

Josef Feit

ÚVOD

Do této kapitoly jsou zařazeny poruchy postihující bílé krevní řady: erytrocyty, granulocyty (neutrofily, eosinofily, basofily), monocity a krevní destičky.

1 Akutní myeloická leukemie

KLASIFIKACE

Klasifikace FAB podle stupně diferenciace blastických buněk (M0-9):

- **M0:** AML nediferencovaná (3 %)
 - peroxidáza negativní
 - zcela nezralé myeloblasty
- **M1:** AML bez diferenciace (20 %)
 - silně nezralé myeloblasty s jen minimální aktivitou myeloperoxidázy
 - malé množství Auerových tyček
- **M2:** AML s maturací (30 – 40 %)
 - zřetelná myeloidní maturace s pozitivní myeloperoxidázou
 - větší množství Auerových tyček
 - často translokace (8;21)
- **M3:** akutní promyelocytární leukemie (5 – 10 %)
 - zřetelná myeloidní maturace s pozitivní myeloperoxidázou, četná granula
 - množství Auerových tyček
 - často t(15;17)
- **M4:** akutní myelomonocytární leukemie (15 – 20 %)
 - myelocytární a monocytární diferenciace
 - monoblasty jsou pozitivní na nespecifickou esterázu
- **M5:** akutní monocytární leukemie (10 %)
 - monocytární diferenciace podle stupně zralosti (monoblasty, monocity)
 - monoblasty jsou pozitivní na nespecifickou esterázu
 - sklon k orgánové infiltraci, lymfadenopatií, splenomegalii
- **M6:** akutní erytroleukemie (5 %)
 - prekursorové erytrocytární buňky (+ příměs dalších vývojových řad)
 - vznikají zejména při léčení AML, zřídka de novo
- **M7:** akutní megakaryocytární leukemie
 - dominují megakaryoblasty
 - pozitivní na antigeny krevních destiček

Klasifikace podle určených chromozomálních aberací a dalších změn (zjednodušeno); vztah k prognóze:

- AML s chromosomálními aberacemi určeného typu
 - prognóza: různá dle typu od dobré po špatnou
- AML s dysplazií postihující více vývojových řad
 - s předcházejícím myelodysplastickým syndromem
 - * prognóza: velmi špatná
 - bez předchozího myelodysplastického syndromu
 - * prognóza: špatná
- AML související s cytostatickou léčbou
 - prognóza: velmi špatná
- ostatní AML podle FAB klasifikace
 - prognóza: střední

KLINIKA

- věk: zpravidla dospělí (ale může být i u dětí)
- anemie, neutropenie, trombocytopenie
- únava, vyčerpání, teploty, krvácení (kožní, slizniční)
- různé druhy sekundárních infekcí (gram negativní bakterie, mykózy a jiné)
- infiltrace orgánů:
 - kůže, dásně
 - CNS
 - vzácně se tvoří lokalizované tumory ve tkáních (chlorom)
- prognóza:
 - spíše špatná (chemoterapií se dosáhne remisí, ty však netrvají dlouho)
 - jedná se však o heterogenní skupinu chorob, průběh je proto různý

HISTOLOGIE

Myeloidní blasty tvoří v kostní dřeni více než 20 %.

Myeloblasty: velká jádra s jemným chromatinem, několika jadérky, zřetelnou cytoplasmou s azurofilními granuly pozitivními na peroxidázu; abnormální granula tvoří Auerovy tyčky

Monoblasty: mají velká, lobulizovaná jádra, zřetelnou cytoplasmou bez granulí a Auerových tyček, cytoplasma je pozitivní na nespecifickou esterázu

2 Myelodysplastický syndrom

ÚVOD

Skupina chorob vyznačující se poruchami vyzrávání kmenových hemopoetických buněk a zvýšeným rizikem přechodu do akutní myeloické leukemie.

KLASIFIKACE

- primární myelodysplastický syndrom
- myelodysplastický syndrom po terapii cytostatiky nebo zářením

KLINIKA

- věk: zpravidla 60 let a více
- vyčerpání, infekce, krvácení
- dlouhotrvající porucha krvetvorby se změnami v kostní dřeni a klonální proliferací aberantních hematopoetických buněk
- změny v krevním obrazu jsou variabilní (cytopenie a další změny některých krevních řad)
- choroba hrozí přechodem do akutní myeloické leukemie, především sekundární MDS
- prognóza: průměrná doba přežití je 1 – 3 roky, horší u sekundárních forem
- terapie: obtížná (transplantace kostní dřeně)

HISTOLOGIE

Změny v krevním obrazu a v kostní dřeni jsou charakterizované přítomností aberantních buněk; podle toho se MDS třídí do dalších skupin:

- prstenčité sideroblasty (pozitivní železo v mitochondriích)
- megaloblasty s atypickými jádry
- neutrofily s atypicky utvárenými jádry (jen dva segmenty nebo bez rozdělení na segmenty)
- atypické formy megakaryocytů
- myeloblasty ve dřeni nedosahují hladiny 20 %

Atypické hemopoetické buňky jeví různé chromosomální anomálie (monosomie, delece aj.).

