

3. praktikum z obecné patologie

**Záněty II (proliferativní, granulomatózní).
Progresivní změny.
Neoplázie.**

Zánět II.

Proliferativní zánět

- ✗ dominantní znak tvorba granulační tkáně, což nakonec vyústí v jizvení (fibrotizaci)
- ✗ **reparativní fáze akutního zánětu** (hojení povrchových a intersticiálních zánětů)
- ✗ **reparativní procesy numerické atrofie** (nefroskleróza na podkladě arteriosklerózy renálních cév s následným zánikem glomerulů).
- ✗ **primární proliferativní záněty** (IgG4 asociované onemocnění)
- ✗ často je proliferace výrazná u chronických zánětů

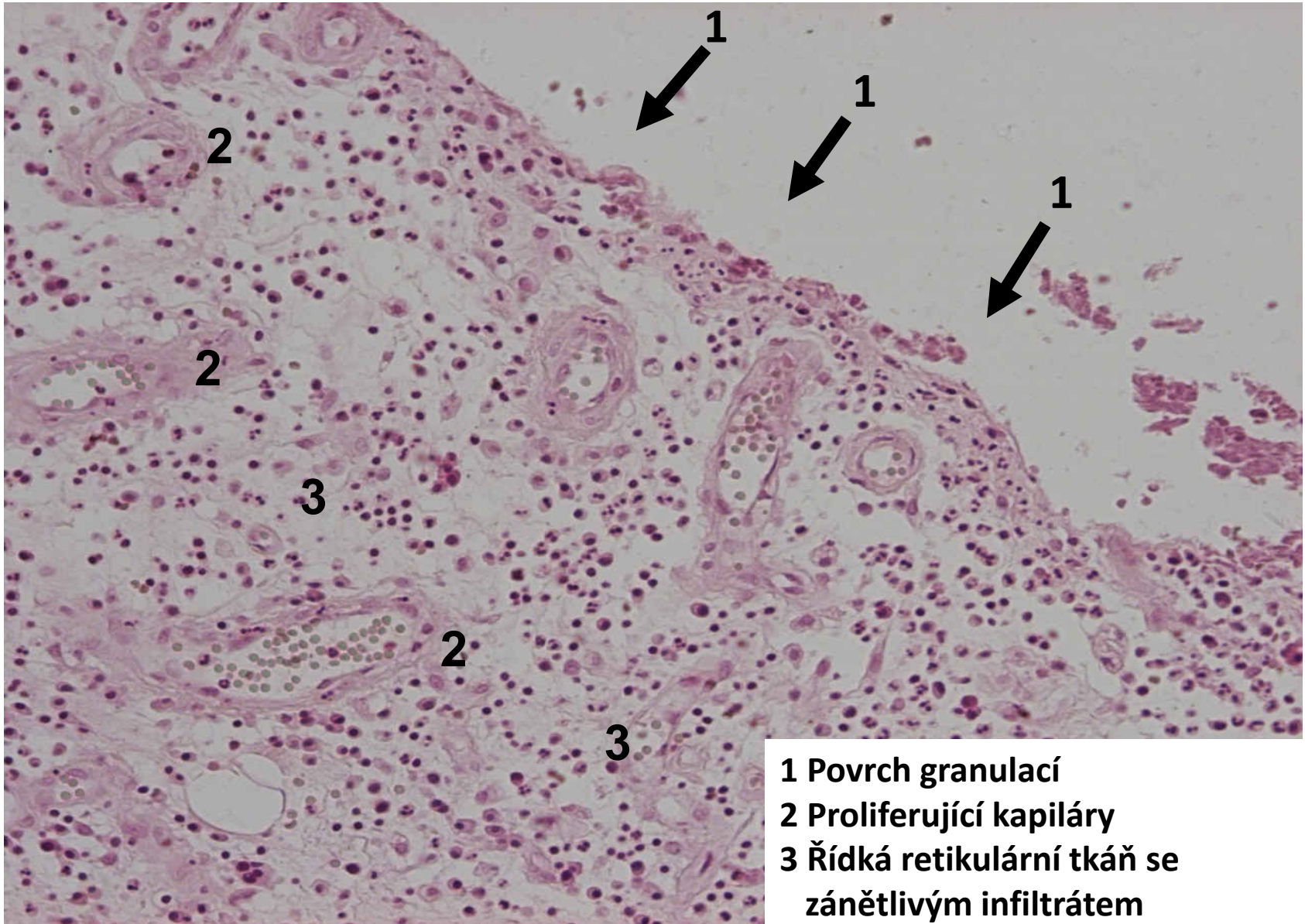
Granulační tkáň

- ✗ **mladé kolagenní vazivo vyplňující rány, vředy etc.** (název od makroskopického zrnitého = granulovaného vzhledu)
- ✗ **fáze nekomplikovaného hojení = hojení *per primam*:**
 - ⇒ *exudativní fáze – plazma+fibrin+ Er → strup, zánětlivá reakce*
 - ⇒ *regenerace povrchového epitelu (první 2 dny)*
 - ⇒ *tvorba **nespecifické granulační tkáně** (migrace a proliferace **fibroblastů a endotelií** → **produkce kolagenu, angiogeneze**)*
 - ⇒ *tvorba mezibuněčné hmoty a její remodelace → **jizva** (za 4-6 týdnů)*

Granulační tkáň

- ✘ v případě **hojení komplikovaných defektů** (hnisáním, nekrózami..) = hojení *per secundam*:
 - ⇒ **vyčištění defektu** (*chirurgicky nebo přirozeně pomocí zánětu a sekvestrace/exfoliace avitální tkáně*)
 - makrofágy fagocytují zbytky poškozené tkáně a vyvolávající agens, vylučují cytokiny a růstové faktory
→ angiogeneze, aktivace fibroblastů → → → →
 - ⇒ tvorba **nespecifické granulační tkáně**.....
 - ⇒ **jizva je rozsáhlejší** (někdy deformující danou oblast)
 - ⇒ hojení probíhá i řadu měsíců

Granulační tkáň - buňky zánětu



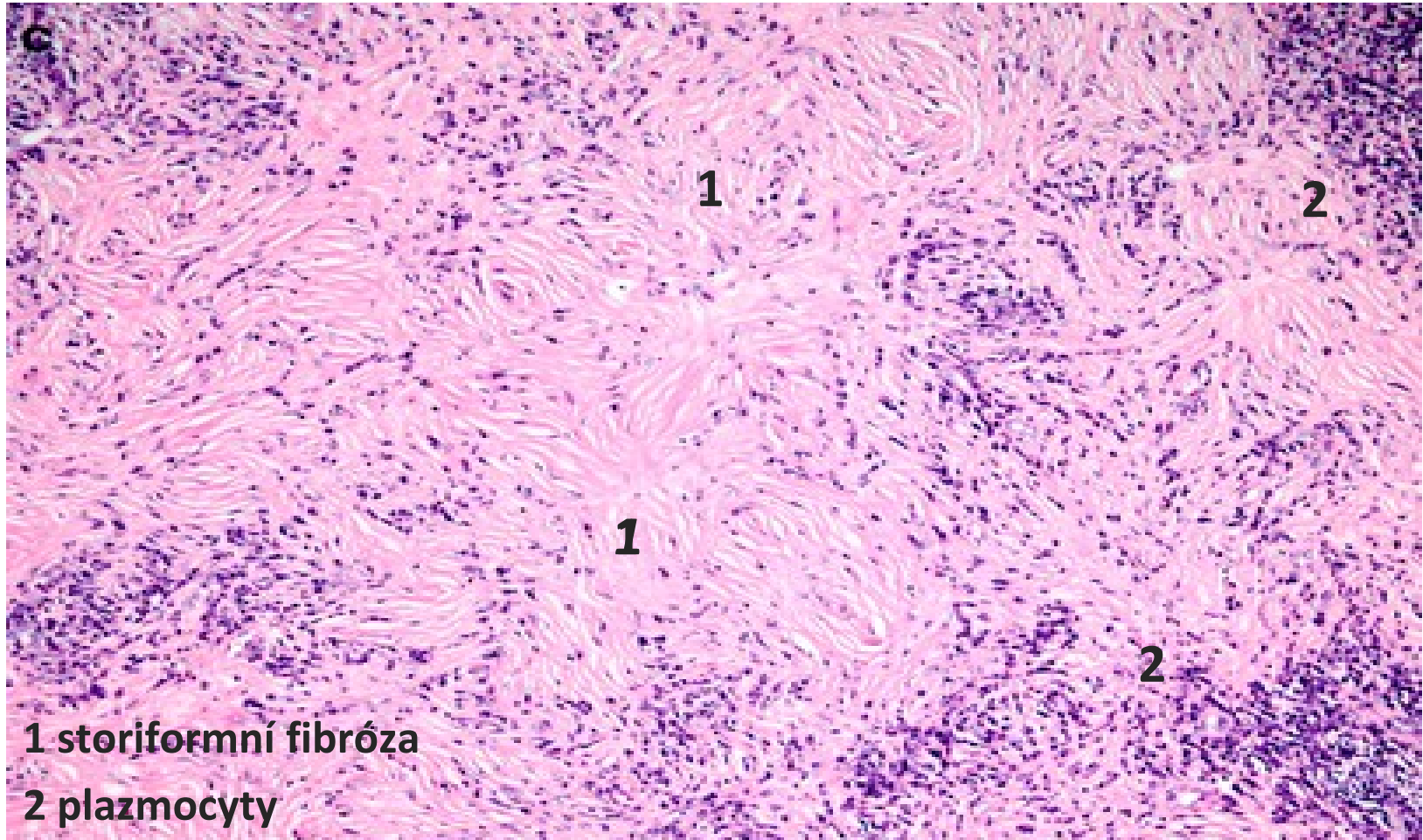
IgG4 asociované onemocnění (*IgG4-related disease (RD)*)

- ✗ **primární proliferativní zánět, spjatý s produkcí IgG4**
- ✗ příčina není známa, pomalý průběh týdny a měsíce
- ✗ systémové subakutní a chronické zánětlivé fibroproduktivní onemocnění kdekoliv (pankreas, slinné žlázy, štítná žláza, ledviny, retroperitoneum ...)
- ✗ **Makro:** neostře ohraničené pseudonádorové masy (imituje malignity)
- ✗ **Mikro:** *výrazná proliferace fibroblastů a myofibroblastů;*
smíšený zánětlivý infiltrát s velkým množstvím plazmatických buněk, které produkují IgG4;
obliterativní vaskulitida, především flebitida.

Dobře reaguje na dlouhodobou **kortikoterapii**

Bez léčby – fibrotizace a trvalá porucha funkce

IgG4-RD, sklerotická léze



Specifický (granulomatózní) zánět

- ✗ chronický zánět s charakteristickým morfologickým obrazem, patogenezí a určitým spektrem vyvolávajících příčin.
- ✗ většinou má chronický průběh
- ✗ *proliferativní forma specifického zánětu* – **tvorba** epitelioidních granulomů
 - hustě seskupené **tvarově modifikované histiocyty (epitelioidní bb)**, T-lymfocyty, případně obrovské mnohojaderné bb.
 - absence neovaskularize
- ✗ *exsudativní forma specifického zánětu*
 - týká se zejména tbc;
 - serofibrinózní exsudát, lymfocyty + zvětšená jednojaderné Mf s četnými mykobakteriemi v cytoplasmě (Orthovy buňky)
- ✗ *zhojení jizvou či progrese*

Specifický (granulomatózní) zánět

✘ dělení granulomů:

⇒ *imunitní*

- mikrobiální původ
- tuberkulóza, lepra, syfilis, mykózy, infekční sklerom (rhinoskleroma)
- antropozoonózy (tularémie, brucelóza, mor, nemoc z kočičího škrábnutí) – *granulomatózně hnisavý zánět*

⇒ *granulomy z cizích těles*

- endogenní materiál (keratin, krystaly cholesterolu/solí kyseliny močové)
- exogenní materiál (krystaly oxidu křemičitého, talek, silikon, olejnaté látky, berylium)
- odpověď na některé léky (např. granulomy v játrech po allopurinolu, sulfonamidech, fenylbutazonu)
- vznikají **obrovskobuněčné granulomy typu z cizích těles**, s menším podílem T-lymfocytů

⇒ *granulomy z nejistých nebo neznámých příčin (bez průkazu vitálních mikroorganismů!)*

- *sarkoidóza, Crohnova choroba, granulomatóza s polyangiitidou*

Tuberkulóza

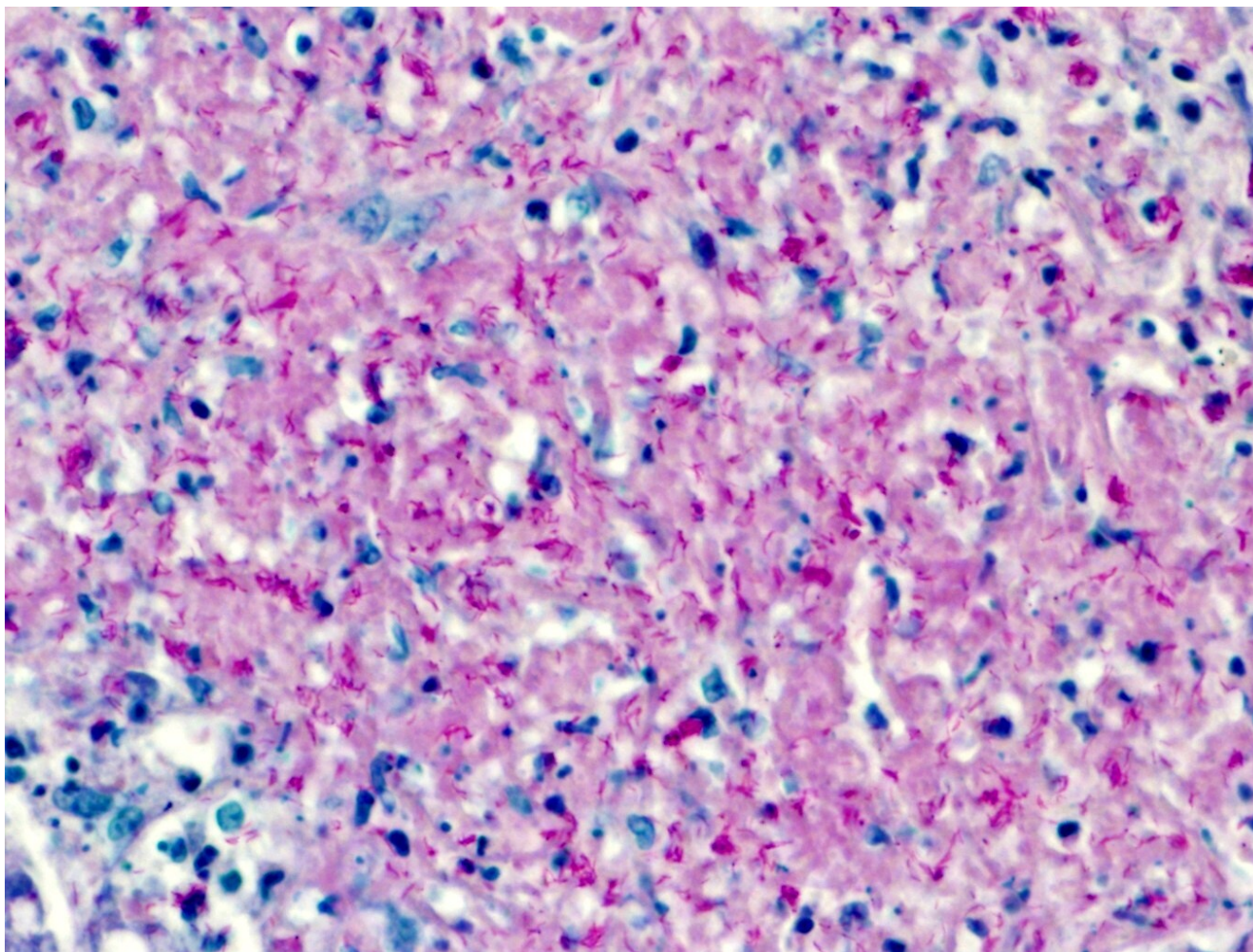
× etiologie

- ⇒ typicky *Mycobacterium tuberculosis* ale i *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*
- ⇒ v histologických řezech lze prokázat barvením dle **Ziehl-Neelsena na acidorezistentní bakterie** či IF
 - senzitivnější metodou je však PCR

× opožděný typ přecitlivělosti (hypersenzitivní reakce IV. typu)

- ⇒ buněčný typ přecitlivělosti na antigeny tbc agens - perzistující reakce zprostředkovaná T buňkami (imunitní granulomy)

Průkaz BK barvením dle Ziehl-Neelsena



Tuberkulóza

× **vnímavost vůči tuberkulóze:**

- ⇒ věk („stařecká tuberkulóza“)
- ⇒ stav imunitního systému (imunodeficience v rámci HIV nebo imunosupresivní terapii)
- ⇒ komorbidita (DM 2.typu!, chronická plicní onemocnění)
- ⇒ nízký socioekonomický stav, špatná výživa, trvalý stres, alkoholismus
- ⇒ profesionální infekce (zdravotníci) - dnes vzácné

! 95% infikovaných jedinců nemají klinické projevy a stabilizuje se, pouze u zbylých 5% osob se nemoc klinicky rozvine

Tuberkulóza

✘ brány infekce:

⇒ *dýchací cesty*

- kapénkami (od nemocného s otevřenou formou tbc, nebo ze zevního prostředí)

⇒ *GIT*

- kontaminovanou potravou (mléko infikovaných krav)

⇒ *poraněná kůže*

- veterináři, dojičky krav, patologové

⇒ *transplacentárně*

⇒ *prostřednictvím M buněk („microfold cells“) sliznic*

- epiteliální bariera ➡ spádová lymfatická uzlina

např. izolovaná krční tuberkulózní lymfadenopatie (bez postižení plic!!!)

Tuberkulóza – morfologické projevy

- ✗ **tbc uzlík** – *forma proliferativní*

- ⇒ šedé uzlíky, 2mm

- ⇒ *epitelioidní granulom: epitelioidní makrofágy + Langhansové bb. + T-lymfocyty*

- ✗ **tbc exsudát** – *forma exsudativní*

- ⇒ vzniká v terénu imunizace

- ⇒ *serofibrinózní exsudát + Orthovy bb (makrofágy)*

+ zesýrovatění (kaseifikace, kaseózní poprašková nekróza)

+ kolikvace (po uvolnění hydrolytických enzymů Mf)

+ kalcifikace

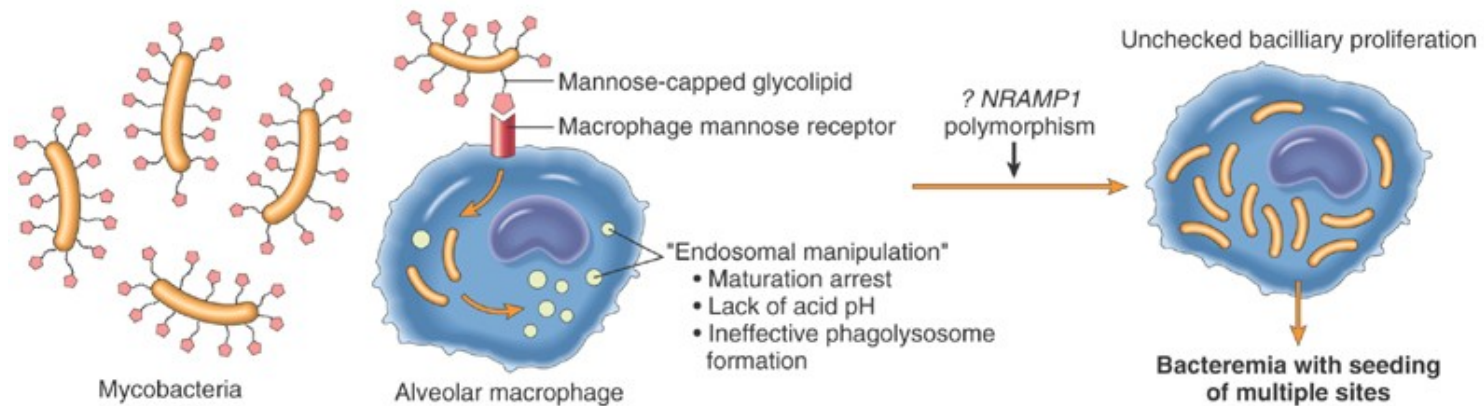
Vznik epiteloidních granulomů

✘ opožděný typ přecitlivělosti

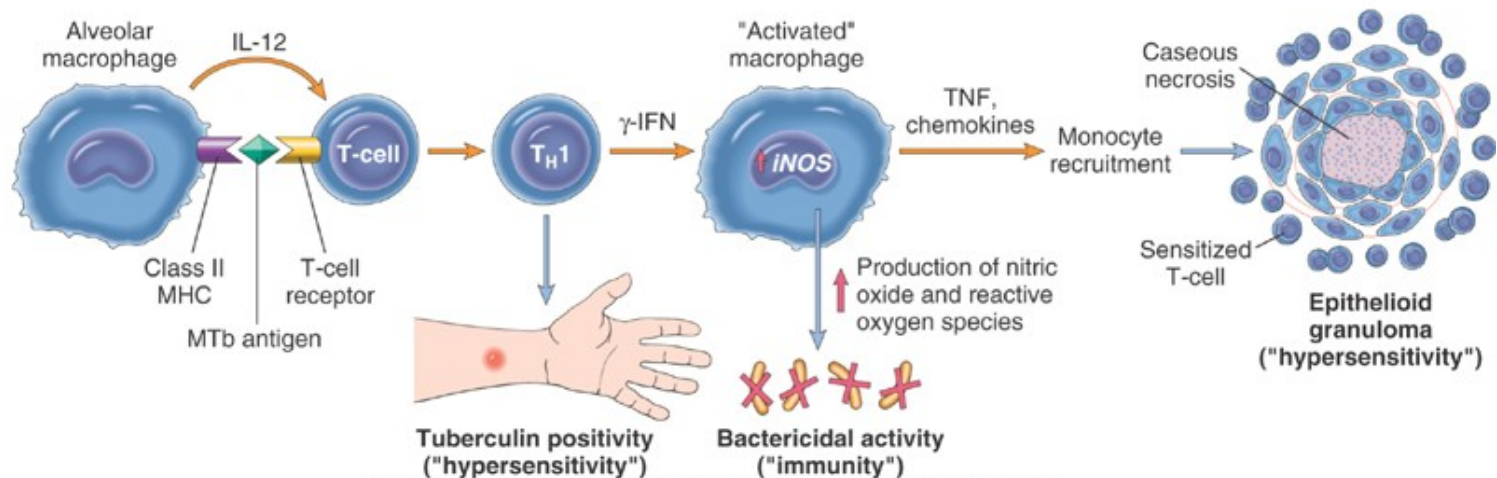
- ⇒ makrofágy fagocytují BK, nedojde ale k lýze bakterií (ty se naopak intracelulárně množí)
- ⇒ ve spádové LU jsou aktivovány **CD4+** T-lymfocyty (TH1) produkující **interferon γ** → aktivace makrofágů → epiteloidní bb.
- ⇒ makrofágy produkují **TNF** → příliv monocytů, **IL-2** → zesiluje odpověď TH1
- ⇒ tvorba **NO** → oxidativní destrukce stěny bakterií
- ⇒ **CD4+** T-lymfocyty → aktivace průniku cytotoxických **CD8+** T-lymfocytů → destrukce makrofágů s intracelulárními mykobakteriemi
- ⇒ vznik granulomů a kaseifikace → destrukce tkáně v místě zánětu
- ⇒ imunita → aktivace makrofágů, zvýšení baktericidní aktivity, zástava replikace bacilů

