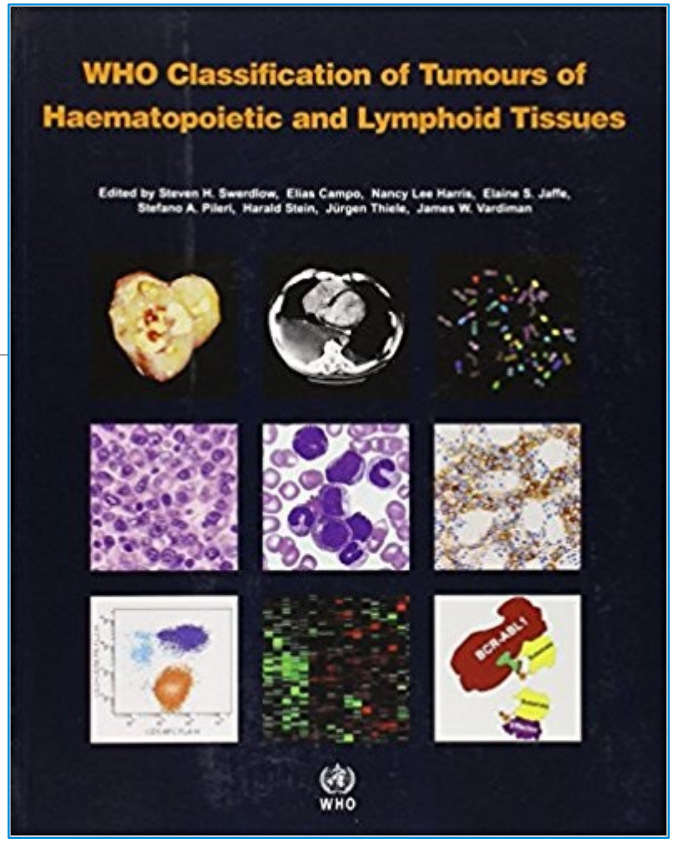
Patologie kostní dřeně
Patologie lymfatických uzlin

Hematoonkologické malignity

- nádory myeloidní řady
- nádory lymfoidní řady

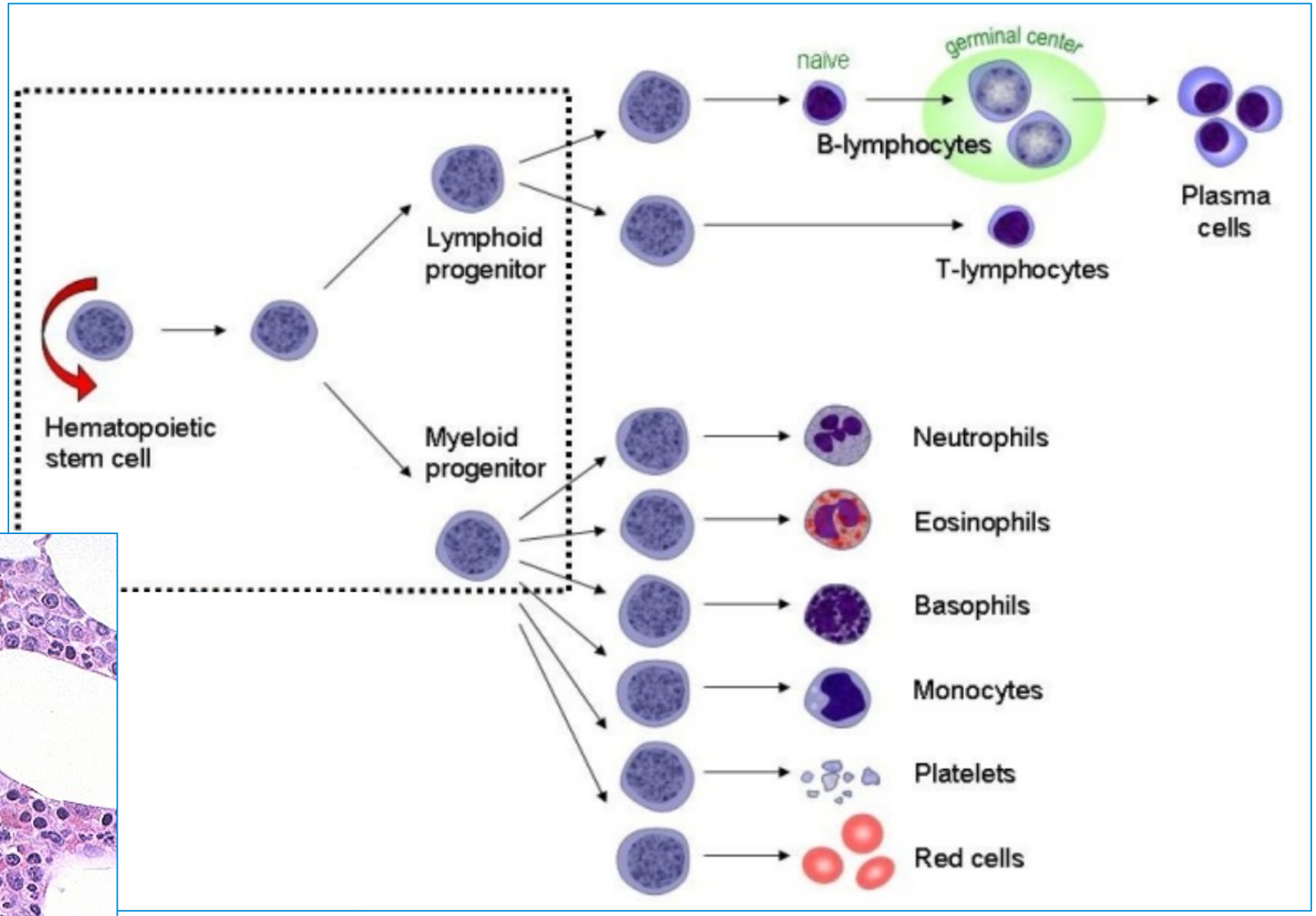


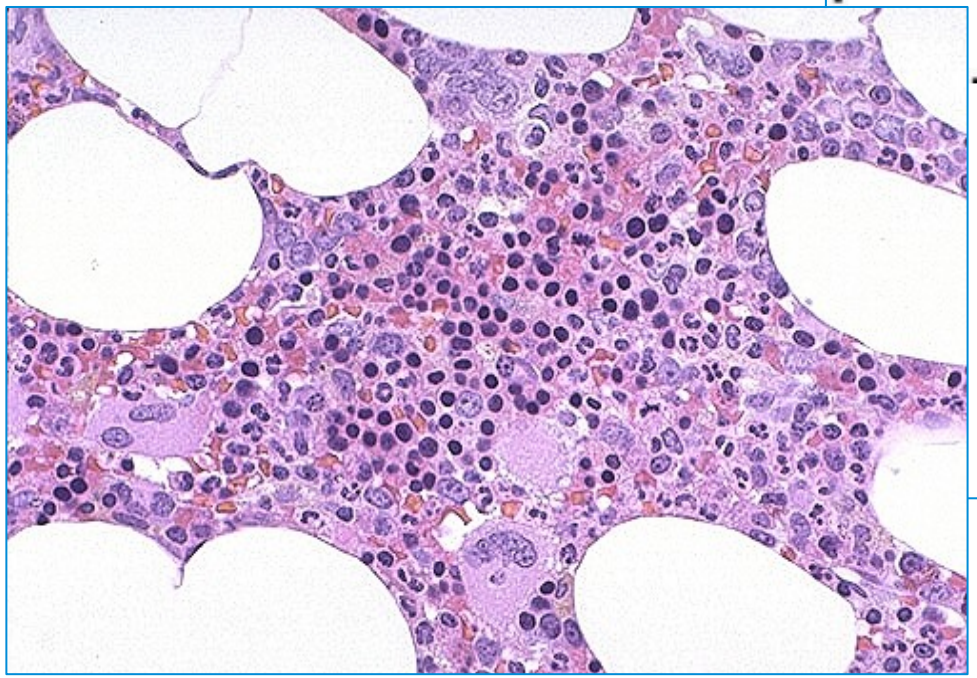
PATOLOGIE KOSTNÍ DŘENĚ

- hematopoéza
- anémie
- patologická hyperplázie KD

Hematopoéza

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





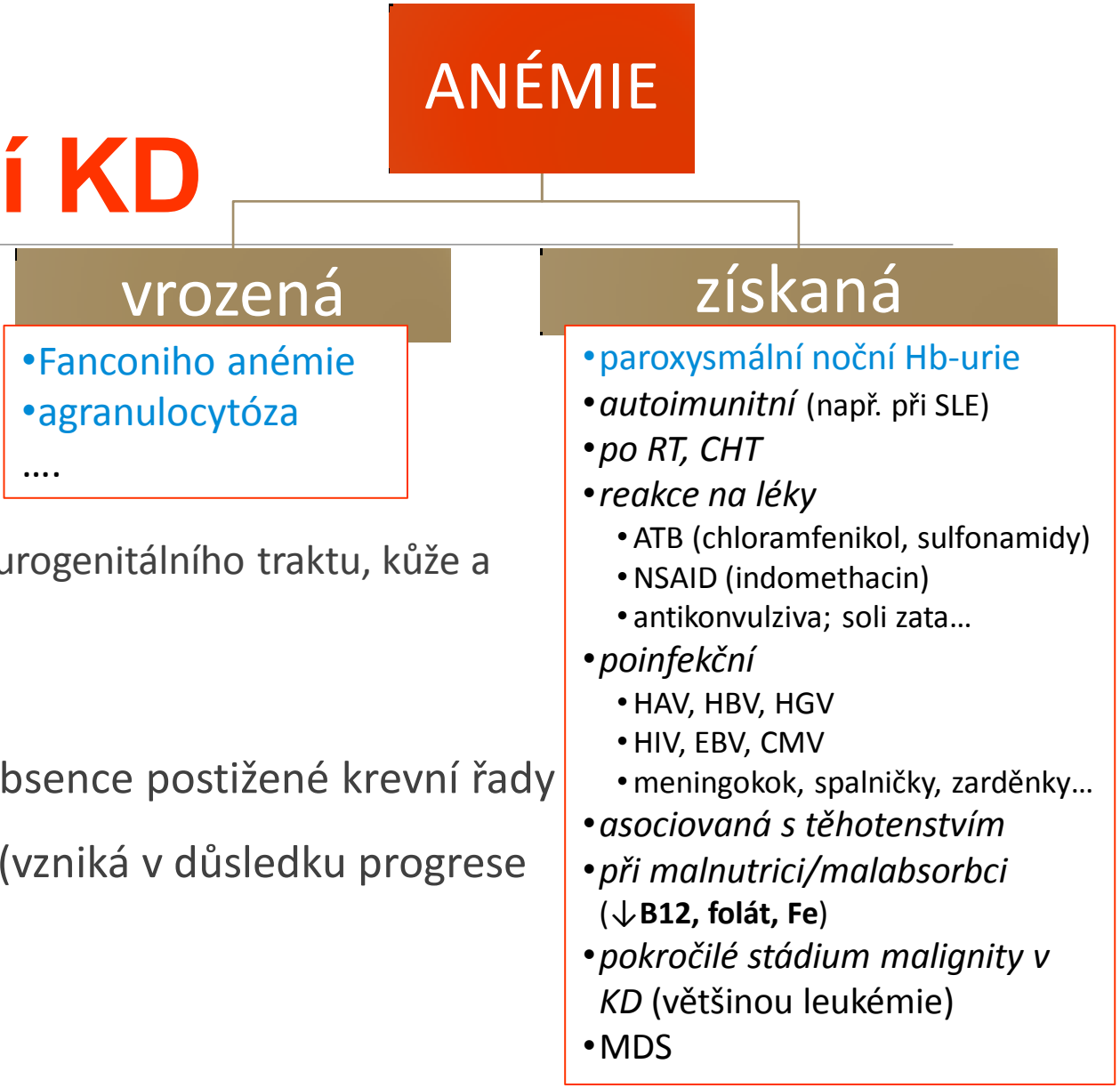
ANÉMIE

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

ANÉMIE …. *může být součástí obrazu selhání KD*

- **HEMOLYTICKÉ**
  - **extrinsické** (extrakorpuskulární):
    - splenomegalie (s nadměrnou destrukcí ery); protilátky proti ery; přímý efekt toxinů
  - **intrakorpuskulární** (abnormní ery)
    - vrozené (sférocytóza, eliptocytóza, enzymatické defekty ery, poruchy syntézy Hb – thalasémie, srpkovitá anémie)
    - získané (paroxysmální noční hemoglobinurie)
- A. při nedostatku Fe = sideropenická hypochromní mikrocytární anémie
- A. při hypovitaminóze/avitaminóze = **megaloblastické a.**
  - B12 = **perniciózní anémie**
  - kyselina listová
- A. při chronických chorobách
  - chronické infekce, systémové choroby pojiva, urémie, jaterní onemocnění, endokrinní příčiny
  - malignity (z útlumu krvetvorby, při sekundární infiltraci KD nádorem, při myelofibróze)

