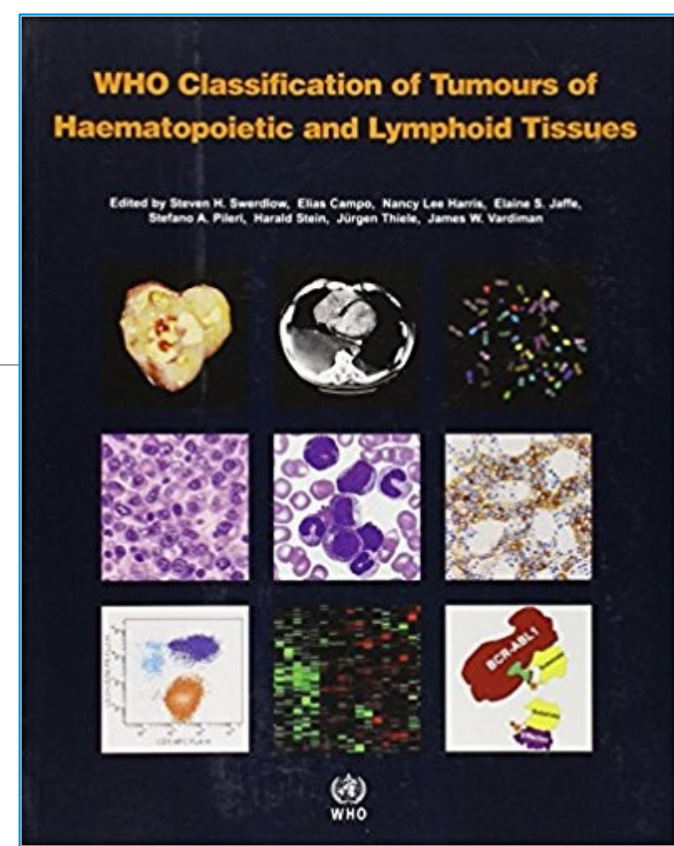


Patologie kostní dřeně

Patologie lymfatických uzlin

Hematoonkologické malignity

- ◆ nádory myeloidní řady
- ◆ nádory lymfoidní řady

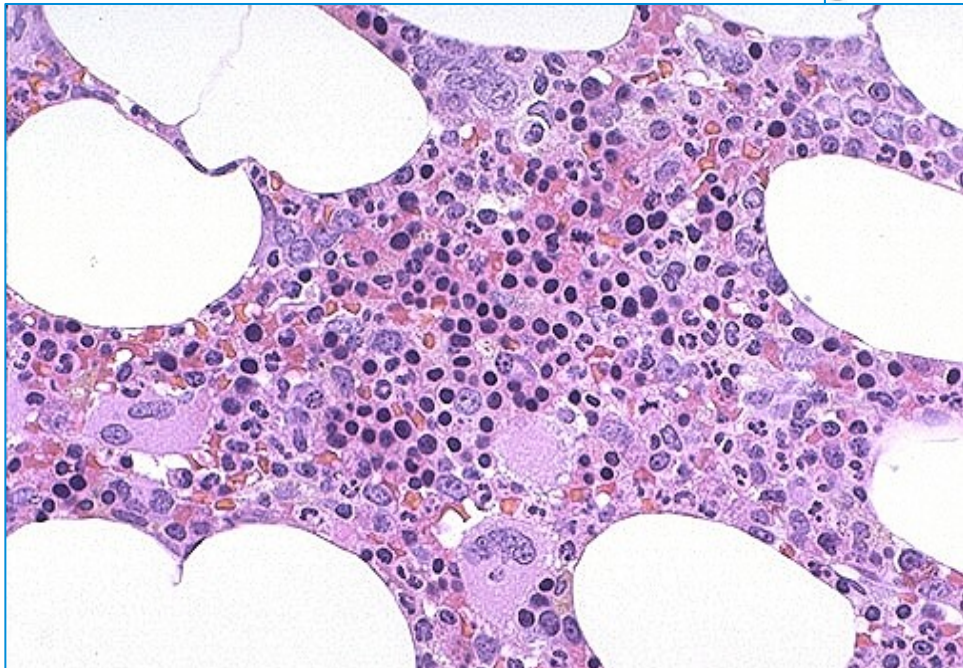
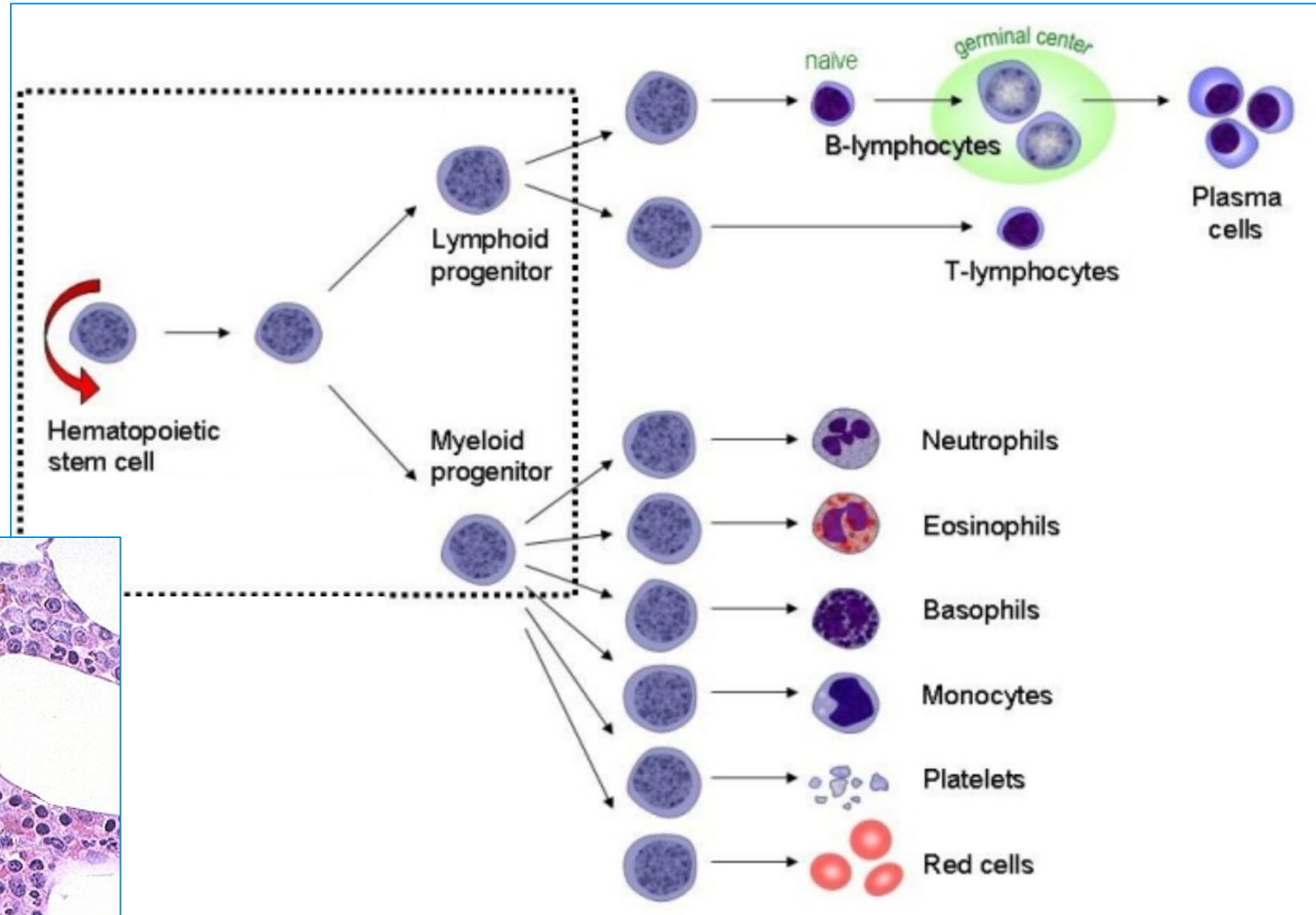


PATOLOGIE KOSTNÍ DŘENĚ

- hematopoéza
- anémie
- patologická hyperplázie KD

Hematopoéza

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



ANÉMIE

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

ANÉMIE může být součástí obrazu selhání KD

- **HEMOLYTICKÉ**

- **extrinšické** (extrakorpulární):

- splenomegalie (s nadměrnou destrukcí ery); protilátky proti ery; přímý efekt toxinů

- **intrakorpulární** (abnormní ery)

- vrozené (sférocytóza, eliptocytóza, enzymatické defekty ery, poruchy syntézy Hb – thalasémie, srpkovitá anémie)
- získané (paroxysmální noční hemoglobinurie)

- **A. při nedostatku Fe** = sideropenická hypochromní mikrocytární anémie

- **A. při hypovitaminóze/avitaminóze** = **megaloblastické a.**

- B12 = **perniciózní anémie**
- kyselina listová

- **A. při chronických chorobách**

- chronické infekce, systémové choroby pojiva, urémie, jaterní onemocnění, endokrinní příčiny
- malignity (z útlumu krvetvorby, při sekundární infiltraci KD nádorem, při myelofibróze)

ANÉMIE při selhání KD

ANÉMIE

vrozená

- Fanconiho anémie
- agranulocytóza
-

získaná

- *paroxysmální noční Hb-urie*
- *autoimunitní* (např. při SLE)
- *po RT, CHT*
- *reakce na léky*
 - ATB (chloramfenikol, sulfonamidy)
 - NSAID (indomethacin)
 - antikonvulziva; soli zata...
- *poinfekční*
 - HAV, HBV, HGV
 - HIV, EBV, CMV
 - meningokok, spalničky, zarděnky...
- *asociovaná s těhotenstvím*
- *při malnutrici/malabsorbci* (↓B12, folát, Fe)
- *pokročilé stádium malignity v KD* (většinou leukémie)
- MDS

• vrozená / získaná

• klinicky:

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

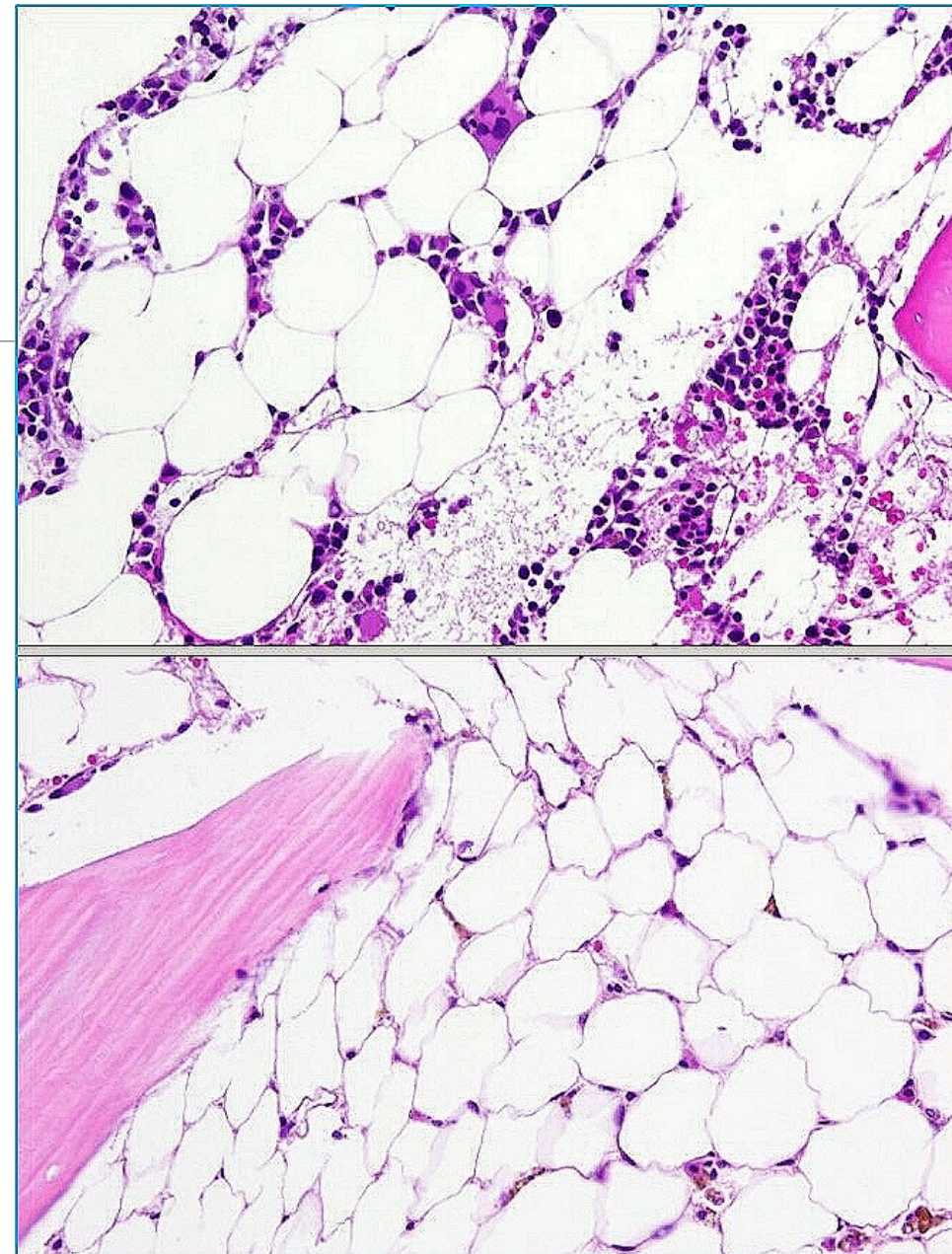
• v periferní krvi cytopenie 1 / více krevních řad

