates. *J Clin pathol.*, 56:811-816, 2003.
8. Krugmann J, Tzankov A, Gschwendtner A, et al. Longer failure-free survival interval of Epstein-Barr Virus-associated classical Hodgkin's Lymphoma: A single-institution study. *Mod Pathol*, 16:566-573, 2003.
9. Meij P, Vervoort M, Bloemena E, et al. Antibody Responses to Epstein-Barr Virus-encoded Latent Membran protein-1 (LMP-1) and expression of LMP in Juvenile Hodgkin's Disease. *J Med. Virol.*, 68:379-377, 2002.
10. Nerurkar AY, Vijayan P, Srinivas V, et al. Discrepancies in Epstein-Barr virus association at presentation and relapse of classical Hodgkin's disease: Impact on pathogenesis. *Ann Oncol.*, 11: 475-478, 2000.
11. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nuc Med Mol Imag.*, 30: S(1), 1-11, 2003.
12. Durdov MG, Razumovic JJ, Capkun V, Murray P. Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr Virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer*, 84(9): 1227-1234, 2001.