

**Patologie lymfatických uzlin.  
Leukémie, lymfomy.  
Projevy v orální oblasti.**


Markéta Hermanová

.....předpoklad zvládnutí této problematiky.....

.....znalost patologie kostní dřeně, lymfatických uzlin a hematologických malignit!

viz přednáška prim. Zambo v zimním semestru

# Hematoonkologické choroby

	LEUKÉMIE	LYMFOMY
postižené orgány	<b>KD</b> → do periferní krve	<b>LU</b> , i extranodálně
makroskopicky	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>KD</b> většinou překrvená, leukemicky infiltrovaná</li><li>• periferní <b>orgány difúzně zvětšené</b> Nejčastěji slezina, játra, LU,....)</li></ul>	nádorová masa (≈ <b>tumor</b> )  Lymfomy nodální Lymfomy extranodální
	mohou tvořit solidní <b>TU</b>	mohou leukemizovat (známka progresu)
	 <p>jedná se o tutéž jednotku s variabilní klinickou prezentací</p>	

# Hematoonkologické choroby

## ➤ Myeloidní neoplázie

- z prekurzorových bb., které jsou normálně zdrojem formovaných krevních elementů (granulocytů, ery, destiček)
  - Akutní myeloidní leukémie
  - Chronické myeloproliferativní choroby
  - Myelodysplastický syndrom

## ➤ Lymfoidní neoplázie

- Non-hodgkinské lymfomy
- Hodgkinův lymfom

## ➤ Histiocytární neoplázie

# Klinické znaky leukémií

## ■ Akutní myeloidní leukémie

- Široké věkové rozmezí, častěji dospělí, také u dětí

## ■ Chronická myeloidní leukémie

- Peak incidence ve 4. – 5. deceniu

## ■ Akutní lymfoblastická leukémie

- Děti, nejčastější pediatriká malignita

## ■ Chronická lymfocytární leukémie

- Starší dospělí

# Klinické znaky leukémií

## ■ Myeloftíza

- Snížení počtu normálních bílých i červených krvinek – potlačení normální krvetvorby infiltrací kostní dřeně leukemickými buňkami
- Vyčerpání, únavnost, dyspnoe
- Lymfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie
- Krvácivost (při trombocytopenii), gingivální hemoragie

# Klinické znaky leukemií v orální oblasti

- Infekce (G- bakterie, G+ koky, *Candida albicans*, HSV), horečky
- Ulcerace orálních sliznic (neschopnost udržení rovnováhy mikrobiální flory); neutropenické ulcerace (hluboké, vyseklé, s nekrotickou spodinou)
- Infiltrace orálních měkkých tkání leukemickými buňkami (difúzní, tužší zduření, často ulcerované; také difúzní gingivální zduření a tumoriformní léze)
- Infiltrace periapikálních tkání

# 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

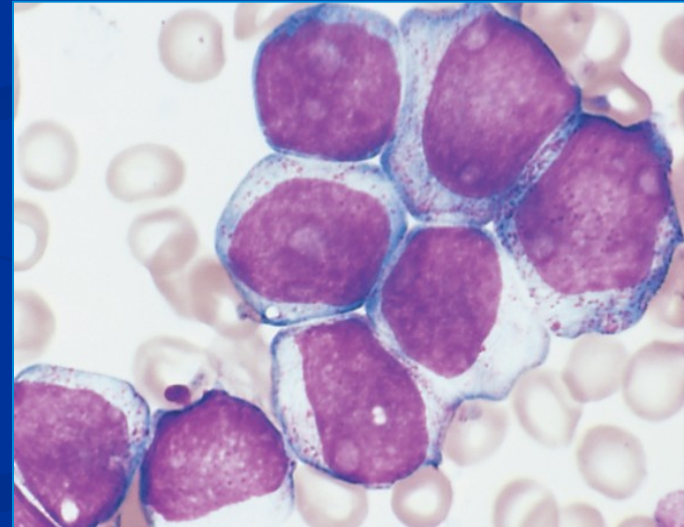


# MDS

- Defekt HSC → defekt maturace asociovaný s neefektivní hematopoézou a rizikem rozvoje AML
- **KD:** hypercelulární / normocelulární
- **periferní krev:** cytopenie 1 / více řad
- u starších pacientů
  - většinou náhodný nález (únava, infekce, krvácivost...)
  - incidence 1-2/100 000 (u starých lidí cca 40/100 000!)
- terapie.: alogenní transplantace KD
- exitus: v důsledku selhání KD či transformace do AML

# AML

- **KD zaplavena nádorovými blasty, které vyplavovány do periferní krve**
- **hiatus leucemicus**
- **leukemické infiltráty v KD, játrech, slezině, LU...**
- **vzácně se AML projeví jako solidní tumor (granulocytární sarkom)**
  
- **v kterékoli věkové kategorii, častěji u dospělých**
  - anémie (únava, bledost)
  - trombocytopenie (krvácivost)
  - leukopenie (bakteriální infekce, záněty v DÚ)
- **obecně velmi špatná prognóza !**
  
