

Patofyziologie krve

MuDr. Svatopluk Valníček

Hematologické malignity

A) Leukemie

B) neleukemické - solidní (nádorové)

Leukemie – vznikají maligní transformací jedné hematopoetické kmenové buňky, pak jsou ve dřeni současně populace normálního a maligního klonu, který má maturační a diferenciační poruchu, vytlačuje postupně normální populaci.

Příčina neznámá, pro transformaci mají význam faktory zevního prostředí, jako ionizující záření, toxické látky (např. benzen), viry (prokázán je zatím jen jeden virus HTLV-1 u leukemie z T-buněk), genetické vlivy, leukemie jsou častější u některých kongenitálních abnormalit (např. Down).

(U některých dětských leukemií je genetická abnormalita, odpovídající leukemii, přítomna již za nitroděložního života).

Leukemie

Podle průběhu

- 1) akutní
- 2) chronické

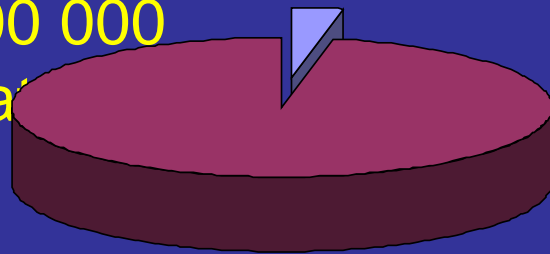
Podle buněčného typu

- 1) myeloidní / myeloblastové
- 2) lymfatické / lymfoblastové
- 3) hybridní(kombinované)
- 4) jiné

Leukemie

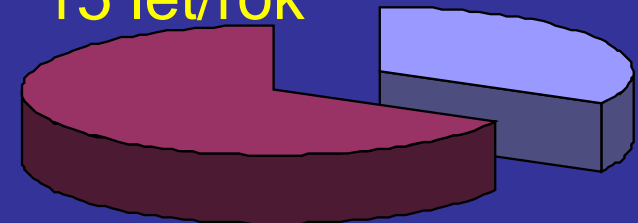
dospělí

- 2-3% malignit
- v ČR asi 1000 ročně
 - 10/100 000 obyvatel



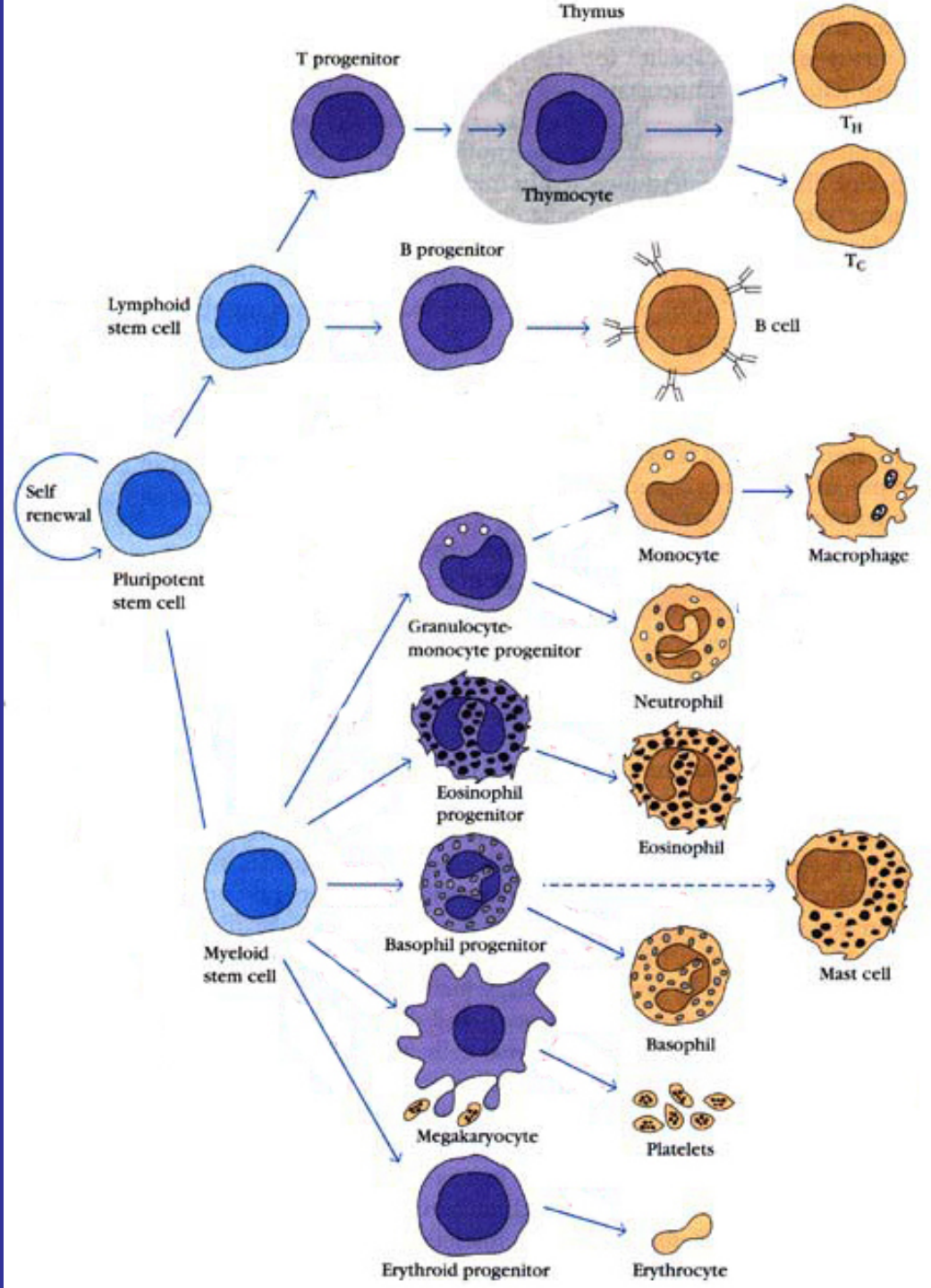
děti

- nejčastější malignita (30-35%)
- v ČR 80-100 ročně
 - 1/100 000 obyvatel/rok
 - 4-5/100 000 dětí do 15 let/rok



■ leukemie ■ ostatní

Hematopoéza



Nomenklatura FAB (francouzsko-americko-britská, dělení zejména na základě morfologie)

- **Akutní: nelymfoblastické** **ANLL**
- **Akutní lymfoblastické** **ALL**

Akutní: nelymfoblastické ANLL

M 0 = nediferencované, resp. minimálně diferenc.

M 1 = AML bez vyzrávání (myeloblastové)

M 2 = AML s vyzráváním

M 3 = AML promyelocytární (APL)

M 4 = AL myelomonocytární (AMMoL)

M 4 Eo = AML s eosinofilií (AMMoL Eo)

M 5 A = AL monoblastová (AMoL)

M 5 B = AL monocytární (- „ -)

M 6 = erytroleukemie (leukoerytroblastová)

M 7 = AL megakarocytární (megakaryoblastová)

(M 0 a M 7 lze spolehlivě rozlišit jen imunofenotypizací)

Akutní lymfoblastické (ALL)

- - ALL L 1-prolymfocytární (děti/dospělí)
ALL L 2 - prolymfoblastová (dospělí/děti)
ALL L 3-Burkittoidní (Burkittův typ)

Morfologické dělení lymfoblastických leukemií nebylo přínosné pro **prognózu a terapii**, proto se v praxi dělí lymfoblastické leukemie podle imunologické klasifikace

Principy laboratorní diagnostiky

Hematologie:

- Numerické vyšetření periferní krve
- Morfologické vyšetření nátěru periferní krve (rozpočet, diferenciál)
- Numerické vyšetření nátěru z aspirace KD (počet buněčných elementů)
- Morfologické vyšetření nátěru z aspirace kostní dřeně, otisku z trepanobiopsie
- Cytochemické vyšetření periferní krve i dřeně, popř. i z trepanobiopsie.

Ostatní laboratorní vyšetření

- 1) FC: vyšetření povrchových markerů = imunolog. typizace.
- 2) Patologie: histologie a imunohistochemie kostní dřeně
- 3) Genetika:
Cytogenetika
Molekulární genetik (včetně MRD- minimal residual disease)

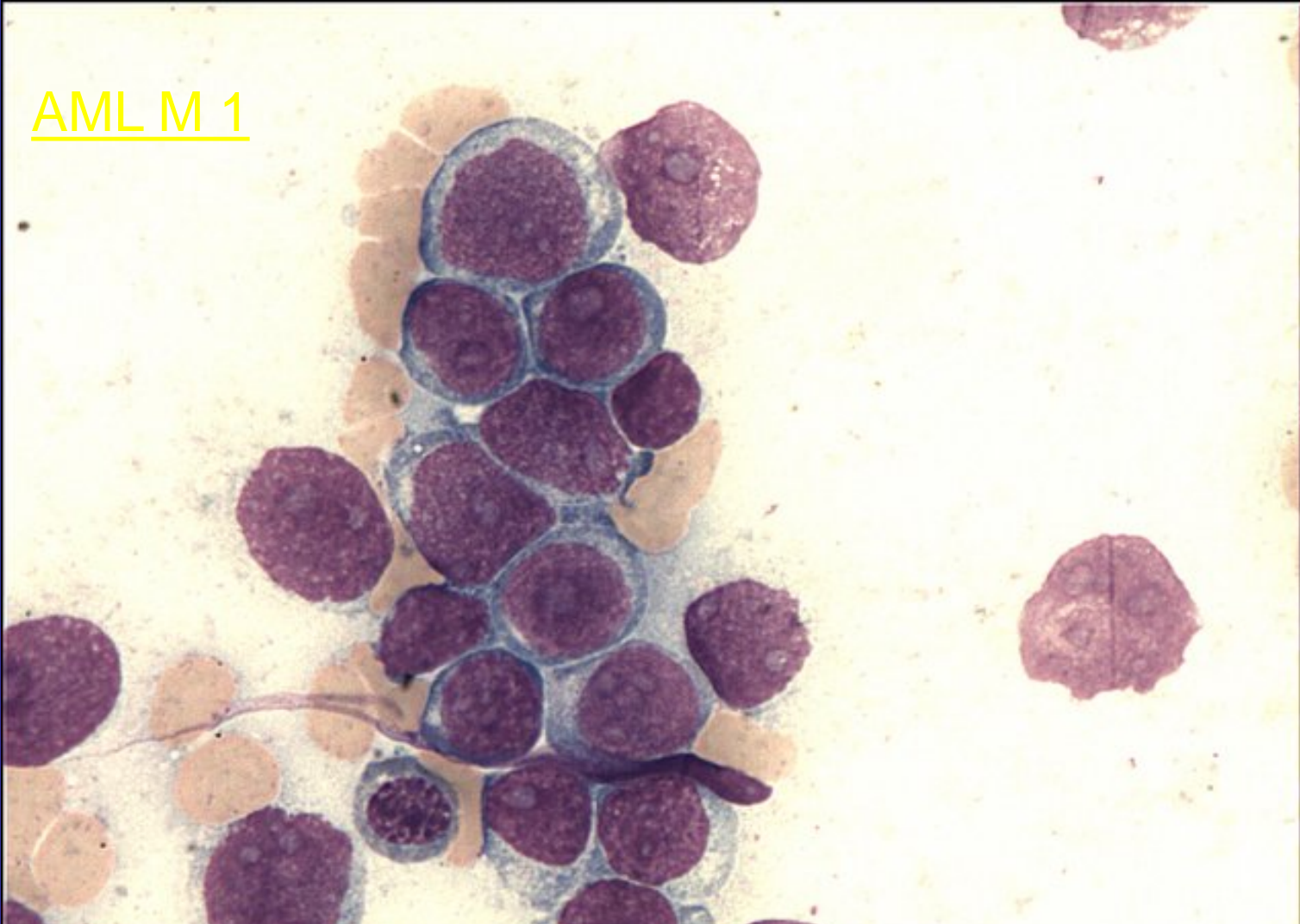
Hlavní cytochemické reakce

- **MPOX** - zejména myeloidní
- **Sudan B** - zejména myeloidní
- **PAS** – (periodic acid Schiff= kyselina jodistá)- zejména lymfoidní, muko- a glyko-proteiny
- **Esterasy** - **NE**, **BE**, **NAE** (nonspec.acid esterase),(**KNE**),
blokády **NaF**, zejména **Mono**
- **CAE** - (chloroacetát) granulocyty
- **AP (KF)** =kys.fosfatáza- T-leukemie (sytá bodová pozitivita)
- a pro **HCL** (hairy cell) (**resistence na tartarát –vínan sodný**)
LAP (ALF) – alk.fosfataza v nátěru z perif.k.-rozlišení CML(snížení až vymizení) a reaktivních změn (zvýšení)

