

Neoplázie z lymfoidní tkáně

MUDr. Kissová Jarmila
Oddělení klinické hematologie
FN Brno

Neoplázie z lymfoidní tkáně - definice

- Neoplázie z B a T/NK buněk jsou klonální tumory zralých nebo nezralých B-buněk, T- nebo NK-buněk v různých stádiích diferenciaci
- NK buňky jsou úzce příbuzné a vykazují některé imunofenotypické a funkční vlastnosti s T-buňkami – proto se tyto 2 skupiny chorob se řadí do společné skupiny

Přehled klasifikací neoplázií z lymfoidní tkáně

- Kielská klasifikace 1997
- REAL klasifikace 1995
- WHO klasifikace 2001 - kombinace morfologických znaků, imunofenotypu, cytogenetických znaků, klinických projevů i průběhu.
- WHO klasifikace 2008 – revize předchozí klasifikace

Neoplázie z lymfoidní tkáně

- Prekurzorové lymfoidní neoplázie
- Vyzrálé neoplázie z B- řady
- Vyzrálé neoplázie z T a NK řady
- M. Hodgkin

Neoplázie z lymfoidní tkáně

◉ Prekurzorová lymfoidní neoplázie

- B - lymfoblastická leukémie/lymfom, blíže nespecifikované
- B - lymfoblastická leukémie/lymfom s rekurentní genetickou abnormalitou
- T - lymfoblastická leukémie/lymfom

Vyvrálé neoplázie z B řady - WHO klasifikace 2008

- CLL/SCL
- B-buněčná PLL
- Splenický lymfom marginální zóny
- Vlasatobuněčná leukémie
- Splenický lymfom/leukémie, neklasifikovatelný
- Lymfoplazmocyární lymfom
- Choroba těžkých řetězců
- Plazmocelulární neoplazmata
- MALT- lymfom (mucosa-associated lymfom)
- Extranodální lymfom marginál.zóny (MALT lymfom)
- Nodální B lymfom marginální zóny
- Folikulární lymfom
- Primární kožní folikulární lymfom
- Mantle cell lymfom (lymfom z plášťové zóny)
- Difuzní velkobuněčný B lymfom
- Velkobuněčný lymfom bohatý na T- bb/histiocyty
- Primární DLBCL CNS
- Primární kožní DLBCL
- EBV pozitivní DLBCL starších
- DLBCL spojený s chronickým zánětem
- Lymfomatoidní granulomatóza
- Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
- Intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- ALK pozitivní velkobuněčný lymfom
- Plazmablastický lymfom
- Primární lymfom výpotků
- Burkitův lymfom/leukémie

Vyžrálé neoplázie z T a NK řady – WHO 2008

- T buněčná PLL
- T buněčná LGL
- chronické lymfoproliferativní on. NK- bb.
- agresivní NK buněčná leukémie
- EBV-pozitivní T-lymfoproliferativní on. dětství
- T-leukémie/lymfom dospělých
- extranodální NK/T lymfom nosní typ
- T-buněčný lymfom s enteropatií
- mycosis fungoides
- Sezary syndrom
- hepatosplenický T buněčný lymfom
- T buněčný lymfom napodobující podkožní panikulitidu
- primární kožní CD 30 pozitivní T-buněčné lymfoproliferativní on.
- primární kožní gama-delta T-lymfom
- angioimunoblastický T lymfom
- periferní T buněčný lymfom
- anaplastický velkobuněčný lymfom, ALK pozitivní
- anaplastický velkobuněčný lymfom, ALK negativní

Hodgkinův lymfom

- Hodgkinův lymfom s nodulární lymfocytární predominancí
- Klasický Hodgkinův lymfom
 - Typ nodulární sklerózy
 - Typ smíšené buněčnosti
 - Klasický Hodgkinův lymfom bohatý na lymfocyty
 - Typ lymfocytární deplece

Vyžrálé neoplázie z B-řady

- ◉ více než 90% lymfoidních neoplázií ve světě
- ◉ klonální proliferace B-buněk různých stádií diferenciacce
- ◉ nejčastější typy- folikulární lymfom a difuzní velkobuněčný lymfom- až 50% všech non Hodgkinských lymfomů

Vyztřálené neoplázie z B řady - WHO klasifikace

- CLL/SCL
- B-buněčná PLL
- Splenický lymfom marginální zóny
- Vlasatobuněčná leukémie
- Splenický lymfom/leukémie, neklasifikovatelný
- Lymfoplazmocytární lymfom
- Choroba těžkých řetězců
- Plazmocelulární neoplazmata
- MALT- lymfom /mucosa-associated lymfom/
- Nodální B lymfom z marginální zóny
- Folikulární lymfom
- Primární kožnífolikulární lymfom
- Mantle cell lymfom /lymfom z plášťové zóny/
- Difuzní velkobuněčný B lymfom
- Velkobuněčný lymfom bohatý na T- bb/histocyty
- Primární DLBCL CNS
- Primární kožní DLBCL
- EBV pozitivní DLBCL starších
- FDLBCL spojený s chronickým zánětem,
- Lymfomatoidní granulomatóza
- Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
- Intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- ALK pozitivní velkobuněčný lymfom
- Plazmablastický lymfom
- Primární lymfom výpotků
- Burkitův lymfom/leukémie

Chronická lymfatická leukémie

- nízce agresivní lymfoproliferativní onemocnění, podstatou je proliferace klonálních maligně transformovaných vy zralých B-lymfocytů s charakteristickým imunofenotypem
- nejčastější leukémií dospělých v Evropě a Severní Americe- 25-30% všech leukémií
- častější u starší populace

CLL-příznaky a průběh nemoci

- dlouhé, roky až desetiletí trvající bezpříznakové období
- lymfocytóza při náhodném vyšetření KO
- lymfadenopatie
- splenomegalie
- hepatomegalie
- celkové klinické příznaky- horečky, zvýšené pocení, úbytek hmotnosti

Základní vyšetření při B-CLL

- Krevní obraz
- Diferenciální počet leukocytů
- Počet retikulocytů
- Imunofenotyp lymfocytů
- Základní biochemické vyšetření
- Kvantitativní stanovení imunoglobulinů
- Imunoelektroforéza
- Cytologické a histologické vyšetření kostní dřeně
- Rtg hrudníku
- CT vyšetření

Vývoj dg. kritérií CLL

Kritéria	NCI-WG 1996	IWCLL 2005
Počet lymfocytů v periferním krevním obraze, morfologie	$\geq 5 \times 10^9/l$ Morfologie není specifikována	Není specifikován Malé zralé lymfocyty bez zřetelných nukleolů (<i>smudge cells</i>)
Imunofenotyp lymfocytů	1 či více B-buněčné markery (CD19, CD20 nebo CD23) a pozitivita CD5 při absenci jiných T-buněčných znaků. <ul style="list-style-type: none"> ◉ Monoklonální exprese kappa či lambda řetězce ◉ Nízká koncentrace povrchového imunoglobulinu 	1 či více B-buněčné markery (CD19, CD20 anebo CD23) a pozitivita CD5 při absenci dalších T-buněčných znaků. <ul style="list-style-type: none"> ◉ Monoklonální exprese kappa či lambda řetězců ◉ Nízká denzita povrchového imunoglobulinu
Atypické buňky, prolymfocyty*	$< 55\%$ a/nebo $< 15 \times 10^9/l$	$< 55\%$ a/nebo $< 15 \times 10^9/l$
Trvání lymfocytózy	Není požadováno	Není specifikováno, chronické
Lymfocytóza v kostní dřeni	30 % a více	Vyšetření kostní dřene není podmínkou

IWCLL = International Working Group of Chronic Lymphocytic Leukemia, NCI-WG = National Cancer Institute Sponsored Working Group.

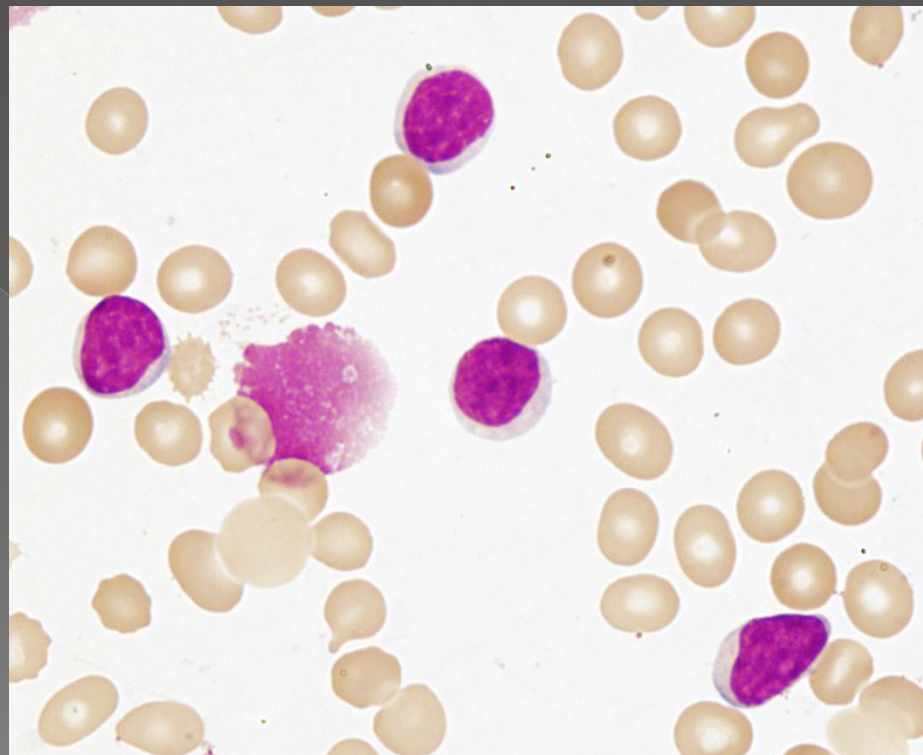
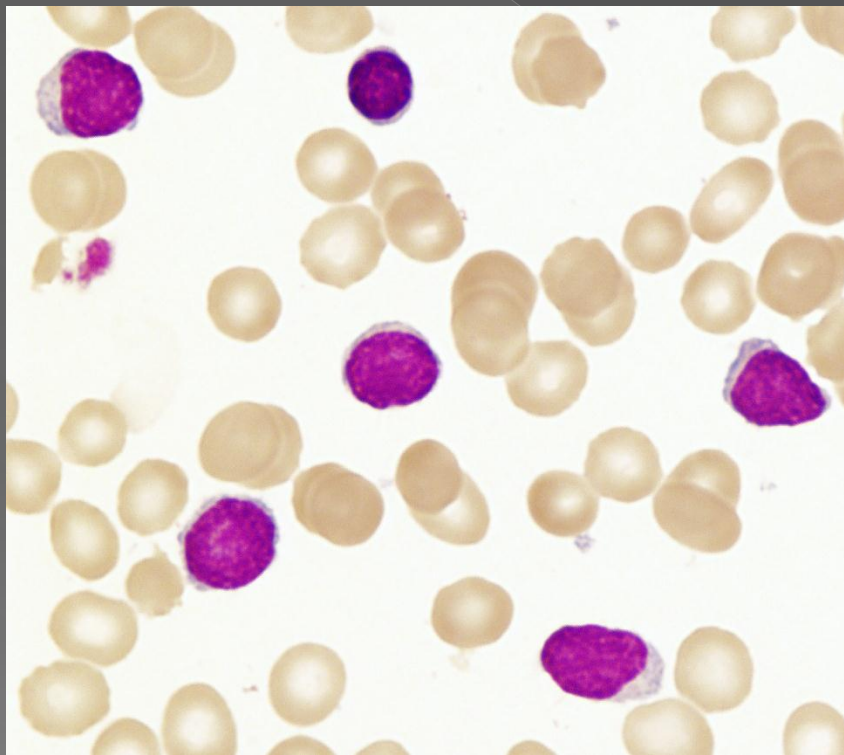
Diagnóza CLL z pohledu morfologa dnes

Hallek et al. Blood, 15. June 2008. Vol 111: 5446-5456.
Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL