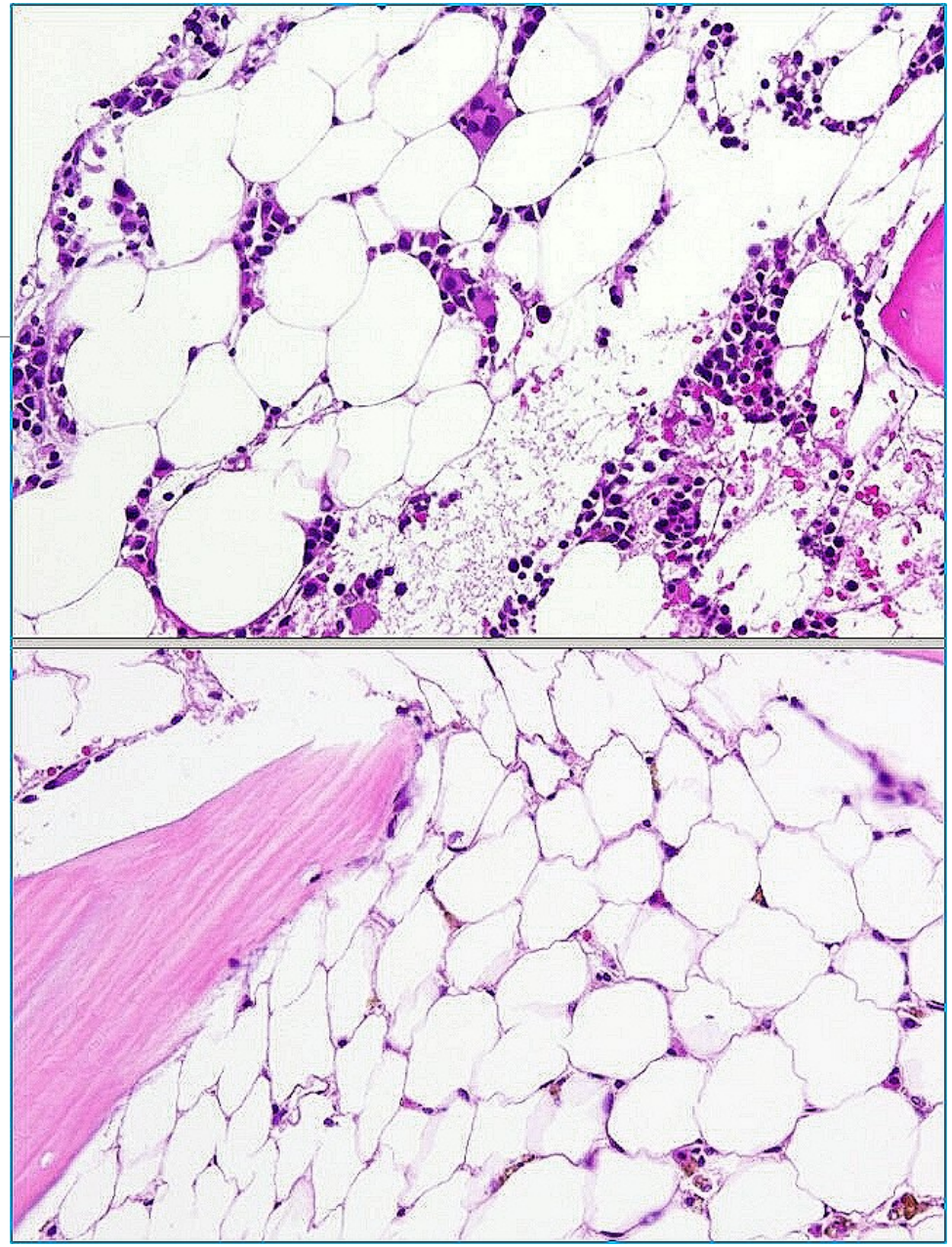
ANÉMIE při selhání KD



- **vrozená / získaná**
- klinicky:
  - časté infekce
  - malabsorbce/maldigesce
  - u vrozených často +vývojové vady skeletu, srdce, urogenitálního traktu, kůže a kožních adnex
- v periferní krvi cytopenie 1 / více krevních řad
- KD: nespecifické změny, většinou jen úbytek/absence postižené krevní řady
- v konečném stádiu obraz APLASTICKÉ ANÉMIE (vzniká v důsledku progrese kterékoli anémie)

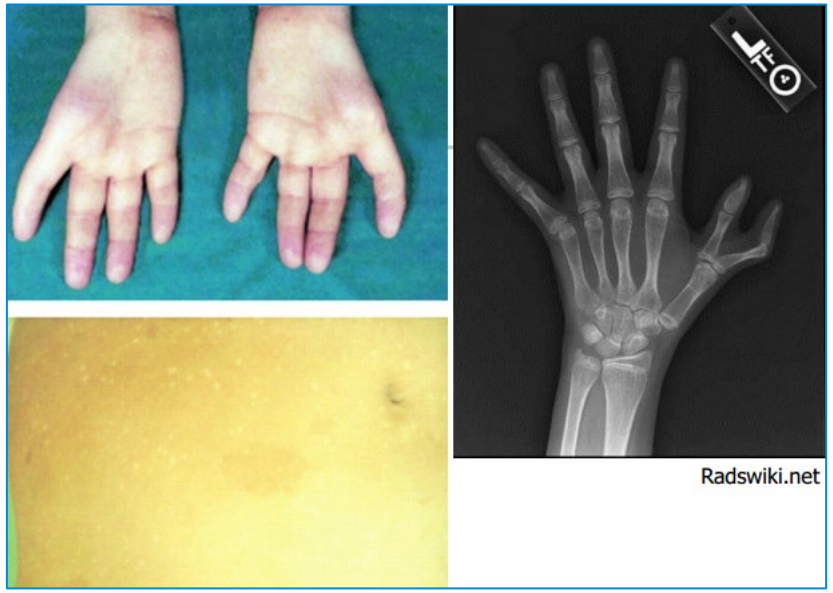
Aplastická anémie

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



Fanconiho anémie

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



Agranulocytóza = absence neutrofilů

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

Neutropenie = snížení počtu neutrofilů

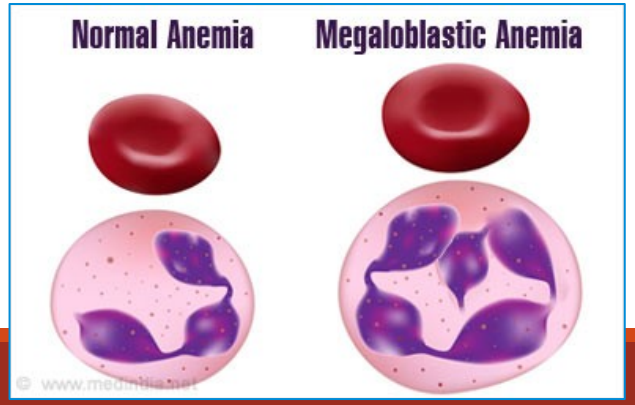
- vrozená vzácná
- získaná (leukemie, infekce, poléková, toxické látky, záření…)
- **periferní krev:** neutropenie → časté infekce (zejm. bakteriální)
- prognóza:
  - odvisí od závažnosti neutropenie (…riziko sepse)

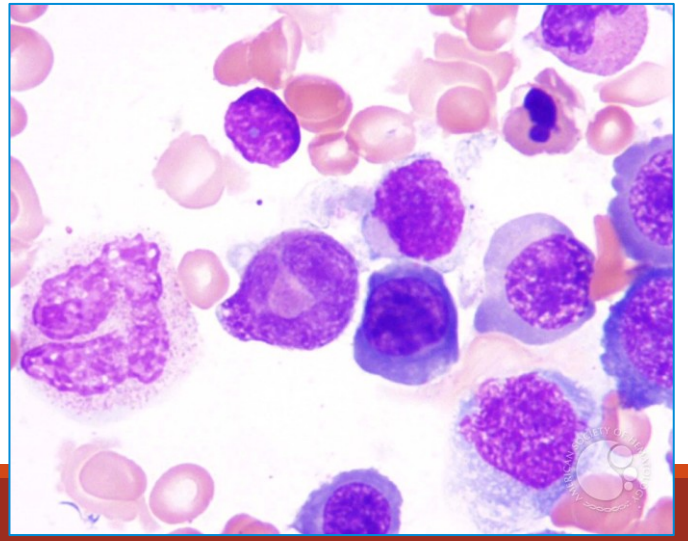
Trombocytopenie = snížení počtu Plt

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

Megaloblastická anémie

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





Hematoonkologické choroby

	LEUKÉMIE	LYMFOMY
postižené orgány	**KD** → do periferní krve	**LU**, i extranodálně
makroskopicky	• KD většinou překrvená • periferní **orgány difúzně zvětšené**	nádorová masa (≈ **tumor**)
	mohou tvořit solidní TU	mohou leukemizovat (známka progrese)
	jedná se o tutéž jednotku s variabilní klinickou prezentací	

Hematoonkologické choroby

- **Myeloidní neoplázie**
  - z prekurzorových bb., které jsou normálně zdrojem formovaných krevních elementů (granulocytů, ery, destiček)
    - **Akutní myeloidní leukémie**
    - **Chronické myeloproliferativní choroby**
    - **Myelodysplastický syndrom**

- **Lymfoidní neoplázie**
    - **Non-hodgkinské lymfomy**
    - **Hodgkinův lymfom**

- **Histiocytární neoplázie**

Etiopatogeneze leukémií, lymfomů

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

NÁDORY MYELOIDNÍ ŘADY

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

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

MDS

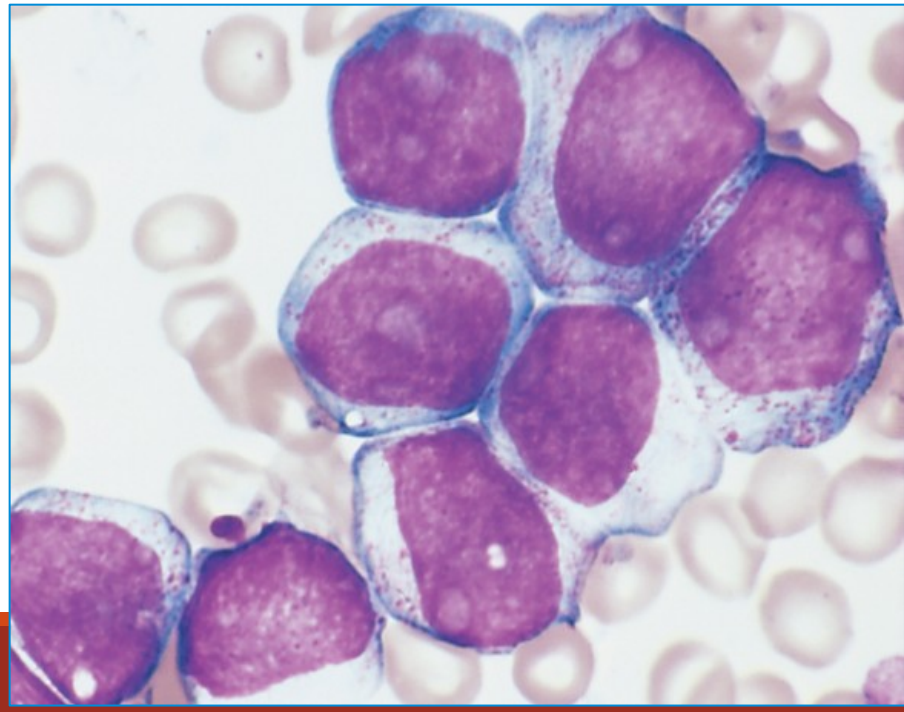
- ***KD:*** *hypercelulární / normocelulární*
- ***periferní krev:*** *cytopenie 1 / více řad*
- ***riziko transformace do AML***

- u starších pacientů
  - většinou náhodný nález (únava, infekce, krvácivost…)
  - incidence 1-2/100 000 (u starých lidí cca 40/100 000!)
- tp.: alogenní transplantace KD
- exitus: v důsledku selhání KD či transformace do AML

AML

- **KD zaplavena** nádorovými **blasty, které vyplavovány do periferní krve**
- **hiatus leucemicus**
- **leukemické infiltráty v KD, játrech, slezině, LU…**
- vzácně se AML projeví jako solidní tumor (granulocytární sarkom)

- v kterékoli věkové kategorii, častěji u **dospělých**
  - anémie (únava, bledost)
  - trombocytopenie (krvácivost)
  - leukopenie (bakteriální infekce, záněty v DÚ)
- **obecně velmi špatná prognóza !**



