Adéla Dočkalová

Vypracované otázky z patologie 2021 / 2022



Zdroje: Zámečník (1,2,3) – největší část, WikiSkripta, zápisky z praktických cvičení/ přednášek, Povýšil

Obsah

1. OBECNÉ MECHANISMY POŠKOZENÍ BUNĚK **8**

2. BUNĚČNÁ SMRT **9**

3. ADAPTACE TKÁNÍ A ORGÁNŮ – DEFINICE, PŘÍKLADY **14**

4. HYPERPLÁZIE A HYPERTROFIE **15**

5. ATROFIE **16**

6. METAPLÁZIE **17**

7. TROMBÓZA **18**

8. EMBOLIE **20**

9. HYPEREMIE A HEMORAGIE **21**

10. ISCHÉMIE **23**

11. INFARKT **23**

12. PORUCHY HOMEOSTÁZY TEKUTIN **25**

13. PŘÍČINY OBĚHOVÉHO SELHÁNÍ **27**

14. PROJEVY OBĚHOVÉHO SELHÁNÍ NA SRDCI **28**

15. PROJEVY OBĚHOVÉHO SELHÁVÁNÍ MIMO SRDCE **29**

16. ŠOK **31**

17. INTRACELULÁRNÍ AKUMULACE LIPIDŮ **32**

18. INTRACELULÁRNÍ AKUMULACE PROTEINŮ **35**

19. PORUCHY METABOLISMU SACHARIDŮ **36**

20. PORUCHY STAVBY MEZIBUNĚČNÉ HMOTY **40**

21. PATOLOGICKÁ KALCIFIKACE **42**

22. AMYLOIDÓZA **43**

23. ENDOGENNÍ PIGMENTY **46**

24. EXOGENNÍ PIGMENTY **53**

25. KRYSTALY A KONKREMENTY **54**

26. DEFINICE A PŘÍČINY ZÁNĚTU **56**

27. PATOGENEZE A MIKROSKOPICKÉ PROJEVY ZÁNĚTU **57**

28. MAKROSKOPICKÉ PROJEVY ZÁNĚTU & SYSTÉMOVÉ PROJEVY ZÁNĚTLIVÉ REAKCE **64**

29. FORMY NESPECIFICKÉHO ZÁNĚTU **67**

30. VÝVOJ AKUTNÍHO ZÁNĚTU **76**

31. CHRONICKÝ ZÁNĚT **76**

32. SPECIFICKÝ (GRANULOMATÓZNÍ) ZÁNĚT **77**

33. TUBERKULÓZA **79**

34. PRIMÁRNÍ TUBERKULÓZA **83**

35. POSTPRIMÁRNÍ TUBERKULÓZA **85**

36. SARKOIDÓZA **87**

37. SYFILIS **88**
38. GRANULOMATÓZNĚ HNISAVÉ ZÁNĚTY, LEPRA A INFEKČNÍ SKLEROM **93**
39. REGENERACE A REPARACE **96**
40. HOJENÍ RAN **99**
41. HOJENÍ TROMBŮ, HEMATOMŮ, NEKRÓZY A FRAKTUR **101**
42. MECHANISMY POŠKOZENÍ TKÁNÍ IMUNITNÍMI REAKCEMI **102**
43. AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ, PATOLOGIE TRANSPLANTACÍ **104**
44. IMUNODEFICIENCE **108**
45. GENETICKÉ PŘÍČINY LIDSKÝCH CHOROB **109**
46. NUTRIČNÍ, CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ PŘÍČINY PATOLOGICKÝCH STAVŮ **113**
47. PŘENOS, VSTUPNÍ BRÁNY A ŠÍŘENÍ INFEKCE V ORGANISMU **119**
48. MECHANISMY POŠKOZENÍ ORGANISMU VIROVOU A BAKTERIÁLNÍ INFEKCÍ **121**
49. DEFINICE A KLASIFIKACE NÁDORŮ **125**
50. CHARAKTERISTIKY A KLINICKÉ PROJEVY BENIGNÍCH, HRANIČNÍCH & MALIGNÍCH NÁDORŮ **128**
51. ŠÍŘENÍ MALIGNÍCH NÁDORŮ **131**
52. TYPING, GRADING A STAGING NÁDORŮ **133**
53. PŘÍČINY VZNIKU NÁDORŮ **134**
54. MOLEKULÁRNÍ PODSTATA VZNIKU NÁDORŮ **138**
55. VROZENÉ A ZÍSKANÉ PREDISPOZICE K NÁDORŮM, PREKANCERÓZY **140**
56. PSEUDOTUMORY **141**
57. EPITELOVÉ NÁDORY **143**
58. MEZENCHYMÁLNÍ NÁDORY **151**
59. NÁDORY Z HEMOPOETICKÝCH A LYMFATICKÝCH TKÁNÍ **161**
60. NEUROEKTODERMÁLNÍ NÁDORY **164**
61. GERMINÁLNÍ NÁDORY **168**
62. SMÍŠENÉ NÁDORY **171**
63. SYSTÉMOVÁ A PLICNÍ HYPERTENZE **174**
64. DEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ TEPEN, ATEROSKLERÓZA **177**
65. ANEURYSMATA, DISEKCE AORTY **180**
66. VASKULITIDY **184**
67. ONEMOCNĚNÍ ŽIL A LYMFATIK **186**
68. NÁDORY Z KREVNÍCH A LYMFATICKÝCH CÉV **187**
69. VROZENÉ SRDEČNÍ VADY **188**
70. INFEKČNÍ ENDOKARDITIDA **191**
71. NEINFEKČNÍ ENDOKARDITIDY A CHLOPENNÍ VADY **194**
72. REVMATICKÁ HOREČKA A POREVMATICKÉ POSTIŽENÍ SRDCE **199**
73. ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCE **201**
74. KARDIOMYOPATIE A MYOKARDITIDY **206**
75. ONEMOCNĚNÍ PERIKARDU **209**
76. NÁDORY SRDCE **211**

77. ANÉMIE 213
78. MYELOPROLIFERATIVNÍ NEOPLÁZIE 221
79. MYELODYSPLASTICKÉ SYNDROMY 223
80. AKUTNÍ A CHRONICKÉ LEUKÉMIE 224
81. PLAZMOCYTÁRNÍ NÁDORY 228
82. HISTIOCYTÓZY A NÁDORY Z DENDRITICKÝCH (RETIKULÁRNÍCH) BUNĚK 230
83. ÚTLUM KOSTNÍ DŘENĚ, APLASTICKÁ ANÉMIE 231
84. KRVÁCIVÉ CHOROBY 232
85. LYMFADENOPATIE 237
86. OBECNÉ RYSY NÁDORŮ Z LYMFOIDNÍCH BUNĚK 241
87. NON-HODGKINOVY LYMFOMY 243
88. HODGKINOVY LYMFOMY 246
89. PATOLOGIE SLEZINY 248
90. ZÁNĚTY HORNÍCH CEST DÝCHACÍCH, HRTANU A STŘEDNÍHO UCHA 251
91. NÁDORY NOSU, PARANAZÁLNÍCH DUTIN, FARYNGU 260
92. NÁDORY HRTANU A TRACHEY 263
93. ZMĚNY VZDUŠNOSTI PLICNÍ TKÁNĚ (ATELEKTÁZA, KOLAPS, EMFYZÉM) 265
94. ONEMOCNĚNÍ PLICNÍ CIRKULACE 267
95. PLICNÍ EDÉM 269
96. PLICNÍ EMBOLIE 270
97. DIFÚZNÍ ALVEOLÁRNÍ POŠKOZENÍ 271
98. + 99. CHRONICKÉ OBSTRUKČNÍ PLICNÍ CHOROBY 273
100. EMFYZÉM PLIC 277
101. CHRONICKÉ INTERSTICIÁLNÍ (RESTRIKTIVNÍ) PLICNÍ CHOROBY 277
102. GRANULOMATÓZNÍ ZÁNĚTY PLIC 280
103. PNEUMOKONIÓZY 281
104. INFEKČNÍ ZÁNĚTY PLIC 283
105. TUBERKULÓZA PLIC 288
107. NÁDORY BRONCHŮ A PLIC 290
108. PATOLOGICKÝ OBSAH PLEURÁLNÍ DUTINY 295
109. PLEURITIS 296
110. NÁDORY PLEURY 296
111. PATOLOGIE MEDIASTINA A THYMU 298
112. ZÁNĚTY DUTINY ÚSTNÍ, HYPERPLASTICKÉ LÉZE, ČELISTNÍ CYSTY A VROZENÉ VÝVOJOVÉ VADY DUTINY ÚSTNÍ 301
113. NÁDORY A PREKANCERÓZY DUTINY ÚSTNÍ, ODONTOGENNÍ NÁDORY 304
114. ZUBNÍ KAZ A JEHO KOMPLIKACE 306
115. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ SLINNÝCH ŽLÁZ 307
116. NÁDORY SLINNÝCH ŽLÁZ 309
117. MALFORMACE JÍCNU, DIVERTIKLY JÍCNU, HIÁTOVÉ HERNIE A ACHALÁZIE JÍCNU 311
118. ZÁNĚTY JÍCNU A JÍCNOVÉ VARIXY 315

119. NÁDORY JÍCNU ... **317**
120. GASTRITIDY, GASTROPATIE ... **319**
121. GASTRODUODENÁLNÍ VŘEDOVÁ CHOROBA ... **322**
122. PSEUDOTUMORY A NÁDORY ŽALUDKU ... **324**
123. CÉVNÍ PORUCHY STŘEVA ... **327**
124. MALABSORPČNÍ SYNDROM ... **330**
125. INFEKČNÍ STŘEVNÍ ZÁNĚTY ... **333**
126. IDIOPATICKÉ A DALŠÍ NEINFEKČNÍ STŘEVNÍ ZÁNĚTY ... **336**
127. APENDICITIDA ... **340**
128. STŘEVNÍ DIVERTIKLY A DIVERTIKULITIDA ... **341**
129. STŘEVNÍ POLYPY A POLYPÓZY ... **342**
130. NÁDORY STŘEV (EPITELOVÉ, NEUROENDOKRINNÍ, MEZENCHYMÁLNÍ, LYMFOMY) ... **345**
131. ZMĚNY POLOHY A PRŮSVITU STŘEVA, ILEUS ... **349**
132. ONEMOCNĚNÍ PERITONEA, HERNIE A PROLAPS ... **351**
133. IKTERUS, CHOLESTÁZA, JATERNÍ SELHÁNÍ ... **356**
134. ZÁKLADNÍ MECHANISMY POŠKOZENÍ JATER ... **361**
135. CIRHÓZA JATER ... **362**
136. VIROVÉ A AUTOIMUNITNÍ HEPATITIDY ... **365**
137. TOXICKÉ POŠKOZENÍ JATER ... **367**
138. METABOLICKÉ PORUCHY JATER ... **368**
139. CHOROBY INTRAHEPATÁLNÍCH & EXTRAHEPATÁLNÍCH ŽLUČOVÝCH CEST ... **370**
140. CIRKULAČNÍ PORUCHY JATER ... **371**
141. NÁDORY A PSEUDOTUMORY JATER ... **372**
142. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ ŽLUČNÍKU A EXTRAHEPATÁLNÍCH ŽLUČOVÝCH CEST ... **375**
143. NÁDORY ŽLUČNÍKU ... **377**
144. CYSTICKÁ FIBRÓZA PANKREATU ... **378**
145. ZÁNĚTY PANKREATU ... **380**
146. NÁDORY PANKREATU ... **383**
147. TYPY A MECHANISMY GLOMERULÁRNÍHO POŠKOZENÍ ... **387**
148. GLOMERULOPATIE PROJEVUJÍCÍ SE PROTEINURIÍ NEBO NEFROTICKÝM SYNDROMEM ... **388**
149. DIABETICKÁ NEFROPATIE ... **391**
150. ... **393**
GLOMERULOPATIE PROJEVUJÍCÍ SE HEMATURIÍ A AKUTNÍM NEFRITICKÝM SYNDROMEM ... **393**
151. RYCHLE PROGREDUJÍCÍ GLOMERULONEFRITIDY A ONEMOCNĚNÍ LEDVIN V RÁMCI SYSTÉMOVÝCH CHOROB ... **395**
152. CÉVNÍ ONEMOCNĚNÍ LEDVIN ... **396**
153. ONEMOCNĚNÍ TUBULŮ A INTERSTICIA ... **398**
154. MALFORMACE UROGENITÁLNÍHO SYSTÉMU ... **401**
155. NÁDORY LEDVIN ... **403**
156. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ VÝVODNÝCH CEST MOČOVÝCH ... **406**
157. NÁDORY VÝVODNÝCH CEST MOČOVÝCH ... **408**

158. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PROSTATY, VARLAT A PENISU 409
159. NÁDORY PENISU 412
160. NÁDORY PROSTATY 413
161. NÁDORY VARLAT 415
162. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ VULVY A VAGINY 418
163. NÁDORY VULVY A VAGINY 421
164. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ A PREKANCERÓZY DĚLOŽNÍHO HRDLA 424
165. NÁDORY DĚLOŽNÍHO HRDLA 426
166. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ DĚLOŽNÍHO TĚLA 429
167. PREKANCERÓZY A NÁDORY DĚLOŽNÍHO TĚLA 431
168. ONEMOCNĚNÍ VEJCOVODŮ & MIMODĚLOŽNÍ TĚHOTENSTVÍ 435
169. OVARIÁLNÍ CYSTY 437
170. EPITELOVÉ NÁDORY OVARIA 439
171. GERMINÁLNÍ A SEX-CORD STROMÁLNÍ NÁDORY OVARIA 443
172. ONEMOCNĚNÍ PLACENTY, PUPEČNÍKU A PLODOVÝCH OBALŮ 446
173. GESTAČNÍ TROFOBLASTICKÁ NEMOC 451
174. PATOLOGIE TĚHOTENSTVÍ 455
175. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ PRSU 458
176. NÁDORY PRSU 460
177. EDÉM MOZKU, HYDROCEFALUS, NITROLEBNÍ HYPERTENZE 466
178. PORUCHY NEUROGENEZE, NEUROKUTÁNNÍ SYNDROMY, TRAUMATA CNS 468
179. CEREBROVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ 471
180. NEUROINFEKCE 476
181. PRIONÓZY, METABOLICKÉ A TOXICKÉ ENCEFALOPATIE 481
182. DEMYELINIZAČNÍ ONEMOCNĚNÍ 483
183. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ 485
184. NÁDORY CNS 489
185. PATOLOGIE OKA 493
186. NEUROMUSKULÁRNÍ PATOLOGIE 495
187. OSTEOPORÓZA 500
188. ZLOMENINY KOSTÍ A OSTEONEKRÓZA 501
189. METABOLICKÉ OSTEOPATIE 504
190. OSTEOMYELITIDA, TBC KOSTÍ, PAGETOVA CHOROBA 506
191. PSEUDOTUMORY, CYSTY A NÁDORY KOSTÍ 509
192. ARTRÓZA, SPONDYLÓZA A SPONDYLARTRÓZA 515
193. ZÁNĚTY A NÁDORY KLOUBŮ 518
194. PATOLOGIE HYPOFÝZY 522
195. PORUCHY FUNKCE NADLEDVIN 525
196. NÁDORY NADLEDVIN 528
197. NENÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ ŠTÍTNÉ ŽLÁZY A TYREOIDÁLNÍ SYNDROMY 529

198. NÁDORY ŠTÍTNÉ ŽLÁZY **533**
199. ONEMOCNĚNÍ PŘÍŠTÍTNÝCH TĚLÍSEK **535**
200. DIABETES MELLITUS **536**
201. NEINFEKČNÍ DERMATITIDY **544**
202. INFEKČNÍ DERMATITIDY A ZÁNĚTLIVÉ NEMOCI DERMIS A PODKOŽÍ **553**
203. EPITELOVÉ LÉZE A NÁDORY KŮŽE **555**
204. MEZENCHYMÁLNÍ NÁDORY KŮŽE **558**
205. MELANOCYTÁRNÍ LÉZE A NÁDORY KŮŽE **559**
206. NEZRALOST NOVOROZENCŮ A PATOLOGIE PLODU PŘED A PŘI PORODU **563**
207. PORUCHY POSTNATÁLNÍ ADAPTACE **568**
208. NÁDORY DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH **570**
209. INFEKCE HERPETICKÝMI VIRY A VIROVÉ EXANTÉMY **573**
210. RESPIRAČNÍ VIROVÉ A BAKTERIÁLNÍ INFEKCE **576**
211. INFEKCE VYVOLANÉ G+ BAKTERIEMI **579**
212. INFEKCE VYVOLANÉ G- BAKTERIEMI **581**
213. PRIMÁRNĚ ENTEROPATOGENNÍ BAKTERIÁLNÍ INFEKCE **583**
214. KLOSTRIDIOVÉ A CHLAMYDIOVÉ INFEKCE, ZOONÓZY A ONEMOCNĚNÍ PŘENÁŠENÁ HMYZEM **584**
215. MYKÓZY **588**
216. PROTOZOÁRNÍ NÁKAZY A HELMINTÓZY **590**

1. Obecné mechanismy poškození buněk

Příčiny poškození buňky :

1. **Snížený přísun kyslíku**
    - Následkem je **hypoxie** nebo **ischémie**
        - *Rozdíl mezi ischémií a hypoxií* : hypoxie = snížená koncentrace kyslíku ve tkáni, ischémie = snížená koncentrace kyslíku ve tkáni + hromadění metabolitů a CO_2
    - *Příčiny* :
        - Narušený arteriální přítok (např. aterosklerotický uzávěr tepny, trombus, embolus …)
        - Váznoucí venózní odtok (např. městnavé srdeční selhání)
        - Snížená kapacita krve pro přenos kyslíku (např. anémie, otrava CO)
2. **Fyzikální** příčiny
    - Mechanické poškození (trauma), změny teploty (popáleniny, omrzliny), změny atmosférického tlaku, záření – UV, ionizační, elektrická energie
3. **Chemické** příčiny
    - Chemická agens, léky (cytostatika, ATB apod.), fyziologické látky v toxických koncentracích (kyslík, voda, glukóza, soli)
4. **Genetické** příčiny
    - Poruchy růstu, vrozené malformace, účinky virů na DNA
5. **Imunologické** příčiny
    - Např. anafylaktická reakce, autoimunitní onemocnění
6. **Nutriční** příčiny
    - Např. nedostatek nebo nadměrný přísun vitamínů či stopových prvků, malabsorpční syndromy ...

<u>Obecné biochemické mechanismy buněčného poškození :</u>

- **Nedostatek kyslíku a toxické účinky**
    - Vede ke ztrátě oxidativní fosforylace ADP -> snížená tvorba až deplece ATP
    - Reperfuzní poškození (toxické poškození kyslíkem) – tvorba ROS, které poškozují lipidy, proteiny i nukleové kyseliny (dochází k poškození makromolekul)
- **Deplece ATP**
    - ATP je generován :
        - 1) **Oxidativní fosforylací ADP** (v mitochondriích)
        - 2) **Glykolýzou** – za nepřítomnosti kyslíku utilizací glykogenu/ glukózy
    - Deplece pod 5-10% vyvolá poškození kritických buněčných systémů
    - Dochází ke snížení aktivity **Na^+/K^+-ATPázy** -> difúze kalia z buňky, natria do buňky -> **intracelulární edém** (kvůli zvýšení koncentrace Na^+ IC) -> oddálení ribozomů od ER -> **blokace proteosyntézy**
    - Dochází také k **poškození Ca^{2+} pumpy** (viz níže)
- **Intracelulární hladina kalcia**
    - Zvýšená koncentrace Ca^{2+} IC je vysoce **toxická** !
    - Zvýšení IC hladiny vede k ischémii nebo toxickému poškození
    - Ca^{2+} se do IC prostředí dostává z EC prostředí nebo z kompartmentů (mitochondrie, ER)
    - *Patogeneze* : zvýšení membránové permeability a aktivace n. enzymů -> ATPáza (urychluje depleci ATP), fosfolipáza (poškození buněčných membrán), endonukleáza, DNAáza
- **Mitochondriální dysfunkce**
    - Mitochondrie jsou citlivé na řadu patologických atak – hypoxie, ROS, toxiny, zvýšena IC koncentrace Ca^{2+} v cytozolu -> únik cytochromu C -> indukce apoptózy
- **Chemické poškození buňky**
    - 1) Poškození **přímou vazbou**
    - 2) **Nepřímé poškození** – např. pomocí **ROS**
        - Působí lipoperoxidaci, poškození DNA
        - Odstranění pomocí enzymů a antioxidantů – např. *superoxiddismutáza* (SOD), *glutathionperoxidáza*, *kataláza*
        - Antioxidační prostředky se stárnutím klesají -> horší obrana proti oxidačnímu stresu ve stáří
- **Poruchy membránové permeability**

<u>Reverzibilní a ireverzibilní poškození buňky</u>

- Vzájemně se kombinují
- **Reverzibilní poškození** buňky :
    - Ztráta oxidativní fosforylace -> deplece ATP
    - Vyčerpání zásob glykogenu
    - Zhroucení sodíkové pumpy závislé na ATP -> difuze kalia z buněk, natria do buněk -> zduření buněk
    - Poručení kalciové pumpy -> Ca^{2+} do cytozolu

- **Ireverzibilní poškození** buňky :

- Dochází k **těžkému poškození membrán** a změnám jejich **permeability** -> zduření a rozklad mitochondrií a lyzosomů
- Zvýšení Ca^{2+} ICT -> aktivace proteáz, fosfolipáz -> ztráta membránových fosfolipidů -> únik cytochromu c do cytozolu -> indukce apoptózy
- Změny vedou ke ztrátám proteinů, enzymů, koenzymů a RNA
- Zvýšená exprese adhezivních molekul -> migrace leukocytů -> zánět a další poškození buněk -> konečný zánik

2. Buněčná smrt

- **Nekróza** = intravitální odumření tkáně či orgánu (častěji pouze jejich částí)
  - Vždy patologická, vznik není regulován
- **Apoptóza** = řízený proces odumření buňky
  - Význam při obnově buněk (fyziologicky)
  - Uplatňuje se také za patologických stavů
- **Nekroptóza** = pochody, které nesou znaky regulované buněčné smrti, ale signální cesty vedoucí k takovému odumření tkání jsou odlišné od signálních drah apoptózy