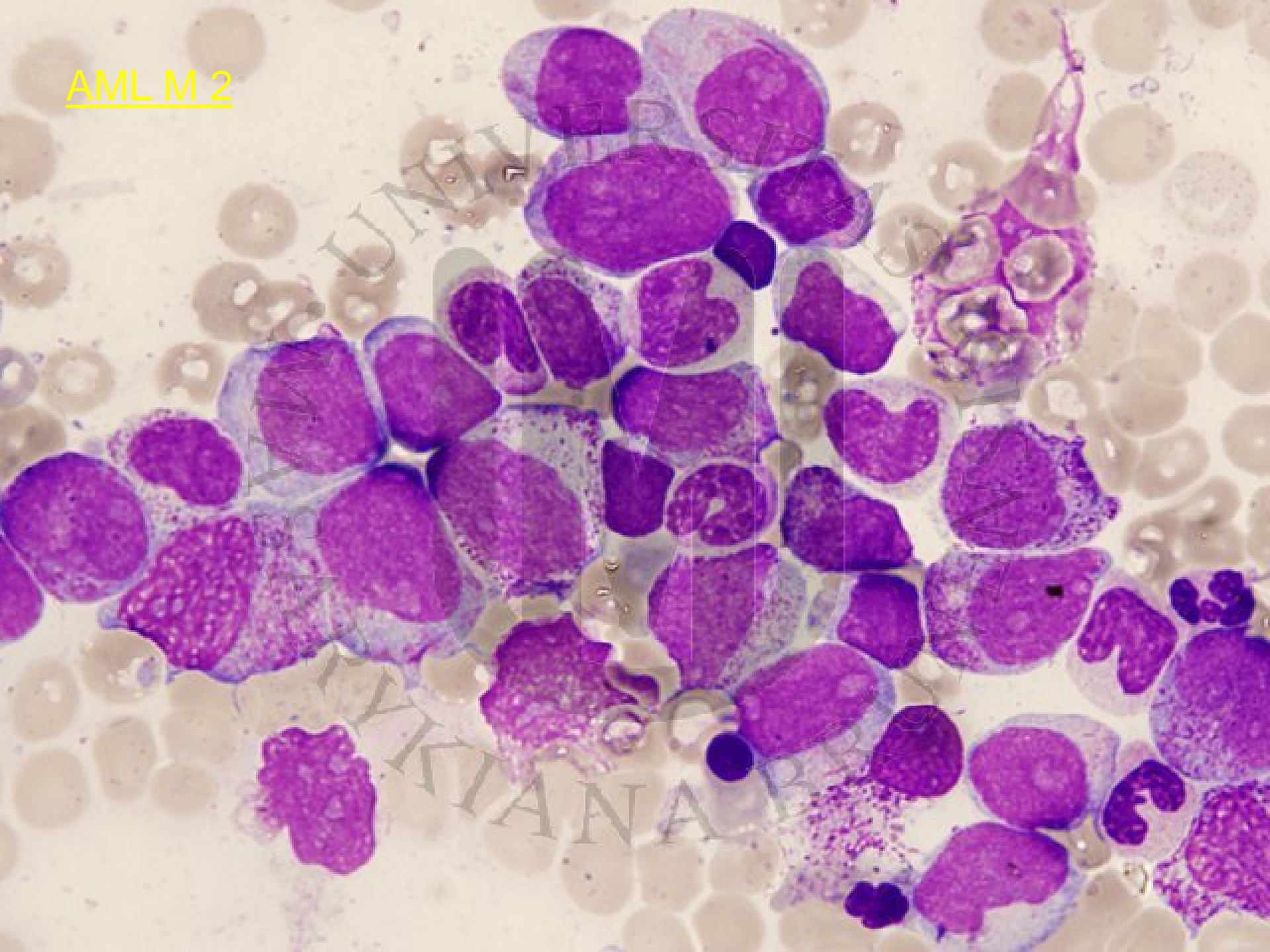
Morfologický obraz některých leukemií

Myeloblastová leukemie bez vyzrávání AML M 1

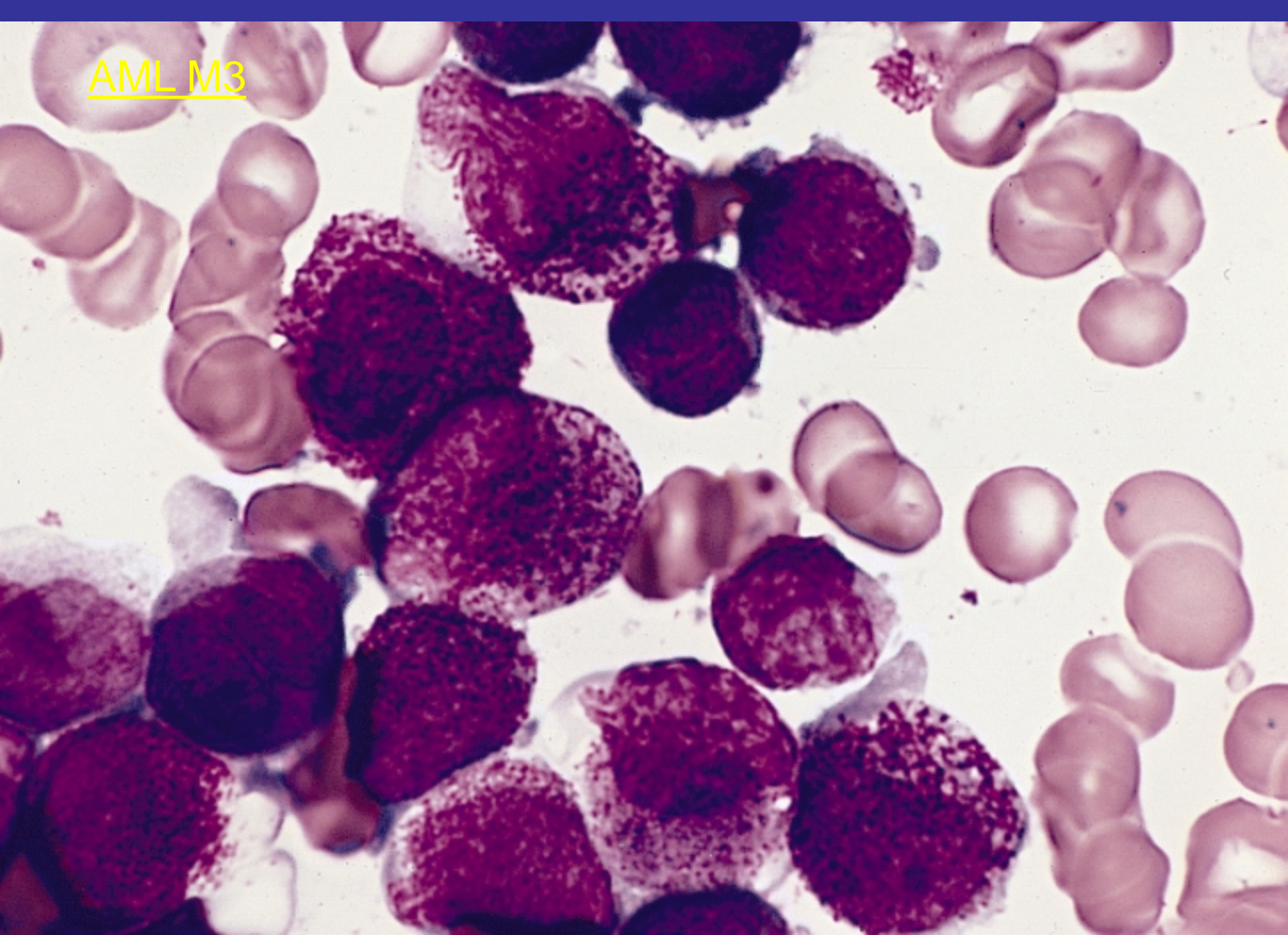
AML M 1



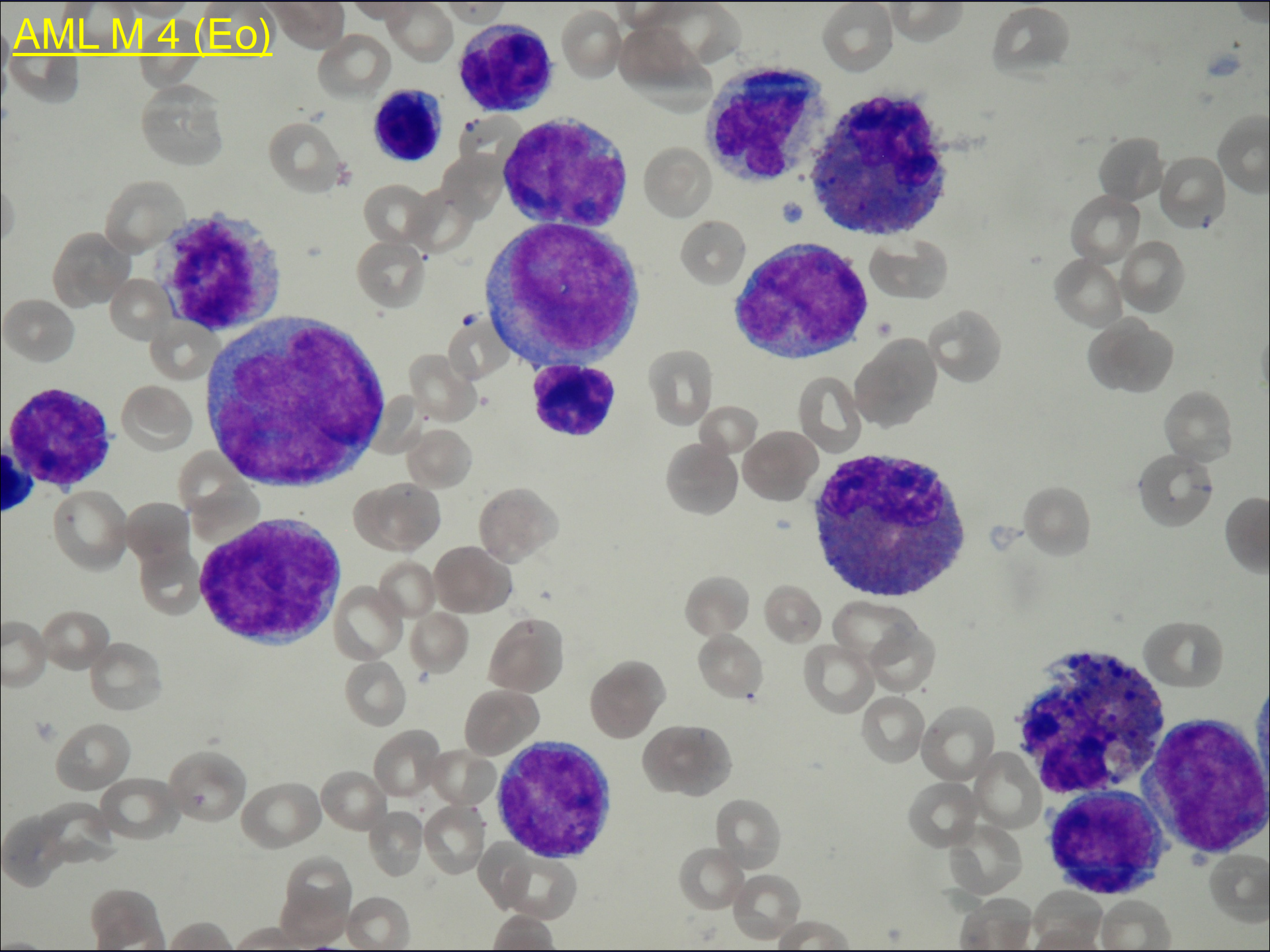