Myeloproliferativní choroby

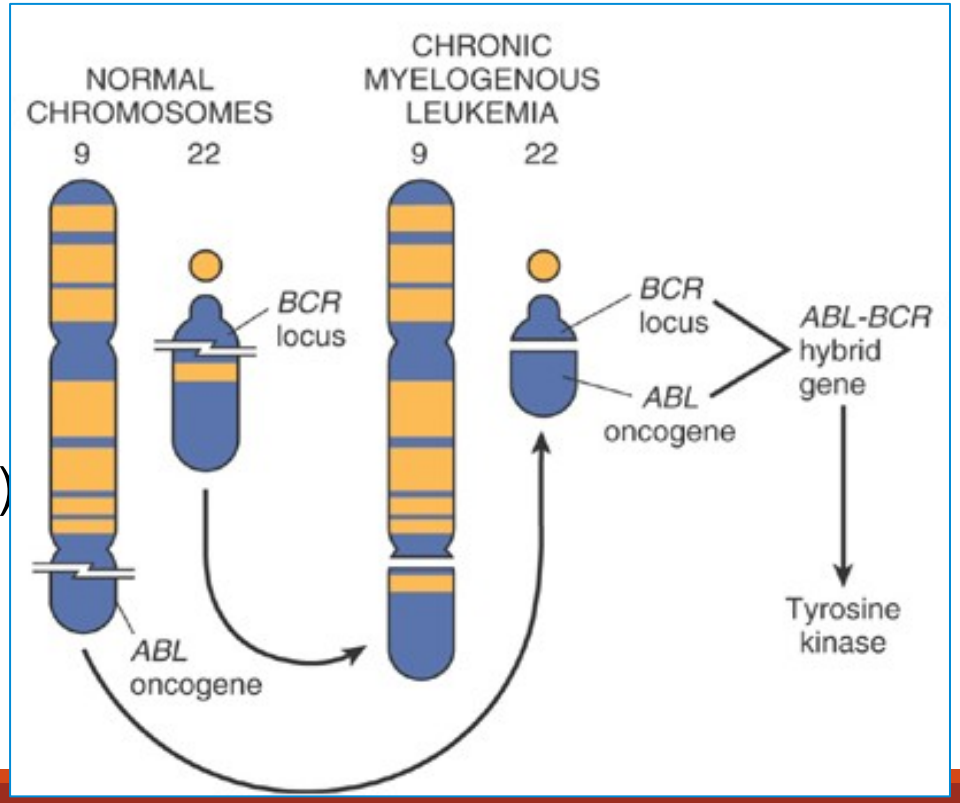
- myeloidní progenitory **si udržují schopnost terminální diferenciace při zvýšené proliferaci**
- v nádorových bb. zvýšená **tyrozinkinázová aktivita** (= získaná genetická porucha) ⇒ **tp.**
- **nádorové buňky osídlují také sekundární hematopoetické orgány** ⇒ hepatosplenomegalie, extramedulární hematopoéza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

Myeloproliferativní choroby

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

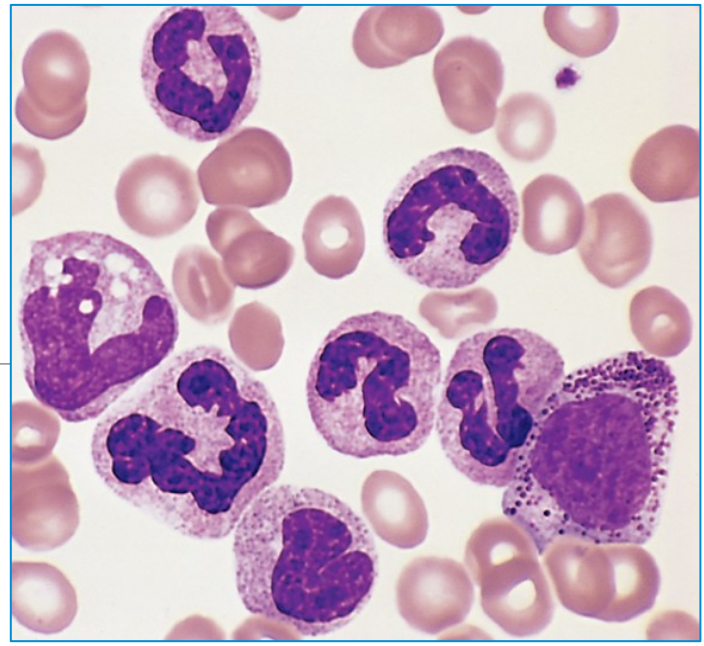
CML

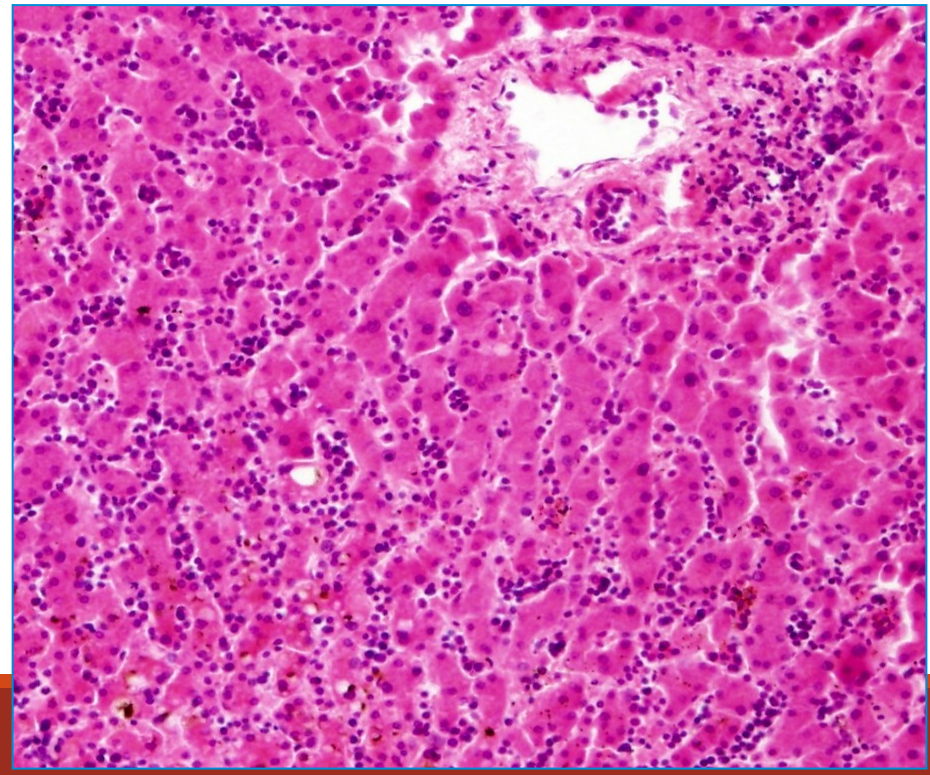
- v důsledku reciproční translokace t(9;22) vzniká na 22. chromozomu BCR-ABL fúzní gen = Philadelphský chromozom .... chimérický protein BCR-ABL je tyrozinkináza
- klinické příznaky:
  - pomalá progrese (únava, slabost, hubnutí)
  - fáze akcelerace
  - blastický zvrat (~ AML)
- tp.:
  - Imatinib mesylát (inhibitor BCR-ABL tyrozinkinázy)
  - alogenní transplantace KD



CML

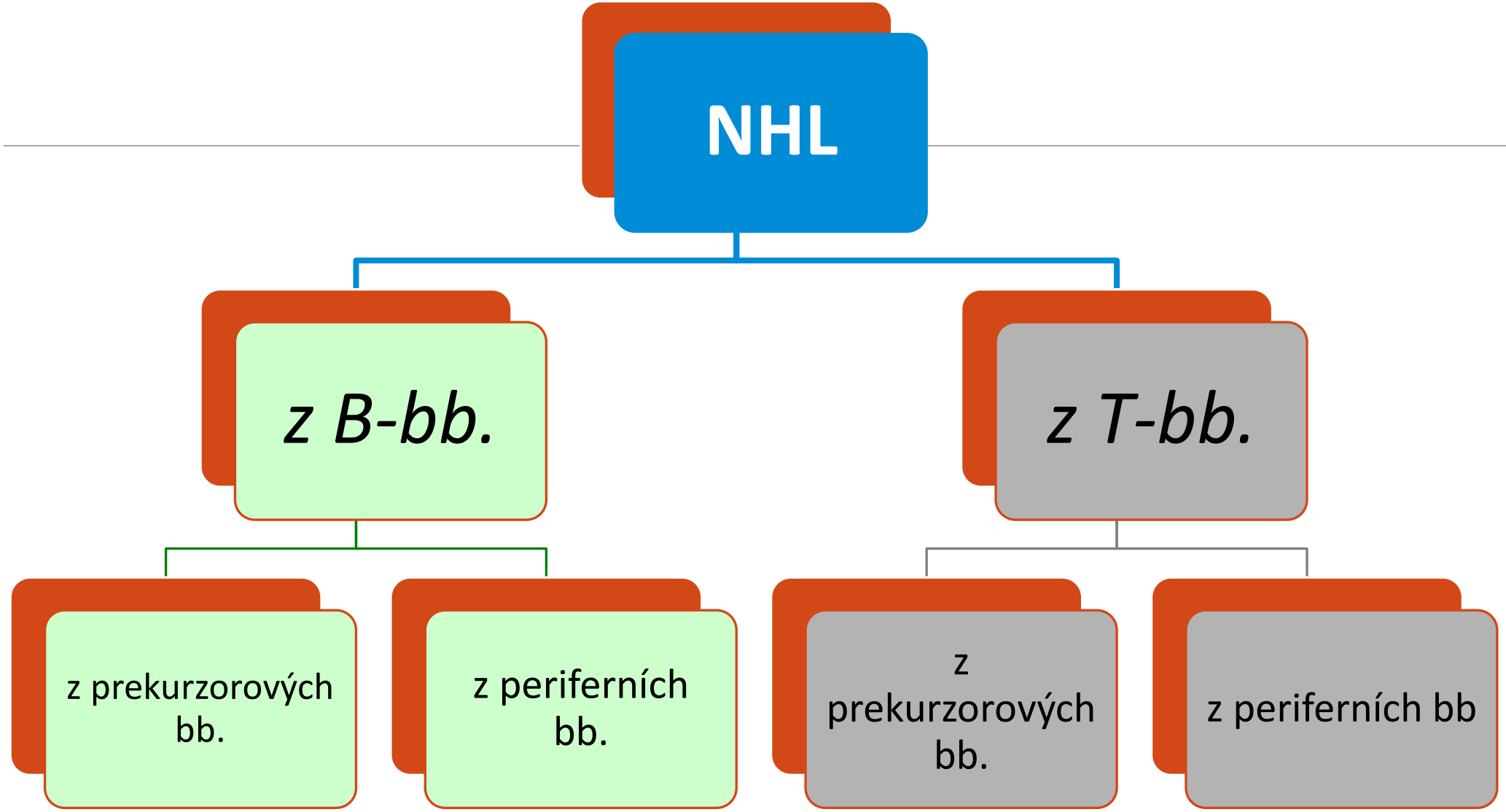
- **starší dospělí** (nejvíce ve 4. – 5. dekádě)
- **hypercelulární KD**
  - hyperplázie granulocytárních a megakaryocytárních prekurzorů
- **masivní leukocytóza**
  - cirkulující bb. jsou převážně neutrofily, metamyelocyty a myelocyty, myeloblastů je <5 %
- **extrémní splenomegalie** (slezina až 20 kg!)
- **extramedulární hematopoéza, v játrech infiltráty intralobulárně**



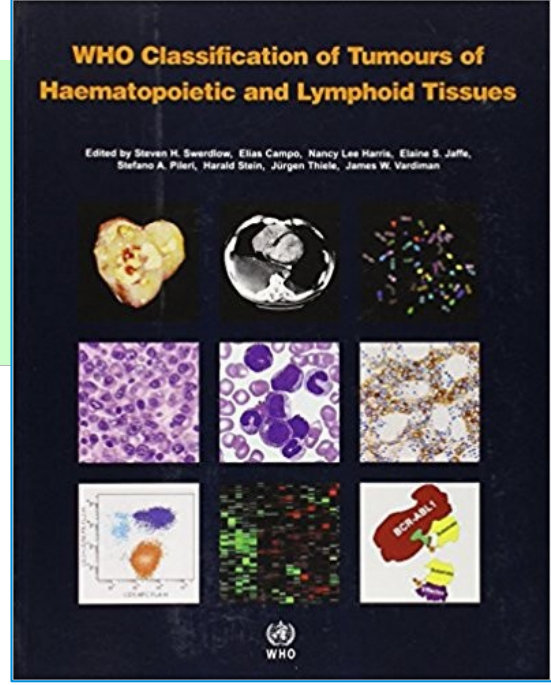


NÁDORY LYMFOIDNÍ ŘADY

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

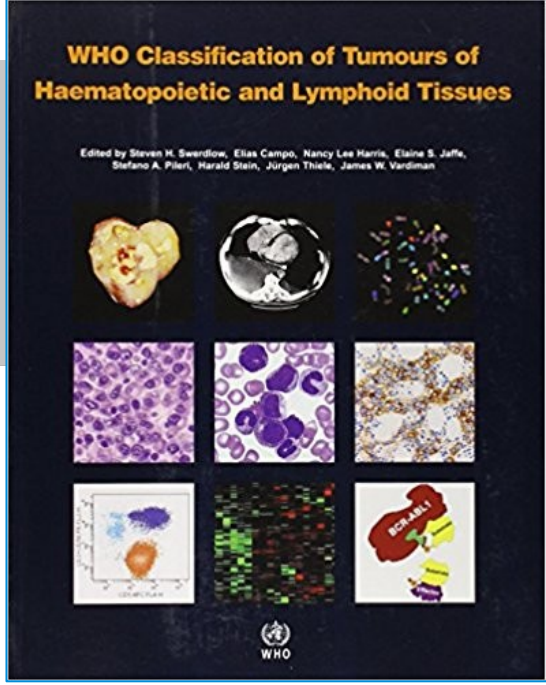

NHL
z B-bb.
z T-bb.
z prekurzorových bb.
z periferních bb.
z prekurzorových bb.
z periferních bb

Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.



