

# **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

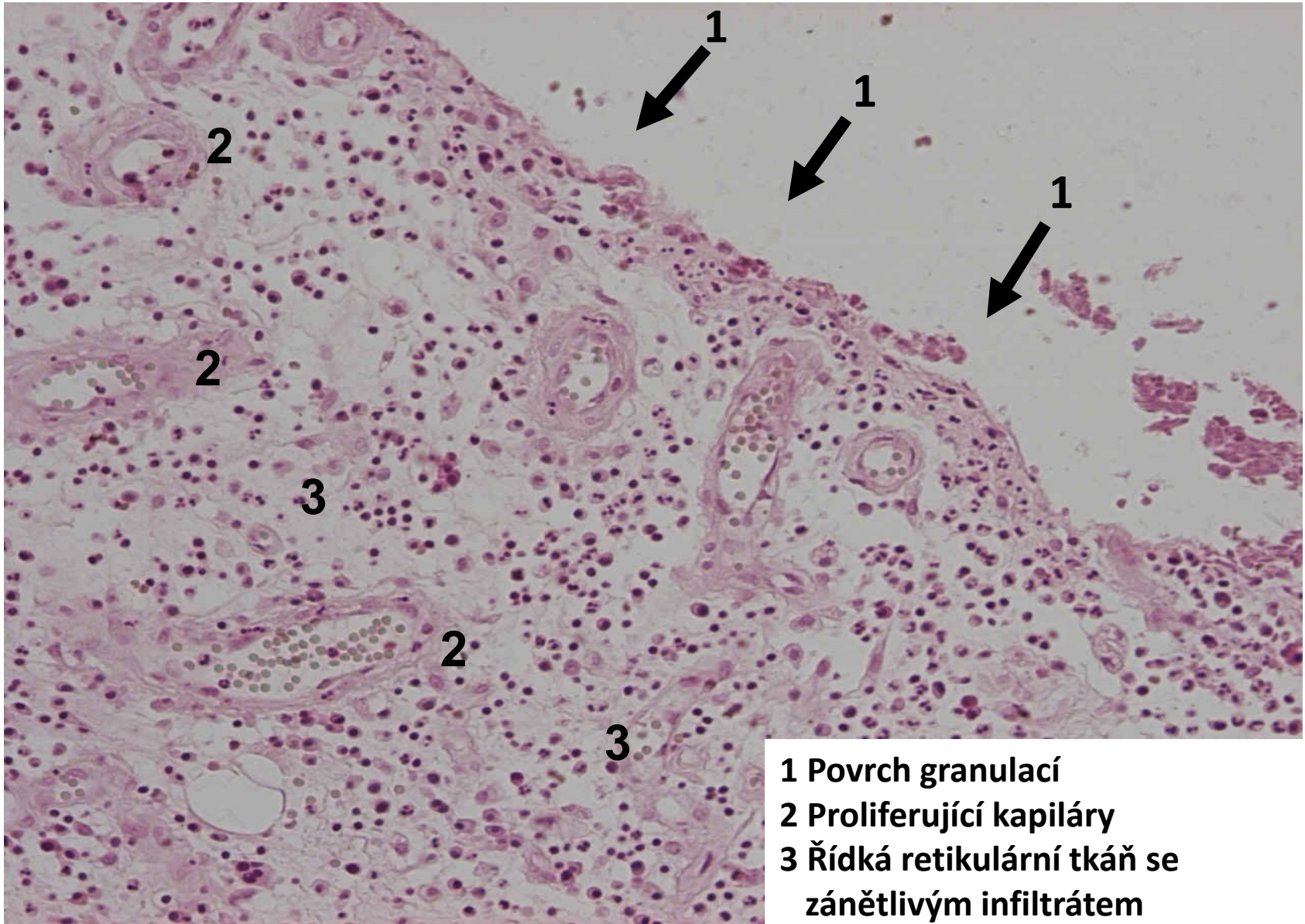
# Granulační tkáň

- ✗ **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



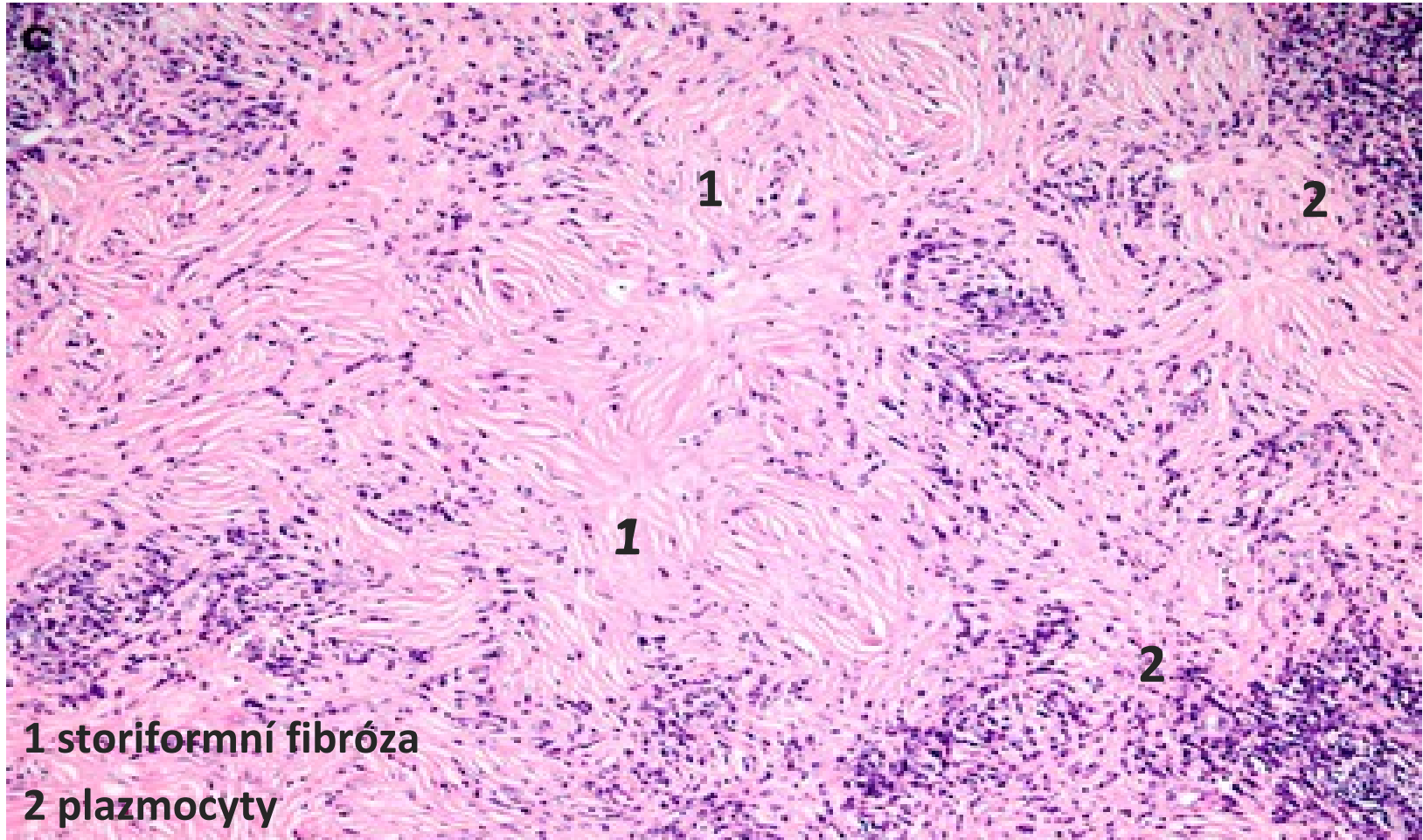
# IgG4 asociované onemocnění (*IgG4-related disease (RD)*)

- ✗ **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 (epiteloidní 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

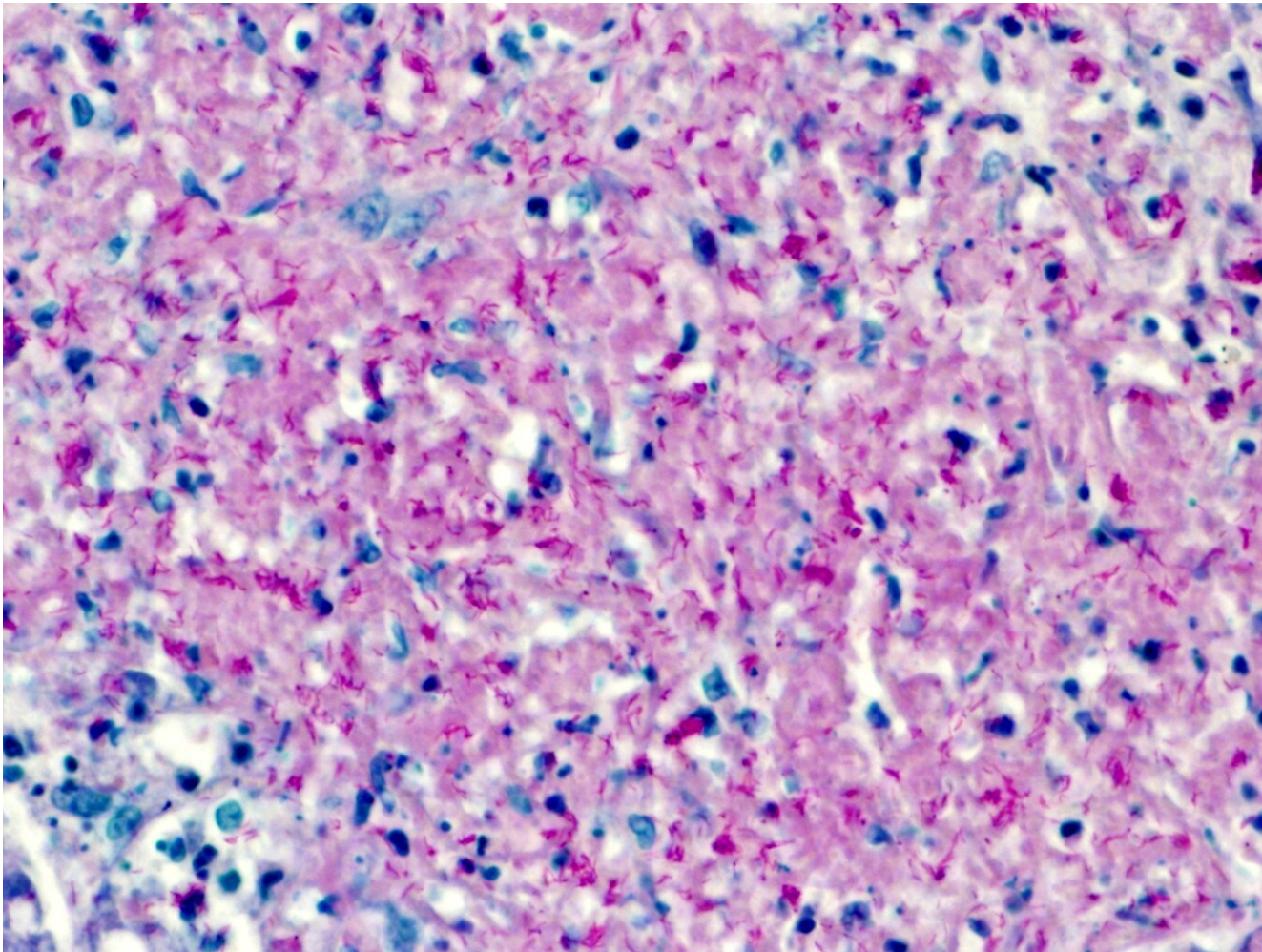
## × etiologie

- ⇒ 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

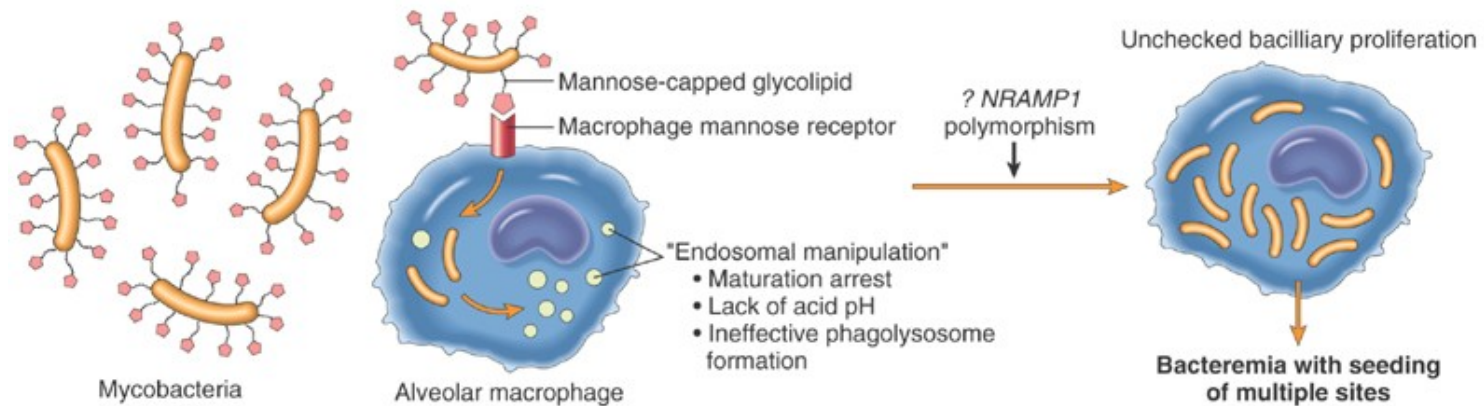
## × opožděný typ přecitlivělosti

- ⇒ makrofágy fagocytují BK, nedojde ale k lýze bakterií (ty se naopak intracelulárně množí)
- ⇒ ve spádové LU jsou aktivovány **CD4+** T-lymfocyty (TH1) produkující **interferon  $\gamma$**  → 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

