

## **Gewebsmastzellenzahl bei Immunocytom und chronischer lymphatischer Leukämie**

R. Satodate, E.-W. Schwarze und K. Lennert

Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Institut für Pathologie, Universität Kiel, Hospitalstr. 42, D-2300 Kiel 1, Bundesrepublik Deutschland

### **Tissue Mast Cell Count in Immunocytoma and Chronic Lymphocytic Leukemia**

**Summary.** The amount and distribution of tissue mast cells in the three subtypes of immunocytoma (IC) were studied in lymph nodes of 58 cases and compared with the findings on 34 cases of chronic lymphocytic leukemia (CLL). There were significantly more mast cells in the lymphoplasmacytic and lymphoplasmacytoid subtypes of IC than in CLL. The median mast cell count for the polymorphic subtype of IC was also greater than that for CLL; however, this difference was not statistically significant. Tissue mast cells were diffusely distributed in the lymph nodes in IC, whereas they were chiefly located in the sinus in CLL. Moreover, the cells themselves and their granules were generally larger in IC. Increase in the number and altered distribution of the tissue mast cells in histological sections are therefore diagnostic aids for distinguishing IC from CLL.

**Key words:** Immunocytoma – Malignant lymphoma, lymphoplasmacytoid – Chronic lymphocytic leukemia – Tissue mast cell count and distribution – Differential diagnostic parameters in lymph node biopsies.

### **Einleitung**

Die chronische lymphatische Leukämie (fortan CLL) ist als ein malignes lymphocytisches Lymphom definiert, dessen diagnostisches Merkmal das gleichzeitige Vorkommen von Lymphocyten und Lymphoblasten ist (Lennert, 1963; Lennert et al., 1975). Das Immunocytom (fortan IC) ist in allen seinen Erscheinungsformen ein ebenfalls gemischtzelliges, überwiegend lymphocytisches

malignes Lymphom. Dessen häufigster Typ ist das lymphoplasmocytoide Immunocytom (Stein et al., 1974). Hier finden sich neben Lymphocyten und lymphoiden Zellen plasmocytoide und einzelne immunoblastenähnliche Zellen. Typische Plasmazellen kommen nicht oder nur vereinzelt vor. Treten bei im übrigen vergleichbarer Cytologie typische Plasmazellen in den Vordergrund, so liegt der plasmocytische Typ des IC vor. Der polymorphe Typ des IC ist durch ein sehr unruhiges cytologisches Bild gekennzeichnet, in dem neben den vorgenannten Zellen reichlich Immunoblasten und daneben eventuell noch Keimzentrumszellen (Centroblasten und Centrocysten) vorkommen (Lennert et al., 1975). Bei allen Typen des IC können intranukleäre und/oder intracytoplasmatische PAS-positive Einschlüsse gefunden werden, die nachweislich Immunglobuline darstellen (Diebold et al., 1971; Stein et al., 1974).

Der lymphoplasmocytoide Typ des IC steht cytomorphologisch der CLL sehr nahe, so daß die Abgrenzung dieser beiden Entitäten differentialdiagnostisch schwierig sein kann. Im Folgenden soll gezeigt werden, daß hier die Zahl und die Verteilung der Gewebasmastzellen im Lymphknoten-Schnittpräparat eine differentialdiagnostische Hilfe darstellen können.

## Material und Methoden

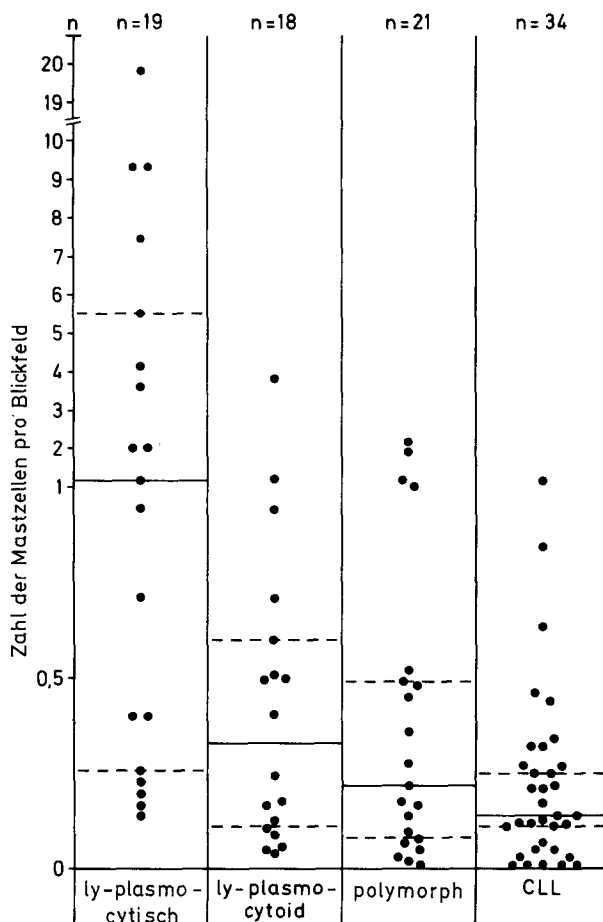
In die vorliegende Studie wurden 58 Fälle mit IC (18 Fälle vom lymphoplasmocytoiden, 19 Fälle vom lymphoplasmocytischen und 21 Fälle vom polymorphen Typ) aufgenommen und 34 Fällen mit CLL gegenübergestellt.