3 Chronické myeloproliferativní poruchy

ÚVOD

Proliferace elementů různých krevních řad, kde je schopnost maturace do značné míry zachovaná. Onemocnění je provázeno hypercelularitou kostní dřeně a změnami v periferním krevním obrazu.

(obr.)

- granulocytóza
- proliferace je nezávislá na hladinách erytropoetinu
- zvýšený hematokrit (nad 60 %), zvýšená koncentrace hemoglobinu a zvýšený počet erytrocytů; zmnožené jsou též trombocyty i granulocyty
 - zvýšená hustota krve
 - sklon k cyanóze
 - zmnožení celkového objemu krve (plethora)
 - dilatace véni
 - bolesti hlavy, hyperternze, pruritus, pepitcké ulcerace, dna
 - sklon ke zvýšenému krvácení a zároveň k trombózám (městnání, infarkty)
- prognóza:
 - neléčení pacienti přežívají jen několik měsíců od diagnózy
 - venepunkce se snížením objemu krve prodlužuje přežívání na cca 10 let
 - po delší době dojde k vyčerpání kostní dřeně a myelofibróze s rozsáhlou extramedulární hematopoezou
 - někdy dojde k terminální transformaci v AML

3.1 Chronická myeloická leukemie

KLINIKA

- onemocnění dospělého věku
- nenápadný začátek (na rozdíl od AML)
- anorexie, únava, slabost
- splenomegalie
- prognóza:
 - bez terapie průměrně 3 roky
 - u části případů dochází k postupnému přechodu do akutní (blastické) formy
 - jindy je přechod do akutní formy náhlý (blastická krize)
 - inhibitory BCR-ABL kinázy navodí přechodnou remisi u více než 90 % případů
 - transplantace kostní dřeně je nejúčinnější terapií, zejm. u mladších nemocných

HISTOLOGIE

Téměř stoprocentní celularita kostní dřeně s dominující bílou krevní řadou a dysplastickými megakaryocyty; červená řada je v útlumu. Typické jsou histiocity s nazelenalou cytoplasmou (sea-blue histiocytes). Fibróza v různém rozsahu.

(obr.)

V periferní krvi jsou zmnožené neutrofily (včetně méně zralých forem, metamyelocytů a myelocytů), často také trombocytóza a zmnožené eosinofily.

(obr.)

Extramedulární hematopoeza je ve slezině, někdy i jinde.

(obr.)

3.2 Polycytemia vera

ÚVOD

Proliferace multipotentních buněk všech tří krevních řad.

(obr.)

KLINIKA

- věk kolem 60 let
- změny v periferní krvi:
 - erytrocytóza
 - trombocytóza

3.3 Esenciální trombocytóza

ÚVOD

Izolovaná proliferace megakaryocytární řady.

(obr.)

KLINIKA

- vzácná
- věk pacientů: kolem 60 let (ale někdy i u mladých jedinců)
- trombózy a krvácení v řadě orgánů
- erytromelalgie (bolesti na ploských nohou a dlaních při okluzi malých arteriol)
- prognóza: 12 – 15 let; u pacientů s vysokým počtem trombocytů se používá myelosuprese chemoterapeutiky

HISTOLOGIE

Atypicky velké trombocyty v periferní krvi. Silně zmnožené megakaryocyty v kostní dřeni. Extramedulární hematopoeza, fibróza kostní dřeně.

(obr.)

3.4 Primární myelofibróza

ÚVOD

Rychle postupující fibróza kostní dřeně s destukcí krvetvorby.

(obr.)

