

## Klinická cytologie ve světě zvířat: 1. část.

### Úvod

#### **Výhody a nevýhody tenkojehelné aspirace (FNA)**

Cytologické vyšetření vzorků získaných FNA má několik nevýhod oproti histologickému vyšetření, ale má také různé výhody. Měli bychom zvážit, jestli získat vzorek chirurgickou biopsií pro histologické vyšetření nebo aspirační biopsií pro cytologické vyšetření. Pozitivní předpovědní hodnota cytologického vyšetření je vyšší než negativní předpovědní hodnota. Jinak řečeno absence maligních buněk v cytologických preparátech je méně spolehlivá, než přítomnost buněk tumorózních. Aspirace může vést k chybným tumor-negativním výsledkům. Aspirační jehla může být při aspiraci zavedena mimo tumor (třeba hned vedle tumoru), může trefit na nekrotickou část tumoru, na zanícenou část tumoru, tumor může být také tvořen buňkami, které jsou nesnadno oddělitelné, a proto jich v aspiraci najdeme velmi málo a při nejhorším je nenajdeme vůbec. Další nevýhodou FNA je to, že cytologie nám nic neřekne o histologické struktuře léze.

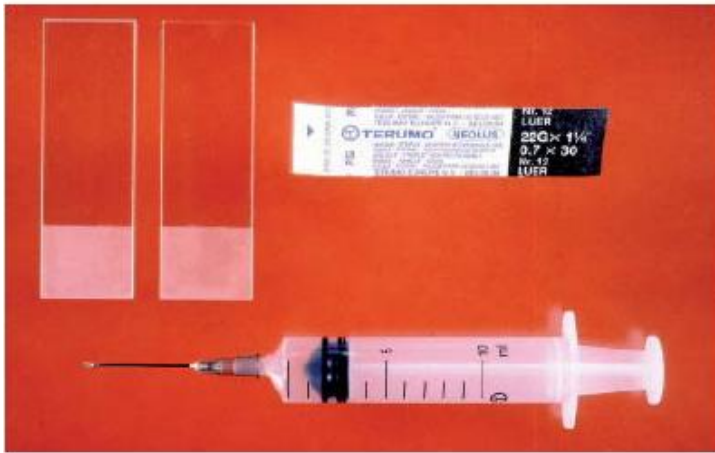
Atraktivitou FNA jsou tedy její výhody. Je to metoda snadno naučitelná. Je to levná a rychlá metoda. Výsledky jsou známy během půl až jedné hodiny. FNA také bývá prováděna bez anestézie, často již v průběhu klinického vyšetření. Vzorky nevyžadují nutnost okamžitého vyšetření, ale můžeme jejich vyšetření odložit na později. FNA můžeme získat z jedné léze mnoho vzorků, které můžeme využít jako monitoring terapie. Riziko rozšiřování metastáz FNA je zanedbatelné.

#### **Indikace pro provedení FNA**

Na základě cytologického vyšetření biopsie získané FNA je obvykle možné odlišit procesy zánětlivé a tumorózní, odlišit zánět akutní a chronický a odlišit tumor benigní a maligní. Je možné rozpoznat etiologické agens různých infekčních příčin zánětu (bakterie, kvasinky, houby a parazity, jako je toxoplazma nebo leishmania) a můžeme také klasifikovat mnoho tumorů. Kožní a podkožní masy, které nelze diagnostikovat pouhým fyzickým vyšetřením (adspekce, palpce), jsou výbornou indikací pro aspirační biopsii. Převážnou většinu kožních tumorů tak můžeme nejenom rozlišit, ale rovnou je klasifikovat (mastocytom, histiocytom, skvamocelulární karcinom (SCC), karcinom bazálních buněk – basaliom a melanom). Naopak u mezenchymální proliferace je často obtížné odlišit tumorózní proces a reaktivní proliferaci. Chronicky zanícená tkáň prezentuje malignitu a typ tumoru je často nejistý (fibrom/fibrosarkom, hemangiom/hemangiosarkom). V mnoha případech se nedá víc diagnostikovat, než „mezenchymální proliferace“. U mléčné žlázy se také setkáváme s problémy. Stimulovaná tkáň mléčné žlázy často obsahuje atypické buňky. Naproti tomu různé abnormality mízní uzliny (například metastázy v mízní uzlině) jsou snadno diagnostikovatelné. Pro zkušené cytology ještě zůstává mnoho dalších indikací pro FNA: prostatické změny, intersticiální změny v plicích, klinická podezření v játrech a ve slezině. Pro tyto indikace nicméně platí zvýšené riziko komplikací. Perkutánní biopsie plic nemůžeme považovat za zdařenou, pokud nezvládneme eventuelní komplikace.

