

Vybrané kapitoly z patologie hlavy a krku

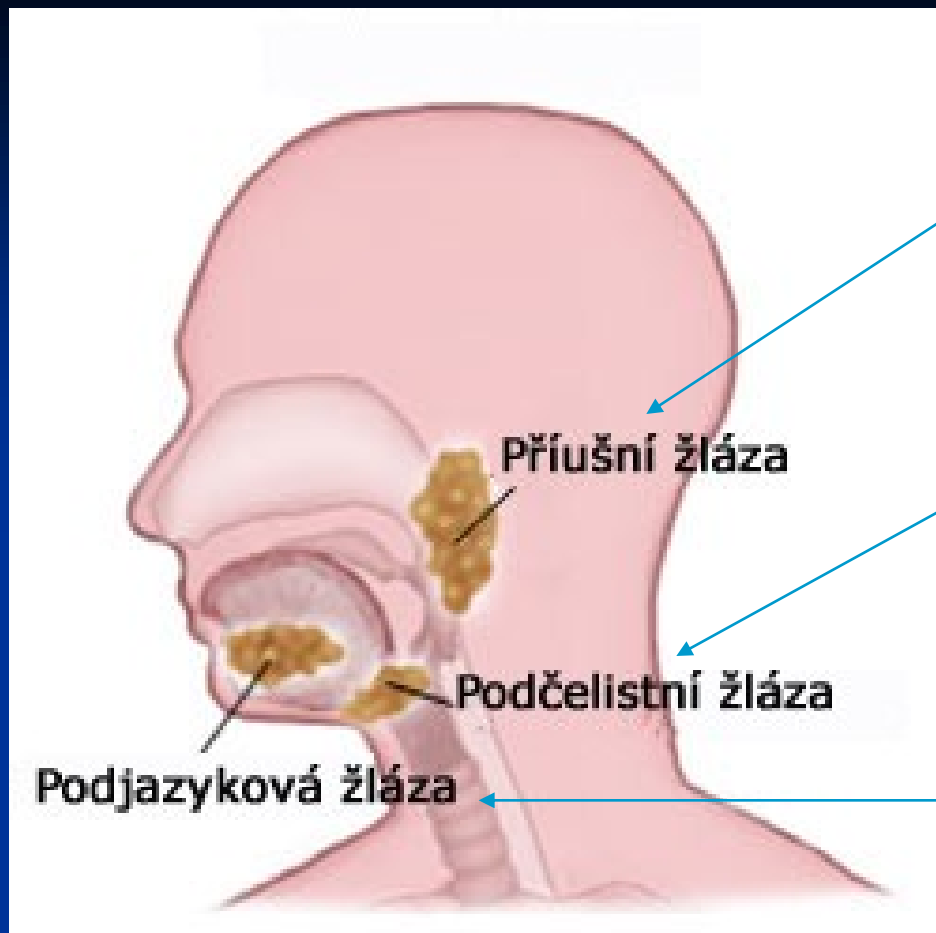
Markéta Hermanová

■ Patologie slinných žláz

- nenádorové léze, záněty
- nádory slinných žláz

■ Vybrané nozologické jednotky patologie nosu a paranazálních dutin

■ Vybrané nozologické jednotky patologie dutiny ústní



Převážně serózní

Smíšená

Převážně mucinózní

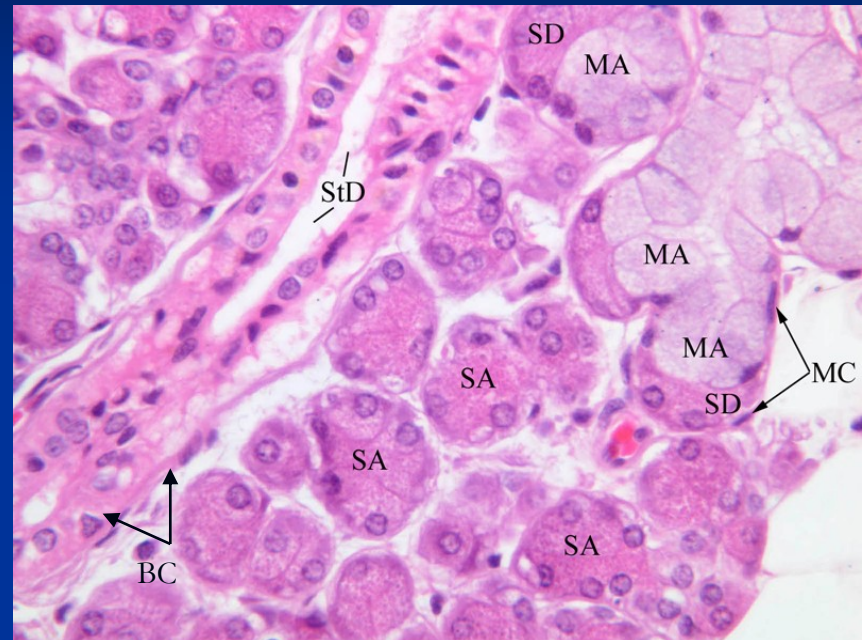
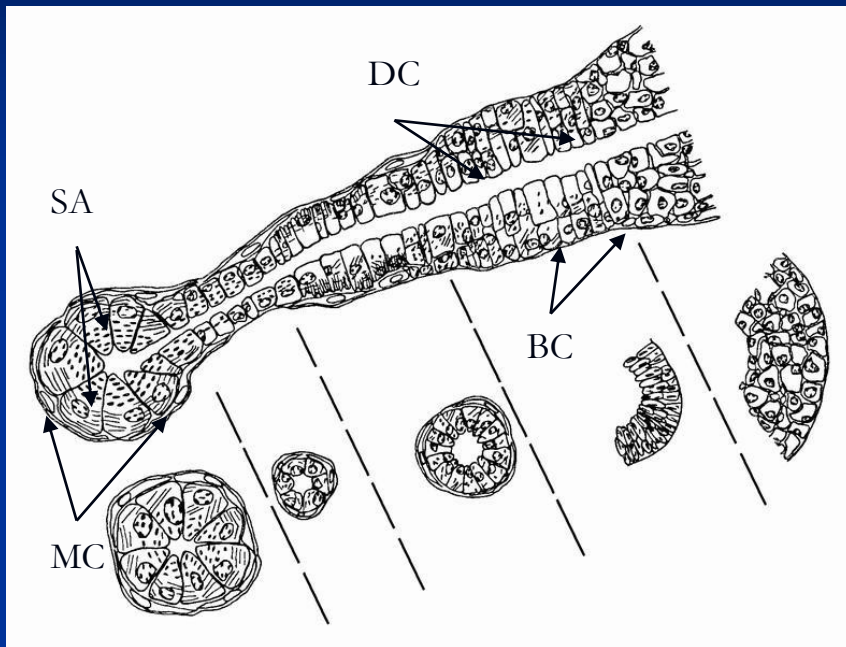
+ Malé slinné žlázy

(sliznice patra, jazyka, rtů, spodiny dutiny ústní,...), většinou smíšené seromucinózní

Struktura slinných žláz

- Vazivové opouzdření, inkompletní u gl. sublingualis
- Lobulární architektonika
(dif. dg. nádorových a nenádorových lézí se zachovalou lobulární úpravou)
- Systém serózních a mucinózních acinů a vývodů
- Serózní acinární buňky
(intracytoplazmaticky PAS+ sekretorická granula, mucikarmín -)
- Mucinózní acinární buňky
(PAS+ po digesti, mucikarmín+)

Struktura slinných žláz



Luminální buňky:

- acinární serózní (SA) a mucinózní (MA)
- duktální (DC)

Abluminální buňky:

- myoepiteliální (MC)
- bazální (BC)

Imunofenotyp: CEA, EMA, LMW CK, amyláza

Imunofenotyp: HMW, SMA, S100, GFAP

Linie diferenciace luminálních epitelíí

- Duktální buňky
- Onkocytárně transformované buňky
- Mucinózní buňky
- Dlaždicové epitelie
- Sebaceózní buňky

Znalost důležitá pro dif. dg. tumorů!

Linie diferenciace abluminálních epitelíí

- Myoepiteliální plášť (pruhy, trabekuly, kribriformní struktury, hydropické světlé buňky, vřetenité buňky)
- Dlaždicové epitelie
- Myxochondroidní buňky
- Plasmocytoidní hyalinní buňky

Záněty slinných žláz - sialoadenitidy

■ Virové

- paramyxovirová infekce – parotitis epidemica -
komplikace: záněty varlete, ovarií, pankreatu, mening a myokardu
- CMV (imunosuprese, HIV+); diseminovaná infekce s postižením ledvin, jater, plic, mozku,.....

■ Bakteriální

- ascendentně (stafylokoky, streptokoky, pneumokoky,...)
- hematogenně (komplikace tyfu, spály, sepse, terminální stavy) – flegmóna, tromboflebitida, sepse
- predispozice: SS, xerostomie, imunosuprese

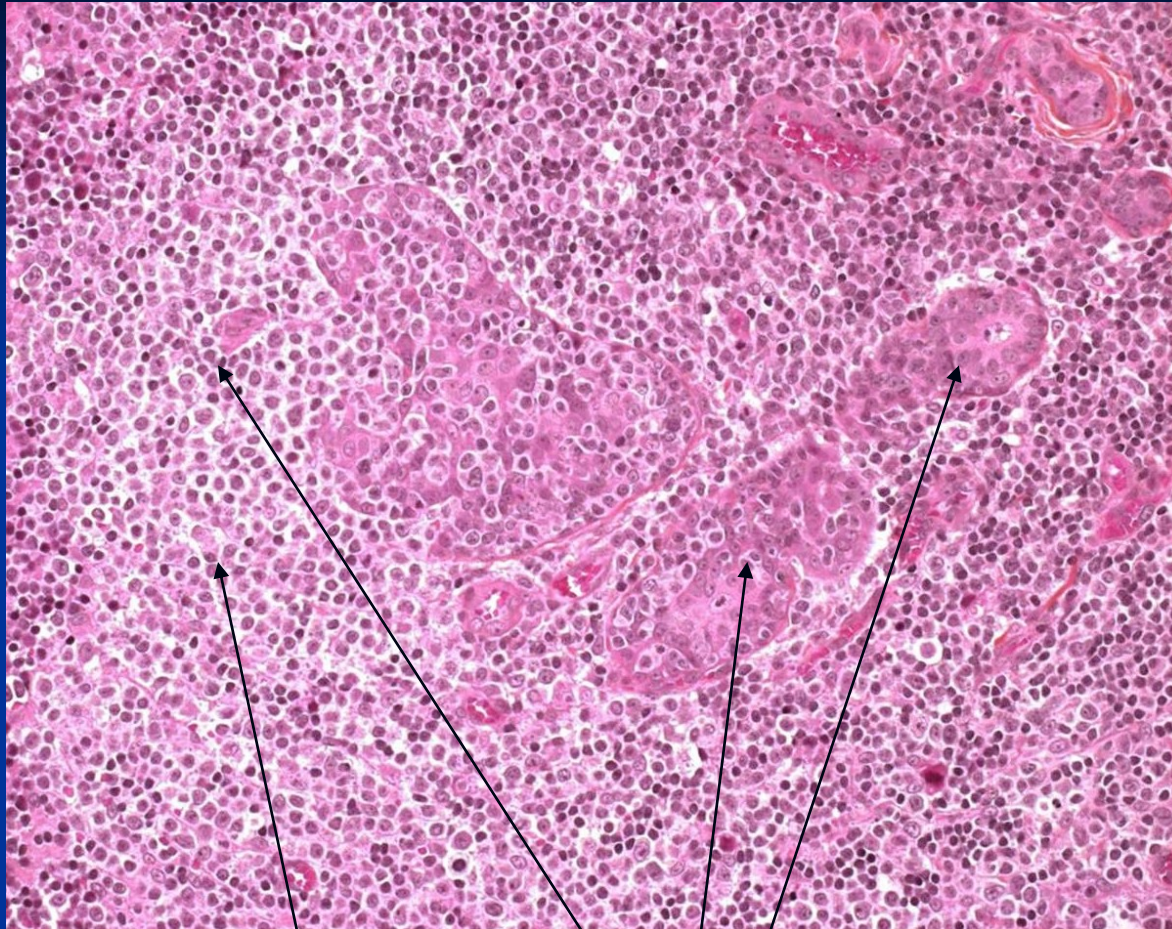
+ obstrukce duktů, sialolity, kongenitální anomálie

Autoimunní onemocnění slinných žláz

- Chronické autoimunní onemocnění – **Mikuliczova choroba**
- F>M; častá asociace i s dalšími autoimunními chorobami
- **sicca syndrom**: postižení slinných i slzných žláz (xerostomia+xerophthalmia/keratoconjunctivitis sicca)
- **Sjögrenův syndrom** – sicca syndrom + systémová onemocnění pojiva (RA, SLE sclerodermie, polyarteriitis nodosa)
- **Maligní lymfom slinné žlázy** – B lymfom, non-Hodgkinský –MALT
- HLAII + viry (EBV)

Diagnostika SS

- Oční symptomy (xerophthalmia)
- Orální symptomy (xerostomia; predispozice pro candidosis, caries, sialoadenitis; orální dysfunkce)
- Funkce slinných žláz (sialography, scintiscanning, salivary flow rates, sialochemical studies)
- Histologická verifikace (lymphocytická sialoadenitis)
- Anti-Ro a anti-La autoprotiátky + RF, ANA, antithyroidální protiátky a protiátky proti parietálním buňkám žaludku



Lymfocytární infiltrace a destrukce acinů slinných žláz + proliferace epitelu a myoepitelií → epimyoepiteliální ostrůvky (benigní lymfoepiteliální léze)

Sarkoidóza

(malé žlázy; Heerfordtův syndrom: sarkoidóza slinné a slzné žlázy)

Sklerozující chronická sialoadenitida

(gl. submandibularis, Kuttnerův tumor, sklerozující léze ve vztahu k IgG4)

