

**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	KD → do periferní krve	LU , i extranodálně
makroskopicky	<ul style="list-style-type: none"> • KD většinou překrvená, leukemicky infiltrovaná • periferní orgány difúzně zvětšené Nejčastěji slezina, játra, LU,....) 	nádorová masa (≈ tumor) Lymfomy nodální Lymfomy extranodální
	mohou tvořit solidní TU	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

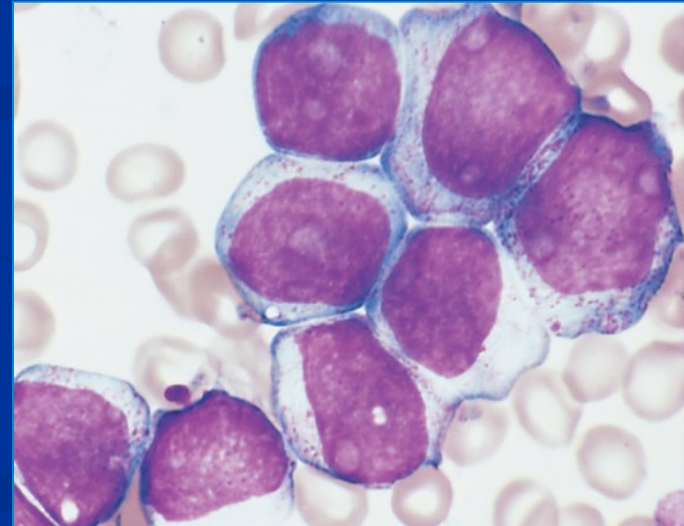
- Defekt HSC → defekt maturace asociovaný s neefektivní hematopoézou a rizikem rozvoje AML
- **KD:** hypercelulární / normocelulární
- **periferní krev:** cytopenie 1 / více řad
- u starších pacientů
 - většinou náhodný nález (únava, infekce, krvácivost...)
 - incidence 1-2/100 000 (u starých lidí cca 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

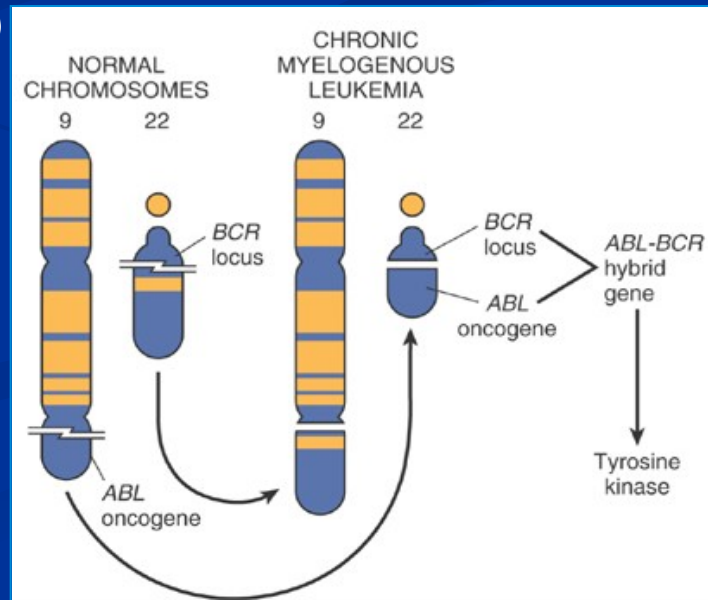
- myeloidní progenitory si udržují schopnost terminální diferenciace při zvýšené proliferaci
- v nádorových bb. zvýšená tyrozinkinázová aktivita (= získaná genetická porucha) ⇒ terapeutické využití (inhibice TK aktivity)
- nádorové buňky osídlují také sekundární hematopoetické orgány ⇒ hepatosplenomegalie, extramedulární hematopoéza
- chronicky probíhající choroby dospělého věku → postupná fibróza KD či progrese 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