- *Orální léze: slizniční krvácení a infekce (viz klinické projevy leukémií)*



# Myeloproliferativní choroby

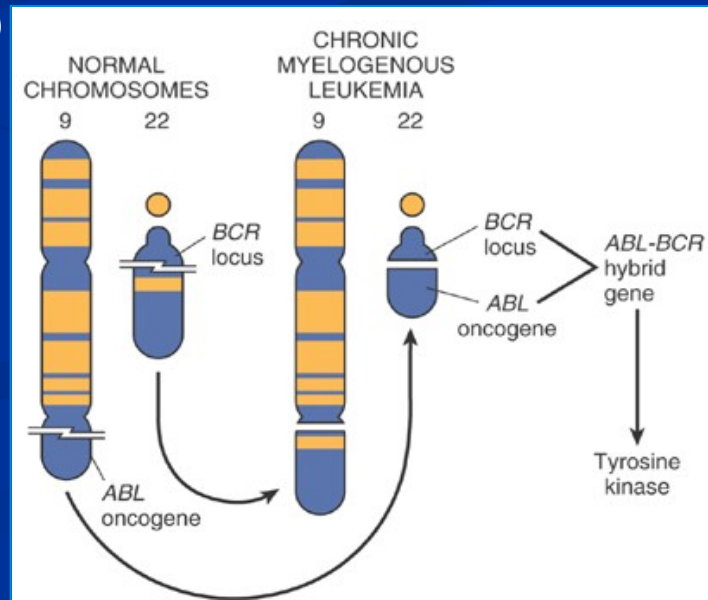
- myeloidní progenitory si udržují schopnost terminální diferenciace při zvýšené proliferaci
- v nádorových bb. zvýšená tyrozinkinázová aktivita (= získaná genetická porucha) ⇒ terapeutické využití (inhibice TK aktivity)
- nádorové buňky osídlují také sekundární hematopoetické orgány ⇒ hepatosplenomegalie, extramedulární hematopoéza
- chronicky probíhající choroby dospělého věku → postupná fibróza KD či progresse do AML
- terapie:
  - nízké dávky CHT (zpomalující progresi)
  - inhibitory tyrosinkináz (viz. dále u CML)
  - venepunkce (u PV)
  - alogenní transplantace KD

# Myeloproliferativní choroby

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

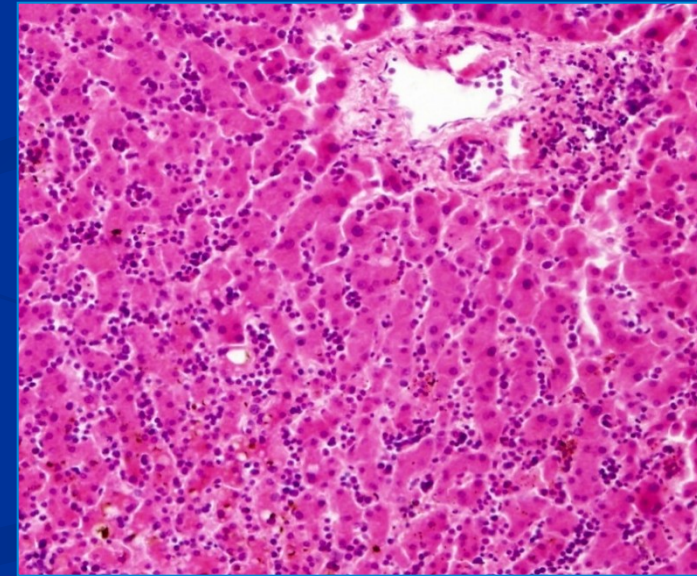
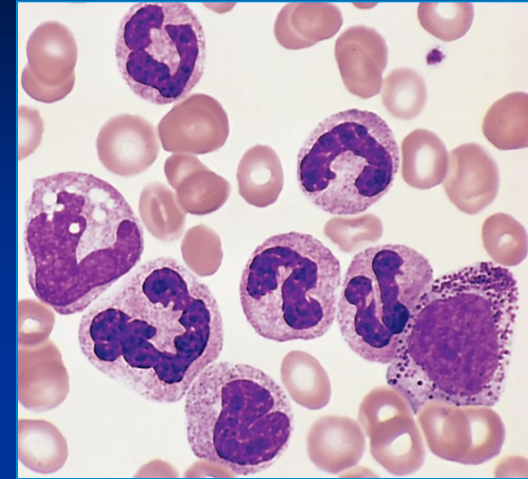
# CML

- v důsledku reciproční translokace t(9;22) vzniká na 22. chromozomu BCR-ABL fúzní gen = Philadelphský chromozom .... chimérický protein BCR-ABL je tyrozinkináza
- klinické příznaky:
  - pomalá progrese (anémie, únava, slabost, hubnutí)
  - fáze akcelerace
  - blastický zvrát (~ AML)
- terapie:
  - Imatinib mesylát (inhibitor BCR-ABL tyrozinkinázy)
  - alogenní transplantace KD



# CML

- **starší dospělí** (nejvíce ve 4. – 5. dekádě)
- **hypercelulární KD**
  - hyperplázie granulocytárních a megakaryocytárních prekurzorů
- **masivní leukocytóza**
  - cirkulující bb. jsou převážně neutrofilů, metamyelocytů a myelocytů, myeloblastů je <5 %
- **extrémní splenomegalie** (slezina až 20 kg!)
- **extramedulární hematopoéza**, v játrech infiltráty intralobulárně v dilatovaných sinusech)



# NÁDORY LYMFOIDNÍ ŘADY

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

# NHL

z B-  
bb.

z prekursorových  
bb.

z periferních  
bb.

z T-  
bb.