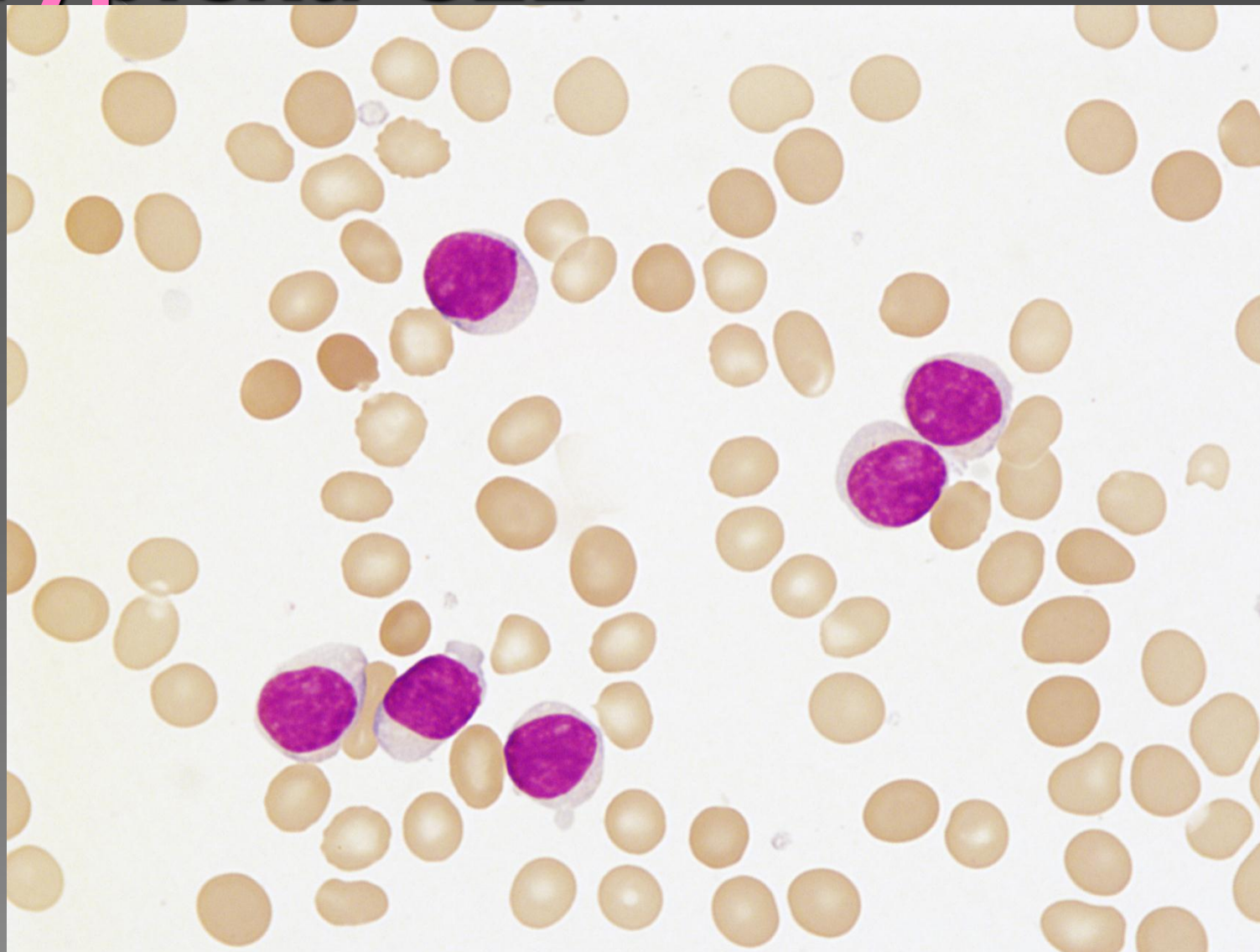
Swerdloe S.H. et al: WHO Classification Tumours of hematopoietic and Lymphoid Tissues 2008, pp:180-182

- $> 5 \times 10^9/l$ lymfocytů po dobu nejméně tří měsíců
- klonalita cirkulujících B lymfocytů musí být potvrzena průtokovou cytometrií
- atypické buňky nebo prolymfocyty nedosahují 55% lymfocytů periferní krve
- SCL má lymfadenopatii a $< 5 \times 10^9/l$ lymfocytů
- je definována monoklonální B lymfocytóza

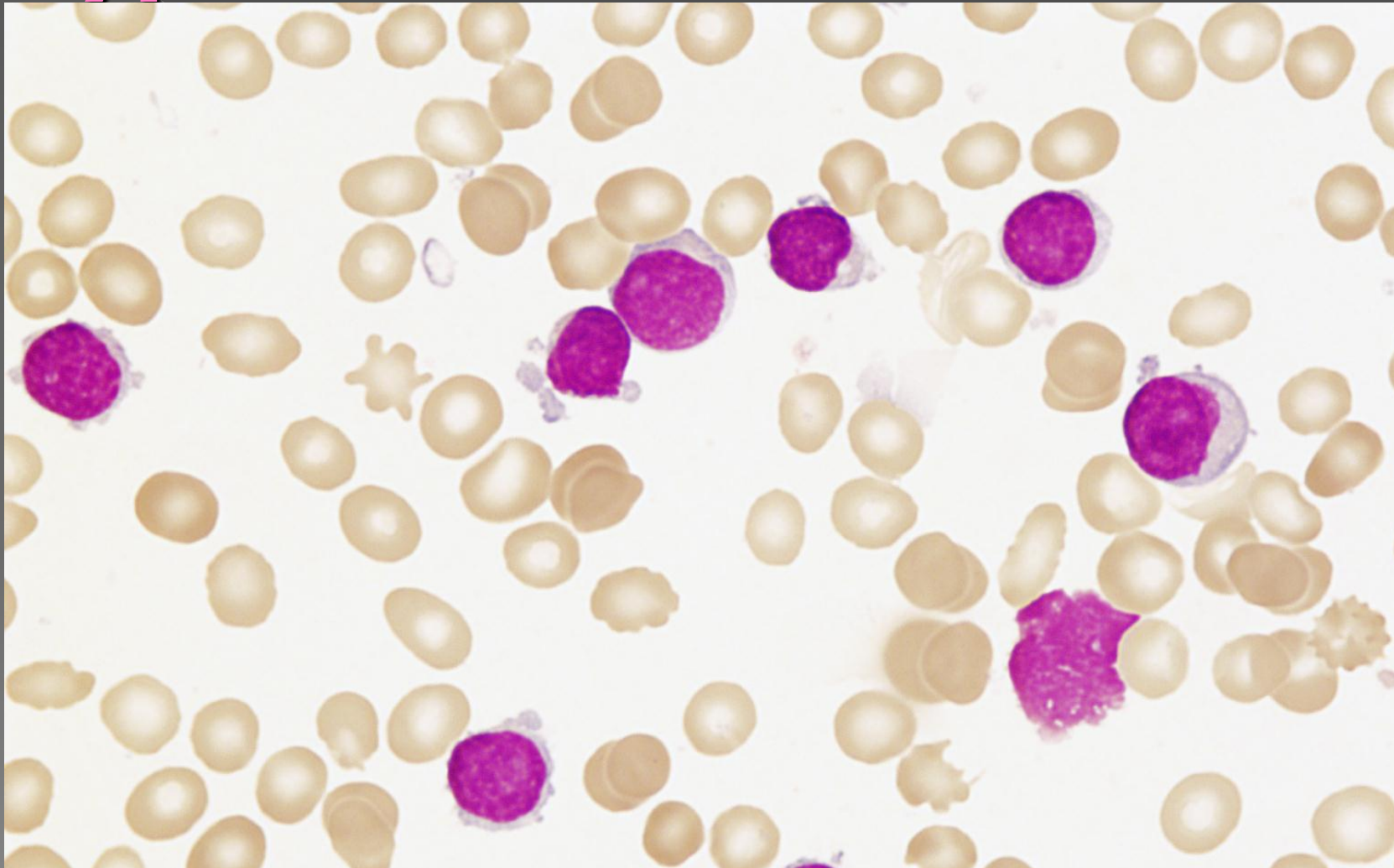
Typická CLL



Typická CLL

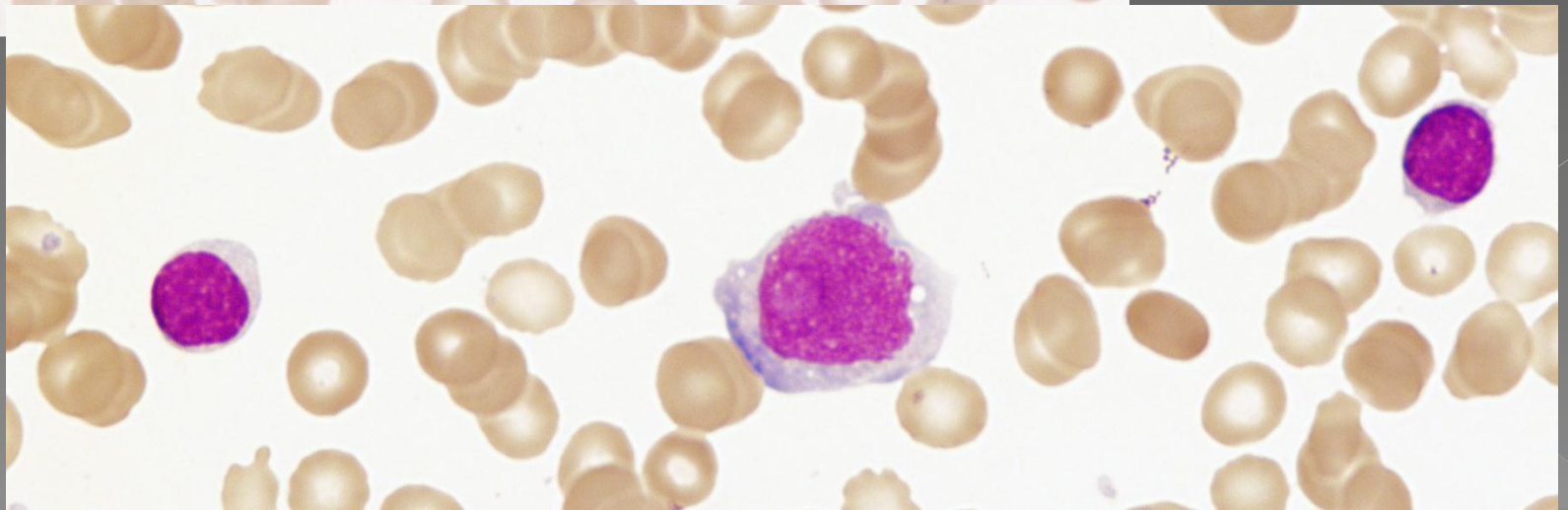
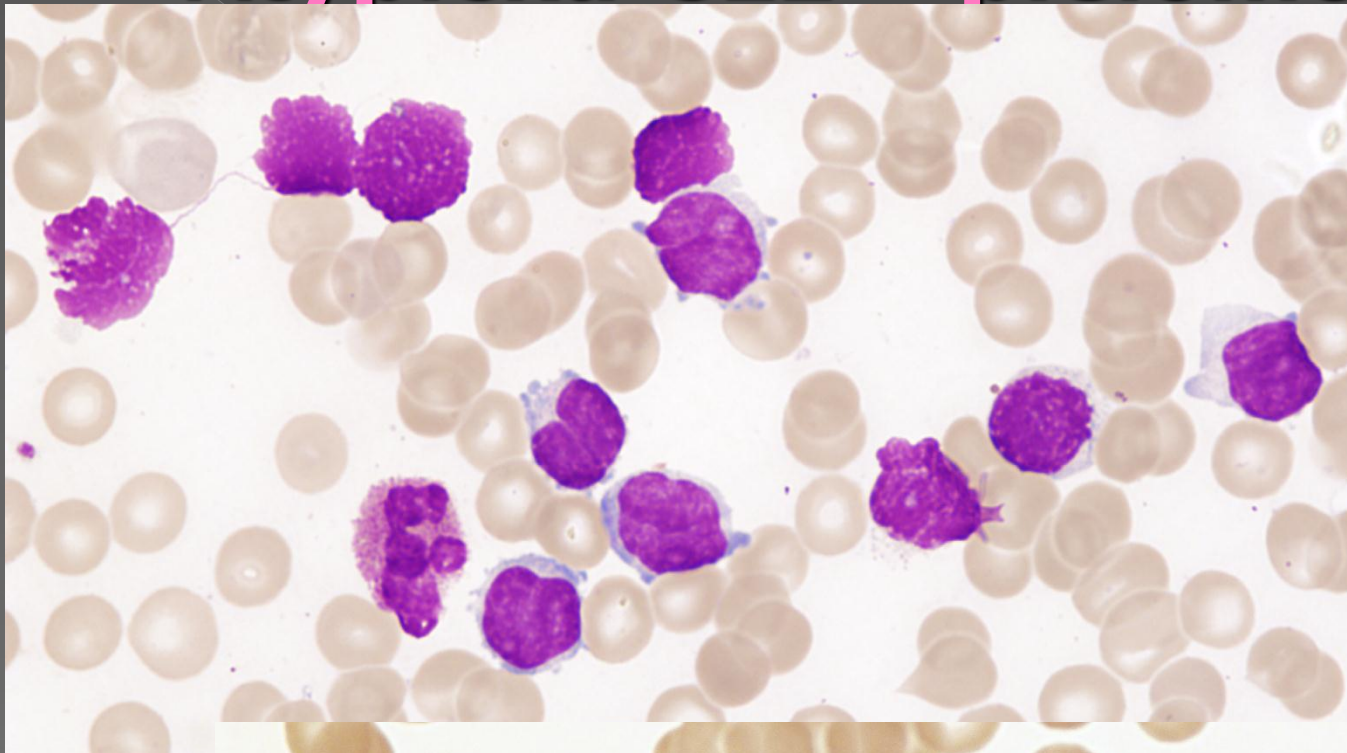


