

Cytomorfologie zralých CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií

Starostka D., Mikula P., Koláček D., Chasáková K., Taliánová H., Miczková P., Novosadová L.

Oddělení klinické hematologie, Nemocnice s poliklinikou, Havířov

Transfúze Hematol. dnes, 23, 2017, No. 3, p. 117-126

SOUHRN

Diagnostika zralých CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií je multidisciplinární a její nedílnou součástí je pečlivé cytomorfologické vyšetření. Cílem práce bylo zhodnocení diagnostického významu cytomorfologie v souboru 233 diagnostických vzorků CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií. Cytomorfologická charakteristika byla stanovena světelnou mikroskopií s využitím mikroskopu Nikon Eclipse Ni. V analyzovaném souboru jsme diagnostikovali: typickou CLL, atypickou CLL (CLL/PL a pleomorfní variantu CLL); malobuněčný typ u SLL; klasický MCL, malobuněčnou, pleomorfní, blastoidní variantu a variantu podobnou MZL u MCL; malobuněčný typ, typ se středními/velkými lymfocyty, pleomorfní typ a typ s vilózními lymfocyty u CD5+ MZL; centroblastickou, imunoblastickou a anaplastickou variantu u CD5+ DLBCL; malobuněčný typ, typ se středními/velkými lymfocyty a pleomorfní typ u skupiny neklasifikovatelných případů. Cytomorfologické vyšetření představuje u zralých CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií základní rychlou a levnou laboratorní metodu s vysokou diagnostickou hodnotou.

KLÍČOVÁ SLOVA

cytomorfologie – CD5 – B-lymfocyt – lymfom – leukemie

SUMMARY

Starostka D., Mikula P., Koláček D., Chasáková K., Taliánová H., Miczková P., Novosadová L.

Cytomorphology of mature CD5-positive B-cell neoplasms

Diagnosis of mature CD5-positive B-cell neoplasms is multidisciplinary. The goal of this study was to evaluate the diagnostic significance of cytomorphology in 233 diagnostic specimens of mature CD5-positive B-cell neoplasms. Cytomorphology assessment used light microscopy (Nikon Eclipse Ni). In the sample analysed, we diagnosed: CLL – both typical and atypical CLL (CLL/PL, pleomorphic CLL); SLL – small cell type; classical MCL, small cell, pleomorphic, blastoid and MZL-like variant; CD5+ MZL – small cell type, medium/large lymphocyte type, pleomorphic type and one with villous lymphocytes; CD5+ DLBCL – centroblastic, immunoblastic, anaplastic variant; unclassified cases – small cell type, medium/large lymphocyte type, pleomorphic type. In mature CD5-positive B-cell neoplasms, cytomorphology is a basic, rapid and low-cost method with high diagnostic value.

KEY WORDS

cytomorphology – CD5 – B-cell – lymphoma – leukaemia

ÚVOD

Zralé CD5-pozitivní B-lymfoidní neoplazie představují významnou skupinu klinických jednotek v rámci WHO klasifikace nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně [1]. Do této skupiny patří:

a) diagnostické jednotky se zřetelnou expresí CD5 u většiny případů (chronická lymfocytární leukemie – CLL – a lymfom z malých lymfocytů – SLL, lymfom z pláštových buněk – MCL);

b) diagnostické jednotky s expresí CD5 u významné minoritní části případů (B-prolymfocytární leukemie – B-PLL, lymfom z marginální zóny – MZL, zejména splenický lymfom z marginální zóny);

c) diagnostické jednotky s raritní expresí CD5 (difuzní velkobuněčný B-lymfom – DLBCL, folikulární lymfom – FL, lymfoplazmocytární lymfom – LPL, Burkittův lymfom – BL). Laboratorní diagnostika CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií je multidisciplinární a zahrnuje

metody morfologické, metody stanovení imunofenotypu, metody cytogenetiky, molekulární cytogenetiky a molekulární genetiky. Podrobná diferenciální diagnostika těchto onemocnění je zcela nezbytná a má zásadní klinický význam. Biologický charakter jednotlivých entit této skupiny nemocí je totiž velmi rozmanitý, což klíčovým způsobem rozhoduje o jejich klinickém průběhu a ovlivňuje volbu individuální léčebné strategie. Cytomorfologický obraz těchto nemocí je pestrý a má značný morfologický překryv, cytomorfologické vyšetření zde představuje základní a velmi významnou diagnostickou modalitu.

MATERIÁL A METODIKA

Základní charakteristika souboru

Soubor tvořilo celkem 197 pacientů (123 muži, 74 ženy) se zralými CD5-pozitivními lymfoidními neoplazmiemi, u nichž bylo analyzováno celkem 233 vzorků z období od července 2013 do dubna 2016. Konečná diagnóza jednotlivých případů byla stanovena pomocí vyhodnocení komplexu vyšetření v souladu s WHO klasifikací nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně (verze z roku 2008). V souboru byly diagnostikovány případy chronické lymfocytární leukemie a lymfomu z malých lymfocytů, lymfomu z pláštových buněk, lymfomu z marginální zóny, difuzního velkobuněčného B-lymfomu a dále skupina blíže neklasifikovatelných CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií (tab. 1). Věk nemocných se pohyboval v rozmezí 35 až 89 let s mediánem 69 let. Celkem bylo analyzováno 161 vzorků periferní krve, 56 vzorků kostní dřeně, 12 vzorků lymfatických uzlin, 2 vzorky pleurálního punktátu a 2 vzorky cerebrospinálního likvoru.

Metodika cytomorfologické analýzy

Cytomorfologická analýza se prováděla v nátěrech periferní krve a kostní dřeně, v otiskových preparátech

(imprintech) lymfatické uzliny a v preparátech pleurálního punktátu a cerebrospinálního likvoru zhotovených pomocí cytocentrifugace. Barvení nátěrů, cytocentrifugovaných preparátů a otiskových preparátů bylo prováděno klasickou metodou Pappenheimova panoptického barvení v roztocích May-Grünwald a Giemsa-Romanowski.

