

# Patologie lymfatických uzlin.

---

## Nádory II (hematoonkologie).

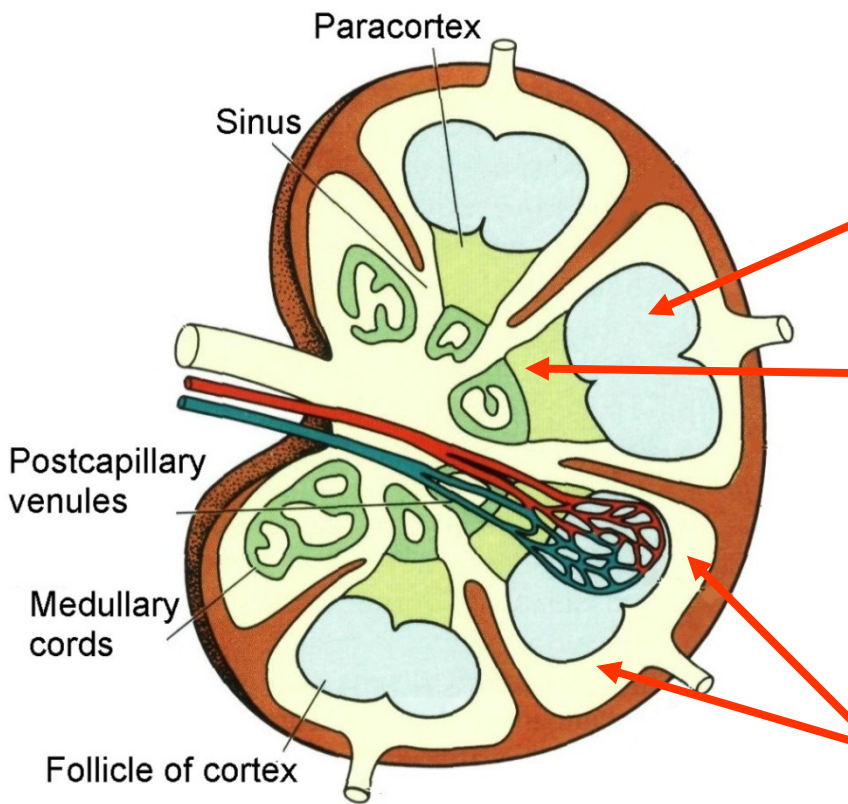
---

# 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 zánět** (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

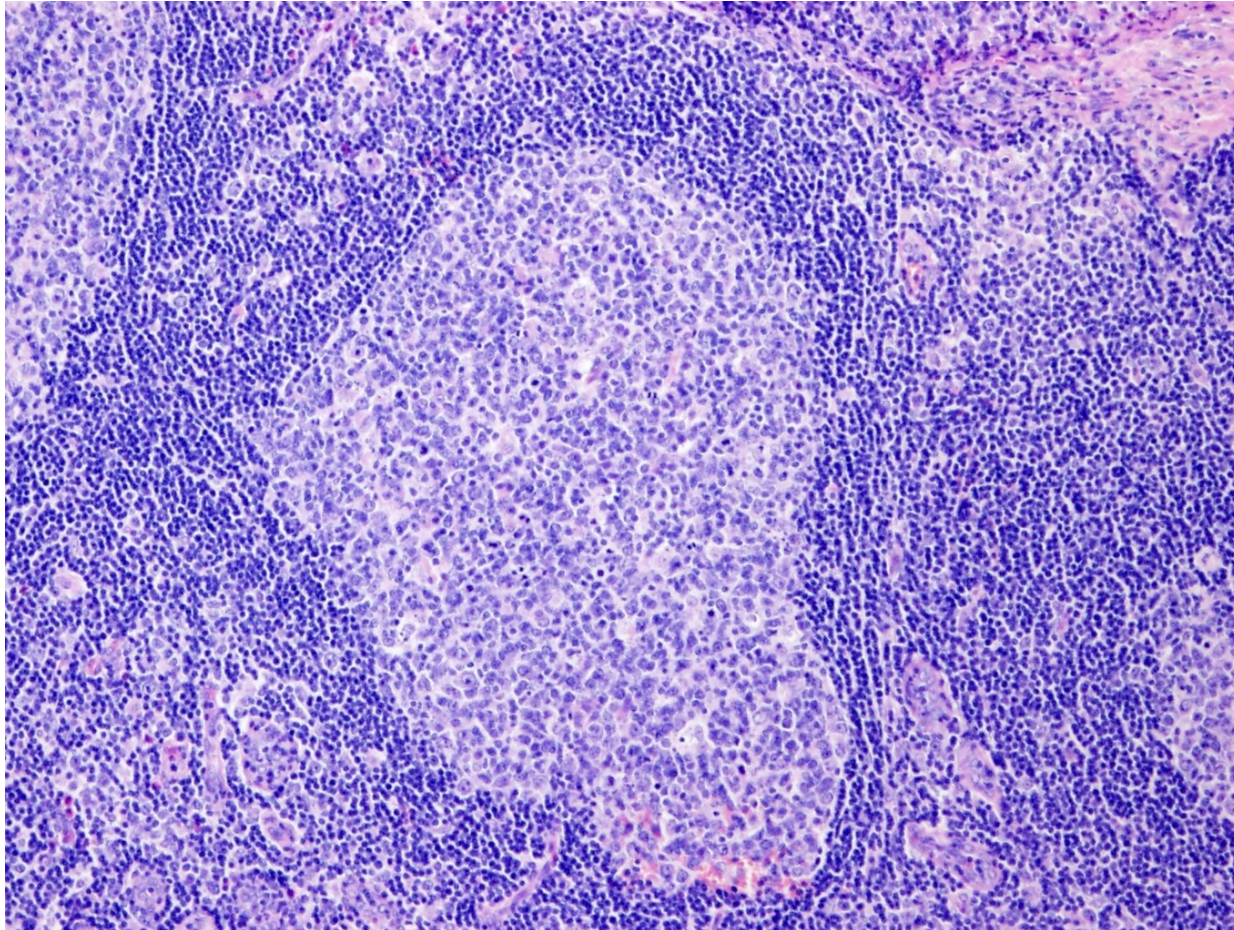
⇒**NHL**

⇒**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

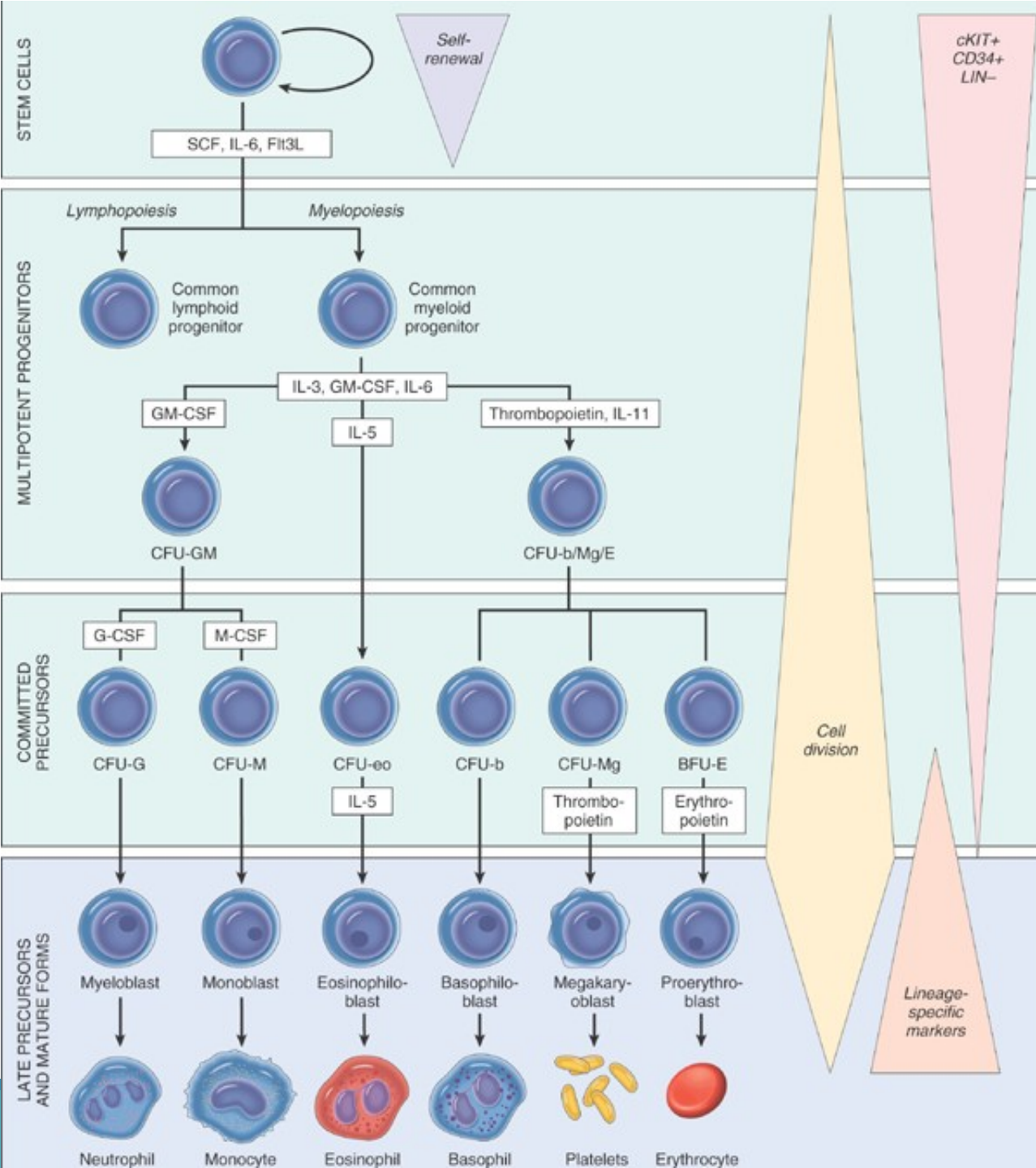
×Nádory  
myeloidní řady

×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 (krváčivost)
  - 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

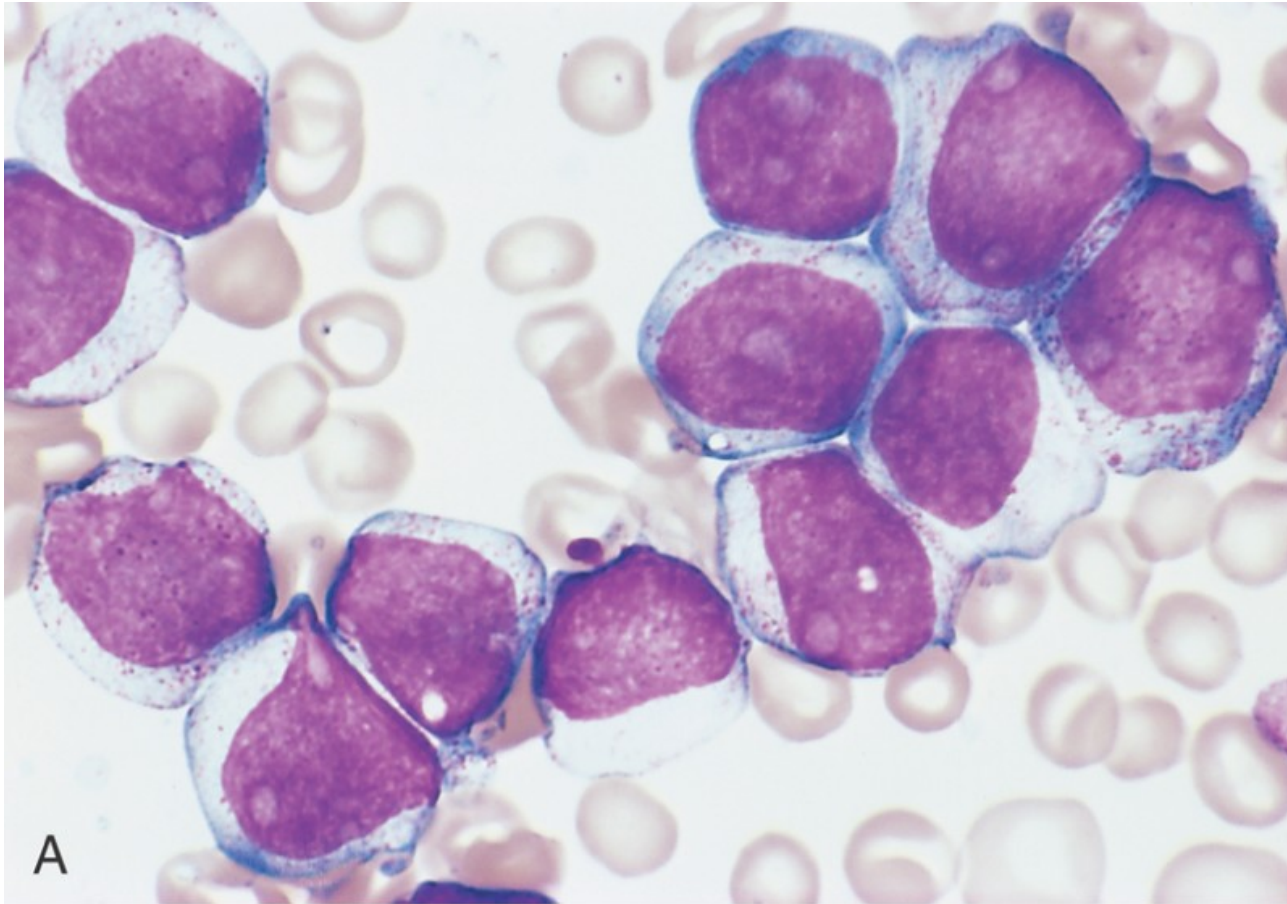
⇒**NHL**

⇒**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); RBP15-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

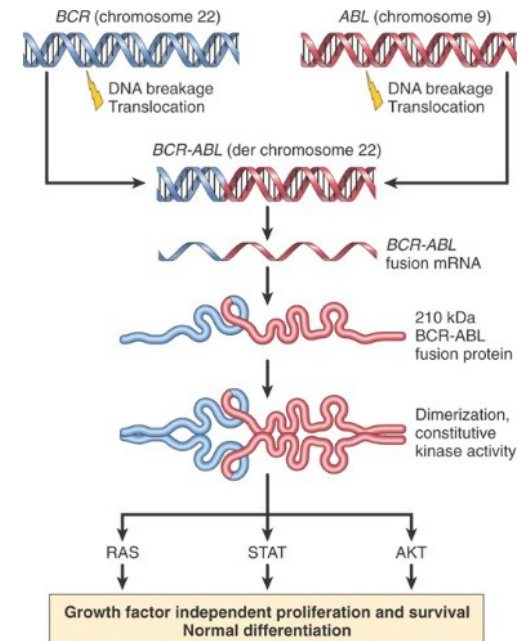
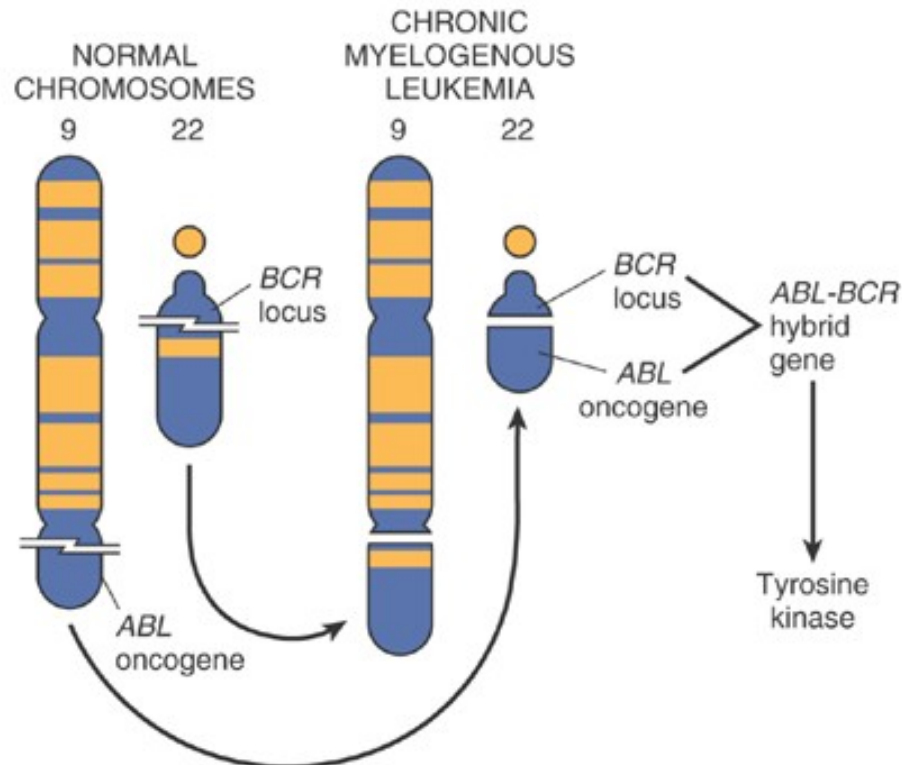
×Nádory lymfoidní  
řady

