

Josef Feit

1 Reaktivní změny lymfatických uzlin

ÚVOD

Reaktivní změny v uzlinách jsou nejčastěji způsobeny zánětem v oblasti drenované příslušnou uzlinou. Změny mohou být provázeny zvýšenou proliferací a aktivitou folikulárních center (B reakce, typicky některé bakterie) nebo naopak rozšířením a reaktivní hyperplázií interfolikulární oblasti (T reakce).

Přímé postižení uzliny zánětem je popsáno v jiné kapitole.

Zvlášť jsou také popsány některé typické změny uzlin, jako třeba po lymfografii.

Chronické zánětlivé a reaktivní postižení vede k fibróze uzliny s atrofií lymfoidní tkáně.

1.1 B reakce

ETIOLOGIE

- vyvolaná především protilátkovým typem imunitní reakce
- nespecifická reakce, záněty
- revmatoidní arthritis
- syfilis (primární n. sekundární)
- AIDS
- jiné, nejasné příčiny

HISTOLOGIE

Zvětšená reakční centra s vysokou mitotickou aktivitou, tvořená směsí centrocytů, centroblastů, makrofágů (s fagocytázou buněčných fragmentů). Speciální imunohistologické vyšetření prokáže pravidelnou síť dendritických buněk (CD21).

Velké centroblasty mají převahu v tmavší oblasti reakčního centra, světlejší oblast je tvořena především centrocyty. Okolo reakčního centra je asymetricky rozložená marginální zóna, rozšířená zejména u lymfadenitid při HIV infekci nebo toxoplasmóze, která je tvořena monocytoïdními B lymfocyty (paměťové B lymfocyty).

1.2 T reakce

ETIOLOGIE

- vyvolaná především celulárním typem imunitní reakce
- viry
 - infekční mononukleóza
 - herpes
 - cytomegalovirus
 - spalničky
- léky
 - fenytoin

HISTOLOGIE

T zóna mezi lymfoidními folikuly je výrazně rozšířená, reakční centra jsou normální nebo změněná. V interfolikulárních oblastech jsou přítomny T imunoblasty, velké buňky s velkými jádry, světlým chromatinem a několika jadérky.

(obr.)

1.3 Sinusová histiocytóza

ETIOLOGIE

- uzliny v povodí aktivních zánětlivých procesů a tumorů

HISTOLOGIE

Uzliny mají dilatované splavy vystlané aktivovanými endoteliami s četnými makrofágami.

(obr.)

Tento stav neznamená, že uzlina je tumorem infiltrovaná.

(obr.)

1.4 Jiné reaktivní změny uzlin

Při některých dalších stavech dochází ke změnám uzlin:

(obr.)

- Uzlina po lymfografii (*používá se liposolubilní jódový preparát*): chronická lymfadenitis s depozity lipidů (bublinovité, opticky prázdné prostory)
- Dermatopatická lymfadenopatie: chronická lymfadenitis s přítomností hnědého pigmentu (melanin, ceroid); postihuje pacienty s některými kožními chorobami s dlouhověstným průběhem
- Chronicá dermatitis: uzlina je tuhá, mírně zvětšená, histologicky dominuje fibróza (častá lokalizace jsou tříselné uzliny u pacientů s venostázou, běrcovými vředy, opakováním erysipelem atd.)

2 Záněty lymfatických uzlin, lymfadenitidy

KLASIFIKACE

Záněty lymfatických uzlin se klasifikují na akutní a chronické, dále podle způsobu reakce v uzlině (reaktivní změny s hyperplasíí B nebo T, nekrózy, granulomy) a samozřejmě též etiologicky.

(obr.)

Pokud je k vyšetření uzlina bez dalších údajů, je histologické určení původu zánětu problematické a pro přesnější určení vyvolávajícího agens je nutné další vyšetření (přinejmenším serologické).

(obr.)

2.1 Akutní lymfadenitis s neutrofily

KLINIKA

- bakteriální hnisavé záněty
 - appendicitis
 - furunkl, karbunkl
 - flegmóna
 - erysipel
- nekrózy a jiné procesy

HISTOLOGIE

Uzliná je edematózní, splavy jsou dilatované a do různé míry je uzliná prostoupena neutrofily (zejména ve splavech).

(obr.)

2.2 Lymfadenitis při mononukleóze

Uzliny jsou celkově zvětšené, s výraznou hyperplázií parakortexu (T oblasti) a zmnoženými T imunoblasty. Metodami molekulární patologie lze v některých buňkách prokázat přítomnost genů EBV.

(obr.)

2.3 Lymfadenitis při toxoplasmóze

EITOLOGIE

Vyvolána protozoálním mikroorganismem *Toxoplasma gondii*.
(obr.)

HISTOLOGIE

Výrazně rozšířená T zóna uzliny s infiltrací periferního splavu mononukleárními buňkami. Zánět se šíří do pouzdra uzliny i mimo uzlinu.

(obr.)

2.4 Lymfadenitis nekrotizující

EITOLOGIE

- nekrotizující lymfadenidy jsou nejčastěji způsobeny viry (zejména herpes)
- Kikuchiho nemoc (nekrotizující lymfadenitis, patrně též virová)
- nekrotizující granulomy (TBC, nemoc kočičího škrábnutí) jsou popsány níže

HISTOLOGIE

Na uzlině jsou patrné nekrózy různého rozsahu, někdy mapovitého tvaru, někdy jen ve formě drobných ložisek. Uzliná samotná vykazuje známky aktivace, zpravidla T.

(obr.)

