

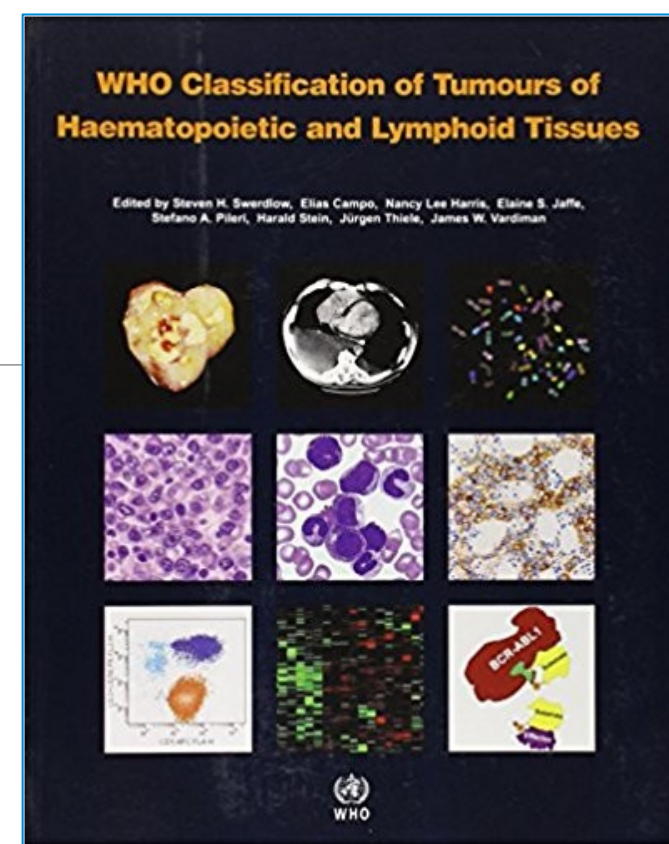
# Patologie kostní dřeně

---

# Patologie lymfatických uzlin

## Hematoonkologické malignity

- ◆ nádory myeloidní řady
- ◆ nádory lymfoidní řady



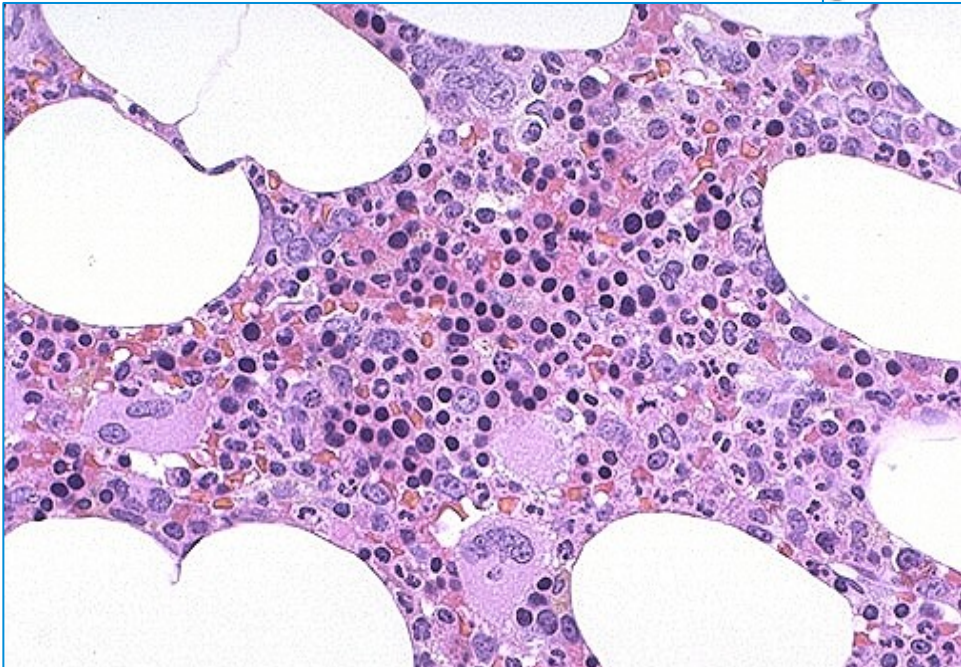
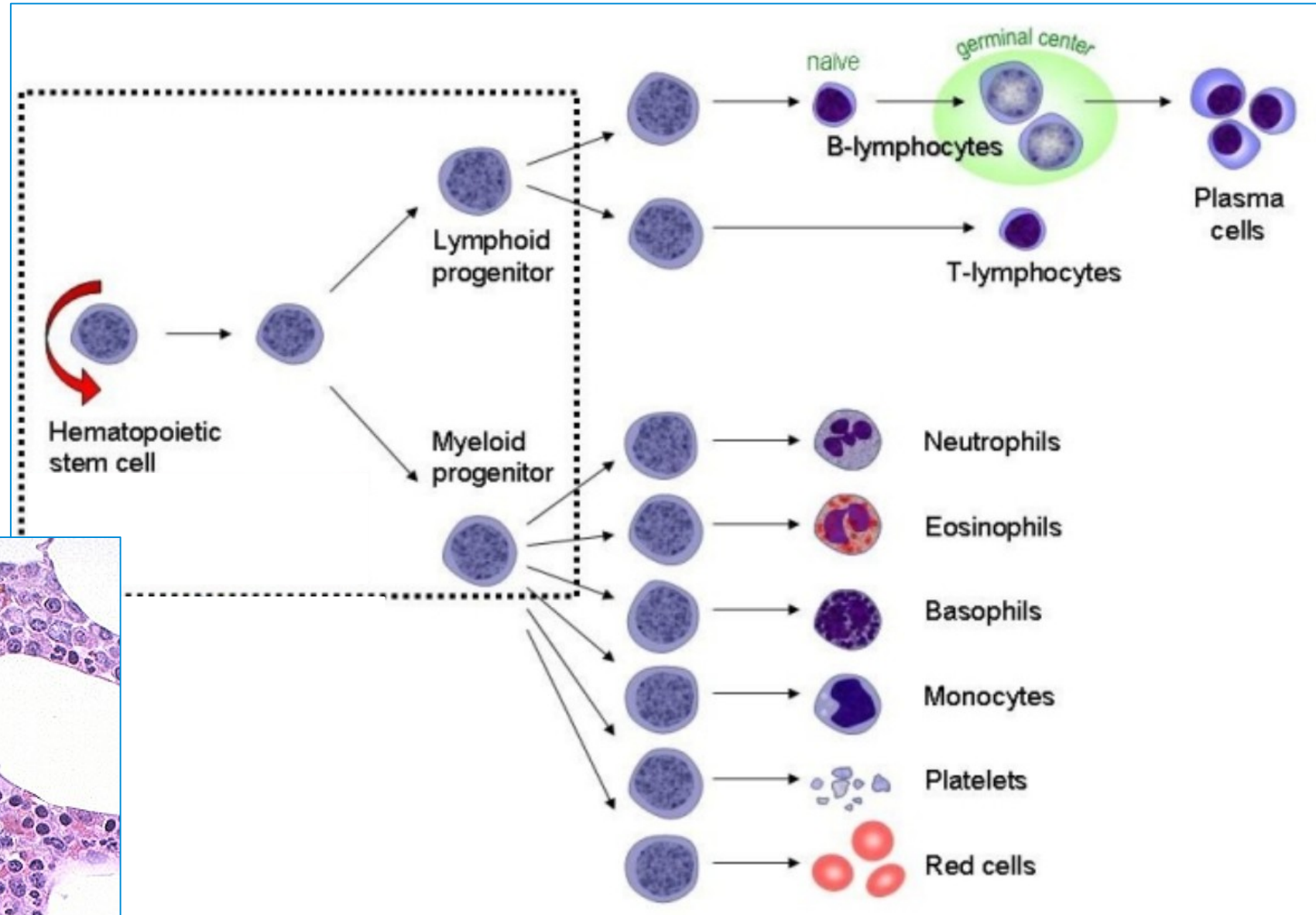
---

# 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**

- **extrinšické** (extrakorpulární):

- splenomegalie (s nadměrnou destrukcí ery); protilátky proti ery; přímý efekt toxinů

- **intrakorpulární** (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

## vrozená

- Fanconiho anémie
- agranulocytóza

....

## získaná

- paroxysmální noční Hb-urie
- *autoimunitní* (např. při SLE)
- *po RT, CHT*
- *reakce na léky*
  - ATB (chloramfenikol, sulfonamidy)
  - NSAID (indomethacin)
  - antikonvulziva; soli zlata...
- *poinfekční*
  - HAV, HBV, HGV
  - HIV, EBV, CMV, COVID-19
  - meningokok, spalničky, zarděnky...
- *asociovaná s těhotenstvím*
- *při malnutrici/malabsorbci* (↓ **B12**, folát, Fe)
- *pokročilé stádium malignity v KD* (většinou leukémie)
- MDS

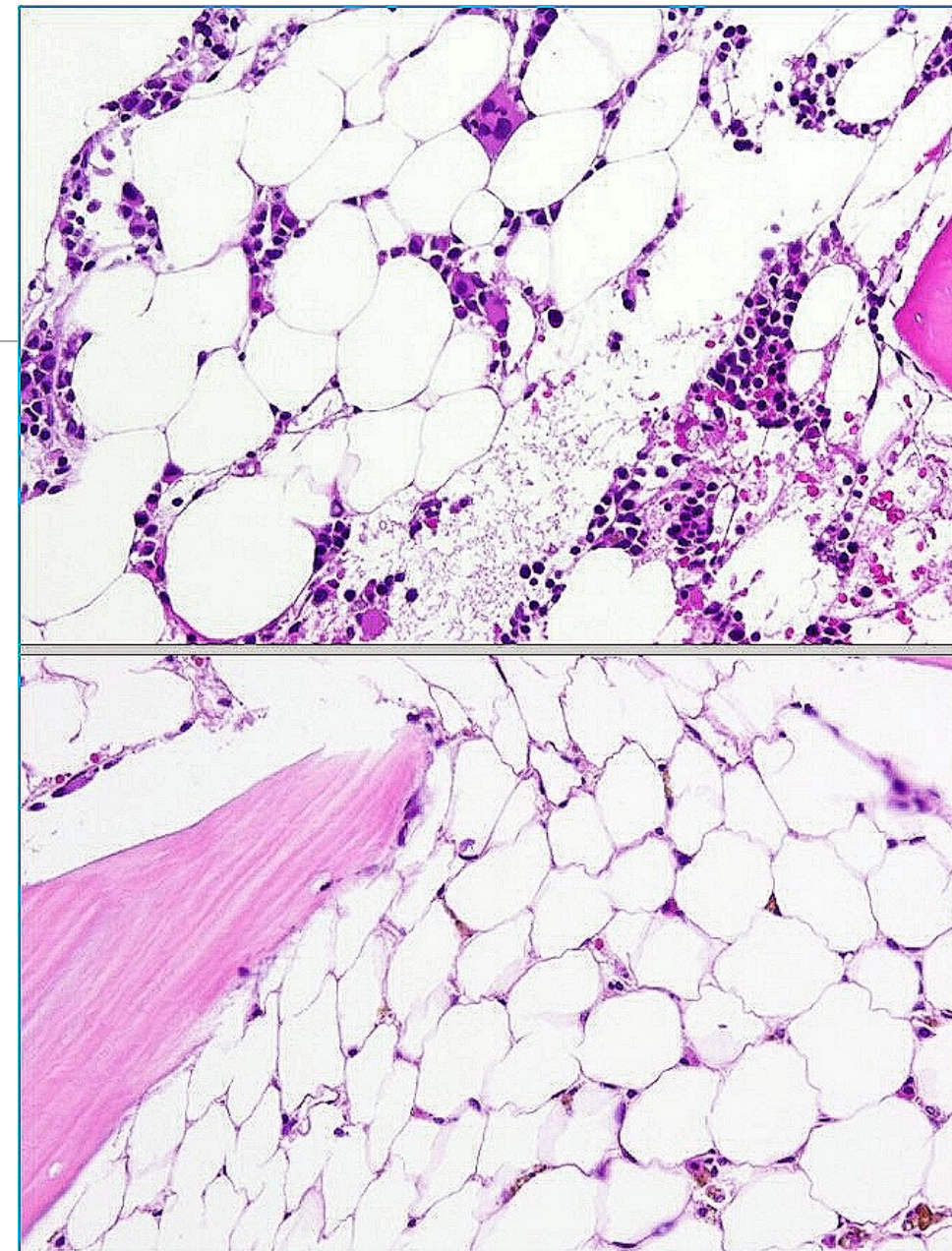
# ANÉMIE při selhání KD

---

- 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 progresu 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 vyžívají), lymfocytární řada většinou nepostížena
- **DÚ:** gingivální 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 abnormality
- 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)