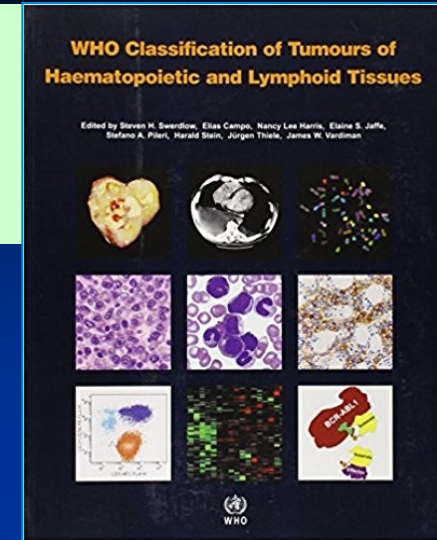
z  
prekursorových  
bb.

z periferních bb



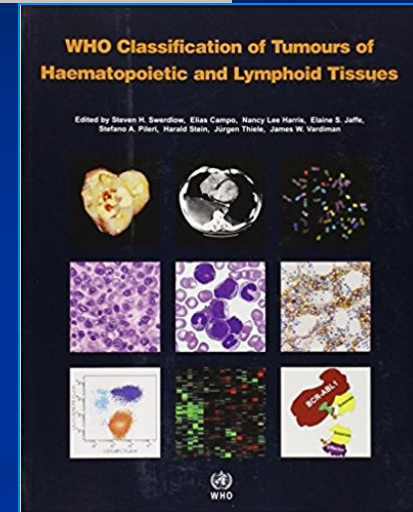
# Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.

- 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 T-bb.

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

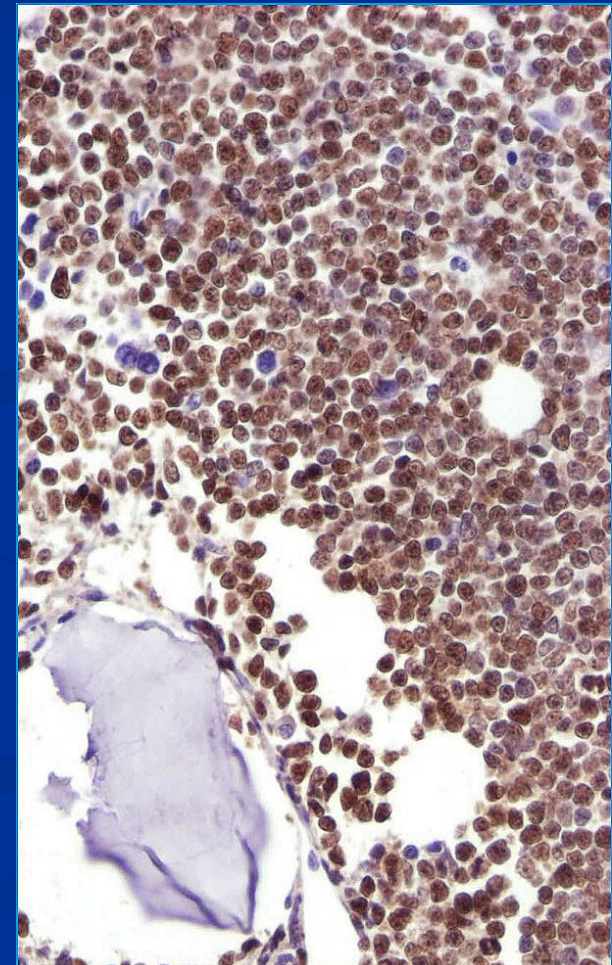


# Orální postižení u non-Hodgkinských lymfomů

- Nodální postižení (krční uzliny)
- Extranodální lymfomy postihující dutinu ústní:
  - Orální léze u NHL časté, často jako součást diseminovaného onemocnění, primární postižené vzácnější
  - Postižení orálních měkkých tkání či kostí
  - Nejčastěji postižení bukálního vestibula, tvrdého patra, gingivy
  - Léze erytematózní, mohou být ulcerované; často bolesti zaměňované za bolest zubů, parestézie (u mandibulárních lézí)
  - Při perforaci kosti a propagaci do ST dif. dg. odlišit absces