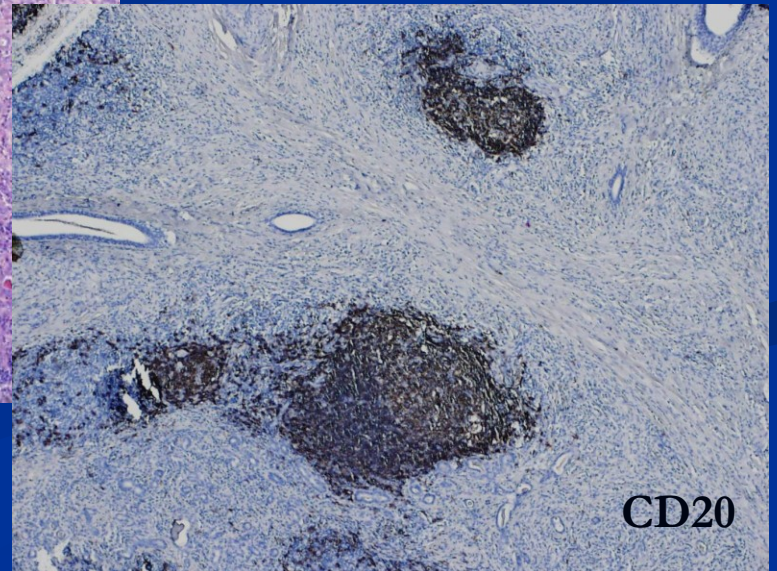
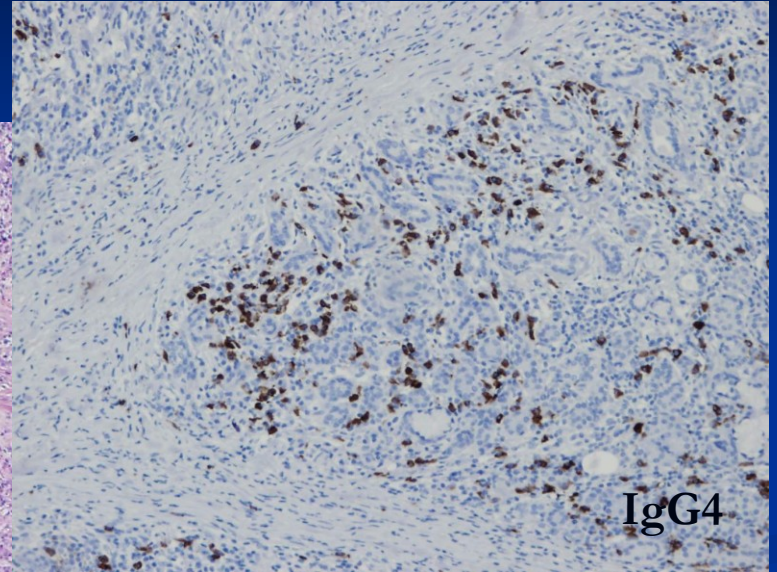
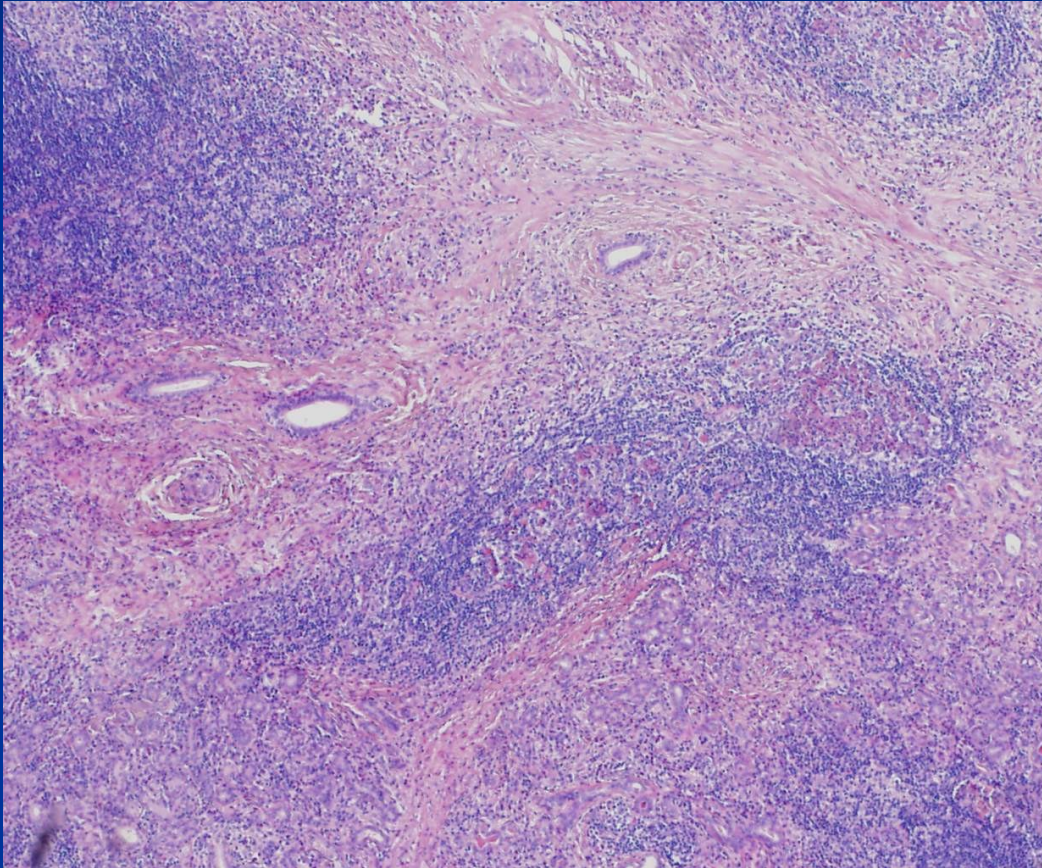
Postradiační sialoadenitida

(fibrotizace, atrofie acinů, dlaždicobuněčná metaplazie výstelky ductů)

Sialoadenitida malých slinných žlaz

- sarkoidóza, SS
- as. se stomatitis nicotinic
- stomatitis glandularis (mnohočetné postižení, slinné žlázy rtu, cystická dilatace ductů, chronická supurace)

Chronická sklerozující sialoadenitida



Sklerozující léze ve vztahu k IgG4

- Autoimunní pankreatitida
 - Sklerozující cholangitida
 - Lymfoplasmocytická sklerozující cholecystitida
 - Sklerozující sialoadenitida
 - Idiopatická retroperitoneální fibróza (M. Ormond)
 - Inflamatorní pseudotumor jater, plic a hypofýzy
 - Tubulointerstitiální nefritida ve vztahu k IgG4
 - Interstitiální pneumonie ve vztahu k IgG4
 - Sklerozující prostatitida
 - Sklerozující tyreoiditida
-
- M>F; odpověď na kortikoidy, lymfadenopatie; imitují neoplastické léze
 - sklerozující léze s difúzní lymfoplasmocytární infiltrací, iregulární fibrotizací, někdy s přítomností eosinofilů, známkami obliterující flebitidy a a s přítomností četných IgG4 pozitivních plazmocytů.
 - vyšší riziko rozvoje maligního lymfomu

HIV-asociovaná onemocnění slinných žláz

- Sjögren syndrome-like onemocnění as. s BLEL
- zvětšení parotis
- mnohočetné lymphoepitheliální cysty

Sialoadenosis (sialosis)

- nezánětlivé, nenádorové, rekurentní, bilaterální zvětšení slinných žláz
- hypertrofie serózních acinárních žláz
- parotis nejčastěji postižena
- abnormality neurosekreční regulace (hormonální disbalance, malnutrice, cirhóza jater, chronický alkoholismus, některé léky).

Obstrukční a traumatické léze

■ sialolity

- nejčastější příčina obstrukce duktů
- 70-90 % v submandibulární žláze
- obvykle unilaterálně; kalcium fosfát + karbonát
- bolest, rekurentní otok
- predispozice k ascendentní infekci a chronické sialoadenitidě

■ nekrotizující sialometaplazie

- tvrdé patro; dospělí; M>F
- hluboké kráterovité ulcerac
- lobulární nekróza slinných žláz, dlaždicobuněčná metaplazie duktů i acinů, extravazace mucinu, zánětlivá infiltrace, pseudoepiteliomatózní hyperplazie perifokálně
- etiologie nejasná - ischemie a infarkt???, trauma, chirurgický zákrok v anamnéze???

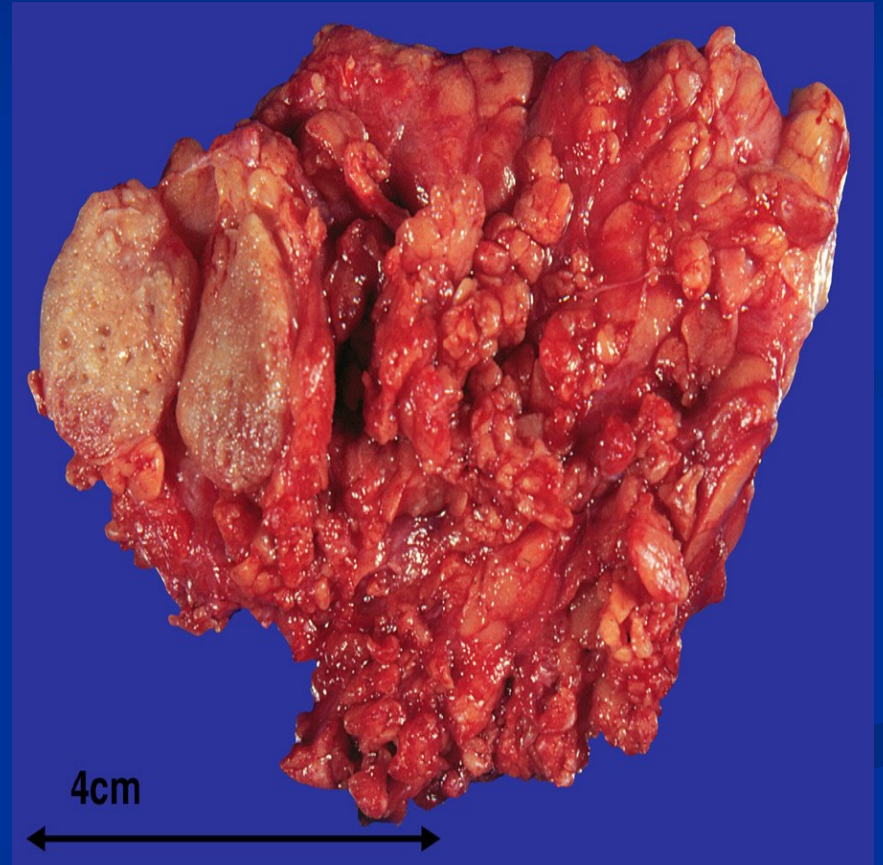
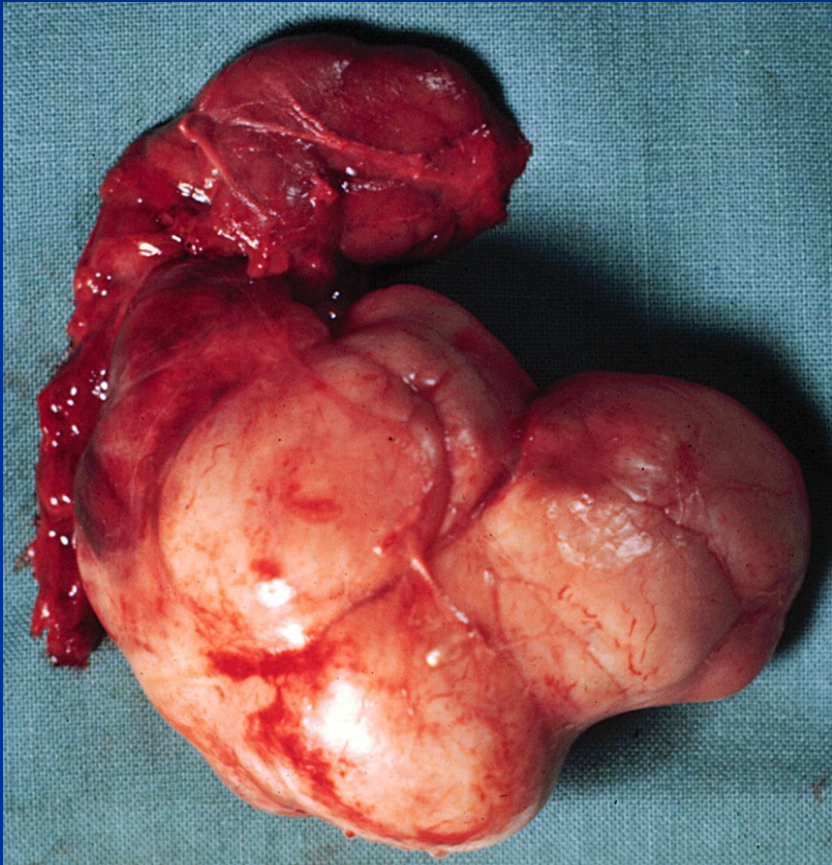
Nádory slinné žlázy

- 2 % nádorů, 85 % v glandula parotis
- 65-80 % tumorů gl. parotis benigní
- V ostatních žlázách 35-50 % tumorů maligních
- Chirurgické řešení (n. facialis!!!), radioterapie
- Metastázy obvykle pozdní
- Nebolestivé, palpačně hmatné uzly