2.5 Lymfadenitis granulomatózní

EITOLOGIE

- různá etiologie, nejčastěji
 - tuberkulóza, BCG vakcina
 - sarkoidóza
 - nemoc kočičího škrábnutí
 - a jiné

HISTOLOGIE

Charakteristická je tvorba granulomů. Etiologicky se vzhled při různých příčinách liší, rozdíly dovolují přibližně etiologii určit. Spolehlivost však není vysoká a nález je nutné doplnit dalšími vyšetřeními.

(obr.)

Tuberkulóza uzliny je charakterizovaná rozsáhlými epitheloidními granulomy s nekrózami popraškového typu a přítomností Langhansových buněk.

(obr.)

Sarkoidózu charakterizují epitheloidní granulomy bez tendence k nekrózám.

(obr.)

Nemoc kočičího škrábnutí charakterizují poměrně rozsáhlé nekrózy mapovitého tvaru s přítomností jaderné debris.

(obr.)

2.6 Chronická kalcifikující lymphadenitis

EITOLOGIE

Při reparaci chronického zánětu (především tuberkulózy) dochází ke kalcifikacím uzliny. U tuberkulózy je to typické pro primární komplex (klasická lokalizace kalcifikované uzliny je mediastinum, dnes spíše axila po BCG vakcinaci).

(obr.)

MAKROSKOPICKÝ NÁLEZ

Uzliná je různé velikosti, tuhá, s křídově bílými depozity kalcia.
(obr.)

3 Maligní lymfomy

3.1 Klasifikace maligních lymfomů

KLASIFIKACE

Klasifikace maligních lymfomů je založena na jejich morfologických a imunofenotypických charakteristikách. Maligní onemocnění se chová leukemicky nebo nádorově infiltruje uzliny (nebo obojí). Maligní lymfomy mají různé chování v různých orgánech; poznámky týkající se agresivity lymfomů se týkají lymfomů uzlinových (a obecně lymfoidní tkáně, tedy i kostní dřeně, sleziny, thymu atd.). V jiných orgánech (například kůži) mají lymfomy jiný průběh a jejich klasifikace se poněkud liší.

(obr.)

V následujícím přehledu je uvedena klasifikace maligních (uzlinových) lymfomů podle WHO (což je novější REAL klasifikace).

(obr.)

- Prekursorový tumor B
 - Prekursorová leukemie/lymfom B
- Periferní B lymfomy
 - Chronická lymfocytární leukemie/lymfom B
 - Prolymfcytární leukemie B
 - Lymfoplasmocytární lymfom
 - Lymfom marginální zóny uzlinový, splenický a extranodální (marginal zone lymphoma)
 - Lymfom pláštové zóny uzliny (mantle cell lymphoma)
 - Folikulární lymfom
 - Hairy cell leukemia
 - Plasmocytom, myelom
 - Difuzní velkobuněčný B lymfom
 - Burkittův lymfom
- Prekursorový tumor T
 - Prekursorová leukemie/lymfom T
- Periferní T a NK lymfomy
 - Adultní lymfocytární leukemie/lymfom T
 - Prolymfcytární leukemie T
 - Leukemie z velkých granulárních lymfocytů
 - Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom
 - Periferní T lymfom blíže nespecifikovaný
 - Anaplastický velkobuněčný lymfom
 - Angioimunoblastic T lymfom
 - S enteropatí asociovaný T lymfom
 - Pannikulitidě podobný T lymfom
 - Hepatosplenický gama/delta T lymfom
 - NK/T lymfom, nazální typ
 - NK leukemie
- Hodgkinova choroba
 - Klasické 4 subtypy
 - * Nodulární skleróza
 - * Smíšená celularita
 - * Bohatý na lymfocyty
 - * Lymfocytární deplece
 - Lymfocytární predominance

Výše uvedená klasifikace je značně podrobná, v dalším se zaměříme na nejčastější formy maligních lymfomů.

(obr.)

3.2 Imunohistologické markery používané při určování maligních lymfomů

ÚVOD

Při klasifikaci maligních lymfomů jsou důležité morfologické charakteristiky maligních lymfomů (způsob růstu, velikost buněk, tvar jádra, velikost cytoplasmy, přítomnost a velikost jadérka, charakter chromatinu, přítomnost dalších nelymfoidních i lymfoidních buněk v nádorovém infiltrátu a další).

(obr.)

Dále má zásadní význam detekce antigenů pomocí protilátek. Jde o to, že proti určitým antigenům existují (víceméně) specifické protilátky. Vazbu značených protilátek na antigeny se prokazuje přítomnost či chybění těchto antigenů. V praxi v běžné řeči se termín antigen a protilátka míší, tedy pokud řekneme „tumor je CD30 pozitivní,“ znamená to, že se specifická protilátka proti antigenu CD30 v tumoru navázala a tedy že tumor obsahuje antigen CD30.

(obr.)

Bohužel imunofenotypická charakteristika tumorů není absolutní. Někdy jednoznačně určený tumor má vykazovat určitý antigen, ale nelze jej prokázat. Může se jednat o laboratorní

chybu, nicméně je faktem, že v průběhu vývoje (zejména dediferenciace) tumory některé ze svých antigenů ztrácejí. Proto je nutné vždy přihlížet k morfologii tumoru.

(obr.)

Kromě určujících antigenů se prokazuje ještě přítomnost (nebo nepřítomnost) antigenů dalších, které mají vztah k biologickým vlastnostem tumoru (například proliferační marker Ki67).

(obr.)

Kromě zde uvedených antigenů se prokazuje ještě řada antigenů dalších, ať již histologicky nebo cytologicky (metodou průtokové cytometrie).

(obr.)

V dalším textu jsou uvedeny nejběžnější antigen/protilátky používané v diagnostice maligních lymfomů (zjednodušeno, ve skutečnosti jednotlivé antigeny nejsou tak specifické).