- z prekurzorových B- bb.
  - B-akutní lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL)
- z periferních B- bb.
  - B-chronická lymfocyt. leukémie/malobuněčný lymfom (CLL/SLL)
  - Extranodální lymfom marginální zóny
  - Folikulární lymfom (FL)
  - Plazmocytom/plazmocelulární myelom
  - Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)
  - Burkittův lymfom

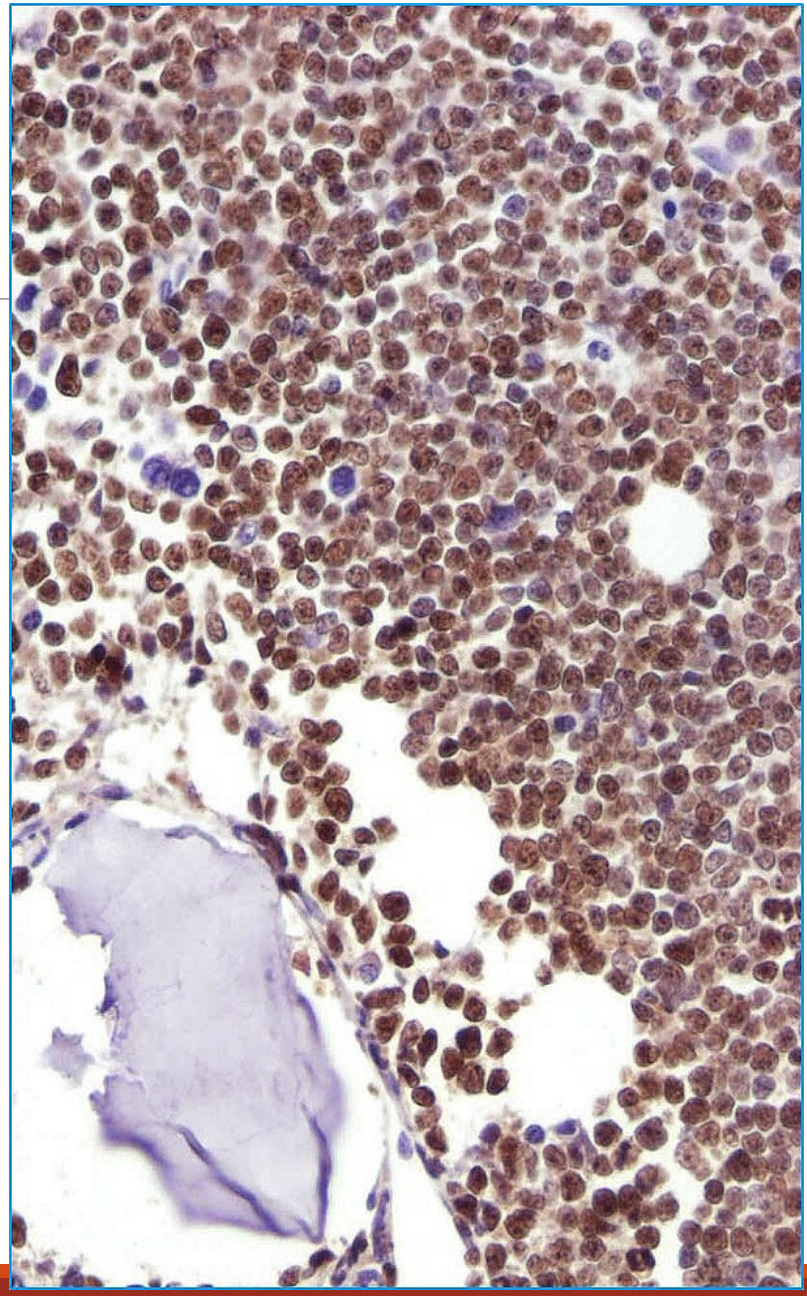
Vybrané lymfomy/leukémie z T-bb.



- z prekurzorových T- bb.
  - T-akutní lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL)
- z periferních T- bb.
  - Mycosis fungoides/Sézaryho syndrom
  - Anaplastický velkobuněčný T- lymfom
  - S enteropatií asociovaný T- lymfom
  - Adultní T-bb. leukémie/lymfom

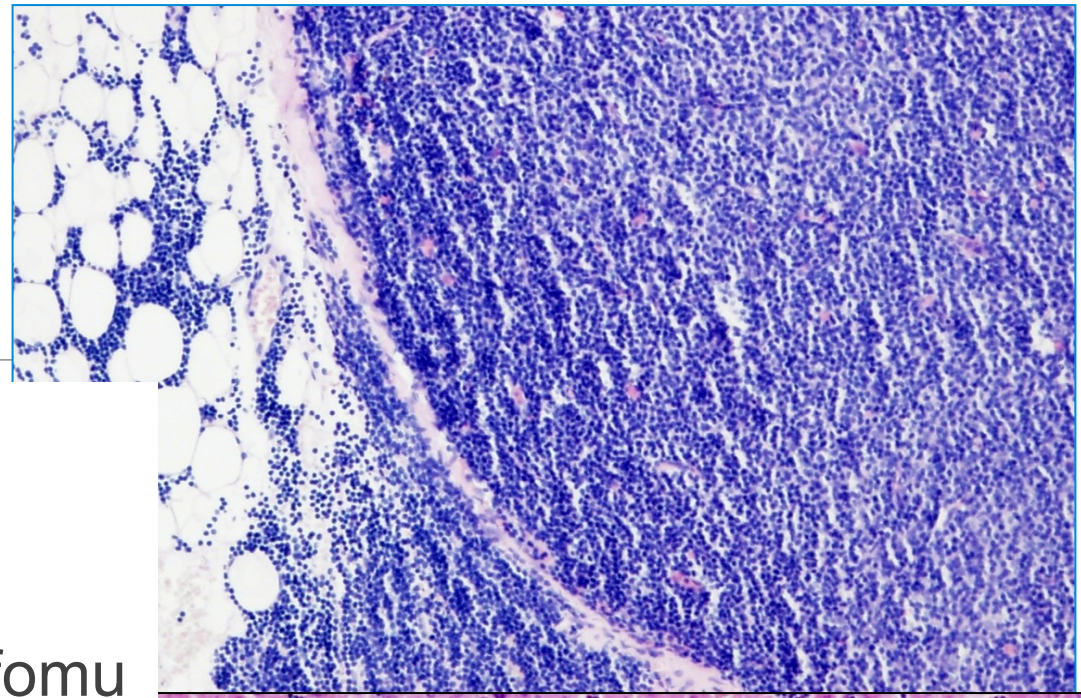
Akutní B-lymfoblastická leukémie

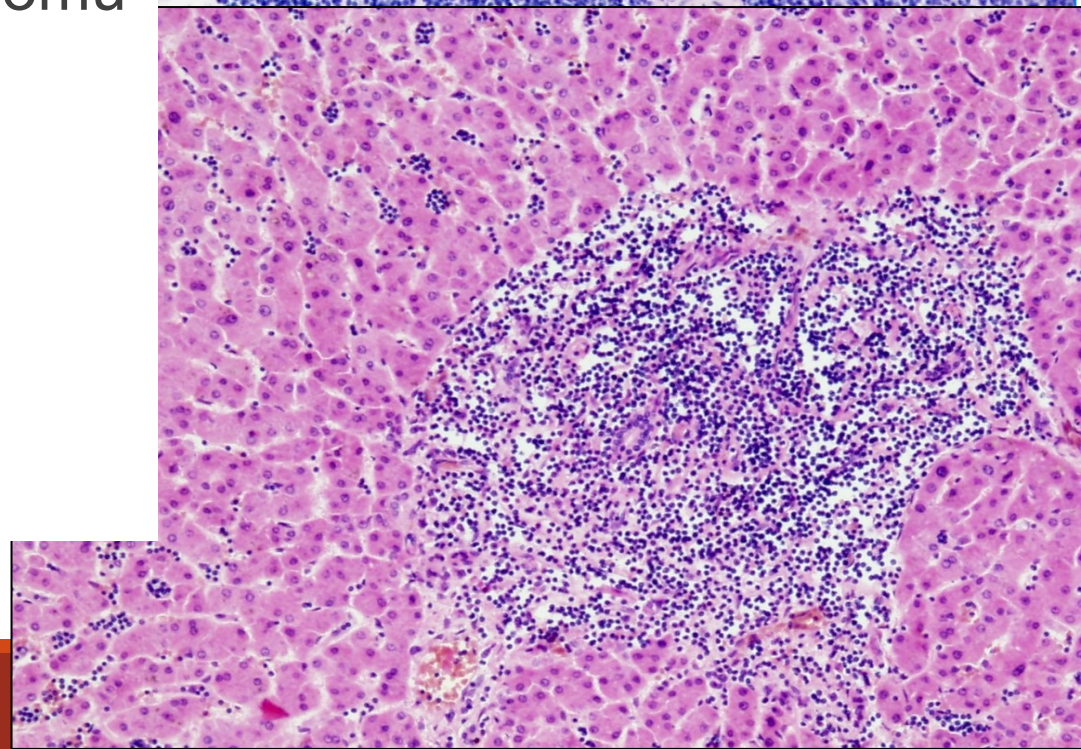
- **nejčastější malignita dětí** (kolem 4. roku)
- infiltrace **kostní dřeně, uzlin, jater, sleziny…**
- nádorové blasty jsou **antiTdT** pozitivní (terminální deoxynukleotidyl transferáza)
- **vysoce agresivní**, ale dobře **reaguje na CHT (⇒ většinou výborná prognóza)**



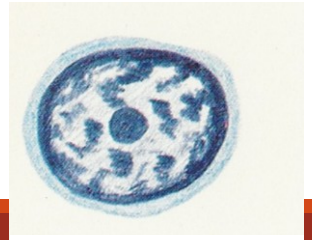
CLL/SLL

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



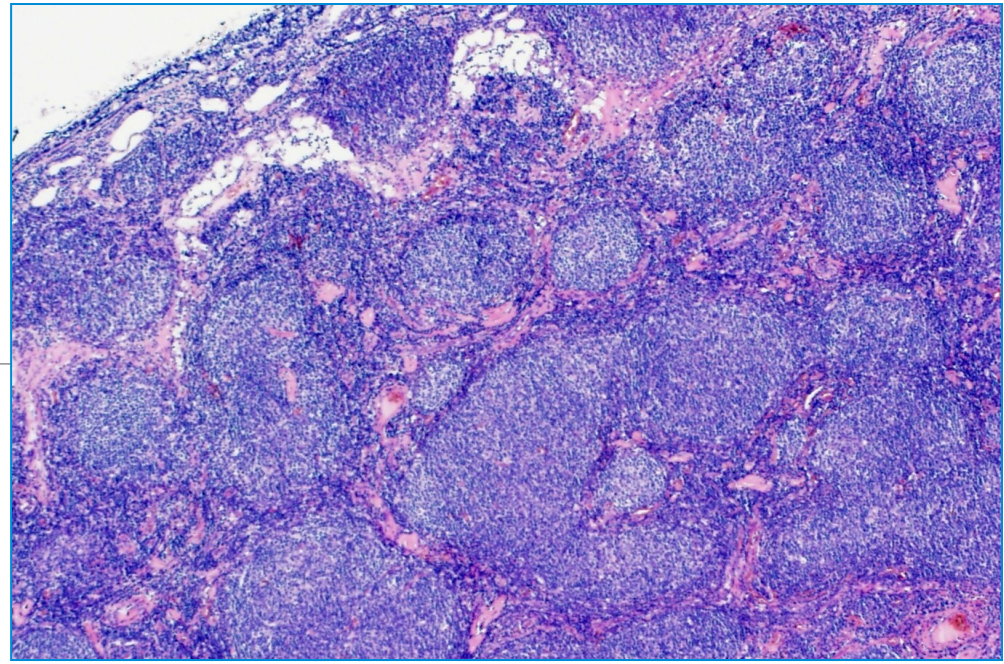


lymfocyt

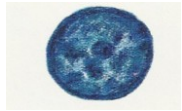


prolymfocyt

Folikulární lymfom

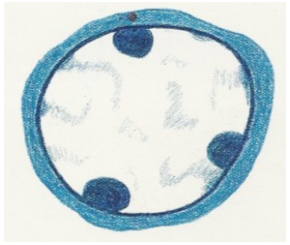


- t (14;18) → overexprese bcl-2/IgH
- cca **40%** NHL, **starší dospělí**
- pomalu progreduje (5 -10 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do DLBCL)
- **generalizovaná lymfadenopatie:**
  - v LU napodobuje lymfatické folikly, ale tyto jsou stejného tvaru a velikosti, chybí polarizace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