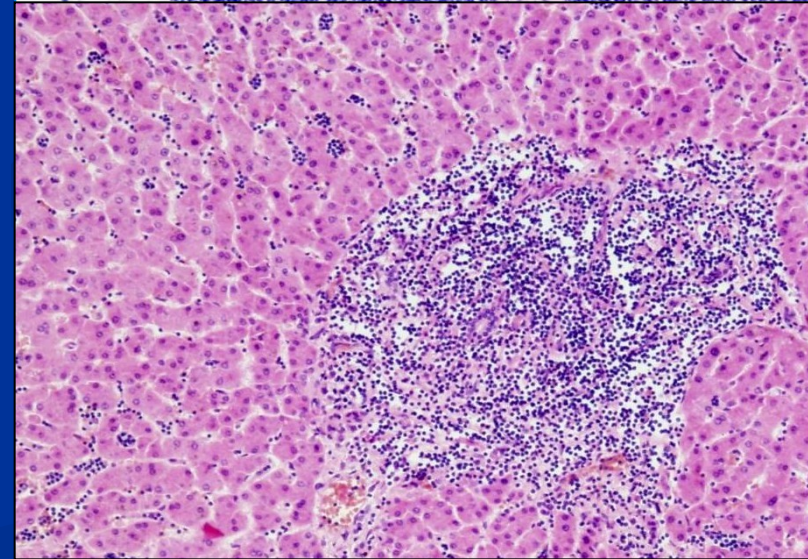
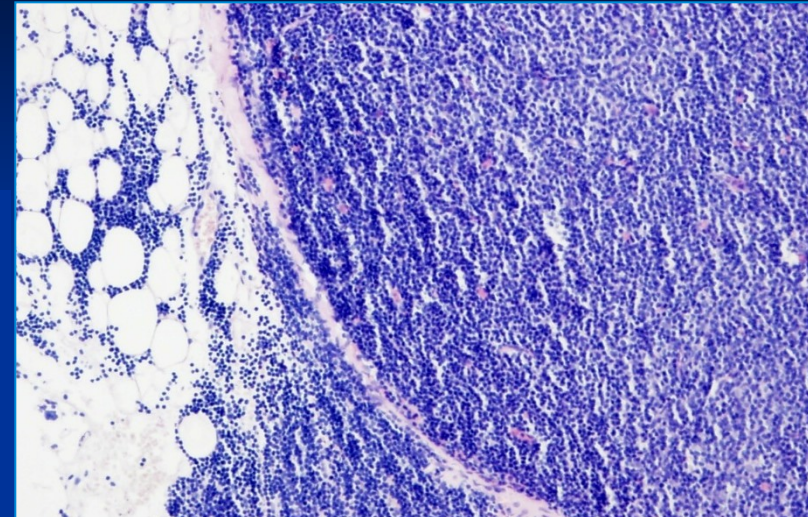
# Akutní B-lymfoblastická leukémie

- nejčastější malignita dětí (kolem 4. roku)
- infiltrace kostní dřeně, uzlin, jater, sleziny...
- vysoce agresivní, ale dobře reaguje na CHT (⇒ většinou výborná prognóza)

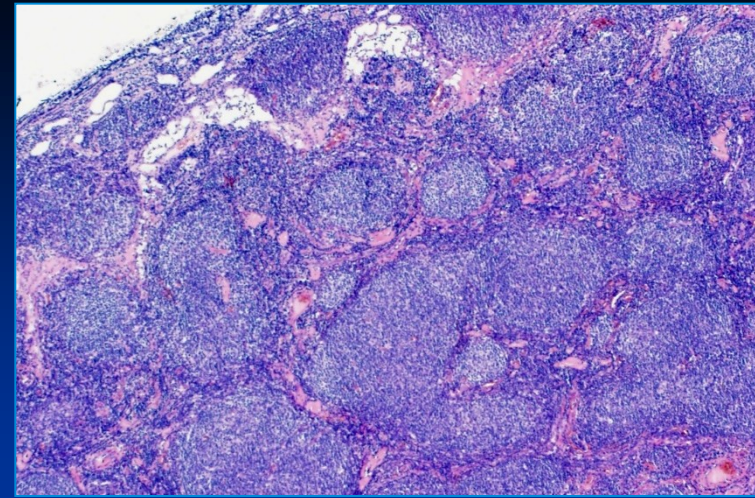


# CLL/SLL

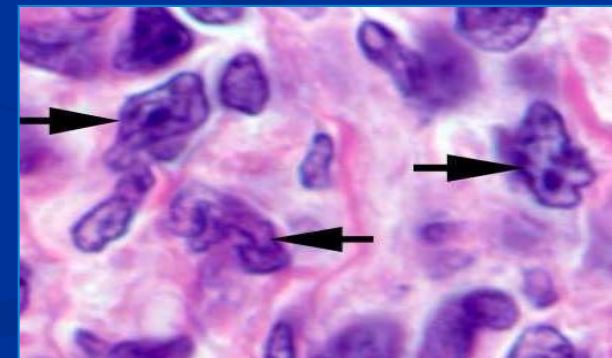
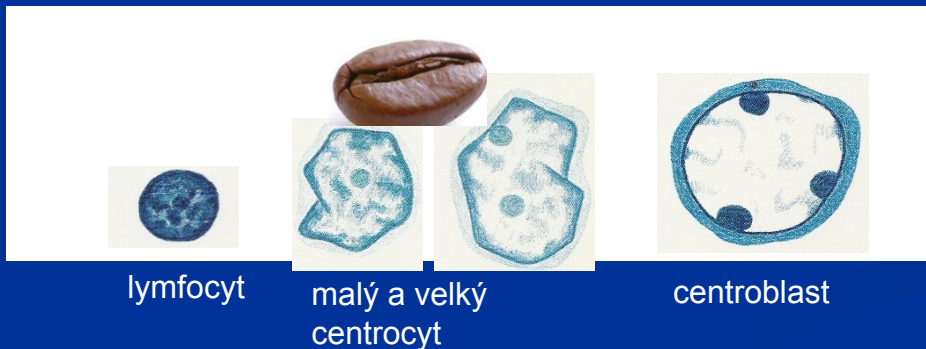
- nejčastější leukémie dospělých
- generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrace KD...
- může dojít k transformaci do agresivnějšího lymfomu (do DLBCL = tzv. Richterův syndrom)
- probíhá pomalu (často i 10 let a více), většinou neléčitelná
- v LU roste difúzně (stírá strukturu)
  - „malé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



