

*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 atrofíí 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 fagocytózou 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 monocytoiodními 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 endotelii 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 jódrový 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 dlouhodobým průběhem
- Chronická dermatitis: uzlina je tuhá, mírně zvětšená, histologicky dominuje fibróza (častá lokalizace jsou tříselné uzliny u pacientů s venostázou, běrcovými vředy, opakováným 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

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

(obr. )

## 2.2 Lymfadenitis při mononukleóze

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

(obr. )

## 2.3 Lymfadenitis při toxoplasmóze

### ETIOLOGIE

Vyvolána protozoálním mikroorganismem Toxoplasma gondii.

(obr. )

### HISTOLOGIE

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

(obr. )

## 2.4 Lymfadenitis nekrotizující

### ETIOLOGIE

- nekrotizující lymfadenitidy 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. Uzliny samotná vykazuje známky aktivace, zpravidla T.

(obr. )

## 2.5 Lymfadenitis granulomatózní

### ETIOLOGIE

- 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

### ETIOLOGIE

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

Uzliny jsou 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 kůže) 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
  - Lymphoplasmocytární lymfom
  - Lymfom marginální zóny uzlinový, splenický a extranodální (marginal zone lymphoma)
  - Lymfom plášťové 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
  - Angioimmunoblastický T lymfom
  - S enteropatií 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 nelymfoïdních i lymfoïdních 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. Vazbou značených protilátek na antigeny se prokazuje přítomnost či chybění téhoto antigenů. V praxi v běžné řeči se termín antigen a protilátku míší, tedy pokud řekneme „tumor je CD30 pozitivní,“ znamená to, že se specifická protilátku 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 proliferacní 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 plasmocyty (a také pre-B v kostní dřeni)
  - *CD79a*: zralé B lymfocyty, ne plasmocyty (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 monocity, RS buňky
- Společný leukocytární antigen LCA
  - *CD45*: značí všechny leukocyty
- Další
  - *CD21*: folikulární dendritické buňky (norma a pseudolymfom: pravidelná síť, folikulární lymfom: nepravidelnost)
  - *Ki67*: proliferacní 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)
  - *cyklin D1*: u lymfomu plášťové 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 kyseliny, který se naváže na komplementární nukleovou kyselinu ve tkání. Tako 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 emituje 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 žlutě 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 buňky jsou malé, s úzkou cytoplasmou a jádry o něco většími než normální lymfocyt
- chromatin je jemný, jadérka jsou nenápadné
- 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, slezinu, 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 (prolymfoцитy)
- 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 lymfoblastické 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 velkobuněčný lymfom 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 *nížší* 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-expresi bcl2. bcl2 je antagonistickým faktorem pro apoptózu; nádorové buňky proto dle přežívají. Patrně proto nejsou v reakčních centrech přítomny jinak obvyklé makrofágy s fagocytovanými jadernými fragmenty apoptotických lymfoidních buněk.

(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
  - dobře 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. )

### 3.4.4 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 jasné

#### 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 nelekemizuje a kostní dřen postihuje jen někdy
- prognóza:
  - vysoko 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 tvorí tmavě modré pozadí s nepravidelně rozloženými světlými makrofágy; 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. )

### 3.4.5 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 Waldenströma 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 produkovány 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)
- produkována 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 využití proteinu poškodí ledviny (myelomová ledvina)
- zvýšená viskozita krve se syndromem zvýšené viskozity krve a monoklonální kryoglobulinémi
- 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 inkluzem v cytoplasmě, intracytoplasmatická eosinofilní Russelova tělíska a intranukleární inkluze Dutcherovy). Dále jsou často přítomna depozita amyloidu.

(obr. )

Pozitivní plasmocytární markery (CD138).

(obr. )

Časté genové anomálie.

(obr. )

(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. )

**3.4.7 Lymfom z pláštových buněk****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 irritující 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

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

- tumor je vzácný, postihuje osoby středního věku
- infiltruje zejména kostní dřeň, 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. )

#### 3.5.1 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, sev. 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 dnů 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 pleomorfními jádry.

(obr. )

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

(obr. )

V nádorových buňkách lze prokázat HTLV-1 provirus.

(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 klonalitu 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 pokryvající méně než 10 % těla přežívá 10 let přes 95 %
    - \* více než 10 % 80 %
    - \* z pacientů v tumorozním stadiu 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 dermatózách. O něco později je již nález specifitější: lymfocyty se řadí v rádcích v bazální vrstvě epidermis a pronikají do epidermis (epidermotropismus). Na rozdíl od běžných dermatóz 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 mikroabcesy), vznášející polymorfie infiltrátu s jadernými nepravidelnostmi a cerebriformními jádry. V dermálním infiltrátu bývají též roztroušeně eosinofily.

(obr. )

V tumorózním stadiu již infiltrát nejeví 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. Exprese 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. )

##### 3.5.2.2 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 dřen 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 nekróm 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 nekróm (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 nádorová infiltrace (B lymfocyty, neutrofily aj.).

(obr. )

Nádorové lymfocyty vykazují T markery, některé CD4 a/nebo CD8. T receptory jsou bud' 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
    - \* 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 artificiálně svraštělou cytoplasmou kolem nevelkého, nepravidelného, tmavšího jádra a velkými „lakunami“ v cytoplasmě
- *lymfohistiocytární 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 predomínanou.

(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

Uzliny jsou 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, častěji 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 zvlášt').

(obr. )

uzliny tumorem je jednou ze základních vlastností maligních tumorů.

(obr. )

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

(obr. )

Průkaz sekundární infiltrace uzliny má zásadní význam pro stanovení diagnózy a pokročilosti tumorového procesu. Klasifikace TNM je na hodnocení přítomnosti a rozsahu infiltrace lymfatických uzlin 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 resekčních tumoru se proto vždy vyšetřuje větší počet lymfatických uzlin z oblastí blízkých tumoru i tumoru vzdálenějších: resekáty tumoru střeva, mammy a další. Jindy se klinicky cíleně vyšetřují spádové lymfatické uzliny, někdy i s cíleným odběrem.

(obr. )

#### MAKROSKOPICKÝ NÁLEZ

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

(obr. )

## 4 Sekundární nádorová infiltrace lymfatických uzlin

#### ÚVOD

Lymfatické uzliny jsou infiltrované při řadě maligních tumorů. Právě schopnost propagace maligního procesu lymfaticky, zachytávání maligních buněk uzlinou a kolonizace