Atypická CLL – dimorfní

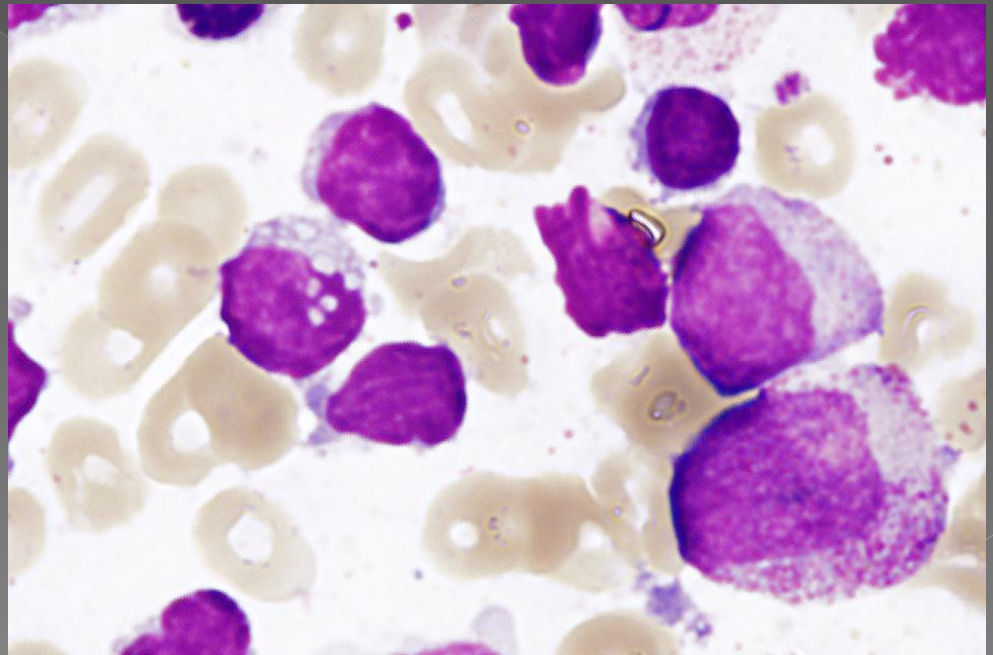
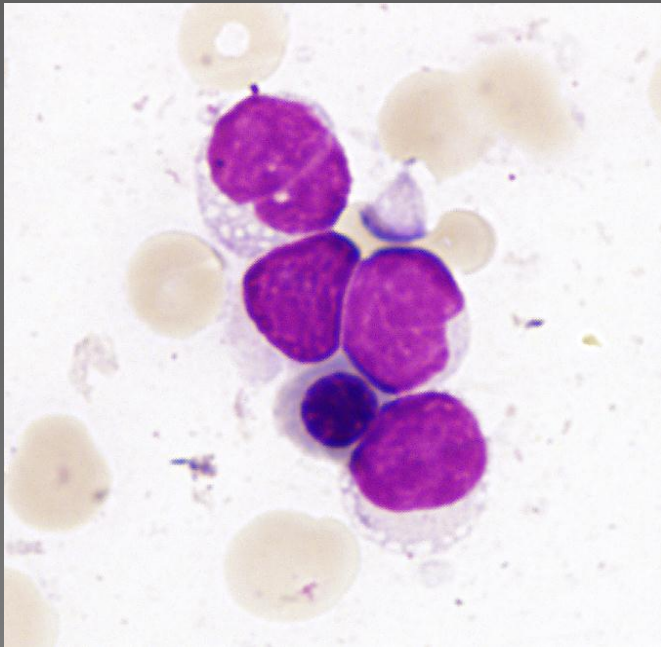


malé lymfocyty, > 10% až < 55% prolymfocytů

Atypická CLL – pleiomorfní



CLL s monoklonální gamapatií

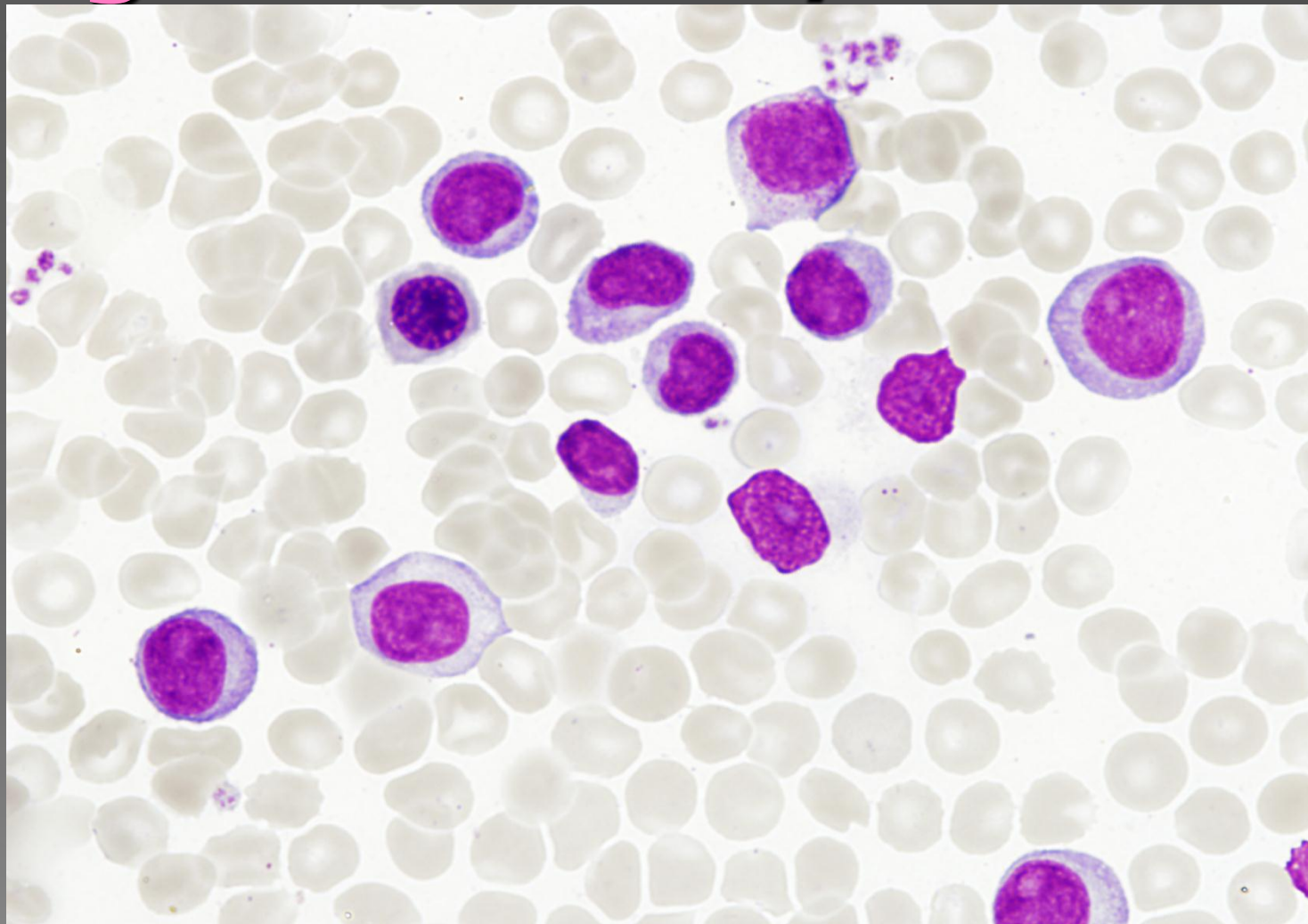


Chronická lymfatická leukémie

Tři typy transformace

- narůstající proporce prolymfocytů - tvoří 10-55% elementů periferní krve
- imunoblastická transformace (Richterův sy) velké buňky s bohatou, silně bazofilní cytoplazmou velkým jádrem s centrálně uloženým jadérkem - v naprosté převaze extramedulárně, výjimečně v periférii
- Morbus Hodgkin

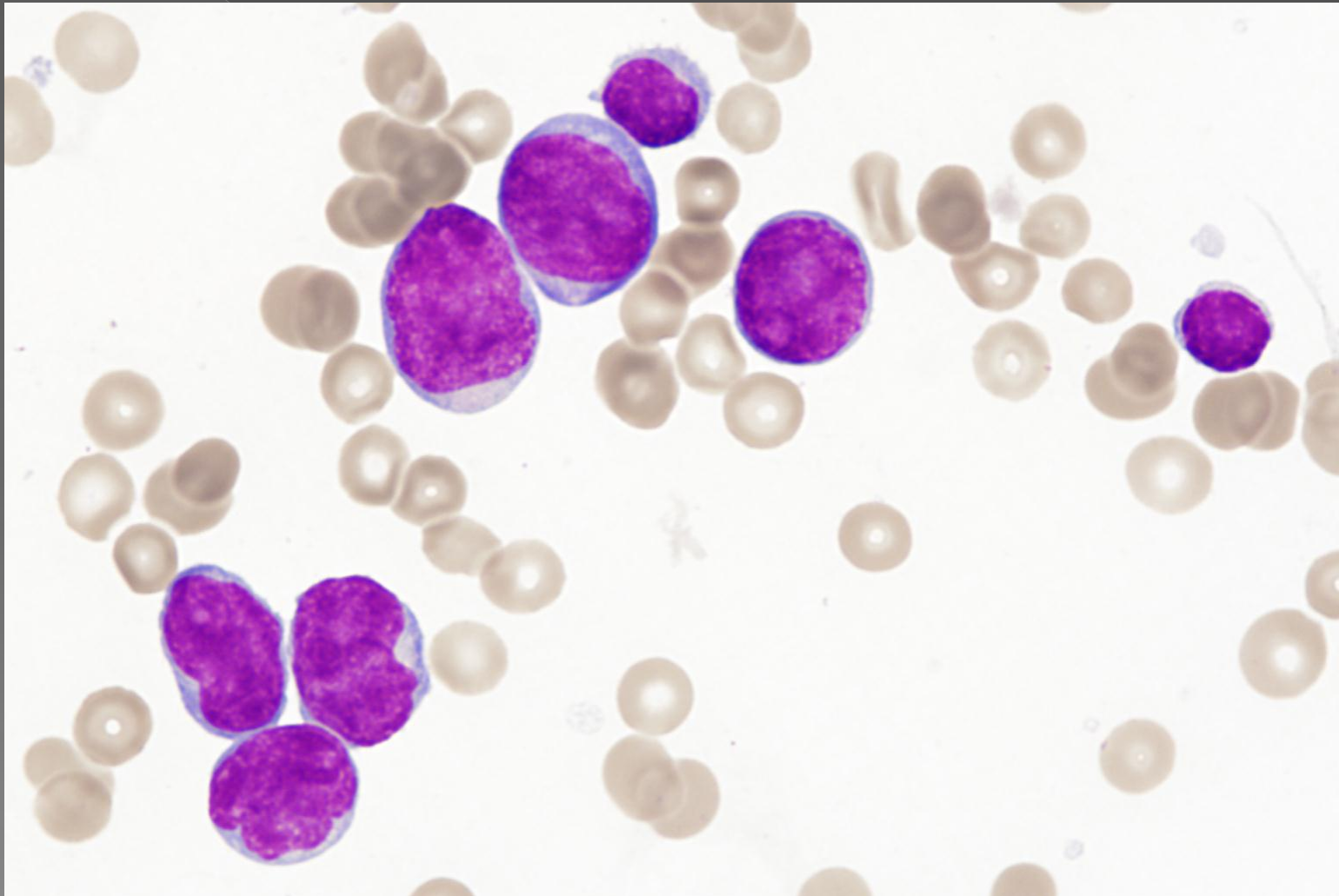
Progrese do CLL/PLL



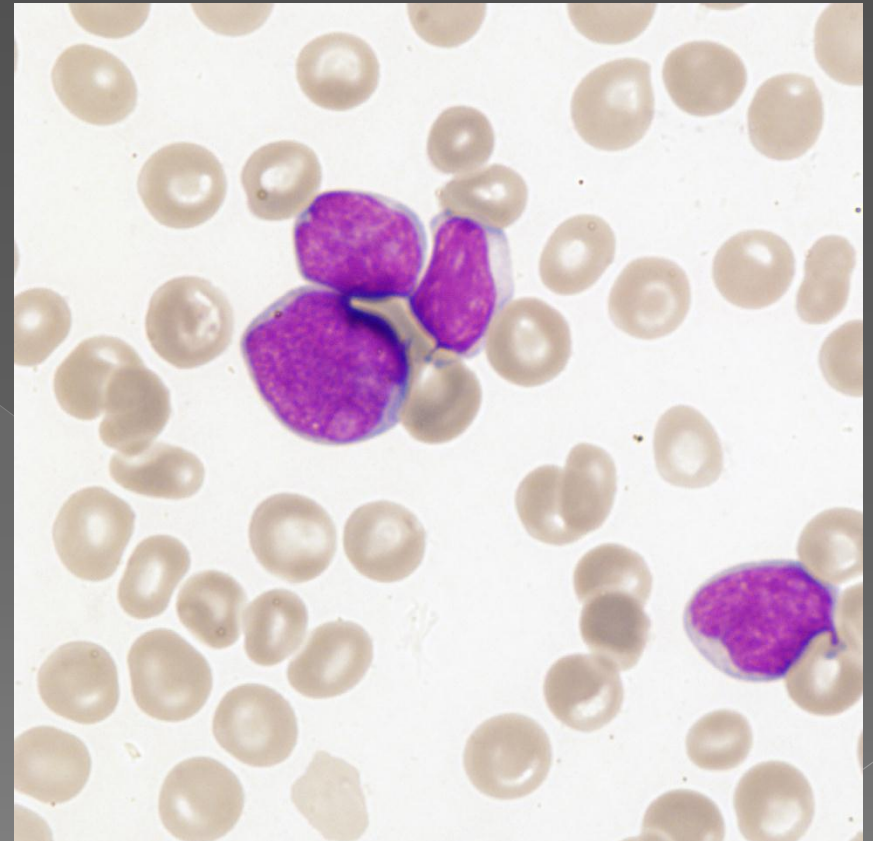
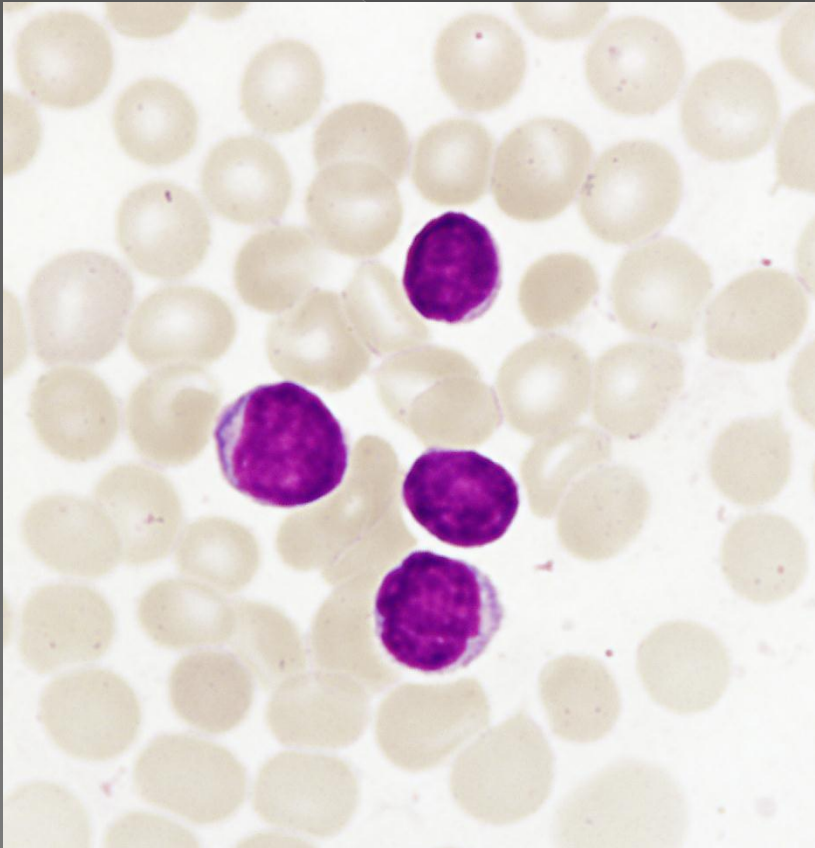
prolymfocyty > 55% jaderných buněk nebo > $15 \times 10^9/l$

Progrese do DLBCL

(Richterův syndrom)



„blastická transformace“ CLL



Stano-Kozubik K. et al.: Inactivation of p53 and aplification of *MYCN* gene in a terminal lymphoblastic relapse in chronic lymphocytic leukemia patient přijato do Cancer Genetics and Cytogenetics.