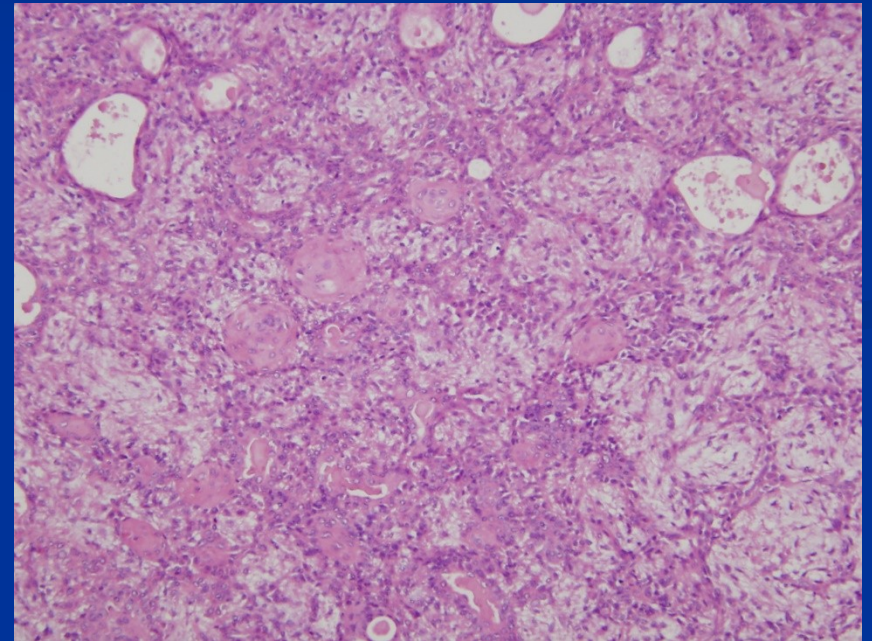
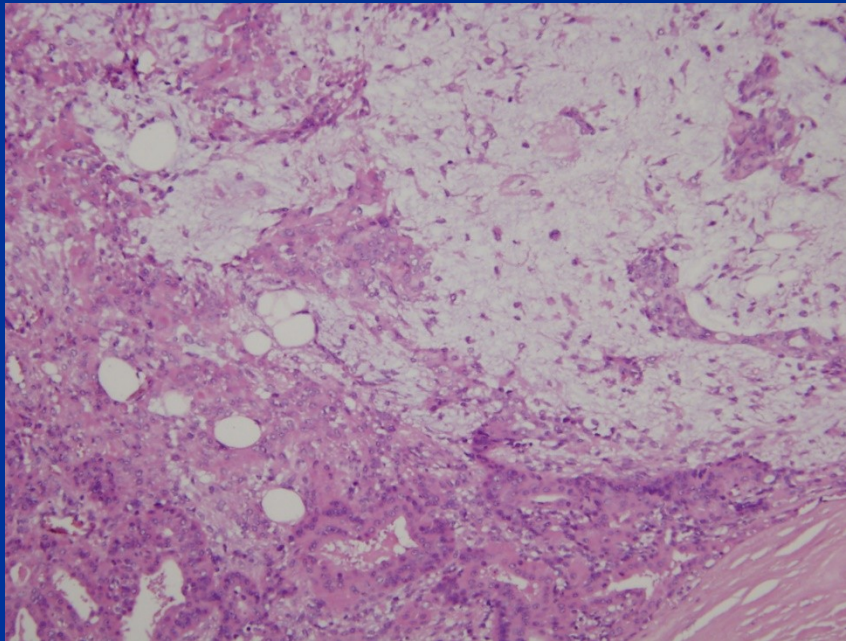
Benigní epiteliální nádory slinné žlázy – WHO klasifikace

- **Pleomorfní adenom – smíšený tumor, myxochondroepiteliom (28-74 %)**
- **Warthinův tumor (cystadenolymfom), (3,5 – 12 %)**
- **Monomorfní adenomy**
 - adenom z bazálních buněk (1,5-2 %)
 - myoepiteliální adenom – myoepiteliom (1-2,9 %)
 - onkocytární adenom-onkocytom (1-2 %)
 - kanalikulární adenom (1 %)
 - cystadenom (2 %)
 - sebaceózní adenom/lymfadenom
- **Duktální papilom**

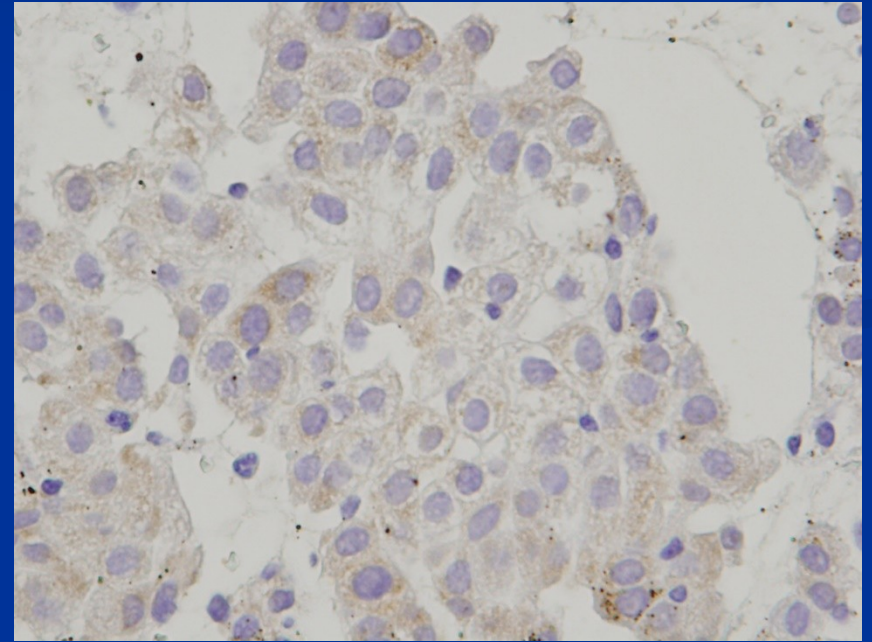
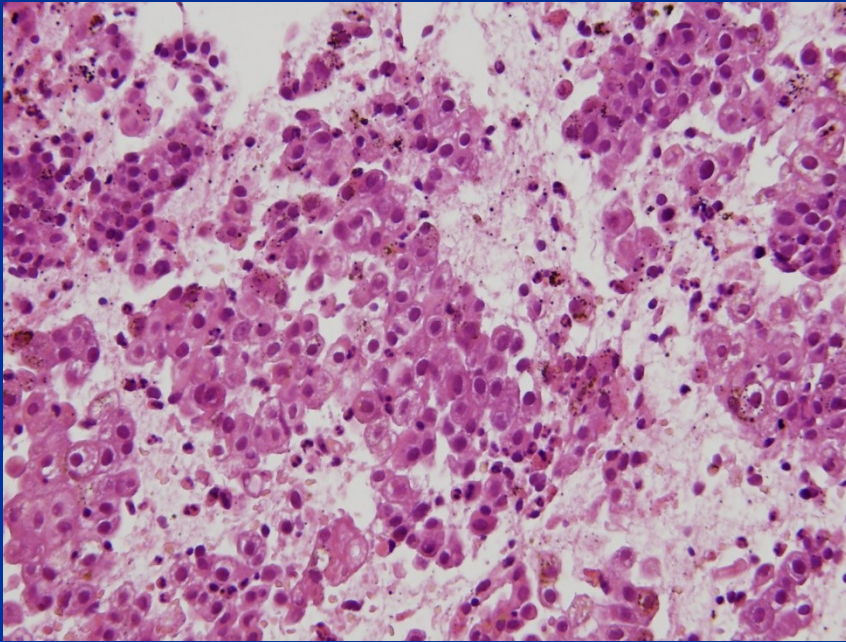
Pleomorfní adenom a Warthinův tumor



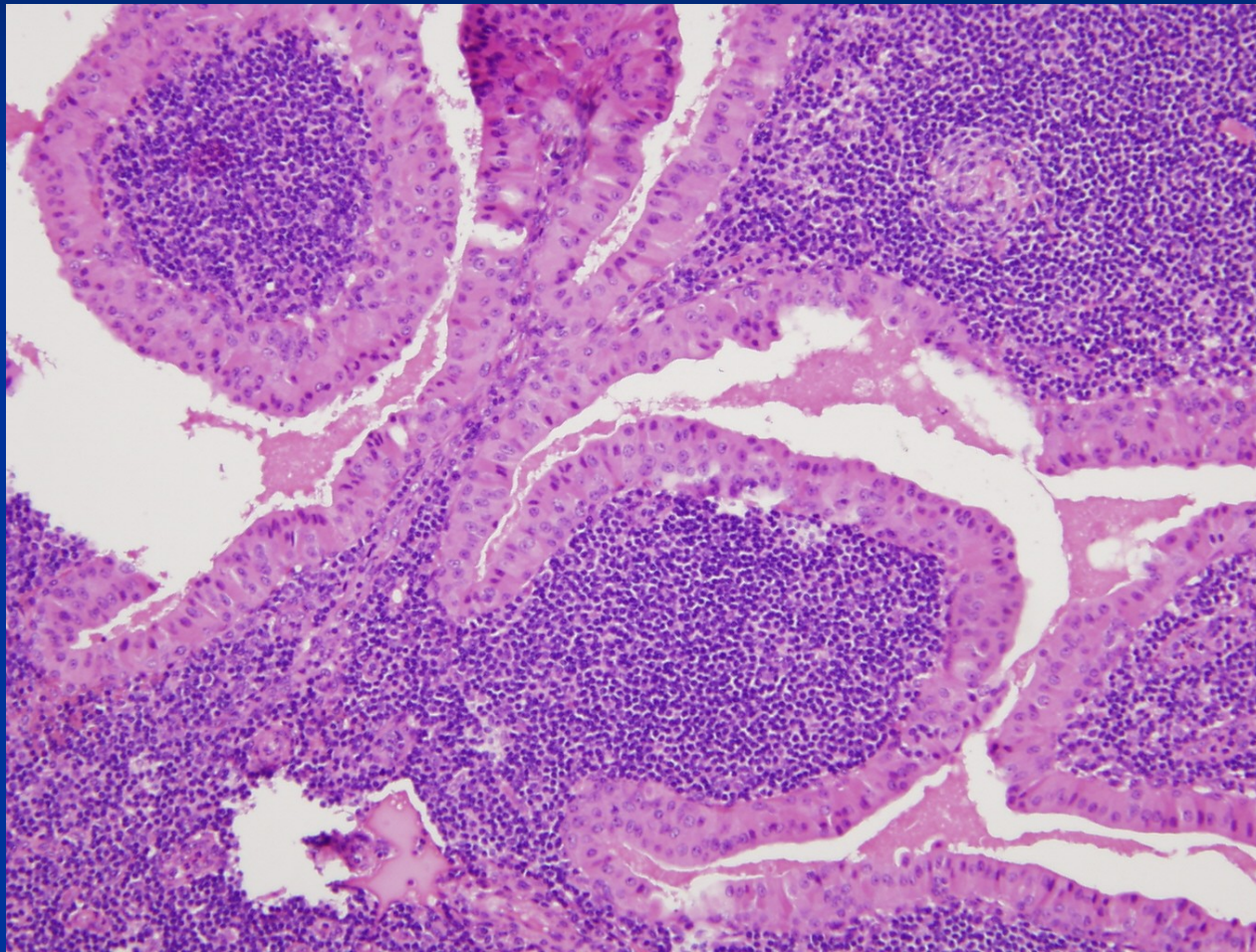
Pleomorfní adenom (myxochondroepiteliom, smíšený tumor)



Onkocytom – onkocytární adenom



Cystický adenolymfom – Warthinův tumor

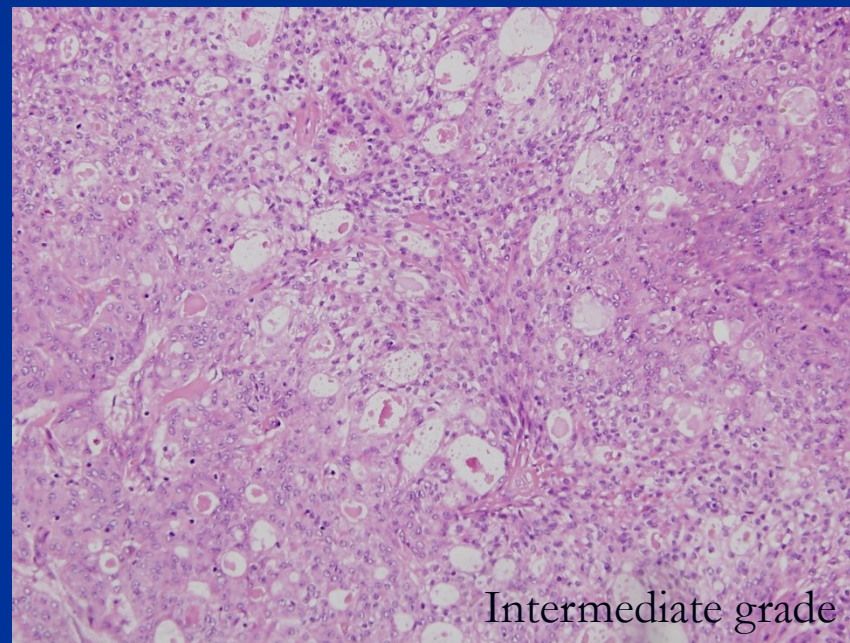
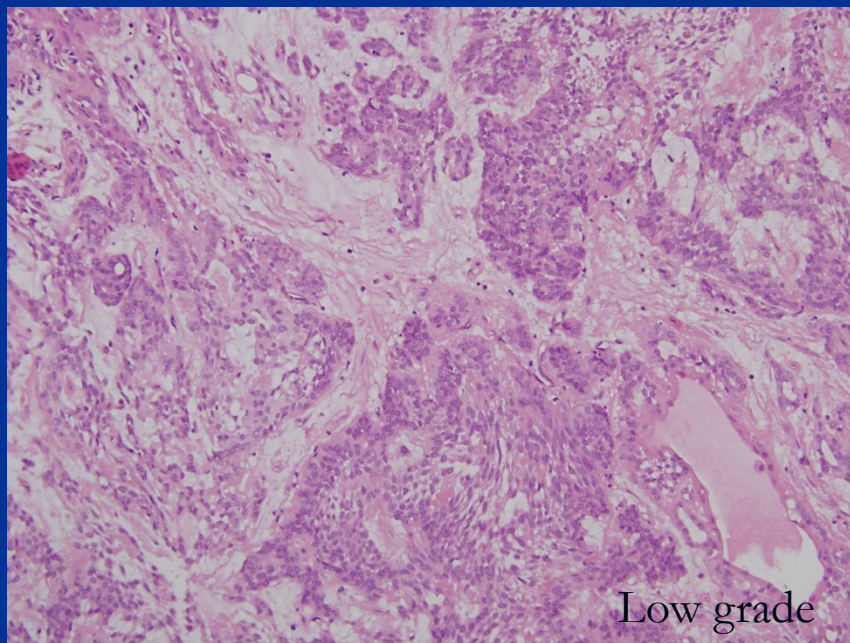