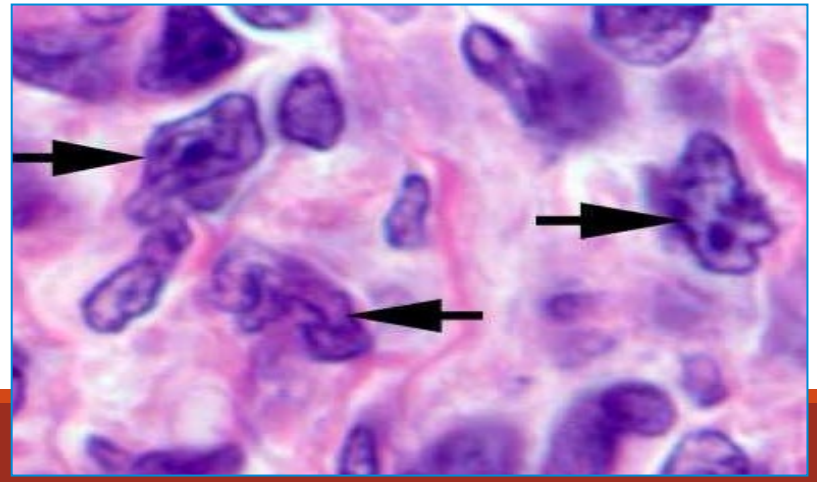


lymfocyt

malý a velký centrocyt

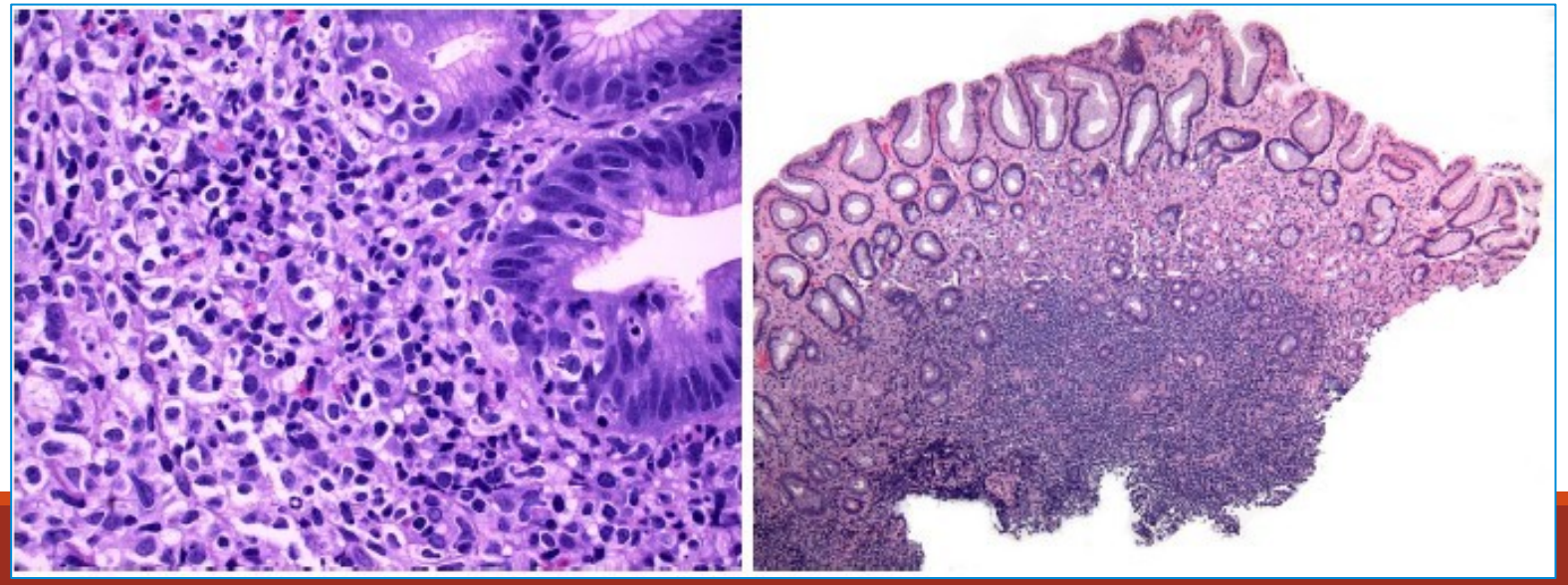


centroblast



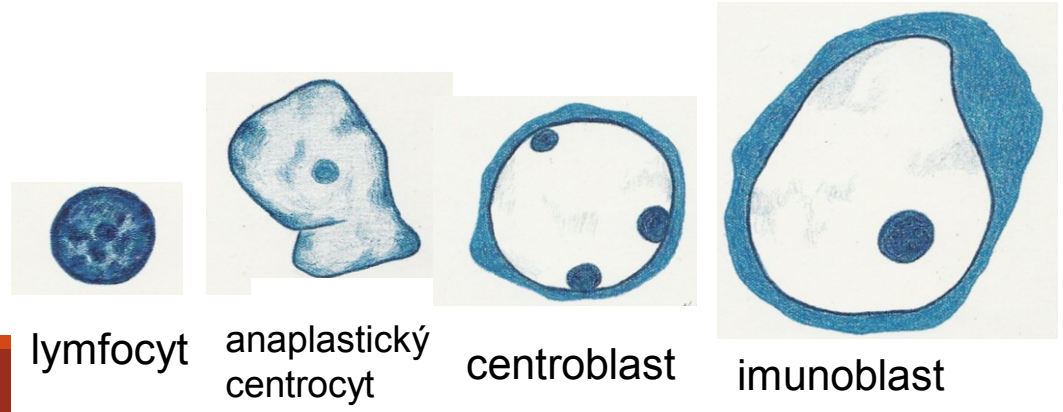
Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

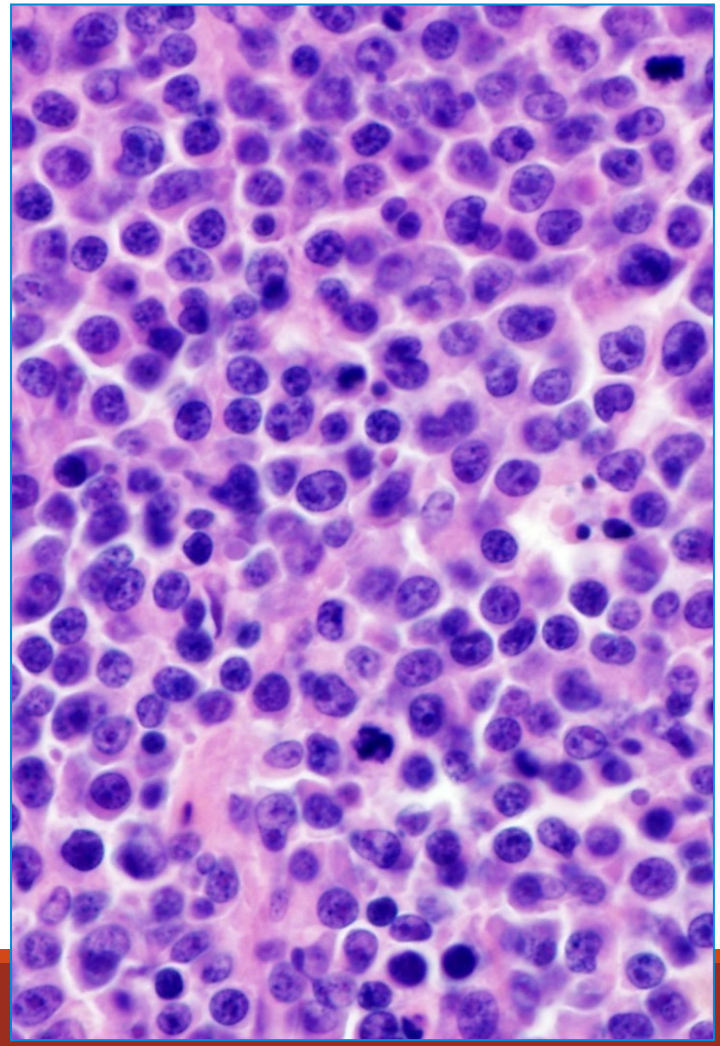
- **vyrůstá v MALT, BALT, BLEL**
- **při chronické stimulaci imunitního systému**
  - např.: při chronické gastritidě asociované s infekcí Helicobacter pylori (HP)
- pomalu progredující lymfom
- může reagovat na eradikaci HP (tedy na ATB)



Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)

- starší dospělí, častý lymfom
- vysoce agresivní, bez léčby rychle fatální
- vzniká de novo/progresí z méně agresivního lymfomu
  - z CLL, FL, MALTomu…
- roste v LU i extranodálně
  - tonzily, adenoidní tkáň, GIT, kůže, kosti, štítná žláza, mozek
  - neoplastické bb. vzhledu centroblastů a imunoblastů



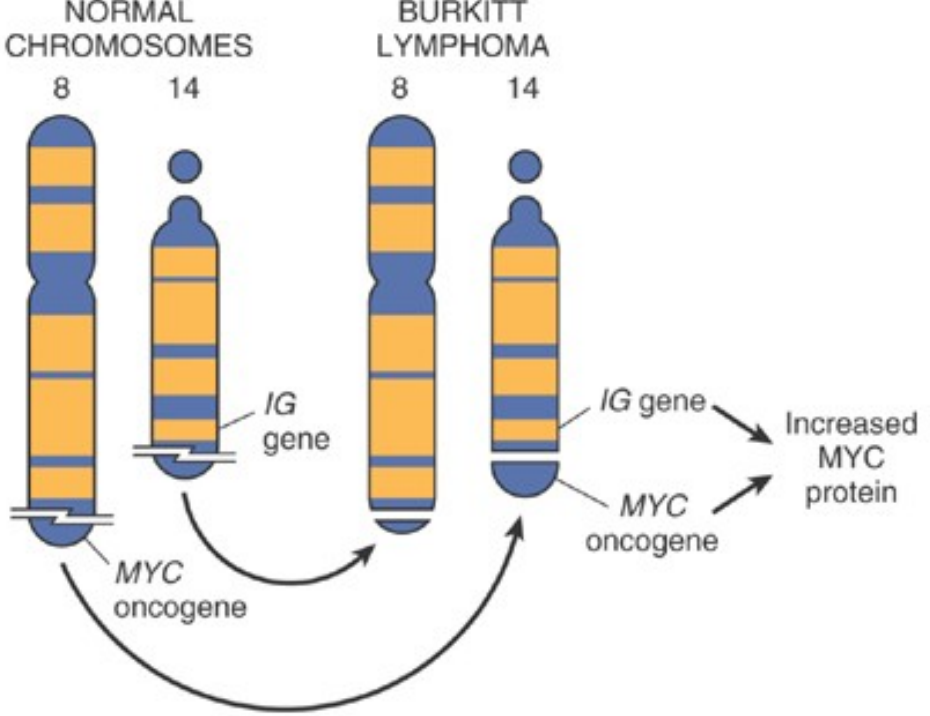


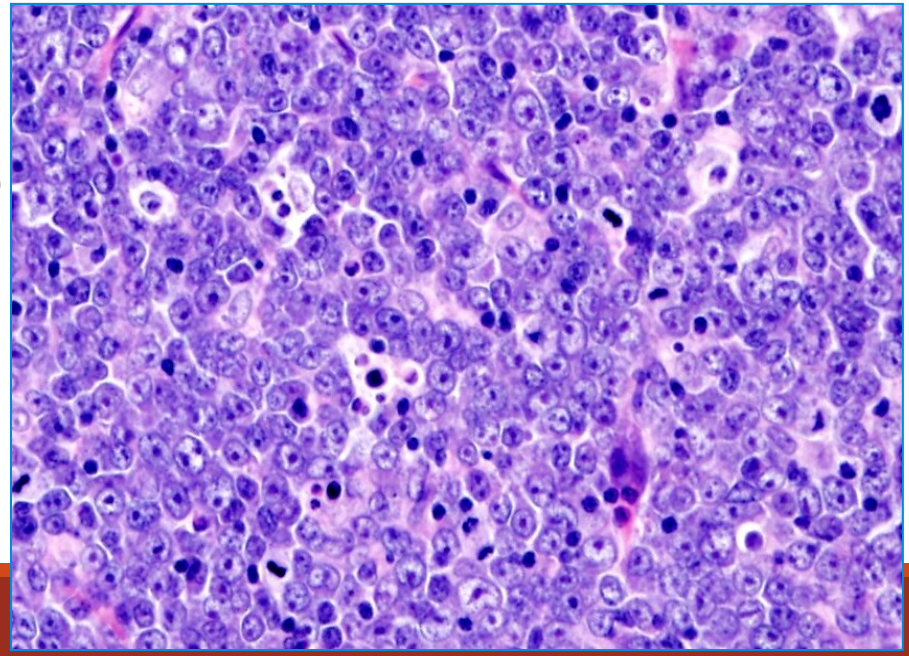
Burkittův lymfom

- extrémně agresivní NHL, ale reaguje na CHT
- varianty:
  - endemický (v Africe – děti, asociace s EBV, HLAVA)
  - sporadický (kdekoli, i v ČR, břišní orgány a GYN)
  - asociovaný s imunodeficitem
- t(8;14) → vznik chimerického genu *c-myc-IgH*