## Technika FNA

Materiál potřebný k provedení FNA je velmi jednoduchý: několik sklíček s matným povrchem na konci, jednu jednorázovou inj. stříkačku a jehlu vel. 22 G (obr. 1).



**obr. 1** Minimálně potřebný materiál pro provedení FNA: několik sklíček s matnými konci pro popis, inj. stříkačka o objemu 10 ml, tenká jehla (22 G).

Důležitá jsou sklíčka s **matnými konci pro popis**. Obzvláště je-li děláno několik preparátů, je nešťastné jak pro veterináře, tak pro pacienta sklíčka zaměnit. Riziko záměny sklíček je větší, pokud si biopsii neprovádí sám cytolog a vzorky jsou ponechávány na pozdější posouzení. Nejlepší cestou je uchovávat společně s klíčky i popisovací tužku, protože i v průběhu fixace alkoholem se může popis smýt.

**Injekční stříkačky** používáme humánní. 20ti mililitrové stříkačky, které bychom měli použít, jsou většinou nepraktické z důvodu špatné manipulace zejména u neklidných pacientů (velká vzdálenost mezi lékařem a lézí). U malých stříkaček ale zase musíme píst táhnout do krajní polohy, abychom zajistili podtlak při aspiraci. Vhodným kompromisem jsou stříkačky o objemu 10 ml. V poslední době jsou na trhu speciální bioptické pomůcky (Cybio®), které byly pro tento účel speciálně vyvinuty (obr. 2).



**obr. 2** Speciální bioptická souprava (Cybio®) vyvinutá pro veterinární medicínu.

Někteří lékaři radí používat jen tenkou **jehlu** bez stříkačky jako takovou tenkojehelnou kapilární techniku, která je pohodlnější na manévrování a kontaminace krví je menší. Tato metoda je určitě efektivnější u odběru hematopoetické a epitelové tkáně, ale u mezenchymální tkáně je lepší použít stříkačku s podtlakem.

Je také chybou použít tlustou jehlu oproti tenké, kterou získáme vzorek lépe. Tlustou jehlou aspirujeme velké trsy buněk. Je obtížné z těchto vzorků vytvořit ideální nátěr. Buňky se

snadno poškodí, je obtížné je nabarvit a vyšetřit. Kromě toho silnou jehlou snadno aspirujeme krev. Ze zkušeností vyplývá, že nejlepší je použít jehlu 22 G. Použití silnější jehly nestojí za námahu, krom případu, kdy jehla 22 G je nevyhovující.

Anestezie při provádění FNA je zřídka kdy nutná. Ačkoli aspirace vzorků z hlavy je někdy bolestivá, zřídka je vyžadováno nějaké tlumení anestézií. Pacient musí být adekvátně umírněn chovatelem nebo veterinárním asistentem. Při aspiraci místo zbavíme chlupů a desinfikujeme. Jednou rukou zavedeme stříkačku s jehlou a druhou rukou vytvoříme podtlak 1 – 2 ml. Takovýto podtlak je obvykle dostačující pro aspiraci. Jehlu před vytažením nasměrujeme do požadovaných pozic, abychom získali reprezentativní vzorek. Jestliže nám v některém tom směru najednou vstoupí do stříkačky krev, raději jehlu vytáhneme a celý vpich zopakujeme na jiném místě s novou jehlou a novou stříkačkou. Krev nám překáží ve vyhodnocení vzorku. Před tím, než je jehla kompletně vytažena z masy, je potřeba uvolnit podtlak a nechat zase pístit klesnout na výchozí pozici. Mohlo by jinak dojít k natažení obsahu až do stříkačky a to by byl problém. Po vytažení jehly z masy uvolníme jehlu, nasajeme do stříkačky vzduch, pak nasadíme jehlu se vzorkem a obsah vyfoukneme na sklíčko.

Existuje několik metod pro správné rozetření materiálu po sklíčku, abychom získaly tenkou vrstvu neporušených buněk. Lze druhé sklíčko přiložit, potočit a tažením opět odstranit. Je popisováno také rozvinutí vzorku pomocí skalpelu nebo jehly, to ale vede často k poškození buněk. Vyhýbáme se metod, kdy je použita k rozvinutí vzorku kapka vody. Pro tyto situace volíme přiložení druhého sklíčka pod úhlem 45°, počkáme, než se materiál rozprostře po celém okraji druhého sklíčka a tahem od aspirátu vytvoříme tenkou vrstvu. Hlenovitý materiál roztíráme pomaleji jak materiál vodovitý.