Časná fáze infekce BK (plíce)

A. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (0–3 weeks)



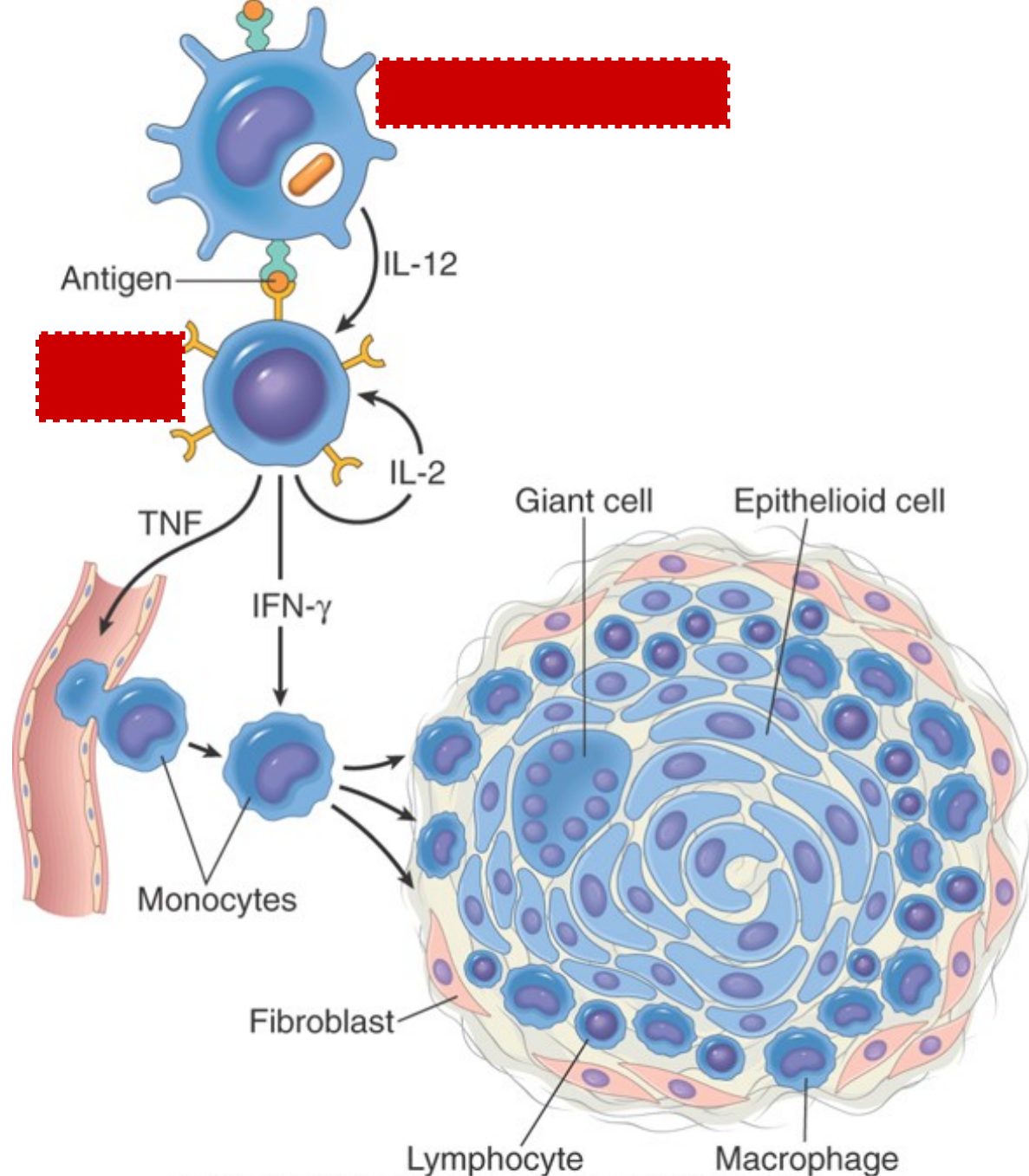
B. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (>3 weeks)



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.

Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Vznik epiteloidního granulomu



Formy tbc

✘ **primární (preimunní, dětský typ)**

⇒ *1. kontakt organismu s infekcí*

⇒ *vznik a rozvoj primárního komplexu*

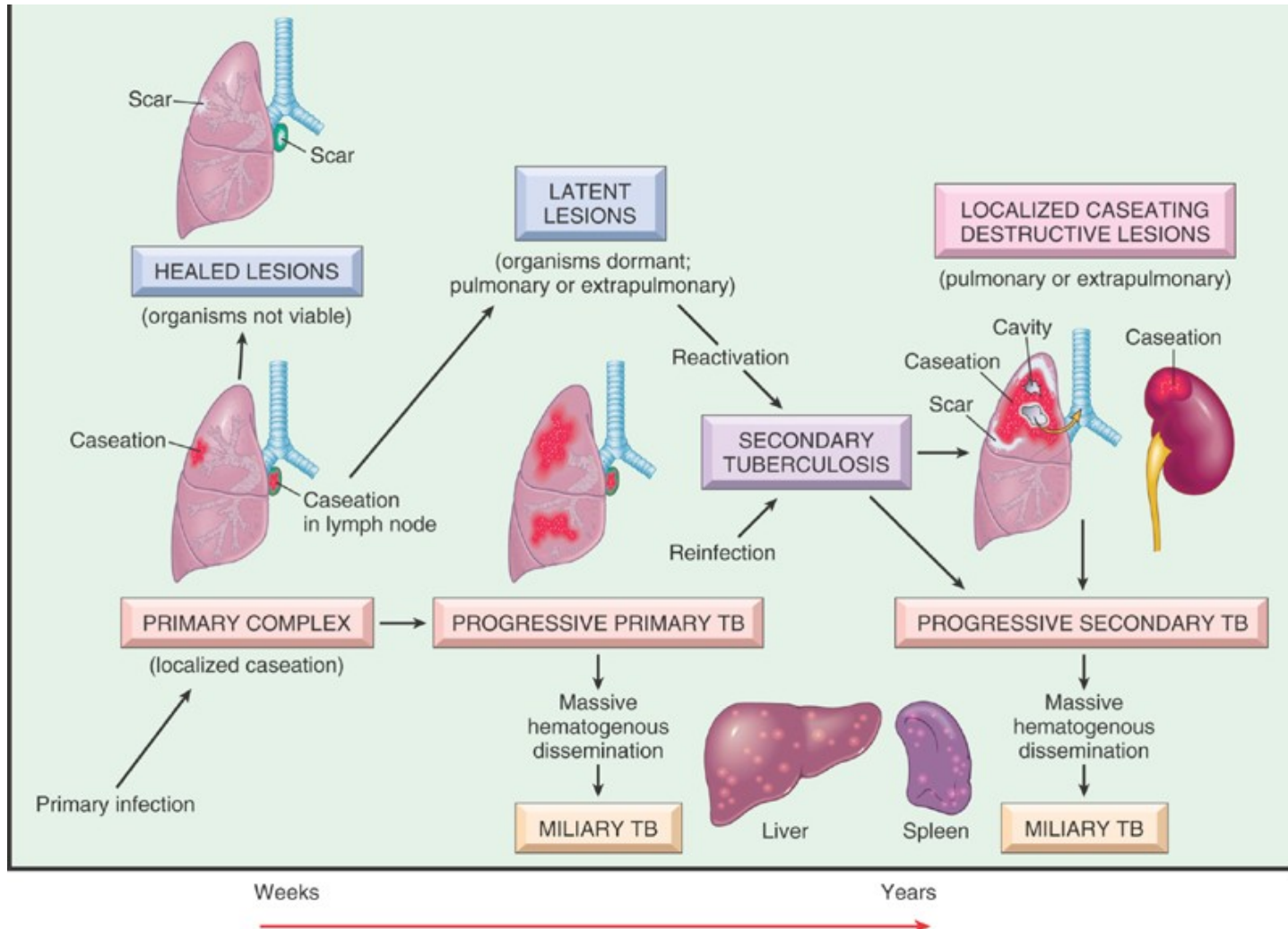
⇒ *šíření lymfogeně a hematogeně*

✘ **postprimární (sekundární, dospělý typ)**

⇒ *u osob, které prodělaly primoinfekci (při exogenní superinfekci či reaktivaci primární tbc)*

⇒ *šíření porogenně*

Průběh tuberkulózy



Primární (preimunní, dětský typ) tbc

✘ primární komplex (Ghonův)

⇒ *vzniká v místě vstupu infekce (zejména v pravé plíci, subpleurálně)*

⇒ *primární infekt + tbc lymfangiitida + tbc lymfadenitida (ve spádové LU)*

⇒ *plně vytvořen za 5 týdnů po infekci*

Osud primárního komplexu

✘ vyhojení (95%)

(fibrotizace, hyalinizace, dystrofická kalcifikace (může být zdrojem reinfekce))

✘ **progrese (zejména u imunokompromitovaných)**

⇒ **přímé šíření z primárního komplexu** (per continuitatem nebo provalením kaseózních hmot do bronchu a dále porogenně)

⇒ **lymfogenní propagace**

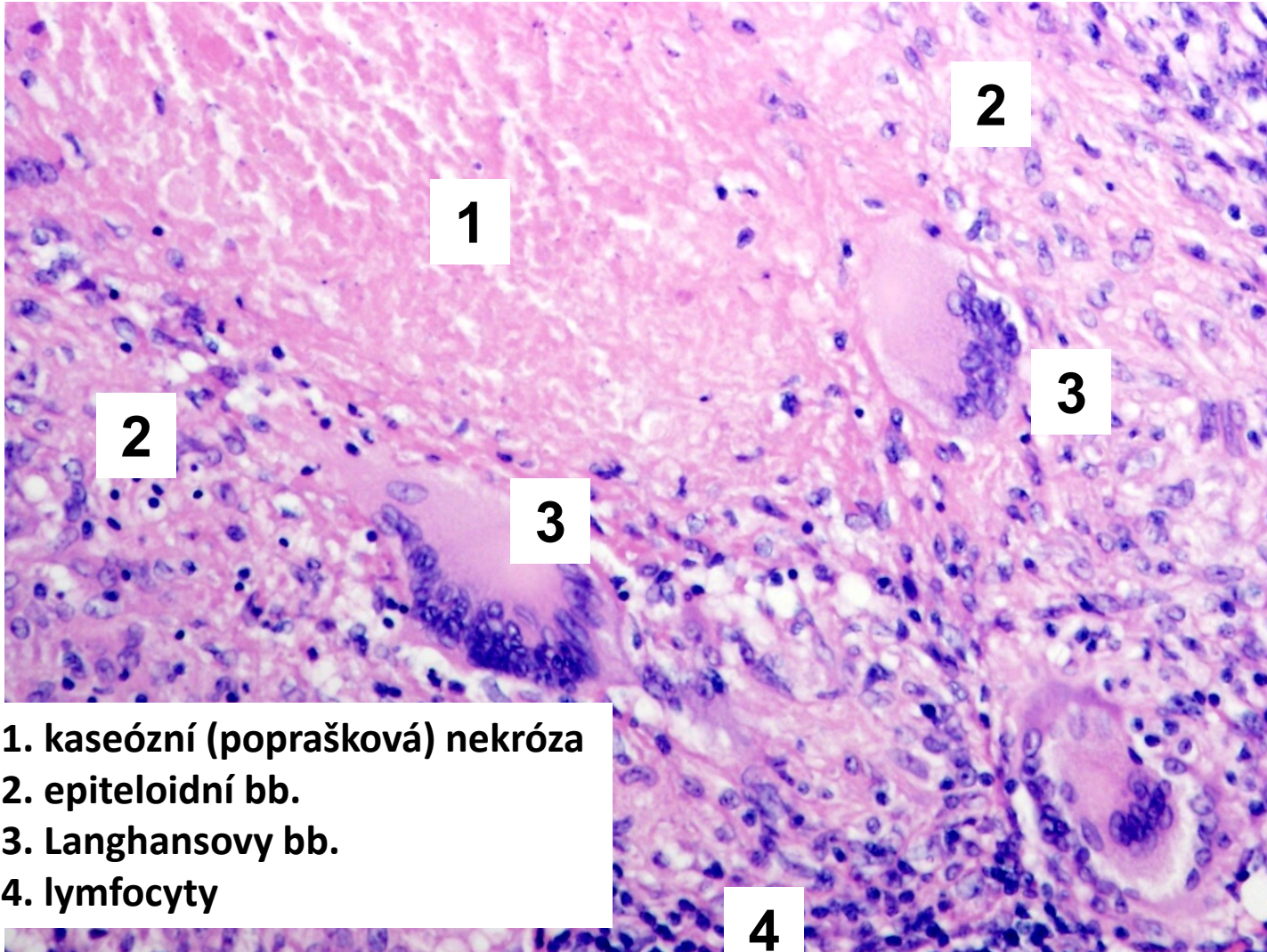
- do LU hilových → paratracheálních → krčních (skrofulóza)

⇒ **hematogenní propagace**

(navazuje na lymfogenní propagaci nebo provalením do cév)

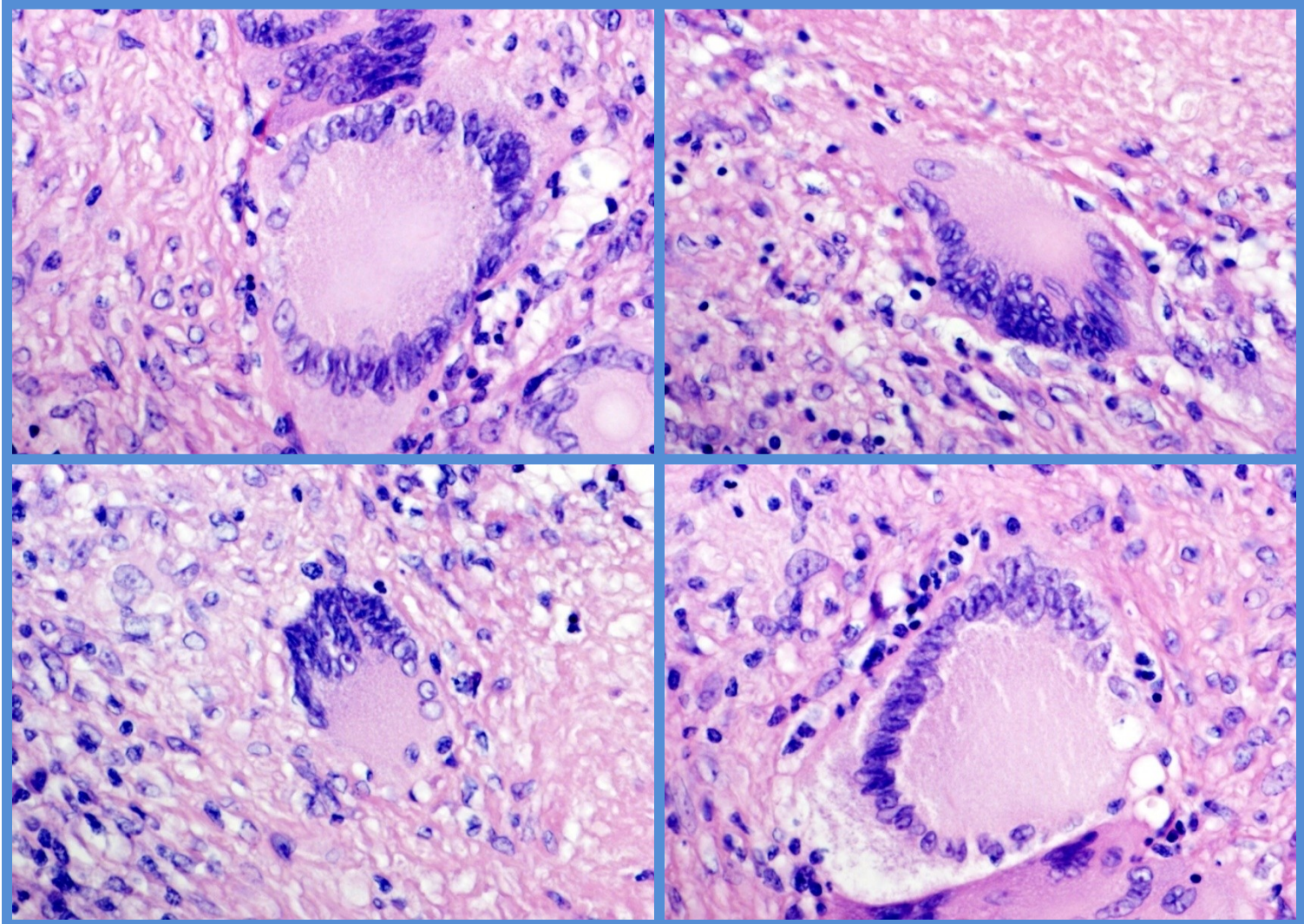
- **Hematogenně rozvoj generalizované miliární tbc** (orgány po celém těle a/nebo plíce; miliární tbc plic a mimoplicní miliární tbc)
- **Generalizovaná velkouzlová forma tbc** (slezina, ledviny..)
- **Systémový hematogenní rozsev tbc do různých orgánů** (leptomeningy (bazilární tbc), apex plíce (Simonovo ložisko), nadledviny, kosti, ledviny, genitál,....možná stabilizace i pozdější reaktivace)

Tbc uzlík



1. kaseózní (poprašková) nekróza
2. epiteloidní bb.
3. Langhansovy bb.
4. lymfocyty

Langhansovy bb.