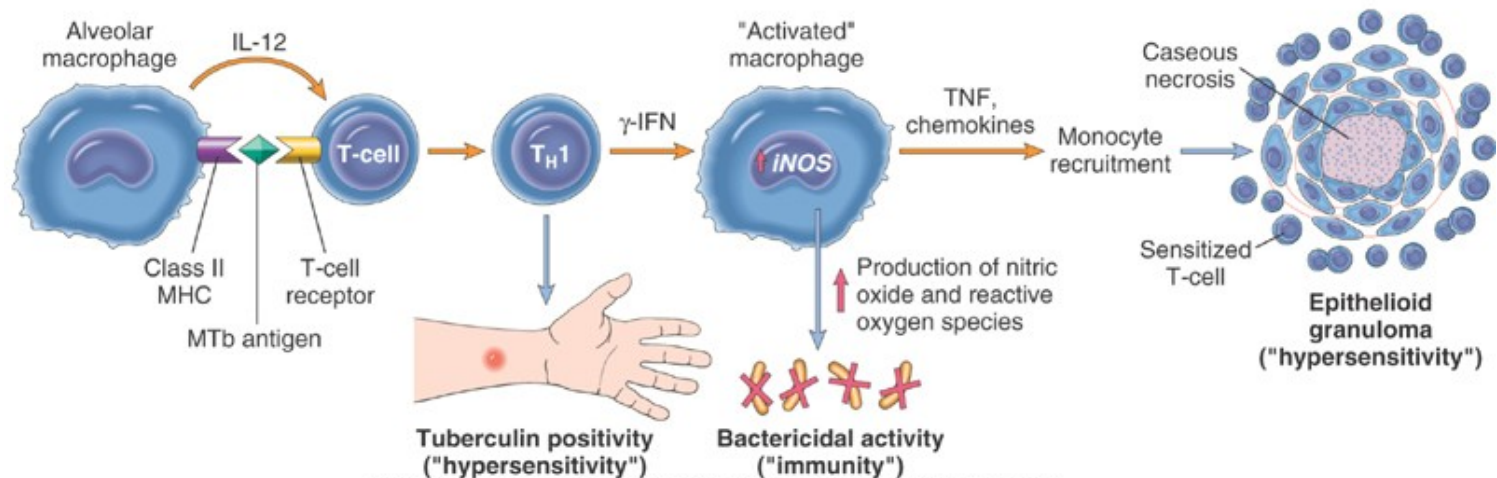


# Časná fáze infekce BK (plíce)

## A. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (0–3 weeks)



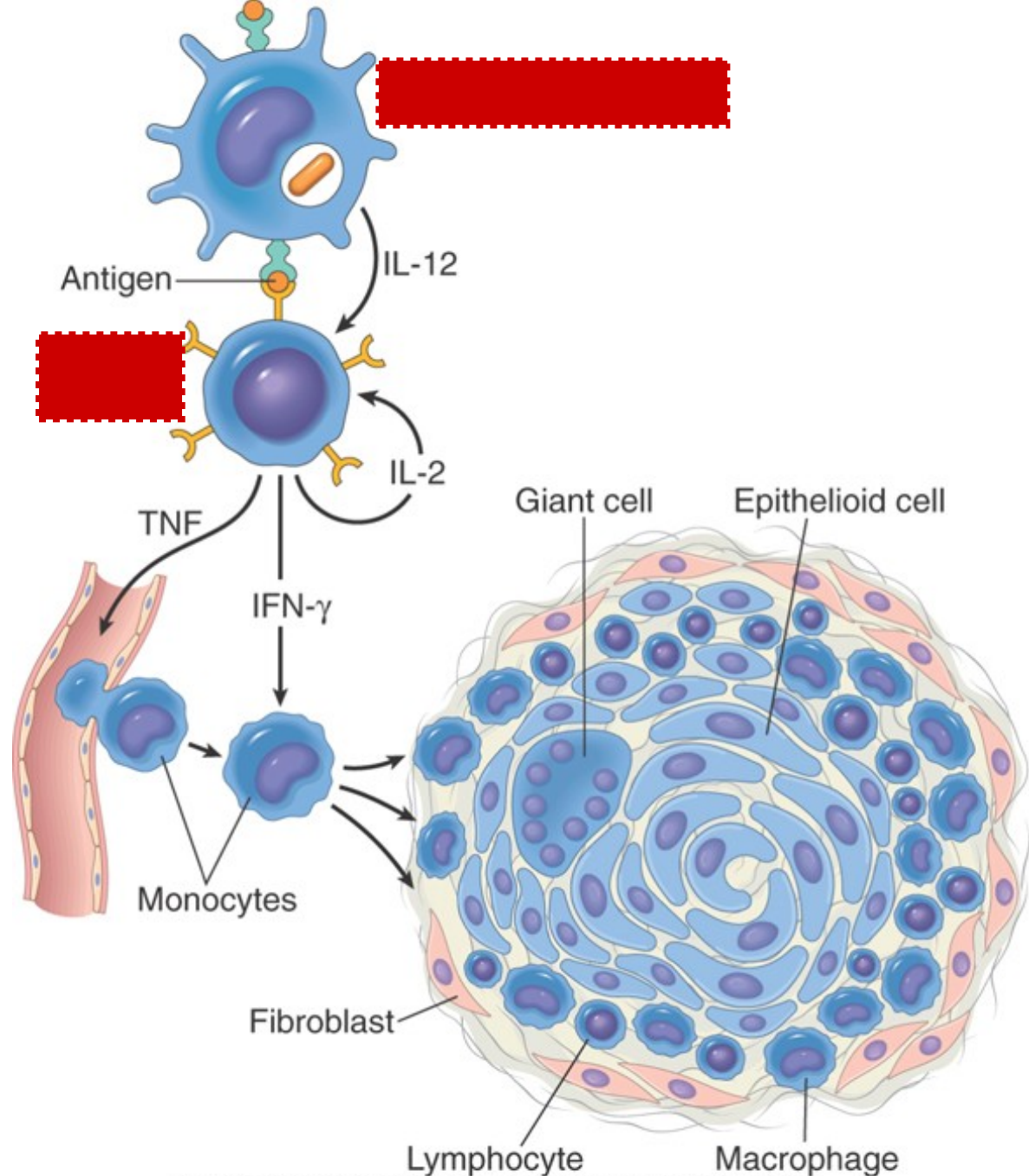
## B. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (>3 weeks)



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*

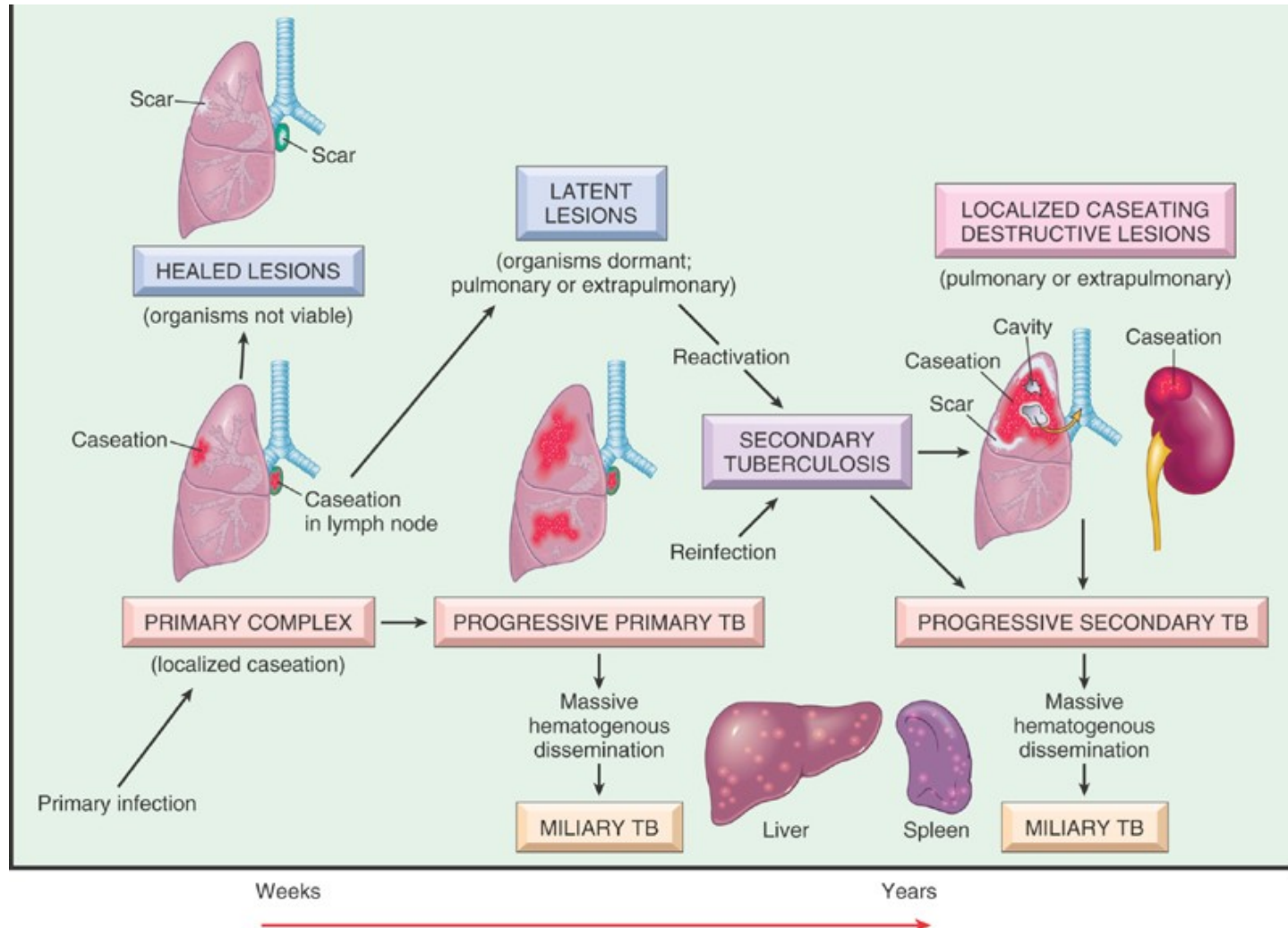
⇒ *šíření lymfogeně a hematogeně*

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

⇒ *u osob, které prodělali 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**

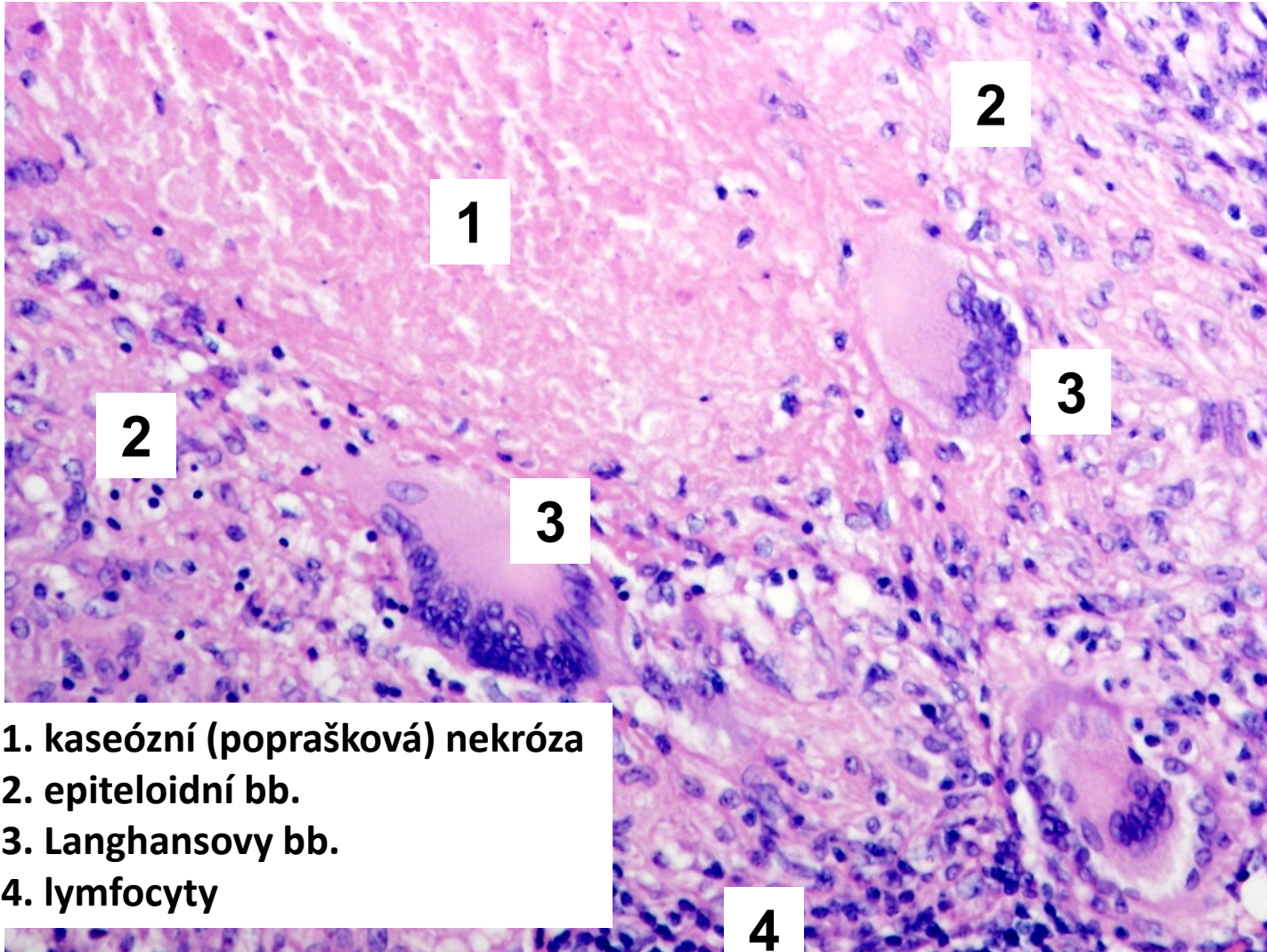
- do LU hilových → paratracheálních → krčních (skrofulóza)

⇒ **hematogenní propagace**

(navazuje na lymfogenní propagaci nebo provalením do cév)

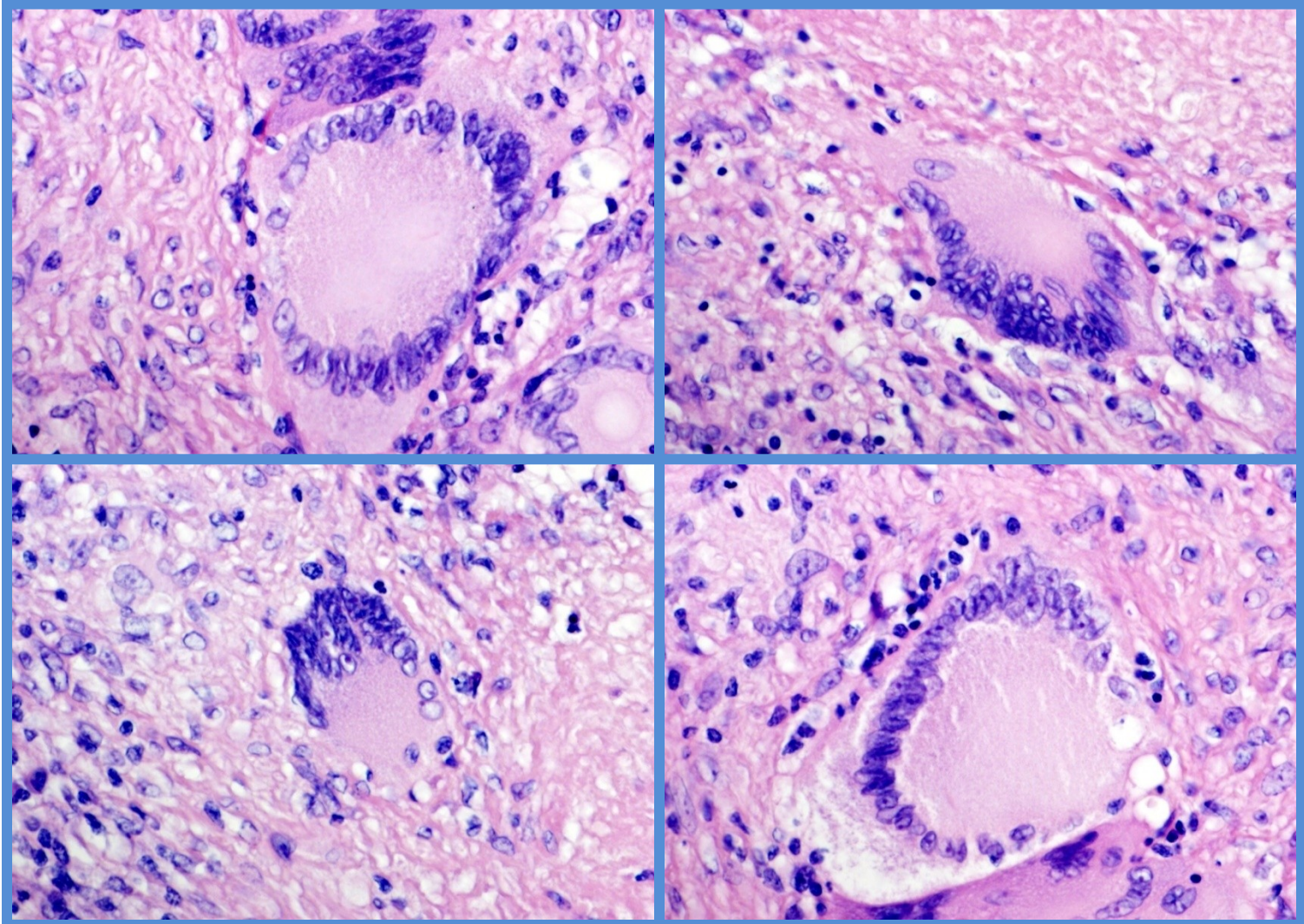
- **Hematogenně rozvoj generalizované miliární tbc** (orgány po celém těle a/nebo plíce; miliární tbc plic a mimoplicní miliární tbc)
- **Generalizovaná velkouzlová forma tbc** (slezina, ledviny..)
- **Systémový hematogenní rozsev tbc do různých orgánů** (leptomeningy (bazilární tbc), apex plíce (Simonovo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