Je vhodné odebrat několik aspirátů z různých míst útvaru. Minimálně ze středu a z jeho okraje, pokud je útvar veliký. Zvyšuje se tím reprezentativnost vzorku. Z okrajů léze získáme vzorek sice menších buněk, ale ty jsou více reprezentativní, nežli buňky rychle rostoucí, umístěné blíže středu léze, které častěji podléhají nekróze. To se také týká při aspiraci mízních uzlin, kde kontrolujeme přítomnost případné metastázy. U generalizované lymfadenopatie aspirujeme několik mízních uzlin. Některé mízní uzliny jsou ve svých středech nekrotické, což neumožňuje správnou interpretaci. Kromě toho aspirace podčelistních mízních uzlin je méně vhodná, protože tyto mízní uzliny jsou často reaktivní jako důsledek vedlejšího zánětlivého procesu v dutině ústní. Pravá příčina lymfadenopatie je tak maskována tímto vedlejším procesem.

## Exfoliativní cytologie

Kromě FNA z útvarů nebo z tkání orgánů, cytologických stěrů z povrchových lézí, můžeme také vorek získat jednou z následujících metod:

### I. Otisk

Otisk získáváme z lézi jako je *ulcus*, *exsudativní dermatitida*, *chirurgicky excidovaný materiál*. Otisk z kožní léze provedeme pevným přiložením sklíčka naproti léze.

Abychom zvýšili množství buněk, můžeme oživit kožní lézi seškrabem povrchu skalpelovou čepelkou. Otisk z chirurgicky odejmuté léze provádíme z prvního zářezu do tkáně po odstranění krve z tohoto povrchu gázou a opět tlačíme sklíčkem proti tomuto povrchu a zhotovíme takto několik otisků. Jsou-li otisky málo buněčné, lze opět povrch léze oživit skalpelem. Materiál z čepelky poté rozetřeme po sklíčku.

## II. *Tampón*

Vatovým tampónem odebíráme vzorky z uší a nosu a také z mukokutánních lézí. Materiál roztíráme ihned na sklíčko, ještě než zaschne.

## III. *Přímý stěr*

Tento stěr provádíme u povrchových kožních lézí, jako jsou *vezikuly*, *pustuly*, *cytologické stěry z pochvy* a můžeme si opět pomoci oživením pomocí skalpelu a opět rozetřením tohoto materiálu po sklíčku. Nicméně v případě vezikul a pustul je lepší tento materiál pod povrchem těchto lézí sebrat pomocí sterilní čepule skalpelu nebo pomocí podkožní jehly a povést otisk a roztěr tohoto materiálu.

### **Další zpracování stěru**

Po provedení stěru se provádí fixace a barvení preparátu. Existuje několik typů barvení. Nejběžněji se používá barvení nazývané „dle Romanovsky“ (Giemsa, May-Grünwald Giemsa, Hemacolor®, DifQuick®), dobrá fixace se provádí suchým vzduchem před barvením (obr. 3). Po fixaci suchým vzduchem můžeme preparát obarvit až za delší čas. Při barvení dle Romanovsky nepoužíváme fixační spray, alkohol, ohřívání nebo formalin. Krom toho vzorek ani nefixujeme krycím sklíčkem.

*(V anglicky psaném článku jsou vyjmenované i další metody barvení, využívající se v humánní medicíně. Pro jejich pracnost, časovou náročnost velkého množství různých roztoků, které je možné skladovat v laboratoři, se tyto metody ve veterinární medicíně nepoužívají)*



**obr. 3** barvení Hemacolor quick: fixace alkoholem, červené barvivo, modré barvivo, pufr:

### **Základní principy interpretace cytologických preparátů**

Zkušenému cytologovi trvá někdy posouzení vzorku pár sekund. Se zkušenostmi totiž nabírá posouzení určitého systému rozpoznávání a tohoto postupu je výhodné držet. Tento článek hovoří o zásadách získání a vyšetřování cytologických preparátů. Pro správnou diagnózu je důležitá kvalitní příprava vzorku. Nedává obecný přehled všech cytologických diagnóz.

Krom výše zmiňovaných výhod a nevýhod, možnosti kontaminace vzorku zánětem nebo nekrózou, je potřeba při posuzování velmi počítat s celkovým klinickým vyšetřením včetně anamnézy.

Vyšetření preparátů sleduje hlavní tři cíle:

1. Určit původní tkáň útvaru.
2. Rozlišit - zánět - , - hyperplazii/benigní tumor - , - maligní tumor -.
3. Klasifikovat zánětlivý proces nebo tumor.

