

**Patologie krevního ústrojí a  
lymfatického systému.  
Transplantace.**

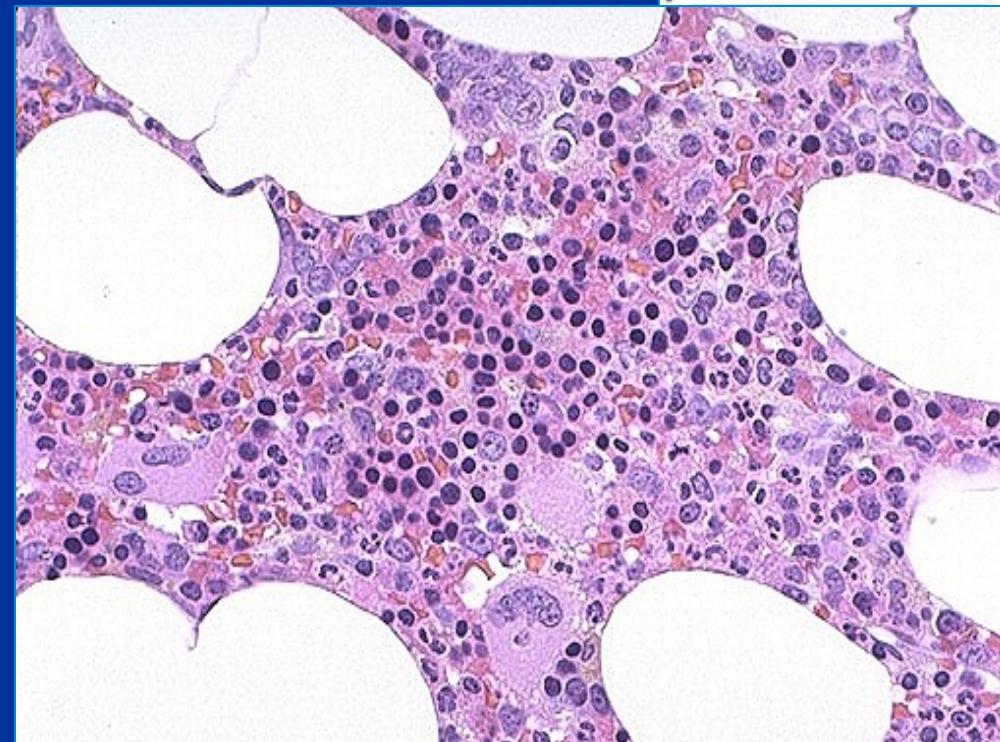
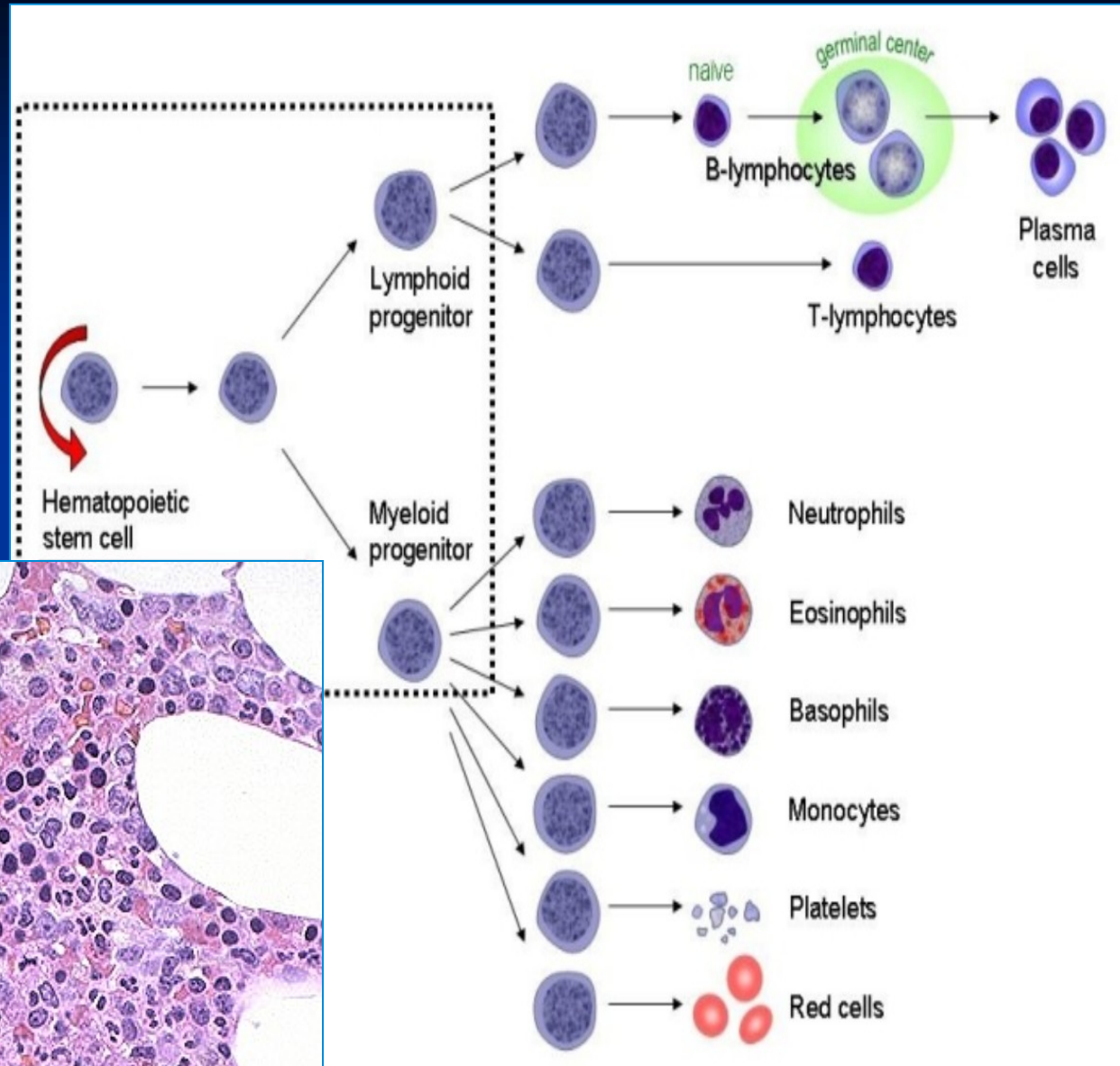
**Tetiana Shatokhina**

# Patologie kostní dřeně

- Hemopoéza
- Anémie
- Patologická hyperplázie kostní dřeně

# Hemopoéza

- vychází z *hemopoetické kmenové buňky* (HSC)
  - v KD zcela oj (<0,1%), morfologicky připomínají ly
  - dělí se minimálně
  - *asymetrické dělení* = schopny sebeobnovy + při dělení vzniká generace dceřiných bb.