⇒**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

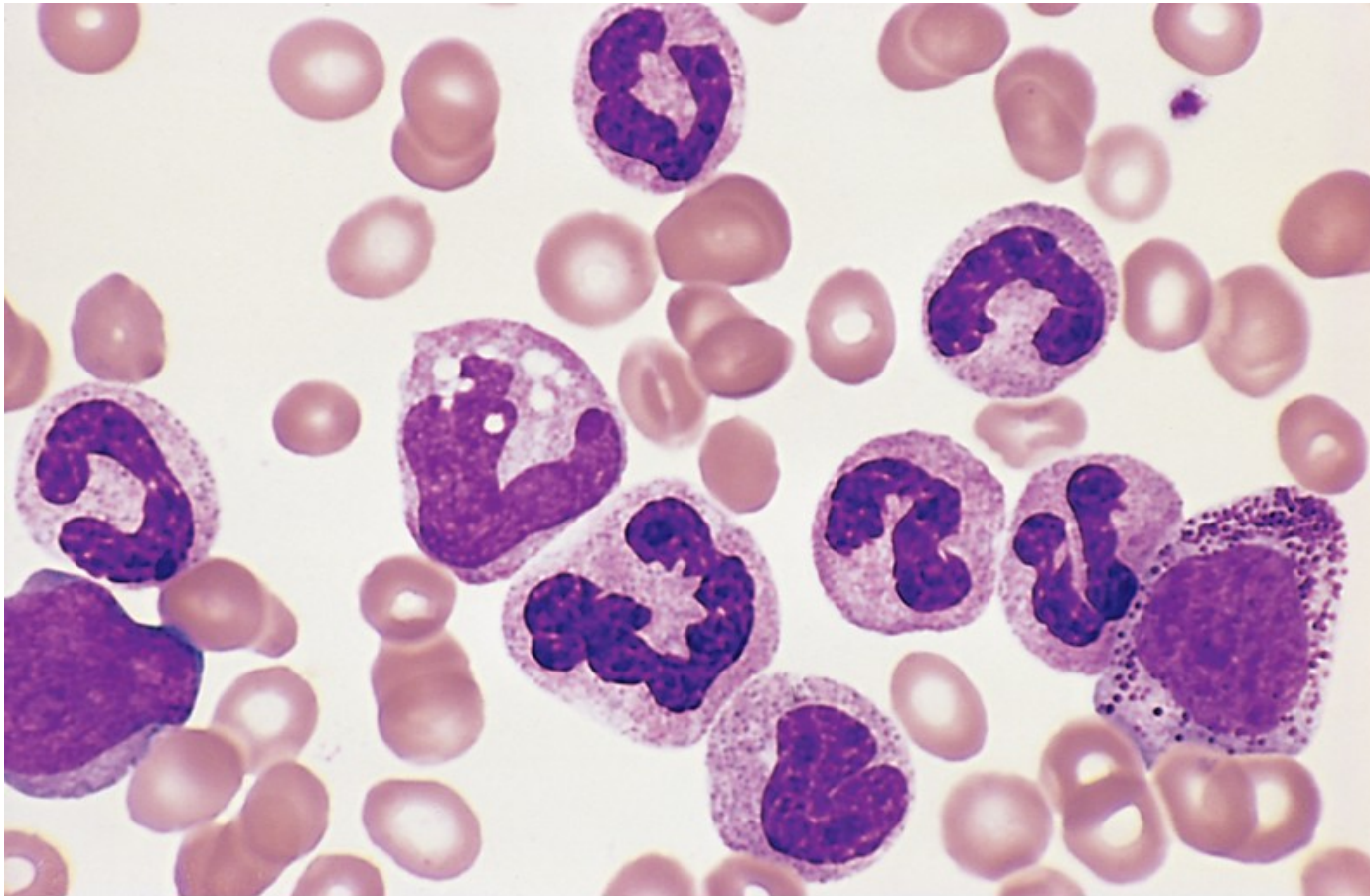
×Nádory lymfoidní  
řady

⇒NHL

⇒HL

×Histiocytózy

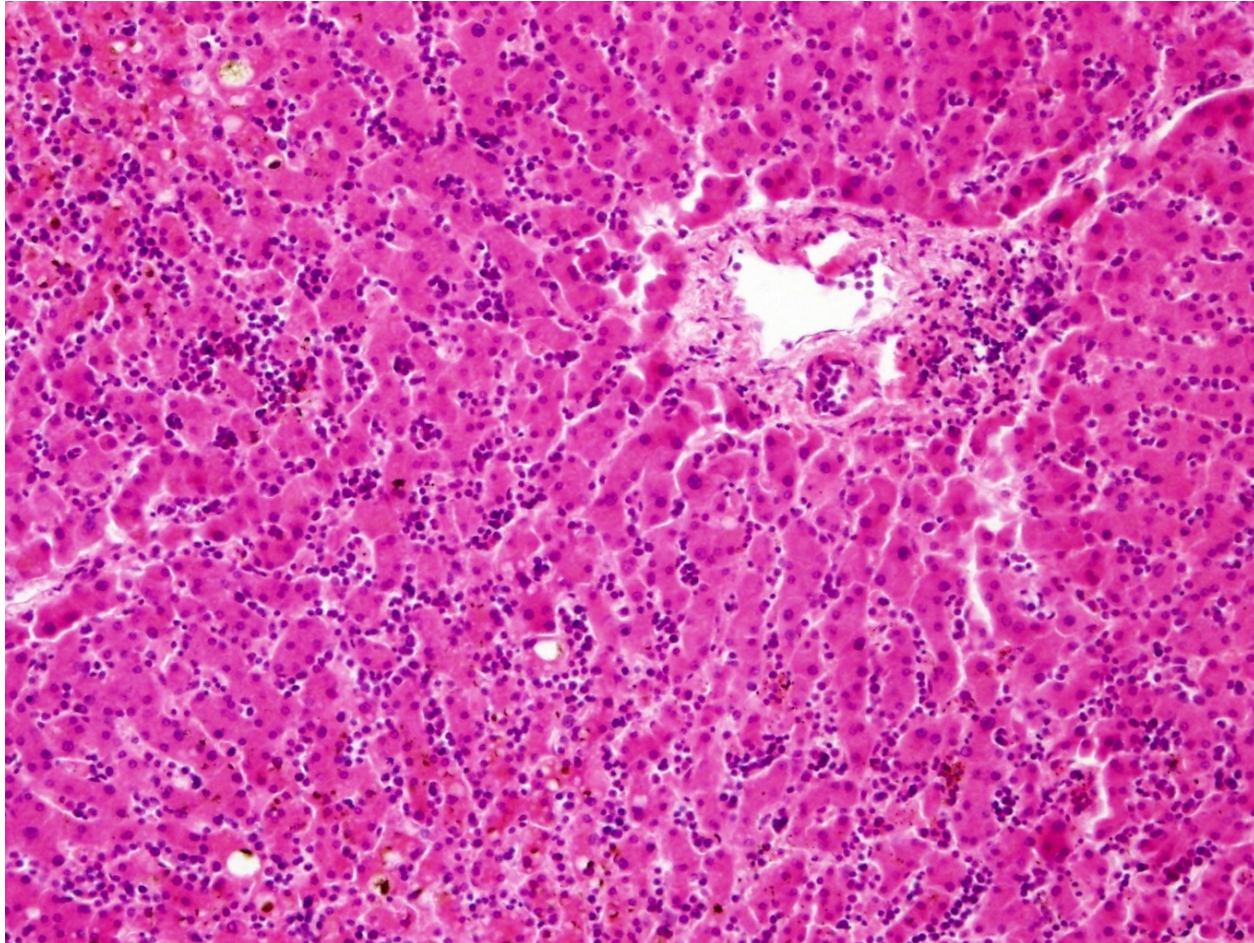
# Chronická myeloidní leukémie (CML)



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"><li>• z prekursorových bb.</li></ul> <p><i>ALL / akutní lymfoblastický B-lymfom</i></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• z prekursorových bb.</li></ul> <p><i>ALL / akutní lymfoblastický T-lymfom</i></p>
<ul style="list-style-type: none"><li>• z periferních bb.</li></ul> <p><i>viz. dále WHO klasifikace</i></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• z periferních bb.</li></ul> <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
  - Lymfoplazmocytní lymfom
  - Splenický a nodální lymfom marginální zóny
  - **Extranodální lymfom marginální zóny**
  - **Lymfom z buněk plášťové zóny (MCL)**
  - **Folikulární lymfom (FL)**
  - Vlasatobuněčná leukémie
  - **Plazmocytní/plazmocytní 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 prekurzorových 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

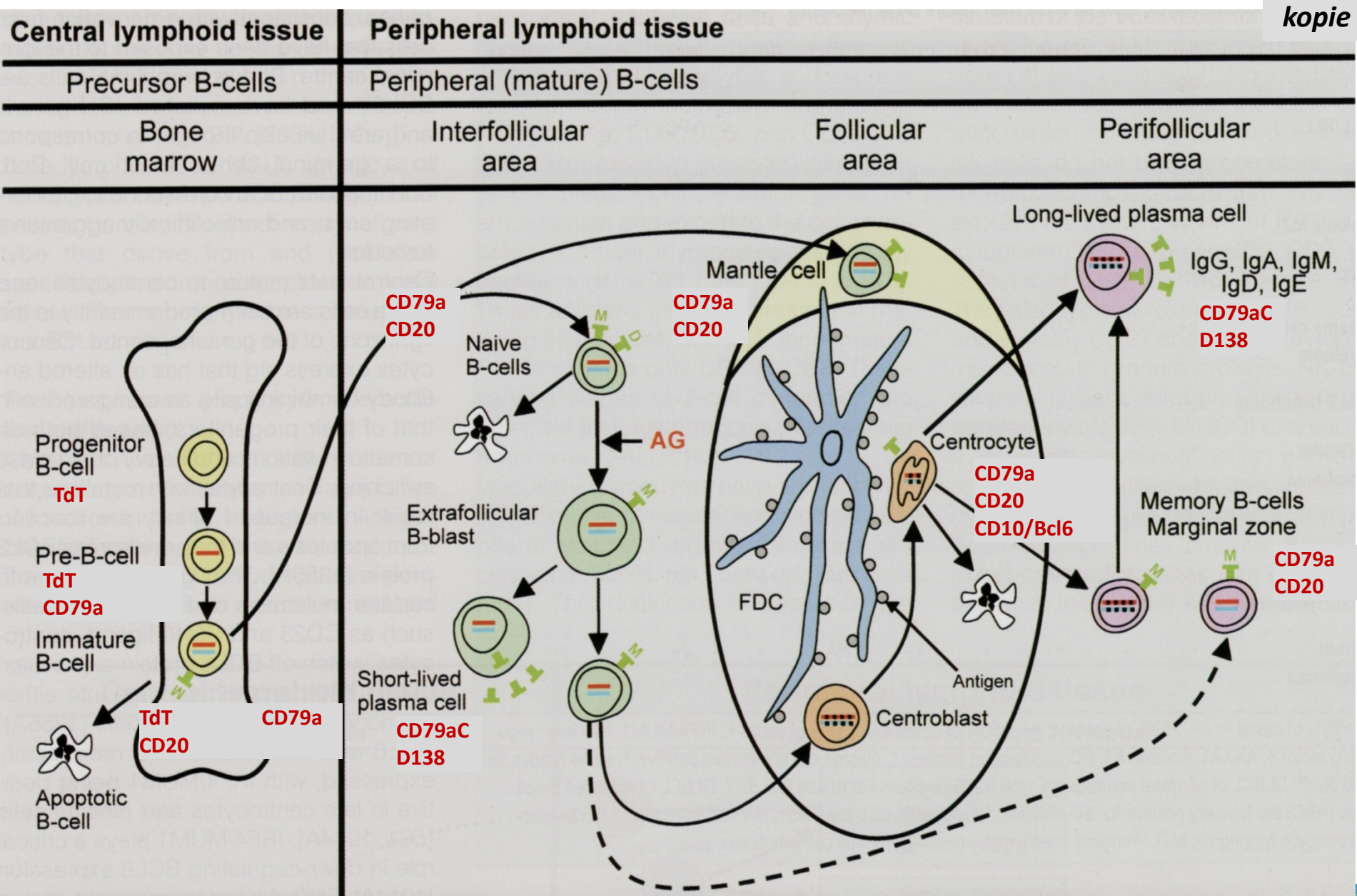
⇒ NHL

⇒ HL

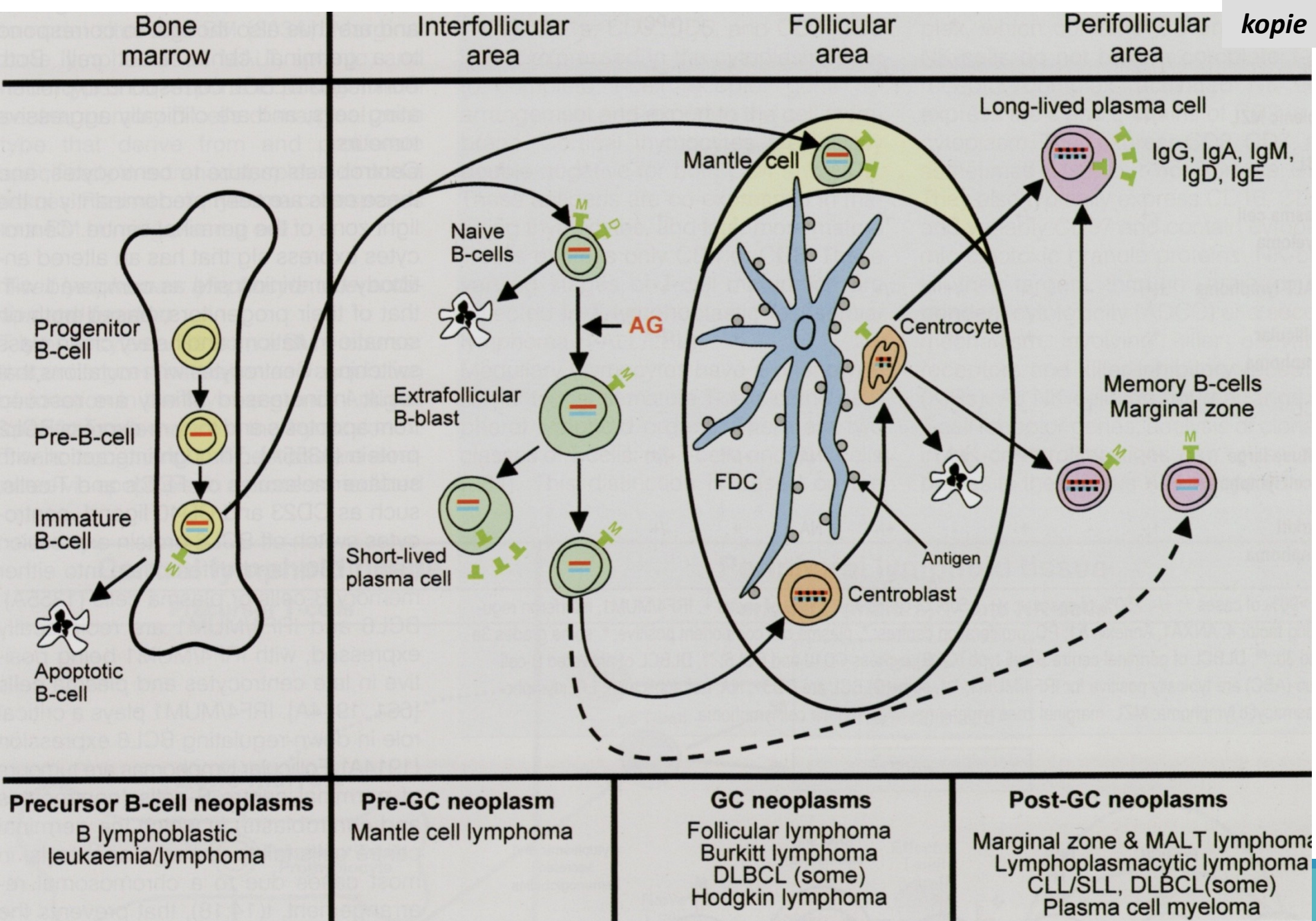
×Histiocytózy

# LYMFOIDNÍ NÁDORY B – imunofenotyp buněčných zdrojů

kopie

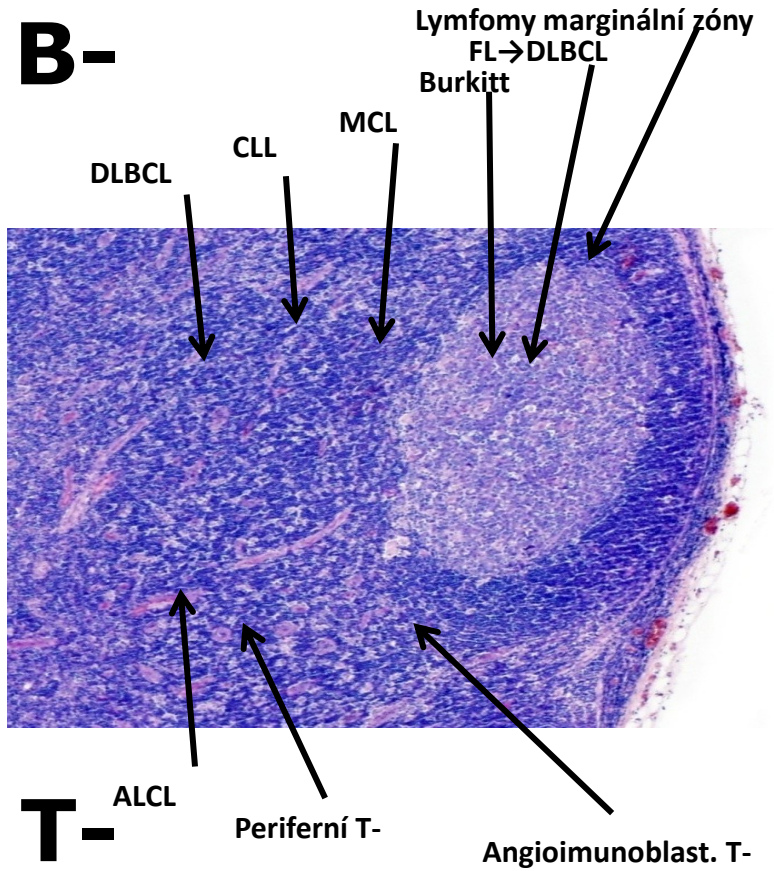
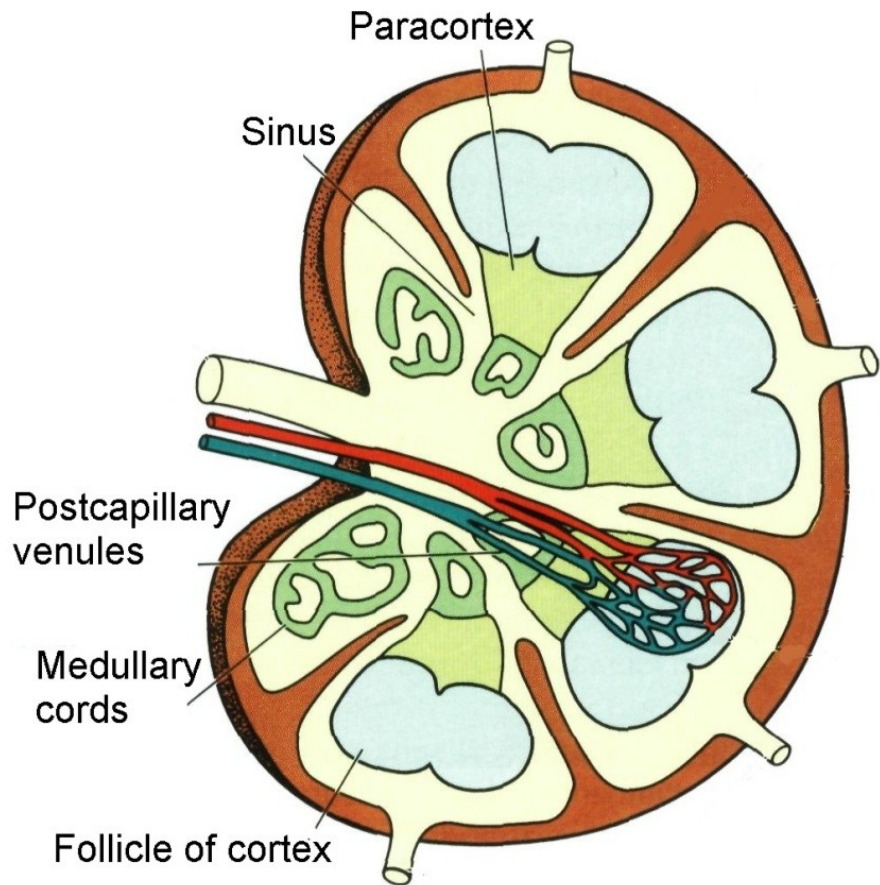