AML M 2



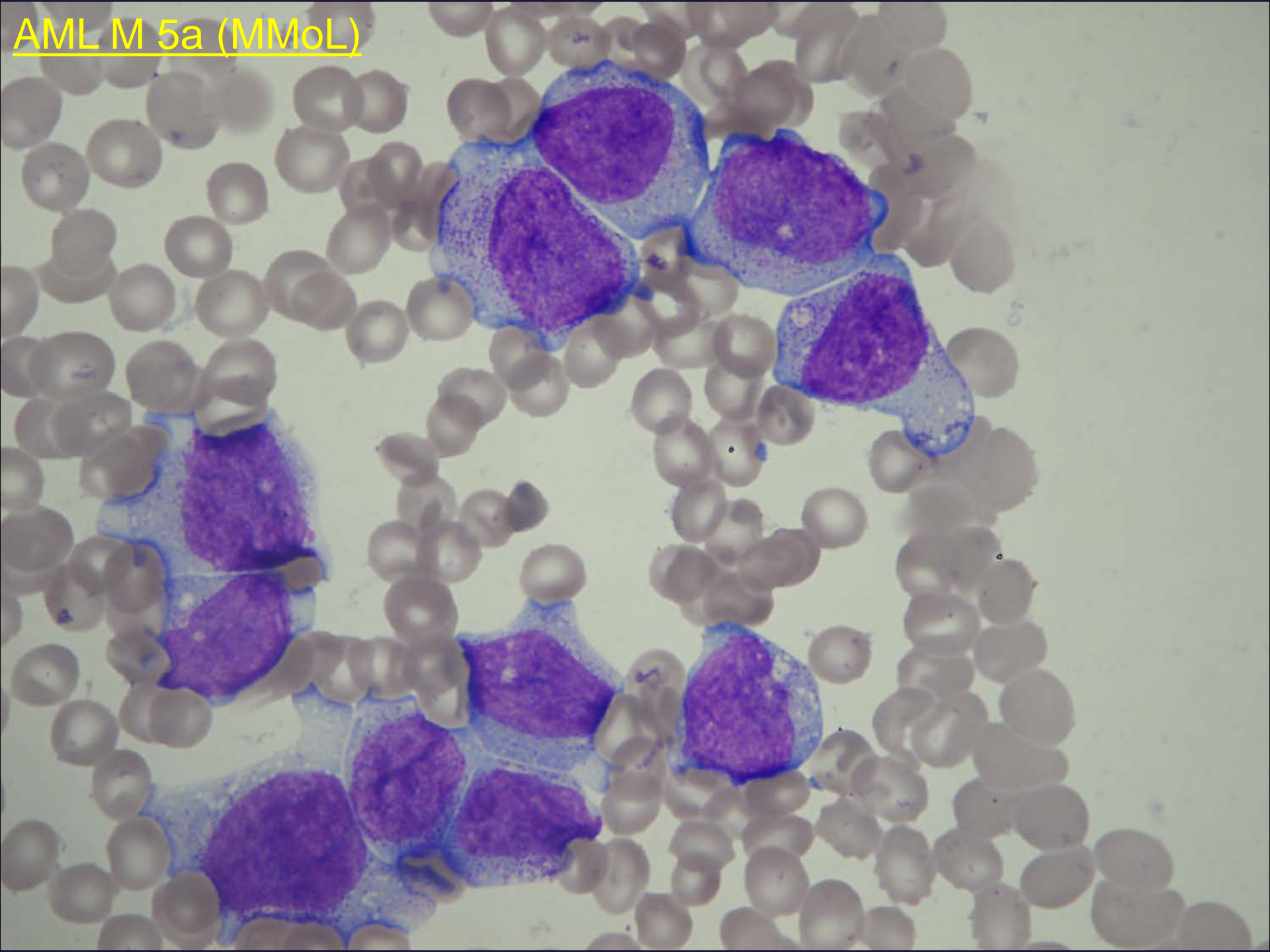
AML M3



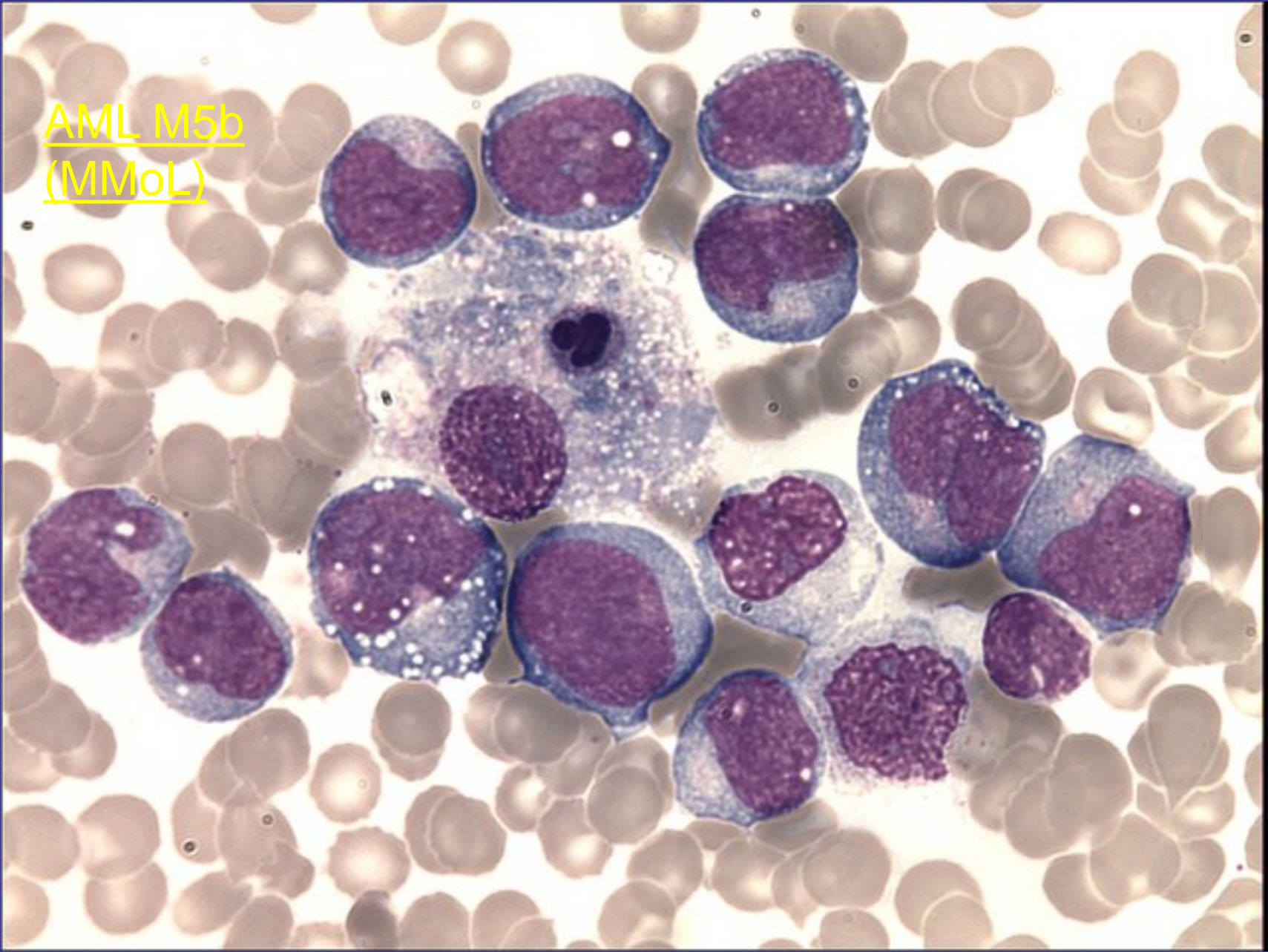
AML M 4 (Eo)



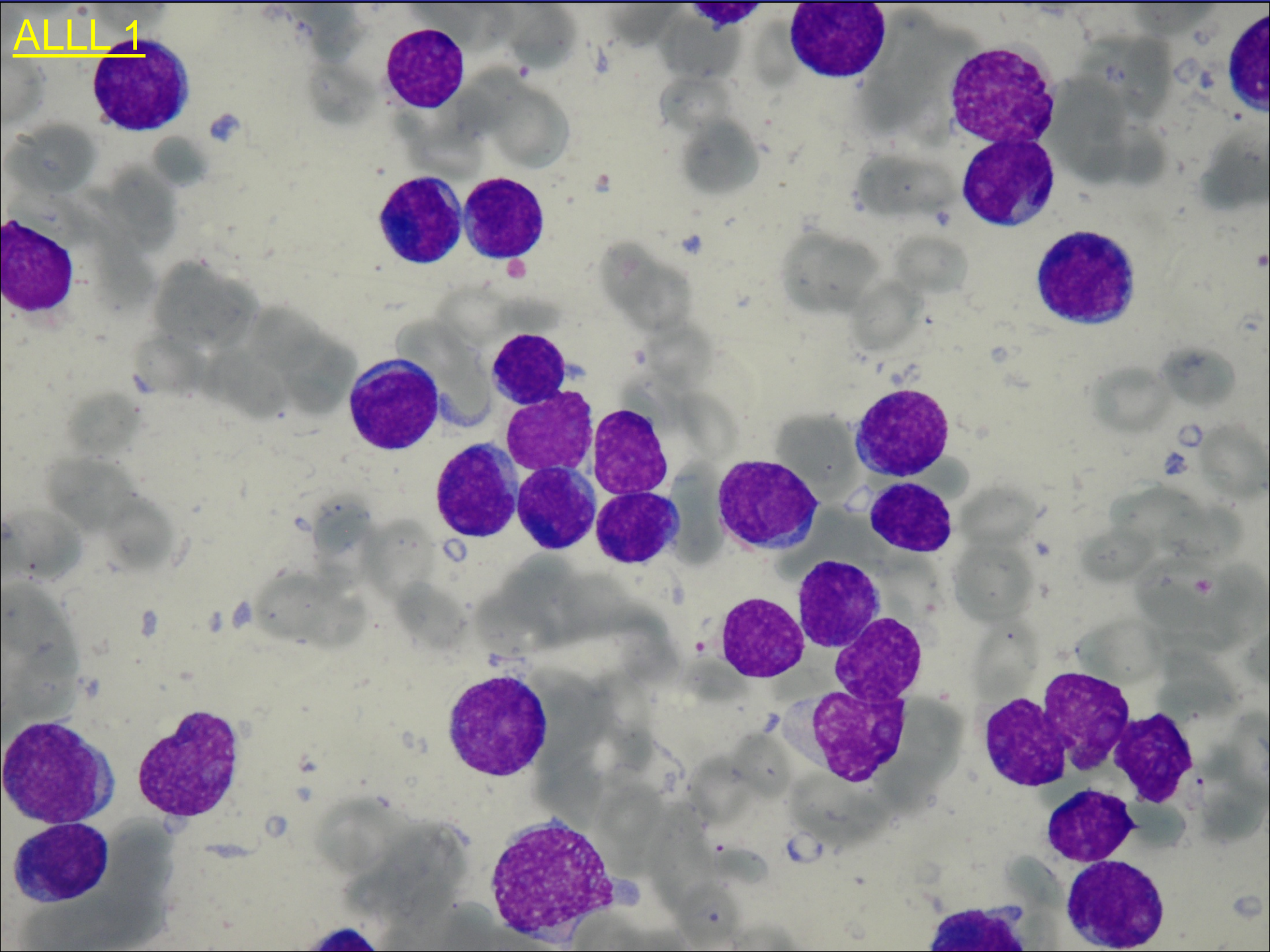
AML M 5a (MMoL)