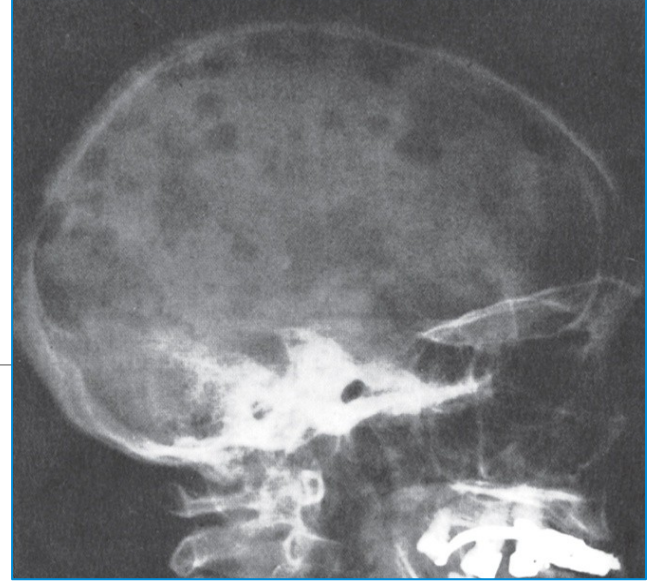
→ neregulovaná briskní proliferace

- rychle tvoří objemné nádorové masy tumoru („bulk“)
- histologicky:
  - plazmacytoidní bb., téměř 100% bb. proliferuje
  - obraz hvězdného nebe (makrofágy požírají mrtvé bb.)

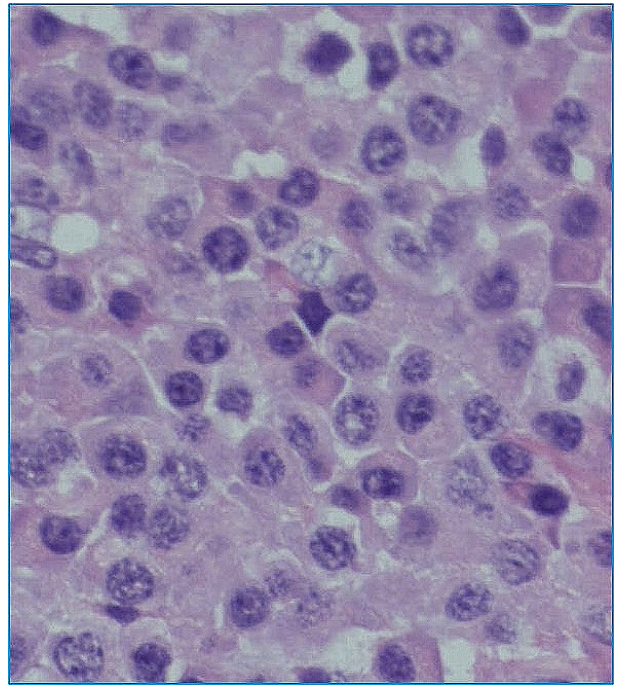




Plazmocelulární myelom, plazmocytom



- starší dospělí
- 1 ložisko = plazmocytom / >1 ložisko = plazmocelulární myelom
- klinicky:
  - v kostech tvoří osteolytická ložiska → patologické fraktury (na rtg obraz „prostřílené kalvy“)
  - infiltruje také KD → anemie, leukopenie…
  - AL amyloidóza
  - tzv. myelomová ledvina - ukládání paraproteinu (Bence-Jonesova bílkovina)
- histologicky
  - „plazmocyty“



Vybrané T-lymfomy

- **T-ALL**
  - T-ALL <<<< B-ALL

- **Mycosis fungoides/Sézáryho syndrom**
  - MF = primární kožní T-lymfom, klinicky připomíná mykózu
  - SS = erythroderma, generalizované leukemické infiltráty

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

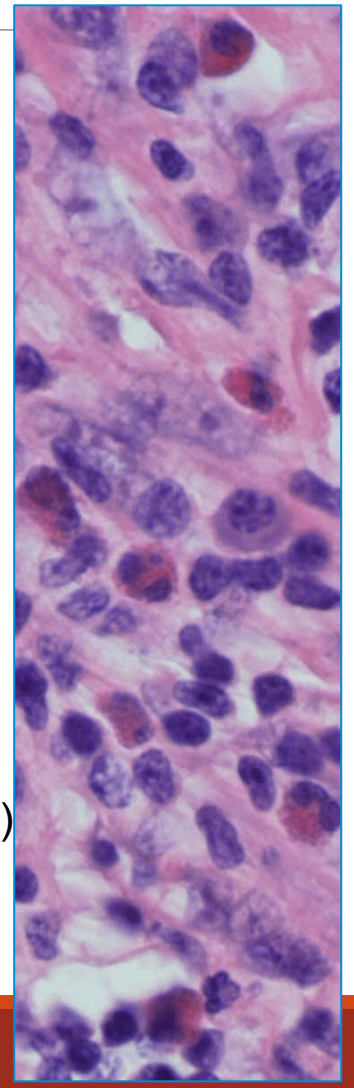
HODGKINŮV LYMFOM

Základní charakteristiky HL a NHL

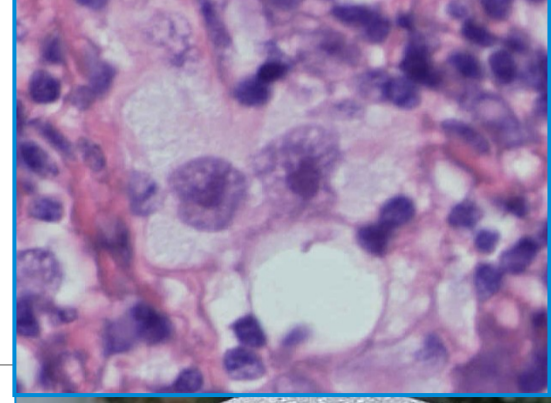
HL	NHL
většinou lokalizován **v jedné axiální skupině LU** (krční, mediastinální, paraaortální)	postihuje **mnohočetné periferní LU**
kontinuální šíření	**diskontinuální šíření**
mezenterické LU a Waldeyerův okruh **málokdy** postiženy	mezenterické LU a Waldeyerův okruh **často** postiženy
extranodálně vzácně	**extranodálně často**
nádorových (diagnostických) bb. málo - roztroušeny na reaktivním pozadí	**nádorové**/lymfomové bb. **převažují**
vychází **z B-bb.**	vychází **z B- i T- bb.**

Hodgkinův lymfom

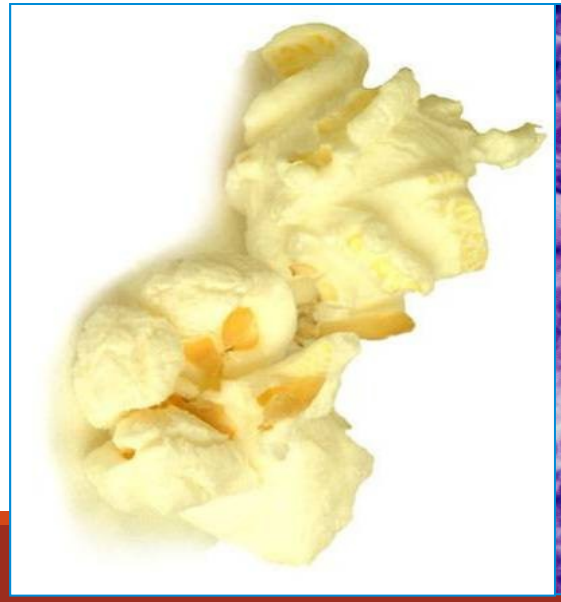
- jedna z nejčastějších malignit **mladých dospělých**
- **klasifikace HL** (podrobněji viz. dále):
  - **KLASICKÝ HL**
  - **NODULÁRNÍ HL s LYMFOCYTÁRNÍ PREDOMINANCÍ**
- **tp.:**
  - RT, CHT → vynikající prognóza, ale hrozí sekundární malignity (MDS, AML, bronchogenní ca)
- **diagnostické (nádorové) bb. – malý počet!!!:**
  - = **Reedové-Sternbergovy bb** (RS-bb.) + varianty
  - vylučují chemokiny / cytokiny → chemotaxe hojných ly, makrofágů a granulocytů (vč. četných eo) reaktivní **NEnádorové** pozadí