# Anémie

- Snížený objem ery/hematokritu nebo koncentrace Hb ⇒  
↓kapacita transportu ery pro kyslík
- **Etiologie:**
  - z nadměrných ztrát (hemolytické, posthemoragické)
  - z nedostatečné tvorby ery
- **Klinické projevy:**
  - únava, bolest hlavy, závratě
  - bledost sliznic (spojivky, DÚ)
  - tachykardie („bušení srdce“ a „hučení“ ve spánkách)

# Anémie . . . . *může být součástí obrazu selhání KD*

- **A. hemolytické** (nadměrná destrukce ery)
  - klinicky: splenomegalie
- **A. při nedostatku Fe** = sideropenická hypochromní mikrocytární anémie
- **A. při hypovitaminóze/avitaminóze = megaloblastické a.**
  - B12 = **perniciózní anémie**
  - kyselina listová
- **A. při chronických chorobách**
  - chronické infekce, systémové choroby pojiva, urémie, jaterní onemocnění, endokrinní příčiny
  - malignity (z útlumu krvetvorby, při sekundární infiltraci KD nádorem, při myelofibróze)

# Anémie při selhání KD

## ANÉMIE

### vrozená

### získaná

- **vrozená / získaná**

- klinicky:

- časté infekce
- malabsorbce/maldigestce
- u vrozených často +vývojové vady skeletu, srdce, urogenitálního traktu, kůže a kožních adnex

- v periferní krvi cytopenie 1 / více krevních řad

- KD: nespecifické změny, většinou jen úbytek/absence postižené krevní řady

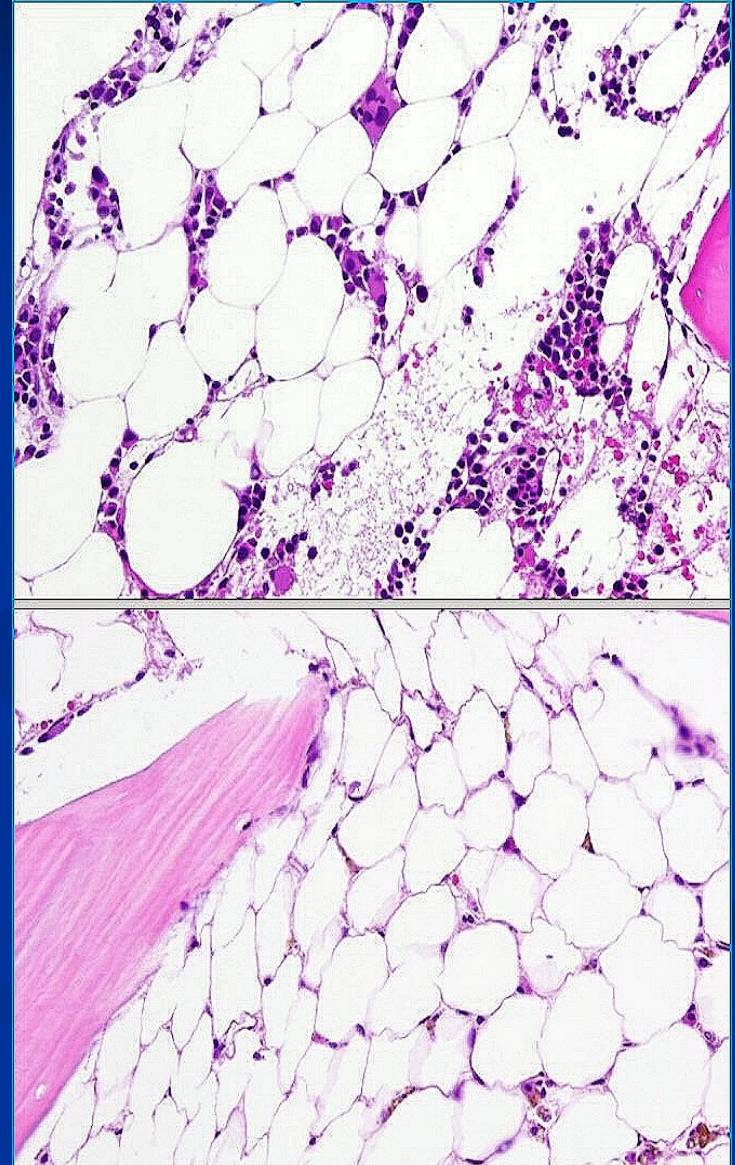
- **v konečném stádiu obraz APLASTICKÉ ANÉMIE**  
(vzniká v důsledku progresu kterékoli anémie)

- Fanconiho anémie
- agranulocytóza
- ....

- paroxysmální noční Hb-urie
- autoimunitní (např. při SLE)
- po RT, CHT
- reakce na léky
- poinfekční
- asociovaná s těhotenstvím
- při malnutrici/malabsorbci (↓B12, folát, Fe)
- pokročilé stádium malignity v KD (většinou leukémie)
- MDS

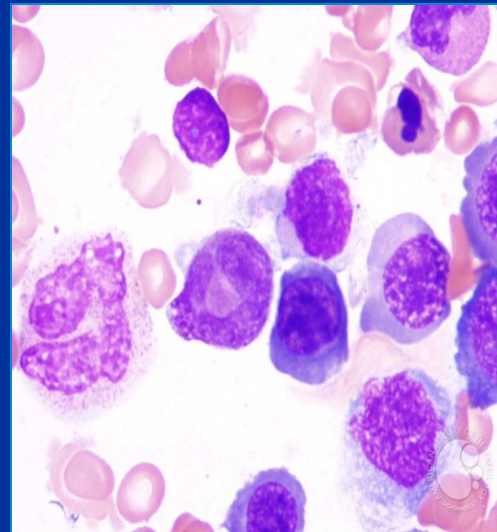
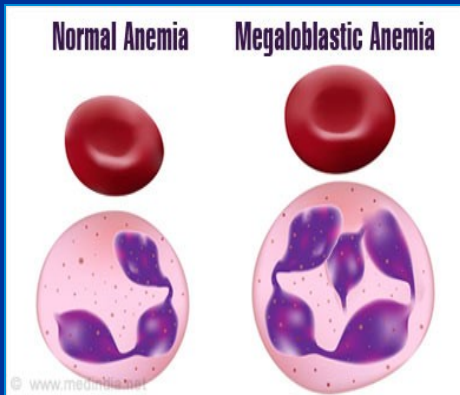
# Aplastická anémie