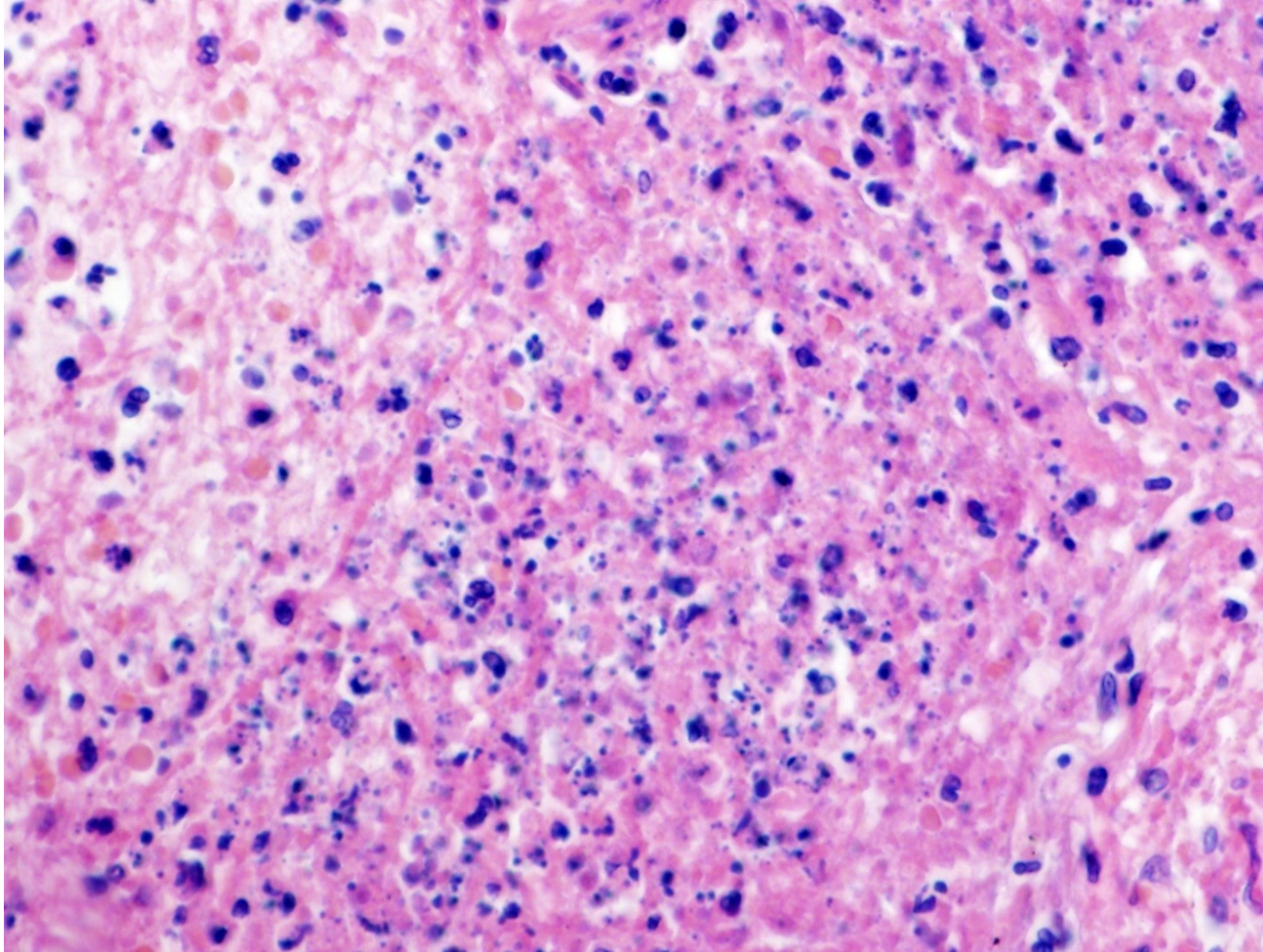


# Postprimární tbc

## (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

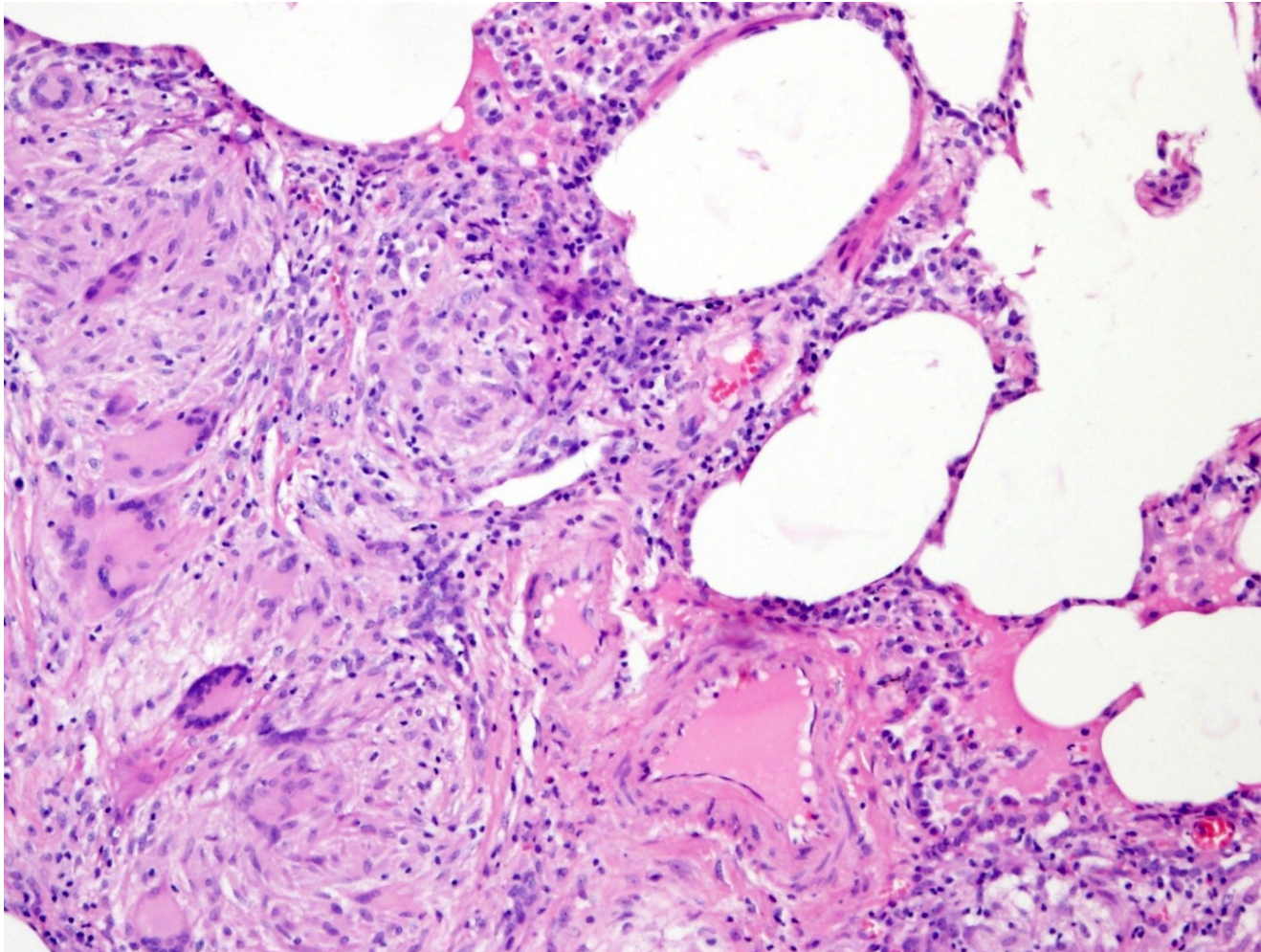
### ⇒ *chronický (multiorgánové projevy)*

- ✘ 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

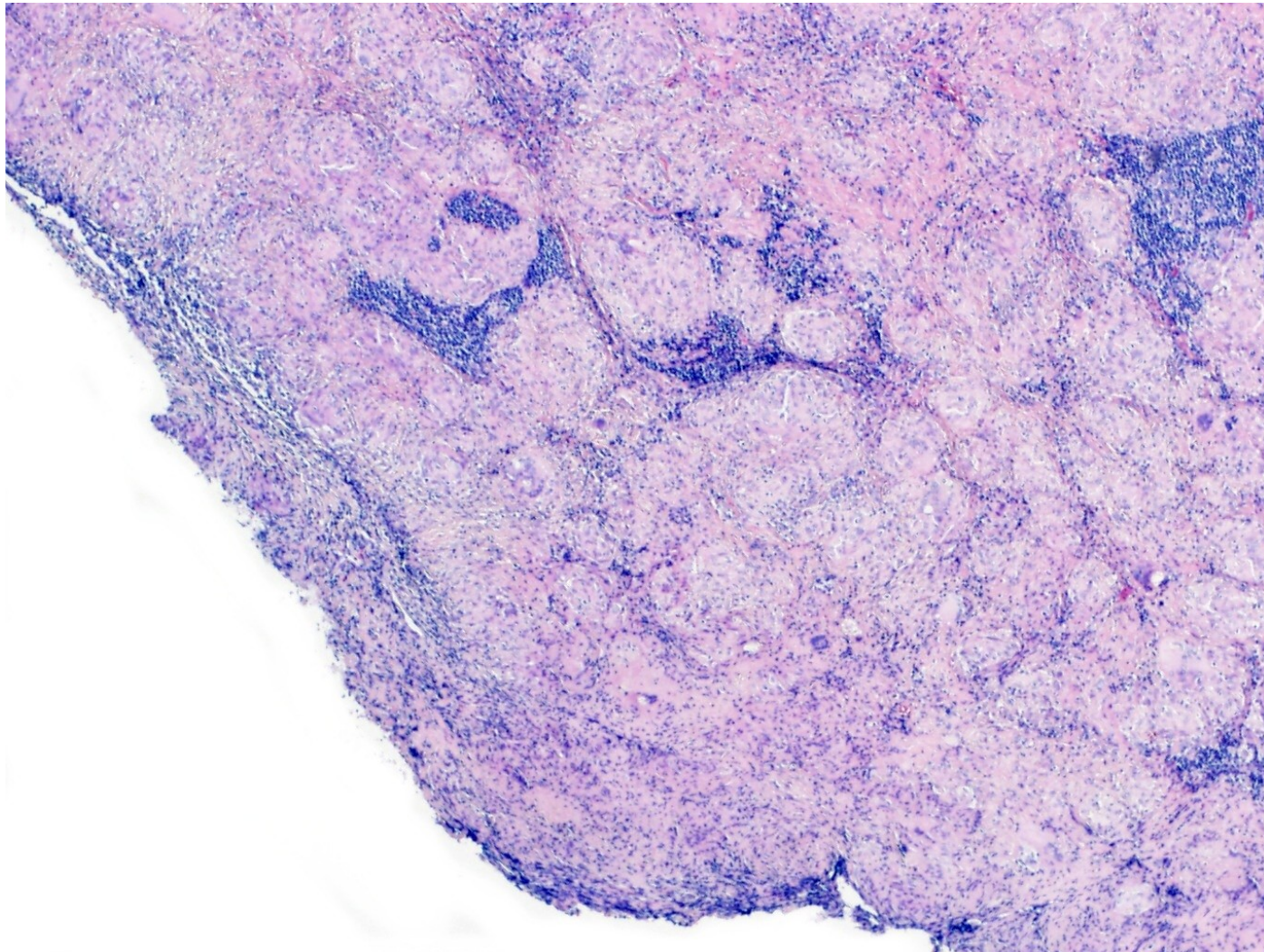
Periferní neuropatie v kombinaci s sarkoidózou svalů, vč. srdce → únavný syndrom a srdeční arytmie