# LYMFOIDNÍ NÁDORY B – BUNĚČNÉ ZDROJE



*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

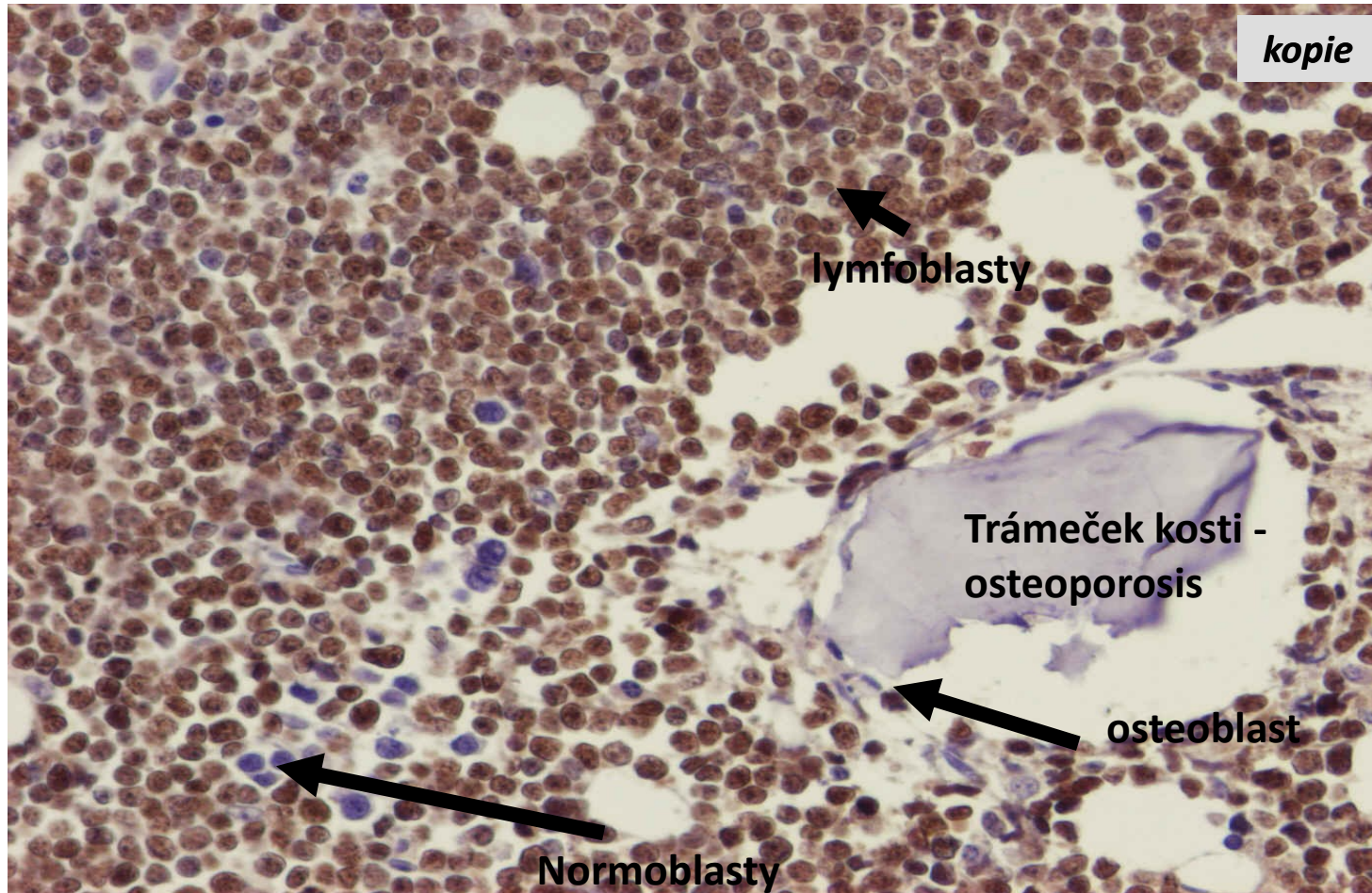
×Nádory lymfoidní řady

⇒ **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

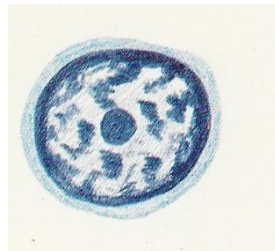
# Chronická lymfocytární leukémie / malobuněčný lymfocytický lymfom (CLL/SLL)

- **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*

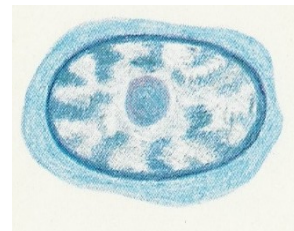
kopie



lymfocyt



prolymfocyt



paraimunoblast

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

⇒ **NHL**

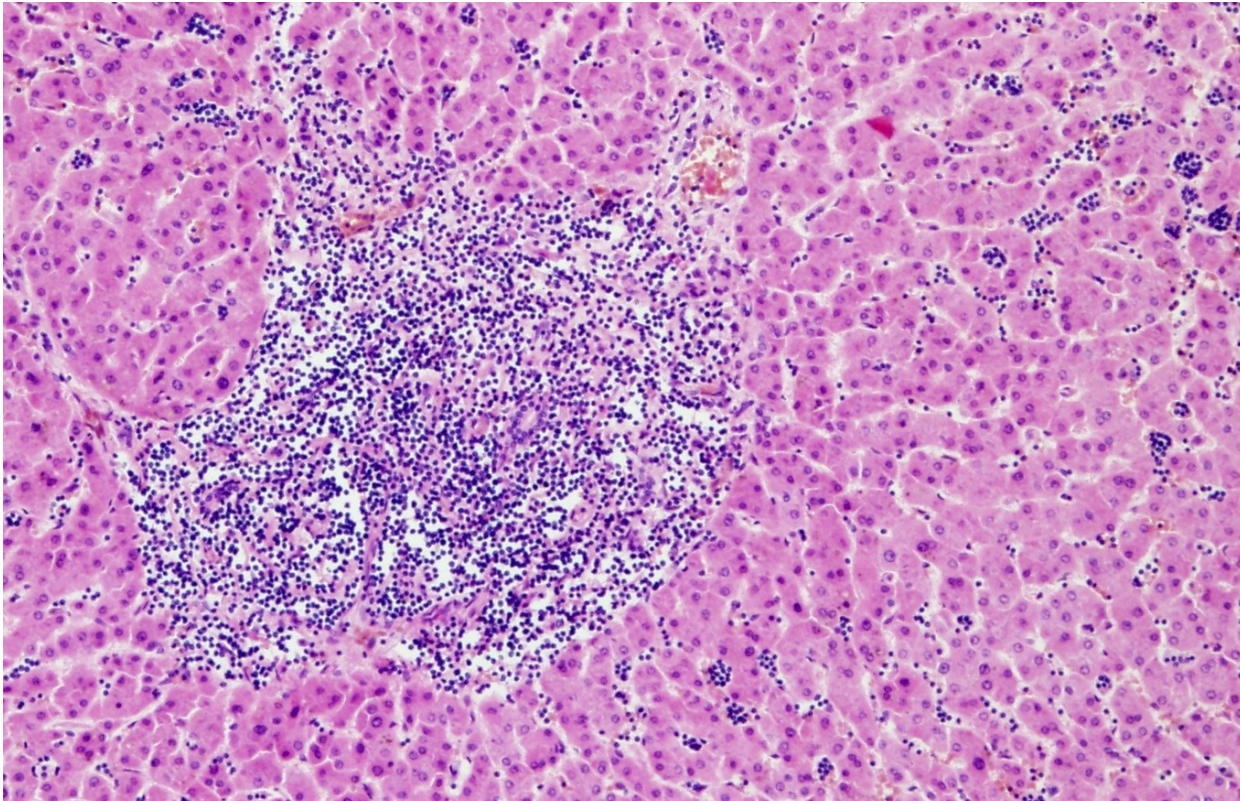
⇒ **HL**

×Histiocytózy



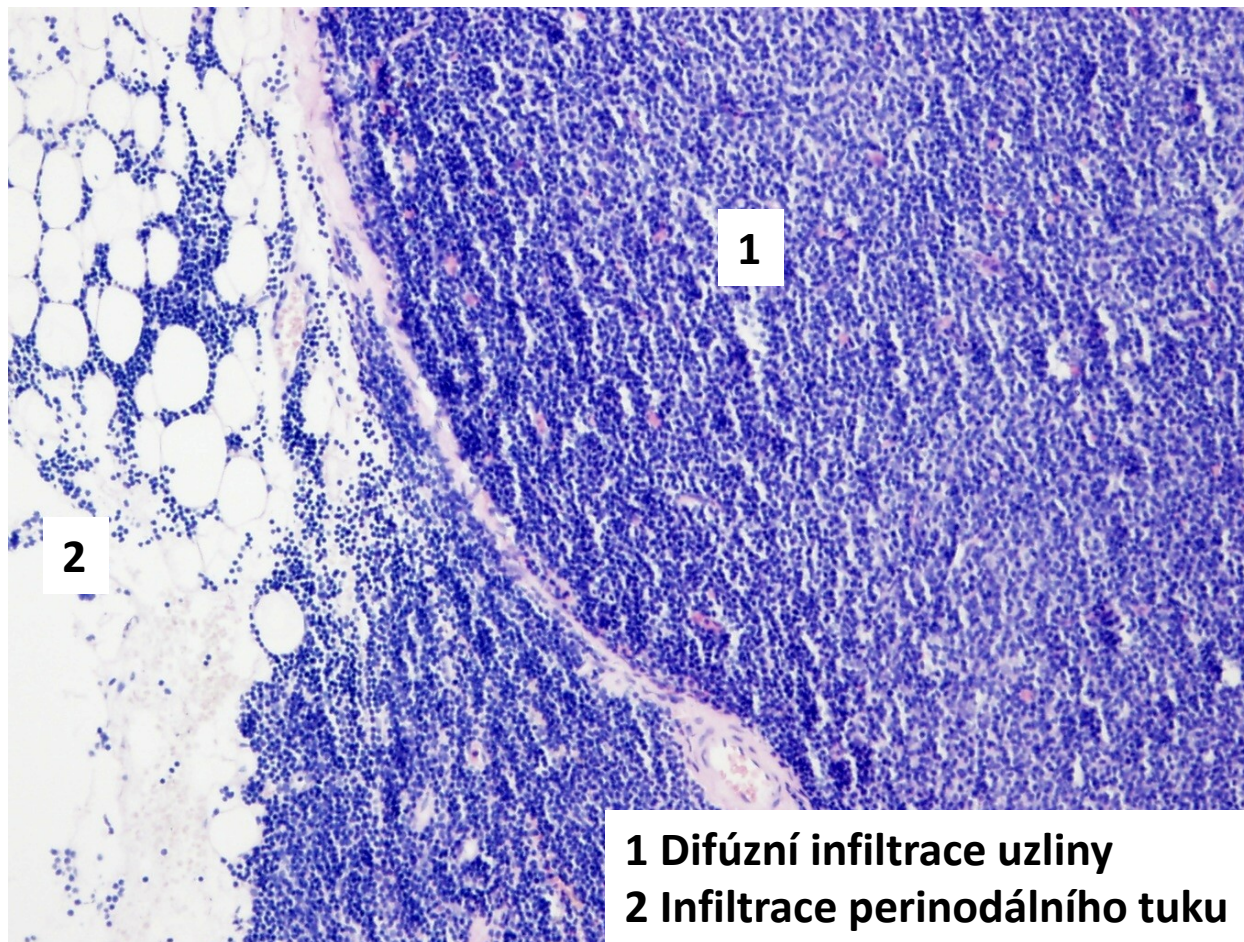
## CLL/SLL – periportální infiltrace jater

---

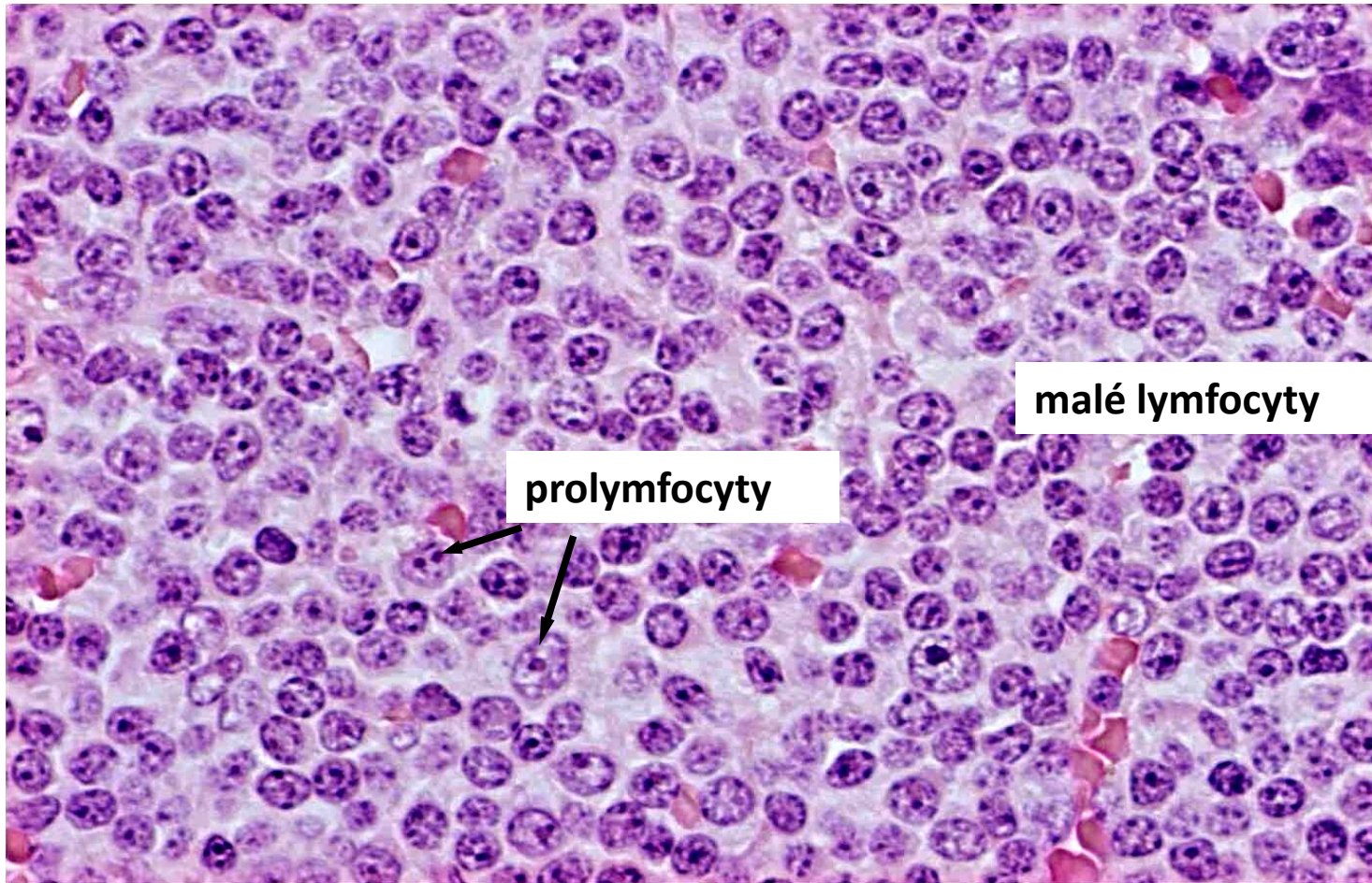


V játrech leukemické infiltráty **periportálně** (X CML)  
→ ostře ohraničený infiltrát proti jaternímu parenchymu