- v kterémkoli věku (etiologie vrozená i získaná...)
- **periferní krev:** pancytopenie (celkový útlum krvetvorby)
- **KD:** výrazně hypocelulární myelopoéza (krevní elementy ale normálně vyžívají), lymfocytární řada většinou nepostížena
- prognóza:
  - infaustní - úmrtí v důsledku selhání KD



# Megaloblastická anémie

- při nedostatku vit. B12 či kyseliny listové (strava, malnutrice – autoimunitní gastritidy, záněty/resekce terminálního ilea)
- **periferní krev:** makrocytární anémie
- **KD:** megaloblasty, rychlejší destrukce ery
- + průjmy, neuropatie, trombofilie
- tp.: suplementace vit. B12/folátu






# Implikace pro terapeutu

- snížení tolerance fyzické zátěže + zvýšená únava
- častá koexistence s poruchami jiných systémů a orgánů (KVS, renální...)
- riziko koexistence s krvácivými stavy - !manuální terapie
- poruchy hojení ran
- nezbytné monitorování vitálních funkcí, mentálního a neurologického stavu
- případná **A. při nedostatku Fe** u mladých atletických pacientů (ženy, léky, stravovací návyky,....)

# Hematoonkologické choroby

	<b>LEUKÉMIE</b>	<b>LYMFOMY</b>
Postižené orgány	<b>KD</b> → do periferní krve	<b>LU</b> , i extranodálně
Makroskopicky	<ul style="list-style-type: none"><li>• KD většinou překrvená</li><li>• periferní <b>orgány difúzně zvětšené</b></li></ul>	nádorová masa (≈ <b>tumor</b> )
	mohou tvořit solidní TU	mohou leukemizovat (známka progrese)
	 <p><b>jedná se o tutéž jednotku s variabilní klinickou prezentací</b></p>	

# Hematoonkologické choroby

- **Myeloidní neoplázie**
  - Akutní myeloidní leukémie
  - Chronické myeloproliferativní choroby
  - Myelodysplastický syndrom
- **Lymfoidní neoplázie**
  - Non-hodgkinské lymfomy
  - Hodgkinův lymfom
- **Histiocytární neoplázie**

# Etioopatogeneze leukémií, lymfomů

- ???
- **hereditární syndromy**
  - syndromy s vrozenou genetickou instabilitou (Bloomův sy, ataxia teleangiectasia...), Downův sy, NF typ I...
- **onkogenní viry**
  - *HTLV-1, EBV, HSV-8*
- **chronická stimulace imunitního systému**
  - *Helicobacter pylori*, gluten-senzitivní enteropatie (celiakie)
- **iatrogenní příčiny**
  - radioterapie, chemoterapie
- **kouření**

# NÁDORY MYELOIDNÍ ŘADY

vychází z HSCs → monoklonální proliferace nádorových bb.  
(progenitorových či prekurzorových) nahradí normální buňky KD

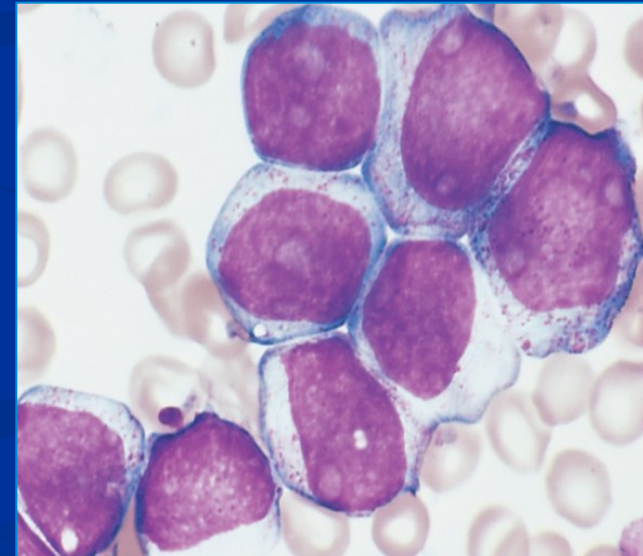
1. **Myelodysplastický syndrom (*MDS*)**
2. **Akutní myeloidní leukémie (*AML*)**
3. **Myeloproliferativní onemocnění**

# MDS

- u starších pacientů
- **KD:** hypercelulární / normocelulární
- **periferní krev:** cytopenie 1 / více řad
- **riziko transformace do AML**
- tp.: alogenní transplantace KD
- **exitus:** v důsledku selhání KD či transformace do AML

# AML

- v kterékoli věkové kategorii, častěji u **dospělých**
- **KD:** zaplavena nádorovými blasty, které vyplavovány do periferní krve
- **periferní krev:** hiatus leucemicus!!!
  - anemie, trombocytopenie, leukopenie
- leukemické infiltráty v KD, játrech, slezině, LU...
- **obecně velmi špatná prognóza !**



# Myeloproliferativní choroby

- **chronicky probíhající choroby dospělého věku** → postupná fibróza KD  
či progrese do AML
- v nádorových bb. zvýšená **tyrozinkinázová aktivita** (= získaná genetická porucha, **Philadelphský chromozom**) ⇒ **tp**

1. **Chronická myeloidní leukémie**
2. **Esenciální trombocytémie**
3. **Polycythaemia vera (rubra)**
4. **Chronická idiopatická myelofibróza**
5. **Chronická neutrofilní leukémie**
6. **Chronická eozinofilní leukémie**
7. **Chronická myeloproliferativní choroba, neklasifikovatelná**

# CML

- **starší dospělí** (nejvíce ve 4. – 5. dekádě)
- **klinické příznaky:**
  - pomalá progresa (únava, slabost, hubnutí)
  - fáze akcelerace
  - blastický zvrát (~ AML)

