

# Cytomorfologie zralých CD5- pozitivních B-lymfoidních neoplazií

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

Oddělení klinické hematologie, Nemocnice s poliklinikou, Havířov

*Transfuzní 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 cytomorfoloické vyšetření. Cílem práce bylo zhodnocení diagnostického významu cytomorfologie v souboru 233 diagnostických vzorků CD5-pozitivních B-lymfoidních neoplazií. Cytomorfoloická 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. Cytomorfoloické 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., Kolářek 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 plášťových 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 plášťových 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 pláštových 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

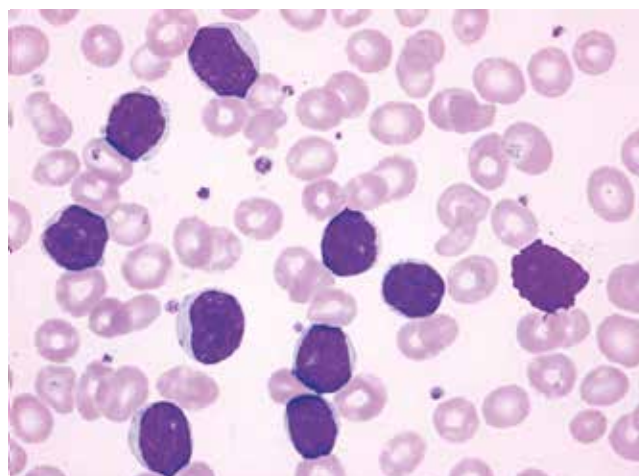
**Tab. 5.** Cytomorfologie CD5+ DLBCL

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

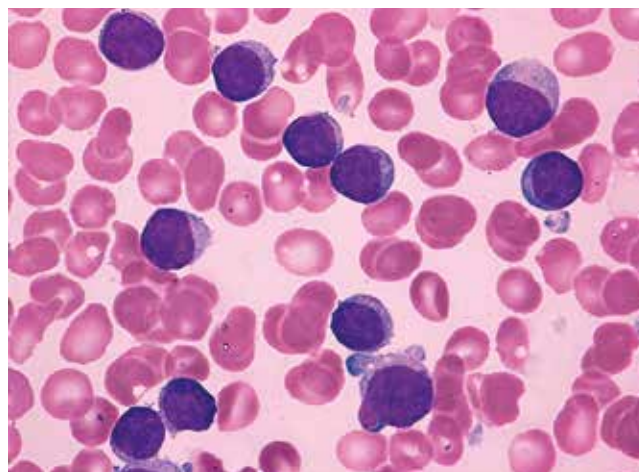
Vysvětlivky: DLBCL – difúzní velkobuněčný B-lymfom

**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 %)



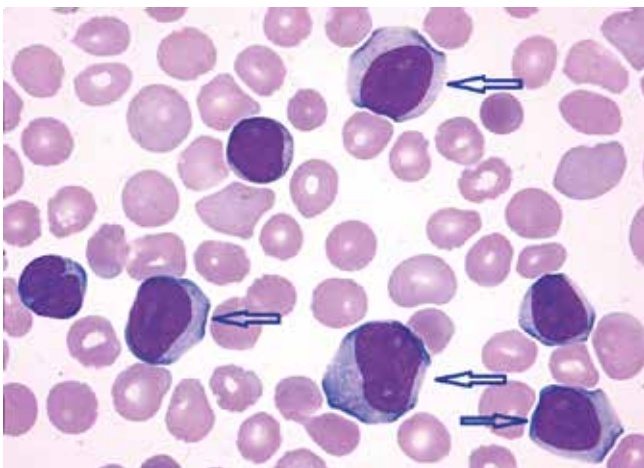
**Obr. 1.** CLL, typický cytomorfologický nálezn (malé zralé lymfocyty s nevelkým množstvím cytoplazmy a hutným jaderným chromatinem), periferní krev, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského (světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie Nemocnice s poliklinikou Havířov,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