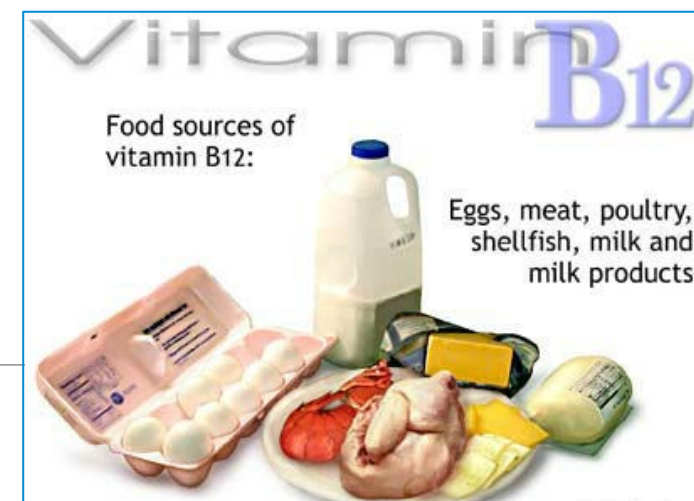
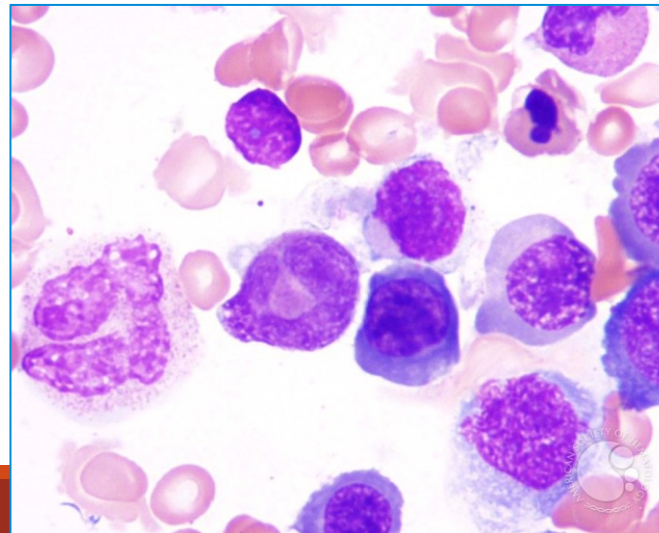
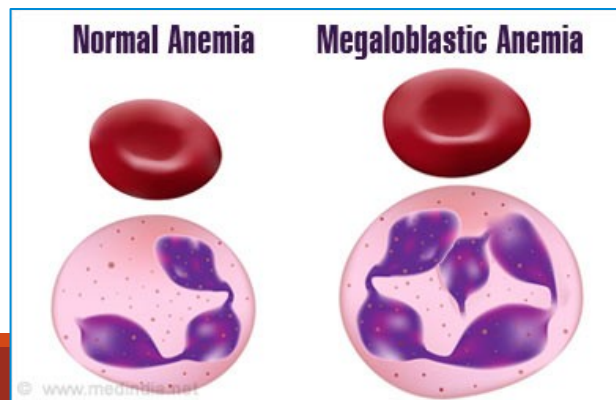
# Trombocytopenie = snížení počtu Plt

---

- 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	<b>KD</b> → do periferní krve	<b>LU</b> , i extranodálně
makroskopicky	<ul style="list-style-type: none"><li>• KD většinou překrvená</li><li>• periferní <b>orgány difúzně zvětšené</b></li></ul>	nádorová masa (≈ <b>tumor</b> )
	mohou tvořit solidní TU	mohou leukemizovat (známka progresu)
	 <p><b>jedná se o tutéž jednotku s variabilní klinickou prezentací</b></p>	

# 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**

# Etioopatogeneze 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

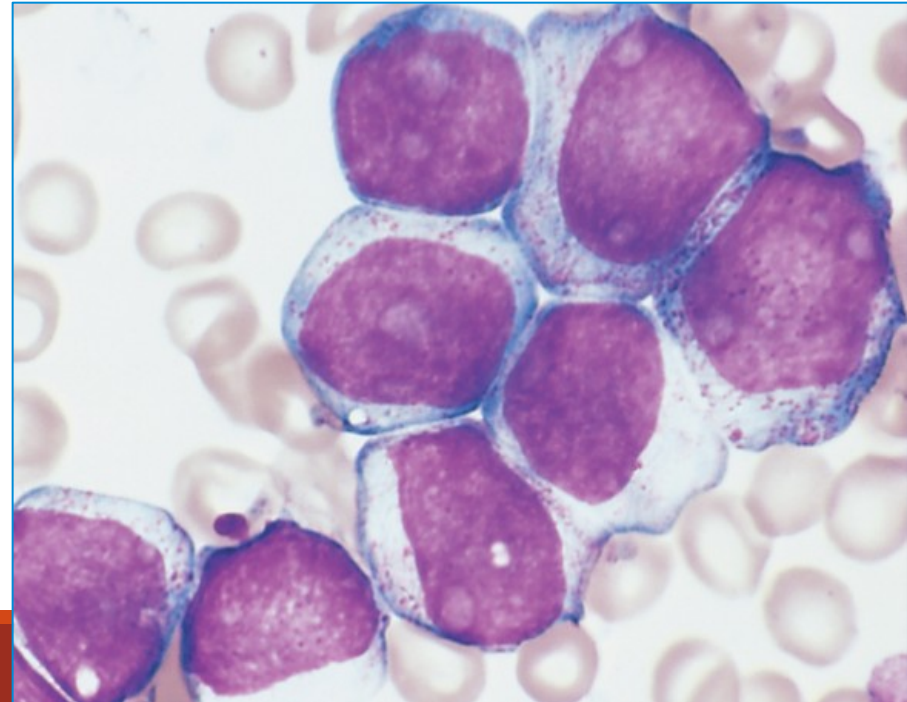
---

- ***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 progresse do AML
- **tp.:**
  - nízké dávky CHT (zpomalující progresi)
  - inhibitory tyrosinkináz (viz. dále u CML)
  - venepunkce (u PV)
  - alogenní transplantace KD

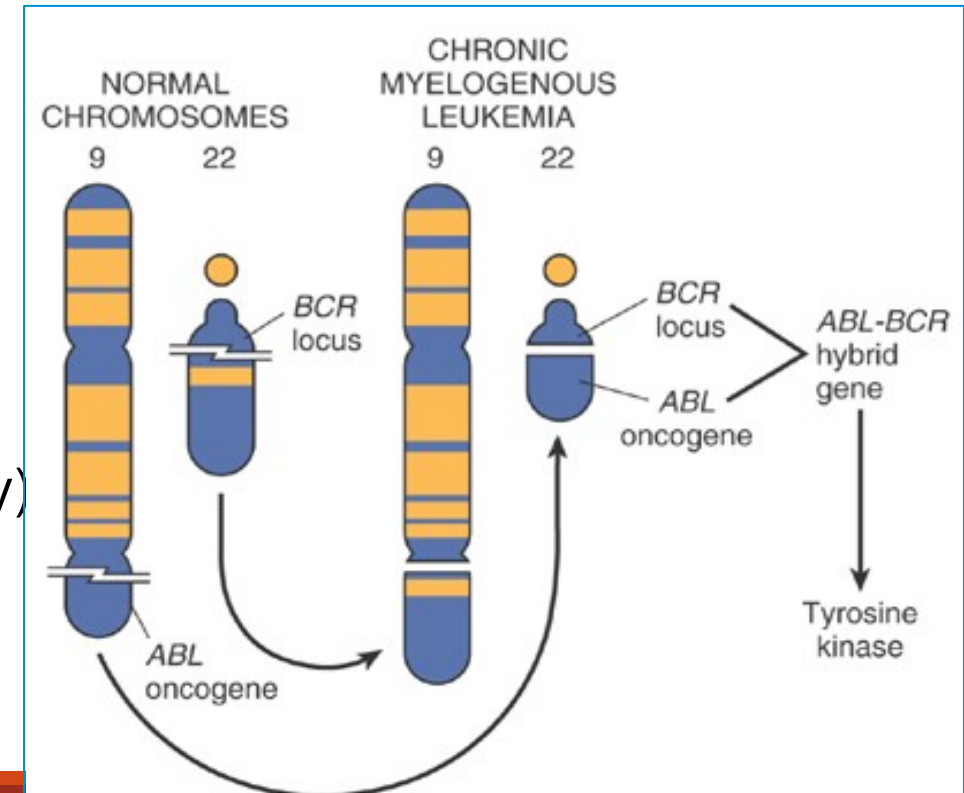
# *Myeloproliferativní choroby*

---

- 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

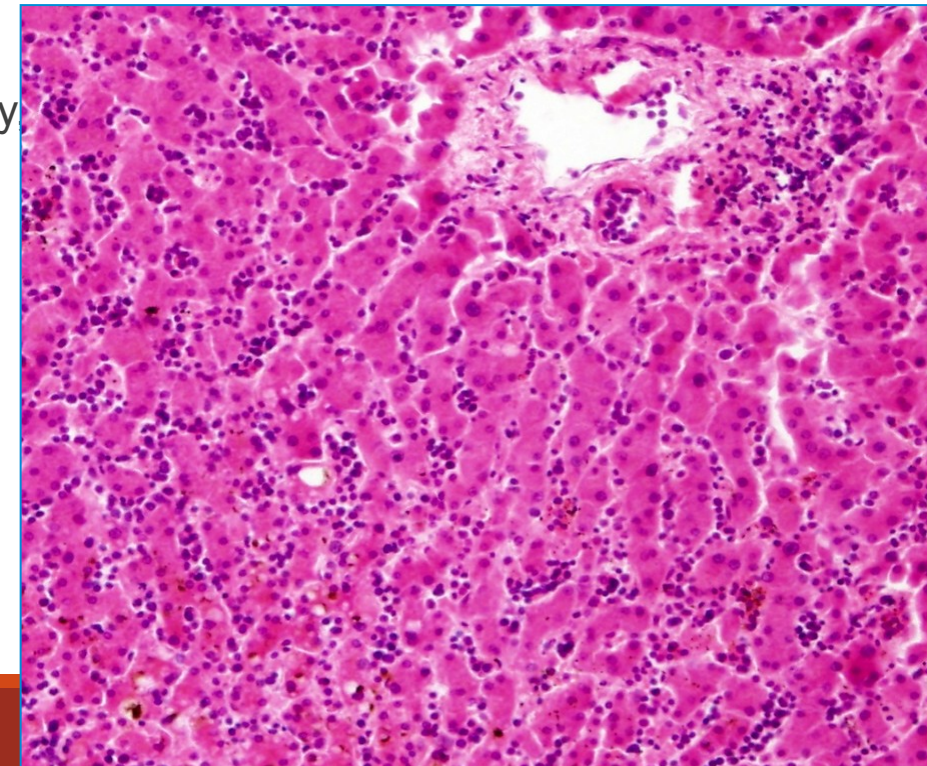
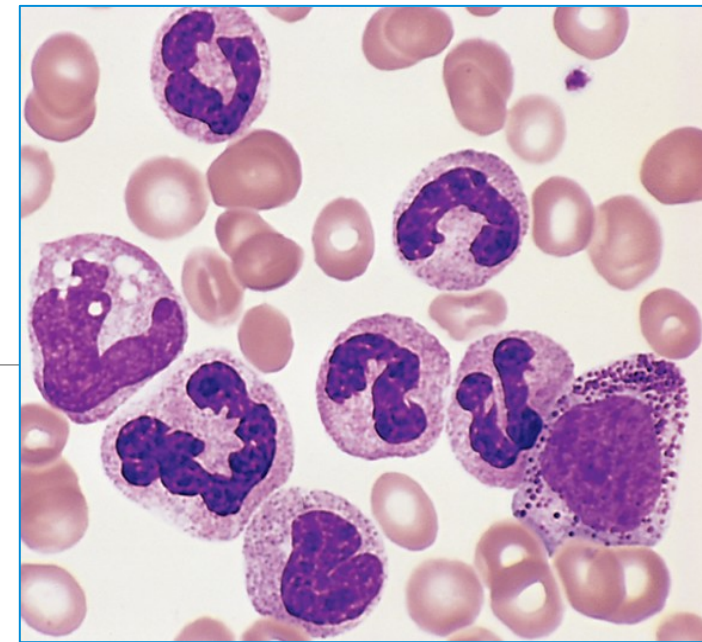
# CML