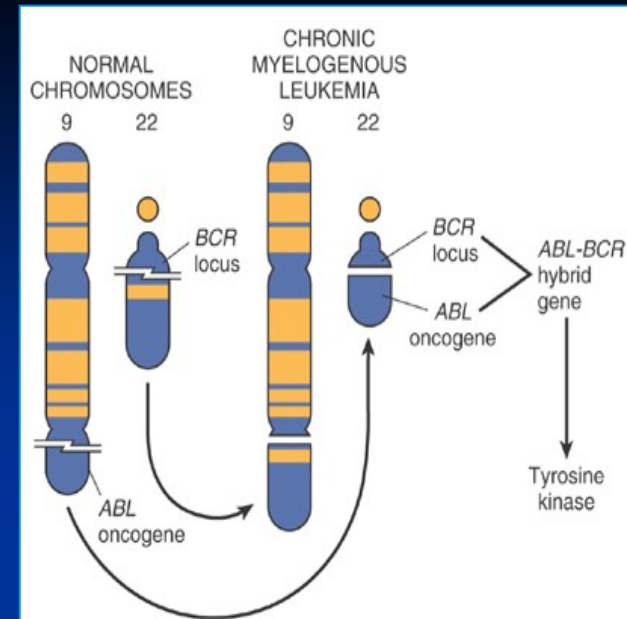
- **KD:** hypercelulární

- **periferní krev:** masivní leukocytóza

cirkulující bb. jsou převážně neutrofily, metamyelocyty a myelocyty, myeloblastů je <5 %

- **extrémní splenomegalie** (slezina až 20 kg!)

**tp.:** Imatinib mesylát (inhibitor tyrozinkinázy)  
alogenní transplantace KD





# Implikace pro terapeutu

- potíže kvůli neoplazii + léčba
- imunodeficience - riziko infekce
- trombocytopenie – krvácivé stavy
- anémie
- další případné efekty léčby (změny nálady, svalová atrofie v důsledku léčby kortikosteroidy)
- kloubní potíže (bolest, zánět)
  
- Fyzická zátěž je nezbytná pro zlepšení kvality života, mentálního stavu, zmenšení symptomů

# NÁDORY LYMFOIDNÍ ŘADY

1. **Non-hodgkinské lymfomy (NHL)**
2. **Hodgkinův lymfom**

**NHL**

*z B-bb.*

*z T-bb.*

*z  
prekurzorových  
bb.*

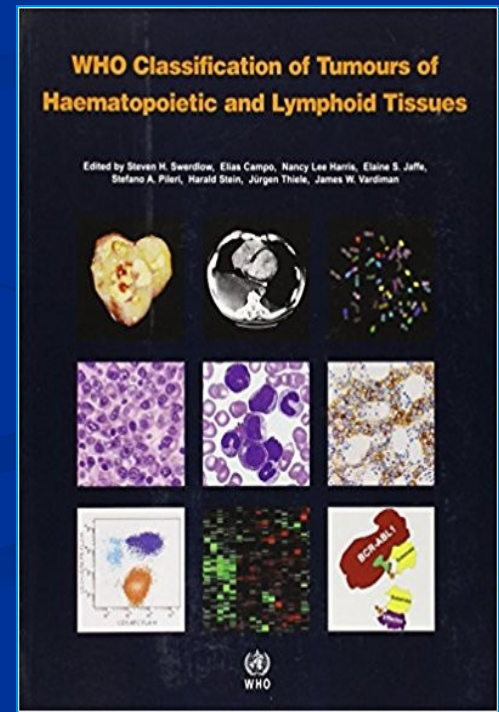
*z periferních  
bb.*

*z  
prekurzorových  
bb.*

*z periferních bb*

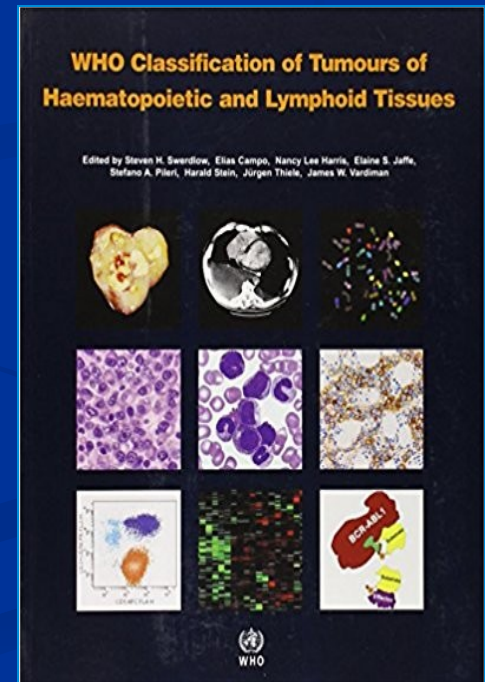
# Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.

- z prekurzorových B- bb.
  - B-akutní lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL)
- z periferních B- bb.
  - B-chronická lymfocyt. leukémie/malobuněčný lymfom (CLL/SLL)
  - Extranodální lymfom marginální zóny
  - Folikulární lymfom (FL)
  - Plasmocytom/plazmocelulární myelom
  - Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)
  - Burkittův lymfom



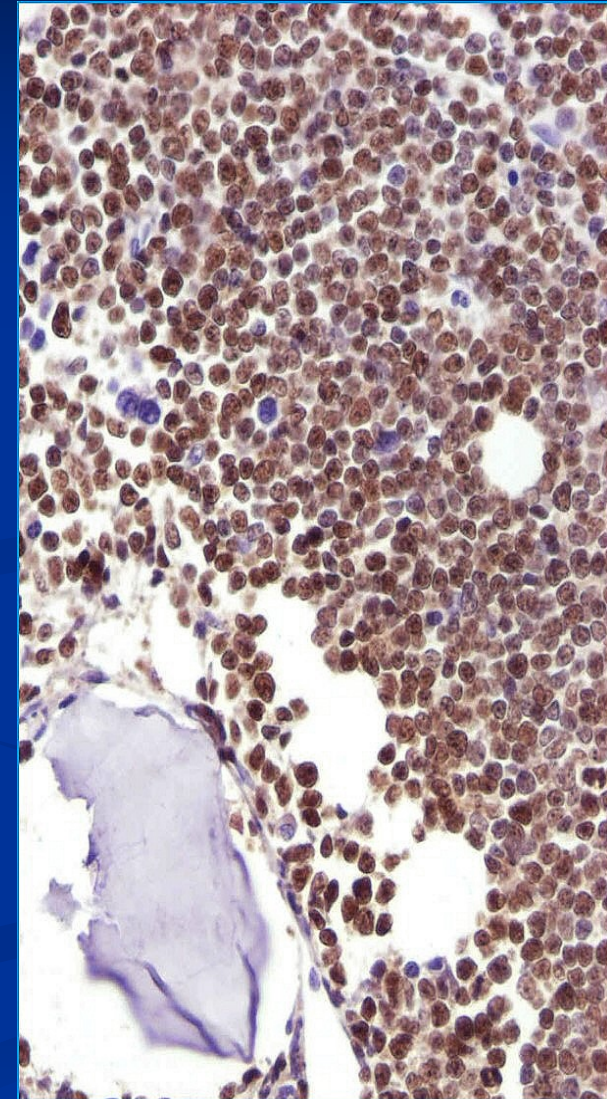
# Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.