CLL- morfologická kritéria

- **Typická B-CLL** má méně než 10% atypických lymfocytů (prolymfocyty, velké lymfocyty, zřídka štěpené buňky)
- **Smíšená B-CLL/B-PLL** s počtem prolymfocytů mezi 11-54%
- **Atypická B-CLL** s variabilním zastoupením atypických lymfocytů v periferní krvi, ale s méně než 10% prolymfocytů

CLL- imunofenotyp

- CD 5+, CD 19+, CD 20+, CD 23+, CD 79a,
FMC7-/+, CD 22-/+

CLL- cytogenetické abnormality

- 80% abnormální karyotyp (FISH)
- trisomie 12 (20%)
- del13q14 (>50%)
- del11q22-23 (20%)
- del6q21 nebo del17p13(p53lokus) 5-10%

Vyžrálé neoplázie z B řady - WHO

- CLL/SCL
- B-buněčná PLL
- lymfoplazmocytoidní lymfom
- splenický lymfom z marginální zóny
- vlasatobuněčná leukémie
- myelom
- MGUS
- solitární plazmocytom kosti
- extraoseální plazmocytom
- primární amyloidóza
- choroba těžkých řetězců
- MALT-lymfom
- nodální B lymfom z marginální zóny
- folikulární lymfom
- lymfom z plášťové zóny
- difusní velkobuněčný B lymfom
- mediastinální velkobuněčný B lymfom
- intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- primární lymfom výpotků
- Burkitův lymfom/leukémie

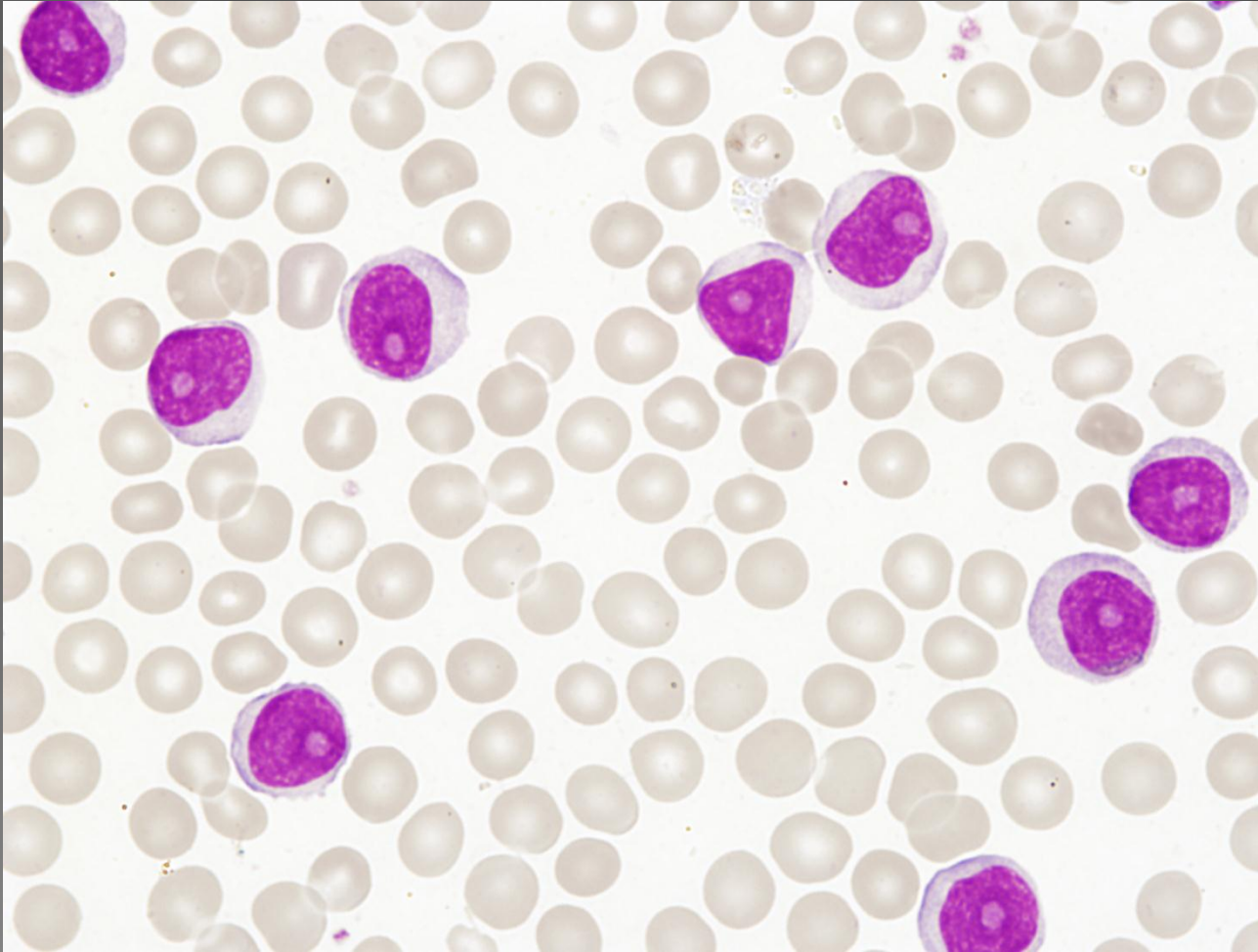
Prolymfocytární leukémie

- prolymfocyty > 55% lymfoidních buněk v krvi
- morfologicky nelze s jistotou odlišit B a T-PLL
- tvoří 1,5 % nemocných s lymfocytózou (> 5 G/l)
- leukemické buňky - v periferní krvi, kostní dřeni a slezině
- **prolymfocyty** - buňky větší než malý lymfocyt, méně homogenní než u CLL, relativně chudá cytoplazma, slabě bazofilní, kulaté jádro obsahuje nápadné jadérko, menší buňky mají větší N/C poměr, jadérko méně zřetelné

B-prolymfocytární leukémie

- B-PLL: leukocyty mezi 50-100 G/l, > 55% cirkulujících buněk- prolymfocyty.
- tvoří 1,5 % nemocných s lymfocytózou (> 5 G/l)
- imunofenotyp: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a, FMC7+, chybí typicky CD 23

B-PLL

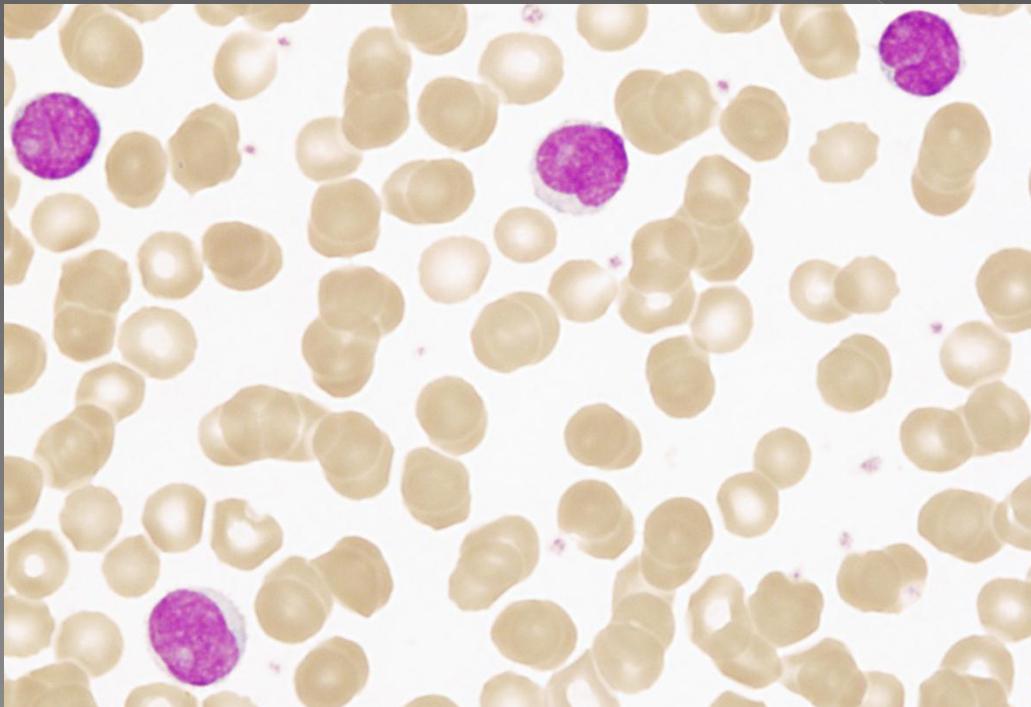
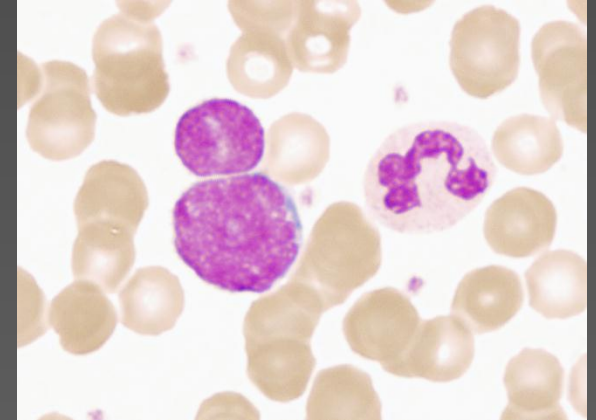
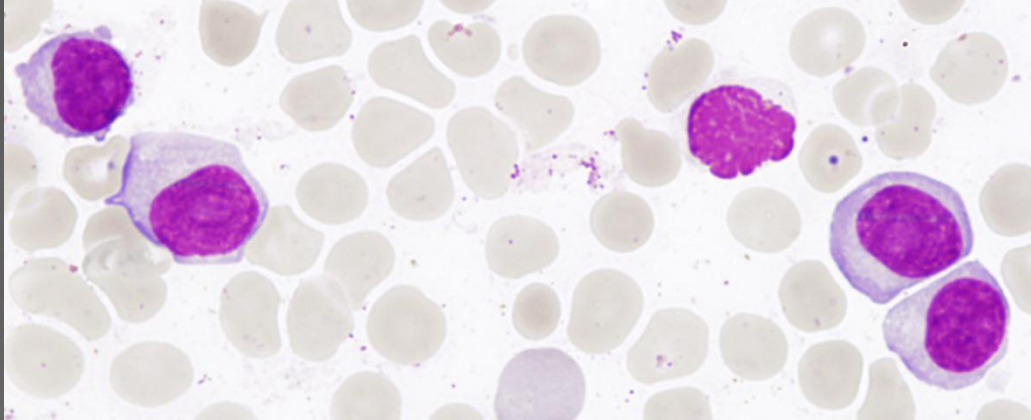


lymfocytóza, > 55%, často > 90% prolymfocytů

T-prolymfocytární leukémie

- počet leukocytů je často > 100 G/L
- morfologie:
 - > je obdobná jako B-PLL
 - > obdobná jako B-CLL
 - > elementy s nepravidelným tvarem buňky, nepravidelným tvarem jádra, bazofilní cytoplazma a „pupencovitá“ cytoplazma
 - > variantní Sézaryho buňky

T-PLL



Morfologické varianty:

- prolymfocytární nejčastější
- malobuněčná 20-25%
- cerebriformní 5%

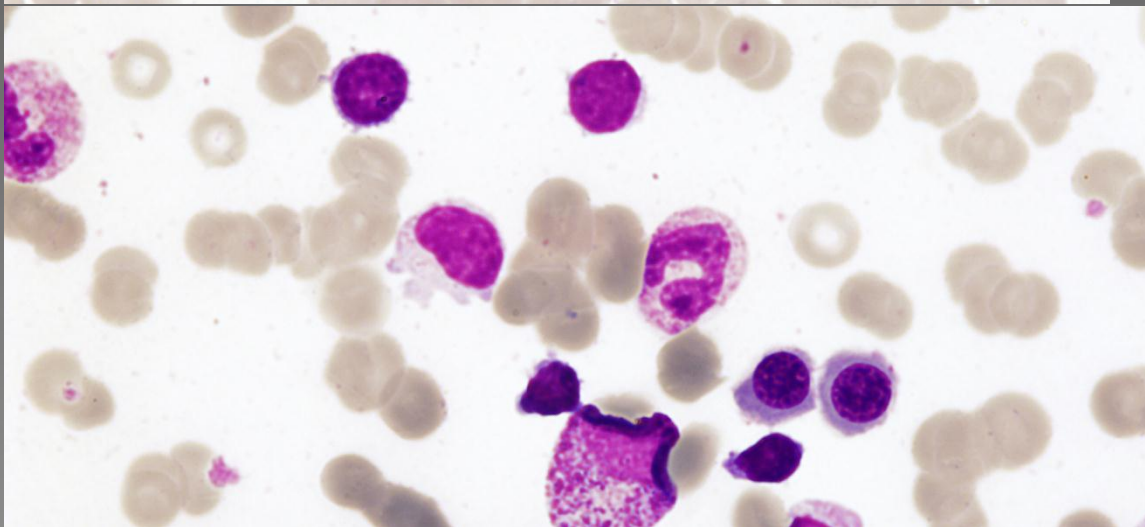
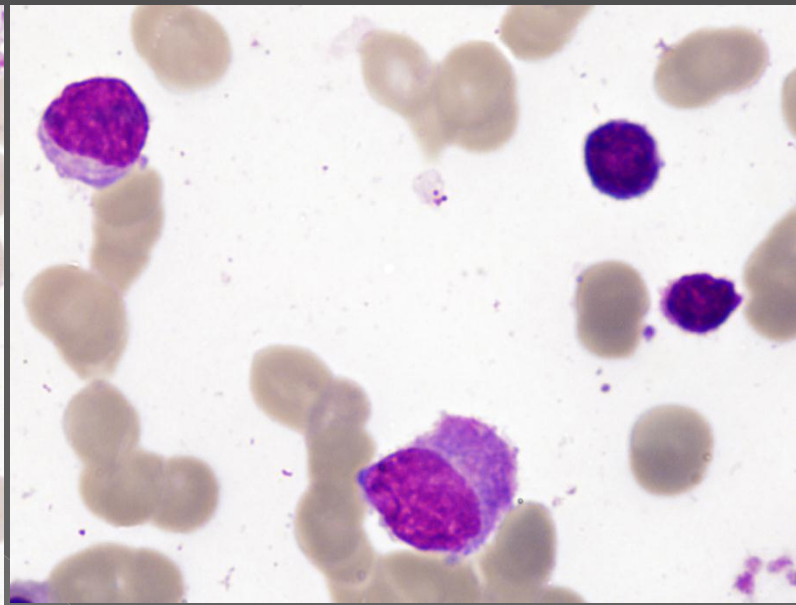
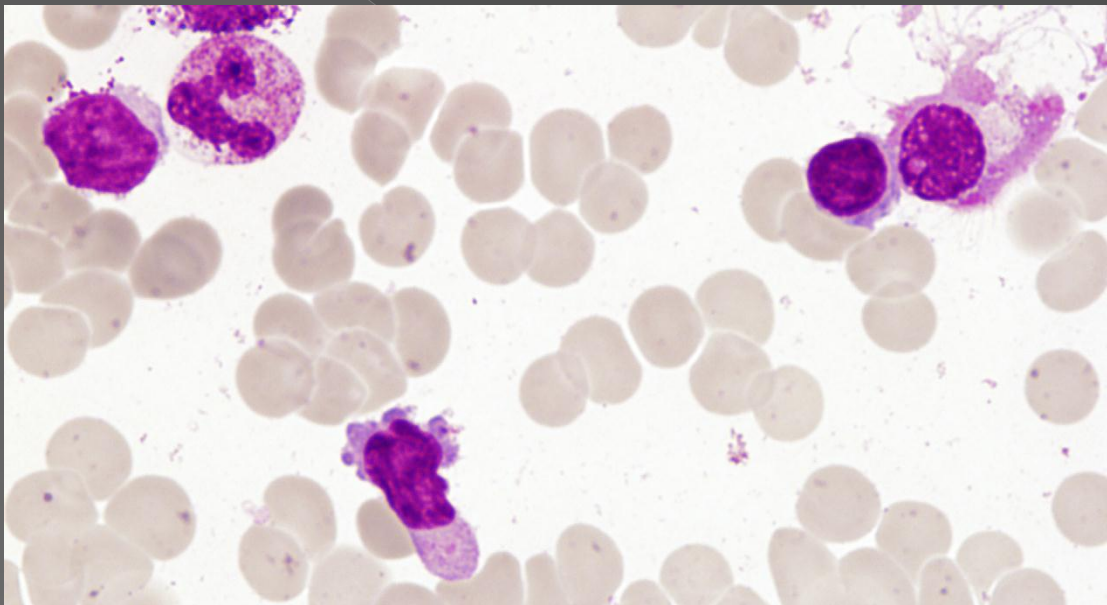
Vyvrálé neoplázie z B řady - WHO

- CLL/SCL
- B-buněčná PLL
- lymfoplazmocytoidní lymfom
- splenický lymfom z marginální zóny
- vlasatobuněčná leukémie
- myelom
- MGUS
- solitární plazmocytom kosti
- extraoseální plazmocytom
- primární amyloidóza
- choroba těžkých řetězců
- MALT-lymfom
- nodální B lymfom z marginální zóny
- folikulární lymfom
- lymfom z plášťové zóny
- difusní velkobuněčný B lymfom
- mediastinální velkobuněčný B lymfom
- intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- primární lymfom výpotků
- Burkitův lymfom/leukémie

Lymfoplazmocytoidní lymfom/ Waldenströмова makroglobulinémie

- v periferní krvi a kostní dřeni je směs malých lymfocytů, plazmatických buněk a plazmocytoidních lymfocytů
- většina pacientů má monoklonální IgM gamapatii, i příznaky hyperviskozity u 10-30% nemocných
- buňky nesou povrchový i cytoplazmatický Ig, většinou třídy IgM, jsou antigeny asociované s B řadou CD19, CD20, CD22 a CD79a, nejsou CD5, CD10 a CD23

Morbus Waldenström



malé lymfocyty
plazmocytoïdní lymfocyty
plazmatické buňky
„rouleaux“ erytrocytů

Vlasatobuněčná leukémie

Periferní krev: pancytopenie, neutropenie a zejména monocytopenie, pro hodnocení leukocytů někdy potřebný nátěr z buffy coatu

Morfologie: tzv. „vlasaté buňky“ - větší než malé lymfocyty, jádro excentricky, jemnější jaderný chromatin, rozmanitý tvar jádra - oválný, kulatý, ledvinovitý, dvoulaločnatý, cytoplazma bohatá, slabě bazofilní (kouřová), cytoplazma vybíhá ve výběžky, většina obvodu

Vlasatobuněčná leukémie

- Cytochemie: pozitivita kyselé fosfatázy resistantní na blokádu tartrátem (tento nálezn se snižuje při léčbě $\text{INF}\alpha$)
- Elektronová mikroskopie: dva druhy výběžků - jemné vláknité a se širší bazí, ribosolamelární komplex-cytoplazma obsahuje tyčinkovité inkluze nebo diskrétní vakuoly
- HCL tvoří 8% nemocných s absolutní lymfocytózou ($> 5 \text{ G/l}$)

Vlasatobuněčná leukémie

Histologie (nutná):

Infiltráty fokální i difusní, třetina nemocných má intersticiální infiltraci v hypoplastické dřeni.

Infiltráty jsou tvořeny mononukleárními buňkami, jejichž jádra jsou oddělena lemem relativně bohaté velmi jasné cytoplazmy, separovaný vzhled díky retikulinové fibróze („fried egg“)

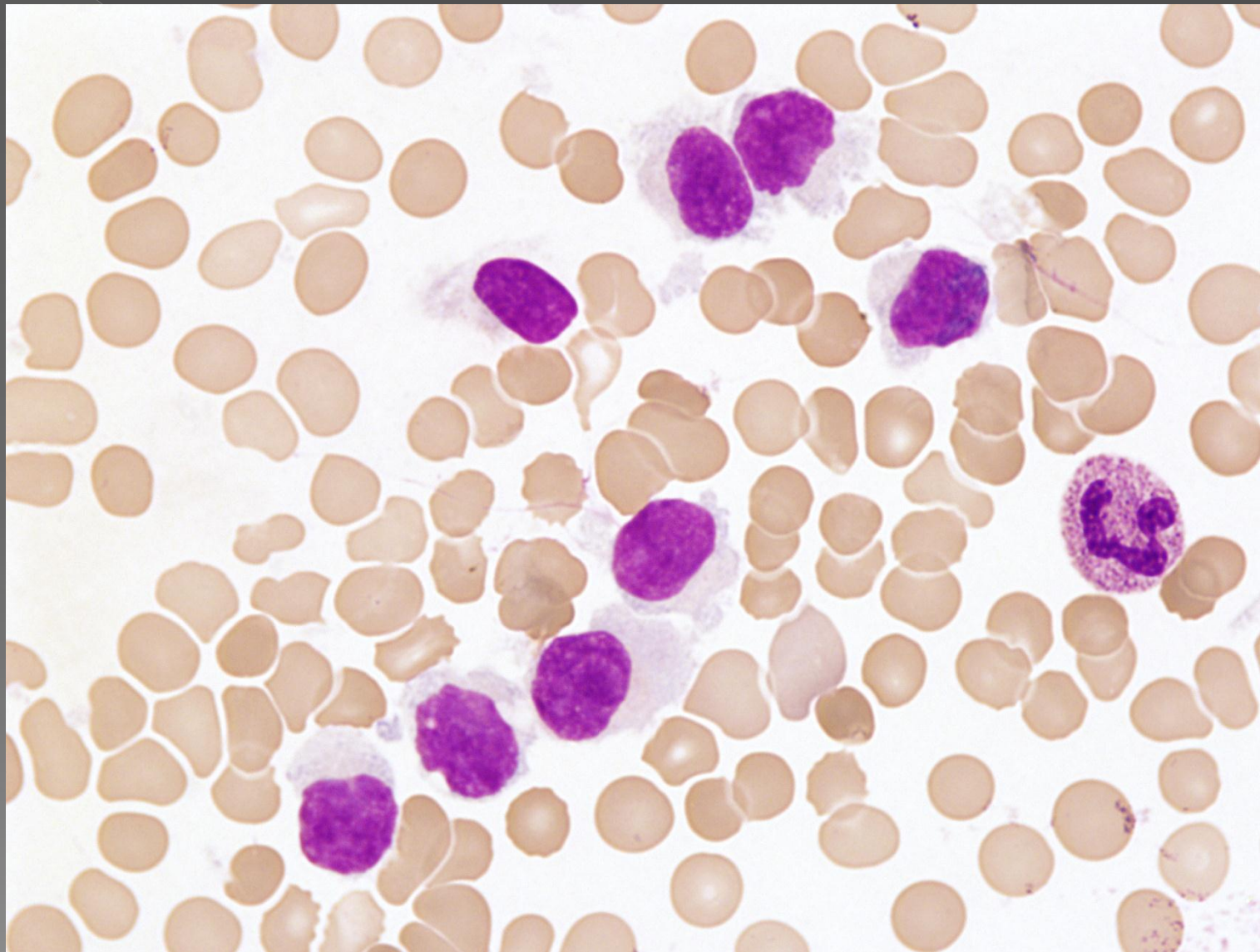
Variantní forma hairy cell leukémie

- Periferní krev: je leukocytóza, lymfocytóza, není monocytopenie a neutropenie
- Morfologie: více bazofilní cytoplazma než HCL, nepravidelná hranice s výběžky, jádro středně kondenzované s hrubší strukturou než HCL, nápadné jadérko jako u PLL.
- Cytochemie: není pozitivita TRAP