# Folikulární lymfom

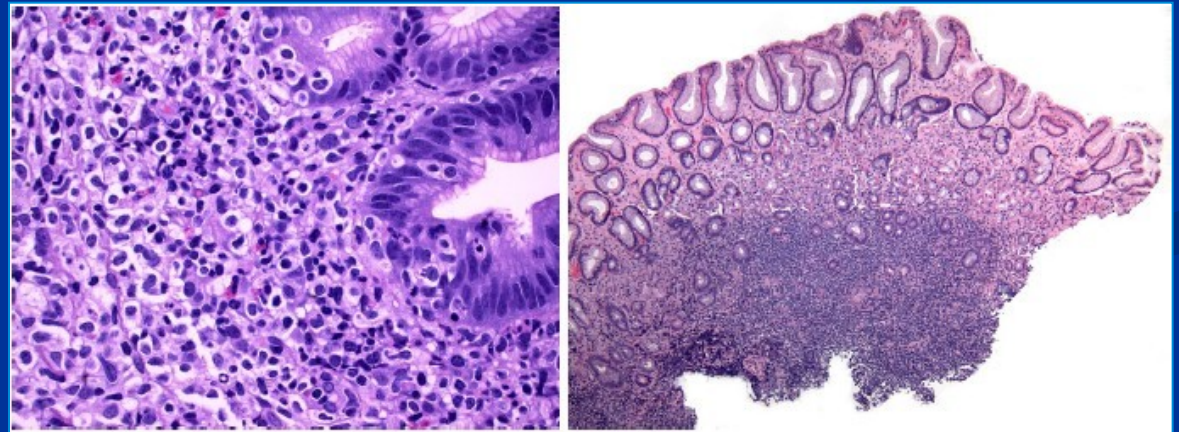


- t (14;18) → overexprese bcl-2/IgH
- cca 40% NHL, starší dospělí
- pomalu progreduje (5 -10 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do DLBCL)
- **generalizovaná lymfadenopatie:**
  - v LU napodobuje lymfatické folikly, ale tyto jsou stejného tvaru a velikosti, chybí polarizace ZC (X záněť)
  - „centrocyty“ a nečetné „centroblasty“



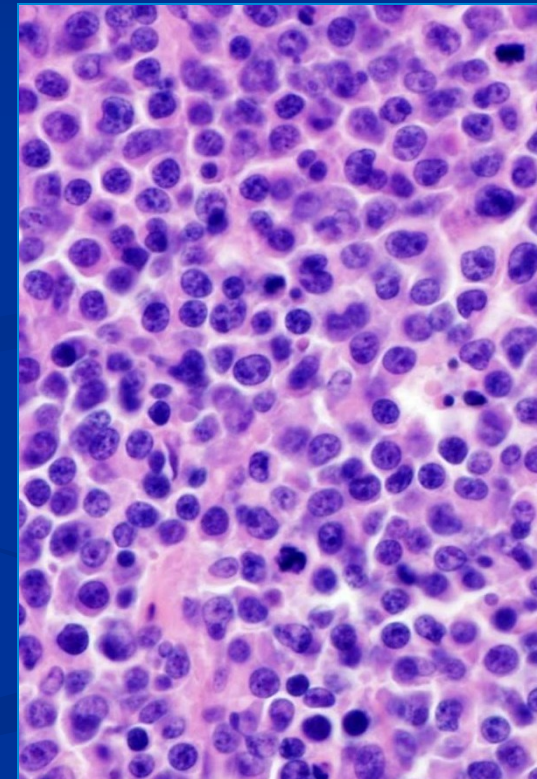
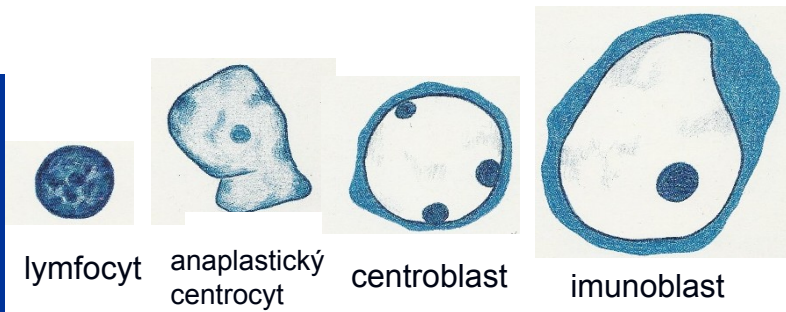
# Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