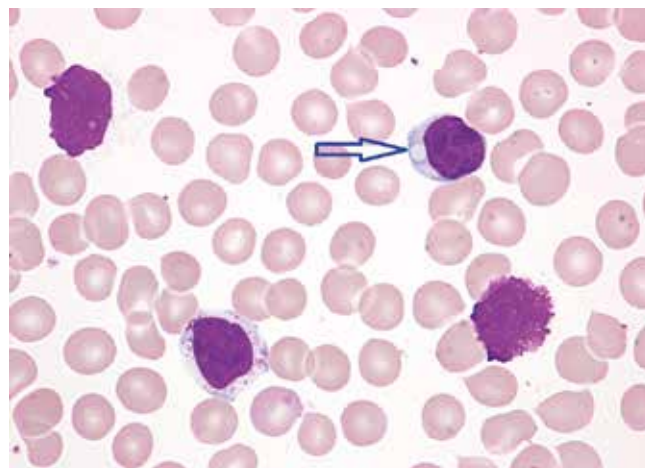
**Obr. 2.** Typická CLL, plazmocelulární diferenciacie (malé zralé lymfocyty s různým množstvím bazofilní cytoplazmy a excentricky lokalizovaným jádrem s hutným jaderným chromatinem bez nukleolů), periferní krev, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského (světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv 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).

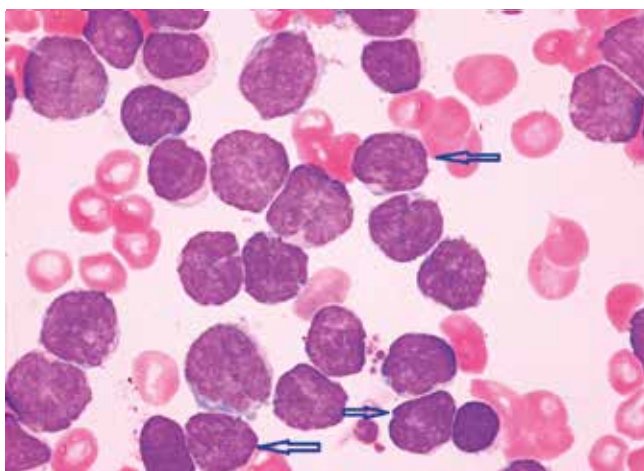
Dva případy MCL vykazovaly přítomnost neoplastických elementů podobných prolymfocytům (viz obr. 7). Jeden z případů pleomorfní varianty byl charakteristický výskytem bilobárních jader (viz obr. 9). Ve dvou případech MCL jsme pozorovali cytomorfologickou diskordanci mezi nálezem v periferní krvi a kostní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



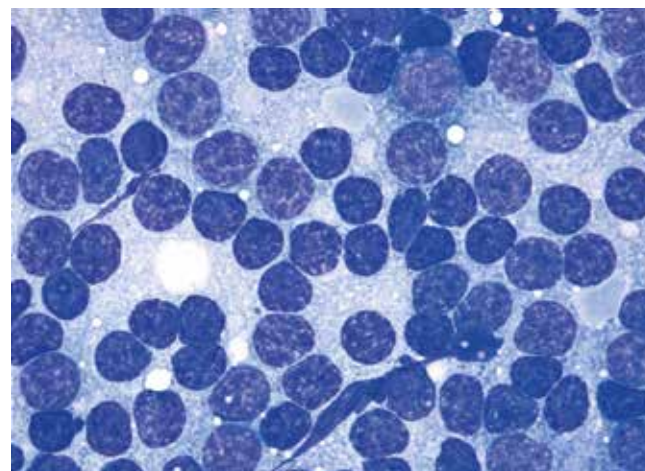
**Obr. 3.** Atypická CLL – varianta CLL/PL (šipkami jsou označeny prolymfocyty – středně velké lymfocyty s bohatou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a výraznými nukleoly), periferní krev, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského (světelná mikroskopie, zvětšení 1000x, archiv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



**Obr. 4.** Atypická CLL, pleomorfní 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 atypiami, „buttock 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)