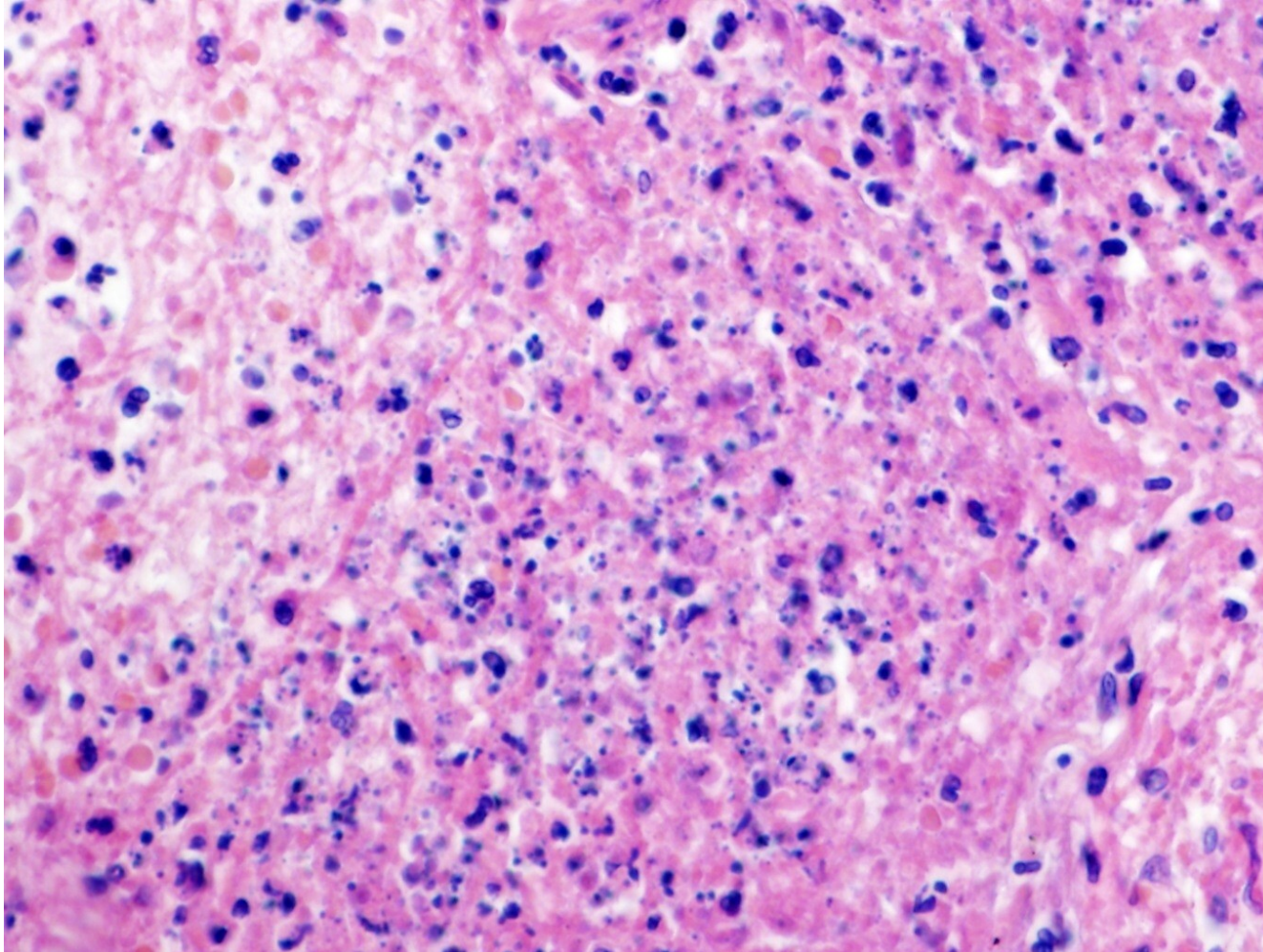


Postprimární tbc

(sekundární, dospělý typ)

- ✗ **u osob, které prodělaly primární tbc** = u imunizovaných osob s indukovaným stupněm rezistence vůči tuberkulóze
 - ⇒ *stáří, tělesné a duševní útrapy, podvýživa, malhygiena, DM...*
 - ⇒ *reaktivace primárního komplexu nebo jiných ložisek z něj vzniklých*
 - ⇒ *opakovaná exogenní infekce*
- ✗ **exsudativní forma tuberkulózy**
- ✗ **porogenní šíření**
- ✗ **závažná orgánová postižení**
 - ⇒ *nahlodání velkých cév s masivním krvácením (Rasmussenovo aneurysma)*
 - ⇒ *deformity páteře (následky pro dýchací systém a srdce)*
 - ⇒ *sekundární amyloidóza*
 - ⇒ *neplodnost...*
- ✗ **tbc ložisko → kaseifikace → kolikvace → vyprázdnění kolikvovaných hmot → kaverna (otevřená, uzavřená)**

Kaseózní nekróza (poprašková), jaderná drť



Sarkoidóza

- ✗ multiorgánové systémové onemocnění s granulomatózním zánětem neznámé etiologie
- ✗ častěji ženy, 20-30 let
- ✗ postihuje zejména
 - ⇒ mediastinální LU, plíce, kůže, oko
 - ⇒ granulomy sarkoidózy se mohou objevit kdekoli (např. neurosarkoidóza)
- ✗ granulomy velmi podobné stavby jako tbc uzlíky, ale bez kaseifikační nekrózy
- ✗ epiteloidní Mf produkují angiotenzin-konvertující enzym (ACE; monitorování aktivity), 25-cholekaciferol → hyperkalcémie
- ✗ v cytoplasmě Langhansových bb:
 - asteroidní inkluze
 - Schaumannova tělíska

Sarkoidóza

- ✗ **nutná biopsie!!!**
- ✗ dg. *per exclusionem* – až po vyloučení tbc
- ✗ **Stadia:**
 - st. I – izolované postižení nitrohrudních LU plicních hilů
 - st. II – postižení nitrohrudních LU + plíce
 - st. III - postižení samotných plic bez známek plicní fibrózy
 - st. IV – plicní fibróza, emfyzematické buly, bronchiektázie
- ✗ **Klinicky** celkové nespecifické projevy (únava, malátnost, subfebrilie, úbytek hmotnosti) + znaky odpovídající postiženému orgánu/orgánům

Sarkoidóza

× průběh:

⇒ *akutní (Löfgrenův syndrom)*

- × celkové symptomy + artralgie, symetrická erythema nodosum
- × příznivý průběh, ustupuje často bez léčby

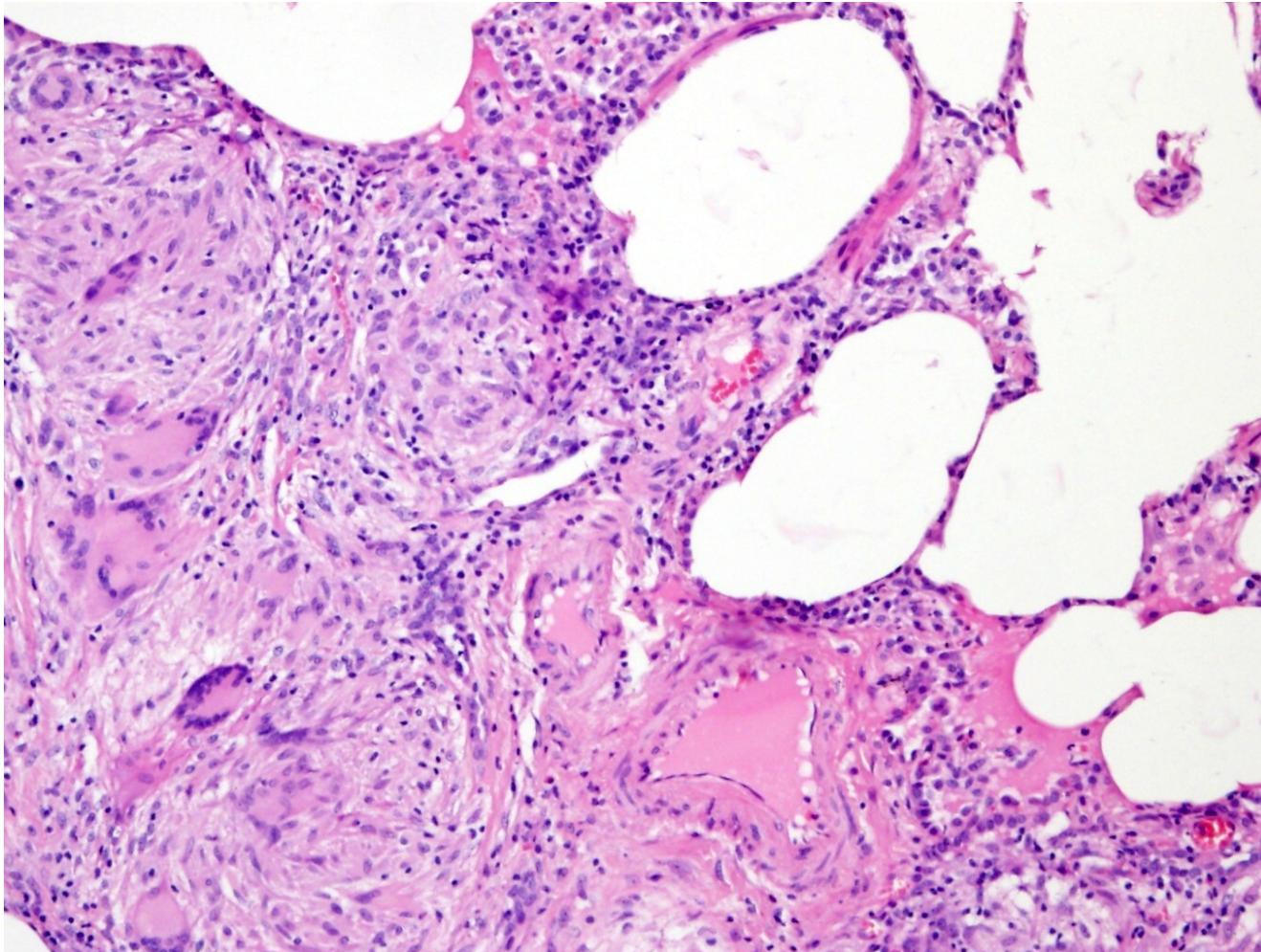
⇒ *chronický (multiorgánové projevy)*

- × mediastinální lymfadenopatie (většinou náhodný nález)
- × progresivní plicní fibróza (st. IV) → cor pulmonale
- × postižení kůže a podkoží obličeji, trupu nebo na pažích
- × oční postižení (uveitida, konjunktivitida) → při těžších formách !!!slepota
- × zasažení svalů → myopatické obtíže (někdy jediný projev nemoci!!!)
- × postižení sleziny, jater, srdce (granulomy v myokardu)
- × neurosarkoidóza (<10%) – mozek, mícha, hlavové nervy

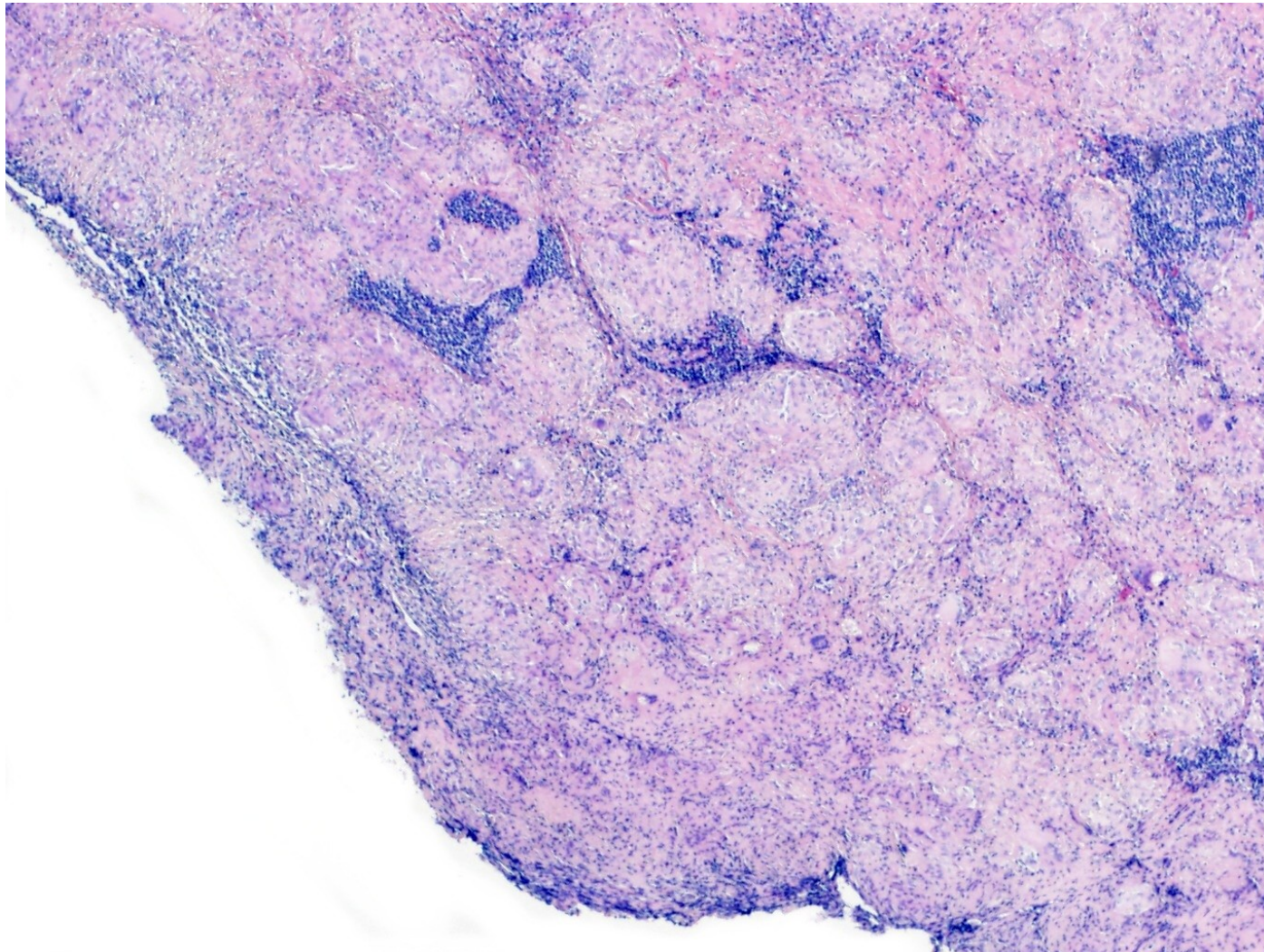
Periferní neuropatie v kombinaci s sarkoidózou svalů, vč. srdce → únavný syndrom a srdeční arytmie

- × v časných stádiích → spontánní remise
- × pokročilé formy se léčí kortikosteroidy

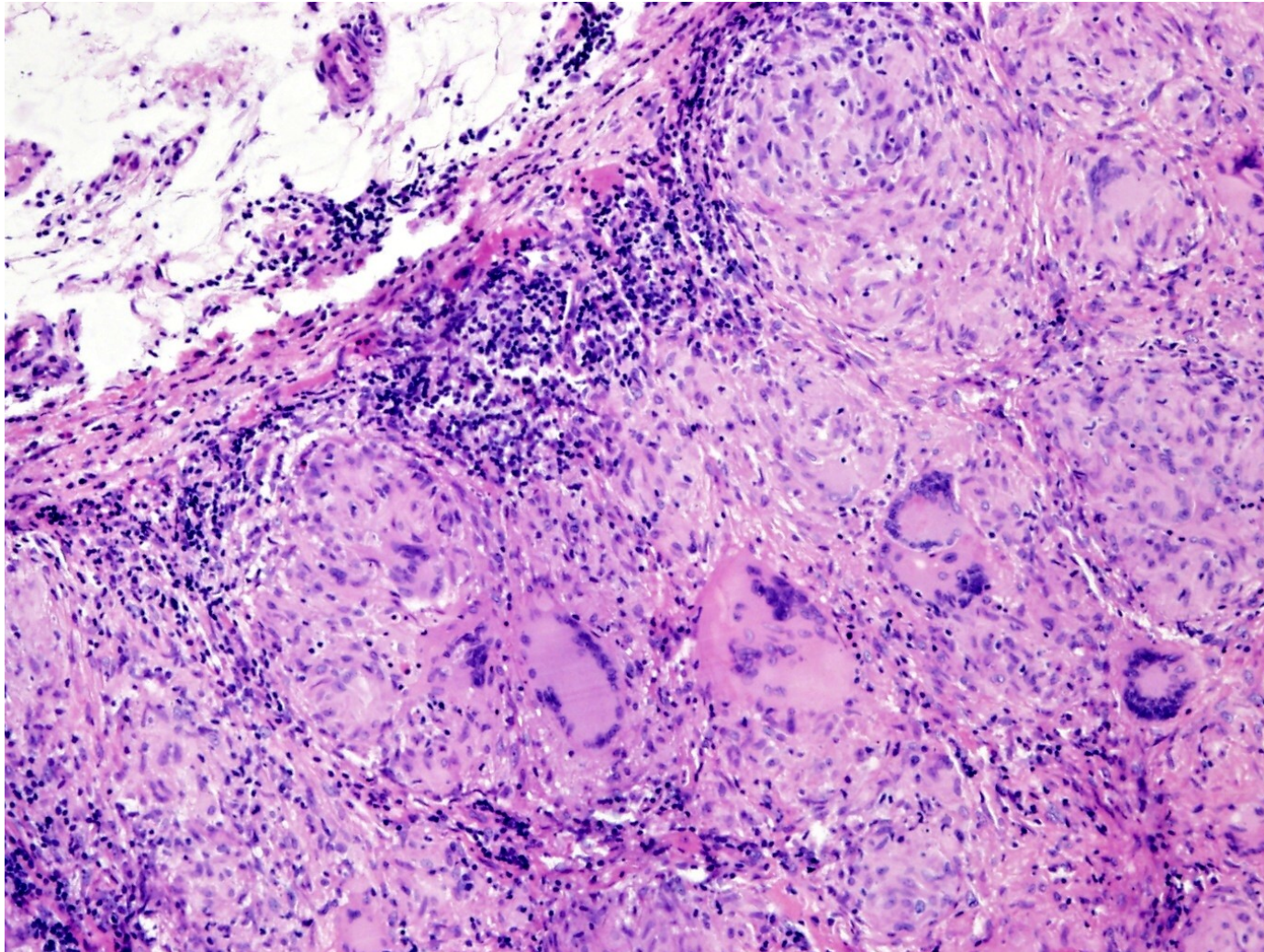
Sarkoidóza plíce



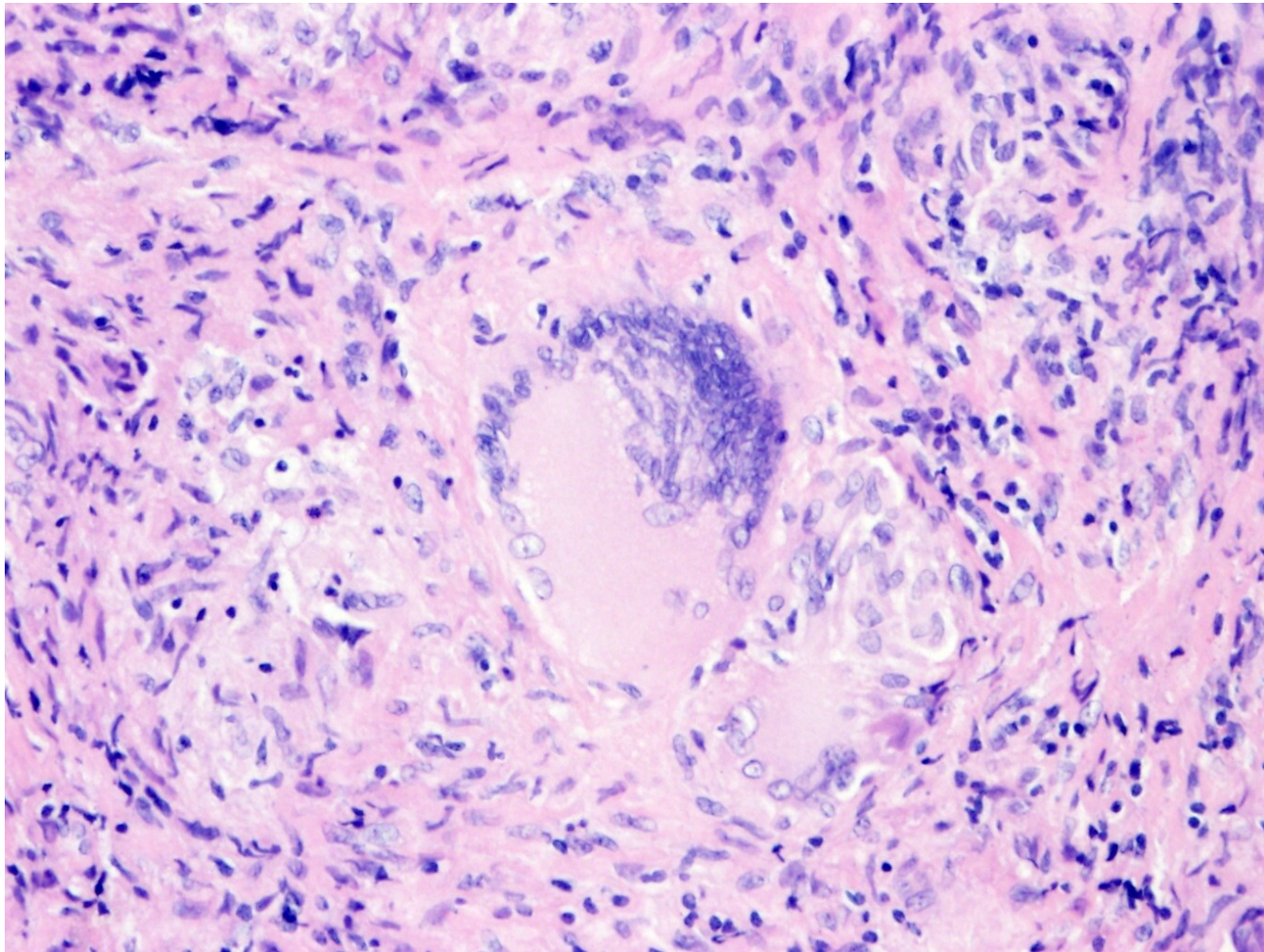
Sarkoidóza LU



Sarkoidóza LU



Sarkoidóza LU



Syphilis (lues, příjice)

✘ *Treponema pallidum* – spirocheta (průkaz stříbřením)

✘ **formy:**

⇒ **získaná (nejčastěji STD) – 3 stadia**

⇒ **vrozená, kongenitální (transplacentární přenos)**

- intrauterinní smrt plodu → potraty
- těžké fibrotické a zánětlivé změny orgánů, kostí ...
- méně závažné projevy (anomálie zubů, dlouhých kostí, záněty spojivek...)