- vyrůstá v MALT, BLEL (v AI lymfocytární tyreoiditidě, v AI sialoadenitidě)
- 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)

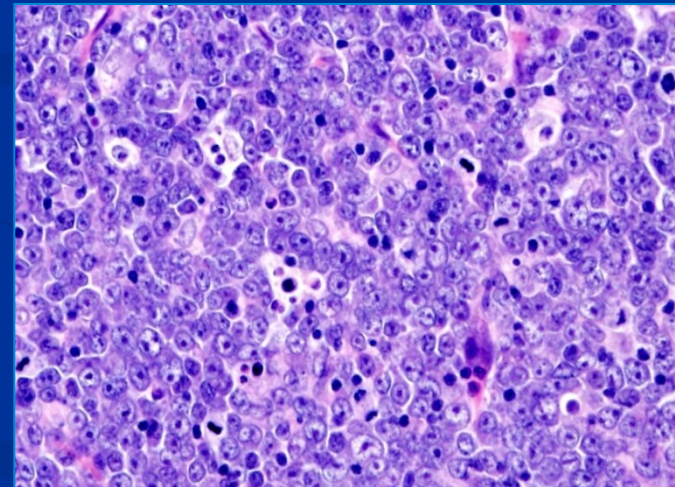
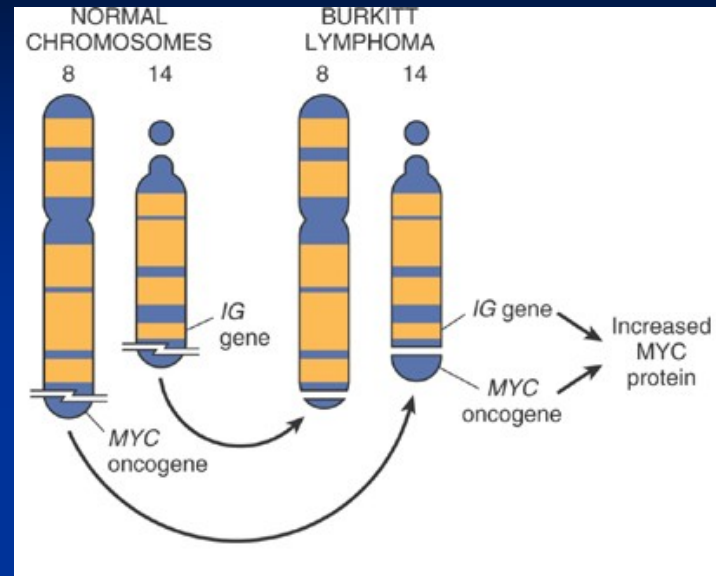
- starší dospělí, častý lymfom
- vysoce agresivní, bez léčby rychle fatální
- vzniká de novo/progresí z méně agresivního lymfomu
  - z CLL, FL, MALTomu...
- roste v LU i extranodálně
  - tonzily, adenoidní tkáň, GIT, kůže, kosti, štítná žláza, mozek
  - neoplastické bb. vzhledu centroblastů a imunoblastů





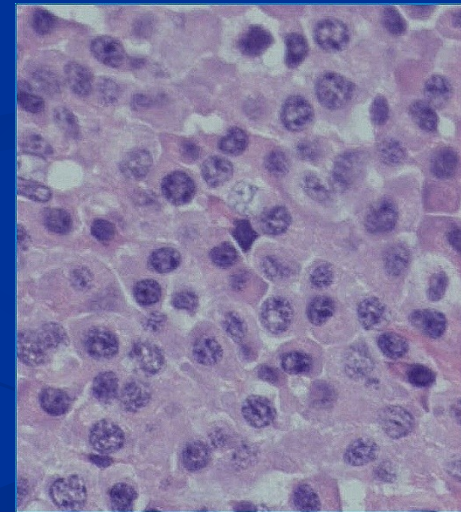
# Burkittův lymfom

- 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
- t(8;14) → vznik chimerického genu *c-myc-IgH*  
→ neregulovaná briskní proliferace
- rychle tvoří objemné nádorové masy tumoru („bulk“)
- histologicky:
  - plasmacytoidní bb., téměř 100% bb. proliferuje
  - 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 „prostrálené kalvy“)
  - infiltruje také KD → anemie, leukopenie...
  - AL amyloidóza
  - tzv. myelomová ledvina - ukládání paraproteinu (Bence-Jonesova bílkovina)
- histologicky
  - „plazmocyty“



# 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
- Orální postižení – popsány desítky případů

- **S enteropatií asociovaný T-lymfom**

- vzniká v souvislosti s celiakií refrakterní na bezglutenovou dietu
- agresivní průběh