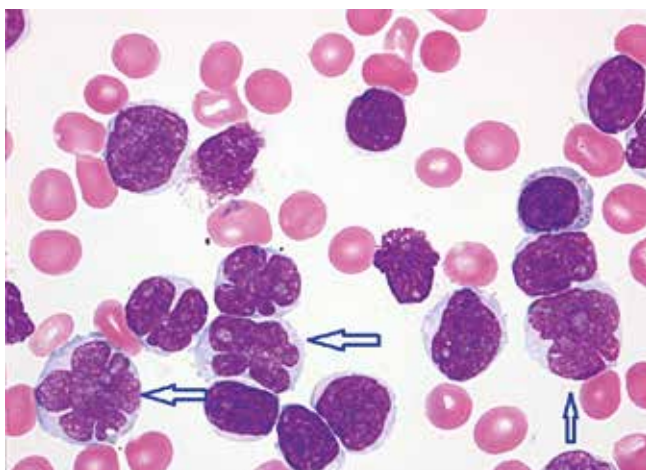
U CD5+ MZL se našel malobuněčný cytomorfolo- gický typ včetně typu s plazmocelulární diferenciací, typ se středně velkými či velkými lymfocyty, typ pleomorfní a typ s vilózními lymfocyty (viz tab. 4, obr. 11-14).

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

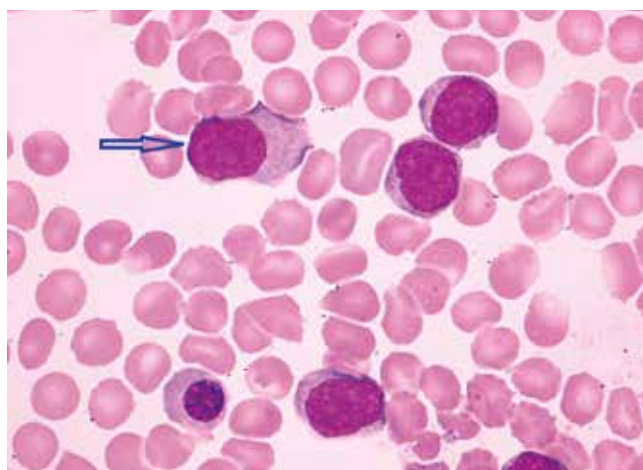
k transformaci lymfomu z marginální zóny do plaz- mablastického lymfomu (viz obr. 13). Zajímavý byl též pleomorfní obraz z likvoru u nemocného s relapsem primárně nodálního CD5+ MZL v CNS (viz obr. 14).

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

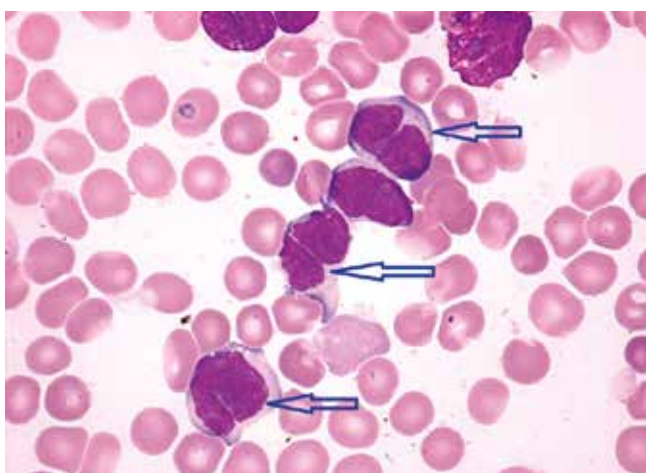
Ve skupině neklasifikovatelných zralých CD5+ neoplazií se našel malobuněčný cytomorfolo- gický



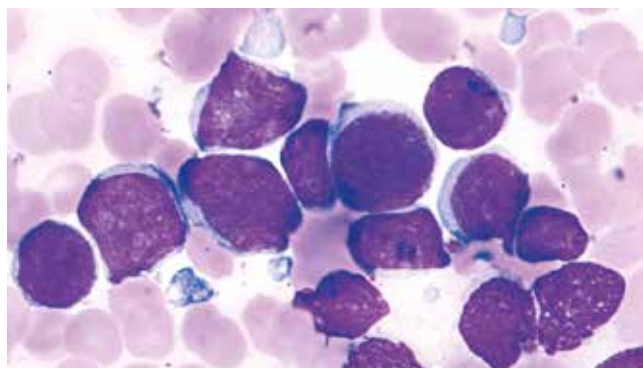
**Obr. 7.** MCL, pleomorfní varianta s prolymfocytoïdními rysy (středně velké lymfocyty, některé s bohatší a bazofilnější cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a nukleolem, v popředí jaderné atypie „florálního“ charakteru, prolymfocytoïdní elementy označeny šípkami)  
(kostní dřeň, barvení 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 nepravidelou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a místy naznačenými nukleoly, excentricita jádra jako plazmocytoïdní rys - označena šípkou)  
(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 nepravidelou bazofilnější cytoplazmou a bilobárními jádry - označena šípkami)  
(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)