Syphilis (lues, příjice) získaná

× *průběh ve 3 stadiích:*

⇒ *ulcus durum*

- v místě brány infekce (za 3 týdny) → zduření regionálních LU (indolentní bubo) → zhojení

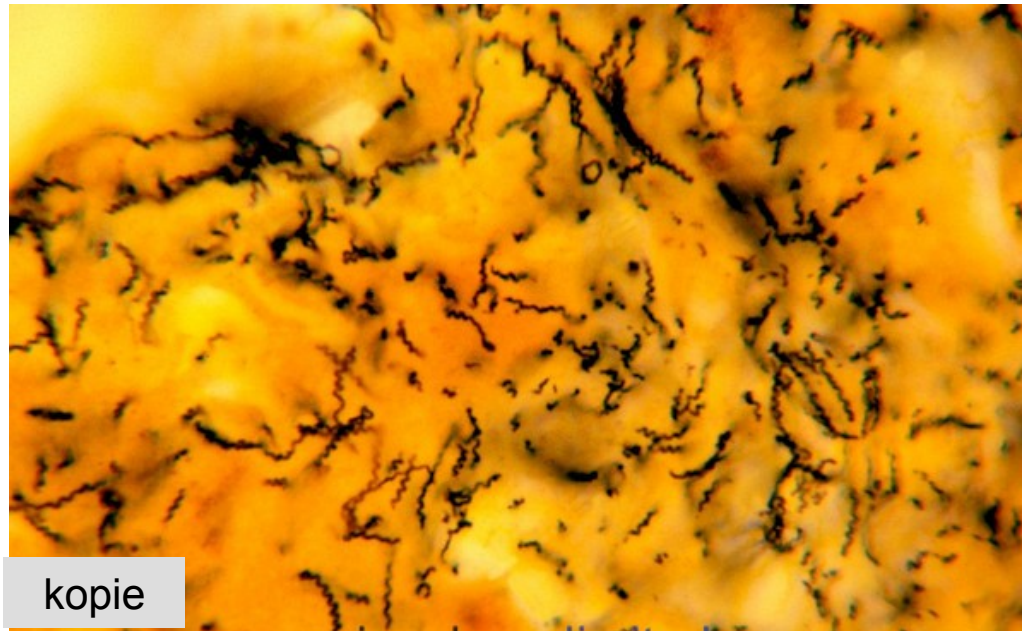
⇒ *sekundární*

- cca po 10 týdnech od nákazy
- krevní diseminace Treponemy (na kůži makulopapulózní exantém, perigenitálně condylomata lata, na sliznicích mokřavé pláty – infekční, v LU hyperplastická lymfadenopatie - dif. dg. maligní lymfom, orgánové postižení – hepatitida, meningitida...)

⇒ *terciární*

- za několik měsíců/mnoho let (2-10let) od zhojení sekundárního stadia
- neurosyphilis (postižení mozku → progresivní paralýza, postižení míchy → tabes dorsalis)
- **gummata** (pružné konzistence) = specifické granulomy s centrální kaseózní nekrózou (imituje tbc uzlík - na periférii však výrazné žívení)
- endarteritis obliterans, aortitis luetica (ascendentní aorta a aortální oblouk)

Treponema pallidum průkaz stříbřením



Lepra

✘ *Mycobacterium leprae*

- pomnožují se ve Schwannových bb, způsobují jejich zánik → MB jsou fagocytovány Mf → krevní diseminace
- postižení především akrálních částí těla → progrese postupně proximálně

✘ formy:

⇒ **tuberkuloidní** (paucibacilární forma, nízká infekciozita)

- v kůži granulomy, ale bez kaseifikace
- kontraktury, paralýzy, autoamputace akrálních částí (prstů...)

⇒ **lepromatózní** (multibacilární forma)

- mnohočetné uzly a difúzní infiltráty v kůži (facies leontina), očích (slepota), HCD, LU, slezině
- chybí typické granulomy – místo nich makrofágy s pěnitou cytoplazmou (vyplněnou mykobakteriemi) – Virchowovy bb.

✘ *Dlouhodobá léčba antibiotiky*

Lepra – facies leontina

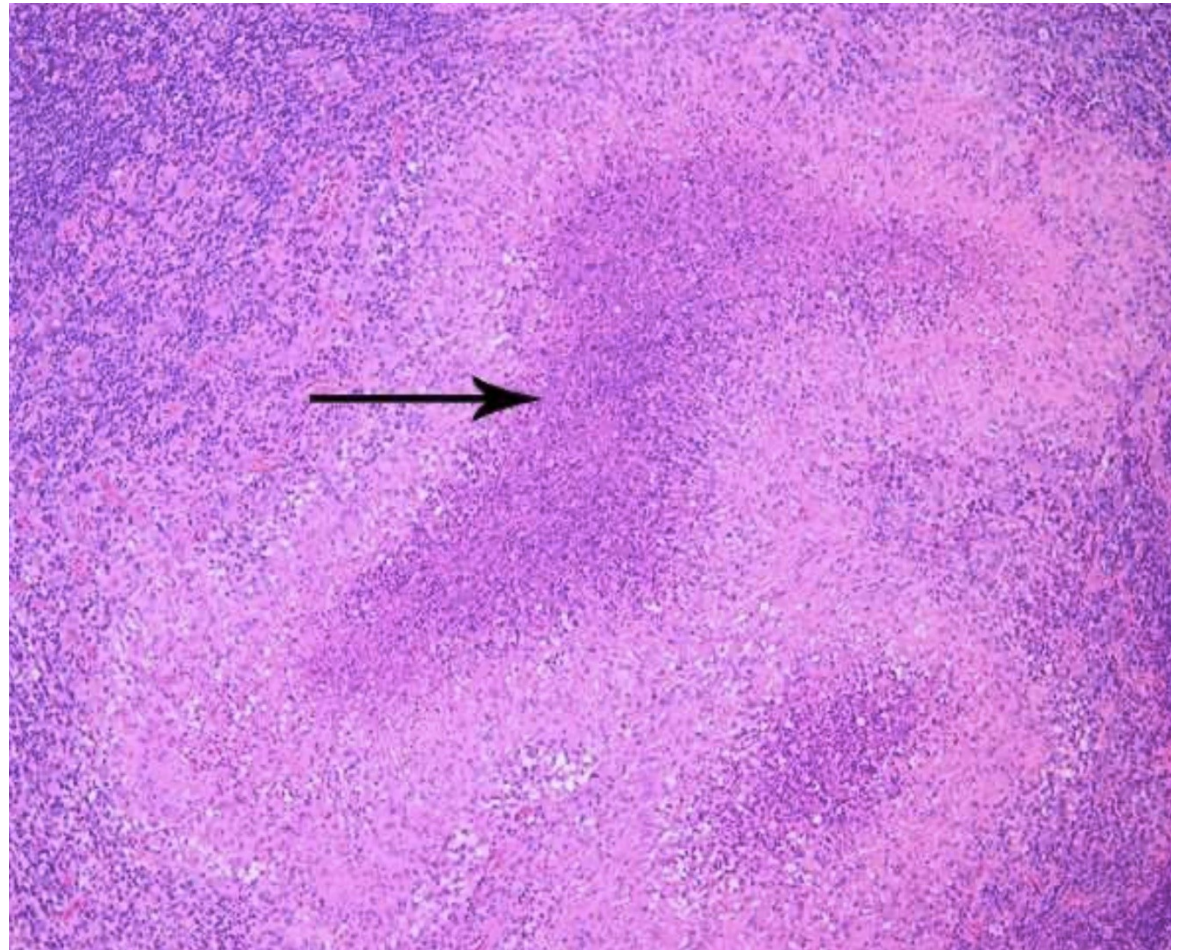


Nemoc z kočičího škrábnutí

- ✗ bakterie *Bartonella henselae*, přenáší blechy
- ✗ rezervoár klinicky zdravá kočka, přenos poškrábáním či kousnutím
není vyloučen přenos z blechy na člověka, ani přenos klíštětem (*Ixodes ricinus*)
- ✗ kožní papula (primární infek) na ruku, krku, obličej
- ✗ horečnatý průběh, regionální lymfadenopatie, vzácněji se systémovými příznaky
- ✗ **Mikro: granulomatózně hnisavý zánět**
splývající epitelioidní granulomy, abscedované v centru s četnými neutrofily
v makrofázích lze stříbřením prokázat bakterie
- ✗ nemoc ustoupí často spontánně do 2-4 měs
- ✗ u imunokompromitovaných jedinců způsobuje další onemocnění (bez granulomatózně hnisavého zánětu):
endokarditida, pelióza jater a sleziny, bacilární angiomasatóza, neuroretinitida → fatální důsledky

Nemoc z kočičího škrábnutí LU

**granulomatózně hnisavý
zánět v LU
(abscesy v centru)**



PROGRESIVNÍ ZMĚNY

Progresivní změny

✗ **obnovení původní struktury orgánu ← hojení tkáňových defektů**

⇒ *regenerace*

⇒ *reparace*

- regenerace a reparace se často vzájemně kombinují

✗ **fibróza ← ukládání kolagenu do intersticia parenchymatózních orgánů v důsledku:**

⇒ *chronického zánětu (např. jaterní cirhóza, intersticiální fibróza plic, chronická pankreatitida)*

⇒ *autoimunitních chorob (např. sklerodermie, revmatoidní artritida)*

⇒ *po radioterapii*

⇒ *DM, chronické ischemické poškození, hypertenze (glomeruloskleróza)*

Fibróza je **ireverzibilní změna** → porucha funkce, orgánové selhání (transplantace)

Progresivní změny

- ✘ **přizpůsobení tkáně změněným podmínkám = projev adaptace**
 - ⇒ *hypertrofie*
 - ⇒ *hyperplázie*
 - ⇒ *metaplázie*

Regenerace

- ✗ **náhrada stejnou tkání** (strukturálně i funkčně rovnocennou) = *restitutio ad integrum*

- ✗ **z reziduálních nepoškozených buněk parenchymu + z kmenových a progenitorových buněk**
 - ⇒ *kmenové bb. nadány schopností sebeobnovy a diferenciaci do různých typů dceřinných buněk daného orgánu*
 - ⇒ *progenitorové bb. (unipotentní) - stabilní bb., diferencují se pouze do jedné buněčné linie*

- ✗ **dle schopnosti proliferace dělíme tkáně na:**
 - ⇒ **labilní** (*epitely, kostní dřev, lymfatický systém* - regenerují neustále z kmenových bb., nebo z diferencovaných buněk ve tkáni)
 - ⇒ **stabilní** (*játra, pankreas, výstelka proximálních tubulů ledvin, endotel, hladká svalovina, fibroblasty* - regenerují v případě potřeby hlavně z progenitorových bb.)
 - ⇒ **permanentní** (*neurony, kardiomyocyty, bb. čočky, chondrocyty, kosterní svaly* – ztratily schopnost aktivní sebeobnovy, proliferační potenciál nedostatečný → **jizva**)

Reparace a jizvení

- ✘ **náhrada tkání funkčně nedostatečnou (většinou vazivem → jizva) = hojení *per defectum***
 - rozsáhle poškození tkáně (poškození pojivové kostry, vč. BM epitelu)
 - v tkáních s nízkou regenerační kapacitou
- ✘ **tkáňový defekt vyplněn granulační tkání, která postupně vyzrává v jizvu = konečná fáze hojení**
- ✘ **může ovlivnit funkci orgánu** (např. jizva po infarktu myokardu)

Hojení

- ✘ **Primární hojení** - *per primam*; po těsném přiblížení okrajů rány, minimální produkce granulační tkáně vyžívající v tenkou jizvu.
- ✘ **Sekundární hojení**- *per secundam*; okraje rány spojeny produkcí granulační tkáně.
- ✘ **Terciální hojení** - *per tertiam intentionem*; odložená sutura, kombinace primárního a sekundárního hojení.

Hojení

✘ faktory ovlivňující hojení:

- ⇒ *infekce (hnisavé a anaerobní)*
- ⇒ *faktory omezující syntézu kolagenu (malnutrice, deficit vit. C)*
- ⇒ *kortikosteroidy (místní aplikace)*
- ⇒ *tkáňová ischemie (např. dekubitální vředy, varixy DKK, DM)*
- ⇒ *lokalizace (oblasti zvýšeného mechanického napětí znesnadňuje hojení, např. přední oblast tibie)*

Poruchy hojení ran

✘ poruchy kterékoli složky – regenerace, reparace, kontrakce →
prolongované hojení

⇒ **deficientní jizvení** (*inadekvatní tvorba granulační tkáně*)

- dehiscence
- kýla v jizvě (hernia in cicatrice)
- ulcerace (bércové vředy, dekubity)

⇒ **excesivní jizvení**

- hypertrofická jizva
- keloidní jizva – přesahuje hranice původní rány (ušní lalůčky, obličej, krk, hrudník)

Příklady regenerace a reparace

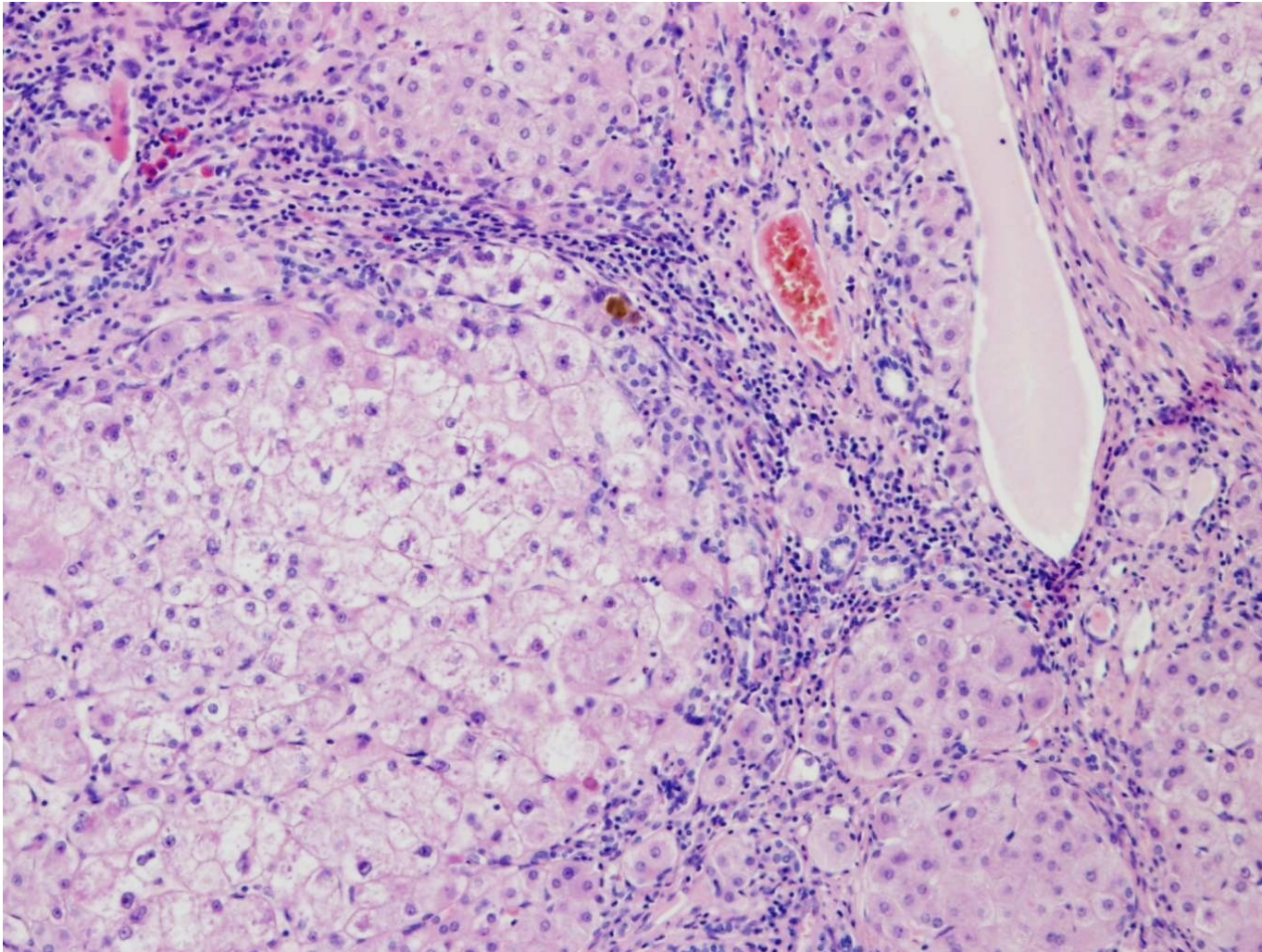
✘ **chronická hepatitis → jaterní cirhóza**

- ⇒ etiologie (hepatotropní viry, toxické látky, autoimunita, ?)
- ⇒ nodulární přestavba jaterního parenchymu (makroskopická i mikroskopická)
- ⇒ vznikají pseudolobuly ohraničené různě silnou vrstvou vaziva = projev reparace
- ⇒ v aktivní fázi zanikají jednotlivé hepatocyty/malé skupinky hepatocytů, zbývající hepatocyty hyperegenerují