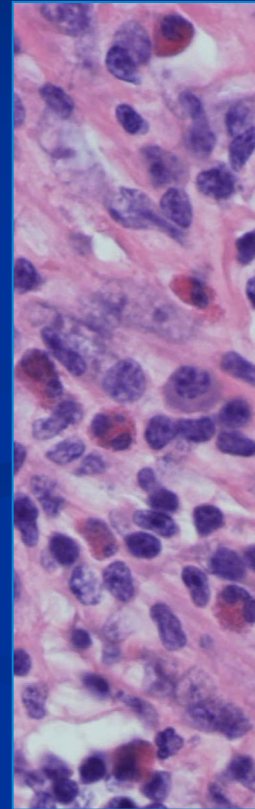


# Základní charakteristiky HL a NHL

HL	NHL
většinou lokalizován v <b>jedné axiální skupině LU</b> (krční, mediastinální, paraaortální)	postihuje <b>mnohočetné periferní LU</b>
<b>kontinuální šíření</b>	<b>diskontinuální šíření</b>
mezenterické LU a Waldeyerův okruh <b>málokdy</b> postiženy	mezenterické LU a Waldeyerův okruh <b>často</b> postiženy
<b>extranodálně vzácně</b>	<b>extranodálně často</b>
<b>nádorových (diagnostických) bb. málo</b> - roztroušeny na reaktivním pozadí	<b>nádorové/lymfomové bb. převažují</b>
vychází z <b>B-bb.</b>	vychází z <b>B- i T- bb.</b>

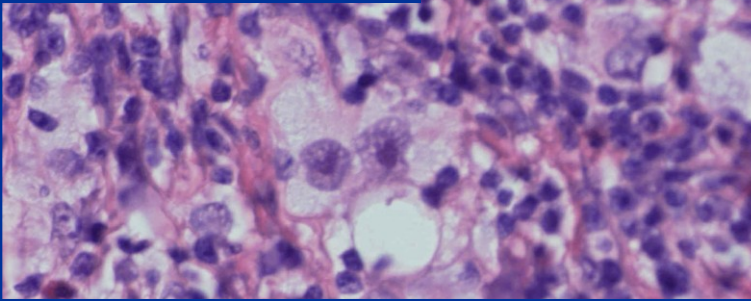
# Hodgkinův lymfom

- jedna z nejčastějších malignit mladých dospělých
- **Klinicky:** nebolestivé zvětšení LU, noční poty, hubnutí; orální postižení vzácně
- **klasifikace HL** (podrobněji viz. dále):
  - **KLASICKÝ HL**
  - **NODULÁRNÍ HL s LYMFOCYTÁRNÍ PREDOMINANCÍ**
- **terapie:**
  - RT, CHT → vynikající prognóza, ale hrozí sekundární malignity (MDS, AML, bronchogenní ca)
- **diagnostické (nádorové) bb. – malý počet!!!:**
  - = **Reedové-Sternbergovy bb** (RS-bb.) + varianty
  - vylučují chemokiny / cytokiny → chemotaxe hojných ly, makrofágů a granulocytů (vč. četných eo) = reaktivní **NEnádorové** pozadí

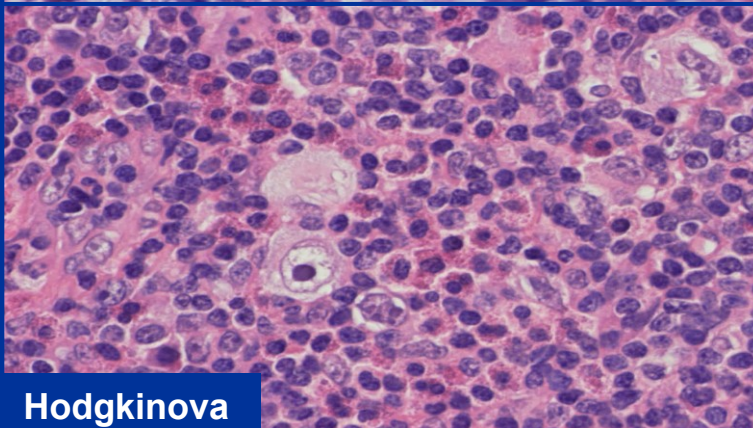
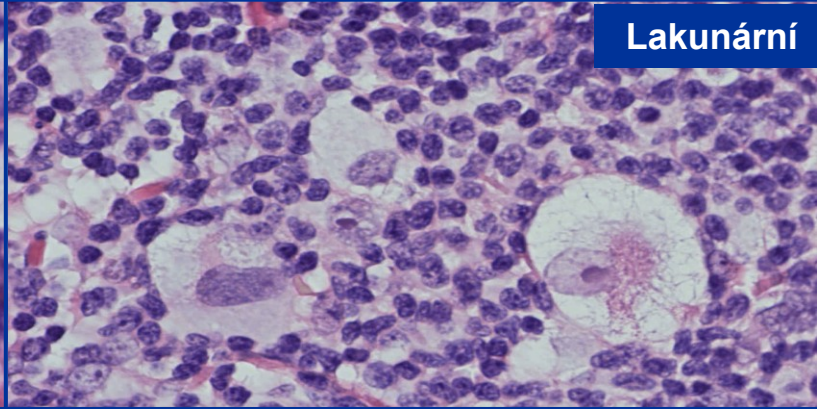