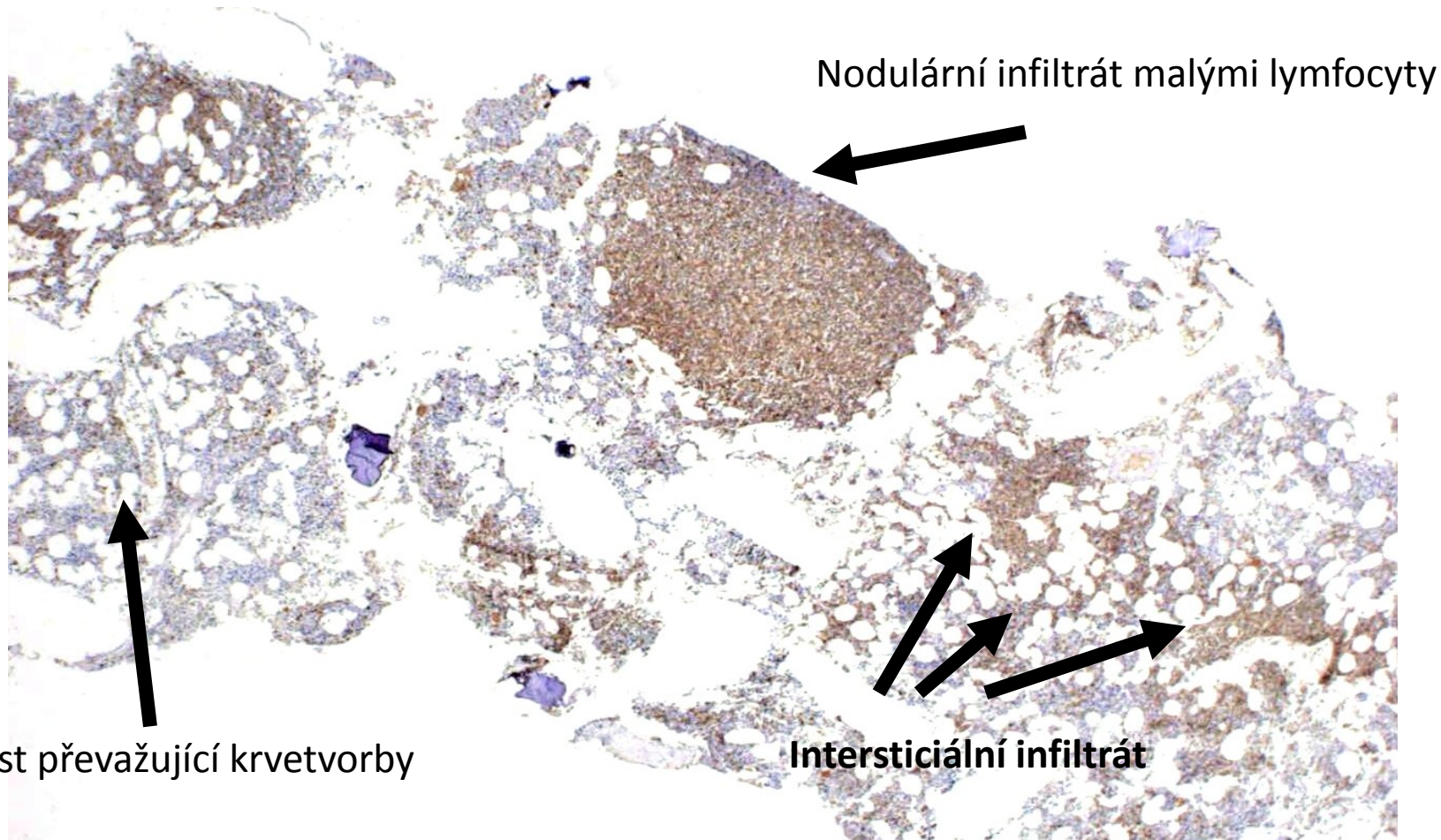
# CLL/SLL – infiltrát v mízní uzlině



# 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

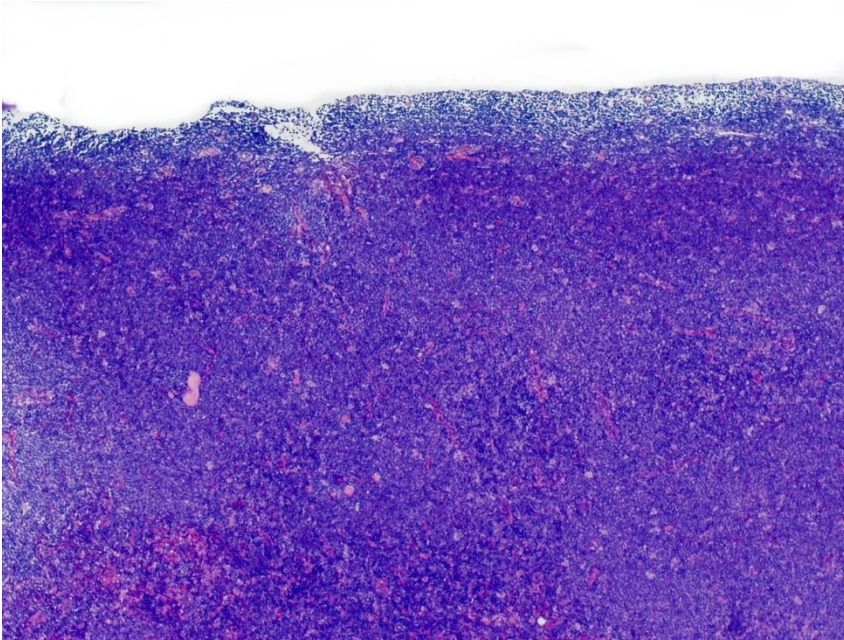
⇒ **NHL**

⇒ **HL**

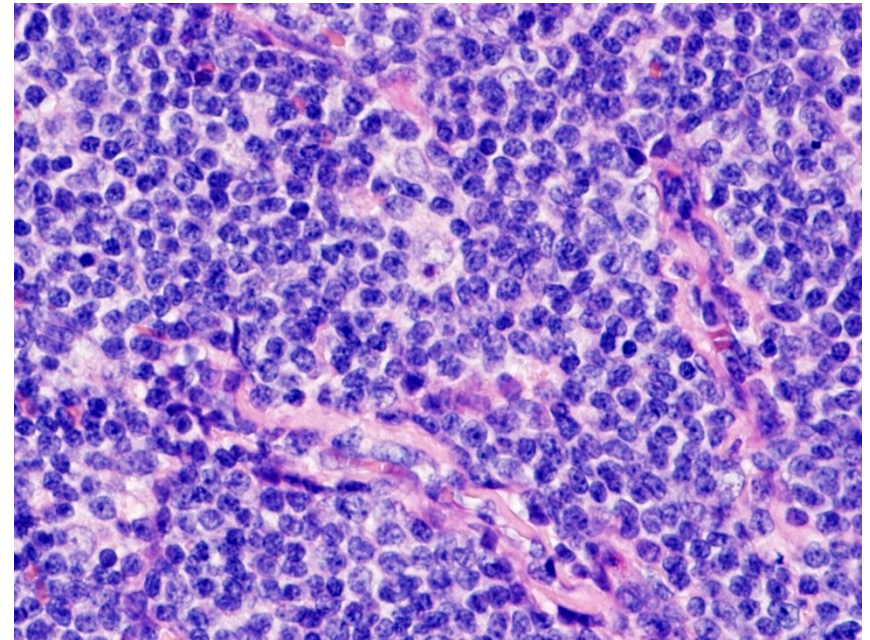
×Histiocytózy

# Lymfom z buněk pláště (MCL)

---



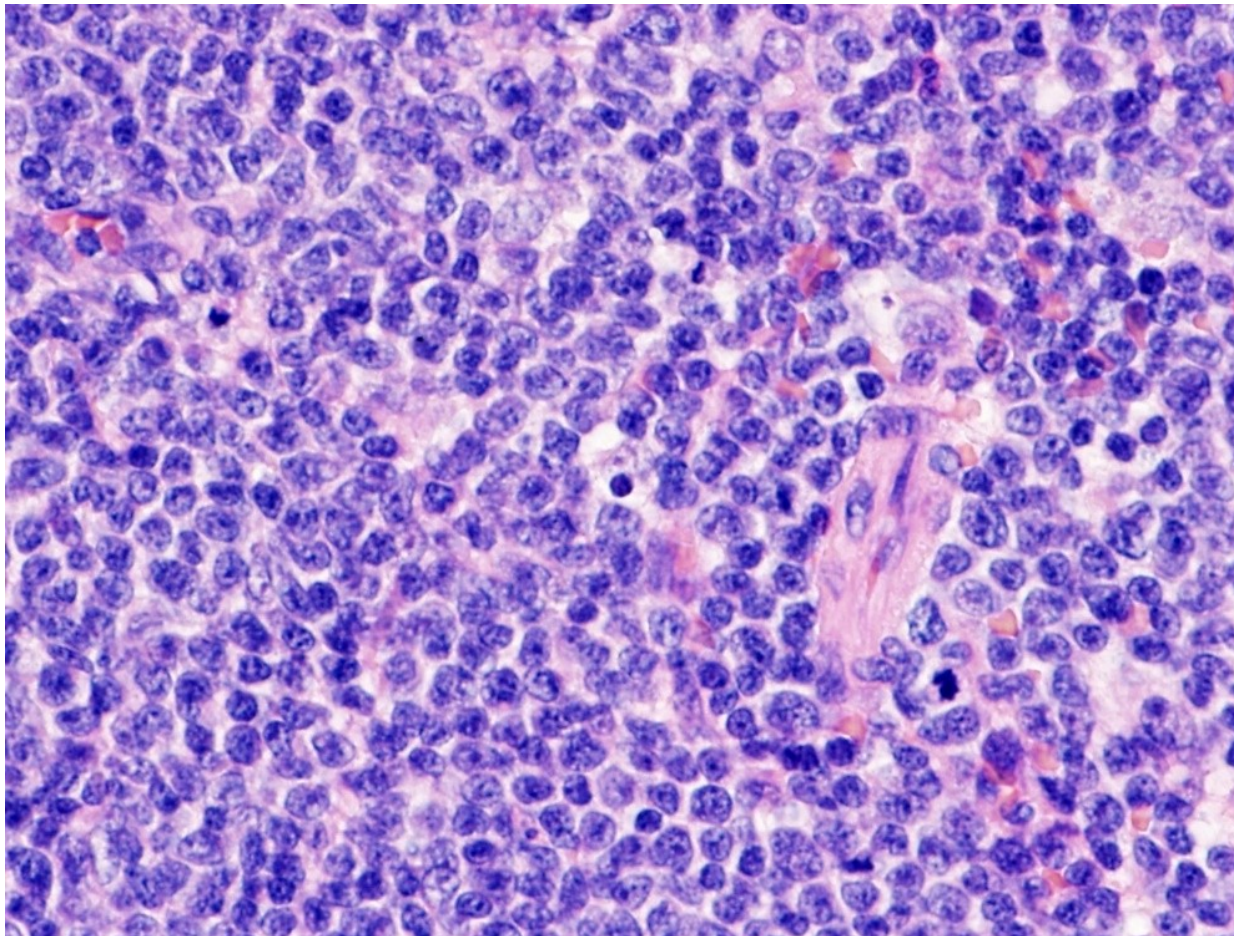
Struktura LU je setřelá monomorfním lymfoidním infiltrátem.



Nádorové bb. jsou větší než lymfocyty.  
Hyalinizované cévy.

## Lymfom z buněk pláště (MCL)

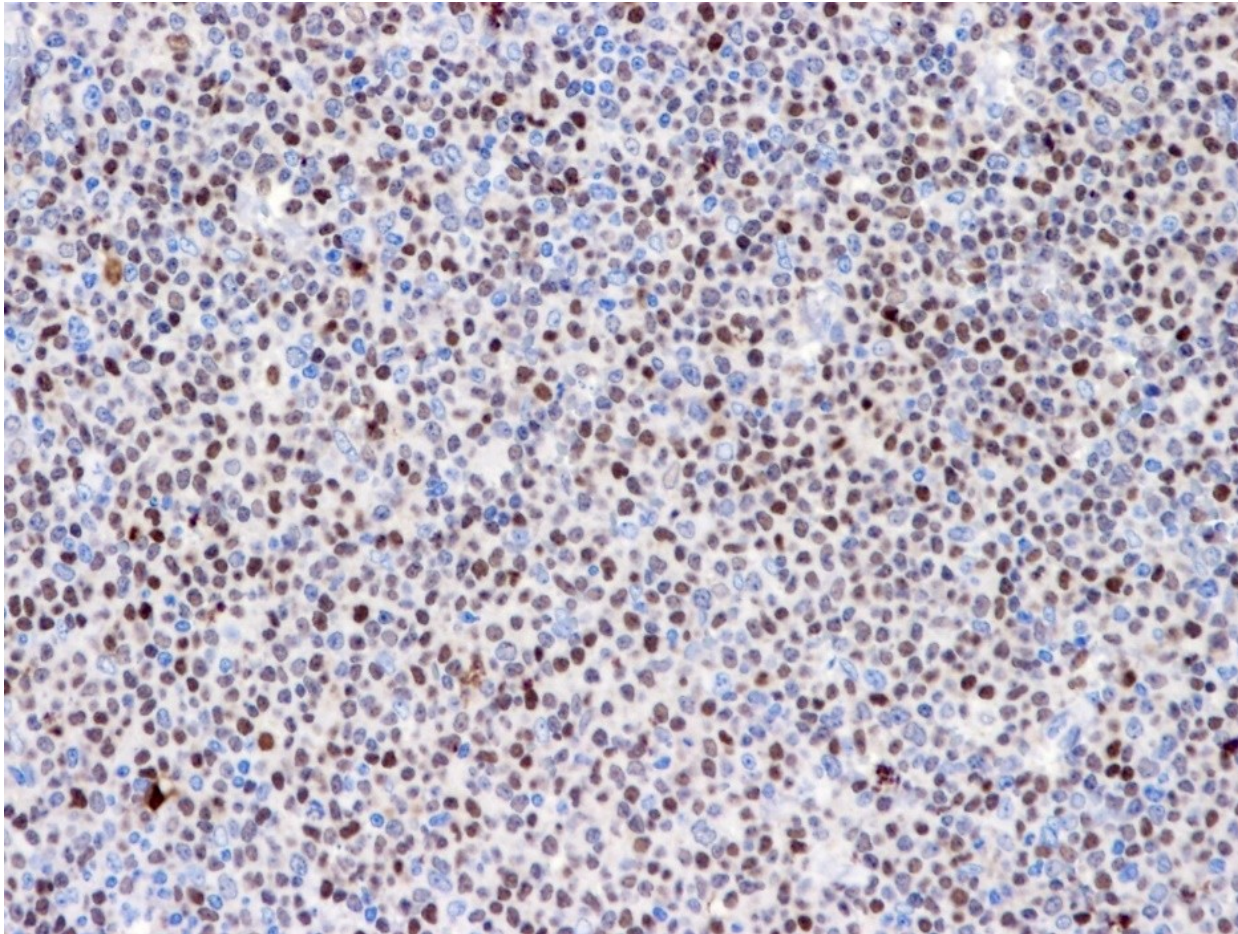
---



# 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)

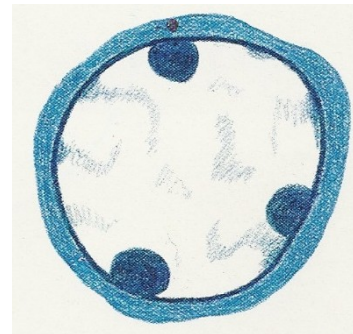
kopie



lymfocyt



malý a velký centrocyt



centroblast

×Reaktivní  
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory  
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní  
řady

⇒ **NHL**

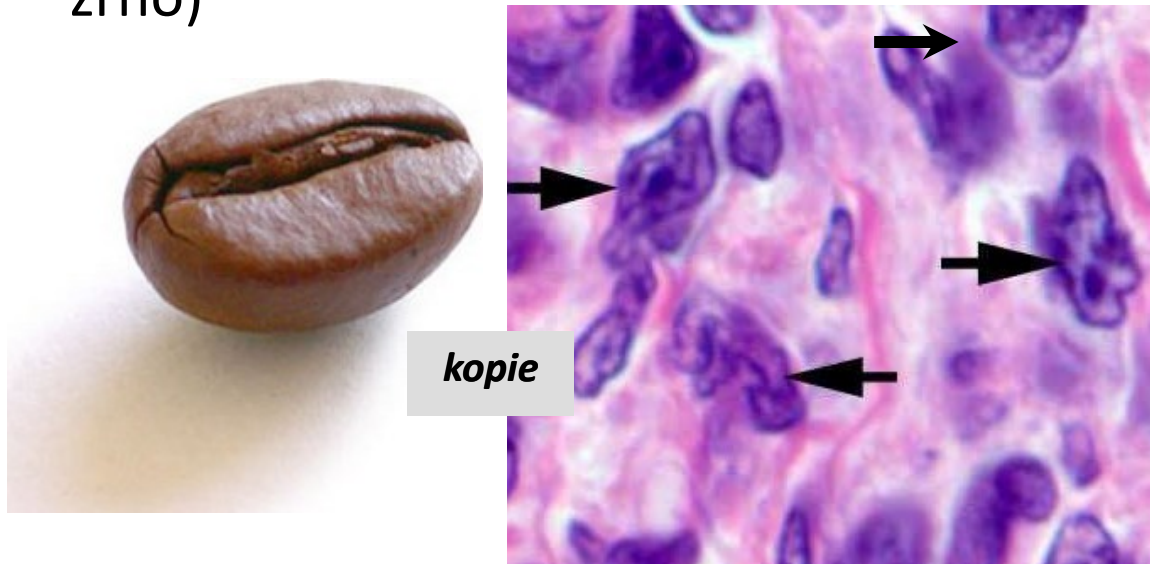
⇒ **HL**

×Histiocytózy

# Folikulární lymfom (FL)

## CENTROCYT

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



✗Reaktivní  
lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory  
myeloidní řady

✗Nádory lymfoidní  
řady

⇒ NHL

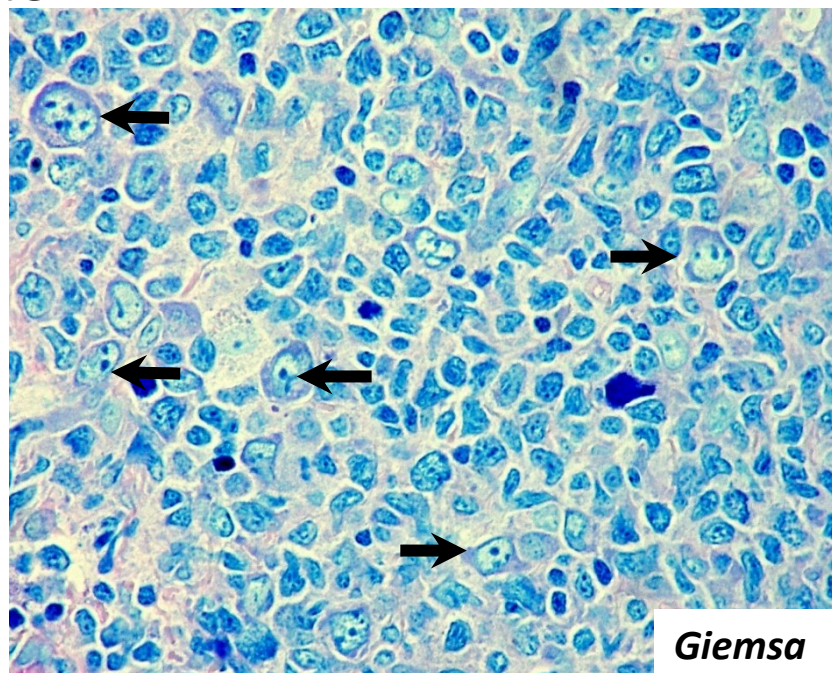
⇒ HL

✗Histiocytózy

# Folikulární lymfom (FL)

## CENTROBLAST

- velká buňka s několika jadérky při jaderné membráně



✗Reaktivní  
lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory  
myeloidní řady