Nekróza

- = **intravitální odúmrť tkáně**
- Vývoj nekrotických změn trvá několik hodin (nejsou makroskopicky zřejmé bezprostředně po odumření buněk)
- Většinou se jedná o *patologický proces*, ale může být součástí i procesů *fyziologických* (např. alternativní cesta likvidace nádorových buněk, které inaktivují apoptózu)

- Předstupeň nevratných změn – tzv. *reverzibilní fáze nekrózy*, po které může následovat přechod do *fáze ireverzibilní (konečné)*
- **Reverzibilní fáze** = stav, kdy je odumření tkáně možné ještě odvrátit
  - Snížení oxidativní fosforylace, klesají nebo nejsou využitelné energetické zásoby
  - Přesun iontů mezi intracelulárním a extracelulárním prostředím
  - Do buňky se dostává více vody (vzniká ***buněčný edém/ hydrops***) -> zduření organel
    - Makroskopický obraz – tzv. *kalné zduření*
  - Někdy se v buňce akumulují nemetabolizovatelné lipidy a vzniká ***steatóza*** (retence lipidů při ztrátě zásobení tkáně kyslíkem nebo při toxickém poškození)
    - Patrné v jaterním parenchymu, v kardiomyocytech
  - Vznikají výdutě membrán, v cytoplasmě se vytvářejí tzv. *myelinové figury* (stočené fosfolipidy z membrán buněk)
  - V jádrech se shlukuje chromatin
  - Klesají energetické zásoby buněk, klesá proteosyntéza
  - Poškození cytoskeletu buněk a jádra
  - Postižený orgán a jeho části jsou mírně zvětšeny, tkáň je tužší a světlejší, změny v propustnosti světla – *zakalený vzhled*

- **Ireverzibilní fáze** = definitivní ztráta životaschopnosti buněk v případě, že působení noxy (škodliviny) stále pokračuje
  - Dezintegrace membrán
  - Ztráta mikrotubulárních systémů, změny mitochondrií
  - **Změna tinkčních vlastností buněk** – změna barvitelnosti jader a cytoplasmy
    - Rozpadají se bazofilní substance (ribozomy), strukturální změny proteinů cytoplazmy
    - Cytoplazma se stává <u>eosinofilní</u>
    - Mastné kyseliny mohou vázat ionty Ca a kalcifikovat

- Zásadní změnou v přechodu mezi těmito dvěma fázemi je <u>porucha integrity membránových systémů buněk</u> -> je umožněno **enzymatické natrávení** buněk

<u>Biochemické projevy</u>
- Obsah buněk se uvolňuje do extracelulárního prostředí a do krve
  - Využíváno k **diagnostice** odúmrti buněk – stanovení zvýšených hladin enzymů uvolněných z nekrotické tkáně do krve
    - **Hepatocyty** – *aminotransferázy* (AST, ALT), *laktátdehydrogenáza* (LDH)
    - **Kardiomyocyty** – LDH a *kreatinkináza* (CK)

<u>Klinické projevy</u>
- Vzestup sedimentace a teploty
- *Leukocytóza*
- Vznik edémů, případně zvředovatění

Rozpad jader – formy :

- **Karyolýza** = obsah jádra se rozpouští a vyplavuje se přes jaderný obal (enzymatická degradace DNA endonukleázami)
- **Karyohexe** = jádro postupně fragmentuje na nepravidelné hrudky, až vymizí
- **Pyknóza** = kondenzace chromatinu se zmenšováním jader a následným rozpadem jádra

Změny v okolí nekrózy :

- Retence lipidů = ***retentivní steatóza*** (abnormální hromadění lipidů v buňkách parenchymových orgánů)
- Okolní tkáň reaguje **zánětlivou odezvou**
- **Demarkace** = ohraničení nekrotické tkáně od zdravé tkáně v okolí
- Postupně se na periferii nekrózy objevují makrofágy, exsudace monocytů a neutrofilů z cév -> úklidová reakce
    - Neutrofily mají krátkou životnost, před svým rozpadem propadají *dystrofické steatóze* – přispívá ke žlutě zbarvenému lemu částečně poškozené tkáně v okolí nekrózy

Hojení nekrózy :

- Probíhá v závislosti na rozsahu nekrózy
- Resorpce nekrotické tkáně a v její konečné nahrazení *jizvou*
- Nekrotická tkáň může **inspizovat** = tj. ztrácí vodu s elektrolyty a její objem se zmenšuje

Příčiny nekrózy :

- **Fyzikální příčiny** (mechanické trauma, působení tepla, popáleniny, omrzliny, elektrický proud, UV záření, radiace, ionizující záření)
- **Chemikálie** (kyseliny, zásady, těžké kovy, léky, toxiny, volné radikály, azbest)
    - ***Selektivní nekróza*** = nekrotizace určité tkáně, jejího kompartmentu či specializované struktury ve tkáni
        - Např. *chlorid rtuťnatý* – proximální tubuly ledvin
- **Biologické příčiny** (mikroorganismy, endotoxiny, exotoxiny, infekce)
- **Ischemie, hypoxie** (anémie, otrava CO, poškození plic)
    - ***Ischemická nekróza*** **(infarkt)** – myokardu, střevní stěny, ledviny, sleziny, plic, malacie mozkové tkáně
- **Imunitní poruchy** (autoimunitní onemocnění, alergie)

Rozdělení nekrózy

Základní rozdělení :

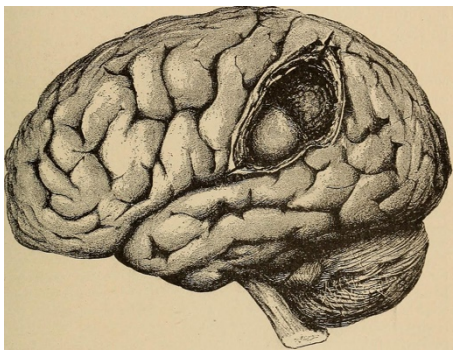
1) Prostá nekróza
2) Kolikvační nekróza
3) Koagulační nekróza
4) Modifikované typy – hemoragická, kaseifikační, Balserova nekróza …

Prostá nekróza

- = nekróza určitého kompartmentu tkáně (např. nekróza epidermis při mírnějším stupni popálení)
- Postihuje **kůži** a **svaly** při uzávěru přívodních tepen
- Při silnějším patogenním stimulu mohou nekrotizovat i složky dermis
- *Makroskopicky* nevýrazná
- *Mikroskopicky* dochází ke ztrátě barvitelnosti jader a zvýšení eozinofilie cytoplazmy

Kolikvační nekróza (malacie)

- = natrávení a zkapalnění nekrotické tkáně (**kolikvace**)
- Typicky : *absces* a *mozková malacie*
- Nejčastěji v **tkáních chudých na bílkoviny**, které obsahují větší množství vody (*bílá hmota mozková*)
- Podmínkou je masivní autolýza a heterolýza
- Konečným stádiem enzymatického natrávení je **pseudocysta** = patologická dutina bez vlastní výstelky (ohraničená tkáň, v níž došlo k nekróze)
    - Např. v mozku při **encefalomalacii** nebo při hnisavých zánětech, kdy dochází k vytvoření dutiny vyplněné hnisem (**absces**)



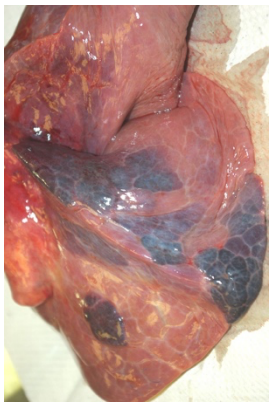
Koagulační nekróza



- Tkáně bohaté na proteiny při zániku a autolýze buněk *koagulují* (nerozpadají se v tekutou hmotu, ale v solidní masu)
- Denaturaci podléhají strukturální proteiny a enzymy (blokace proteosyntézy)
- Typická **pro hypoxickou smrt buněk parenchymatózích orgánů** bohatých na **bílkoviny** (játra, ledviny, myokard, slezina)
- Nejčastěji bývá při **infarktech**
- Vzniká jako důsledek denaturace bílkovin postižené tkáně
- Makroskopicky připomíná povařené (koagulované) maso
- Tkáň je tuhá a nažloutlá
- Do poškozeného místa proniká tkáňový mok – vznik *edému*
- Mívá klínovitý tvar (typicky v ledvinách)
- Okolo ložiska nekrózy se vytváří **hemoragický lem** (překrvené vlásečnice)

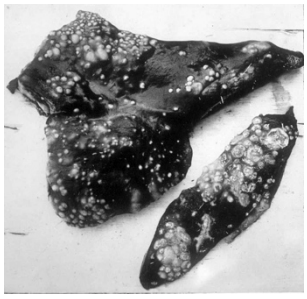
Hemorhagická nekróza

- Nekróza modifikovaná krvácením, není prostoupena krví jen na periferii v podobě hemoragického lemu, ale je prokrvácená v celém svém rozsahu
- Vzniká **masivním prokrvácením nekrotické tkáně** (při průniku tkáňového moku do postiženého místa procházejí i erytrocyty a plazma z cirkulace)
- Může vzniknout jako následek stázy proudění krve při obstrukci žíly (žilní trombóza)
- Další příčinou může být vznik podtlaku v tkáňovém okrsku (obstrukce koncové tepny) a následný reflux z kapilárních a venózních oblastí do okolní tkáně
- Makroskopie – červenofialová barva (je-li příčinou nekrózy ischémie, má obraz tzv. červeného infarktu – plíce, slezina, nadledviny)
- Při blokádě žilního odtoku se rozvíjí nekróza – tzv. **hemoragická infarzace** – orgán je nekrotický a je masivně prostoupen krví (je zachován tlak, ale z orgánu neodtéká)
    - Často tenké střevo při trombóze portální žíly



Kaseifikační (kaseózní, poprašková) nekróza

- Vzniká při specifických chronických **(granulomatózních) zánětech** (*imunopatologická reakce IV. typu* – z přecitlivělosti)
- Např. ***tuberkulóza***, některé mykózy a syfilis
- Makroskopicky – zrnitá, nažloutlá, připomíná sýr (žervé)
- Postižená oblast je ohraničená specifickou granulační tkání (Langhansovy buňky, epiteloidní buňky)
- Nekróza má šedobílou barvu, konzistence je často sušší a drolivá, někdy mazlavá
- V pozdějším stádiu často kalcifikuje
- Heterolýza kaseózní nekrózy makrofágy může vést k druhotnému zkapalnění = **kolikvace kaseifikační nekrózy** (jako hnisání)



Zankerova vosková nekróza

- Koagulační nekróza **kosterních svalů** u některých infekčních chorob (např. břišní svaly u *tyfu*, *chřipky* nebo *tetanu*)
- Svaly vypadají jako povařené, jindy zřetelně prokrvácené, praskají v místě nekróz
- Ztrácí se příčné pruhování svalových vláken, které se hrudkovitě rozpadají

Nekróza tukové tkáně

- Rozpad tukové tkáně způsobený **uvolněním pankreatických enzymů** (do postižené oblasti pankreatu, do peritoneální dutiny)
- Může vznikat jako nekróza *posttraumatická* nebo jako nekrózy *Balserovy*
- **Balserovy nekrózy** vznikají působením uvolněných enzymů pankreatu (akutní nekróza pankreatu) na tukovou tkáň