Maligní epiteliální nádory slinné žlázy

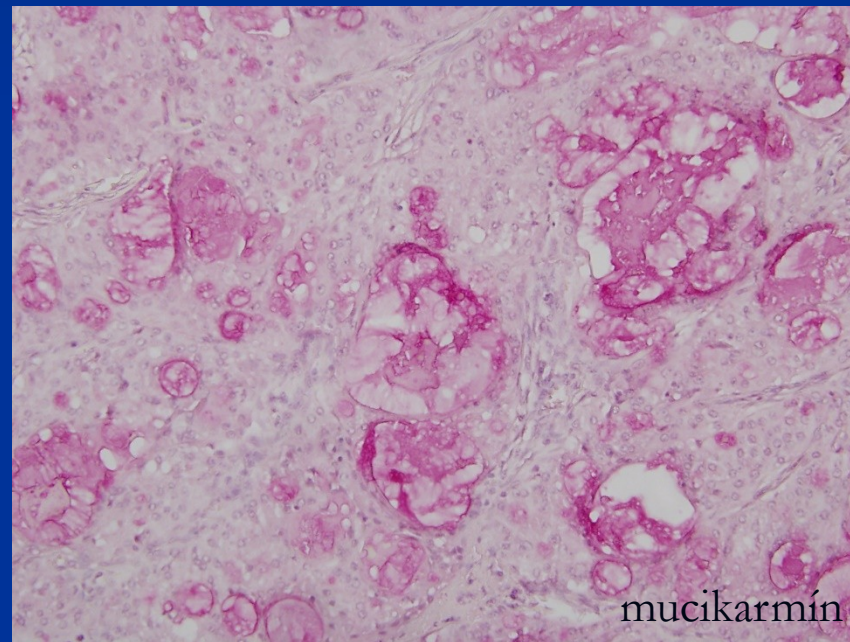
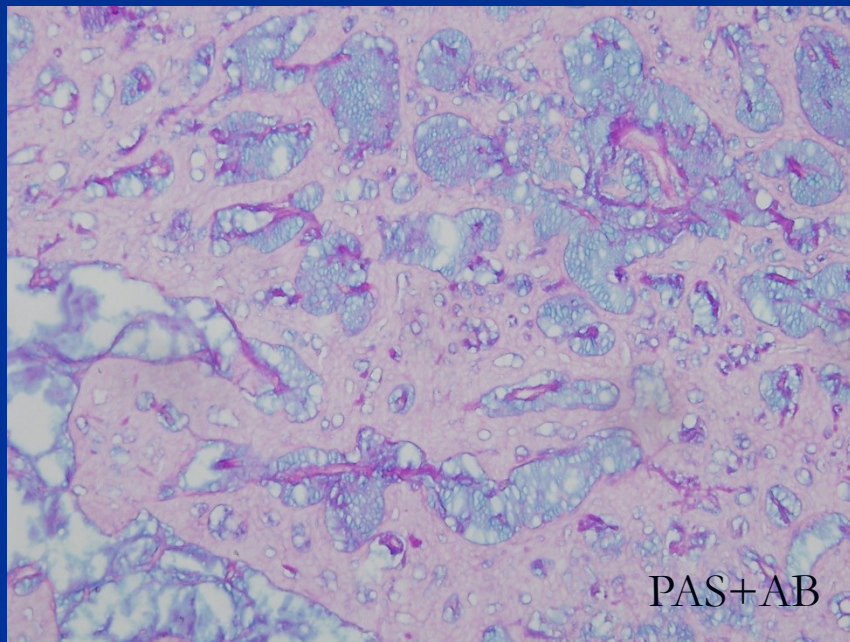
– WHO klasifikace

- Mukoepidermoidní karcinom (15,5 %)
- Adenokarcinom, NOS (9 %)
- Karcinom z acinárních buněk (6 %)
- Adenoidně cystický karcinom (4 %)
- Polymorfní low grade adenokarcinom (7,4 %)
- Maligní smíšený tumor (3,6 %)
- Karcinom za bazálních buněk
- Epiteliální-myoepiteliální karcinom
- Onkocytický karcinom
- Spinocelulární karcinom
- Nediferencovaný karcinom (lymfoepitelioma-like, malobuněčný a velkobuněčný karcinom)
- Maligní myoepiteliom
- Salivární duktální karcinom
- Jiné (např. maligní varianty některých benigních tumorů – karcinom z pleomorfního adenomu, cystadenomu, sebaceózního adenomu a lymfadenomu, hyalinizující světlobuněčný karcinom)

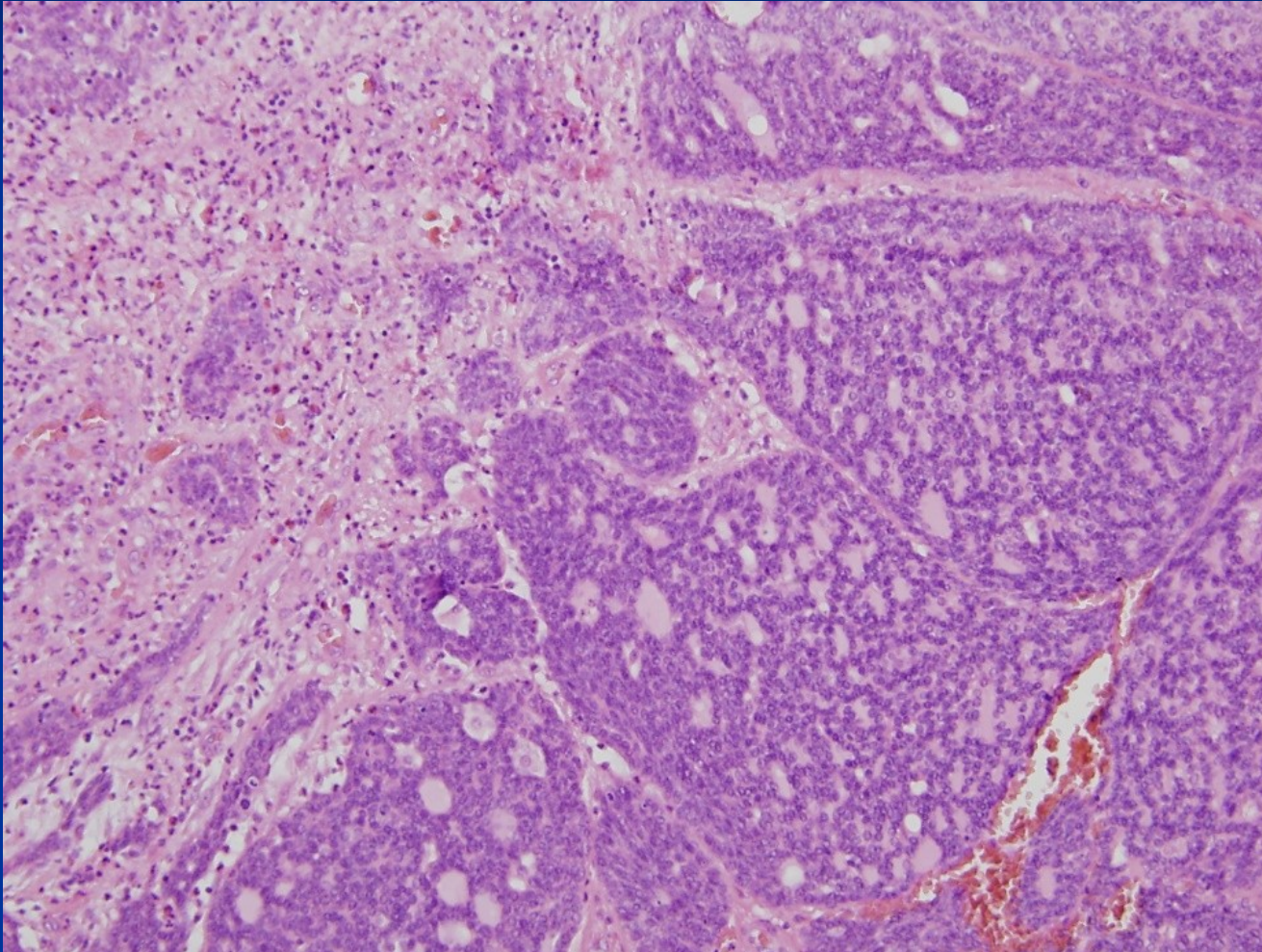
Mukoepidermoidní karcinom



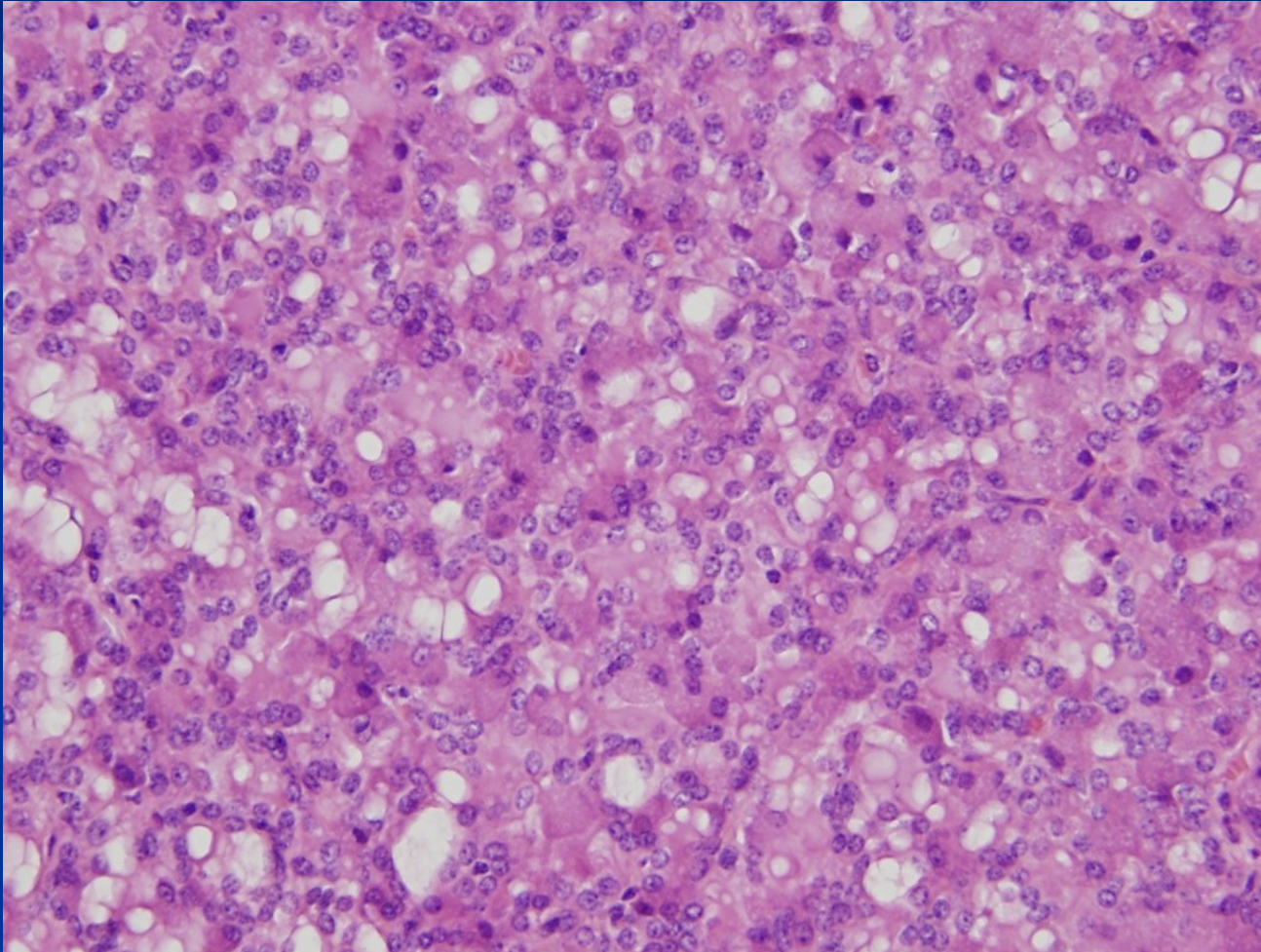
Průkaz hlenotvorby – mukoepidermoidní karcinom