- z prekurzorových T- bb.
  - T-akutní lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL)
- z periferních T- bb.
  - Mycosis fungoides/Sézaryho syndrom
  - Anaplastický velkobuněčný T- lymfom
  - T- lymfom asociovaný s enteropatií
  - Adultní T-bb. leukémie/lymfom



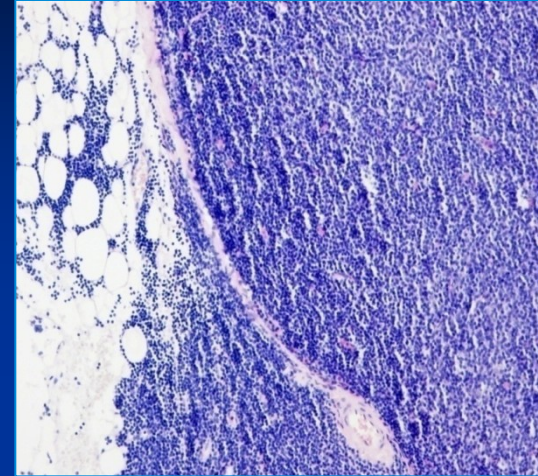
# Akutní B-lymfoblastická leukémie

- **nejčastější malignita dětí** (kolem 4. roku)
- infiltrace **kostní dřeně, uzlin, jater, sleziny...**
- nádorové blasty jsou **antiTdT** pozitivní (terminální deoxynukleotidyl transferáza)
- **vysoce agresivní**, ale dobře **reaguje na CHT** ( $\Rightarrow$  většinou **výborná prognóza**)



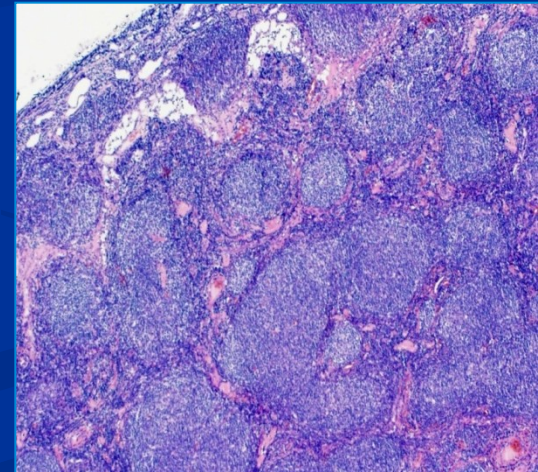
# CLL/SLL

- **nejčastější leukémie dospělých**
- probíhá pomalu (často i 10 let a více), většinou neléčitelná
- **klinicky**: generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrace KD...
- může dojít k **transformaci** do agresivnějšího lymfomu (do DLBCL = tzv. **Richterův syndrom**)
- v LU roste difúzně (stírá strukturu)



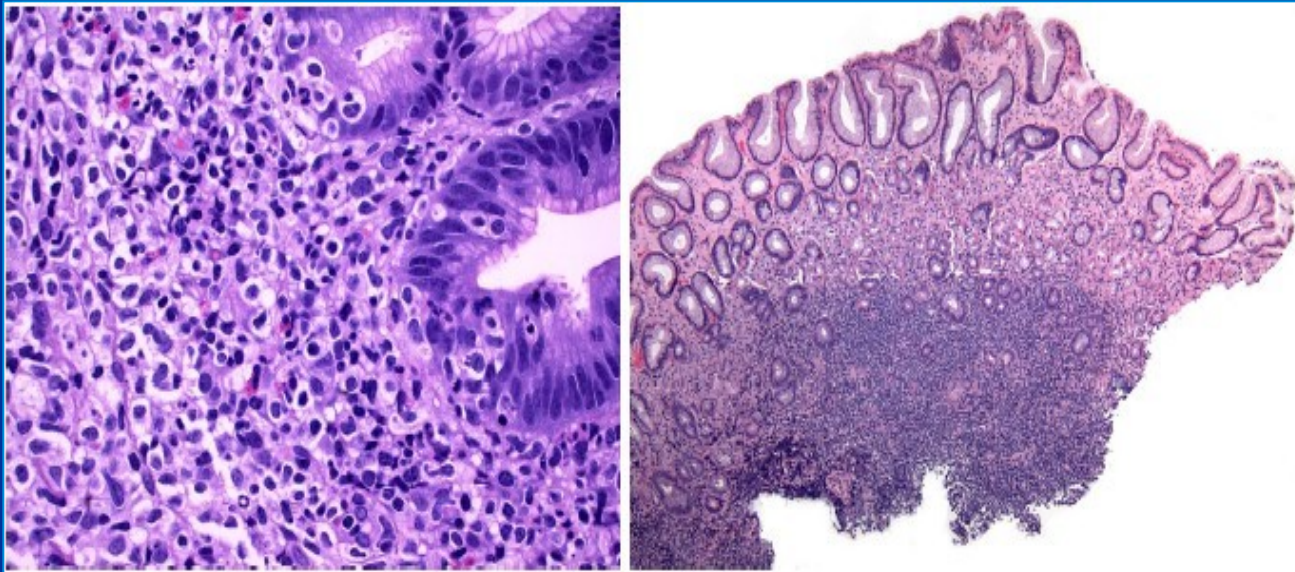
## Folikulární lymfom

- cca **40%** NHL, **starší dospělí**
- pomalu progreduje (5 -10 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do DLBCL)
- **klinicky**: generalizovaná lymfadenopatie
- v LU napodobuje lymfatické folikly



# Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

- **vyrůstá v MALT, BALT, BLEL**
- **při chronické stimulaci imunitního systému**
  - např.: při chronické gastritidě asociované s infekcí *Helicobacter pylori* (HP)
- pomalu progredující lymfom
- může reagovat na eradikaci HP (tedy na ATB)