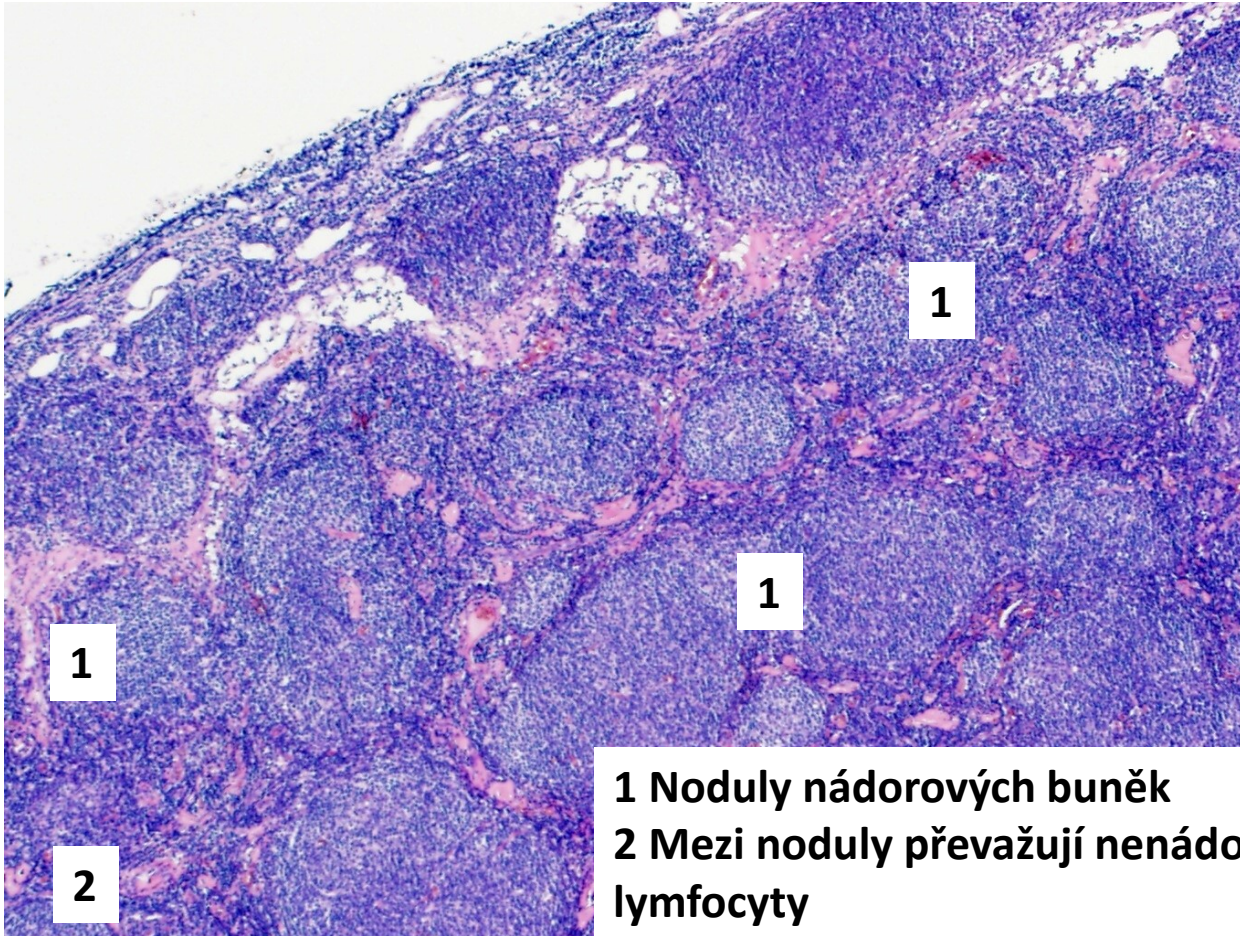
✗Nádory lymfoidní  
řady

⇒ NHL

⇒ HL

✗Histiocytózy

# Folikulární lymfom (FL)



1

1

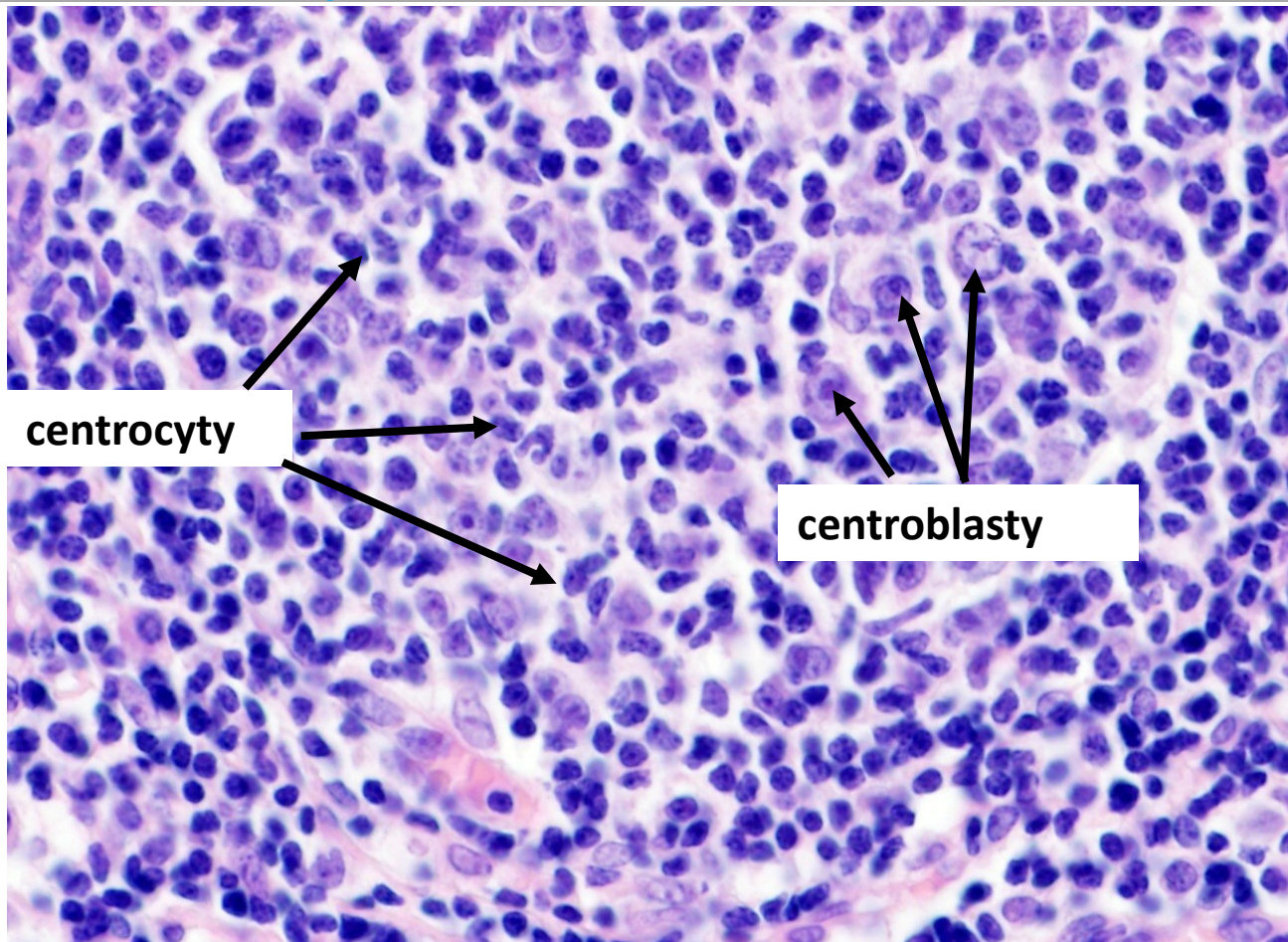
1

2

1 Noduly nádorových buněk  
2 Mezi noduly převažují nenádorové  
lymfocyty

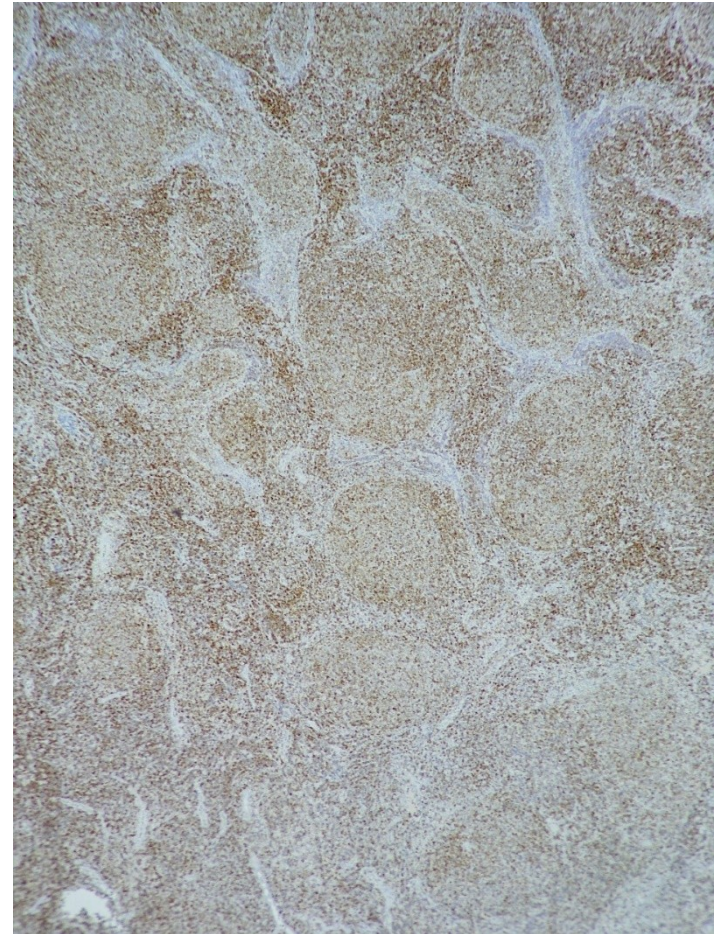
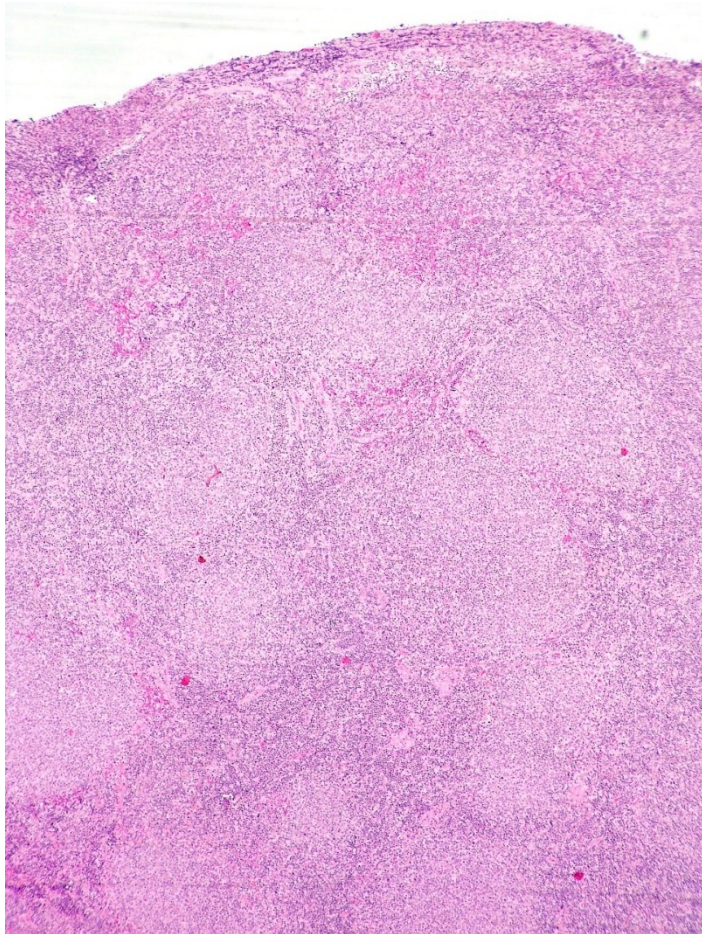
# Folikulární lymfom (FL)

---



# 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

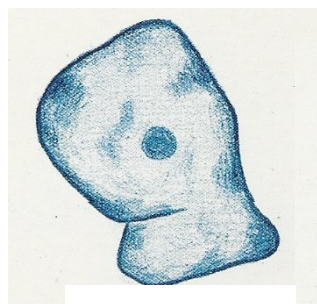
# Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- nádorové buňky vzhledu centroblastů a imunoblastů, příměs anaplastických centrocytů

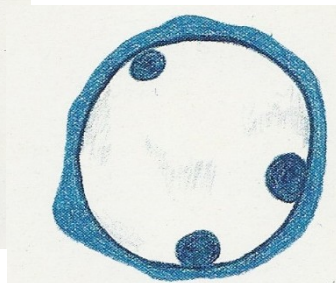
kopie



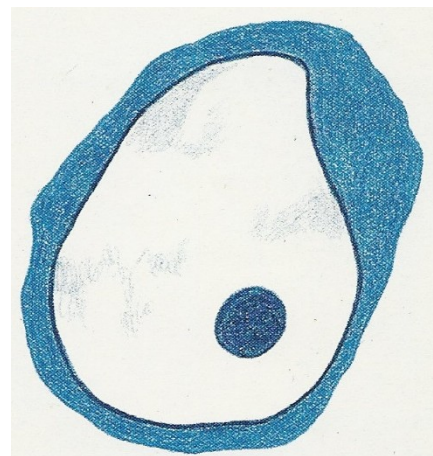
lymfocyt



anaplastický  
centrocyt



centroblast



imunoblast

×Reaktivní  
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory  
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní  
řady

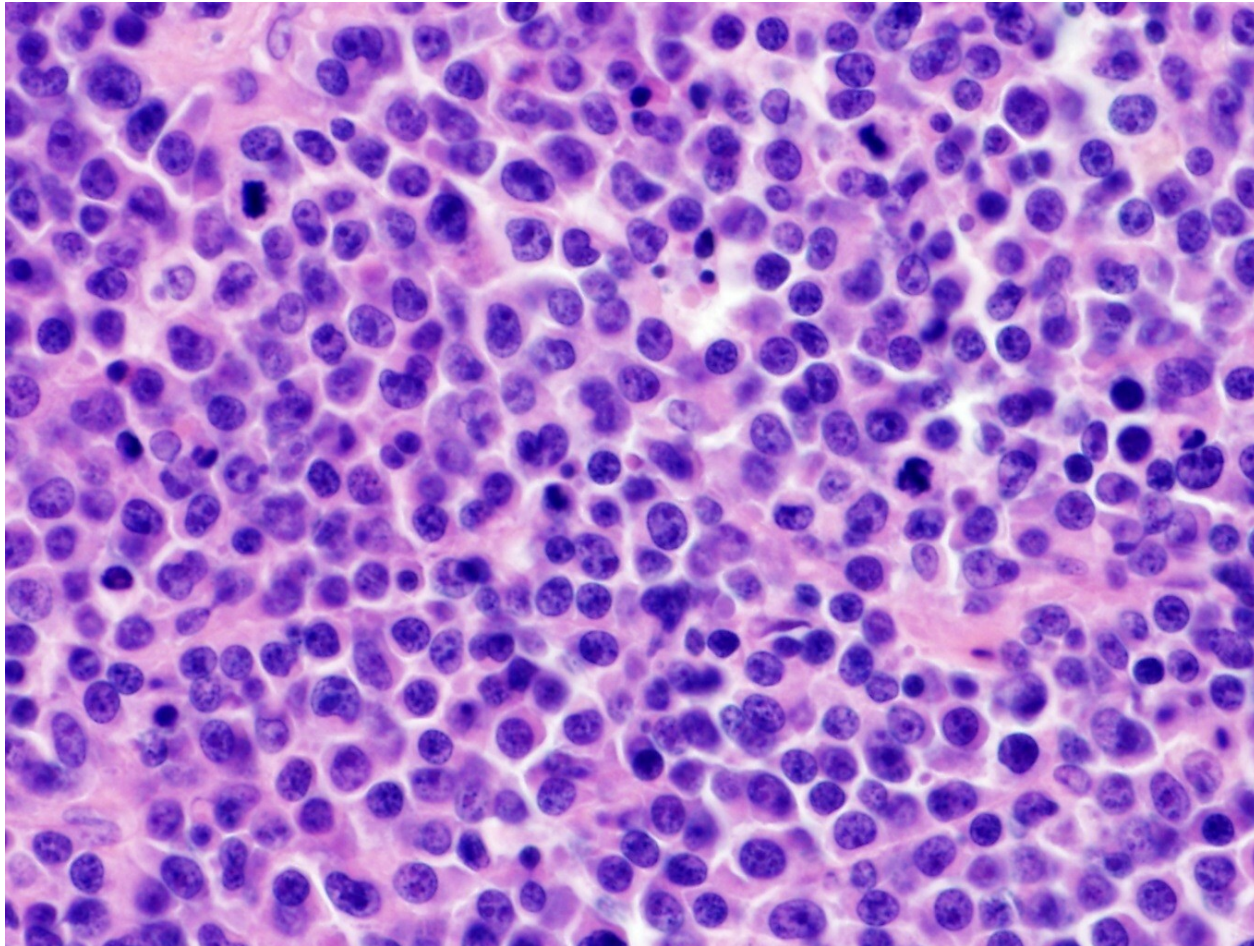
⇒ **NHL**

⇒ **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

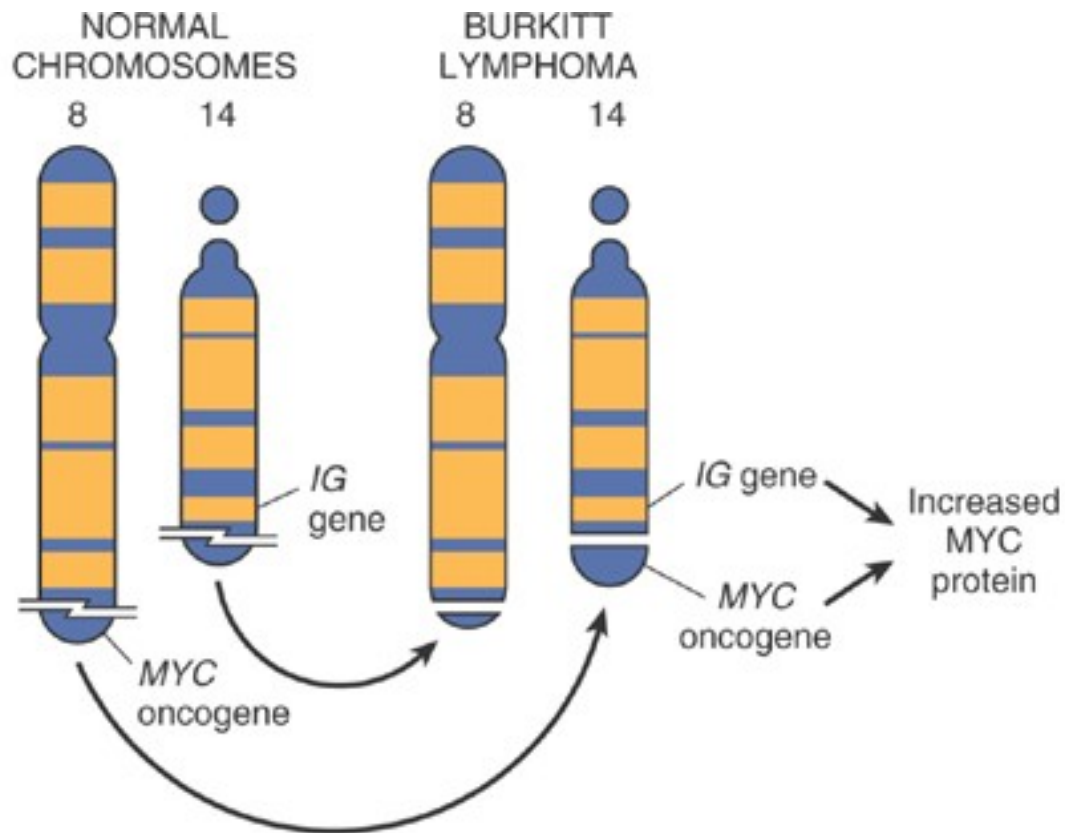
×Nádory lymfoidní  
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

×Histiocytózy

# Burkittův lymfom



✗Reaktivní lymfadenopatie

✗Hematopoéza

✗Nádory myeloidní řady

✗Nádory lymfoidní řady

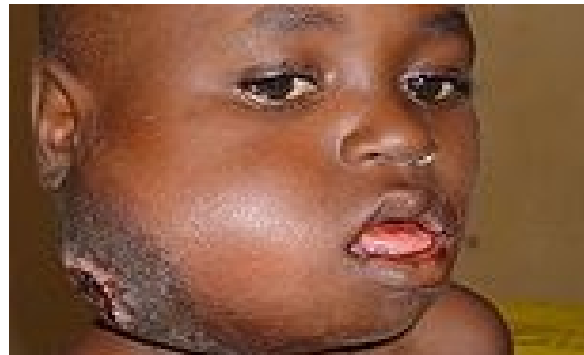
⇒ **NHL**

⇒ **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**

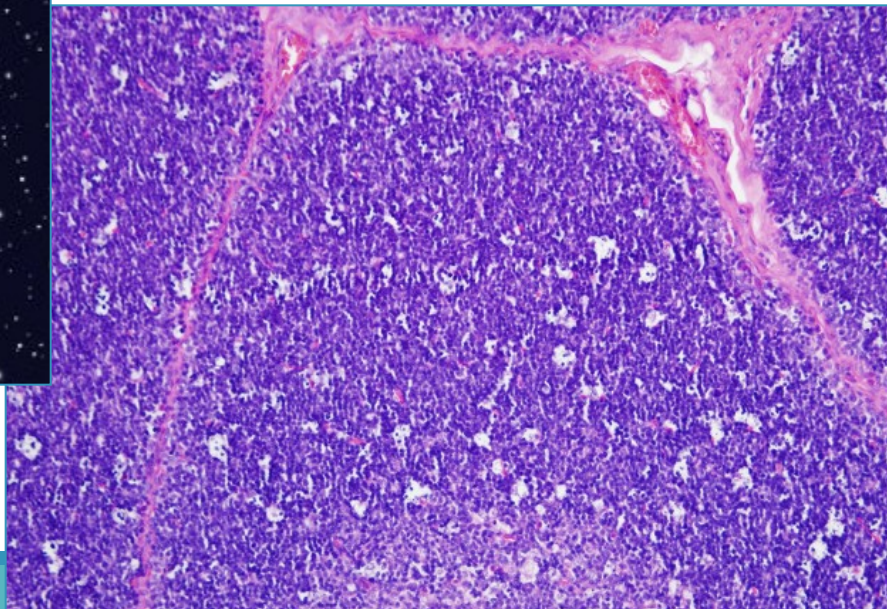
⇒ **HL**

×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**

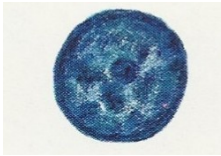
  - ⇒ **HL**

- ×Histiocytózy

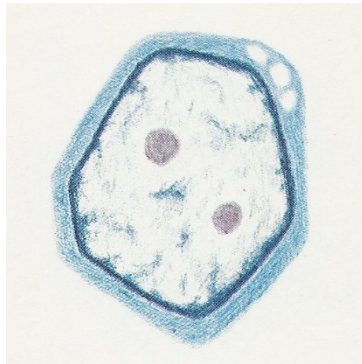


# Burkittův lymfom

*kopie*

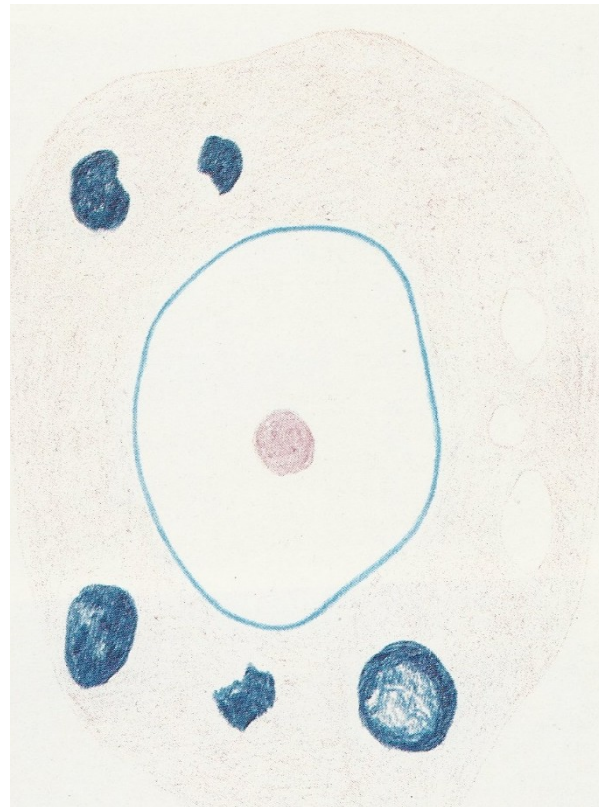


lymfocyt



lymfoblast

makrofág (b.  
hvězdného nebe)