Cytomorfologické hodnocení probíhalo s využitím mikroskopu Nikon Eclipse Ni výrobce Nikon. Nátěry, cytocentrifugované a otiskové preparáty byly nejdříve prohlédnuty při menším zvětšení (objektiv Nikon Plan 20x/0.40). Detailní cytomorfologické pozorování se provádělo s využitím imerzního objektivu Nikon Plan Apo 100x/1.40 Oil CNG, který je určen speciálně pro pozorování nátěrů a preparátů bez krycího skla. Cytomorfologická analýza při 1 000násobném zvětšení zahrnovala hodnocení velikosti buněk, poměru cytoplazmy a jádra, tvaru a lokalizace jádra, charakteru jaderného chromatinu, přítomnosti a lokalizace nukleolů, barvitelnosti cytoplazmy, přítomnost intracytoplazmatických vakuol, granulí nebo inkluzí.

Na základě detailního cytomorfologického posouzení byly vzorky řazeny k jednotlivým cytomorfologickým typům, formám či variantám. U CLL byly vzorky řazeny k typické formě CLL či atypické formě CLL (CLL s prolymfocyty – CLL/PL, pleomorfní varianta CLL). U SLL byly vzorky řazeny k malobuněčnému či jinému typu nemoci, u MCL byly vzorky řazeny ke klasické formě nebo jednotlivým variantám (malobuněčná, pleomorfní, blastoidní a podobná MZL). U CD5+ MZL byly vzorky řazeny k malobuněčnému typu včetně plazmocelulární diferenciace, typu se středními/velkými lymfocyty, pleomorfnímu typu a typu s vilózními lymfocyty. U CD5+ DLBCL byly vzorky řazeny k centroblastické, imuno-blastické a anaplastické variantě, u skupiny neklasifikovatelných CD5+ B-lymfoidních neoplazií byly vzorky řazeny k malobuněčnému typu včetně plazmocelulární diferenciace, typu se středními/velkými lymfocyty a pleomorfnímu typu. Cytomorfologické hodnocení prováděl jeden pracovník (první autor práce).

Tab. 1. Diagnostické kategorie a distribuce podle pohlaví

Diagnostická kategorie zralých CD5+ B-lymfoidních neoplazií	Počet pacientů	Muži	Ženy
CLL	157	100	57
SLL	3	2	1
MCL	20	13	7
CD5+ MZL	7	4	3
CD5+ DLBCL	4	2	2
Neklasifikovatelné	6	2	4

Vysvětlivky: CLL – chronická lymfocytární leukemie, SLL – lymfom z malých lymfocytů, MCL – lymfom z pláštových buněk, MZL – lymfom z marginální zóny, DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom

VÝSLEDKY

Cytomorfologické nálezy u jednotlivých diagnostických jednotek jsou shrnuty v tabulkách 2–6 a dokumentovány na obrázcích 1–16.

U CLL byla pozorována typická i atypická cytologická forma nemoci včetně obou variant. Pro SLL byl charakteristický malobuněčný cytomorfologický obraz (viz tab. 2, obr. 1–4).

U CLL se vzácně vyskytly případy s plazmocelulární diferenciací (viz obr. 2, celkem 4 vzorky) nebo s přítomností intracytoplazmatických vakuol (1 vzorek, viz obr. 4).

Tab. 2. Cytomorfologie CLL/SLL

Cytomorfologický typ/forma	CLL – počet vzorků	SLL – počet vzorků
Typická forma CLL/SLL (malobuněčný typ)	107 (79,9 %)	6 (100 %)
Atypická forma CLL	27 (20,1 %)	0
Varianta CLL/PL	16 (11,9 %)	0
Pleomorfní varianta CLL	11 (8,2 %)	0

Vysvětlivky: CLL – chronická lymfocytární leukemie, SLL – lymfom z malých lymfocytů, PL – prolymfocyty

Tab. 3. Cytomorfologie MCL

Cytomorfologický typ/varianta	Počet vzorků
Klasický MCL	18 (47,4 %)
Varianty MCL	20 (52,6 %)
Malobuněčná varianta	9 (23,6 %)
Pleomorfní varianta	8 (21,1 %)
Blastoidní varianta	2 (5,3 %)
Varianta podobná MZL	1 (2,6 %)

Vysvětlivky: MCL – lymfom z pláštěvých buněk, MZL – lymfom z marginální zóny

Tab. 4. Cytomorfologie CD5+ MZL

Cytomorfologický typ	Počet vzorků
Malobuněčný	3 (27,2 %)
Malobuněčný s plazmocelulární diferenciací	2 (18,2 %)
Středně velké či velké lymfocyty	2 (18,2 %)
Pleomorfní	2 (18,2 %)
Splenický lymfom s vilózními lymfocyty	2 (18,2 %)

Vysvětlivky: MZL – lymfom z marginální zóny

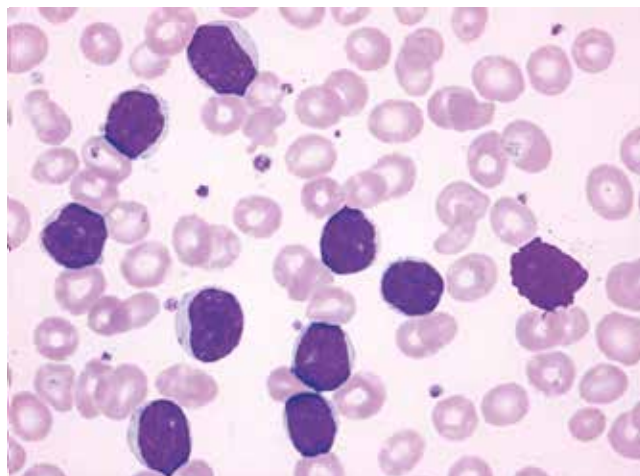
Tab. 5. Cytomorfologie CD5+ DLBCL

Cytomorfologický typ/varianta	Počet vzorků
Centroblastická varianta	2 (50 %)
Imunoblastická varianta	1 (25 %)
Anaplastická varianta	1 (25 %)