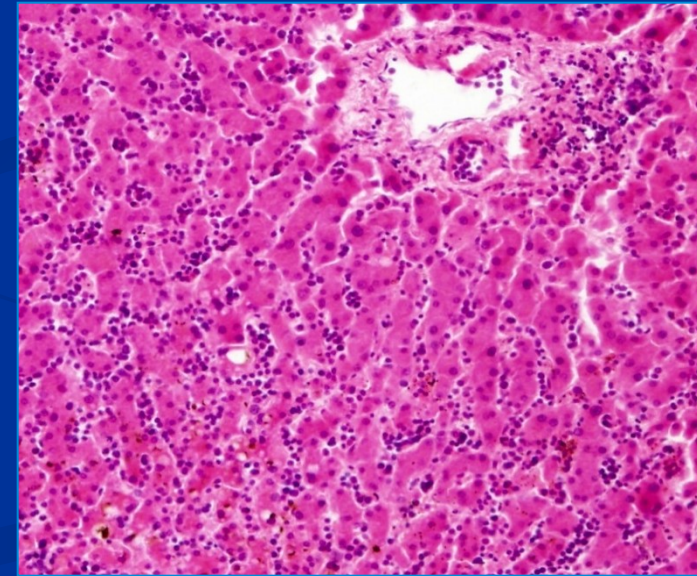
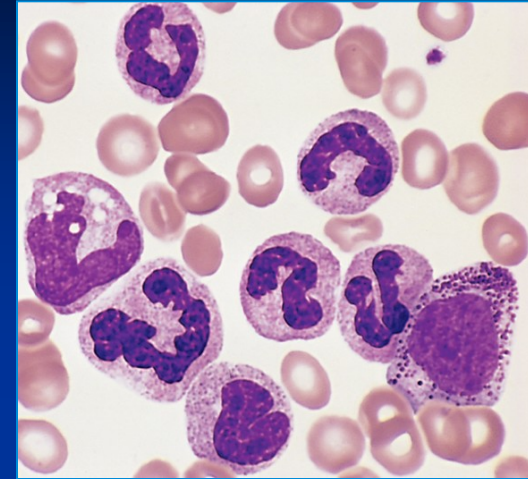
CML

- 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 progresa (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.

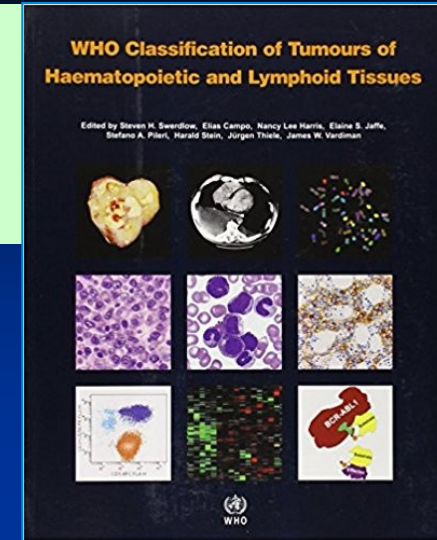
z T-
bb.

z
prekursorových
bb.

z periferních bb

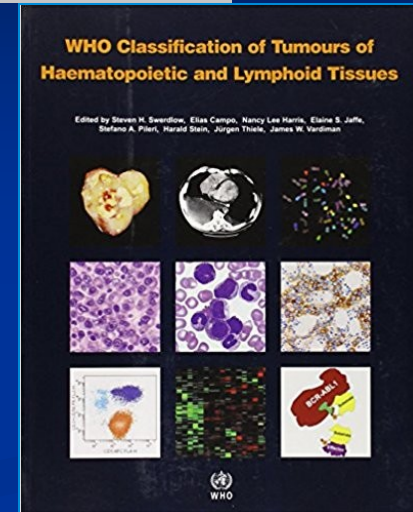
Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.