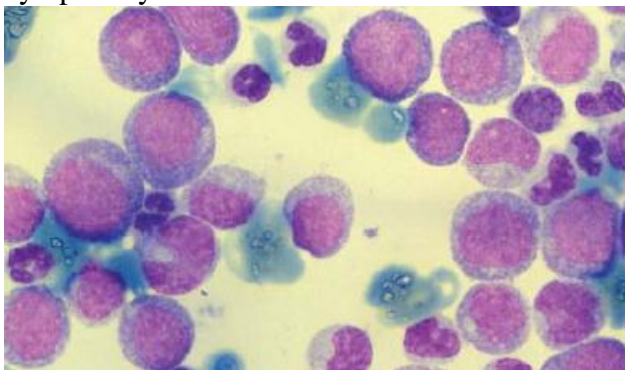
## **Původní tkáň**

Cytologické charakteristiky *hyperplazie, zánětlivého procesu a malignity* jsou rozdílné u různých typů tkání. Proto je důležité v první řadě určit buňky, které se v preparátech nejčastěji vyskytují a přiřadit je ke tkáni, ze které pocházejí. Rozeznáváme tři druhy tkání.

### **I. Hematopoetická tkáň (tzv. kulatobuněčná tkáň)**

Do této skupiny patří buňky pocházející z krve, kostní dřeni, lymfatických žláz, sleziny a štítné žlázy, rovněž sem patří *histiocyty, mastocyty, makrofágy*.

Buňky hematopoetického původu jsou individuální, kulatého tvaru, se zřejmou cytoplazmatickou membránou (obr. 4). Preparáty jsou obvykle bohaté na buňky. Preparáty, které nejsou v tenké vrstvě, mohou nesprávně naznačovat tkáňovou strukturu. V tom případě vyšetřujeme konce takového preparátu, kde tato domnělá struktura vymizí. Velikost buněk je malá až střední. Obvykle obsahují trochu cytoplazmy.

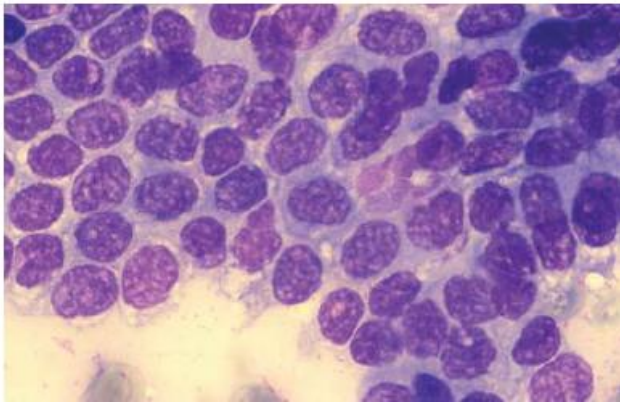


**obr. 4** Hematopoetická tkáň: Mnoho individuálních kulatých buněk s několika erytrocyty na pozadí.

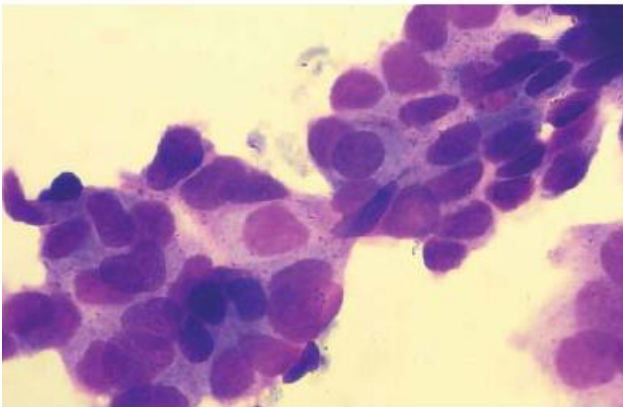
### **II. Epiteliální žláznatá tkáň**

Buňky tohoto typu tkáně mají tendenci se navzájem spojovat. Mohou tak tvořit dvou nebo třírozměrné shluky, ale samozřejmě i jednovrstevné shluky (obr. 5) a žláznové útvary – aciny (obr. 6) nebo dukty. Někdy je viditelná stromální složka těchto útvarů. Mohou být ale také viditelné individuální, osamocené buňky. Celularita buněk v preparátech bývá trochu nižší, jak je tomu u tkání hemopoetických. Benigní epiteliální buňky mají okrouhlá jádra. Cytoplazma bývá hojná a cytoplazmatické okraje zřetelné. Někdy například u endokrinních tumorů je cytoplazma svlečená z jádra, to se stává při roztěru vzorků a většina jader potom vypadá, jakože jsou nahá. Velikost buněk je malá (bazální buňky) až hodně velká (skvamózní epiteliální buňky).