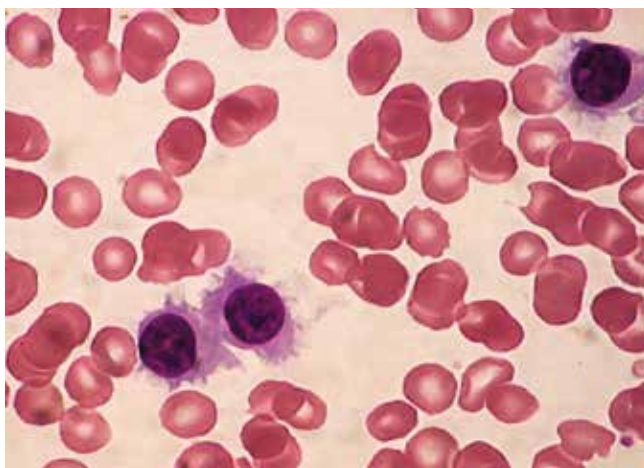


**Obr. 10.** MCL, blastoidní varianta (velké anizomorfní lymfocyty s nepravidelou bazofilní cytoplazmou, vysokým nukleocytoplazmatickým poměrem, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a nenápadnými nukleoly)  
(kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení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

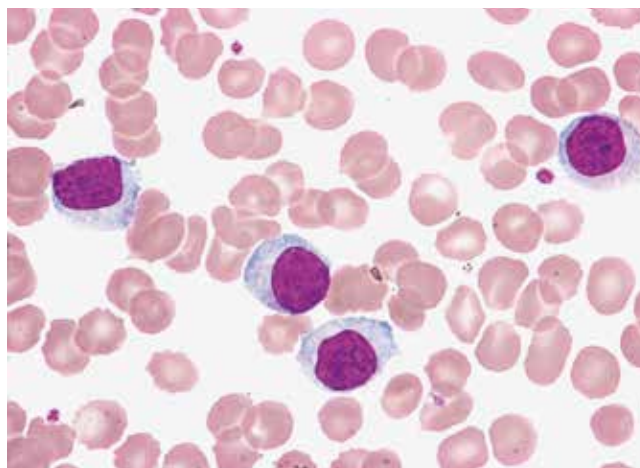
typ včetně typu s plazmocelulární diferenciací, typ se středně velkými či velkými lymfocyty a typ pleomorfní (viz tab. 6).

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-

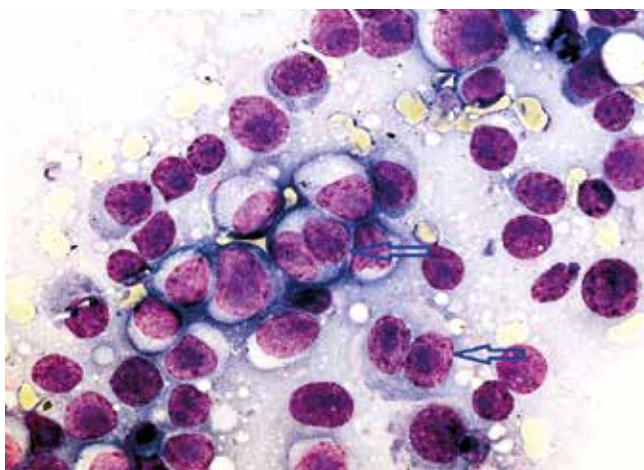
gnostických skupin s výjimkou SLL a CD5+ DLBCL. Výskyt ostatních cytomorfoloogických typů byl limitován - malobuněčný typ s prolymfocyty se vyskytl pouze u CLL, centrocytoïdní typ pouze u MCL, blastoidní typ pouze u MCL a CD5+ DLBCL, typ se středními/velkými lymfocyty pouze u MCL a CD5+ MZL, typ s vilózními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