(obr.)

- Proti T lymfocytům
 - *CD3*: periferní T lymfocyty
 - *CD4*: helper T lymfocyty
 - *CD5*: T lymfocyty (a některé B)
 - *CD8*: cytotoxické T lymfocyty
 - *CD45RO*: periferní T lymfocyty
- Proti B lymfocytům
 - *CD10*: B lymfocyty zárodečných center folikulů (a také pre-B v kostní dřeni)
 - *CD20*: zralé B lymfocyty, ne plasmocity (a také pre-B v kostní dřeni)
 - *CD79a*: zralé B lymfocyty, ne plasmocity (a také pre-B v kostní dřeni)
 - *CD138*: plasmatické buňky
- Proti makrofágům a monocytům aj.
 - *CD1a*: Langerhansovy buňky
 - *CD68*: histiocity
 - *CD14*: monocity
 - *CD15*: granulocyty, RS buňky
 - *CD64*: zralé myeloidní buňky
- Proti NK lymfocytům
 - *CD56*: NK lymfocyty (a některé T)
- Aktivační marker
 - *CD30*: aktivované B, T lymfocyty a monocyty, RS buňky
- Společný leukocytární antigen LCA
 - *CD45*: značí všechny leukocyty
- Další
 - *CD21*: folikulární dendritické buňky (norma a pseudolymfom: pravidelná síť, folikulární lymfom: nepravidelnost)
 - *Ki67*: proliferační marker (procento pozitivních jader je vysoké u miticky aktivních, agresivních lymfomů)
 - *lehké řetězce kappa a lambda*: pro průkaz klonality nádorové infiltrace (normálně jsou exprimovány oba řetězce, klonální proliferace exprimuje jen jeden)
 - *cyclin D1*: u lymfomu pláštové zóny
 - *ALK*: pozitivní u anaplastických velkobuněčných T lymfomů

3.2.1 Molekulární patologie u maligních lymfomů

Pro detekci chromosomálních aberací (které jsou pro některé jednotky typické) se používají metody molekulární patologie. Zde se místo protilátky používá (označený) úsek nukleové ky-

seliny, který se naváže na komplementární nukleovou kyselinu ve tkáni. Takto lze detegovat některé typické sekvence bazí (například viry) nebo genové anomálie. Například pokud je pro daný lymfom typická určitá translokace, dostanou se do sousedství úseky nukleové kyseliny, které za normálních okolností jsou od sebe vzdáleny. Pokud je k dispozici vhodná sonda (sekvence nukleové kyseliny, která je částečně komplementární s jednou a druhou oblastí), pak při translokaci dojde k vazbě, protože sonda oba úseky přemostí. Naopak za normálního stavu k vazbě nedojde.

(obr.)

Nebo lze mít sondy dvě, na každý úsek jednu, značenou jiným fluorochromem. Při reakci dojde k navázání obou sond. Protože je každá sonda značená jiným fluorochromem (který emisuje světlo o jiné vlnové délce, například zelenou a červenou), tak pokud jsou obě sondy vázány na obvyklá místa (daleko od sebe), prokážeme ve tkáni oddělené zelené i červené fluoreskující body). Pokud ale (po translokaci, kterou se snažíme prokázat) jsou oba úseky nukleové kyseliny těsně vedle sebe, budou zelené i červené body splývat (na kompozitním, počítacem generovaném obraze budou svítit žluté nebo budou těsně u sebe). To je princip metody FISH (fluorescent in situ hybridization).

(obr.)

3.3 Prekurzorové lymfomy B a T

KLINIKA

- postihují zpravidla děti (méně starší dospělé), infiltrují kostní dřeň
- u adolescentů postihuje thymus (thymické lymfomy)
- průběh je velmi rychlý
- anémie, vyčerpání, sekundární infekce, krvácení (protože je infiltrována kostní dřeň a silně omezena normální hematopozea)
- bolesti v kostech
- generalizované zvětšení lymfatických uzlin, splenomegalie
- infiltrace CNS, jater, varlat a jiných orgánů
- prognóza:
 - agresivní, rychle probíhající lymfom
 - chemoterapie je velmi účinná, vyléčí se cca 70% dětských pacientů (prognóza u dospělých je špatná)
 - přítomnost některých genových aberací, věk pod 2 roky a další znaky prognózu zhoršují

HISTOLOGIE

- difuzní infiltrát se setřením struktury uzliny
- nádorové elementy jsou malé, s úzkou cytoplasmou a jádry o něco většími než normální lymfocyty
- chromatin je jemný, jadérka jsou nenápadná
- jádra mohou mít nepravidelný tvar (stočená a lobulizovaná jádra)
- mitotická aktivita je vysoká
- přítomny jsou též makrofágy fagocytující debris z apoptotických nádorových buněk (tingible body macrophages); obraz „hvězdného nebe“
- TdT (terminal deoxynukleotidyltransferáza) je exprimována u více než 95 % případů
- B formy jsou pozitivní na CD19 a CD10, T formy na CD5 a CD7
- povrchové antigeny B ani T (jako CD3, CD4, CD8, CD20) zpravidla nejsou exprimovány (tento lymfom pochází z velmi časných fází vývoje lymfocytu)
- u většiny případů jsou přítomny chromosomální aberace (polyploidie, translokace aj.)

3.4 B lymfomy

3.4.1 Chronická lymfatická leukemie B, malobuněčný B lymfom

ÚVOD

Lymfom je především v uzlinách, u leukemie nádorové lymfocyty kolují v krvi; jinak ale jsou obě jednotky totožné.

(obr.)