**obr. 5** *Monolayer epiteliálních buněk (pes s epiteliosou v mléčné žláze).*

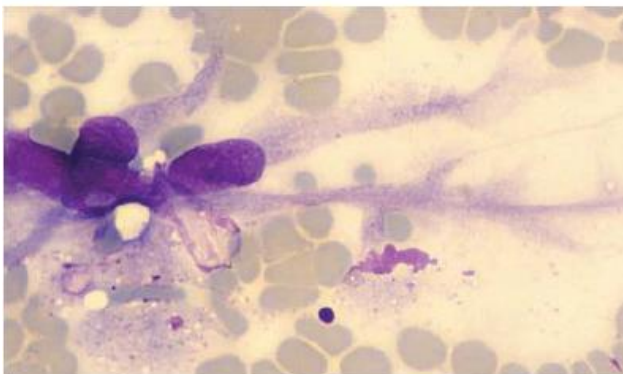


**obr. 6** *Glandulární epiteliální tkáň (pes s adenomem mléčné žlázy).*

### III.

#### Mezenchymální tkáň

Tento typ tkáně obsahuje buňky vyrůstající z pojivové tkáně, svalů, chrupavky a kosti. Tyto buňky jsou navzájem velmi pevně spojeny, proto je obtížné aspirací tyto buňky získat. Vzorky z těchto tkání jsou charakteristické nízkou celularitou a převážná většina buněk bývá osamocena, i když shluky těchto buněk také občas najdeme. Množství cytoplazmy může být různě markantní a buněčné okraje bývají spíše nejasné. Tvar jádra může být různý, ale často bývá oválné (obr. 7). Buňky jsou charakteristické svým větvenitým tvarem. Synoviální buňky, osteoblasty a chondroblasty mají zase vejčitý tvar. Jejich jádro je excentricky uloženo, ale někdy leží v polovině na rozmezí mezi středem a okrajem buňky. Tukové buňky jsou velmi velké a dají se rozeznat již při malém zvětšení. Tyto buňky jsou spolu vzájemně spojeny v tkáň, mají zřetelné okraje a oválné jádro a leží ve středu jasně, transparentní cytoplazmy.



**obr. 7** *Dva fibroblasty mezenchymální proliferace (pes s fibromem na přední noze).*

## Benigní patologické procesy

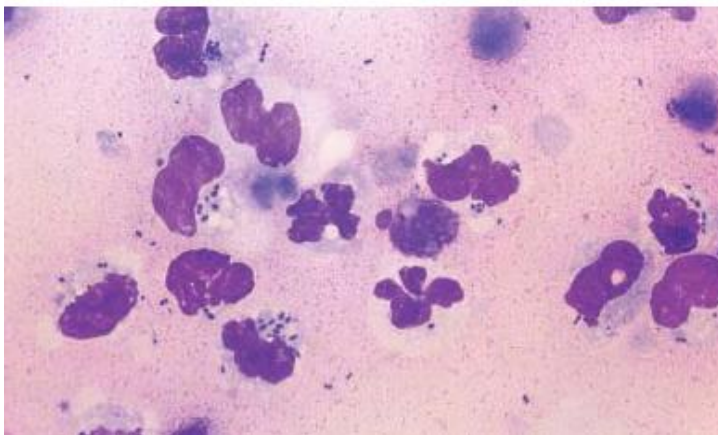
### Zánět

Proces zánětu se dá rozlišit podle obsahujících buněk na zánět akutní, subakutní zánět, chronický zánět a granulomatózní zánět. Někdy se ale také jedná o zánět v neoplastickém procesu. To je důležité si uvědomit, abychom při nálezů zánětlivých buněk vždy dál pátrali po výskytu i jiných typů buněk. Potom je důležité odlišit buňky reaktivní, dysplastické a neoplastické.