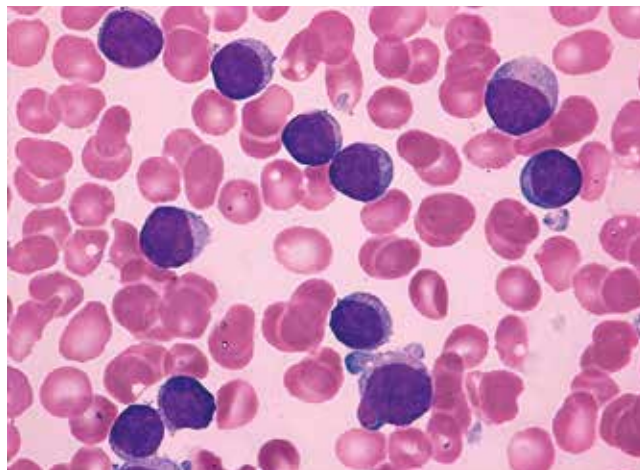
Vysvětlivky: DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom

Tab. 6. Cytomorfologie ve skupině neklasifikovatelných zralých CD5+ B-lymfoidních neoplazií

Cytomorfologický typ	Počet vzorků
Malobuněčný	4 (57,1 %)
Malobuněčný s plazmocelulární diferenciací	1 (14,3 %)
Středně velké či velké lymfocyty	1 (14,3 %)
Pleomorfní	1 (14,3 %)



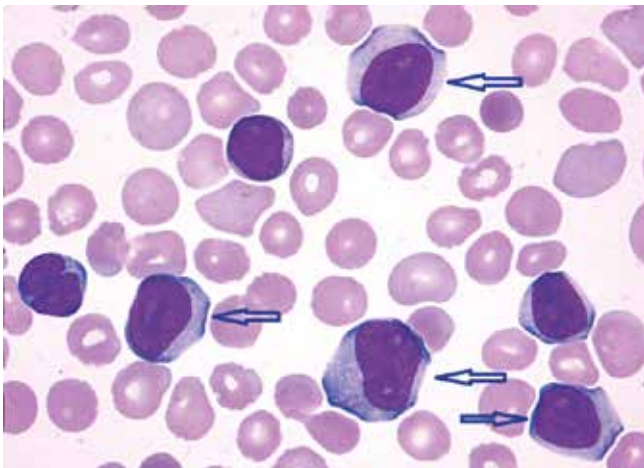
Obr. 1. CLL, typický cytomorfologický nálezn (malé zralé lymfocyty s nevelkým množstvím cytoplazmy a hutným jaderným chromatinem), periferní krev, barvení Maye-Grünwald, Giemsa-Romanowského (světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



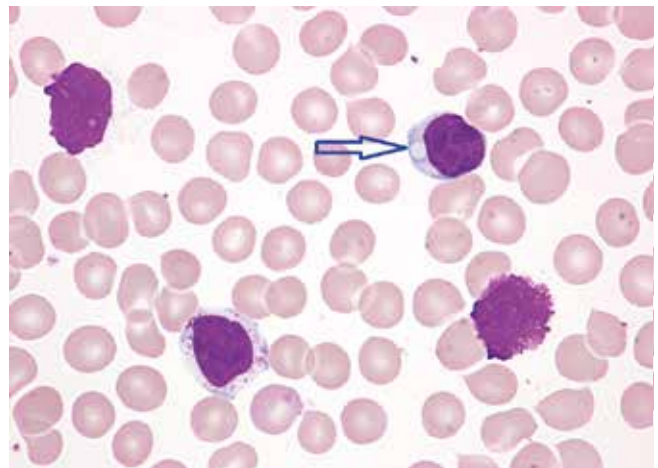
Obr. 2. Typická CLL, plazmocelulární diferenciacie (malé zralé lymfocyty s různým množstvím bazofilní cytoplazmy a excentricky lokalizovaným jádrem s hutným jaderným chromatinem bez nukleolů), periferní krev, barvení Maye-Grünwald, Giemsa-Romanowského (světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)

U MCL se vyskytl klasický cytomorfologický obraz a všechny známé variantní formy (viz tab. 3, obr. 5-10).

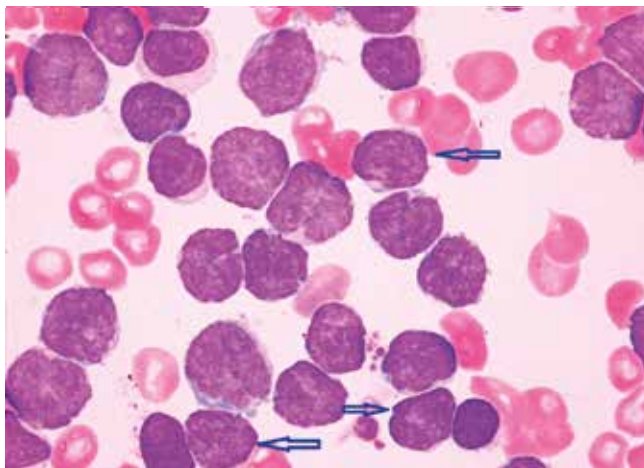
Dva případy MCL vykazovaly přítomnost neoplastických elementů podobných prolymfocytům (viz obr. 7). Jeden z případů pleomorfní varianty byl charakteristický výskytem bilobárních jader (viz obr. 9). Ve dvou případech MCL jsme pozorovali cytomorfologickou diskordanci mezi nálezem v periferní krvi a kostní dřeni (klasický MCL v periferní krvi versus pleomorfní varianta v kostní dřeni a malobuněčná varianta v periferní krvi versus pleomorfní obraz v kostní dřeni).



