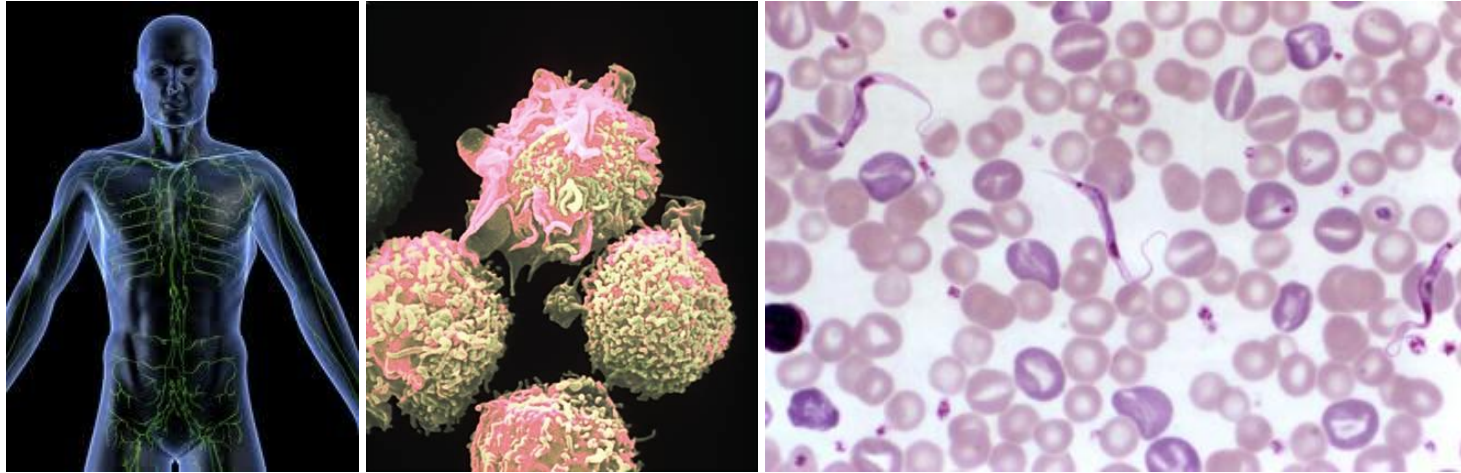


# Základy Hematologie KBB / ZHEM

## **Lekce 6 – Patologie leukocytů nádorového původu Hematologie parazitárních onemocnění**

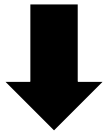


**Radim Vrzal**

*radim.vrzal@upol.cz*

**Katedra buněčné biologie a genetiky, budova 51**

# Začínáme....

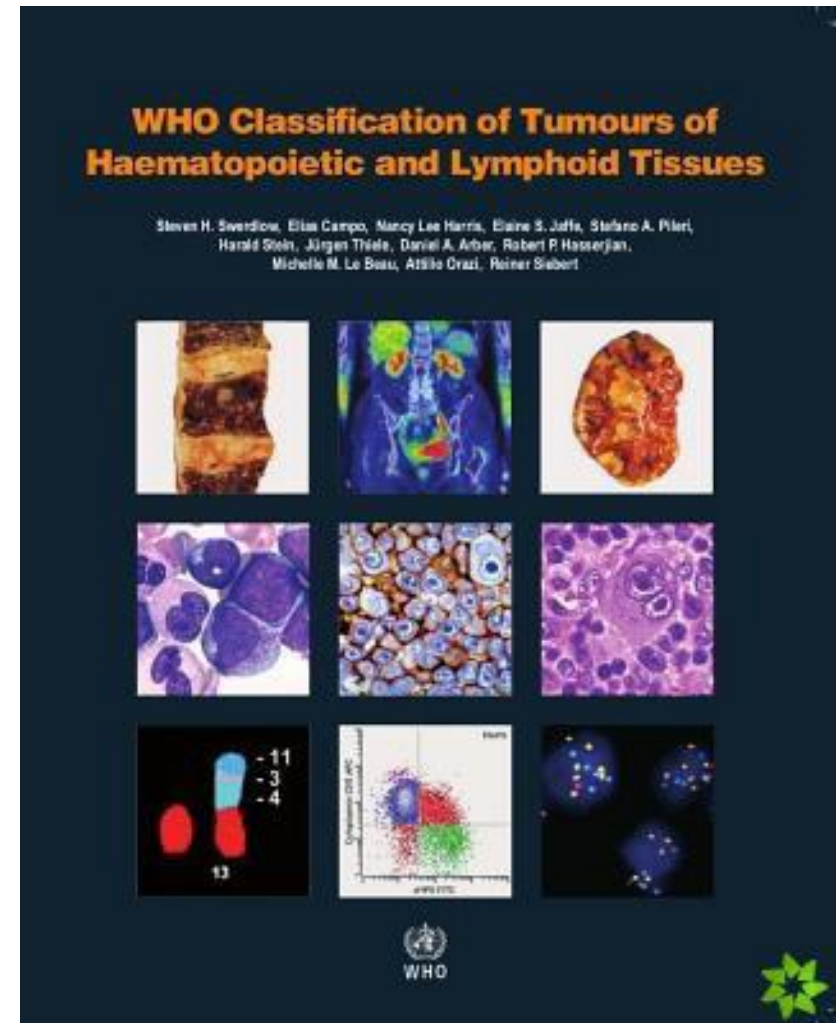


?

**...bloudění bez cíle je destruktivní**

# Klasifikace myeloidních neoplasmů a akutní leukémie dle revize z roku 2016 Světové zdravotnické organizace (WHO)

- Čtvrtá revize (blíží se pátá)
- Zahrnuje klinické znaky, morfolologii, imunofenotypizaci, cytogenetiku, molekulární genetiku
- Ovlivněno nově identifikovanými faktory (nová perspektiva jako diagnostických a prognostických markerů sloužících pochopení patobiologie těchto chorob)
- Zlepšená charakterizace a standardizace morfologických znaků pomáhajících v rozlišení skupin nemocí



## Myeloproliferative neoplasms (MPN)

→ Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL 1*<sup>+</sup>

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

→ Polycythemia vera (PV)

→ Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

→ Essential thrombocythemia (ET)

→ Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

→ Mastocytosis

## Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

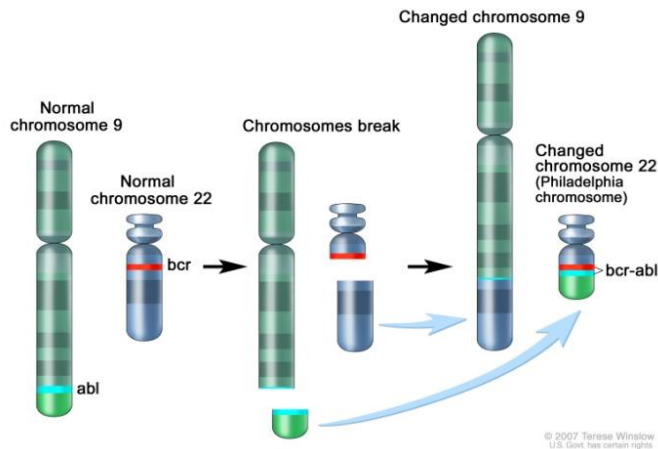
Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

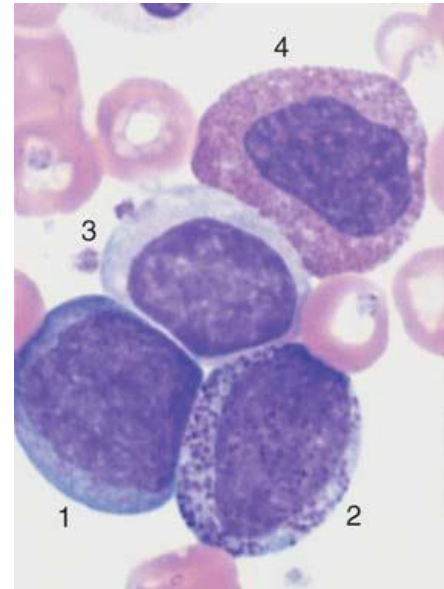
Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

*Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2*

# Chronická myeloidní leukemie (CML), BCR-ABL<sup>+</sup>



- Cytogenetický nále z (~95%) - chromozomová aberace  
(**Filadelfský chromozom**, reciproká t(9;22) → fúzní protein **BCR-ABL**)



1 – myeloblast, 2- promyelocyt, 3- myelocyt s defektní granulací, 4 – nezralý eosinofil

- **Klonální porucha kmenových buněk**

- Incidence 10-20/milion obyvatel - převážně starší 60-ti let

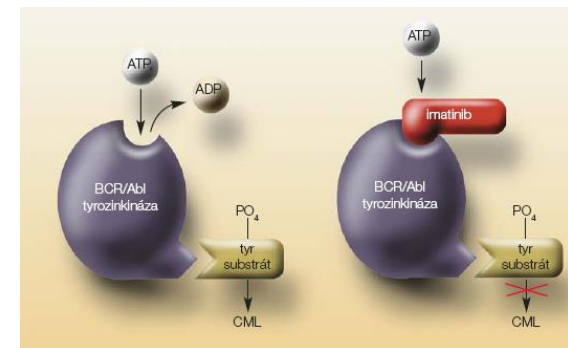
- **Klinická obraz** – únava, úbytek hmotnosti, anemie, splenomegalie

- **Laboratorní nálezy**: leukocytóza (~150 x 10<sup>9</sup>/L) a levý posun v řadě granulocytů, **metamyelocyty a myelocyty tvoří až 50%**, trombocyty

zvýšeny nad 10<sup>12</sup>/L

- **Příčina**: neznámá

- **Léčba** – **Imatinib (Gleevec)** + transplantace kmenových buněk



# Polycythaemia vera (pravá polycytémie)

- Cytogenetický nález (~95%) - mutace V617F v genu JAK2

(Januszova kináza)

- **Klonální porucha kmenových buněk** vedoucích k nadprodukcí hlavně erytrocytů

- Incidence 20-30 (300) /milion obyvatel – medián postižení 60 let (1-2:1 pro muže)

- **Klinická obraz** : bolest hlavy, závratě, slabost, svalový

úbytek, **svědění kůže** zejména po koupeli, splenomegalie,

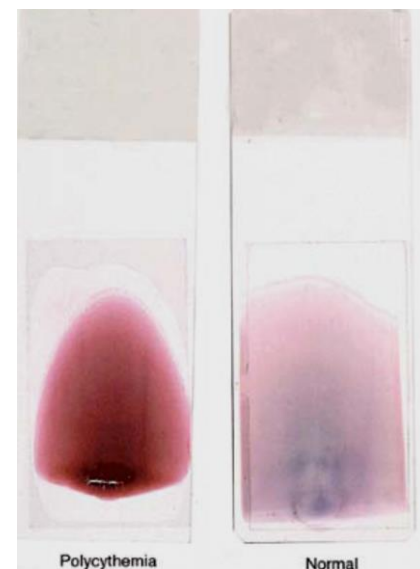
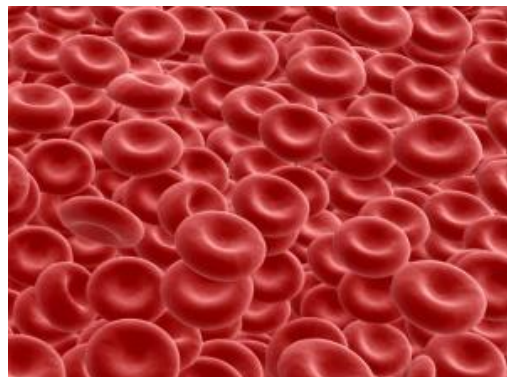
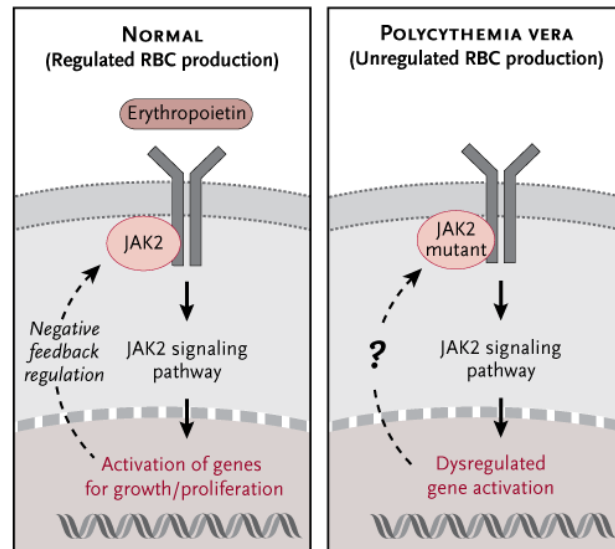
hepatomegalie

- **Laboratorní nález**: hematokrit vyšší

jak 50% / 48% pro Muže/Ženy, mírná

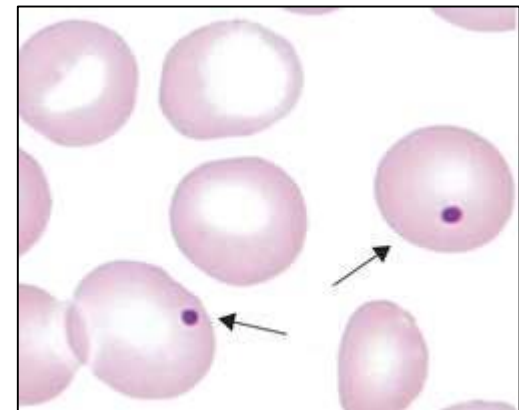
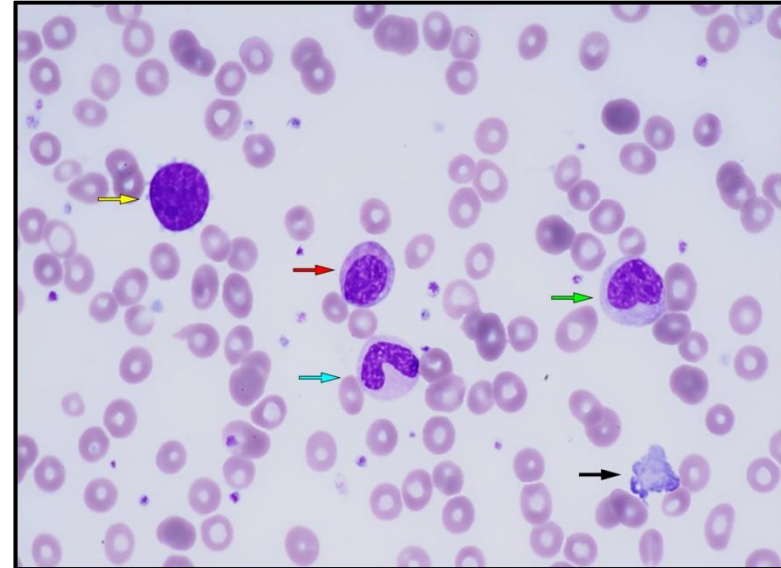
leukocytóza a trombocytóza, **nízká**