- 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

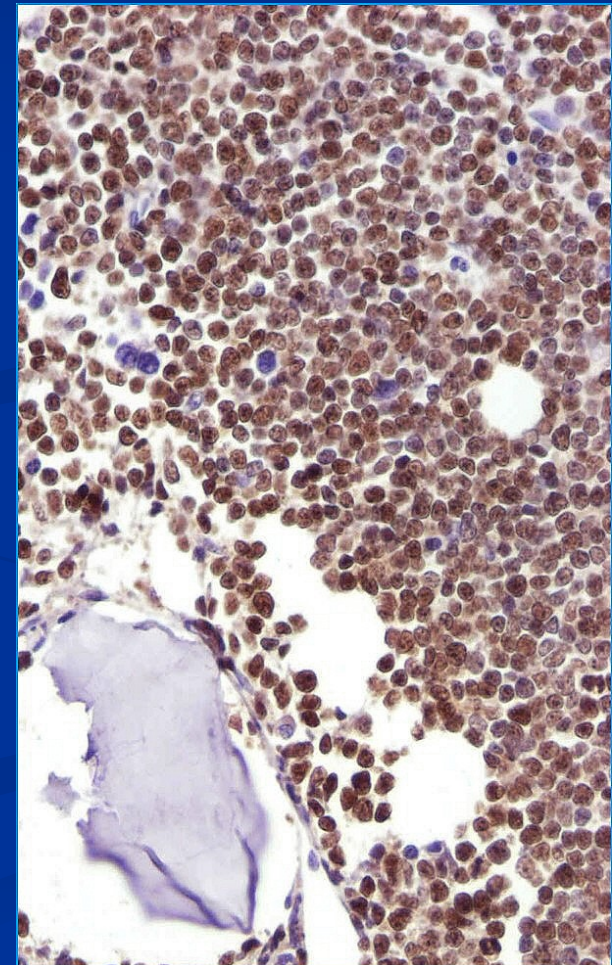


Orální postižení u non-Hodgkinských lymfomů

- 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

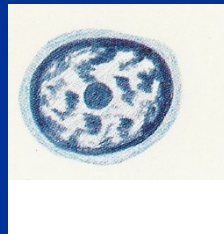
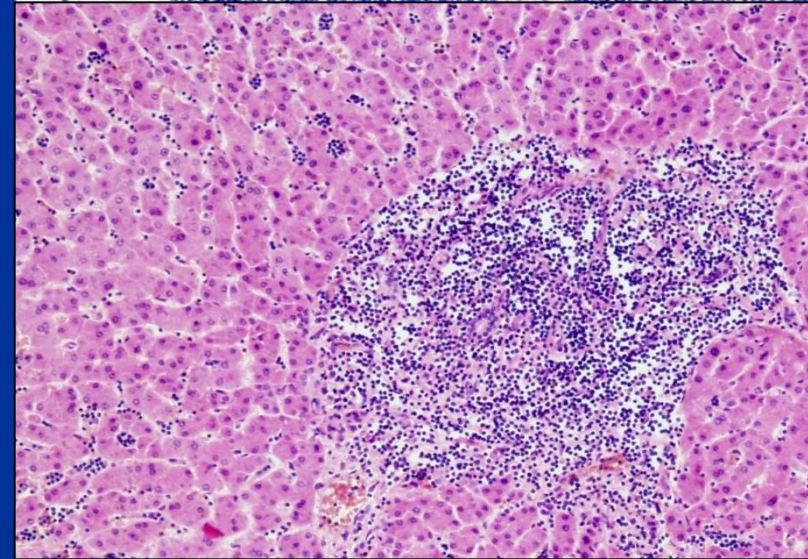
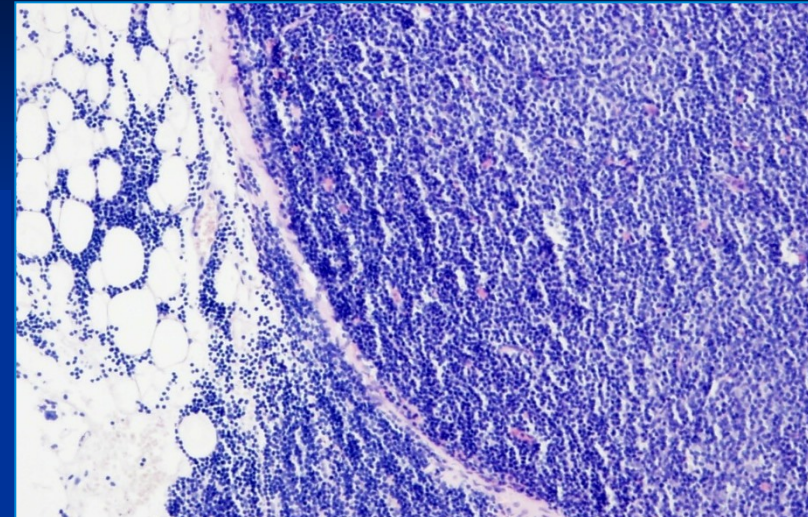
Akutní B-lymfoblastická leukémie