- 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 zvrát (~ AML, ALL)
- tp.:
  - Imatinib mesylát (inhibitor BCR-ABL tyrozinkinázy)
  - alogenní transplantace KD



# CML

- **starší dospělí** (nejvíce ve 4. – 5. dekadě)
- **hypercelulární KD**
  - hyperplázie granulocytárních a megakaryocytárních prekurzorů
- **masivní leukocytóza**
  - cirkulující bb. jsou převážně neutrofilů, metamyelocytů a myelocytů  
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

```
graph TD; NHL[NHL] --> B[z B-bb.]; NHL --> T[z T-bb.]; B --> B1[z prekurzorových bb.]; B --> B2[z periferních bb.]; T --> T1[z prekurzorových bb.]; T --> T2[z periferních bb.];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a blue box labeled 'NHL'. A horizontal line is positioned below this box. A blue line descends from the 'NHL' box and branches into two paths. The left path leads to a light green box labeled 'z B-bb.'. The right path leads to a grey box labeled 'z T-bb.'. From the 'z B-bb.' box, a green line descends and branches into two light green boxes: 'z prekurzorových bb.' on the left and 'z periferních bb.' on the right. From the 'z T-bb.' box, a grey line descends and branches into two grey boxes: 'z prekurzorových bb.' on the left and 'z periferních bb.' on the right. Each box has a shadow effect, appearing to be layered on top of another identical box.

*z B-bb.*

*z T-bb.*

z prekurzorových  
bb.

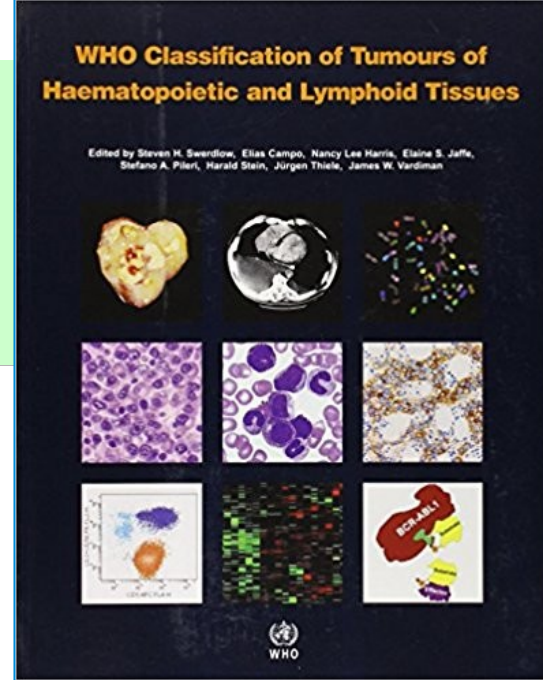
z periferních  
bb.

z  
prekurzorových  
bb.

z periferních bb

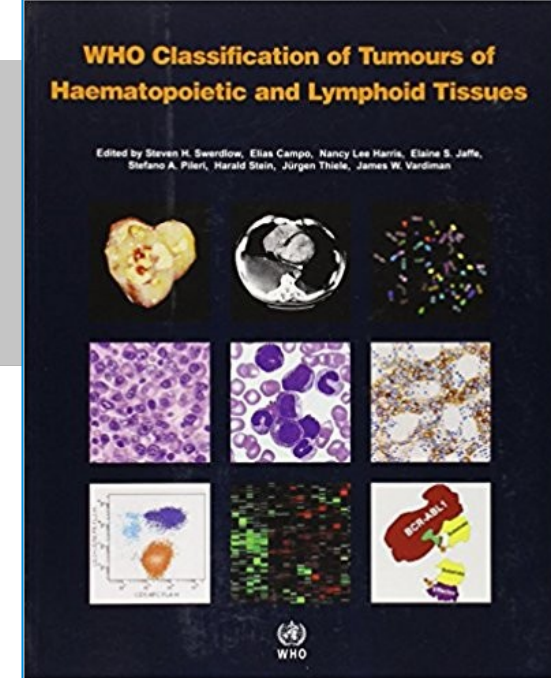
## Vybrané lymfomy/leukémie z B-bb.

- 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



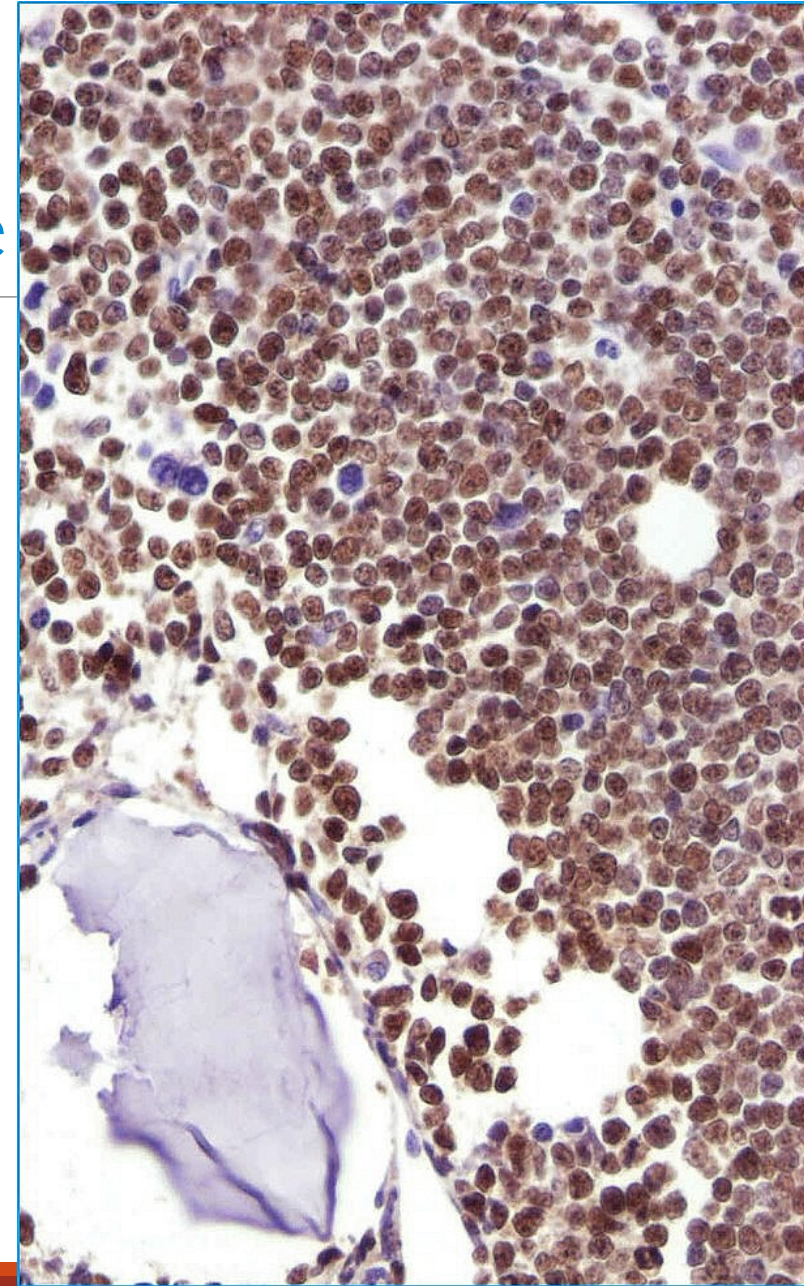
## Vybrané lymfomy/leukémie z T-bb.

- 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)

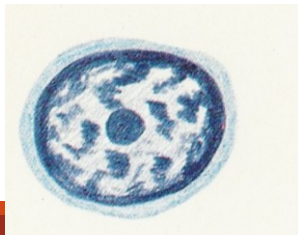


# CLL/SLL

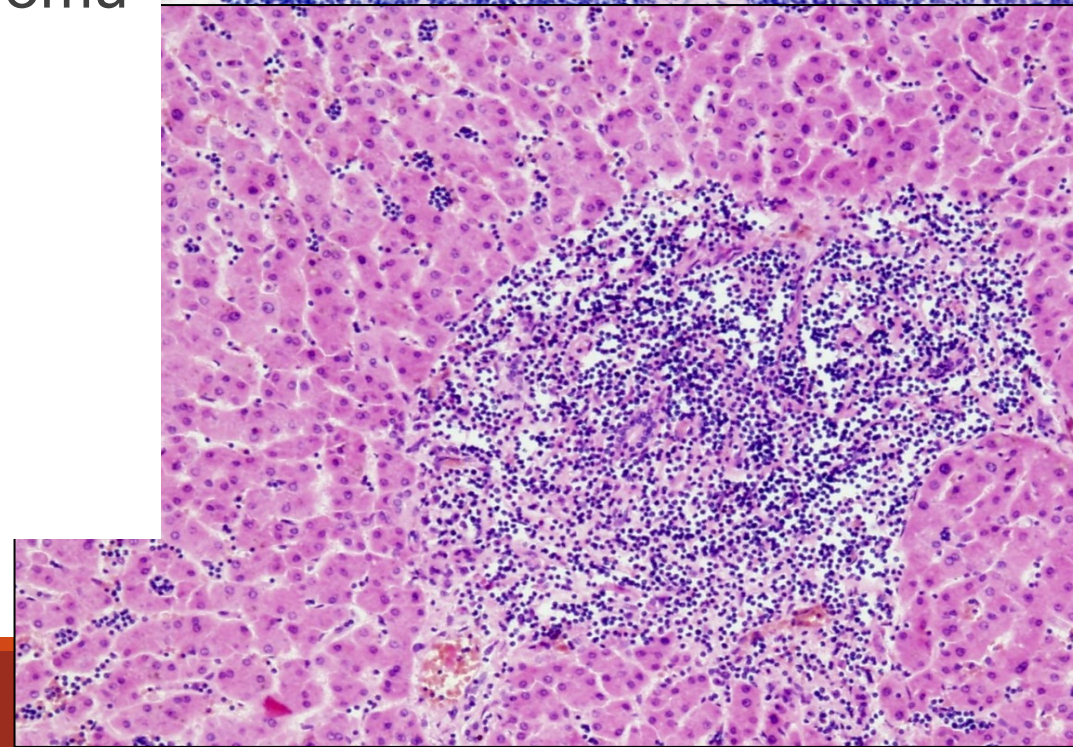
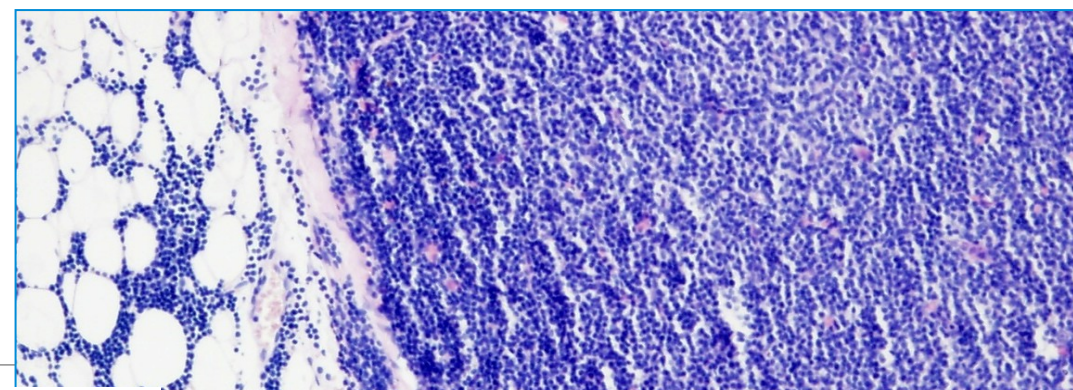
- nejčastější leukémie dospělých
- generalizovaná lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrace KD...