**hodnota EPO**



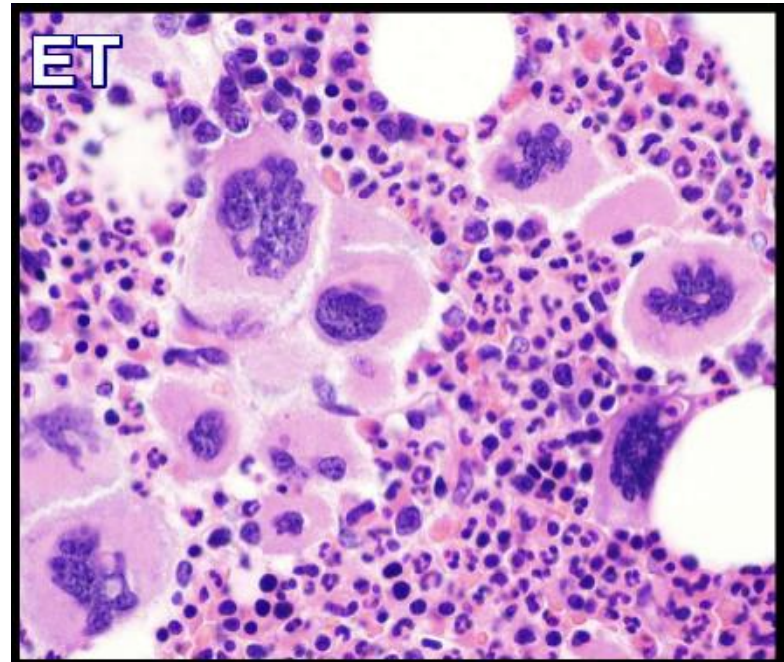
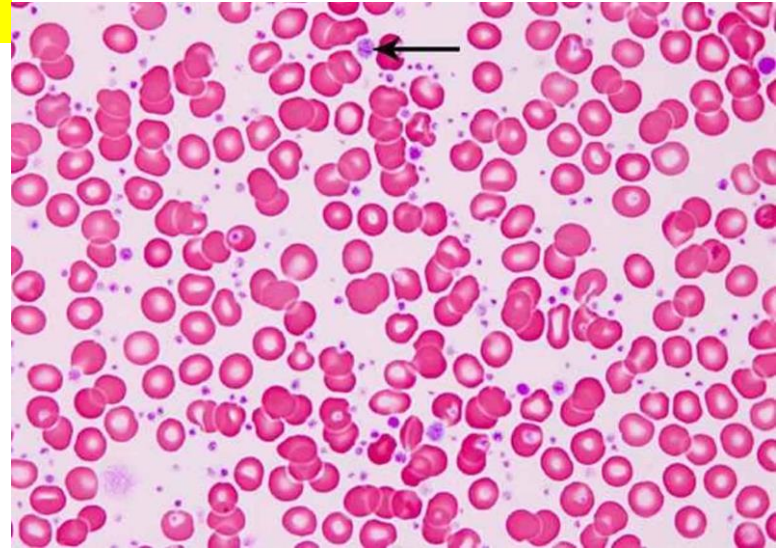
# Primární myelofibróza (PMF)

- **Onemocnění krvetvorné buňky** vedoucí ke zvýšené megakaryopoéze a myelopoéze
- 5-15/milion, diagnóza 50-70let
- **Klinický obraz:** 1/3 – žádné potíže, anemický syndrom, váhový úbytek, pocení, bolesti krku
- **Laboratorní výsledky:** posun doleva v bílých krvinkách s přítomností erytroblastů, až u 50% mutace V617F JAK2 genu, poikilocytóza, **Howell-Jollyho** tělíčka v často polychromatických erythrocytech



# Esenciální trombocytémie (ET)

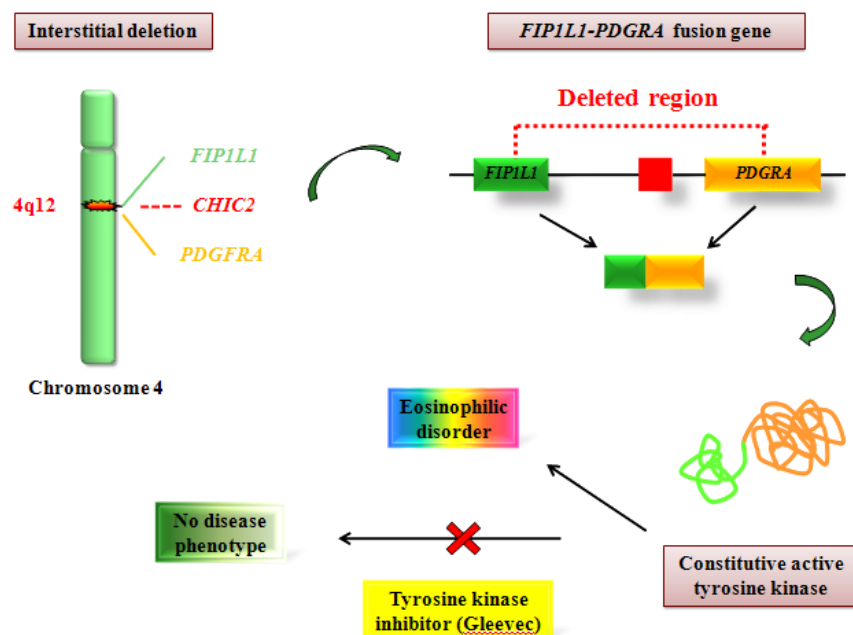
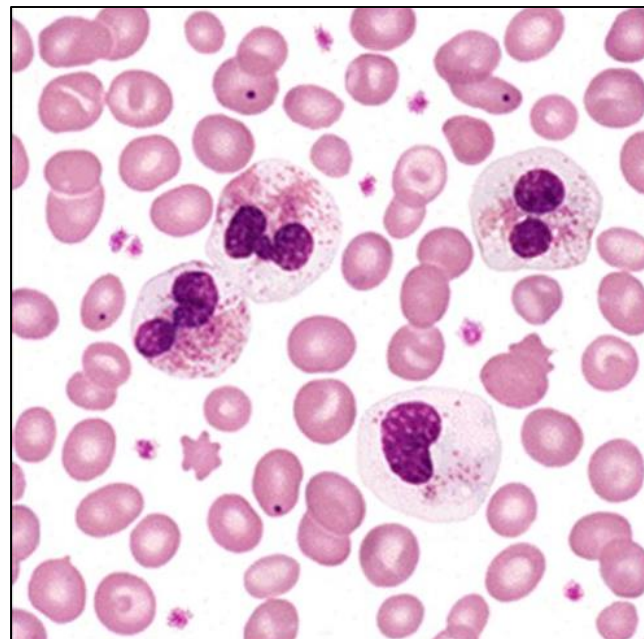
- **Klonální proliferace megakaryocytů**
- Incidence 15-25/milion obyvatel – doba onemocnění 50-60let
- **Klinický obraz**: majorita bez potíží v době diagnózy – **krvácení/trombóza**, normální nález
- **Laboratorní výsledky**: počet trombocytů často více jak  $700 \times 10^9/L$ , mutace V617F v genu JAK2 (až u 50% s ET), výrazná anisocytóza trombocytů s úlomky megakaryocytů, v **aspirátu kostní dřeně- zmnožené megakaryocyty**





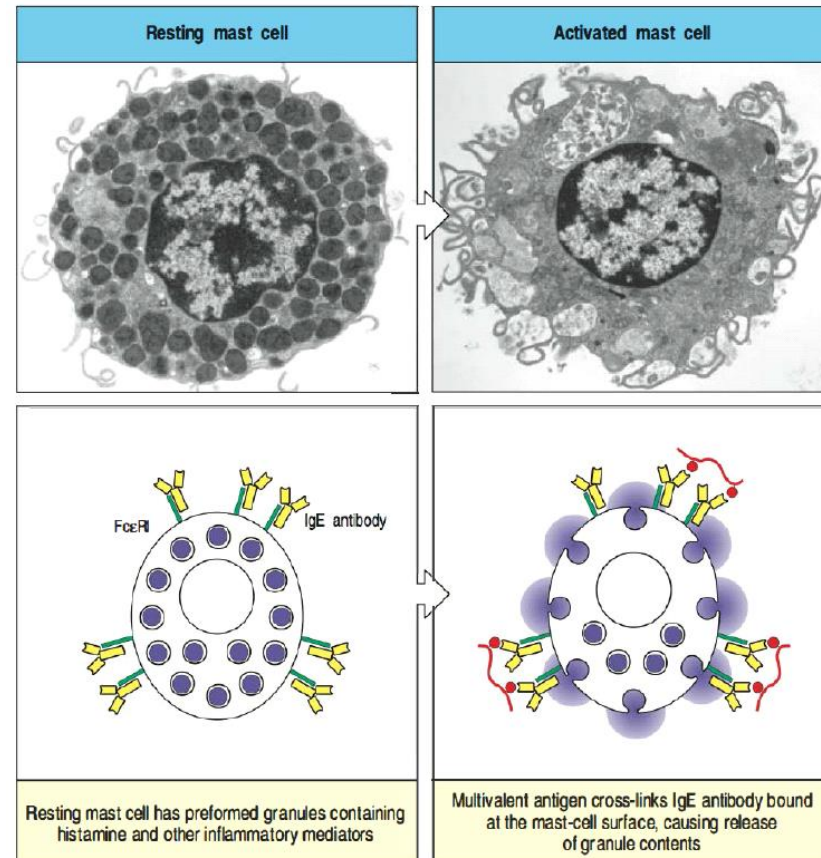
# Chronická eozinofilní leukemie

- + krevní malignity s eozinofilií – spojené s geny – PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
- Vzácná onemocnění
- Klinický obraz: zpočátku asymptomatické, později slabost, zvýšená teplota, pocení, dušnost
- Laboratorní nález: u chronické eozinofilní leukemie – **eozinofilů přes  $1.5 \times 10^9/L$**  - (hypo/hypersegmentace jader, vakuolizace cytoplazmy, **zvýšená hladina tryptázy**)



# Mastocytóza

- **Nádorová proliferace mastocytů**
- Výskyt vzácný
- **Klinický obraz**: hubnutí, **horečka, pocení**, u poloviny nemocných kožní postižení (urtikaria, pigmentové léze)
- **Laboratorní výsledky**: někdy mírná leukocytóza s eozinofilií, **zvýšená hladina sérové tryptázy**
- Biopsie = denzní dobře ohraničené infiltráty mastocytů, cytochemicky jsou pozitivní na naftyl-ASD-chloracetát esterázu



## Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

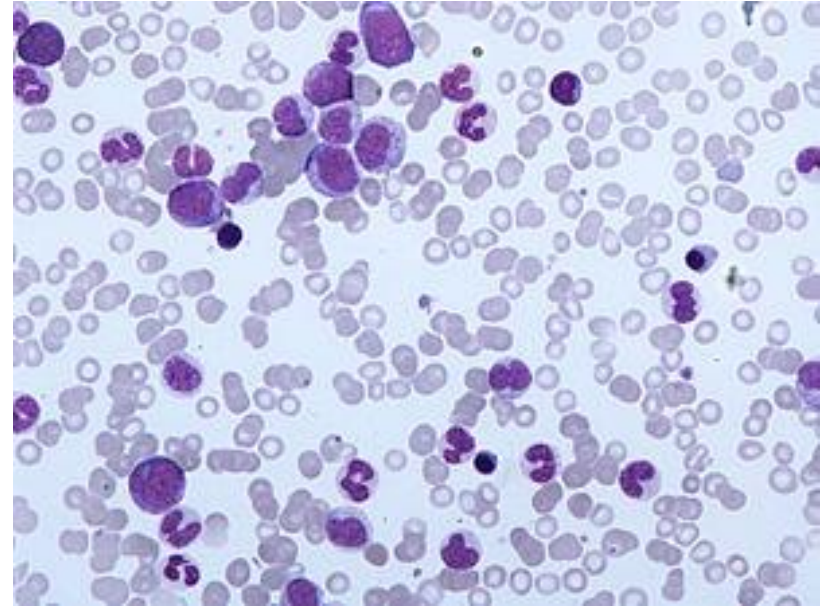
- Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
- Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), *BCR-ABL1*<sup>-</sup>
- Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
- MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)
- MDS/MPN, unclassifiable

## → Myelodysplastic syndromes (MDS)

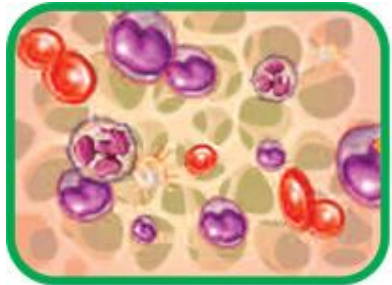
- MDS with single lineage dysplasia
- MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
  - MDS-RS and single lineage dysplasia
  - MDS-RS and multilineage dysplasia
- MDS with multilineage dysplasia
- MDS with excess blasts
- MDS with isolated del(5q)
- MDS, unclassifiable