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

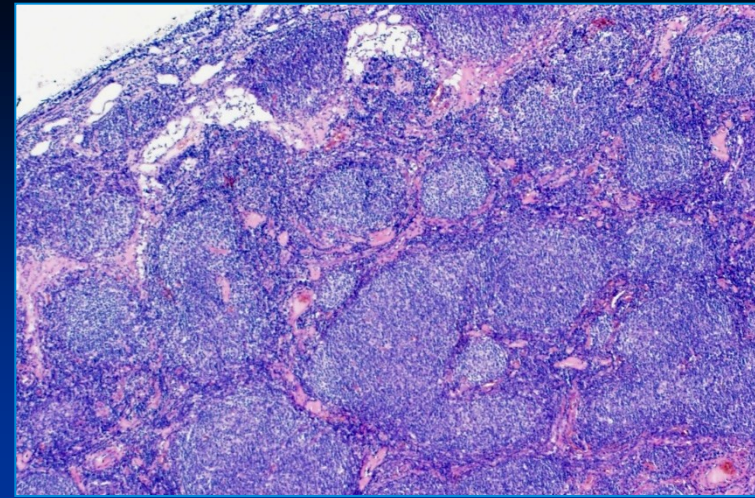


CLL/SLL

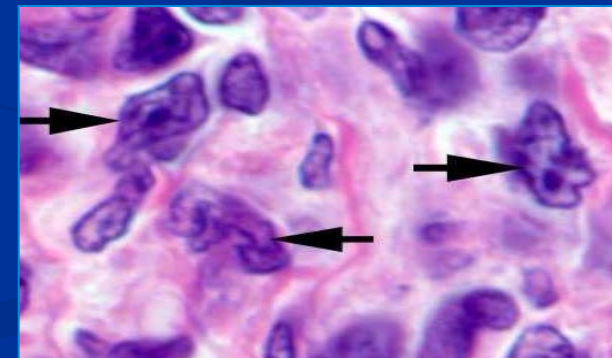
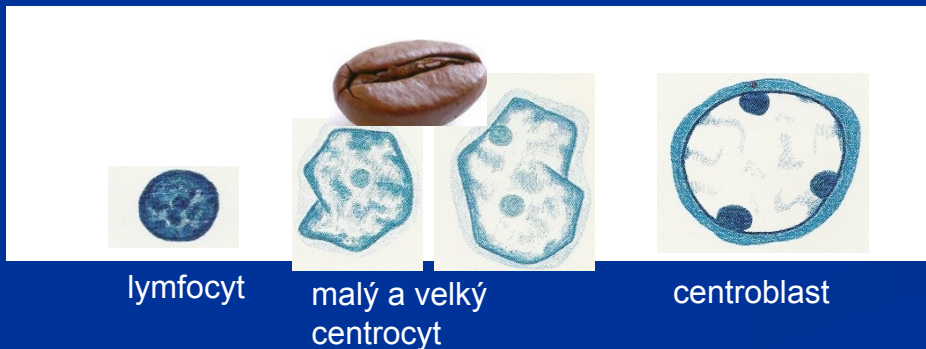
- nejčastější leukémie dospělých
- generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrace KD...
- může dojít k transformaci do agresivnějšího lymfomu (do DLBCL = tzv. Richterův syndrom)
- probíhá pomalu (často i 10 let a více), většinou neléčitelná
- v LU roste difúzně (stírá strukturu)
 - „malé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