# Diagnostické buňky Hodgkinova lymfomu

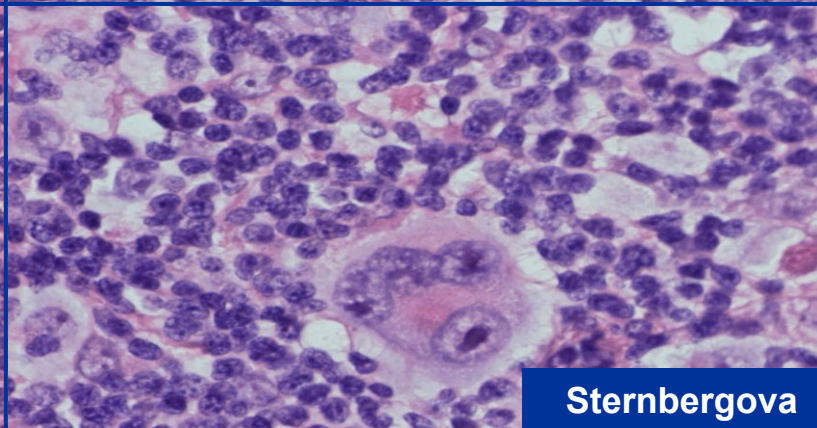
Reedové-  
Sternbergova



Lakunární



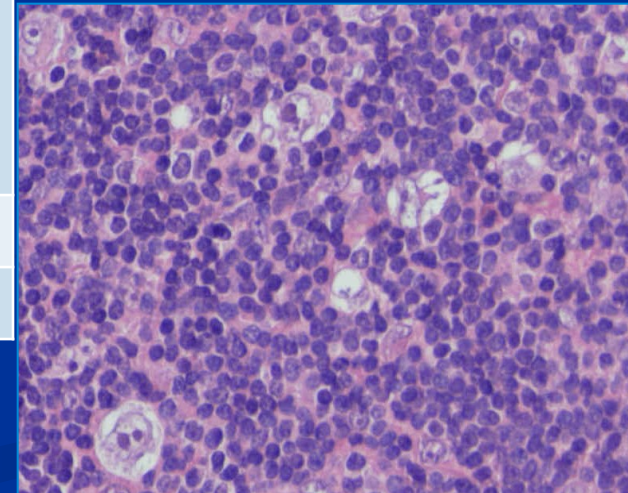
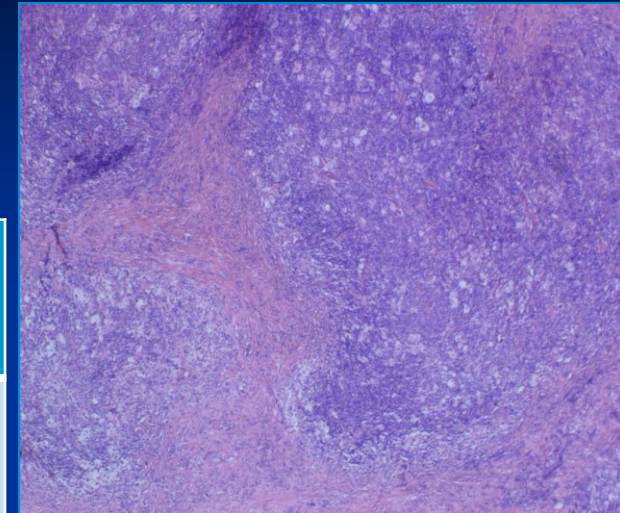
Hodgkinova



Sternbergova

# Hodgkinův lymfom - klasifikace

	KLASICKÝ HL	NODULÁRNÍ <i>HL</i> S LYMFOCTÁRNÍ PREDOMINANCÍ
podtypy	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nodulární skleróza</li> <li>2. Na lymfocyty bohatý</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-





# Polycythemia vera

- Buňka původu: multipotentní kmenová buňka myeloidní řady; 95 % případů: aktivující bodová mutace tyrosinkinázy JAK2
- Zmnožení erytrocytů a vysoká hodnota hematokritu, zmnožení i granulocytů a trombocytů → hyperviskozita krve
- Klinicky: pletora, cyanóza (v důsledku stagnace a deoxygenace), bolesti hlavy, závratě, hypertenze, GIT symptomy, hyperurikémie (při zvýšeném rozpadu buněk), cirkulační poruchy – sklony ke krvácivosti (trombocyty defektní) a trombózám
- Epistaxe, ekchymózy, gingivální hemoragie
- Vyústění v dřevňovou fibrózu
- Přechod v akutní myeloidní leukémii možný

# Histiocytóza z Langerhansových buněk, histiocytóza X.

- Langerhansovy buňky – APC (makrofagicko-mononukleární systém); 55-60 % případů histiocytózy X mutace *BRAF*
- Proliferace histiocytoidních buněk, na pozadí eozinofily, lymfocyty, plazmatické buňky, mnohojaderné buňky
- **3 klinicko-patologické jednotky:**
  - Monostotický či polyostotický **eosinofilní granulom** (osteolytické léze, možné postižení maxila a mandibuly)
  - Hand-Schüller-Christian disease – **chronická diseminovaná histiocytóza** (postižení kostí, kůže, sliznic (ulcerózní a proliferující slizniční léze, gingivální infiltráty, postižení orálních měkkých tkání) i vnitřních orgánů)
  - Letterer-Siwe disease – **akutní diseminovaná histiocytóza** (postižení kůže, sliznice, vnitřních orgánů i kostní dřeně)