Fibrinoidní nekróza

- Regresivní **změna vazivové tkáně** (pojivo, stěny cév), která je **podmíněná imunitně** (hypersenzitivita II. a III. typu)
- Nejčastěji vzniká při **revmatoidní artritidě** (postižení srdce, kloubů), *polyaeteritis nodosa* a kolagenózách – systémový *lupus erythematodes*, *sklerodermie*, *dermatomyositis*
- Ve stěně cév se deponují imunokomplexy – narušují integritu cévních stěn (často vzniká druhotně její trombotizace)

Nekróza kostní tkáně

- Postihuje **kostní tkáň** i **struktury dřeně** (vazivo, tuková tkáň)
- Vzniká v důsledku **traumatu, ischémie, ozařování,** užívání **kortikoidů**
- Příčiny nemusí být vždy známy (idiopatické avaskulární nekrózy u dětí)
- Většinou má hemoragický charakter

Další vývoj nekrózy :

- Nekrotická tkáň je heterolýzou **destruována enzymy neutrofilů**
- Následně dochází ke **granulaci** tkáně (vrůstání vlásečnic a fibroblastů)
- Tkáň je ohraničena (**demarkace**) polymorfonukleáry a **pohlcena makrofágy**
- Další vývoj závisí na velikosti ložiska
- **Malé ložisko**
    - Závisí na tkáni
        - **Játra, vazivo, kost** – dochází k regeneraci
        - **Myokard, CNS** – reparace jizvou (ztráta cév, fibroblasty se mění na fibrocyty, tvorba vaziva)
        - **Mozek, pankreas** – dochází ke kolikvaci a vzniku pseudocysty
- **Velké ložisko**
    - Dojde k ohraničení **vazivem** (opouzdření nekrotické tkáně), které se může zahustit a kalcifikovat (typicky kaseózní hmoty v tuberkulózních granulomech)
    - Dalším mechanismem je sekvestrace, při které se heterolýzou oddělí nekrotická tkáň od vitální
    - Sekvestr může plavat v **pseudocystě** (pankreas) nebo, je-li na povrchu (kůže, sliznice), může exkoriovat za vzniku **vředu**, jenž se vyhojí jizvou

Sekundární změny nekrózy

- Sekundárně pozměněné nekróza = **gangréna**
- Mezi sekundární modifikace řadíme :
    - Vysychání – vzniká **suchá gangréna** (mumifikace)
    - Modifikace infekcí, kdy se do nekrotického ložiska dostanou hnilobné bakterie – vzniká **vlhká gangréna**
    - Infekce klostridiemi – vzniká **plynatá sněť** (*gangraena emphysematosa*)

Gangréna (snět‘)

- = nekróza modifikovaná druhotnými změnami (vysychání, infekce)

Suchá gangréna (*gangraena sicca*)



- Nekróza modifikována **vyschnutím** (fyziologicky – pupečník)
- Podstata mumifikace
- Vyskytuje se hlavně **na končetinách** při cévním uzávěru (hl. dolních končetin)
    - Končetina pod uzávěrem je chladná, bez pulzace, je bledá a nakonec se kůže zbarvuje do tmavě hnědého až načernalého odstínu, kůže vysychá a ztvrdne
- Vzniká **demarkační lem** mezi vitální tkání končetiny a suchou gangrénou

Vlhká gangréna (*gangraena humida*)



- Nekróza modifikována infekcí hnilobnými bakteriemi (rod *Proteus*)
- Nejčastěji navazuje na *koagulační nekrózu*
- Tkáň má vlhký vzhled, zapáchá, cárovitě se rozpadá, je **špinavě zelená** (účinek sulfanu produkovaného bakteriemi na Hb, který se mění na zelený *verdohemoglobin*)
- Prosáknutím je usnadněn průnik toxinů do cirkulace -> smrtelná **toxémie** (tj. přítomnost bakteriálních jedů v krvi)
- Postihuje především **plíce, střevo** (apendix), nádory, **nohy diabetiků**
- Představuje <u>život ohrožující stav</u>, často končí smrtí pacienta

Plynatá gangréna (*gangraena emphysematosa*)



- Nekróza modifikovaná infekcí histotoxickými plynotvornými **klostridiemi** (např. *clostridium perfringens*)
- Vzniká po **traumatech**, kdy je clostridie zanesena hluboko do tkáně (např. zanesení zeminy do rány – válečná zranění), kde se v anaerobním prostředí množí
- Také **netraumatická** – pokročilá ateroskleróza, diabetici, alkoholici
- Svými toxiny způsobují *myonekrózu* – toxiny pronikají do cirkulace, nemocný umírá na toxémii
- Alfa toxinem je *lecitináza*
- Plyn vzniká působením enzymů bakterií na glykogen přítomný ve tkáních a vzniká **metan**, vytváří se **dutinky**
- Bublinky plynu pak prostupují tkáněmi, které na pohmat **třaskají**
- Infekce se extrémně rychle šíří (vysoká úmrtnost)
- Makroskopicky je patrný edém, změny barvy (od tmavého zarudnutí, přes tmavě bronzové až po černou)

Apoptóza

- *Programovaná buněčná smrt*
- **Regulovaná** a koordinovaná aktivace enzymatického vybavení buňky, která vyústí ve štěpení DNA, jaderných a cytoplazmatických proteinů a v zánik buňky
- Podstatnou vlastností je **zachování buněčných membrán** (x nekróza)
- Při apoptóze se buňka rozpadá na **apoptotická tělíska** (mají buněčnou membránu), která jsou fagocytovány makrofágy
- -> **neindukuje zánětlivou odpověď**

Příčiny :

- **Fyziologické podmínky** :
  - Odumření opotřebených zestárlých buněk
  - Obnova buněk (např. střevní sliznice, kostní dřeň)
  - Selekce buněk imunitního systému v zárodečných centrech folikulů
  - Zánik hormonálně řízené tkáně (např. endometrium)
- **Patologické podmínky** :
  - V případě poškození buněk
  - **Ztráta působení růstových faktorů** (např. lymfocyty)
  - **Poškození DNA** (hypoxií, radiací, chemikáliemi, léky – cytostatika atd.) = tzv. *genotoxický stres*
    - Je aktivován gen TP53 – protein p53 zablokuje při poškození DNA buněčný cyklus v G1 fázi a buňka pak může poškozenou DNA reparačními mechanismy udržet v životaschopném stavu
    - Protein p53 stimuluje např. pro-apoptotické proteiny rodiny BCL2 (proteiny BAX a BAC)
    - Pokud se buňka nemůže reparovat, je spuštěn vnitřní mechanismus apoptózy
  - **Porucha skládání proteinů** (*protein misfolding*) v ER (tzv. *stres ER*)
    - Vede k aktivaci zvýšené tvorby chaperonů
    - Akumulace abnormálně složených proteinů je podkladem některých neurodegenerativních onemocnění (např. *Alzheimerova choroba* – $\alpha\beta$-amyloid nebo *Creutzfeldt-Jakobova choroba* – priony)
  - **Infekční onemocnění** (zejm. virová)

<u>Morfologické změny</u>

- Buňka se zmenšuje = **svrašťování buněk**
- Cytoplazma se zahušťuje, organely se kondenzují
- V jádře se **kondezuje chromatin**, může se rozpadnout
- Vytvářejí se cytoplasmatické výchlipky („blebs“), které se zaškrtí a separují -> vznikají **apoptotická tělíska**
- Apoptotické buňky nebo jejich fragmenty jsou uklizeny fagocytózou
- **Bez zánětlivé odpovědi**

<u>Mechanismy apoptózy</u>

- Aktivace enzymů – **kaspázy** (proteázy)
- Aktivace kaspáz může nastat *vnitřní (mitochondriální)* nebo *zevní cestou* (prostřednictvím buněčných receptorů)

Vnitřní (mitochondriální) cesta

- Hlavní mechanismus apoptózy
- Zvýšení permeability zevní mitochondriální membrány s následným uvolněním *proapoptotických molekul* – **cytochrom c**
- Pokud se cytochrom c uvolní do cytoplazmy buňky, zahájí aktivaci *kaspáz*
- Participují i další proteiny inhibující apoptózu – skupina *anti-apoptotických proteinů* **BCL2, BCL-XL** a **MCL1**
  - Zakotveny v zevní mitochondriální membráně, v membránách ER, v cytozolu
  - Udržování integrity zevní mitochondriální membrány a brání úniku cytochromu c
- *Pro-apoptotické proteiny* **BAX a BAC** -> membrána se permeabilizuje a vytvoří se průchody – kanály do cytoplazmy
- **Apoptozómy** váží *kaspázu 9* a štěpí ji na funkční enzymy
  - Následuje aktivace další pro-kaspáz až do vlastní realizační fáze apoptózy

Vnější cesta

- Je zahájena prostřednictvím **receptorů smrti** (*death receptors*) v buněčných membránách buněk
- Mají cytoplasmatickou doménu = **doména smrti**, která zprostředkuje aktivaci apoptózy
- **FasR** je exprimován mnoha typy buněk
  - Jeho ligand (**FasL**) se nachází na T-lymfocytech, které rozpoznávají antigeny
- FaSL se naváže na FasR -> funkční celek = **FADD** (Fas-asociovaná doména smrti) -> následně váže proenzymy *kaspázy-8* a *kaspázy-10*

<u>Exekuční fáze apoptózy</u>

- Po přeměně **iniciačních kaspáz** (intrinsická cesta – prokaspáza-9, extrinsická cesta – prokaspáza-8 a prokaspáza-10) se aktivují **exekuční kaspázy** (*kaspáza-3* a *kaspáza-6*)
- Tím se aktivuje DNAáza a štěpí DNA

Kritérium	Nekróza	Apoptóza
Velikost buňky	↑↑↑	↓↓↓
Jádro	Bazofilie mizí, rozpad	Kondenzace chromatinu
Plazmatická membrána	Ruptura	Tvorba apoptotických tělísek
Organely	Oddálení + zduření	Shlukování + lýza
Zánětlivá reakce	Ano	Ne
Genetika	(Ne)	Ano
Výskyt	Kdekoli	Rychle dělící tkáně embrya, involuce

Anoikis

- Forma *programované buněčné smrti*
- Varianta apoptózy za situace, kdy buňka je uvolněna ze své vazby prostřednictvím integrinů na své protějšky v extracelulární matrix a s následnou ztrátou vzájemné vazby i s ostatními buňkami
- -> přirozené střevní epitelie
- Zabraňuje buňkám odloučeným ze svého přirozeného prostředí kolonizovat jiné kompartmenty tkání

Nekroptóza

- Forma buněčné smrti s rysy *nekrózy* i *apoptózy*
- Morfologicky i biochemicky se podobá nekróze
- Dochází ke zduření buňky, organel, ztráta integrity buněčných membrán
- Biochemicky – deplece ATP, tvorbou ROS (volných kyslíkových radikálů) a uvolňováním lyzozomálních enzymů
- Je však spouštěna programovanými drahami (programovaná nekroptóza), ale nevyústí v aktivaci kaspáz
- Nekroptóza začíná podobně jako *vnější cesta apoptózy*
    - Membránové receptory – **FasR, TNFR1**
    - **Kaspázy** – receptorově asociovaná *kináza 1 a 3 (RIP1 a 3)* a *kaspázy-8*
    - TNF ligand se váže na TNFR1
    - Vazba aktivuje vazbu komplexu RIP1 a RIP3 a kaspázy-8, avšak kaspázy aktivované nejsou
    - Po selhání aktivace *kaspázy-8* dochází ke vzniku komplexu RIP molekul – tzv. **nekrozóm**
        - Poškodí tvorbu mitochondriální ATP a vede ke zvýšené produkci ROS
        - ROS poškodí membránové systémy buněk s následným buněčným edémem a zduřením organel
        - Zvýšení permeability lyzozomálních membrán a působení lyzozomálních enzymů
        - ROS způsobují také poškození DNA
        - Ztráta ATP přeruší energetické zdroje buňky