PATOGENEZA

- nejasná, patrně fibroblastický faktor megakaryocytů

KLINIKA

- věk: nad 60 let
- dvě formy:
 - primární forma
 - sekundární forma (vyčerpání kostní dřeně při polycytemia vera)
- výrazné snížení hematopoezy s anemií

- extramedulární hemopoëza (kostní dřeň, játra, lymfatické uzliny)
- s tím související splenomegalie, hepatomegalie
- vyčerpání, ztráta váhy, noční pocení
- dna
- prognóza:
 - 3 – 5 let
 - u některých pacientů se rozvine AML
 - infekce, trombózy, krvácení

HISTOLOGIE

- atypie megakaryocytů
- postupně se rozvíjející fibróza kostní dřeně
- extramedulární hemopoëza
- erythroidní a granulocytární prekurzory v periferní krvi (erythroblastosis)
- dakryocyty v periferní krvi (erytrocyty mající tvar slzy)

Kromě histiocytosis X existuje ještě řada jednotek (zpravidla kožních), které vycházejí z přechodných forem dendritických buněk (například nevykazují Bierbeckova granula ale antigen CD1a ano). Prognóza je zpravidla dobrá (self limiting histiocytosis of the head u dětí, nedeterminovaná histiocytóza a další).

(obr.)

4 Histiocytózy

ÚVOD

Existuje řada jednotek, které jsou charakterizované proliferací buněk řazených do histiocytární řady. Některé jsou zpravidla reaktivní procesy (například histiocytom kůže), jiné jednoznačně maligní a některé nejasného původu; pro svou vzácnost obtížně zařaditelné. Do této skupiny se řadí též proliferace dendritických buněk a naopak poměrně častá jednotka maligní fibrózní histiocytom se řadí mezi tumory měkkých tkání (histiocytární původ není jednoznačný).

(obr.)

4.1 Histiocytosis X

ÚVOD

Je nádorová (klonální) proliferace kožních dendritických buněk (Langerhansovy buňky) charakterizovaných antigenem CD1a a ultramikroskopicky přítomností Bierbeckových granul. Při tumorózních formách se vyskytuje v různých lokalizacích (kosti, parenchymatóní orgány) se vysvětluje abnormálních chemokinových receptorů, které je atrahují do příslušných orgánů.

(obr.)

Za normálních okolností jsou dendritické buňky rozloženy v epidermis. Po stimulaci antigeny mění svoje vlastnosti, ztrácejí CD1a antigen i Bierbeckova granula a putují do lymfatických uzlin, kde zprostředkují T4 lymfocytům kontakt s příslušným stimulujícím antigenem.

(obr.)

KLASIFIKACE

Histiocytosis X se dělí na

(obr.)

- multifokální vícesystémovou formu s generalizací (Letterer-Siwe)
- monosystémovou formu
 - mnohaložiskovou (Hand Schüller Christian)
 - jednoložiskovou (eosinofilní granulom)

4.1.1 Letterer-Siweho histiocytóza

KLINIKA

- vzácná choroba
- věk: děti do 2 let
- mnohočetné kožní infiltráty s rychlou progresí
- leukemický obraz s infiltrací mnoha orgánů: játra, slezina, lymfatické uzliny, kostní dřeň, plíce
- anémie, trombocytopenie, sekundární infekce
- prognóza:
 - neléčení pacienti umírají rychle
 - po agresivní chemoterapii přežívá polovina pacientů

4.1.2 Hand-Schüller-Christianova histiocytóza

KLINIKA

- vzácná choroba
- postihuje děti
- mnohočetné kostní léze s erozí
- postižení neurohypofýzy vyvolá diabetes insipidus
- někdy také exophthalmus
- prognóza je dobrá:
 - u poloviny pacientů onemocnění regreduje bez léčby
 - u dalších zabírá chemoterapie

4.1.3 Eosinofilní granulom

KLINIKA

- nepříliš časté onemocnění
- věk: děti i dospělí
- izolovaná kostní léze s osteolýzou (různé kosti: žebro, hlavice femuru aj.)
- spontánní bolest kosti v místě ložiska
- projasnění na rtg snímku
- může vzniknout patologická fraktura
- prognóza je velmi dobrá (chirurgicky vyškrábání ložiska nebo ozáření nebo i spontánní regrese)

HISTOLOGIE

Nakupení Langerhansových buněk, eosinofilů a příměsi plasmatických buněk i neutrofilů.

(obr.)

Imunofenotyp: S100 protein, specificky CD1a; elektron-mikroskopicky Bierbeckova granula

(obr.)

4.2 Histiocytární sarkom

KLINIKA

- velmi vzácné onemocnění
- postihuje dospělé vyššího věku
- infiltrace orgánů, mnohočetné kožní léze
- prognóza je špatná

HISTOLOGIE

Polymorfní infiltrát z histiocytoidních buněk se širokou cytoplasmou a ledvinitými jádry.

(obr.)

Imunofenotyp: v čisté formě jsou pozitivní jen histiocytární markery (CD68, MAC).

(obr.)

5 Nádorová infiltrace kostní dřeně

ÚVOD

Řada maligních tumorů může být provázena infiltrací kostní dřeně.

(obr.)

6 Doplněk