KLINIKA

- postihuje především osoby vyššího věku (nad 50, typicky 60 let)
- vyčerpání, slabost, ztráta na váze
- hypergamaglobulinémie a jiné poruchy imunitní poruchy
- tumor infiltruje uzliny, kostní dřeň, splezinu, játra
- splenomegalie, podle typu infiltrace šunková slezina (červená pulpa) a ságová slezina (bílá pulpa)
- průběh, prognóza:
 - tumor je rezistentní k terapii
 - je málo agresivní, prognóza 6 a více let
 - u 20 – 30 % pacientů dochází k *blastickému zvratu* (Richterův syndrom); pak je přežití méně než rok

HISTOLOGIE

- difuzní nebo vágne nodulární infiltrace uzliny
- nádorové buňky vzhledem i velikostí odpovídají normálním lymfocytům (jsou jen o málo větší)
- mezi malými nádorovými buňkami jsou v různém počtu poněkud větší, mitoticky aktivní elementy (prolymphocyty)
- nádorové buňky jsou i v periferní krvi, v různém počtu (u leukemie jich je samozřejmě mnoho)
- infiltrace jater: nádorové lymfocyty jsou převážně v portobiliích
- CD20, CD23, CD5 (! T marker, tato kombinace je diagnosticky důležitá)
- chromosomální aberace: jen někdy, různé
- při blastickém zvratu jsou přítomny velké lymphoblastické buňky, odpovídající velkobuněčnému lymfomu B

3.4.2 Folikulární lymfom

KLINIKA

- dosti častá varianta maligního lymfomu
- generalizované zvětšení lymfatických uzlin
- onemocnění probíhá nepravidelně, s kolísající aktivitou
- prognóza:
 - neléčitelný lymfom, nezabírá žádná terapie
 - průměrná doba přežití 7 – 9 let
 - u třetiny pacientů dochází k blastickému zvratu ve velkobuněčném lymfomu B (nebo jiný)
 - po zvratu je doba přežití méně než rok

HISTOLOGIE

V typické formě tumor infiltruje lymfatickou uzlinu a vytváří reakční centra. Může být problém tento tumor odlišit od B aktivace uzliny, od které se liší tím, že nádorová reakční centra jsou větší, vykazují *nižší* mitotickou aktivitu a počet makrofágů fagocytujících jaderné fragmenty je výrazně snížen (nebo nejsou žádné).

(obr.)

Cytologicky se tumor skládá ze dvou typů buněk: centrocytů (malé lymfoidní elementy s úzkou cytoplasmou a nepravidelnou jadernou konturou se zářezem) a centroblastů (velké buňky se světlými jádry a několika výraznými jadérky). Centrocyty jsou zpravidla v početní převaze.

(obr.)

- CD20, CD10 (CD5 je negativní)
- bcl2 je pozitivní (na rozdíl od normálních buněk reakčních center)

Typická (v 90 % případů) je translokace (14;18), díky které se dostávají k sobě IgH a bcl2 genové lokusy, což vede k over-exprezi bcl2. bcl2 je antagonistem apoptózy; nádorové buňky proto déle přežívají. Patrně proto nejsou v reakčních centrech přítomny jinak obvyklé makrofágy s fagocytovanými jadernými fragmenty apoptotických lymfoidních buněk.

(obr.)

- vysoce agresivní lymfom
- dobře reaguje na chemoterapii, většina dětí se vyléčí, u dospělých je prognóza horší
- u případů s AIDS je prognóza ovlivněna základním onemocněním

HISTOLOGIE

Difuzní hustý infiltrát tvořený středně velkými buňkami, naléhající jedna na druhou. Jádra jsou oválná, s hrubým chromatinem a jadérky. Cytoplasma je úzká, mírně bazofilní, nevýrazná. Mitózy jsou četné, rovněž jsou četné apoptózy. Mezi buňkami jsou rozloženy makrofágy fagocytující jadernou debris apoptotických nádorových buněk. Buňky při malém zvětšení tvoří tmavě modré pozadí s nepravidelně rozloženými světlými makrofágami; tento obraz se přirovnává ke „hvězdnému nebi.“

(obr.)

Buňky exprimují B markery (CD20, CD10, monotypické řetězce kappa a lambda) a bcl6.

(obr.)

Translokace c-myc genu 8. chromozomu je pro tento tumor typická: t(8;14), t(2;8), t(8;22). EBV je rovněž v části případů přítomen, zejména u afrického typu.

(obr.)

3.4.3 Difuzní velkobuněčný lymfom B

KLINIKA

- věk: jakýkoliv
- výrazné zvětšení lymfatických uzlin (nebo jiné postižené oblasti, i extranodální: GIT, CNS aj.)
- rychlá progrese, agresivní chování, destruktivní nádorový infiltrát
- prognóza:
 - bez léčby v krátké době smrtelný
 - dobrě reaguje na chemoterapii, remise u 75 % pacientů, u 50 % dlouhodobá

HISTOLOGIE

- velké lymfoidní buňky, nejméně 3× větší než normální lymfocyt
- difuzní růst, setření struktury uzliny
- někdy jsou buňky značně polymorfní
- cytoplasma je široká, jádra jsou světlá, s nukleoly (mohou napodobovat RS buňky)
- vysoká mitotická aktivita, vysoké procento jader pozitivních na Ki67

B markery jsou pozitivní (CD20).

(obr.)

Různé chromosomální anomálie jsou asi ve třetině případů.

(obr.)

3.4.5 Plasmocytom, (mnohočetný myelom) a lymfoplasmocytární lymfom

ÚVOD

Pro tumory této skupiny je typická maligní proliferace plasmatických buněk. Často si tyto buňky drží schopnost produkovat imunoglobuliny, které jsou ovšem inkompletní, bez vztahu ke skutečnému antigenu a jsou identické, stejně produkované všemi nádorovými buňkami (klonalita).