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

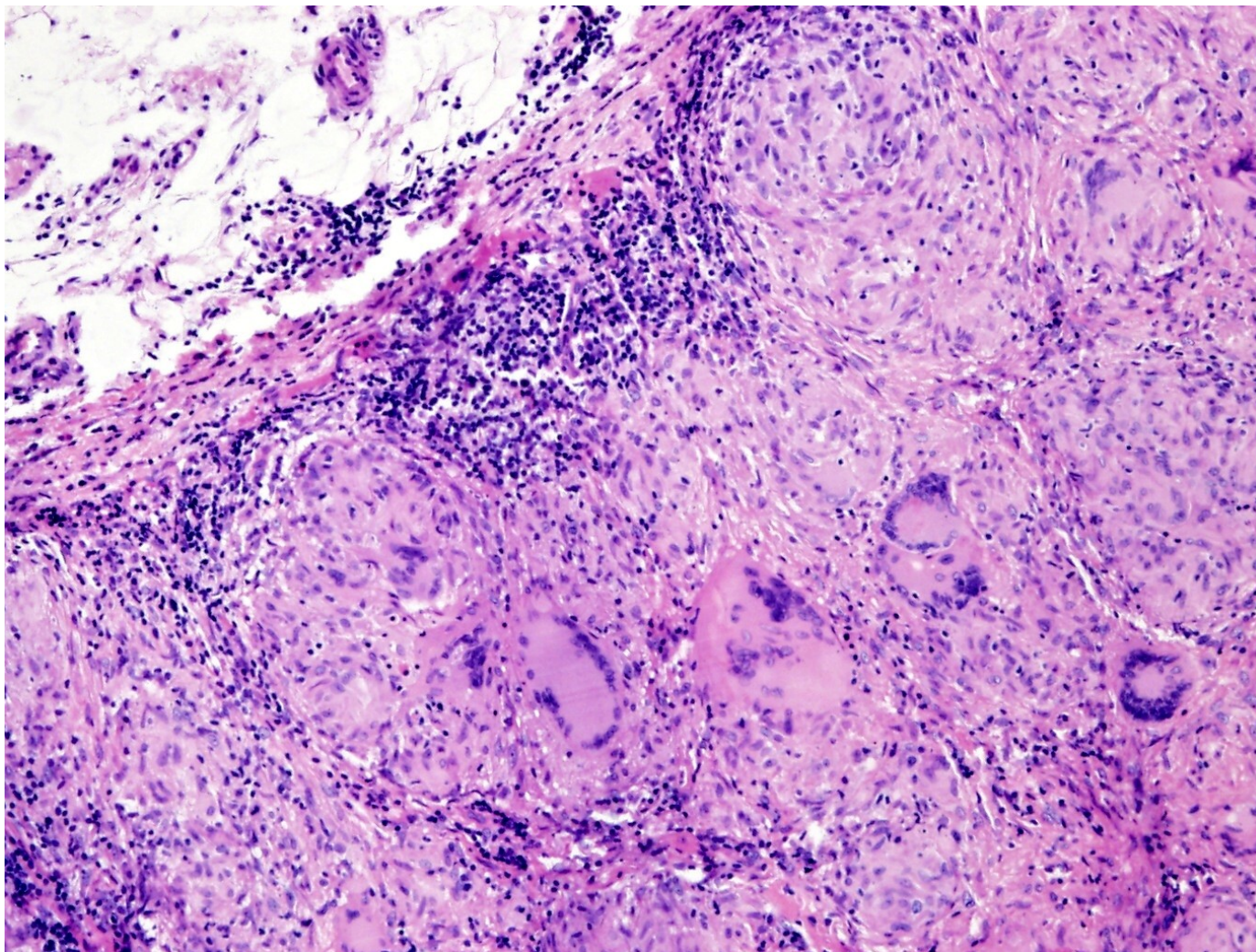
# Sarkoidóza plíce



# Sarkoidóza LU

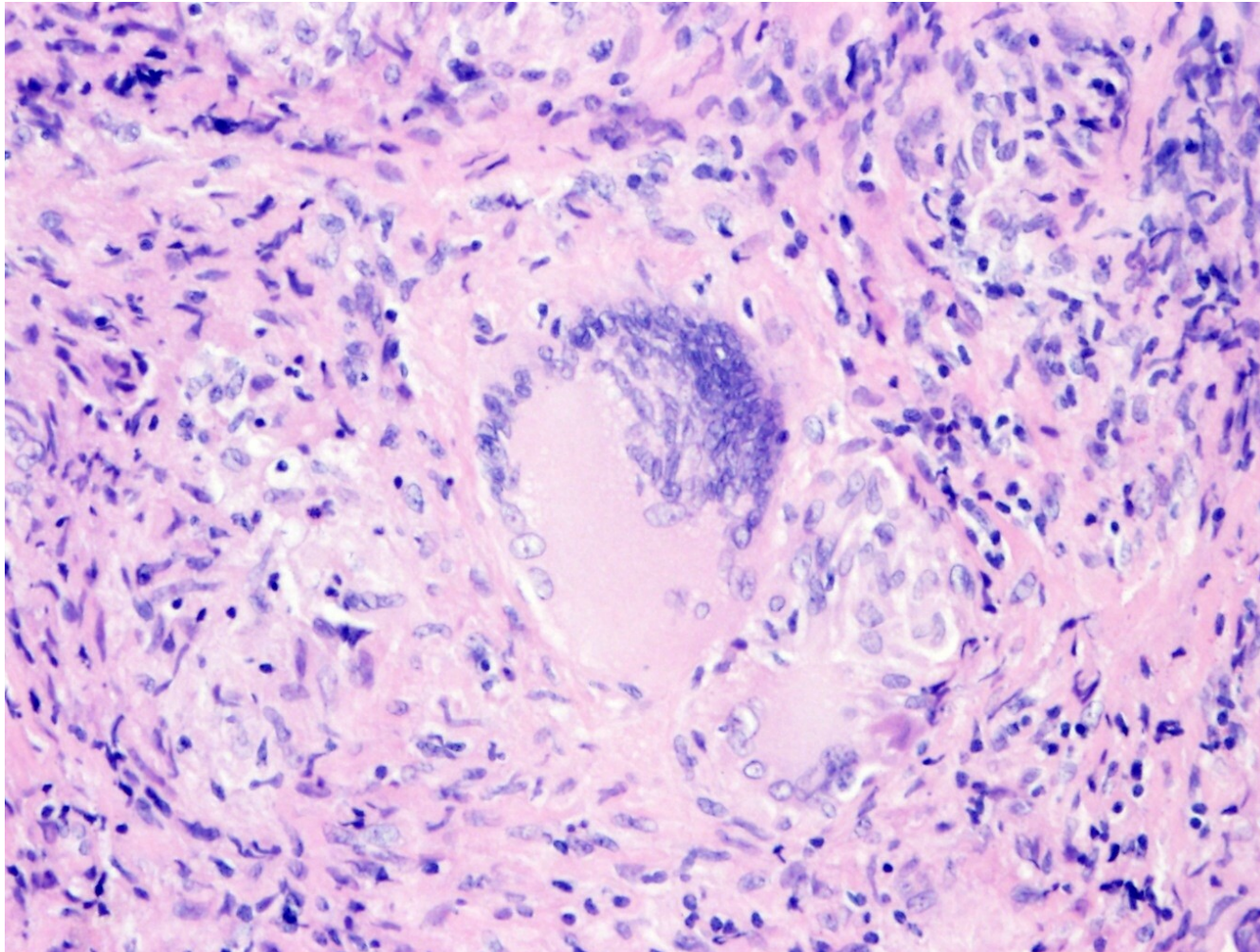


# Sarkoidóza LU





# 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

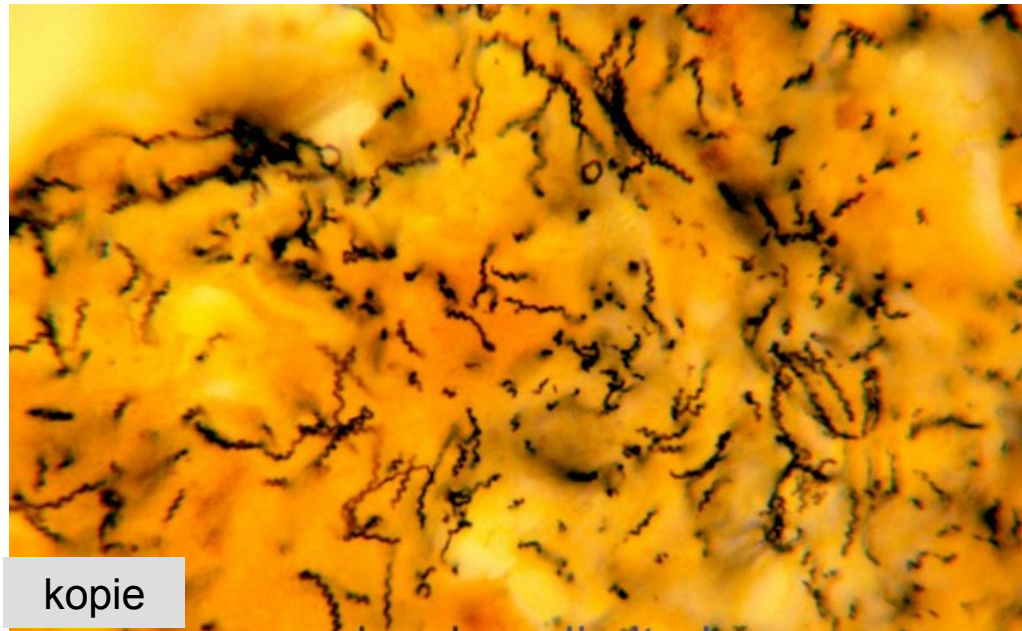
### ⇒ *sekundární*

- 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

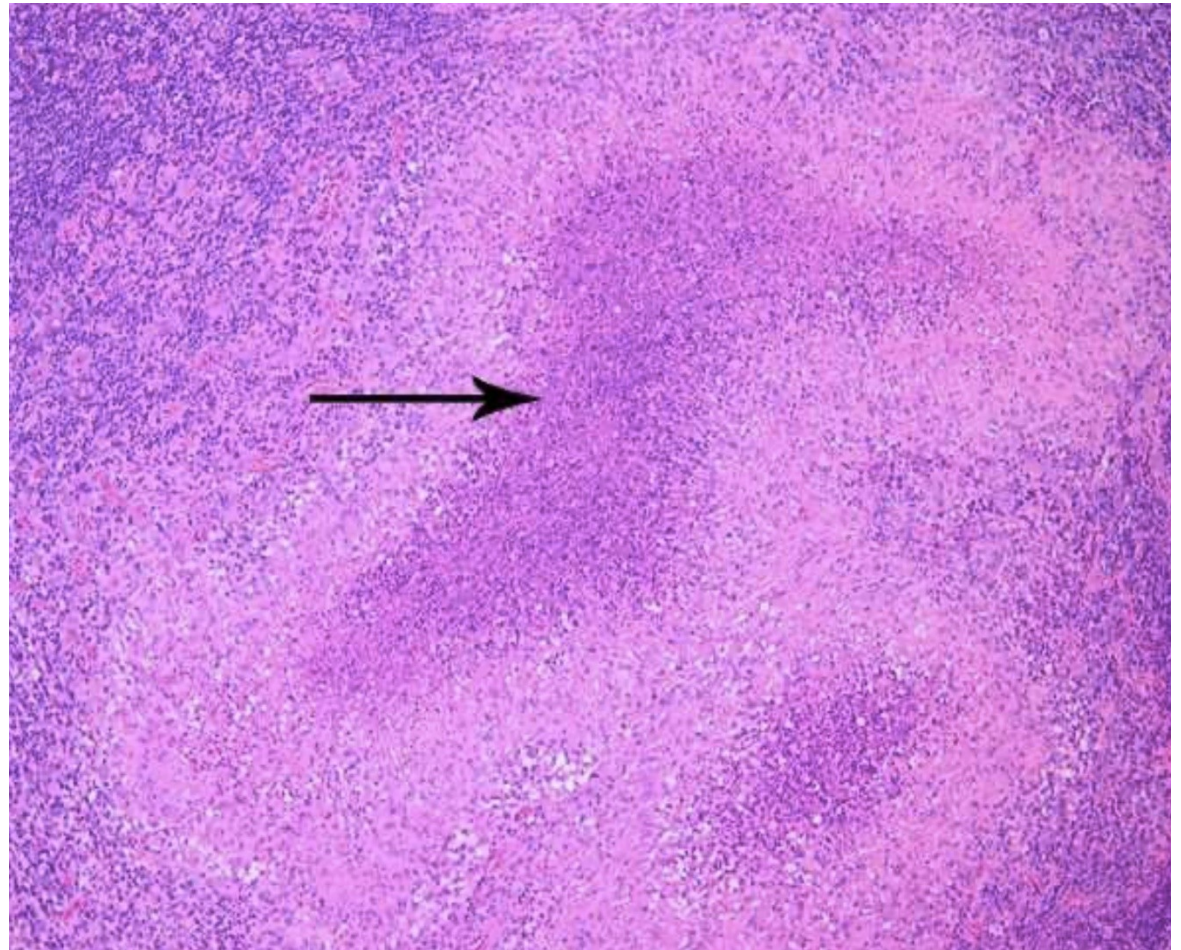


# Nemoc z kočičího škrábnutí

- ✗ 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 infekce) na ruce, krku, obličeji
- ✗ 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 měsíců
- ✗ u imunokompromitovaných jedinců způsobuje další onemocnění (bez granulomatózně hnisavého zánětu):  
endokarditida, pelióza jater a sleziny, bacilární angiomasóza, 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 dřeň, 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

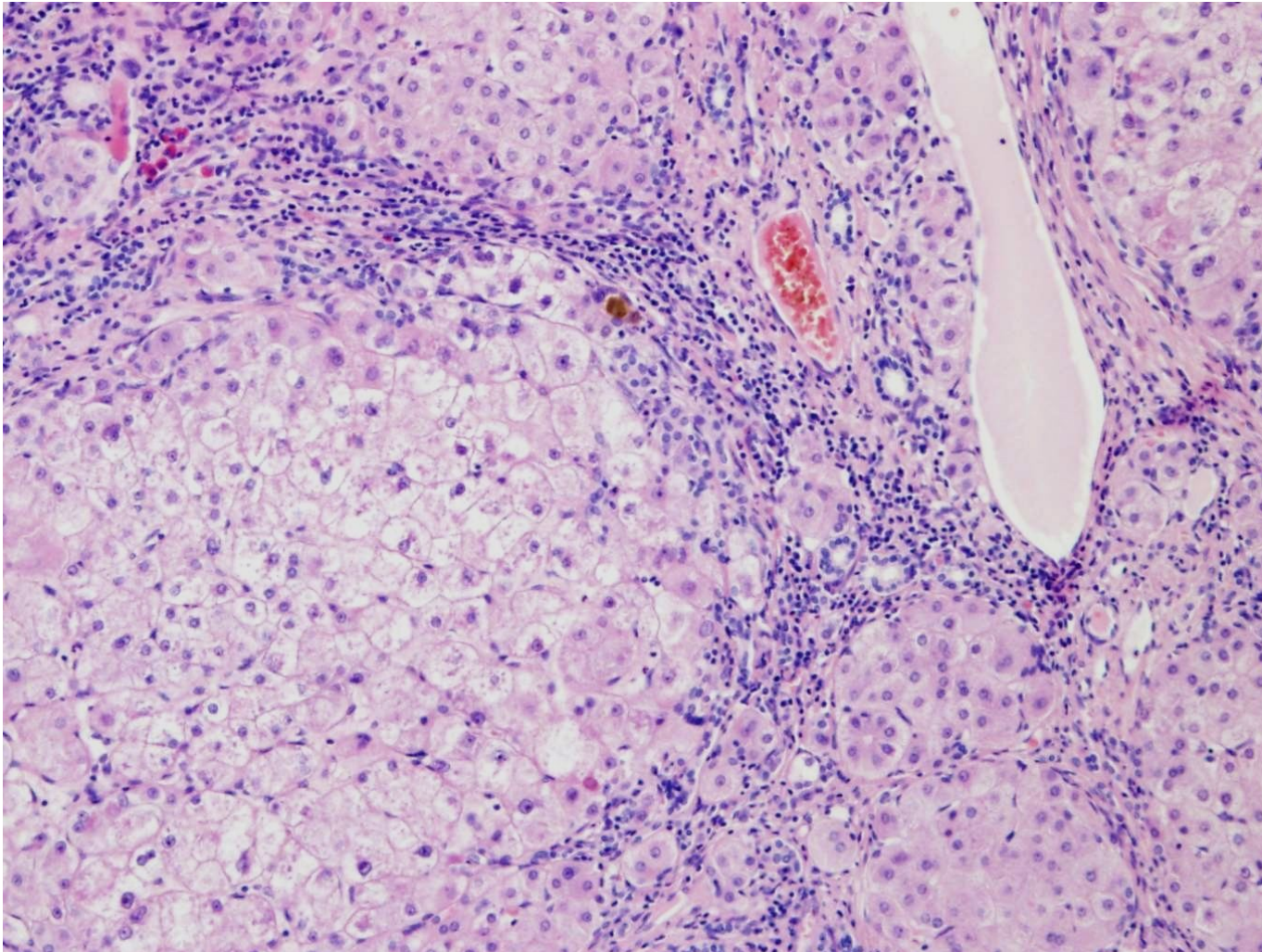
## ✗ **chronická hepatitis → jaterní cirhóza**

