

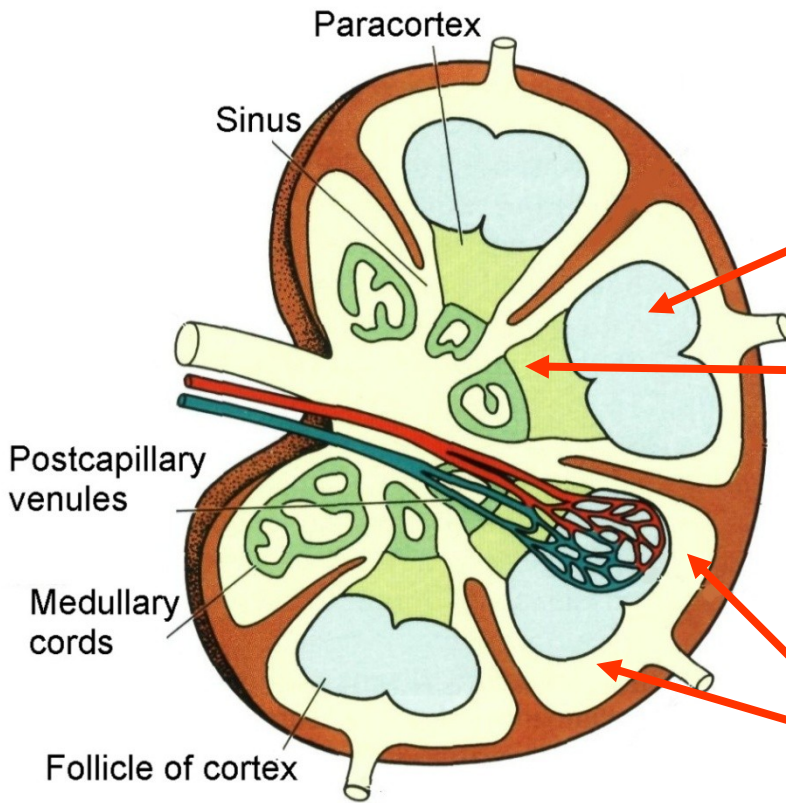
Patologie lymfatických uzlin.

Nádory II (hematoonkologie).

NÁPLŇ PRAKTIKA

- Reaktivní změny LU
- Hematopoéza
- Nádory myeloidní řady
- Nádory lymfoidní řady
 - NHL
 - HL
- Histiocytózy a nádory z retikulárních buněk

Reaktivní lymfadenopatie



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

✗Reaktivní lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory myeloidní řady

✗Nádory lymfoidní řady

⇒ NHL

⇒ HL

✗Histiocytózy

Reaktivní lymfadenopatie

- **folikulární hyperplázie**

- ZC jsou zvětšená, nepravidelného tvaru, polarizovaná
- tingible macrophages
- při **bakteriálních** infekcích (hl. hnisavých),
toxoplazmóze, sterilních zánětech (při nekrotázách,
popáleninách)

- **parakortikální hyperplázie**

- zmožené T-ly v parakortexu
- parafolikulární transformace do velkých proliferujících blastů
- při **virózách, chronických zánětech** (IBD, hepatitidy),
po **vaksinaci...**

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Reaktivní lymfadenopatie

- **sinusová histiocytóza**
 - sinusy dilatované
 - výstelka = hypertrofické endoteliální bb.
 - vyplněné zmnoženými makrofágy
 - většinou **nespecifická reakce**, ale i ve spádových LU karcinomů
- **granulomatózní záněť** (viz. praktika obecné patologie č. 3)
 - *s nekrózou* (TBC, nemoc kočičího škrábnutí)
 - *bez nekrózy* (sarkoidóza, reakce na cizorodé látky)

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

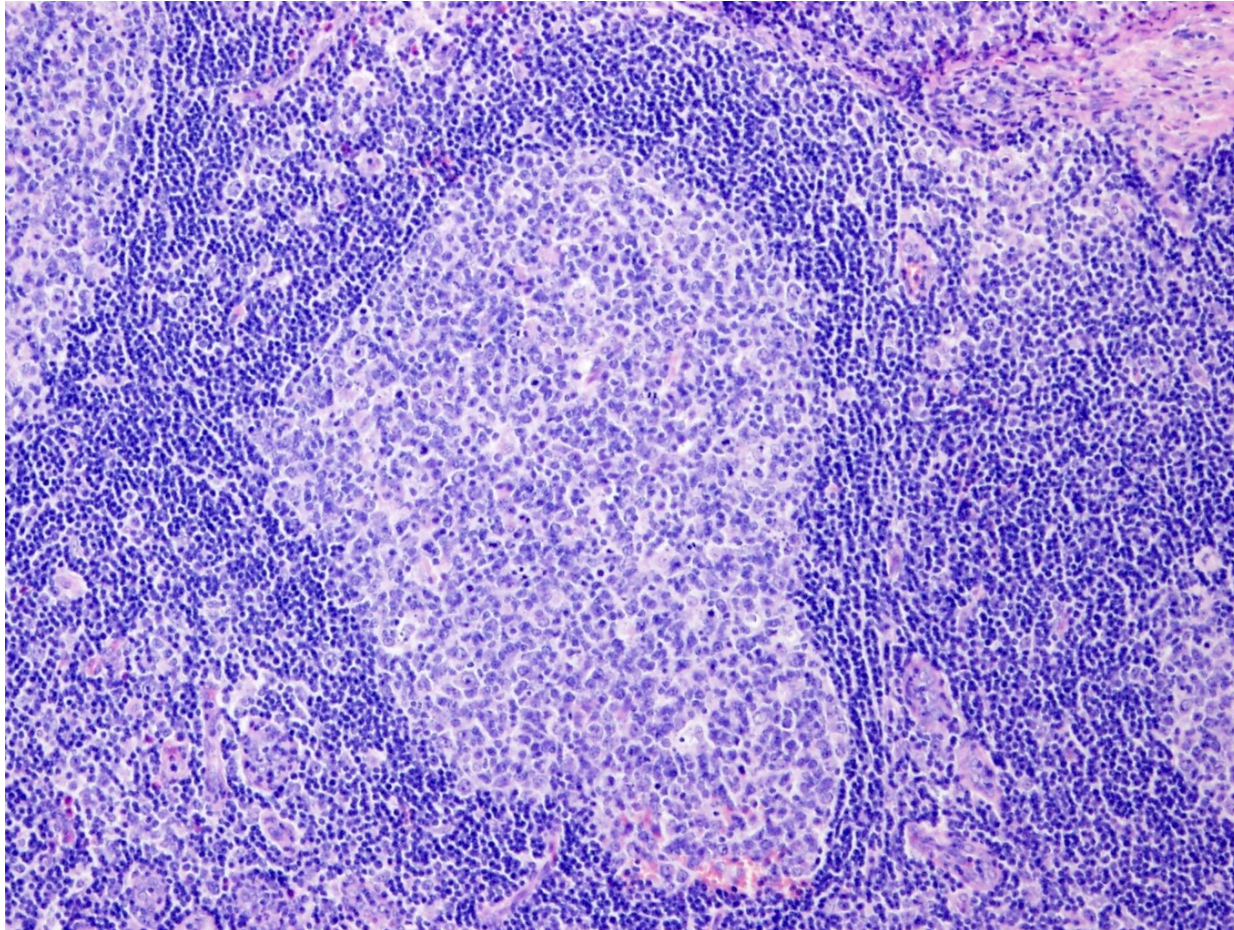
×Nádory lymfoidní řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Reaktivní lymfadenopatie s polarizovaným zárodečným centrem



Hematopoéza

- vychází z **hematopoetické kmenové buňky**
- **HSCs** (*Hematopoietic Stem Cells*) jsou **pluripotentní**, mají **schopnost sebeobnovy**
 - ⇒ v důsledku asymetrického dělení vznikají:
 - fenotypicky identické bb. – tj. HSCs
 - fenotypicky odlišné bb. – tj. multipotentní bb. (progenitorové bb. myeloidní řady nebo progenitorové bb. lymfoidní řady)
 - z HSC vznikají **všechny** bb. hematopoézy
 - hematopoéza regulována pomocí růstových faktorů (RF)
 - receptory pro RF jsou exprimovány během vývoje a diferenciacce krevních buněk

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

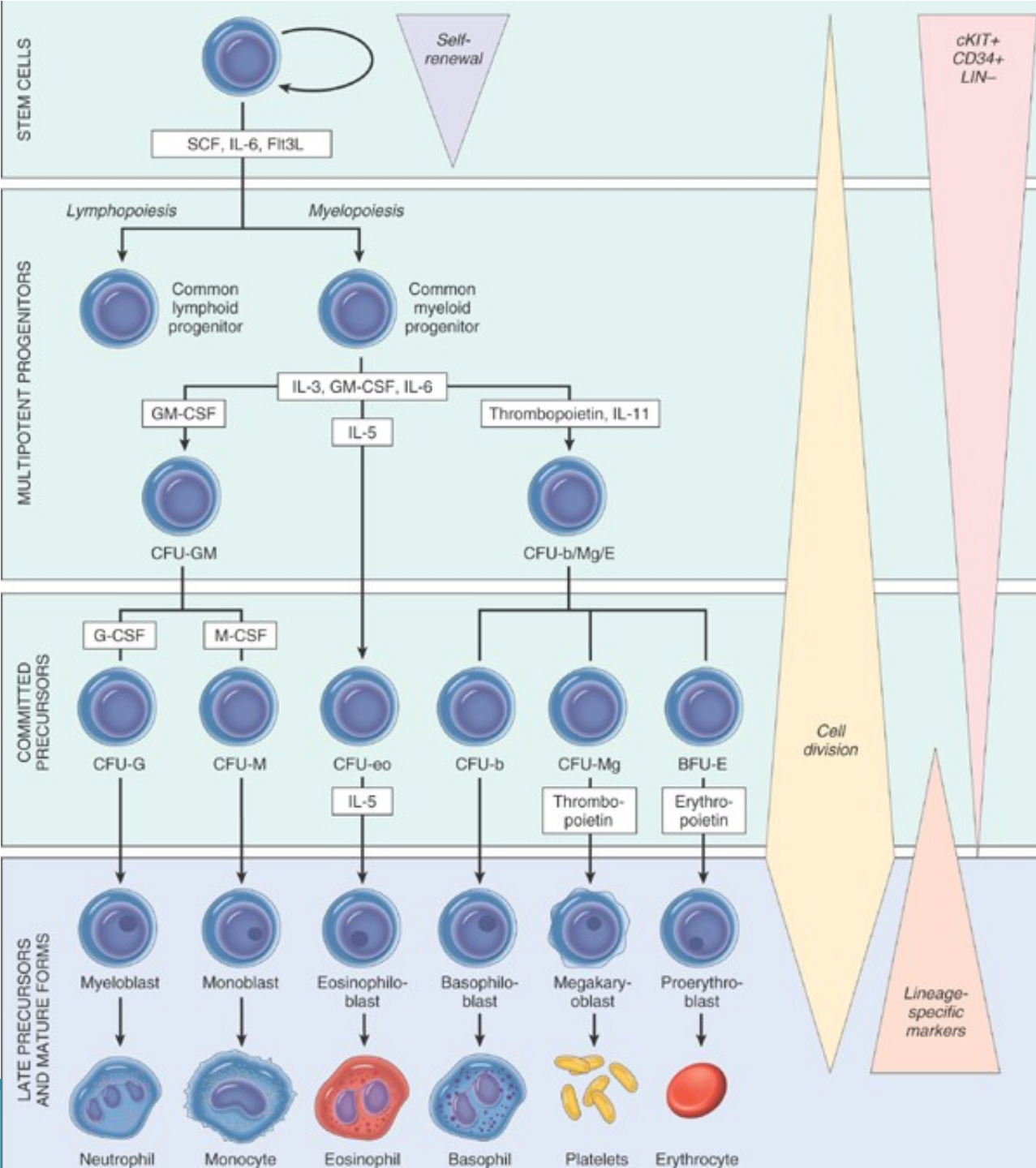
×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒*NHL*

⇒*HL*

×Histiocytózy



Hematopoetické kmenové bb:

- v KD zcela oj (<0,1%); dělí se minimálně, schopny sebeobnovy, morfologicky připomínají ly

Progenitorové bb:

- v KD zcela oj (<0,1%); dělí se minimálně, schopny sebeobnovy???, morfologicky připomínají ly

Progenitorové bb:

- dělí se intenzivně, morfologicky připomínají ly

Prekurzorové bb:

- dělí se intenzivně, morfologicky připomínají ly/zralější elementy

Pozdní prekurzorové a zralé bb.:

- morfologicky diferencované

Hematoonkologické choroby

- **Leukémie (hemoblastózy)**

- nádorové bb. difúzně infiltrují KD, následně v různé míře leukemizují (do periferní krve)
- infiltrace periferních orgánů (jater, sleziny, LU, mozkových plen, gonád...)

- **Lymfomy (hemoblastomy)**

- neoplastické bb. tvoří nádorovou masu (nejčastěji v LU, ale i extranodálně)

! lymfomy se ale mohou projevit i leukemickými infiltráty a naopak leukémie solidními tumory (např. měkkých tkání)

⇒ **jedná se tedy o totožnou jednotku s variabilní klinickou prezentací**

Hematoonkologické choroby

- **Myeloidní neoplázie**

- z kmenových buněk, které jsou normálně zdrojem formovaných krevních elementů (granulocytů, ery, destiček)
- 3 kategorie:
 - **Akutní myeloidní leukémie**
 - **Chronické myeloproliferativní choroby**
 - **Myelodysplastický syndrom**

- **Lymfoidní neoplázie**

- 2 kategorie
 - **Non-hodgkinské lymfomy (vč. lymfocytární leukémie a dyskrázie plazmatických buněk)**
 - **Hodgkinův lymfom**

- **Histiocytární neoplázie**

Rizikové faktory leukemií, 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 buněk nahradí normální buňky
KD

- ×Reaktivní lymfadenopatie

- ×Hematopoéza

- ×Nádory myeloidní řady

- ×Nádory lymfoidní řady

 - ⇒*NHL*

 - ⇒*HL*

- ×Histiocytózy

NÁDORY MYELOIDNÍ ŘADY

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

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒*NHL*

⇒*HL*

×Histiocytózy

Myelodysplastický syndrom (MDS)

- skupina chorob charakterizovaná defektní maturací myeloidních progenitorových buněk („neefektivní hematopoéza“)
- u starších pacientů
 - většinou náhodný nálezn (únava, infekce, krvácivost...)
 - incidence 1-2/100 000 (u starých lidí 30-50/100 000!)
- KD: hypercelulární, ale normo/hypocelularita možná; dysplastické změny v jednotlivých hematopoetických řadách, přítomnost tzv. prstencitých sideroblastů, větší počet myeloblastů
- periferní krev: cytopenie 1 / více řad
- riziko transformace do AML
 - abnormální klon kmenové bb. je geneticky nestabilní → přidatné mutace → AML
 - historický název preleukémie, preleukemický syndrom

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ NHL

⇒ HL

×Histiocytózy

Myelodysplastický syndrom (MDS)

- WHO klasifikace (**netřeba aktivně vědět**)
 - MDS s dysplazií jedné řady
 - MDS s prstenčitými sideroblasty
 - MDS s dysplazií více řad
 - MDS s excesem blastů (5-19% všech bb. kostní dřeně)
 - MDS s excesem blastů a erytroidní převahou
 - MDS s excesem blastů a fibrózou
 - MDS s delecí 5q
 - MDS neklasifikovatelný
 - *MDS/refrakterní cytopenie dětského věku (provizorní jednotka)*
- dle laboratorního vyšetření (KO, počet blastů, karyotyp) se stanovuje prognóza
 - **Low-risk MDS** – medián přežití 5-9 let
 - **High-risk MDS** - cca 1 rok, vysoká pravděpodobnost transformace do AML
- tp.: alogenní transplantace KD

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Akutní myeloidní leukemie (AML)

- **ztráta** schopnosti **diferenciace HSC** či **myeloidní progenitorové b.**
- KD zaplavena nádorovými blasty, které vyplavovány do periferní krve (**>20% blastů v kostní dřeni**)
- **hiatus leucaemicus**
- leukemické infiltráty v KD, játrech, slezině, LU...
- vzácně se AML projeví jako solidní tumor (myeloidní sarkom)
- v kterékoli věkové kategorii, častější u **dospělých** (tvoří až 80% všech akutních leukemií dospělých)
 - anémie (únava, bledost)
 - trombocytopenie (krvácivost)
 - granulocytopenie (bakteriální infekce nereagující na ATB, záněty v DÚ, teploty bez příčiny, febrilní neutropenie)
 - leukocytóza nad $100 \times 10^9/l$ s *hyperviskózním syndromem*
- **obecně velmi špatná prognóza !**

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

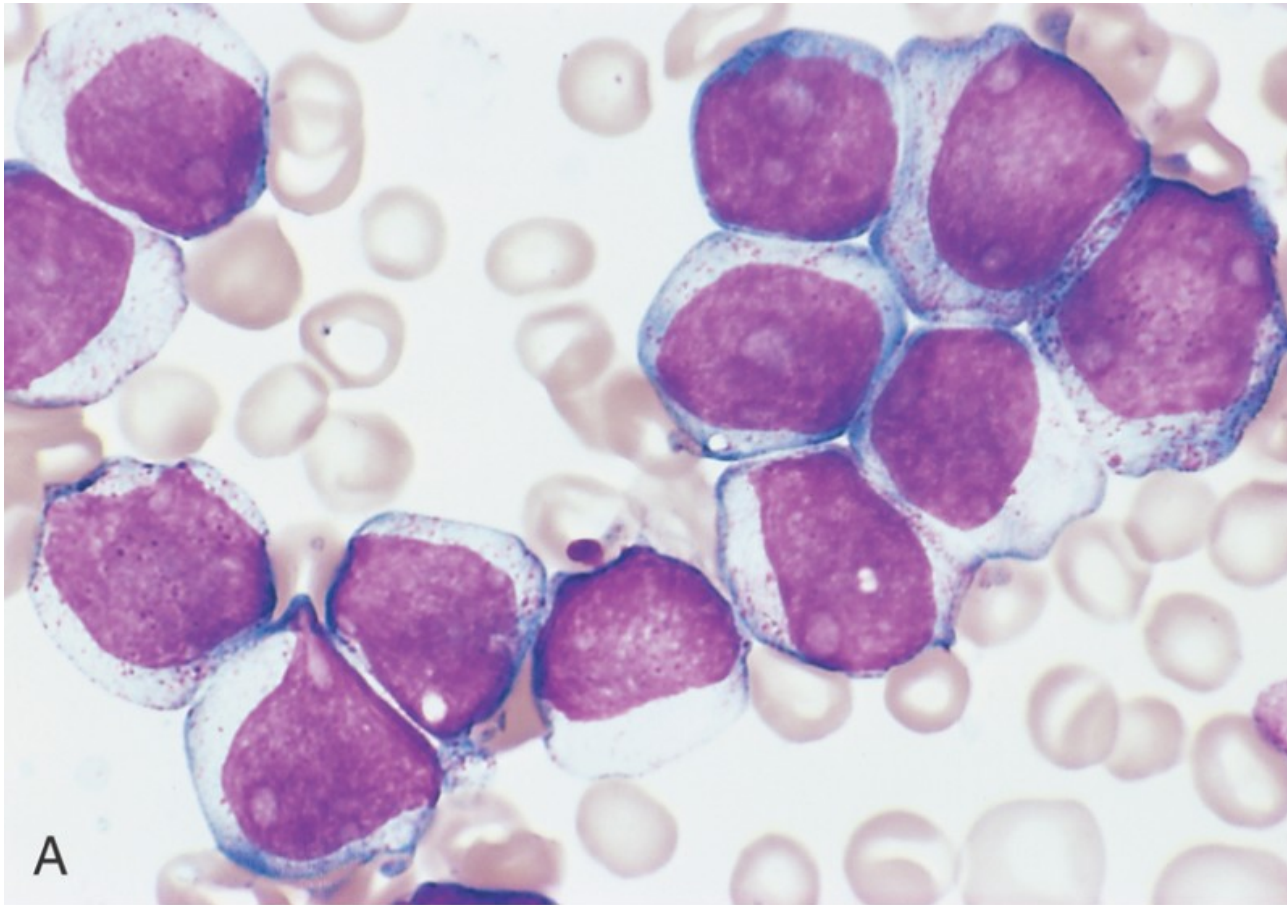
×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Akutní myeloidní leukemie (AML)



A

Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Akutní myeloidní leukemie (AML)

- WHO klasifikace (*není třeba aktivně vědět*)
- **I. AML WITH RECURRENT GENETIC ABNORMALITIES**
 - **AML WITH BALANCED TRANSLOCATIONS/INVERSIONS**
 - AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
 - AML with inv(16)(p13;q22) or t(16;16)(p13.1;q23); CBFβ-MYH11
 - Acute promyelocytic leukaemia with PML-RARA
 - AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3
 - AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
 - AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
 - AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(q13.3;q13.1); RBΨ15-MKL1
 - AML with BCR-ABL1
 - **AML WITH GENE MUTATIONS**
 - AML with mutated NPM1
 - AML with biallelic mutation of CEBPA
 - AML with mutated RUNX1
- **II. AML WITH MDS-RELATED CHANGES**

✗Reaktivní
lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory
myeloidní řady

✗Nádory lymfoidní
řady

⇒ NHL

⇒ HL

✗Histiocytózy

Akutní myeloidní leukemie (AML)

- **III. THERAPY-RELATED MYELOID NEOPLASMS**
- **IV. AML, NOT OTHERWISE SPECIFIED**
 - AML with minimal differentiation
 - AML without maturation
 - AML with maturation;
 - Acute myelomonocytic leukaemia
 - Acute monoblastic and monocytic leukaemia
 - Pure erythroid leukaemia
 - Acute megakaryoblastic leukaemia
 - Acute basophilic leukaemia
 - Acute panmyelosis with myelofibrosis
- **V. MYELOID SARCOMA**
- **VI. MYELOID PROLIFERATIONS ASSOCIATED WITH DOWN SYNDROME**
 - Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome
 - Myeloid leukaemia associated with Down syndrome