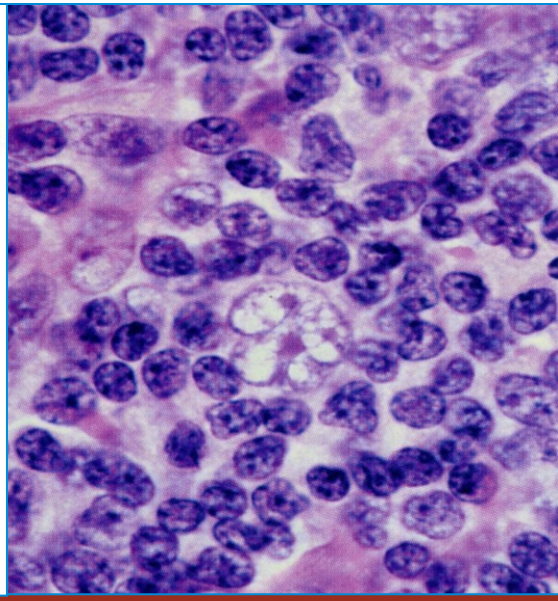


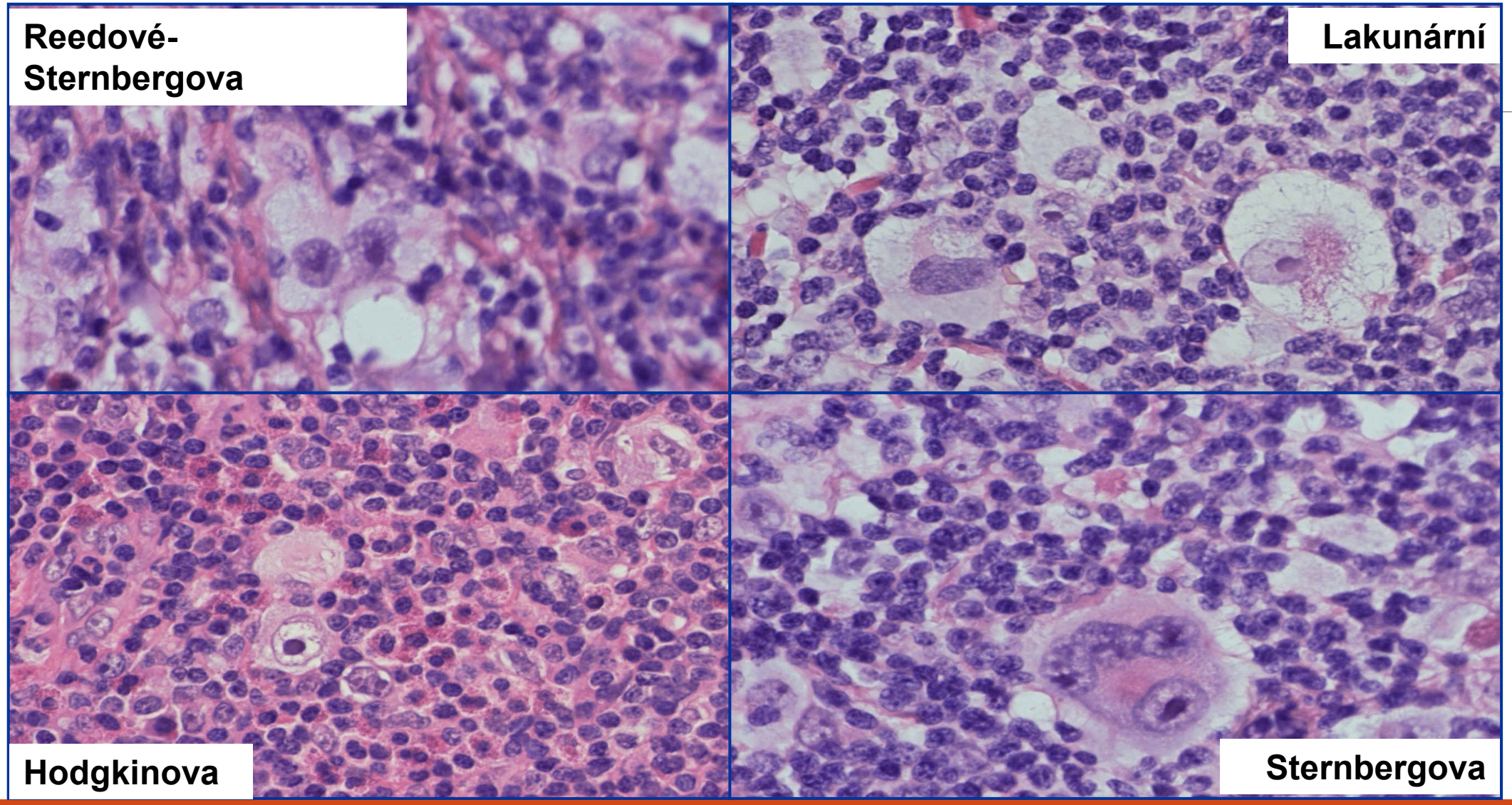
Diagnostické bb. HL



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

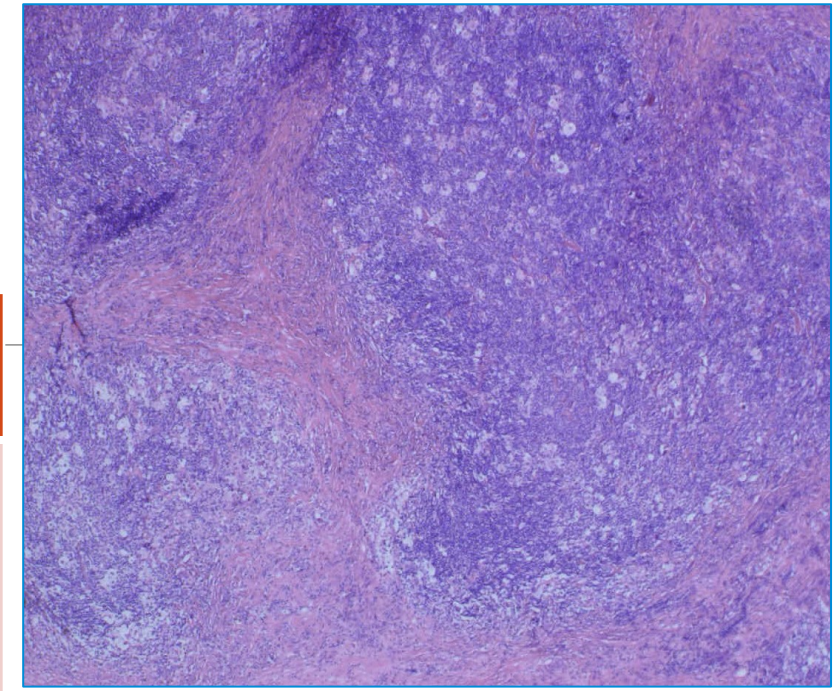


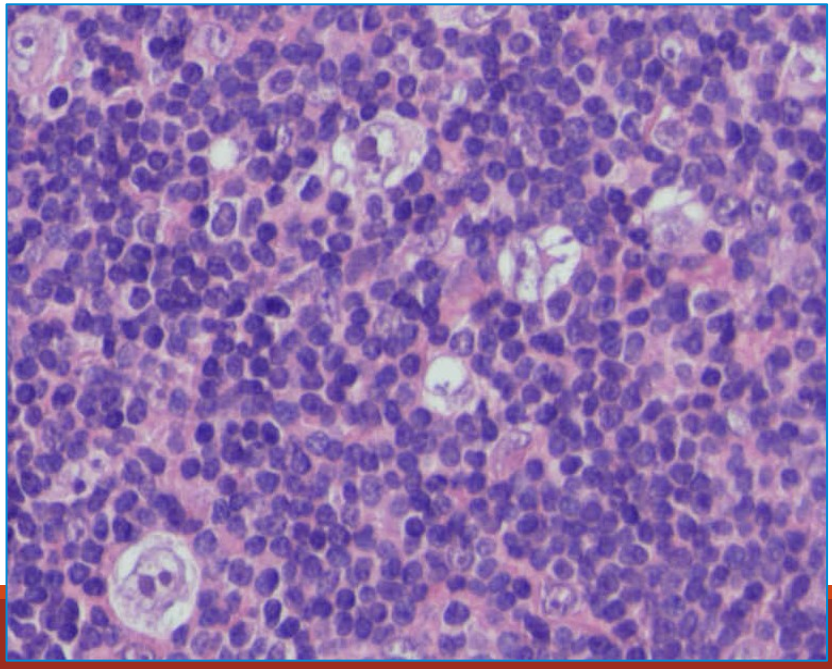



Reedové-Sternbergova
Lakunární
Hodgkinova
Sternbergova

Hodgkinův lymfom - klasifikace

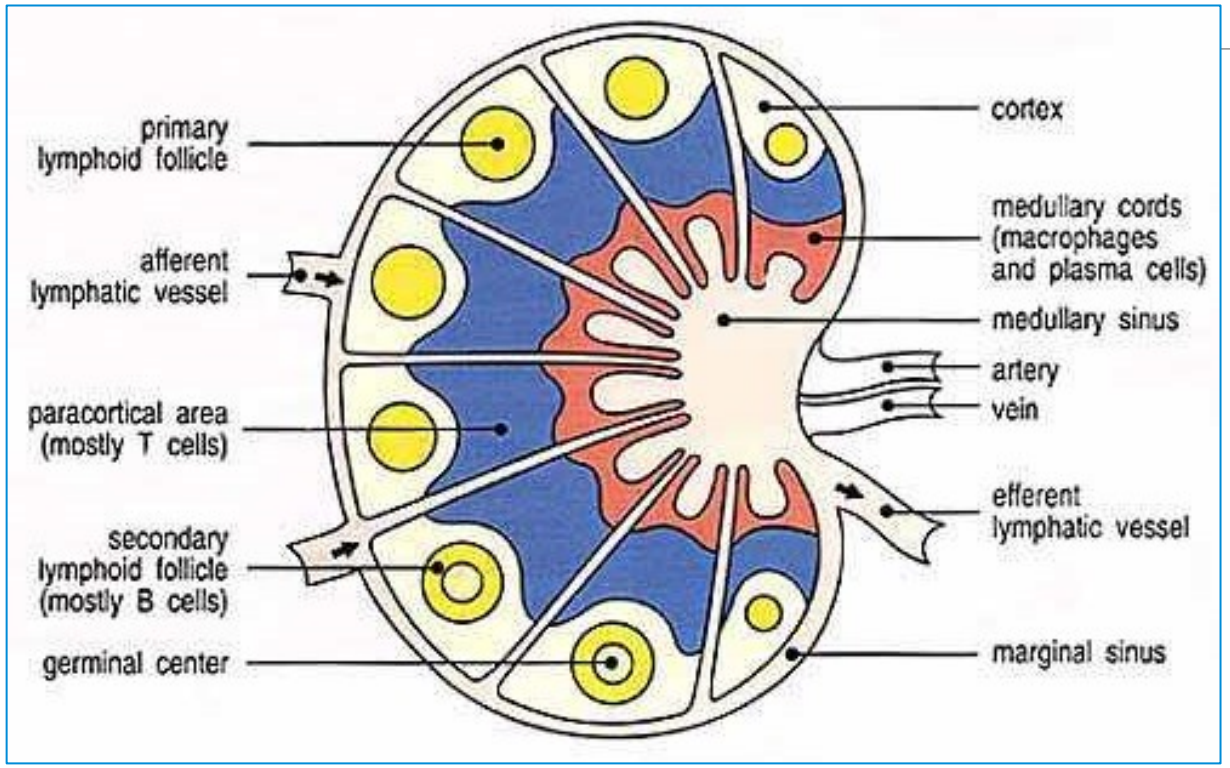
	KLASICKÝ HL	NODULÁRNÍ *HL* S LYMFOCTÁRNÍ PREDOMINANCÍ
podtypy	1. Nodulární skleróza 2. Na lymfocyty bohatý 3. Smíšená buněčnost 4. Lymfoctární deplece	-
dg. bb.	**RS-** a jejich varianty	**L&H** (popcorn)
imuno	CD15+, CD30+	CD15-, CD30-





REAKTIVNÍ LYMFADENOPATIE

Reaktivní lymfadenopatie

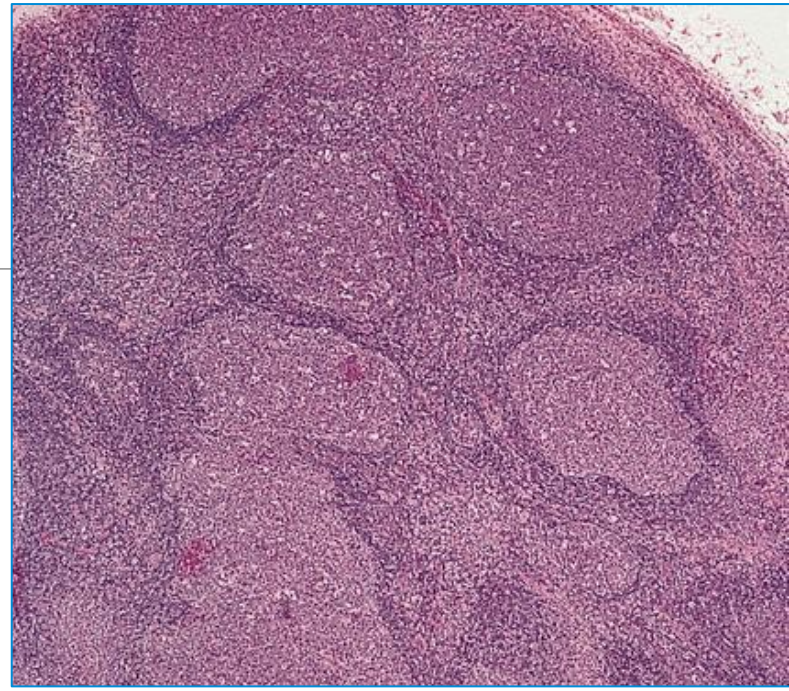


- **Reaktivní hyperplázie:**
  Folikulární (B) (bakterie, sterilní zánět)
  Parakortikální (T)
  (viry, chronické záněty)

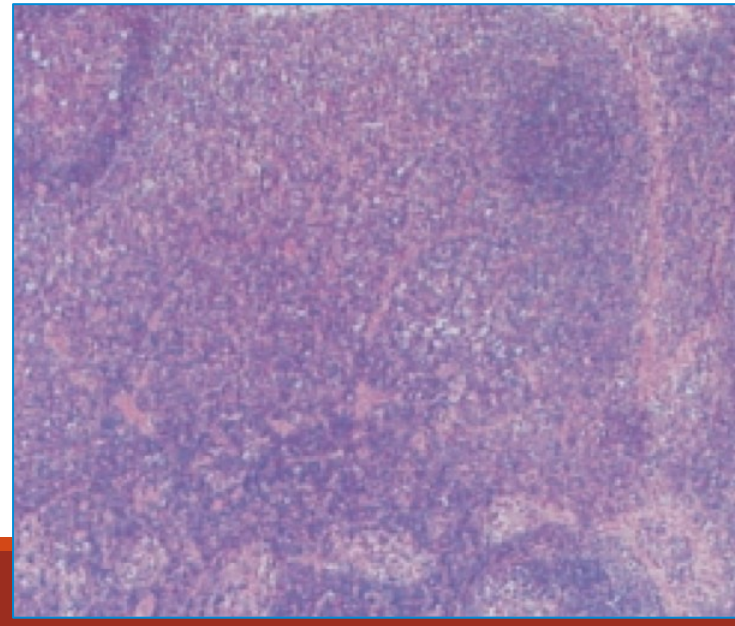
- **Sinusová histiocytóza**

Reaktivní lymfadenopatie

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

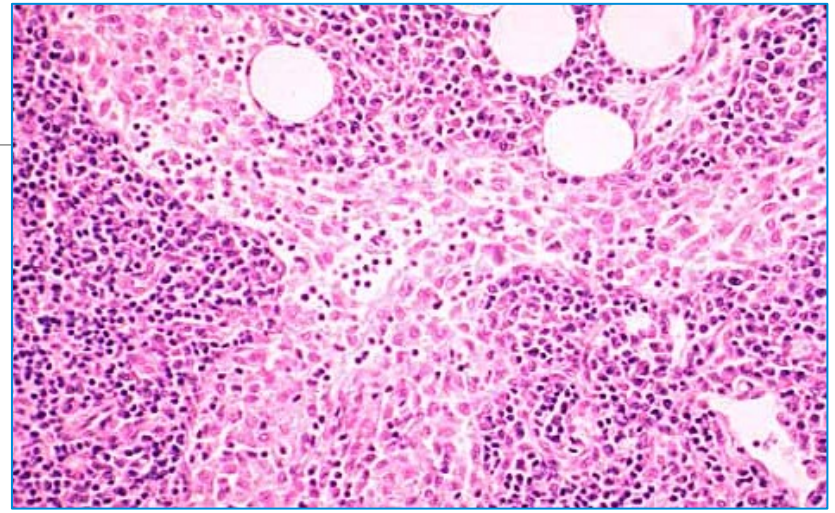


- parakortikální hyperplázie
  - zmožené T-ly v parakortexu
  - parafolikulární transformace do velkých proliferujících blastů
  - při virózách, chronických zánětech (IBD, hepatitidy), po vakcinaci…