Folikulární lymfom

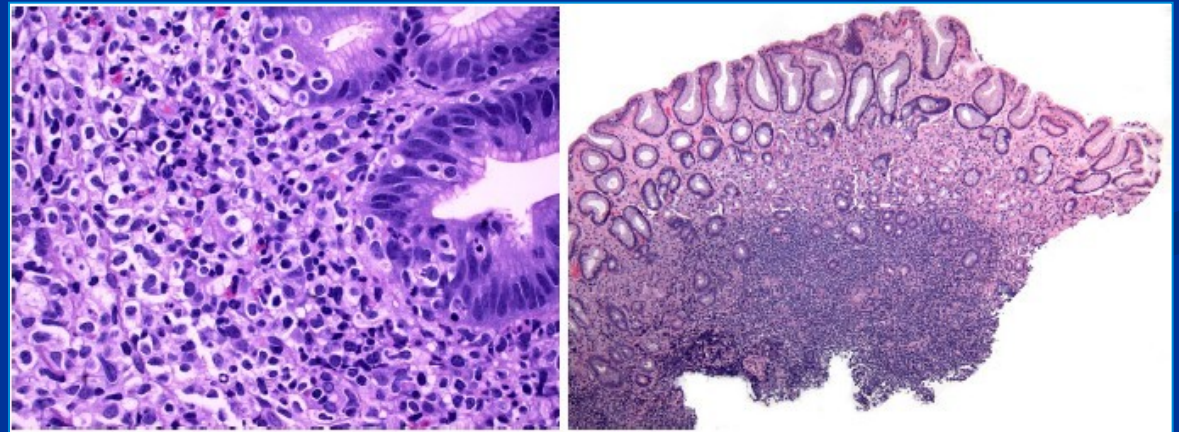


- t (14;18) → overexprese bcl-2/IgH
- cca 40% NHL, starší dospělí
- pomalu progreduje (5 -10 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do DLBCL)
- **generalizovaná lymfadenopatie:**
 - v LU napodobuje lymfatické folikly, ale tyto jsou stejného tvaru a velikosti, chybí polarizace ZC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



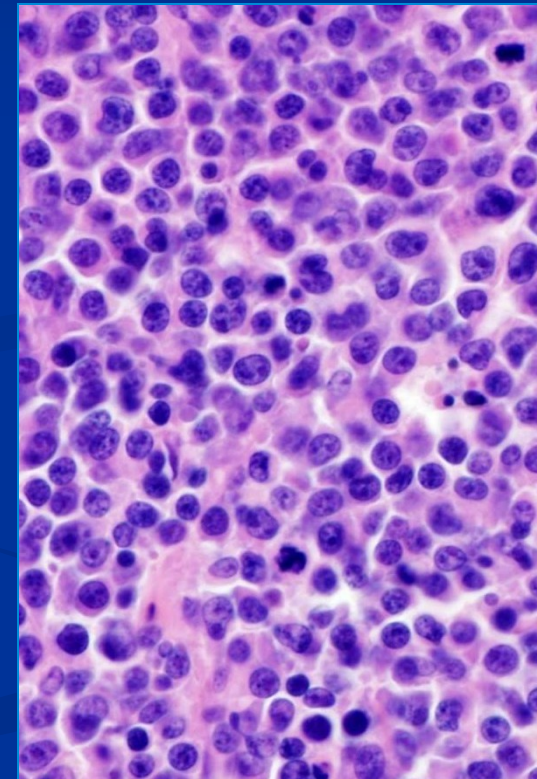
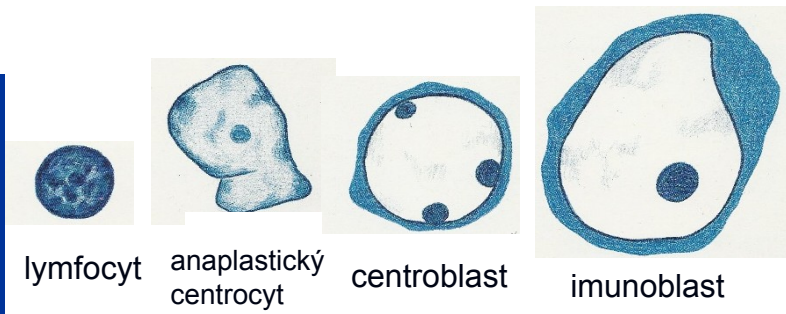
Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

- 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)