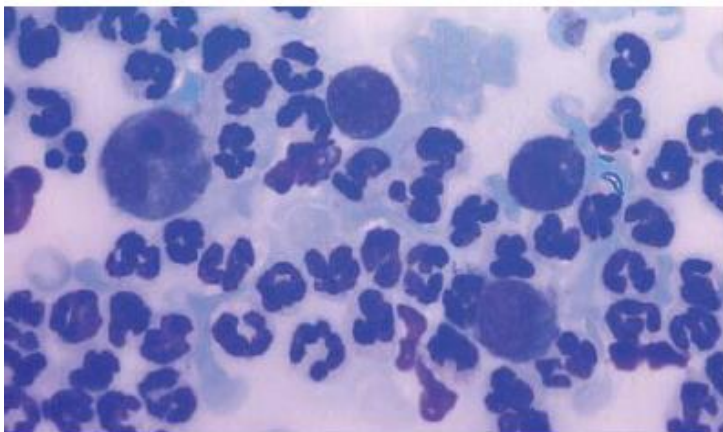
Zánětlivý proces můžeme rozdělit na základě jeho:

- trvání (akutní/chronický)
- typu (purulentní, pyogranulomatózní, granulomatózní, eozinofilní)
- etiologie (bakteriální, parazitický, plísňový, alergický, z reakce na cizí těleso)

Většinu buněk **purulentního zánětu** tvoří polymorfonukleární granulocyty. Počítá se, že při akutním zánětu je množství těchto buněk 85 % a postupně se toto množství snižuje. Ve více chronickém zánětu je množství těchto buněk 30-50% všech přítomných buněk. V purulentním zánětu mohou být také makrofágy. Makrofágy jsou přítomny v zánětlivém procesu jen během několika pár hodin, proto přítomnost makrofágů není indikací chronicity. Naopak přítomnost plazmatických buněk a lymfocytů je indikací pro dlouhodobý proces. Tyto buňky přicházejí do místa zánětu po 1 - 2 týdnech. Zánětlivý proces může být dále charakterizován přítomností nebo absencí degenerativních změn. Karyolýza je charakteristická otokem jádra, méně intenzivním barvením a potom rozpadem jádra. Toto je obzvláště viditelné u některých zánětů, kde je proliferace bakterií a poté vypuštění velkého množství toxického materiálu (obr. 8). Jsou-li tyto změny v preparátu patrné, je dobré se zaměřit na infekční agens, které tyto změny vyvolává. Naproti tomu pyknóza (zhuštění a kondenzace chromatinu za zmenšení jádra) a karyorrhexis (prasknutí, puklina, trhлина v jádře) jsou charakteristické pro pomalou smrt buňky (obr. 9). Při pyknóze dochází ke scvrknutí jádra a chromatin je méně patrný. Jádro se stane uniformně tmavou masou. Jestliže je pyknotické jádro rozloženo jde o proces nazývaný karyorrhexis.

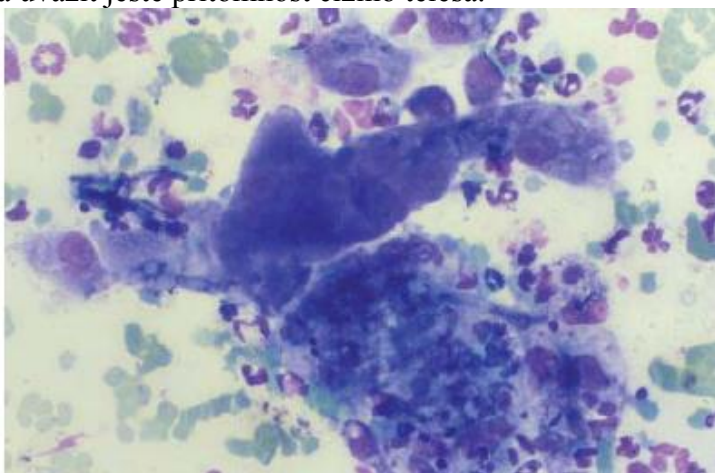


**obr. 8** Akutní septický zánět. Několik neutrofilů s intracelulárními bakteriemi a karyolýzou.



**obr. 9** Aseptický exudativní zánět. Několik netoxických neutrofilů, pyknóza (vlevo), karyorhexis (ve středu) a několik makrofágů.

Při **granulomatózním zánětu** je přítomno méně polymorfonukleárních granulocytů jak při purulentním zánětu. Oproti purulentnímu zánětu zde také vidíme více makrofágů a více epiteloidních buněk. Makrofágy obvykle vykazují menší fagocytózu než při purulentním zánětu. Můžeme zde najít mnohojaderné gigantické buňky (obr. 10). Infekce se stává chronickou v okamžiku, kdy nalézáme lymfocyty a plazmatické buňky. Tento typ infekce vede klinika k názoru zvážit infekce houbami, aktinomycetami a podobnými mikroorganismy a uvážit ještě přítomnost cizího tělesa.



**obr. 10** Pyogranulomatózní zánět vyvolaný plísňovou infekcí. Můžeme vidět mnohojaderné gigantické buňky obklopené neutrofily, některými makrofágy a lymfocyty.