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Myeloproliferativní choroby

- nádorové myeloidní progenitory si **udrží schopnost terminální diferenciace** při **dysregulované / zvýšené proliferaci** („**hyperefektivní hematopoéza**“)
- v periferní krvi zmnožena **1 / více řad formovaných elementů** (granulocytů, ery, destiček)
- nádorové buňky osídlují také sekundární hematopoetické orgány (slezinu, játra, LU)
 - **hepatosplenomegalie**, lymfadenopatie, **extramedulární hematopoéza**
- **chronicky probíhající choroby dospělého věku**
 - často dochází k postupné fibróze KD = **myelofibróze**
 - vzácněji progrese do **sekundární akutní leukémie** (převážně AML, ale transformace do ALL možná)

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Myeloproliferativní choroby

- v důsledku genetických alterací je v nádorových bb. **zvýšená tyrozinkinázová aktivita** (= získaná genetická porucha) ⇒ **možnost terapie**
- **tp.:**
 - nízké dávky CHT (zpomalující progresi)
 - **inhibitory tyrosinkináz** (viz. dále u CML)
 - venepunkce (u PV)
 - alogenní transplantace KD

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Myeloproliferativní choroby

Ph-pozitivní

1. Chronická myeloidní leukémie

Ph-negativní

1. Esenciální trombocytémie
2. Polycythaemia vera (rubra)
3. Primární myelofibróza
4. Chronická neutrofilní leukémie
5. Chronická eozinofilní leukémie
6. Chronická myeloproliferativní choroba, neklasifikovatelná

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Chronická myeloidní leukémie (CML)

- získaná genetická abnormalita:
 - v důsledku reciproční translokace **t(9;22)** vzniká na 22. chromozomu **BCR/ABL** fúzní gen = **Filadelfský chromozom**
 - chimérický protein BCR-ABL je tyrozinkináza
- **starší dospělí** (nejvíce muži v 2. polovině 6. dekády)
- klinické příznaky:
 - **pomalá progres** (asympt. či únava, slabost, hubnutí)
 - tzv. **B symptomy** – nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, subfebrilie, noční poty
 - **fáze akcelerace**
 - **blastický zvrát** (=> **transformace do AML**)
- terapie:
 - imatinib mesylát (inhibitor BCR-ABL tyrozinkinázy)
 - alogenní transplantace KD

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

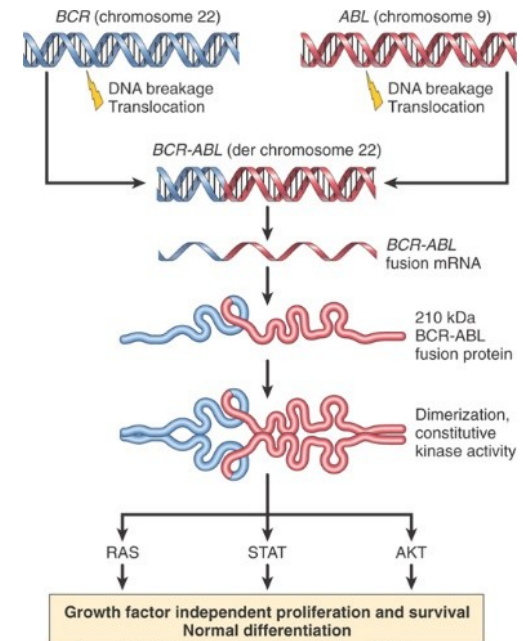
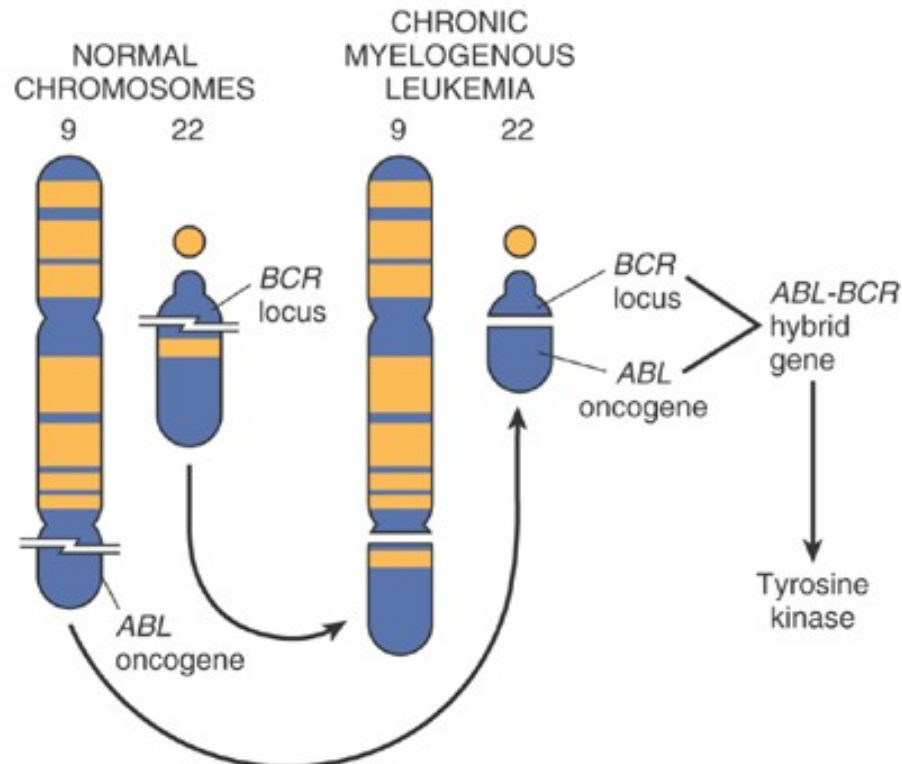
×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×Histiocytózy

Filadelfský chromozom → tyrozinkinázová aktivita (2. posel) → proliferace



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Chronická myeloidní leukémie (CML)

- **hypercelulární KD** (až 100% buněčnost)
 - hyperplázie granulocytárních (převážně neutrofilních) prekurzorů, erythropoéza potlačena, megakaryocytární prekurzory často menší (tzv. trpasličí megakaryocyty)
- **masivní leukocytóza (až $400 \times 10^9/l$)**
 - cirkulující bb. jsou převážně neutrofilny, metamyelocyty a myelocyty, myeloblastů je <5 %
 - hyperviskózní syndrom, častá anémie
- **extrémní hepatosplenomegalie** (slezina až 20 kg!)
- **extramedulární hematopoéza**
- v játrech jsou infiltráty intralobulárně

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

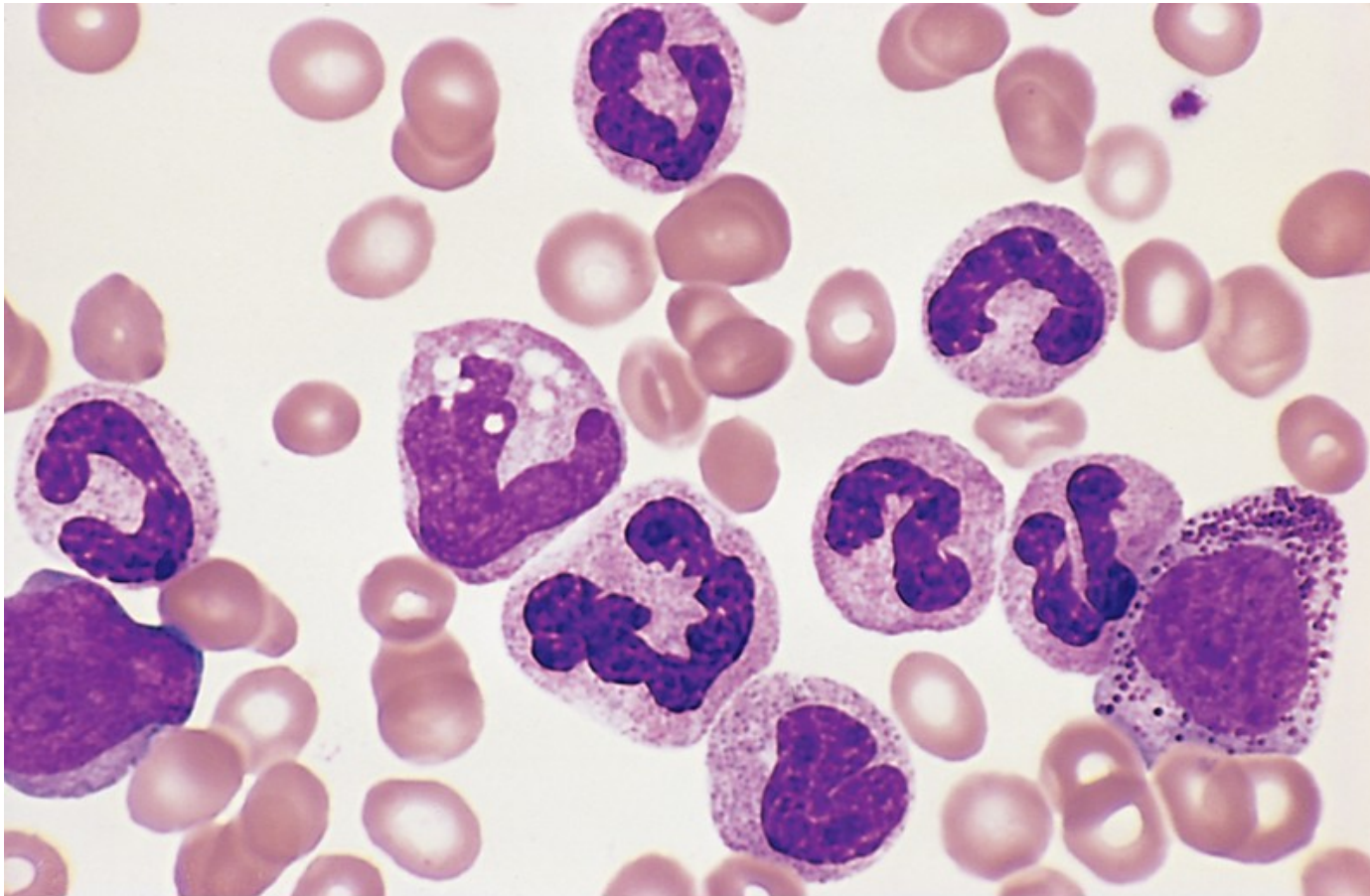
×Nádory lymfoidní
řady

⇒NHL

⇒HL

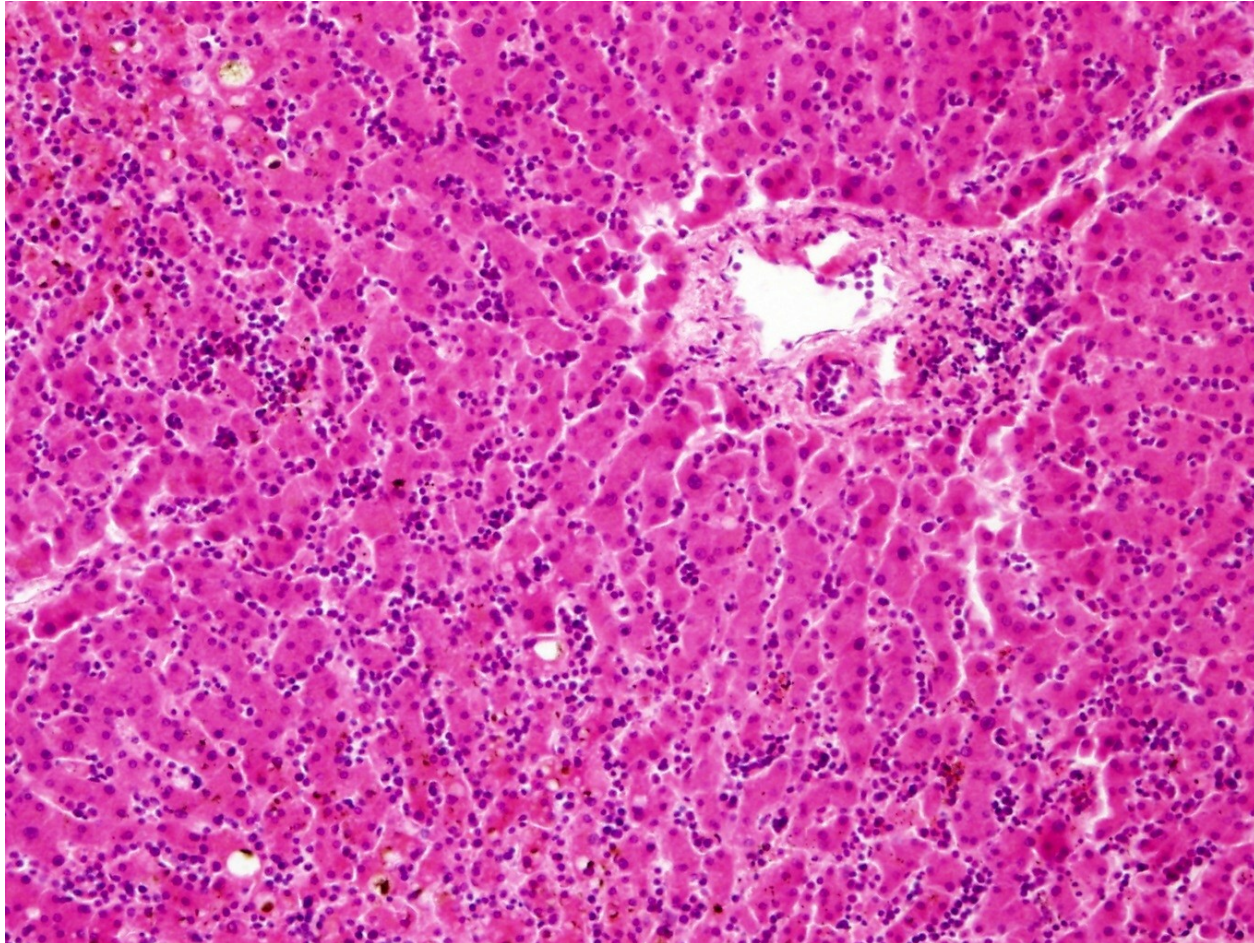
×Histiocytózy

Chronická myeloidní leukémie (CML)



Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

CML - leukemické bb. intralobulárně v játrech



Myeloproliferativní choroby – Ph negativní

1. Polycythaemia vera (rubra) – primární polycytémie

- **excesivní produkce Ery** při získané přestavbě genu *JAK2*
- polyglobulie, ↑ Hb, hyperviskózní syndrom, riziko krvácení a trombóz

2. Primární myelofibróza

- **progredující reaktivní fibrotizace KD s extramedulární hematopoézou**
- trombocytóza, anemizace až selhání KD

3. Esenciální trombocytémie

- **izolovaná trombocytóza** při mutaci *JAK2*, *CALR* nebo *MPL*
- zejména trombózy či krvácení

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒*NHL*

⇒*HL*

×Histiocytózy

NÁDORY LYMFOIDNÍ ŘADY

- základní klasifikace:
 - ***Non-Hodgkinské lymfomy (NHL)***
 - včetně lymfocytárních leukémií a dyskrázií z plazmatických bb.
 - ***Hodgkinův lymfom (HL)***

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Non-Hodgkinské lymfomy a leukémie

- Klinické příznaky:
 - pestré – jednotlivé typy různý stupeň biologického chování
 - **B symptom** – nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, subfebrilie, noční poty
 - **lymfadenopatie** – nebolestivé zduření lymfatických uzlin > 2 cm
 - **extranodální postižení** – kůže, žaludek, mozek,...
 - při postižení KD selhávání hematopoézy
 - ↓ funkce imunitního systému

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

!!! WHO KLASIFIKACE !!!

z B- bb.	z T- bb.
<ul style="list-style-type: none">• z prekursorových bb. <p><i>ALL / akutní lymfoblastický B-lymfom</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• z prekursorových bb. <p><i>ALL / akutní lymfoblastický T-lymfom</i></p>
<ul style="list-style-type: none">• z periferních bb. <p><i>viz. dále WHO klasifikace</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• z periferních bb. <p><i>viz. dále WHO klasifikace</i></p>

✗Reaktivní lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory myeloidní řady

✗Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

✗Histiocytózy

WHO KLASIFIKACE NHL a leukémií z B-lymfocytů

- I. **Z prekurzorových B- bb.**
 - B- akutní lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL)
- II. **Z periferních B- bb.**
 - B- chronická lymfocytární leukémie/malobuněčný lymfocytický lymfom (CLL/SLL)
 - B- prolymfocytární leukémie
 - Lymfoplazmocytární lymfom
 - Splenický a nodální lymfom marginální zóny
 - **Extranodální lymfom marginální zóny**
 - **Lymfom z buněk plášťové zóny (MCL)**
 - **Folikulární lymfom (FL)**
 - Vlasatobuněčná leukémie
 - **Plazmocytom/plazmocytární myelom**
 - **Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)**
 - **Burkittův lymfom**

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

WHO KLASIFIKACE NHL a leukémií z T-lymfocytů

III. Z prekursorových T- bb.

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

IV. Z periferních T- bb.

- T- prolymfocytární leukémie
- Mycosis fungoides/Sézaryho syndrom
- Periferní T- lymfom nespecifikovaný
- Angioimunoblastický T- lymfom
- Anaplastický velkobuněčný T- lymfom
- S enteropatií asociovaný T- lymfom
- Panikulitidě podobný T- lymfom
- Hepatosplenický $\gamma\delta$ T- lymfom
- Extranodální NK/T- bb. lymfom
- Leukémie z NK-bb.
- Adultní T-bb. leukémie/lymfom