(obr.)

KLASIFIKACE

- mnohočetný myelom (rozsáhlá destruktivní infitrace kostní dřeně)
- solitární myelom (málo častá lokalizovaná forma)
- makroglobulinemie Waldenströmovy je zejména u lymfoplasmocytárního lymfomu (vysoké hladiny IgM)
- nemoc těžkých řetězců (syntéza H fragmentů u některých lymfomů)
- amyloidóza při myelomu nebo myeloproliferaci

Lymfoplasmocytární lymfom je tumor obdobných vlastností, i zde jsou produkovaný imunoglobuliny (IgM).

(obr.)

KLINIKA

- multifokální infiltrace skeletu
- osteolytické fokusy různé velikosti (na rtg: kosti prostřílené broky)
- při osteolýze se uvolňuje kalcium a fosfáty (zvýšené hladiny v séru i v moči)
- produkovaná bílkovina se objevuje v moči (Bence-Jonesova bílkovina)
- zvýšené hladiny monoklonální protilátky se prokazují v séru u většiny (ale ne u všech!) pacientů
- protilátky se mohou deponovat jako amyloid AL
- zvýšené vylučování proteinu poškodí ledviny (myelomová ledvina)
- zvýšená viskozita krve se syndromem zvýšené viskozity krve a monoklonální kryoglobulinémi

3.4.4 Burkittův lymfom

ÚVOD

Existuje několik forem Burkittova lymfomu: endemický africký typ, sporadický evropský typ a typ asociovaný s AIDS.

(obr.)

ETIOLOGIE

- africký typ je ve většině případů asociovan s infekcí EBV (Epstein-Barrová virus)
- sporadický evropský typ jen asi v 20 % případů
- EBV se na etiologii podílí, ale jen částečně a způsob není jasný

KLINIKA

- u afrického (endemického) a evropského (sporadického) typu jsou postiženy především děti, ev. adolescenti
- tumor je častěji extranodální
 - africký typ: obličejo-vý skelet, šíření do dalších orgánů
 - evropský typ: nejčastěji v břišní dutině (ileocekalní oblast)
- tumor zpravidla neleukemizuje a kostní dřeň postihuje jen někdy
- prognóza:

- rekurentní infekce při selhání imunorezistence a hemopoezy
- prognóza:
 - špatná, neléčená choroba vede ke smrti někdy velmi rychle
 - u léčených pacientů je přežívání 3 roky od diagnózy

HISTOLOGIE

Tumor se skládá z množství nádorových plasmocytů, které se morfologicky nemusí příliš lišit od normálních plasmocytů. Některé buňky jsou dvoujaderné. Prokazuje se mitotická aktivita. Typické bývají nitrobuněčná depozita bílkovin (Mottovy buňky s četnými eosinofilními inklusemi v cytoplasmě, intracytoplasmatická eosinofilní Russelova tělíska a intranukleární inkluse Dutcherovy). Dále jsou často přítomna depozita amyloidu.

(obr.)

Pozitivní plasmocytární markery (CD138).

(obr.)

Časté genové anomálie.

(obr.)

KLINIKA

- postihuje nejčastěji osoby mezi 50 a 60 lety
- zvětšení lymfatických uzlin, splenomegalie
- extranodální nádorové infiltráty (GIT)
- diagnóza se zpravidla stanoví až při generalizaci tumoru, část pacientů navíc leukemizuje
- prognóza je špatná (3 – 4 roky od diagnózy):
 - tumor nereaguje na chemoterapii
 - generalizuje
 - pacienti umírají na infekce a selhání nádorově infiltrovaných orgánů

HISTOLOGIE

Naznačené nodulární nebo difuzní růst se zbytky reakčních center. Nádorové buňky jsou malé lymfocyty s úzkou cytoplasmou, tmavými jádry, často se zárezem. Někdy jsou buňky větší (blastická varianta s rychlejším průběhem).

(obr.)

Imunofenotyp: CD20, kappa nebo lambda řetězce, CD5. Charakteristická je dále pozitivita na cyklin D1.

(obr.)

Lymfom z pláštových buněk je u většiny případů asociovan s translokací (11;14), čehož se diagnosticky využívá.

(obr.)

3.4.6 Lymfom marginální zóny

ÚVOD

B lymfomy vznikající nejen v uzlinách a slezině, ale také extranodálně (sliznice, kůže, žlázy atd.).

(obr.)

KLINIKA

- vznikají často v souvislosti s chronickým zánětlivým procesem (Hashimotova thyroiditis, Sjögrenův syndrom ve slinných žlázách, v žaludku při chronické gastritidě B)
- zůstávají dlouhou dobu lokalizované
- při odeznění irituující noxy mohou regredovat
- prognóza:
 - na chemoterapii tumor příliš nereaguje
 - je relativně dobrá, výborná u lokalizovaných forem (např. kůže, kde lze tumor odstranit chirurgicky)

HISTOLOGIE

Tumor se skládá z malých lymfocytů, nodulárně uspořádaných, místo mohou být přítomna reakční centra. V infiltrátu jsou dále přítomny lymfoplasmocytoidní a plasmatické buňky a malý počet centroblastů. Dále jsou přimíseny (normální) T lymfocyty. Nádorové buňky někdy destruují epitel.

(obr.)

Imunofenotyp: CD20, CD79a, bcl2

(obr.)

Translokace genů pro těžké řetězce bývají přítomny u většiny tumorů, navzájem se však tumory od sebe liší (jiné translokace bývají u kůže, jiné u žaludku atd.).

(obr.)