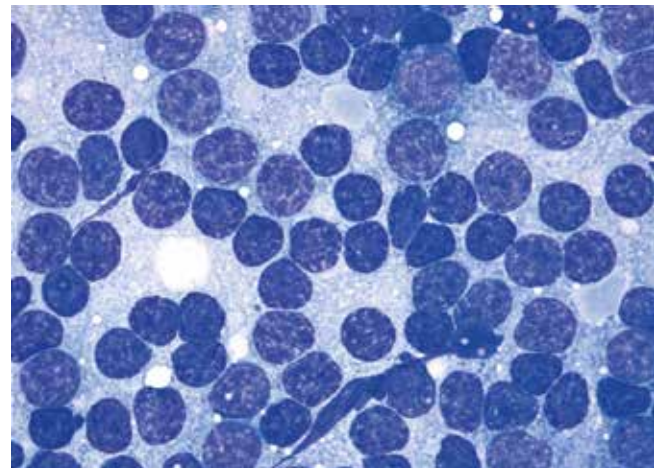
Obr. 3. Atypická CLL – varianta CLL/PL (šipkami jsou označeny prolymfocyty – středně velké lymfocyty s bohatou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a výraznými nukleoly), periferní krev, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského (světelná mikroskopie, zvětšení 1000x, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 4. Atypická CLL, pleomorfni varianta s vakuolizovanými lymfocyty (malý zralý lymfocyt s cytoplazmatickou vakuolou – označena šipkou), případ se odlišoval od typické CLL většinou přítomností vakuolizovaných lymfocytů (periferní krev, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 5. MCL, klasická morfologie (převažují centrocyty – malé či středně velké lymfocyty s vysokým nukleocytoplazmatickým poměrem, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a četnými jadernými atypii, „butterfly cells“ jsou označeny šipkami) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 6. MCL, malobuněčná varianta (infiltrace lymfatické uzliny malými zralými lymfocyty s malým množstvím cytoplazmy a kondenzovaným jaderným chromatinem bez nukleolů, nález je podobný CLL/SLL) (imprint lymfatické uzliny, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)

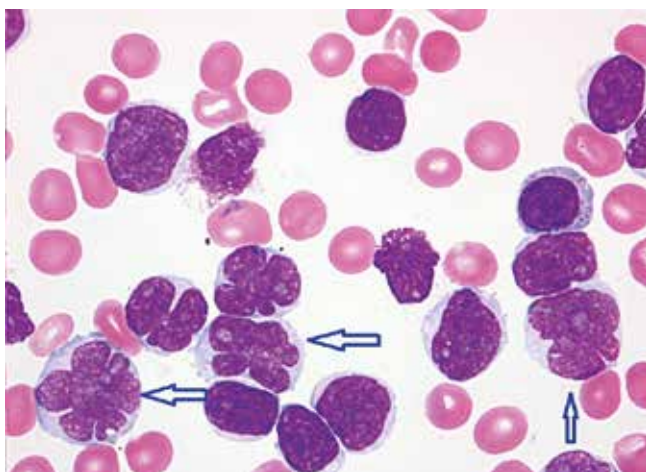
U CD5+ MZL se našel malobuněčný cytomorfológický typ včetně typu s plazmocelulární diferenciací, typ se středně velkými či velkými lymfocyty, typ pleomorfni a typ s vilózními lymfocyty (viz tab. 4, obr. 11-14).

U CD5+ MZL byl pozorován velmi vzácný pleomorfni obraz u nemocné s pokročilým onemocněním a raritně excesivní hladinou monoklonálního imunoglobulinu G. U této pacientky došlo v průběhu onemocnění

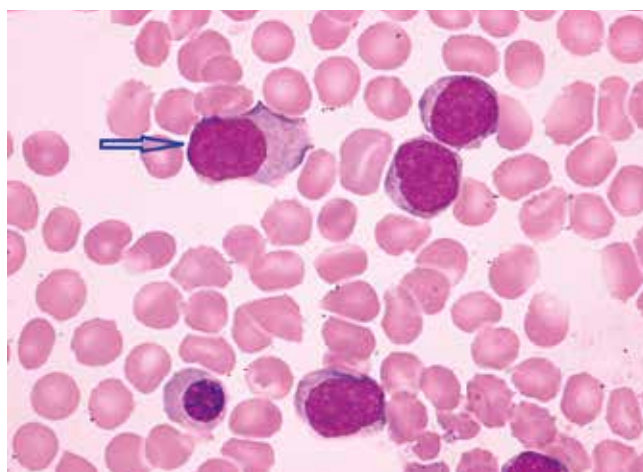
k transformaci lymfomu z marginální zóny do plazmablastického lymfomu (viz obr. 13). Zajímavý byl též pleomorfni obraz z likvoru u nemocného s relapsem primárně nodálního CD5+ MZL v CNS (viz obr. 14).

U CD5+ DLBCL se vyskytly 3 základní cytomorfológické varianty (viz tab. 5, obr. 15-16).

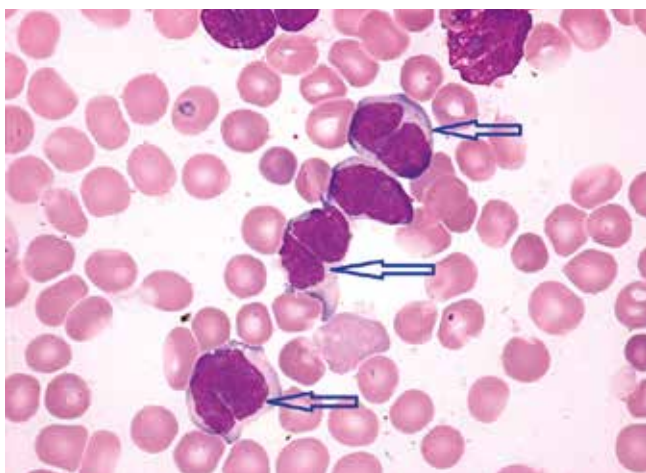
Ve skupině neklasifikovatelných zralých CD5+ neoplazií se našel malobuněčný cytomorfológický



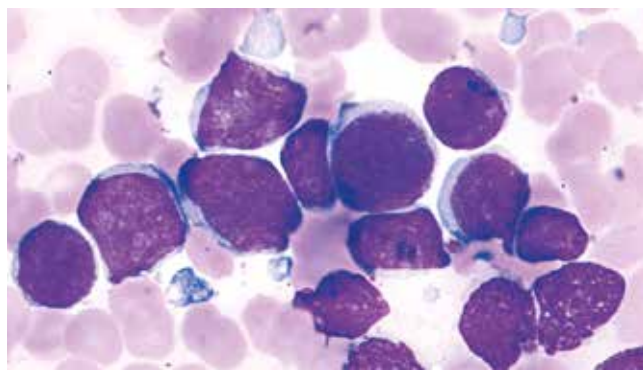
Obr. 7. MCL, pleomorfní varianta s prolymfocytoïdními rysy (středně velké lymfocyty, některé s bohatší a bazofilnější cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a nukleolem, v popředí jaderné atypie „florálního“ charakteru, prolymfocytoïdní elementy označeny šipkami) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 8. MCL, varianta podobná lymfomu z marginální zóny (středně velké lymfocyty s bohatší nepravidelnou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a místy naznačenými nukleoly, excentricita jádra jako plazmocytoïdní rys – označena šipkou) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 9. MCL, pleomorfní varianta s bilobárními jádry (středně velké lymfocyty s nepravidelnou bazofilnější cytoplazmou a bilobárními jádry – označena šipkami) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)