# Chronická myelomonocytární leukemie (CMML)

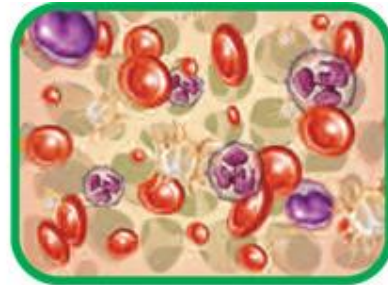
- **Klonální onemocnění typické** perzistující monocytózou s přesahem  $10^9/L$
- 15-35/milion, starší osoby kolem 70 let
- **Klinický obraz**: nespecifické potíže (váhový úbytek, pocení, zvýšená teplota), splenomegalie
- **Laboratorní nález**: leukocytóza, podíl zralých monocytů nad 10%



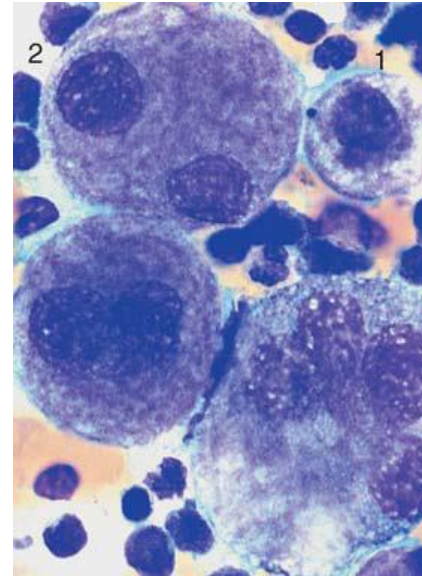
# Myeolodysplasie / Myelodysplastický syndrom(MDS)



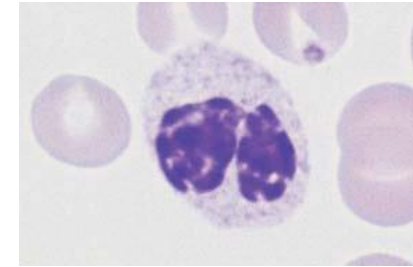
Bone marrow in a person with MDS



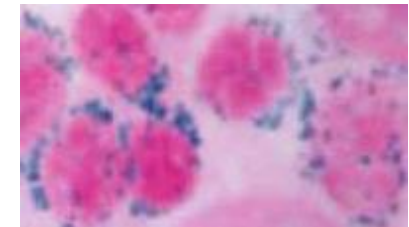
Healthy bone marrow



1-malé megakaryocyty,  
2- mnohočetná  
jednoduchá jádra



pseudo Pelger-Huet



sideroblasty

- Skupina heterogenní **klonálních** poruch charakteristická jednou či více cytopeniemi
- U osob nad 60 let - incidence 200-500/milion
- **Klinický obraz:** dán typem cytopenie (únava, krvácení, vracející se infekce)
- Po letech nedostatečnosti kostní dřeně dochází k nárůstu počtu blastů až k leukocytose
- Expozice záření, chemoterapeutikům, benzenu = **rizikové faktory**
- **Léčba** – podpůrná – Azacitidine (hypometylace)

- Krevní stěr – morfologické abnormality (**pseudo Pelger-Huet**)
- Dřeň – malé megakaryocyty, kruhové **sideroblasty**



# Akutní leukémie

## Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

*Provisional entity: AML with BCR-ABL1*

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

*Provisional entity: AML with mutated RUNX1*

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

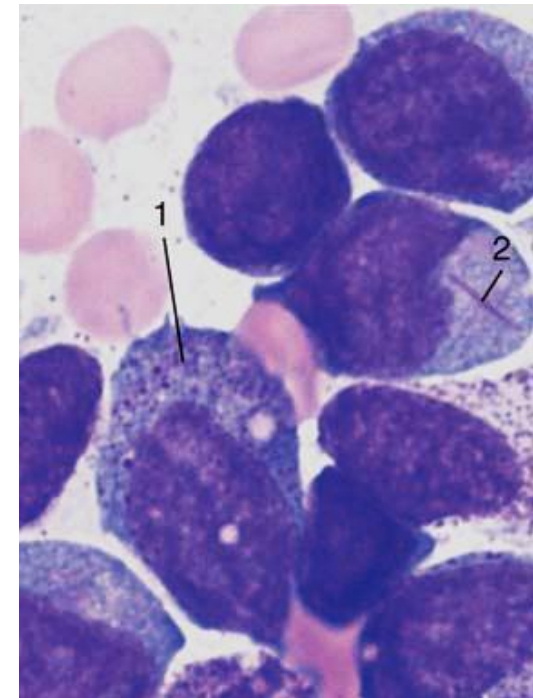
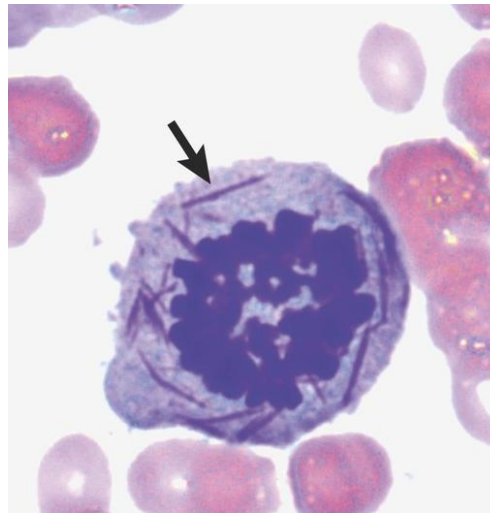
Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

# Akutní myeloidní leukémie (AML)

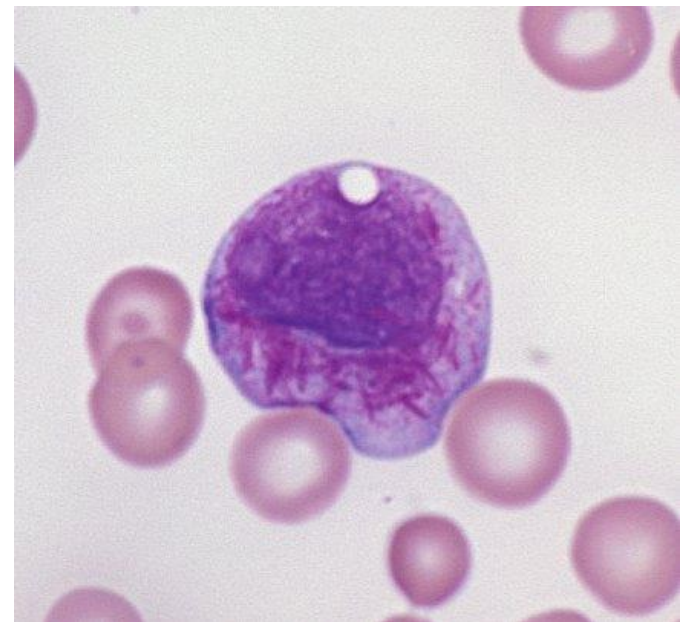
- **Maligní transformace hematopoetické kmenové buňky na blasty** (všech směrů)
  - akumulace klonů v organismu zejména v kostní dřeni
- Nejčastěji u starších 60 let, incidence 20-30/1 milion u mladších, 150/milion u osob nad 65 let
- **Klinický obraz:** infekce, narušení hojení ran, anemie, krvácení kožní a slizniční
- Typický nález **Auerových tyčí** vznikajících agregací granul
- Dřívější klasifikace FAB nahrazena cytogenetickými vyšetřeními
- závislé na B6, Pyridoxal kinase inhibitory?



1 – granula, 2- Auerova tělíska

# Akutní promyelocytární leukémie (APL)

- Častý subtyp AML – **specifická genetická změna = t(15;17) – RAR $\alpha$  + PML** → zastavení vyžívání na úrovni promyelocytů
- Urgentní stav = riziko rychlého rozvoje krvácení
- 5-15% všech AML, medián diagnózy = 45 let
- **Klinický obraz:** krvácení a to i intracerebrální; pancytopenie s koagulopatií
- Auerovy tyče se vyskytují v černých svazečkách (**faggot cells**)





# Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)

## Acute leukemias of ambiguous lineage

Acute undifferentiated leukemia

Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

MPAL with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

MPAL, B/myeloid, NOS

MPAL, T/myeloid, NOS

## B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

*Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1–like*

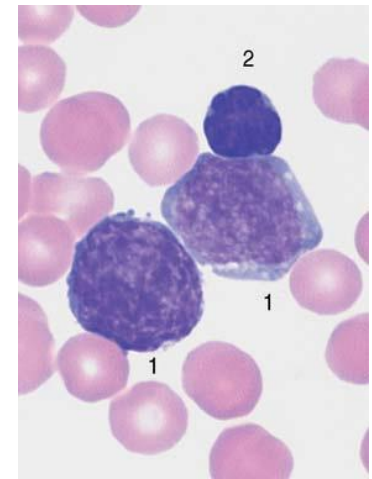
*Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21*

## T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

*Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia*

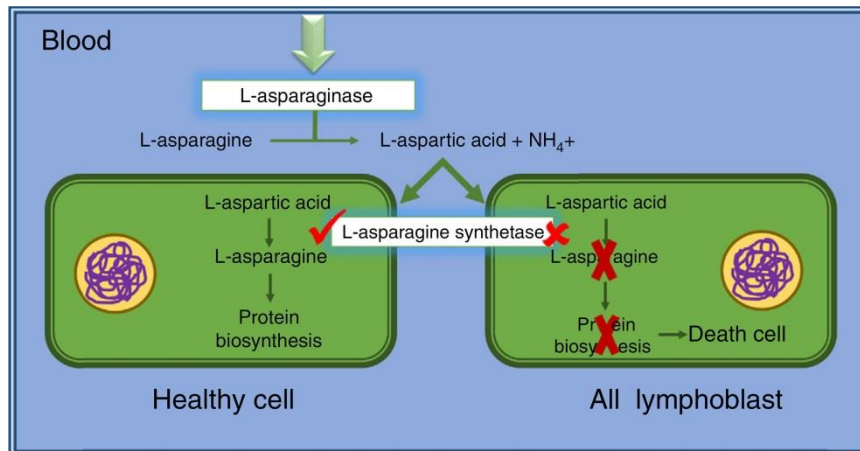
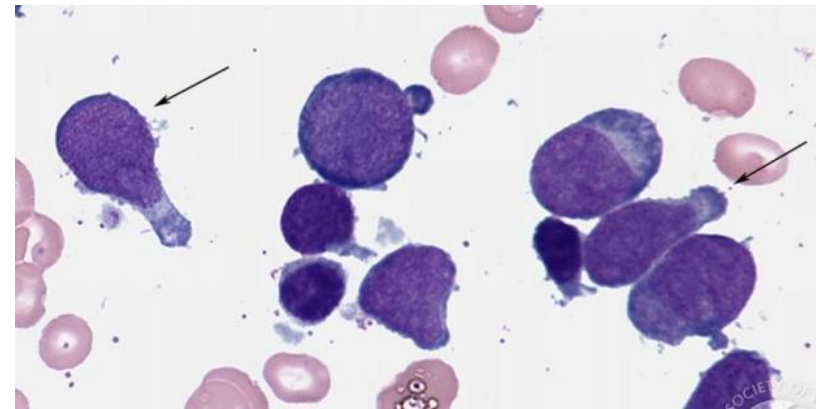
*Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma*

# Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)



1 – blasty  
2 – lymfocyty v ALL

- Skupina hematologických neoplasmů vznikajících maligní transformací hematopoetické kmenové buňky
- **Postihuje děti (3-5 let; 30/1milion)** a starší 50 let
- **Klinický obraz:** Anemie (bledá kůže), neutropenie (infekce), trombocytopenie (krvácení z dásní); leukocytóza a zmnožení blastů
- Společné znaky – menší buněčné jádro, hustší chromatinová struktura, šedivá konzistence, **hand-mirror cells**, většina ALL má chromozomovou aberaci



-Léčba – kortikosteroidy, vinkristin, **asparaginasa**/  
antracyklin

## Neoplazmy z vyvrálých B-buněk

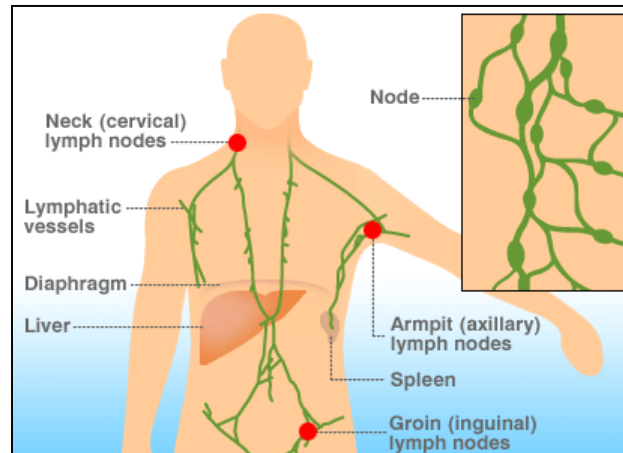
- Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
- B-cell prolymphocytic leukemia
- Splenic marginal zone lymphoma
- Hairy cell leukemia
- Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable*
- Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma\**
- Hairy cell leukemia-variant\**
- Lymphoplasmacytic lymphoma
- Waldenström macroglobulinemia
- Heavy chain diseases
- Alpha heavy chain disease
- Gamma heavy chain disease
- Mu heavy chain disease
- Plasma cell myeloma
- Solitary plasmacytoma of bone
- Extraosseous plasmacytoma
- Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
- Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
- Pediatric type nodal MZL*
- Follicular lymphoma
- Pediatric type follicular lymphoma*
- Primary cutaneous follicle center lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified
- T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
- DLBCL associated with chronic inflammation*
- Epstein-Barr virus (EBV)<sup>+</sup> DLBCL of the elderly*
- Lymphomatoid granulomatosis
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
- Primary cutaneous DLBCL, leg type*
- ALK<sup>+</sup> large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Primary effusion lymphoma
- Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric*
- Castleman disease*
- Burkitt lymphoma
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma*
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