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

• v konečném stádiu obraz **APLASTICKÉ ANÉMIE** (vzniká v důsledku progresse kterékoli anémie)

Aplastická anémie

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



Fanconiho anémie

- velmi vzácná, o něco častější u Aškenáziho Židů
- **periferní krev:** progresivní pancytopenie
- **KD:** progresivní hypocelularita
- často +malformace skeletu a parenchymových orgánů, kožní abnormality
- tp.: androgeny, hemopoetické RF, transfúze, transplantace KD
- prognóza:
 - medián přežití 30 let
 - úmrtí v důsledku selhání KD
 - riziko malignit (solidních TU i MDS a AML)



Agranulocytóza = absence neutrofilů

- vrozená velmi vzácná
- získaná (poléková, toxické látky)
- **periferní krev:** těžká neutropenie → těžké infekce
- **KD:** mírná hypocelularita, zástava maturace myeloidních prekurzorů + většinou zvýšený počet monocytů, eo, plazmocytů...
- **DÚ:** nekrotizující ulcerózní gingivitida
- tp.: granulocytární RF, transplantace KD
- prognóza:
 - úmrtí v důsledku selhání KD
 - riziko malignit (solidních TU i MDS a AML)

Neutropenie = snížení počtu neutrofilů

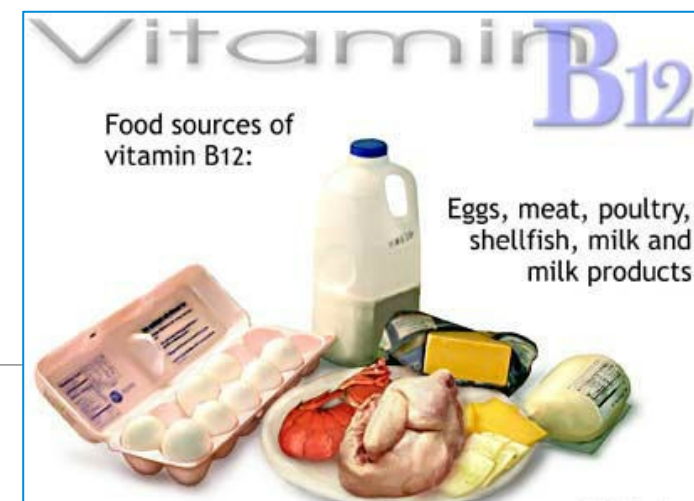
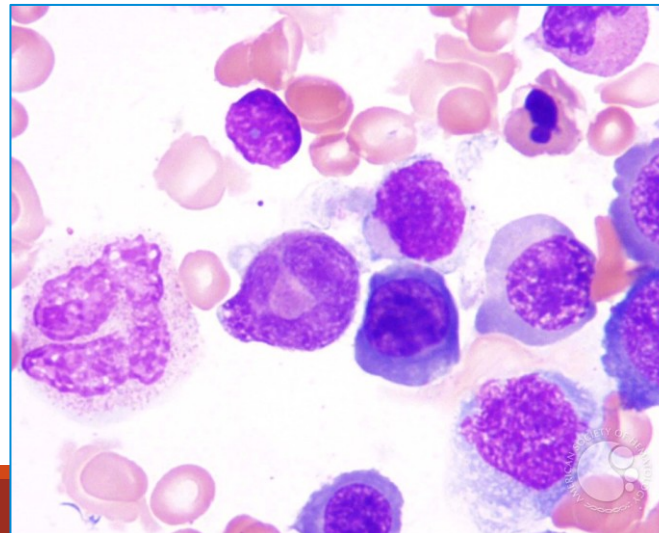
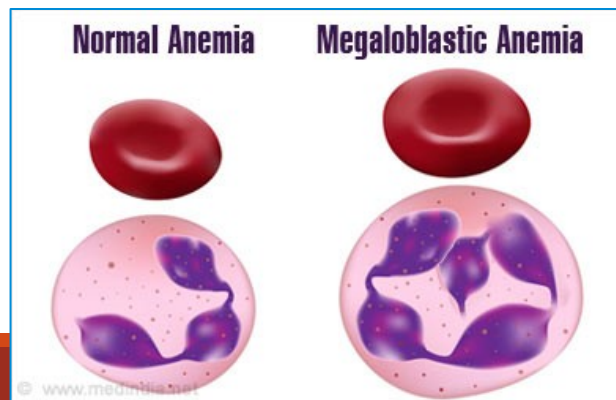
- vrozená vzácná
- získaná (leukemie, infekce, poléková, toxické látky, záření...)
- **periferní krev:** neutropenie → časté infekce (zejm. bakteriální)
- prognóza:
 - odvisí od závažnosti neutropenie (...riziko sepse)

Trombocytopenie = snížení počtu Plt

- při snížené produkci
- při zvýšené destrukci (HUS, ITP, TTP)
- konsumpční koagulopatie
- splenomegalie
- prognóza:
 - dle závažnosti petechie, purpura, ekchymózy ... hemoragický šok

Megaloblastická anémie

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



Hematoonkologické choroby

	LEUKÉMIE	LYMFOMY
postižené orgány	KD → do periferní krve	LU , i extranodálně
makroskopicky	<ul style="list-style-type: none">• KD většinou překrvená• periferní orgány difúzně zvětšené	nádorová masa (≈ tumor)
	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

Etiopatogeneze leukémií, lymfomů

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

NÁDORY MYELOIDNÍ ŘADY

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

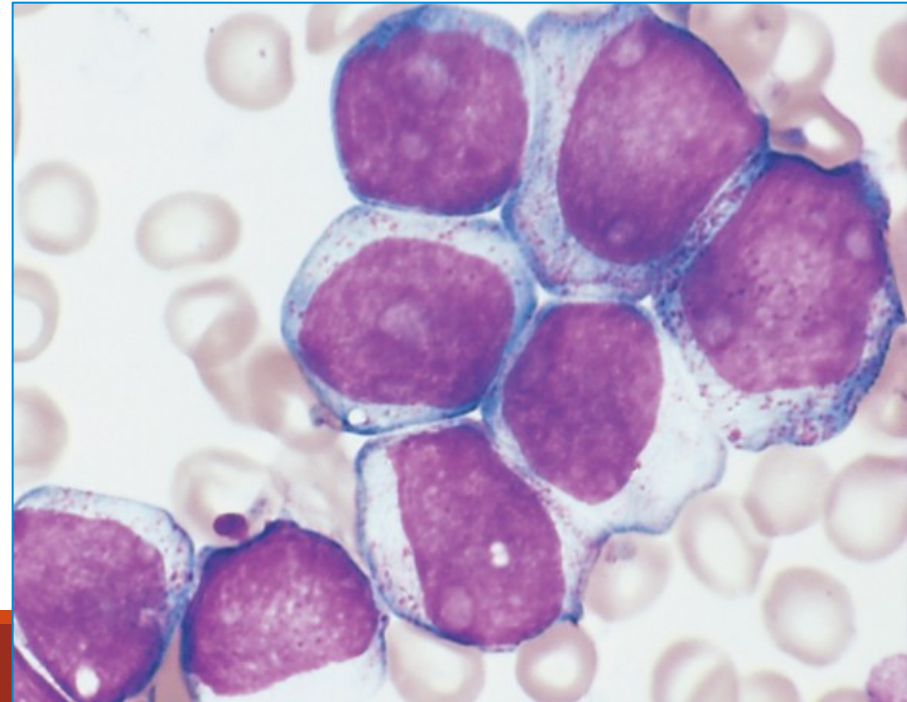
1. **Myelodysplastický syndrom (*MDS*)**
2. **Akutní myeloidní leukémie (*AML*)**
3. **Myeloproliferativní onemocnění**

MDS

- ***KD: hypercelulární / normocelulární***
- ***periferní krev: cytopenie 1 / více řad***
- ***riziko transformace do AML***
- u starších pacientů
 - většinou náhodný nález (únava, infekce, krvácivost...)
 - incidence 1-2/100 000 (u starých lidí cca 40/100 000!)
- tp.: 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 !**



Myeloproliferativní choroby

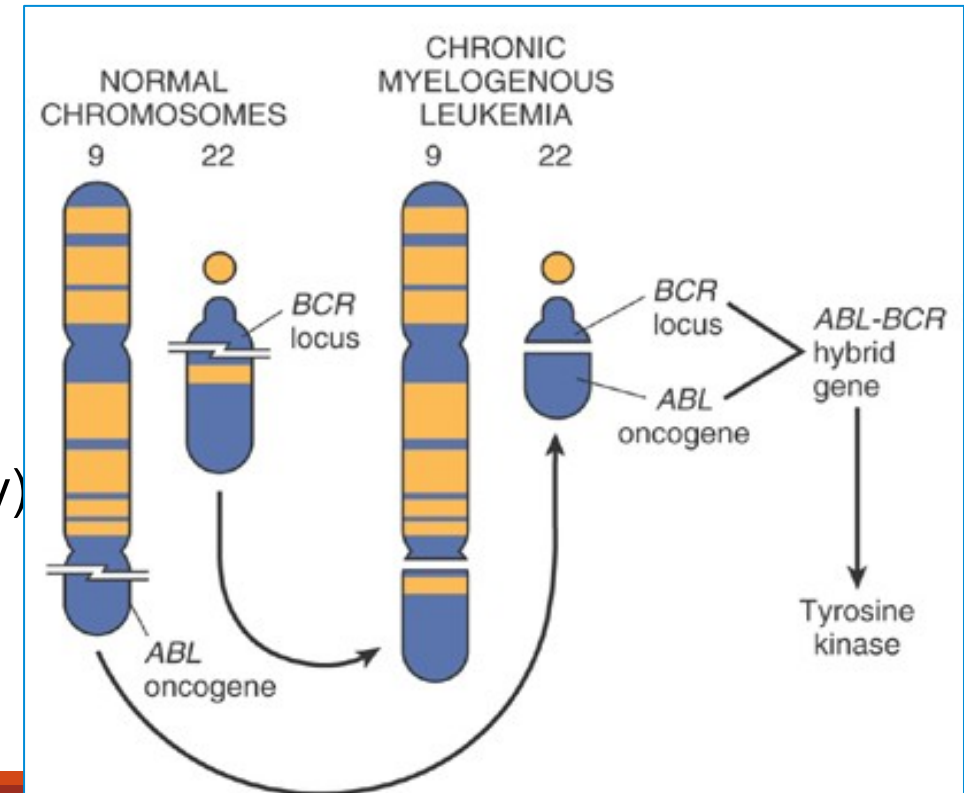
- myeloidní progenitory **si udržují schopnost terminální diferenciace při zvýšené proliferaci**
- v nádorových bb. zvýšená **tyrozinkinázová aktivita** (= získaná genetická porucha) ⇒ **tp.**
- **nádorové buňky osídlují také sekundární hematopoetické orgány** ⇒ hepatosplenomegalie, extramedulární hematopoéza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