**Eosinofilní zánět** obsahuje velké počty eozinofilních granulocytů. Tento typ zánětu se vyskytuje u eozinofilního granulomu u koček, u granulomu jazyka u psů, u parazitárních invazích a u alergických reakcí. Eosinofilní infiltráty jsou také charakteristickým nálezem u mastocytů.



### **Regenerace tkání**

Mnoho morfologických změn souvisí se zvýšeným metabolismem buněk, což se prezentuje např. basofilní cytoplazmou (vysoké množství RNA a proteinů), prominentní nebo vícečetná jádérka a zvýšené množství mitóz. Odlišení od malignity je obtížné. Obvykle nacházíme normální zrání buněk.

Jizvovitá tkáň může doprovázet mladé pojivové tkáňové buňky a krevní kapiláry. Můžeme nalézt některé zánětlivé buňky.

### **Neoplastický proces**

V zásadě rozlišujeme maligní tumor a benigní tumor nebo hyperplazii.

Existují kritéria *cytoplazmatická* a *jaderná*.

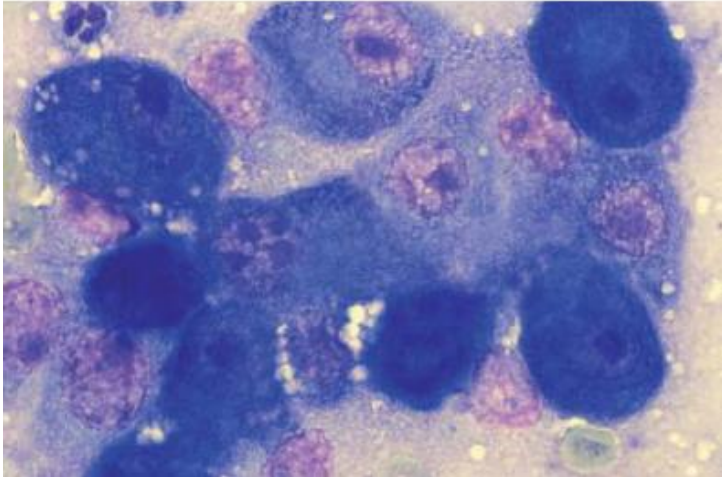
<b>cytoplazma</b>	<b>jádro</b>
anisocytosis	anisokaryosis
makrocytosis	makrokaryosis
basofilie	mnohočetné jádro
rozdílná basofilie	abnormální jaderné tvary
abnormální cytoplazmatické inkluze	nepravidelně zesílená jaderná membrána
atypická vakuolizace	nepravidelně zřejmý chromatin
vysoký poměr jádro/cytoplazma (N/C)	hyperchromasie/anisochromasie
variabilní poměr N/C	zvýšený mitotický index
	abnormální mitózy
	mnohočetná jádérka
	velké jádérko
	abnormální tvar jádérka
	anisonukleoliosis

Je potřeba mít na paměti, že sama o sobě samostatná kritéria nejsou indikací k malignitě. Nukleární kritéria malignity jsou závažnější než cytoplazmatická kritéria malignity. Krom toho, ta samá kritéria nalezená u různých buněk v různých preparátech mohou znamenat naprosto odlišný stupeň malignity. Nejčastěji nacházíme kritéria malignity v epiteloidních tumorech. V mezenchymálních tumorech jsou kritéria malignity méně ukazující na malignitu a tumory hematopoetické tkáně jsou diagnostikovány podle odlišných kritérií.

S ohledem na obecná kritéria malignity, vždy posuzujeme vzhled celé populace buněk.

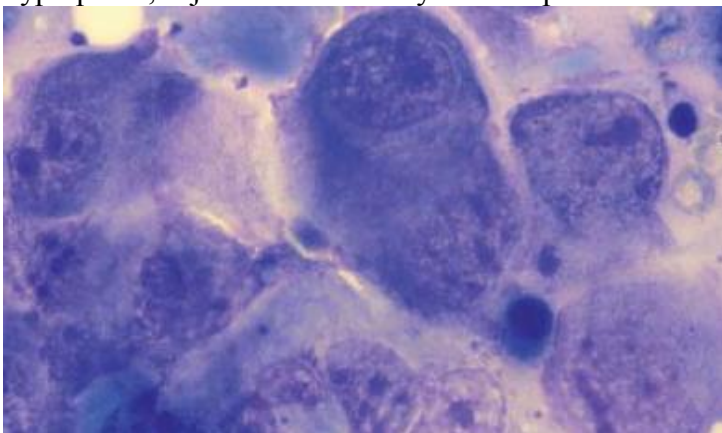
Absence zánětlivých buněk a výskyt jednotné pleomorfní populace buněk (např. různé tvary) je indikací k malignitě. Rovněž vysoká celularita a abnormální vzájemný vztah buněk (např. tvorba shluků) může také znamenat malignitu. Třeba trojrozměrný shluk rostoucích buněk bez organizace vzájemných vztahů mezi buňkami. Je snazší odlišit formace buněk do acinů nebo ductů, vyskytují-li se tyto formace na jednolitě monomerní. Výskyt takové formace na místě, kde nemá co dělat, je ihned podezřelý. Takovým příkladem je třeba výskyt epiteliálních buněk v parenchymu mízní uzliny, které kontrolujeme pro případ metastáz.