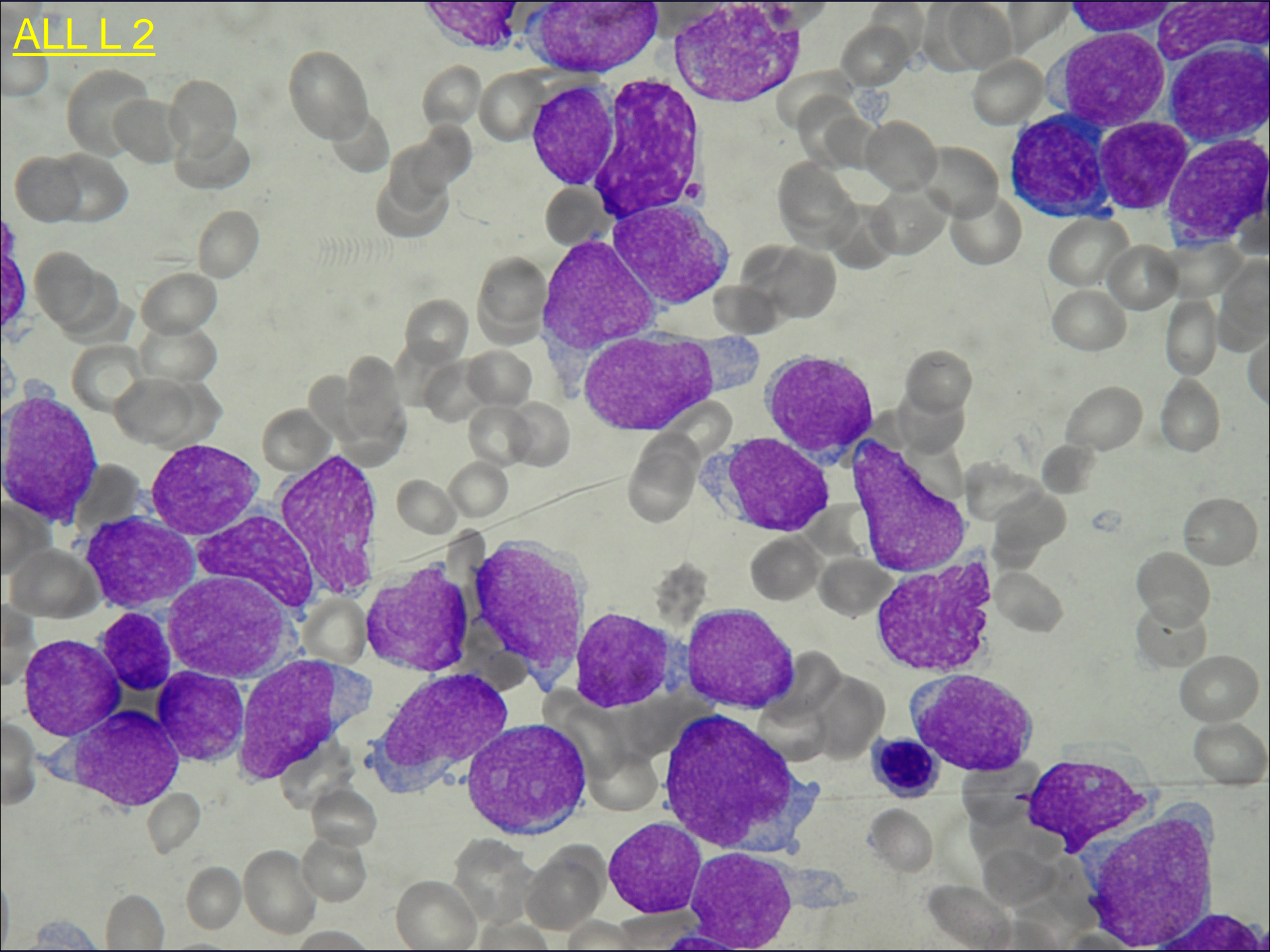
AML M5b
(MMoL)