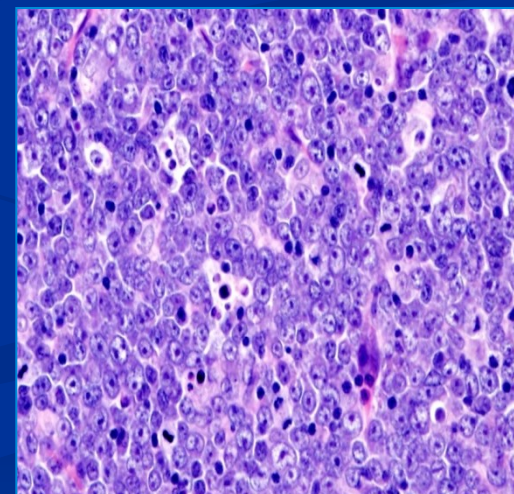


# Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- starší dospělí, častý lymfom
- **vysoce agresivní**, bez léčby rychle fatální, na léčbu ale reaguje
- vzniká de novo/progresí z méně agresivního lymfomu (z CLL, FL, MALTomu...)
- roste v LU i extranodálně (tonzily, adenoidní tkáň, GIT, kůže, kosti, štítná žláza, mozek)

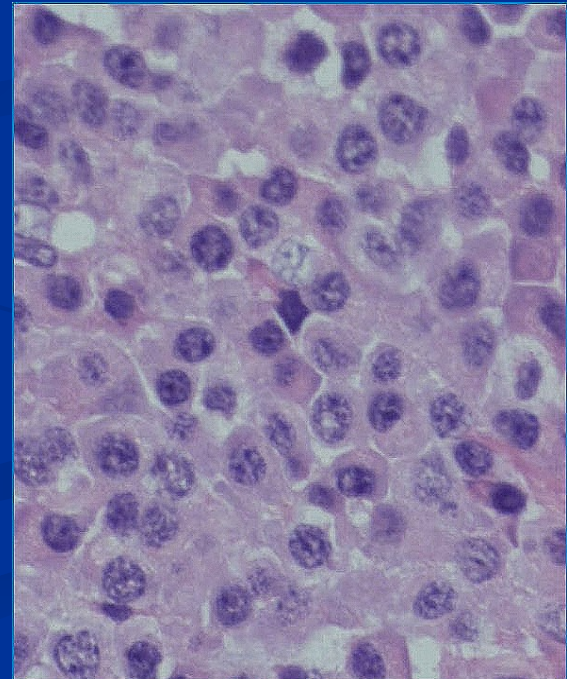
## Burkittův lymfom

- **extrémně agresivní NHL, ale reaguje na CHT**
- varianty:
  - **endemický** (v Africe – děti, asociace s EBV, hlava)
  - **sporadický** (kdekoli, i v ČR, břišní orgány a GYN)
  - **asociovaný s imunodeficitem**
- rychle tvoří objemné nádorové masy tumoru („bulk“)
- histologicky: obraz **hvězdného nebe** (makrofágy požírají mrtvé bb.)



# Plazmocelulární myelom, plazmocytom

- starší dospělí
- 1 ložisko = plazmocytom / >1 ložisko = plazmocelulární myelom
- klinicky:
  - v kostech tvoří osteolytická ložiska → patologické fraktury (na rtg obraz „prostřílené kalvy“)
  - infiltruje také KD → anemie, leukopenie...
  - AL amyloidóza
  - tzv. **myelomová ledvina** - ukládání paraproteinu (Bence-Jonesova bílkovina)

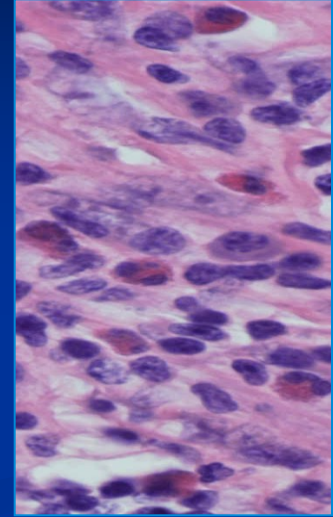


# Vybrané T-lymfomy

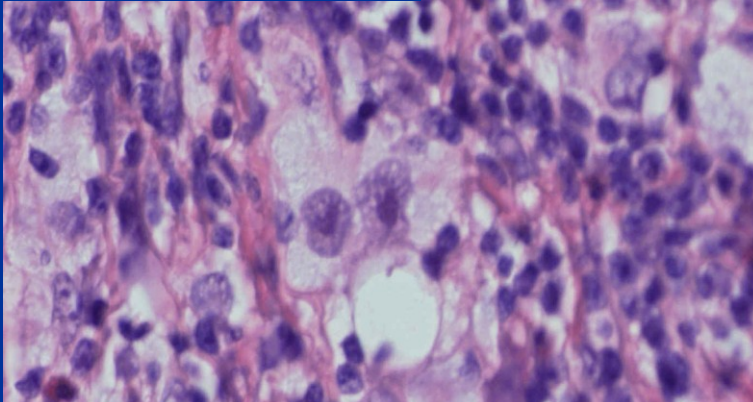
- **T-ALL**
  - T-ALL <<<< B-ALL
- **Mycosis fungoides/Sézáryho syndrom**
  - MF = primární kožní T-lymfom, klinicky připomíná mykózu
  - SS = erythroderma, generalizované leukemické infiltráty
- **T-lymfom asociovaný s enteropatií**
  - vzniká v souvislosti s celiakií refrakterní na bezglutenovou dietu
  - agresivní průběh