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

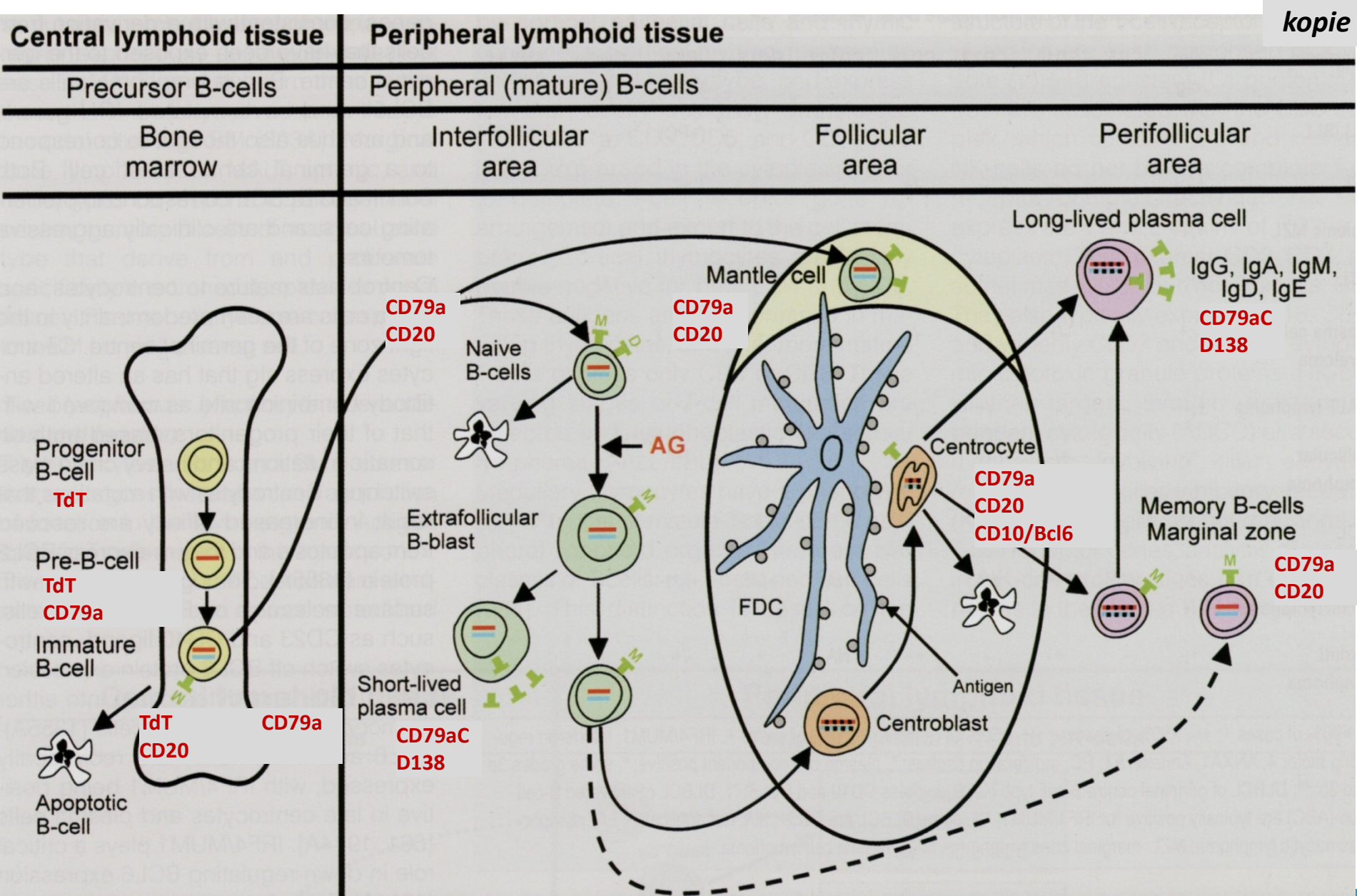
⇒ **NHL**

⇒ **HL**

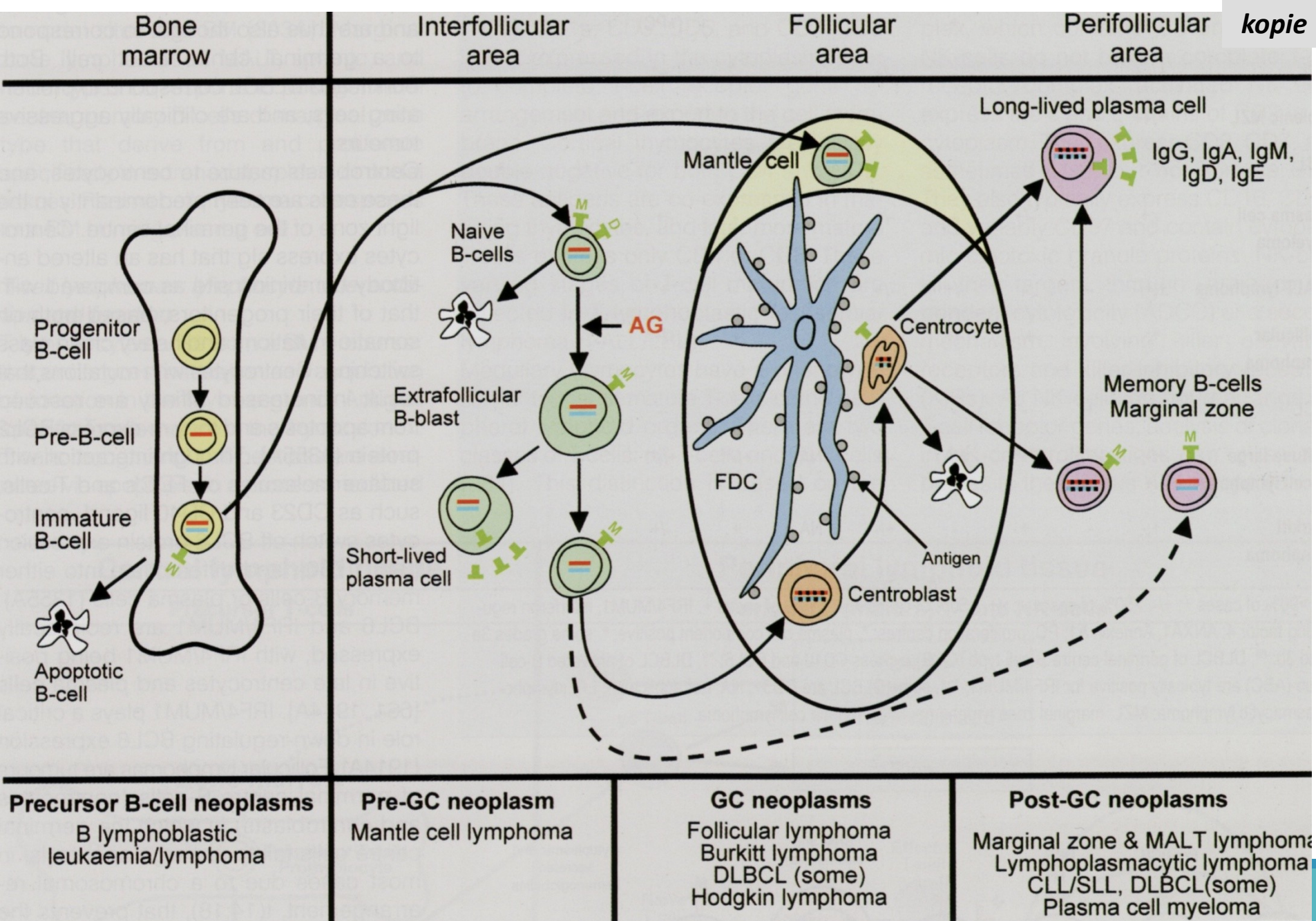
×Histiocytózy

LYMFOIDNÍ NÁDORY B – imunofenotyp buněčných zdrojů

kopie

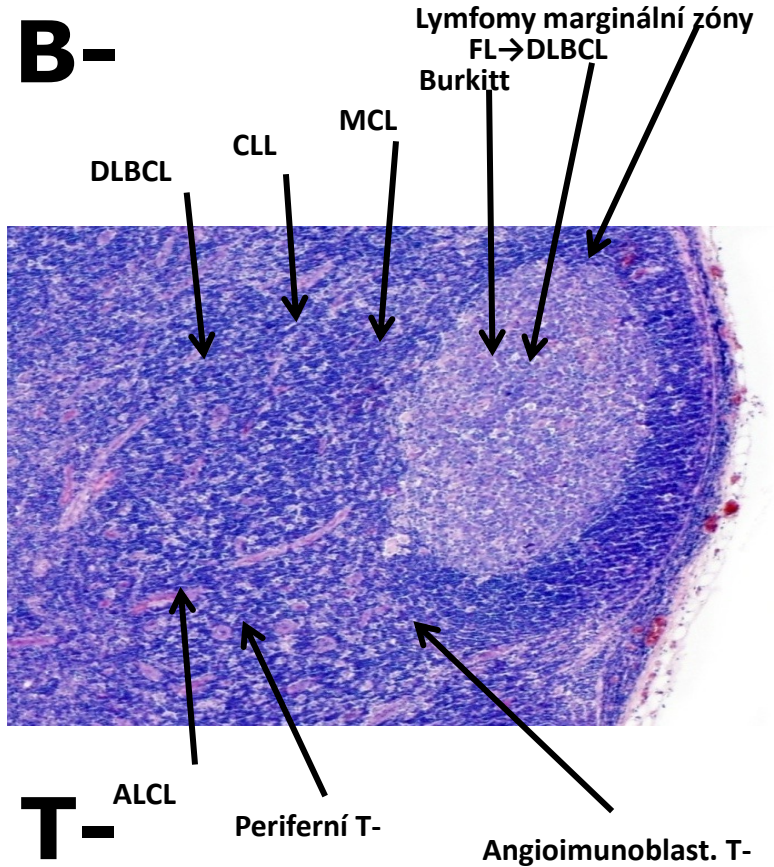
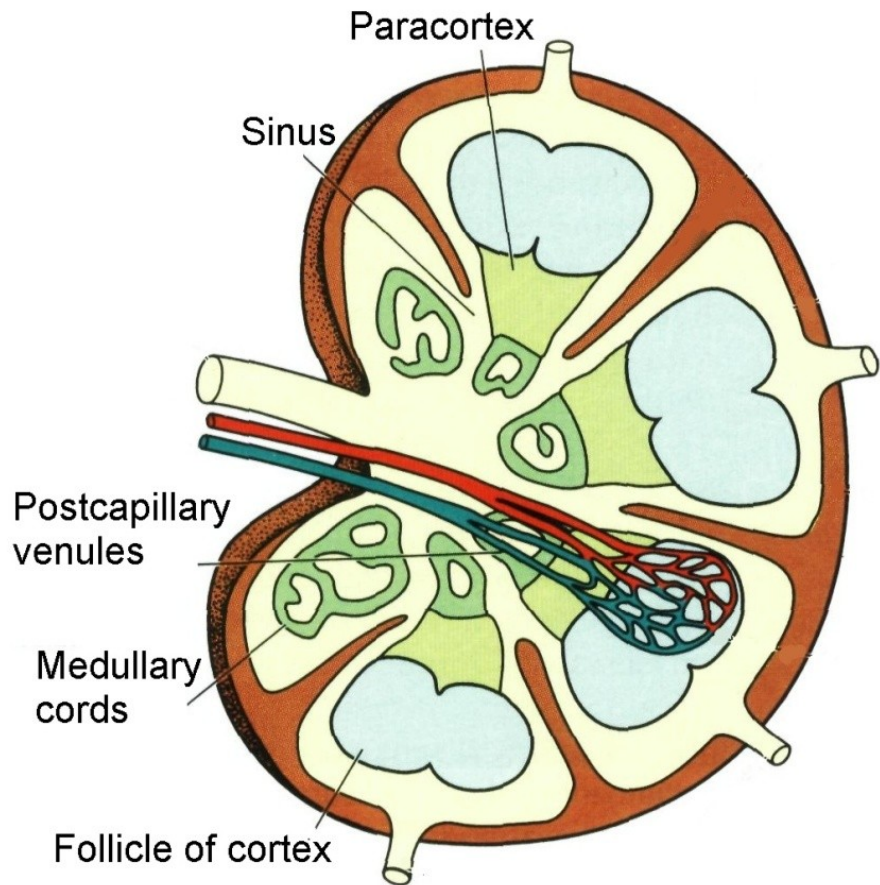


LYMFOIDNÍ NÁDORY B – BUNĚČNÉ ZDROJE



kopie

Nodální lymfomy - lokalizace



Akutní B-lymfoblastická leukémie, B-lymfoblastický lymfom

- **nejčastější malignita dětí** (do 4. roku)
- infiltrace **kostní dřeně**, **uzlin, jater, sleziny...**
- nádorové lymfoblasty jsou **antiTdT** pozitivní (terminální deoxynukleotidyl transferáza)
- **vysoce agresivní**, ale dobře **reaguje na chemoterapii** ⇒ většinou **výborná prognóza**
 - – děti a mladší dospělí dlouhodobé přežití > 60%

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

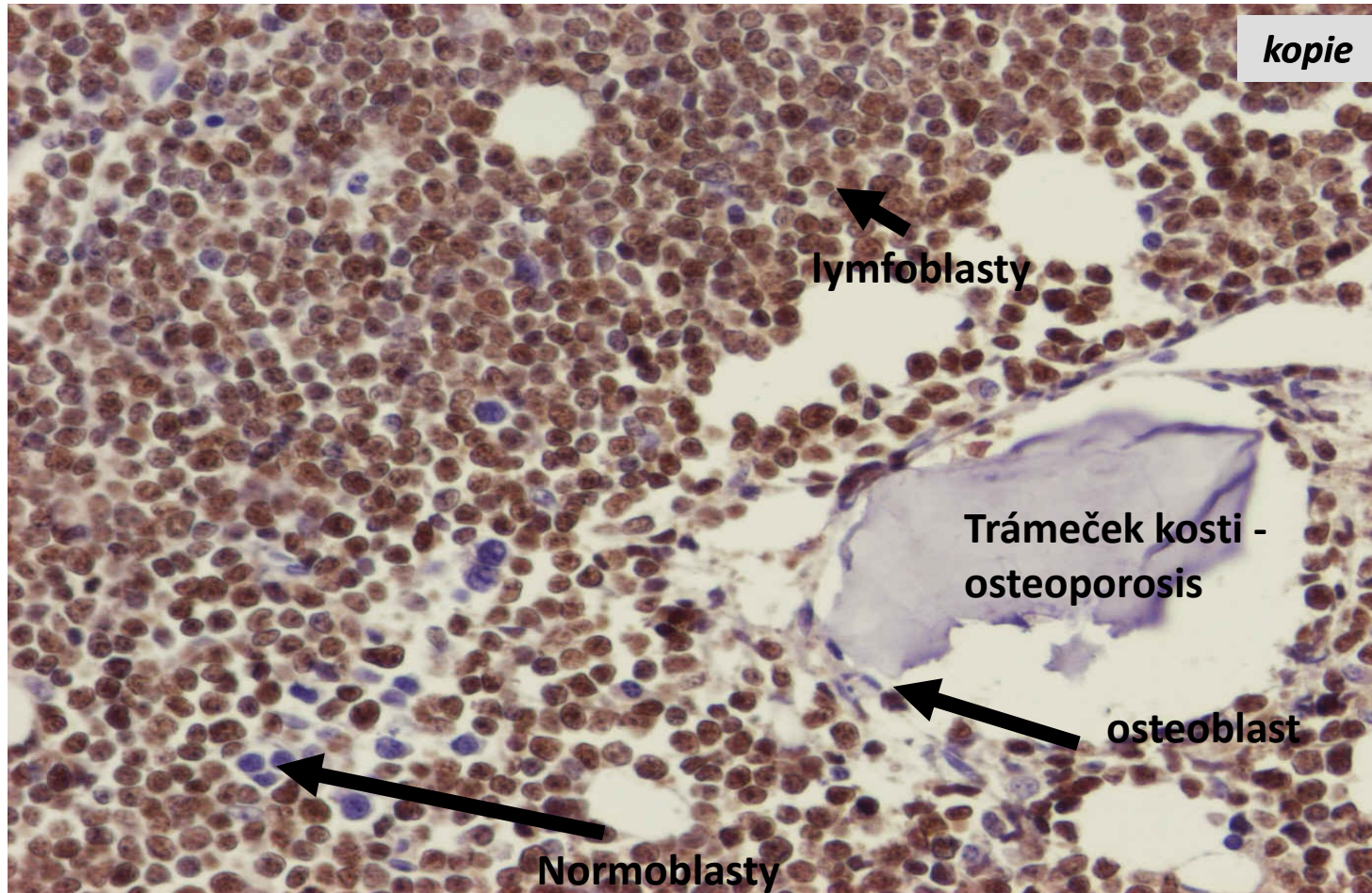
×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

B-ALL, imunohistochemie: antiTdT



Chronická lymfocytární leukémie / malobuněčný lymfocytický lymfom (CLL/SLL)

- **nejčastější leukémie dospělých** (25-30% všech leukémií)
- **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**

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

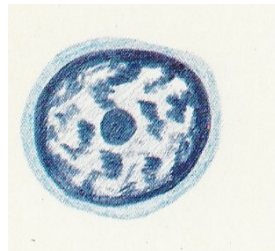
Chronická lymfocytární leukémie / malobuněčný lymfocytický lymfom (CLL/SLL)

- **v LU roste difúzně, stírá jejich strukturu**
 - nádorové bb. připomínají malé lymfocyty
 - příměs větších prolymfocytů, které se shlukují do proliferačních center (pseudofolikulů), málo paraimunoblastů
 - IHC – poměrně specifická *koexprese CD5 a CD23*

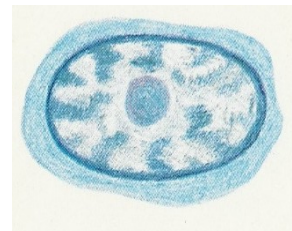
kopie



lymfocyt



prolymfocyt



paraimunoblast

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

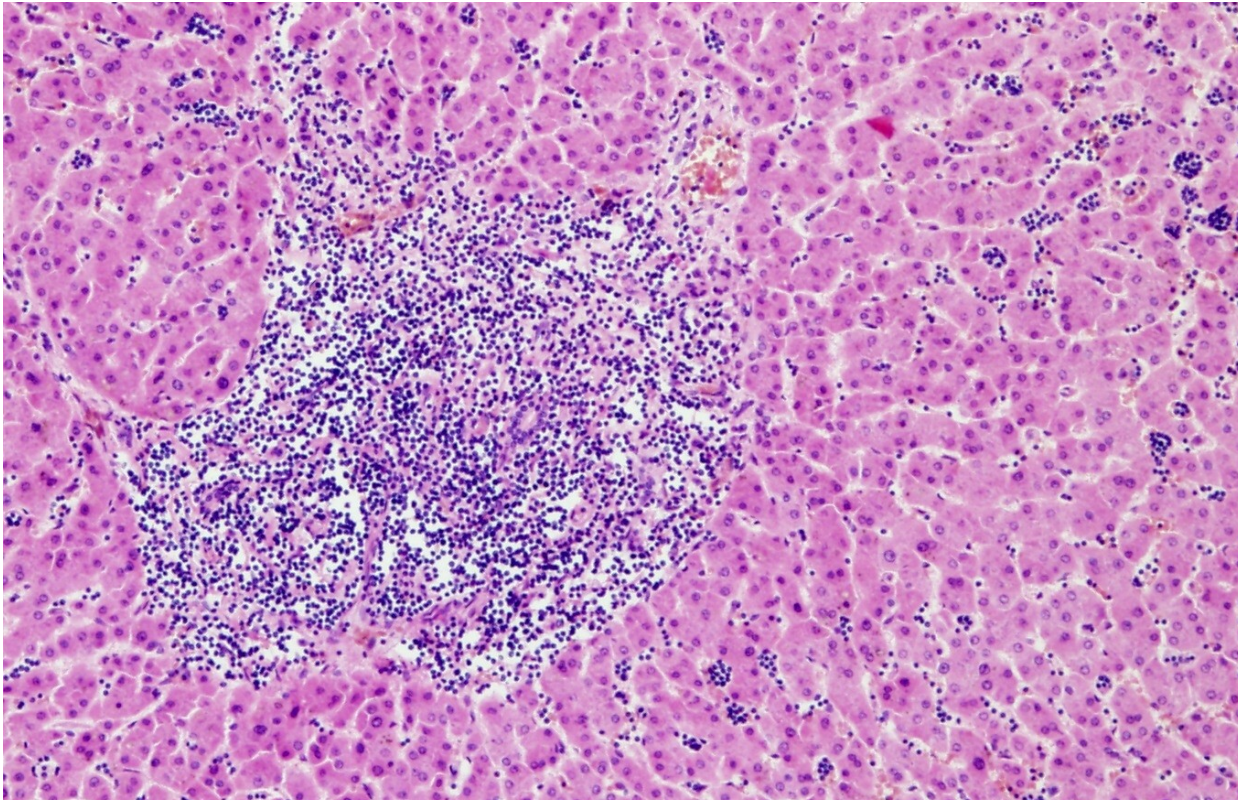
×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

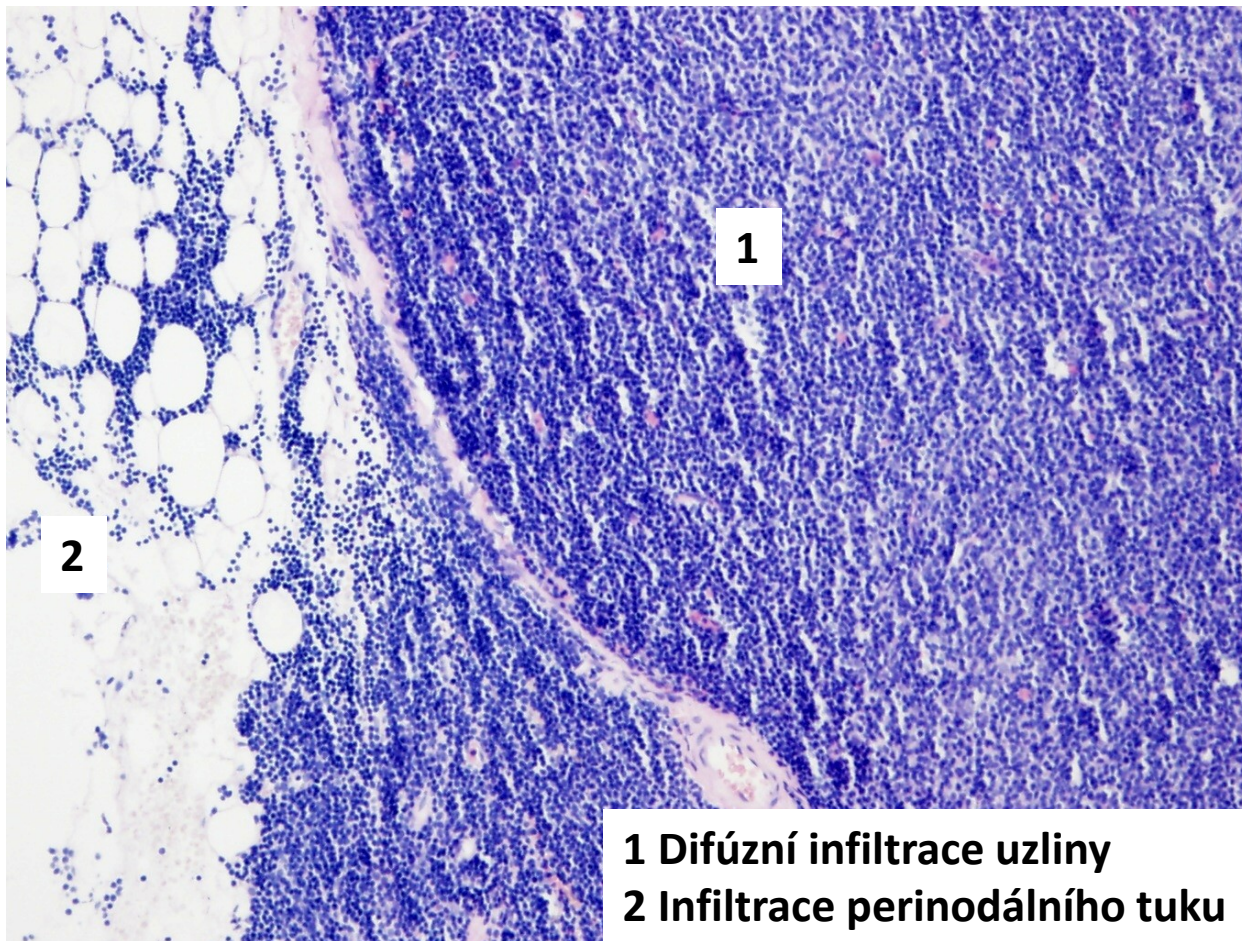
×Histiocytózy

CLL/SLL – periportální infiltrace jater

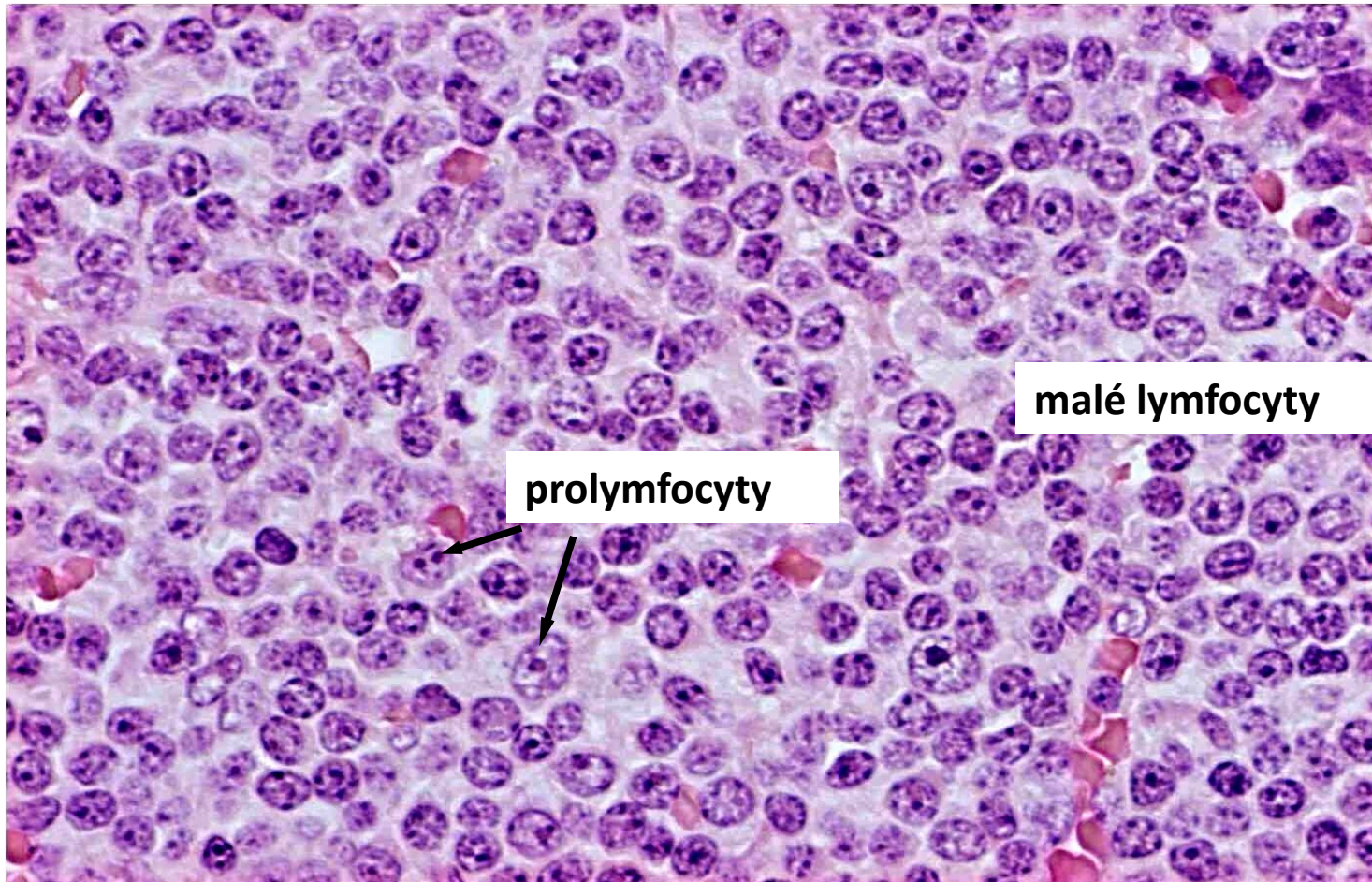


V játrech leukemické infiltráty **periportálně** (X CML)
→ ostře ohraničený infiltrát proti jaternímu parenchymu