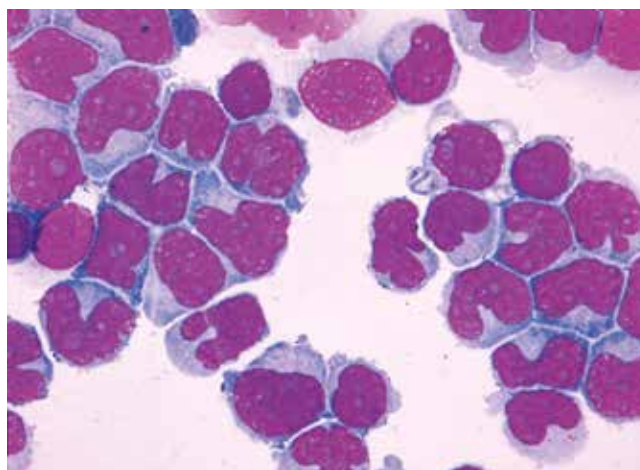
**Obr. 11.** SMZL, vilózní lymfocyty (malé lymfocyty s hutným jaderným chromatinem a bohatou nepravidelnou cytoplazmou vybiňající unipolárně či bipolárně v četné výběžky) (kostní dřeň, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná mikroskopie, zvětšení 1 000krát, archiv Oddělení klinické hematologie 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)



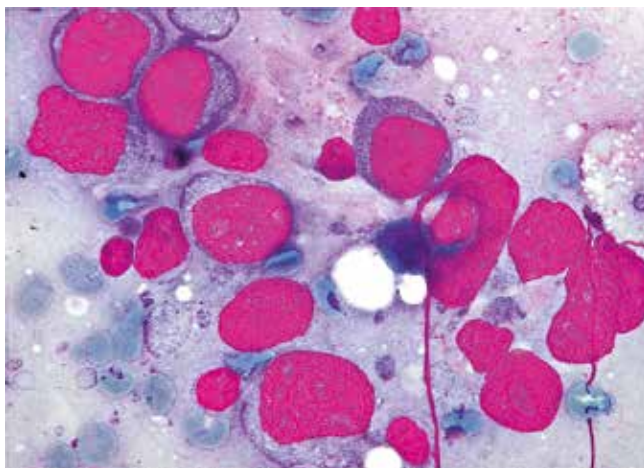
**Obr. 14.** CD5+ MZL, pleomorfní obraz (středně velké anizomorfní lymfocyty s bohatou a nepravidelnou bazofilní cytoplazmou, méně kondenzovaným jaderným chromatinem a zřetelnými vícečetnými nukleoly a mikronukleoly) (cytospin cerebrospinálního likvoru, barvení Maye-Grünwalda, Giemsy-Romanowského, světelná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

## DISKUSE

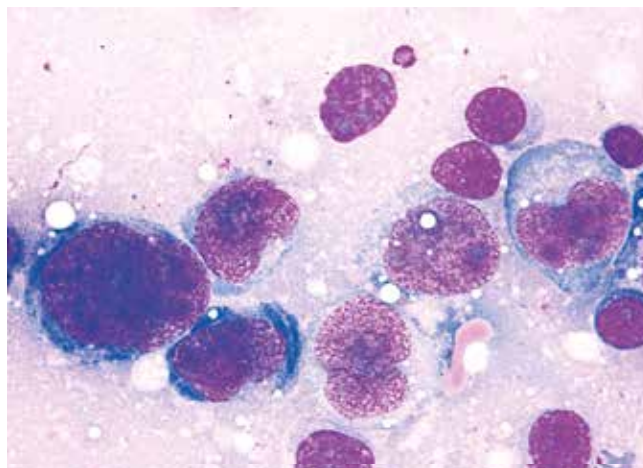
Cytomorfologické vyšetření má v rámci diferenciální diagnostiky CD5-pozitivních B-lymfoproliferací stejně důležité místo jako ostatní diagnostické modalitty, velkou výhodou je rychlost a všeobecná dostupnost této metody. CD5-pozitivní B-lymfoidní neoplazie jsou charakteristické značnou pestrostí a překryvem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