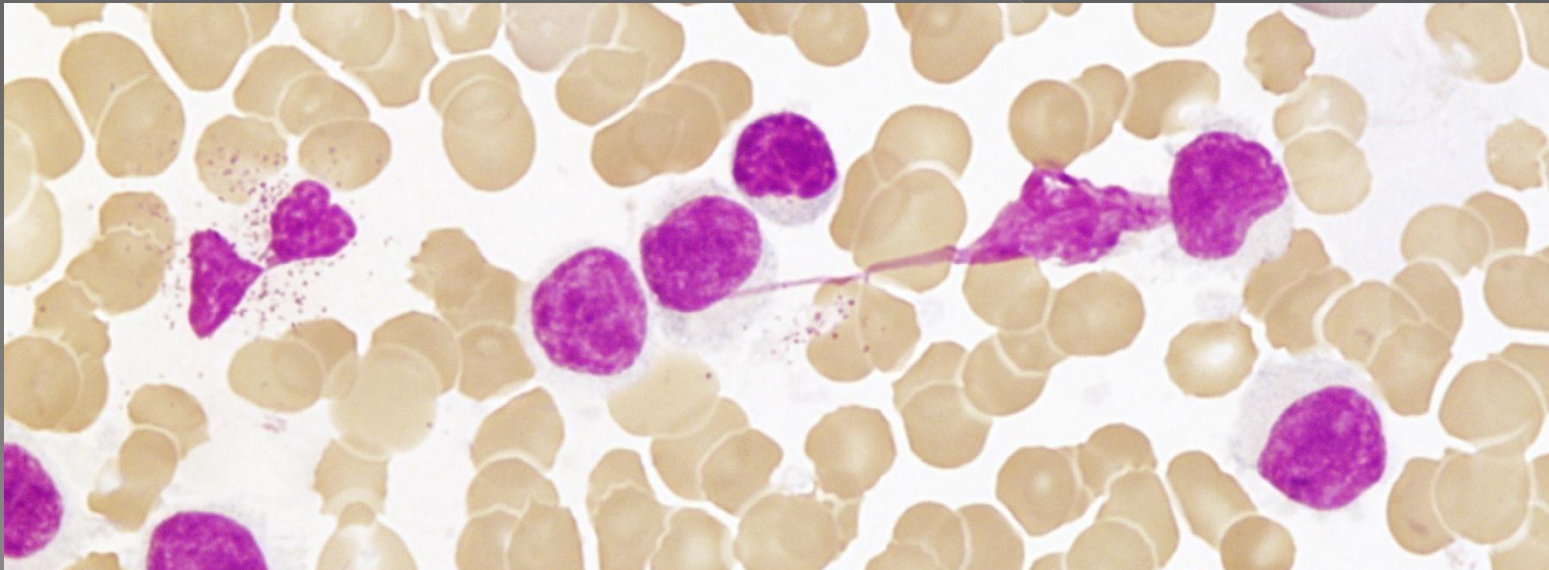
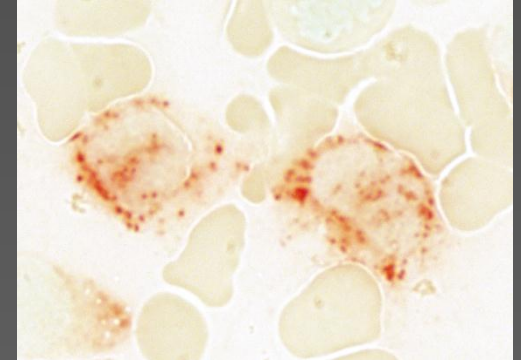
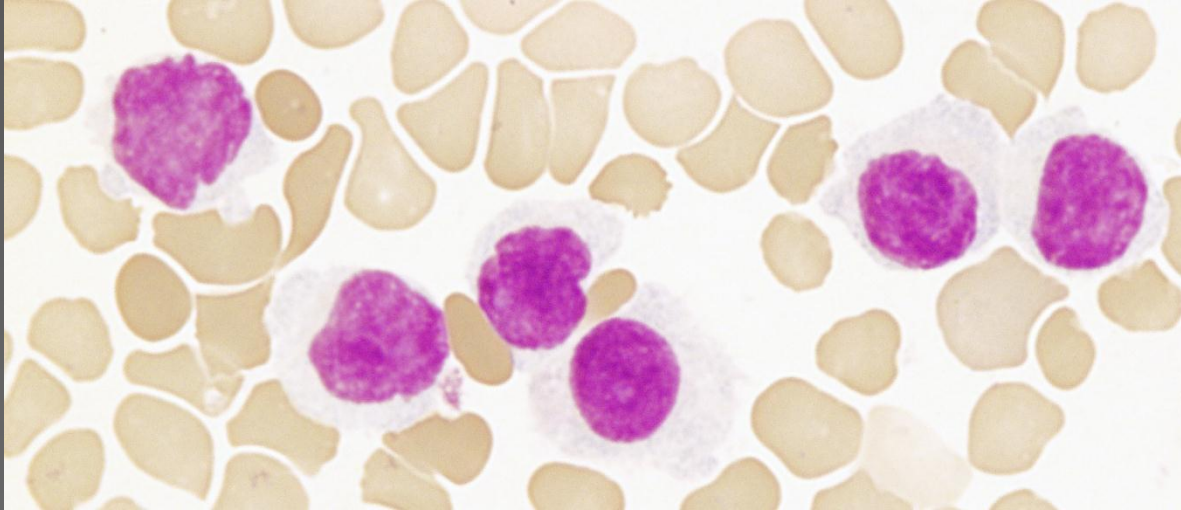
Variantní forma hairy cell leukémie

- Aspirační biospie: není suchá punkce, jsou početné abnormální buňky jako v periferní krvi
- Trepanobiopsie: infiltrace intersticiální, buňky jsou ve shlucích bez zachování mezibuněčných prostorů, lehké až střední zvýšení retikulinu.
- Tvoří 1% nemocných s lymfocytózou

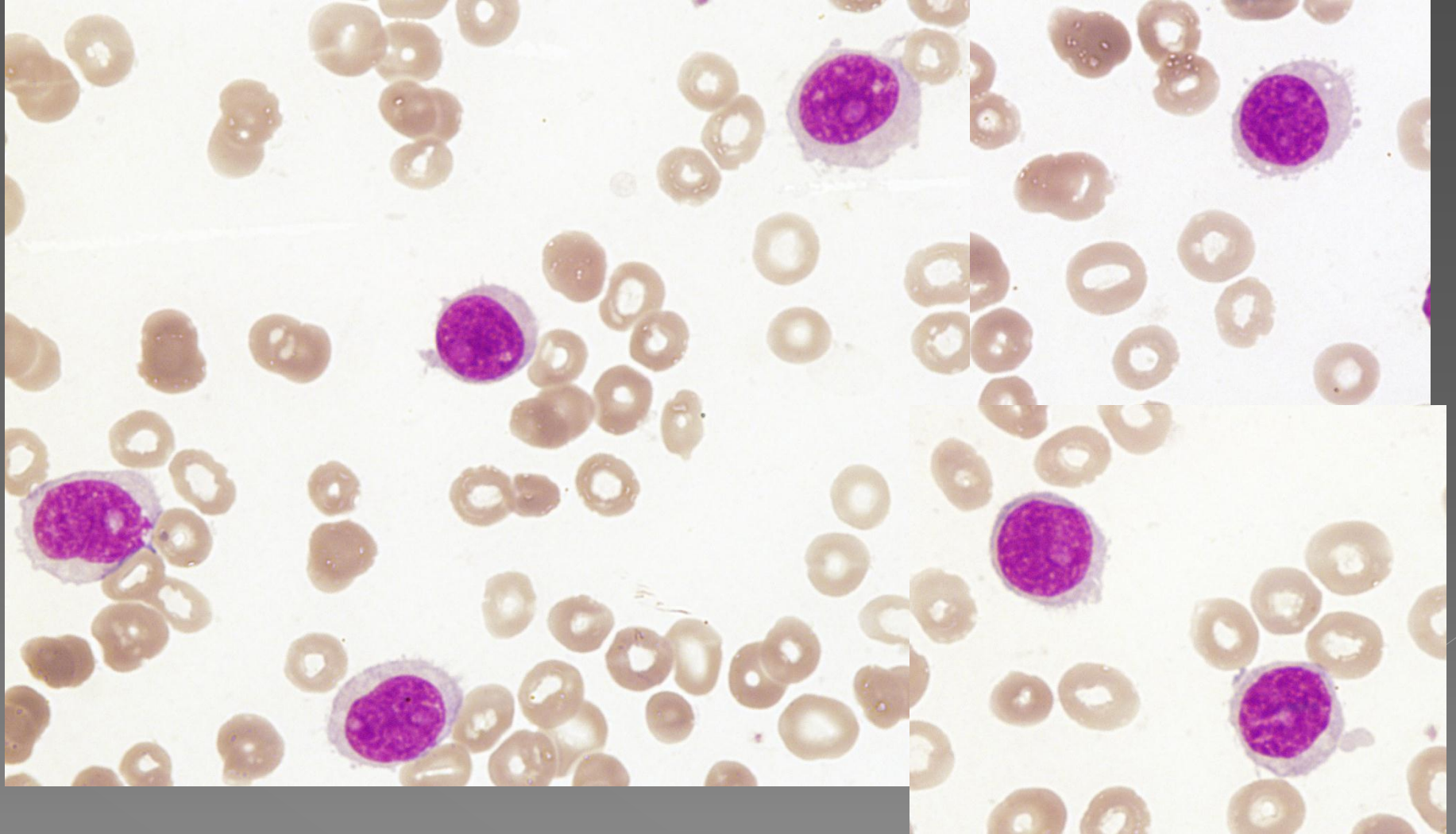
Vlasatobuněčná leukémie



Vlasatobuněčná leukémie



Variantní HCL



Vyzrálé neoplázie z B řady - WHO

- CLL/SCL
- B-buněčná PLL
- lymfoplazmocytoidní lymfom
- splenický lymfom z marginální zóny
- vlasatobuněčná leukémie
- myelom
- MGUS
- solitární plazmocytom kosti
- extraoseální plazmocytom
- primární amyloidóza
- choroba těžkých řetězců
- MALT-lymfom
- nodální B lymfom z marginální zóny
- folikulární lymfom
- lymfom z plášťové zóny
- difusní velkobuněčný B lymfom
- mediastinální velkobuněčný B lymfom
- intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- primární lymfom výpotků
- Burkitův lymfom/leukémie

Mnohočetný myelom

- charakterizován přítomností monoklonálního proteinu v séru, destrukcí skeletu s osteolytickými lézemi, patologickými frakturami, bolestmi kostí a postižením kostní dřeně
- dg. je založena na kombinaci patologických, radiologických a klinických znaků

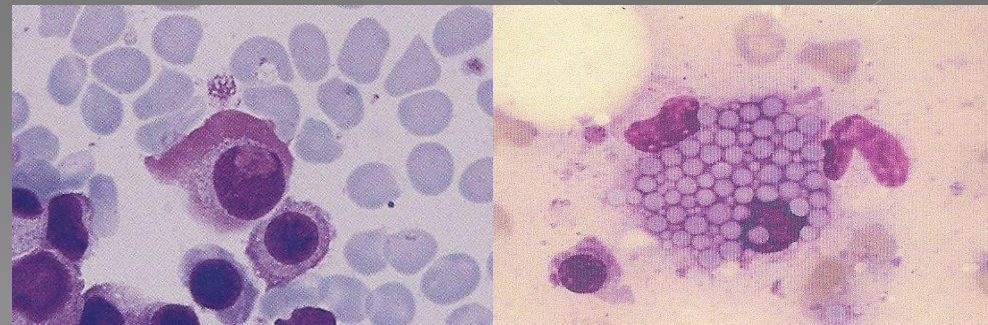
Mnohočetný myelom

- postižení kostní dřeně je jedno z diagnostických kritérií
- nemusí být difusní infiltrace (a tudíž pozitivní nález v myelogramu)
- jako hlavní kritérium nad 30% plazmocytů (ale záleží na morfologii)
- myelomové buňky – od zralých forem nerozeznatelných od normálních plazmatických buněk až k nezralým buňkám
- 10% pacientů- morfologie plazmablastů- špatná prognóza

Mnohočetný myelom

Morfologie:

- zralé plazmatické buňky- oválné, s kulatým excentrickým jádrem, jádro bez jadérek s abundantní bazofilní cytoplazmou
- nezralé pl. bb.- disperzní jaderný chromatin, vysoký N/C poměr a patrné jadérko (plazmablasty)
- Russelova tělíška, plamenné buňky, Mottovy buňky, Dutcherova tělíška (invaginace cytoplazmy)



Mnohočetný myelom- diagnostická kritéria

Symptomatický MM

- monoklonální protein v séru či moči (více než 30 g/l IgG nebo více než 25 g/l IgA nebo přítomnost lehkých řetězců v moči)
- klon plazmatických buněk v KD, obvykle přesahující 10%
- poškození orgánů vztažených k on. (hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze)

Doutnající MM

- Monoklonální protein v séru (nad 30 g/l)
- a nebo
- 10% a více klonálních plazmatických buněk v KD
 - žádné poškození orgánů , žádné kostní léze

Plazmocelulární leukémie

- Počet cirkulujících plazmatických buněk v periferní krvi převyšuje 2,0 G/l nebo 20% bílých krvinek
- Morfologicky:
 - lymfoplazmocytoidní elementy
 - plazmatické buňky
 - plazmablasty
- Imunofenotypizace: vše negativní (pro T,B i myeloidní řadu), pozitivní jen CD38 a Cylg

Vyzrálé neoplázie z B řady - WHO

- CLL/SCL
- B-buněčná PLL
- lymfoplazmocytoidní lymfom
- splenický lymfom z marginální zóny
- vlasatobuněčná leukémie
- myelom
- MGUS
- solitární plazmocytom kosti
- extraoseální plazmocytom
- primární amyloidóza
- choroba těžkých řetězců
- MALT-lymfom
- nodální B lymfom z marginální zóny
- folikulární lymfom
- lymfom z plášťové zóny
- difusní velkobuněčný B lymfom
- mediastinální velkobuněčný B lymfom
- intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- primární lymfom výpotků
- Burkittův lymfom/leukémie