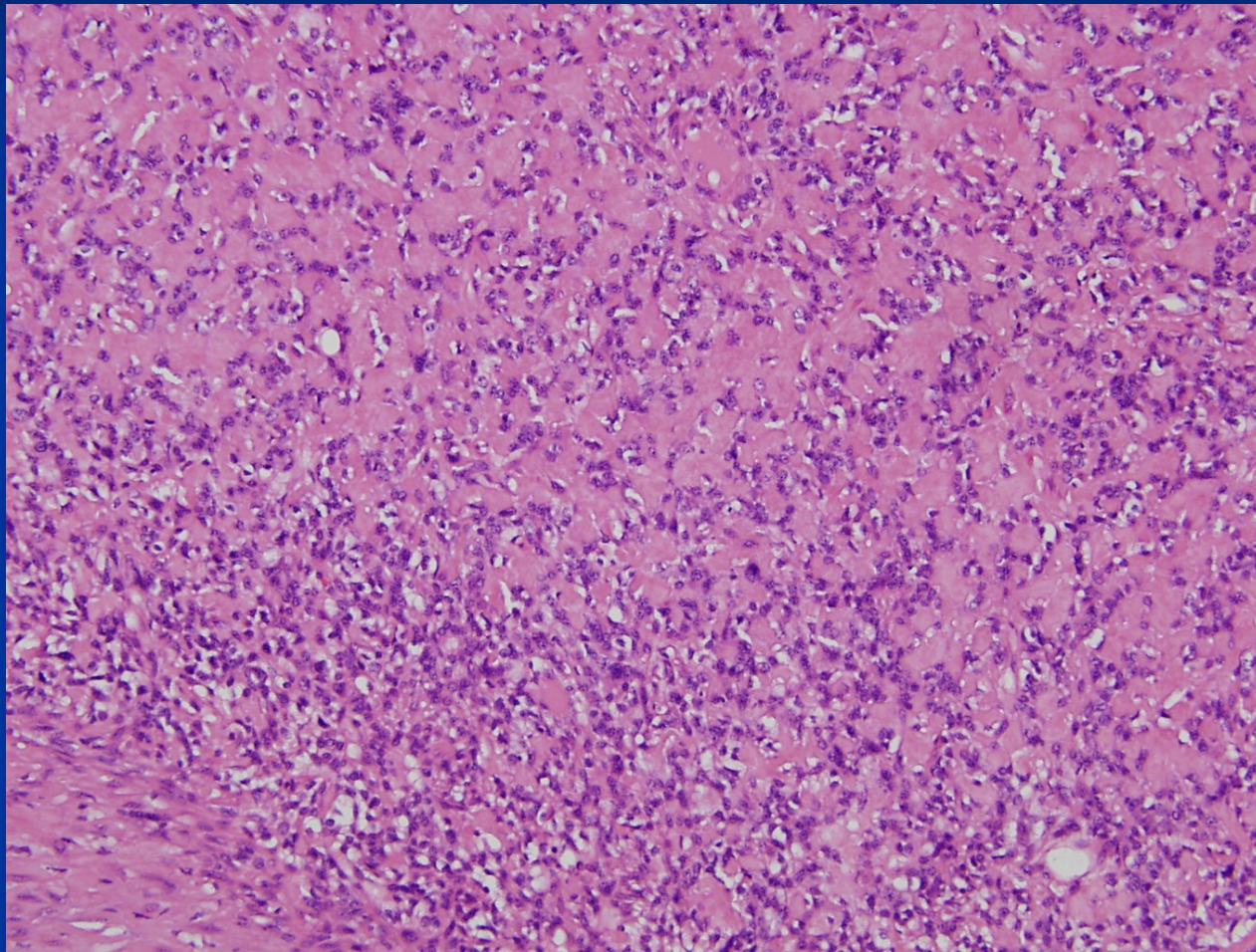
Polymorfní low grade adenokarcinom



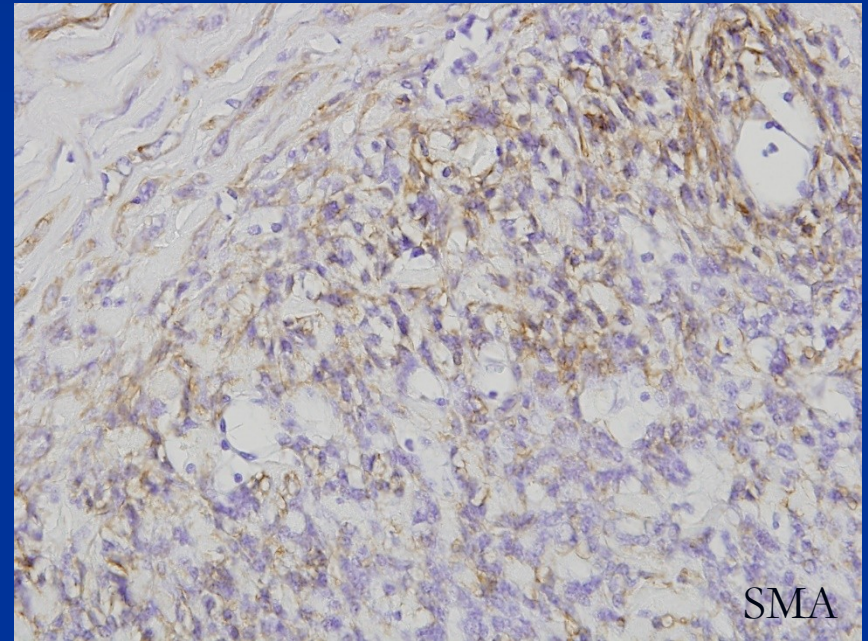
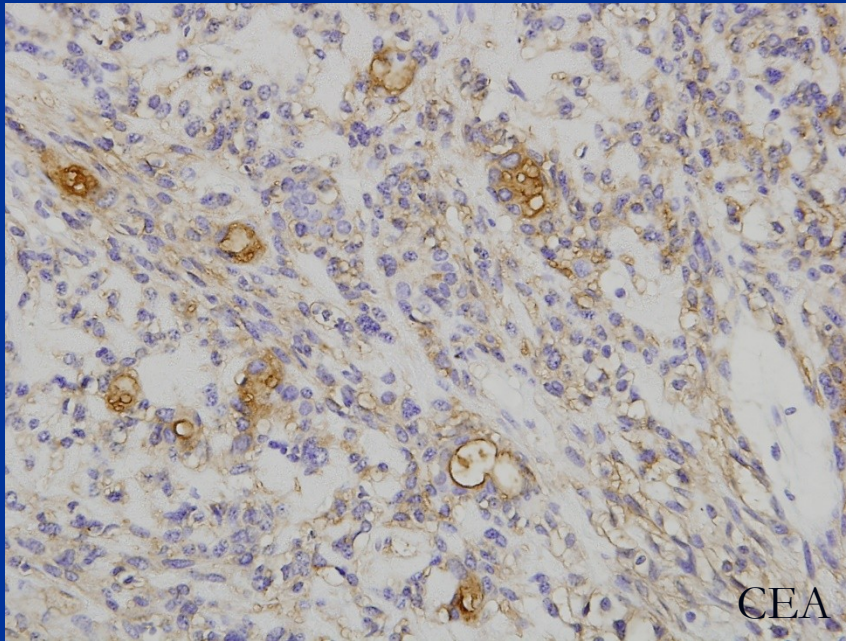
Karcinom z acinárních buněk



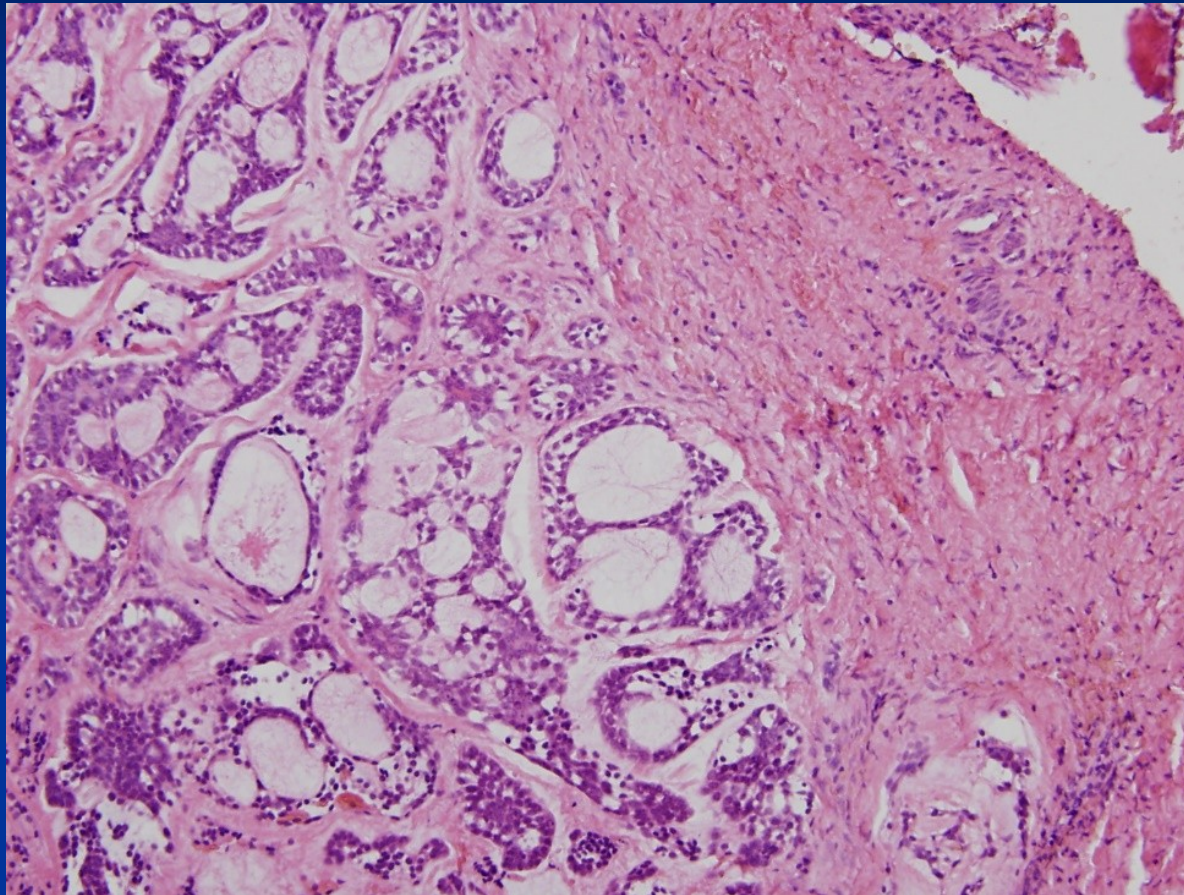
Epiteliální-myoepteliální karcinom



Luminální a abluminální diferenciace



Adenoidně cystický karcinom



Perineurální šíření!

Nos, paranasální sinusy, nosohltan

- Záněty
- Nekrotizující léze nosu a horních cest dýchacích
- Nádory

Nekrotizující léze

- **Granulomatózou s polyangiitidou** (Wegenerova granulomatóza)
 - nekrotizující vaskulitida (kapiláry, venuly, arterioly, arterie středního kalibru)
 - granulomy horních cest dýchacích
 - nekrotizující glomerulonefritida (RPGN)
 - cANCA protilátky
- **Maligní non-Hodgkinský T lymfom – extranodální NK/T-lymfom/nosní typ** (nos, sinusy, nasopharynx, kůže, měkké tkáně, GIT, varlata) - angiocentrický – midline granulom (NK – CD56+, vzácně cytotoxické T buňky)
(Asie, Mexiko, jižní a střední Amerika)
- **Mykotické infekce** – mukormykóza u diabetiků

Benigní nádory nosu a paranasálních sinusů

■ Schneideriánské papilomy

- Invertované
- Onkocytické
- Exofytické

- Ektodermálního původu
- Častá asociace s HPV u invertovaných a exofytických

■ kapilární hemangiom

(lobulární kapilární hemangiom – typu pyogenního granulomu)

- ektopické adenomy hypofýzy, meningiomy, paragangliomy, kostní léze, schwannomy,

Maligní nádory nosu a paranasálních sinusů

■ **Dlaždicobuněčný karcinom sinonasálního traktu**

- konvenční typ (rohovějící a nerohovějící)
 - varianty: papilární, verukózní, basaloidní, vřetenobuněčný, adenoskvamózní, akantolytický
- maxilární sinus > dutina nosní > ethmoidy > sfenoidální a frontální sinus

■ **Sinonasální nediferencovaný karcinom**

- vysoce agresivní, anaplastický, EBV-

■ **Adenokarcinomy**

■ **Olfaktorický neuroblastom – estezineuroblastom**

■ **Maligní melanom**

■ **Maligní mesenchymální tumory – sarkomy a lymfomy (angiocentrický NK/T lymfom)**

Maligní nádory nasofaryngu

■ Nasofaryngeální karcinom

(synonyma: lymfoepiteliální karcinom, lymfoepiteliom Schminkeho typu, transicionální karcinom)

- skvamózní diferenciace
- EBV infekce, genetická predispozice, geografické faktory (Čína, Thajsko,...)
- rohovějící
- nerohovějící
- basaloidní

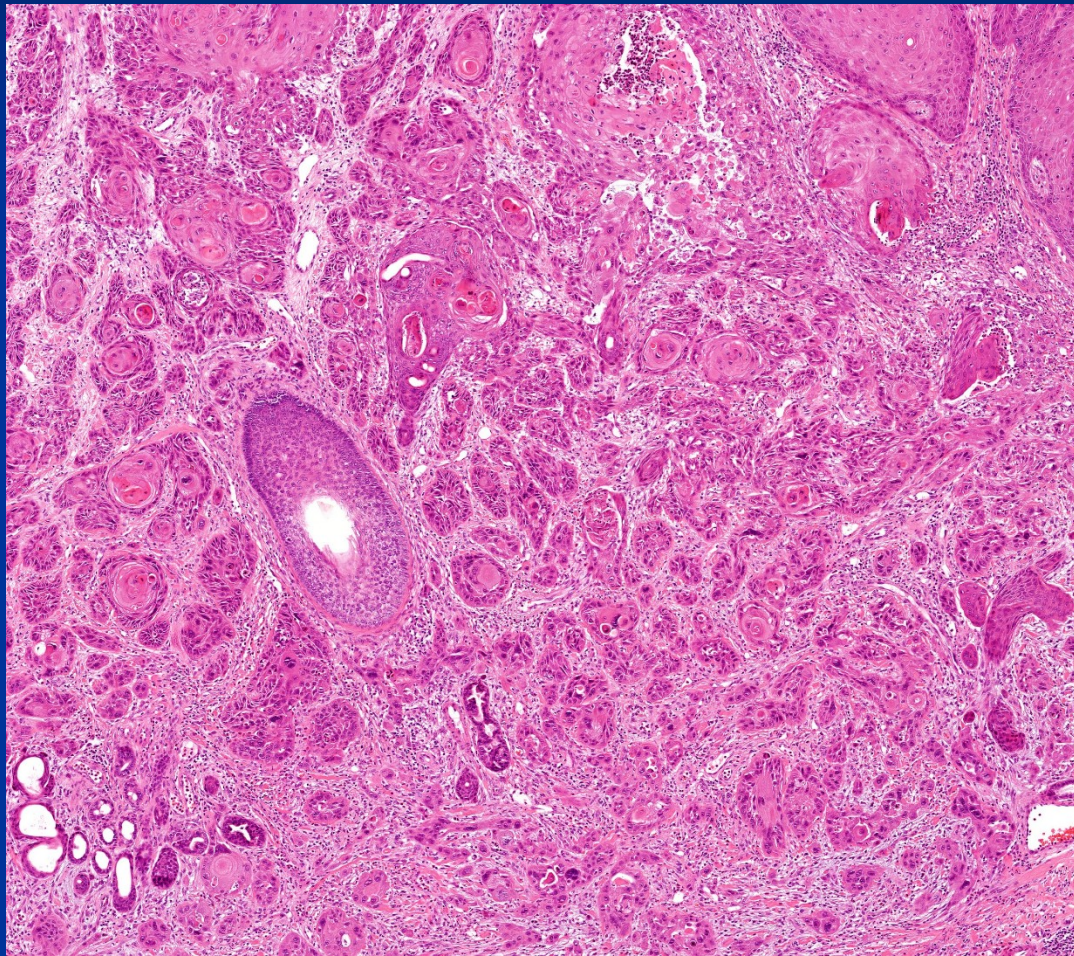
■ Nasofaryngeální papilární adenokarcinom