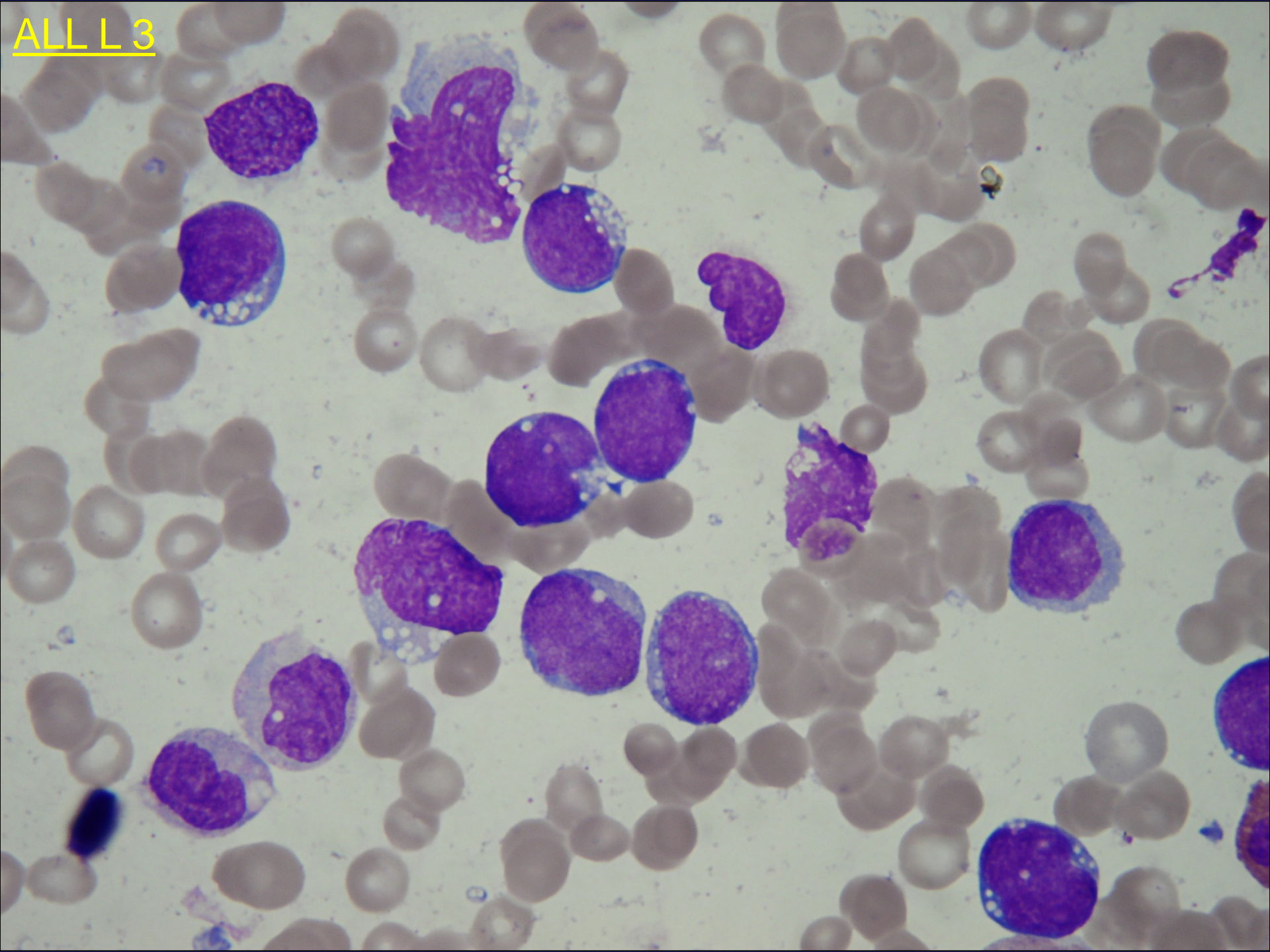
ALLL 1



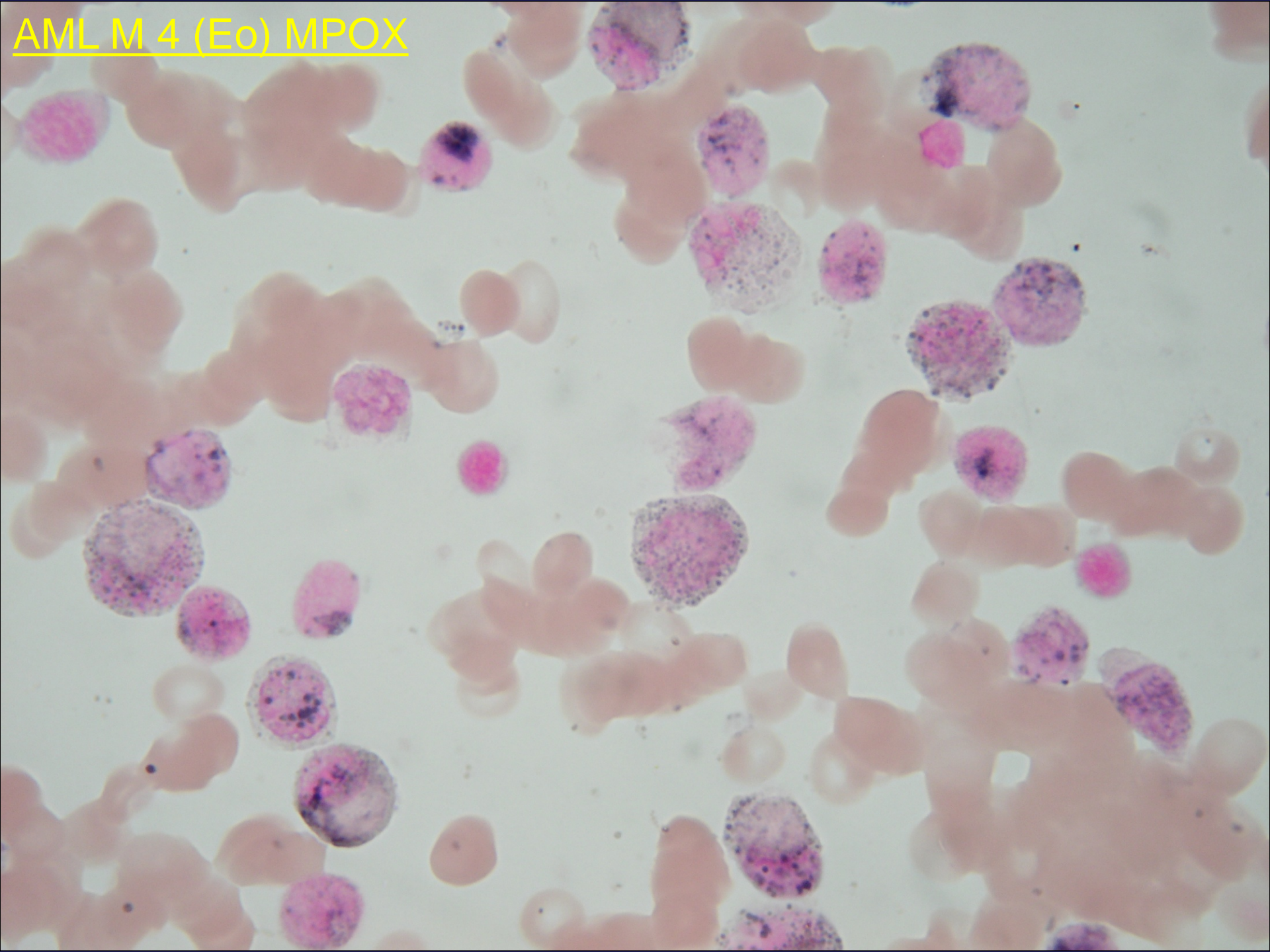
ALL L2



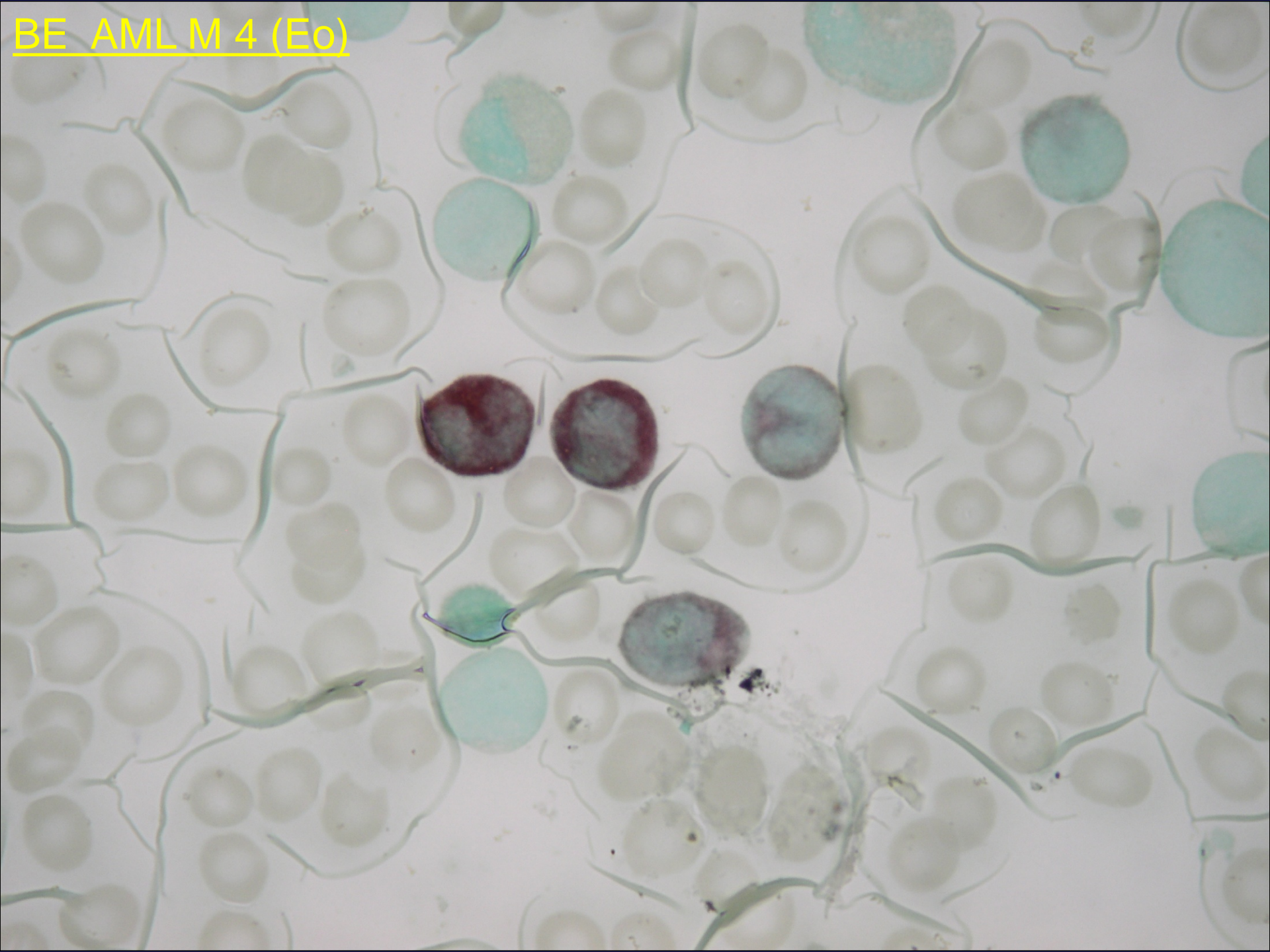
ALL L3



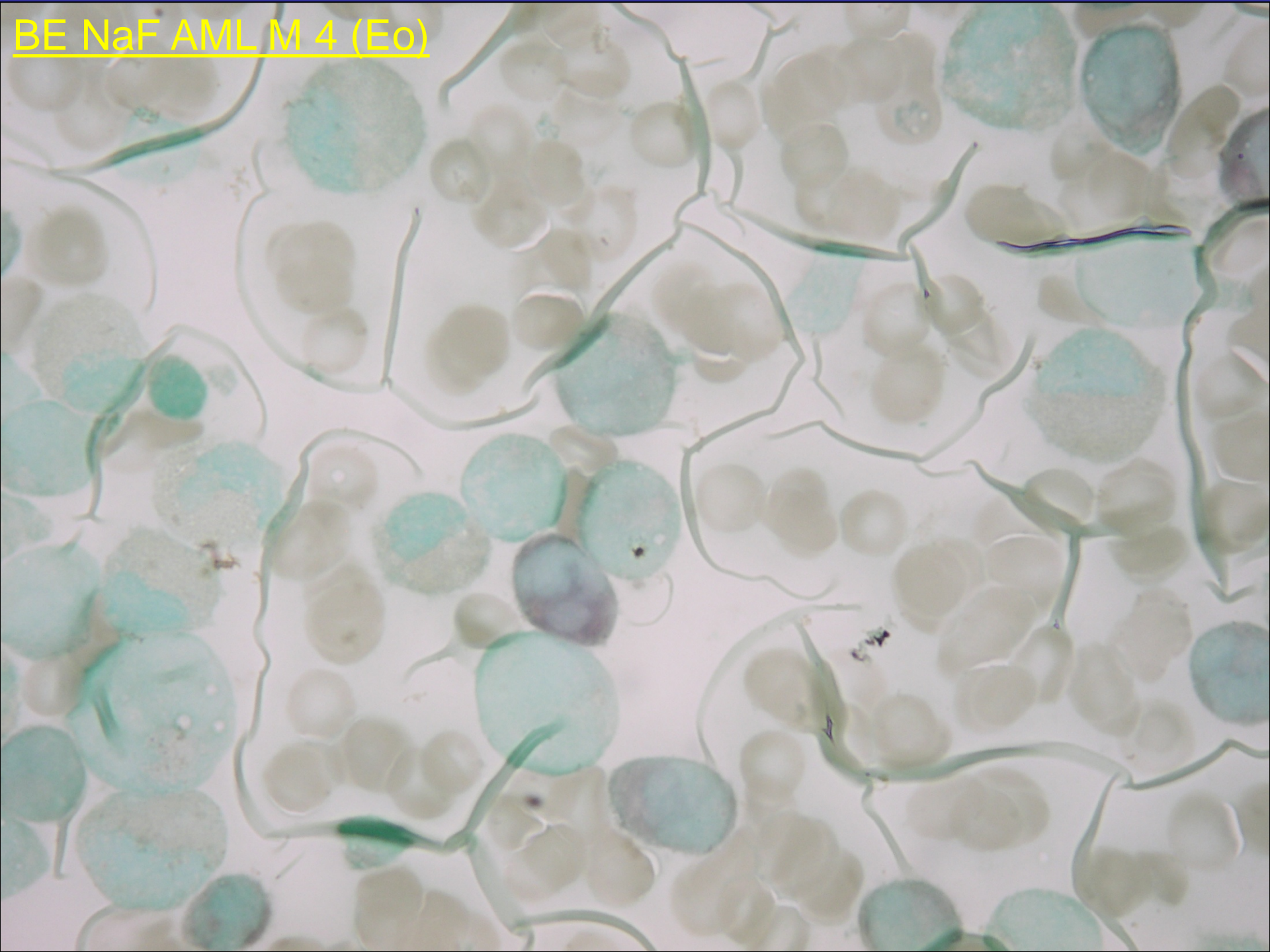
AML M 4 (Eo) MPOX



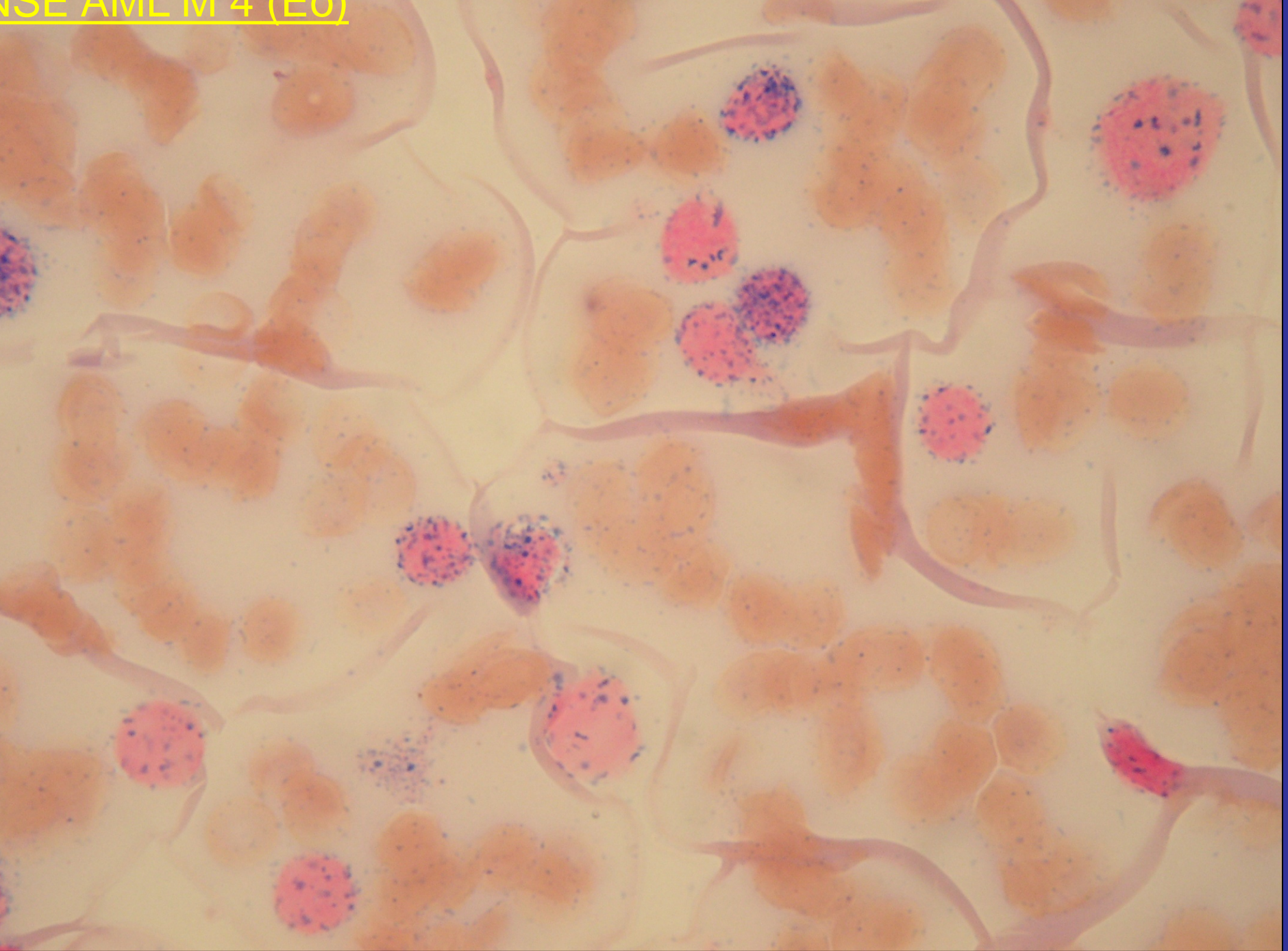
BE AML M 4 (Eo)