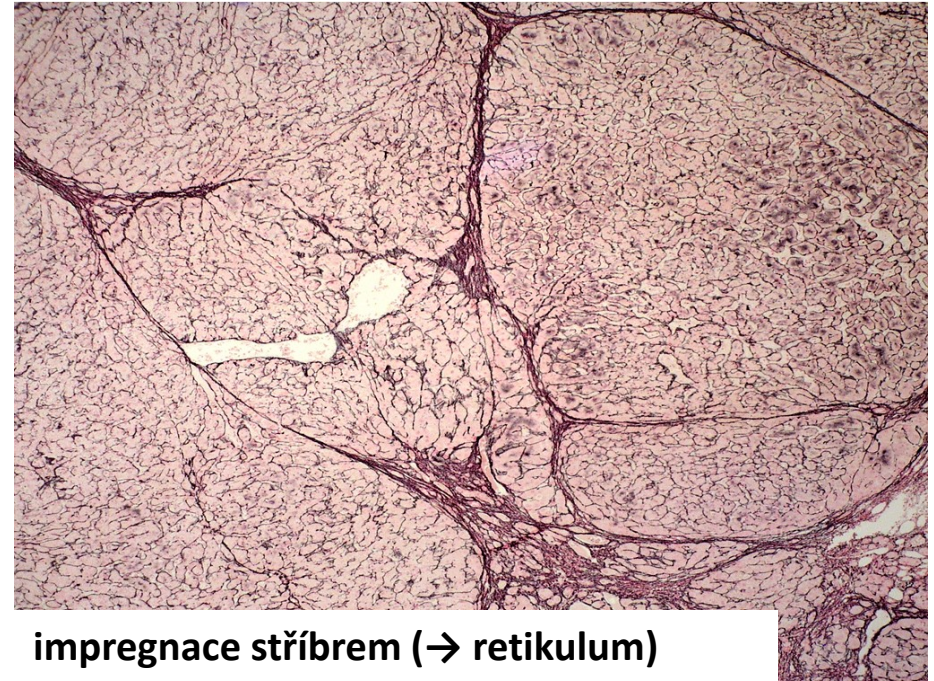
Jaterní cirhóza – uzlovitá přestavba



Jaterní cirhóza - pseudolobuly, chronický zánět, cholestáza



Jaterní cirhóza – pseudolobuly

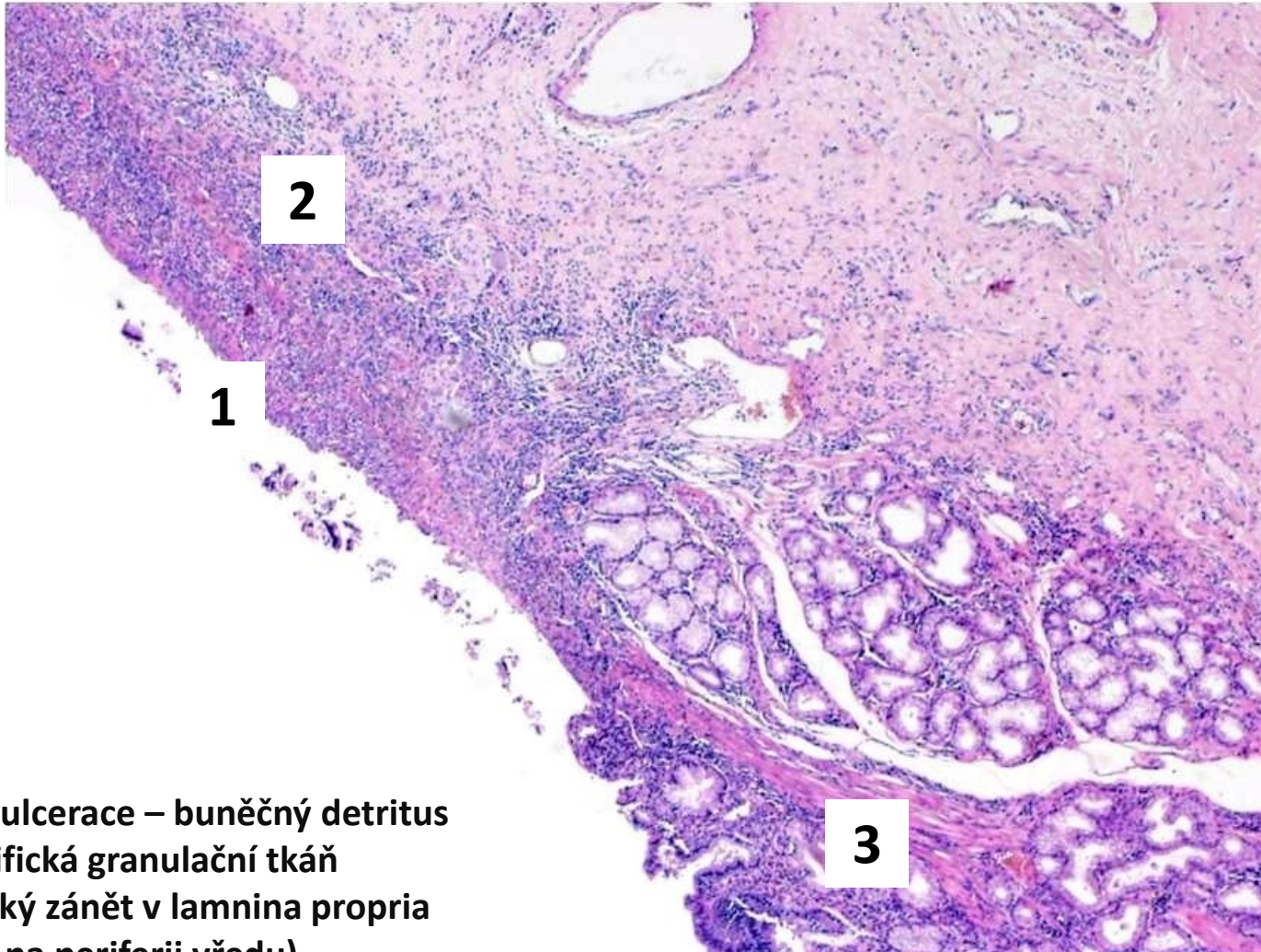


Příklady regenerace a reparace

✘ **chronický peptický vřed (žaludku, duodena)**

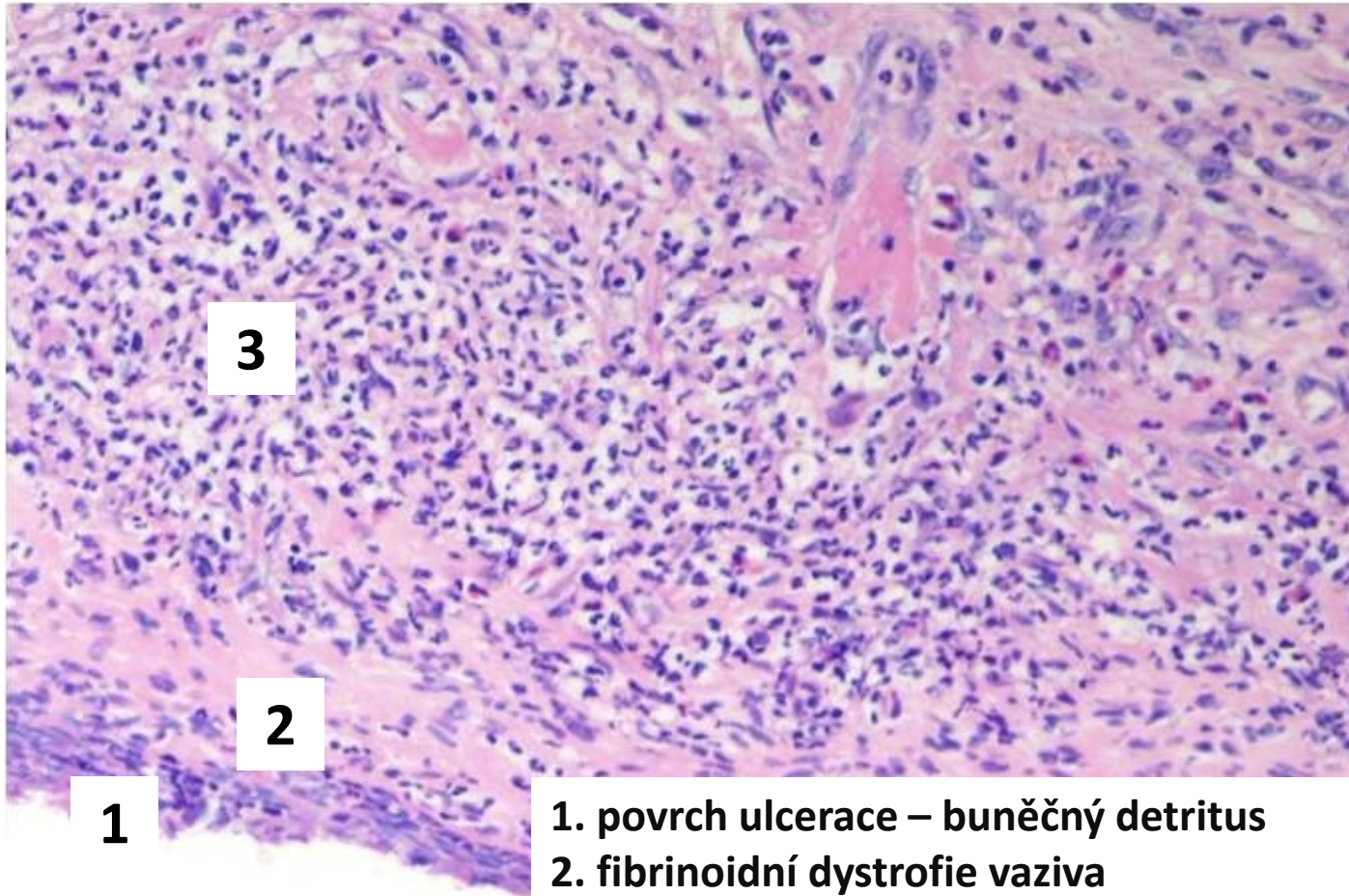
- ⇒ *nejčastěji vzniká v terénu chronické aktivní gastritidy (asociované s infekcí Helicobacter pylori)*
- ⇒ *makro ulcerace s navalitymi okraji*
- ⇒ *na povrchu vrstvička fibrinoidní nekrózy a buněčného detritu → nespecifická granulační tkáň (zánětlivě celulizovaná)*
- ⇒ *při hojení granulační tkáň vyžívá v jizvu (reparace) a povrch reepitelizuje z okrajů defektu (regenerace)*

Chronický peptický vřed duodena



1. povrch ulcerace – buněčný detritus
2. nespecifická granulační tkáň
3. chronický zánět v lamina propria (sliznice na periferii vředu)

Chronický peptický vřed duodena



1

2

3

- 1. povrch ulcerace – buněčný detritus**
- 2. fibrinoidní dystrofie vaziva**
- 3. smíšeně zánětlivě infiltrovaná granulační tkáň**

Příklady reparaace

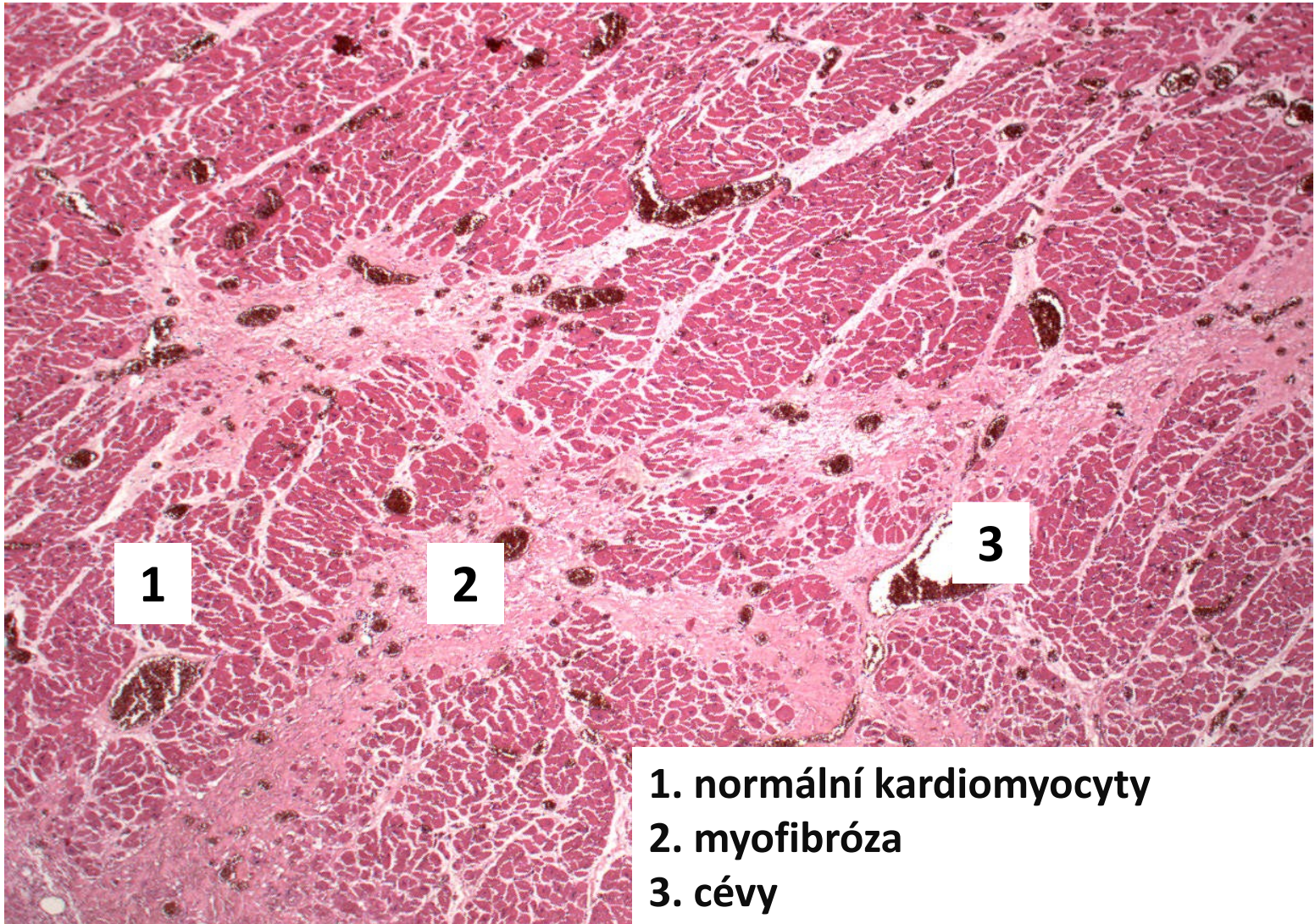
✘ Disperzní myofibróza myokardu

⇒ *opakované ischemie myokardu (kratšího trvání / menšího rozsahu než je třeba pro rozvoj infarktu) → myomalacie, které se hojí jizvou → disperzní myofibróza → splývající myofibróza*

⇒ *poznámka:*

- **infarkt** = koagulační nekróza kardiomyocytů i intersticia
- **myomalacie** = nekróza pouze kardiomyocytů (intersticium zůstává vitální)

Splývající myofibróza myokardu



Hypertrofie

- × **zvětšení buněk → zvětšení tkáně/orgánu**
- × **fyziologická např.:**
 - ⇒ *vysoká fyzická zátěž (kosterní nebo srdeční svaloviny)*
- × **patologická např.:**
 - ⇒ *patologicky indukovaná pracovní zátěž (myokard při hypertenzi nebo chlopenních vadách, muscularis propria močového měchýře např. při výrazné hyperplázii prostaty...)*
 - ⇒ *nervově podmíněná (achalázie jícnu – kontrakce muscularis propria jícnu proximálně od úseku, kde nedochází k přenosu nervového vzruchu →nemůže proběhnout peristaltická vlna)*
- × **pseudohypertrofie** (Duchenneova choroba - kompenzatorní zmnožení adipocytů ve svalové lóži, lipomatózní pseudohypertrofie)

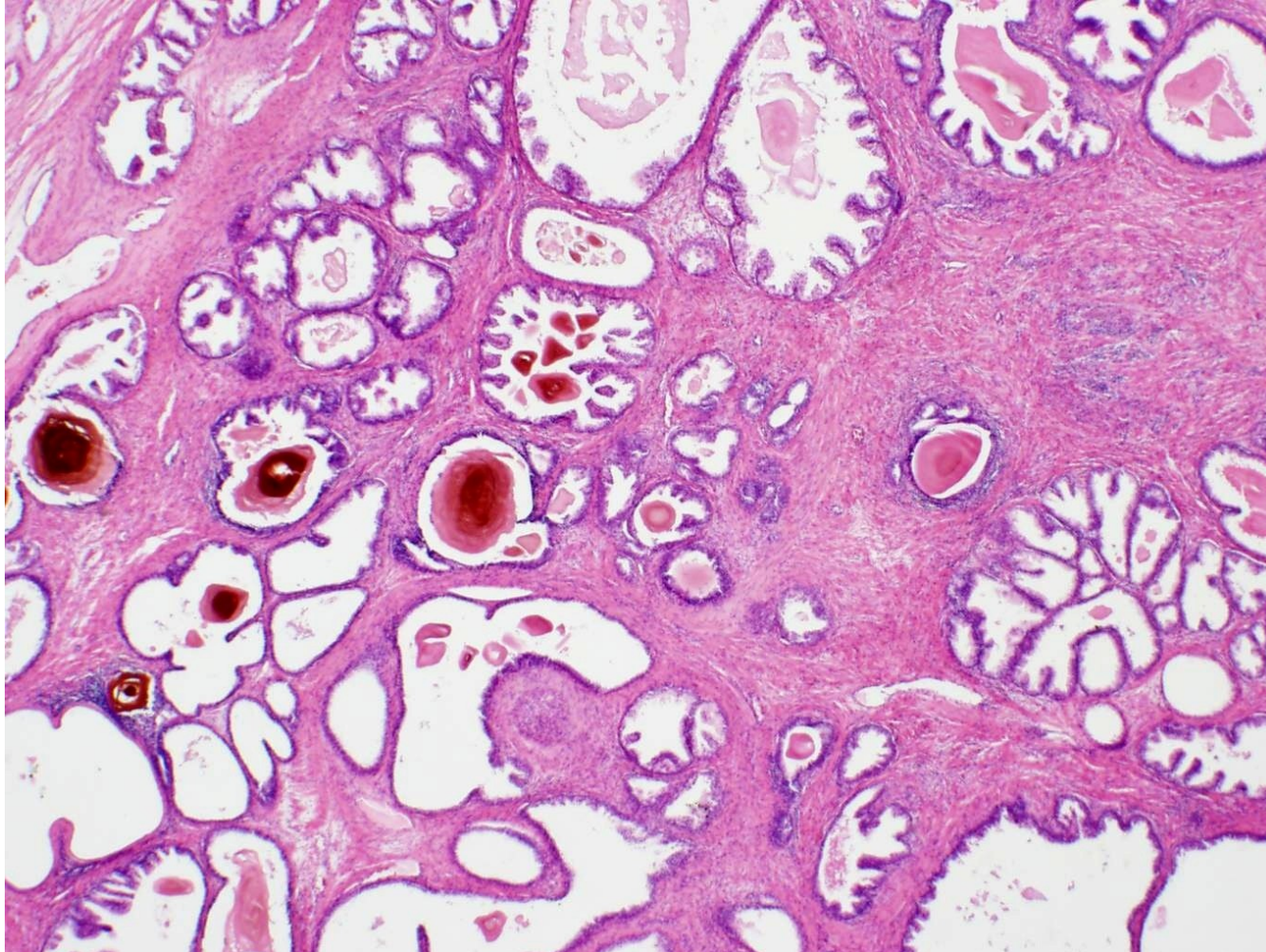
Hyperplázie

- ✘ zmnožení buněk → zvětšení tkáně/orgánu
- ✘ často spolu s hypertrofií (děloha v graviditě)
- ✘ fyziologická např.:
 - ⇒ *zvýšená produkce lokálních RF nebo hormonů (kostní dřeň, endometrium, mléčná žláza)*
 - ⇒ *kompensatorní charakter (jaterní tkáň po resekci části jater)*
- ✘ patologicky např.:
 - ⇒ ***benigní hyperplázie prostaty***
 - ⇒ ***hyperplázie endometria (prostá, komplexní)***
 - ⇒ ***hyperplázie štítné žlázy (struma)***

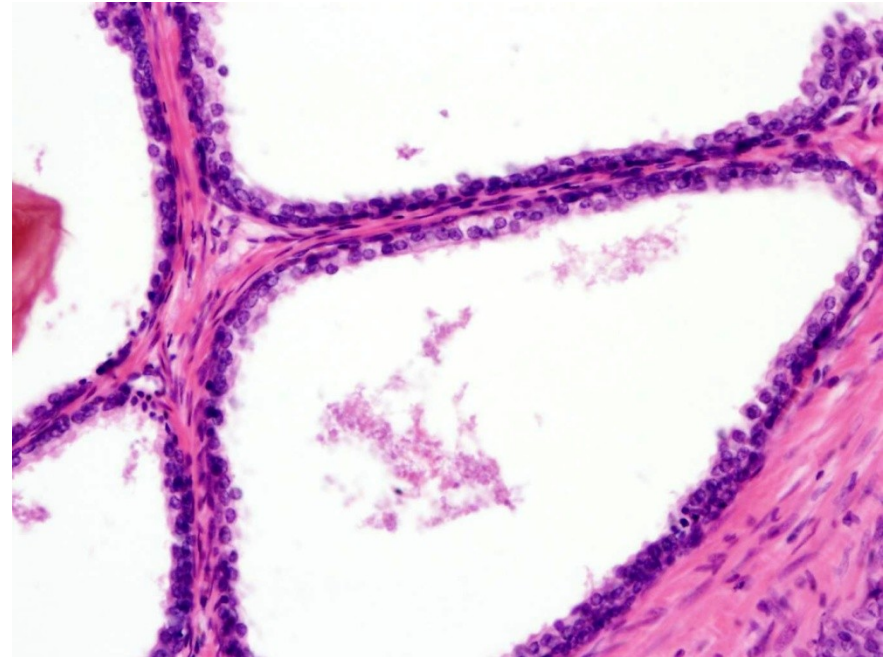
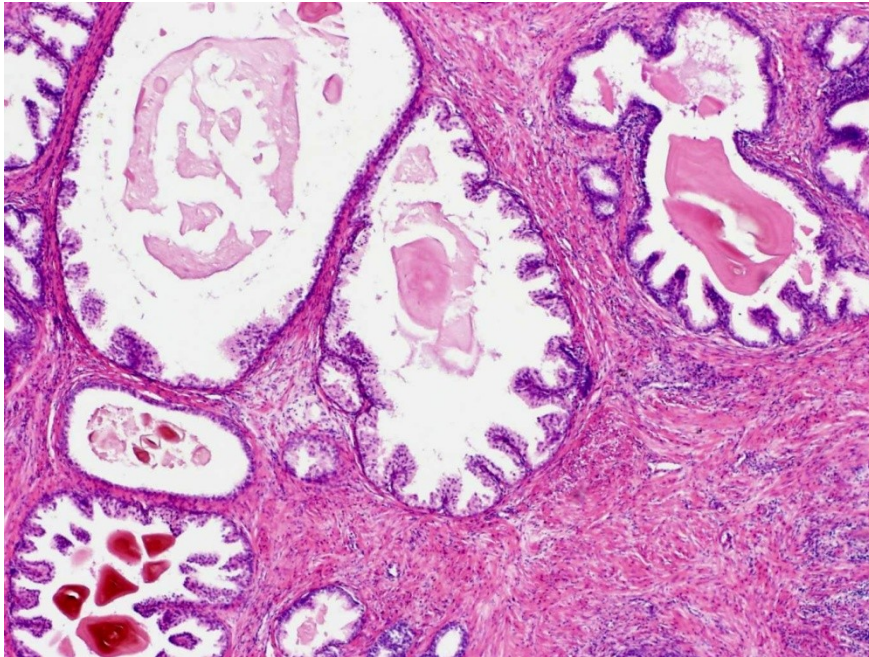
Benigní hyperplázie prostaty

- ✗ s vysokou prevalencí běžná u starších mužů
- ✗ makro:
 - ⇒ *prostata zvětšená, na řezu uzlovitá*
- ✗ mikro:
 - ⇒ *zmnožení žlázek, vaziva i hladké svaloviny stromatu v periuretrálním (centrálním) regionu prostaty*
- ✗ komplikace:
 - ⇒ *částečná/úplná **obstrukce uretry** → močové reziduum, trabekulární hypertrofie m.m., stáza moči (infekce) → pyelonefritis, hydronefróza*