Cytoplazmatická kritéria malignity zahrnují silně bazofilní cytoplazmu a dokonce i markantní variabilitu basofilie přilehlých buněk. Bazofilie souvisí s množstvím RNA a syntézou proteinů v cytoplazmě a tím i s mírou aktivity buněk. Reaktivní buňky mohou ale také vykazovat silnou bazofilii. Anisocytosis (markantní variabilita ve velikosti buněk) a makrocytosis (abnormálně velké buňky) jsou často vidět u maligních tumorů než benigních (obr. 11). Ostatní kritéria malignity jsou: výskyt abnormálních cytoplazmatických inkluzí (obzvláště kanibalismus jiných buněk), atypická vakuolizace, vysoký poměr jádro/ cytoplazma (N/C) (relativně málo cytoplazmy) a markantní variace v N/C.

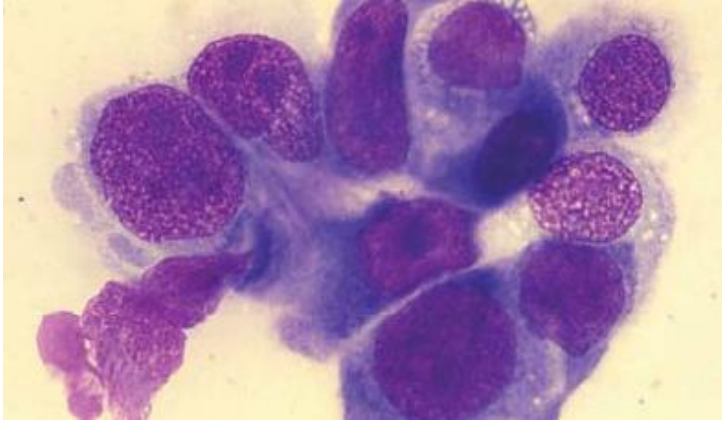


**obr. 11** Karcinom jater u psa. Patrné basofilie, anisocytosa, zvýšený poměr N/C.

Nejdůležitější kritéria malignity jsou ale jaderná kritéria malignity. Gigantická jádra, anisokaryosis (různá velikost jader), mnohočetná jádra v buňce (obzvláště, jsou-li tato jádra různé velikosti), abnormální tvary jader a markantní variabilita tvarů jader, nepravidelná a ztlustěná membrána jader (zejména je to viditelné po barvení Panicolou) a nepravidelný hrubý chromatin, to jsou všechna jaderná kritéria poukazující na malignitu (obr. 12 a 13). Zvýšený mitotický index, zejména abnormální mitotické figury je další jaderné kritérium malignity. Maligní kritéria jáderka jsou mnohočetná jáderka, anisonukleoliosis (různá velikost jáderek) a abnormální tvar jáderka. Někteří autoři navrhnou, aby přítomnost 3-4 jaderných kritérií bylo indikací k malignitě, stejně jako to, že počet mnoha maligních kritérií se nevyskytuje při hyperplazii. V praxi nicméně je obtížné stále rozlišit mezi malignitou a hyperplazií, zejména u mezenchymálních proliferací.



**obr. 12** Karcinom jater u psa. Obzvláště viditelná jaderná kritéria malignity: anisokaryosa, prominentní a mnohačetná jáderka, některá jáderka jsou hranatá a je zde anisonukleoliosis, kromě toho je vidět nepravidelná jaderná membrána.



**obr. 13** Karcinom mléčné žlázy. Oproti změnám v bazofilii a některým mikrocytoplazmatickým vakuolám, je zde anisokaryosa, drsný jaderný chromatin, abnormální jaderné formy, mnohačetná jádérka s anisonukleoliosis.

*(přeložil a zpracoval: Jan Hnulík)*