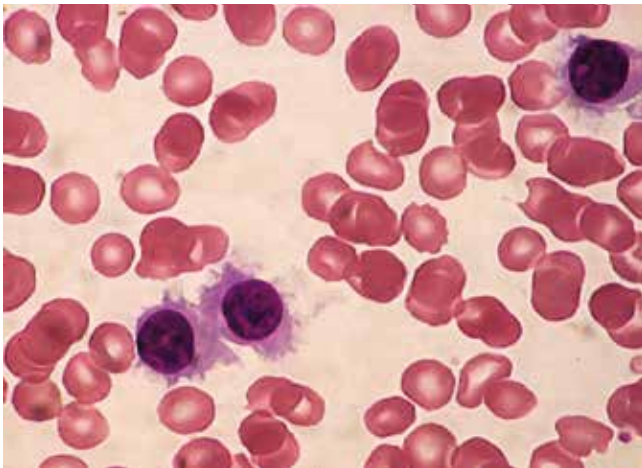


Obr. 10. MCL, blastoidní varianta (velké anizomorfní lymfocyty s nepravidelnou bazofilní cytoplazmou, vysokým nukleocytoplazmatickým poměrem, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a nenápadnými nukleoly) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)

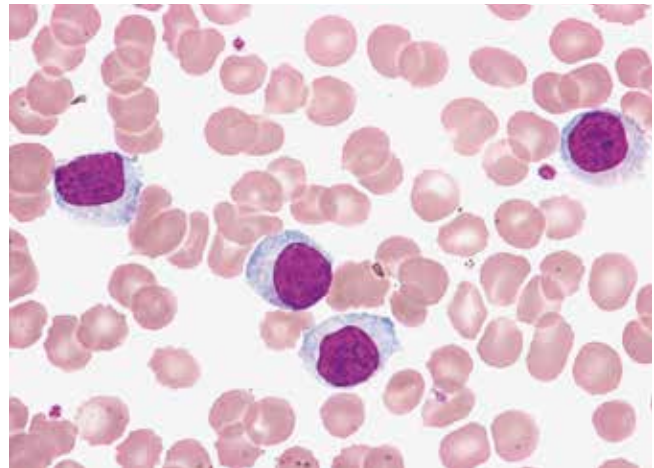
typ včetně typu s plazmocelulární diferenciací, typ se středně velkými či velkými lymfocyty a typ pleomorfní (viz tab. 6).

Nejčastějším cytomorfoloogickým typem v souboru byl typ malobuněčný následovaným typem pleomorfním. Ostatní cytomorfoloogické typy se vyskytly vzácněji. Malobuněčný typ se vyskytl u všech diagnostických skupin. Pleomorfní typ se vyskytl u všech dia-

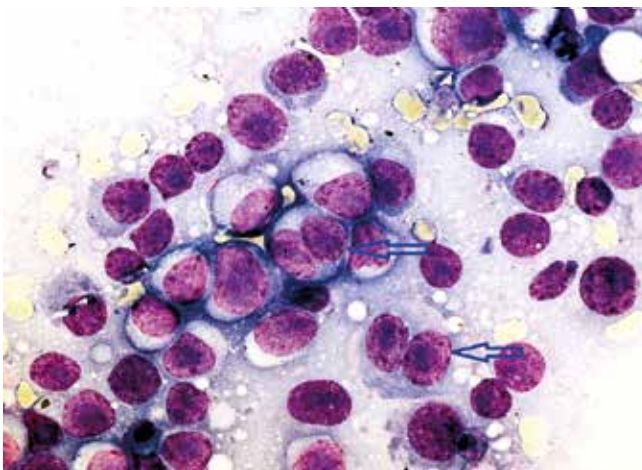
gnostických skupin s výjimkou SLL a CD5+ DLBCL. Výskyt ostatních cytomorfoloogických typů byl limitován – malobuněčný typ s prolymfocyty se vyskytl pouze u CLL, centrocytoïdní typ pouze u MCL, blastoidní typ pouze u MCL a CD5+ DLBCL, typ se středními/velkými lymfocyty pouze u MCL a CD5+ MZL, typ s vilózními lymfocyty pouze u CD5+ MZL a anaplastický typ pouze u CD5+ DLBCL (viz tab. 7).



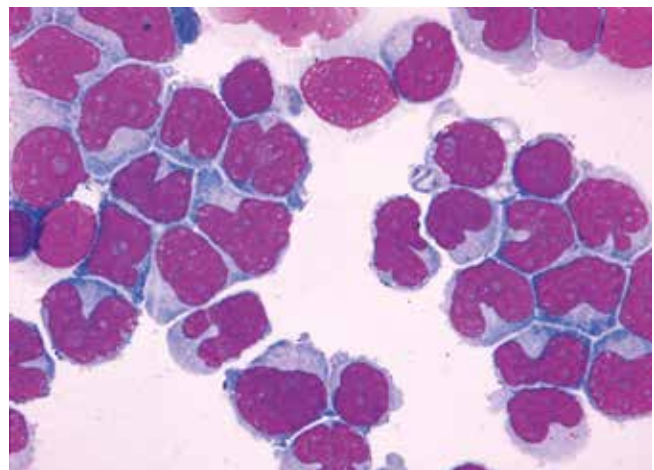
Obr. 11. SMZL, vilózní lymfocyty (malé lymfocyty s hutným jaderným chromatinem a bohatou nepravdělnou cytoplazmou vybiňající unipolárně či bipolárně v četné výběžky) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 12. CD5+ MZL, lymfocyty s plazmocytoidní diferenciací (malé zralé lymfocyty s bohatou bazofilnější cytoplazmou a excentricky lokalizovaným jádrem s hutným jaderným chromatinem) (periferní krev, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 13. Plazmablastický lymfom jakožto transformace CD5+ MZL (infiltrace lymfatické uzliny plazmablasty – velkými lymfoidními/plazmocytoidními elementy s bohatou bazofilní cytoplazmou, excentricky lokalizovaným jádrem s méně kondenzovaným jaderným chromatinem a četnými bazofilními nukleoly, přítomny jsou i dvoujaderné plazmablasty – označeny šipkami) (imprint lymfatické uzliny, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