Benigní hyperplázie prostaty



Benigní hyperplázie prostaty



Hyperplázie endometria

✘ klimakterium

dysbalance mezi přetrvávající produkci ER a snižováním PR

✘ proliferační fáze MC (estrogeny) →→→ sekreční fáze (gestageny)

✘ nadbytek estrogenní stimulace způsobuje kontinuální proliferaci = **hyperplastické endometrium**

⇒ *nepravidelné, nadměrné krvácení*

Hyperplázie endometria

× klasifikace:

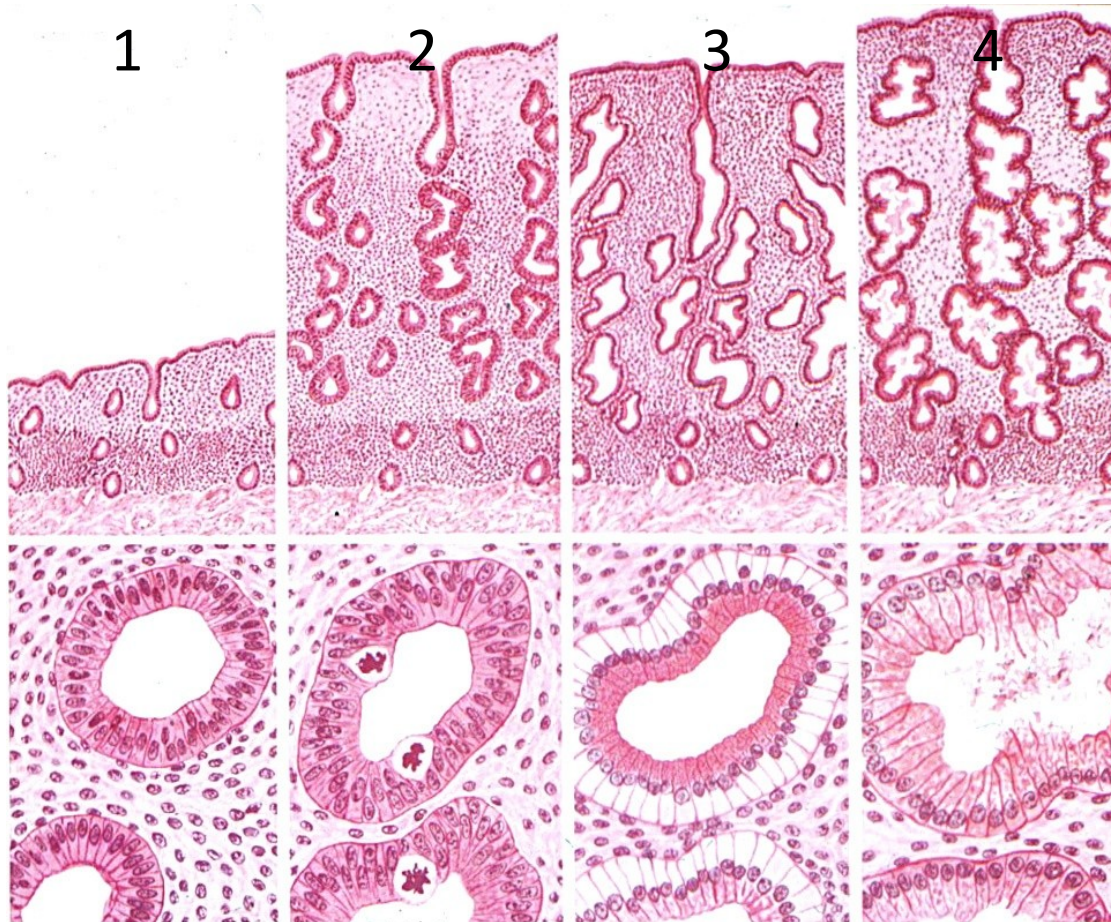
⇒ *prostá hyperplázie (cysticky dilatované žlásky – „ementál“)*

- typická
- atypická (s cytonukleárními atypiami)

⇒ *komplexní hyperplázie (různě větvené žlásky s minimálním množstvím vmezeřeného stromatu)*

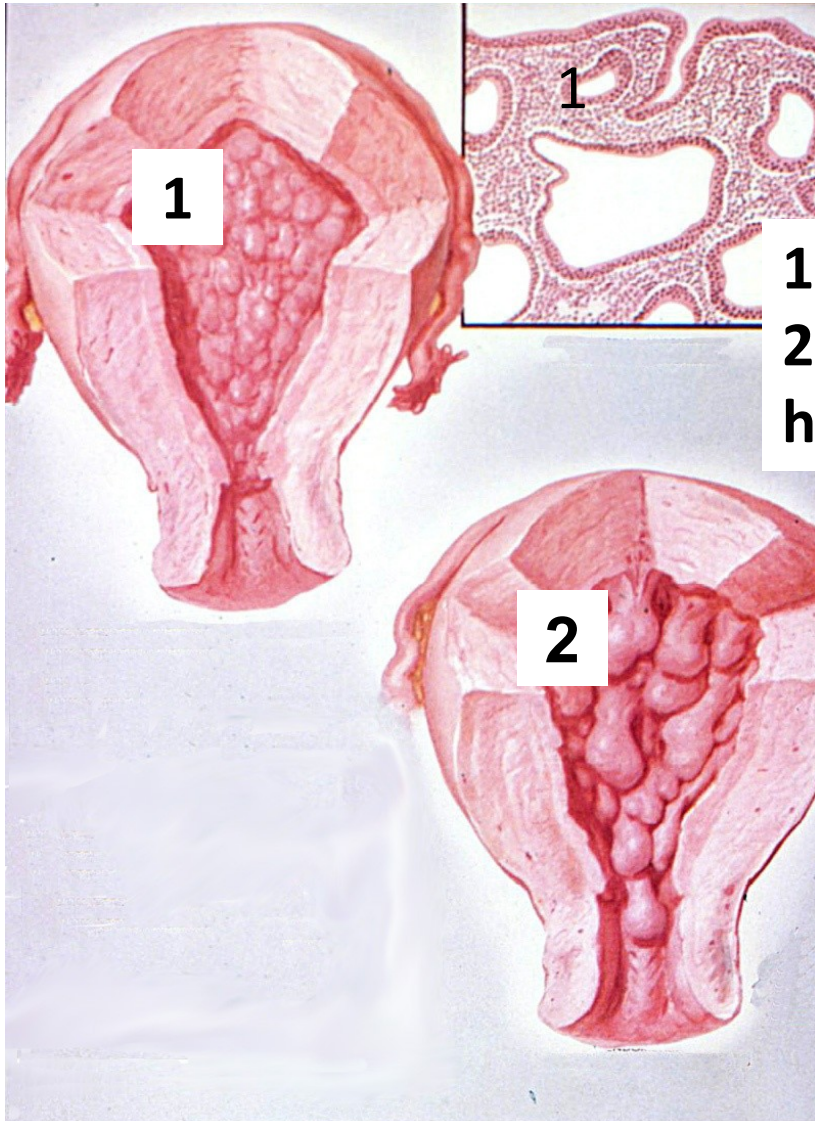
- typická
- atypická (s cytonukleárními atypiami)

Endometrium, menstruační cyklus



1. časná proliferace
2. pozdní proliferace
3. časná sekrece
4. pozdní sekrece

Hyperplastické endometrium



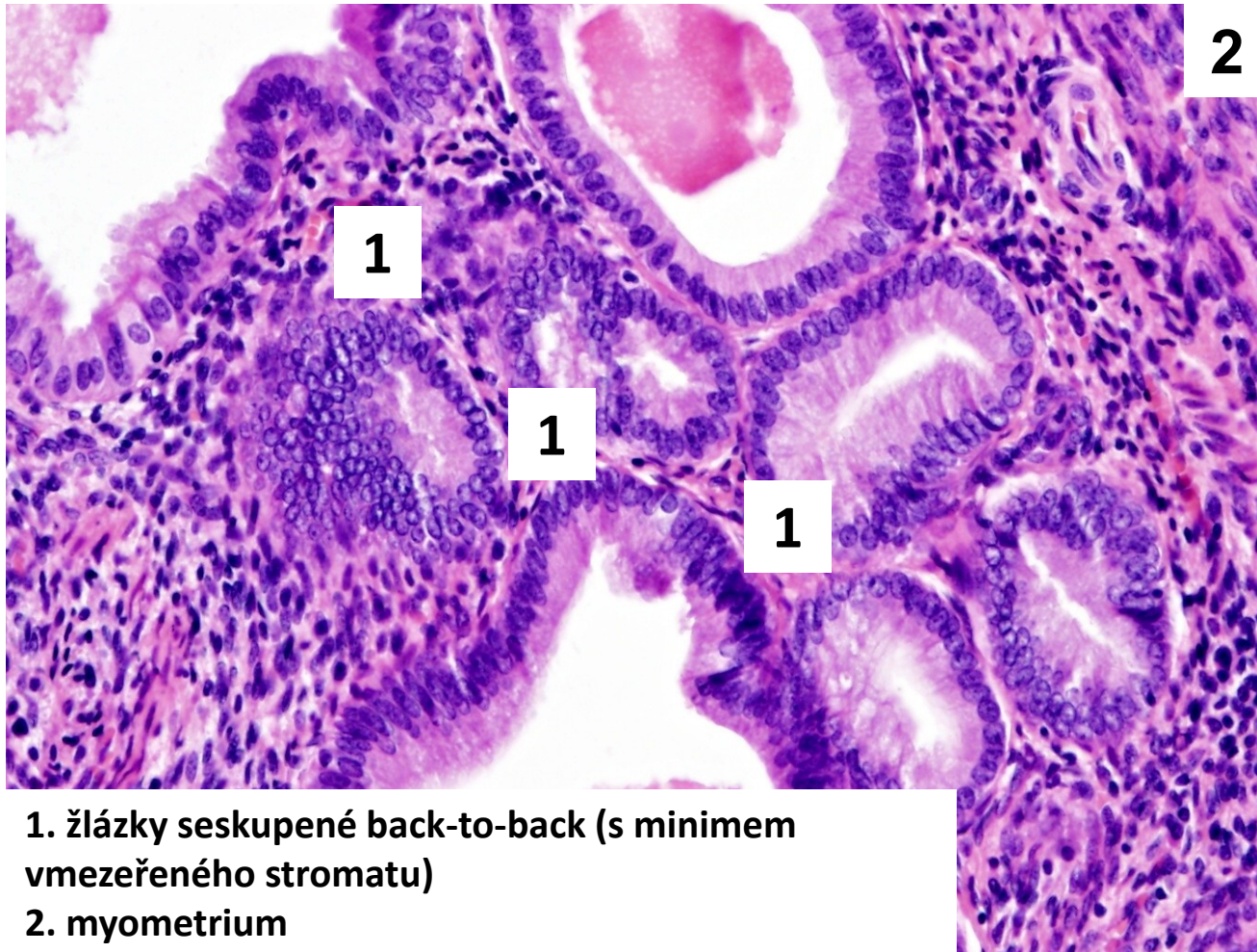
1. hyperplastické endometrium
2. polypózní endometriální hyperplazie

Hyperplastické endometrium: prostá hyperplázie



1. cystická transformace endometriálních žlázek
2. hyperplázie stromatu

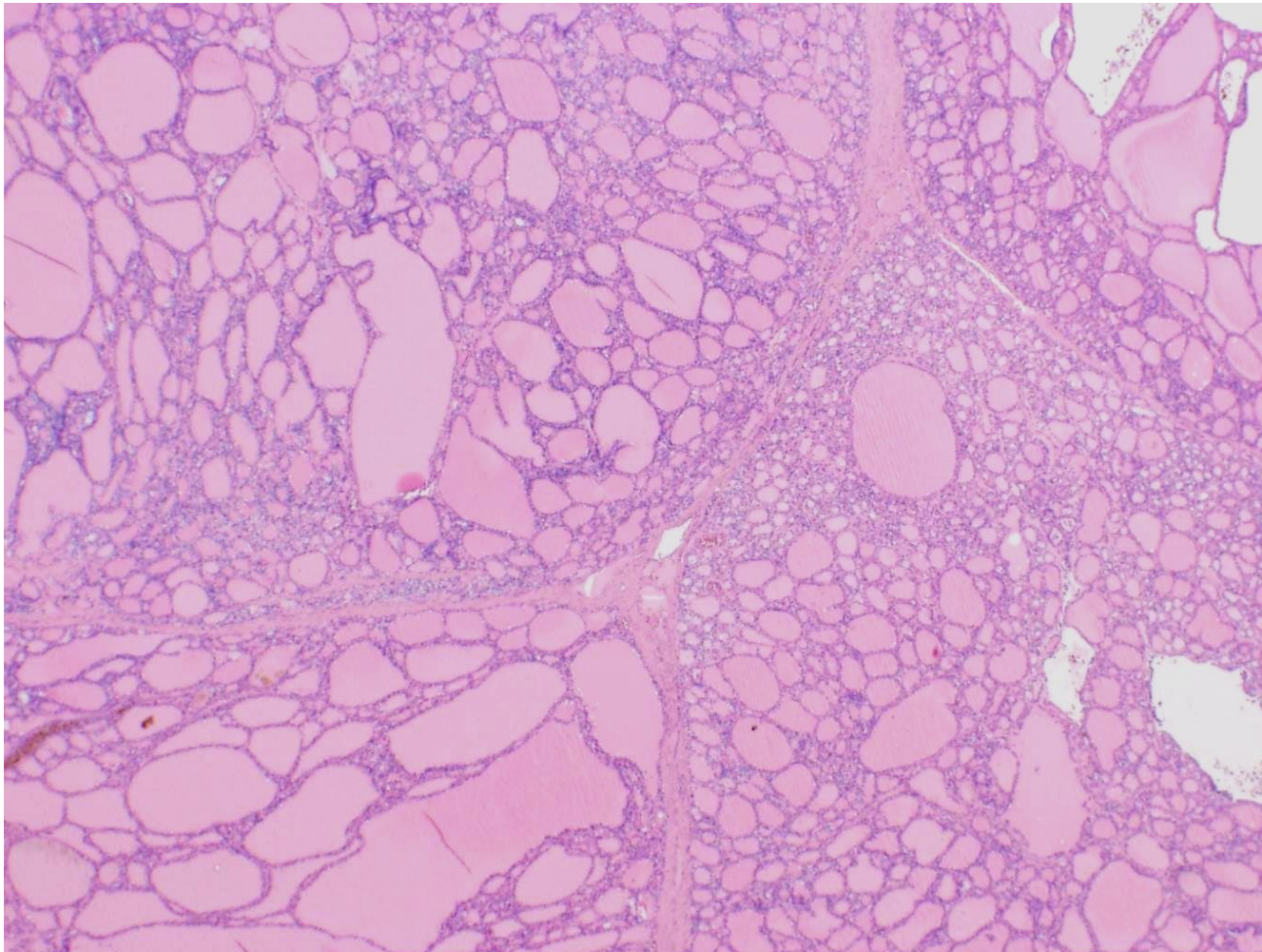
Hyperplastické endometrium: komplexní hyperplázie



Hyperplázie štítné žlázy – koloidně nodózní struma

- ✘ **aktivace hypothalamo-hypofyzárně-thyreoidální osy (nedostatek jódu)**
- ✘ **makro:**
 - ⇒ *nepravidelná uzlovitá přestavba, barva „medová“*
 - ⇒ *případně krvácení, cysty, fibrotizace, kalcifikace*
- ✘ **mikro:**
 - ⇒ *nepravidelná aktivace, nodózní transformace*
 - ⇒ *reaktivní + případně regresivní změny*
 - ⇒ *dilatované folikly vyplněné koloidem, folikulární bb. oploštělé*

Hyperplázie štítné žlázy – koloidně nodózní struma



Metaplázie

- ✘ **změna diferencované tkáně určitého typu v typ jiný** (mechanické dráždění, avitaminóza A, chronický zánět)
- ✘ přeprogramování kmenových bb. nebo mezenchymálních bb.

- ✘ **epiteliální:**

- ⇒ *dlaždicobuněčná metaplázie* (děložní čípek, bronchiální sliznice, vývody slinných žláz, pankreatu...)

- ⇒ *intestinální metaplázie* (sliznice žaludku, sliznice distální části jícnu)

!!! riziko maligní transformace

dlaždicobuněčná metaplazie → dysplazie → dlaždicobuněčný karcinom

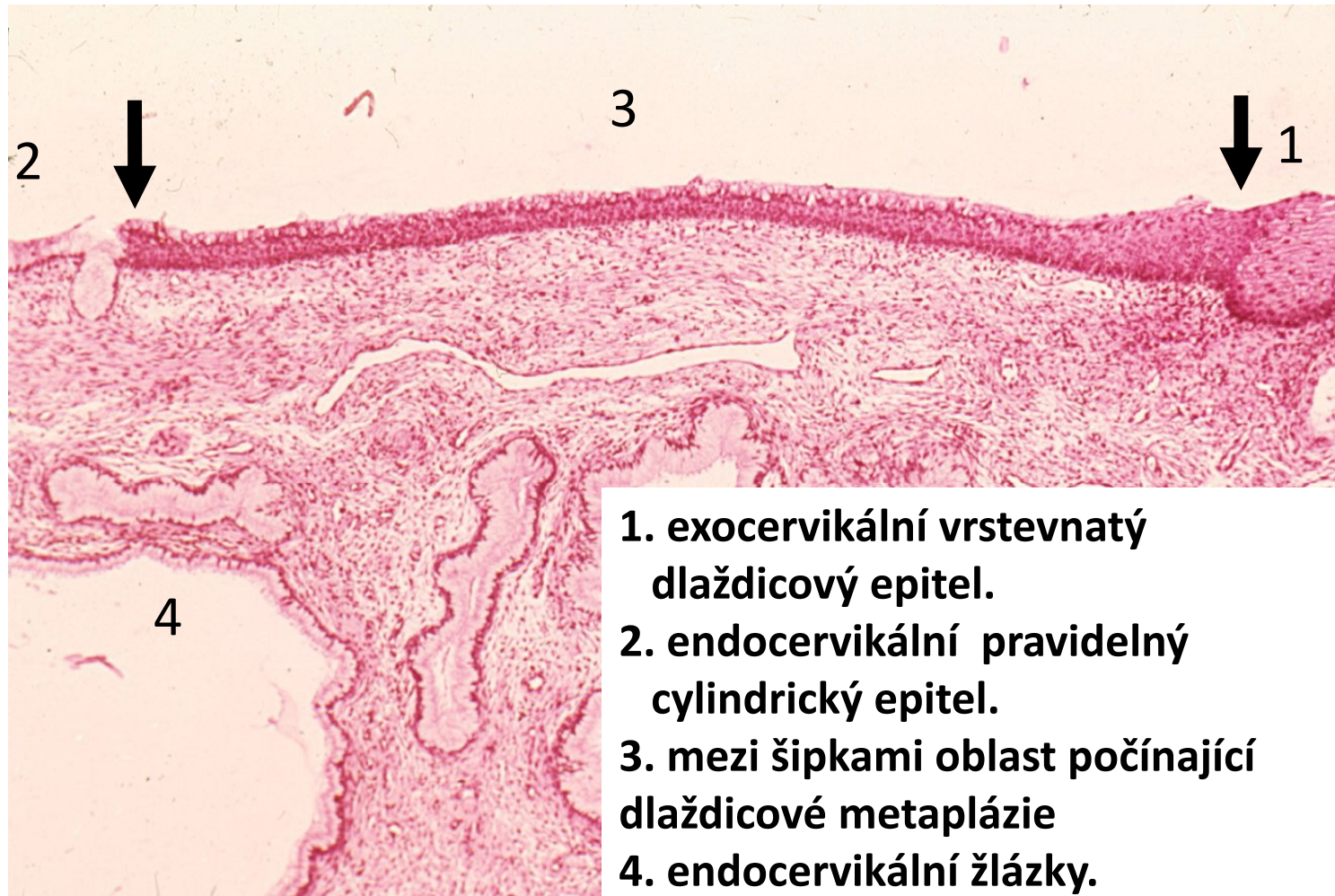
intestinální metaplazie distálního jícnu = Barrettův jícen → dysplazie → adenokarcinom