3.4.8 Trichocelulární leukémie (leukémie z vlasatých buněk, hairy cell leukemia)

KLINIKA

- tumor je vzácný, postihuje osoby středního věku
- infiltruje zejména kostní dřen, slezinu a játra
- pancytopenie, sekundární infekce
- při sternální punkci je obtížné získat diagnostický aspirát
- prognóza:
 - tumor dobře reaguje na léčbu určitými chemoterapeutiky s dlouhodobými remisemi

HISTOLOGIE

Nádorové buňky mají četné jemné výběžky, viditelné speciálními technikami (fázový kontrast, elektronový mikroskop). I v HE je tumor zpravidla rozpoznatelný: malé, okrouhlé buňky které na sebe nenaléhají.

(obr.)

Imunofenotyp: CD20, kappa, lambda, monocytární antigeny CD11c, CD25, CD103

(obr.)

3.5 T lymfomy

ÚVOD

Tvoří přibližně 15 % všech lymfomů, výskyt u jednotlivých orgánů se však liší. Do této kategorie patří T lymfomy (exprimují T markery), NK lymfomy z natural killer lymfocytů (CD56, perforin, granzym) a také lymfomy, které neexprimují žádný marker (0 lymfocyty).

(obr.)

3.4.7 Lymfom z pláštových buněk

3.5.1 Adultní lymfocytární leukemie/lymfom T

Etiologie

- virus HTLV-1 (Human T-cell leukemia virus type 1)
- nemoc se vyvíjí u 1 – 5 % infikovaných po přibližně 20 letech od infekce

Klinika

- vyskytuje se v endemických oblastech viru (Japonsko, severní Afrika)
- kožní formy, lymfatické uzliny, játra, slezina + leukemie
- hypokalcémie
- zpravidla diagnostikovaná v pokročilém stadiu
- existuje lokalizovaná forma (doutnající lymfom)
- prognóza: špatná
 - málo reaguje i na agresivní chemoterapeutika
 - od diagnózy se doba přežití pohybuje mezi 14 dny až jedním rokem
 - lokalizované formy mají lepší prognózu, mohou však přejít do formy generalizované

Histologie

Difuzní infiltrát se skládá z T lymfoidních buněk (střední velikosti až velkých) s pleiomorfními jádry.

(obr.)

Imunofenotyp: CD3, CD4, CD25; CD8 je negativní.

(obr.)

V nádorových buňkách lze prokázat HTLV-1 provirus.

(obr.)

* více než 10 % 80 %

* z pacientů v tumorozním stádiu přežívá 10 let 40 %

* z těch, kteří mají postiženy vnitřní orgány nebo uzliny přežívá 20 % 10 let

– terapie: světloléčba v časných stadiích (PUVA), radioterapie, topická léčba cytostatiky a jiným preparáty

Histologie

Histologická diagnostika časných fází mycosis fungoides je velmi obtížná, protože časný nádorový infiltrát nelze odlišit od běžného lymfocytárního infiltrátu při dermatozách. O něco později je již nález speciálnější: lymfocyty se řadí v rádcích v bazální vrstvě epidermis a pronikají do epidermis (epidermotropismus). Na rozdíl od běžných dermatoz není přítomna spongióza. Kromě toho existuje řada pomocných kritérií (lymfocyty v epidermis jsou o něco větší, infiltrát je hustší nad cévami než pod nimi atd.); důležité jsou tak jako u většiny kožních chorob i klinické údaje.

(obr.)

Později je již obraz typický: výrazný epidermotropismus, někdy s tvorbou shluků nádorových lymfocytů v epidermis (tzv. Pautrierovy mikroabscesy), vznikající polymorfie infiltrátu s jadernými nepravidelnostmi a cerebriformními jádry. V dermálním infiltrátu bývají též roztroušené eosinofily.

(obr.)

V tumorozním stadiu již infiltrát nejvíce epidermotropismus a tvoří se hustá, rozsáhlá, dermálně uložená ložiska mitoticky aktivního, jednoznačně maligního lymfoidního infiltrátu.

(obr.)

Imunofenotyp: T markery CD3, CD40RO; v typických případech jsou CD4 lymfocyty četnější než CD8. Expressa některých markerů se ztrácí (CD3, CD5). Specifický marker neexistuje, diagnóza se opírá především o nález v HE.

(obr.)

Genetické anomálie (zejm. v genu T receptoru) jsou časté, žádná však není specifická.

(obr.)

3.5.2 Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom

Úvod

Mycosis fungoides je epidermotropní T kožní lymfom složený z malých až středně velkých lymfocytů s cerebriformními jádry.

(obr.)

Sézaryho syndrom je dle klasické definice lymfom charakterizovaný erytrodermií, generalizovanou lymfadenopatií a přítomností nádorových Sézaryho buněk. Moderní kriteria jsou založena na absolutních počtech nádorových buněk v krvi, vysokém poměru CD4 a CD8 lymfocytů, ztrátou aspoň některých T markerů nebo klonalitou nádorového infiltrátu.

(obr.)

3.5.2.1 Mycosis fungoides

Klinika

- věk: různý, nejčastěji po 50 roce
- mycosis fungoides je nejčastější kožní lymfom, tvoří 50 % kožních lymfomů
- postihuje častěji kůži chráněnou před sluncem (hýzdě aj.)
- 3 stadia:
 - skvrny
 - plaky
 - tumorózní stadium
- v pozdních stadiích choroby může dojít i k postižení vnitřních orgánů
- prognóza:
 - relativně dobrá, záleží na stadiu choroby
 - * pacienti ve stadiu skvrn mají délku života srovnatelnou s normální populací
 - * z pacientů ve stadiu plaků pokrývající méně než 10 % těla přežívá 10 let přes 95 %

3.5.2.2 Sézaryho syndrom

Klinika

- vzácná choroba dospělého věku
- erytrodermie, někdy s exfoliací
- výrazný pruritus
- lymfadenopatie
- onycholýza, alopecie

Histologie

Infiltrát se podobá infiltrátu při MF, epidermotropismus někdy chybí. U třetiny pacientů není histologický nález specifický.