■ Maligní melanom

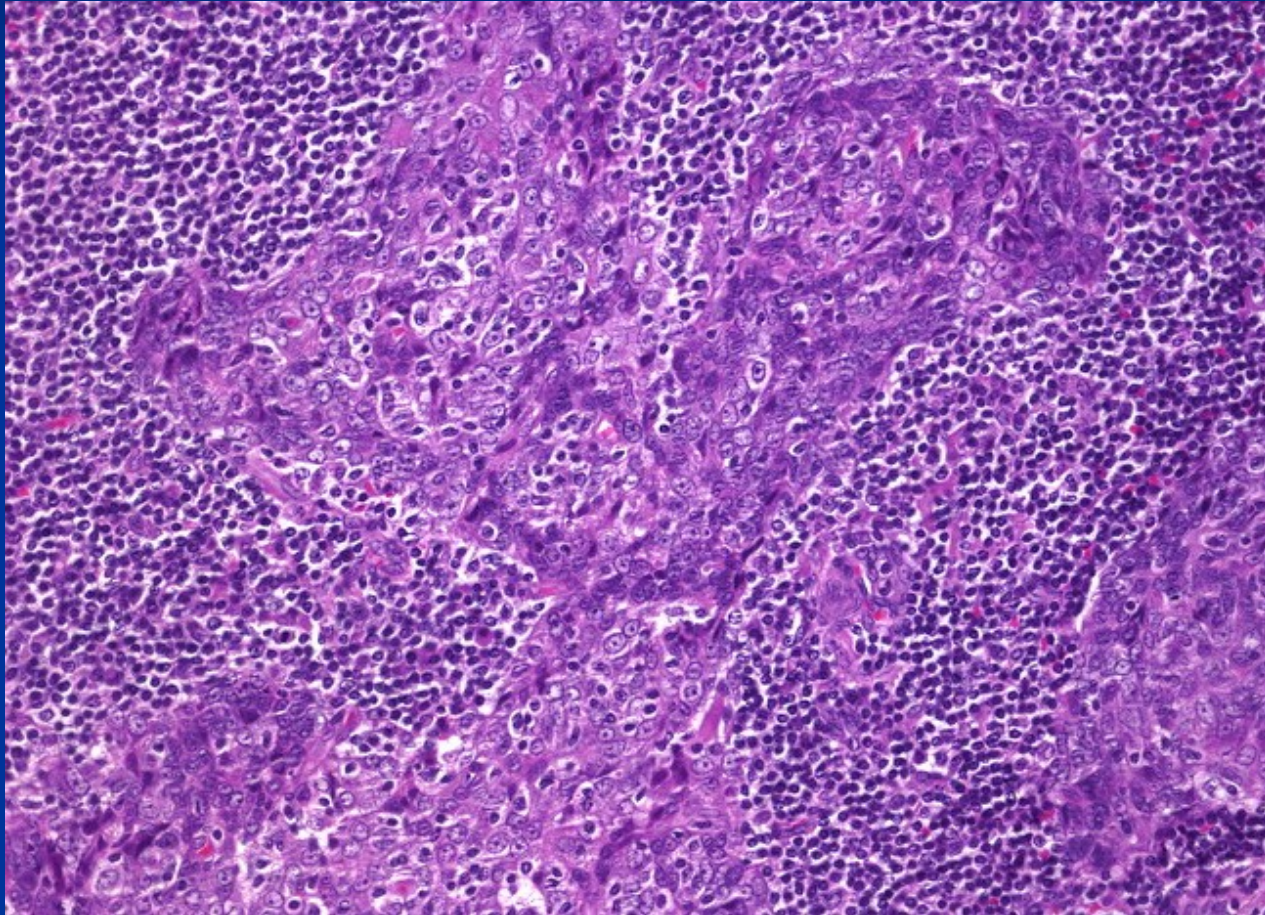
■ Maligní mesenchymální tumory – sarkomy

■ Maligní lymfomy

Spinoceleulární karcinom



Nasofaryngeální karcinom (lymfoepiteliální karcinom)



Patologie dutiny ústní

- vývojové poruchy
- záněty
- **Nádory, premaligní léze, pseudotumory**

Rizikové faktory orálních karcinomů

- **Kouření**
- **Inhalace tabáku, žvýkání tabáku**
- **Žvýkání betelu,...**
- **Alkohol** (tvrdý alkohol, víno, pivo; synergické působení alkoholu a tabáku)
- **Nutriční a dietní faktory** (deficity Fe, vitamínů A a C, nutriční deficity, alkoholismus)
- **Dentální faktory**
- **UV záření**
- **Onkogenní viry** (**HPV**, HSV, HIV, EBV)
- **Imunosuprese**
- **Chronické infekce** (kandidóza, syfilis)
- **Profesionální expozice** (v zemědělství, lesnictví,.... – UV záření – karcinomy rtu; chemikálie, prachy,...???)

Kouření a alkohol

- Nezávislé rizikové faktory orálních karcinomů
- Synergické působení
- Riziko zvyšující se v závislosti na dávce i délce abúzu
- Riziko ovlivněno způsobem konzumace, aplikace
- Nejdůležitější karcinogen tabáku: N-nitrosaminy nikotinu
- V alkoholu karcinogenní složky
- Alkoholické nápoje mohou zvyšovat transport karcinogenů přes slizniční bariéru
- Poškozená slizniční bariéra v důsledku nutričních deficitů u alkoholiků
- Poškození jater alkoholiků snižuje schopnost jater detoxikovat karcinogeny
- Imunosuprese asociovaná s chronickým alkoholismem zvyšuje riziko karcinomu

Nutriční vlivy u orálních karcinomů

- Nutriční dysbalance a deficity se podílejí na vzniku až 15 % karcinomů orální oblasti
- Deficity Fe, vitamínů A, C a E (antioxidantů)
- Dieta s vysokým obsahem čerstvého ovoce a zeleniny snižuje riziku orálních karcinomů

Genetické alterace u orálních karcinomů

- Akumulace 6-10 genetických alterací v epitelových buňkách vede ke nekontrolované proliferaci a klonální expanzi nádorově transformované buňky
- Klíčové jsou aktivace onkogenů a inaktivace TSG
- Model genetické progresse:
normální epitel → low grade dysplazie → high grade dysplazie / carcinoma *in situ* → invazivní karcinom
- V maligních a premaligních lézích orální oblasti LOH:
LOH 9p – predysplastické léze
LOH 3p, 17p (*P53* gen) – dysplastické léze
LOH 11q, 13q (*RB* gen), 14q – *in situ* karcinomy
LOH 6p, 8p, 4q – invazivní karcinomy

Epitelové nádory dutiny ústní a orofaryngu

1. Benigní:

- Dlaždicobuněčný papilom/verruca vulgaris/condylomata accuminata (HPV!)
- Fokální epiteliální hyperplazie (HPV 13, 32)

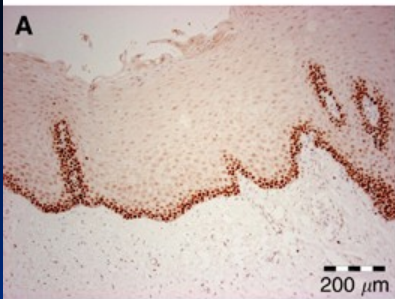
2. Premaligní léze

- squamózní intraepiteliální léze/dysplazie
- klinicky obraz leukoplakie či erytroplakie
- stupeň dysplazie: lehký, střední , těžký

3. Maligní léze – karcinomy

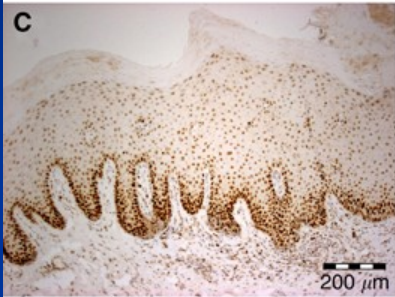
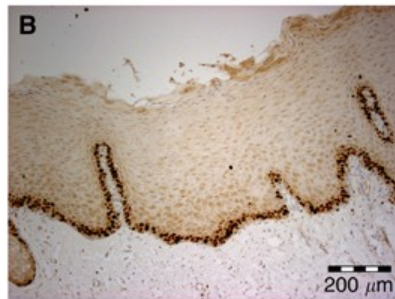
- spinocelulární karcinom a jeho varianty
- lymfoepiteliální karcinom

Mcm-2

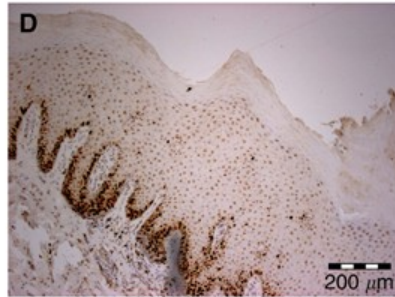


Oral keratosis

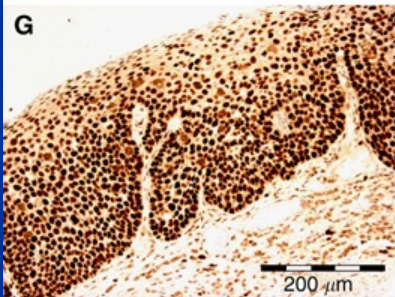
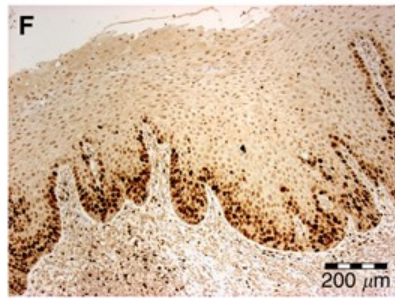
Ki67



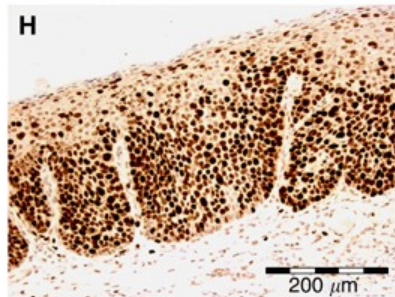
Mild dysplasia



Moderate dysplasia

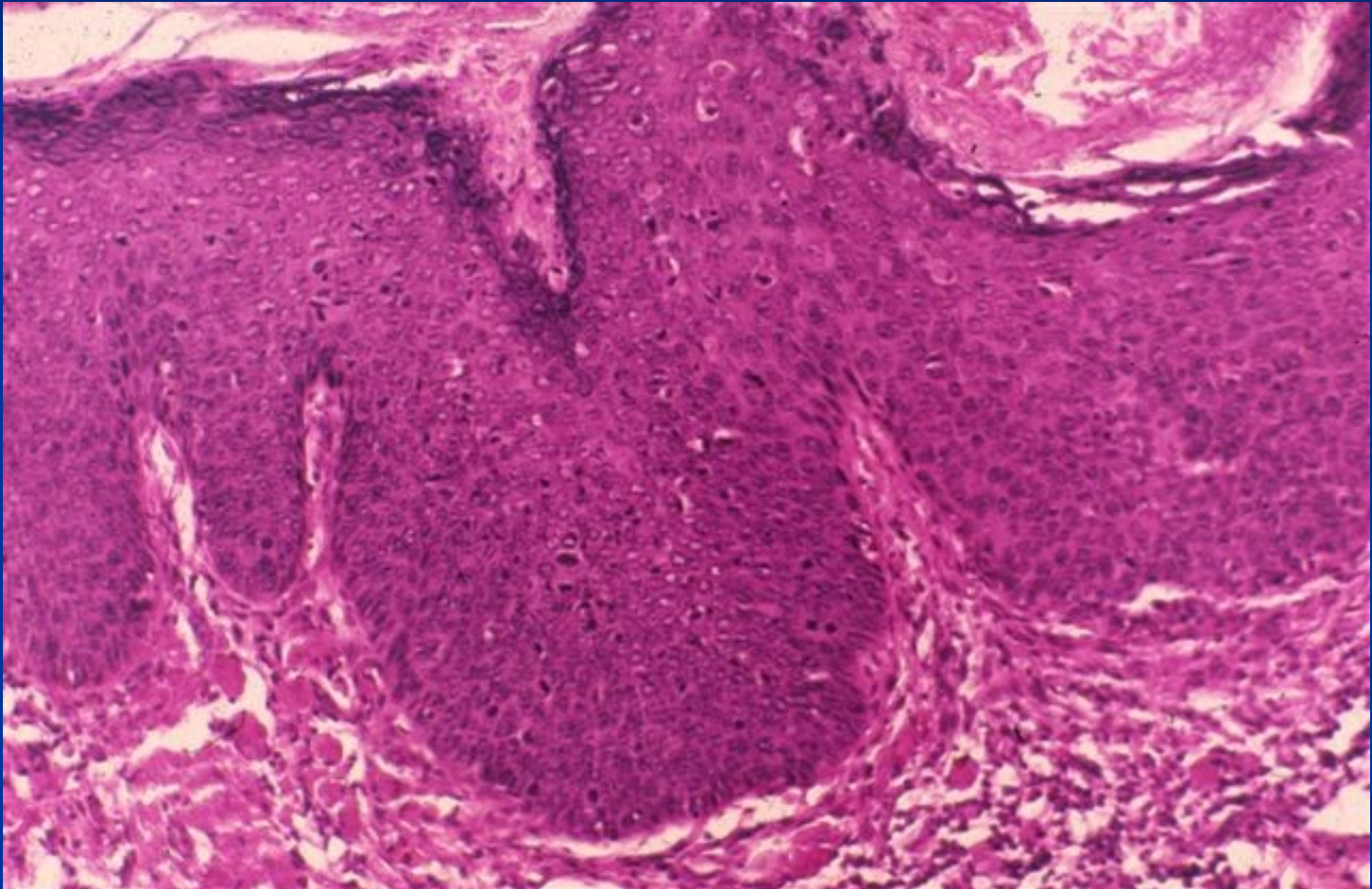


Severe dysplasia



Proliferační aktivita v benigních
a dysplastických lézích DÚ

Karcinom in situ



Lokalizace karcinomů dutiny ústní

■ Karcinom rtu

(dolní ret, příznivá prognóza, metastázy do submandibulárních a submentálních uzlin)