- může dojít k transformaci do agresivnějšího lymfomu (do DLBCL = tzv. **Richterův syndrom**)
- probíhá pomalu (často i 10 let a více), většinou neléčitelná
- v LU roste difúzně (stírá strukturu)
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



lymfocyt

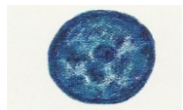
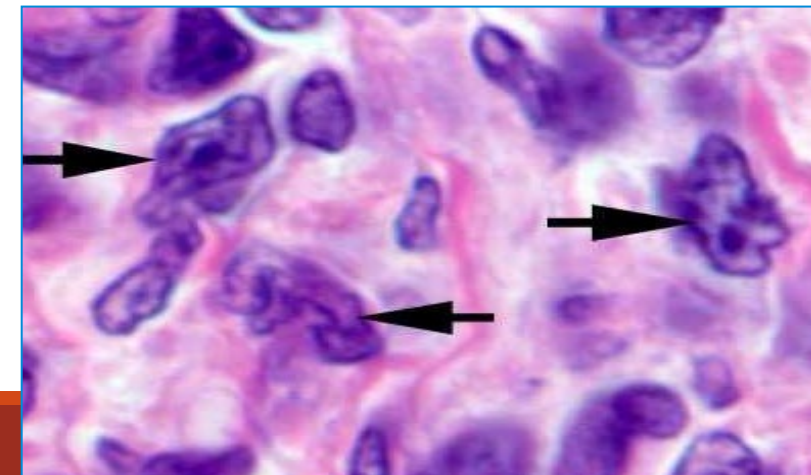
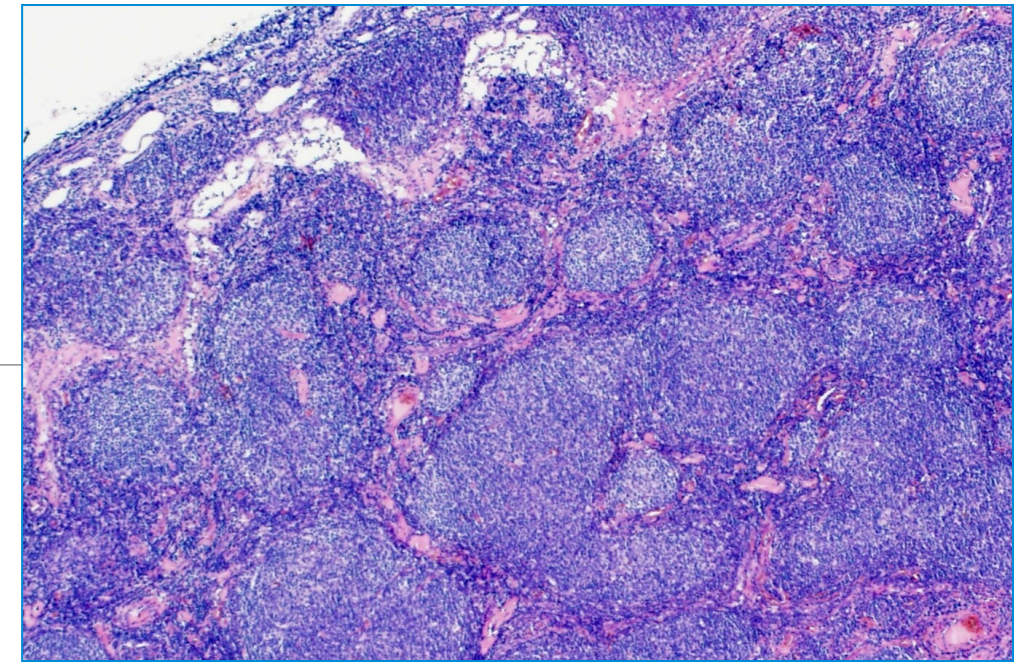


prolymfocyt



# Folikulární lymfom

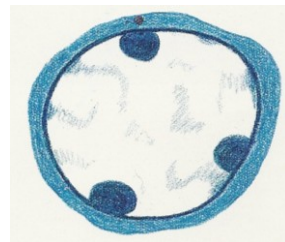
- t (14;18) → overexprese bcl-2/IgH
- cca 40% NHL, starší dospělí
- pomalu progreduje (5 -10 let)
- může se **transformovat** do agresivnějšího NHL (často do DLBCL)
- **generalizovaná lymfadenopatie:**
  - v LU napodobuje lymfatické folikly, ale tyto jsou stejného tvaru a velikosti, chybí polarizace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



lymfocyt



malý a velký  
centrocyt

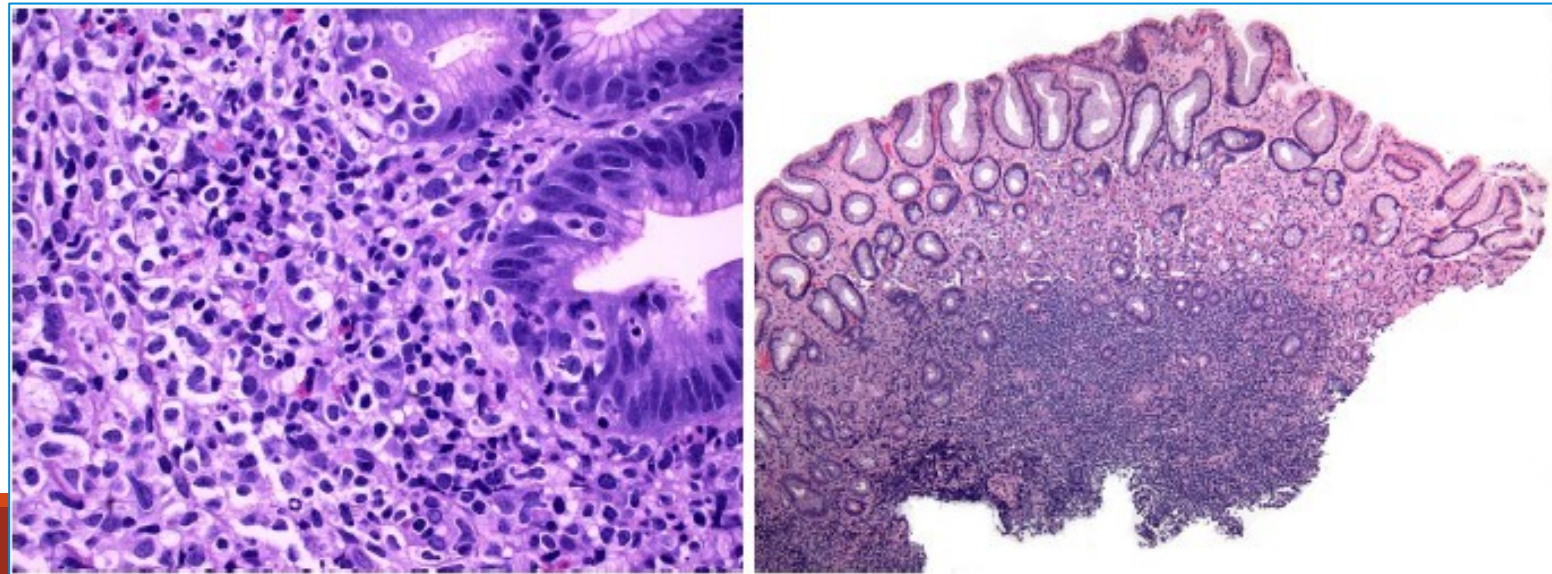


centroblast

# Extranodální lymfom z marginální zóny (MALTom)

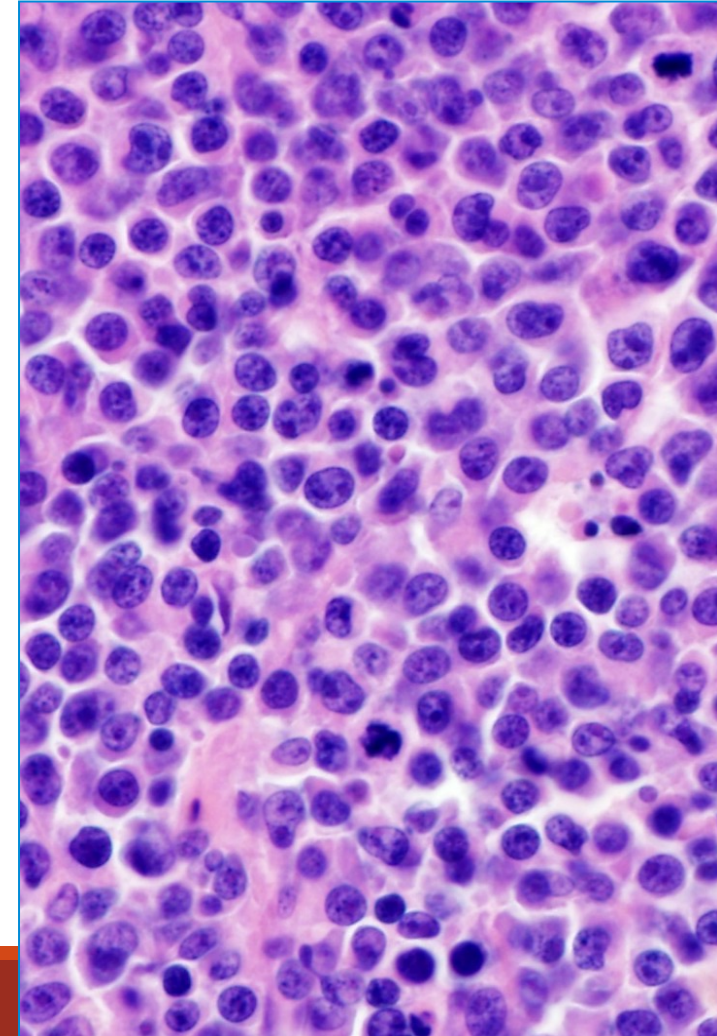
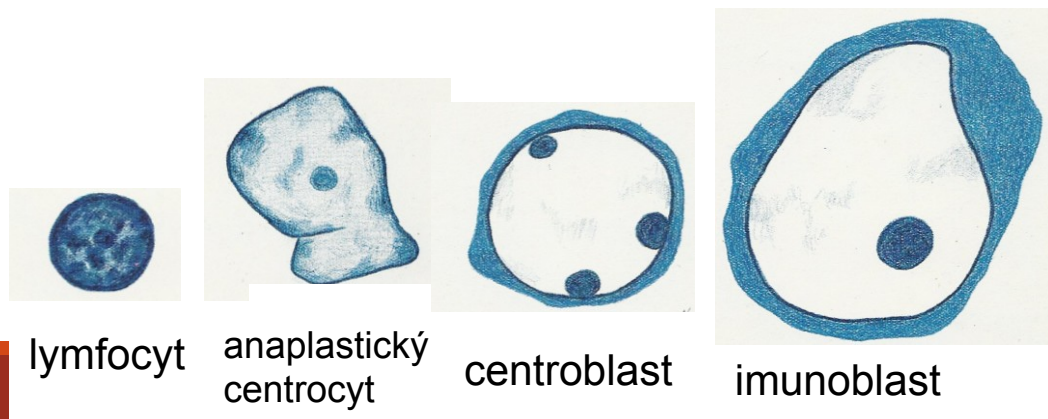
---