# Hodgkinův lymfom

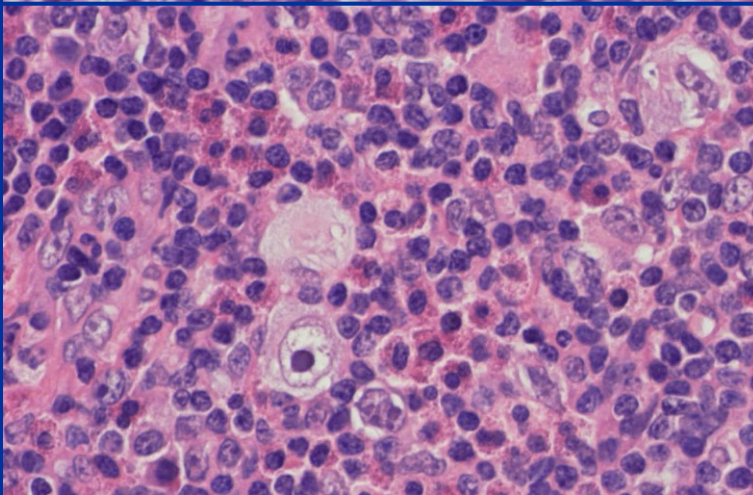
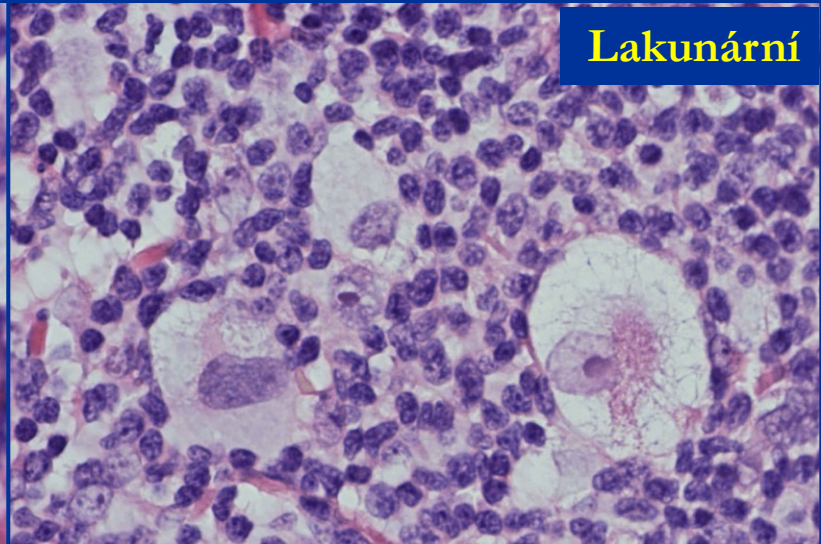
- Jedna z nejčastějších malignit mladých dospělých
- **Klasifikace HL** (podrobněji viz. dále):
  - **KLASICKÝ HL**
  - **NODULÁRNÍ HL s LYMFOCYTÁRNÍ PREDOMINANCÍ**
- **Diagnostické (nádorové) bb. – malý počet!!!:**
  - = **Reedové-Sternbergovy bb** (RS-bb.) + ly, makrofágy a granulocyty (vč. četných eo) = reaktivní NEnádorové pozadí
- tp.:** RT, CHT → vynikající prognóza, ale hrozí sekundární malignity (MDS, AML, bronchogenní ca)



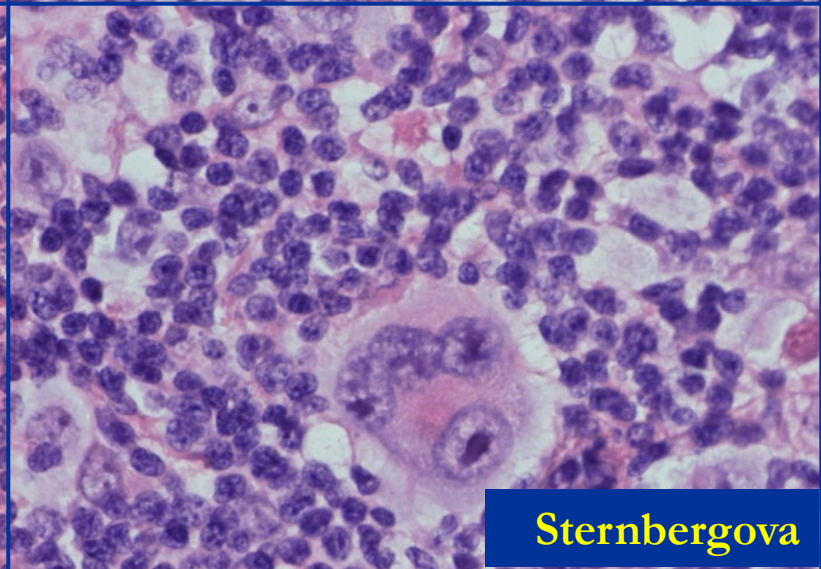
**Reedové-  
Sternbergova**



**Lakunární**



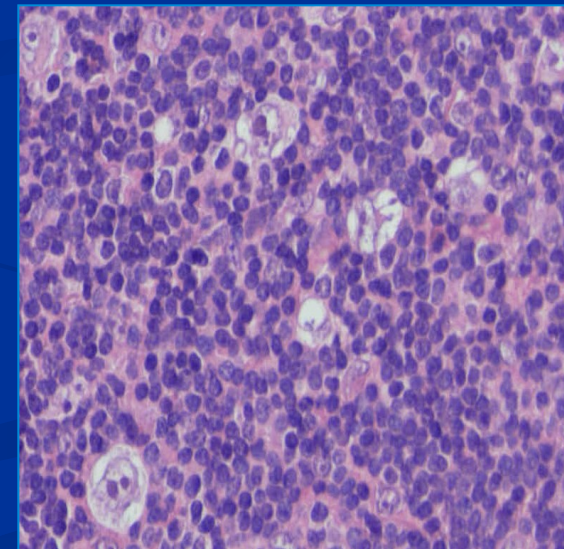
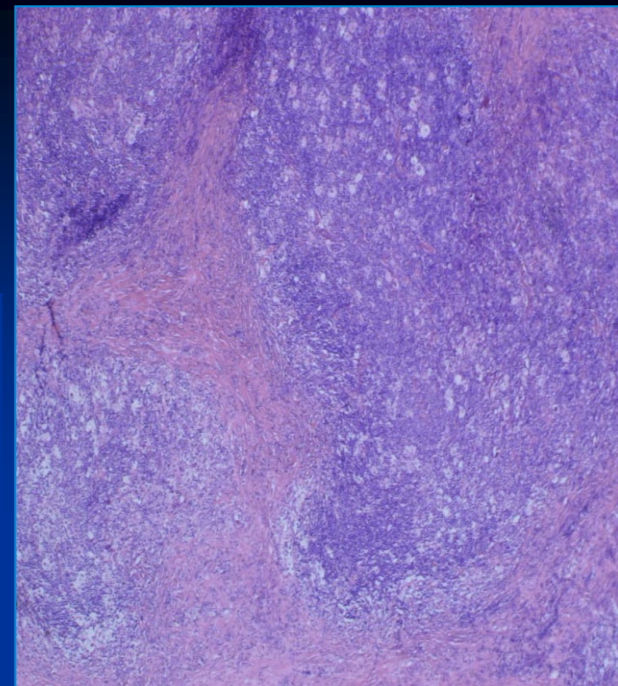
**Hodgkinova**