Myeloproliferativní choroby

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

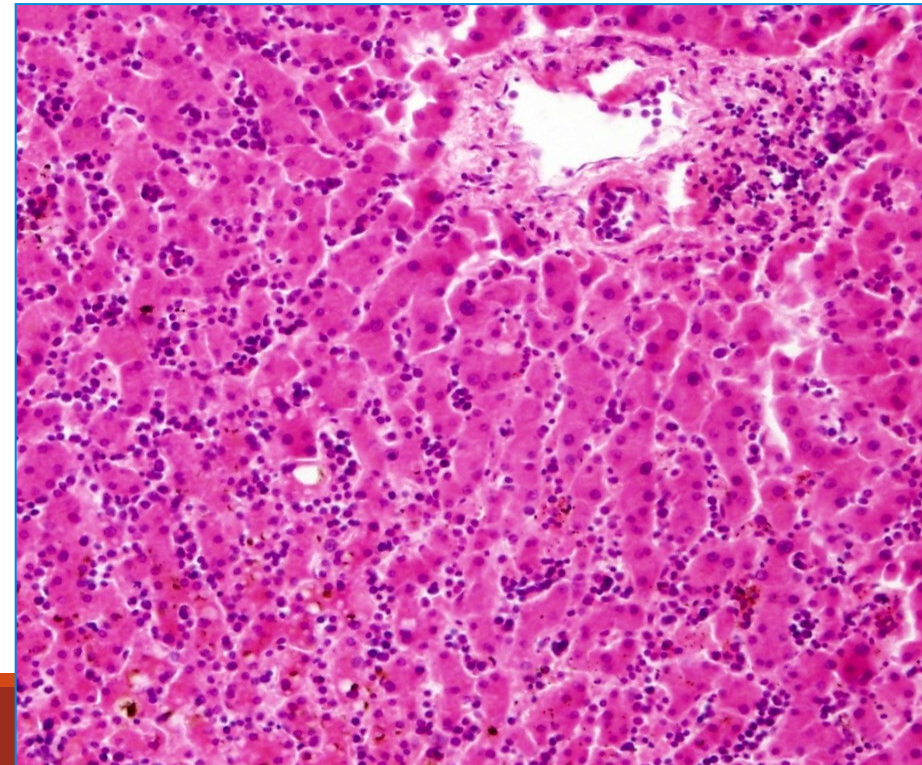
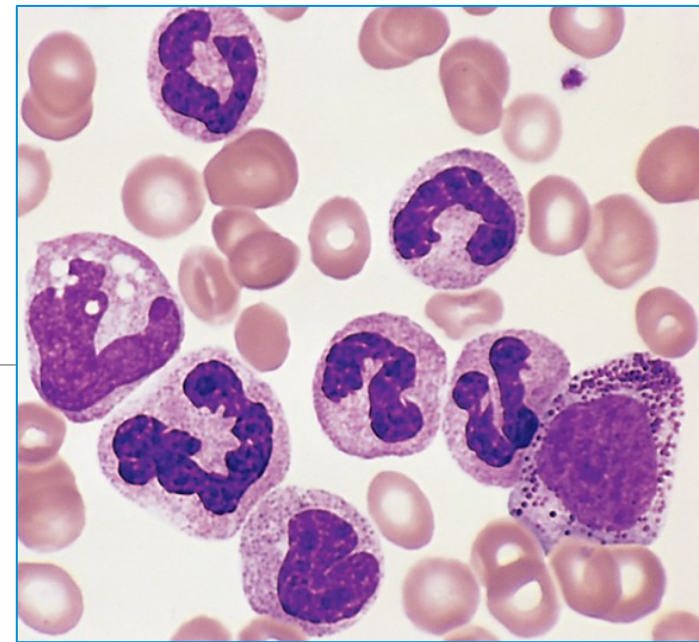
CML

- 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 progresse (únava, slabost, hubnutí)
 - fáze akcelerace
 - blastický zvrát (~ AML)
- tp.:
 - 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 neutrofily, metamyelocyty a myelocyty, myeloblastů je <5 %
- **extrémní splenomegalie** (slezina až 20 kg!)
- **extramedulární hematopoéza, v játrech infiltráty intralobulárně**