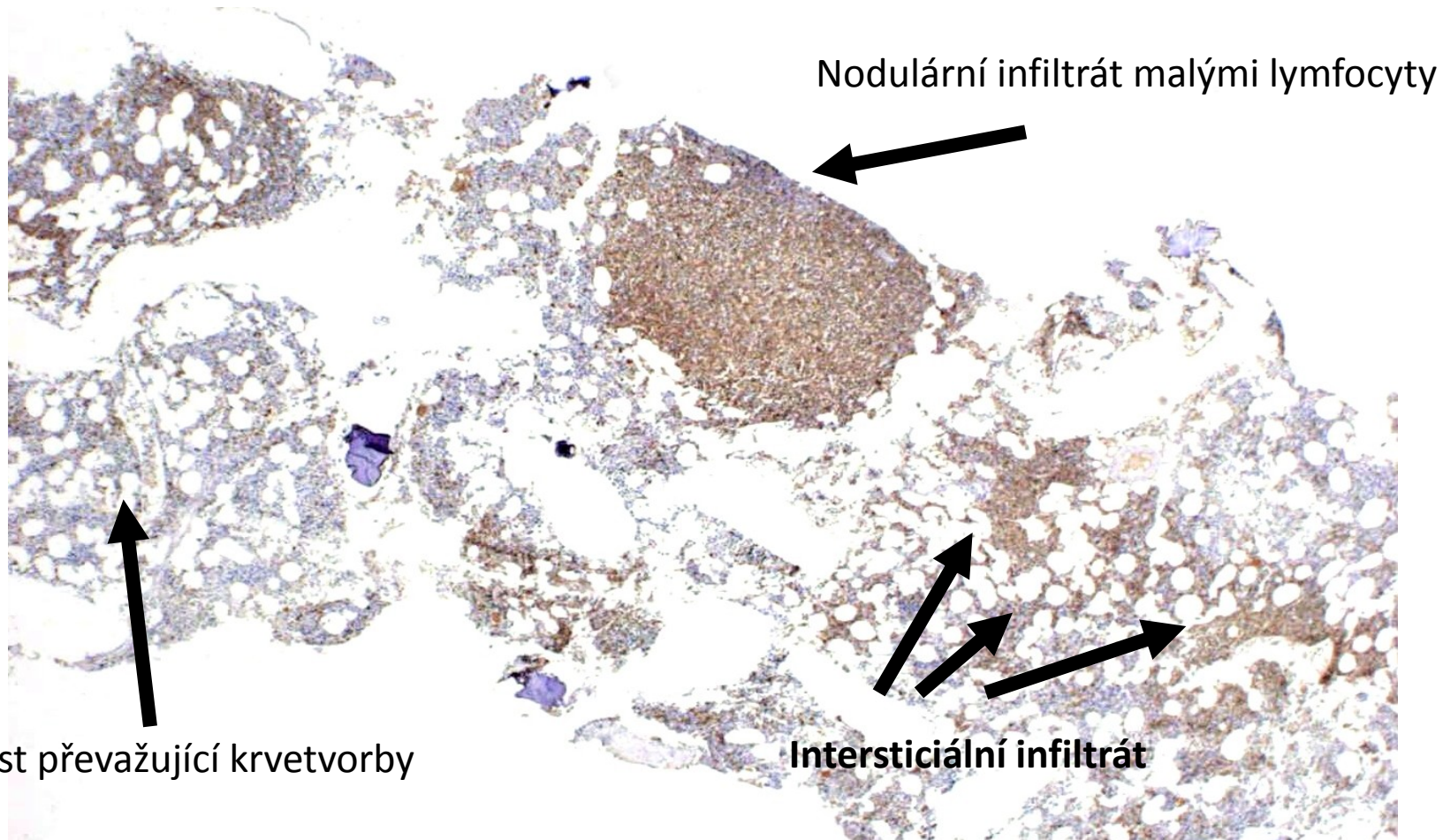
CLL/SLL – infiltrát v mízní uzlině



CLL/SLL – infiltrát v mízní uzlině



CLL/SLL – infiltrace kostní dřeně



Lymfom z buněk pláště (MCL)

- **středně agresivní NHL**, převážně muži nad 60 let, 7-9% všech NHL v Evropě
- **t(11;14)** → overexprese **cyclinu D1**
- **v LU plášťový typ růstu**
 - nádorové bb. o málo větší než malé ly s naštípnutými jádry + epiteloidní histiocyty + hyalinizované cévy
- dále postižena KD, slezina, ve střevě mnohočetné drobné nádorové polypy (*lymfomatoidní polypóza*)...
- **Prognóza nepříznivá, medián přežití 3-4 roky**

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

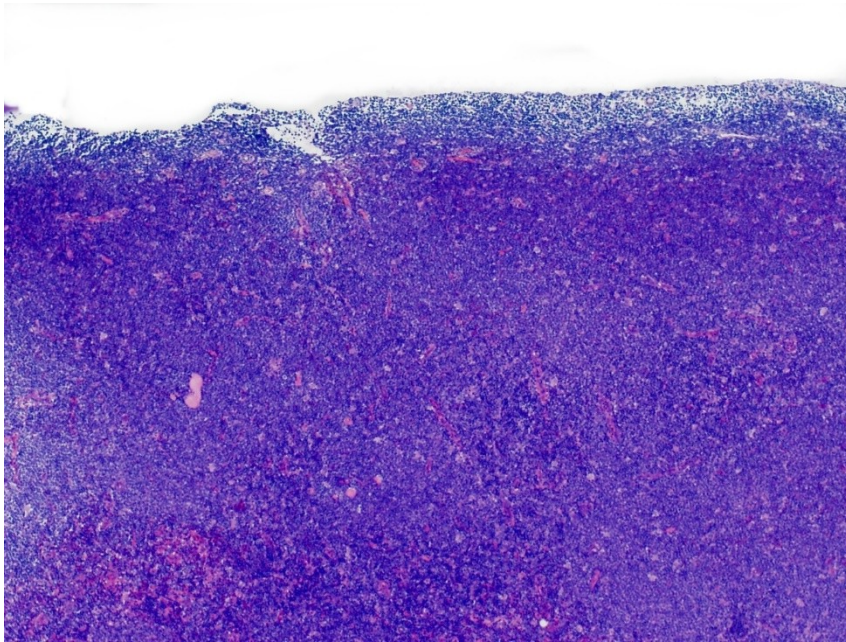
×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

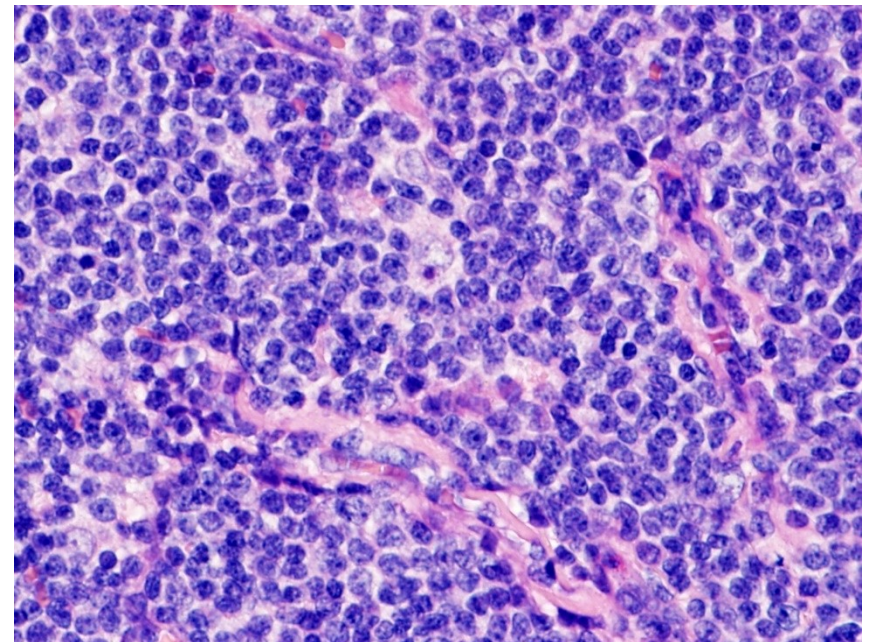
⇒ **HL**

×Histiocytózy

Lymfom z buněk pláště (MCL)

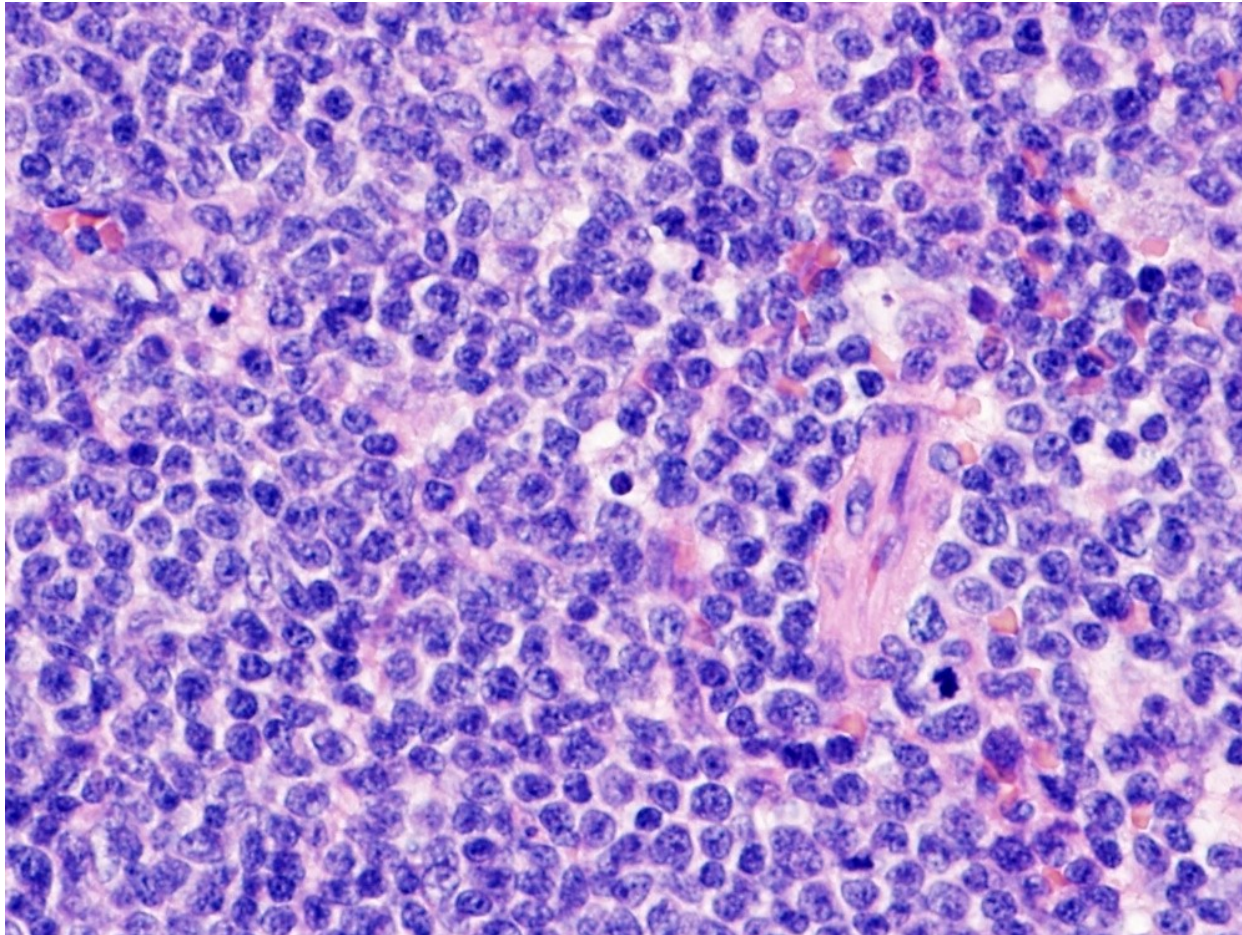


Struktura LU je setřelá monomorfním lymfoidním infiltrátem.



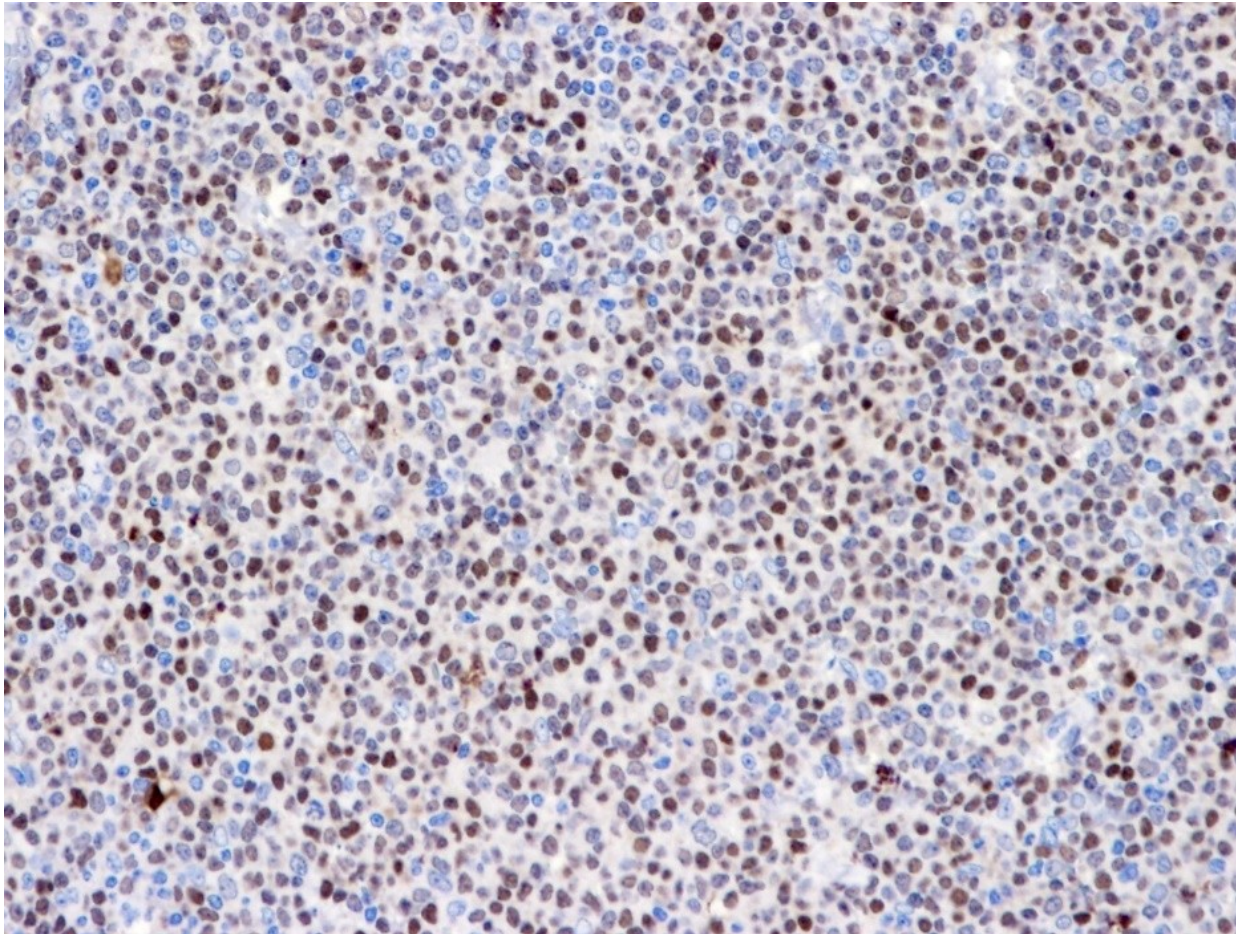
Nádorové bb. jsou větší než lymfocyty. Hyalinizované cévy.

Lymfom z buněk pláště (MCL)



Lymfom z buněk pláště (MCL)

IHC cyklin D1



Folikulární lymfom (FL)

- 2. nejčastější NHL v ČR (cca 19%), osoby středního věku
- pomalu až středně rychle progreduje (medián přežití 7-9 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do **DLBCL**)
- **t (14;18)** → overexprese **BCL-2/IgH**
- generalizovaná lymfadenopatie:
 - v LU roste nodulárně / difúzně
 - napodobuje lymfatické folikly, ale tyto jsou **stejného tvaru a velikosti, chybí polarizace ZC a makrofágy** (X zánět)

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

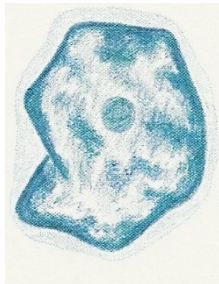
Folikulární lymfom (FL)

- bb. lymfomu připomínají centrocyty + variabilní příměs centroblastů
- čím více centroblastů, tím větší grade a horší prognóza)

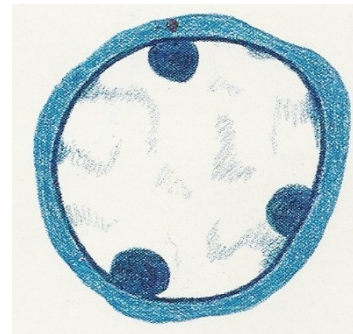
kopie



lymfocyt



malý a velký centrocyt



centroblast

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

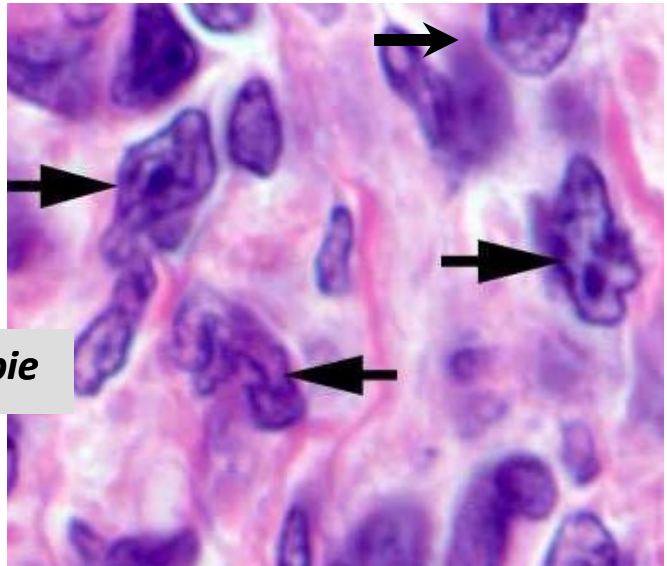
Folikulární lymfom (FL)

CENTROCYT

- velikost buněk přibližně jako jádro histiocytu
- na jádře podélný zářez (připomíná kávové zrno)



kopie

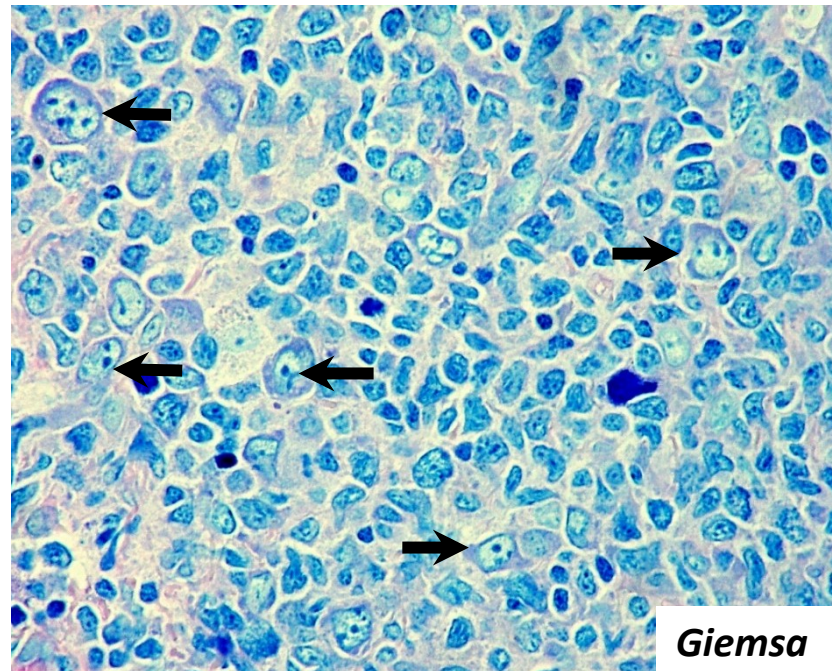


- ✗Reaktivní lymfadenopatie
- ✗Hematopoéza
- ✗Nádory myeloidní řady
- ✗Nádory lymfoidní řady
 - ⇒ *NHL*
 - ⇒ *HL*
- ✗Histiocytózy

Folikulární lymfom (FL)

CENTROBLAST

- velká buňka s několika jadérky při jaderné membráně



✗Reaktivní
lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory
myeloidní řady