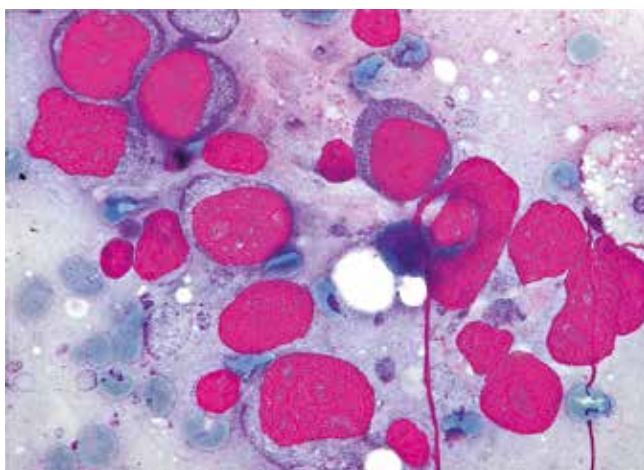
Obr. 14. CD5+ MZL, pleomorfní obraz (středně velké anizomorfní lymfocyty s bohatou a nepravdělnou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a zřetelnými vícečetnými nukleoly a mikronukleoly) (cytospin cerebrospinálního likvoru, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)

DISKUSE

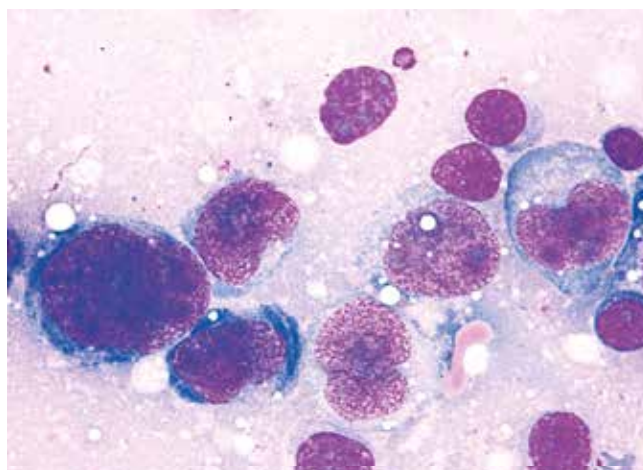
Cytomorfologické vyšetření má v rámci diferenciální diagnostiky CD5-pozitivních B-lymfoproliferací stejně důležité místo jako ostatní diagnostické modalitty, velkou výhodou je rychlost a všeobecná dostupnost této metody. CD5-pozitivní B-lymfoidní neoplazie jsou charakteristické značnou pestrostí a překryvem cytomorfologického obrazu. Jednotlivé cytomorfologické typy

a varianty jsou v diskusi zasazeny do širšího kontextu cytologické diferenciální diagnostiky těchto nemocí. V obecné rovině lze konstatovat, že vzájemné odlišení řady jednotek pouze na cytomorfologickém základě může být značně obtížné až nemožné.

Malobuněčný typ včetně typu s plazmocelulární diferenciací se vyskytuje u typické CLL, SLL, u malobuněčné varianty MCL, u MZL a také u LPL a FL.



Obr. 15. CD5+ DLBCL, centroblastická varianta (infiltrace lymfatické uzliny převažujícími centroblasty – středně velkými a velkými lymfocyty s bohatou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a výraznými vícečetnými nukleoly) (imprint lymfatické uzliny, barvení Maye-Grünwalda, Giemsa-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)



Obr. 16. CD5+ DLBCL, anaplastická varianta (infiltrace lymfatické uzliny monstrózními anizomorfními lymfocyty s bazofilní a místy vakuolizovanou cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a zřetelnými bazofilními nukleoly) (imprint lymfatické uzliny, barvení Maye-Grünwalda, Giemsa-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o., foto prvního autora)

V analyzovaném souboru byl tento morfologický typ nejčastější. Literatura udává frekvenci typické morfologie u CLL přibližně u 80 % případů, což bylo v souladu s výskytem v analyzovaném souboru [2–4]. Literární údaje hovoří o frekvenci výskytu malobuněčné varianty MCL do 5 % [5, 6], nalezneme ale i údaj o 25% výskytu MCL v případě hodnocení vzorků kostní dřeně u malobuněčných CD5-pozitivních B-lymfomů [7]. Většina prací zohledňuje při morfologickém hodnocení MCL zejména histologickou analýzu, spolehlivé údaje o cytomorfologii jsou omezené, v těchto studiích je popisován výskyt malobuněčné varianty MCL až v 15 % případů [8, 9]. U lymfomu z marginální zóny

tvoří malobuněčný obraz většinu případů, typická je určitá heterogenita cytologického nálezu, častá je plazmocelulární diferenciace, malá příměs atypických větších lymfocytů a též nepravidelnosti okraje cytoplazmy („viloidní“ lymfocyty) [10–16]. Vzhledem k časté plazmocelulární diferenciaci může být velmi složité rozlišení mezi MZL a LPL, a to i s podporou imunofenotypizace [13, 15, 16]. Je třeba mít na paměti, že malobuněčný cytomorfologický nálezn lze pozorovat též u T-lymfomů, zejména periferního T-buněčného lymfomu, malobuněčné varianty T-prolymfocytární leukemie a také některých případů hepatosplenického T-buněčného lymfomu.