- ⇒ 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

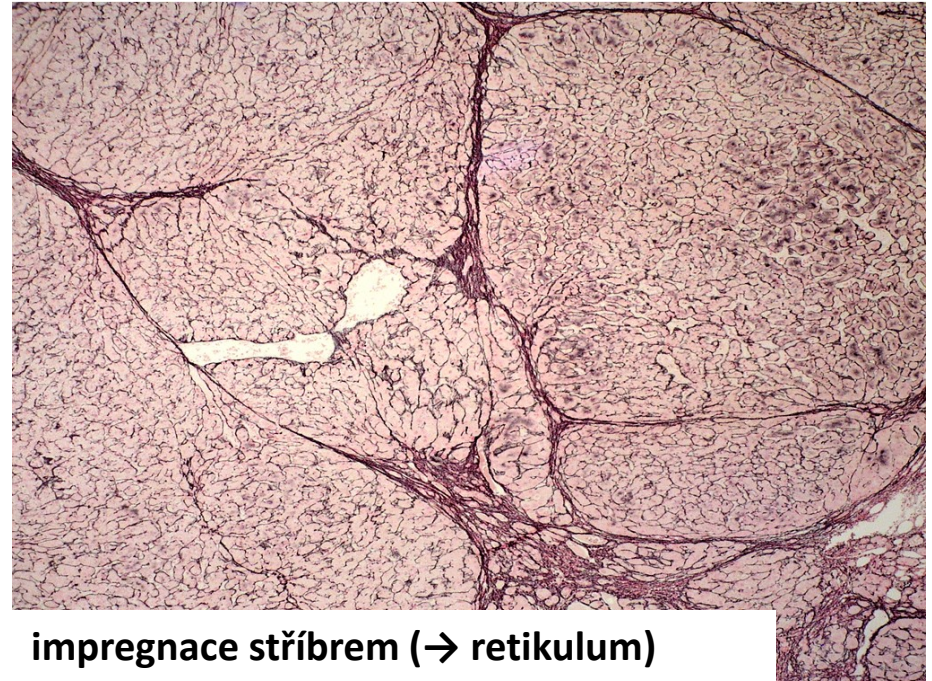
# Jaterní cirhóza – uzlovitá přestavba



# Jaterní cirhóza - pseudolobuly, chronický zánět, cholestáza



# Jaterní cirhóza – pseudolobuly

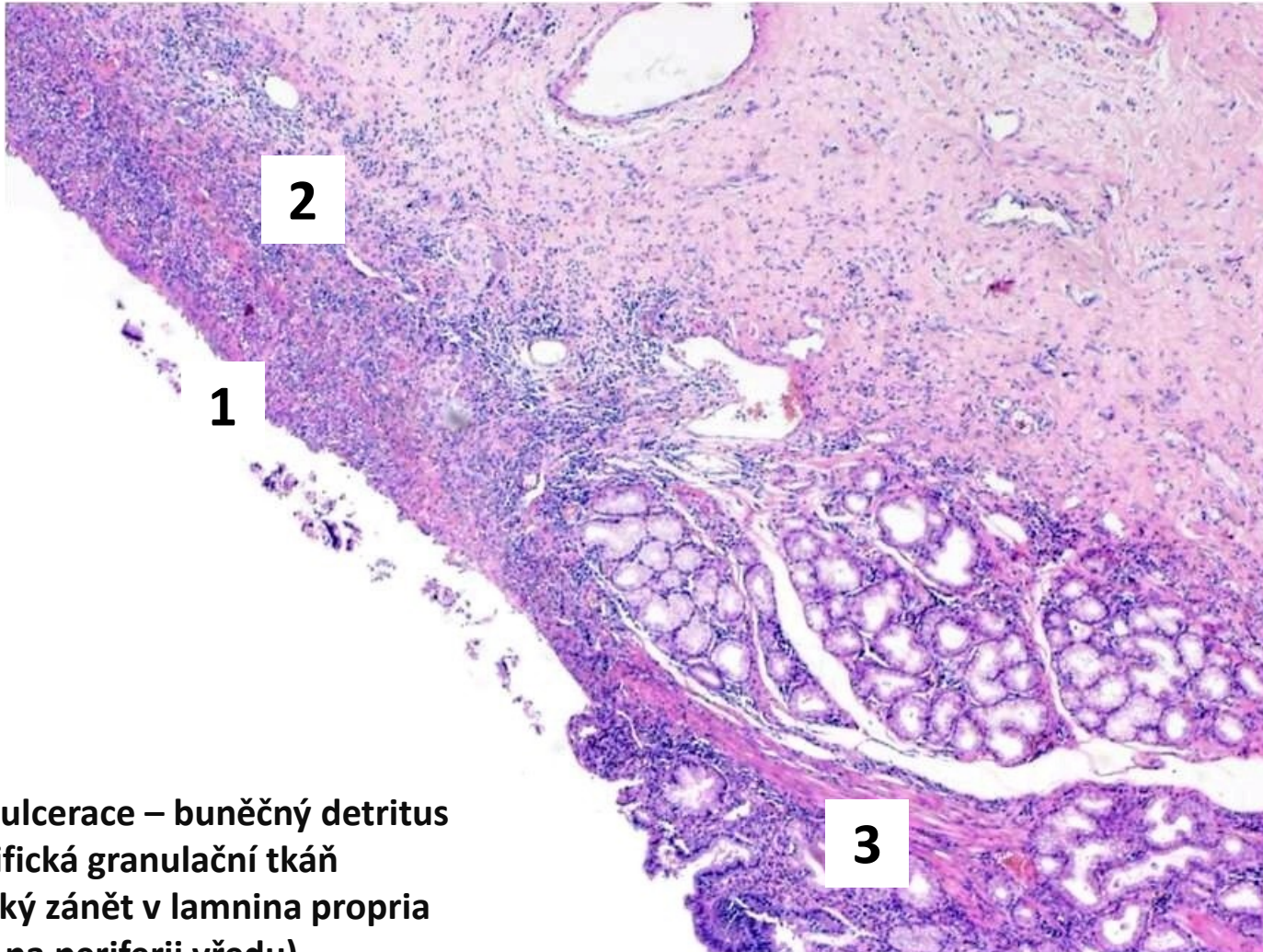


# Příklady regenerace a reparace

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

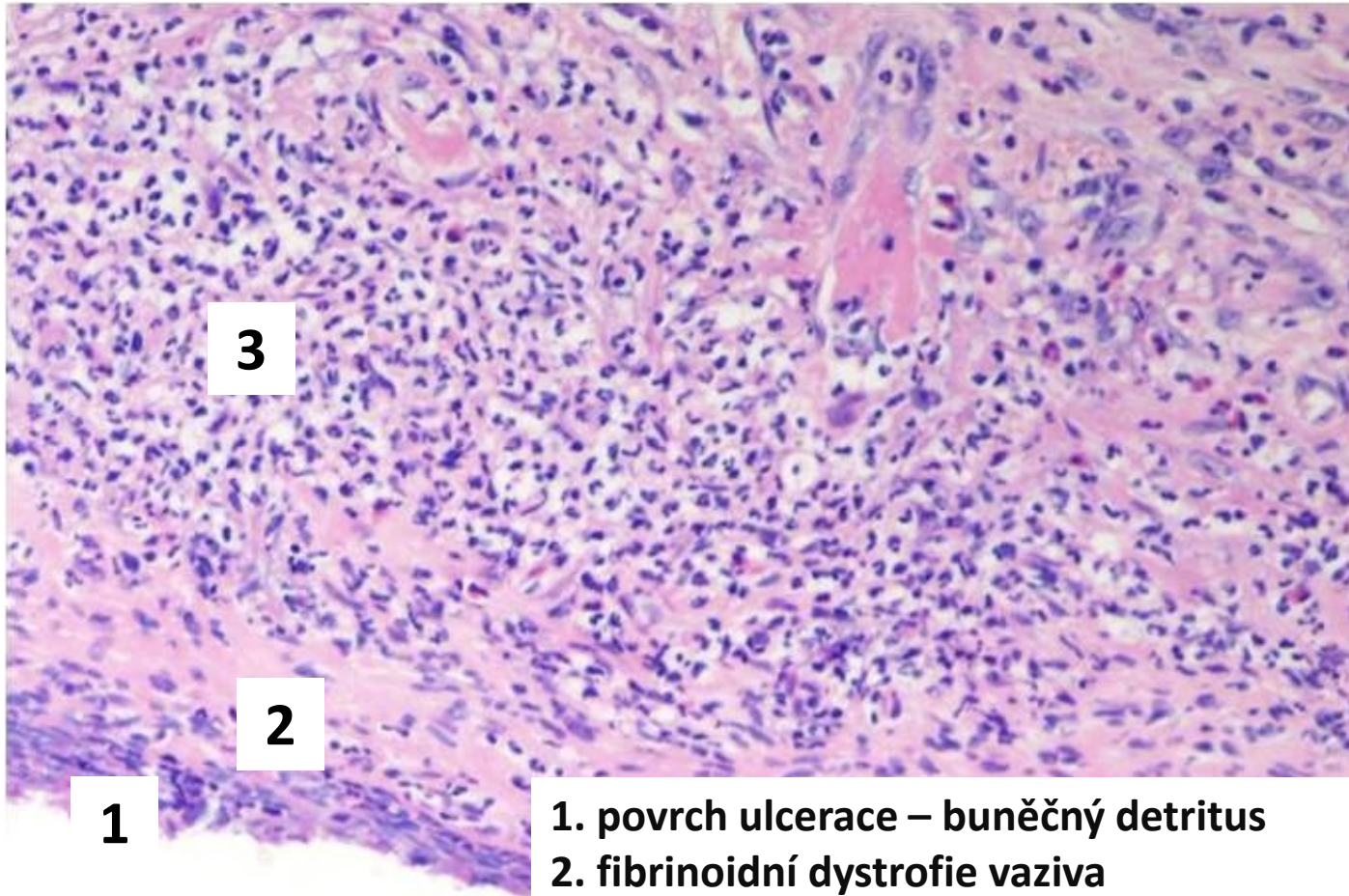
- ⇒ *nejčastěji vzniká v terénu chronické aktivní gastritidy (asociované s infekcí Helicobacter pylori)*
- ⇒ *makro ulcerace s navalitymi okraji*
- ⇒ *na povrchu vrstvička fibrinoidní nekrózy a buněčného detritu → nespecifická granulační tkáň (zánětlivě celulizovaná)*
- ⇒ *při hojení granulační tkáň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

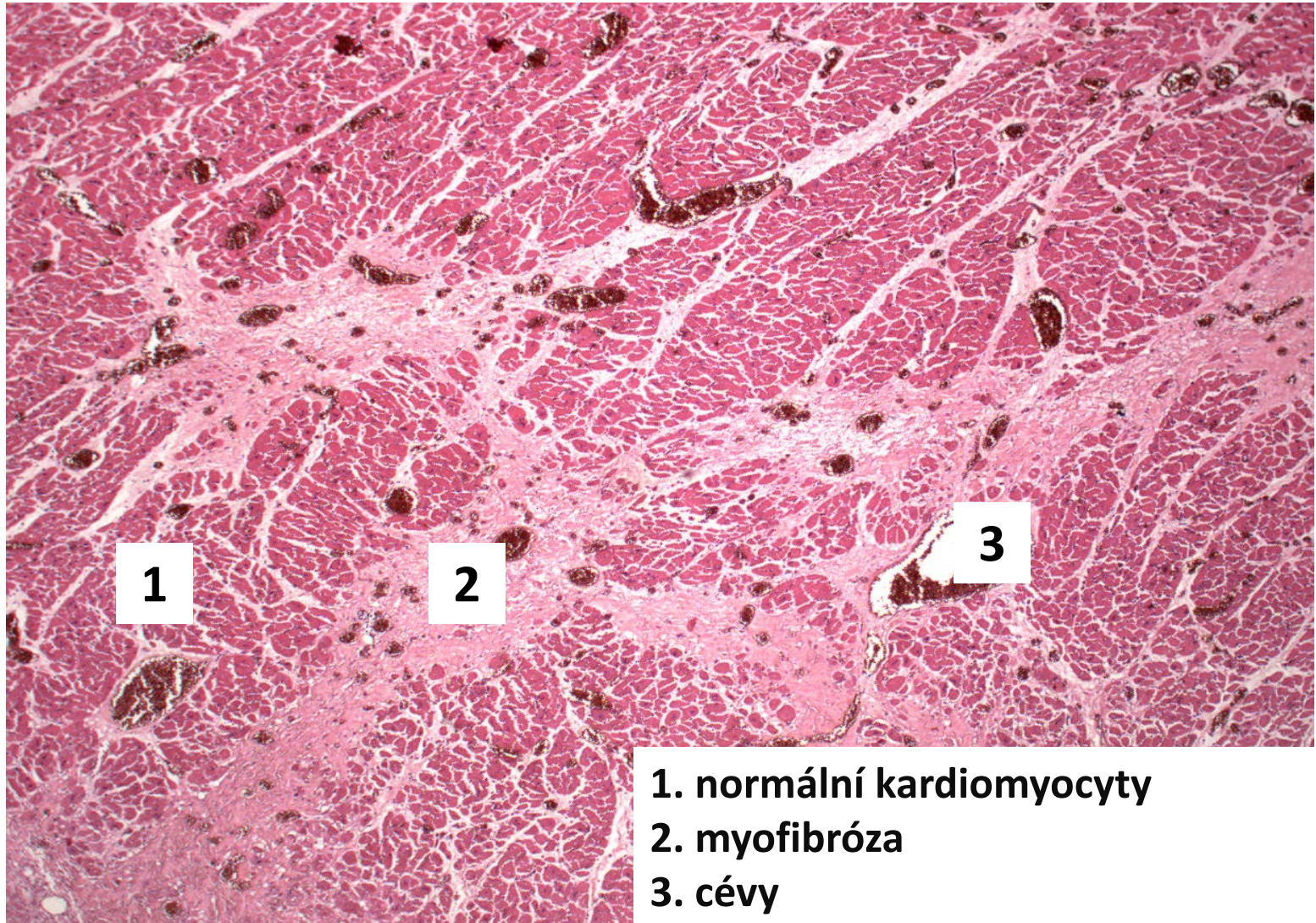
⇒ *opakované ischemie myokardu (kratšího trvání / menšího rozsahu než je třeba pro rozvoj infarktu) → myomalacie, které se hojí jizvou → disperzní myofibróza → splývající myofibróza*

⇒ *poznámka:*

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



# Splývající myofibróza myokardu



1

2

3

1. normální kardiomyocyty
2. myofibróza
3. cévy

# 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)

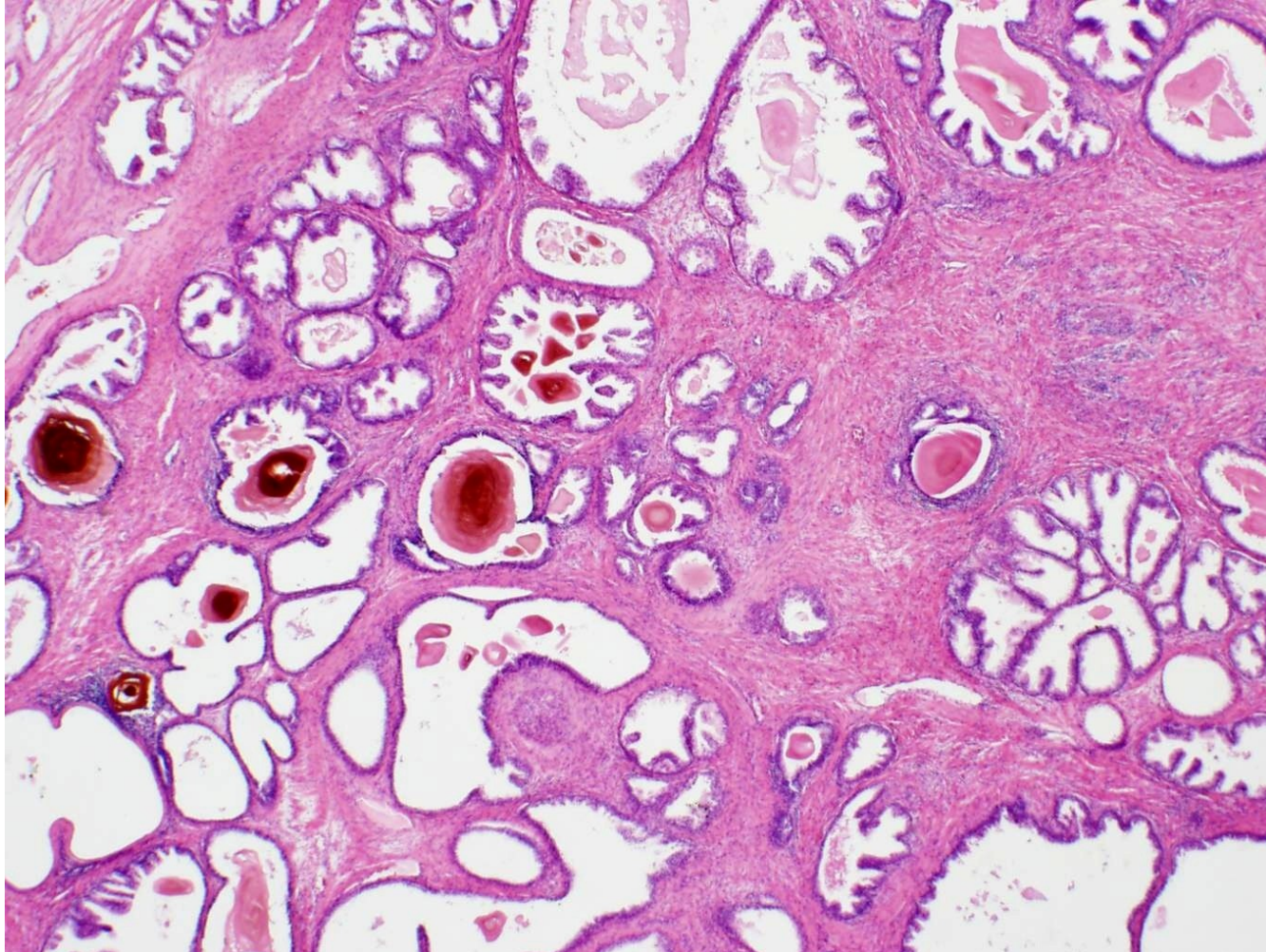
# Hyperplázie

- ✘ 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)***

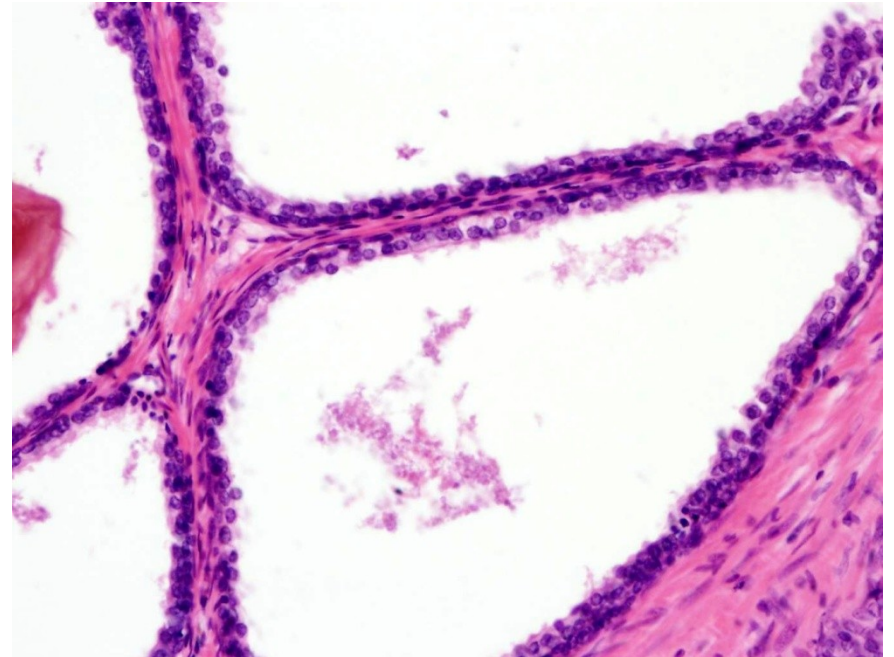
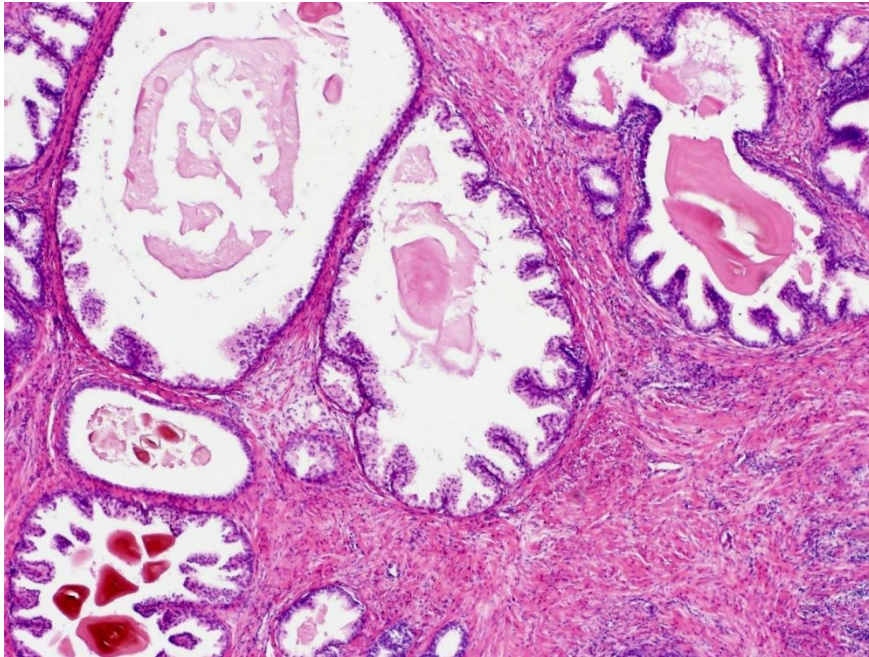
# Benigní hyperplázie prostaty

- ✗ 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“)*

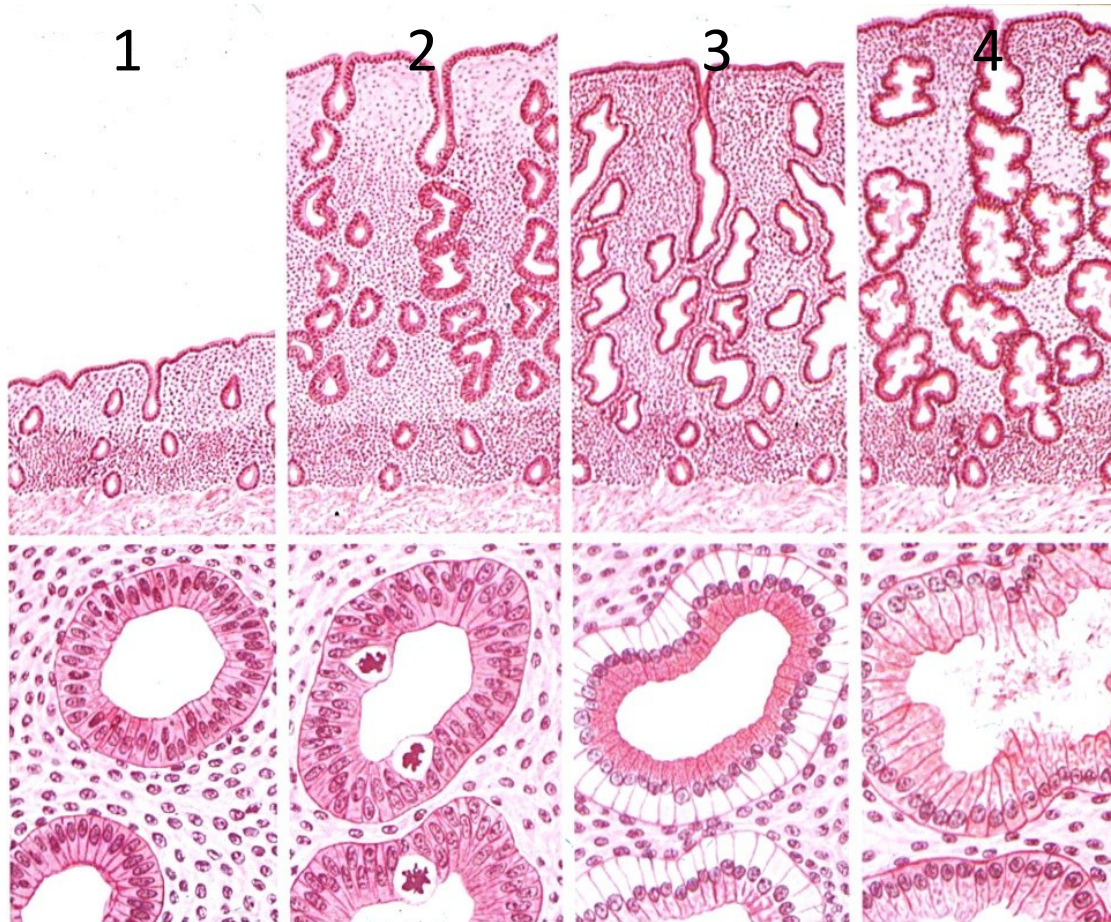
- typická
- atypická (s cytonukleárními atypiami)