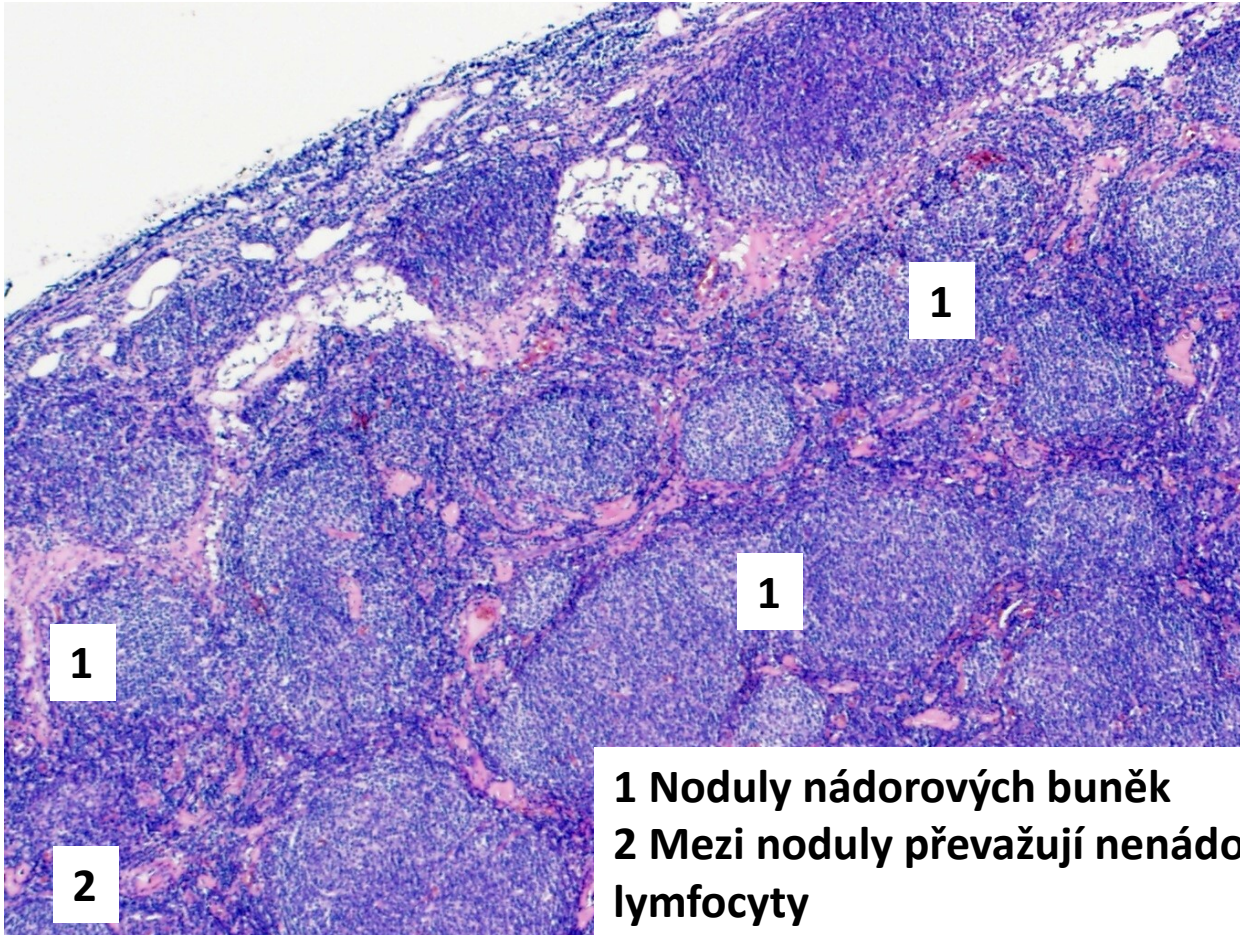
✗Nádory lymfoidní
řady

⇒ *NHL*

⇒ *HL*

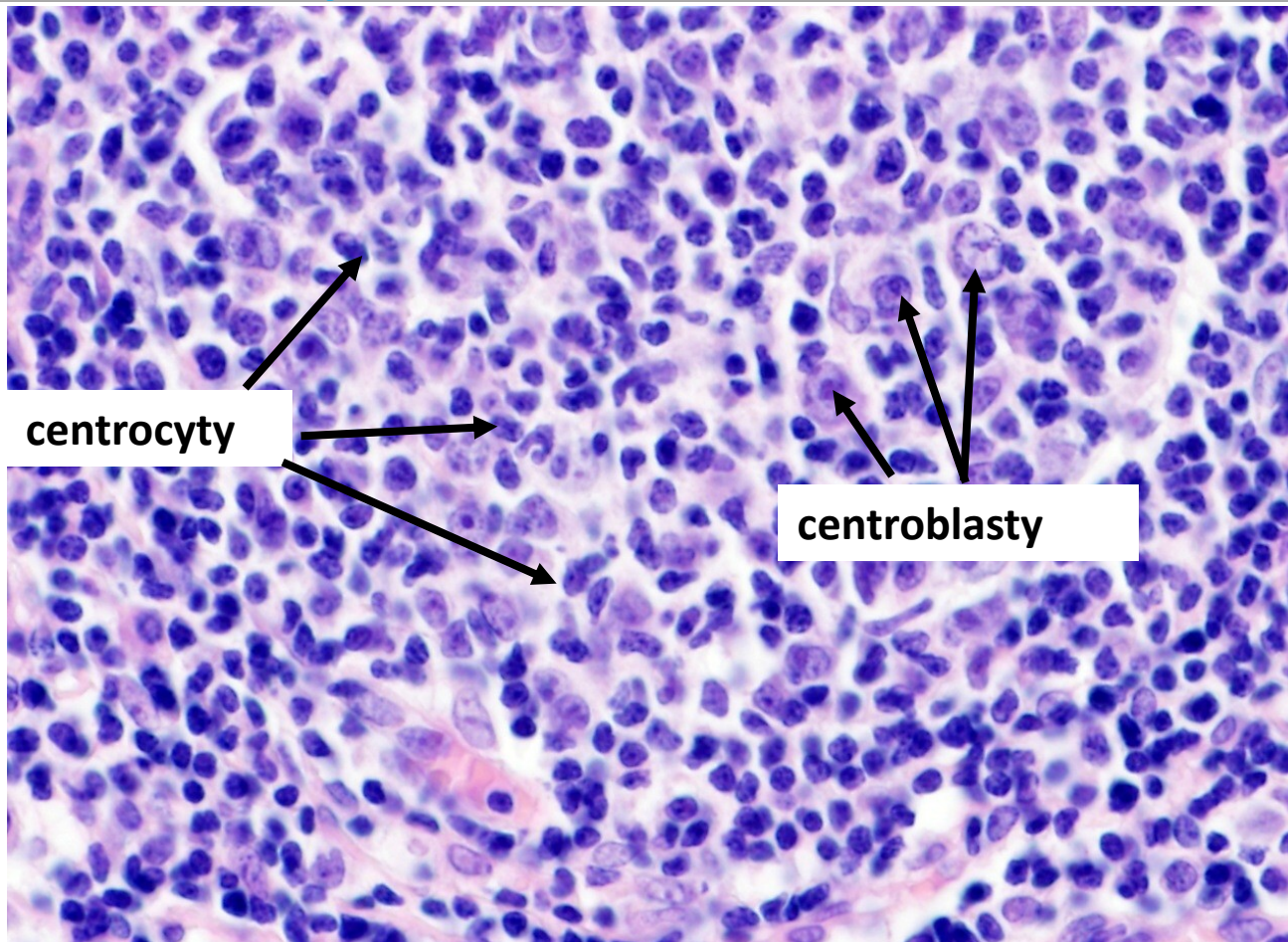
✗Histiocytózy

Folikulární lymfom (FL)



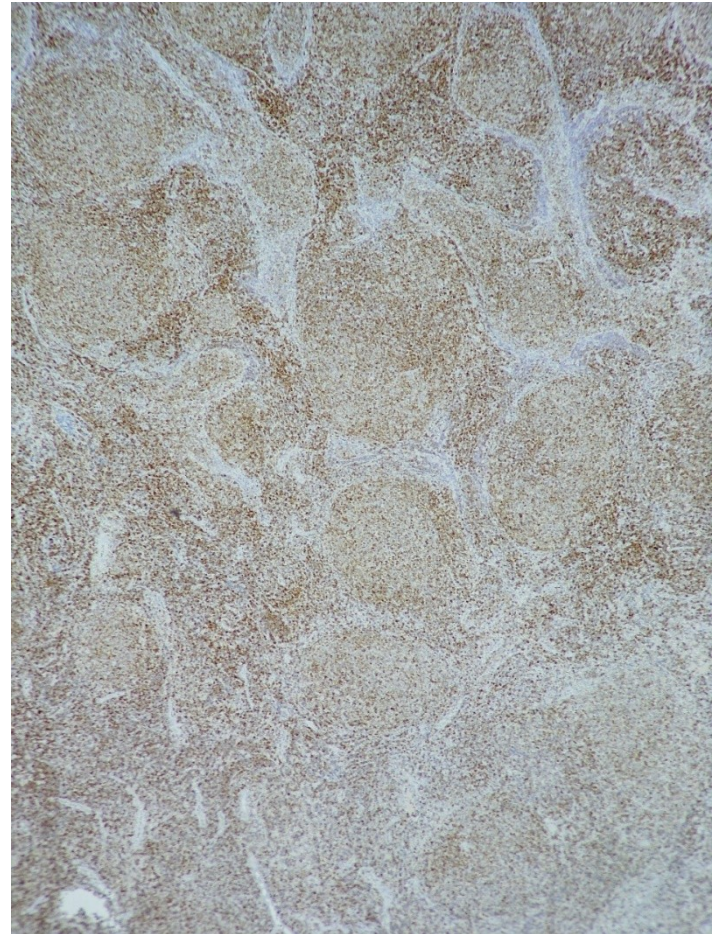
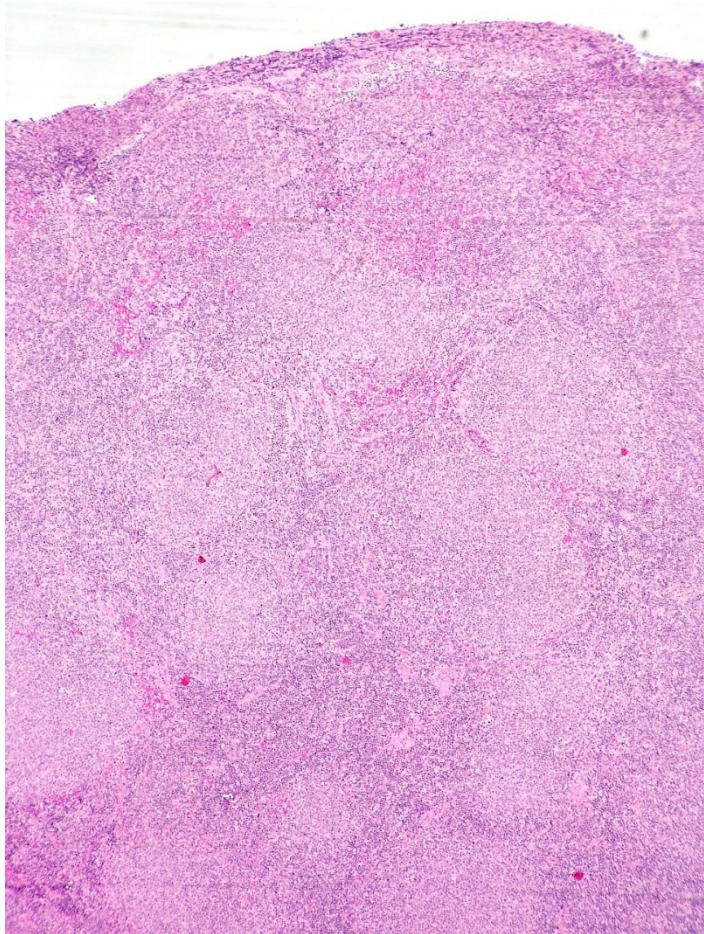
1 Noduly nádorových buněk
2 Mezi noduly převažují nenádorové lymfocyty

Folikulární lymfom (FL)



Folikulární lymfom (FL)

IHC BCL-2



Lymfomy z B-buněk marginální zóny

- Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny
- Nodální lymfom z B-buněk marginální zóny
- **Extranodální lymfom z B-buněk marginální zóny typu MALT (MALTom)**

Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

- **vyrůstá v MALT (mucosa associated lymphoid tissue)**
- **při chronické stimulaci imunitního systému**
 - např.: při chronické gastritidě asociované s infekcí *Helicobacter pylori* (HP), v terénu Hashimotovy thyreoiditidy,...
- nízce agresivní lymfom
- může reagovat na eradikaci HP (tedy na ATB)
- může progredovat v high grade lymfom

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- nejčastější lymfom v ČR (cca 45% všech NHL), okolo 60. roku
 - **vysoce agresivní**, bez léčby rychle fatální
 - vzniká **de novo** nebo **progresí** z méně agresivního lymfomu (CLL, FL, MALTomu...)
 - Variabilita chromozomálních translokací (mutace v genech *BCL-6*, *BCL-2*, *MYC*, mutace genů drah NOTCH a TP53/CDKN2A,...)
 - hojně subtypy DLBCL
 - **double-hit lymfomy** – současná translokace genů *MYC* a *BCL-2* – velmi nepříznivá prognóza
 - roste **v LU i extranodálně** (tonzily, adenoidní tkáň, Waldeyerův okruh, GIT, kůže, kosti, štítná žláza, mozek...)
- ×Reaktivní lymfadenopatie
 - ×Hematopoéza
 - ×Nádory myeloidní řady
 - ×Nádory lymfoidní řady
 - ⇒ **NHL**
 - ⇒ **HL**
 - ×Histiocytózy

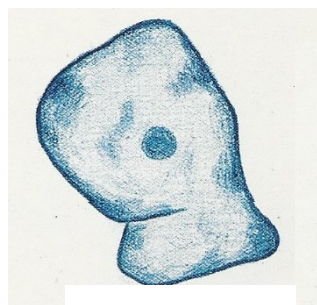
Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- nádorové buňky vzhledu centroblastů a imunoblastů, příměs anaplastických centrocytů

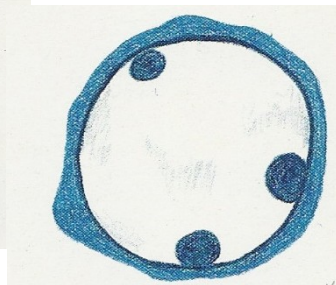
kopie



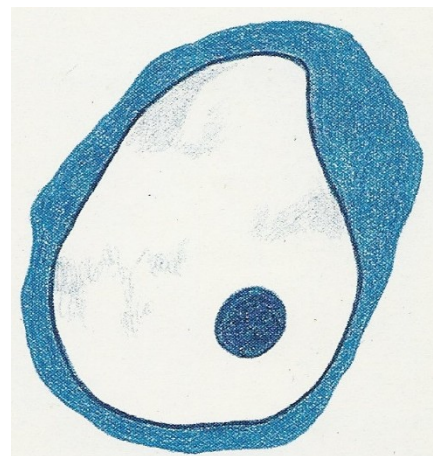
lymfocyt



anaplastický
centrocyt



centroblast



imunoblast

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

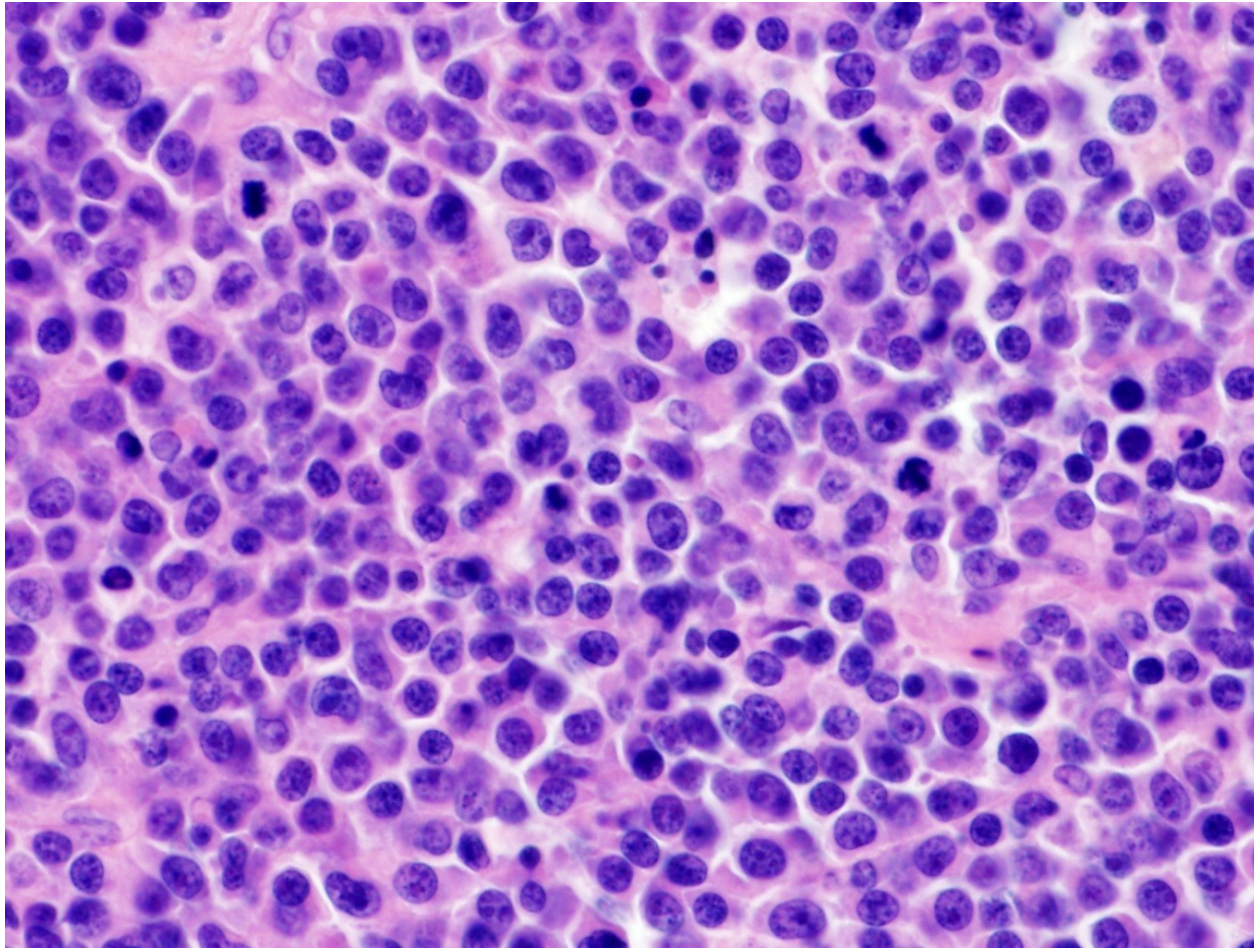
×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)



Burkittův lymfom

- **extrémně vysoce agresivní NHL**
- varianty:
 - **endemický** (v Africe – děti, asociace s EBV)
 - **sporadický** (kdekoli, i v ČR)
 - **asociovaný s imunodeficitem**
- **t(8;14)** → vznik chimerického genu **c-myc-IgH** →
→ → **neregulovaná briskní proliferace**

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

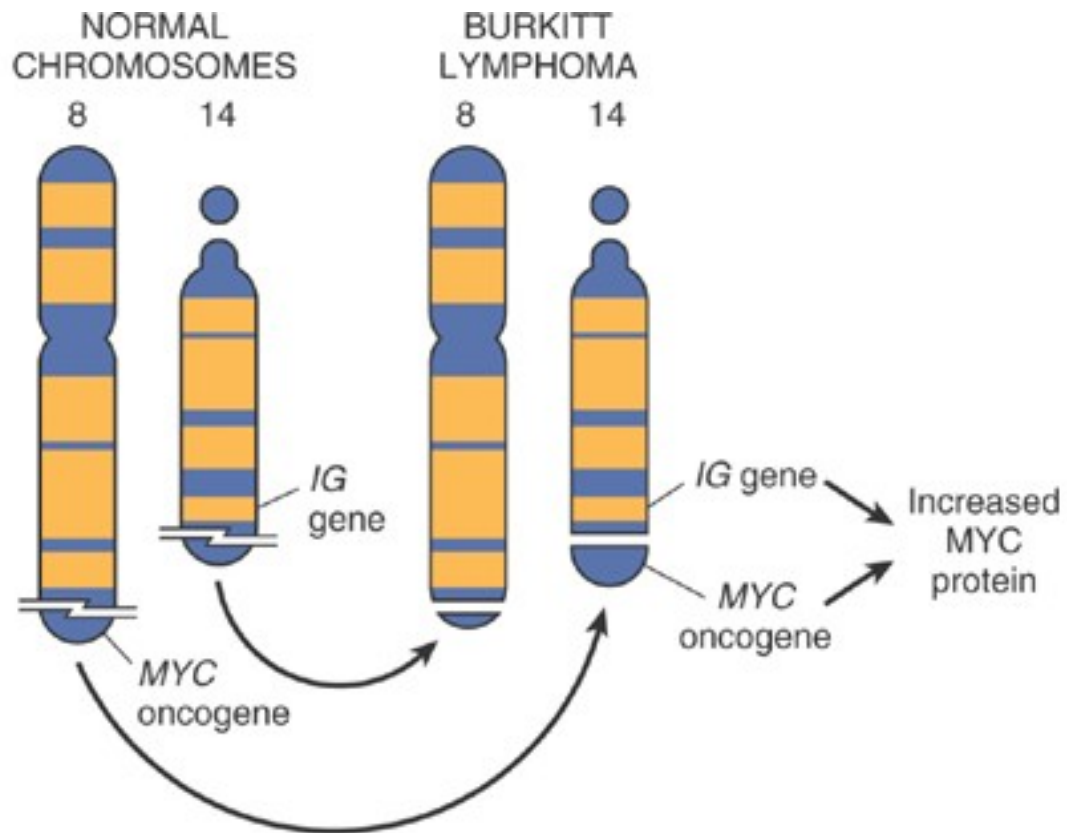
×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Burkittův lymfom



✗Reaktivní lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory myeloidní řady

✗Nádory lymfoidní řady

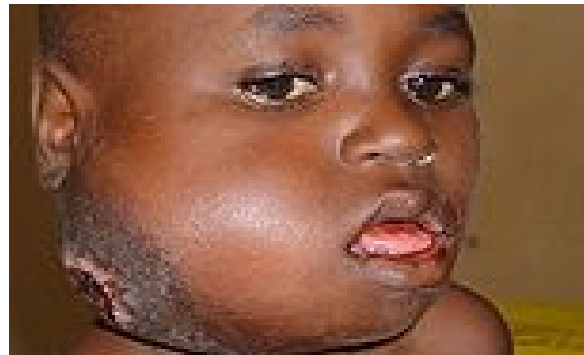
⇒ *NHL*

⇒ *HL*

✗Histiocytózy

Burkittův lymfom

- rychle tvoří objemné nádorové masy tumoru („**bulk**“ - **doubling time 25 h!!!**), typicky **mimo LU**:
 - hlava – mandibula, maxila (endemická varianta)
 - orgány malé pánve a dutiny břišní (sporadická varianta)
- **terapie - CHT** (vysoce chemosenzitivní tumor → dlouhodobá prognóza je dobrá)