Hierbei handelte es sich um Lymphknoten-Biopsien, die routinemäßig dem Institut für Pathologie der Universität Kiel oder konsiliarisch dem Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie formalinfixiert zugesandt worden waren. Wir ermittelten in 4  $\mu$  dicken, Giemsa-gefärbten Paraplastschnitten die Mastzellenzahl. Mit 25fachem Objektiv und 10fachem W-Okular wurde in einem Zeiss-Mikroskop die Zahl der Mastzellen bestimmt. Dabei wurde jeweils eine Fläche von 0,4 mm<sup>2</sup> erfaßt. Der Schnitt wurde nur dann verwertet, wenn wenigstens 25 Blickfelder auswertbar waren, d.h. wenn der Schnitt mindestens 10 mm<sup>2</sup> Flächeninhalt besaß. Im übrigen wurde die Zählung nicht begrenzt, d.h. es wurden alle Blickfelder ausgezählt, selbst wenn der Schnitt sehr groß war. Aus den gefundenen Zahlen wurde dann ein Mittelwert gebildet, der den Fällen der Abbildung 1 und der Tabelle 1 zugrunde liegt.

Die Meßwerte wurden nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney mit einer Rangaufteilung auf  $\alpha=0,05$  bei zweiseitiger Fragestellung statistisch geprüft (vgl. Sachs, 1974).

## Ergebnisse und Besprechung

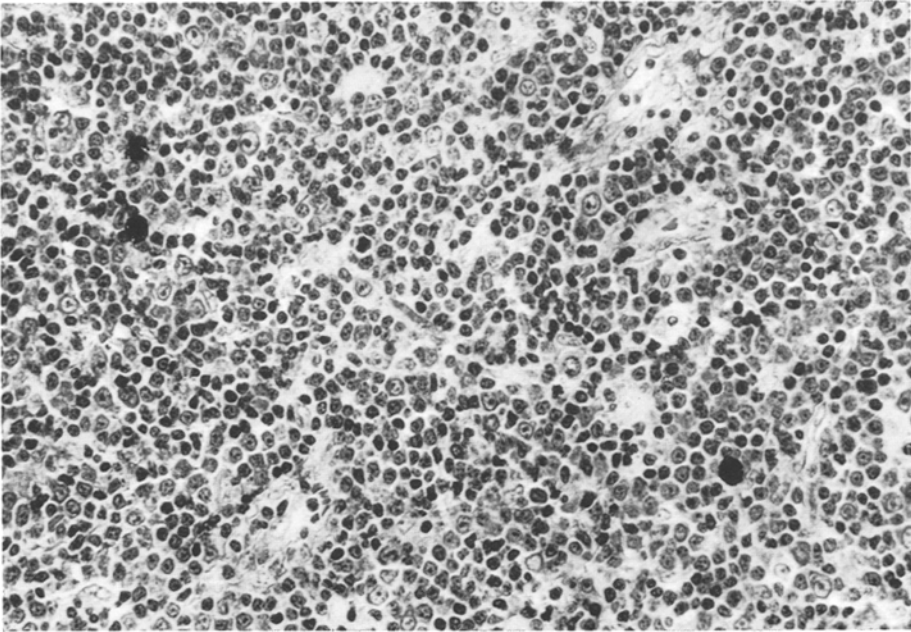
Die pro Blickfeld ermittelte Mastzellenzahl eines jeden Falles ist in der Abbildung 1 angegeben. In der Tabelle 1 sind die verschiedenen Typen des IC untereinander verglichen und der CLL gegenübergestellt. In allen Gegenüberstellungen enthält die jeweils erstgenannte Entität statistisch gesichert mehr Mastzellen als die zweitgenannte, wobei der empirische  $\hat{z}$ -Wert jeweils oberhalb des kritischen  $z$ -Wertes liegt. Nur zwischen lymphoplasmocytoidem IC und polymorphem IC sowie zwischen polymorphem IC und CLL bestand kein statistisch gesicherter Unterschied.