BE NaF AML M 4 (Eo)



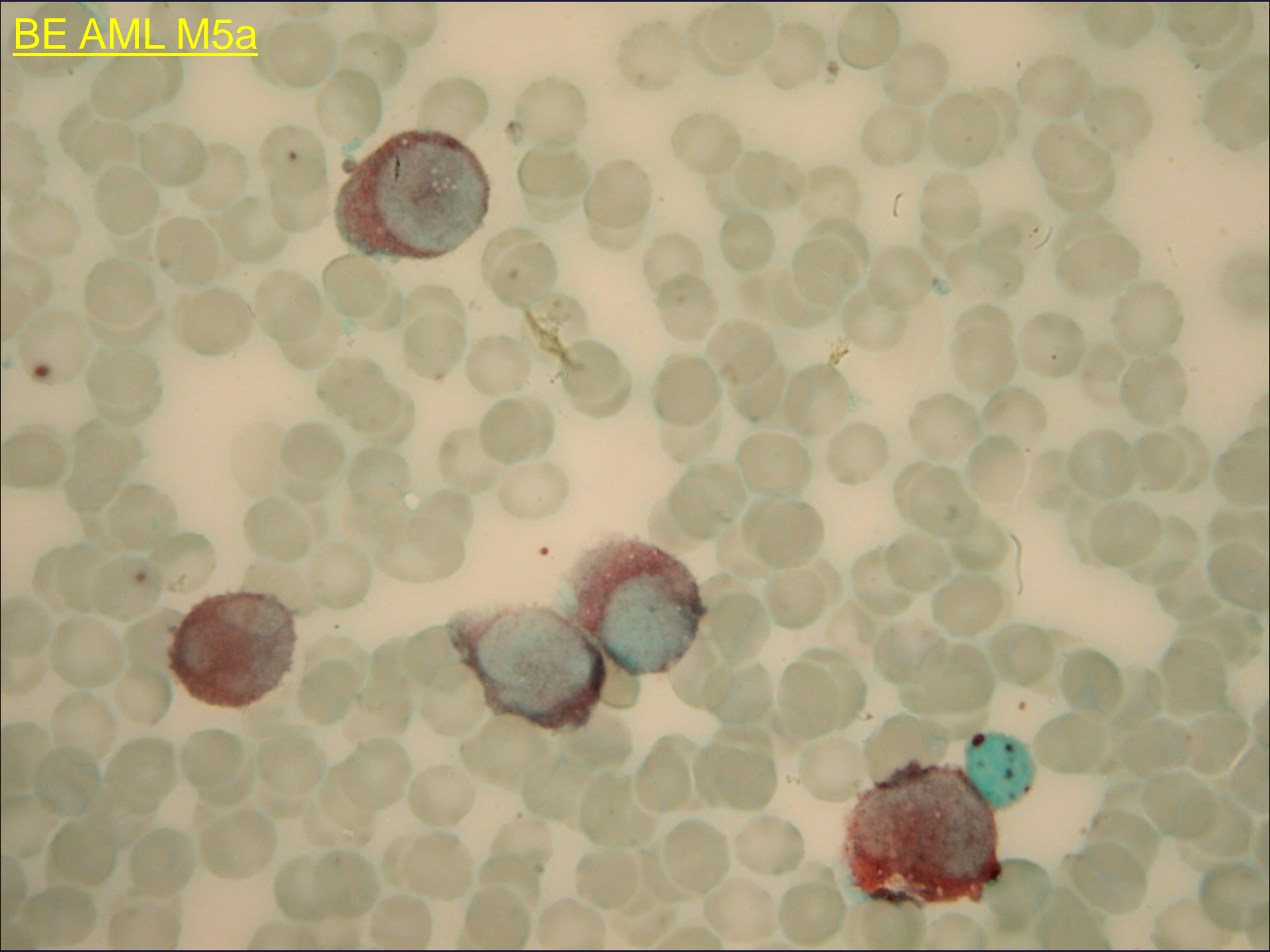
NOSE AML M 4 (EO)



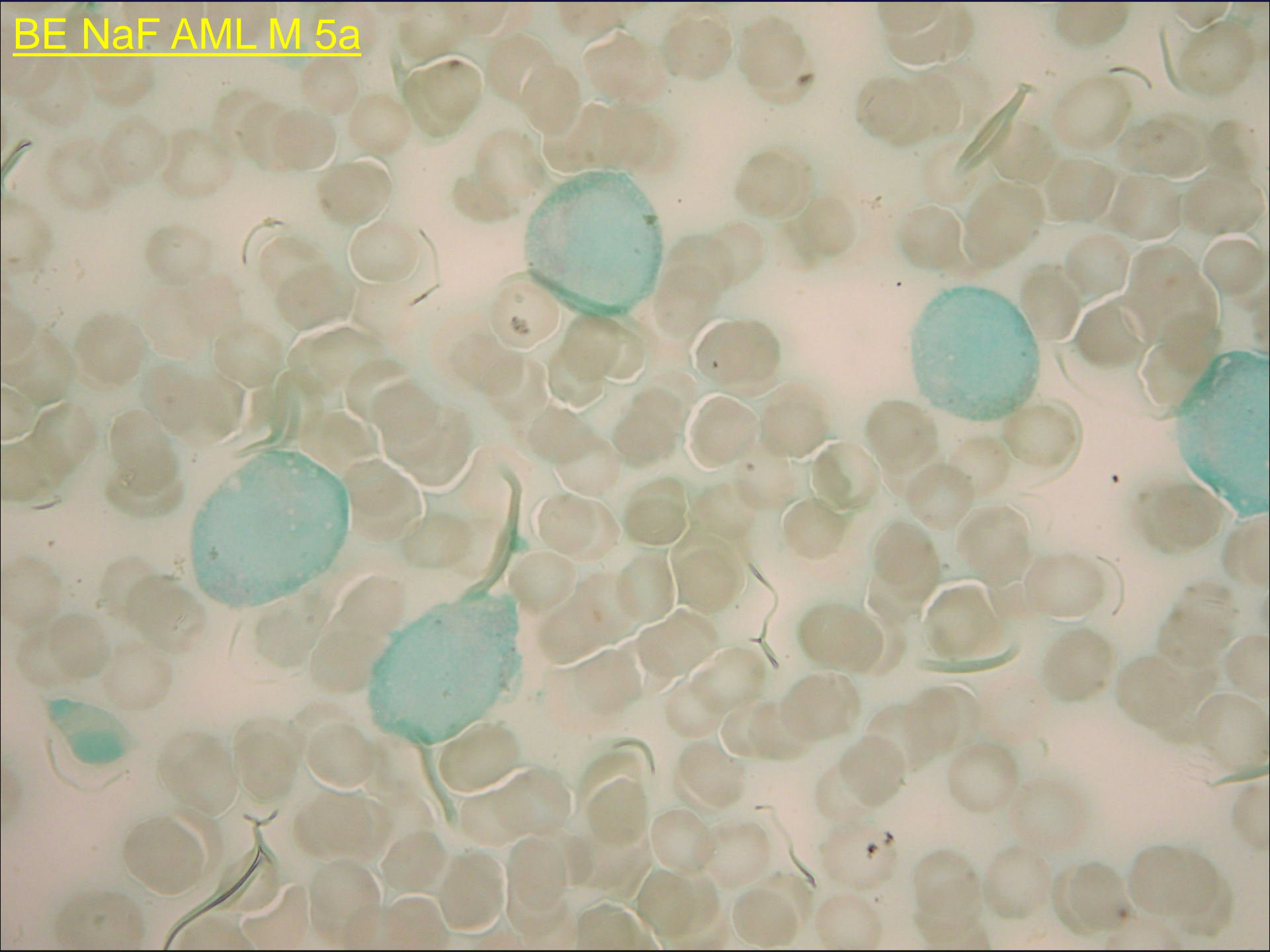
NSE NaF AML M 4 (Eo)



BE AML M5a

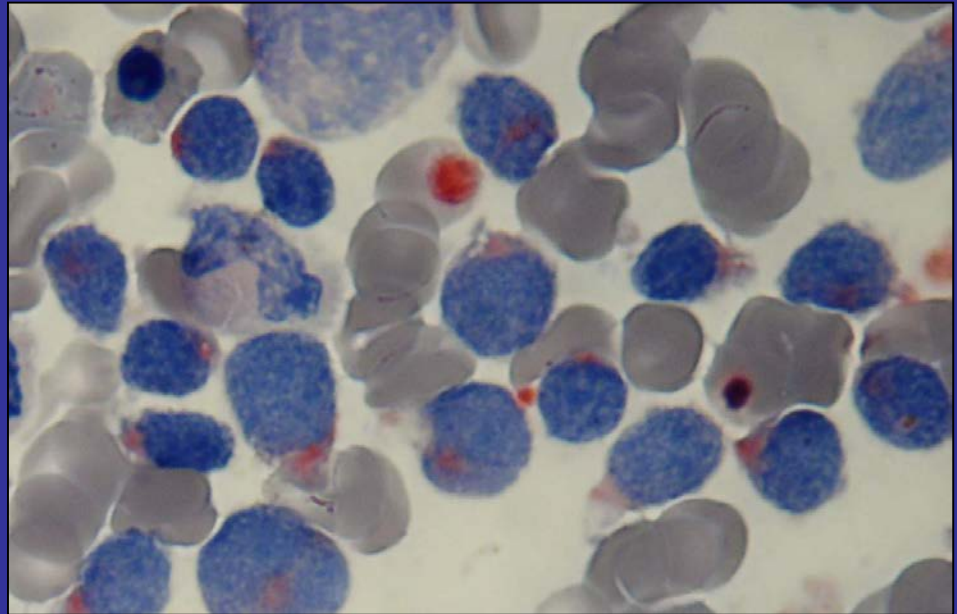
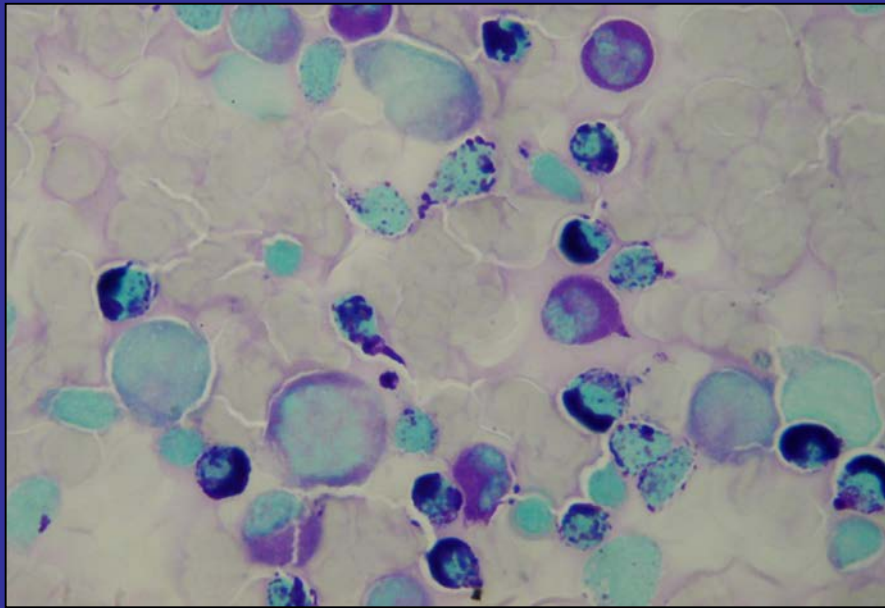