Kopie: upraveno dle Blyth M., 2002

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

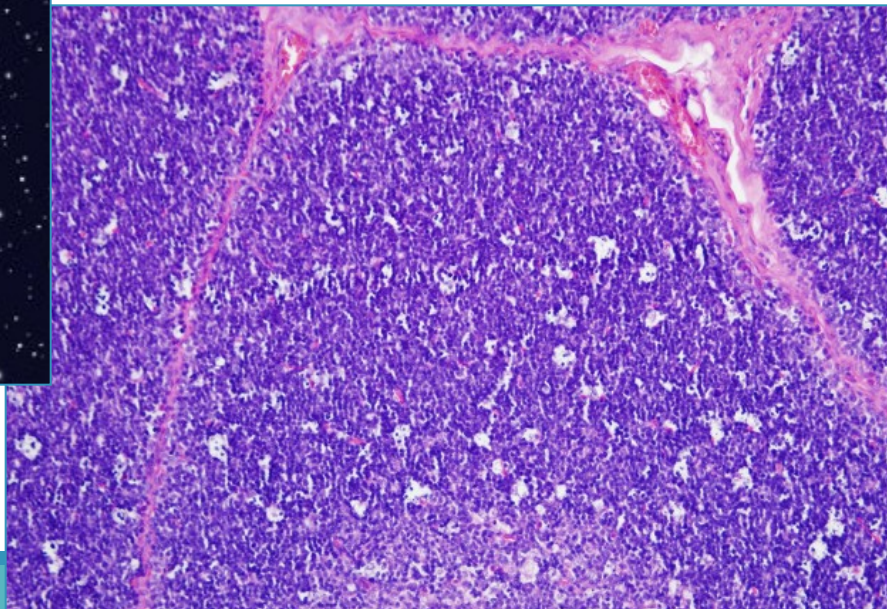
⇒ **HL**

×Histiocytózy

Burkittův lymfom

- **mikroskopicky:**

- uniformní středně velké bb. s oválnými či okrouhlými jádry a několika nápadnými jadérky
- extrémně vysoká proliferační aktivita (Ki67 ~ 100%)
- **obraz „hvězdného nebe“** („starry sky“)



- ×Reaktivní lymfadenopatie

- ×Hematopoéza

- ×Nádory myeloidní řady

- ×Nádory lymfoidní řady

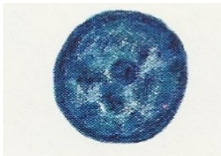
 - ⇒ **NHL**

 - ⇒ **HL**

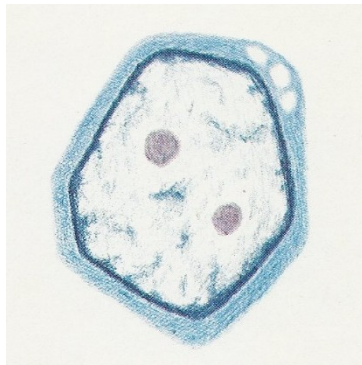
- ×Histiocytózy

Burkittův lymfom

kopie

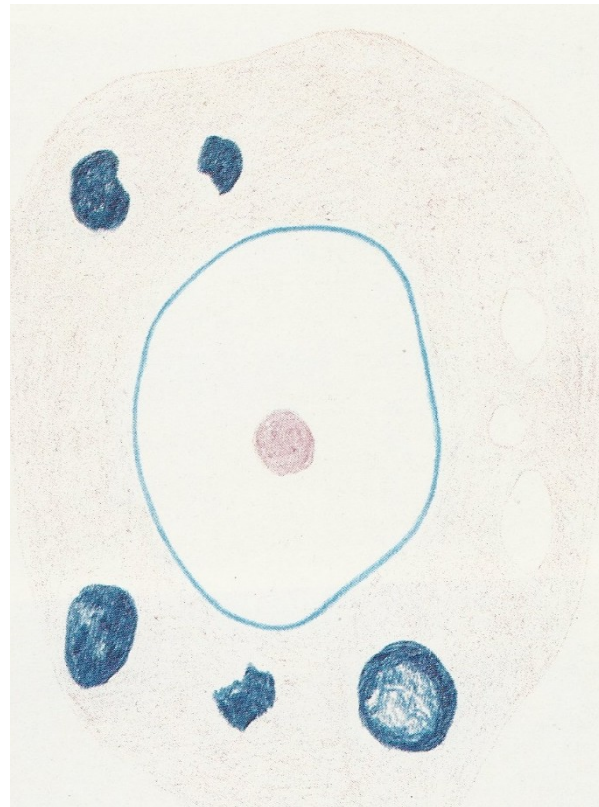


lymfocyt



lymfoblast

makrofág (b.
hvězdného nebe)



×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

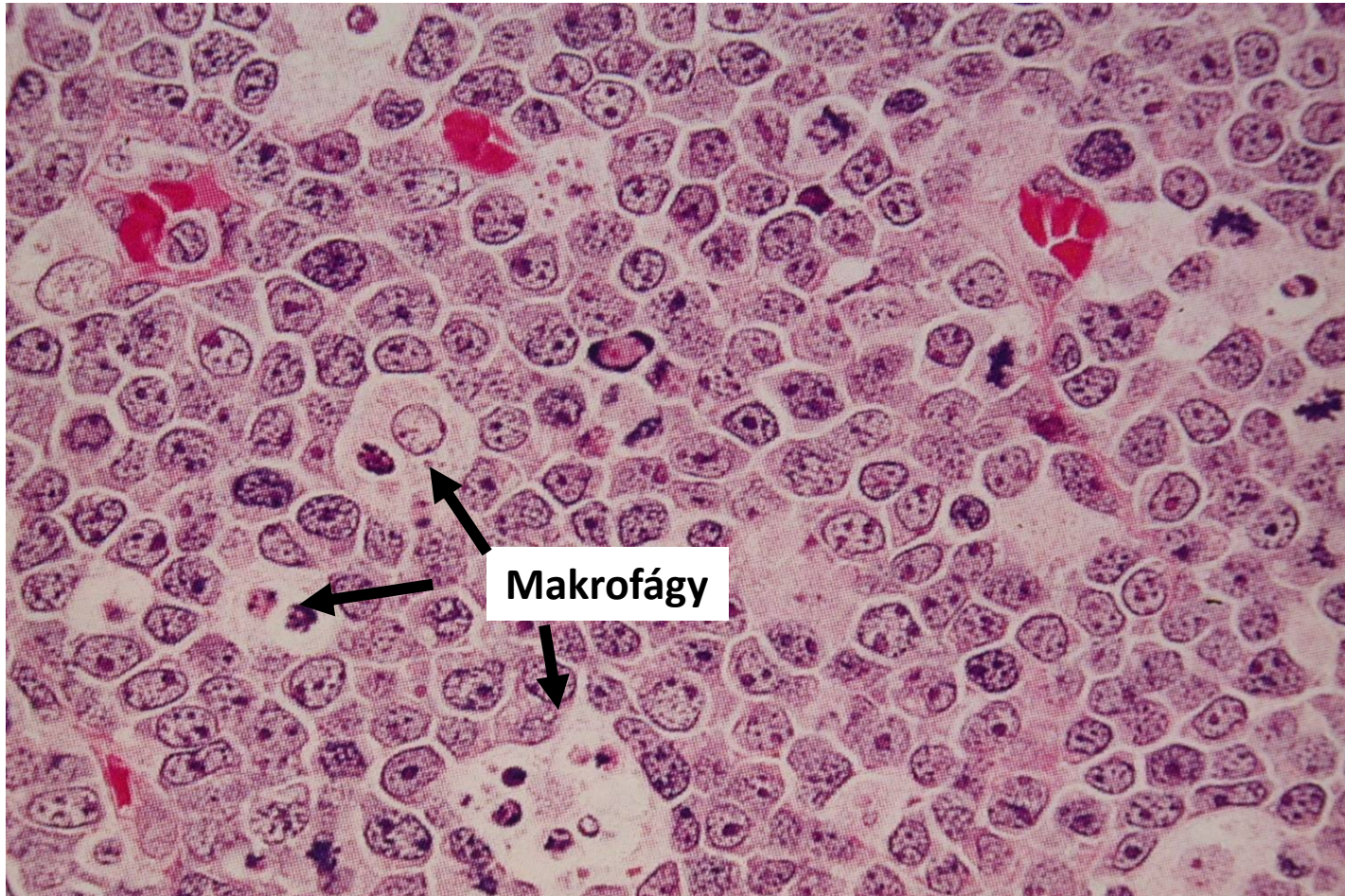
×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

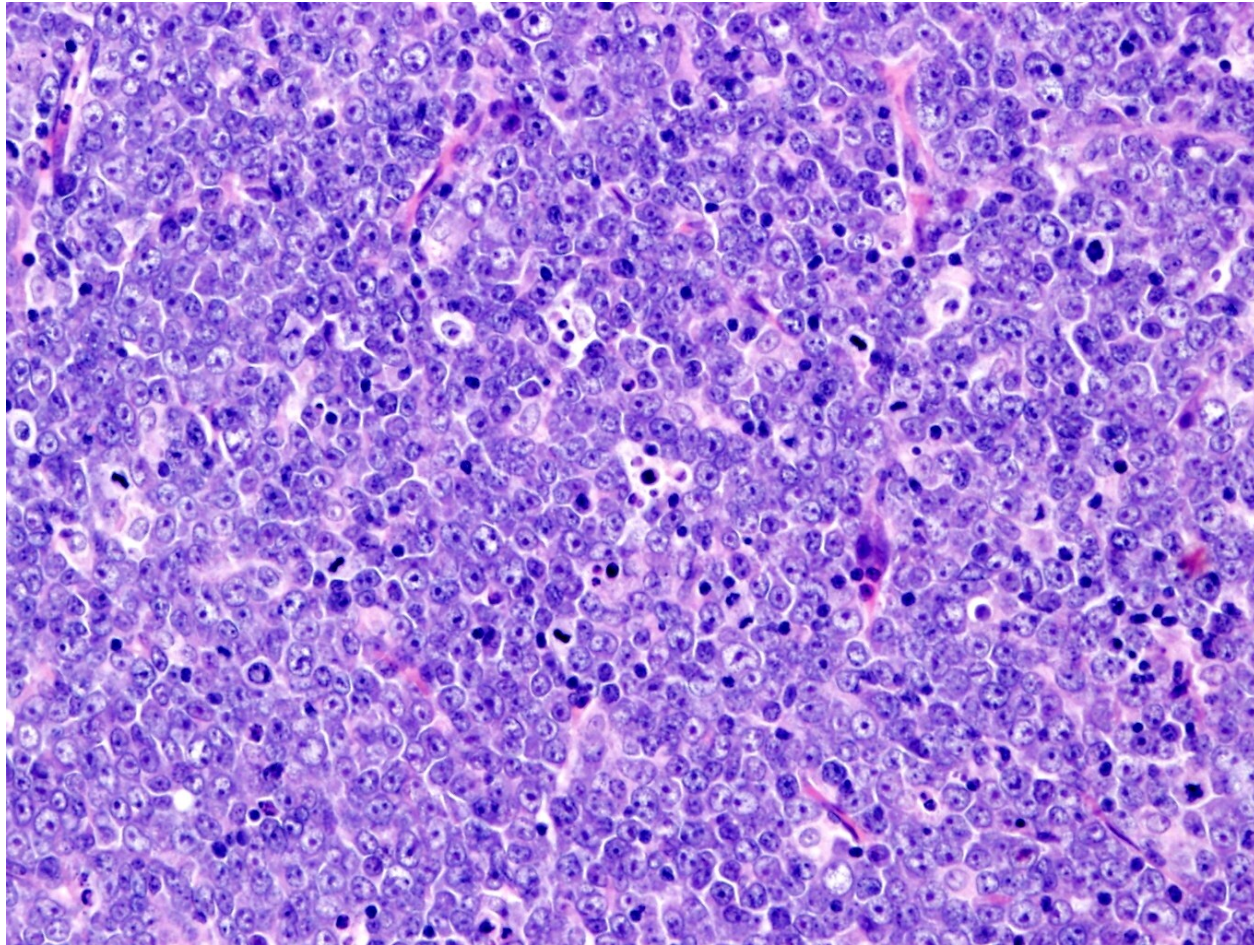
⇒ **HL**

×Histiocytózy

Burkittův lymfom



Burkittův lymfom



Dyskrázie plazmatických buněk

- **Plazmocelulární myelom (mnohočetný myelom)**
- **Solitární plazmocytom**
- **Nemoc těžkých řetězců**
- **Primární amyloidóza**
- **Monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)**
 - ročně dochází u cca 1-2% pacientů k progresi do konkrétního typu dyskrázie plazmatických buněk

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒*NHL*

⇒*HL*

×Histiocytózy

Plazmocelulární myelom, plazmocytom

- **triáda příznaků**
 - Nádor kostní dřeně z klonálních plazmocytů
 - Monoklonální gamapatie
 - Poškození orgánů a tkání
- starší dospělí, 5/100 000
- **1 ložisko = plazmocytom**
- **>1 ložisko = plazmocelulární myelom**
- **terapie:**
 - u symptomatických pacientů vysokodávkové CHT s alogenní transplantací kostní dřeně a léky nové generace (lenalidomid, bortezomib) – až 30% pacientů přežití > 10 let
 - kauzálně je ale neléčitelný, postupně progreduje

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Plazmocelulární myelom, plazmocytom

- v kostech tvoří **osteolytická** ložiska → patologické fraktury (na RTG obraz „prostřílené kalvy“)
- infiltruje také KD → anémie, leukopenie...
- **AL amyloidóza**
- tzv. **myelomová ledvina**
 - ukládání paraproteinu (Bence-Jonesova bílkovina)

C	hyperkalcémie
R	renální poškození
A	anémie/amyloidóza
B	„bone“ – kostní léze

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Plazmocelulární myelom, plazmocytom

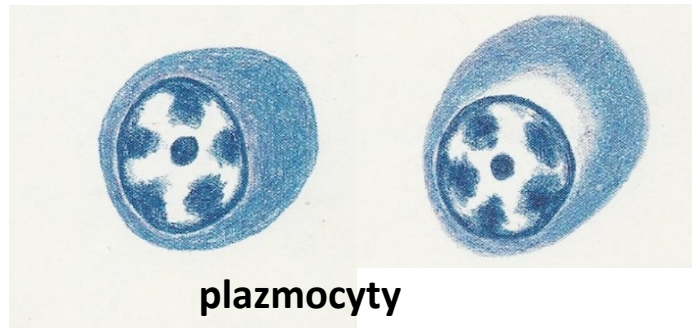
- **mikroskopicky**

- plazmocyty (různě diferencované, někdy až obraz plazmoblastů)
- možná je příměs atypických, někdy vícejaderných bb.)

kopie



lymfocyt



plazmocyty

✗Reaktivní
lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory
myeloidní řady

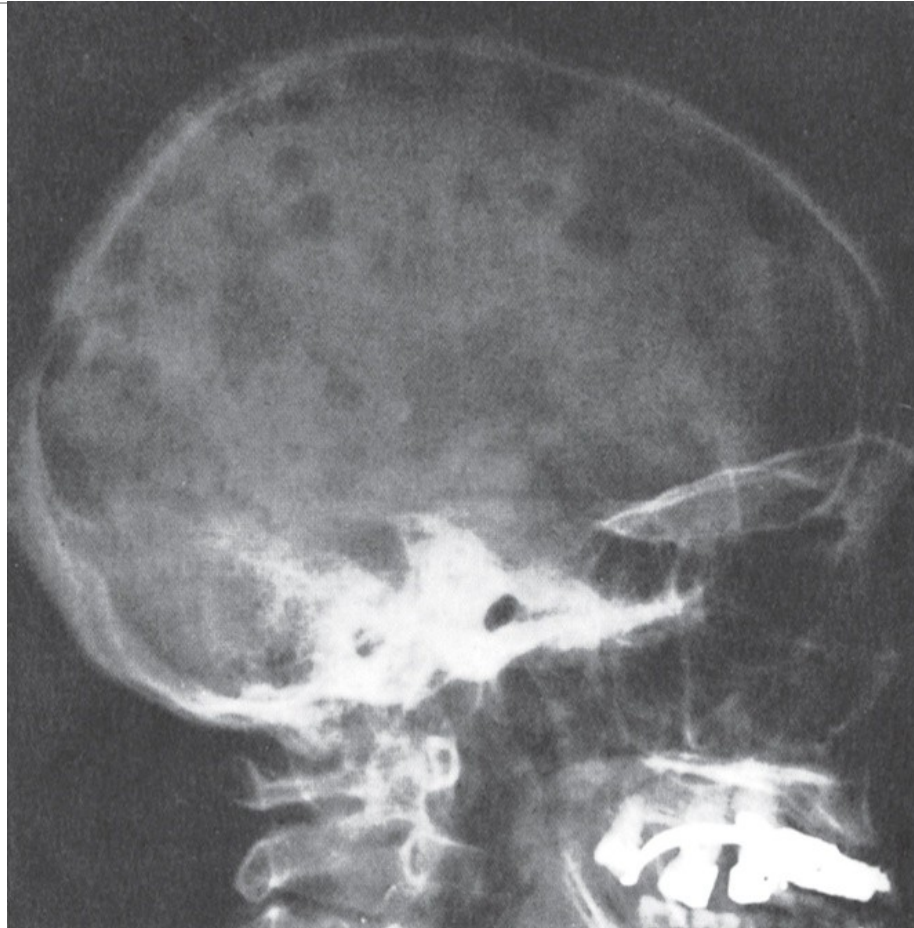
✗Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

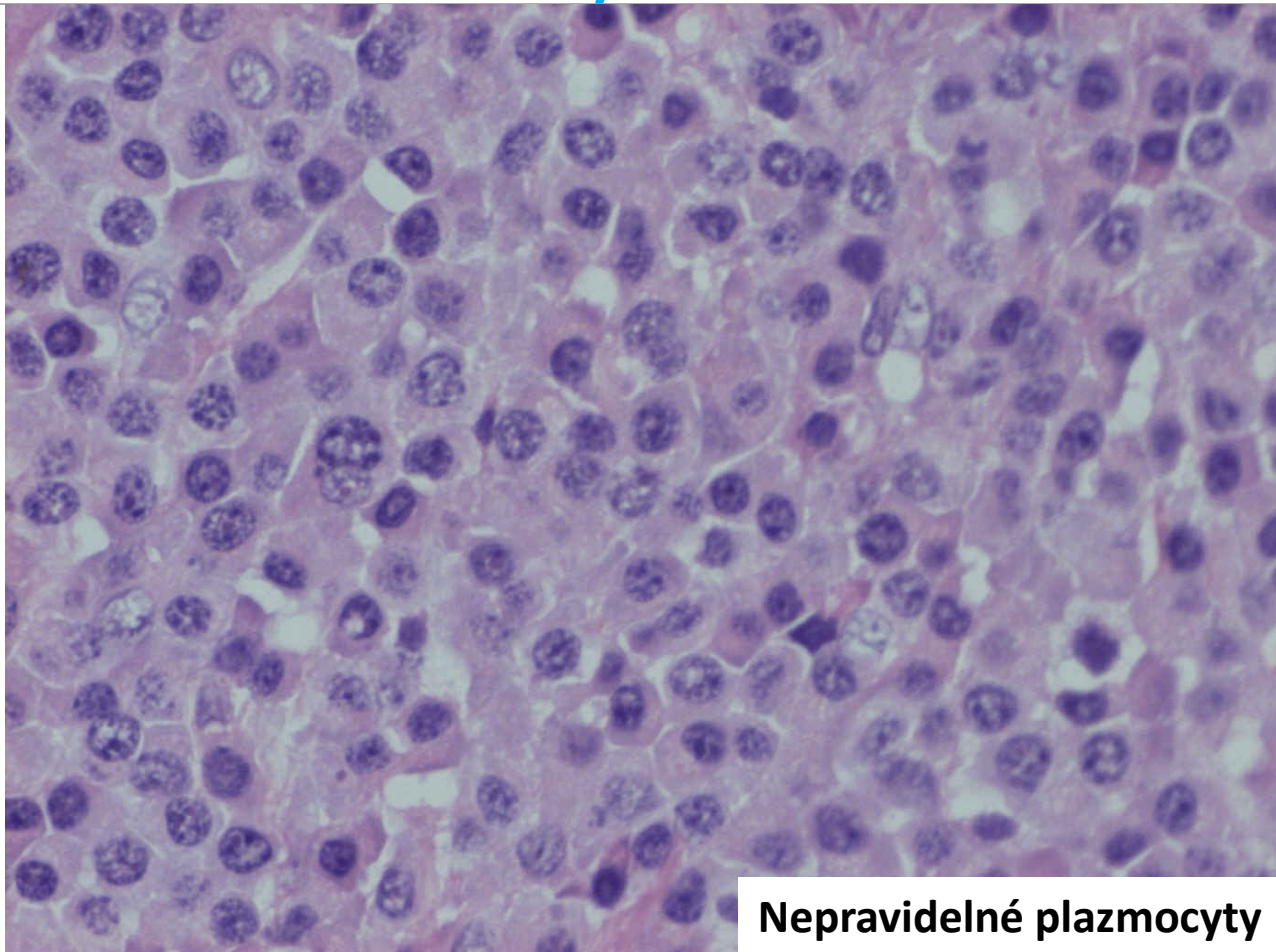
✗Histiocytózy

Plazmocelulární myelom – „prostřílená kalva“



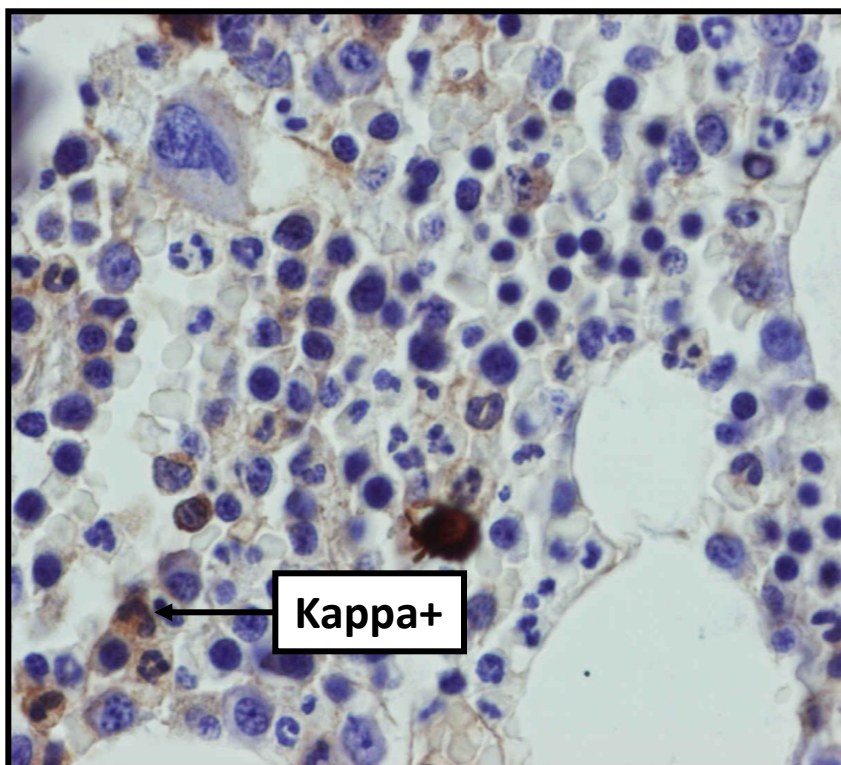
Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Plazmocelulární myelom – kostní ložisko