- Uplatňuje se při tvorbě a odbourávání růstové chrupavky, při zániku hepatocytů (steatohepatitida), při akutní pankreatitidě, při poškození tkání reperfuzí, u některých neurodegenerativních onemocnění (např. Parkinsonova choroba)

Pyropóza

- Forma programované buněčné smri
- Spojena s uvolnění **interleukinu 1 (IL-1)** – rozvoj horečnatého stavu
    - IL-1 je významný mediátor zánětu (rozvoj horečky) a také v chemotaxi leukocytů
- Produkty různých mikrobů jsou rozpoznány receptory a aktivují vznik inflamazómu
    - Aktivuje *kaspázu-1*

3. Adaptace tkání a orgánů – definice, příklady

Adaptace = reverzibilní reakce na zvýšené/ snížené nároky na organismus – vede ke znovuobnovení „normálního" stavu

- Adaptační mechanismy umožňují fyziologickou kompenzaci měnících se nároků na metabolismus a funkce organismů (udržování homeostázy)
- A) **Primární** adaptabilita
- B) **Sekundární** adaptabilita (**indukovaná**) – lze ji zvyšovat tréninkem organismu

Kompenzatorní reakce

- Řadíme sem: *hyperplázii, hypertrofii, atrofii, metaplázii* (viz příslušné otázky dále)

Regresivní změny

- **Regrese** = zhoršení funkce buněk a tkání spojené se snížením jejich životaschopnosti
- Při překročení fyziologických limitů adaptace dochází k reverzibilnímu či ireverzibilnímu poškození buněk, tkání a orgánů
- Mírnější stupeň poškození může vést např. ke střádání metabolitů, které buňka již není schopna metabolizovat (= dystrofie)
    - Např. steatóza buněk s retencí lipidů (např. při srdečním selhání), glykogenóza buněk s retencí glykogenu či cholestáza žluče (retence žluče)
- K regresivním změnám řadíme **nekrózu**, **atrofii** a **poruchy metabolismu** (**dystrofie**)
    - *Dystrofie* – nejnižší stupeň regresivních změn (poškození), *nekróza* – nejtěžší stupeň
        - **Dystrofie** = porucha výživy či látkové výměny buňky, tkáně nebo orgánu
            - Nejmenší stupeň poškození buněk a tkání

- Např. steatóza, hromadění některých látek v buňkách
- Trvá-li poškozování delší dobu, může vyústit v nekrózu

4. Hyperplázie a hypertrofie

- Kompenzatorní reakce :
  - **Hyperplázie** = buňky, které se rychle obnovují, reagují zvýšením svého počtu
  - **Hypertrofie** = buňky reagují svým zvětšením
    - Buňky, které se dělí jen velmi zvolna nebo se téměř nedělí, reagují pouze hypertrofií
  - **Atrofie** = buňky, jejichž metabolismus je utlumen, reagují zmenšováním buněk nebo jejich úbytkem (případně obojí)
  - **Metaplázie** = stav, kdy se buňky nedokáží přizpůsobit nově vzniklým podmínkám prostředí -> náhrada buněk jedné specializace buňkami jiného typu

Hypertrofie

- = **zvětšování buněk**, které vede ke zvětšení **tkáně** nebo **orgánu**
- Doprovázeno zmnožením intracelulárních organel
  - Jádra hypertrofických buněk obsahují více DNA než normální buňky
- Dochází k ní z fyziologických i patologických příčin
- Tzv. **pseudohypertrofie** = kompenzační zmnožení tukové tkáně v orgánu na úkor původních struktur (např. v kosterní svalovině, která postupně atrofizuje při některých VVV – *Duchenneova choroba*)

- **Fyziologická hypertrofie** :
  - Hypertrofie kosterní nebo srdeční svaloviny reagující na fyzickou zátěž
  - Hypertrofie děložní svaloviny (myometria) v těhotenství
- **Patologická hypertrofie** :
  - Hypertrofie myokardu v důsledku patologicky indukovaného zvýšení oběhové zátěže

- Může vzniknout díky schopnosti buněk zvýšit syntézu proteinů
- Při hypertrofii se také mění složení kontraktilních proteinů v kardiomyocytech (přesmyk z tzv. dospělých forem proteinů na fetální nebo embryonální formy)
- Hypertrofie buněk (zejm. myokardu) nakonec dosáhne svého limitu
  - Pokračující zátěž již není svalovina schopná zvládnout -> regresivní změny kardiomyocytů (lýza, ztráta kontraktilního aparátu buněk) až zánik

Hyperplázie

- = **zmnožení buněk tkáně** či **orgánu**
- U buněk schopných dělení a diferenciace
- Často se vyvíjí spolu s *hypertrofií*
- Může vznikat z patologických i fyziologických příčin

- **Fyziologická hyperplázie** :
  - Reakce tkání na zvýšené potřeby organismu
  - Zvýšené produkce lokálních růstových faktorů nebo systémově působících hormonů
  - Např. *hyperplázie krvetvorné kostní dřeně*, která reaguje na zvýšené nároky
    - -> erytropoéza reaguje hyperplázií např. při pobytu v prostředí s sníženým parciálním tlakem kyslíku (např. vysoké nadmořské výšky, po ztrátách krve)
  - Např. *hyperplázie endometria* u dívek v pubertě, hypetrofie *mléčné žlázy* v pubertě, v těhotenství a při laktaci
  - Např. v jaterní tkáni po resekci části jater (**kompenzační hyperplázie**)
    - U kompenzační hyperplázie však proliferují kromě parenchymových buněk i kmenové buňky – regenerace jater po hepatitidách

- **Patologická hyperplázie** :
  - Nepřiměřená a nadbytečná hormonální stimulace cílových tkání / růstových faktorů
  - Např. *hyperplázie endometria* v klimakteriu
    - Hormonální dysbalance mezi přetrvávající produkcí estrogenu a snižováním/ výpadku produkce progesteronu
    - Nadbytek estrogenů -> růst endometria -> nepravidelné krvácení z proliferujících cév (**menometroragie**)
  - Např. u mužů *hyperplázie prostaty*

        - Hormonální dysbalance mezi mírným poklesem hladin testosteronu, vyššími hladinami estrogenu a účinkem dihydrotestosteronu
        - **Stenóza močové trubice** -> zhoršení průtok moče

    - Buňky mohou prodělávat mutace a proces hyperplázie tak může přejít do **nádorové transformace** – např. u dlouhodobé hyperplázie endometria (endometriální adenokarcinom)
        - Hyperplázie prostaty naopak není prekurzorem pro nádorovou transformaci
    - Hyperplázie může nastat také při **působení zevních vlivů** (např. působení mikroorganismů – lidské papilomaviry – růst epidermis do formy kožní bradavice (*verruca vulgaris*) a špičatých kondylomů v okolí genitálu a anu)

5. Atrofie

- Regresivní změna charakterizována **snížením počtu buněk** nebo celkovým **zmenšením objemu buněk** tkáně nebo orgánu
- Nutné odlišovat od ***hypoplázie*** (= zmenšení tkáně/ orgánu podmíněné nedostatečným vývojem) !
    - **Aplázie / ageneze** = úplné nevyvinutí orgánu
- Z hlediska lokalizace může být *difúzní* nebo pouze *ložisková*
- **Numerická atrofie** = úbytek buněk v organismu převyšuje jejich přirozenou obnovu
- **Prostá atrofie** = buňky se zmenšují (nejsou schopny udržet rovnováhu mezi vnitřním odbouráváním autofagií a následným doplňováním součástí buněk)
- Může se jednat o proces fyziologický i patologický

- Postihuje především **parenchym** orgánů -> přibývá tak stromatu (vaziva)
    - Numerická atrofie krvetvorných buněk v kostní dřeni – přibývá tuková tkáň
    - Atrofie myokardu – zvětšuje se proporce původního stromatu ke kardiomyocytům
- Atrofický orgán je **menší** a **tužší**, jeho funkce je **snížená**

- Oba typy se často kombinují
    - V dospělosti v srdci (hl. v levé komoře) ubývá kardiomyocytů = *numerická atrofie*
    - Kardiomyocyty se také zmenšují a srdce se zmenšuje jako celek = *prostá atrofie*
    - Podíl stromatu stoupá -> snížení poddajnosti srdce
    - Numerickou atrofii prodělává i ovarium (snižování počtu oocytů), v klimakteriu se ovaria zmenšují

Rozdělení atrofií :

1) **difúzní** – nevede ke změně tvaru orgánu
2) **ložisková** – dochází ke změně tvaru orgánu
3) **numerická** – zmenšení počtu buněk
4) **prostá** – zmenšení velikosti buněk

Atrofie numerická

- **Snižuje se počet** buněk tkáně či orgánu (opak *hyperplázie*)
- Nejčastěji postihuje **tkáně s rychlou obměnou buněk**
    - Klinicky časté – selhání hemopoetických buněk kostní dřeně v obnově, diferenciaci a přechodu do periferní krve (tzv. *dřeňový útlum*) = **numerická atrofie kostní dřeně**
        - Kostní dřeň je tvořena převážně tukovou tkání
        - V periferní krvi je kombinovaný nedostatek všech krvinek = *aplastická anémie*
- **Zánětlivá atrofie** :
    - Probíhá-li rozpad buněk při numerické atrofii rychle, vyvolávají rozpadové produkty ze zanikajících buněk **zánět** s novotvorbou vaziva

- **Lipomatózní atrofie** :
    - Úbytek buněk parenchymu při numerické atrofii může být maskován **zmnožením tukové tkáně** v intersticiu (orgán je pak normálně velý nebo i zvětšený = **tzv. pseudohypertrofie**)
    - Vzniká v kosterních svalech, myokardu, pankreatu a slinných žlázách

Atrofie prostá

- Počet buněk zůstává stejný, **zmenšuje se** však jejich **velikost** (opak *hypertrofie*)
- Nejčastěji postihuje tkáně s buňkami **pomalu se obměňujícími** (např. neurony v CNS, kardiomyocyty, koterní svalovina, hepatocyty)

- Jádra buněk jsou pyknotická, cytoplasma je více bazofilní, z buněk mizí zásobní látky (glykogen, tuky), přibývá *lipofuscinu* („pigment z opotřebení“)