×Reaktivní  
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory  
myeloidní řady

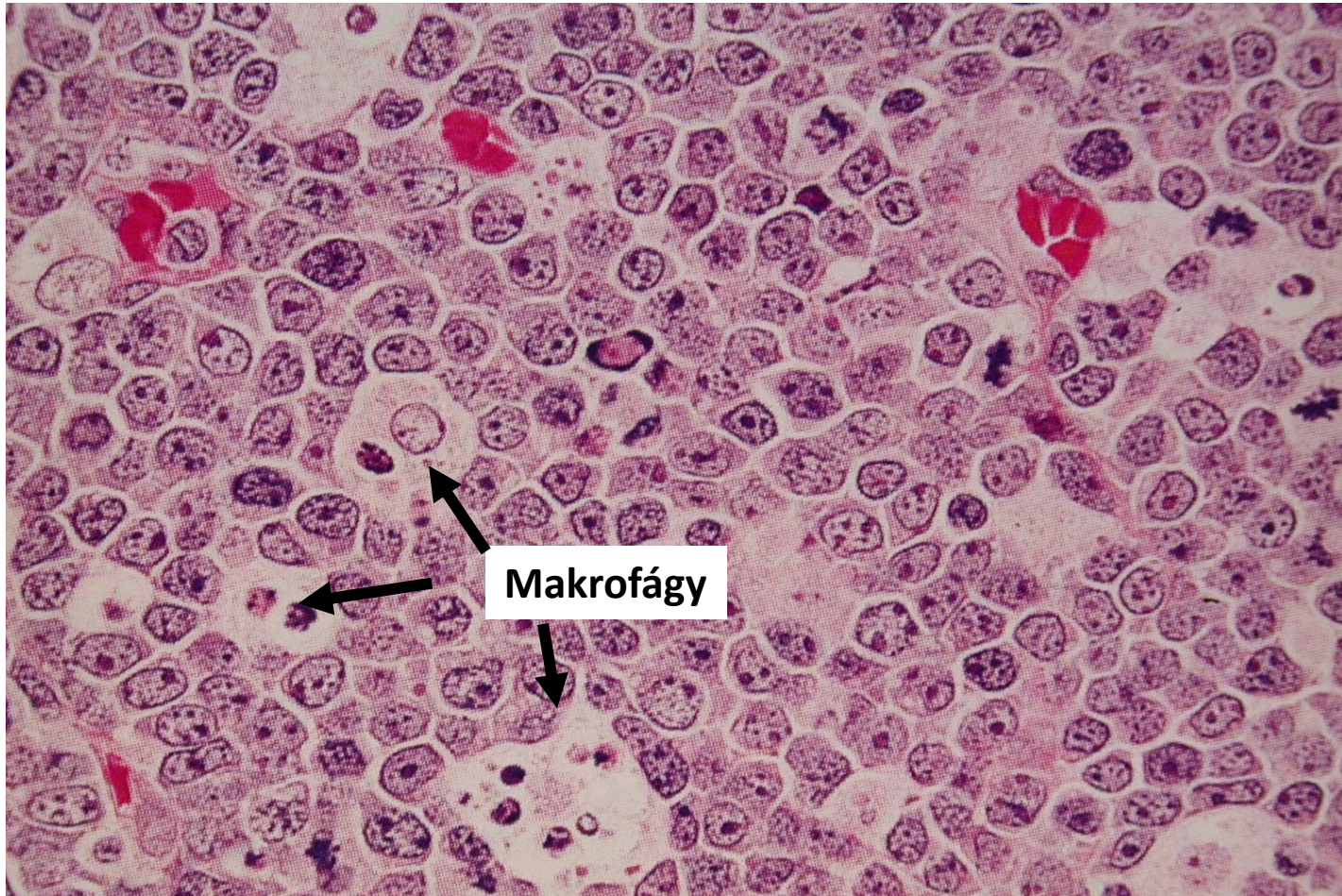
×Nádory lymfoidní  
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

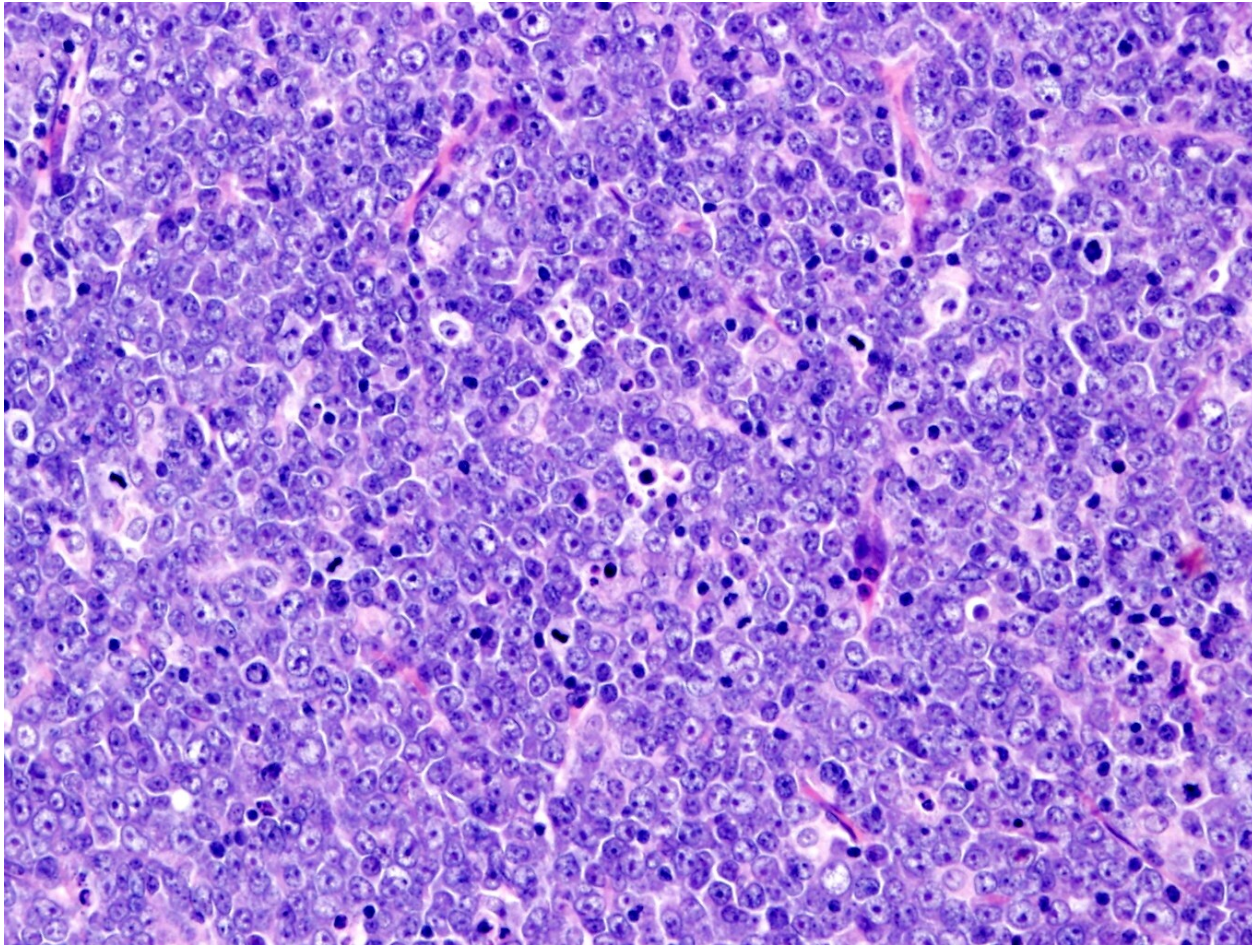
×Histiocytózy

# 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)

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

×Reaktivní  
lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory  
myeloidní řady