- ✘ **mezenchymální:**

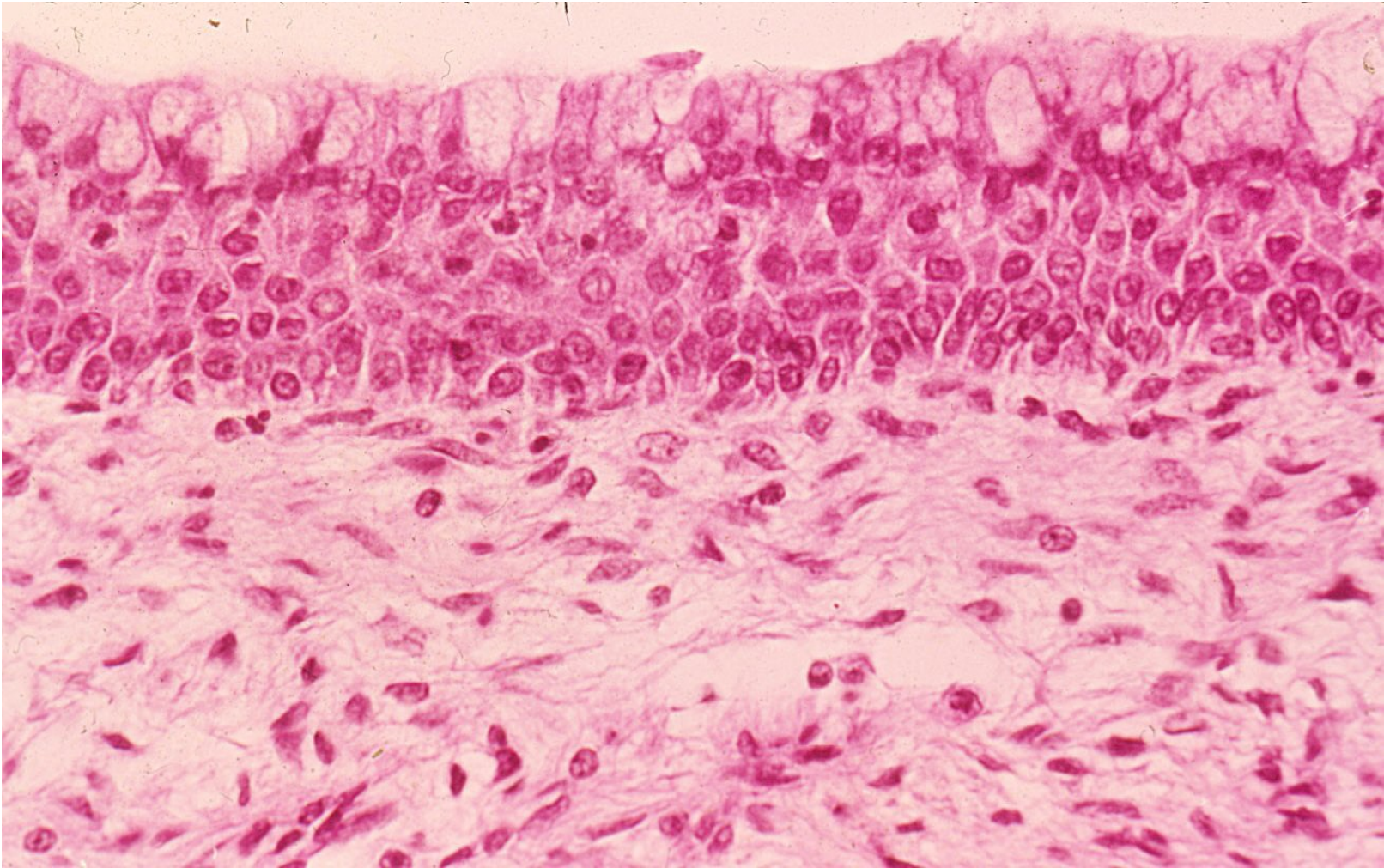
- ⇒ *myositis ossificans* (v kosterní svalovině často po traumatu, krvácení)

- ⇒ *kostní metaplázie* (plicní tkáň, epitheliální nádory)

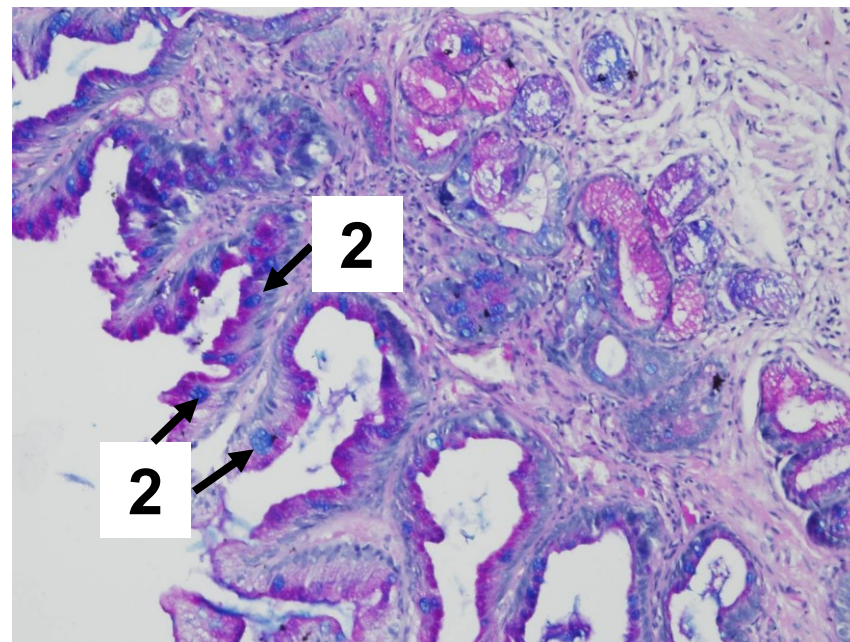
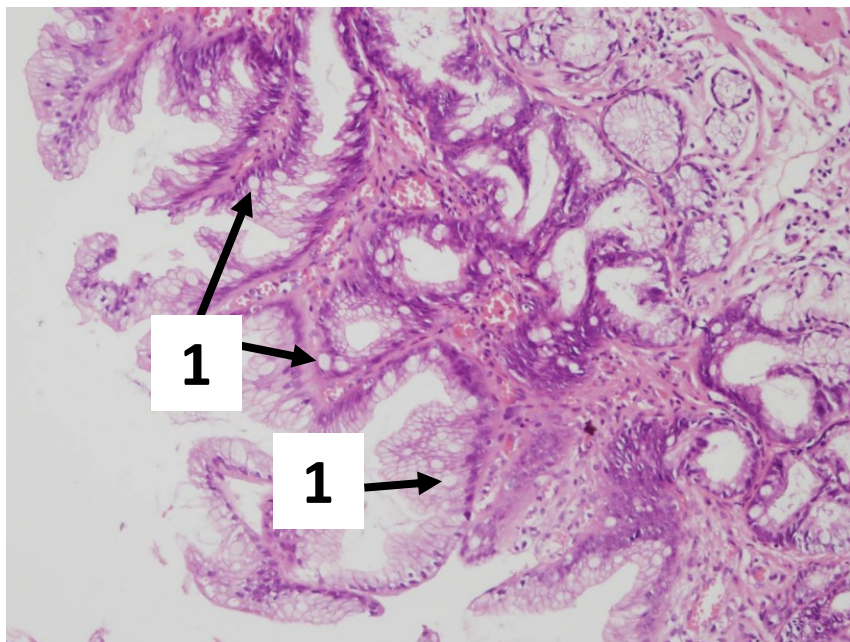
Počínající dlaždicová metaplázie cylindr.epitelu čípku



Počínající dlaždicová metaplázie cylindr.epitelu čípku

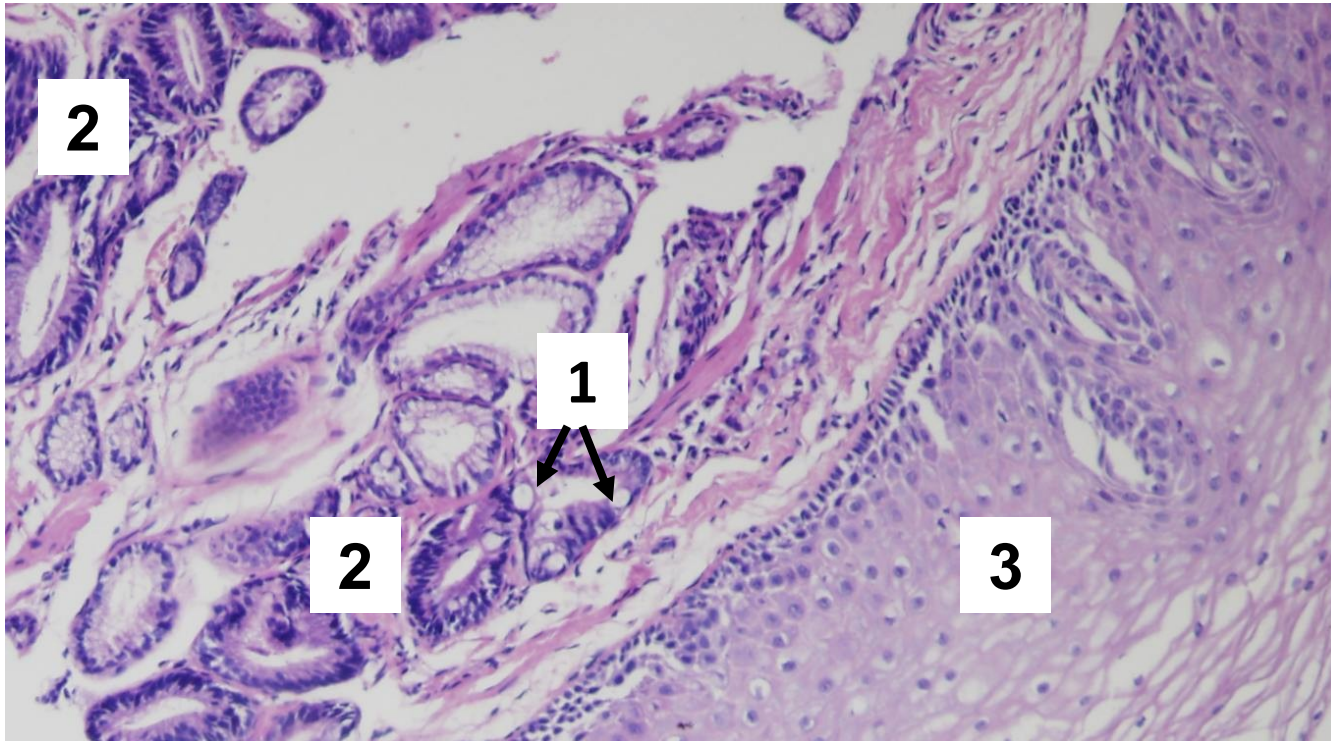


Barettův jícn



- 1. intestinální metaplázie (pohárkové bb.)**
- 2. průkaz kyselých hlenů (PAS + alciánová modř) v metaplastických bb..**

Barettův jícen



1. intestinální metaplázie
- 2 .středně těžká dysplázie v terénu metaplastického epitelu
3. povrchový dlaždicový epitel

Nepravé nádory (pseudotumory)

- ✘ většinou ohraničeně rostoucí tumorózní ložisko
- ✘ makroskopicky či mikroskopicky napodobuje nádor
 - ⇒ *progresivní změny*
 - ⇒ *cysty, pseudocysty*
 - ⇒ *chronický zánět*
 - ⇒ *patologické ukládání cizorodého materiálu (amyloidóza, dna, ganglion)*
 - ⇒ *poruchy embryonálního vývoje (hamartom, choristom)*

Nepravé tumory

Progresivní změny

✘ **hyperplázie, hypertrofie, hyperregenerace**

- ⇒ *např. uzlovitá hyperplázie (nodózní struma, benigní hyperplázie prostaty, jaterní cirhóza)*
- ⇒ *pseudoepiteliomatózní hyperplázie (dlouhotrvající dráždění dlaždicového epitelu při chronickém zánětu – např. okraj bércového vředu...)*
- ⇒ *v některých případech se může jednat o prekancerózu (např. cirhóza, pseudoepiteliomatózní hyperplázie)*

Nepravé nádory

Cysty, pseudocysty

- ✗ **patologické dutiny s obsahem**
- ✗ **pseudocysty nemají výstelku**
 - ⇒ *např. pseudocysta pankreatu, postmalatická pseudocysta*

Nepravé nádory

Cysty, pseudocysty

✘ cysty dělíme:

⇒ *dle počtu*

- solitární, mnohotné (až polycystóza)

⇒ *dle obsahu*

- serózní, mucinózní, sebaceózní, rohové, koloidní, hemoragické

Nepravé nádory

Cysty, pseudocysty

✗ cysty dělíme:

⇒ *dle způsobu vzniku:*

- **retenční** (aterom, mukokéla, ranula, comedo, ovulum Nabothi)
- **implantační** – při zavlečení epitelu do stromatu, většinou při **drobných traumatech kůže (epidermoidní cysta)**
- **hyperplastické** – často hormonálně podmíněné (cystická mastopatie)
- **fetální** – polycystóza ledvin, branchiogenní krční cysty
- **parazitární** – echinokokóza (játra, mozek), cysticerkóza (svaly)

Nepravé nádory

Chronické záněty

- ✘ **na podkladě reparativních procesů**
 - ⇒ *např. Schlofferův pseudotumor kolem šicího materiálu*
- ✘ **adnextumor**
 - ⇒ *salpingoophoritida (hnisavá)*
- ✘ **xanthom**
 - ⇒ *fokálně nahromaděné makrofágy (žlutavá barva)*
 - ⇒ *např. xanthomatózní pyelonefritida*
- ✘ **tuberkulom** a jiné granulomatózní procesy
- ✘ **IgG4-RD**
- ✘ **pseudopolypózní zánětlivá hyperplázie**
 - ⇒ *např. ulcerózní kolitida (!! v tomto terénu mohou vzniknout dysplázie ← prekanceróza !!)*

Nepravé nádory

Poruchy embryonálního vývoje

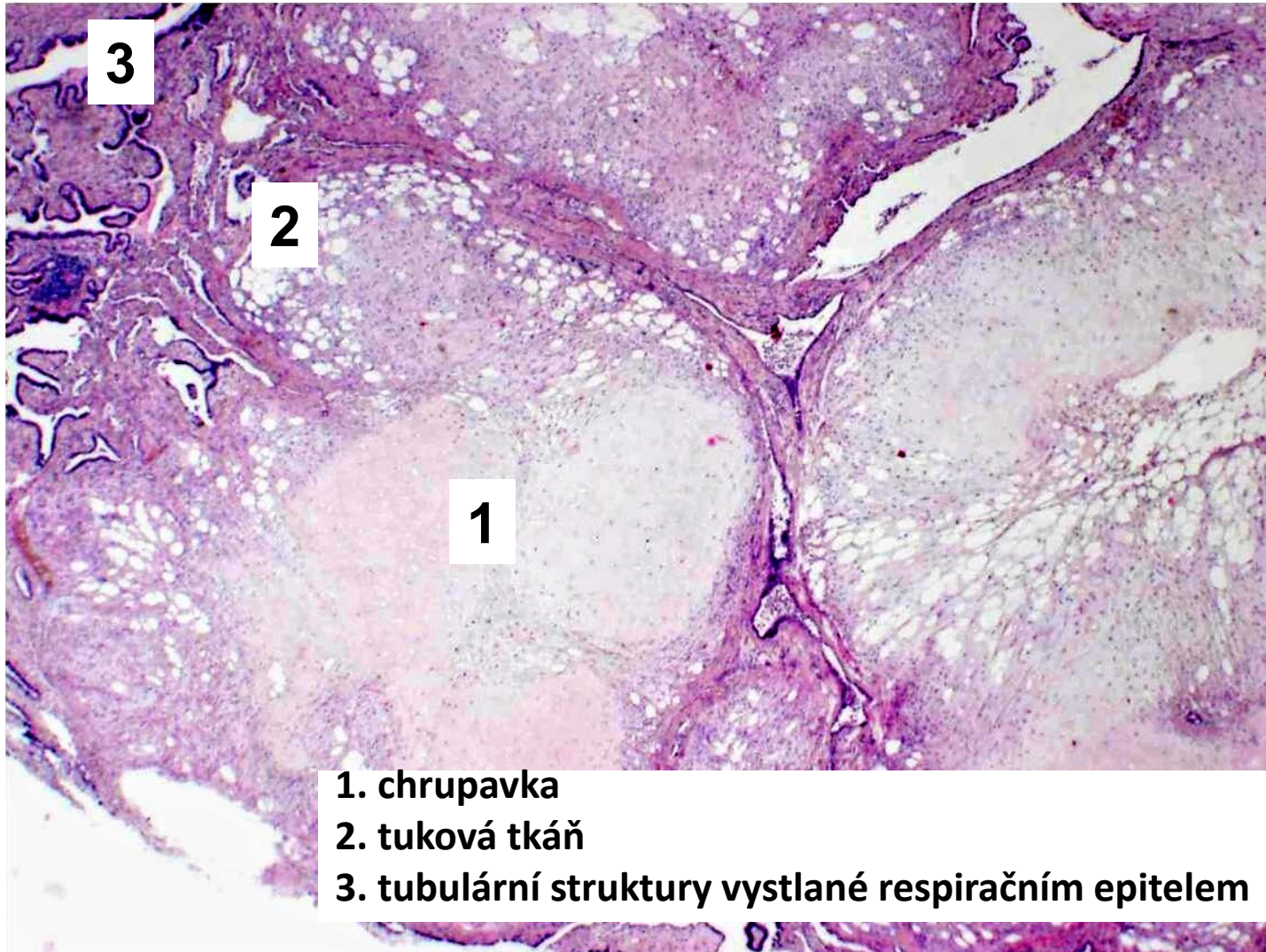
✘ **choristie (choristom)**

- ⇒ *embryonálně zbloudilá tkáň v orgánu, kam fyziologicky nepatří = heterotopie*
- ⇒ *např. nadledvina v ledvině, sliznice žaludku či tkáň pankreatu v tenkém střevě*

✘ **hamarcie (hamartom)**

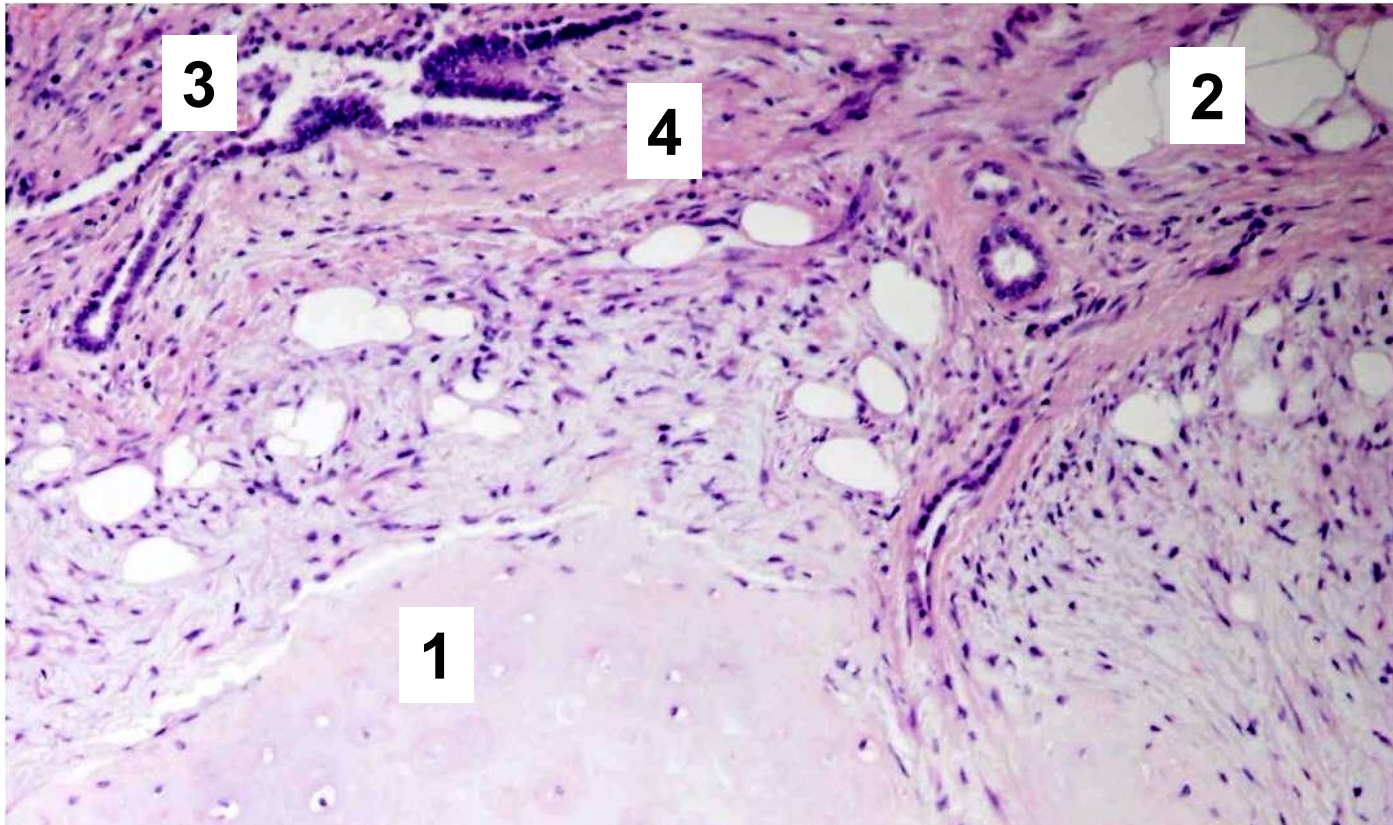
- ⇒ *embryonálně chybně zapojená tkáň v daném orgánu, tj. není anatomicky správně napojená na okolní struktury*
- ⇒ *např. chondrohamartom plic*

Chondrohamartom plic



1. chrupavka
2. tuková tkáň
3. tubulární struktury vystlané respiračním epitelem

Chondrohamartom plic



1. chrupavka
2. tuková tkáň
3. tubulární struktury vystlané respiračním epitelem
4. vazivo

OBEČNÁ ONKOLOGIE

Onkogeneze odpřednášena!!!!!!