NÁDORY LYMFOIDNÍ ŘADY

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

NHL

```
graph TD; NHL[NHL] --> B[z B-bb.]; NHL --> T[z T-bb.]; B --> B1[z prekurzorových bb.]; B --> B2[z periferních bb.]; T --> T1[z prekurzorových bb.]; T --> T2[z periferních bb.];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a blue box labeled 'NHL'. A horizontal line is positioned below this box. A vertical line descends from the 'NHL' box and splits into two horizontal lines. The left horizontal line leads to a light green box labeled 'z B-bb.'. The right horizontal line leads to a grey box labeled 'z T-bb.'. From the bottom of the 'z B-bb.' box, a vertical line descends and splits into two horizontal lines, leading to two light green boxes: 'z prekurzorových bb.' on the left and 'z periferních bb.' on the right. Similarly, from the bottom of the 'z T-bb.' box, a vertical line descends and splits into two horizontal lines, leading to two grey boxes: 'z prekurzorových bb.' on the left and 'z periferních bb.' on the right. All boxes have a shadow effect.

z B-bb.

z T-bb.

z prekurzorových
bb.

z periferních
bb.

z
prekurzorových
bb.

z periferních bb

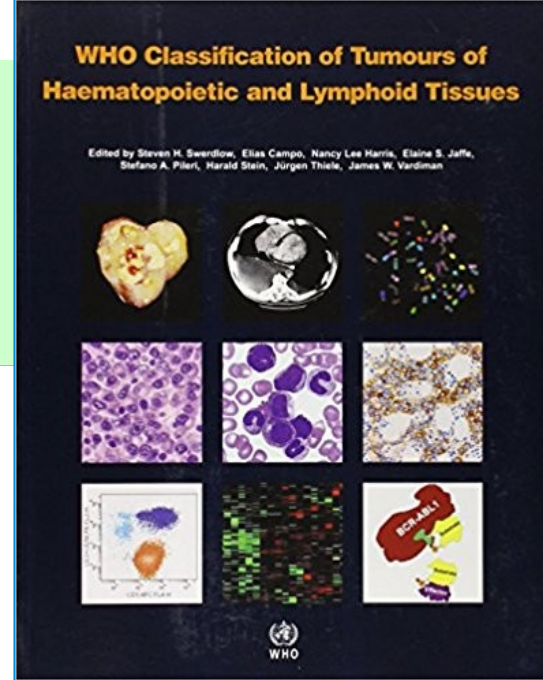
Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.

➤ z prekurzorových B- bb.

- B-akutní lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL)

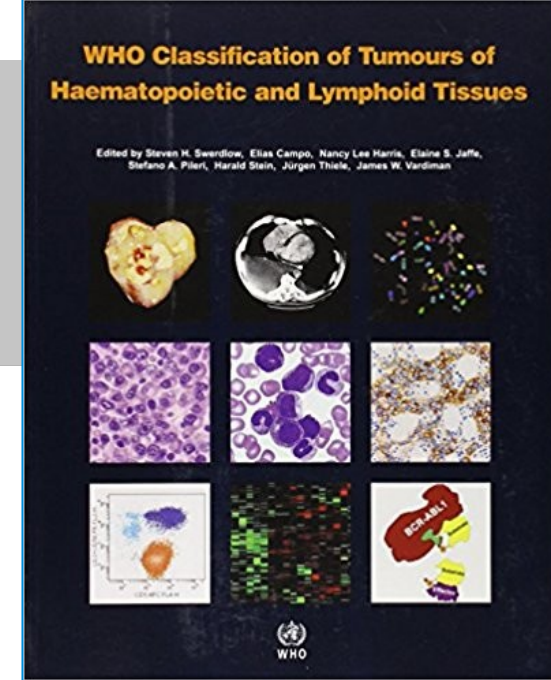
➤ z periferních B- bb.

- B-chronická lymfocyt. leukémie/malobuněčný lymfom (CLL/SLL)
- Extranodální lymfom marginální zóny
- Folikulární lymfom (FL)
- Plazmocytom/plazmocelulární myelom
- Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)
- Burkittův lymfom



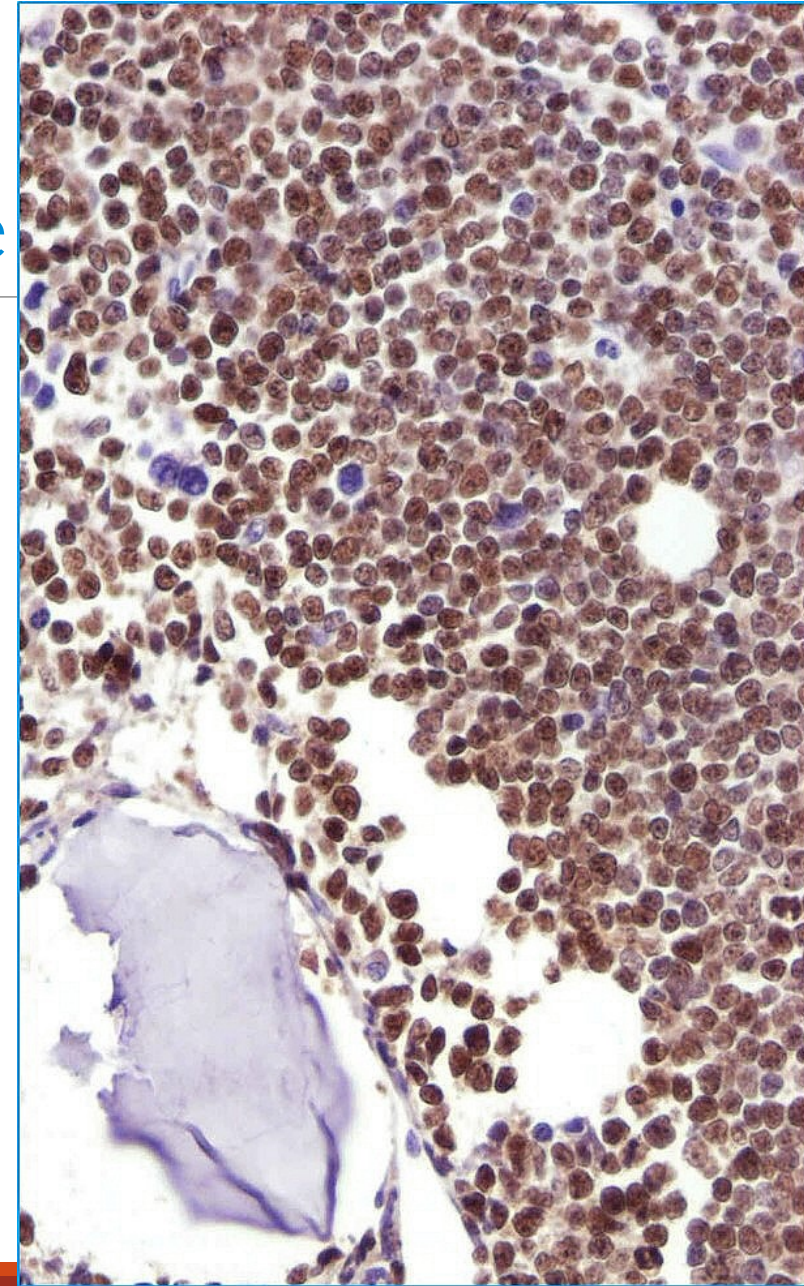
Vybrané lymfomy/leukémie z T-bb.

- z prekurzorových 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



Akutní B-lymfoblastická leukémie

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

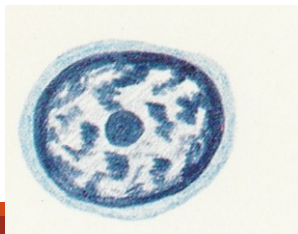


CLL/SLL

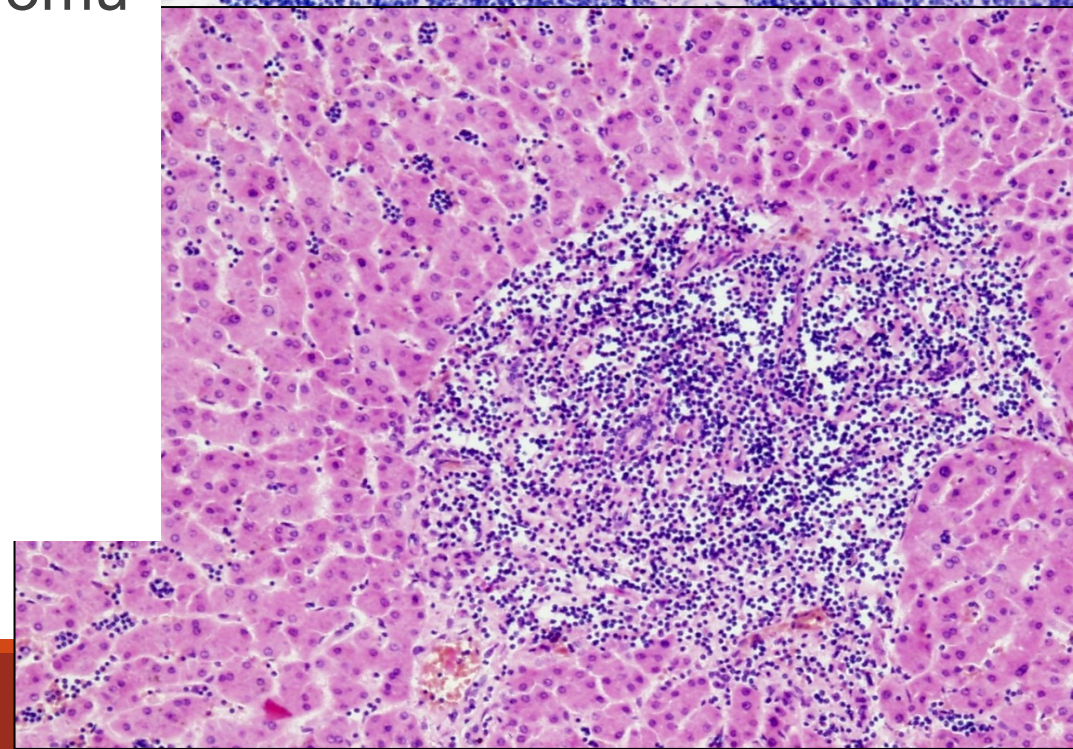
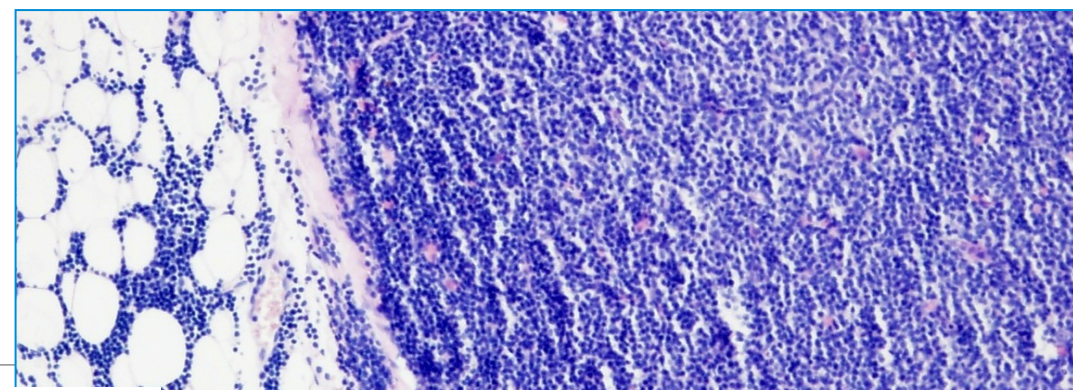
- nejčastější leukémie dospělých
- generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrace KD...
- může dojít k transformaci do agresivnějšího lymfomu (do DLBCL = tzv. **Richterův syndrom**)
- probíhá pomalu (často i 10 let a více), většinou neléčitelná
- v LU roste difúzně (stírá strukturu)
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



lymfocyt

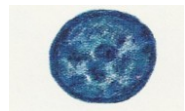
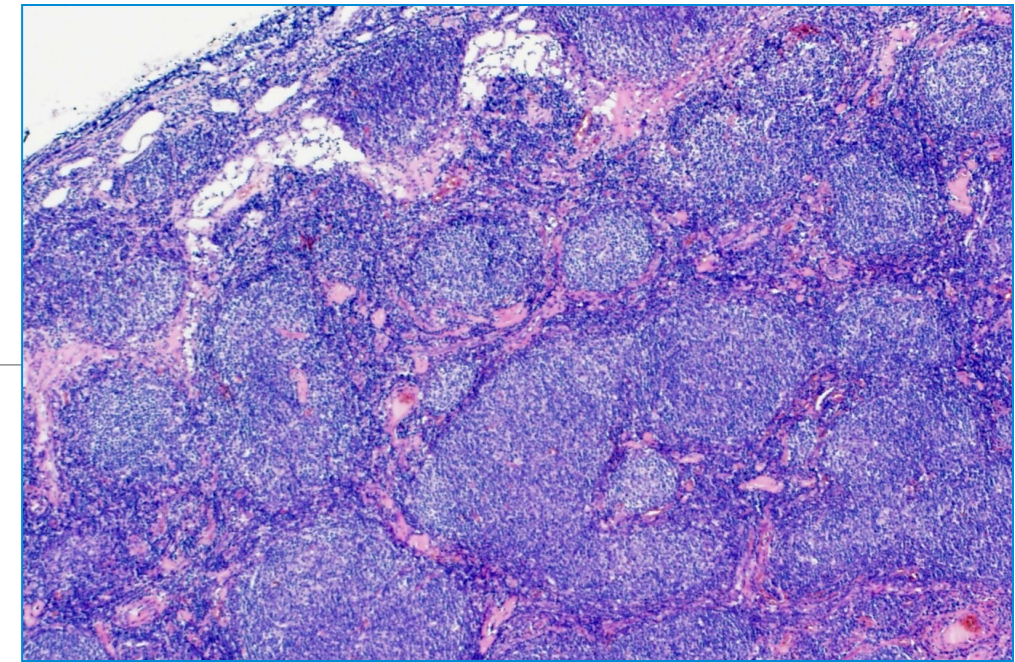


prolymfocyt



Folikulární lymfom

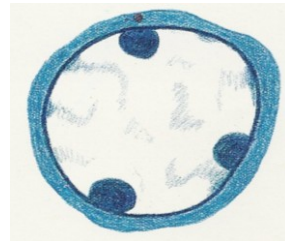
- t (14;18) → overexprese bcl-2/IgH
- cca 40% NHL, starší dospělí
- pomalu progreduje (5 -10 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do DLBCL)
- **generalizovaná lymfadenopatie:**
 - v LU napodobuje lymfatické folikly, ale tyto jsou stejného tvaru a velikosti, chybí polarizace ZC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



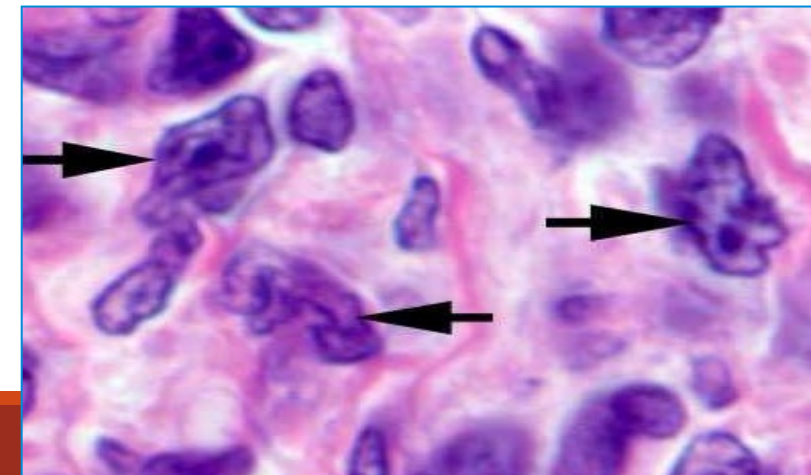
lymfocyt



malý a velký
centrocyt

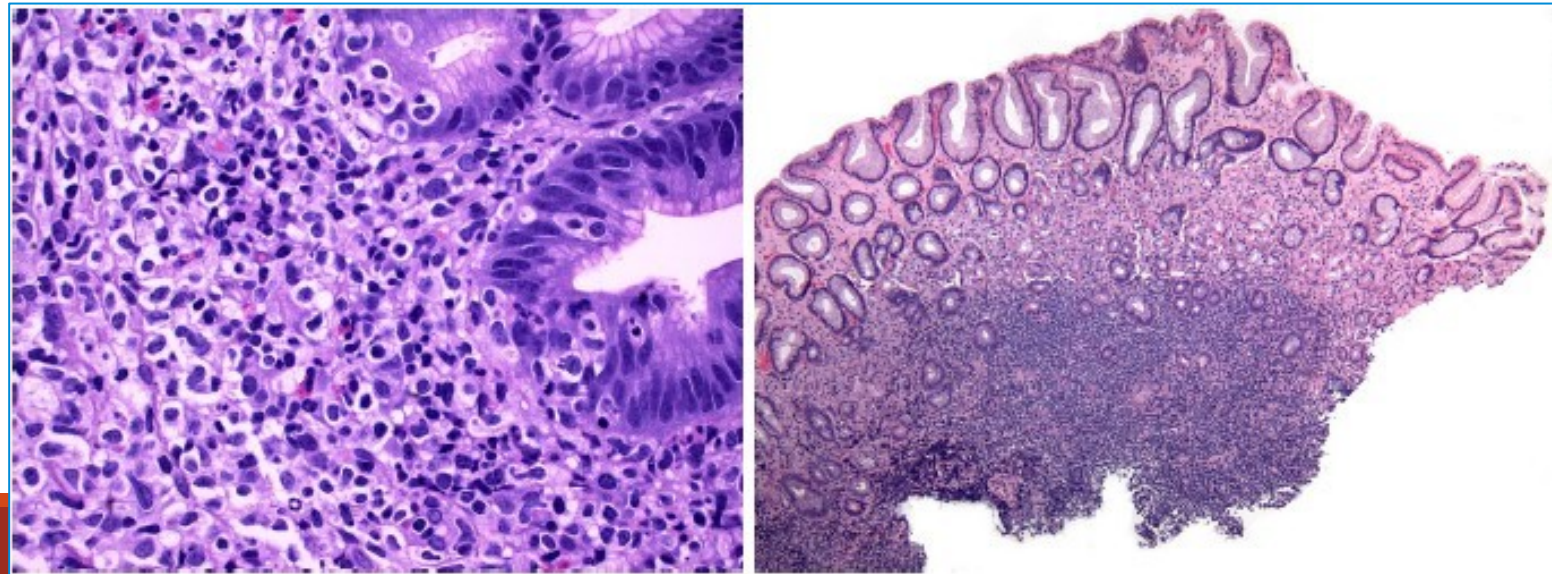


centroblast



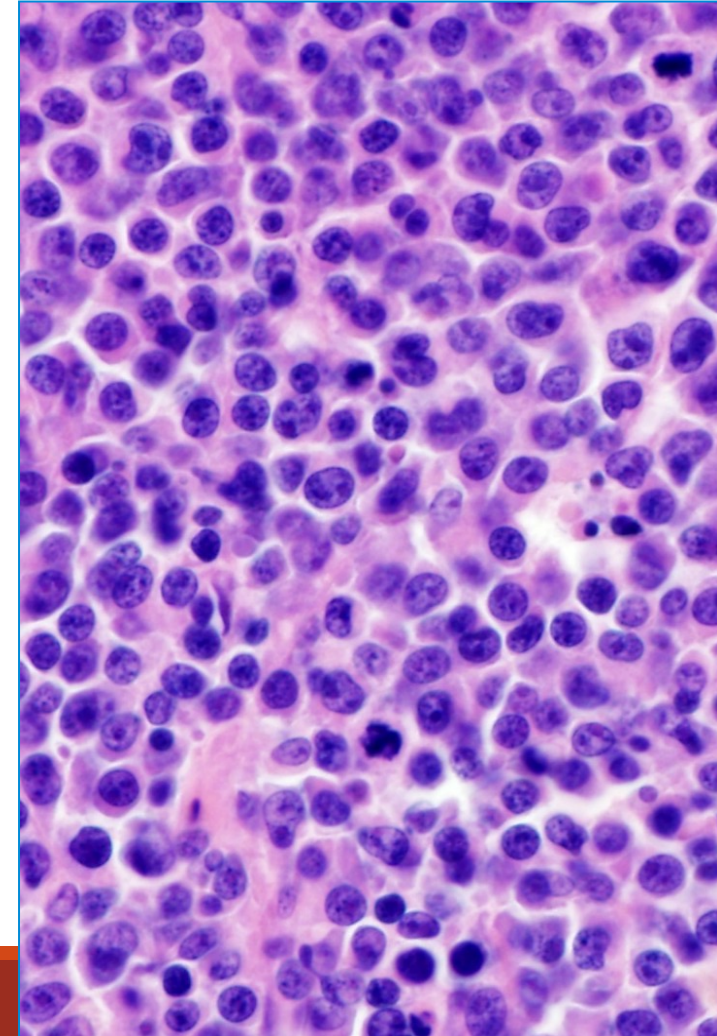
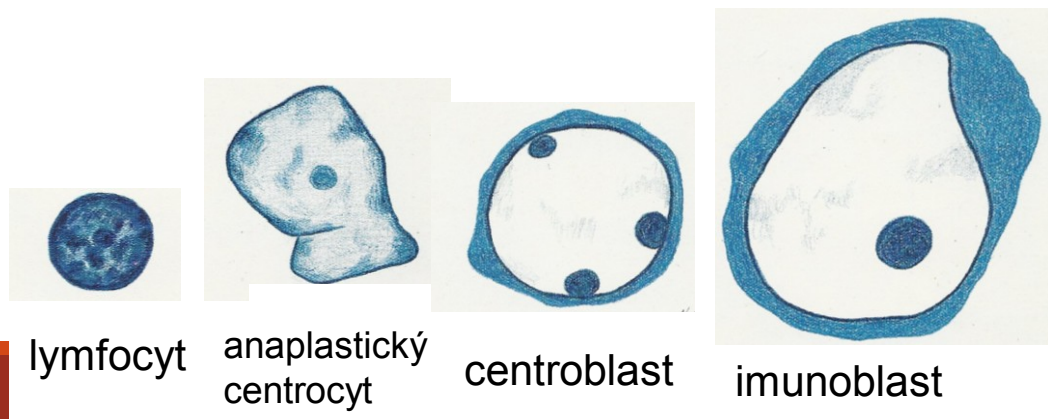
Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

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



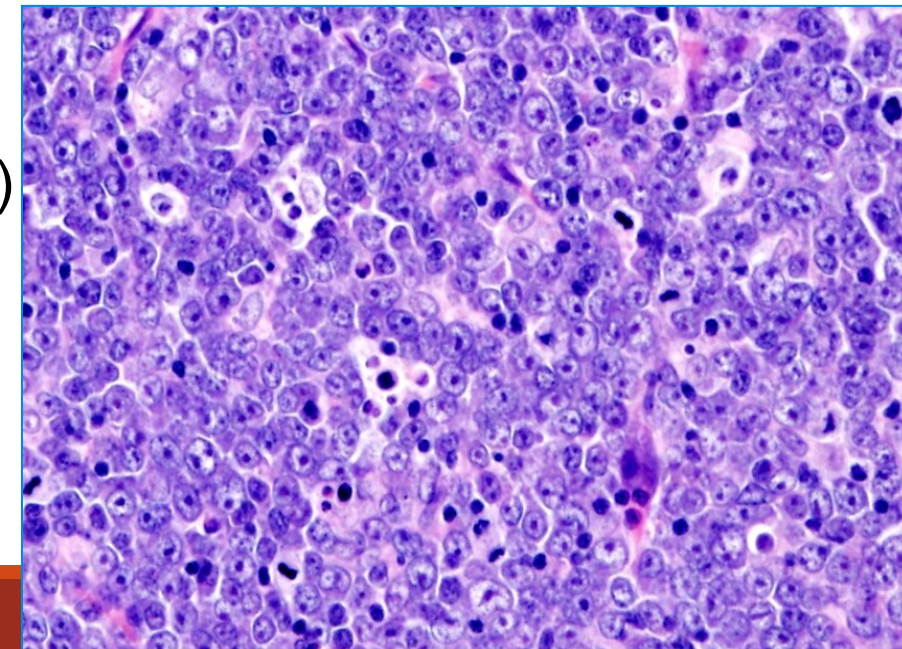
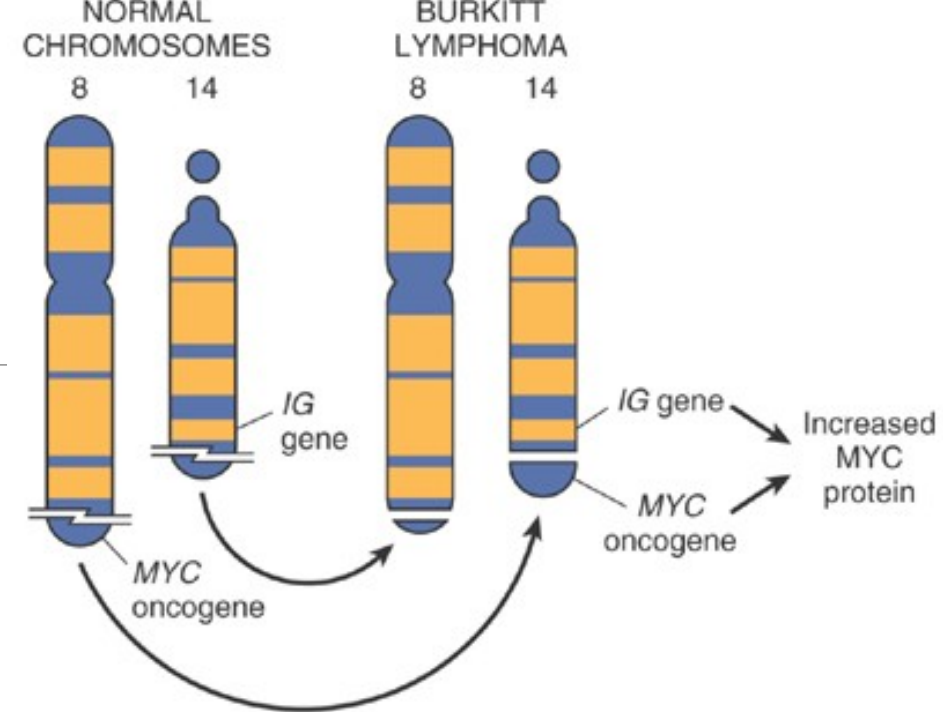
Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- starší dospělí, častý lymfom
- vysoce agresivní, bez léčby rychle fatální
- 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



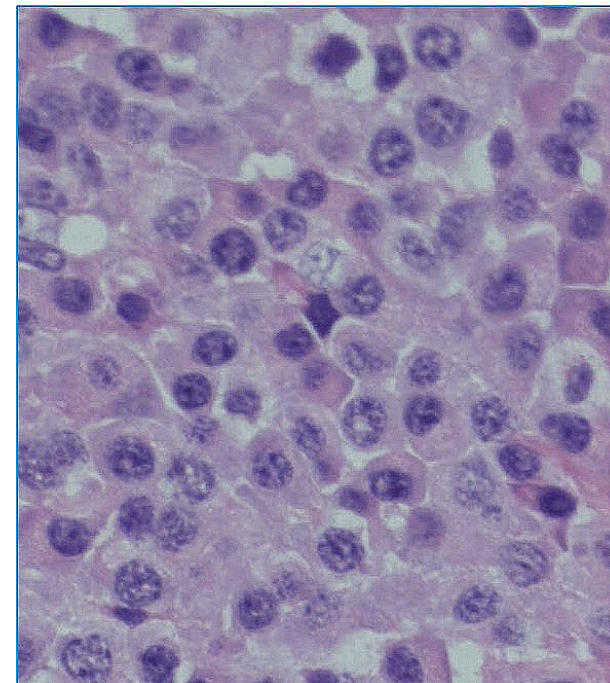
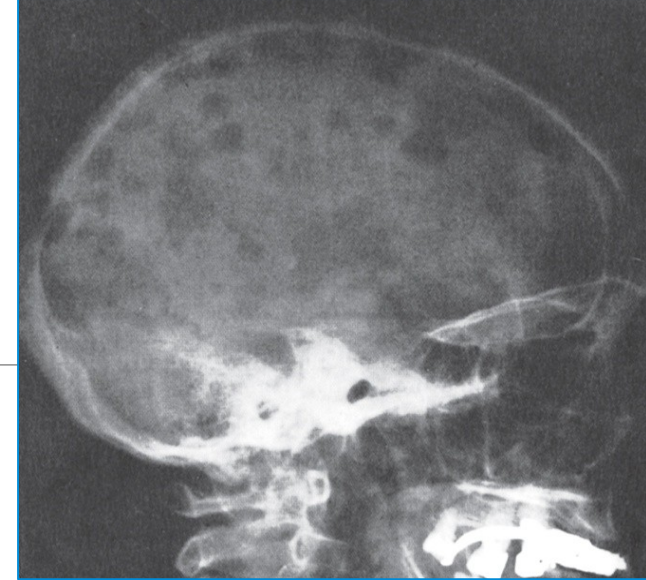
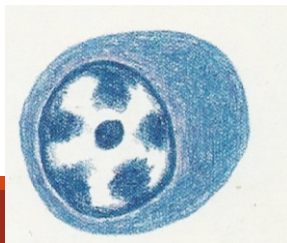
Burkittův lymfom

- 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:
 - plazmacytoidní 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 „prostrřílené 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
- **S enteropatií asociovaný T-lymfom**
 - vzniká v souvislosti s celiakií refrakterní na bezglutenovou dietu
 - agresivní průběh

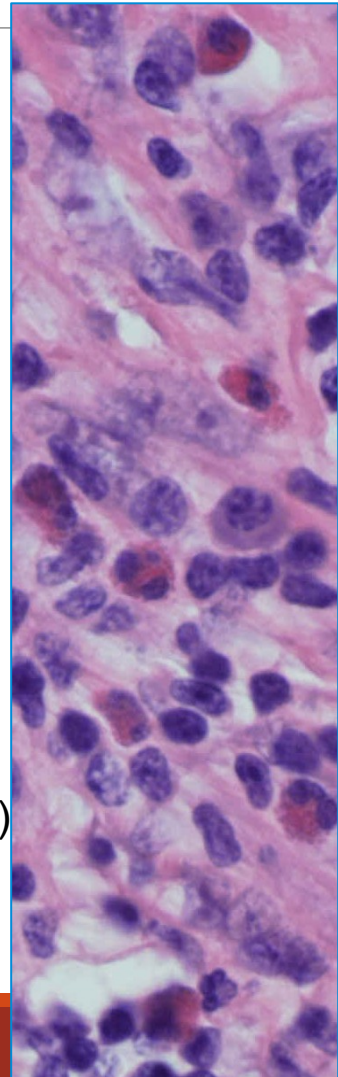
HODGKINŮV LYMFOM

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.

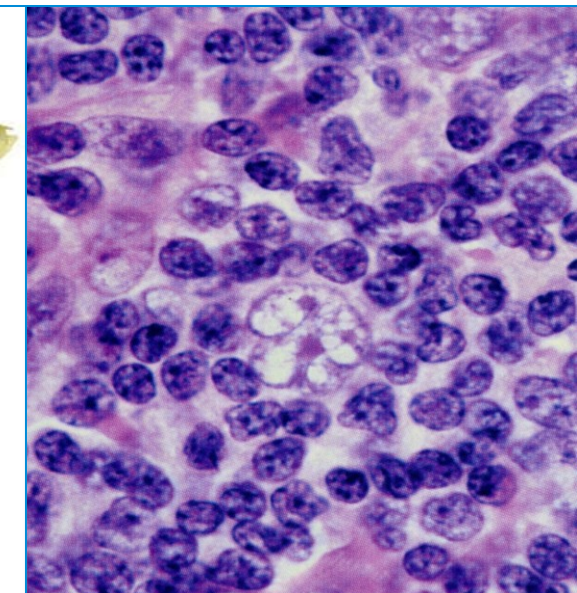
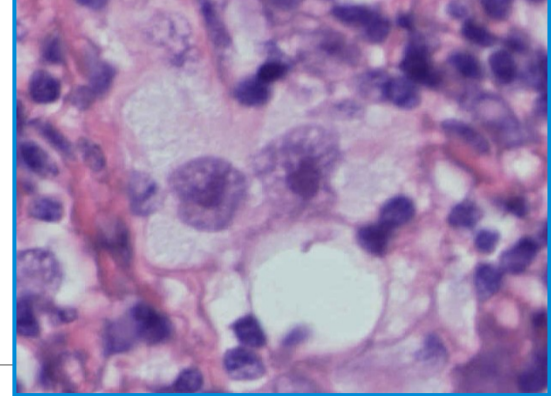
Hodgkinův lymfom

- jedna z nejčastějších malignit mladých dospělých
- **klasifikace HL** (podrobněji viz. dále):
 - **KLASICKÝ HL**
 - **NODULÁRNÍ HL s LYMFOCYTÁRNÍ PREDOMINANCÍ**
- **tp.:**
 - 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

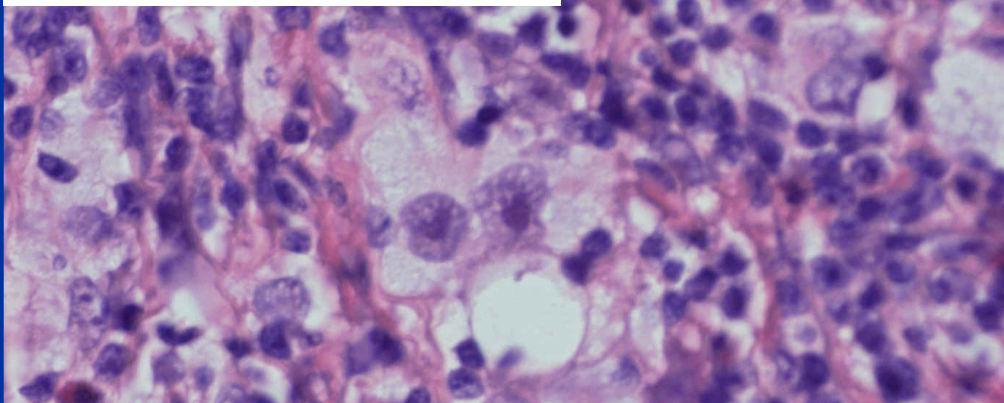


Diagnostické bb. HL

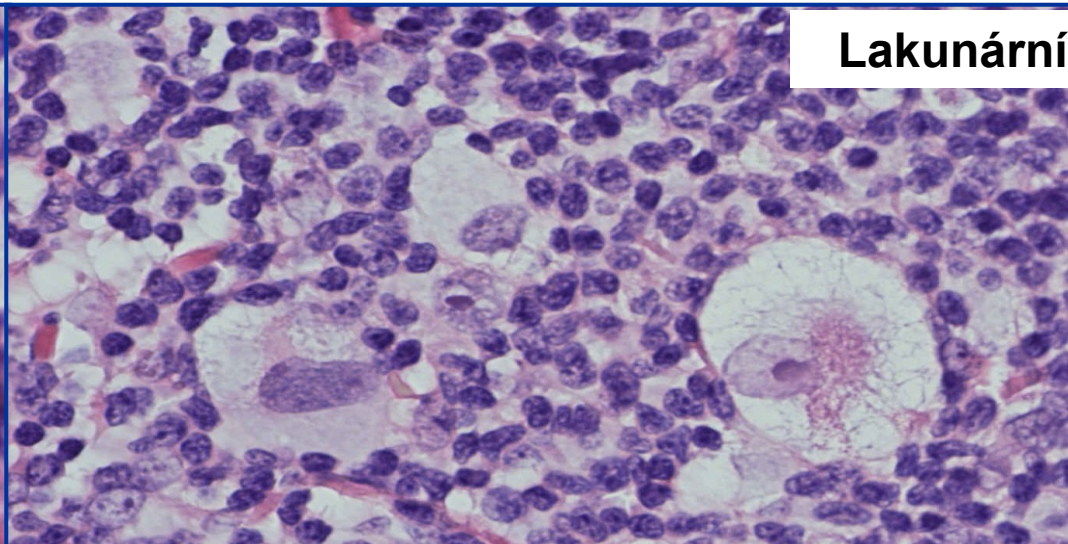
- **RS-bb.:**
 - velké bb. s jedním / více laločnatými jádry s inkluzoidními jadérky (jadérko velikosti ly!)
 - cytoplazma hojná, světlá