- **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)

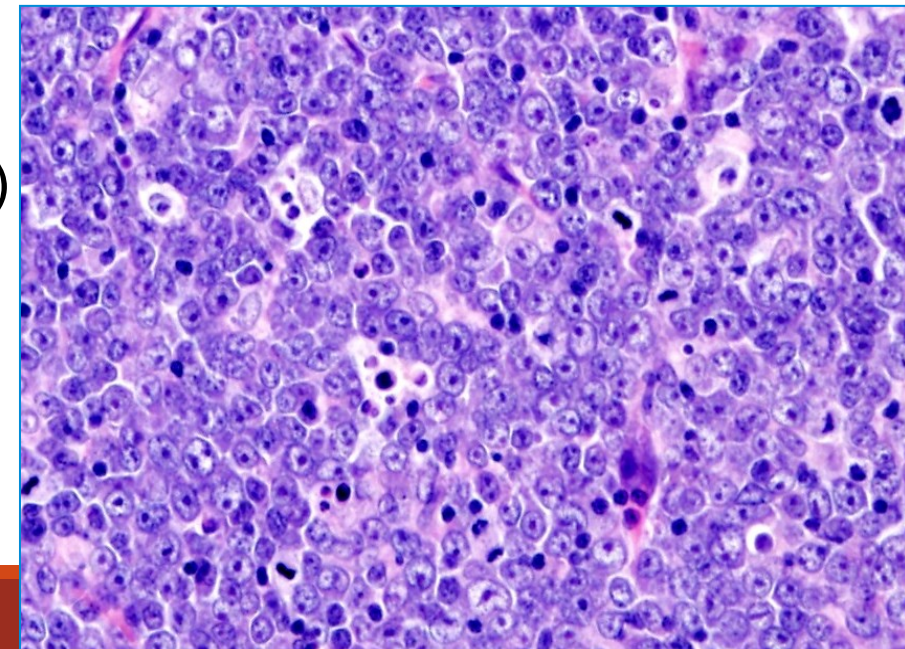
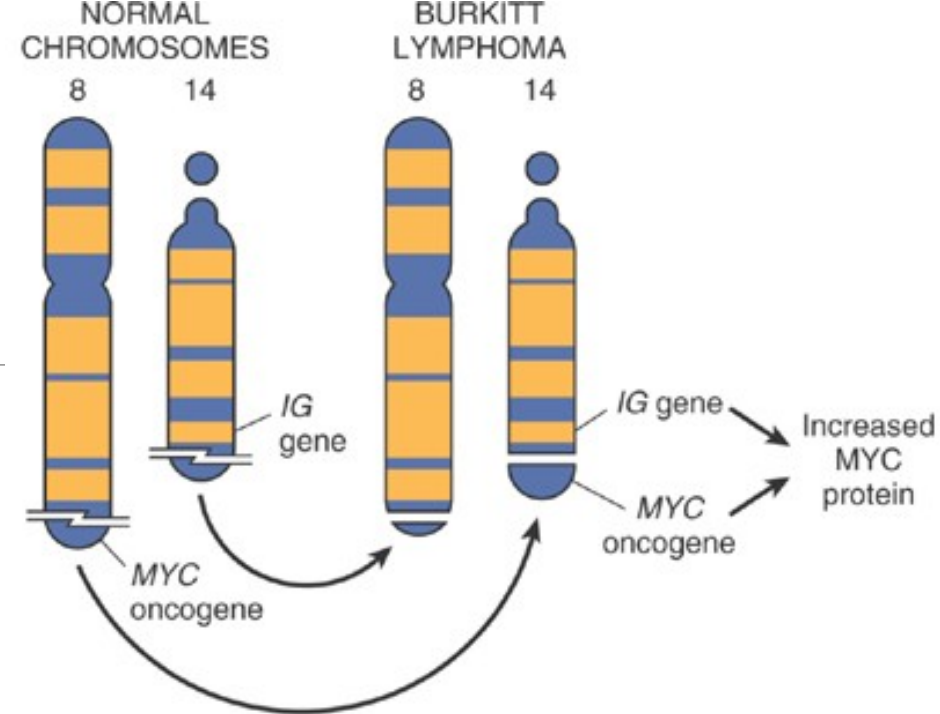
- starší dospělí, častý lymfom
- vysoce agresivní, bez léčby rychle fatální
- vzniká de novo/progresí z méně agresivního lymfomu
  - z CLL, FL, MALTomu...
- roste v LU i extranodálně
  - tonzily, adenoidní tkáň, GIT, kůže, kosti, štítná žláza, mozek
  - neoplastické bb. vzhledu centroblastů a imunoblastů





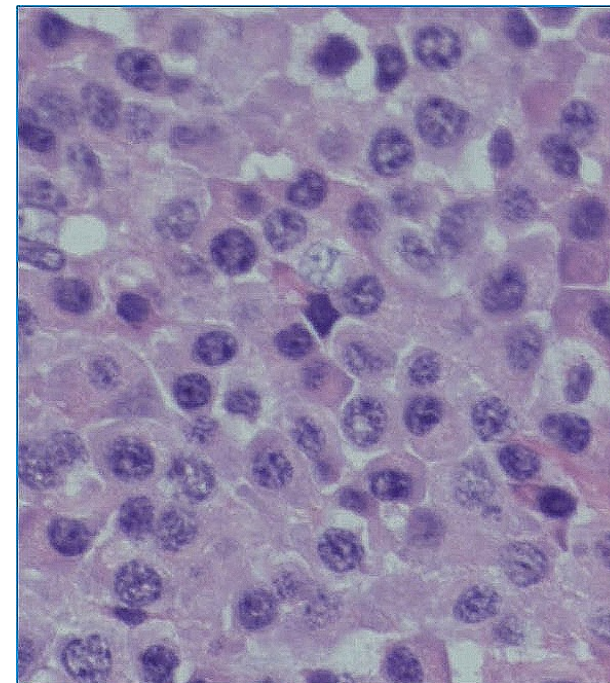
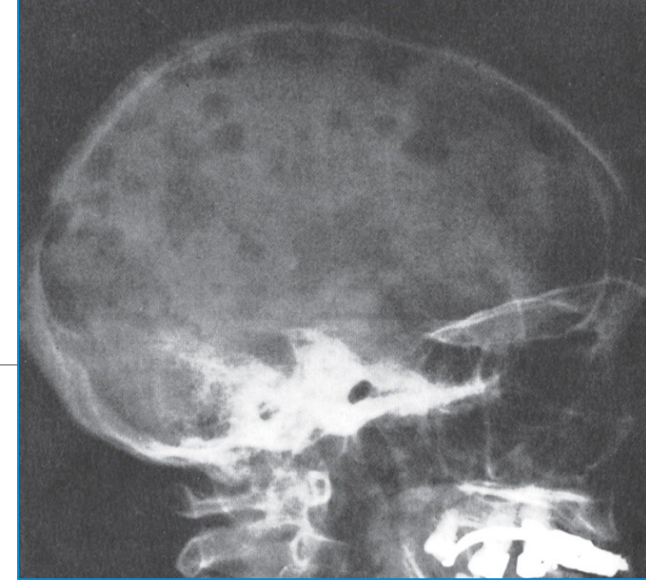
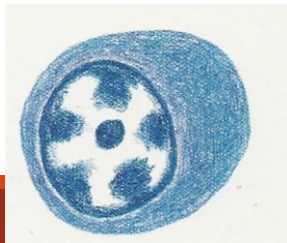
# Burkittův lymfom

- 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.)



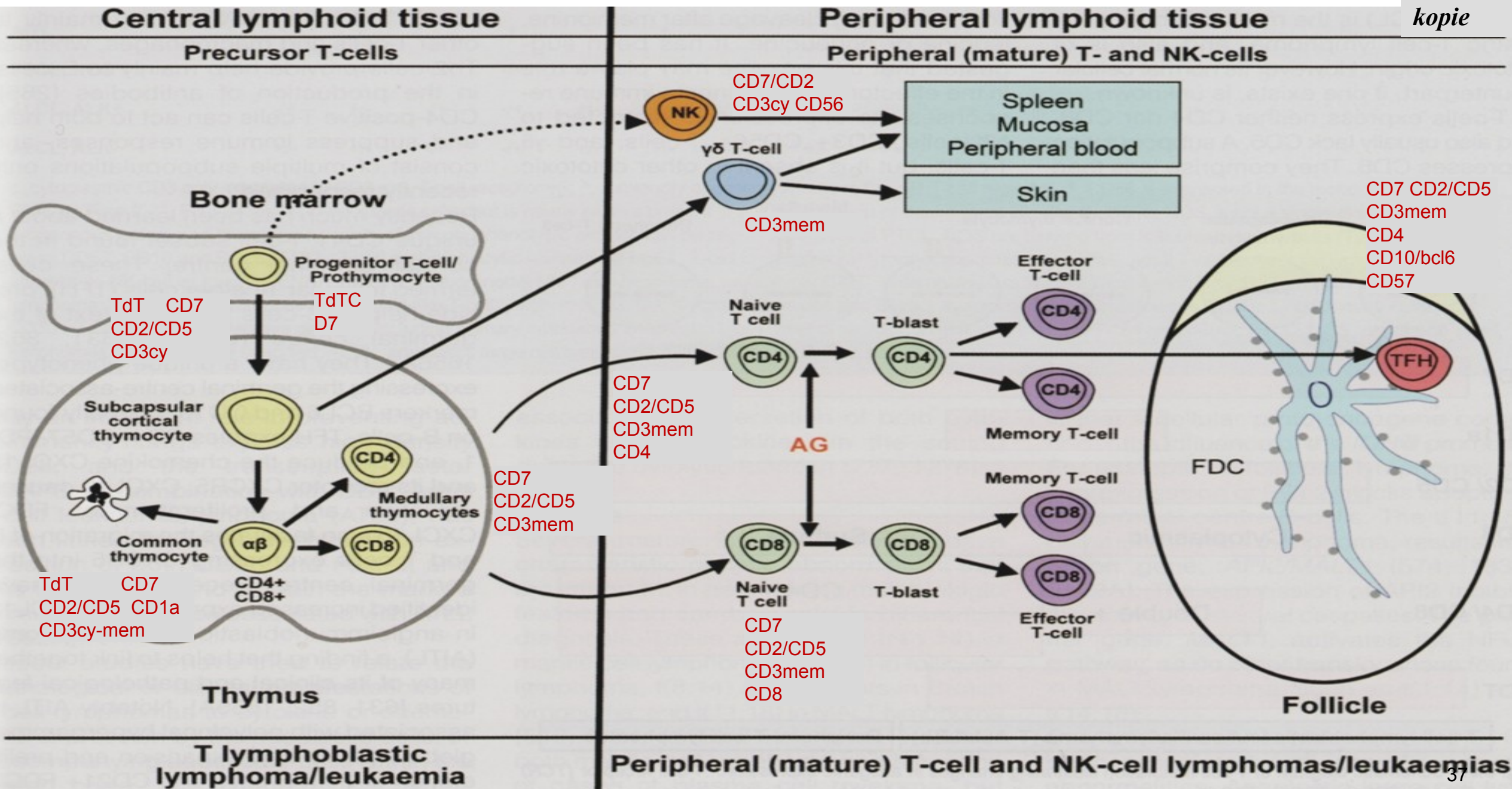
# Plazmocelulární myelom, plazmocytom

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



# LYMFOIDNÍ NÁDORY T – BUNĚČNÉ ZDROJE

kopie



# 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

---

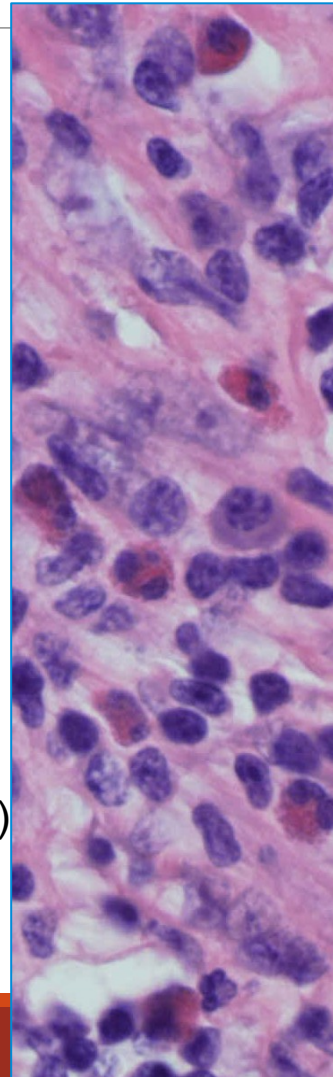
# HODGKINŮV LYMFOM

# Základní charakteristiky HL a NHL

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