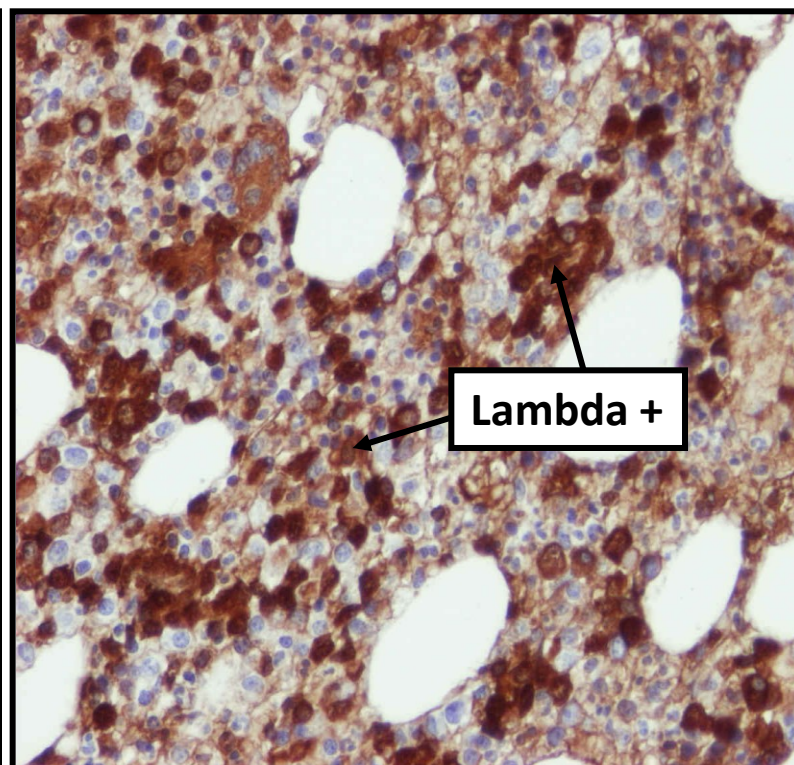


Nepravidelné plazmocyty

Průkaz monoklonality plazmocytů



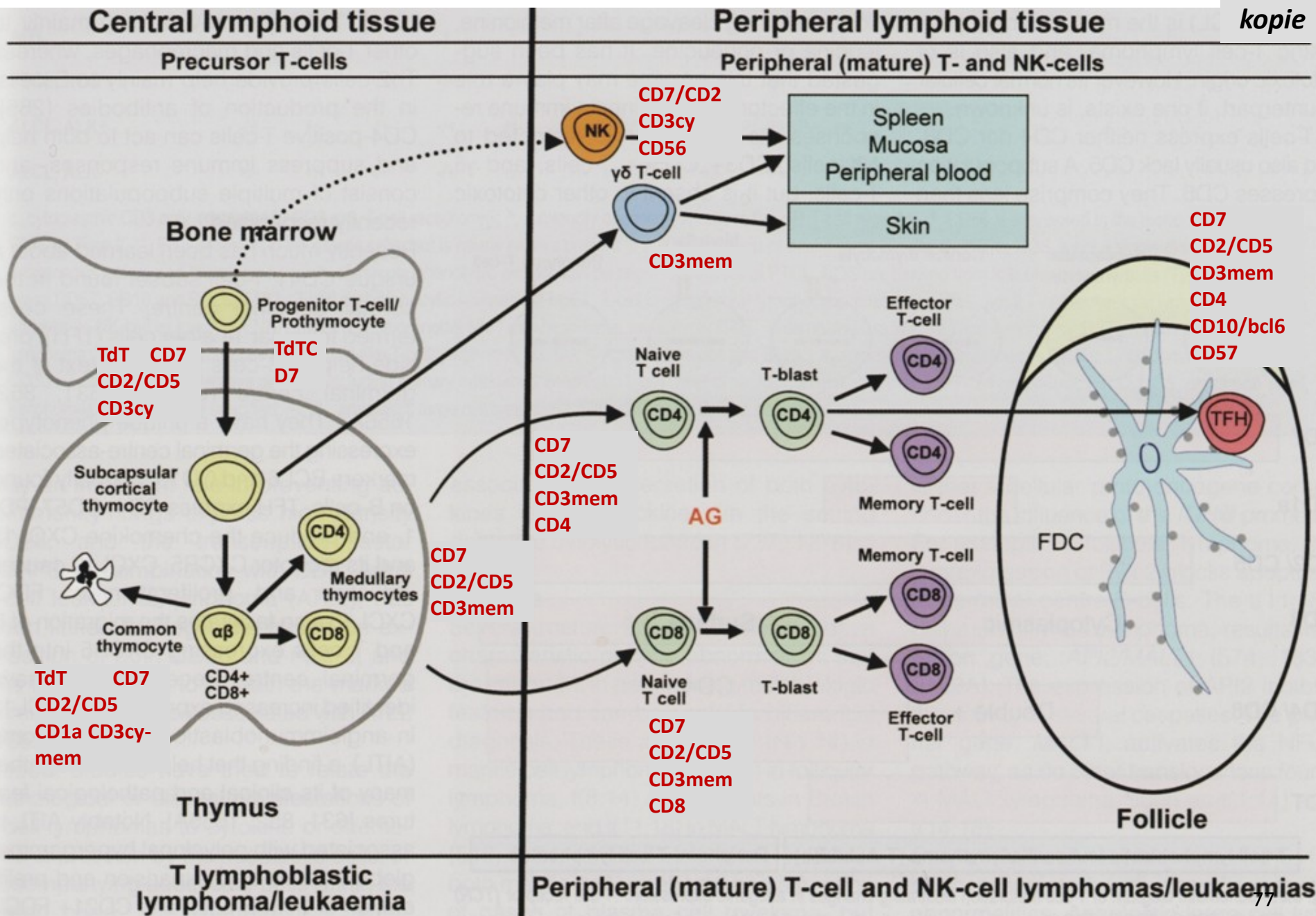
Kappa lehké řetězce Ig



Lambda lehké řetězce Ig

LYMFOIDNÍ NÁDORY T/NK – BUNĚČNÉ ZDROJE

kopie



Vybrané T-lymfomy

- **Akutní T-lymfoblastická leukémie/lymfoblastický lymfom**
 - 15% všech ALL
 - extrémní leukocytóza, postižení KD
 - často **nádorové masy v mediastinu** – dráždivý kašel, dušnost, **syndrom horní duté žíly**
- **Mycosis fungoides/Sézáryho syndrom**
 - MF = primární **kožní** T-lymfom – epidermotropismus nádorových bb.
 - SS = exfoliativní erythrodermie, leukemické infiltráty
- **Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)**
 - hallmark cells = pleomorfní lymfomové bb. s podkovovitými/ledvinovitými jádry

✘Reaktivní
lymfadenopatie

✘Hematopoéza

✘Nádory
myeloidní řady

✘Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

✘Histiocytózy

Vybrané T-lymfomy

- **Enteropatický T-lymfom (EATL)**
 - vzniká v souvislosti s **celiakíí** refrakterní na bezglutenovou dietu
- **T-buněčná leukémie/lymfom dospělých (ATCL)**
 - asociovaná s infekcí HTLV-1, nejčastěji v Asii – Japonsku
- **Periferní T-buněčný lymfom, blíže neurčený (PTCL, NOS)**
 - početná skupina T-lymfomů (>25%) bez charakteristického imunoprofilu/ genotypu/ klinického zasazení
 - nepříznivá prognóza

✘Reaktivní
lymfadenopatie

✘Hematopoéza

✘Nádory
myeloidní řady

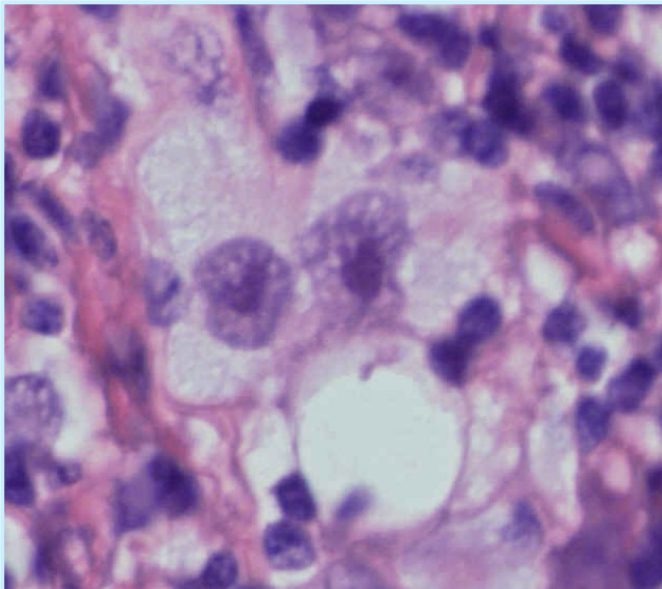
✘Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

✘Histiocytózy

HODGKINŮV LYMFOM



×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Základní charakteristiky HL a NHL

HL	NHL
Většinou lokalizován v jedné axiální skupině LU (krční, mediastinální, paraaortální)	Postihuje mnohočetné periferní LU
Kontinuální šíření	Nekontinuální šíření
Mezenterické LU a Waldeyerův okruh málokdy postiženy	Mezenterické LU a Waldeyerův okruh postiženy často
Extranodálně vzácně	Extranodálně často
Diagnostické (nádorové) bb. 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 (mezi 20-30 roky)
- druhý menší vrchol incidence mezi 40-50 roky
- klasifikace HL (podrobněji viz. dále):
 - **KLASICKÝ HL**
 - **NODULÁRNÍ HL S LYMFOCYTÁRNÍ PREDOMINANCÍ**
- klinicky lymfadenopatie s/bez **B symptomů**
- terapie:
 - RT, CHT → vynikající prognóza, ale hrozí sekundární malignity (MDS, AML, bronchogenní ca, maligní melanom)
 - dnes méně genotoxické terapeutické protokoly a jejich kombinace s biologickou léčbou

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Hodgkinův lymfom

- diagnostické (nádorové) bb.:
 - = **Reedové-Sternbergovy bb. (RS-bb.) + varianty**
 - vylučují chemokiny / cytokiny
 - → chemotaxe hojných lymfocytů, makrofágů a granulocytů (vč. četných eozinofilů) = **reaktivní**
Nnádorové pozadí

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

Hodgkinův lymfom – morfologie diagnostických bb.

- **dg. bb. (= RS-bb.):**
 - velké bb. s jedním / více laločnatými jádry s inkluzoidními jádérky (**jadérko velikosti lymfocytu!**)
 - cytoplazma hojná, světlá
 - **klasická RS-buňka** je dvoujaderná (uspořádání 2 jader a nukleolů - „**soví oči**“)
 - **Hodgkinova buňka** je jednojaderná
- **dg. důležité varianty RS-bb.:**
 - **lakunární buňka**
 - cytoplazma sraštělá u jádra, mezi buněčnou membránou a sraštělou cytoplazmou je arteficiální lakuna
 - **lymfocytární a histiocytární, L&H b.**
 - jádro vzhledu hadru při ždímání/popkornu → „popcorn cell“

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

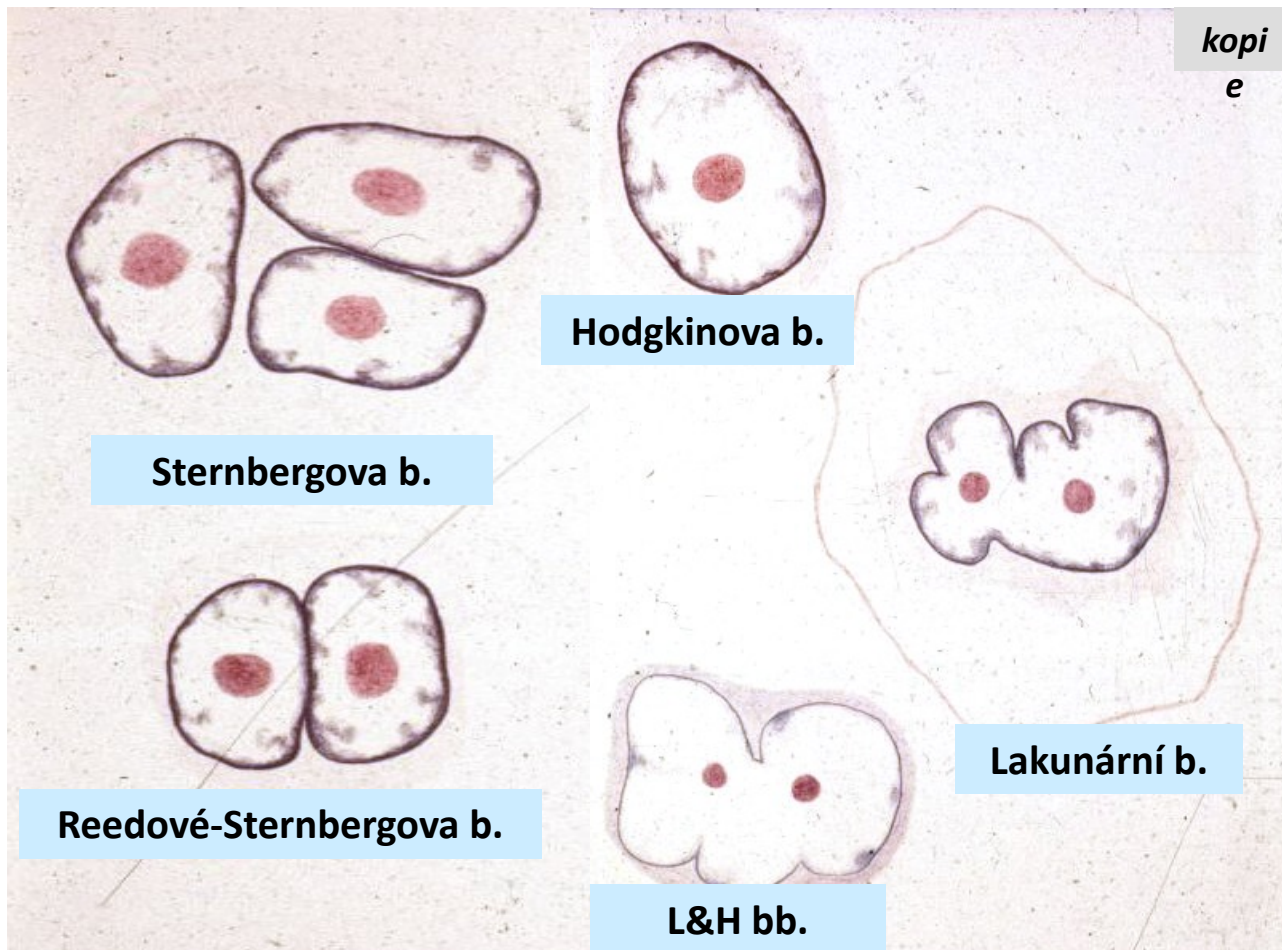
×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

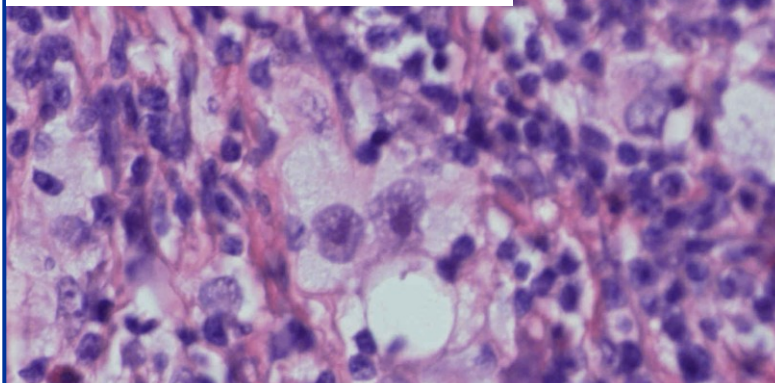
×Histiocytózy

Typy diagnostických buněk HL

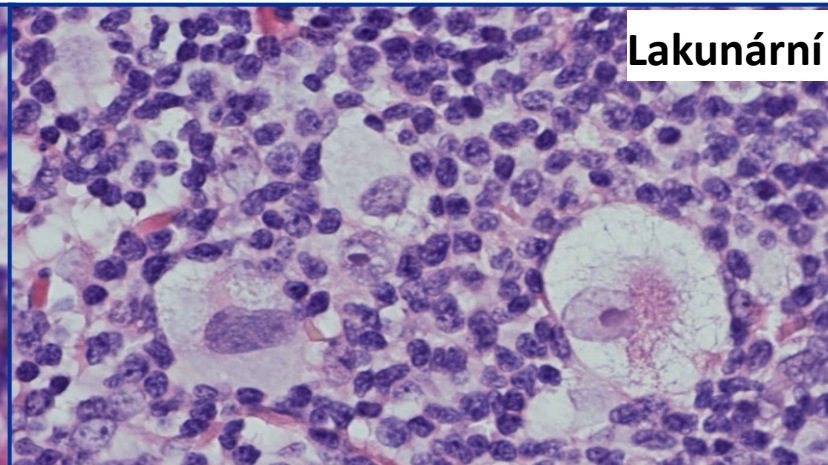


Typy diagnostických buněk klasického HL

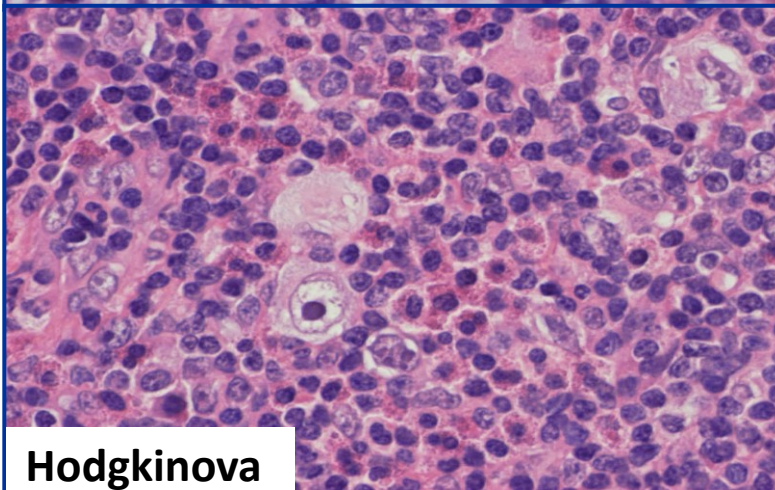
Reedové-Sternbergova



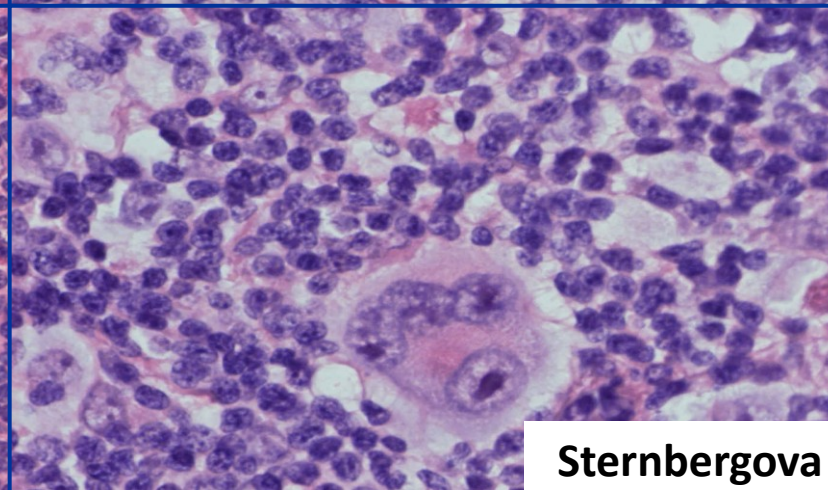
Lakunární



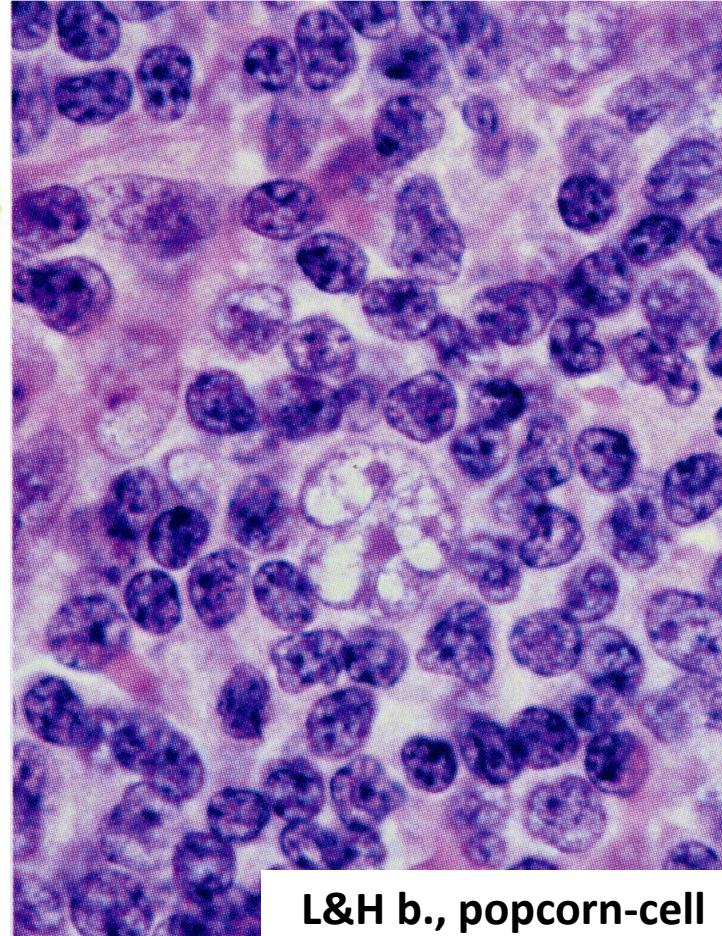
Hodgkinova



Sternbergova



Diagnostická buňka HL s lymfocytární predominací



L&H b., popcorn-cell

Hodgkinův lymfom - klasifikace

1. Klasický HL

- ⇒ dg. bb. jsou **CD15+ / CD30+**, ly na pozadí T- >> B-
- **Nodulární skleróza** (lakunární b., může být asociována s EBV infekcí)
 - **Smíšená buněčnost**
 - **Bohatý na lymfocyty**
 - **S lymfocytární deplecí** (nejhorší prognóza)