Folikulární lymfom v leukemické fázi

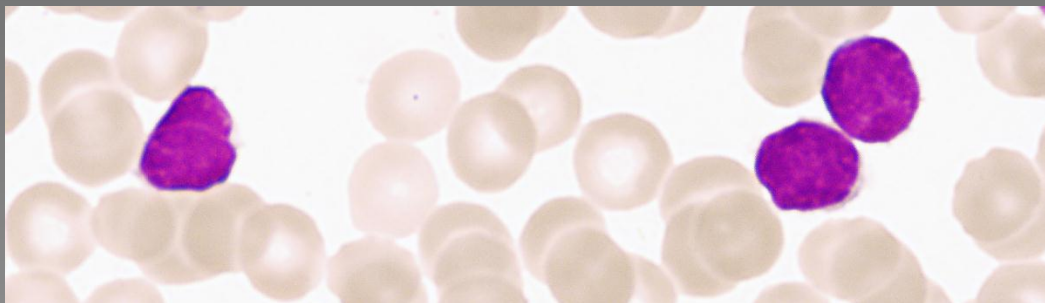
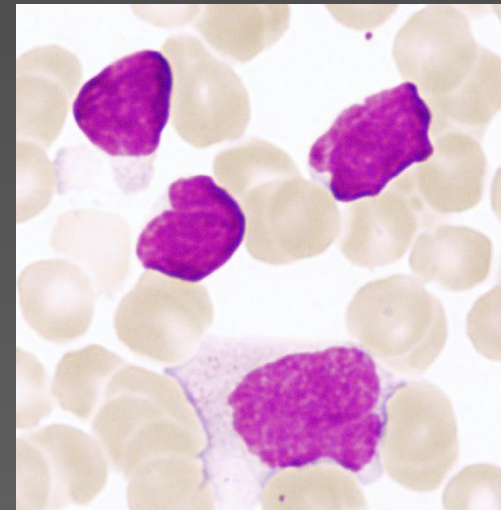
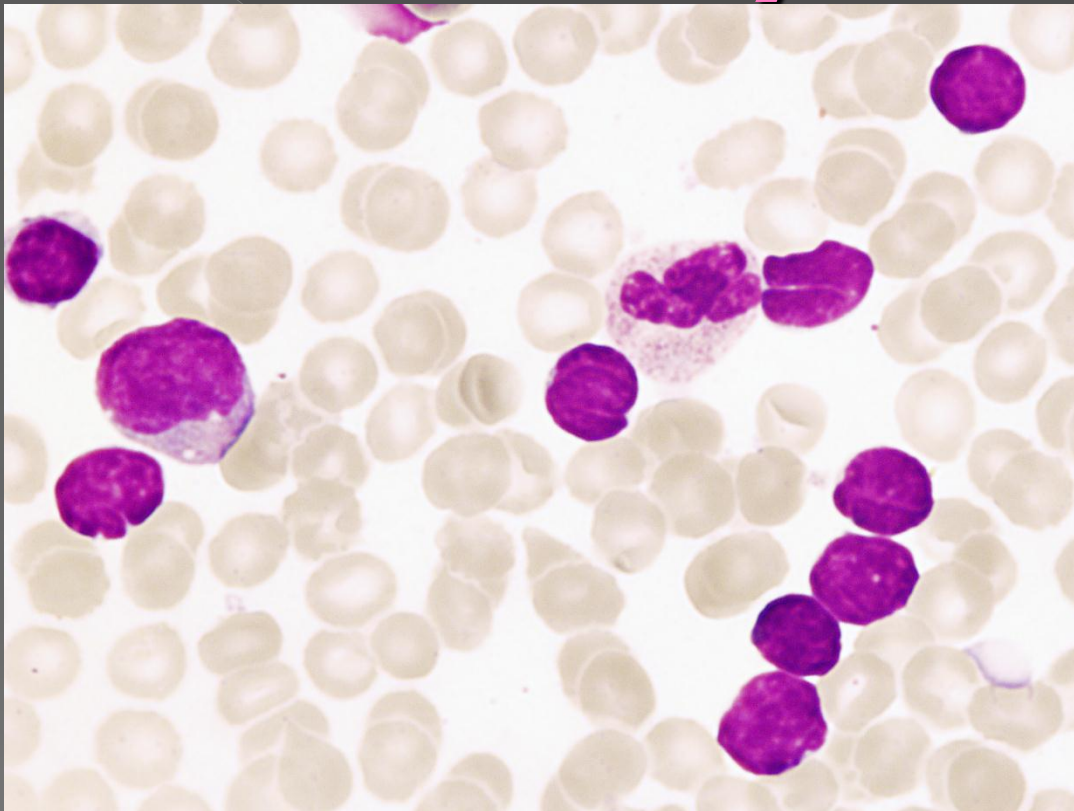
- predominantně postižení lymfatických uzlin, ale také sleziny, kostní dřeně, periferní krve
- většina FL má jistý stupeň postižení kostní dřeně
- 10-15% má lymfocytózu (obvykle mezi 30 až 100 G/l), zastoupení mezi pacienty s lymfocytózou je 8%
- imunofenotypizace: skóre CLL je obvykle 0-1, CD5 je obvykle negativní
- cytogenetika: t(14;18)(q32;p21) (80%), +7 (20%), +18(20%), BCL2 přestavba (80%)

Folikulární lymfom v leukemické fázi

šest cytologických rysů FL:

- buňky FL jsou velmi malé (jako erytrocyt)
- prakticky neviditelná cytoplazma
- vysoký N/C poměr (1,1 max. 1,2)
- jaderný chromatin je hladký, není patrné jadérko
- zevní linie jádra je nepravidelná a hranatá (úhlatá)
- velká část lymfocytů má hluboké a úzké (až vlasové) štěpení (až tvar kávového zrna)

Folikulární lymfom



centrocyty

- malé buňky, vysoký N/C
 - „hrnatá“, štěpená jádra
 - vzhled „kávového zrna“
- centroblasty

Mantle cell lymfom v leukemické fázi

- postižení periferní krve, dřeně a sleziny je časté
- zjevná leukémie je pozorována ve 25% případů
- zastoupení MCL z případů lymfocytózy je 5%

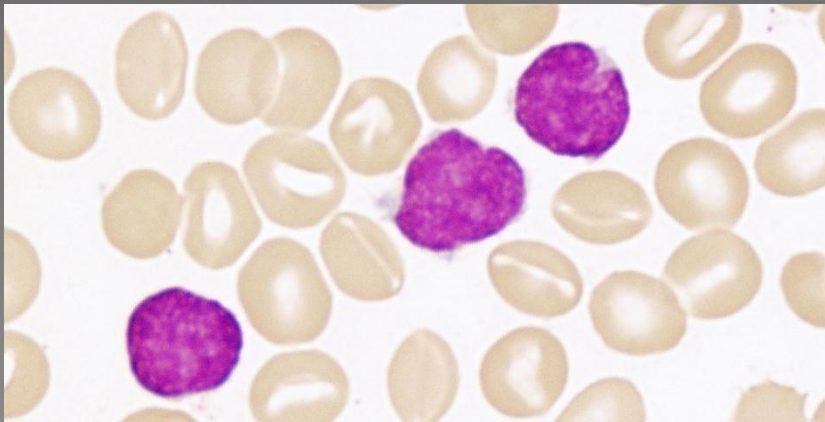
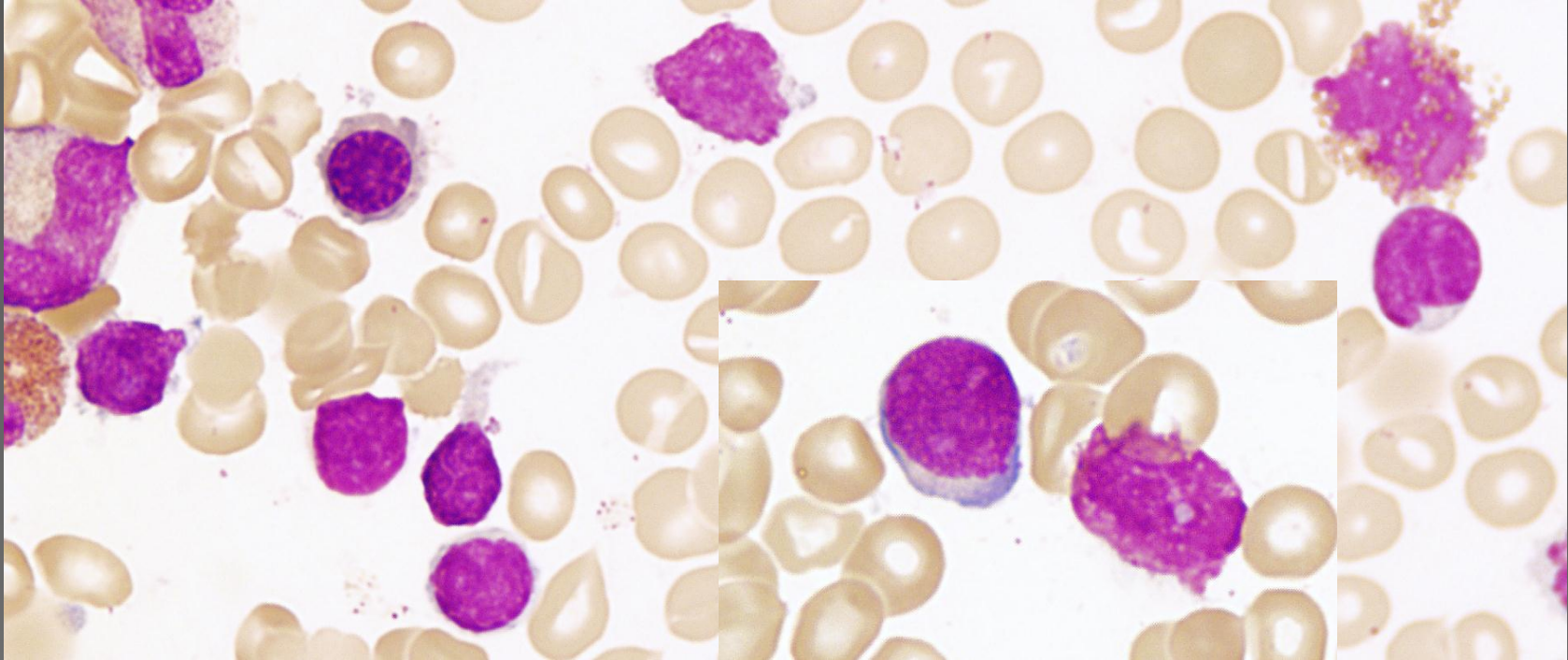
Mantle cell lymfom v leukemické fázi

- morfologie:
 - větší a více pleiomorfní než buňky CLL
 - střední velikost, variabilní množství cytoplazmy a zřetelně nepravidelné jádro, někdy štěpené (zářezy kratší než FL), typické je "fish mouth indentation"
 - chromatin není denzní ale tečkovaný a jemný, jadérka mohou být patrna ,ale zřídka prominující
 - někdy velké až blastické buňky (vypadají až jako AL)

Mantle cell lymfom v leukemické fázi

- CLL skóre okolo 1, buňky jsou CD5 pozitivní, ale Smlg je silná, FMC7 a CD79b jsou pozitivní
- charakteristická translokace t(11;14) (13q;32q) ve více než 80% případů - FISH, protein - cyklin D1 - protein zahrnutý do kontroly buněčného cyklu - je možné prokázat v buněčné suspenzi imunofenotypizací a/nebo imunohistochemií

Lymfom plášťové zóny (MCL)



polymorfní lymfoidní buňky různé velikosti
krátké jaderné zářezy typu „fish mouth
intendation“

mohou být patrna jadérka
blastoidní varianta – jemná struktura
jaderného chromatinu, zřetelné nukleoly

Splenický lymfom z marginální zóny (SLMZ)

- FAB- splenický lymfom s cirkulujícím vilózními lymfocyty (SLVL)
- různý stupeň lymfocytózy v periferní krvi - obvykle 10 - 30 G/l, většinou více než 50% lymfocytů; je častější než se dříve myslelo (9% pacientů s lymfocytózou)
- starší pacienti, většinou se splenomegalií (90%), lymfadenopatie je vzácná, 1/3 až 1/2 pacientů má lehkou (< 20 g/l) monoklonální gamapatii v séru nebo moči

Splenický lymfom z marginální zóny

- lymfocyty jsou lehce větší než u CLL
- lymfocyty mají vysoký N/C poměr
- lymfocyty mají nepravidelnou jadernou membránu s krátkými a tenkými vlásky, malá část lymfocytů má více cytoplazmy a delší vlásky připomínající HCL
- jádra jsou často oválná, mají chomáčkovitý chromatin , asi v polovině případů patrné jadérko

Splenický lymfom z marginální zóny

- některé lymfocyty (asi 10%) mají bazofilní cytoplazmu (předpokládá se lymfoplazmocytoidní diferenciace)
- v případě monoklonální gamapatie lze nalézt v cytoplazmě granula
- protažené buňky s vlásky na pólech buňky vždy musí vzbudit podezření (ne ve směru nátěru)

Splenický lymfom z marginální zóny

- při vyšetření kostní dřeně není na rozdíl od HCL s obtížemi získat buněčně dosti bohatý vzorek, obvykle není zmnožený počet lymfocytů, je-li, pak jsou přítomny lymfocyty obdobné morfologie
- TRAP je negativní
- CLL skóre je 0-1 (Smlg++, CD20+, CD79a+, CD5-, CD23-, CD10-, FMC7)

Vyvrálé neoplázie z T a NK řady - WHO

S leukemickou diseminací:

- T buněčná PLL
- T buněčná LGL
- agresivní NK buněčná leukémie
- T-leukémie/lymfom dospělých

Kožní:

- mycosis fungoides
- Sezary syndrom
- primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

Jiné extranodální:

- extranodální NK/T lymfom nosní typ

- T buněčný lymfom s enteropatií
- hepatosplenický T buněčný lymfom
- T buněčný lymfom napodobující podkožní panikulitidu

Nodální:

- angioinunoblastický T lymfom
- periferní T buněčný lymfom
- anaplastický velkobuněčný lymfom

Neoplázie nejasného stadia diferenciace:

- blastický NK buněčný lymfom

LGL leukémie

- klonální proliferace buněk, které se svým vzhledem neodlišují od velkých granulovaných lymfocytů běžných v periferní krvi
- dva typy: cytotoxické T lymfocyty a NK buňky - odlišení možné imunofenotypizací

LGL leukémie

- LGL > 2G/l (ale reaktivní lymfocytóza má často hodnoty až do 5G/l), neutropenie
- Morfologie: buňky s kulatým nebo oválným jádrem, středně kondenzovaným chromatinem, v buňce excentricky. Objemná cytoplazma (nízký N/C poměr), světle bazofilní, s různě početnými jemnými i hrubými azurofilními granuly. U NK jsou lymfocyty o něco větší než LGL.