### Hodgkin Lymphoma

- Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
- Classical Hodgkin lymphoma
  - Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
  - Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
  - Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
  - Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

# Maligní lymfomy

NHL



- Klasifikace dle WHO z roku 2008

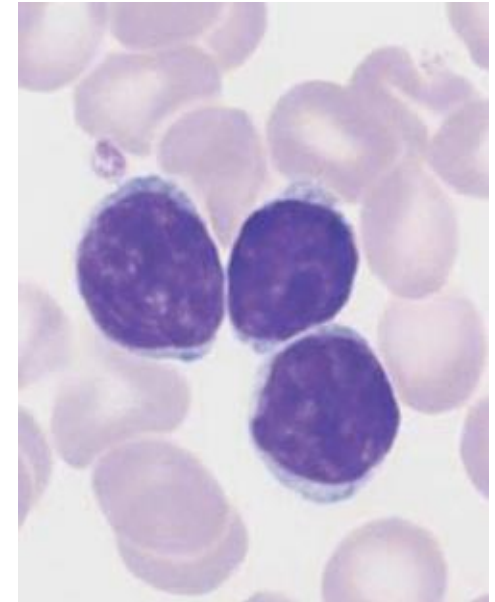
## Neoplazmy z vyvrálých T-/NK-buněk

- T-cell prolymphocytic leukemia
- T-cell large granular lymphocytic leukemia
- Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells\*
- Aggressive NK cell leukemia
- Systemic EBV<sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disease of childhood*
- (associated with chronic active EBV infection)*
- Hydroa vacciniforme-like lymphoma*
- Adult T-cell leukemia/ lymphoma
- Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Mycosis fungoides
- Sézary syndrome
- Primary cutaneous CD30<sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorder
- Lymphomatoid papulosis
- Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma
- Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cell lymphoma\**
- Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma*
- Primary cutaneous small/medium CD4<sup>+</sup> T-cell lymphoma\**
- Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK<sup>+</sup>
- Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK<sup>-</sup>\**

# Chronické lymfoproliferativní stavy

## Chronická lymfocytární leukemie (CLL; chronický lymfadenom)

- leukemie starších lidí, postihuje převážně muže
- malé, **monoklonální**, vyzrálé vypadající lymfocyty
- jaderný chromatin hrubý a hustý. Úzká vrstva basofilní cytoplasmy neobsahuje granula.
- 95% vykazuje fenotyp B-buněk, zbytek T-buněk
- většina CLL má chromozomovou aberaci
- **Klinický obraz: zvětšení lymfatických uzlin, lymfocytosa** (>20 000/ $\mu$ l); později i anemie, splenomegalie, hepatomegalie, podlitiny v důsledku trombocytopenie
- **Léčba**: - zmírnění symptomů
  - v časných stádiích stabilní i několik let
  - v pokročilých stádiích mírná chemoterapie (Chlorambucil)



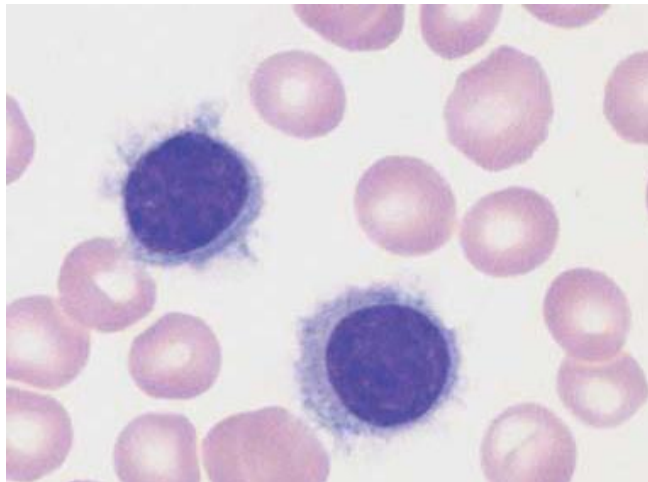
Lymfocyty v CLL



# Chronické lymfoproliferativní stavy

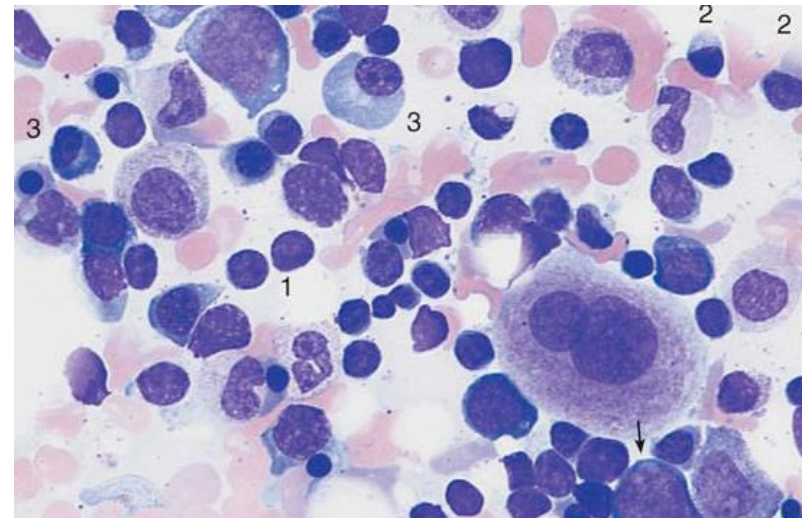
## Vlasato-buněčná leukemie (hairy cell leukemia, HCL)

- nezvyklá lymfoproliferativní porucha B-buněk
- postihuje převážně muže (5:1)
- patogenese neznámá, netečný průběh
- exprese markerů pozdního vývoje B-lymfocytů
- **Klinický obraz:** - malátnost se splenomegalií, únava, pancytopenii → časté infekce
- i přes název leukemie – cca 20% pacientů má leukocytosu
- **Léčba:** chemoterapie založená na purinových analogích, IFN, splenektomie



# Waldenstrómová makroglobulinemie (WM) / Lymfoplazmocytní lymfom (LPL)

- lymfoproliferativní onemocnění jako následek nádorové transformace lymfocytů, plazmocytů
- Medián při diagnóze – 60 let
- Klinický obraz: únavový syndrom, nebolestivé zvětšení uzlin
- Sekrece **paraproteinu**, pokud IgM → WM → **Hyperviskozita** (závrať, vizuální poruchy, krvácení z mukózních membrán)
- Krevní stěr může ukazovat atypické lymfocyty
- Léčba – hyperviskozitu plazmaferézou, chlorambucil, kombinovaná imunoterapie



Kostni dřeň u imunocytomu (1- infiltrace lymfocyty, 2 – plasmacytoidní lymfocyty, 3- plasmatické buňky), šipka = prekurzory Ery

# Myelom plasmatické buňky / Monoklonální Gamapatie (Hypergamaglobulinemie) / plasmocytom / Mnohočetný myelon

- 1840, moč pacienta po povaření neprůsvitná (Bence Jones)
- 1873 – poprvé označení MM
- 1900 – spojení mezi plasmatickou buňkou, MM a Bence-Jonesovým proteinem v moči

**MM** – zhoubný nádor B-lymfocytů (plasmocytů)

- 75% genetická abnormalita genu pro IGH, 50% delece chromosomu 13
- klinický obraz – bolest kostí, anemie, infekce, renální selhání  
(CRAB – **c**alcium elevation in the blood

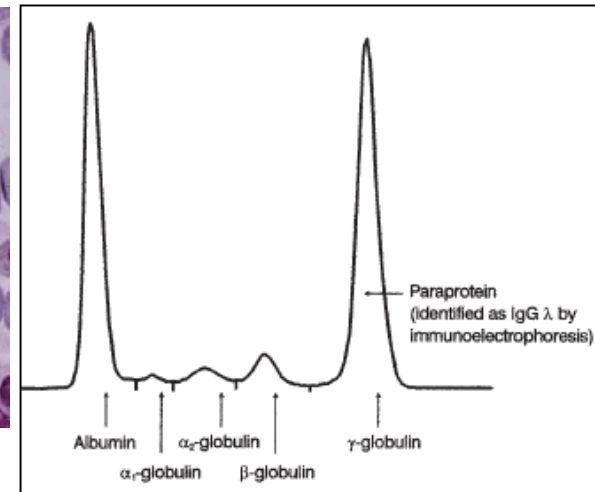
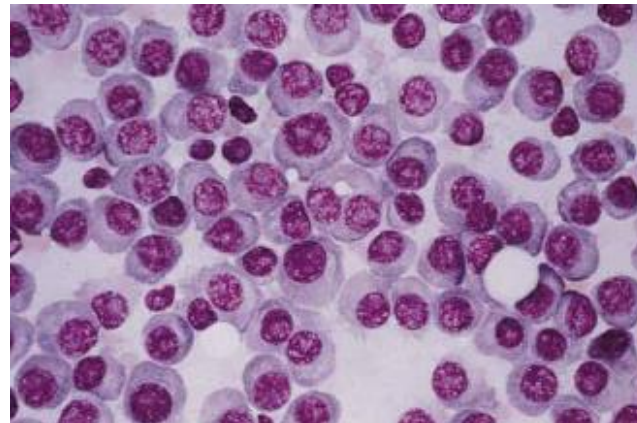
- **r**enal insufficiency
- **a**naemia
- **b**one disease

- charakteristický je nález

**monoklonálního proteinu v**

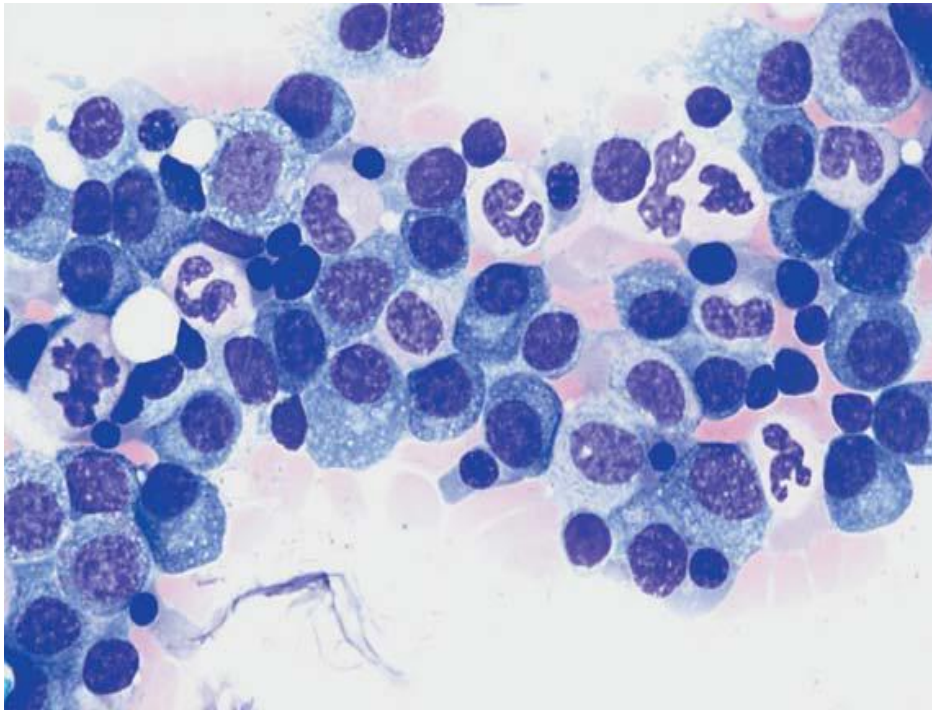
séru/moči, celkově je zvýšený

protein v séru - **hyperviskozita**

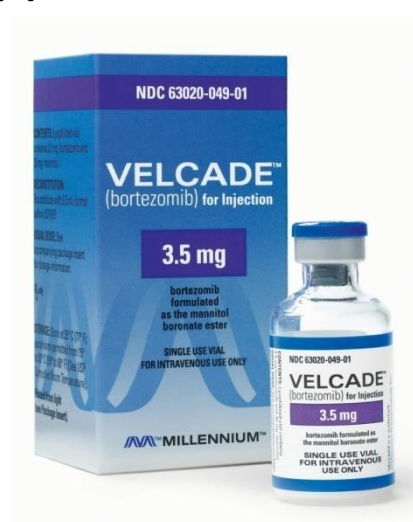
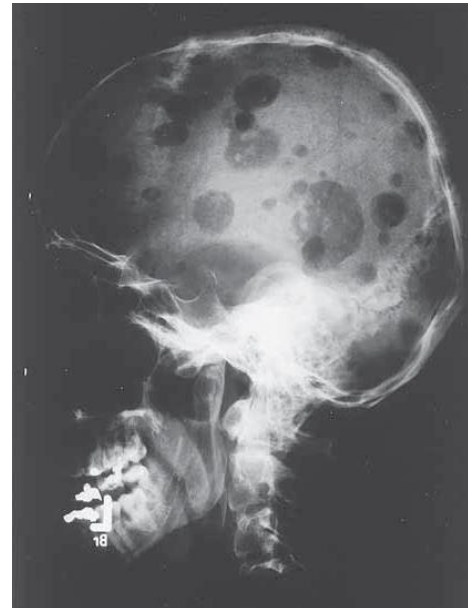


# Myelom plasmatické buňky

- 3 stádia dle Durie a Salmon – dle koncentrace sérového  $\text{b}_2$ -mikroglobulinu a albuminu
  - zahrnuje i léze na kostech
- Léčba – melphalen (alkylující činidlo) , prednisol, bortezomib (Velcade) (inhibice proteasomu), transplantace kmenových buněk