×Nádory lymfoidní  
řady

⇒ **NHL**

⇒ **HL**

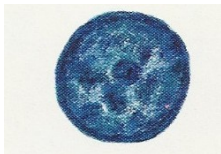
×Histiocytózy

# Plazmocelulární myelom, plazmocytom

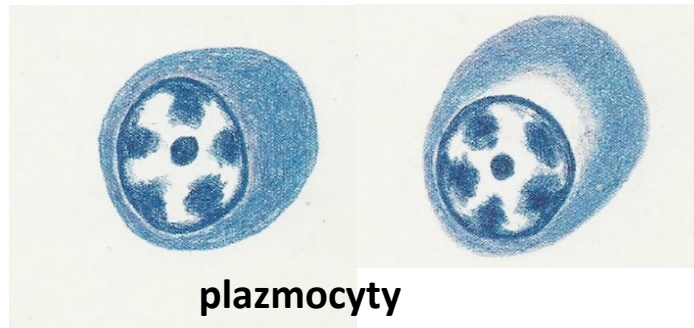
- **mikroskopicky**

- 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

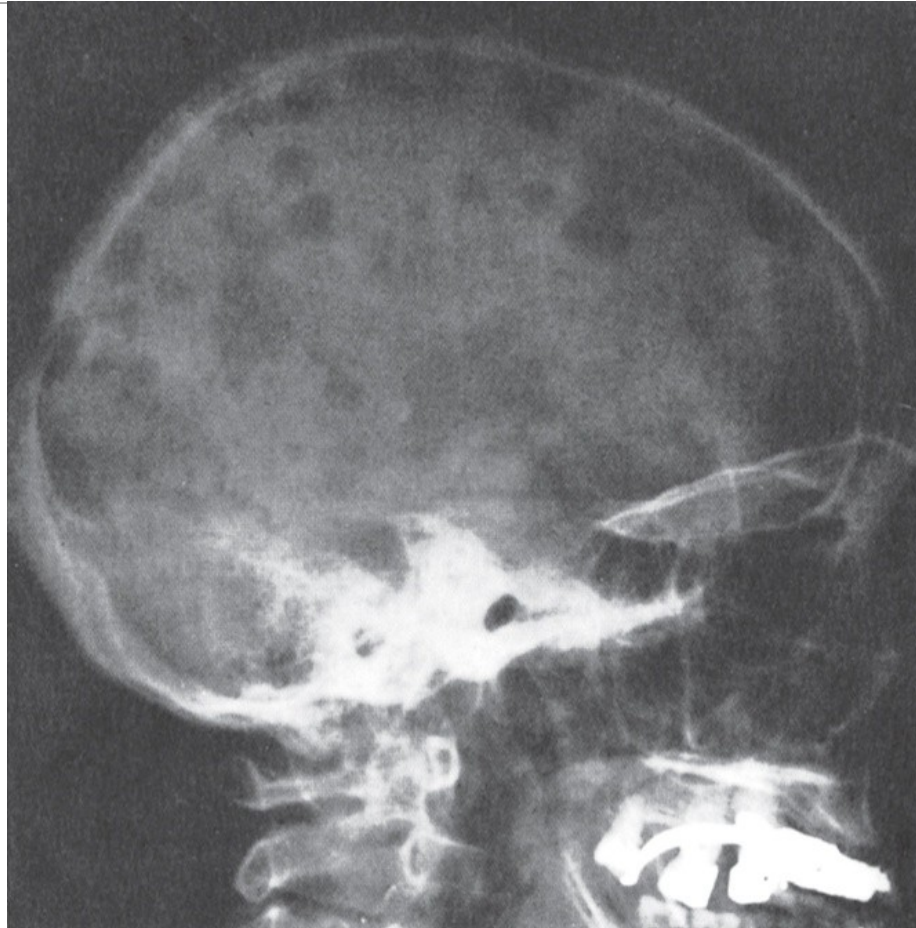
⇒ **NHL**

⇒ **HL**

✗Histiocytózy

# Plazmocelulární myelom – „prostřílená kalva“

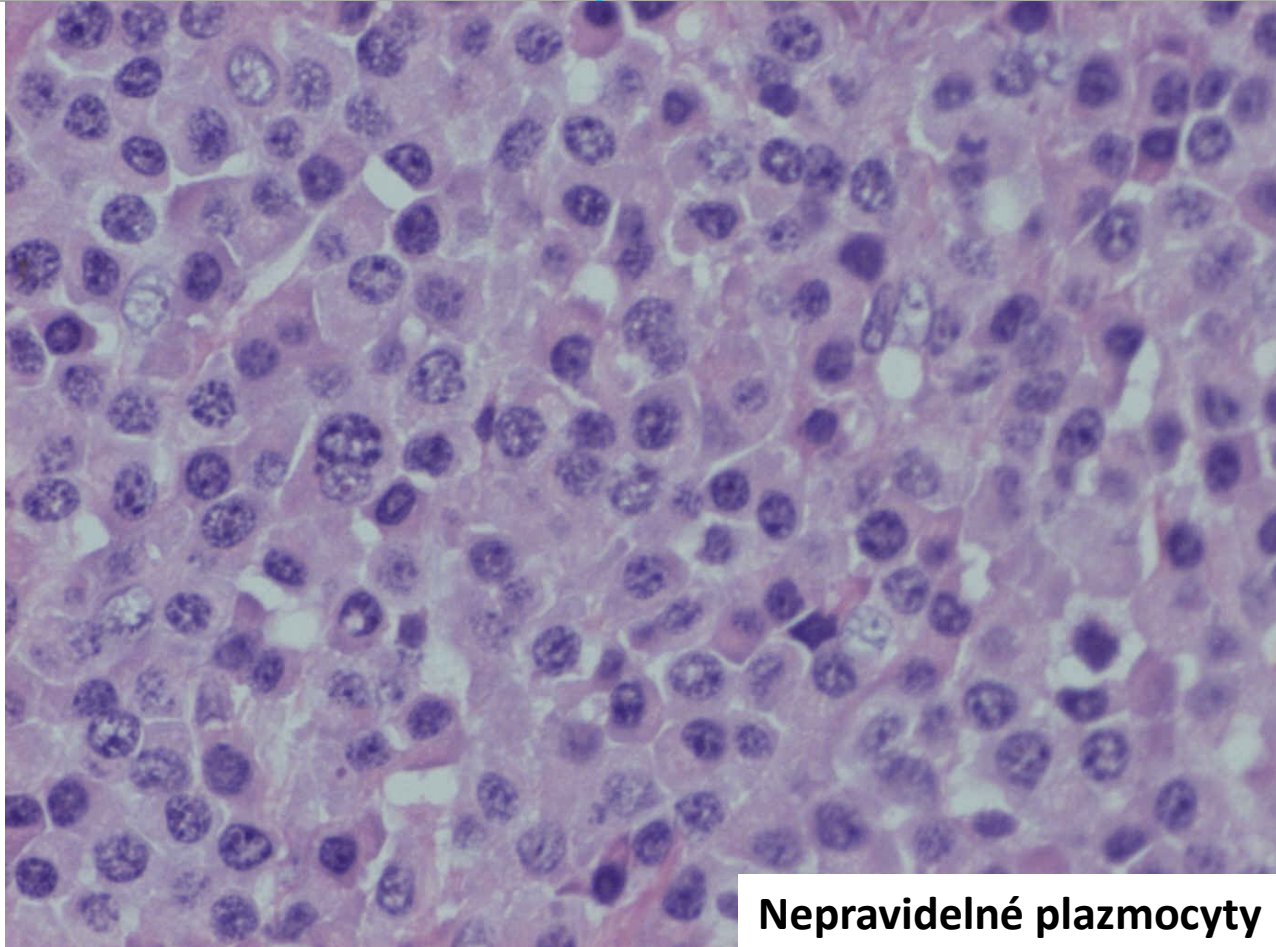
---



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

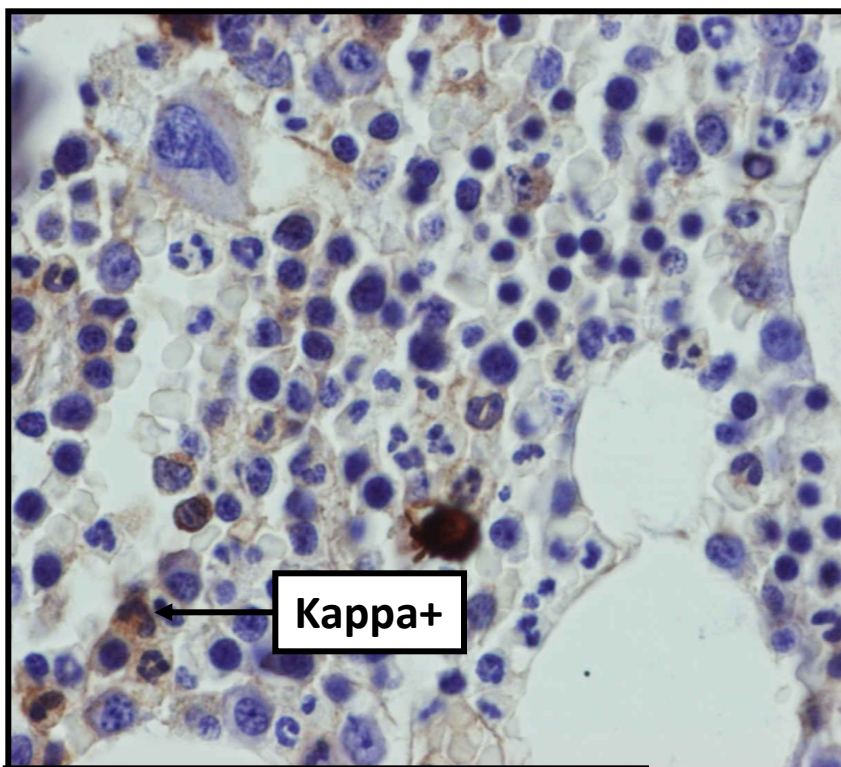


# Plazmocelulární myelom – kostní ložisko

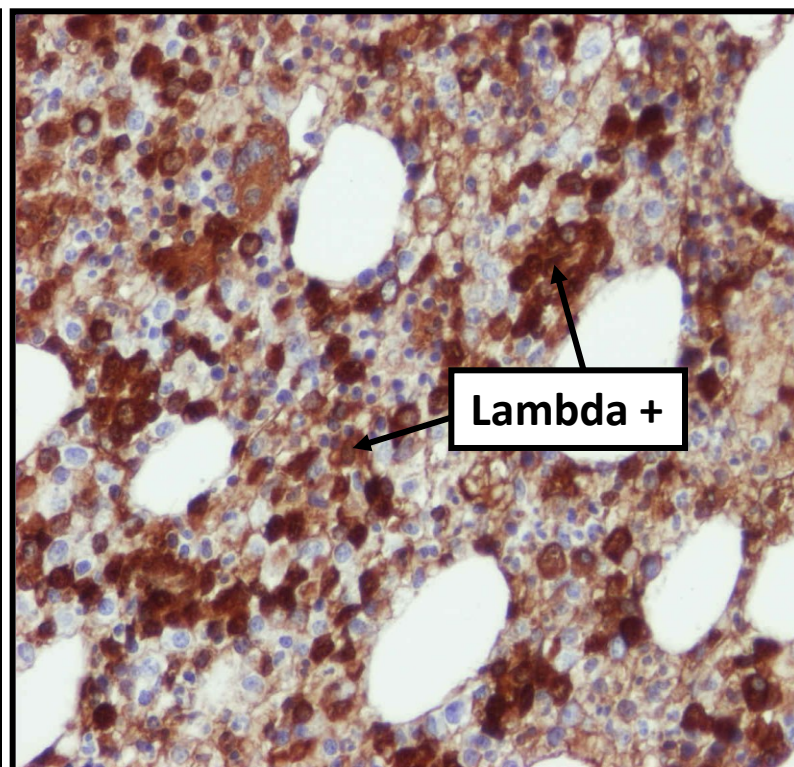


**Nepravidelné plazmocyty**

# Průkaz monoklonality plazmocytů



Kappa lehké řetězce Ig



Lambda lehké řetězce Ig

# LYMFOIDNÍ NÁDORY T/NK – BUNĚČNÉ ZDROJE

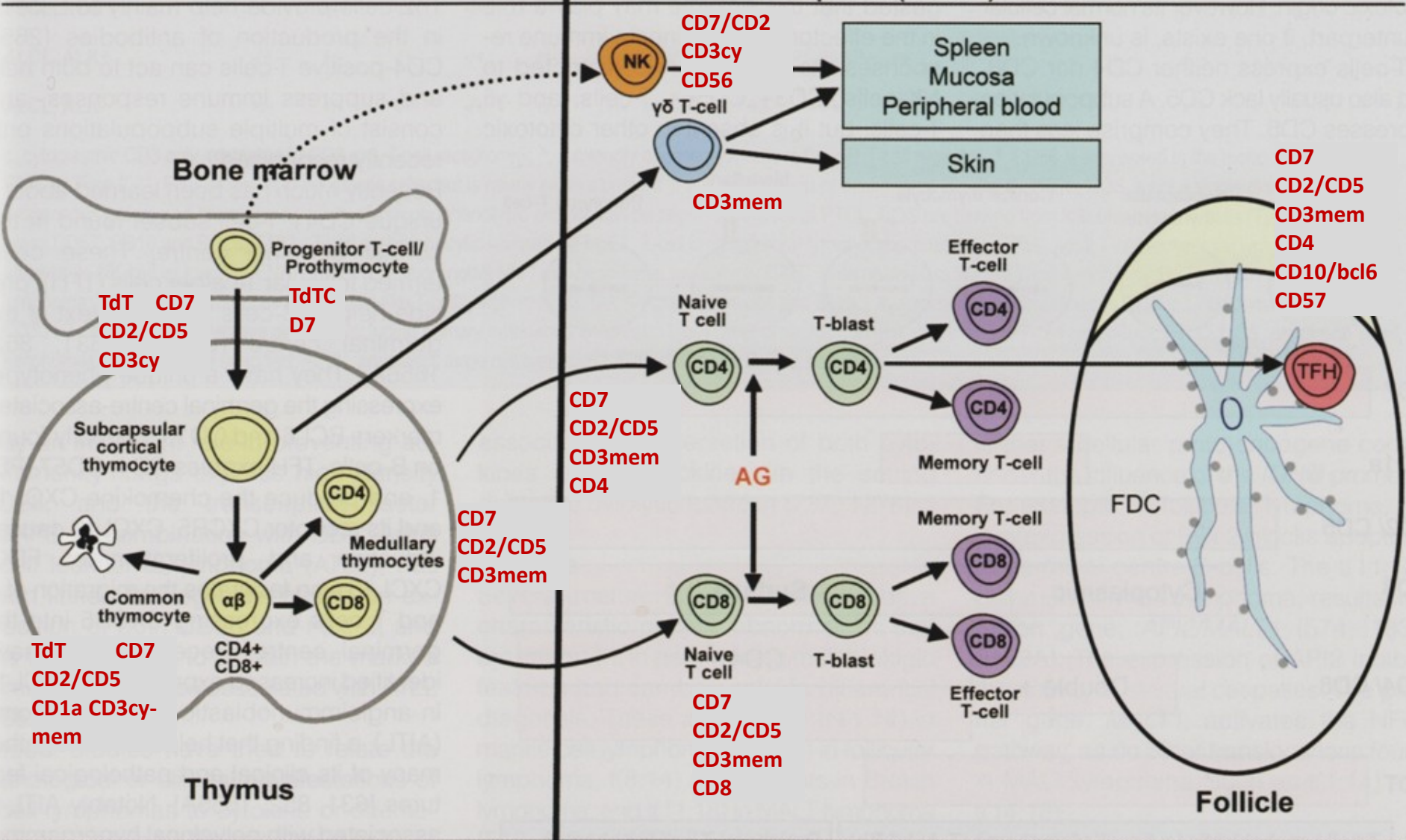
kopie

Central lymphoid tissue

Peripheral lymphoid tissue

Precursor T-cells

Peripheral (mature) T- and NK-cells



T lymphoblastic lymphoma/leukaemia

Peripheral (mature) T-cell and NK-cell lymphomas/leukaemias

# 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

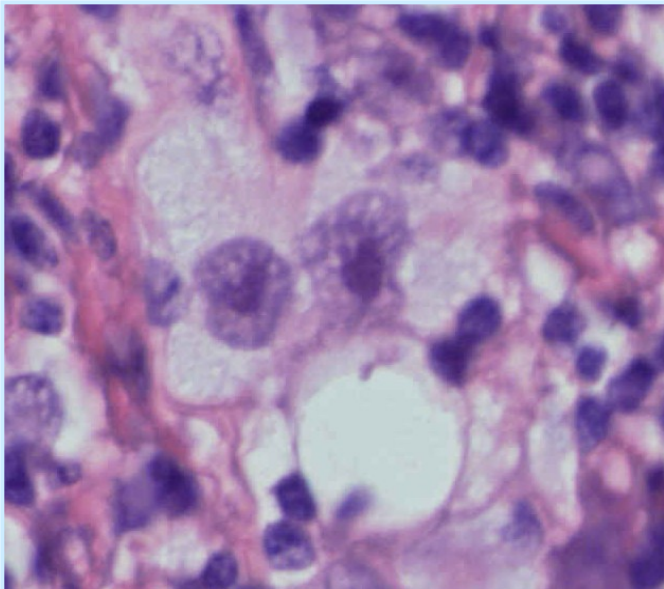
✘Nádory lymfoidní  
řady

⇒ **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 <b>v jedné</b> axiální <b>skupině LU</b> (krční, mediastinální, paraaortální)	Postihuje <b>mnohočetné</b> periferní LU
Kontinuální šíření	<b>Nekontinuální</b> šíření
Mezenterické LU a Waldeyerův okruh <b>málokdy</b> postiženy	Mezenterické LU a Waldeyerův okruh postiženy <b>často</b>
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**  
**NEnádorové 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