# 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 jádérky (jadérko velikosti ly!)
- cytoplazma hojná, světlá
- klasická RS-b. je dvoujaderná (uspořádání 2 jader a nukleolů ~ „**soví oči**“)

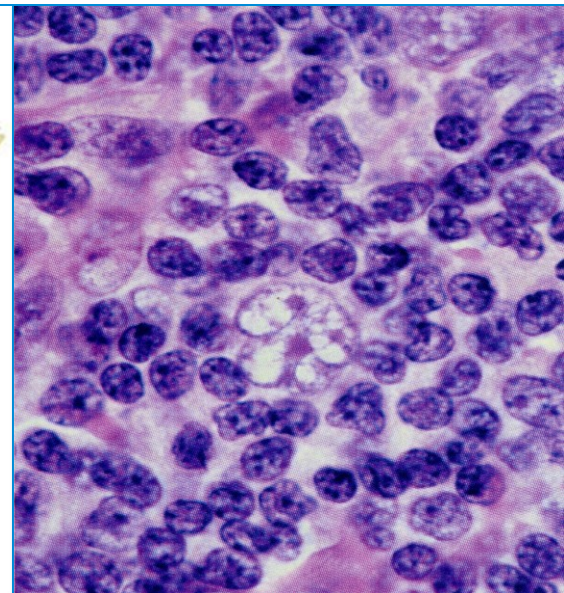
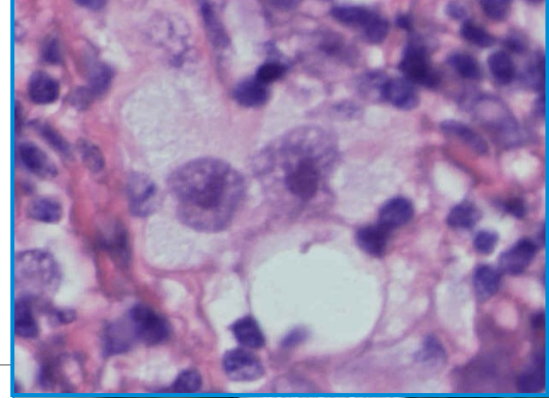
- **dg. důležité varianty RS-bb.:**

- **lakunární buňka**

- cytoplazma sraštělá u jádra → arteficiální lakuna

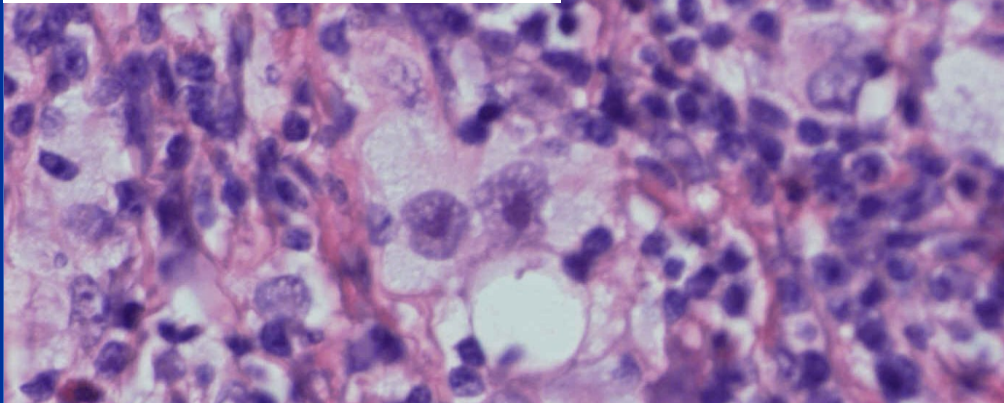
- **lymfocytární a histiocytární, L&H b.**

- jádro ~ popcorn → „popcorn cell“

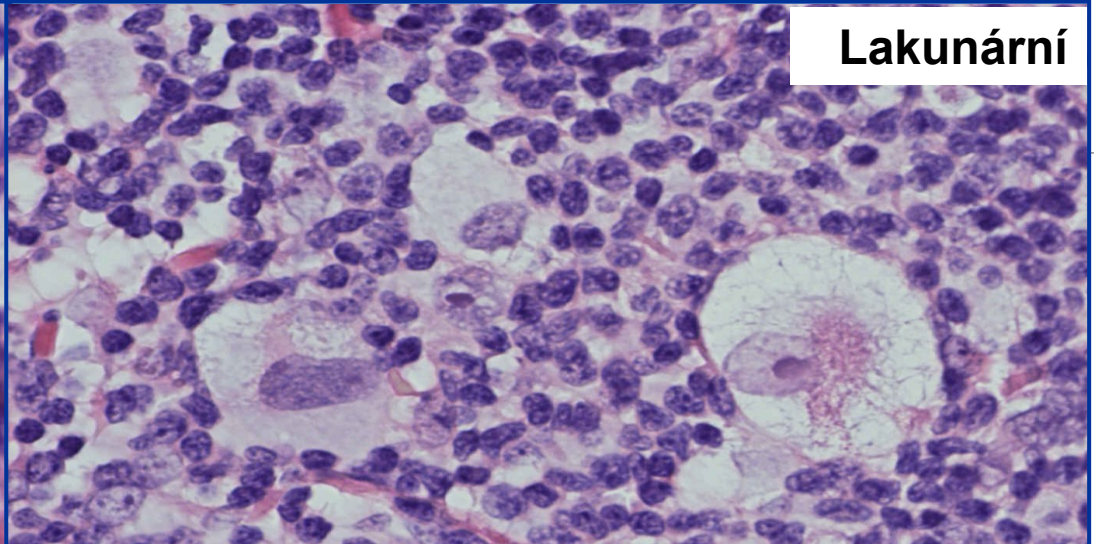




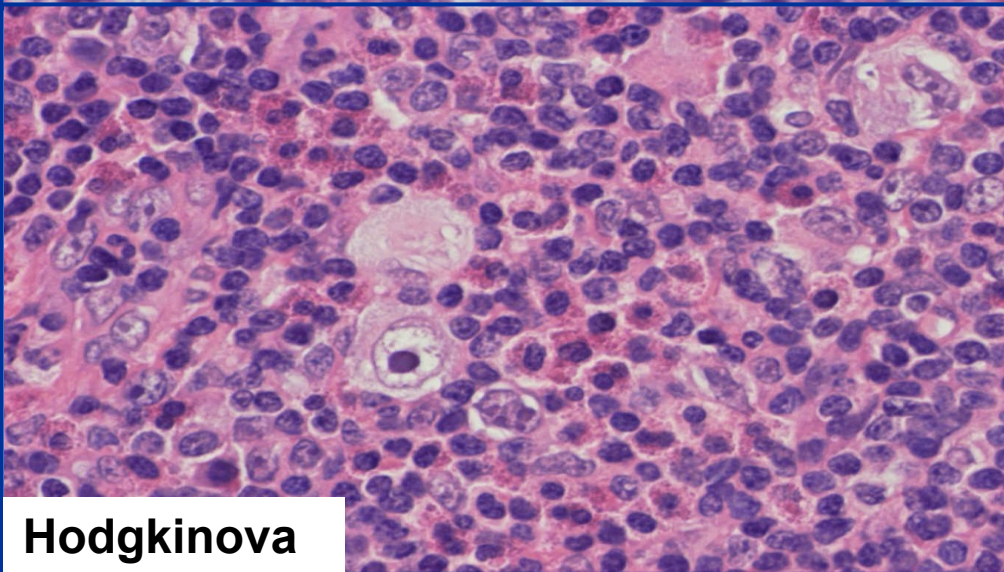
**Reedové-  
Sternbergova**



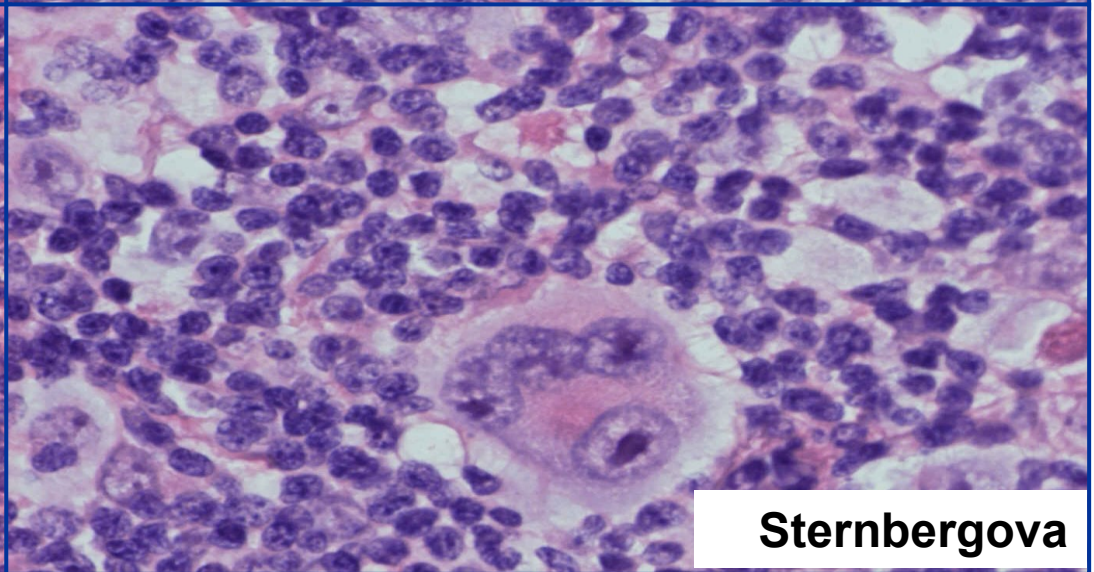
**Lakunární**



**Hodgkinova**

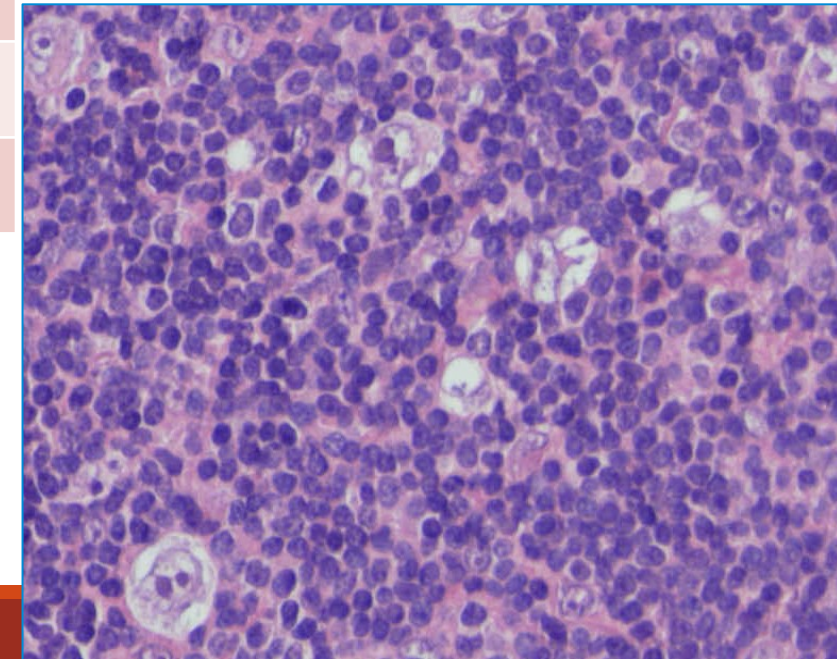
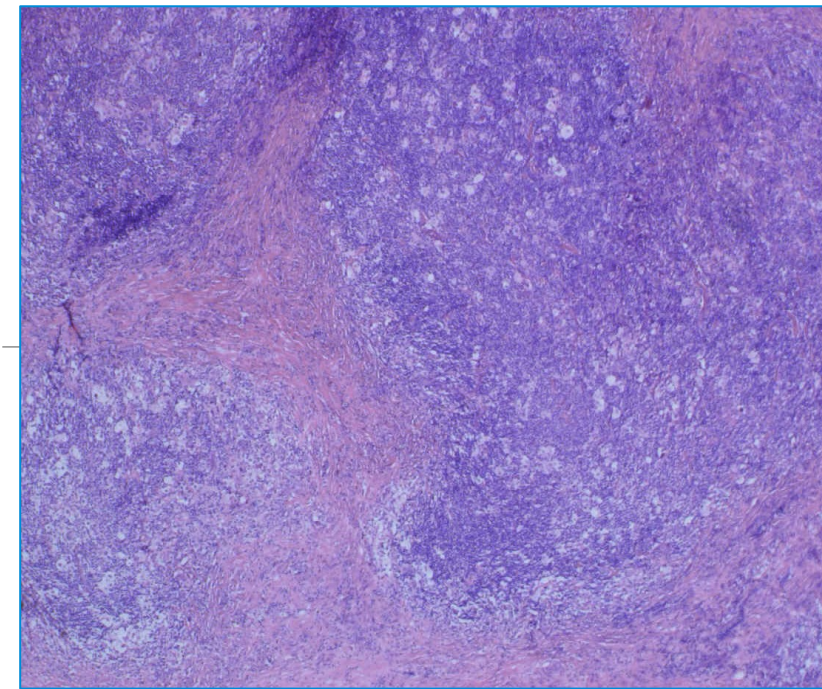


**Sternbergova**



# Hodgkinův lymfom - klasifikace

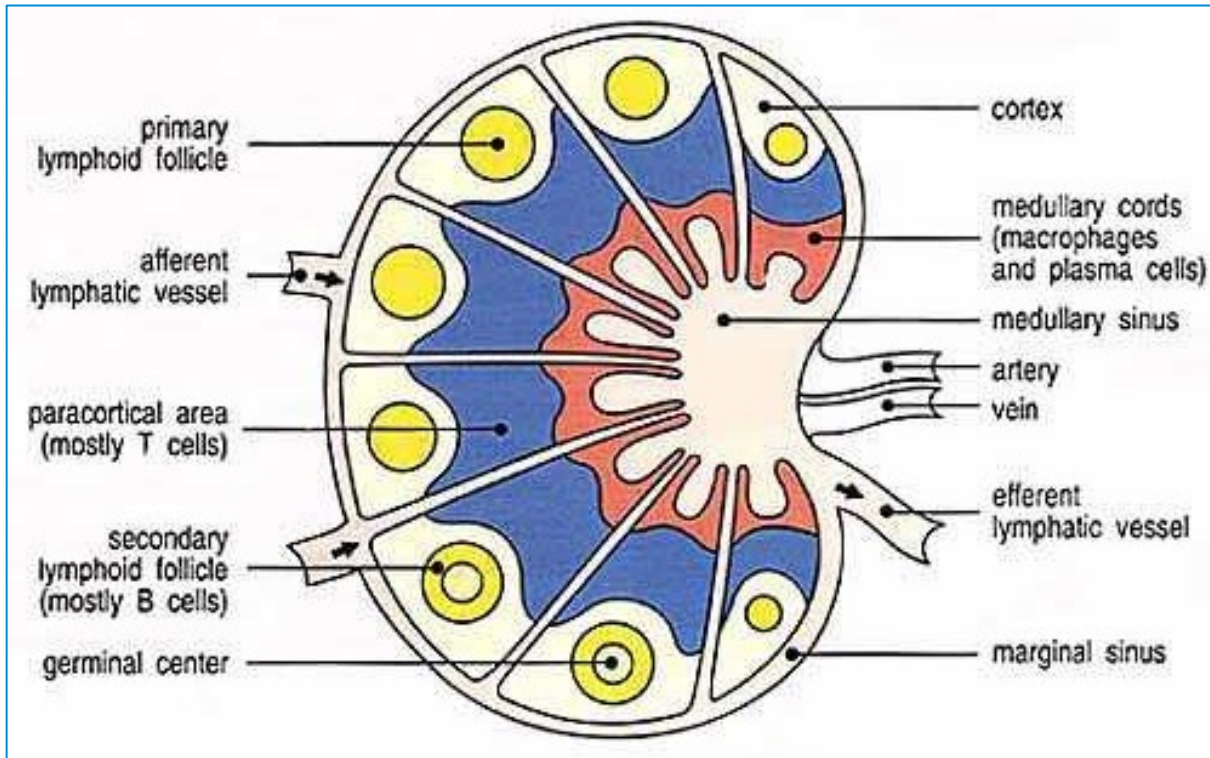
	KLASICKÝ HL	NODULÁRNÍ HL S LYMFOCTÁRNÍ PREDOMINANCÍ