Extensivní infiltrace kostní dřeně





# Folikulární lymfom (FL)

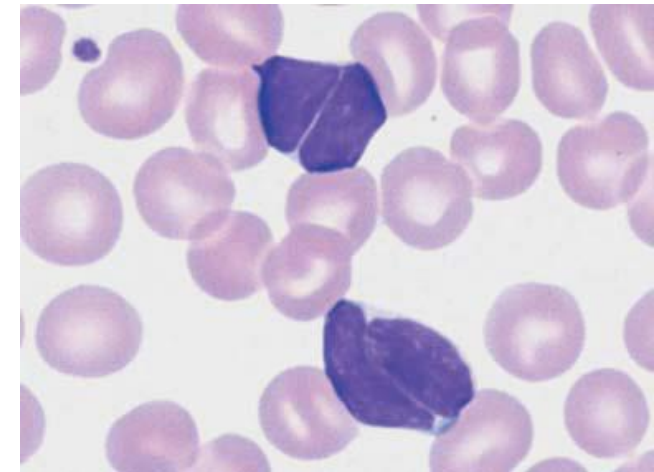
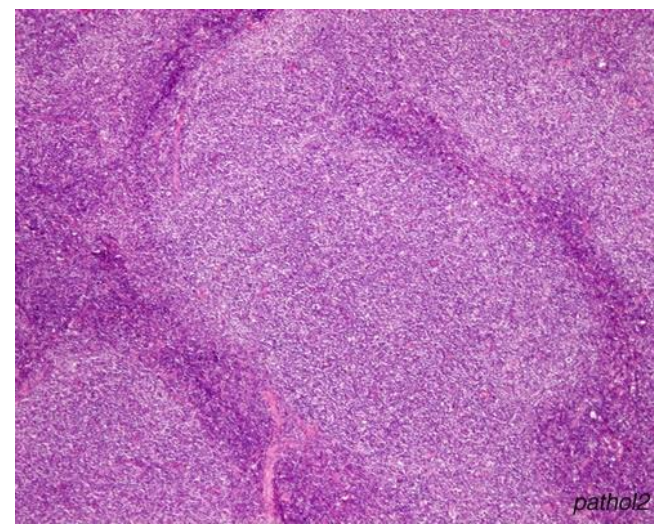
-Druhý nejčastější typ NHL, medián věku při diagnóze 50 let, častější u žen

-Obraz se podobá normálním zárodečným centrům

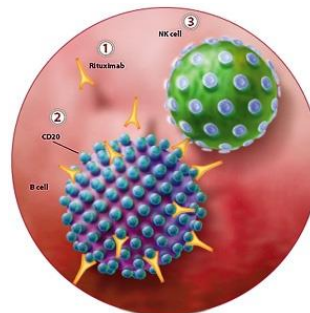
-90% pacientů vykazuje translokaci **t(14;18)** → vede k **overexpresi bcl-2**

-Klinický obraz: **netečný průběh**, začíná většinou periferní lymfadenopatií, **centrocyty** (kulaté, často rozštěpené jádro)

- Léčba: dle stadia – radioterapie, chemoterapie, protilátkami – anti-CD20 (**rituximab**), alogenní transplantace



Folikulární lymfom - hustý chromatin, ostré vroubkování



# Lymfom plášťové zóny / Mantle cell lymphoma (MCL; lymfom z plášťových buněk)

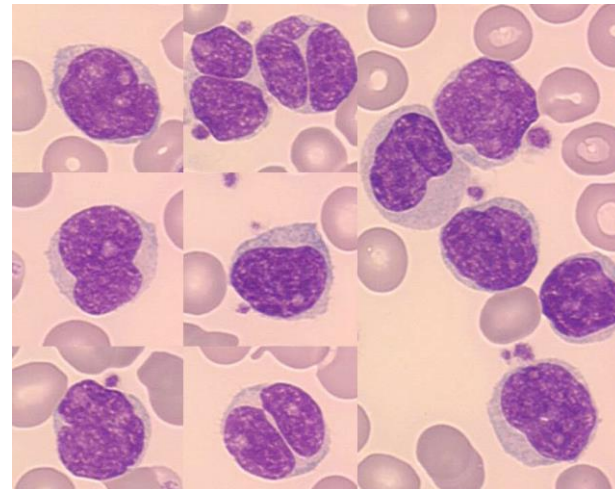
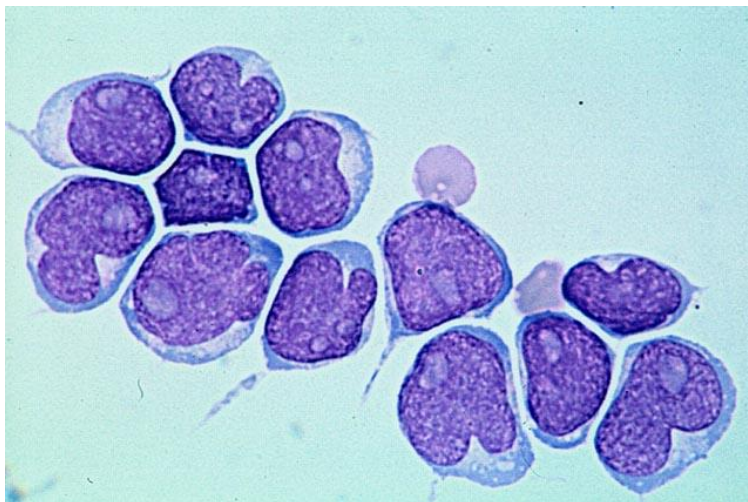
-5-8% NHL, agresivní, muži 60-70 let (70%)

- vykazuje translokaci **t(11;14)** – vede k přeuspořádání **bcl-1** s následnou **overexpresí cyklinu-D1**

- Klinický obraz: **zvětšení uzlin**, 2/3 zvětšená slezina

- nepříznivá prognosa, resistance na chemoterapii

- Terapie: – kombinace imuno+chemoterapie (proteasom??)



# Difuzní B-velkobuněčný lymfom / Difúzní lymfom velkých B-buněk (Diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)

- Incidence 70-80/milion/rok – narůstá s věkem
- Klinický obraz: **rychle rostoucí nebolestivá uzlina**, neurologické výpadky, anémie
- Morfologie: velké, transformované lymfoidní buňky cca 2x větší než lymfocyty, **nápadné jadérko, basofilní cytoplasma**
- časté chromozomální translokace - nejčastěji chr.3 a 14 (c-MYC, BCL2)
- Léčba závisí na stadiu – několik cyklů **CHOP**



Alkylace  
(**C**yclophosphamid)



Interkalace DNA  
(**H**ydroxydaunomycin)



Disrupce Mikrotubulů  
(**V**incristine)

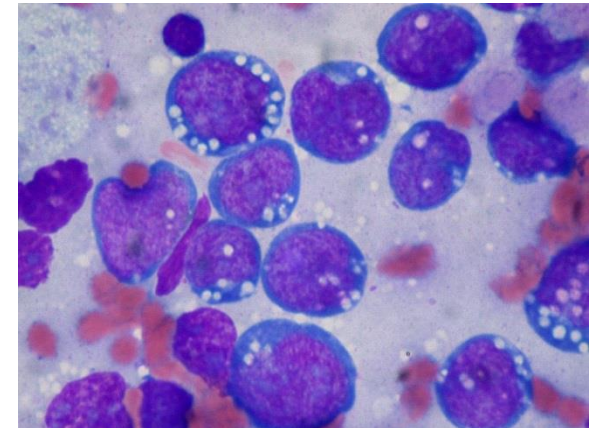
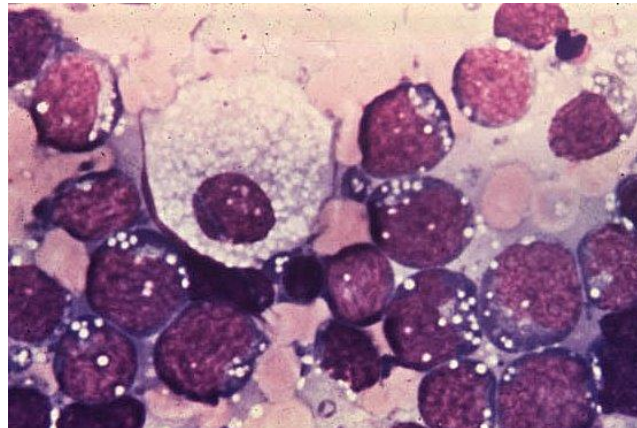


Imunosuprese  
(**P**rednisone)

# Vysoce agresivní lymfomy – Burkittův lymfom (BL), podobný Burkittovu lymfomu (sporadický BL)

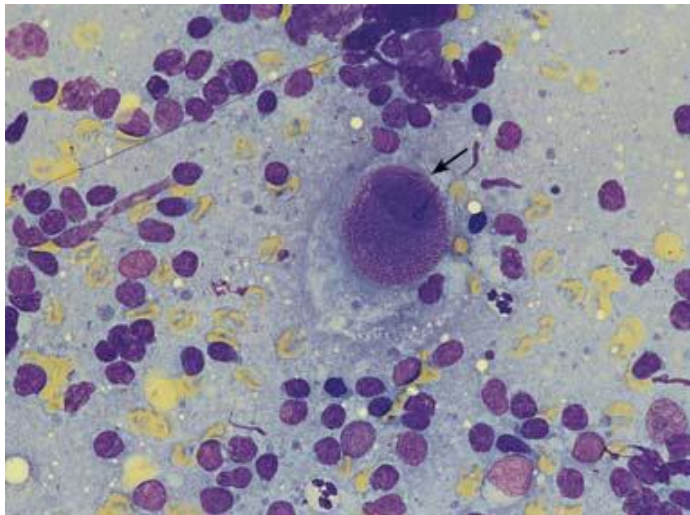
- v Africe je Burkittův lymfom nemocí dětí (spojená s infekcí EBV)
- v Evropě a Severní Americe je Burkittově lymfomu podobný lymfom věcí mladistvých
- **Klinický obraz:** rychle rostoucí uzlinová masa → **útlakový syndrom** (syndrom horní duté žíly), riziko postižení CNS (bolesti hlavy) = **krátká anamnéza** (jen několik týdnů)
- buňky střední velikosti s kulatým jádrem a mnohočetným basofilním jadérkem, cytoplasma je hluboce basofilní
- Burkittův lymfom – translokace t(8;14) s přeuspořádáním *Myc* onkogenu

- agresivní lymfom –  
okamžitá léčba =  
vysoké dávky  
cyklofosfamidu a  
jiných cytostatik

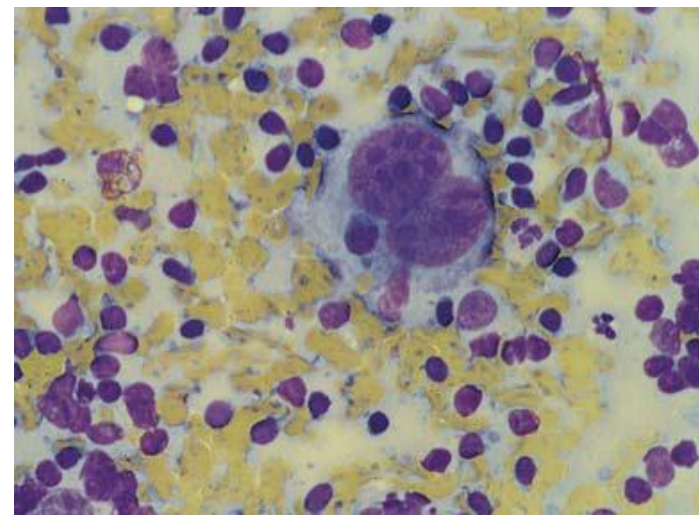


# Hodgkinův lymfom / Hodgkinova nemoc / Maligní lymfogranulomatosa

- 1832 – T.Hodgkin; C.Sternberg + D.Reed – popsali vztah mnohoaderných buněk k buňce Hodgkinově
- Dle WHO je HL = maligní tumor (dříve lymfogranulomatosa)
- HL – prototyp léčitelného neoplasmu
- Vyšší riziko u mužů a u lidí s **vyšším socioekonomickým stavem**



Hodgkinova nemoc – gigantická monojaderná buňka s širokou cytoplasmou a velkým jádrem (Hodgkinova buňka)



Hodgkinova nemoc – Reed-Sternbergova gigantická buňka – „soví oči“

# Hodgkinův lymfom / Hodgkinova nemoc / Maligní lymfogranulomatosa II.

- HL kombinuje znaky zánětlivé reakce stejně tak jako maligní nemoci

- Etiologie je neznámá - spekulace o virálním původu (EBV u 50% nemocných), možná jen kofaktor pro neznámého původce

-Typická přítomnost Hodgkinovy buňky a buňky Reed-Sternbergovy (ve většině případů odvozeny od zárodečné B-buňky)

-Pacienti s neléčeným HL mají defekt v buněčné imunitě → klinický obraz dán sekretovanými cytokiny z RS buněk (IL-1, TNF $\alpha/\beta$ , TGF- $\beta$ )

-horečka nad 38 °C, jinak nevysvětlitelná

-noční pocení, mnohdy s nutností výměny ložního prádla

-větší úbytek hmotnosti a déletrvající slabost

-kašel či dušnost

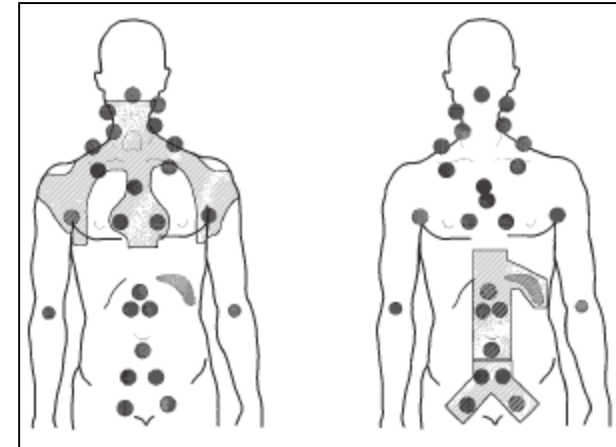
-svědění kůže

# Hodgkinův lymfom / Hodgkinova nemoc / Maligní lymfogranulomatoza III.

- Není možno diagnostikovat na základě rozboru krve

→ **vyšetření lymfatických uzlin** → určení stadia nemoci (staging)