 - klasická RS-b. je dvoujaderná (uspořádání 2 jader a nukleolů ~ „**soví oči**“)
- **dg. důležité varianty RS-bb.:**
 - **lakunární buňka**
 - cytoplazma sraštělá u jádra → arteficiální lakuna
 - **lymfocytární a histiocytární, L&H b.**
 - jádro ~ popcorn → „popcorn cell“



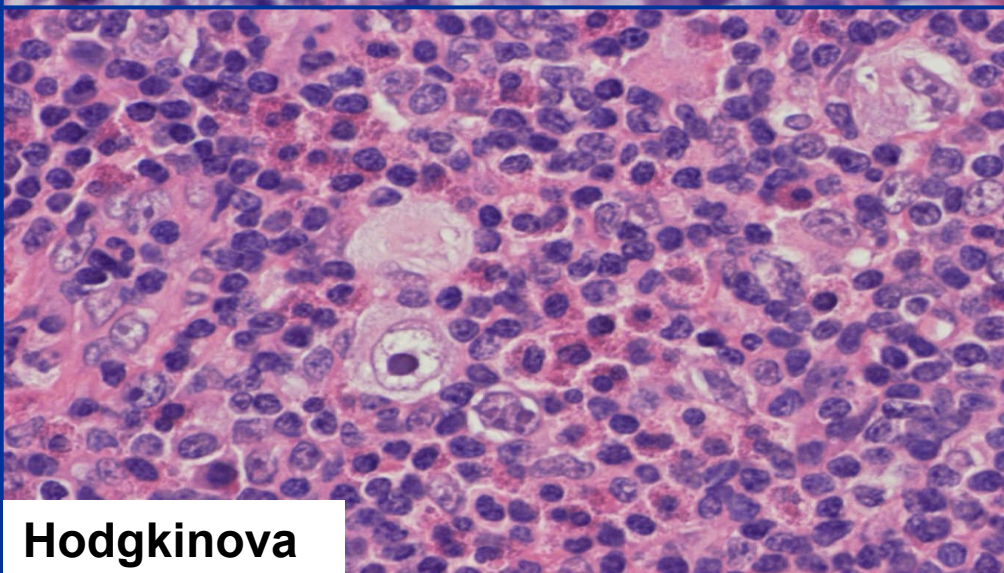
**Reedové-
Sternbergova**



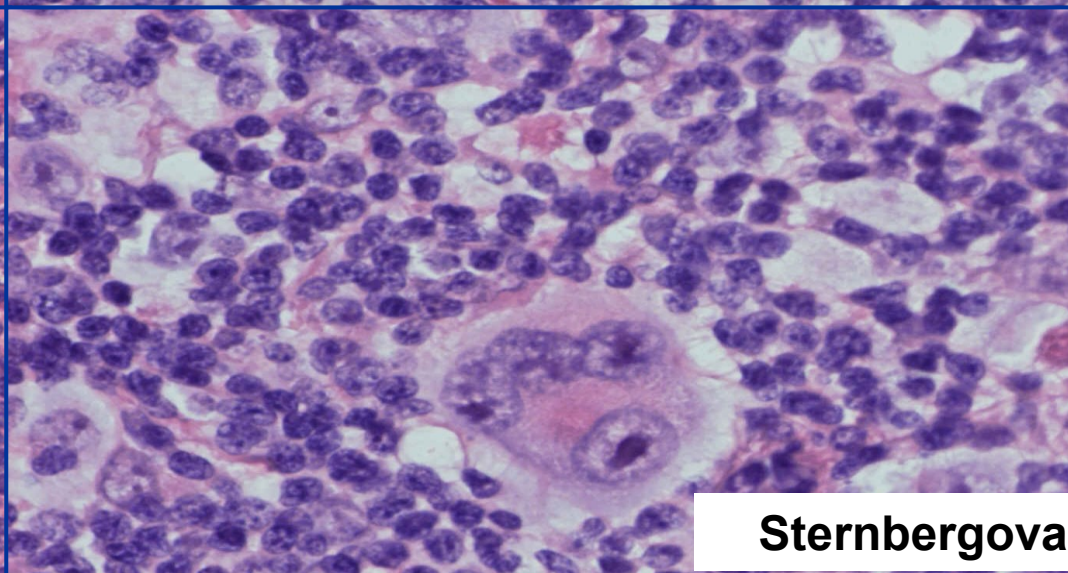
Lakunární



Hodgkinova

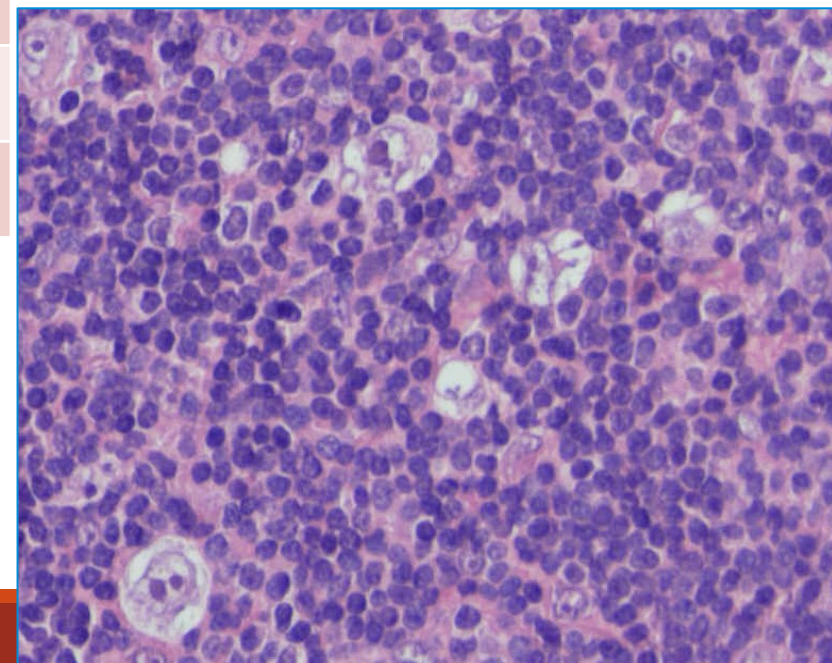
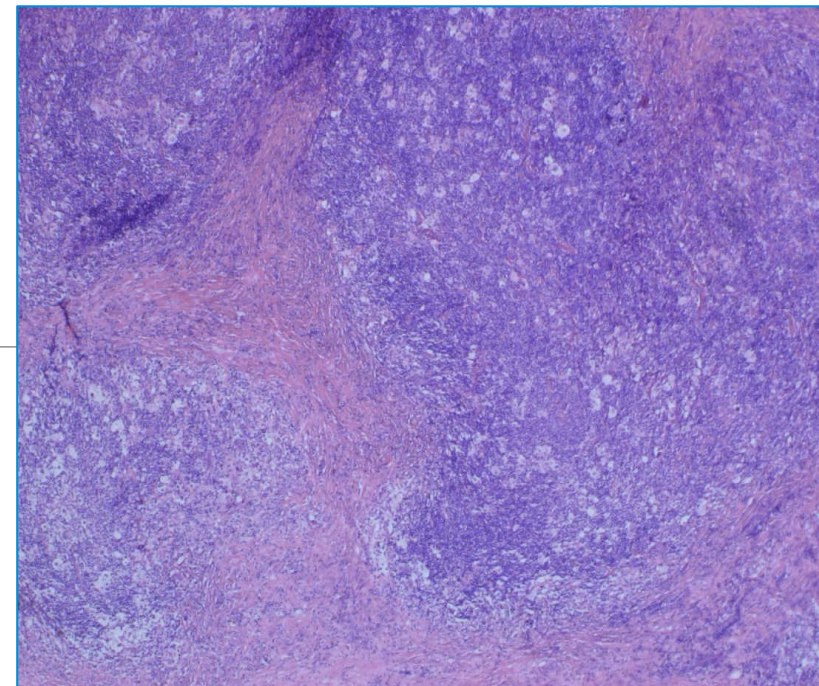


Sternbergova



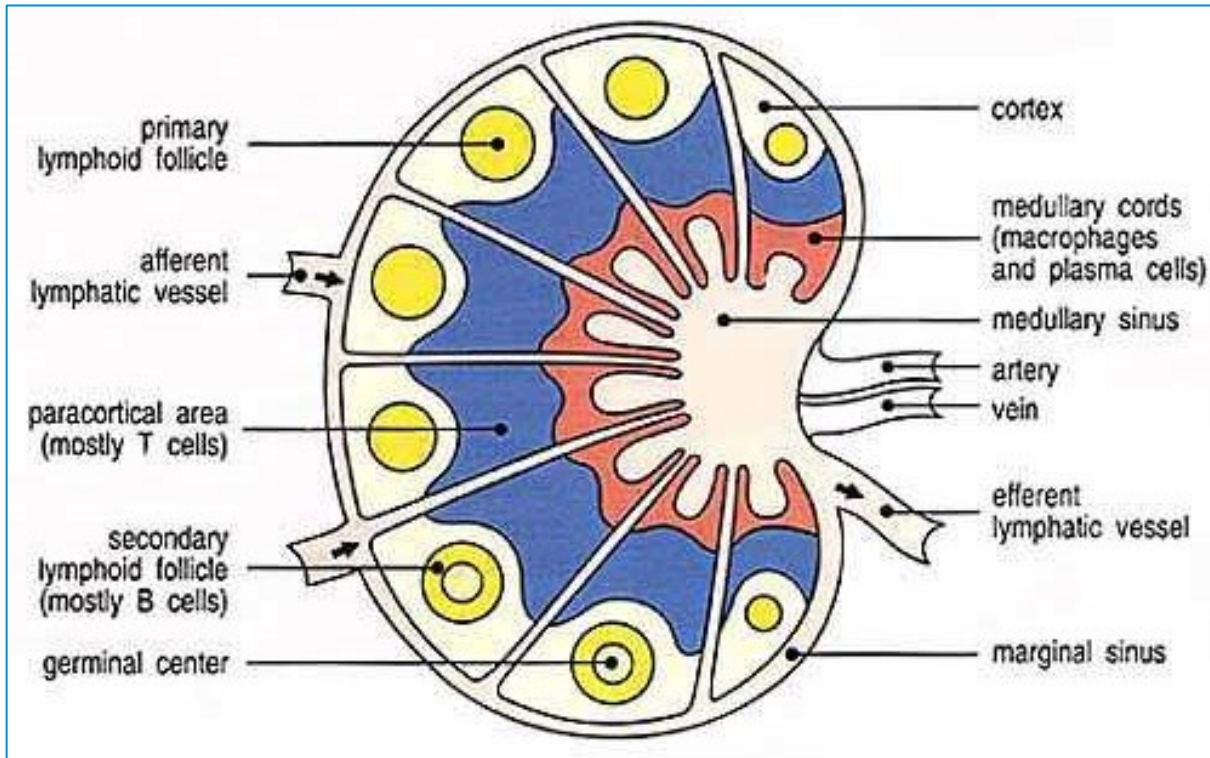
Hodgkinův lymfom - klasifikace

	KLASICKÝ HL	NODULÁRNÍ HL S LYMFOCTÁRNÍ PREDOMINANCÍ
podtypy	<ol style="list-style-type: none">1. Nodulární skleróza2. Na lymfocyty bohatý3. Smíšená buněčnost4. Lymfoctární deplece	-
dg. bb.	RS- a jejich varianty	L&H (popcorn)
imuno	CD15+, CD30+	CD15-, CD30-



REAKTIVNÍ LYMFADENOPATIE

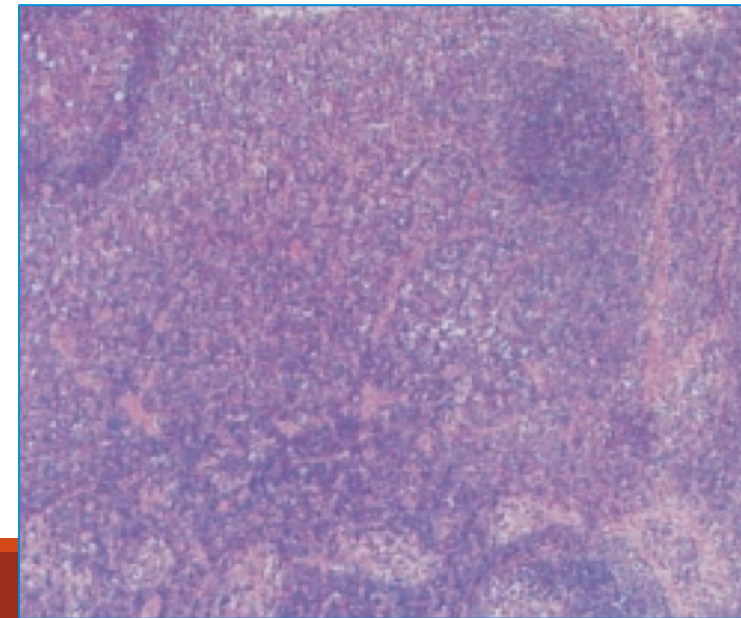
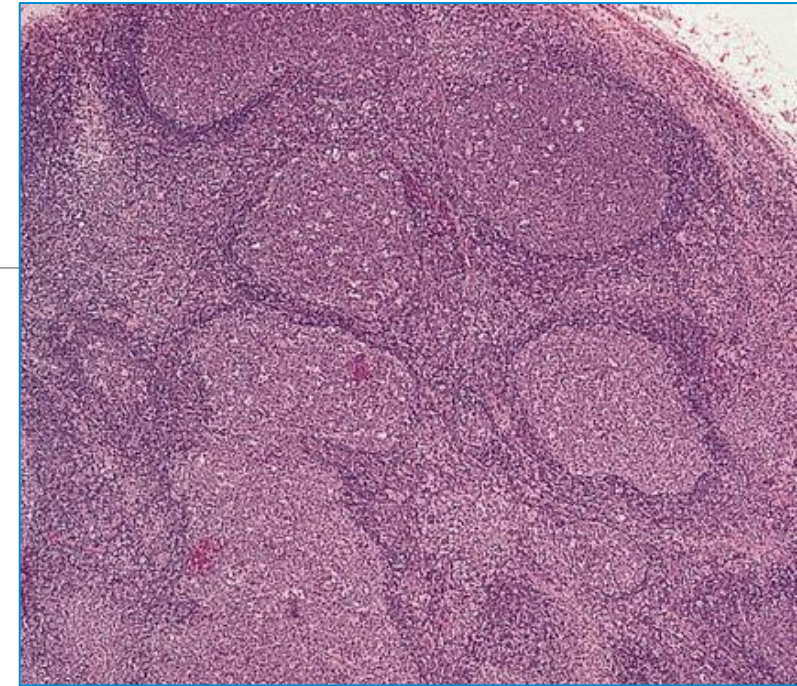
Reaktivní lymfadenopatie



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

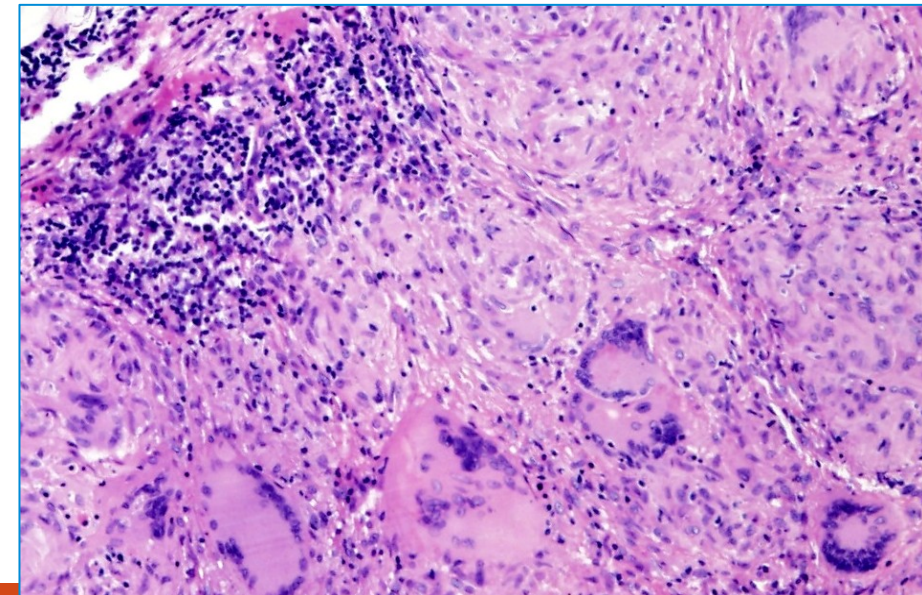
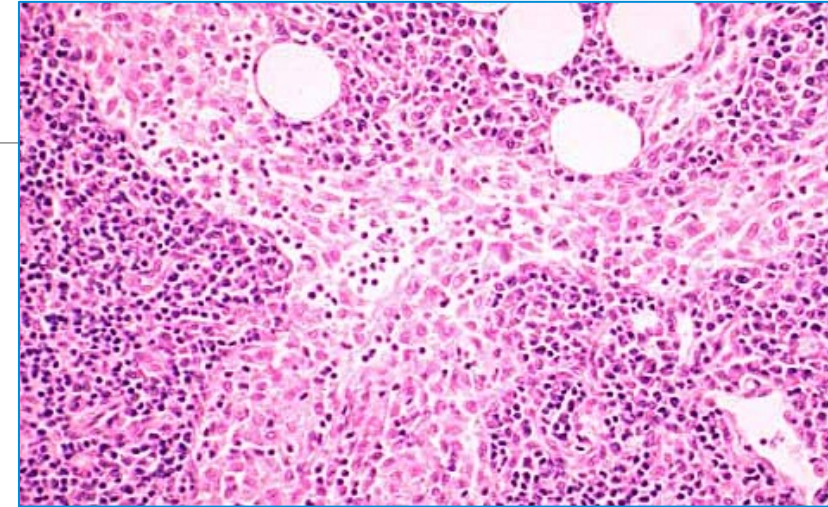
Reaktivní lymfadenopatie

- folikulární hyperplázie
 - ZC jsou zvětšená, nepravidelného tvaru, polarizovaná
 - tingible macrophages
 - při bakteriálních infekcích (hl. hnisavých), toxoplazmóze, sterilních zánětech (při nekrózách, popáleninách)
- parakortikální hyperplázie
 - zmožené T-ly v parakortexu
 - parafolikulární transformace do velkých proliferujících blastů
 - při virózách, chronických zánětech (IBD, hepatitidy), po vakcinaci...

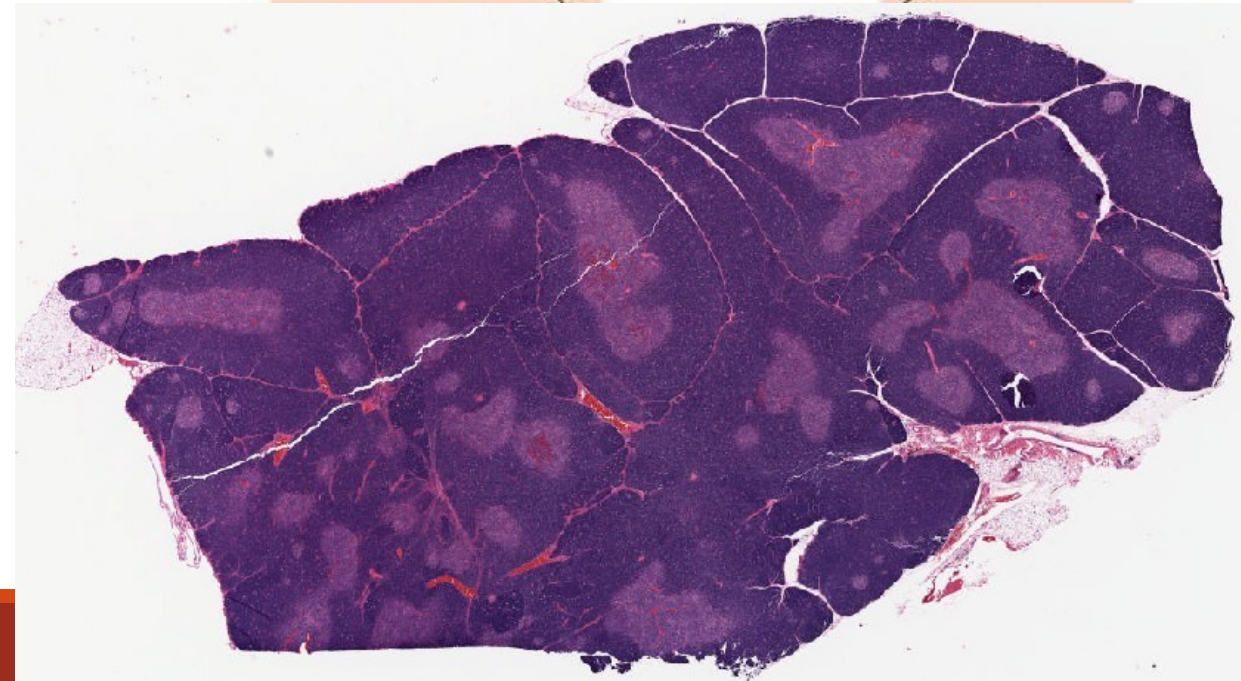