- Druhotné změny atrofické tkáně :
  - **Hnědá atrofie = atrophia fusca**
    - V buňkách se ukládá *lipofuscin* – tkáně jsou tmavší
    - Časté v játrech a myokardu
    - Podobné je hromadění *lipochromu* v atrofické tukové tkáni
  - **Gelatinózní atrofie = atrophia gelatinosa**
    - Atrofie tuku, která je způsobena vymizením tuku z buněk a zmnožením amorfní složky mezibuněčné hmoty (GAG)
    - Nápadná např. pod epikardem srdce v okolí koronárních arterií
  - **Zánětlivá atrofie**
  - **Skleróza** = zánětlivá atrofie s vystupňovanou produkcí vaziva
  - **Cirrhotická přestavba**
    - Skleróza nepřipouští regeneraci, případná kompenzatorní hypertrofie funkčního parenchymu vede k podstatné přestavbě

Příčiny atrofií

- Mohou být *fyziologické* i *patologické*
- Při silnějším působení vyvolávajících příčin vznikají nekrózy
- **Sekundární atrofie** = atrofie vzniklé na podkladě zevních příčin

1) **stárnutí (senilní atrofie)**
   - Ve stáří se všechny parenchymatózní orgány zmenšují (fyziologicky)
   - Některé orgány jsou aktivní jen do určitého věku, pak se zmenšují = involuce (např. thymus, děložní sliznice, pohlavní žlázy, mléčná žláza)
   - Pokud atrofizace orgánových sytémů pokračuje i při přiměřeném příjmu potravy, nastává ztráta tělesné hmotnosti a výkonu organismu = **kachektizace**
     - Vzniká **kachexie** (onemocnění)
     - Pokročilý věk nemocného může vyústit v rozvoj kachexie = tzv. *cachexia senilis*
2) **částečná ischémie (vaskulární atrofie)**
   - Při pozvolném cévním uzávěru (ateroskleróza, trombóza) dochází k atrofii orgánu (nejvýrazněji v ledvině – zánik parenchymu je kompenzován zmnožením vaziva = tzv. nefroskleróza)
   - Náhlé zúžení průsvitu cévy vyvolá ischemickou nekrózu = infarkt
3) **nedostatečná výživa (inaniční atrofie)**
   - Nejčastější příčinou jsou zúžení jícnu nebo nádor GIT
   - Při inanici mizí nejprve depotní tuková tkáň, pak lymfatická tkáň a svalstvo, ušetřen zůstává CNS
4) **působení tlaku (tlaková atrofie)**
   - Např. tlak zubní protézy na dáseň nebo kost, pulzace tepny na kosti (aneurysma aorty tlačí na páteř), tlak stagnující moči v ledvinné pánvičce (hydronefróza), atrofie kůže pod prstenem
5) **záření**
   - Záření (RTG, UV apod.) působí mutagenně na DNA, zabrání její replikaci, aktivuje gen p53, který může spustit apoptózu
   - Nejčastěji je postižena kůže, v níž zanikají vlasové folikuly a potní žlázky, kůže je pak ztenčená a nápadně suchá
6) **inaktivita**
   - Atrofie z inaktivity je častá u kosterních svalů znehybněných pod sádrovým obvazem
7) **nervové vlivy**
   - Základ je též v inaktivitě při obrně periferních nervů
   - Výrazná svalová atrofie je při poliomyelitidě (zánik alfa-motoneuronů – tzv. *amyotrofie* = denervační atrofie svalů)
8) **endokrinní vlivy**
   - Při nedostatku příslušných hormonů
   - Např. ženy po menopauze – ovaria tlumí sekreci estrogenů, které působí proti odbourávání kostí (vznik osteoporózy)
9) **genetické vlivy**
   - např. Duchennova svalová dystrofie

6. Metaplázie

- = reverzibilní **náhrada diferencovaných buněk buňkami jiného charakteru** (se znaky úplné diferenciace)
- Je *adaptivní odpovědí* tkání (na fyziologický i patologický stres)
- Původní buňky nejsou schopny přizpůsobit se nově vzniklým podmínkám a jsou nahrazeny buňkami lépe vybavenými pro nově vzniklé mikroprostředí

- Vzniká :
  - **Přeprogramováním** kmenových buněk
  - Z **mezenchymálních buněk** ve vazivu
  - **Přímá změna fenotypu** diferencované buňky
- Je způsobena cytokiny, růstovými faktory a složkami ECT matrix
- Nejčastěji – **metaplázie epitelu**

- *V bronchiální sliznici* se při působení potulantů (odpadních látek) – např. z cigaretového kouře mění výstelka z víceřadého řasinkového epitelu dýchacích cest na epitel dláždicový = **dlaždicobuněčná metaplázie**
  - V dýchacích cestách se tak snižuje produkce hlenu, chybí činnost řasinek
    - Nežádoucí změny – mutagenní (nádorová transformace)
    - V bronchiálním kmeni u kuřáků -> **dlaždicobuněčný karcinom**
  - Podobně i ve *vývodech slinných žláz*, v *pankreatu*, ve *vývodech žlučových cest*
  - Podobný vliv má nedostatek vitamínu A
  - Dlaždicový epitel je odolnější

- Dlaždicový epitel může také prodělat metaplázii – např. *v distální části jícnu*, která je při gastroezofageálním refluxu dlouhodobě iritována kyselým žaludečním obsahem
  - Epitel je nahrazen epitelem intestinálního typu s přítomností pohárkových buněk = **intestinální metaplázie**
  - = ***Barettův jícen***
  - Může se transformovat v **adenokarcinom jícnu**
  - Intestinální metaplázii může prodělat např. i *sliznice žaludku* při dlouhodobém dráždění chronickým zánětem
- V *kosterní svalovině* může vzniknout metaplastická kost (např. po traumatu a krvácení)
  - = ***myositis ossificans*** – stav s rozvojem novotvořené kostní tkáně v kosterní svalovině
  - Patologická reakce při hojení

7. Trombóza

- = **intravitální vznik krevních sraženin** v srdci a cévách
- 3 hlavní predisponující ke vzniku trombů = **Virchowova triáda** :
  - 1) *poškození endotelu*
  - 2) *poruchy v proudění krve* (stáza krve, turbulentní proudění krve)
  - 3) *hyperkoagulační stavy* (zvýšená srážlivost krve)

1) Poškození endotelu
- Vedou ke zvýšené adherenci krevních destiček ke stěně cévy
- Roli hraje aktivace tkáňového faktoru při odkrytí endotelu, programování exprese genů ve tkáni postižené současně probíhajícím zánětem do **protrombotického stavu**
- Souhrnný termín – *endoteliální aktivace a dysfunkce*
  - Zahrnuje změny prokoagulační i antifibrinolytické
- Např. **ateroskleróza, arteriální hypertenze**

2) Poruchy krevního proudění
- Za normálních okolností dochází k laminárnímu proudění krve
- Porucha normálního proudění se může projevit jako **turbulence**
  - Vyvolává poškození funkce endotelu
  - Usnadňuje kontakt leukocytů a trombocytů s endotelem
  - Zabraňuje odmývání aktivovaných koagulačních faktorů z této oblasti
  - Přispívá ke vzniku **arteriálních a srdečních trombů**
- **Stáza krve** (zpomalení až zástava proudění)
  - Podílí se především na vzniku **žilních trombů**
- **Hyperviskózní stavy** a **srpkovitá anémie**
  - Zvýšení hustoty krevních elementů a změny jejich tvaru vedou k poruchám cirkulace **na úrovni kapilár**

3) Hyperkoagulační (též **trombofilní**) **stavy**
- Sklon organismu ke zvýšené krevní srážlivosti
- **Primární** (vrozené)
  - Genetické odchylky – nejčastěji mutace koagulačního faktoru V (tzv. **Leidenská mutace** -> rezistence faktoru V na aktivovaný protein C, který ho za normálních okolností degraduje) + mutace genu kódujícího protrombin
- **Sekundární** (získané)
  - Mnoho příčin – dlouhodobá imobilizace, srdeční selhání, trauma, těhotenství, užívání některých leků, obezita, kouření

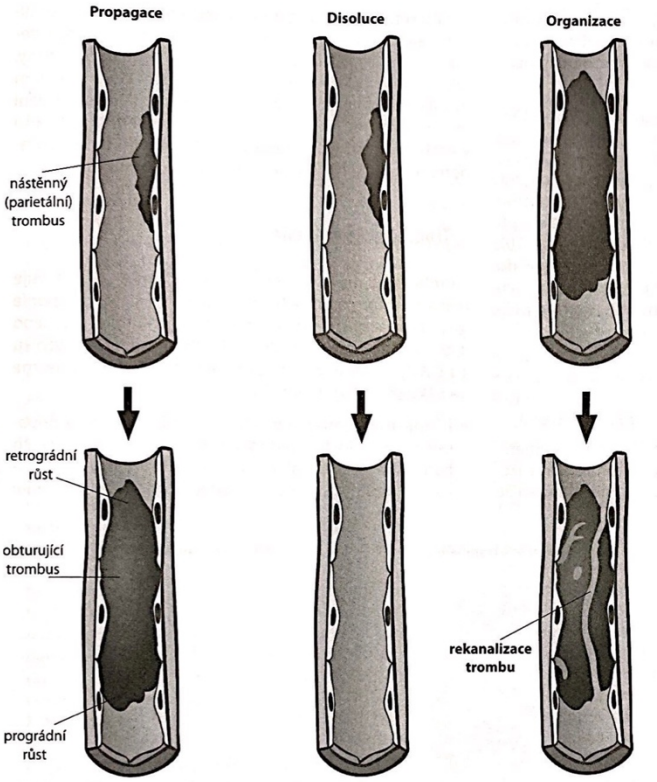
3 základní typy trombů

- **Bílé** tromby
  - Fibrinová kostra + krevní destičky
  - Vznikají typicky v tekoucí krvy = ***fluxní tromby***
- **Červené** tromby
  - Fibrinová kostra + trombocyty, leukocyty + erytrocyty
  - Typicky vznikají v terénu venostázy = ***stagnační tromby***
- **Smíšené** tromby
  - Tvořené částmi červeného i bílého trombu
  - Mohou se vrstevnatě střídat v důsledku turbulentního proudění v místech vzniku (tzv. ***korálové*** nebo ***vrstevnaté tromby***)

- Tromby se liší od **posmrtných sraženin** tím, že jsou obvykle tužší, křehké a bývají fixované ke stěně postižené cévy
  - Posmrtné sraženiny jsou měkké a elastické, nejsou tvořeny fibrinovou sítí

Vývoj trombu

- V důsledku tvorby fibrinu může docházet k narůstání trombu = **propagace** a dále jeho šíření cévním luminem dál po směru nebo proti směru proudění krve
- Hmoty trombu mohou také být zcela rozpuštěny = **disoluce** v důsledku aktivace protisrážlivých mechanismů
- Přetrvává-li trombus v místě vzniku delší dobu, může docházet k postupné **organizaci** trombu
- Postupným splýváním cév a odbouráváním materiálu trombu může působením tlaku městnající krve dojít k znovuvytvoření původního cévního lumina = **rekanalizace** trombu
- Dalším (méně častým) reparačním mechanismem je tzv. **puriformní změknutí** trombu
  - Dochází k rozpadu struktury v důsledku působení leukocytárních enzymů
- Trombotické hmoty mohou být také **embolizovány** do jiných míst cirkulace