Tab. 7. Cytomorfologické typy u zralých CD5+ B-lymfoidních neoplazií (%)

Cytomorfologický typ	CLL	SLL	MCL	CD5+ MZL	CD5+ DLBCL	Neklasifikovatelné CD5+ B-lymfomy
Malobuněčný	53,7	3,0	4,5	2,5	0	2,5
Malobuněčný s prolymfocyty	8,0	0	0	0	0	0
Centrocytoidní	0	0	9,0	0	0	0
Pleomorfní	5,5	0	4,0	1,0	0	0,5
Blastoidní	0	0	2,0	0	1,5	0
Střední/velké lymfocyty	0	0	0,5	1,0	0	0
Vilózní lymfocyty	0	0	0	1,0	0	0
Anaplastický	0	0	0	0	0,5	0

Vysvětlivky: CLL – chronická lymfocytární leukemie, SLL – lymfom z malých lymfocytů, MCL – lymfom z plášťových buněk, MZL – lymfom z marginální zóny, DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom

Malobuněčný typ s prolymfocyty je charakteristický pro případy atypické CLL – varianty CLL/PL. Arbitrární hranice počtu prolymfocytů v periferní krvi pro odlišení CLL/PL a B-PLL je stanovena na 55 %. Vzácně lze nalézt příměs elementů podobných prolymfocytům také u případů MCL a MZL [11, 17]. V analyzovaném souboru byl u CLL nalezen takový morfologický obraz (CLL/PL) u 11,9 % vzorků. V případě CLL udává literatura výskyt CLL/PL mezi 10–14 % [2–4], což korespondovalo s údaji z analyzovaného souboru. Tato varianta atypické CLL je často spojena s trisomií 12 nebo komplexními změnami karyotypu zahrnujícími tuto genetickou změnu. Přítomnost CLL/PL je u CLL negativním prognostickým faktorem [2, 4, 18, 19].

Prolymfocytární/prolymfocytoidní typ se vyznačuje zastoupením prolymfocytů mezi lymfocyty periferní krve přesahujícím 55 %, je příznačný pro B-PLL. Příklad B-PLL nebyl v analyzovaném souboru pozorován. Vzácně lze nalézt cytologický obraz připomínající B-PLL u MCL. Tyto případy by měly být řazeny k pleomorfní variantě MCL [17, 20]. V analyzovaném souboru se vyskytly 2 případy prolymfocytoidní morfologie u MCL. V širší diferenciální diagnostice nelze opomenout raritní T-prolymfocytární leukemii, jejíž cytomorfologický obraz může být zcela identický s B-PLL.

Centrocytoidní typ s jadernými atypiiemi tvoří valnou část případů MCL (klasický MCL). V analyzovaném souboru se vyskytl u 45,4 % vzorků MCL. Literatura udává výskyt klasického MCL mezi 46 % a 87 % všech případů MCL [5, 6, 9, 21]. Vzácně lze centrocytoidní obraz pozorovat též u MZL [11], tento jev nebyl v analyzovaném souboru pozorován.

Pleomorfní typ lze nalézt u pleomorfní varianty atypické CLL, pleomorfní varianty MCL a ojedinělých případů MZL. V analyzovaném souboru byl pleomorfní typ cytomorfologie druhým nejčastějším obrazem a vyskytl se u CLL, MCL a CD5+ MZL. U neklasifikovatelných případů šlo o ojedinělý cytologický nález. V literatuře se popisuje výskyt pleomorfní varianty atypické CLL kolem 7 % a zdůrazňuje se její negativní prognostický význam [2, 4]. V případě MCL se udává frekvence pleomorfní varianty 5,9–9,6 % a agresivní klinický průběh této varianty [5, 6, 9, 21]. Do této kategorie by měly být řazeny také případy MCL s morfologií podobnou B-PLL [17, 20]. U MZL se výskyt pleomorfní cytologie považuje za vzácný [11]. Rozdíly mezi údaji o výskytu z analyzovaného souboru a z literatury jsou vysvětlitelné rozdílností metody (cytologie, histologie), počtem případů MCL a CD5+ MZL v souboru a subjektivitou morfologického hodnocení. V širším kontextu lze uvést, že pleomorfní cytologický obraz se může vyskytnout také u malobuněčné varianty T-prolymfocytové leukemie.

Typ se středně velkými/velkými lymfocyty nebo „monocytoidními“ lymfocyty lze nalézt u lymfomu z marginální zóny, v souboru se vyskytl u části MZL. Literatura považuje tuto cytomorfologii u MZL spíše za vzácnost [11]. Je možno ji pozorovat také ve vzácných případech MCL (varianta podobná lymfomu z marginální zóny), v analyzovaném souboru byl nalezen jeden takový případ.

Typ s vilózními lymfocyty je specifický pro splenický lymfom z marginální zóny (subtyp splenický lymfom s vilózními lymfocyty). V analyzovaném souboru se vyskytly 2 případy této jednotky. Literatura popisuje výskyt vilózních lymfocytů u velké části SMZL, často jako diskrétní nález. Také u ostatních forem MZL jsou nepravidelnosti okraje cytoplazmy velmi časté („vilóidní“ lymfocyty). Je třeba zdůraznit, že distribuce výběžků cytoplazmy nemusí být vždy unipolární nebo bipolární [10–12, 22]. V širší diferenciální diagnostice je třeba odlišit vlasatobuněčnou leukemii a její variantní formu.

Blastoidní typ včetně velkobuněčného typu centroblastického a imunoblastického se vyskytuje u blastoidní varianty MCL, DLBCL a ve vzácných případech transformace CLL v DLBCL. Případy blastoidní varianty MCL mohou připomínat akutní leukemii nebo DLBCL. V analyzovaném souboru tvořila blastoidní varianta 5,3 % vzorků MCL (případy byly velmi podobné imunoblastické variantě DLBCL). Frekvence výskytu blastoidní varianty MCL se v literatuře udává v širokém rozptylu 2,6–39 % případů MCL [5, 6, 9, 17, 21, 23, 24], což odráží již dříve zmíněné rozdíly mezi použitými metodami analýzy (cytomorfologie, histologie) a též interpretační nejednotnost mezi jednotlivými specialisty. Dva případy DLBCL byly představovány centroblastickou variantou a jeden případ imunoblastickou variantou. Tyto varianty jsou u DLBCL nejčastější [1, 25–27]. Podobný cytomorfologický obraz mohou mít folikulární lymfom vyššího gradingu a v širším kontextu též některé T-buněčné lymfomy, např. periferní T-buněčný lymfom, blíže nespecifikovaný, a též blastická plazmocytoidní neoplazie z dendritických buněk.