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

- typická
- atypická (s cytonukleárními atypiami)

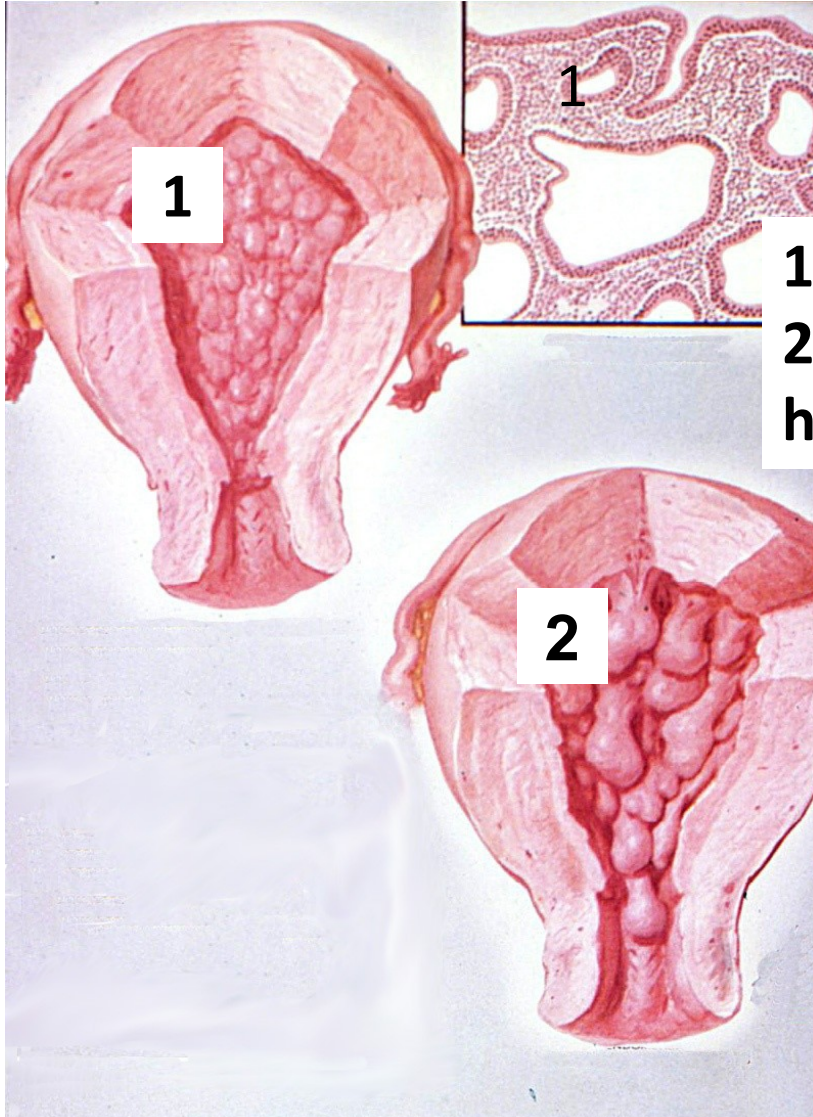


# Endometrium, menstruační cyklus



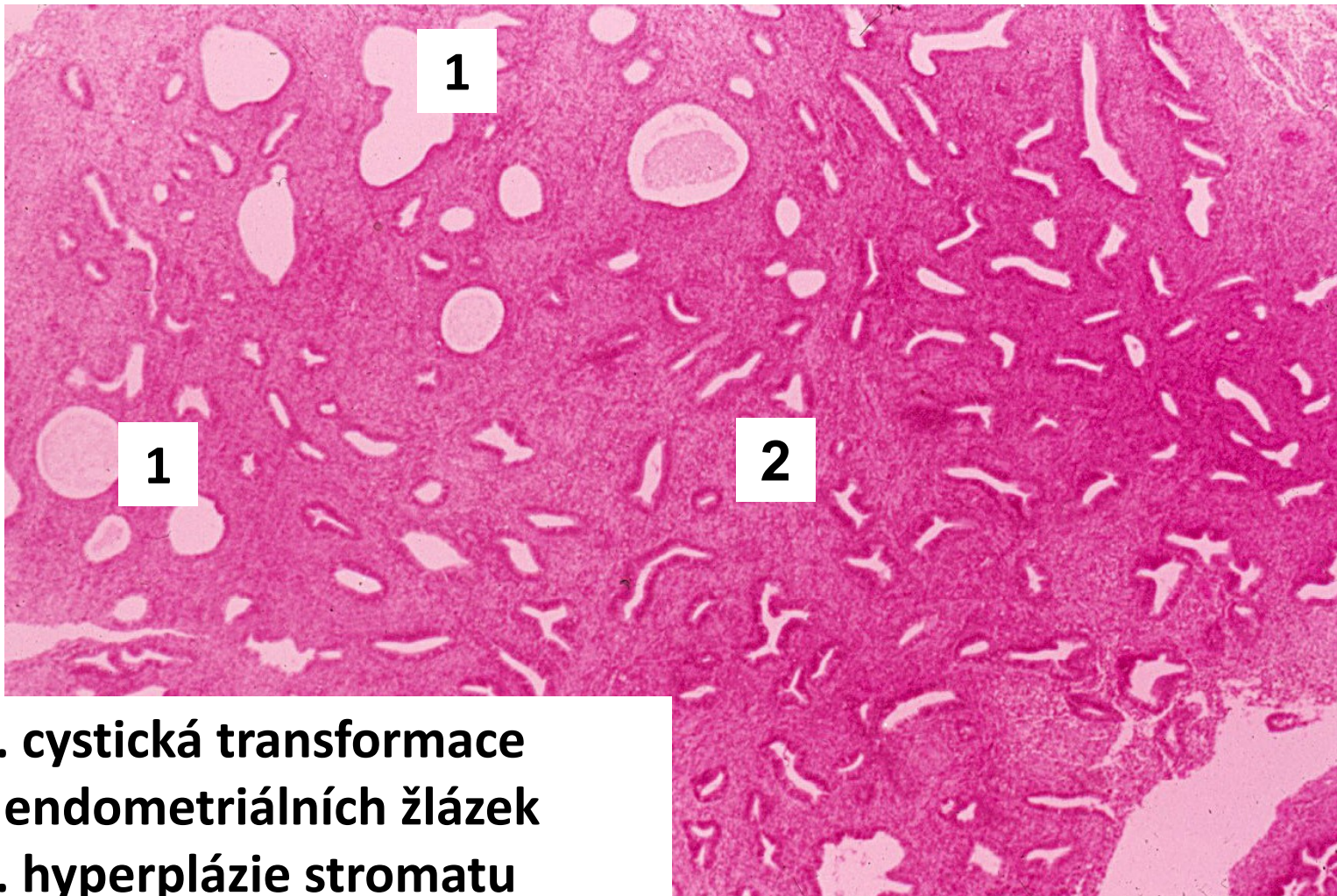
1. časná proliferace
2. pozdní proliferace
3. časná sekrece
4. pozdní sekrece

# Hyperplastické endometrium



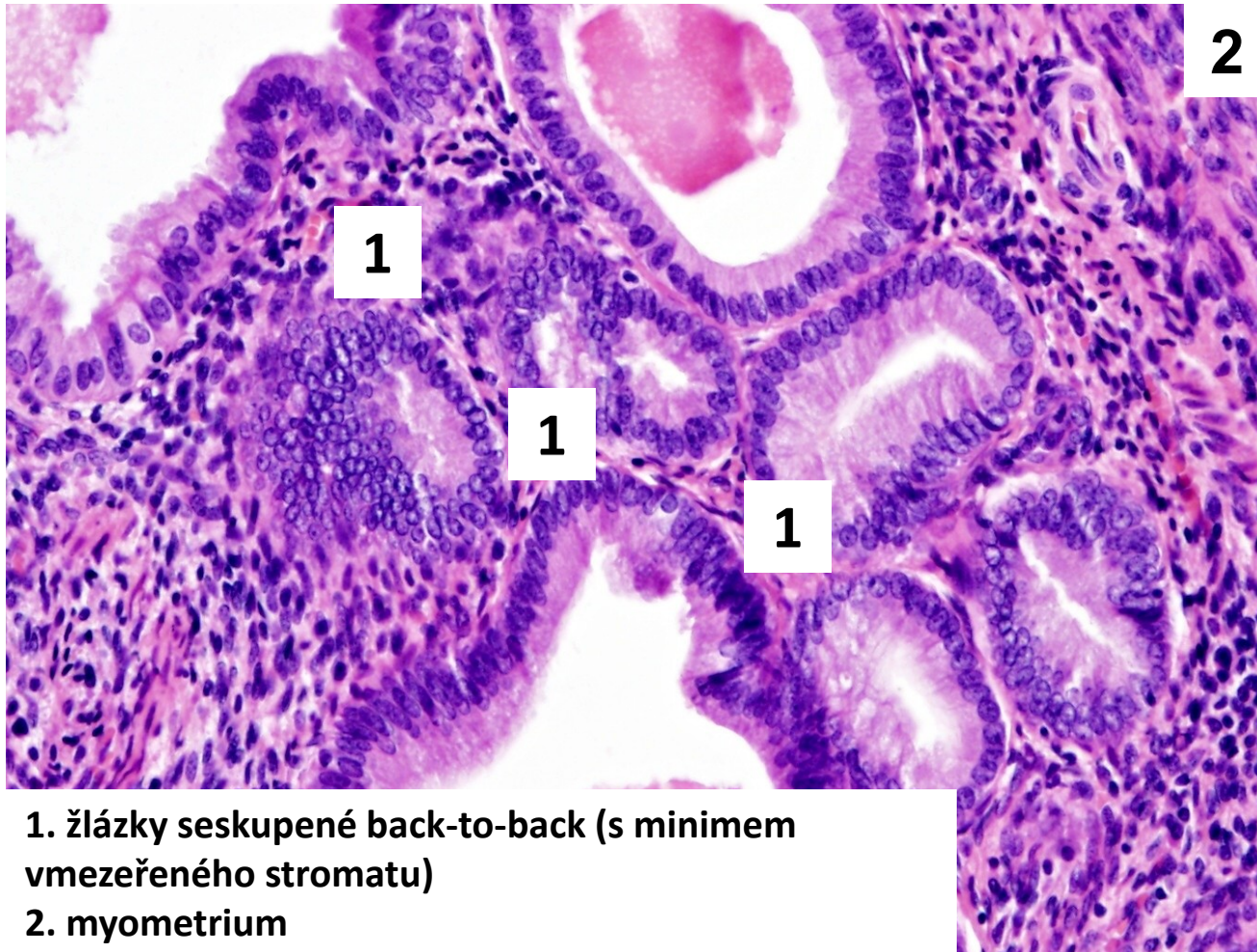
1. hyperplastické endometrium
2. polypózní endometriální hyperplazie

# Hyperplastické endometrium: prostá hyperplázie



1. cystická transformace endometriálních žlázek
2. hyperplázie stromatu

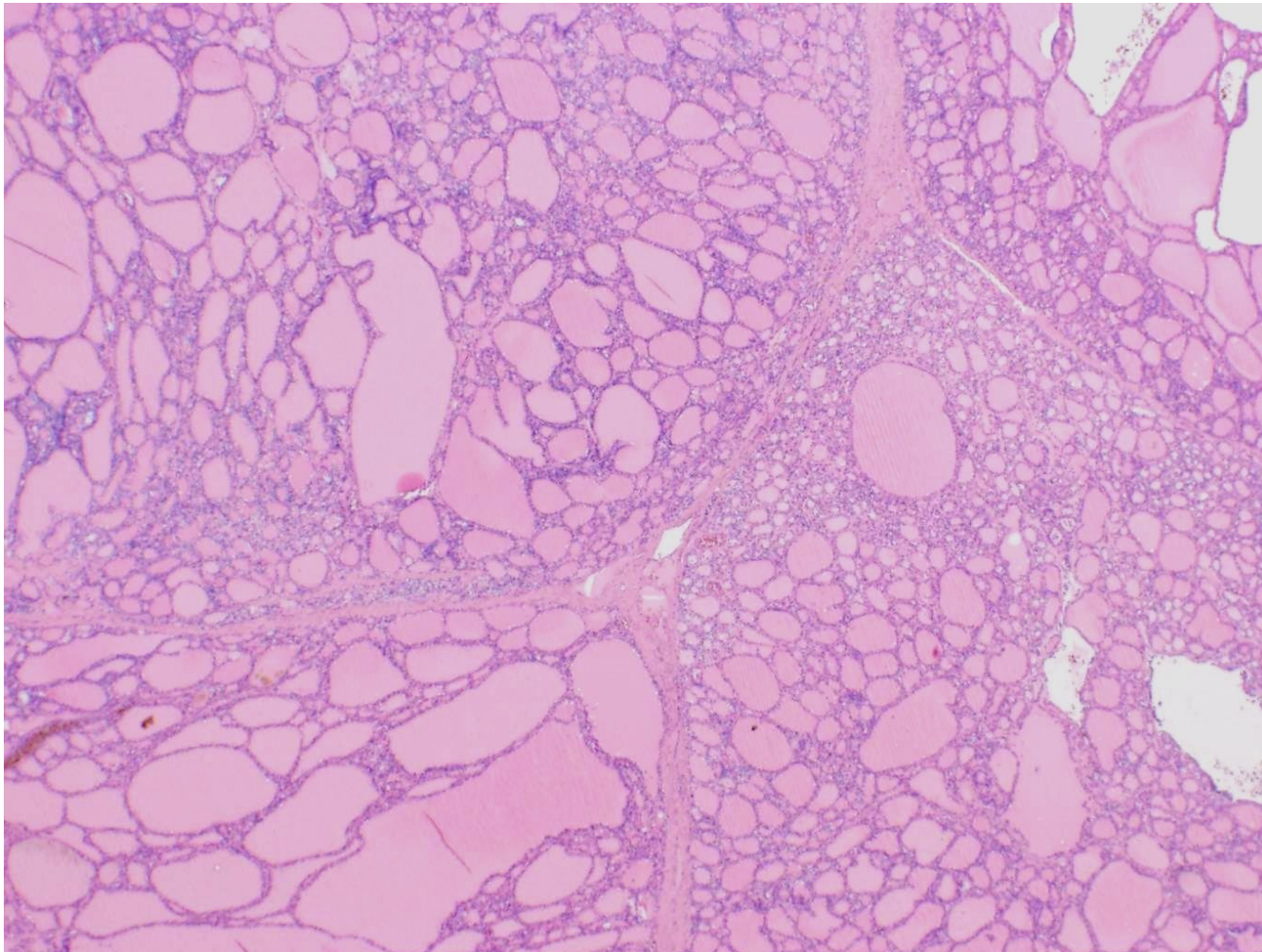
# Hyperplastické endometrium: komplexní hyperplázie