Typy trombů dle lokalizace

- **Tepenné** tromby
  - Vznikají v místě chorobného procesu postihujícího cévní stěnu – nejčastěji *ateroskleróza*
  - Většinou se jedná o **bílé** tromby
  - Obvykle vedou k úplnému uzávěru cévního lumina a rozvoji ischemické nekrózy (*infarktu*)
  - Závažné jsou **trombózy konečných arterií** (např. koronární arterie -> IM) či trombóza **mozkových tepen** (rozvoj encefalomalacie)
- **Žilní** tromby
  - Vznikají často v **řečišti dolních končetin**
  - Bývají to **červené** tromby
  - Tromby vznikající v *povrchových žilách* (klinické označení – ***tromboflebitida***)
  - Pro trombózu *hlubokých žil* dolních končetin se používá termín ***flebotrombóza***
    - Závažný stav – může být komplikována uvolněním a embolizací trombů -> **plicní embolie**
  - Trombóza povrchových žil DK většinou nebývá provázena embolizačními komplikacemi
- **Kapilární** tromby
  - Drobné shluky fibrinu a trombocytů, které uzavírají cévy mikrocirkulace
  - = **hyalinní** tromby (**fibrinové** tromby)
  - Součástí rozvoje **DIC** = *diseminované intravaskulární koagulopatie*
    - Závažný stav aktivace hemokoagulace
    - Vede nejprve ke vzniku mnohočetných mikrotrombů, které pak blokují cirkulaci ve tkáních (ischémie a infarkty)
    - Provázeno zrychleným spotřebováním srážlivých faktorů a vede k jejich relativnímu nedostatku, což ve druhé fázi vyvolává krvácivý stav (tzv. ***konzumpční*** (vyvolanou spotřebováním) ***koagulopatii***) – život ohrožující stav provázející septické stavy, porodnické komplikace (embolie plodové vody)
  - Vyskytují se i např. u trombotických mikroangiopatií (HUS – hemolyticko-uremický syndrom), trombotická trombocytopenická purpura)

- **Tromby srdečních dutin**
    - Nástěnné tromby na endokardu nad ložisky infarktu myokardu, v ouškách síní (např. u pacientů, kteří trpí poruchou srdečního rytmu – typicky při fibrilaci síní) či na chlopenním endokardu při nebakteriální trombotické endokarditidě
    - Úlomky srdečních trombů mohou být **embolizovány** do arteriální cirkulace a vyvolávat rozvoj infarktů (*nejnebezpečnější je embolizace do cirkulace CNS*)

8. Embolie

- = **zavlečení pevného, tekutého nebo plynného materiálu do místa anatomického zúžení cirkulace**, kde průsvit cév zabraňuje tomuto materiálu v dalším pohybu
- Zavlečený materiál = **embolus** (*vmetek*)
- Uzávěr cévy embolem vyvolá zpravidla **ischémii**, při delším trvání může docházet i k rozvoji ischemické nekrózy (**infarkt**)

Rozdělení embolie podle typu materiálu

Trombotická embolie (tromboembolie)

- *Nejčastější* forma embolie
- Vmetávány jsou tromby z periferních cév nebo ze srdečních dutin

- Podle mechanismu vzniku a postižených cílových orgánů dělíme tromboembolii na :

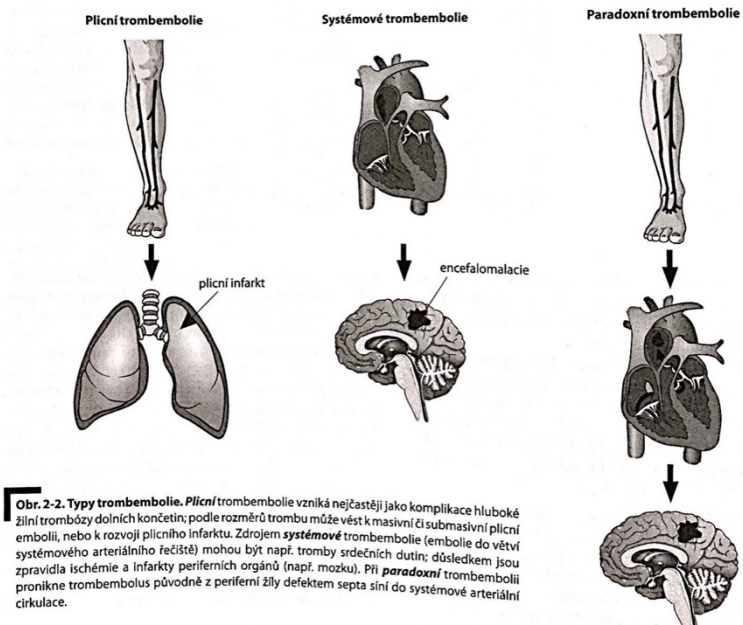
1. Plicní tromboembolie
    - Vzniká *nejčastěji* (95% případů) v souvislosti s *hlubokou žilní trombózou* dolních končetin, vzácně i jako komplikace trombózy v jiné lokalitě (např. pravostranné srdeční oddíly)
    - Tromby jsou embolizované **do plic** krevním tokem přes duté žíly do pravostranných srdečních oddílů a odtud dále do plicnice a jejích větví, zde následně dojde k zaklínění embolu
    - Tzv. **obkročné emboly** = dojde k zaklínění v místě větvení cévy
    - Pro případy, kdy náhle uvolněné emboly blokují velkou část plicní cirkulace (více než 60%) = **masivní plicní embolie**
        - Zpravidla vede rychle ke smrti
    - **Submasivní plicní embolie** – může dojít k rozvoji plicních infarktů
    - Infarkty však nevznikají u všech plicních embolií – důvod : dvojí cévní zásobení plicní tkáně (funkční a nutriční oběh)
        - Plicní infarkty se rozvíjejí až, když embolie postihne jedince s nedostatečností i nutritivní cirkulace (typicky *levostranné srdečné selhání*)
    - Významná část případů (60-80%) *plicní tromboembolie malého rozsahu* probíhá bez výrazných klinických příznaků – může dojít až k úplnému vstřebání a rekanalizaci
    - V případech, kdy dochází k opakovaným drobnějším tromboemboliím do menších větví plicní cirkulace = tzv. **sukcesivní plicní embolie**
        - Rozvoj plicní hypertenze, hypertrofie pravé komory s rizikem pravostranného srdečního selhání

2. Paradoxní tromboembolie
    - Tromboembolus původně z periferní žíly či pravostranných srdečních oddílů pronikne již existujícím (vrozeným) defektem septa síní či defektem septa komor do systémové arteriální cirkulace (nikoliv do plicní cirkulace)
    - Podmínkou je pravo-levý tlakový gradient v srdci

3. Systémová tromboembolie
    - Tromboembolie do větví systémového **arteriálního řečiště**
    - Emboly jsou unášeny arteriální cirkulací a zakliňují se v periferních tepnách orgánů (např. tromby srdečních dutin, trombózované zvředovatělé aterosklerotické pláty aorty)
    - Důsledkem jsou *ischémie* a *infarkty* periferních orgánů (encefalomalacie, ischémie DK, infarkty střevní, infarkty sleziny či ledvin)

Vzduchová embolie

- Nejčastěji vzniká v souvislosti s **řeznými poraněními krku**, vzácně při **léčebných zákrocích** v oblasti plicních i systémových cév (neurochirurgické výkony, kardiochirurgické výkony, operační výkony v krční oblasti, katetrizace), souvislost s **porody**
- Ve velkých žilách je normálně negativní tlak, proto při jejich otevření dochází k nasávání atmosférického vzduchu
- Klinicky významné množství vzduchu pro žilní vzduchovou embolii se uvádí objem **asi 100 ml** (menší objem se zpravidla vstřebává bez následků)
- Krevní oběh selhává v důsledku vytvoření stlačitelné pěny v pravé komoře srdeční



Obr. 2-2. Typy trombembolie. ***Plicní*** trombembolie vzniká nejčastěji jako komplikace hluboké žilní trombózy dolních končetin; podle rozměrů trombu může vést k masivní či submasivní plicní embolii, nebo k rozvoji plicního infarktu. Zdrojem ***systémové*** trombembolie (embolie do větví systémového arteriálního řečiště) mohou být např. tromby srdečních dutin; důsledkem jsou zpravidla ischémie a infarkty periferních orgánů (např. mozku). Při ***paradoxní*** trombembolii pronikne trombembolus původně z periferní žíly defektem septa síní do systémové arteriální cirkulace.

- ***Nemoc z dekomprese*** (*kesonová nemoc*)
    - Postihuje potápěče s přístroji – pokud je při ponoru inhalována dýchací směs pod vyšším tlakem, dochází k výraznějšímu rozpouštění zejména dusíku v krvi
    - Při rychlejším vynoření se dusík uvolňuje z krve ve formě bublinek, které jsou embolizovány do tkání – působí *ischémii*
    - Postižení je dominantní v oblasti plic, dále kloubů, kostí a kosterních svalů
    - *Léčba* : hyperbarická komora
    - *Prevence* : pomalé vynořování (dekomprese)
- ***Plynová embolie***
    - Postihuje také potápěče (ponory v malých hloubkách) a piloty při náhlých změnách tlaku v kabině letadla
    - Náhlá změna tlaku vzduchu vede k potrhání plicních kapilár, nasátí alveolárního vzduchu do arteriální cirkulace a zavlečení bublin plynu do systémového oběhu (zejména do CNS)
    - Následky nebývají fatální

<u>Embolie plodové vody</u>
- Významná příčina mortality matek ve spojitosti s těhotenstvím (až 10% všech úmrtí těhotných), komplikace porodu
- Závažná choroba s 80% úmrtností, většina přeživších matek má trvalé (neurologické) následky
- Je vyvolána průnikem amniové tekutiny a plodových tkání trhlinami v placentě nebo v děložních žílách do maternální cirkulace
- Nemoc je komplikovaná rozvojem plicního edému a šokové plíce

<u>Tuková embolie</u>
- Stavy spojené nejčastěji s poraněními dlouhých kostí a pojivové tkáně (např. poranění končetin, pacienti po kardiopulmonální resuscitaci)
- Klinicky je málo významná
- ***Syndrom tukové embolie***
    - Vzácnější – tuková embolie se manifestuje klinicky (úmrtnost 10%)
    - Dušnost, tachypnoe, tachykardie, poruchy vědomí

<u>Nádorová embolie</u>
- Úzká souvislost s metastazováním zhoubných nádorů, (není mezi nimi ostrá hranice)
- Může docházet k embolizaci větších fragmentů nádorů, které prorůstají do velkých žil (mohou způsobovat obdobné příznaky plicní tromboembolii)

Vzniká např. u pokroč

9. Hyperemie a hemoragie

Hyperémie

- = **zvýšení objemu krve** ve tkáni
- **Aktivní** hyperémie
    - Aktivní proces, kdy dilatace arteriol vede k překrvení tkáně arteriální krví
    - Bývá způsobená zánětem
    - <u>Fyziologické příčiny</u> – např. svaly při zvýšené námaze
- **Pasivní** hyperémie (městnání, kongesce)
    - Dochází k pasivnímu nahromadění žilní krve ve tkáni – vyvolané snížením odtokem (**venostáza**)
    - **Vždy** stav **patologický** !
    - Vede k ní zpravidla systémové postižení (např. srdeční selhání, místní změny v oblasti lokalizované žilní obstrukce)
    - Extrémní příklad – **hemoragická infarzace** – může vyústit až do nekrózy tkáně