(obr.)

V lymfatických uzlinách je přítomen hustý, splývající infiltrát z Sézaryho buněk, stírající normální strukturu uzliny.

(obr.)

Pro diagnózu je dále důležitý leukemický nález.

(obr.)

Imunofenotyp: CD3 a CD4 jsou pozitivní, CD8 negativní.

(obr.)

Klonální přeskupení genů pro T receptor, specifická anomálie neprokázána, spektrum je podobné MF.

(obr.)

3.5.3 Anaplastický velkobuněčný lymfom T

Rozsáhlá infiltrace uzlin výrazně atypickými velkými T lymfodními buňkami.

(obr.)

Prognóza záleží na přeskupení ALK genu na chromozomu 2p23:

(obr.)

- tumory s ALK přeskupením (ALK pozitivní)
 - postihují především děti a mladistvé
 - mají dobrou prognózu (80% pacientů je vyléčeno chemoterapií)
- tumory ALK negativní
 - postihují dospělé
 - mají prognózu špatnou

3.5.4 Leukemie z velkých granulárních lymfocytů

Nádorové elementy jsou lymfocyty s modravou cytoplasmou obsahující azurofilní granula. Jedná se o T lymfocyty nebo NK buňky. Tumor je leukemický, kostní dřeň je fokálně infiltrovaná, u části případů je infiltrát též ve slezině.

(obr.)

Průběh je variabilní, zpravidla u NK varianty horší.

(obr.)

3.5.5 NK/T lymfom, nazální typ

Tumor typicky postihuje nasopharynx (ale může se vyskytnout i jinde). Většina tumorů vychází z NK buněk (CD56).

(obr.)

Prognóza je špatná: tumor vede k rozsáhlým nekrózám střední části obličeje a nasopharyngu s destrukcí tkání a obnažením kostí (dřívější názvy této jednotky jsou letální granulom nebo maligní Woods Krauseho retikulóza). Tumor totiž invaduje cévy, což vede k jejich obstrukci a rozsáhlým ischemickým nekrózám (které zároveň komplikují diagnózu a přesnou typizaci nádorových elementů).

(obr.)

Odpověď na cytostatickou léčbu je slabá.

(obr.)

3.5.6 Periferní T lymfom blíže nespecifikovaný

ÚVOD

Heterogenní skupina T lymfomů nezařazených do žádné z přesně vymezených kategorií. Skládají se z lymfocytů různých velikostí, u některých je výrazná doprovodná nenádorová infiltrace (B lymfocyty, neutrofily aj.).

(obr.)

Nádorové lymfocyty vykazují T markery, některé CD4 a/nebo CD8. T receptory jsou buď alfa/beta nebo gama/delta.

(obr.)

Prognóza je variabilní, spíše však špatná (zejména u jednotek s gama/delta T receptory). Klinicky tumor probíhá pod obecnými znaky lymfomu (horečky, vyčerpání, ztráta na váze, lymfadenopatie, selhání imunity).

(obr.)

3.6 Hodgkinova choroba

ÚVOD

Hodgkinova choroba je skupina lymfomů vznikajících téměř vždy v lymfatických uzlinách. Definujícím maligním elementem je Hodgkinova buňka, zejména ve formě buňky Reed-Sternbergovy.

(obr.)

KLASIFIKACE

- klasická Hodgkinova choroba:
 - nodulární skleróza
 - smíšená buněčnost
 - typ bohatý na lymfocyty
 - lymfocytární deplece
- lymfocytární predominance

Staging je založen na rozsahu nádorové infiltrace, zjednodušeně platí:

(obr.)

- I.: jedno ložisko tumoru
- II.: dvě nebo více ložisek (skupin lymfatických uzlin) na jedné straně bránice
- III.: více ložisek na obou stranách bránice
- IV. disseminovaná choroba

KLINIKA

- pacienti jsou častěji mladšího věku
- onemocnění se projevuje zejména postižením uzlin, jiné orgány jsou postiženy až později
- mezi obecné příznaky patří ztráta na váze, porucha imunity, noční poty
- někdy se vyskytuje (typická) bolestivost lymfatických uzlin po alkoholu
- prognóza záleží na formě choroby a zejména na rozsahu postižení (staging), zpravidla je dobrá:
 - časná stadia lze vyléčit až u 90% pacientů
 - i pokročilá stadia mají až 70% pětileté přežívání

Hodgkinovy buňky jsou vlastní nádorové buňky. Vyskytují se v různých formách a jsou typické pro různé formy choroby.

(obr.)

- *diagnostická Reed-Sternbergova buňka*
 - je velká (15 – 35 μm)
 - má světlé jádro nebo více jader s výraznými jadérky postavení
 - * Reedové buňky mají dvě jádra v zrcadlovém postavení
 - * Sternbergova buňka má jedno jádro s více jadérky
 - *Hodgkinova buňka* je podobná buňce RS, ale má jedno světlé jádro s jedním jadérkem
 - *lakunární buňka* je velký element s arteficiálně svraštělou cytoplasmou kolem nevelkého, nepravidelného, tmavšího jádra a velkými „lakunami“ v cytoplasmě
 - *lymphocytární buňka* je velká buňka se širokou cytoplasmou a velkým, nepravidelným jádrem (popcorn cell)
- Buňky velmi podobné Hodgkinovým se vyskytují i u jiných lymfomů a u nenádorových uzlinových procesů. Proto přítomnost těchto buněk je nutno vždy hodnotit v souvislosti s celým histologickým obrazem léze.