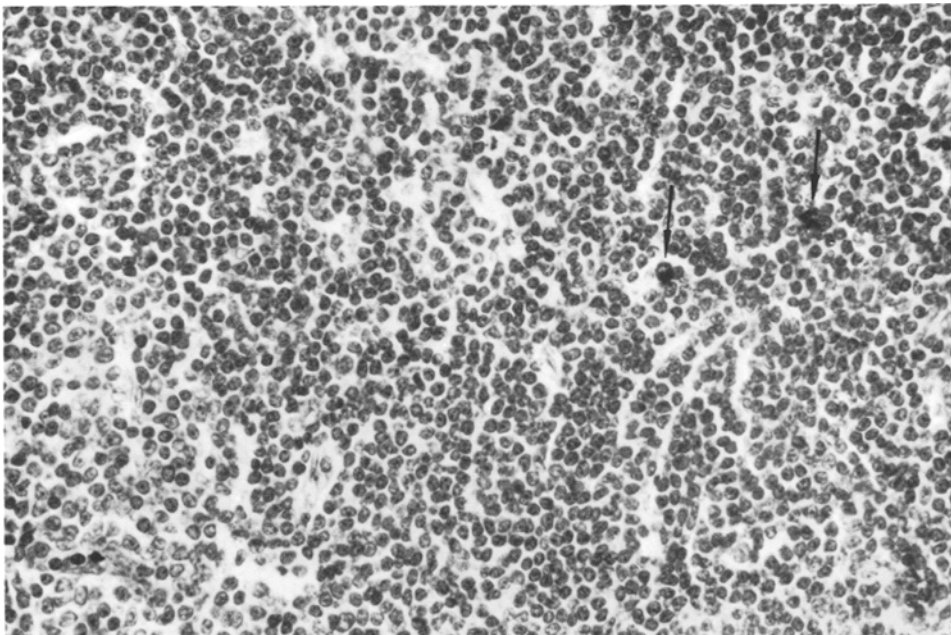
**Abb. 1.** Gewebsmastzellen-Zahl jedes Falles von Immunocytom, getrennt nach den verschiedenen Subtypen, und von CLL. — Mastzellenzahl pro Blickfeld in der Kombination des Objektivs 25 × und der Okulare 10 ×-W im Zeiss-Mikroskop. Stichprobenmedianwerte (—) mit den 94% Vertrauensgrenzen (---) für die Medianwerte der Grundgesamtheiten

**Tabelle 1.** Empirischer  $\hat{z}$ -Wert errechnet für die Kombinationen der verschiedenen Typen des Immunocytems (IC) untereinander und für die Kombinationen der verschiedenen IC-Typen mit der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Die kursiven  $\hat{z}$ -Werte geben einen signifikanten, statistisch gesicherten Unterschied zugunsten der in jeder Kombination jeweils erstgenannten Entität an

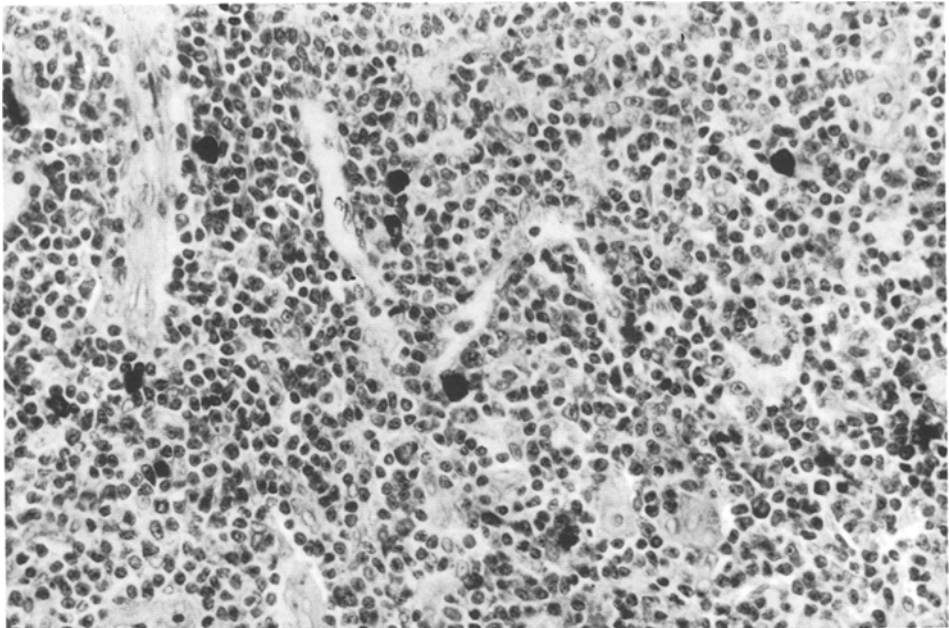
Kombination	Empirischer $\hat{z}$ -Wert (kritischer z-Wert = 1,96, $\alpha = 0,05$ , zweiseitig)
Lymphoplasmocytisches IC/lymphoplasmocytoides IC	2,72
Lymphoplasmocytisches IC/polymorpher Typ des IC	3,07
Lymphoplasmocytoides IC/polymorpher Typ des IC	0,63
Lymphoplasmocytisches IC/CLL	4,46
Lymphoplasmocytoides IC/CLL	1,99
Polymorpher Typ des IC/CLL	1,51
Immunocytom (alle Typen)/CLL	3,48