**Sternbergova**

# Hodgkinův lymfom - klasifikace

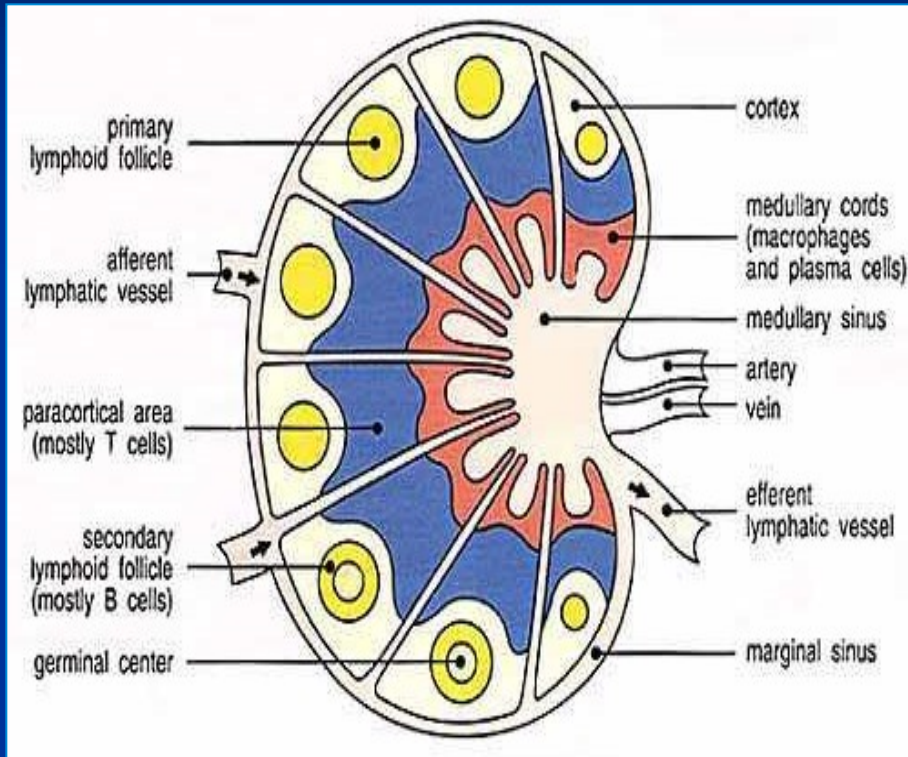
	<b>KLASICKÝ HL</b>	<b>NODULÁRNÍ HL S LYMFOCTÁRNÍ PREDOMINANCÍ</b>
podtypy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nodulární skleróza</li> <li>2. Bohatý na lymfocyty</li> <li>3. Smíšená buněčnost</li> <li>4. Lymfoctární deplece</li> </ol>	-
dg. bb.	<b>RS-</b> a jejich varianty	<b>L&amp;H</b> (popcorn)
imuno	CD15+, CD30+	CD15-, CD30-



# Implikace pro terapeutu

- Lymfadenopatie (verifikovaná)
- Profylaxe infekce
- Fyzická zátěž + chůze
- Aerobní cvičení
- Dechová rehabilitace
- Prevence lymfedému
- Zvláštní přístup k pacientům s plazmocelulárním myelomem: svalová atrofie, riziko patologických fraktur

# Reaktivní lymfadenopatie



- **Reaktivní hyperplazie:**
  - Folikulární (B)**  
(bakterie, sterilní záněť)
  - Parakortikální (T)**  
(viry, chronické záněty)
- **Sinusová histiocytóza**



# Transplantace

- *přenos vitální tkáně nebo celého orgánu*

- **buňky**: kmenové buňky, krevní buňky– erytrocyty, trombocyty...
- **tkáně**: krev, kostní dřeň, kůže, chrupavka, rohovka, cévy, chlopně srdeční, tuková tkáň
- **orgány**: ledviny, srdce, plíce, játra, slinivka břišní, tenké střevo, děloha, slezina, vaječníky
- **části těla**: ruka/horní končetina, obličej

# Typy transplantátů

- **Autograft** - štěp pocházející ze stejného jedince, např. tkáň odebraná z jiné oblasti těla (kůže, cévy, krev, vaječníky, chlopně srdeční)
- **Isograft** – štěpy mezi jednovaječnými dvojčaty
- **Allograft** - štěp pocházející z jiného jedince stejného živočišného druhu (člověk-člověk), nejčastější transplantát
- **Xenograft** - štěp pocházející z jiného živočišného druhu (kůže, chlopně srdeční; prase-člověk)

# Transplantace orgánů

- Léčba terminálního stadia selhávání orgánu
- Dočasná/pomocná funkční náhrada (děloha, játra)
- Čekací listina (waiting list) normální/urgentní
- Nejčastěji používány orgány odebrané z mrtvých těl (kadaver)
- Živý dárce – ledviny, část jater, kůže
- Nejdůležitější roli v kompatibilitě mezi dárce a příjemcem hraje ABO-systém

**Hlavní cíl: dosáhnout největší kompatibility/  
imunologické tolerance**

# Potransplantační komplikace

- **Ischemické poškození** (zástava krevního zásobení v době mezi odebráním a našitím orgánu), **reperfúzní poškození** (bezprostřední reakce na ischemické změny buněk po transplantaci)
- **Odmítnutí - rejekce, reakce štěpu proti hostiteli (GVHD – graft-versus-host-disease)** např. transplantace kostní dřeně
- **Komplikace imunosuprese** (oportunní infekce, neoplazie – 100x zvýšené riziko výskytu; toxické účinky léčiv)
- **Další komplikace** (chirurgické, recidiva primárního onemocnění)
- **Občas možná retransplantace orgánu**

# GVHD – graft-versus-host-disease

- Většinou u pacientů s transplantací **KD**, může se vyskytovat v orgánech s velkým množstvím lymfatické tkáně – tenké střevo, játra
- Nezbytná HLA typizace

**hyperakutní** 7-14 d., horečka, generalizovaná erythrodermie

**akutní** – kožní vyrážka, vředy slizniční, cholestatické léze jater, trombocytopenie, anémie

**chronická** - chronické lichenoidní léze + atrofie kůže, sliznice, bronchiolitis obliterans, chronické hepatitidy,....



# Implikace pro terapeutu

**GVHD - nejzávažnější komplikace transplantace hemopoetických kmenových buněk - může být fatální**

## **Případné příznaky**

- Progresivní dyspnoe
- Bušení srdce
- Bolest na hrudníku
- Zvýšená únava

## **Neuromuskulární potíže**

- Generalizovaná polyneuropatie
- Svalová atrofie
- Změny hlubokých šlachových reflexů
- Bolest + ztuhlost kloubů, kontraktura (u chronické GVHD)

Děkuji za pozornost...