■ Karcinom jazyka

(laterální okraj, prognosticky nepříznivý, metastazující do hlubokých krčních uzlin a hematogenně do plic)

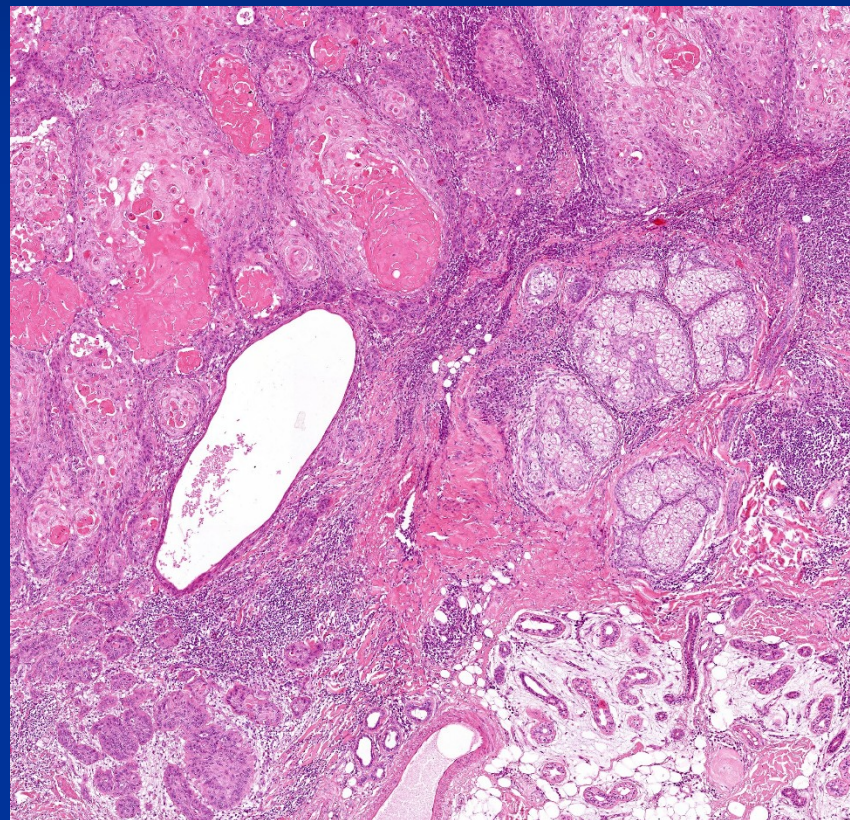
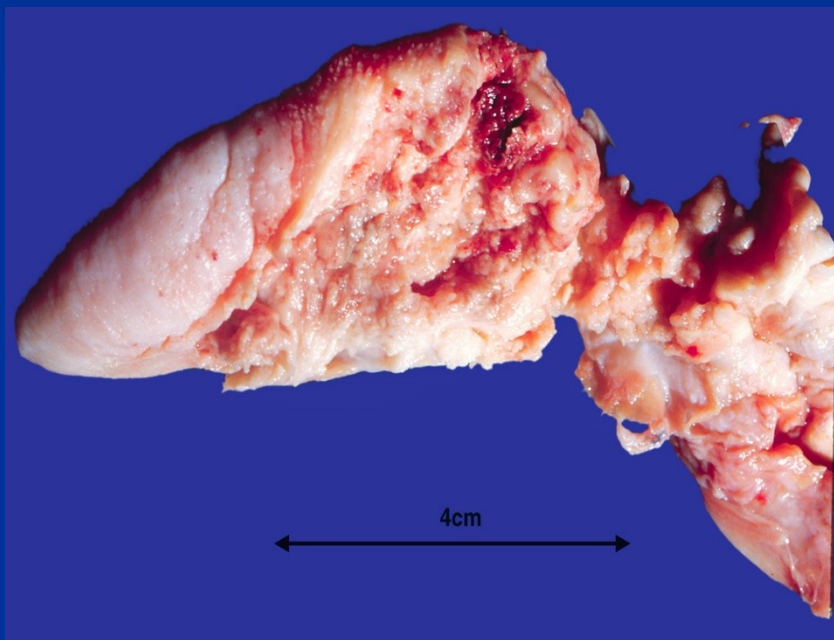
■ Karcinom spodiny dutiny ústní

(prognosticky srovnatelný s ca jazyka)

■ Karcinom gingivy a měkkého patra

(nejčastěji v retromolární oblasti)

Spinocelulární karcinom jazyka



Asociace infekce lidským papilomavirem (HPV) a epitelových neoplazií orální oblasti

- **HPV infikuje keratinocyty**
- **Infekce HPV asociovaná s abnormální proliferací epitelu**
 - Benigní epitelové léze – dlaždicobuněčný papilom, verruca vulgaris, fokální epitelová hyperplazie
 - Orální premaligní léze/prekancerózy
 - Maligní nádory – dlaždicobuněčné karcinomy (squamous cell carcinoma (SCC))
- **HPV může být i v morfologicky normálním epitelu**

Benigní epitelové léze asociované s HPV: infekce low risk HPV (2,4,6,11,13,32,...)

- **Dlaždicobuněčný papilom**
- **Verruca vulgaris** (bradavice)
- **Condyloma acuminatum** (genitální bradavice, i v dutině ústní)
- **Fokální epitelová hyperplazie (Heckova choroba)**
 - Etnický výskyt (Inuité, indiáni) + imunosuprimovaní
 - Dolní ret a bukální sliznice

■ **Verruca vulgaris (HPV 2, 4)**

- sesilní, pedunkulující; solitární či vícečetné
- výběžky proliferujícího vrstevnatého dlaždicového epitelu, hyperkeratóza; stroma fibrovaskulární

■ **Condyloma acuminatum (HPV 6,11)**

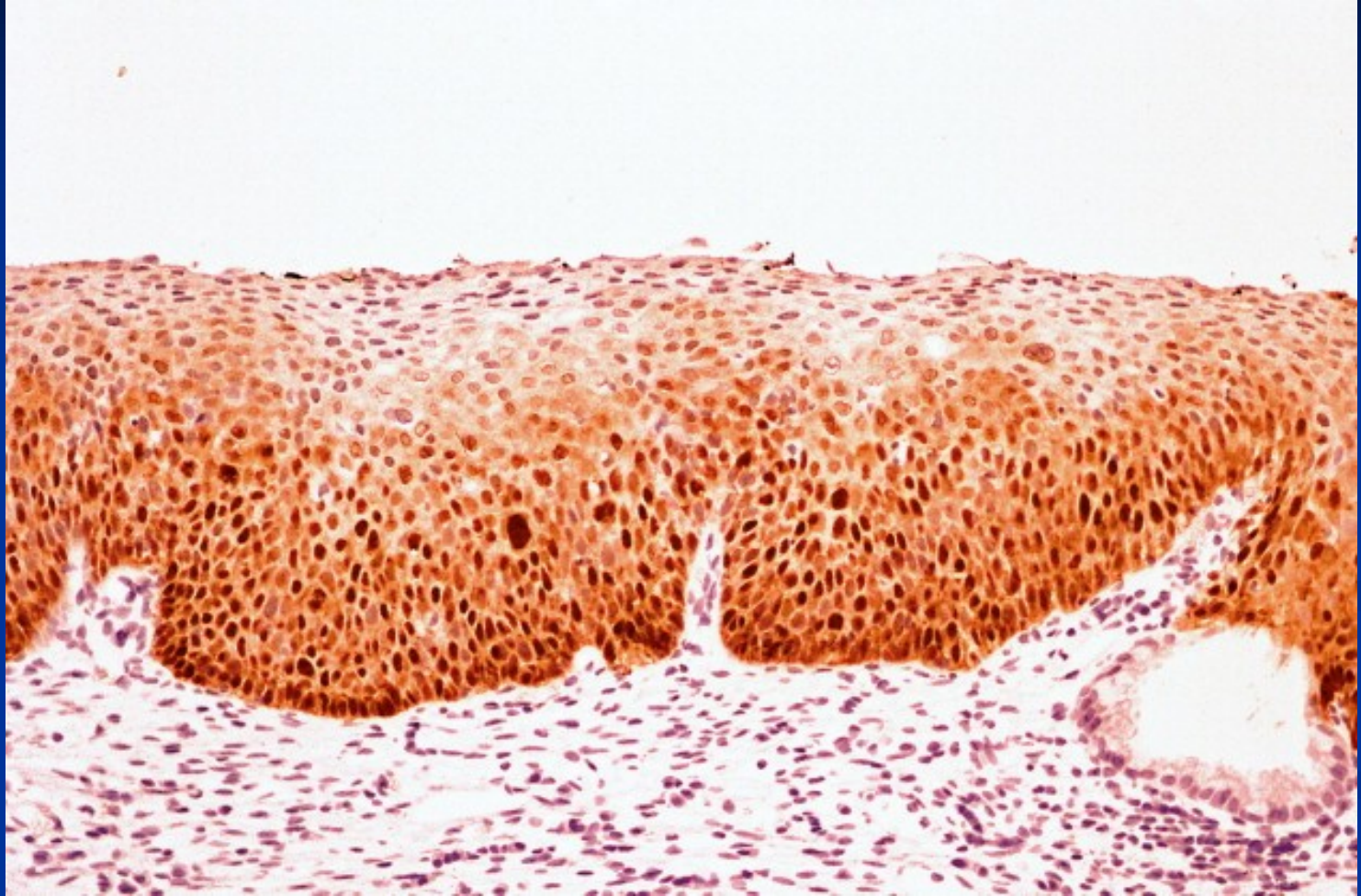
■ **Fokální epitelová hyperplazie (HPV 13,32)**

HPV a SCC hlavy a krku

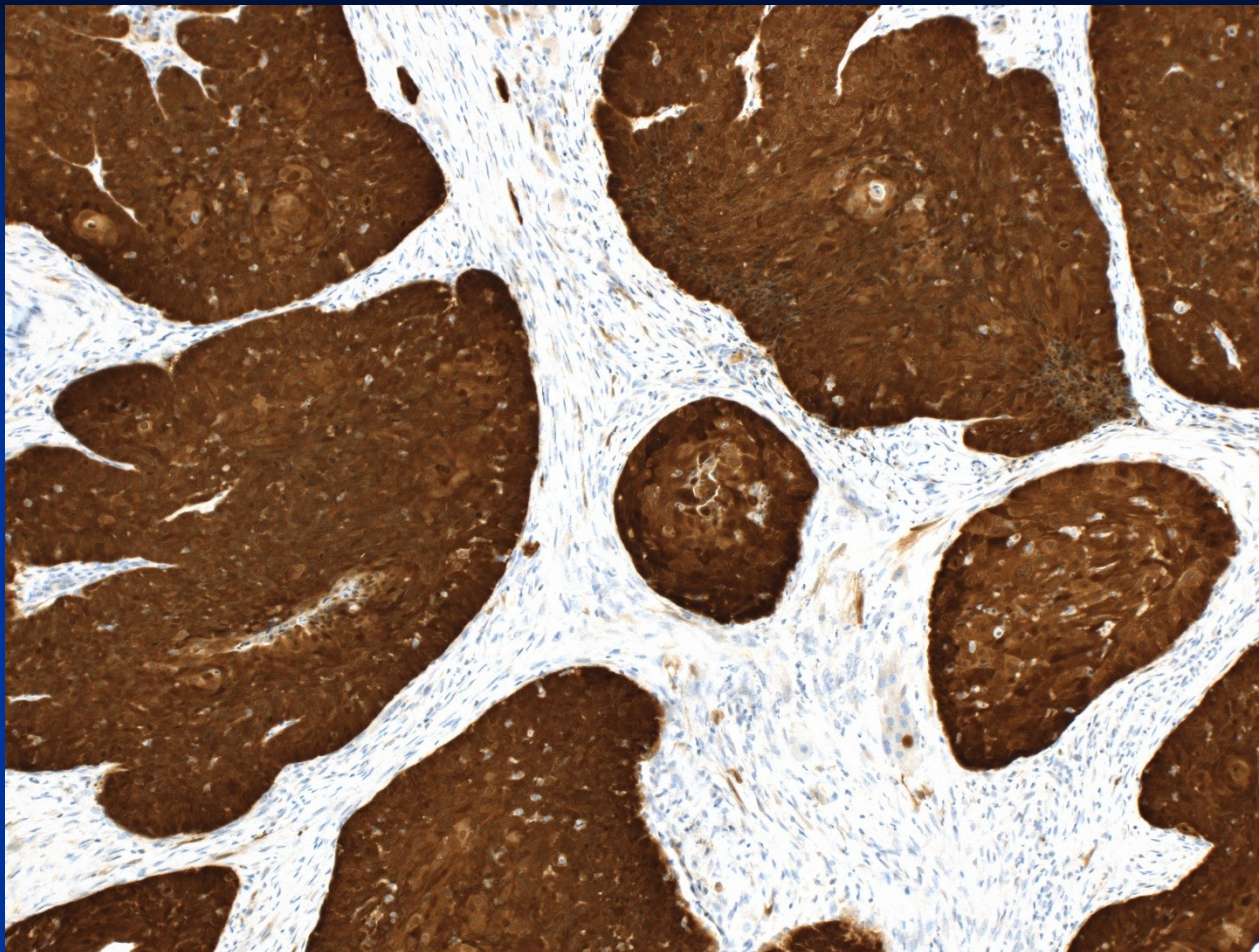
- HPV infekce asociovaná s určitým procentem SCC hlavy a krku (nejčastěji HPV 16 = high risk HPV)
- Mladší pacienti, obvykle nekuřáci, nealkoholici
- Lepší prognóza, lepší odpověď na chemoterapii a radioterapii
- Pacienti obvykle v dobrém klinickém stavu, časně diagnostikováni
- Pacienti s HPV+ karcinomy mají poloviční riziko úmrtí v souvislosti s tímto nádorovým onemocněním ve srovnání s HPV- karcinomy
- HPV+ karcinomy mají bazaloidní morfolologii, jsou nekeratinizující
- HPV+ karcinomy nejčastěji lokalizované v oropharynxu (tonsila palatina a lingualis)