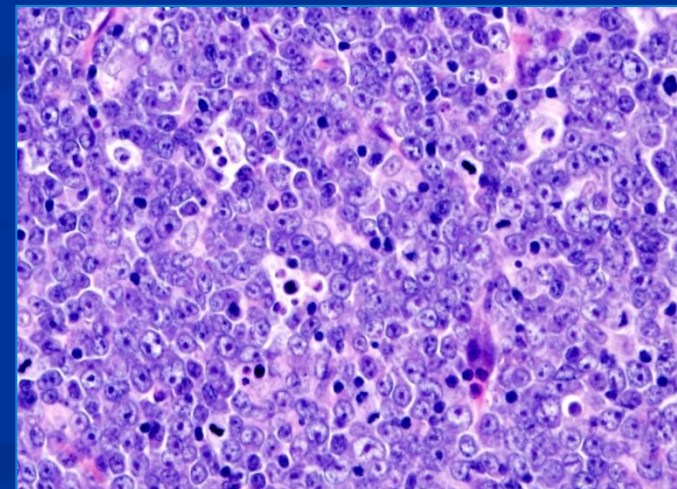
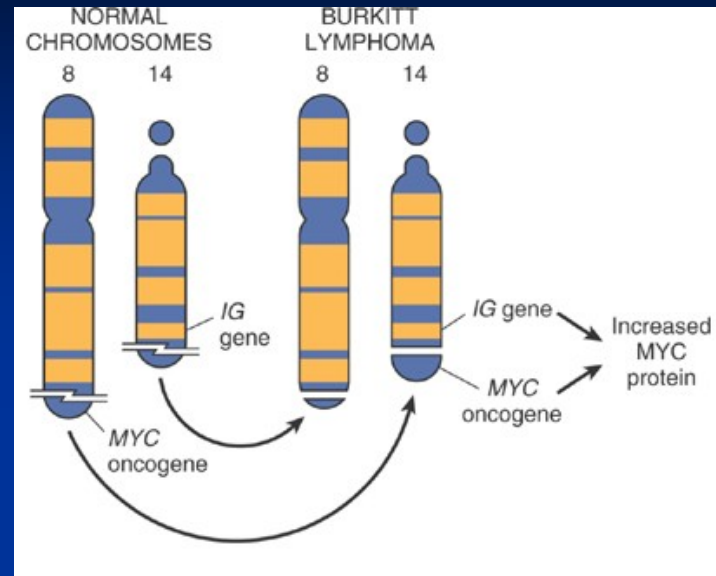
Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- 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



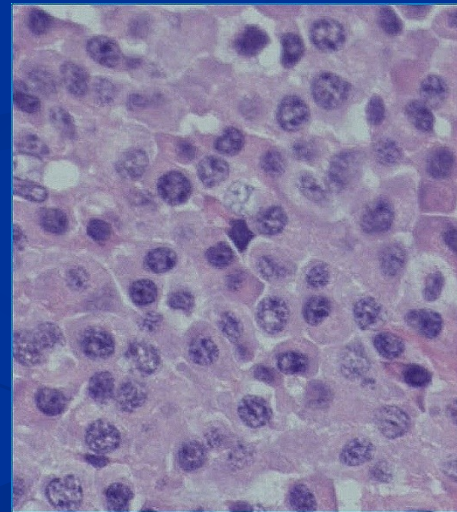
Burkittův lymfom

- 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**

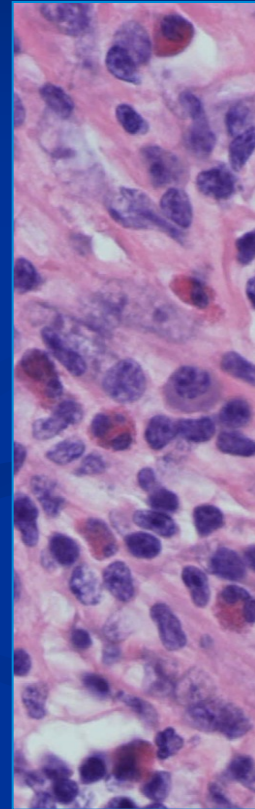
- vzniká v souvislosti s celiakií refrakterní na bezglutenovou dietu
- agresivní průběh