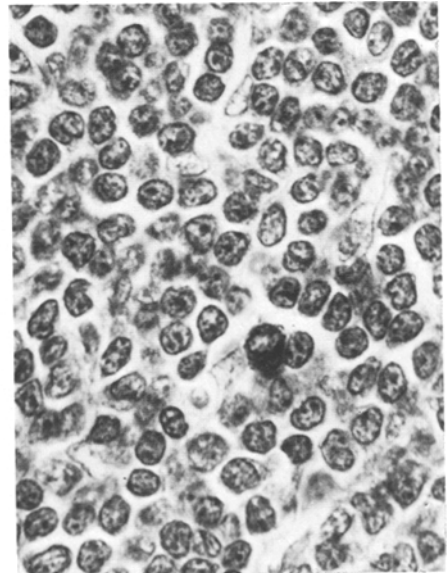
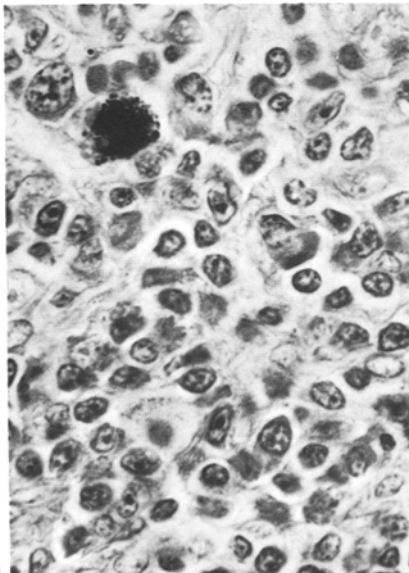
**Abb. 2.** Lymphoplasmocytoides Immunocytom. Über den Schnitt verteilt mehrere große Gewebsmastzellen (links oben 2, rechts unten 1 GMZ). Giemsa. 350 ×



**Abb. 3.** Chronische lymphatische Leukämie. Zwei relativ kleine Gewebsmastzellen im rechten Bild-drittel (Pfeile); links unten Teil eines Proliferationszentrums. Giemsa. 350 ×



**Abb. 4.** Lymphoplasmocytisches Immunocytom. Über den Schnitt verteilt zahlreiche mittelgroße und große, grobgranulierte Gewebsmastzellen (insgesamt 9 GMZ). Giemsa. 350 ×



a

b

**Abb. 5. a** Lymphoplasmocytisches Immunocytom, Ausschnitt aus Abbildung 4. Große, grobgranulierte Gewebsmastzelle neben Lymphocyten, Plasmazellen und Plasmoblasten. Giemsa. 880 ×. **b** Chronische lymphatische Leukämie, Ausschnitt aus Abbildung 3. Kleine, feingranulierte Gewebsmastzelle umgeben von Lymphocyten. Giemsa. 880 ×

Die Reihenfolge der Medianwerte (der maximalen Werte und der minimalen Werte) der Mastzellenzahl pro Blickfeld ist wie folgt anzugeben: lymphoplasmocytischer Typ > lymphoplasmocytoider Typ > polymorpher Typ des IC > CLL. Mit einem nur wenig oberhalb des kritischen z-Wertes gelegenen empirischen  $\hat{z}$ -Wert sieht man bei dem lymphoplasmocytoiden IC mehr Mastzellen als bei der CLL.