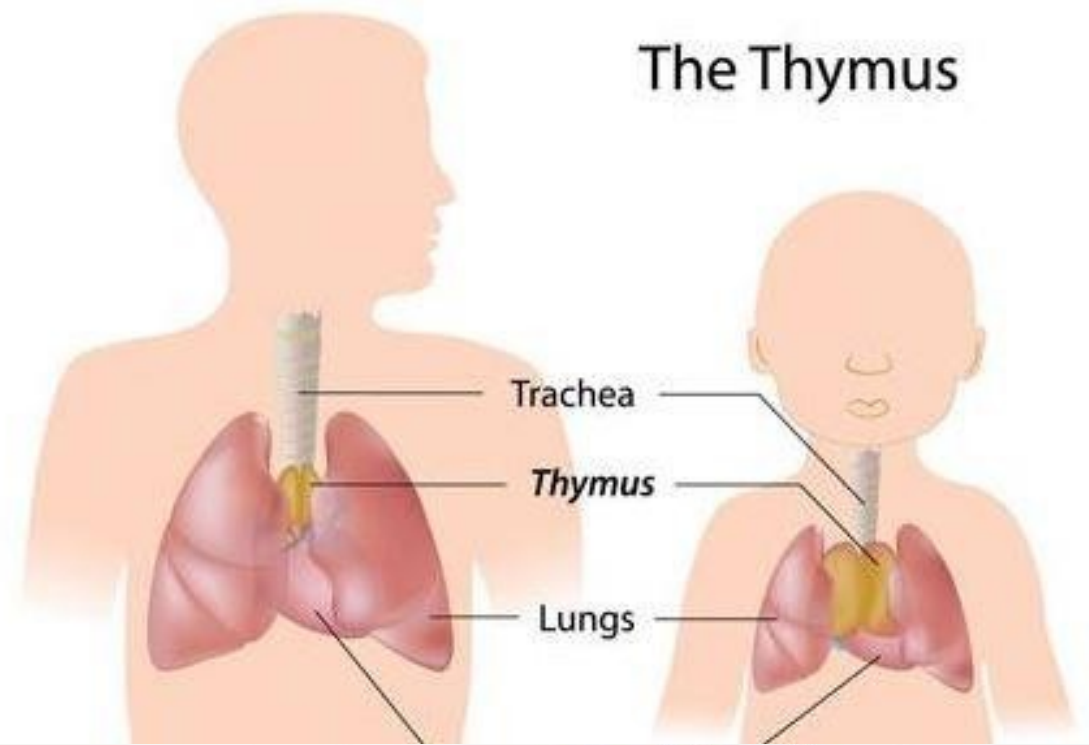


Reaktivní lymfadenopatie

- sinusová histiocytóza
 - sinusy dilatované
 - výstelka = hypertrofické endoteliální bb.
 - vyplněné zmnoženými makrofágy
 - většinou nespecifická reakce, ale i ve spádových LU karcinomů
- granulomatózní zánět (viz. přednáška „chronické záněty“)
 - s nekrózou (TBC, nemoc kočičího škrábnutí)
 - bez nekrózy (sarkoidóza)



PATOLOGIE THYMU



nenádorové změny

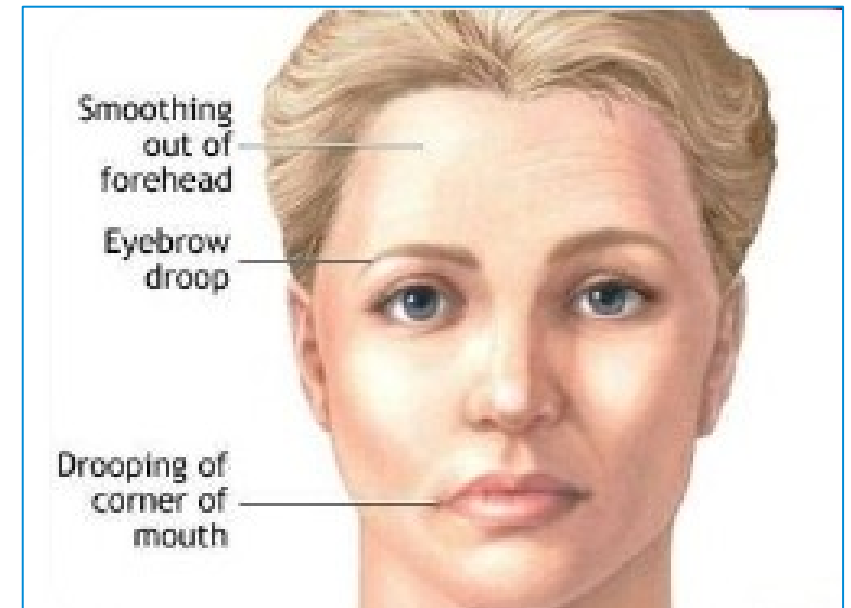
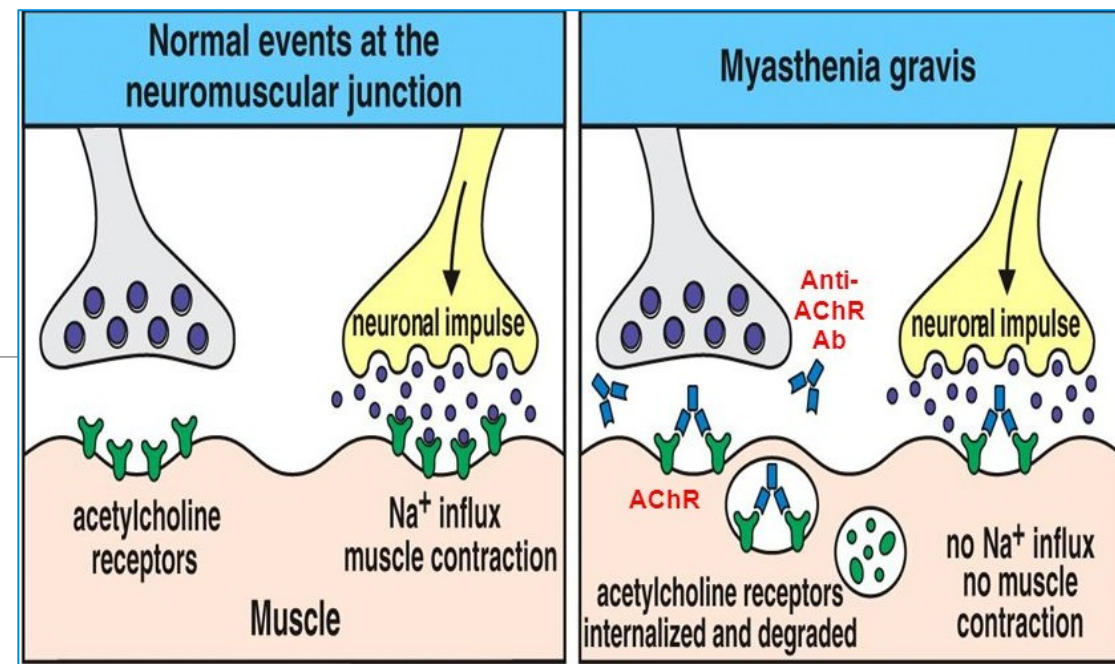
- **atrofie**
 - fyziologická involuce (lipomatózní atrofie)
 - akutní involuce
 - při stresových situacích (těžké chronické choroby, malignity, hladovění...)
- **hyperplázie** (= tvorba lymfatických folikulů ve dřeni thymu)
 - při ***myasthenia gravis***
 - při SLE, RA...

nádory thymu

- **THYMOMY** – neoplastické epitelové bb + variabilní příměs lymfocytů
 - typ: A, AB, B1, B2, B3 a vzácné subtypy
 - mohou indukovat *myasthenia gravis* (nebo jinou autoimunitní chorobu)
- **THYMICKÝ KARCINOM**
- **MALIGNÍ LYMFOMY**
 - primární i sekundární
 - NHL i HL
- **GERMINÁLNÍ NÁDORY**
 - teratom
 - seminom

myasthenia gravis

- autoimunitní choroba
 - T ly stimulují B ly k produkci autoprotiátok proti ACh receptoru na postsynaptické membráně motorické ploténky
- primární / sekundární
- **klinické příznaky**
 - ptóza 1/obou očních víček
 - diplopie
 - ptóza koutku úst, hypomimie
 - obtížné žvýkání, dysfágie, dysarthrie
 - slabé paže, prsty, nohy, krk...
 - různě namáhavé dýchání (až myasthenická krize)



Děkuji za pozornost...