OBEČNÁ ONKOLOGIE

základní pojmy

✘ **nádor (tumor, neoplázie)**

⇒ *utvářen buňkami, které se neregulovaně dělí*

✘ **pleiomorfie (polymorfie, polymorfismus)**

⇒ *tvárová i velikostní jaderná i buněčná variabilita*

⇒ *vysoký stupeň jaderných i buněčných atypií, kterými se nádor ostře odlišuje od jakékoli normální tkáně*

OBEČNÁ ONKOLOGIE

základní pojmy

✘ **dysplazie epitelu = prekanceróza**

⇒ *mikroskopicky charakterizovaná:*

- ztrátou uniformity buněk
- změnami strukturálního uspořádání buněk v epitelové výstelce

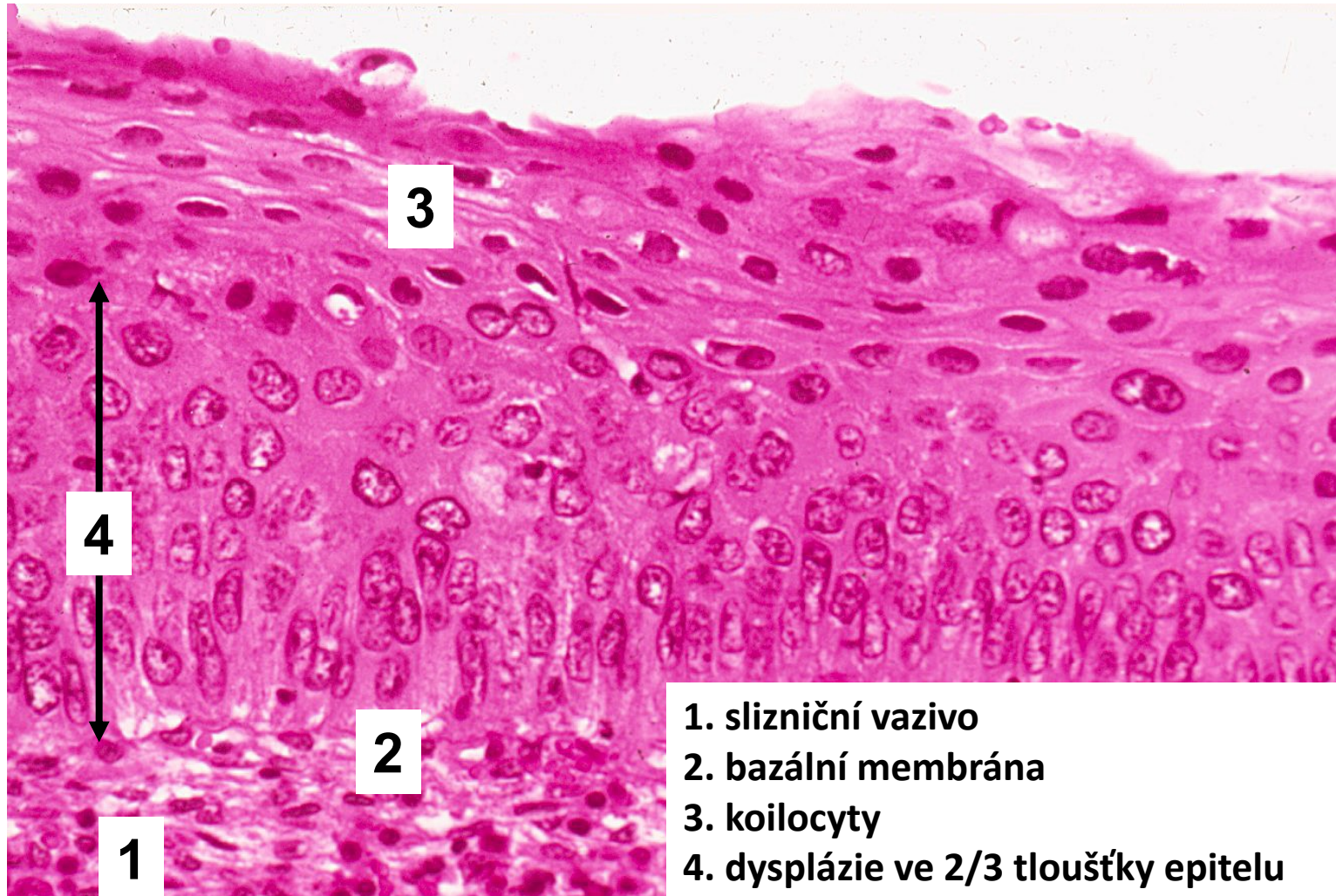
⇒ *klasifikace:*

- **dysplázie nižšího a vyššího stupně (low a high grade dysplazie)**
- dysplázie mírná, střední a těžká

⇒ *k progresi dysplazie v carcinoma in situ a invazivní karcinom nedochází vždy, dysplazie nižšího stupně může být do určité míry reverzibilní, naopak riziko progresu v karcinom je vysoké u high grade dysplazií*

Příklad dysplázie

HG SIL (high-grade skvamózní intraepiteliální léze)/
CIN II (cervikální intraepiteliální neoplazie)



OBEČNÁ ONKOLOGIE

základní pojmy

× **anaplázie**

- ⇒ *úplná ztráta diferenciacce*
- ⇒ *morfologie anaplastických tumorů může připomínat nezralou, embryonální tkáň*

× **carcinoma in situ**

- ⇒ *lokalizovaná léze neoplastického charakteru, která však nemá znaky infiltrativního růstu*
- ⇒ *zůstává ohraničena bazální membránou (= **preinvazivní karcinom**)*

OBEČNÁ ONKOLOGIE

základní pojmy

✘ **invazivní karcinom**

- ⇒ *finální krok v procesu mnohastupňové kancerogeneze*
- ⇒ *invaze nádorových buněk přes bazální membránu*
- ⇒ *metastatický potenciál*

✘ **desmoplasie / desmoplastická reakce stromatu**

- ⇒ *produkce pojivové tkáně buňkami nádorového stromatu*

OBEČNÁ ONKOLOGIE

etiologie tumorů

✘ multifaktoriální (není kompletně známa)

⇒ **vlivy zevního prostředí**

- ionizující záření
- kancerogeny (cigarety, aflatoxiny, nitrosaminy a amidy,)
- onkogenní viry (HPV, EBV, HBV a HBC, HTLV-1, HSV-8), bakterie (*Helicobacter*), plísňe (*Aspergillus*)

⇒ **vlivy endogenní – dědičné**

- odhaduje se, že cca 15% všech zhoubných tumorů má **genetický podklad**

familární typy nádorů – např. akutní myeloidní leukémie u **Fanconiho anémie**; nádory mléčné žlázy a ovária při germinální mutaci **BRCA1** či **BRCA2**; **familární adenomatózní polypóza**, **neurofibromatóza typu 1 a 2**, **tuberózní skleróza**, **Liův-Fraumeniho syndrom**

- **metabolická výbava**
- **imunologické faktory**
- **hormonální dysbalance (Ca endometria, mléčné žlázy)**

OBEČNÁ ONKOLOGIE

vlastnosti tumorů

× shodné znaky nádorů s orgány:

- ⇒ všechny mají parenchym a stroma
- ⇒ nádorové bb. často vzhledem napodobují bb., ze kterých nádor vznikl
- ⇒ nádorové bb. mohou pokračovat v některých funkcích mateřského orgánu

× odlišné znaky nádorů od orgánů:

- ⇒ nepřispívají k homeostáze těla
- ⇒ obvykle rostou rychleji než okolní tkáň
- ⇒ některé benigní a většina maligních tumorů nikdy nezastaví svůj růst
- ⇒ autonomie buněčného cyklu, unikání dohledu IS, indukce vlastní angiogeneze, schopnost migrace a infiltrace okolí

OBEČNÁ ONKOLOGIE

vlastnosti tumorů

× **obecná stavba nádorů:**

⇒ *parenchym (vlastní nádorové buňky)*

⇒ *stroma (vazivová tkáň a cévy → opora nádoru a výživa)*

× **u rychle rostoucích tumorů (nebo po chemoterapii) často oběhové změny:**

⇒ *edém, krvácení, regresivní změny až nekróza (častěji v maligních nádorech)*

OBEČNÁ ONKOLOGIE

✘ podle charakteru biologického chování:

⇒ *benigní*

⇒ *nádory nejistého biologického chování („borderline tumors“)*

- *většinou se chovají benigně, ale mohou nabývat vlastností maligního tumoru*

⇒ *maligní*

- *většinou de nova*
- *na podkladě premaligních lézí (prekanceróz)*

Základní charakteristiky benigních a maligních nádorů

| | Benigní | Maligní |
|-------------------------|---------------------------|---|
| Struktura | Podobná normálním buňkám | Abnormální, menší podobnost s norm.bb. |
| Mitózy | Málo | Časté, i atypické |
| Růst | Většinou expanzivní | Invazivní |
| Rychlost růstu | Pomalá | Rychlá |
| Trvání růstu | Může se zastavit | Většinou se nezastaví |
| Enkapsulace | Obvyklá | Zřídka |
| Metastázování | Ne | <u>Často</u> |
| Vliv na pacienta | Poškození dané lokalizací | Výrazné poškození (invaze, metastázování) |

OBEČNÁ ONKOLOGIE

znaky malignity

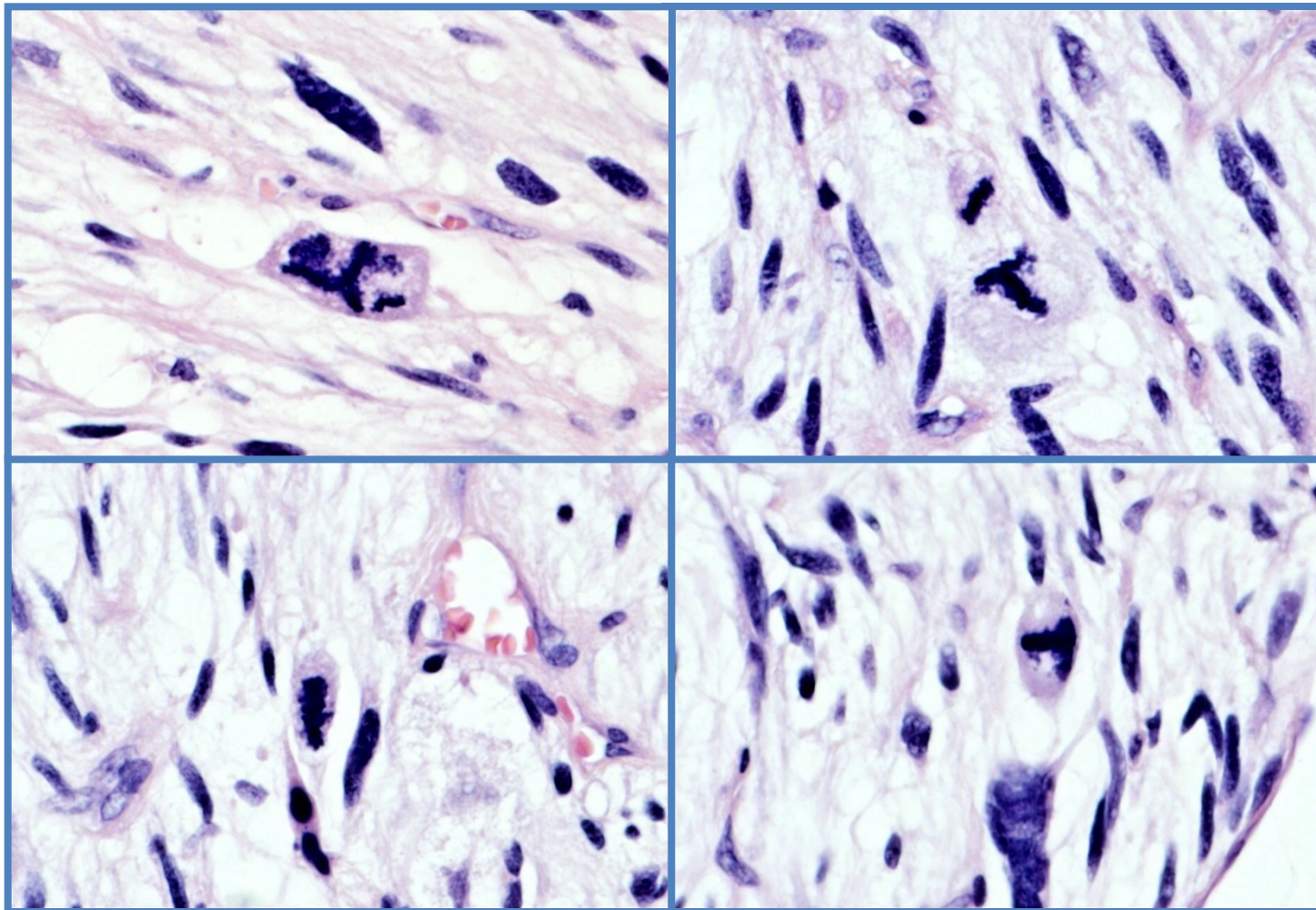
- ✗ **cytologické změny (atypie) nádorových buněk:**
 - ⇒ *různá velikost buněk a jader (pleiomorfie, anizokaryóza, anizocytóza)*
 - ⇒ *zvětšení jader*
 - ⇒ *zvýšení nukleocytoplazmatického indexu (změna poměru objemu jádra a cytoplazmy ve prospěch jádra) = tzv. **N/C poměr***

OBEČNÁ ONKOLOGIE

znaky malignity

- ⇒ *zvýšená barvitelnost jader (hyperchromázie)*
- ⇒ *nepravidelnosti chromatinu (hrubá chromatinová kresba, hrudky chromatinu)*
- ⇒ *nepravidelný tvar jaderné membrány (zářezy, undulace)*
- ⇒ *často prominentní jadérka*
- ⇒ *zvýšený počet mitóz*
- ⇒ *atypické mitózy (tripolární, multicentrické, asymetrické)*
- ⇒ *někdy mnohojaderné buňky, laločnatá jádra*

Atypické mitózy





Komplexní určení nádoru

1. MIKROSKOPICKÉ VYŠETŘENÍ

⇒ + doplňující vyšetření (*imunohistochemie, histochemie, molekulárně biologické metody, FISH, elektronová mikroskopie*)

2. TYPIZACE NÁDORU

⇒ *histogenetická klasifikace podle výchozí tkáně*

- *nádory epitelové, mezenchymové, neuroektodermální, germinální a smíšené*

!!!

Komplexní určení nádoru

3. GRADING

- ⇒ *určení **stupně diferenciace** = stupně histologické podobnosti nádoru s buňkami či tkání původu → lze odhadnout klinické chování*
- ⇒ *G1 – dobře diferencovaný tumor*
- G2 – středně diferencovaný tu*
- G3 – nízce diferencovaný*
- G4 – nediferencovaný, anaplastický tu*

4. STAGING

- ⇒ *určení **stádia** onemocnění*
- ⇒ *u solidních tumorů (= ne leukémií a lymfomů) v naprosté většině dle **TNM klasifikace** (Tumor Node Metastasis)*

Nomenklatura tumorů

× předpona = tkáň, ze které tumor vzešel
(např. *fibr-*, *chondr-*, *leiomyo-*, *hemangio-*, *lipo-*)



× přípona – *om/sarkom/karcinom*

Závěrečná diagnóza od patologa

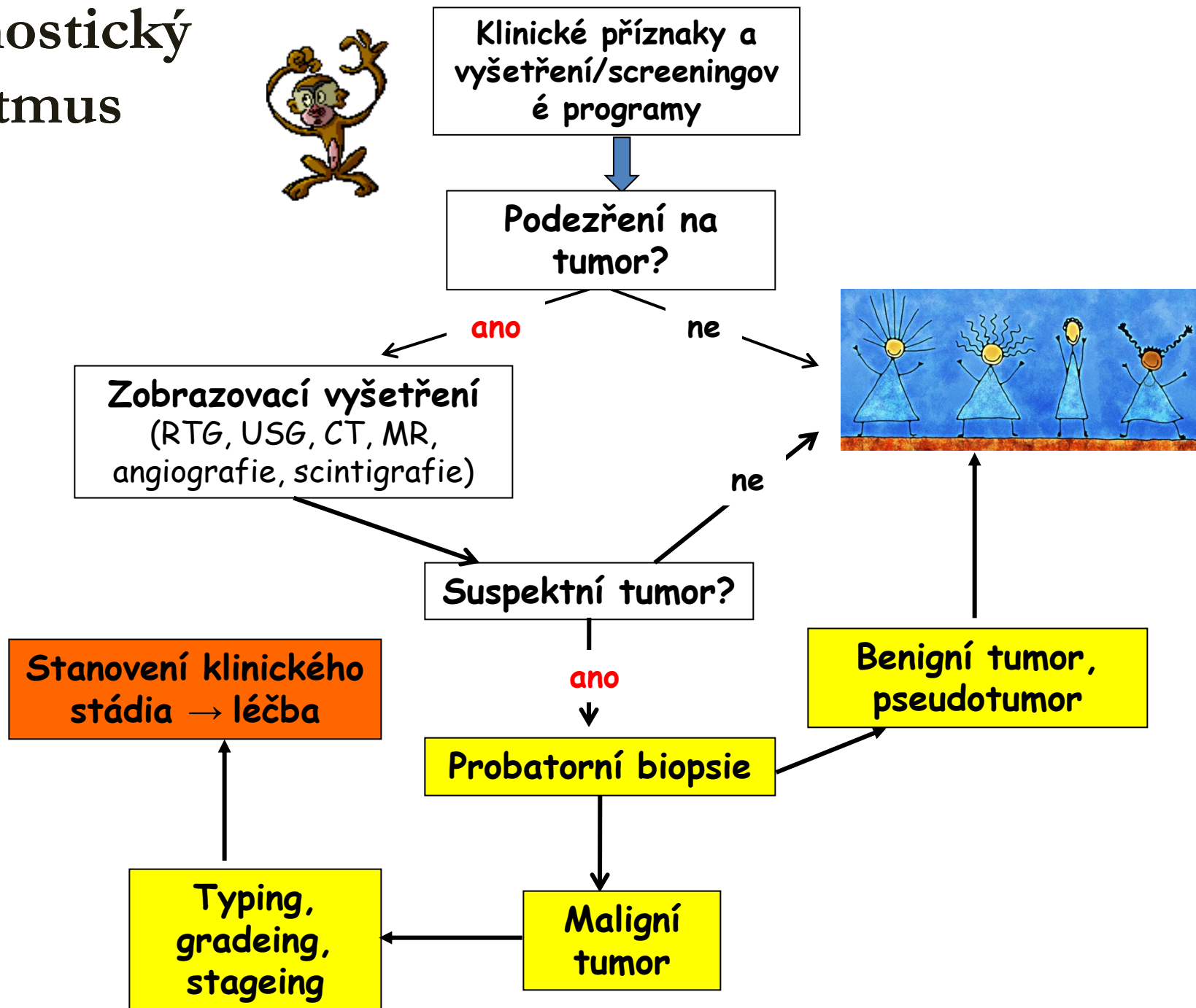
= typizovaný tumor + stupeň diferenciacie + pTNM

+ event. další významné znaky – např. speciální grade, angioinvaze, přítomnost hormonálních receptorů, overexprese sledovaných genů (např. pro účely prediktivní (predikce odpovědi na terapii, volba terapie) a prognostické onkologie...)

např.:

- Adenokarcinom kolorekta, NOS, low grade, pT3 N1 M1
- Acinární adenokarcinom prostaty, Gleason skóre 7(3+4), pT2N0M0
- Světlobuněčný renální karcinom, nukleární grade 2 dle WHO/ISUP, pT3NXMX

Diagnostický algoritmus



Klinické příznaky a vyšetření/screeningové programy

Podezření na tumor?

Zobrazovací vyšetření (RTG, USG, CT, MR, angiografie, scintigrafie)

Suspektní tumor?

Stanovení klinického stádia → léčba

Probatorní biopsie

Benigní tumor, pseudotumor

Typing, gradeing, staging

Maligní tumor

Léčba nádorů

- ✘ protinádorová léčba se snaží **maximálně redukovat** (v ideálním případě odstranit) **všechny nádorové buňky**
 - ⇒ *problémy: inoperabilní tumory, rezistence k terapii, toxicita léčby, pozdní nežádoucí účinky léčby*
- ✘ **paliativní léčba**
 - ⇒ *komplexní podpůrná léčba poskytovaná pacientům s nevléčitelným onemocněním za účelem zvýšit kvalitu (často nikoliv kvantitu) života*
- ✘ **nejúčinnější je PREVENCE!**

Typy léčby

× operace

⇒ *pokud to jde (u solidních nádorů)*

× chemotp.

⇒ *samostatně např. u akutních leukémií; u agresivních tumorů často i ve formě neoadjuvance*

× radiotp.

⇒ *samostatně lze u epidermálních karcinomů; paliativní léčba*

× hormonotp.

⇒ *např. u karcinomu prsu, endometria, prostaty*

⇒ *při histologickém vyšetření se stanovuje přítomnost hormonálních receptorů na nádorových buňkách*

Typy léčby

× **biotp.**

⇒ *cytokiny (IFN α , IFN γ , IL-2), monoklonální protilátky, “check-point” inhibitory*

⇒ ?? efekt ??

× v budoucnu **genová tp..???**

Děkuji za pozornost...