Základní charakteristiky HL a NHL

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

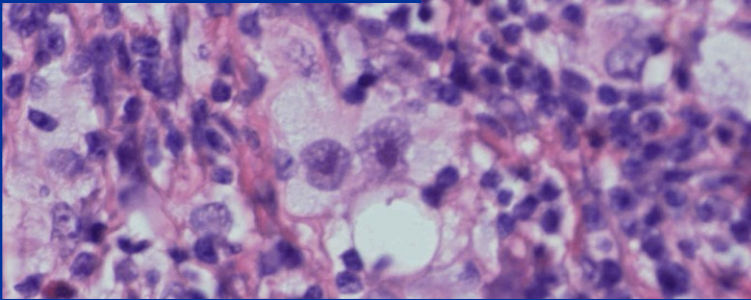
Hodgkinův lymfom

- 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

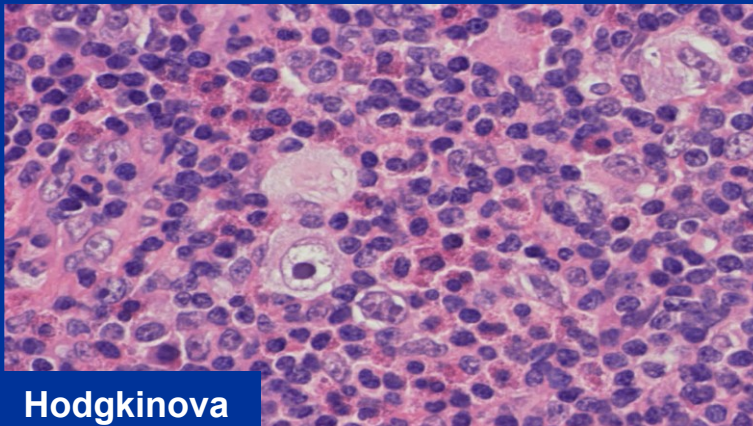
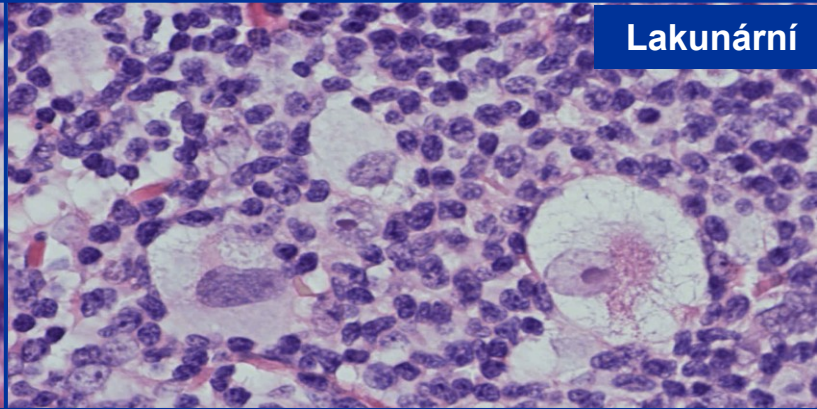