(obr.)

Pozor: imunofenotyp Hodgkinových buněk je shodný u klasické formy choroby a liší se typu s lymfocytární predominancí.
(obr.)

3.6.1 Hodgkinova choroba, nodulární skleróza

KLINIKA

- tvoří až 70% případů Hodgkinovy choroby
- postihuje především mladé dospělé
- začíná nejčastěji v cervikálních a hrudních uzlinách
- později může postihovat slezinu, kostní dřeň, játra a další orgány
- prognóza je velmi dobrá

HISTOLOGIE

Uzlinu je zpravidla rozdělena širokými kolagenními septami na noduly. Z Hodgkinových buněk jsou pro nodulární sklerózu typické lakunární buňky; RS buňky se však vyskytují také. Dále jsou přítomny plasmatické buňky, eosinofily a makrofágy.
(obr.)

Imunofenotyp: nádorové buňky jsou CD15 a CD30 pozitivní (a negativní na B a T markery)
(obr.)

3.6.2 Hodgkinova choroba, smíšená buněčnost

KLINIKA

- 25% případů Hodgkinovy choroby
- v 70% případů je asociována s EBV
- postižení jsou častěji vyššího věku
- ztráta na váze, vyčerpání, noční pocení
- prognóza je dobrá

HISTOLOGIE

Rozsáhlá destruktivní infiltrace uzliny polymorfním infiltrátem skládajícím se z nádorových buněk a reaktivního buněčného pozadí:

(obr.)

- nádorové buňky: četné RS buňky, mononukleární Hodgkinovy buňky
- pozadí: eosinofily, plasmatické buňky, makrofágy, normální T lymfocyty

Imunofenotyp: nádorové buňky jsou CD15 a CD30 pozitivní (a negativní na B a T markery)

(obr.)

3.6.3 Hodgkinova choroba, typ bohatý na lymfocyty

KLINIKA

- vzácná forma Hodgkinovy choroby
- spíše u starších dospělých
- u části případů je přítomna infekce EBV
- prognóza je dobrá nebo velmi dobrá

HISTOLOGIE

Většina infiltrátu je tvořena reaktivními lymfocyty, které difuzně infiltrují uzlinu (infiltrát je lehce nodulární). Přítomny jsou RS buňky a mononukleární buňky Hodgkinovy.
(obr.)

Imunofenotyp: nádorové buňky jsou CD15 a CD30 pozitivní (a negativní na B a T markery)
(obr.)

3.6.4 Hodgkinova choroba, lymfocytární deplece

KLINIKA

- postihuje starší osoby
- HIV pozitivní
- často asociována s EBV
- často je tato forma zastižena v pokročilém stadiu
- prognóza: nejhorší z forem Hodgkinovy choroby

HISTOLOGIE

Infiltrát se skládá z velmi četných, polymorfních RS buněk a buněk Hodgkinových. Reaktivní složka infiltrátu není výrazná, častější jsou hlavně lymfocyty.

(obr.)

Imunofenotyp: nádorové buňky jsou CD15 a CD30 pozitivní (a negativní na B a T markery)

(obr.)

3.6.5 Hodgkinova choroba, lymfocytární predominance

KLINIKA

- vzácná forma Hodgkinovy choroby
- většina pacientů je ve věku pod 35 let, častěji muži
- postihuje krční a axilární uzliny
- prognóza je velmi dobrá

HISTOLOGIE

Nodulární infiltrát v lymfatické uzlině, složený z malých lymfocytů. Typickým elementem jsou lymfohistiocytární buňky. Další buněčná příměs je jen minimální. Typických RS buněk je velmi málo.

(obr.)

Imunofenotyp: CD15 a CD30 negativní, CD20 pozitivní; imunofenotyp je tedy zcela jiný než u ostatních forem Hodgkinovy choroby (proto se tato jednotka klade v klasifikaci zvlášť).

(obr.)

4 Sekundární nádorová infiltrace lymfatických uzlin

ÚVOD

Lymfatické uzly jsou infiltrované při řadě maligních tumorů. Právě schopnost propagace maligního procesu lymfaticky, zachytávání maligních buněk uzlinou a kolonizace uzly tumorem je jednou ze základních vlastností maligních tumorů.

(obr.)

Do lymfatických uzly jsou schopny metastázovat prakticky všechny typy maligních tumorů, některé více, některé méně (malá část tumorů má sklon metastázovat spíše hematogenně).

(obr.)

Průkaz sekundární infiltrace uzly má zásadní význam pro stanovení diagnózy a pokročilosti tumorového procesu. Klasifikace TNM je na hodnocení přítomnosti a rozsahu infiltrace lymfatických uzly částečně založena.

(obr.)

Přesné zhodnocení rozsahu postižení má zásadní význam pro stanovení léčby maligního procesu, ať již se jedná o léčbu chirurgickou, chemoterapeutickou nebo léčbu zářením.

(obr.)

Při resekcích tumoru se proto vždy vyšetruje větší počet lymfatických uzly z oblasti blízkých tumoru i tumoru vzdálenějších: resekty tumoru střeva, mammy a další. Jindy se klinicky cíleně vyšetrují spádové lymfatické uzly, někdy i s cíleným odběrem.

(obr.)

MAKROSKOPICKÝ NÁLEZ

Makroskopický vzhled infiltrované uzly bývá stereotypní: zvětšená uzly s tumorovými hmotami. Někdy je však postižení uzly jen mikroskopické, jindy se naopak tvoří rozsáhlé pakety uzly.

(obr.)