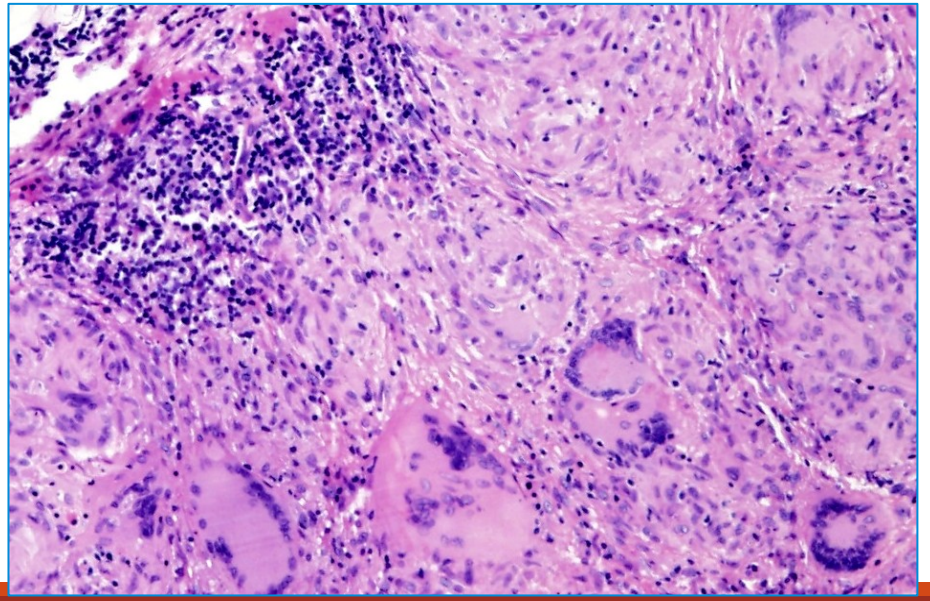


Reaktivní lymfadenopatie

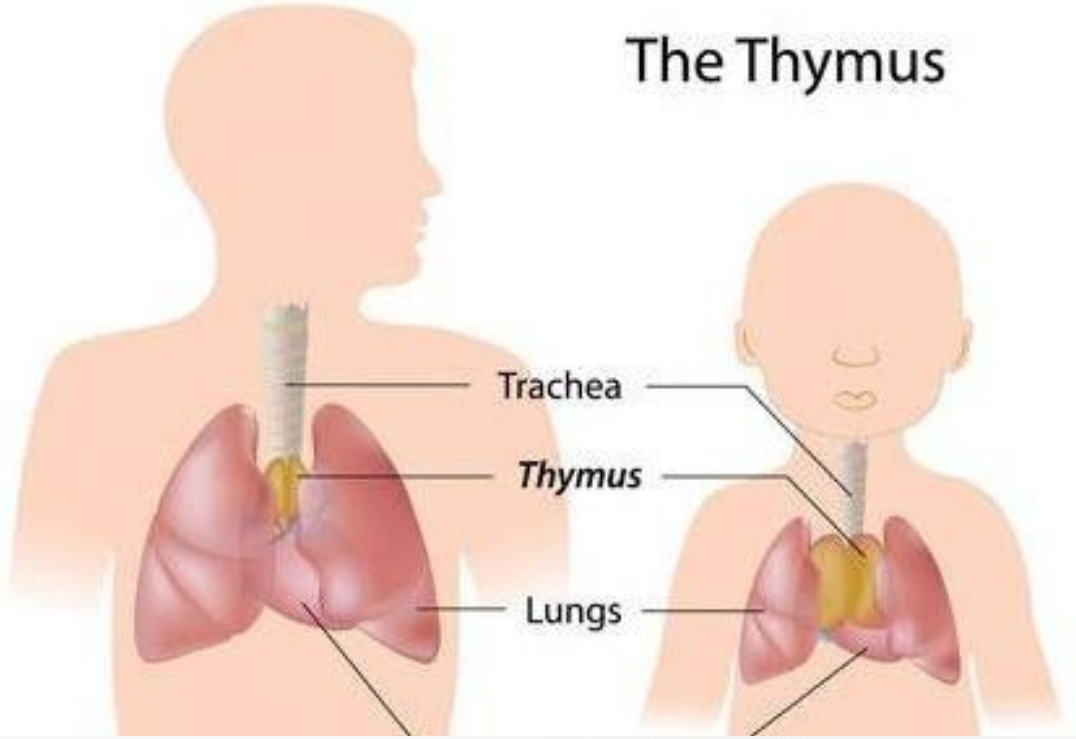
- sinusová histiocytóza
  - sinusy dilatované
    - výstelka = hypertrofické endoteliální bb.
    - vyplněné zmnoženými makrofágy
  - většinou nespecifická reakce, ale i ve spádových LU karcinomů

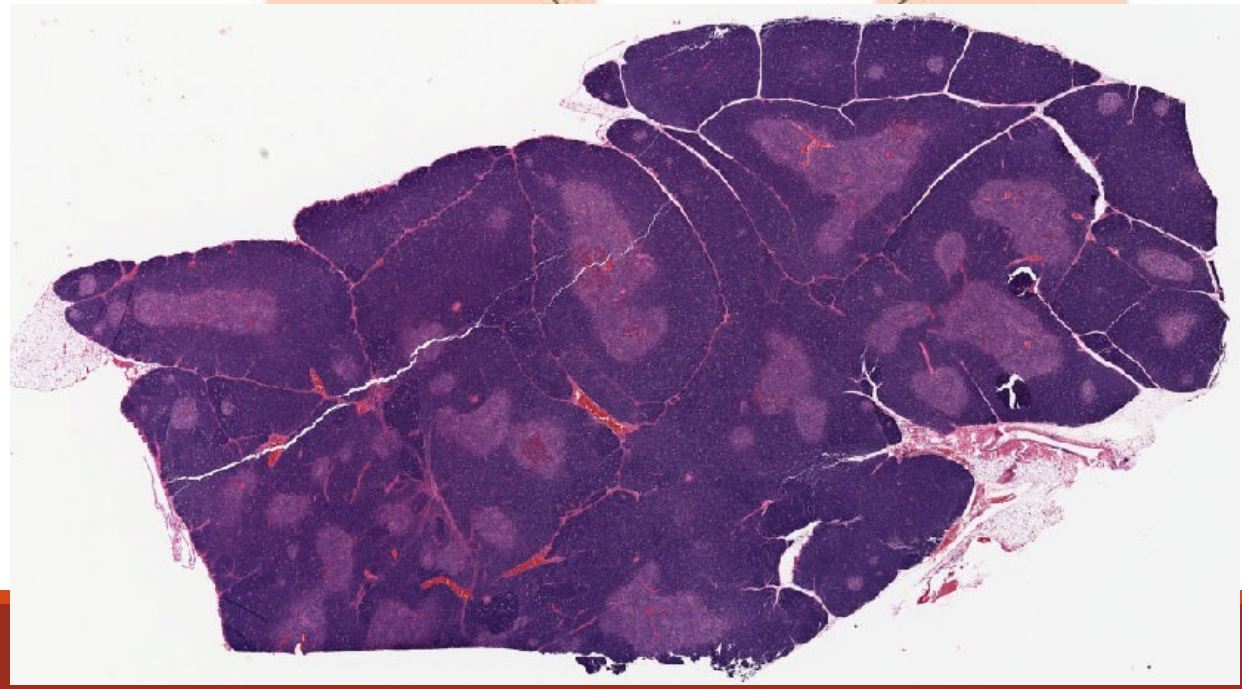


- granulomatózní zánět (viz. přednáška „chronické záněty“)
  - s nekrózou (TBC, nemoc kočičího škrábnutí)
  - bez nekrózy (sarkoiodóza)



PATOLOGIE THYMU





nenádorové změny

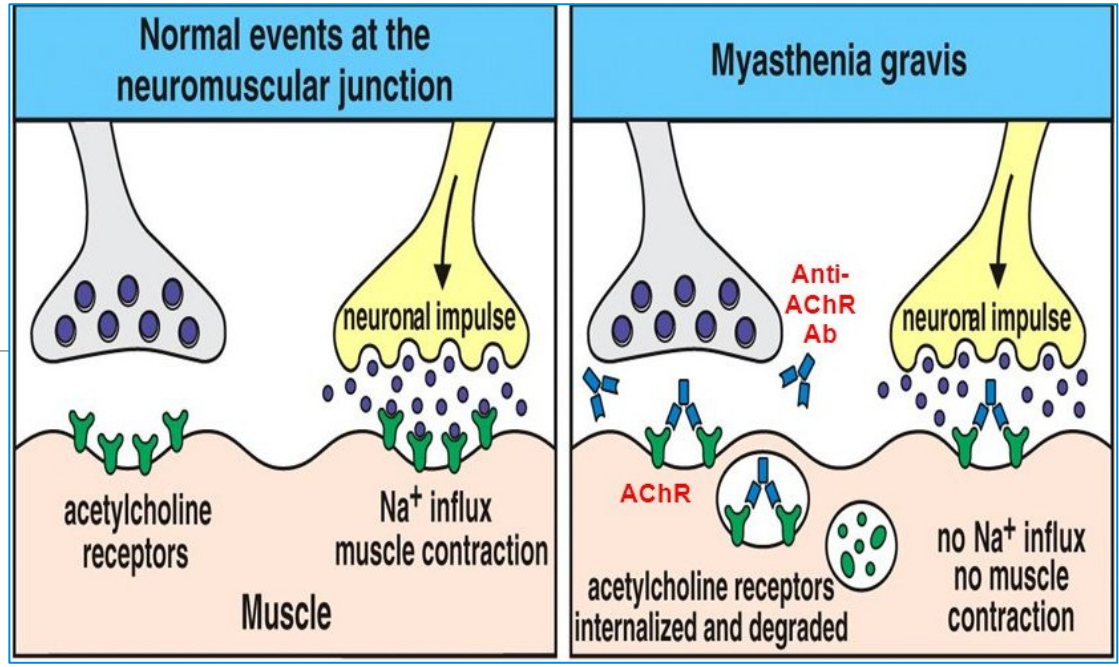
- **atrofie**
  - fyziologická involuce (lipomatózní atrofie)
  - akutní involuce
    - při stresových situacích (těžké chronické choroby, malignity, hladovění…)
- hyperplázie (= tvorba lymfatických folikl ve dřeni thymu)
  - při ***myasthenia gravis***
  - při SLE, RA…

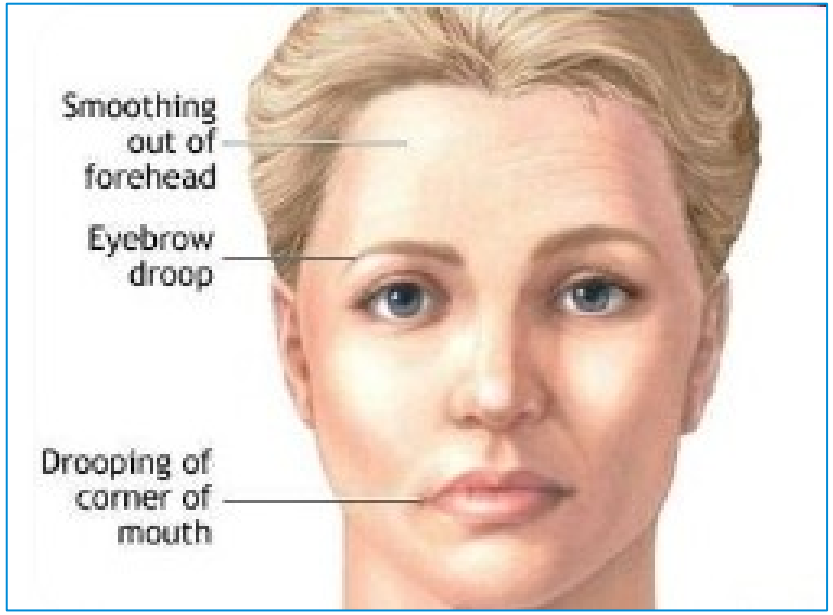
nádory thymu

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

myasthenia gravis

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





Děkuji za pozornost…