LGL leukémie

Cytochemie:

- silná reakce na kyselou fosfatázu

Klinika:

- u NK- LGL leukémie je více progresivní průběh, zatímco T-LGL mají naopak velmi pozvolný nárůst leukemických elementů v dlouhých časových intervalech

LGL leukémie

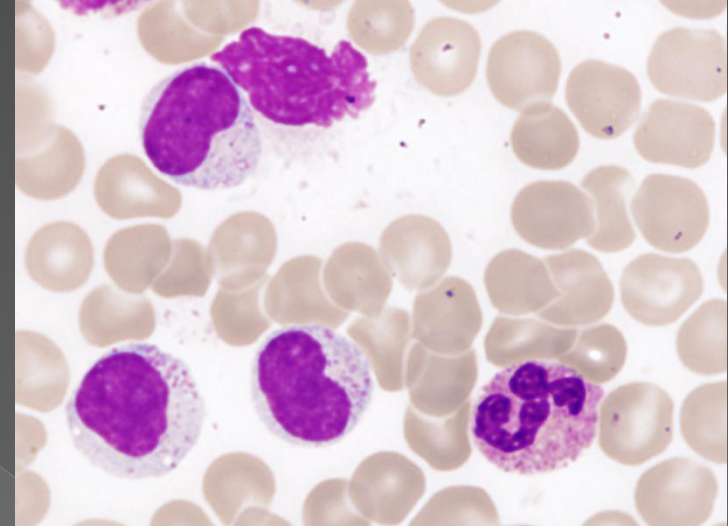
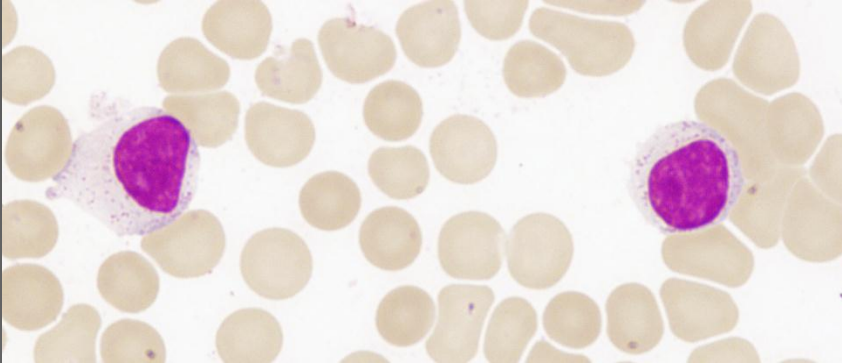
Aspirační biopsie:

Variabilní infiltrace dřeně morfologicky identickými lymfocyty, normální zastoupení neutrofilů, chybí zralá stadia

Histologie:

Infiltrace je přítomna ve všech případech, ty však nemají žádné specifické rysy - malé a střední lymfocyty zejména intersticiálně, granula nejsou viditelná v tenkých prstencích cytoplazmy. U NK agresivní formy často reaktivní makrofágy s hemofagocytózou.

Leukémie z LGL



- nejméně $2 \times 10^9/l$ LGL
- k odlišení LGL lymfocytózy požadováno $5 \times 10^9/l$ LGL (cytologicky s jistotou nelze odlišit klonální x neklonální)
- cytologicky nelze s jistotou rozlišit T-cell či NK (u NK častější morfologické odchylky)

T-buněčná leukémie/ lymfom dospělých

- 65% případů má akutní průběh, 10% je doutnající a chronických ATLL a 25% nemocných má uzlinové postižení bez infiltrace kostní dřeně a/nebo periferní krve
- na základě imunocytogenetických vyšetření bylo stanoveno, že nádorová populace vychází z relativně zralých T buněk, nikoli prekurzorových

T-buněčná leukémie/lymfom dospělých

Periferní krev:

- polymorfní elementy co do tvaru a velikosti, N/C poměru a stupně vyzrálosti jaderného chromatinu
- cytoplazma chudá až středně bohatá, někdy více bazofilní
- jádra různého tvaru včetně hluboce štěpených, či tvaru květiny, příp. cerebriformní, i gigantické buňky s konvolutovaným či cerebriformním jádrem

T-buněčná leukémie/lymfom dospělých

Aspirační biopsie: různý stupeň infiltrace
nádorovými elementy

Histologie: Infiltráty intersticiální, fokální, difusní,
výjimečně paratrabekulární. Některé infiltráty
obsahují především malé buňky, jiné velké
elementy se 2-5 jaderky. U malých elementů
jsou jádra pleiomorfni. Charakteristickým rysem
je resorpce kosti a zmnožení osteoklastů.

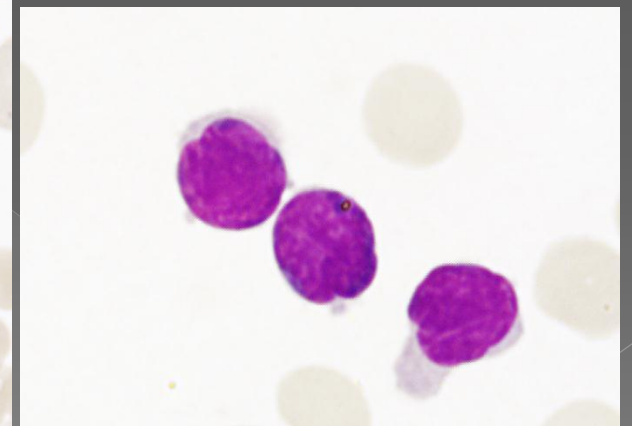
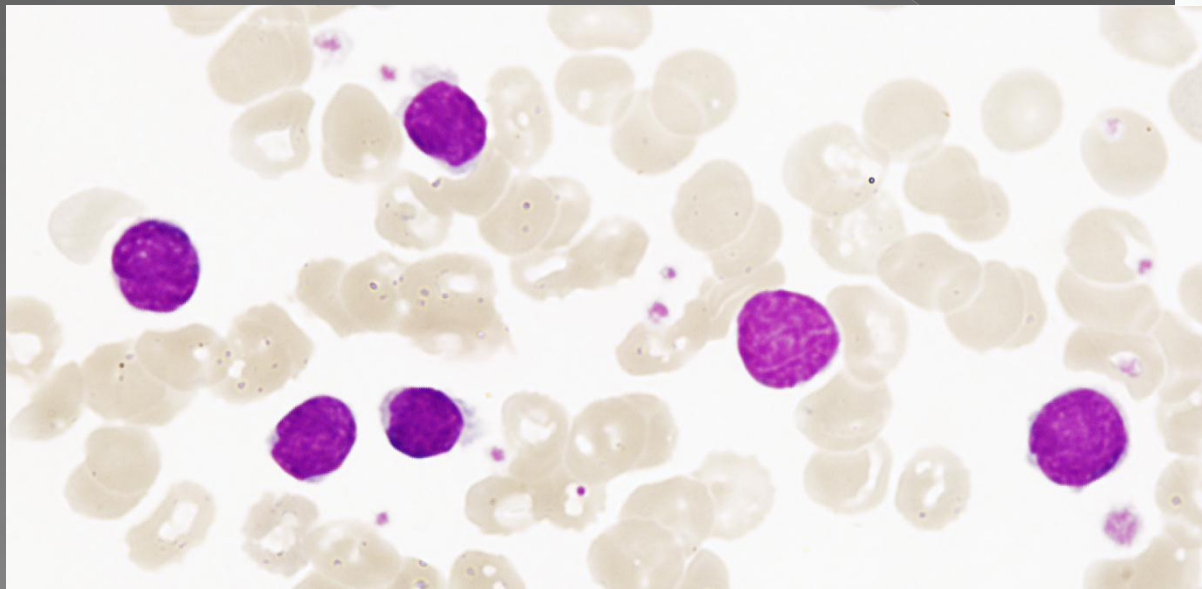
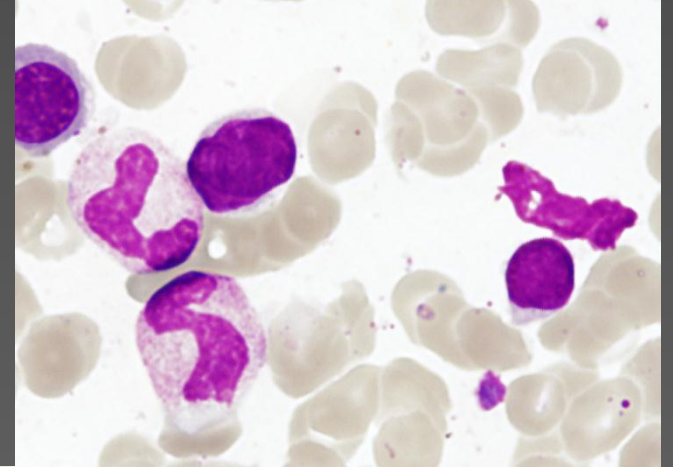
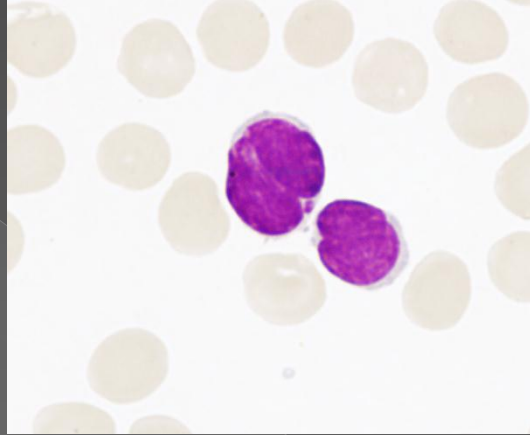
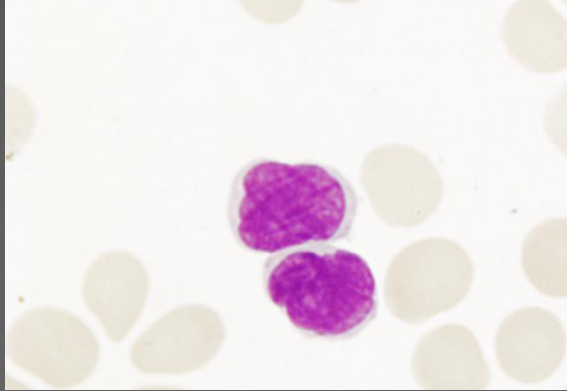
Sézaryho syndrom

- generalizovaný zralý T- lymfom, char. erythrodermií, lymfadenopatií a neoplastickými T-lymfocyty v periferní krvi
- úzký vztah ke kožnímu lymfomu mycosis fungoides
- exfoliativní dermatitis, lymfomatosní infiltrace epidermis a svrchní dermis zvláště ve tváři, dlaních a chodidlech
- bývá lymfadenopatie a splenomegalie

Sézaryho syndrom

- V periferní krvi nález cerebriformních Sézaryho buněk - vysoce konvolutované jádro s hlubokými zářezy může být obtížné identifikovat světelným mikroskopem, malé buňky jsou mnohem častější než velké
- Kostní dřeň není postižena v časných fázích onemocnění

Sézaryho syndrom



malé Lutznerovy buňky
velké Sézaryho buňky

Příčiny lymfocytózy

nenádorové

- autoimunitní choroby
- reakce přecitlivělosti
- infekce
- cvičení
- hypertermie
- stres, trauma
- po splenektomii
- GVHD
- choroba Kikuchi-Fujimoto
- persistentní polyklonální B lymfocytóza
- monoklonální B lymfocytóza?

nádorové (s lymfocyty > 5x10⁹/l)

- | | |
|--------------------|------|
| ○ CLL/SLL | 48%* |
| ○ SMZL | 9% |
| ○ HCL | 8% |
| ○ FL | 8% |
| ○ MCL | 5% |
| ○ LGL (T-cell) | 2-3% |
| ○ T-PLL | 2% |
| ○ B-PLL | 1,5% |
| ○ SS | 1% |
| ○ vHCL | 1% |
| ○ ATLL, LPL a jiné | <1% |

Morfologie nálezů provázených lymfocytózou

- prakticky není možný jednoznačný diagnostický závěr
 - > nelze odlišit klonální vs neklonální lymfocytózu
 - > nelze s jistotou odlišit T a B původ lymfoproliferace
 - > nelze odlišit s jistotou řadu diferenciálně diagnostických variant (morfologické hodnocení může jen vyslovit podezření na některou jednotku)
- diagnostika musí být doplněna histologickým vyšetřením a/nebo vyšetřením imunofenotypizací
- u CLL napomůže rozlišit typickou a atypickou formu (prognostický význam?)

Hodgkinův lymfom

- Hodgkinův lymfom s nodulární lymfocytární predominancí
- Klasický Hodgkinův lymfom
 - Typ nodulární sklerózy
 - Typ smíšené buněčnosti
 - Klasický Hodgkinův lymfom bohatý na lymfocyty
 - Typ lymfocytární deplece

M.Hodgkin

- obvykle postihuje lymfatické uzliny
- většina postižených mladšího věku
- postižené tkáně obvykle obsahují malé množství velkých mononukleárních a multinukleárních nádorových buněk (označovaných jako Hodgkin nebo Reed-Sternbergovy buňky)
- nádorové buňky jsou obvykle obklopeny T-lymfocyty rozetovým způsobem
- tvoří cca 30% lymfomů

Klasifikace lymfoproliferací z B řady

Leukémie:

- Chronická lymfatická leukémie (CLL)
 - > typická CLL
 - > atypická CLL
 - s více než 10% prolymfocytů (CLL/PLL)
 - se směsí štěpených a velkých buněk
- B prolymfocytární leukémie (> 55% proly)
- Hairy cell leukémie
 - > klasická forma
 - > variantní forma
- Plazmocelulární leukémie

Klasifikace lymfoproliferací z B řady

Syndromy lymfom/leukémie

- splenický lymfom s vilózními lymfocyty
- lymfoplazmocytní lymfom
- folikulární lymfom
- mantle cell lymfom

Klasifikace lymfoproliferací z T řady

Leukémie:

- T buněčná LGL
- T-prolymfocytární leukémie
 - > typická
 - > malobuněčná varianta
 - > varianta ze „Sézaryho“ buněk

Klasifikace lymfoproliferací z T řady

Syndromy leukémie/lymfom

- Adult T-cell leukaemia/lymfom
- Sezaryho syndrom
- Periferní T-buněčné NHL