BE NaF AML M 5a

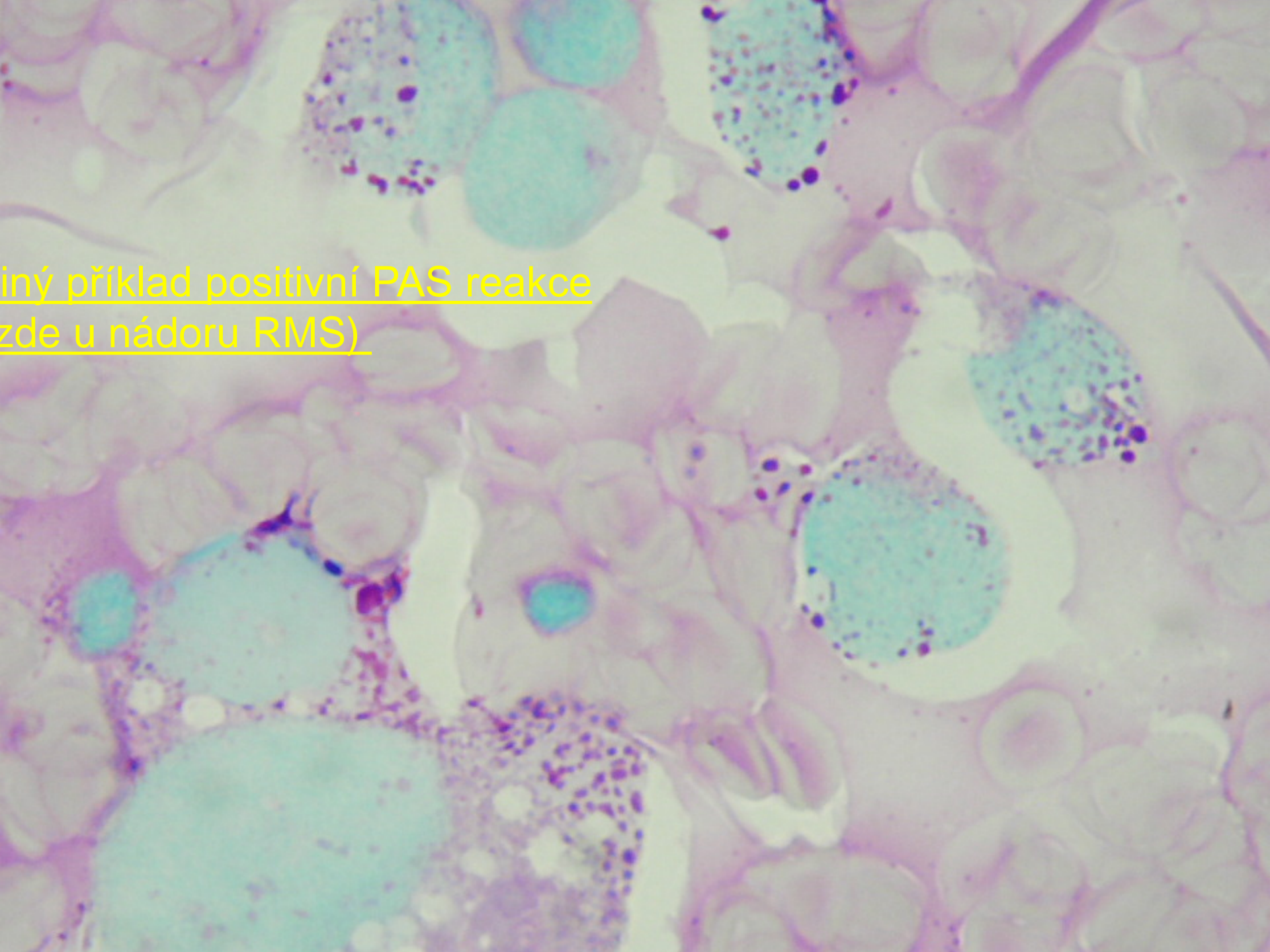


ALL cytochemie

- PAS granulárně až blokově pozitivní
- KF pozitivní v některých T ALL



iný příklad pozitivní PAS reakce
zde u nádoru RMS)



Dělení podle povrchových antigenů, určitelných monoklonálními protilátkami

(vyšetření na FC)

- ,
- **Časně prae-B:** neboli common ALL, blasty +CD 10, čili common ALL Ag = cALLa, 60-70% ALL, dobrá prognosa
- **Prae-B:** mají také dobrou prognosu, 18% ALL,
- **Zralé B (Burkitt):** odpovídají subtypu L 3 z FAB klasifikace, vzácné
- **T-leukemie:** 10-20% z ALL, obyčejně u starších dětí, horší prognosa

Imunofenotypisace nelymfoblastických leukemií

Imunofenotypizace: rozliší typy M0 a M7, které nelze cytochemicky prokázat

■ myelomonocytární diferenciaci

- ◆ *CD 34, HLA-DR: nezralé kmenové buňky*
- ◆ *CD 33, CD 11b, CD 13: myeloblastický klon*
- ◆ *CD 14, CD 15: monoblastický klon*
- ◆ *CD 34, CD 11b: kratší doba přežití*

■ erytroidní diferenciaci

- ◆ *Gly A*

■ megakaryocytární diferenciaci

- ◆ *CD 41, CD 42b, CD 61*

- *Znak CD 34 je přítomen u více než třetiny nemocných s AML a je a je častější u nediferencovaných forem (M0, M1). HLA-DR exprese je většinou je většinou u všech AML kromě M3 subtypu.*

Imunologická klasifikace akutních lymfoblastických leukemií

IMUNOLOGICKÁ KLASIFIKACE AKUTNÍCH LYMFATICKÝCH LEUKÉMIÍ

B-linie	Všechny B-ALL jsou CD19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+	
B-I	<i>Pro-B</i>	Bez exprese jiných znaků než jsou výše uvedené
B-II	<i>Common</i>	Znaky B linie plus CD10+ (CALLA+)
B-III	<i>Pre-B</i>	Znaky B linie plus cytoplazmatické IgM+
B-IV	<i>Mature</i>	Znaky B linie plus cytoplazmatické nebo povrchové Kappa
T-linie	Všechny T-ALL jsou cytoplazmatické nebo povrchové CD3+	
T-I	<i>Pro-T</i>	Navíc CD7+
T-II	<i>Pre-T</i>	Navíc CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+ či CD4+
T-III	<i>Cortical, thymic</i>	Navíc CD1a+
T-IV	<i>Mature</i>	Povrchové CD2+ a CD1+

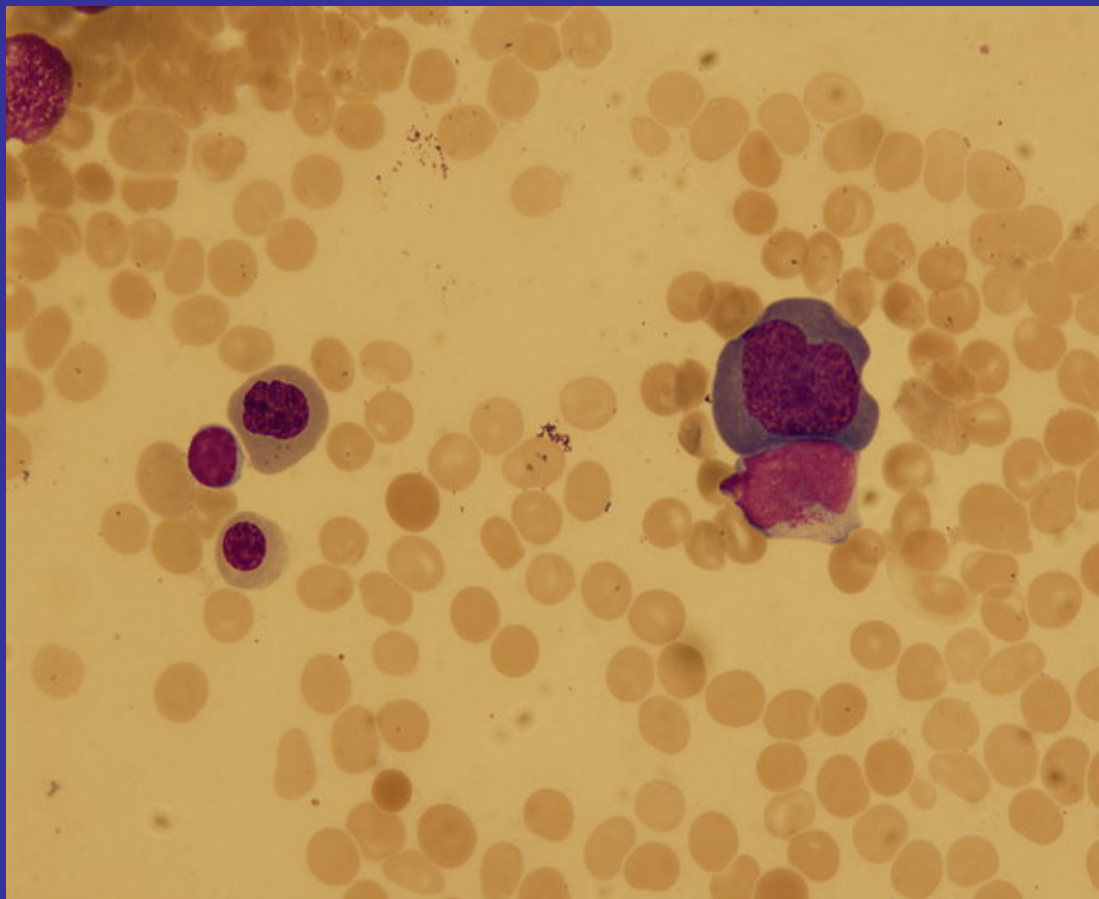
Myelodysplastický syndrom-MDS (preleukemie)

- Porucha proliferace a diferenciacie pluripotentní kmenové buňky (mutace n. chybní genu) s různými fenotypickými změnami, které se projevují neefektivní krvetvorbou různého stupně- důsledek mutace (defektní systém, který opravuje DNA v hematopoetických kmenových buňkách)-např. aberace dlouhého raménka 5. chromosomu v místě genů pro růstové faktory G-CSF, GM-CSF, M-CSF a interleukiny IL-3, 4 a 5. (Také podíl poruchy imunitní odpovědi, která eliminuje poškozené buňky, zejména snížení aktivity NK bbl (natural killer cells) ., nebo u malé části poškození kmen. b. vlastními autoreaktivními cytotox. lymfocyty)

MDS-klasifikace

- Refrakterní Anemie – RA
- RA s prstenčitými sideroblasty - RARS
- RA se zmnožením blastů - RAEB
- RAEB v transformaci do AL – RAEB-t
- Chronická myelomonocytová leukemie - CMML

Příklad dysplastických změn v periferní krvi u MDS



Anemie a cytopenie u MDS a některé jejich odkryté příčiny

- Mutovaný klon bb. obsadí dřeň, ta je hyperplastická n. normální,
- ale v periferní krvi je anemie a jiné cytopenie, částečně v důsl. předčasné apoptosy buněk, nebo způsobená mutacemi n.delecemi (u sideroplastické anemie RARS=Refractory Anemia w.Ring Sideroblasts je refrakterní anemie způsobena mutací genu SDF3B1 a RA u Sydromu 5q minus je důsledkem delece dlouhého raménka 5.chromosomu).