- I. postižena je jen jedna skupina lymfatických uzlin,
- II. postiženy jsou 2 či více skupin lymfatických uzlin pouze na jedné straně od bránice (tedy pouze nad nebo pod bránicí)
- III. onemocnění je zjištěno na obou stranách bránice
- IV. onemocnění postihuje i orgány mimo lymfatické systém, např. játra, plíce, střevo, kosti



Lymfatické oblasti a oblasti radioterapie (oblast pláště a obráceného Y se slezinou)

-RS buňky - součástí buněčné populace = většinou B-buňky, CD30+ = typické/ nespecifické pro HL – markery dendritických buněk

# Hodgkinův lymfom / Hodgkinova nemoc / Maligní lymfogranulomatosa IV.

## Léčba - závislá dle stadia

- Stadia I-II – kombinace radioterapie a předcházející chemoterapie (2-4 cykly ABVD)
  - každých 14 dní
- Stadia III-IV – ABVD, Stanford V, BEACOPP – vyšší dávky, častěji



Interkalace DNA  
(**A**driamycin)



Disrupce mikrotubulů  
(**V**inblastin)



Zlomy DNA  
(**B**leomycin)

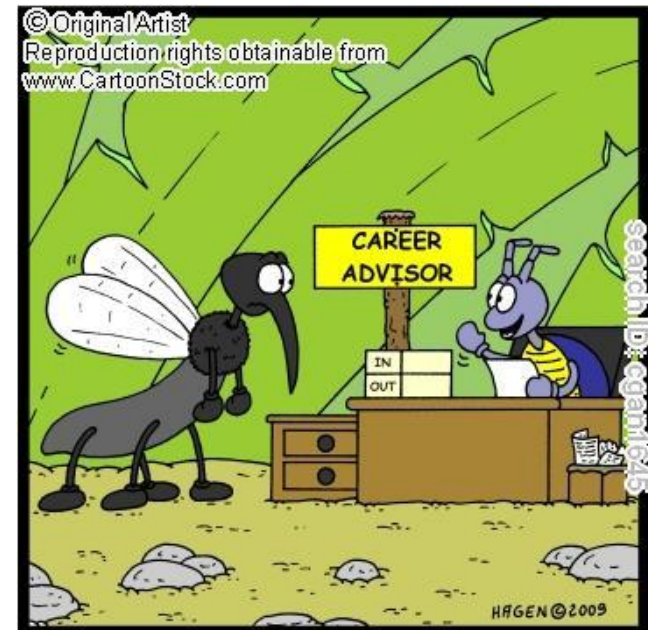
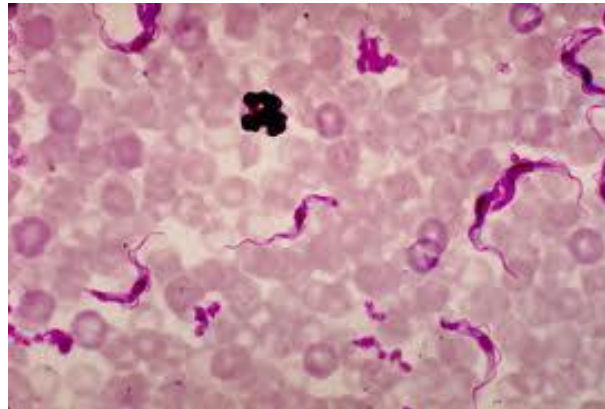
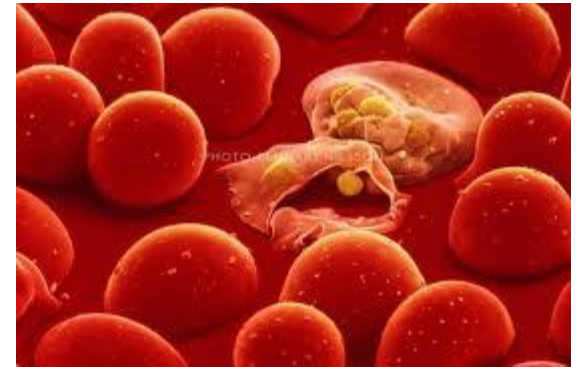


Alkylační činidlo  
(**D**acarbazine)



# Parazitární onemocnění

- „Endogenní inkluze“
- Malárie
- Trypanosomiasa
- Leishmaniasa
- Toxoplasmosa
- Leprosa
- Loa Loa



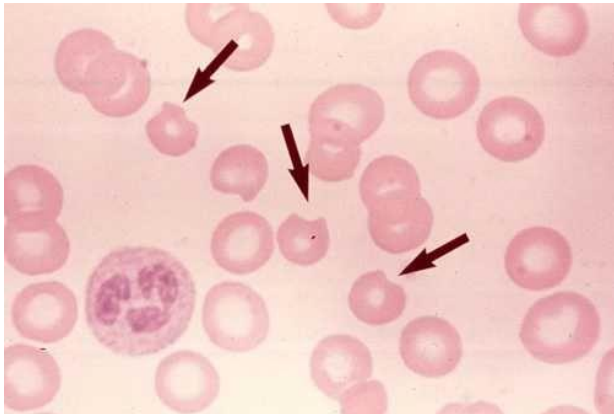
Sure, it helps to be a blood-sucking parasite,  
but that's not all it takes to be a stockbroker...



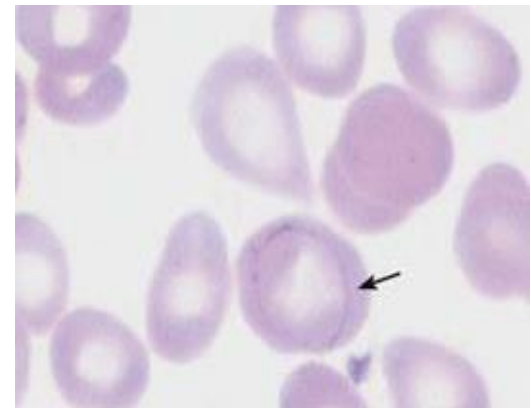
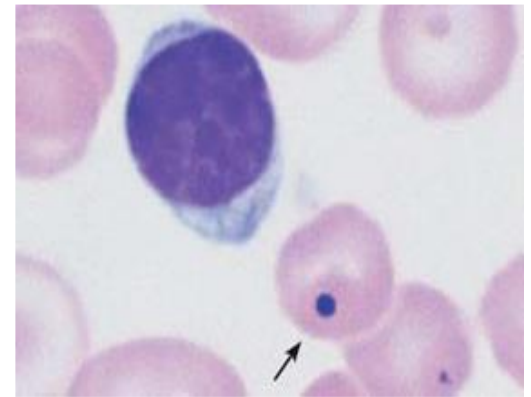
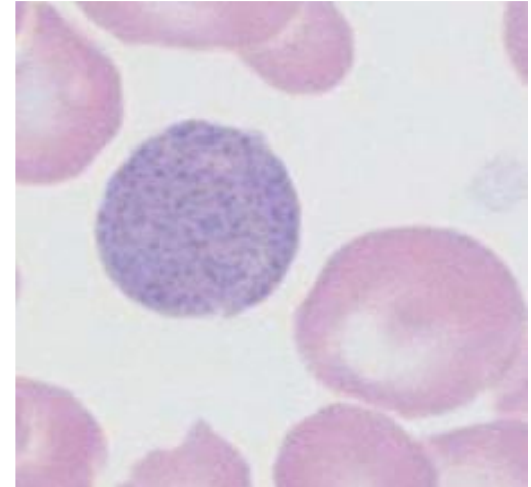
# Parazitární onemocnění II.

## „Endogenní inkluze“

- Normální je rovnoměrná distribuce Hb v Ery
- **basofilní tečkování** : normální u plodu a dětí, u dospělých bez diagnostického významu (thalasemie, sideroblastická anemie, otrava olovem) = **agregáty ribosomů**
- „bludné“ chromosomy občas viditelné v normoblastu jako asi 1  $\mu\text{m}$  tečka (**Howel-Jolly bodies**)
- supravitální barvení – produkce precipitátů = **Heinzova tělíka** – indikace nestabilního Hb



- elipsoidní prsten = **Kabotův prsten** = vlákna mitotického vřeténka – nemá specifický význam



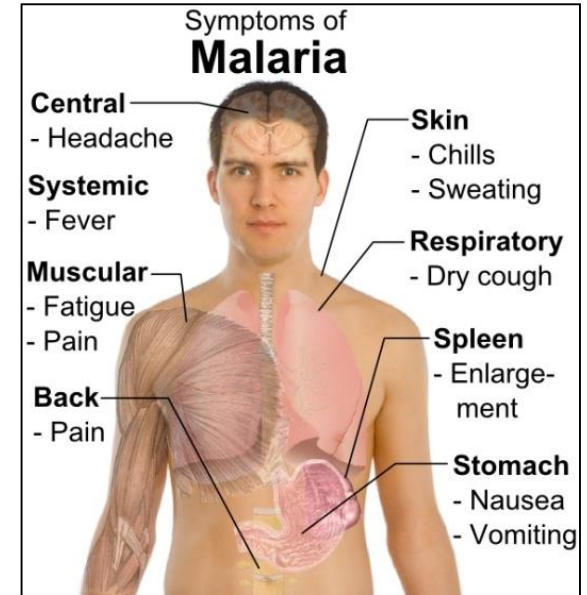
# Malárie

- Vracející se horečka a symptomy podobné chřipce po pobytu v tropech → malárie
- Malárii způsobují :

*Plasmodium vivax* (asi 42%) (benigní)

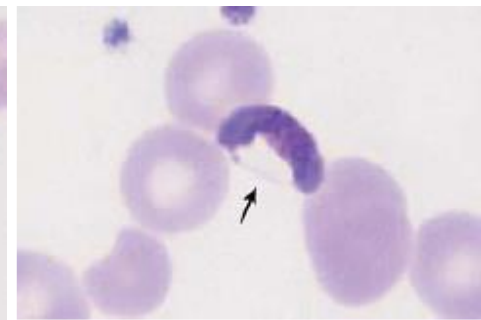
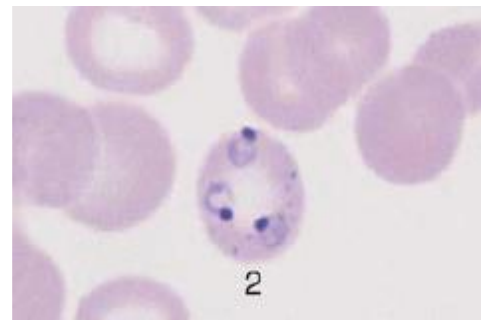
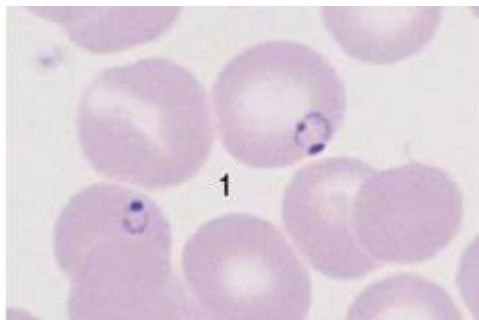
*Plasmodium falciparum* (asi 43%) (smrtné,  
resistentní na léčbu)

*Plasmodium malariae* (benigní)



Komár rodu *Anopheles*

Diagnosu lze potvrdit dle krevního stěru – dle stádia životního cyklu lze nalézt morfologicky rozličné formy



Invaze *P.falciparum* – 1 = trofozoity, 2 = mnohočetné invaze,

# Malárie II.

Základní morfologická stadia:

- První – kruhovitá tělíska s centrální vakuolou podobná prstenu = **trofozoity**



- Druhé – patogen se dělí, vyplňuje vakuolu = **schizont**

- Třetí – Ery praskne, hostitel má horečku, samostatné části (**merozoity**) začínají celý cyklus znovu

Paralelně s asexuálním rozmnožováním se **merozoity** vyvinou v gamonty – mononukleární - kompletně vyplní Erythrocyty tečkovanými tělísky