2. Nodulární HL s lymfocytární predomancí

- ⇒ L&H bb., jsou **CD20+ / CD15- / CD30-**, málo T-ly

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

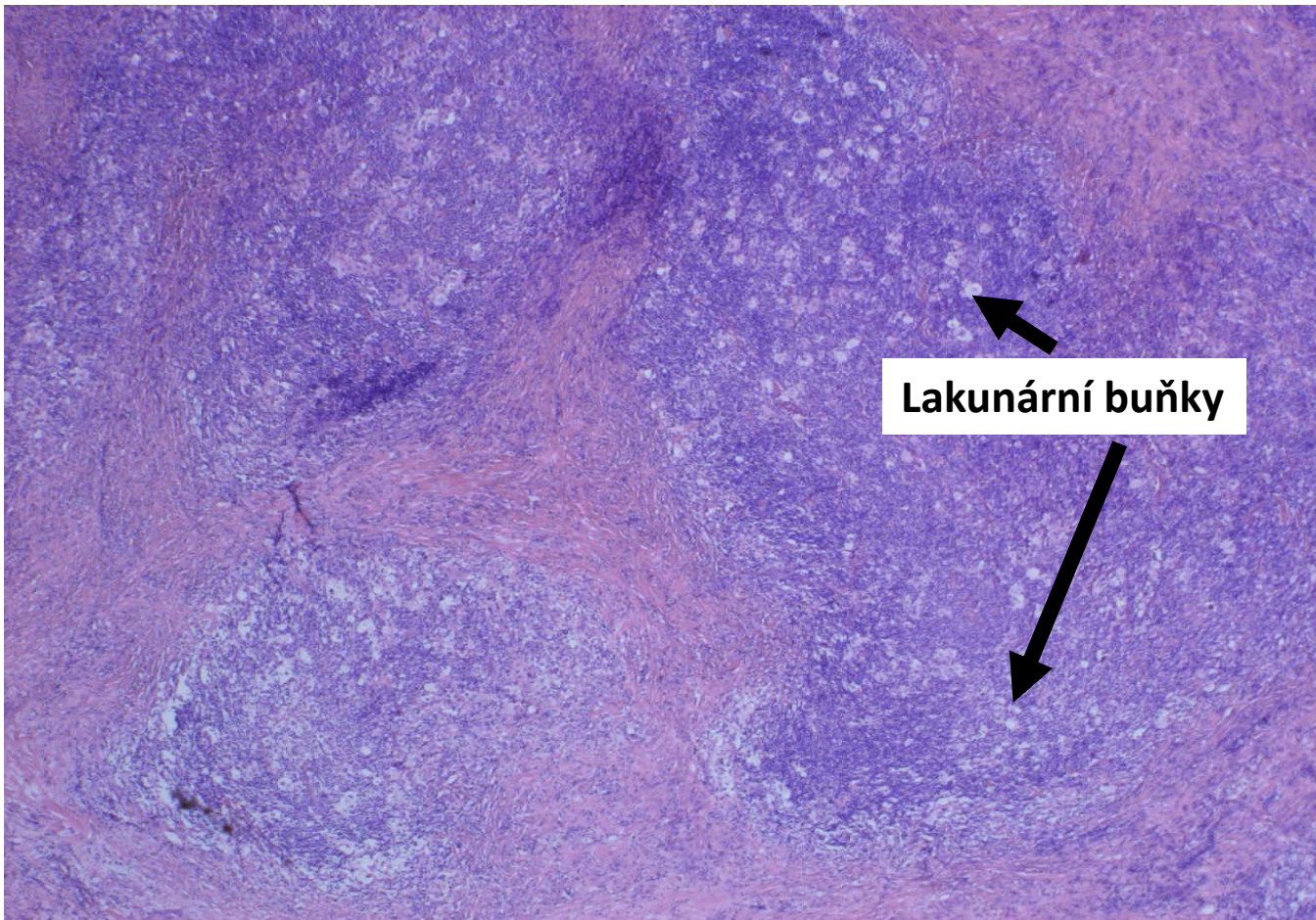
×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

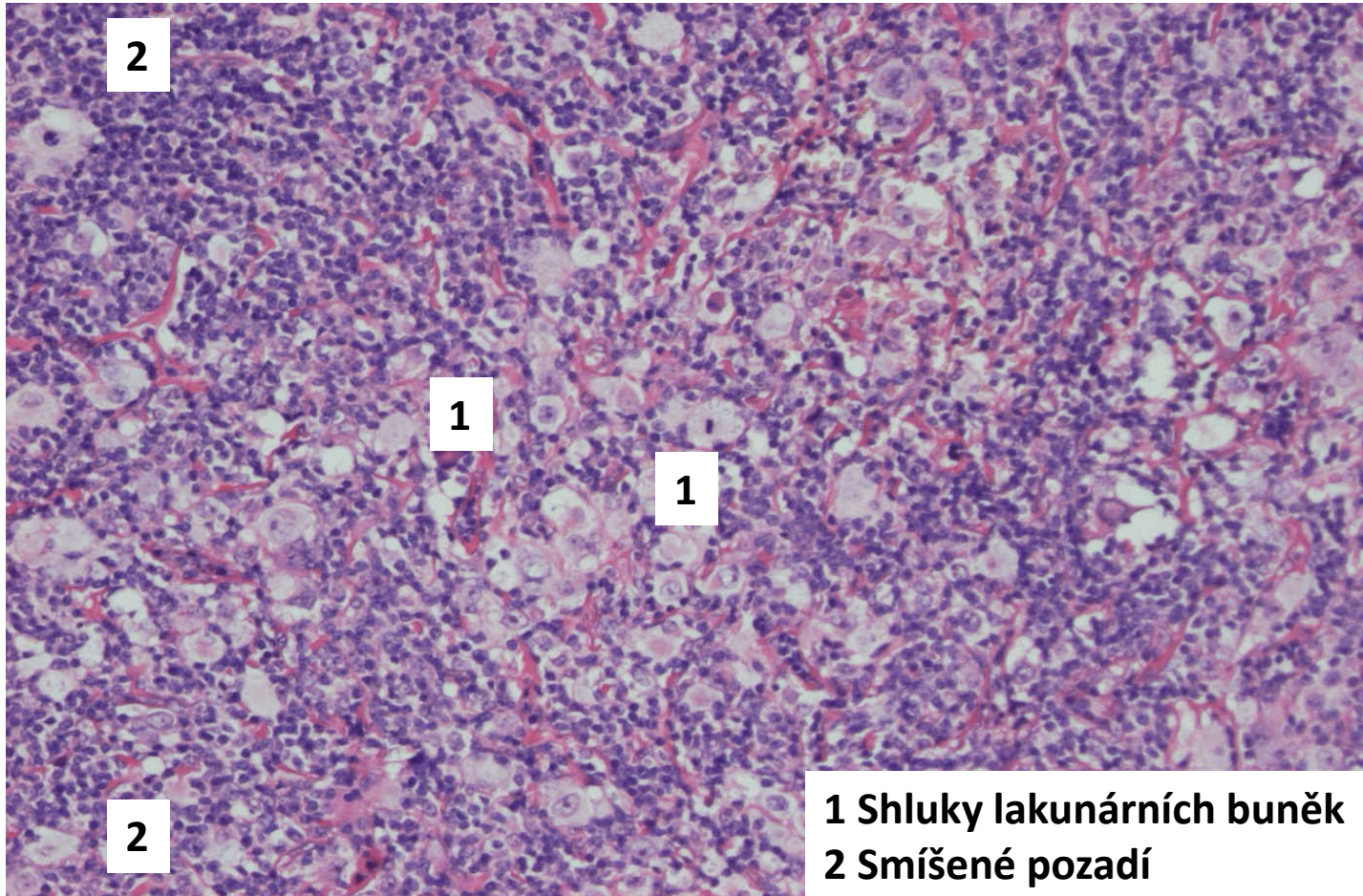
⇒ **HL**

×Histiocytózy

Klasický HL, nodulární skleróza



Klasický HL, nodulární skleróza



2

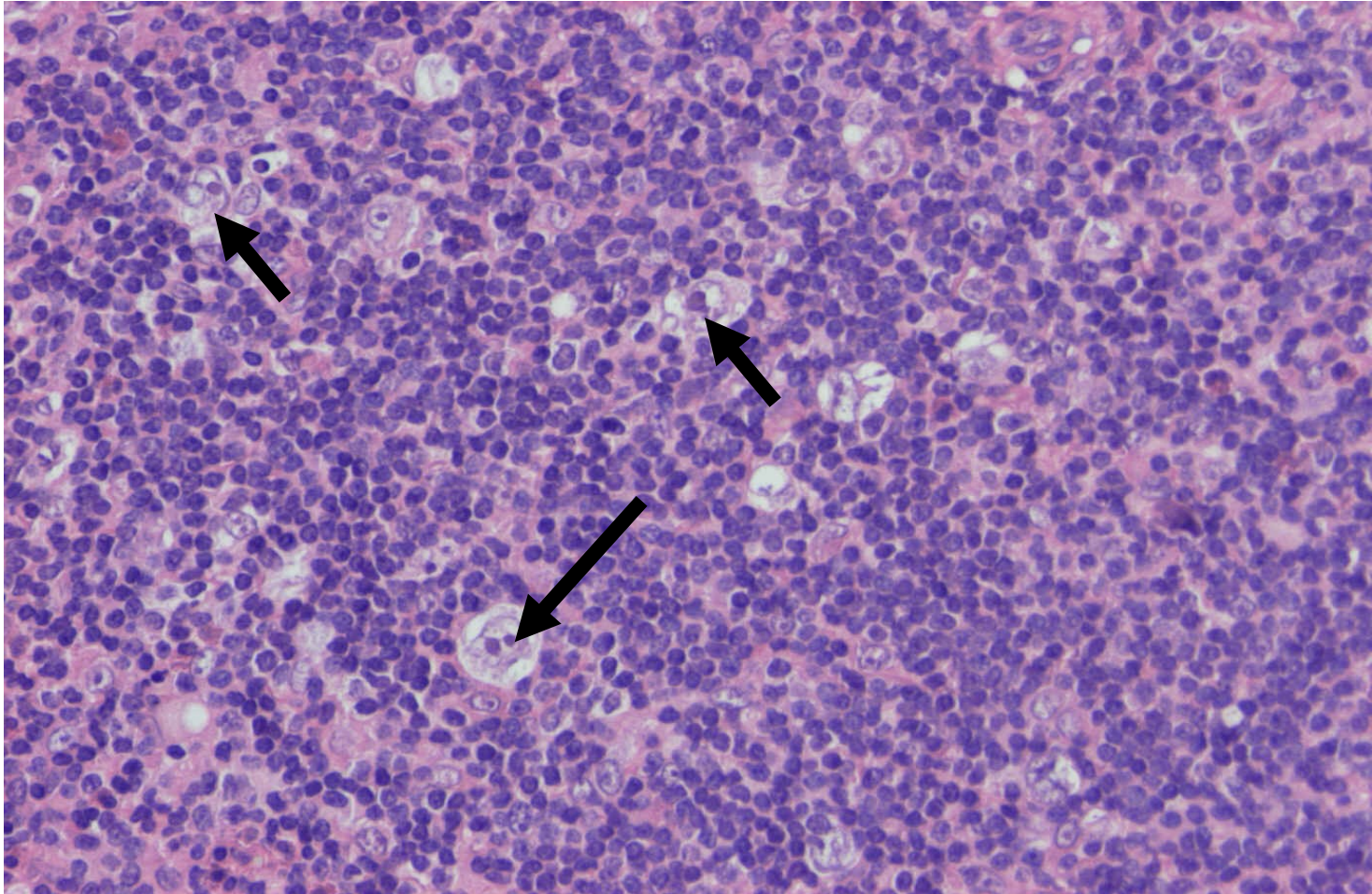
1

1

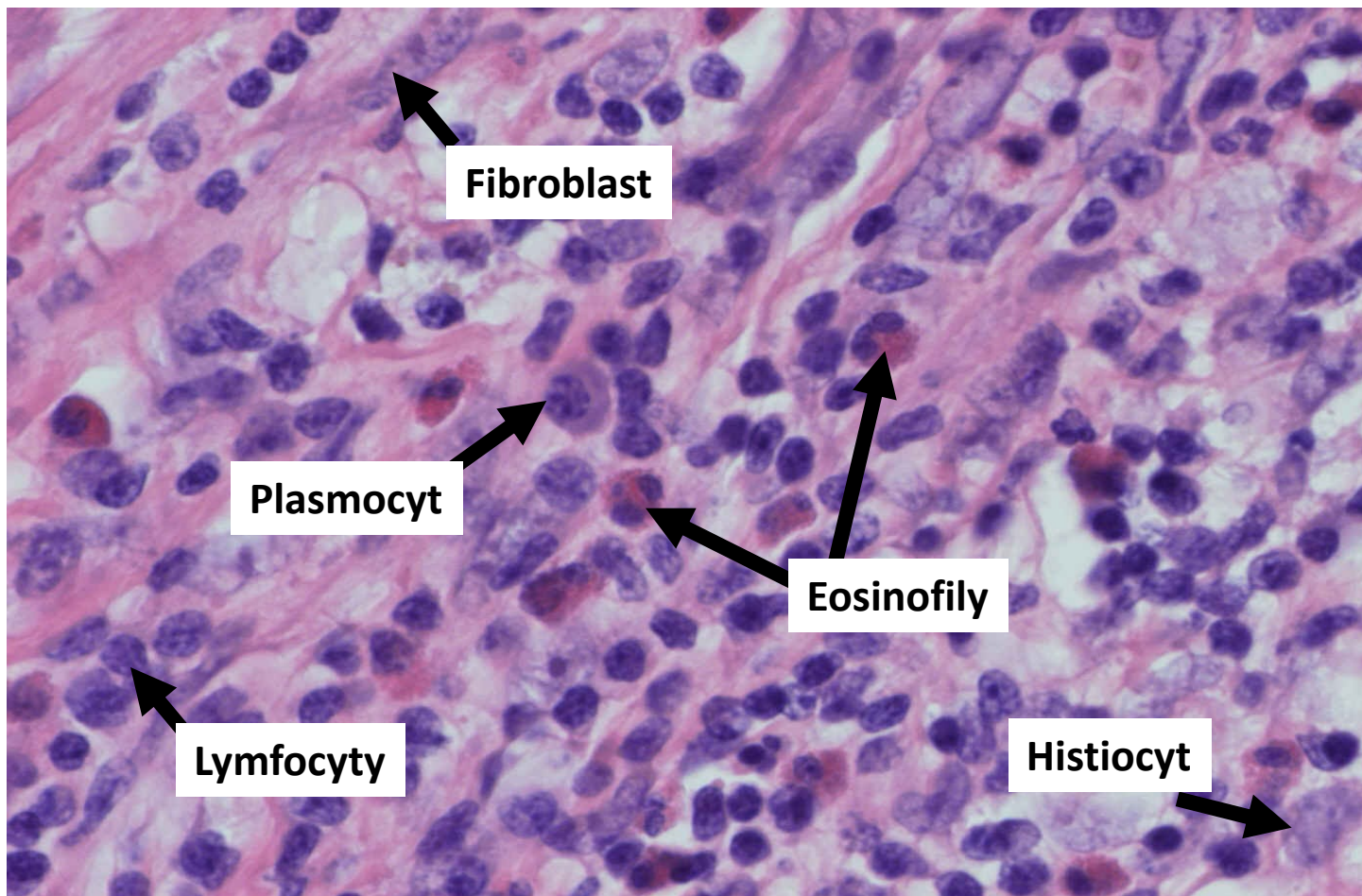
2

1 Shluky lakunárních buněk
2 Smíšené pozadí

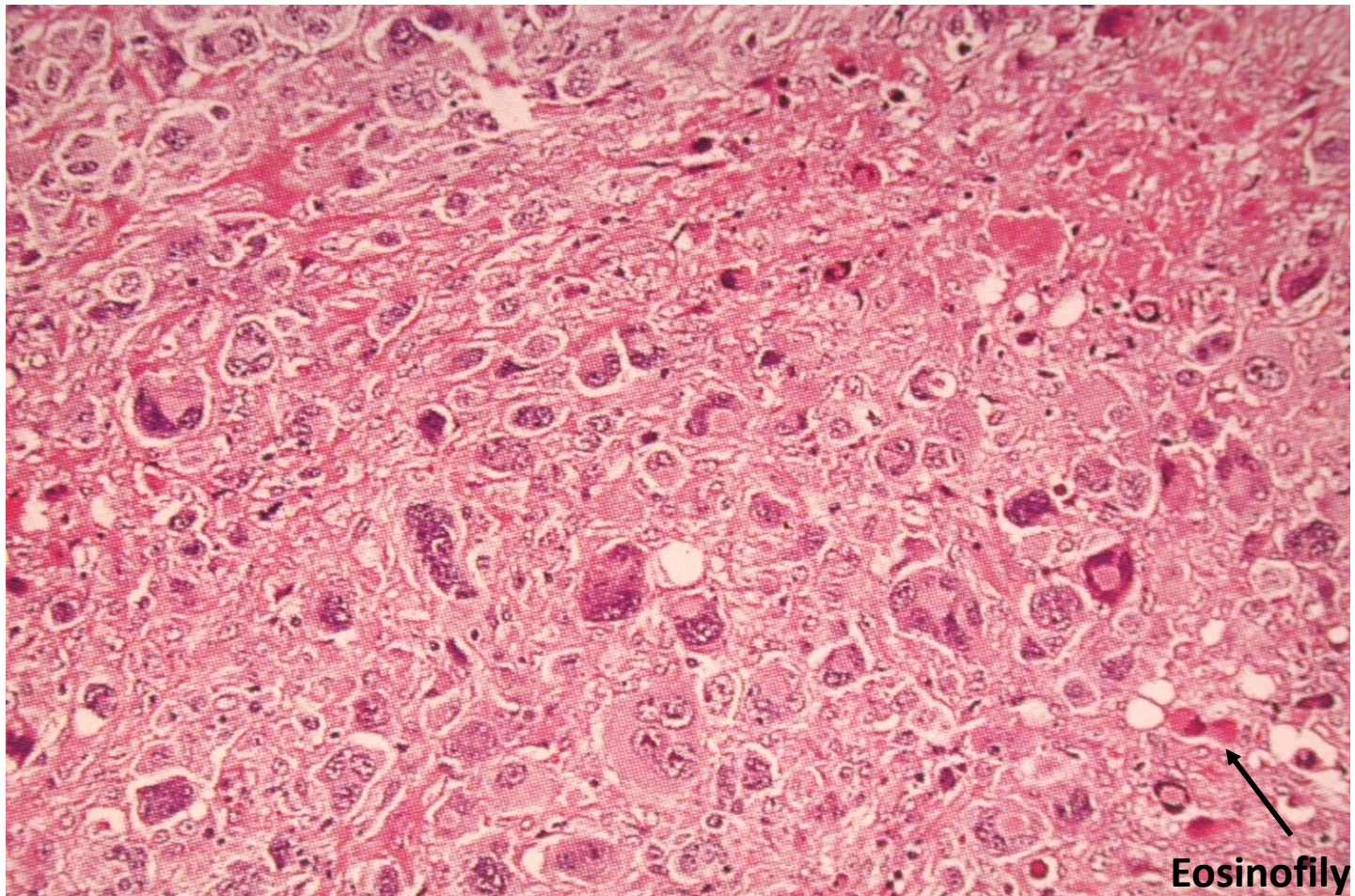
Klasický HL, smíšená buněčnost – RS a Hodgkinovy bb.



Klasický HL – buňky **N**Enádorového pozadí



Klasický HL s lymfocytární deplecí



HISTIOCYTÓZY a nádory z retikulárních bb.

- Vzácná onemocnění reaktivního či nádorového původu vycházející z bb. monocyto-makrofágového systému
- **Histiocytóza z Langerhansových buněk** (LCH, histiocytóza X)
 - klonální proliferace Langerhansových bb., CD1a+/langerin+/S100+, s přítomností Birbeckových granul v cytoplasmě
 - *Unifokální unisystémová LCH* – nejčastější, izolované osteolytické ložisko především kalvy
 - *Multifokální unisystémová LCH* – postižení vícečetných kostí starších dětí, při postižení v sella turcica rozvoj diabetes insipidus s polyurií
 - *Multifokální multisystémová LCH* – vzácné fatální onemocnění s postižením kůže, kostí, jater, sleziny, KD,...
 - *Plicní LCH* – u silných kuřáků
- **Histiocytární sarkom**
 - agresivní neoplázie z tkáňových histiocytů špatně reagující na terapii

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒*NHL*

⇒*HL*

×Histiocytózy

HISTIOCYTÓZY a nádory z retikulárních bb.

- Sarkomy z interdigitujících dendritických buněk
- Sarkomy z folikulárních dendritických buněk

- **Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)**
 - Systémová aktivace nenádorových histiocyťů fagocytující krevní elementy
 - Příznaky systémové zánětlivé reakce a hemofagocytárního syndromu (anémie, trombocytopenie, hepatosplenomegalie, riziko rozvoje MODS a DIC)
 - Terapie – imunosuprese, CHT, transplantace KD

×Reaktivní
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

×**Histiocytózy**

Děkuji za pozornost...