Exprese p16

- produkt TSG, inhibitor cyclin-dependentní kinázy 4A
- Produkce normálně potlačována pRB (represe transkripce)
- Degradace pRB u HPV+ nádorů → ↑exprese p16
- Exprimován u HPV pozitivních karcinomů i premaligních lézí
- p16 = surogátní marker HR HPV



High grade dysplazie, HPV+, exprese p16 ve 2/3 tloušťky epitelu.



p16+ HPV asociovaný dlaždicobuněčný karcinom: intenzivní jaderná a cytoplazmatická exprese p16

Hyperplazie sliznice dutiny ústní

■ generalizovaná

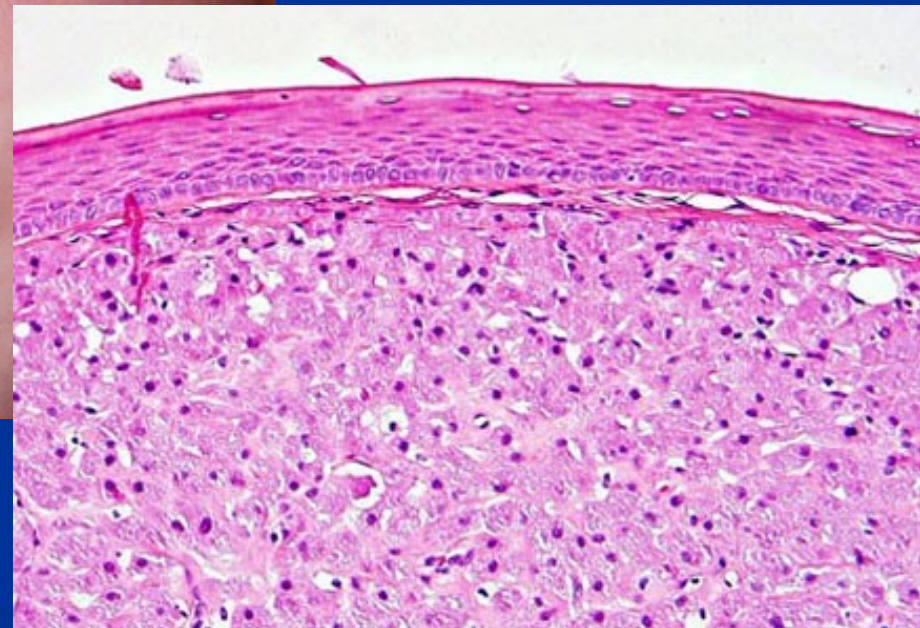
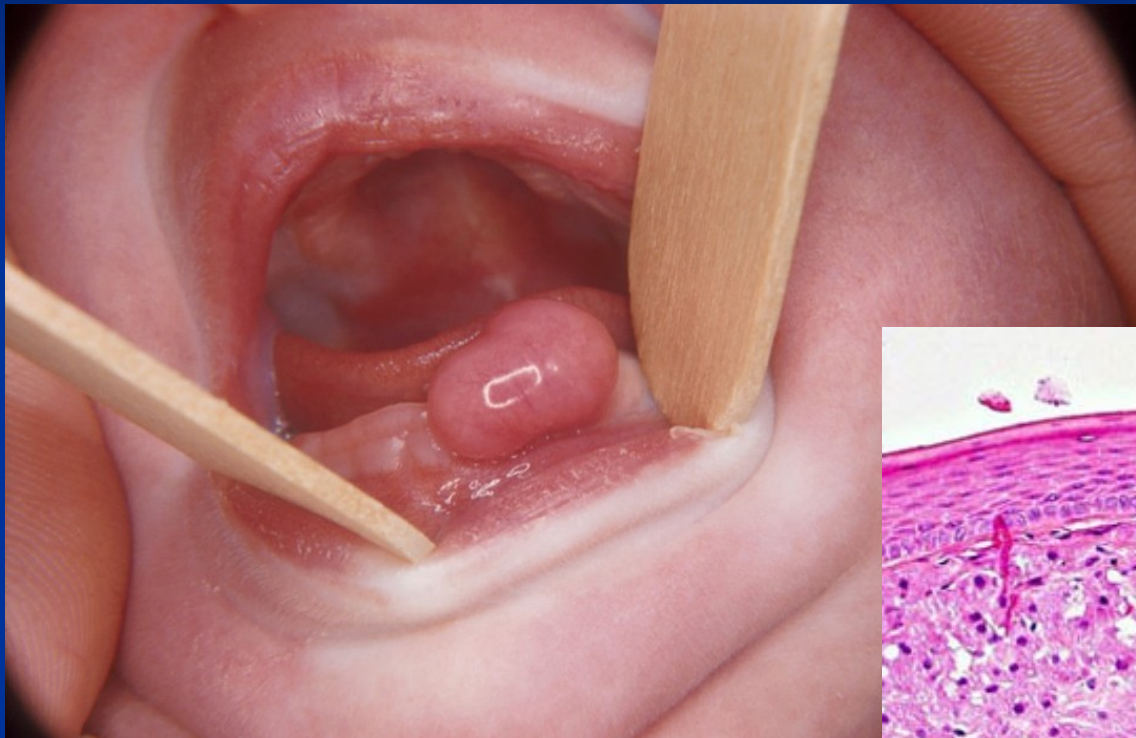
■ lokalizovaná (epulis)

- reakce na chronickou iritaci (trauma, subgingivální plak, zubní kámen)
- produkce granulační tkáně → fibrotizace

Epulis congenita novorozenců – congenitální gingivální nádor z granulárních buněk:

- Oblast horních řezáků, F > M
- Akumulace granulárních buněk, dlaždicový epitel
- Benigní léze, etiologicky nejasná
(reaktivní?, ...neoplastické???, bez vztahu k nádoru z granulárních buněk jazyka)

Epulis congenita novorozenců – congenitální gingivální nádor z granulárních buněk



Hyperplazie gingivy - generalizovaná

■ Fibrózní

- Gingivální fibromatóza (hereditární, AD)
- Chronická hyperplastická gingivitis
- Hyperplasia v souvislosti s užíváním některých farmak (epanutin (anti-epileptikum), verapamil, nifedipin (kardiovaskulární choroby), cyclosporin (immunosupresivum))

■ Edematózní

- edematózní gingivitis – v pubertě, graviditě, při užívání antikoncepce, při avitaminóze C

■ Systémová onemocnění

- Akutní leukémie
- Granulomatóza s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza)

Lokalizované hyperplastické léze sliznice DÚ

- **Epulis** – patologický výrůstek na dásních
 - Fibrózní epulis
 - Epulis angiomatosa
 - Epulis gravidarum
 - Epulis gigantocellularis
- } Vaskulární epulis
- **Pyogenní granulom**
 - **Fibroepitheliální polyp**
 - **Granuloma fissuratum**
 - **Papilární hyperplazie patra**



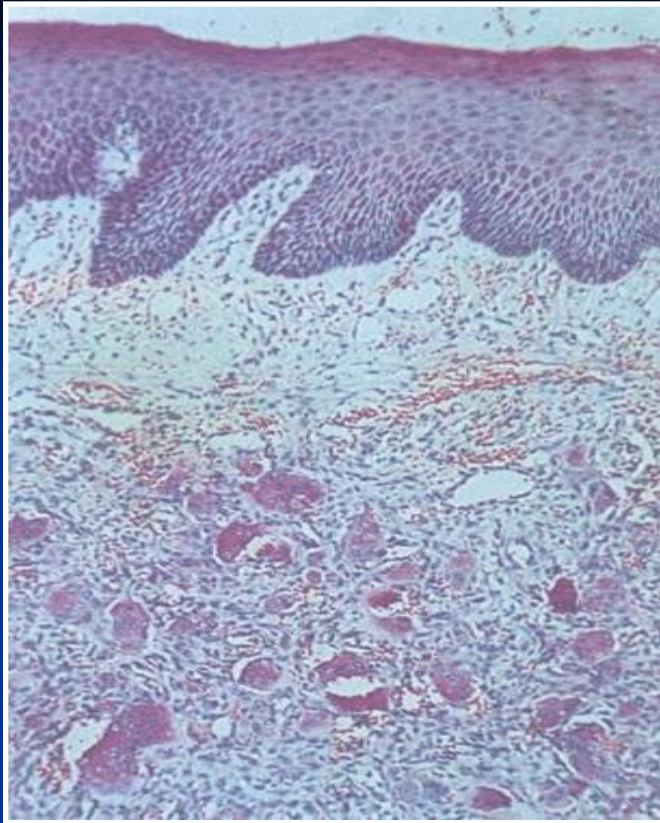
Fibrózní epulis



Vaskulární epulis

Epulis / shrnutí

- Lokalizovaná gingivální hyperplazie
- Reaktivní/lokální iritace/traumatizace
- Obvykle přetrvává i po odstranění vyvolávající příčiny
- Fibrózní/vaskulární typy – produkce granulační tkáně a fibrotizace (vaskulární vyžívají ve fibrózní)
- Buňky zánětlivého infiltrátu zdrojem mediátorů zánětu a růstových faktorů
- Epulis gigantocelularis klinicky i histologicky odlišný



Epulis gigantocellularis

- M, ve 2. dekádě; F, v 5. dekádě
- pedunkulující či sesilní, tmavě červená, často ulcerovaná léze interdentálně
- osteoklastoidní buňky ve vaskularizovaném a buněčném stromatu
- neznámá etiopathogeneze....reaktivní hyperplazie?...mnohočetné léze asoc. s hyperparatyreoidismem, vzácně u neurofibromatózy typ I

Vaskulární epulis – pyogenní granulom



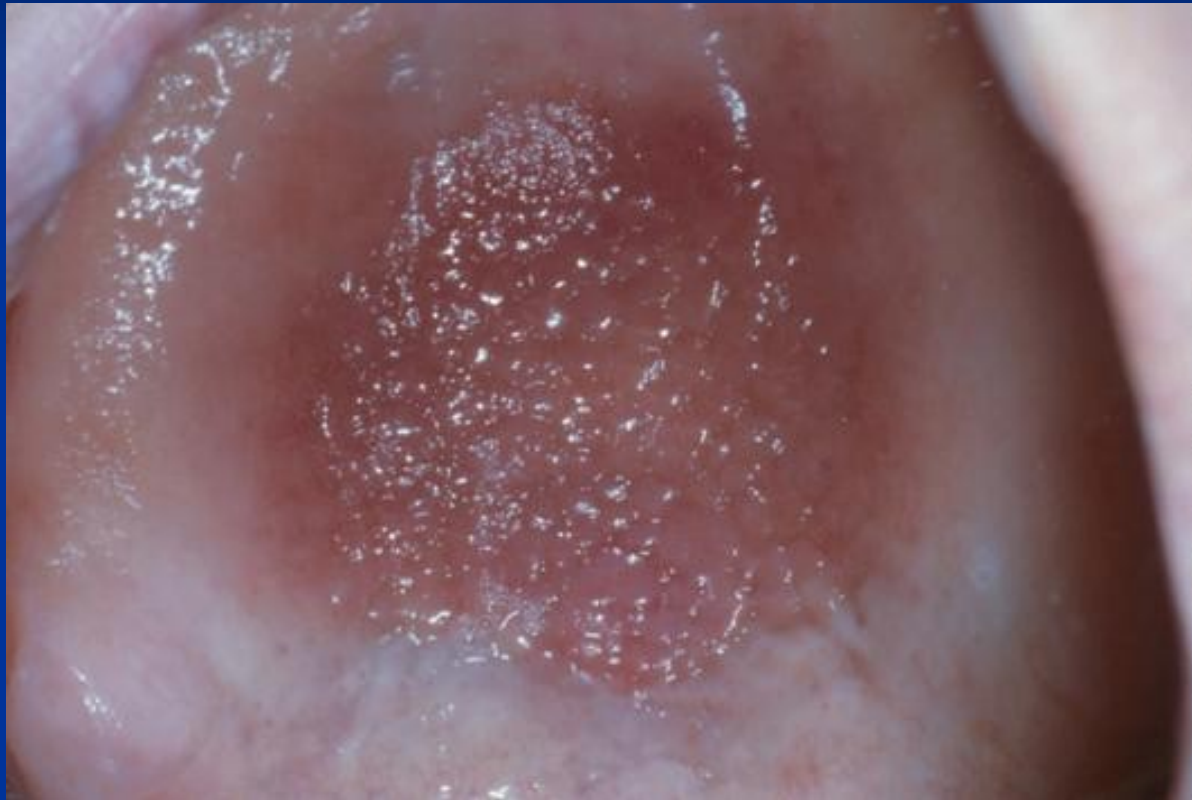
Fibroepitheliální polyp



Granuloma fissuratum



Papillary hyperplazie patra



- traumaticky, špatná dentální hygiena, asoc. s infekcí *Candida albicans* a stomatitis nicotinic

Mesenchymální tumory dutiny ústní

- nádor z granulárních buněk (jazyk)
 - fibrom/fibrosarkom
 - hemangiom, pyogenní granulom
 - lymfangiom
 - lipom
 - osteom
 - Kaposiho sarkom (HIV) – postižení patra
 - maligní lymfomy a leukemická infiltrace dutiny ústní
- + **neuroektodermální nádory:** neurilemom, neurofibrom, pigmentový névus, maligní melanom

Nádor z granulárních buněk (s pseudoepiteliomatózní hyperplazií)