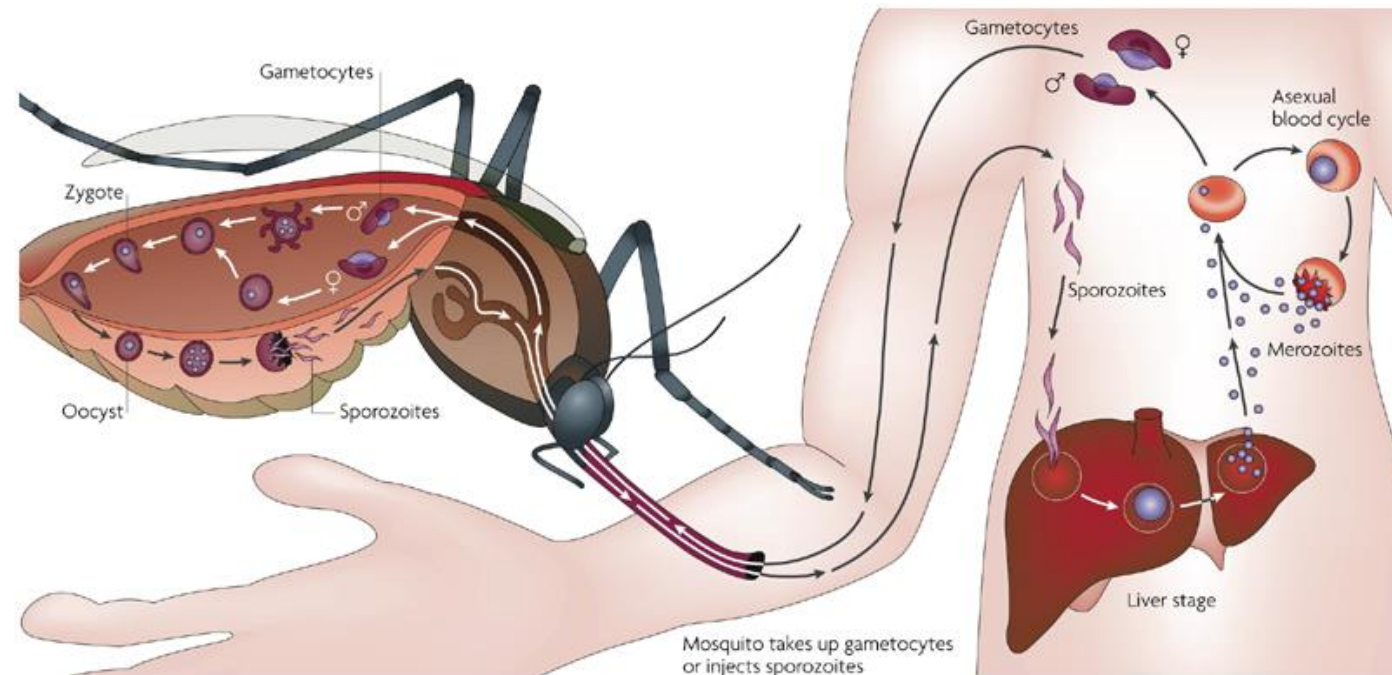
	Plasmodium falciparum	Plasmodium vivax	Plasmodium ovale	Plasmodium malariae
Young trophozoite				
Mature schizont				
Mature macrogametocyte				
Mature microgametocyte				

- Tmavě modré (**makrogamety**) = samičí buňky
- Světle modré (**mikrogamety**) = samčí buňky
- Svůj vývoj pokračují v břiše komárů *Anopheles*

# Malárie II.

## Životní cyklus plasmodia

- 1) Infikovaný komár kousne hostitele (naočkování sporozoity)
- 2) Vývoj v játrech na tkáňové schizonty
- 3) Uvolnění do krve jako merozoity, Napadnutí Erytrocytů
- 4) Vývoj v Erythrocytech, uvolnění nových merozoitů (pro *P.vivax* / ovale / *falciparum*, asi 48h třídní malárie; *P.malariae* – 72 h, čtvrtedenní malárie)
- 5) Tvorba gametocytů, splynutí pouze v komáři na oocysty
- 6) Sporozoity vzniklé z cyst se dostanou do slinných žláz komárů



# Trypanosomiasa, africká

*Trypanosoma brucei* – přenášena mouchou **Tse-Tse** (spavá nemoc)

- 2 poddruhy lišící se virulencí a lokalizací (*T.gambiense* – západní Afrika, *T. rhodesiense* – východní Afrika)

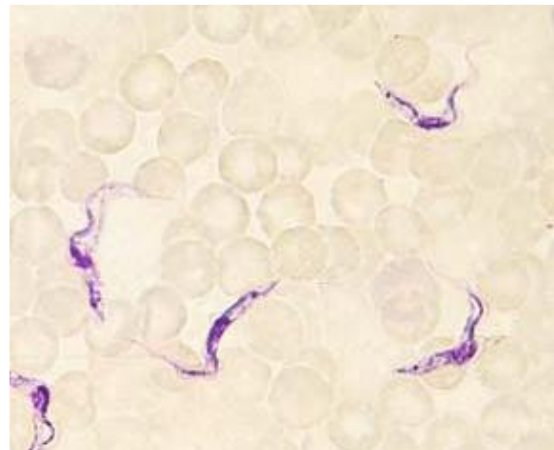
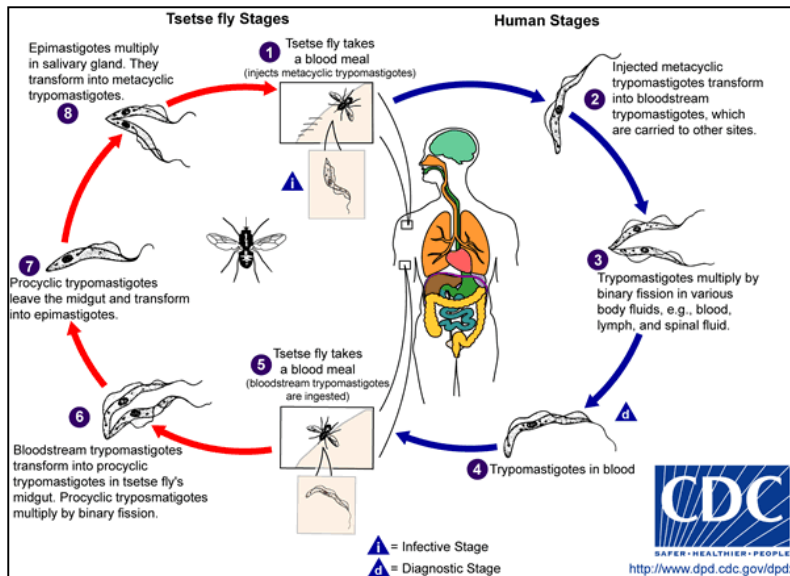
- primární ohnisko v místě bodnutí (zvětšení, zrudnutí)

- **lymfoglandulární fáze** – horečka, bolesti hlavy, zvětšení jater a sleziny, detekce v krevním stěru

- **meningo-encefalické stadium** – trypanosomy napadnou CNS a lze je detekovat cerebrospinální tekutině

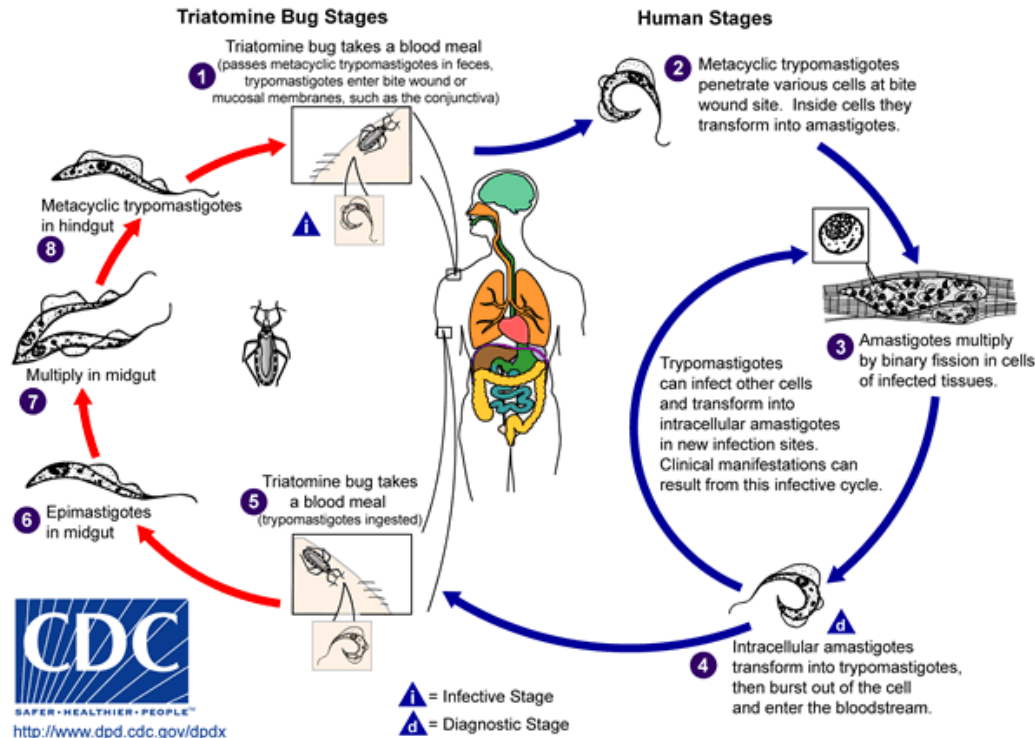
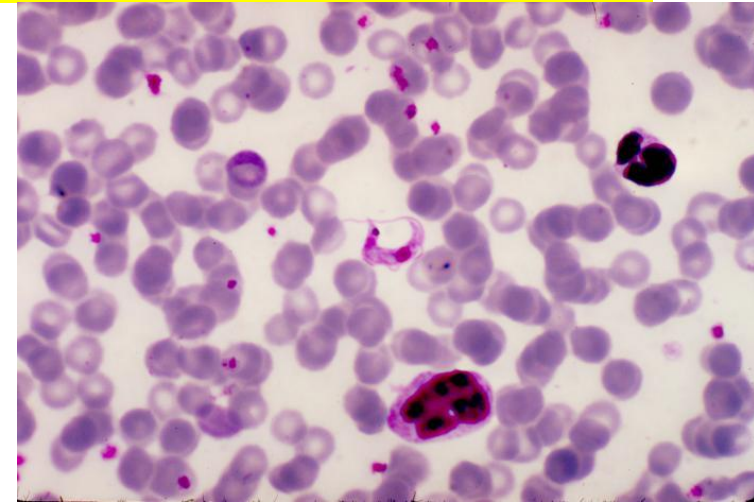


©CDC 1996



# Trypanosomiasa, americká – Chagasova nemoc

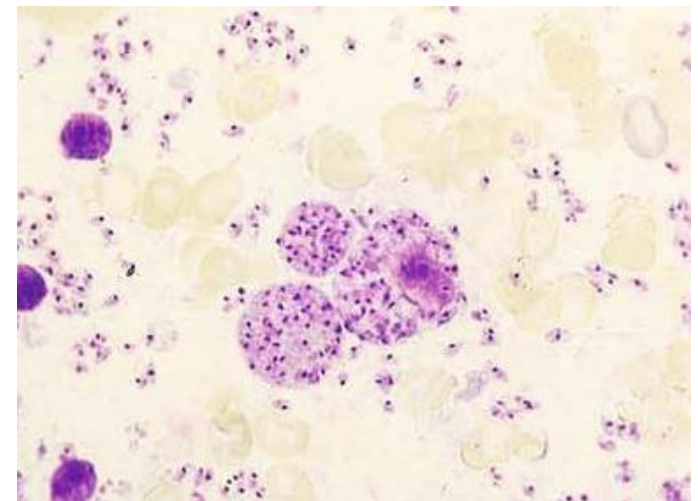
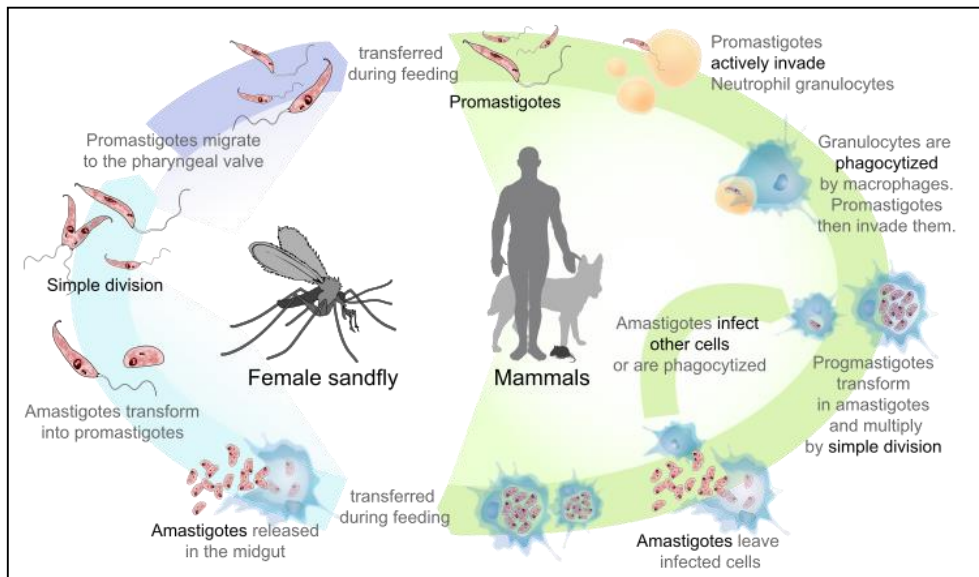
- *Trypanosoma cruzi* – vývin v infikované tkáni
- přenos **plošticemi** – „kissing bugs“
- zvětšení pravého oka, postižení srdce, střeva, mozek
- jih USA až jih Argentiny



# Kala Azar / Leishmaniasa

## Leishmania donovani

- napadá **makrofágy**
- moucha rodu *Phlebotomus* (**sandfly**)
- psi a lidé jsou hostitelé, inkubace dny až roky
- nespecifické stadium - bolesti těla, otupělost, následováno epizodami horečky a mrazení
- velká tvrdá slezina, velká tuhá játra, leuko / trombocytopenie, anemie