Gewebsmastzellen finden sich in der Mehrzahl der Fälle mit CLL gehäuft im Randsinus bzw. subkapsulär und/oder in den kapselnahen Trabekelabschnitten. Dagegen sind die Gewebsmastzellen bei allen Typen des IC (Abb. 2 und 4) über den Schnitt disseminiert. Sie finden sich jedoch vermehrt in der Nachbarschaft von neugebildeten Fasern und von gelegentlich nachweisbaren Bezirken einer hyalinisierten Fibrose oder einer Paramyloidablagerung. Auch scheinen die Mastzellen bei IC, insbesondere beim lymphoplasmocytischen Typ (Abb. 5a und 4), größer zu sein und gröbere Granula zu haben als bei der CLL (Abb. 5b und 3).

Es scheint eine Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Gewebsmastzellen und der Immunglobulinbildung, insbesondere der Bildung von IgM (unpublizierte eigene Befunde) zu bestehen. Für das histologische Bild der Makroglobulinämie Waldenström, die eine klinische Erscheinungsform des IC darstellt, ist die hohe Mastzellenzahl ein seit langem bekannter, charakteristischer Befund (Lennert, 1955; Lennert und Illert, 1959; Harrison, 1972). Eine streifige Fibrose und/oder eine balkige Hyalinose sind weitere für ein IC charakteristische Merkmale.

*Schlußfolgerung.* Vergleicht man im Lymphknoten-Schnittpräparat die Gewebsmastzellenzahl der verschiedenen Typen des IC mit der bei CLL (Tabelle 1), so ergibt sich für den lymphoplasmocytischen Typ ein hochsignifikanter Unterschied und für den lymphoplasmocytoiden Typ ein ebenfalls oberhalb des kritischen z-Wertes gelegener Wert. Zwischen dem polymorphen Typ des IC und der CLL besteht in der Gewebsmastzellenzahl kein signifikanter Unterschied. Während sich der lymphoplasmocytische Typ cytologisch gut von der CLL unterscheiden läßt, kann die Differentialdiagnose zwischen dem lymphoplasmocytoiden Typ des IC (Abb. 2) und der CLL (Abb. 3) schwierig sein. Hier erweisen sich die erhöhte Gewebsmastzellenzahl und die disseminierte Verteilung der Gewebsmastzellen im histologischen Schnitt als diagnostische Hilfen. Sie sprechen für das Vorliegen eines lymphoplasmocytoiden IC.

Herrn Dr. habil. Dr. rer. nat. L. Sachs (Abteilung Medizinische Statistik und Dokumentation der Christian-Albrechts-Universität Kiel) sind wir für seine Ratschläge in der statistischen Analyse zu großem Dank verpflichtet.

## Literatur

- Diebold, J., Zittoun, R., Fine, J.M., Tricot, G., Camilleri, J.P., Simon, F., Alcalay, M., Bousser, J.: Syndrome lymphoprolifératif avec production de macroglobuline IgM purement intracellulaire. *Nouv. Rev. franç. Hémat.* **11**, 429–433 (1971)
- Harrison, C.V.: The morphology of the lymph node in the macroglobulinaemia of Waldenström. *J. clin. Path.* **25**, 12–16 (1972)

- Lennert, K.: Die pathologische Anatomie der Makroglobulinämie Waldenström. Frankfurt. Z. Path. **66**, 201–226 (1955)
- Lennert, K.: Pathologisch-histologische Klassifizierung der malignen Lymphome. In: Leukämien und maligne Lymphome (Stacher, A., Hrsg.), S. 181–194. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1972
- Lennert, K., Illert, E.: Die Häufigkeit der Gewebasmastzellen im Lymphknoten bei verschiedenen Erkrankungen. Frankfurt. Z. Path. **70**, 121–131 (1959)
- Lennert, K., Mohri, N., Stein, H., Kaiserling, E.: The histopathology of malignant lymphoma. Brit. J. Haemat. **31**, (Suppl.), 193–203 (1975)
- Sachs, L.: Angewandte Statistik: Planung und Auswertung, Methoden und Modelle, S. 230–236. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Stein, H., Kaiserling, E., Lennert, K.: Lympho-plasmocytoid immunocytoma—a new entity of human non-Hodgkin's lymphoma. (Lecture) 10. Int. Congr. Int. Acad. Path., Hamburg 1974. Abstract Book p. 58, No. 122

*Eingegangen am 7. Mai 1976*