podtypy	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nodulární skleróza</li><li>2. Na lymfocyty bohatý</li><li>3. Smíšená buněčnost</li><li>4. Lymfoctární deplece</li></ol>	-
dg. bb.	<b>RS-</b> a jejich varianty	<b>L&amp;H</b> (popcorn)
imuno	CD15+, CD30+	CD15-, CD30-



---

# REAKTIVNÍ LYMFADENOPATIE

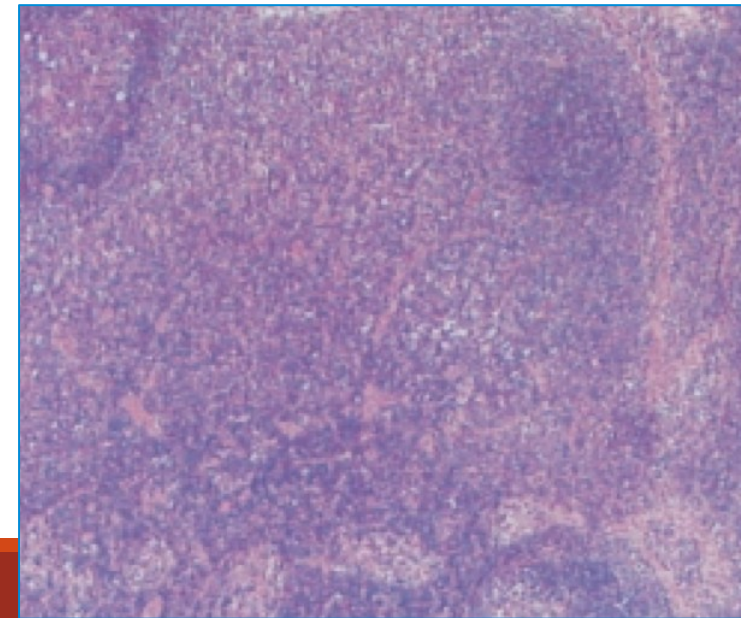
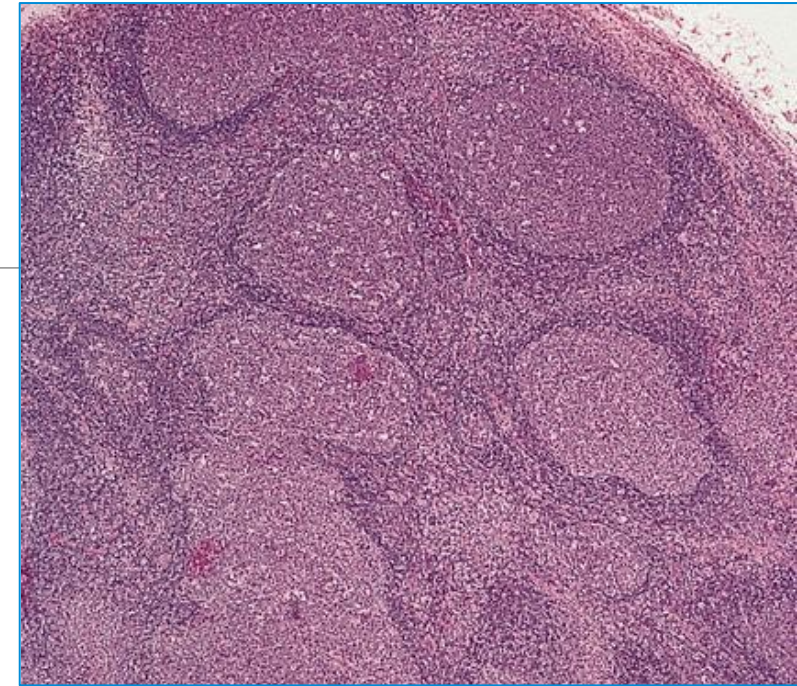
# Reaktivní lymfadenopatie



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

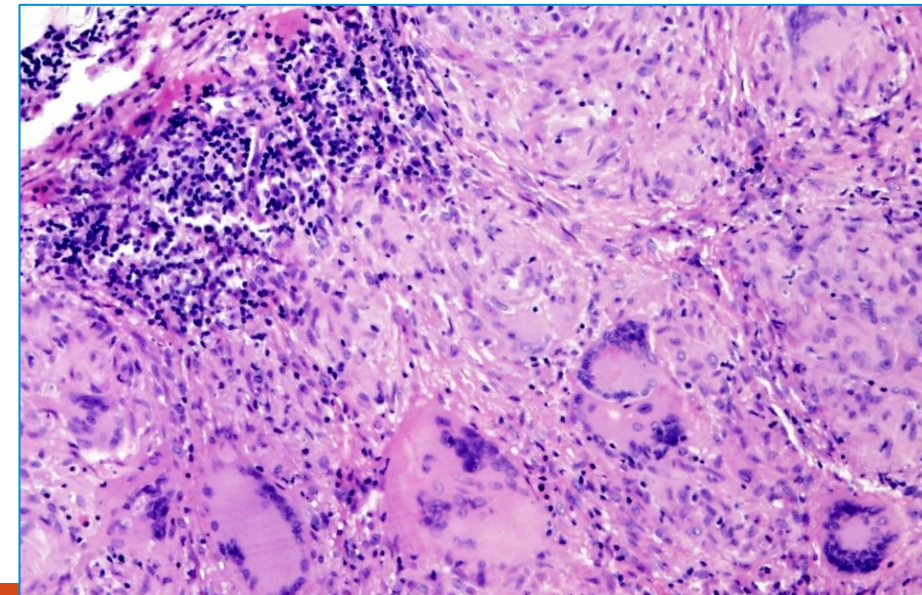
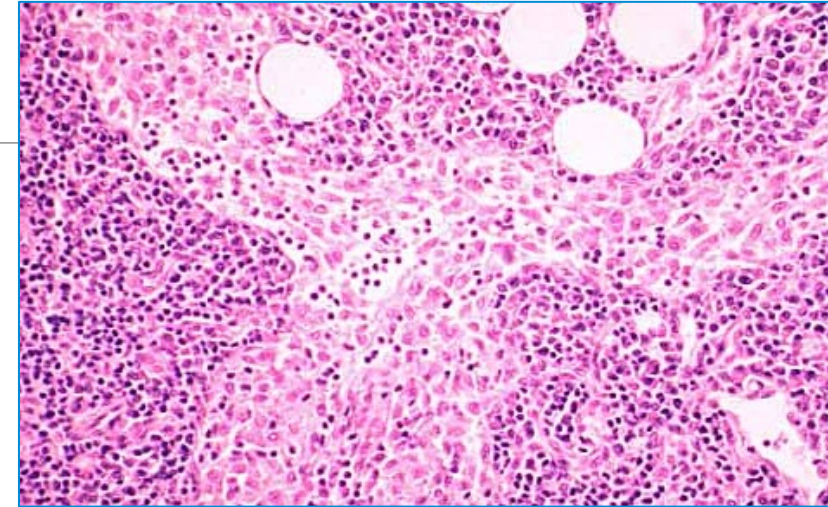
# Reaktivní lymfadenopatie

- 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...



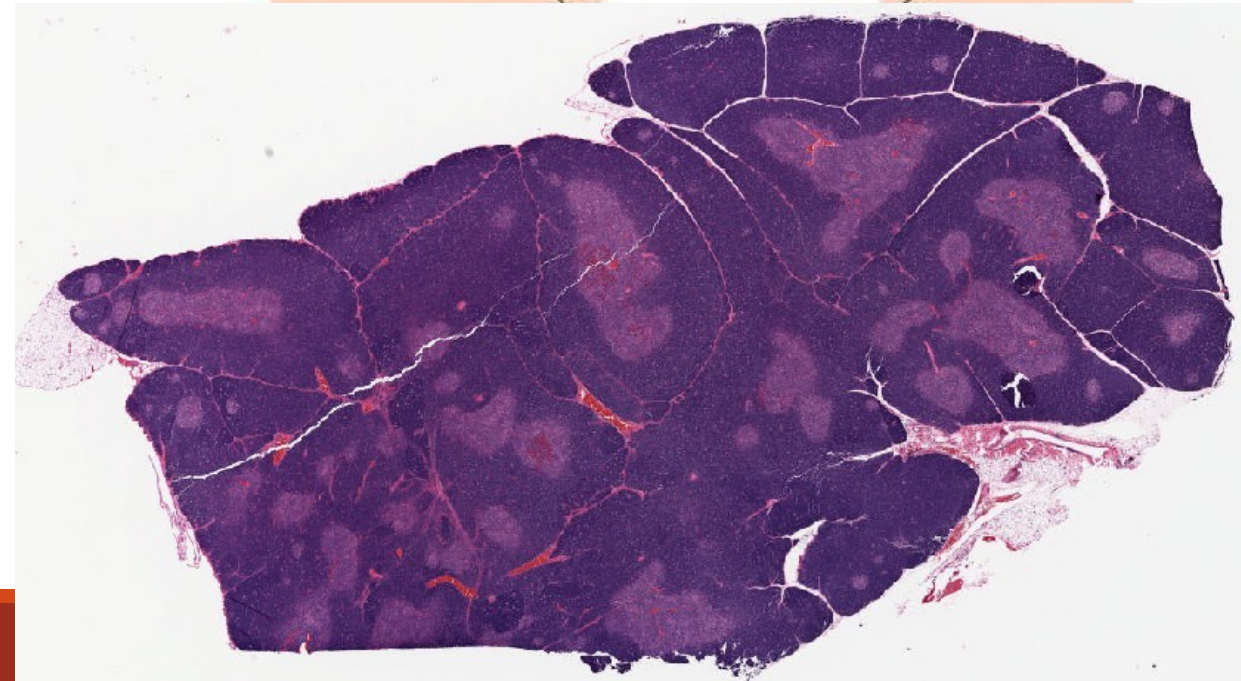
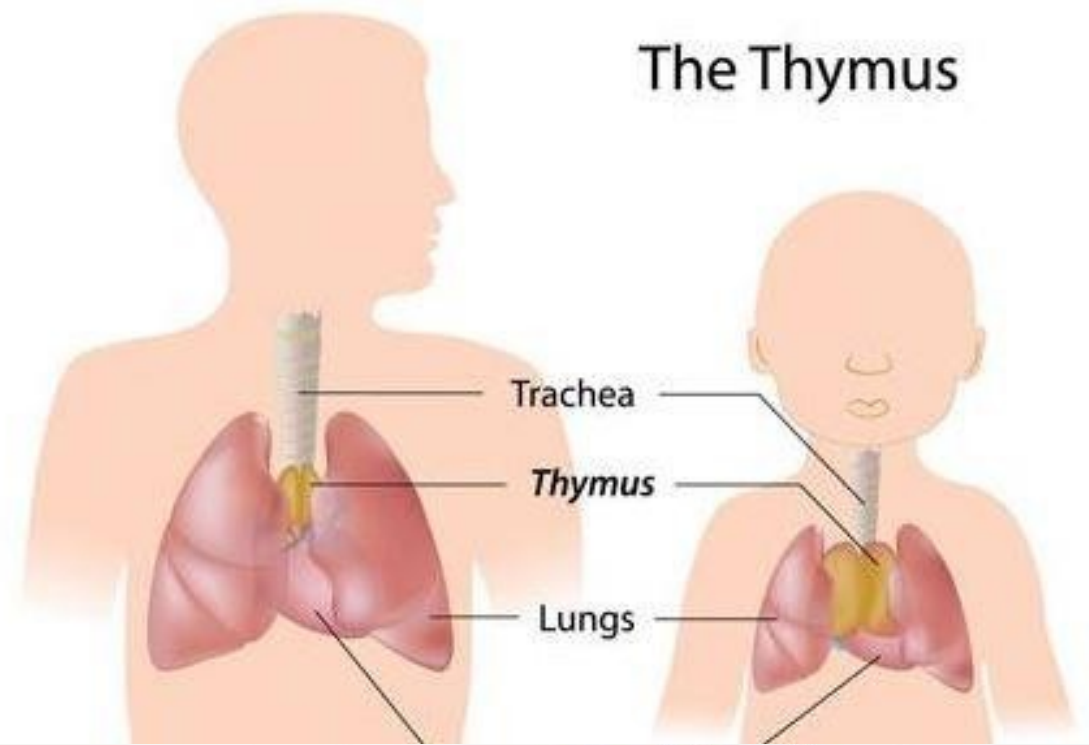
# Reaktivní lymfadenopatie

- 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 (sarkoidóza)



---

# PATOLOGIE THYMU



# nenádorové změny

---

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



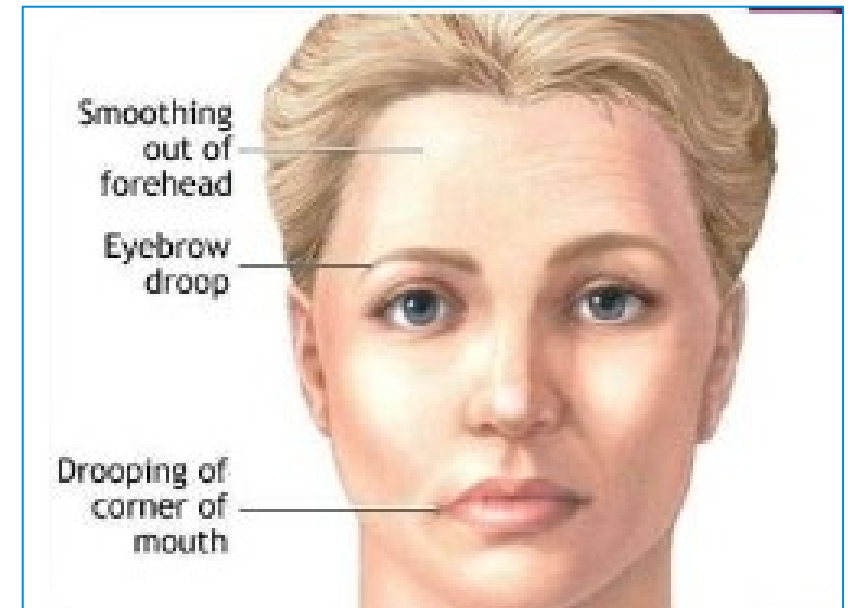
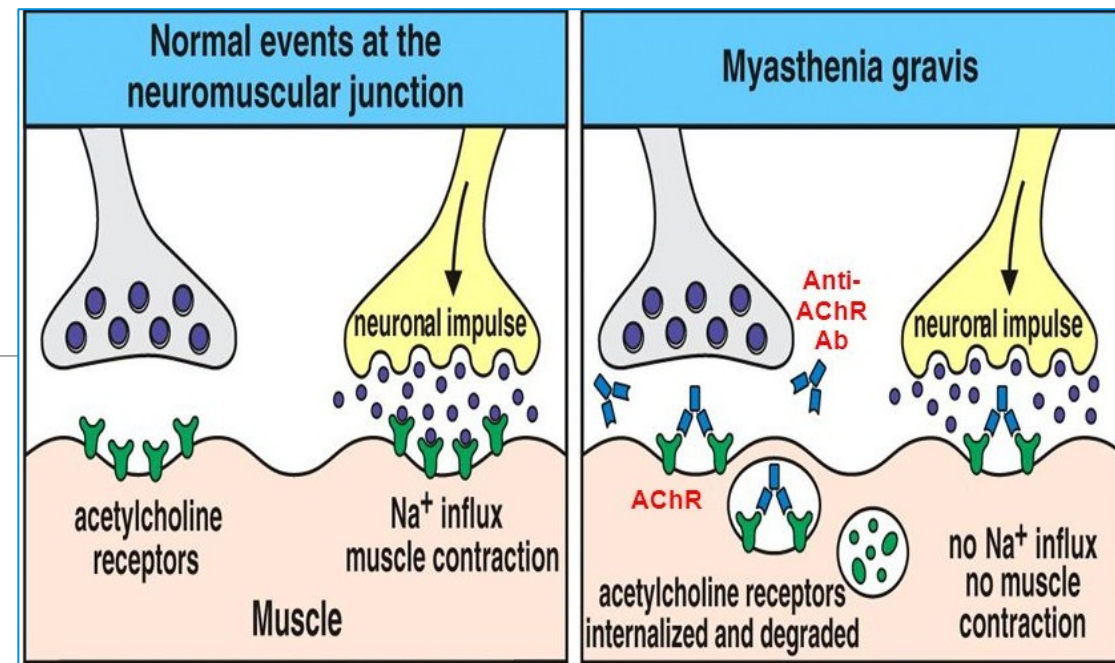
# nádory thymu

---

- **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...