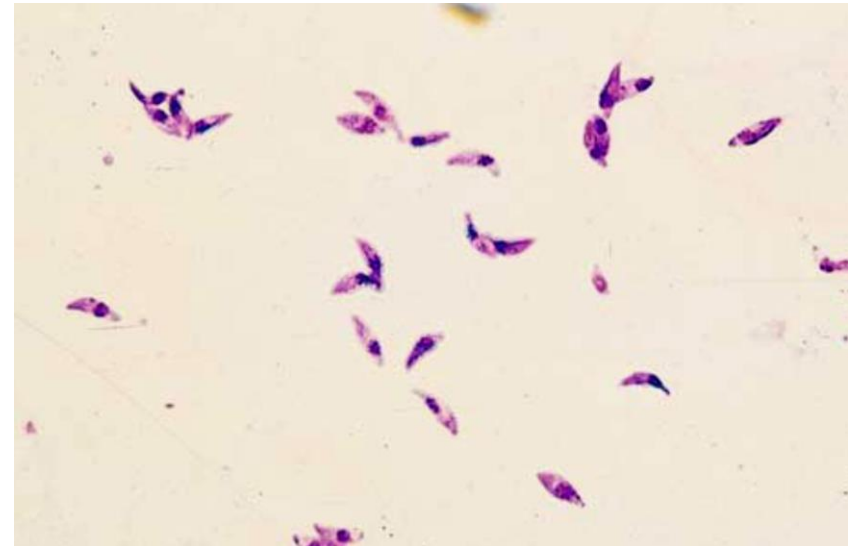
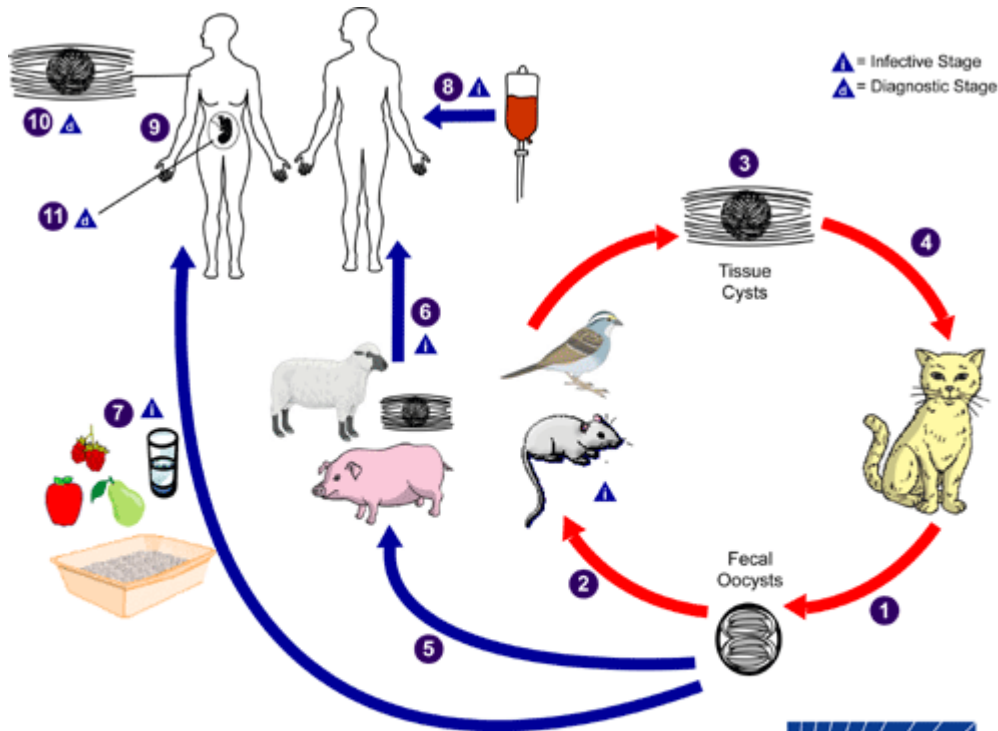
Slezinný vzorek



# Toxoplasmóza

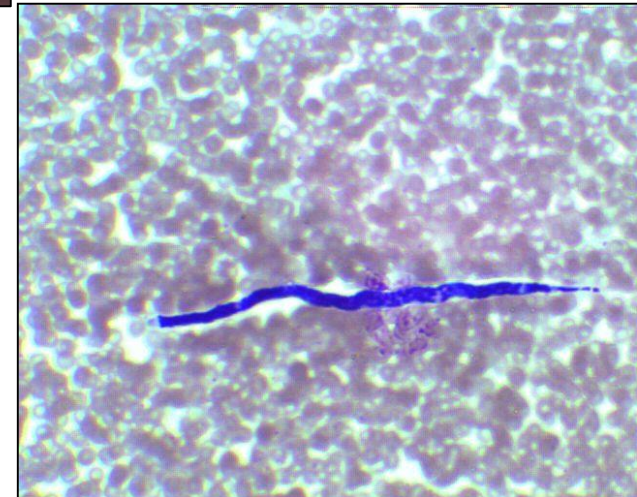
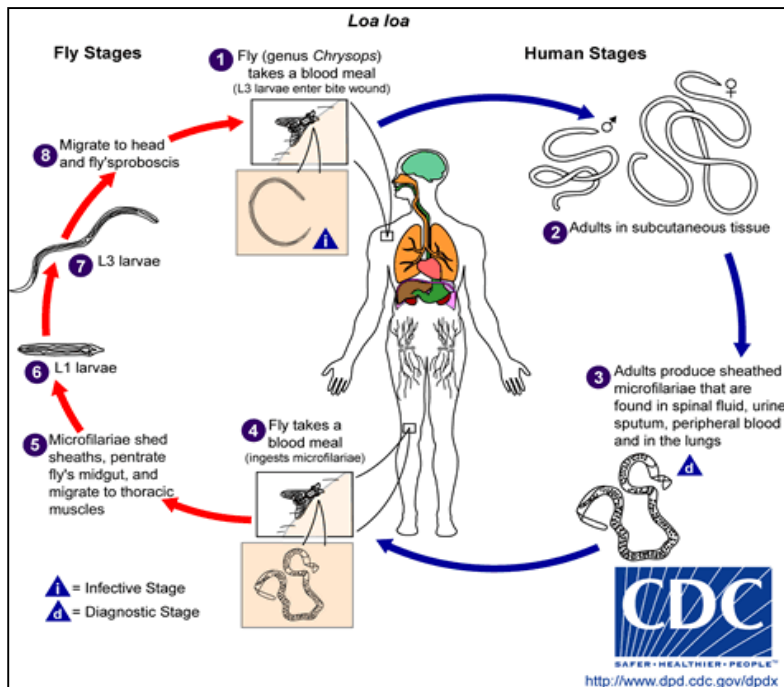
## Toxoplasma gondii

- infekce orální cestou požitím kontaminovaného jídla či dotekem fekálií akutně infikovaných koček
- bolesti hlavy, nízká horečka, **zvětšení lymfatických uzlin (zejména na krku)**



# Filariáza / Calabar swelling / Loa Loa

- přenos mouchami rodu *Chrysops*, hlístice (**Vlasovec oční**)
- dešťové lesy západní a centrální Afriky
- svědění je způsobeno migrací pod kůží
- Způsobuje kožní boule

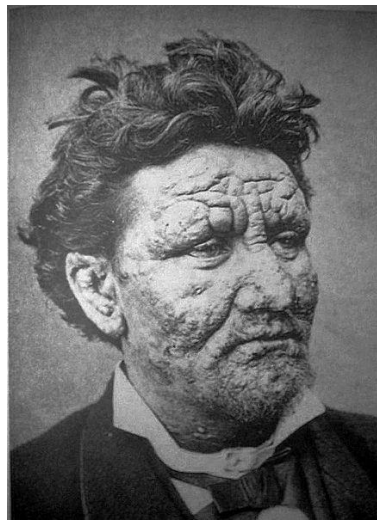


# Lepra / Malomocenství

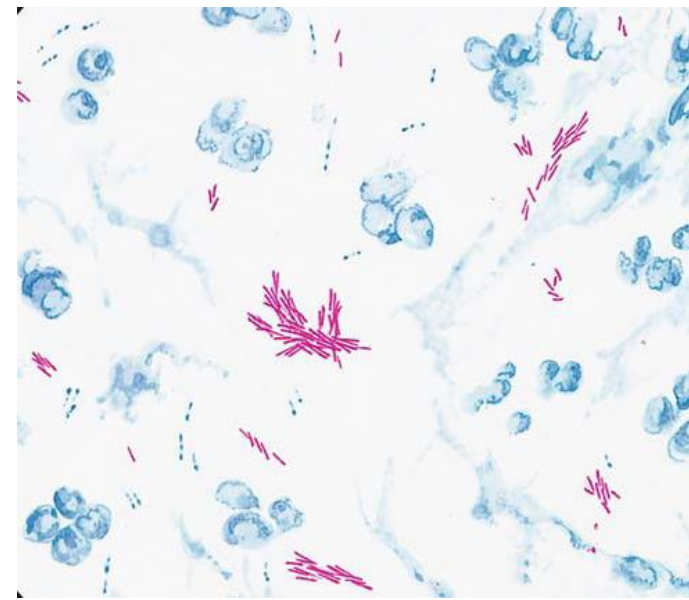
*Mycobacterium leprae* (Hansenův  
bacil)

- přenos z osoby na osobu,  
intimní kontakt, inkubační doba  
= měsíce až roky
- malátnost, mrazení, horečky

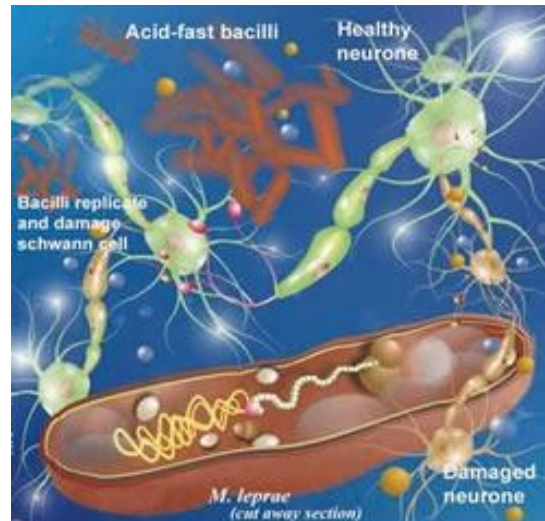
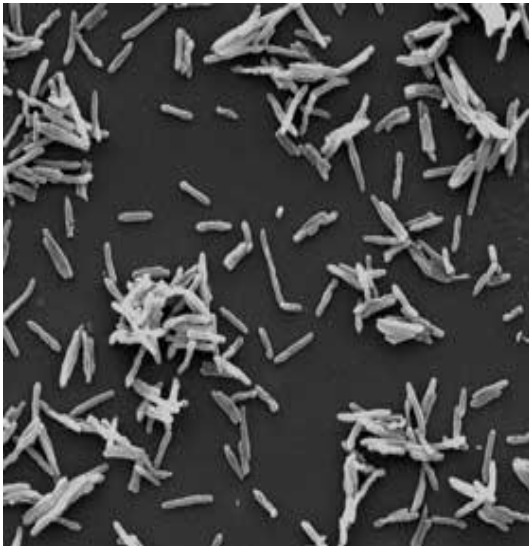
- **ovlivňuje CNS** → ztráta citu na povrchu kůže



24-letý muž s leprou

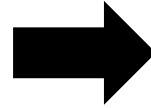


Červeně zbarvené cigaretám  
podobné shluky

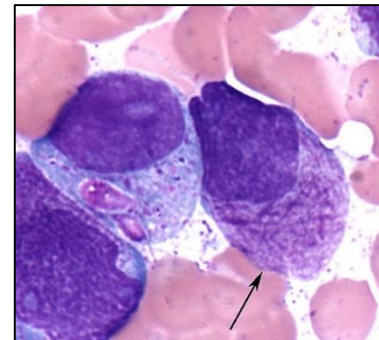
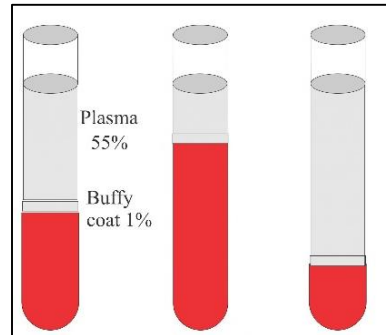
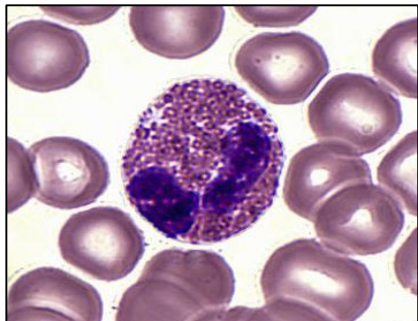
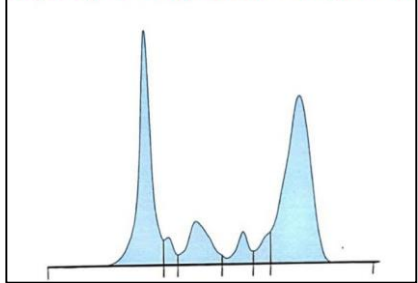


Jediný známý další rezervoár -  
Pásovec

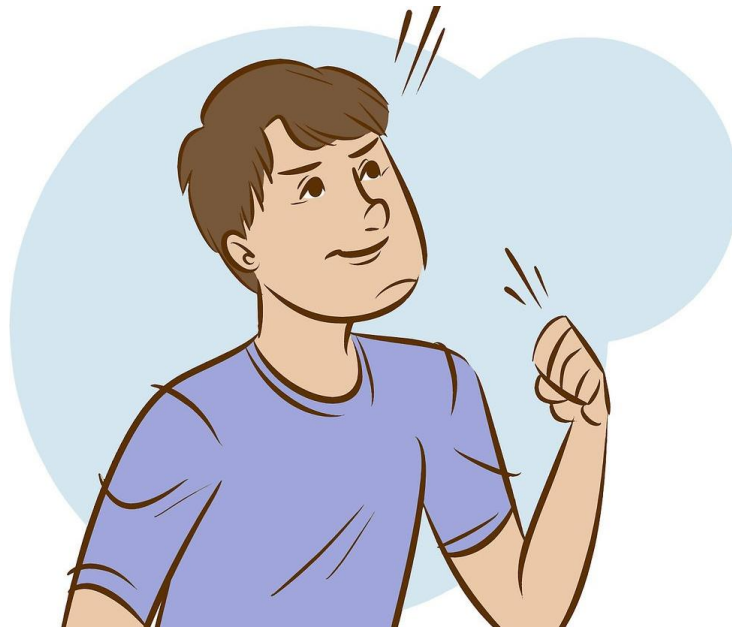
# Konec....?



*Capillary Serum protein electrophoresis*



# Doslov....



.... teď už vím .....a hodlám své znalosti použít nejen pro sebe ale i pro dobro ostatních....