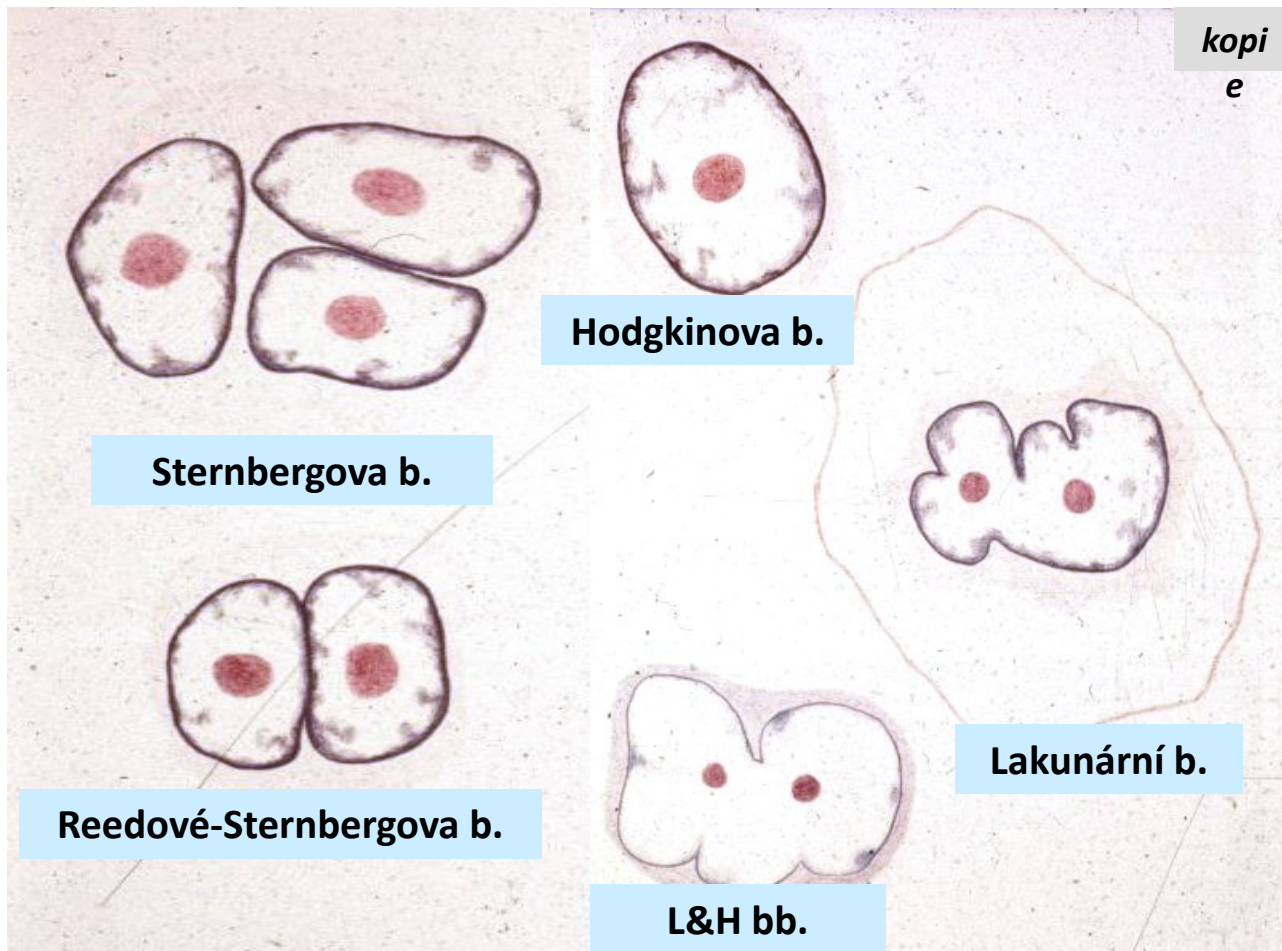
×Nádory lymfoidní  
řady

⇒**NHL**

⇒**HL**

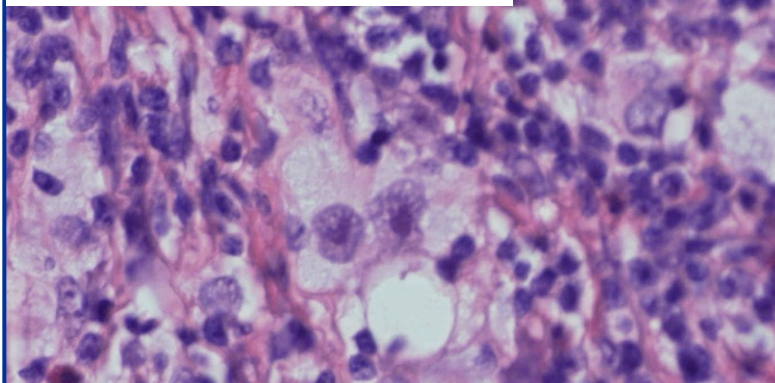
×Histiocytózy

# Typy diagnostických buněk HL

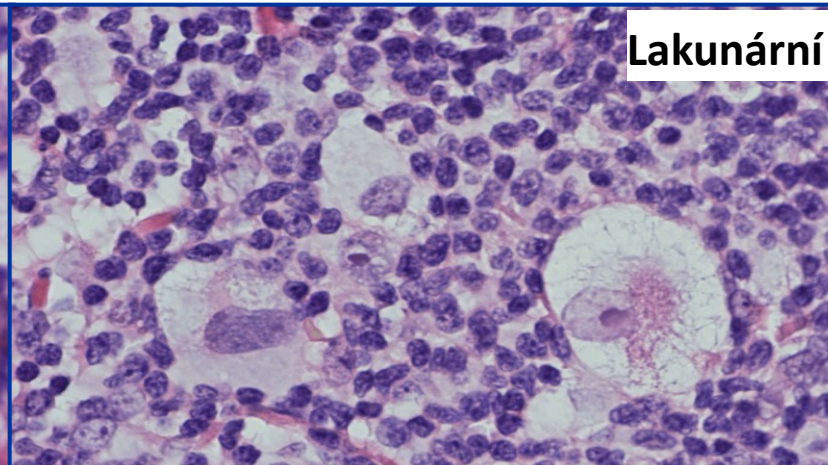


# Typy diagnostických buněk klasického HL

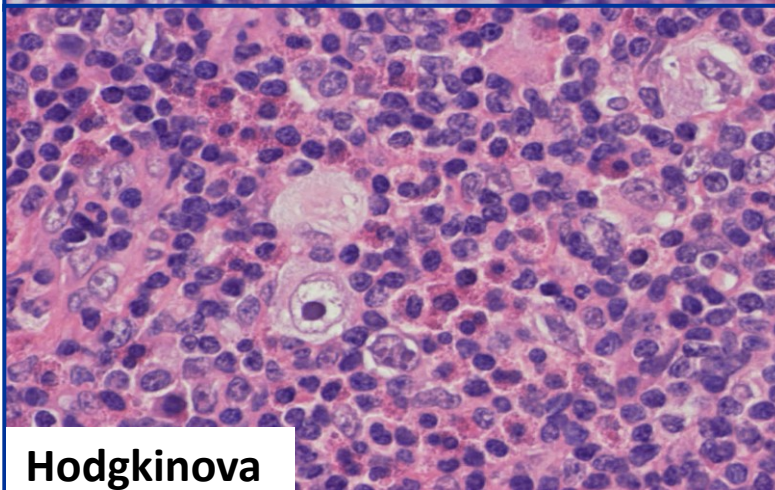
Reedové-Sternbergova



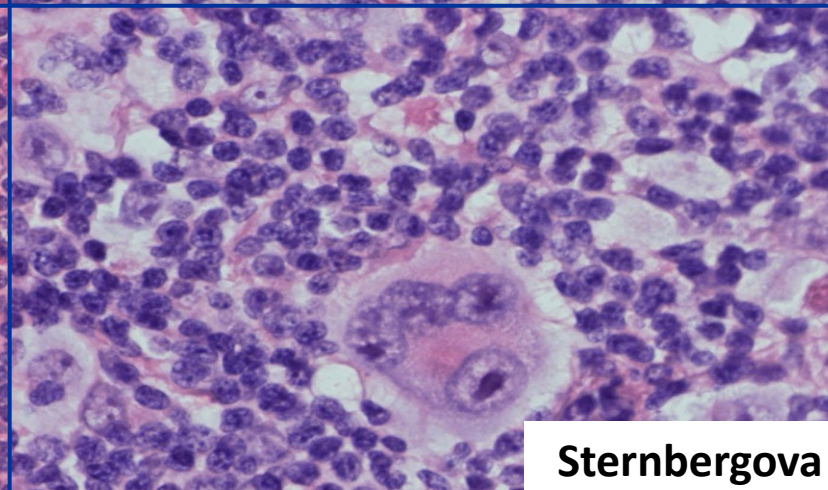
Lakunární



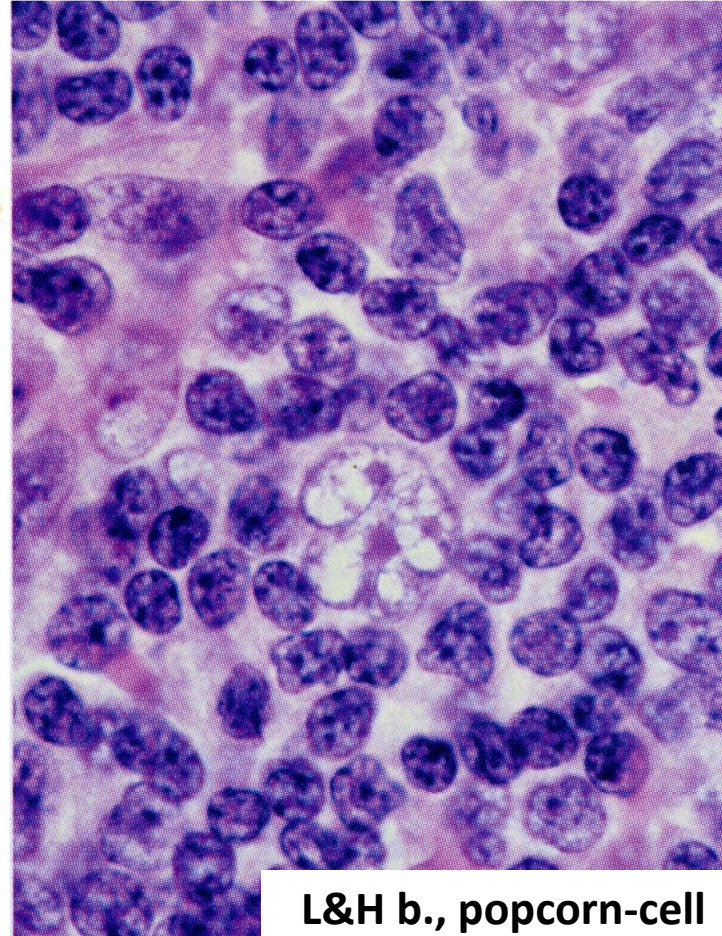
Hodgkinova



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 predominancí

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

×Reaktivní lymfadenopatie

×Hematopoéza

×Nádory myeloidní řady

×Nádory lymfoidní řady

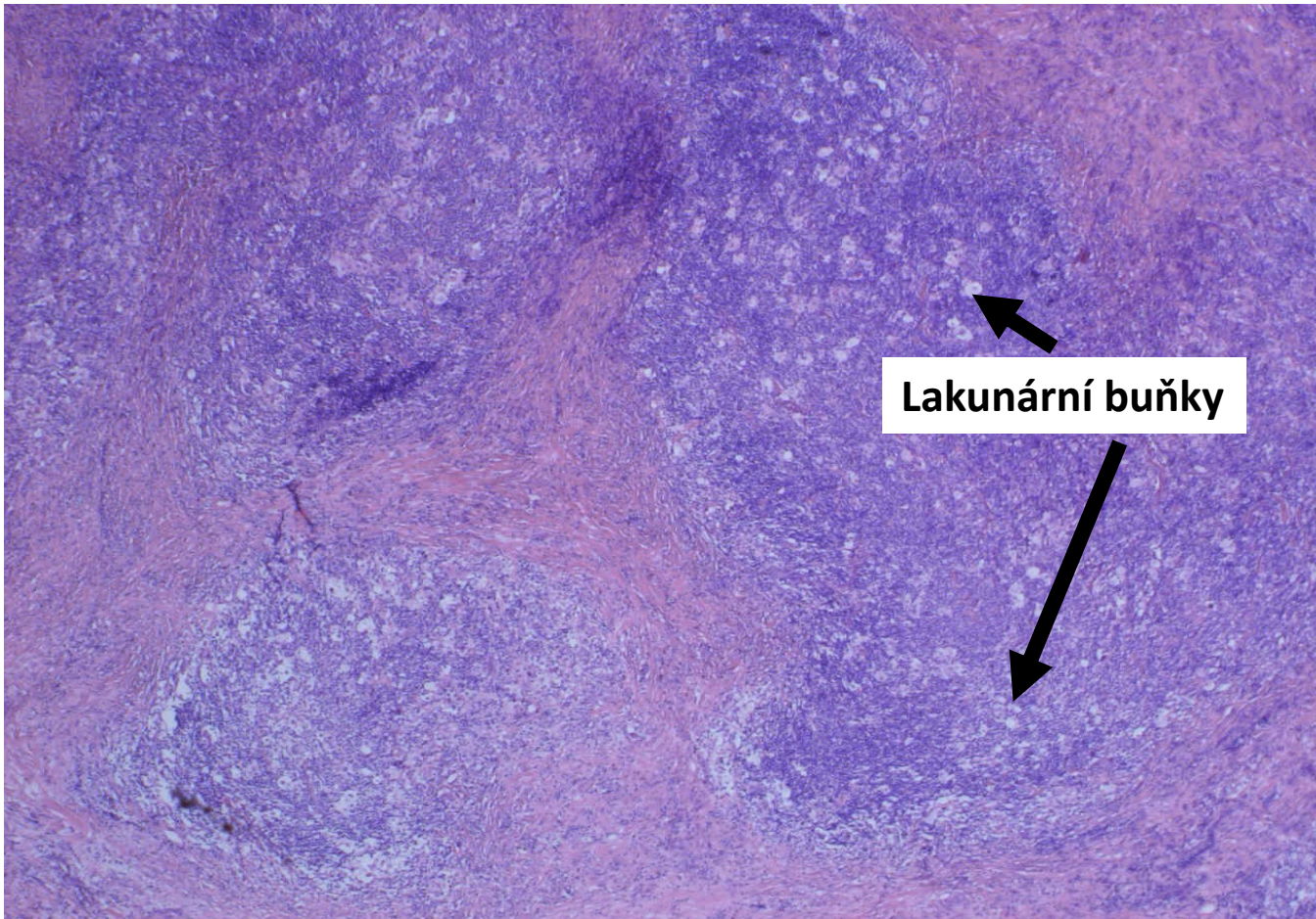
⇒ **NHL**

⇒ **HL**

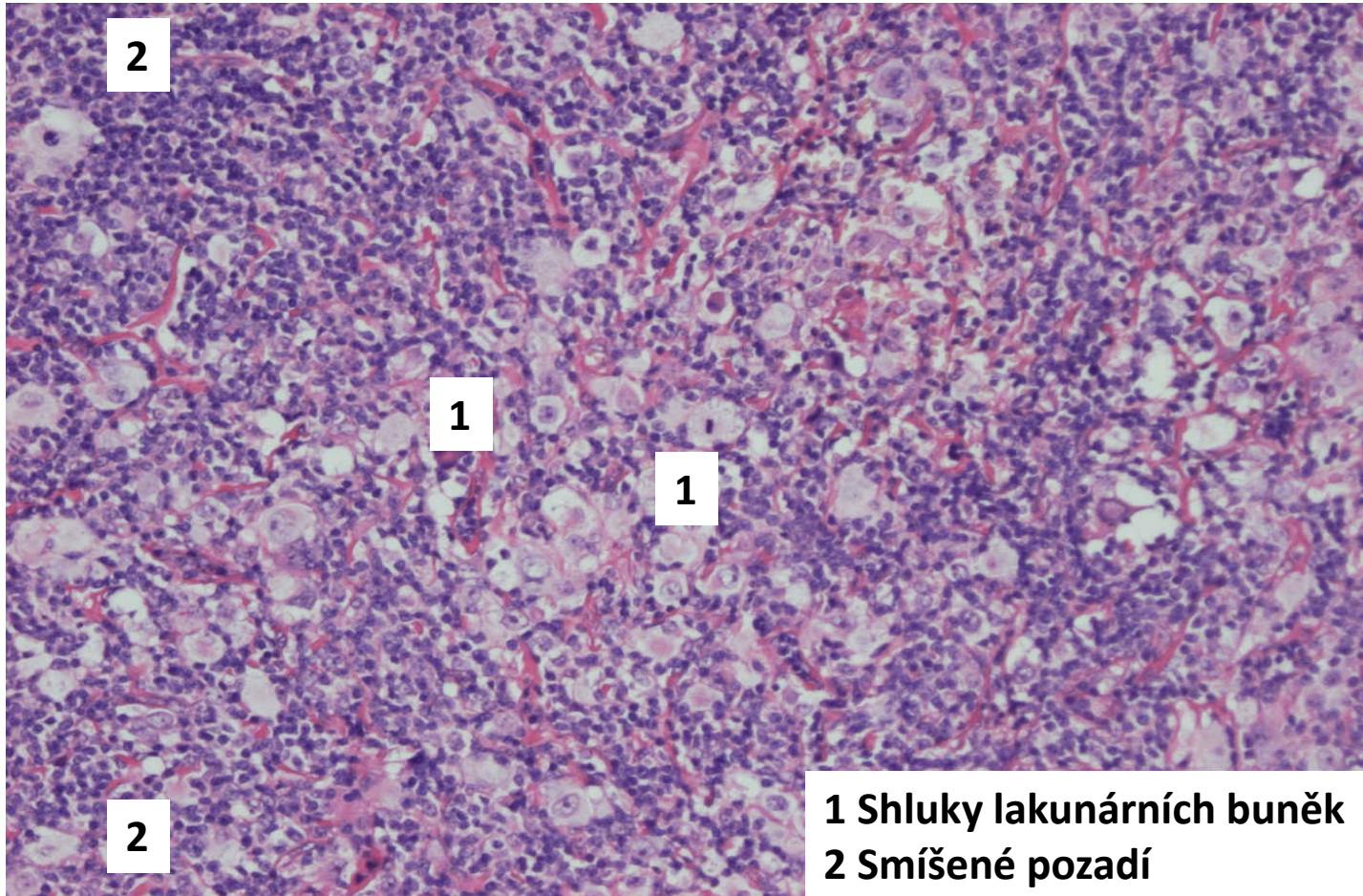
×Histiocytózy

# Klasický HL, nodulární skleróza

---



# Klasický HL, nodulární skleróza

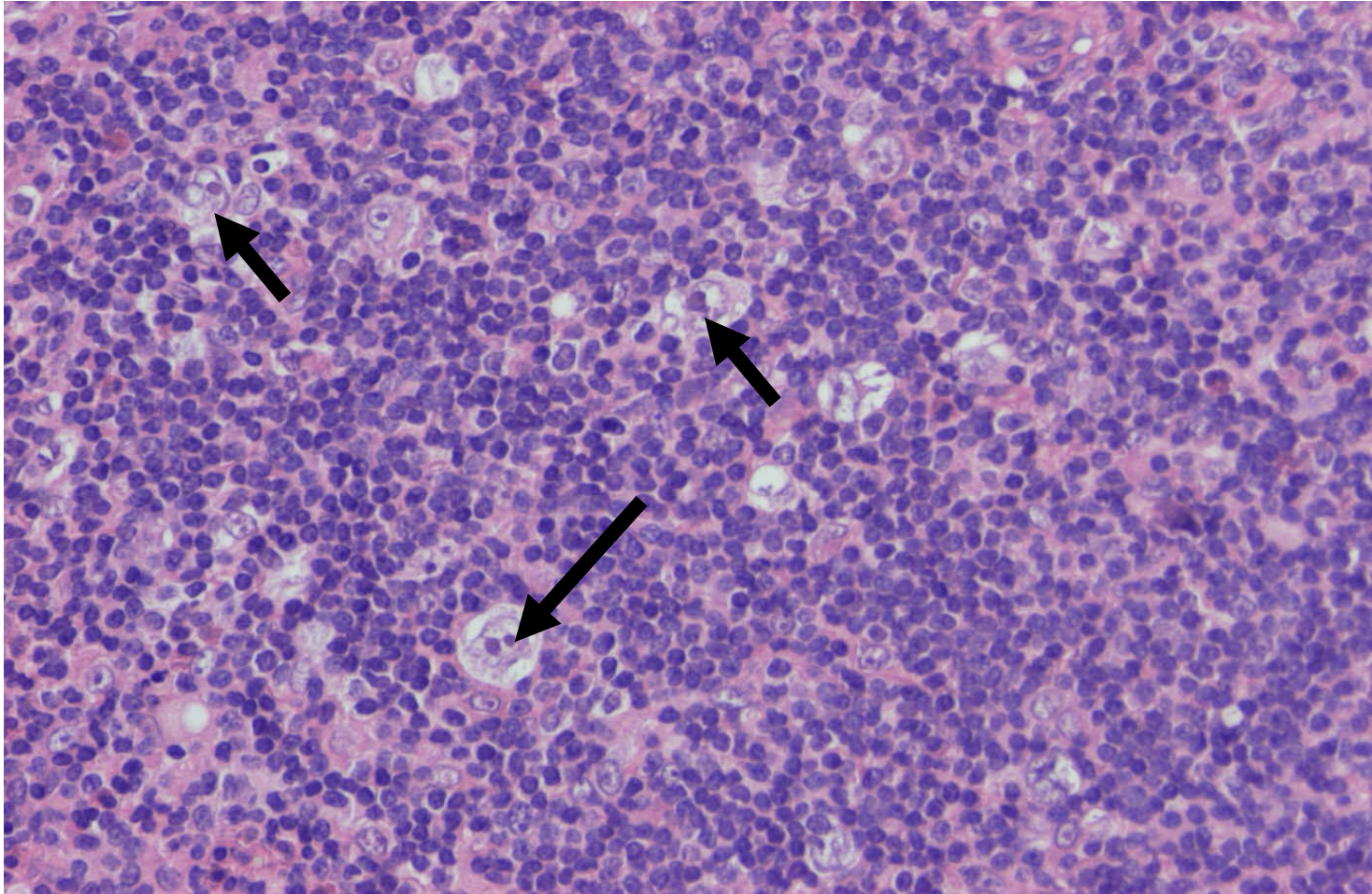


**1** Shluky lakunárních buněk  
**2** Smíšené pozadí

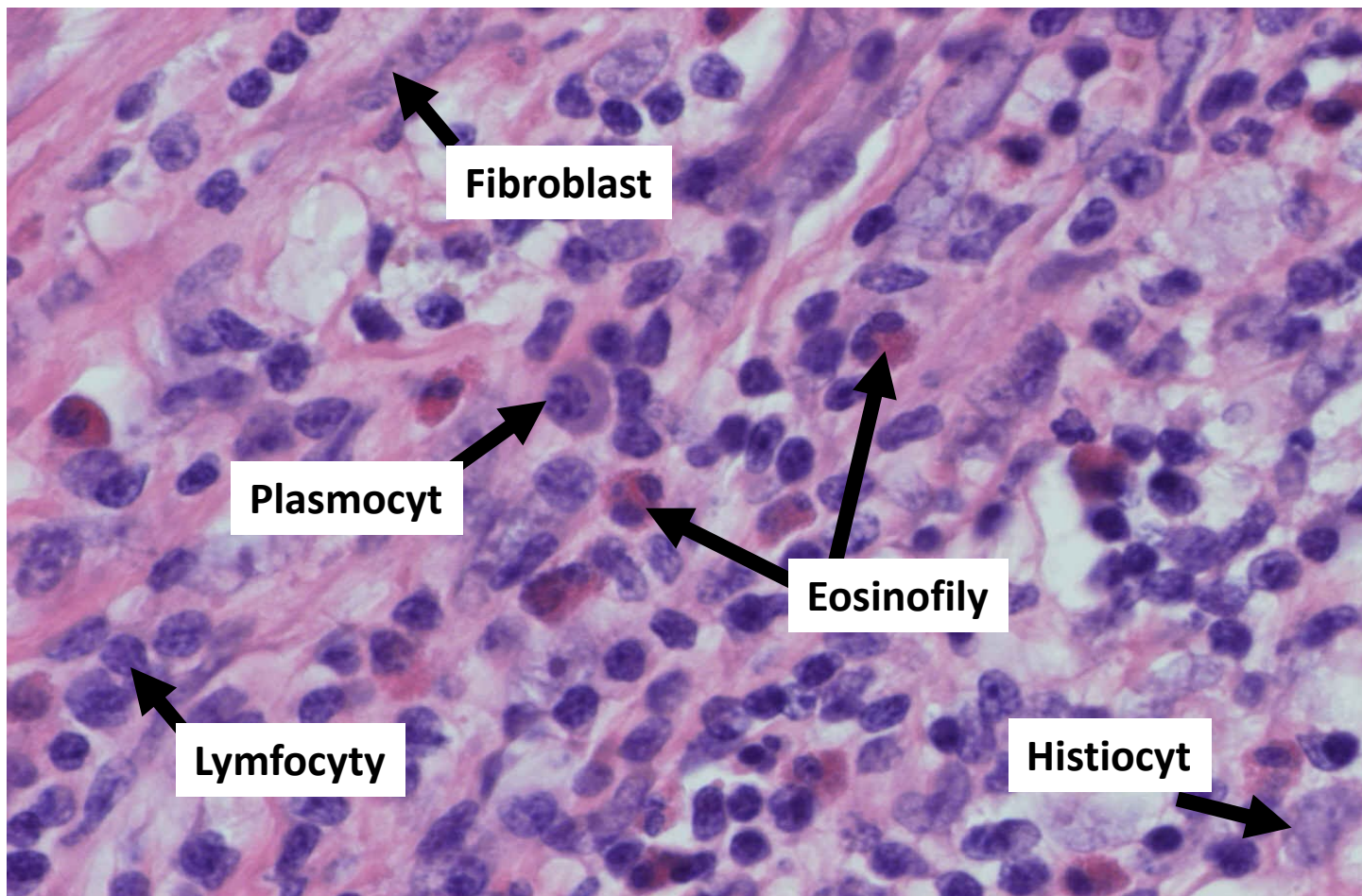


# Klasický HL, smíšená buněčnost – RS a Hodgkinovy bb.

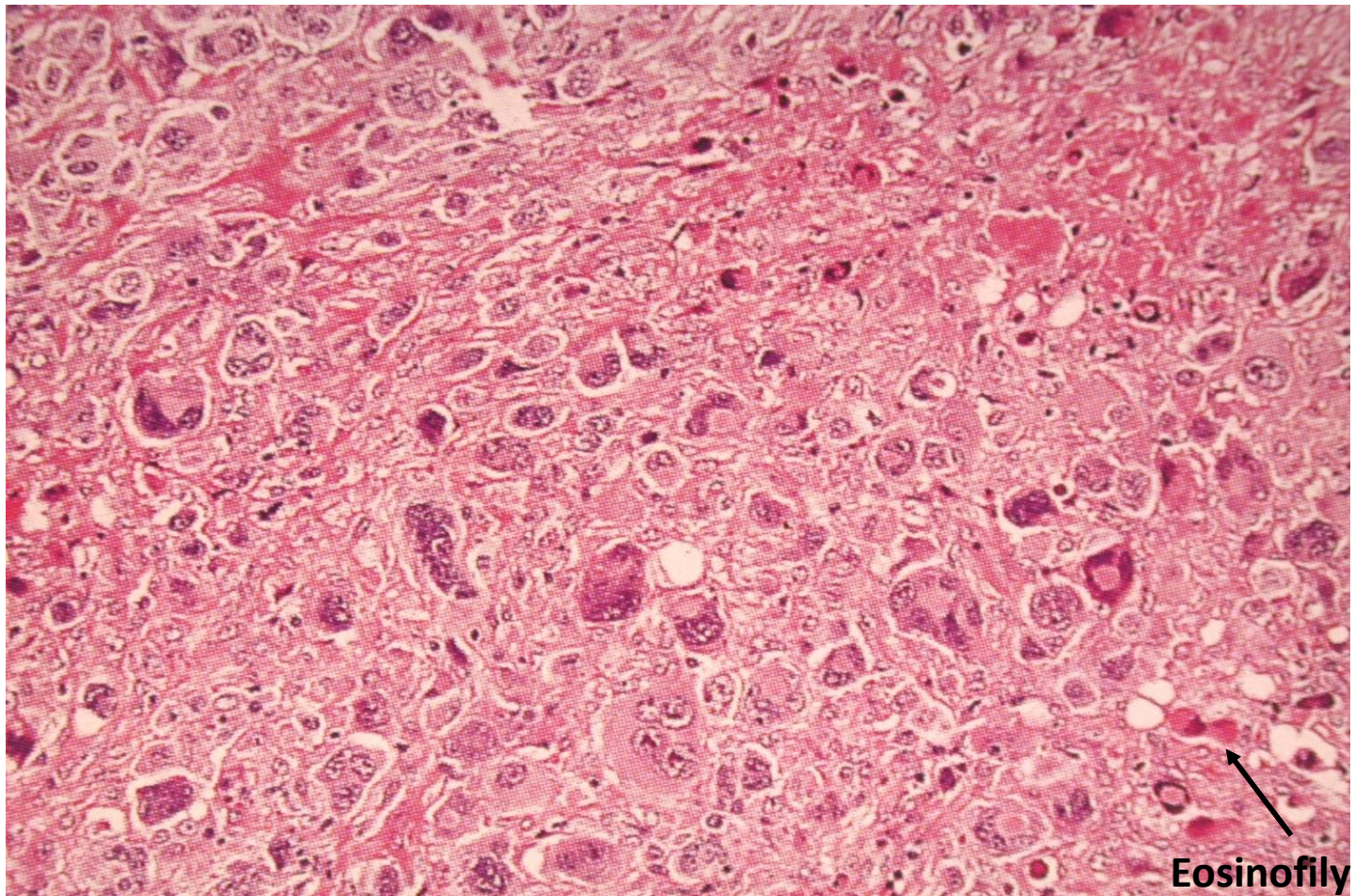
---



# 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...