CHRONICKÉ HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY)

Myeloproliferativní syndromy (MPS) Ph negat.

všechny primární proliferace hematopoetických kmenových buněk myeloidní řady v kostní dřeni i extramedulárně (1.- 4.)

1) Primární myelofibrosa (Ph-)

obvykle začíná polycythemickým stádiem, pak postupná náhrada krvetvorby v kostní dřeni fibrozní tkání a proliferace krvetvorby extramedulárně (mimodřeňově) /diagnostický význam může mít mutace Jak 2 genu/

2) Primární trombocytémie (Ph-)

zvýšená proliferace megakaryocytů v KD s periferní trombocytosou

3) Primární polycytémie (polycythaemia vera - Vaquezova choroba) (Ph-)

zvýšená produkce všech myeloidních elementů s převahou erytrocytů (v periférii $6 \times 10^{12}/L$) se zvýšením objemu

circulačního krve

4) Chronická myeloidní leukémie – CML (Ph resp. BCR/ABL +)

klonální choroba postihující pluripotentní kmenovou buňku. Proliferace granulocytového patologického klonu postupně vytlačuje normální krvetvorbu z KD s následným poklesem červených krvinek v periferní krvi.

Posléze další mutace se vznikem klonu s prudkou proliferací, přechod do akutní blastické transformace.

Cytogenetika: Ph 1 chromosom (reciproční translokace 9q+,22q-, přesun genetického materiálu z 9.na 22.chromosom, zvaný pak Ph chromosom)

Molekulární genetika: přesun protoonkogenu c-abl z chromosomu 9 do oblasti 22, označované bcr (breakpoint cluster region), tím vznikne fúzní gen bcr/abl.

Neoplasie ze zralých lymfoidních buněk

5) Chronická lymfatická leukemie – CLL

Lymfoproliferace se zvýšením celkové lymfocytární masy = klonální proliferace lymfocytů B, a hlavně postupná akumulace funkčně nedostatečných Ly s prodlouženou životností a hromaděním i ve tkáních – porucha apoptosy. V periférii leukocytosa z lymfocytosy, pak anemie a postupně i trombocytopenie.

5a) Prolymfocytová leukemie

jen varianta CLL s převahou prolymfocytů

6) Sézaryho syndrom

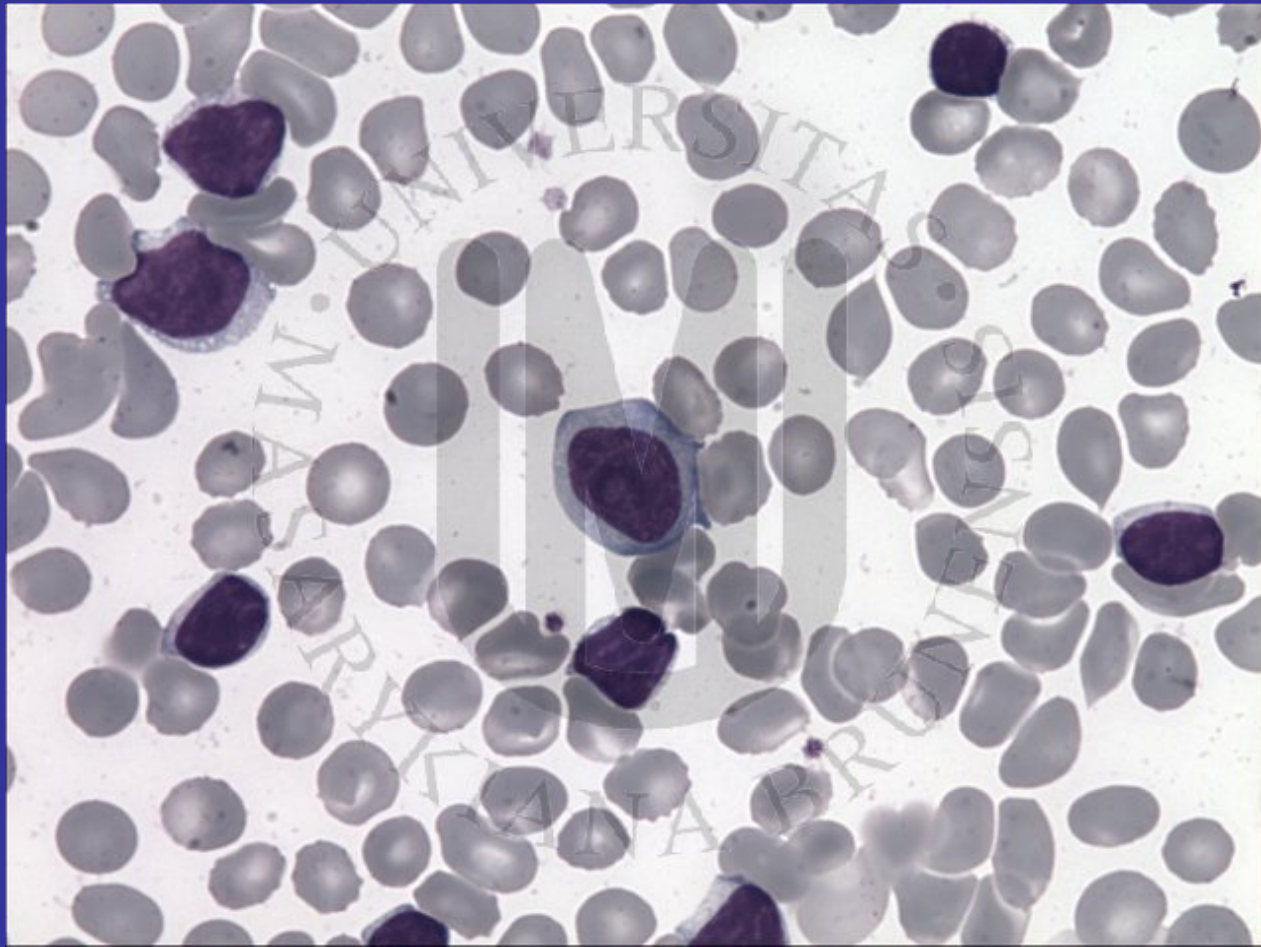
T-lymfocytární CLL s převážně kožní lokalizací a atypickými lymfatickými buňkami

7) Trichocelulární leukemie-leukemie z vlasatých buněk-Hairy cell leukaemia- (HCL)

varianta CLL – s vlastnostmi převážně B lymfocytů, ale i schopností fagocytovat, cytochemicky pozitivní kyselá fosfatáza rezistentní na tartarát (vínan).

Chronická lymfatická leukemie – CLL

Lymfoproliferace se zvýšením celkové lymfocytární masy = klonální proliferace lymfocytů B,



Neleukemické hematologické malignity

Lymfomy

1) Hodgkinsonova choroba – maligní lymfogranulom – Hodgkinův lymfom

Systemové nádorové onemocnění, postihuje převážně mízní uzliny. Je charakterizováno **hlavně obrovskými vícejadernými buňkami Sternberga -Reedové** a méně vyzrálými prekurzory = Hodgkinovými buňkami, pocházejícími z B lymfocytů, nebo dendritických interdigitálních retikulárních buněk.

Histologicky se dělí na typy I-IV

2) Non-Hodgkinské lymfomy

U některých prokázán virový původ-Burkittův lymfom (EB virus) nebo T lymfom (virus HTLV 1)

Obecně vznik neoplastickou transformací imunokompetentních buněk. Mají molekulárně genetické změny, charakteristické chromosomální translokace. Uzlinové a mimouzlinové lokalizace

Histologické dělení

dle WHO klasifikace nízký, střední a vysoký stupeň malignity.

Dělení podle povrchových antigenů

Rozlišování lymfomů T a B řady monoklonálními protilátkami imunohistochemicky (provádí histopatolog.)

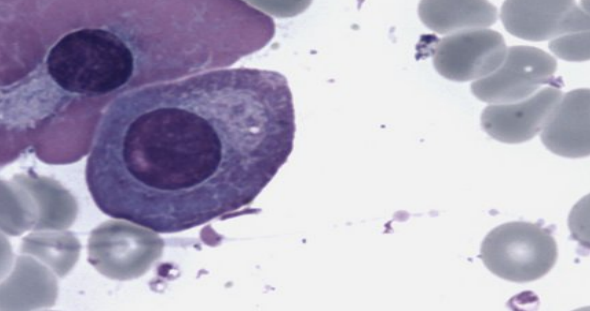
Histiocytární malignity

Histiocytární medulární retikulosa čili maligní histiocytosa nebo hemofagocytující histiocytosa

Proliferace nezralých histiocyťů ve tkáních, kde fagocytují erytrocyty, trombocyty a jiné buňky, provázeno těžkou anemií a trombocytopenií

Histiocytosa X

skupina onemocnění s proliferací vyzrálých histiocyťů



Plasmocytom = Myelom

maligní klonální proliferace vycházející z B řady na úrovni maxim. diferenciace v plasmatickou buňku, produkuje paraprotein = monoklonální imunoglobulin (M - komponenta), Ig je obvykle vylučován ledvinami, které poškozují (zejména lehké řetězce lambda) plasmocytom může vzácně přejít do plasmocytové leukemie.

Plasmocytomy IgG, IgA, ojediněle IgD, IgE, IgM

Makroglobulinemie Waldenstroem

Podobá se plasmocytomu s lymfocytární infiltrací kostní dřeně a produkcí paraproteinu IgM (makroglobulin HMW s následným hyperviskozitním syndromem.)

Leukémie zvířat

- Kočičí - felinní leukemie - nepřenosná na jiné druhy –virus FEL V, nebo lymfom
- Psí- většinou ALL, zejm. některé rasy (např. afgánští chrti), některé jsou virové, někdy též lymfom
- Hovězí dobytek (kdysi publikován v Anglii přenos na jateční perzonál)
- Koně

Odkaz na obrázky v telehematologii

- <http://telemedicina.med.muni.cz/telehematologie>

Odkazy a citace

Revize WHO klasifikace myeloidních neoplazií a akutních leukemií: viz Blood 2016 127:2391-2405

Doi:10.1182/blood-2016-03-643544

<http://telemedicina.med.muni.cz/telehematologie/studie.php?stid=131>

<http://telemedicina.med.muni.cz/telehematologie/studie.php?stid=175>

Další odkazy a citace

Klasifikace leukemií

<https://en.wikipedia.org/wiki/Leukemia>

https://en.wikipedia.org/wiki/Tumors_of_the_hematopoietic_and_lymphoid_tissues

Leukemie zvířat viz <https://en.wikipedia.org/wiki/Leucosis>

[Atlas –text -muni :](http://atlasses.muni.cz/atlasses/stud/atl_cz/main+patlymfuz+mlstud.html)

http://atlasses.muni.cz/atlasses/stud/atl_cz/main+patlymfuz+mlstud.html

Citace Hematologický atlas kostní dřeně-
Kačírková aj.-ÚHKT

- https://knihy.abz.cz/imgs/teaser_pdf/4449788024718538.pdf jen text bezobráků