Anaplastický typ je charakteristický pro anaplastickou variantu DLBCL, kterou je nutno odlišit od anaplastického velkobuněčného lymfomu. V analyzovaném souboru se našel jeden případ anaplastické varianty CD5+ DLBCL.

ZÁVĚR

Diagnostika zralých CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií musí být komplexní a multidisciplinární. Cytomorfologické vyšetření představuje elementární

rychlou a levnou laboratorní metodu s vysokou diagnostickou hodnotou. Praktické rozdělení na definované morfologické typy usnadňuje diferenciální diagnostiku zralých CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií, i přesto je jejich vzájemné odlišení pouze na cytomorfologickém základě v mnoha případech značně obtížné až nemožné.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fourth Edition. IARC: Lyon 2008.
2. Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strefford JC, Catovsky D. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol* 2016;174(5):767–775.
3. Matutes E, Wotherspoon A, Catovsky D. Differential diagnosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007;20(3):367–384.
4. Matutes E, Oscier D, Garcia-Marco J, et al. Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients. *Br J Haematol* 1996;92(2):382–388.
5. Yatabe Y, Suzuki R, Matsuno Y, et al. Morphological spectrum of cyclin D1-positive mantle cell lymphoma: Study of 168 cases. *Pathol Internat* 2001;51:747–761.
6. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the *European MCL Network*. *Br J Haematol* 2005;131:29–38.
7. Peng S, Zhu F, You S, Gong M, Wen Z. Pathologic characteristics of bone marrow for CD5 positive small B cell lymphoma. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016;41(4):374–379.
8. Wong K-F, Chan JKC, So JCC, Yu P-H. Mantle cell lymphoma in leukemic phase. *Cancer* 1999;86:850–857.
9. Matutes E, Parry-Jones N, Brito-Babapulle V, et al. The leukemic presentation of mantle-cell lymphoma: disease features and prognostic factors in 58 patients. *Leuk Lymphoma* 2004;45(10):2007–2015.
10. Matutes E, Oscier D, Montalban C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008;22:487–495.
11. Baseggio L, Traverse-Glehen A, Petinataud F, Callet-Bauchu E, Berger F, Ffrench M. CD5 expression identifies a subset of splenic marginal zone lymphomas with higher lymphocytosis: a clinico-pathological, cytogenetic and molecular study of 24 cases. *Haematologica* 2010;95:604–612.
12. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients GFHC. *Br J Haematol* 1996;93(3):731–736.
13. Papadaki T, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. Splenic marginal zone lymphoma: on or more entities? A histologic, immunohistochemical and molecular study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):438–446.
14. Murphy BA, Meda BA, Buss DH, Geisinger KR. Marginal zone and mantle cell lymphomas: assessment of cytomorphology in subtyping small B-cell lymphomas. *Diagn Cytopathol* 2003;28(3):126–130.
15. Harmon CM, Smith LB. B-cell non-Hodgkin lymphomas with plasmacytic differentiation. *Surg Pathol Clin* 2016;9(1):11–28.
16. Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, et al. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch* 2016;468(3):259–275.
17. Schlette E, Bueso-Ramos C, Giles F, Glassman A, Hayes K, Medeiros LJ. Mature B-cell leukemias with more than 55% prolymphocytes. A heterogeneous group that includes an unusual variant of mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2001;115(4):571–581.
18. Oscier DG, Matutes E, Copplestone A, et al. Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol* 1997;98(4):934–939.
19. Hjalmar V, Kimby E, Matutes E, Sundström C, Wallvik J, Hast R. Atypical lymphocytes in B-cell chronic lymphocytic leukemia and trisomy 12 studied by conventional staining combined with fluorescence in situ hybridization. *Leuk Lymphoma* 2000;37(5-6):571–576.
20. Wong KF, So CC, Chan JK. Nucleolated variant of mantle cell lymphoma with leukemic manifestations mimicking prolymphocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2002;117(2):246–251.
21. Ott G, Kalla J, Hanke A, et al. The cytomorphological spectrum of mantle cell lymphoma is reflected by distinct biological features. *Leuk Lymphoma* 1998;32(1-2):55–63.
22. Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, Houlihan A, Catovsky D. The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the differential diagnosis with other B-cell disorders. *Blood* 1994;83(6):1558–1562.
23. Seok Y, Kim J, Choi JR, et al. CD5-negative blastoid variant mantle cell lymphoma with complex CCND1/IGH and MYC aberrations. *Ann Lab Med* 2012;32:95–98.
24. Morice WG, Hodnefield JM, Kurtin PJ, et al. An unusual case of leukemic mantle cell lymphoma with a blastoid component showing loss of CD5 and aberrant expression of CD10. *Am J Clin Pathol* 2004;122:122–127.
25. Carbone A, Gloghini A, Kwong ZL, Younes A. Diffuse large B cell lymphoma: using pathologic and molecular biomarkers to define subgroups for novel therapy. *Ann Hematol* 2014;93(8):1263–1277.
26. Menon MP, Pittaluga S, Jaffe ES. The Histological and Biological Spectrum of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the WHO Classification. *Cancer J* 2012;18(5):411–420.
27. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood* 2010;116(23):4916–4925.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

- DS – diagnostika pacientů, fotodokumentace, příprava rukopisu
 PM – diagnostika pacientů, revize rukopisu
 DK – diagnostika pacientů, fotodokumentace, revize rukopisu
 KCH – příprava vzorků, laboratorní diagnostika, revize rukopisu
 HT – příprava vzorků, laboratorní diagnostika, revize rukopisu
 PM – příprava vzorků, laboratorní diagnostika, revize rukopisu
 LN – diagnostika pacientů, revize rukopisu

Poděkování

Práce byla podpořena grantem MZ ČR VES16-32339A.

Čestné prohlášení autora

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů

a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

Doručeno do redakce dne 21. 6. 2017.

Přijato po recenzi dne 20. 7. 2017.

MUDr. David Starostka, Ph.D.

Oddělení klinické hematologie
 Nemocnice s poliklinikou Havířov, p. o.
 Dělnická 1132/24
 73601 Havířov-Město
 e-mail: david.starostka@nsphav.cz