# 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

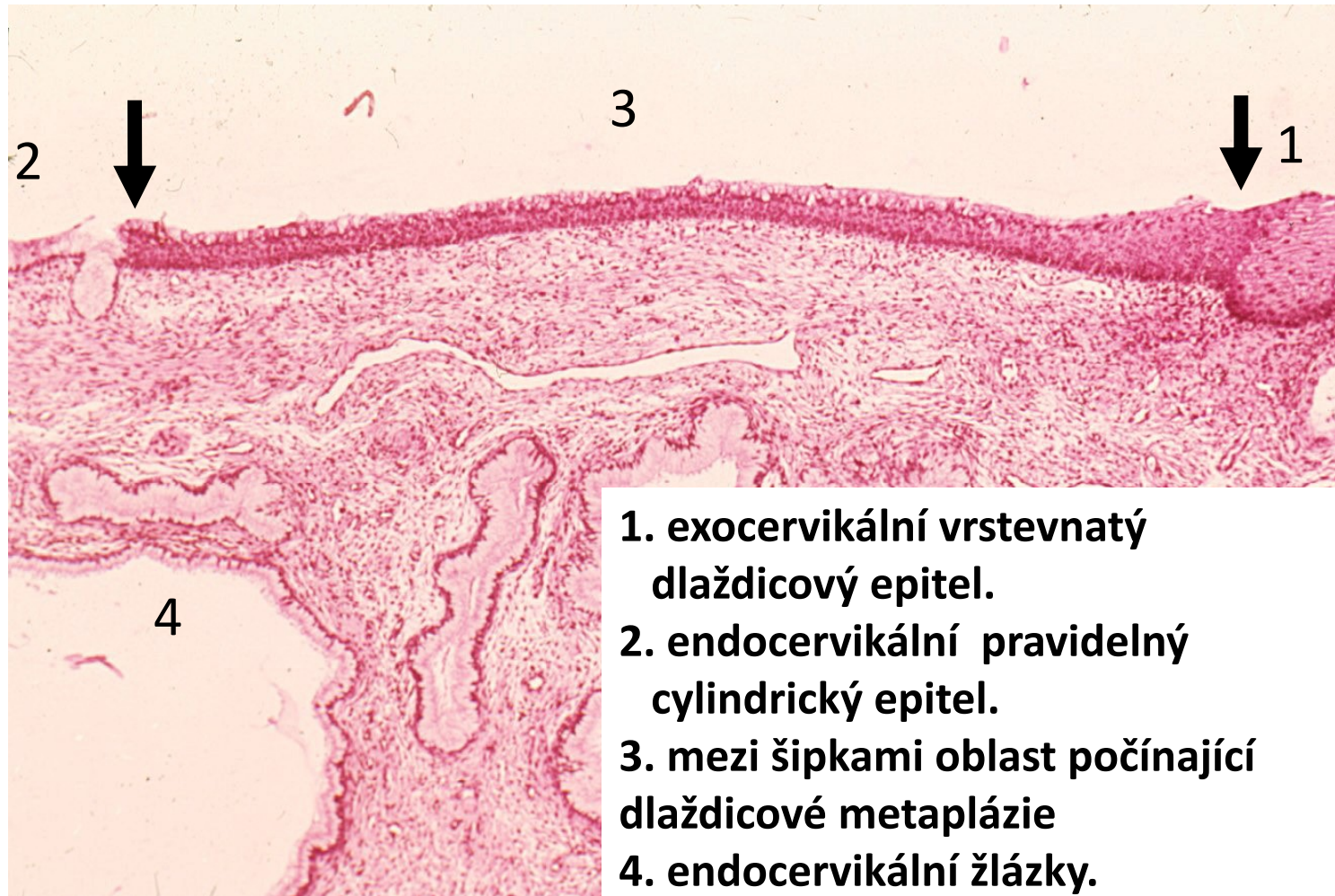
dlaždicobuněčná metaplazie → dysplazie → dlaždicobuněčný karcinom

intestinální metaplazie distálního jícnu = Barrettův jícen → dysplazie → adenokarcinom

- ✘ **mezenchymální:**

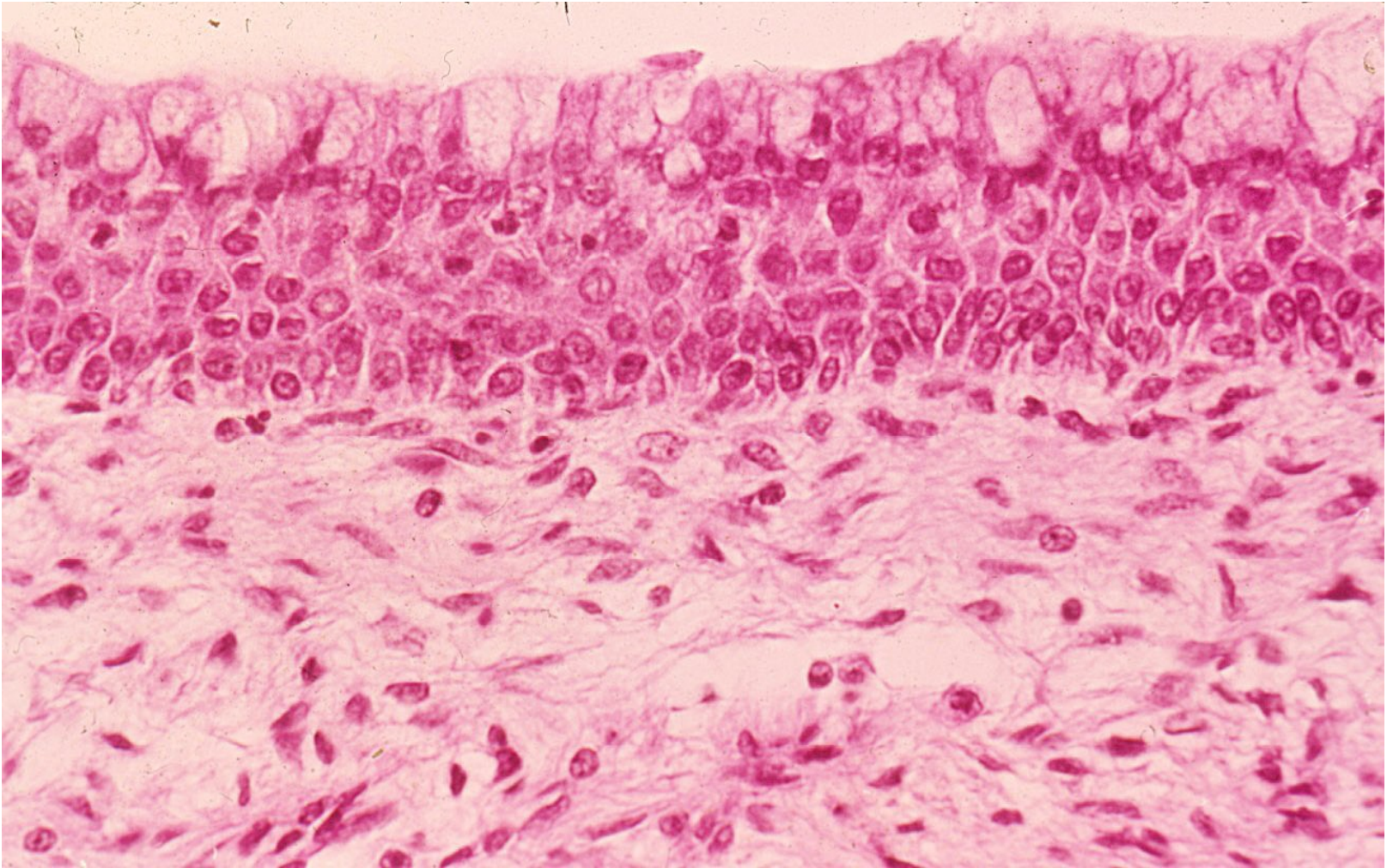
- ⇒ *myositis ossificans* (v kosterní svalovině často po traumatu, krvácení)
- ⇒ *kostní metaplázie* (plicní tkáň, epitheliální nádory)

# Počínající dlaždicová metaplázie cylindr.epitelu čípku

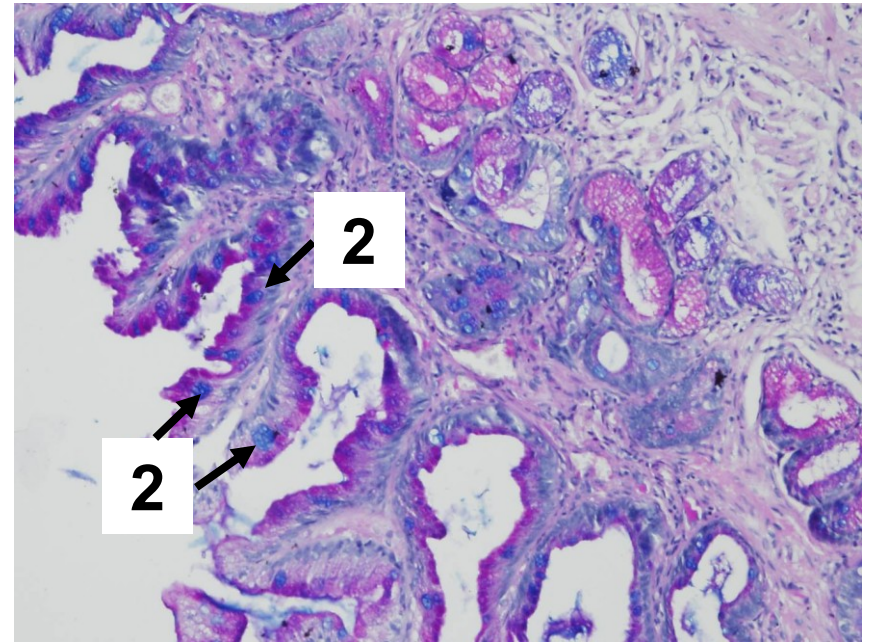
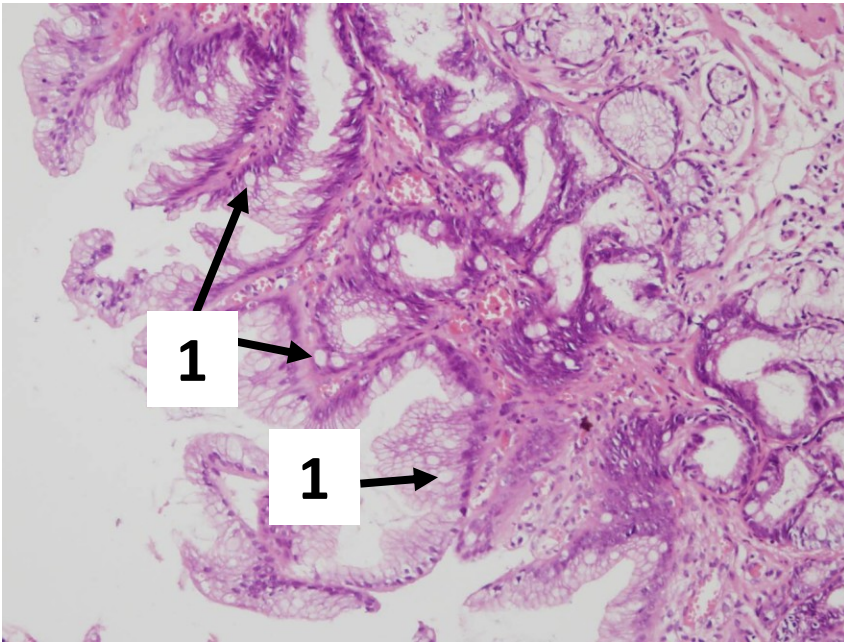