Diagnostické buňky Hodgkinova lymfomu

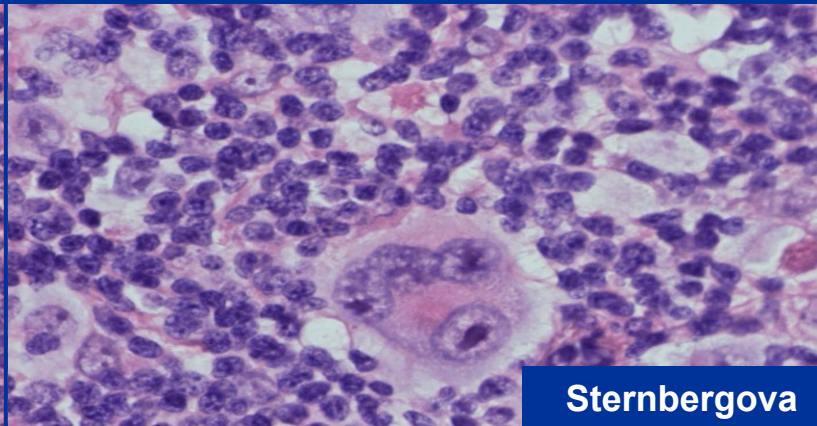
Reedové-
Sternbergova



Lakunární



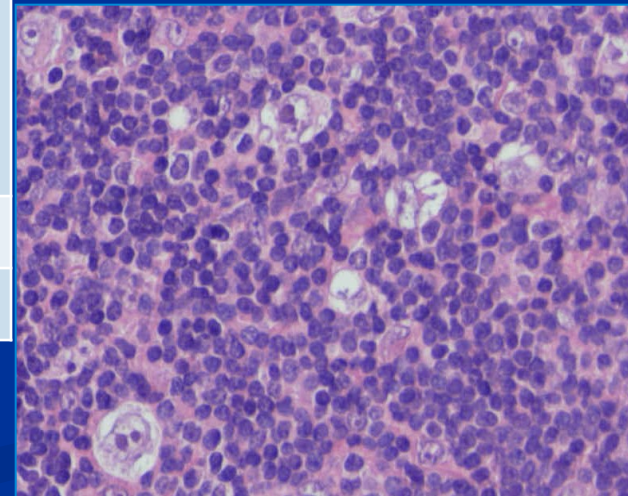
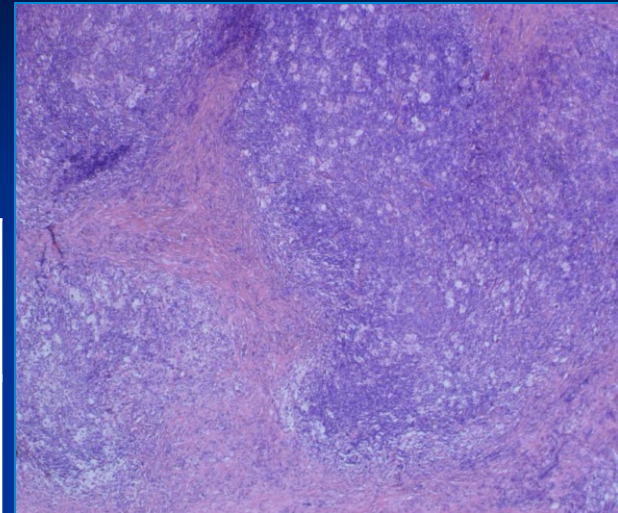
Hodgkinova



Sternbergova

Hodgkinův lymfom - klasifikace

	KLASICKÝ HL	NODULÁRNÍ <i>HL</i> S LYMFOCTÁRNÍ PREDOMINANCÍ
podtypy	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nodulární skleróza 2. Na lymfocyty bohatý 3. Smíšená buněčnost 4. Lymfoctární deplece 	-
dg. bb.	RS- a jejich varianty	L&H (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
- Přejchod v akutní myeloidní leukémii možný

Histiocytózy z Langerhansových buněk (histiocytóza X)

- klonální neoplastická proliferace buněk typu Langerhansových buněk, exprimujících CD1a, langerin a S100, ultrastrukturálně s průkaznou přítomností tyčinkovitých raketovitých útvarů v cytoplazmě buněk - tzv. Birbeckových granul)
- Langerhansovy buňky – APC (makrofagicko-mononukleární systém); 55-60 % případů histiocytózy X mutace *BRAF*
- Proliferace histiocytoidních buněk, na pozadí eozinofily, lymfocyty, plazmatické buňky, mnohojaderné buňky

Histiocytózy z Langerhansových buněk (histiocytóza X)

- dřívější, dnes již obsolentní klasifikace rozlišovala 3 formy:
 - a) Eosinofilní granulom (solitární osteolytickou lézi)
 - b) Hand-Schüller-Christianovu chorobu (s monohočetnými osteolytickými lézemi)
 - c) Abt-Letterer-Siweho chorobu (s diseminovaným či viscerálním postižením)

- dnešní klasifikace rozlišuje formy histiocytóz z Langerhansových buněk:
 - a) monoostotické
(se solitárním osteolytickým ložiskem, resp. s postižením přiléhajících měkkých tkání)
 - b) polyostotické (s vícečetnými osteolytickými ložisky, resp. s postižením přiléhajících měkkých tkání)
 - c) diseminované a multisystémové (nejčastěji s postižením kůže, kostí, jater, sleziny, kostní dřeně)

- Klinický průběh a prognóza jsou závislé na stádiu onemocnění, s výbornou prognózou unifokálních lézí a vysokou mortalitou zejména u dětí při multisystémovém postižení nereagujícím na terapii. Systémové postižení může být komplikováno hemofagocytárním syndromem.