# Počínající dlaždicová metaplázie cylindr.epitelu čípku

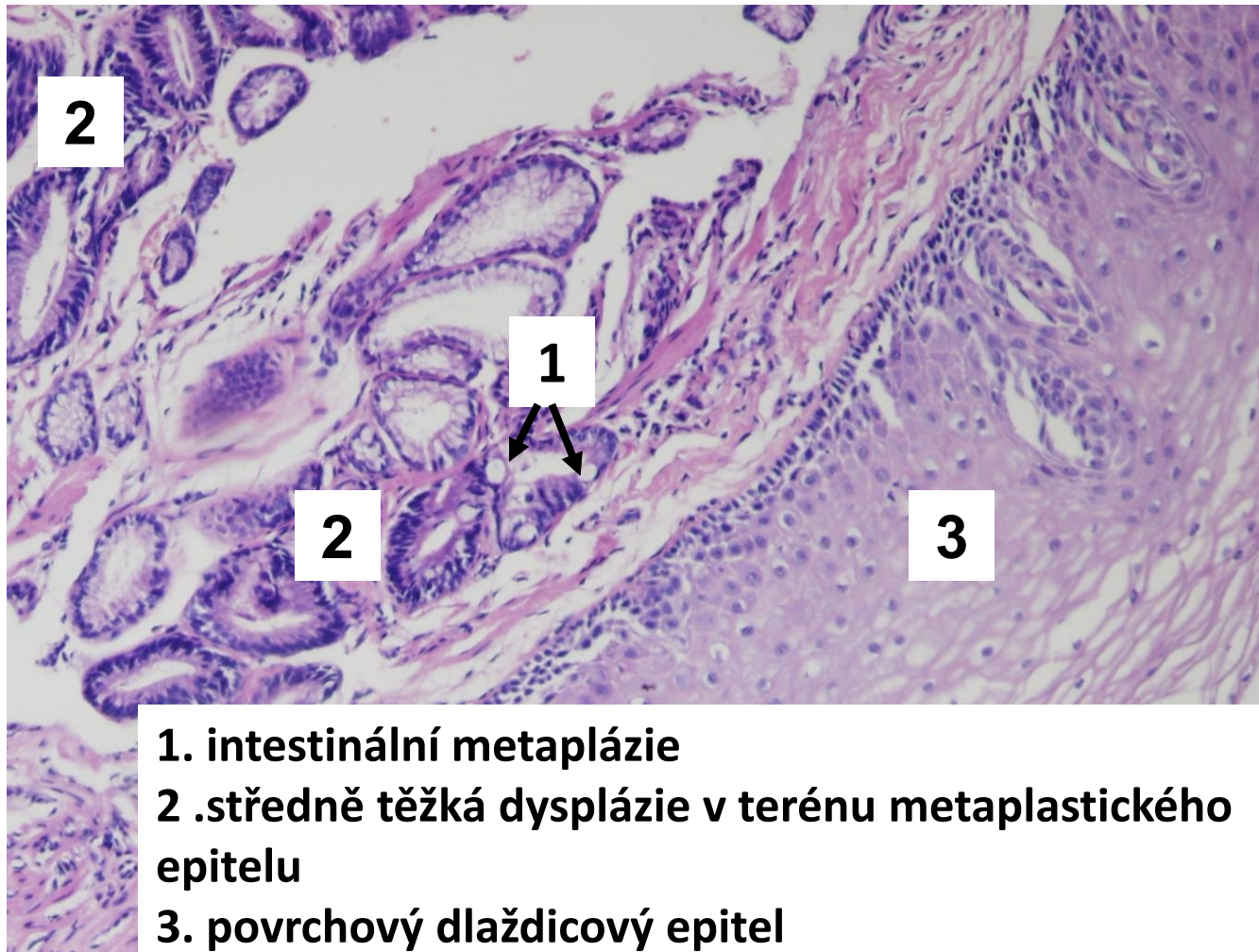


# Barettův jícn



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

# Barettův jícen



# 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

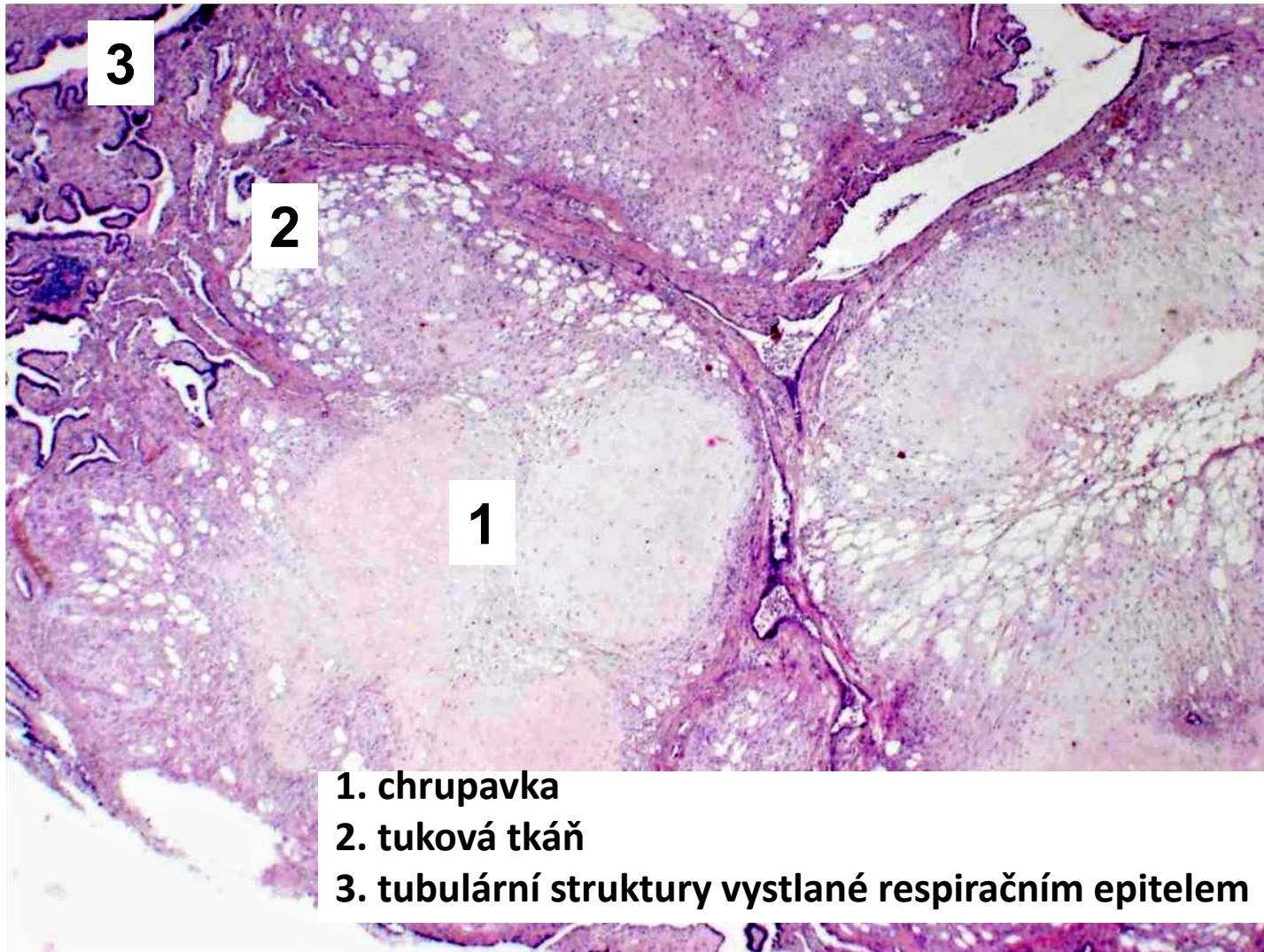
### ✘ **choristie (choristom)**

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

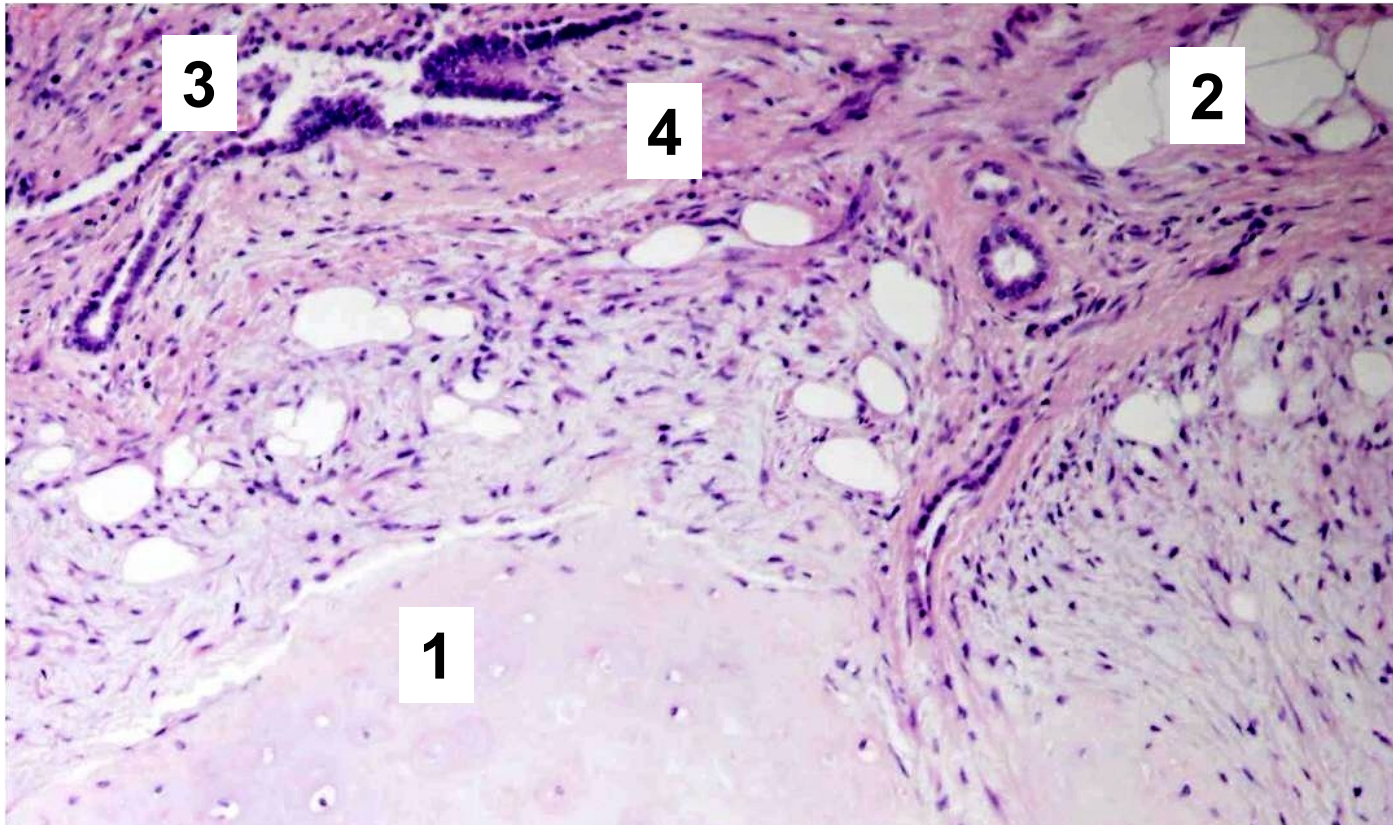
### ✘ **hamarcie (hamartom)**

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

# Chondrohamartom plic



# 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

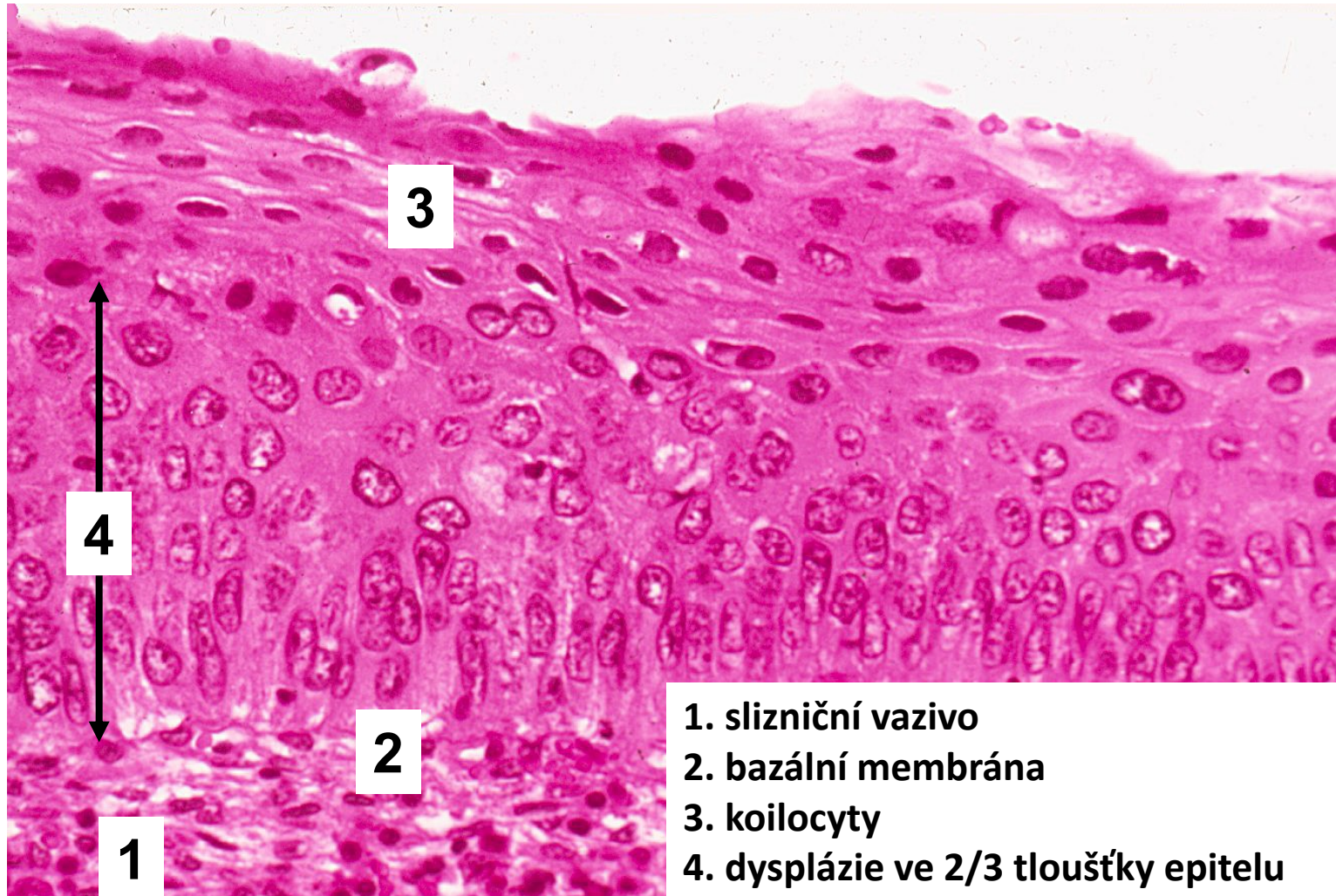
⇒ *klasifikace:*

- **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 tkáně
- ⇒ 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
<b>Struktura</b>	Podobná normálním buňkám	Abnormální, menší podobnost s norm.bb.
<b>Mitózy</b>	Málo	Časté, i atypické
<b>Růst</b>	Většinou expanzivní	Invazivní
<b>Rychlost růstu</b>	Pomalá	Rychlá
<b>Trvání růstu</b>	Může se zastavit	Většinou se nezastaví
<b>Enkapsulace</b>	Obvyklá	Zřídka
<b>Metastázování</b>	Ne	<u>Často</u>
<b>Vliv na pacienta</b>	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***

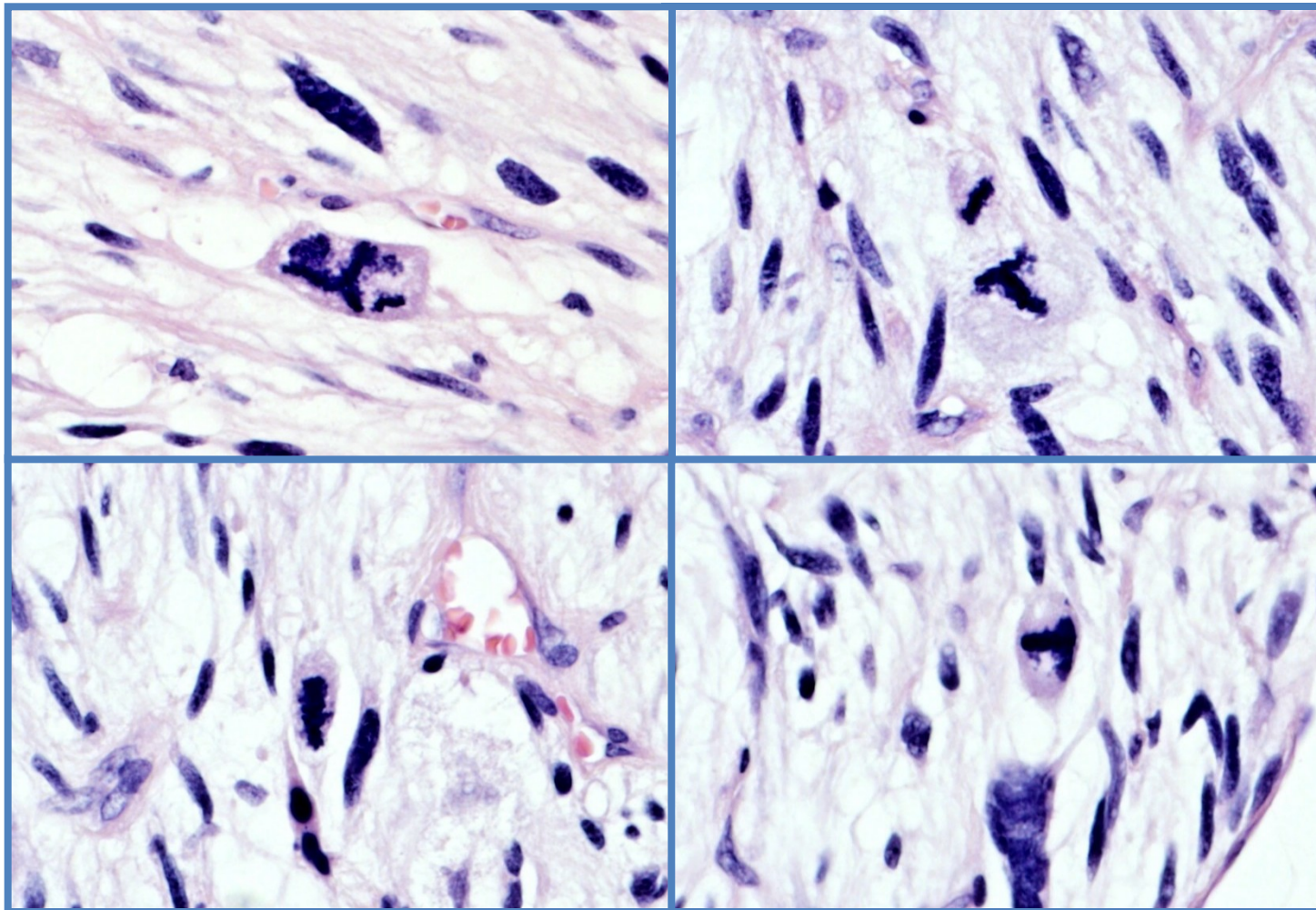


# OBEČNÁ ONKOLOGIE

## 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

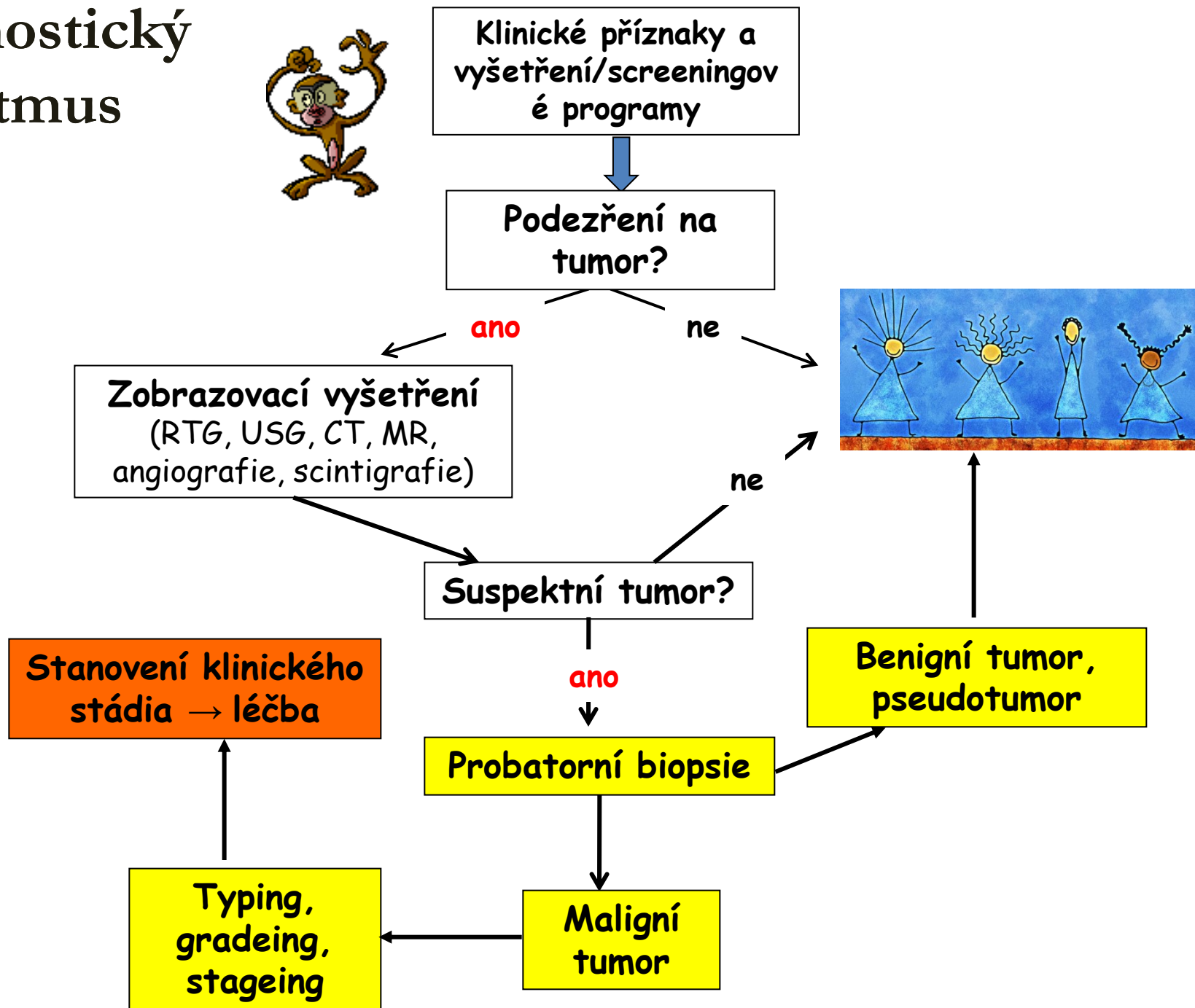
**= typizovaný tumor + stupeň diferenciacie + pTNM**

+ 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



# 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 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2), monoklonální protilátky, “check-point” inhibitory*

⇒ ?? efekt ??

## × v budoucnu **genová tp..???**

**Děkuji za pozornost...**