- Morfologie :
    - **Změna barvy orgánu** (při hyperémii jsou postižené orgány červené, při městnání mají tmavý, červenomodravé zbarvení – cyanóza)
    - Typický příklad – *chronický plicní edém* u pacientů s městnavým levostranným srdečním selháním
        - V plicní tkáni – edémová tekutina, zvýšené množství erytrocytů, siderofágy (tzv. buňky srdečního selhání) v septech i v alveolech
    - Příklad – rozvoj změn *v játrech* při dlouhodobém městnání krve, způsobené selháváním pravého srdce (tzv. *muškátová játra*)
        - Hyperémie, siderofágy, zanikající úseky jaterního parenchymu s regresivními změnami (např. steatózou)
        - V pozdní fázi až fibróza jater

Hemoragie

- = **krvácení**, výron krve
- = **únik krve z cév** následkem poškození jejich stěny, případně s následným nahromaděním krve ve tkáni
- Podle toho, kam krev vytéká :
  - **Vnitřní** krvácení = krvácení do tkání
  - **Zevní** krvácení = krvácení na povrch organismu (krvácení z kožních defektů, z orgánů na povrch organismu ústících – např. GIT, močový či respirační trakt)
- Podle zdroje krvácení :
  - **Žilní** – tmavá, neokysličená krev, pomalu vytéká z rány
  - **Tepenné** – světlejší okysličená krev, z rány tryská
  - **Kapilární** – krev prosakuje postiženou oblast
- Podle způsobu vzniku :
  - **Haemorrhagia per rhexin (z rotržení)** – např. traumatem, rupturou cévní výdutě či varixu
  - **Haemorrhagia per diabrosin (z nahlodání stěny)** – např. zánětem, paptidickým vředem či nádorem
  - **Extravazace (haemorrhagia per diapedesin)** – přestupem krve z cévy při zvýšeném krevním tlaku (bez porušení cévní stěny – např. při venostáze)
- Podle typu a lokalizace krvácení do :
  - **Kůže**
    - *Petechie* – jednotlivé tečkovité výrony
    - *Purpura* – vícečetné tečkovité výrony
    - *Ekchymóza , sufuze* – větší plošné splývající krevní výrony
    - *Hematom* – krevní výron, utlačující okolní tkáně
  - **Gastrointestinálního traktu**
    - *Hemateméza* – zvracení krve
    - *Melena* – stolice černě zbarvená natrávenou krví
    - *Gastrorrhagie, enterorrhagie* – čerstvé krvácení do lumina žaludku, střeva
  - **Dýchacích cest**
    - *Epistaxe* – krvácení z nosu
    - *Hemoptýza* – vykašlávání krví zbarveného sputa
    - *Hemaptoe* – chrlení krve
  - **Serózních dutin**
    - *Hemothorax* – do pohrudniční dutiny
    - *Hemoperikard* – do osrdečníku
    - *Hemaskos, hemoperitoneum* – do pobřišnice
  - **Urogenitálního traktu**
    - *Hematurie* – do pohrudniční dutiny
    - *Menorrhagie* – abnormálně silné menstruační krvácení
    - *Metrorrhagie* – deložní krvácení mimo menstruační cyklus
  - **CNS**
    - *Apoplexie* – devastující krvácení
    - *Hemocefalus* – přítomnost krve v komorovém systému CNS
    - *Hematomyelie* – krvácení do míchy
    - *Hemorrhachis* – krvácení v páteřním kanálu zevně od dury mater
  - **Kloubu** = *hemarthros*

Následky krvácení :

- **Celkové** následky
  - **Vykrvácení** (*exsanguinatio*)
  - Hemorrhagický **šok** – při akutní ztrátě > 20% objemu cirkulující krve, případně při větších chronických ztrátách
  - Posthemoragická (sideropenická) **anémie**
  - Vzácně **ikterus** (žloutenka)
- **Místní** následky
  - Tlak na okolní tkáně + jeho důsledky
  - Patologická pigmentace (hematogenní pigmenty)
  - Změny související s organizací **hematomu** (vazivová jizva, pseudocysta)

10. Ischémie

- = **omezení** až úplná **zástava přítoku tepenné krve** do tkáně
- -> dochází pak k hypoxii až anoxii

Příčiny

- **Uzávěr přívodné arterie**, který může být způsoben různými mechanismy :
  - *Ucpání průsvitu cévy* = **obturace**
    - Trombóza, embolie, ateroskleróza (nejčastější)
    - Aneuryzmata tepen, záněty stěny tepen (arteritida, arteriolitida)
  - *Stlačení stěny cévní tlakem zevnějšku* = **komprese**
    - Vzácně
    - Zevní útlak cévy národem, častěji iatrogenní podvázání (ligace) cévy
    - Anatomické abnormity (např. *syndrom krčního žebra* – nadpočetné žebro vyrustající ze 7. krčního obratle)
  - *Kontrakcí svalstva tepny* = **spasmus**
    - Např. v koronárním řečišti (tzv. *variantní Prinzmetalova angina pectoris*)

Důsledky

- Dány místními podmínkami v postižené tkáni a celkovým stavem organismu
- Spektrum následků je široké
  - **Přechodné (funkční) změny** – vymizí po odeznění příčiny (např. bolestivost)
  - **Morfologické změny** – změny dystrofické (steatóza) nebo atrofie, infarkty tkáně
- Důsledkem může být i *smrt* celého organismu

- Tíže postižené tkáně závisí na :
  - **Anatomické uspořádání cévního (arteriálního) zásobení**
    - Cévní síť orgánů bývá různě rozvětvená
    - *Cévy konečného typu* – např. koronární arterie (zásobení myokardu)
    - *Sítě cév s anastomózami* (např. střevo)
    - *Orgány s duálním cévním zásobením* (např. plíce)
    - Z důvodu plasticity cév může docházet k rozvoji cévních anastomóz v důsledku adaptace tkáně na chorobné podmínky (např. myokard s postupně se rozvíjející ICHS -> otevření kolaterál v koronárním řečišti)

  - **Rychlost vzniku cévního zúžení či uzávěru**
    - **Náhlý uzávěr** může vést k rozvoji ischémie nebo infarktu
    - **Postupný uzávěr** (pomalu narůstající aterosklerotický plát) vede k adaptaci tkáně (snížení metabolických nároků – atrofie, rozvoj kolaterálního řečiště)

  - **Momentální citlivost tkáně a celkový stav organismu**
    - **Orgány metabolicky aktivní** – jsou náchylnější k rozvoji ischémie (neurony CNS, myokard, proximální tubuly ledvin)
    - Tzv. **bradytrofní tkáně** a **orgány** – nižší nároky na metabolismus (např. chrupavka)

  - **Hladina kyslíku v krvi**
    - Rozvoj hemoragických plicních infarktů u nemocných se srdečním selháním a s nedostatečnou plicní nutritivní cirkulací, u kterých dojde k plicní tromboembolii
    - U pacientů s normální funkcí srdce plicní tromboembolie k rozvoji plicních infarktů nevede

11. Infarkt

- = **ischemická nekróza tkáně** vyvolaná okluzí (uzávěrem) arteriálního zásobení, případně zablokováním žilní drenáže (hemoragická infarzace)
- Významný faktor rozvoje chorob v populaci
- Významně se podílí na morbiditě i mortalitě lidí
- Jako infarkty se manifestují komplikace mnoha chorob :
  - *Infarkt myokardu* – komplikace koronární aterosklerózy
  - *Infarkty mozkové tkáně* (tzv. encefalomalacie)
  - *Plicní infarkty* – komplikace plicní embolie

    - *Infarkty střevní stěny*
    - *Infarkty tkání končetin* (zejména dolních)
    - Klinicky méně závažné – infarkty ledvin a sleziny, v placentě

- Tkáně postižené infarktem bývají **mírně zvětšené** a **tužší**, ložisko bývá viditelné pouhým okem, mívá zpravidla **klínovitý tvar** (neplatí v myokardu a mozkové tkáni – nepravidelný tvar)
    - Klín svým hrotem směřuje k místu s uzávěrem cévy, báze infarktu k periferii orgánu
- V časné fázi infarktu (prvních 12 hod) nebývají změny makroskopicky vyjádřené a jsou patrné jen mikroskopicky (edém tkáně, nekróza buněk, rozpady buněčných jader, eozinofilie cytoplazmy)
- Jedná se buď o **nekrózu koagulační** nebo **kolikvační**
- Pokud pacient přežívá s infarktem delší dobu
    - V okolí nekrotické tkáně patrná zánětlivý reakce
    - Zánětlivá reakce s **exsudací neutrofilů** – plně vyvinutá během 1-2 dnů trvání infarktu
    - Exsudace fibrinu

Podle makroskopického zbarvení postižené tkáně rozlišujeme :

- **Bílé** (anemické) infarkty
    - V parenchymatózních orgánech solidní konzistence
    - Srdce, ledviny, slezina
- **Červené** (hemoragické) infarkty
    - Ve tkáních **s dvojitým cévním zásobením** a nižší tkáňovou hustotou, která umožňuje proudění krve z okolních nepostižených kapilár do ischemického ložiska (plíce, střevo)
    - V případech, kdy dojde k léčebnému zprůchodnění cévního uzávěru a obnovení průtoku krve do ischémií postižené tkáně (reperfuze)
    - Hojení červeného infarktu – nápadné nahromaděním *hematogenních pigmentů* (hemosiderinu)

Hojení a následky

- Postižená tkáň se hojí zpravidla **vazivovou jizvou**
- Ve tkáních bohatých na tuky nabývá ischemická nekróza kolikvačního charakteru -> vznikají **pseudocysty**
    - V mozku – *postmalatická pseudocysta*
- Část infarktů bývá způsobená embolizací septických trombů při pyémii (např. pacienti s infekční endokarditidou) – hojení -> tvorba **abscesu** (tzv. zhnisaný infarkt)

12. Poruchy homeostázy tekutin

Edém a dehydratace

- Poruchy homeostázy tekutin se manifestují jako zmnožení (nahromadění) tekutiny ve tkáni = **edém**, jednak jako snížení množství tekutiny ve tkáni = **dehydratace**

Edém

- Edém (**otok**) = nahromadění tekutiny ve tkáni
- Je to lokalizované zmnožení tekutiny v intersticiu tkání
- Tekutiny se mohou hromadit i v serózních dutinách :
    - **Hydrothorax**
    - **Hydroperikard**
    - Hydroperitoneum (častěji **ascites**)
- **Ansarka** = těžký generalizovaný edém tkání (patrný zejména v podkoží)
    - Někdy také **hydrops** = generalizovaný těžký edém

- Tekutina se může do mezibuněčného prostoru dostat několika cestami :
    - **Zvýšením permeability kapilár**
        - Zejména u zánětů (zánětlivý edém)
        - Tekutina je bohatá na bílkoviny (fibrin, imunoglobuliny) = **exsudát**
    - **Hydrodynamickou poruchou** (změnami hydrostatického nebo osmotického tlaku)
        - Tekutina je chudá na bílkoviny (není zvýšená permeabilita cév) = **transsudát**

Klinický obraz :

- Edematózní orgán je **prosáklý, zduřelý, těstovitý**, po zatlačení se v něm objeví **vkleslina** (*pitting edema*)
- Kůže je **lesklá, napjatá** a **bledá** (s výjimkou *zánětlivého otoku*), po ústupu otoku se **řasí**

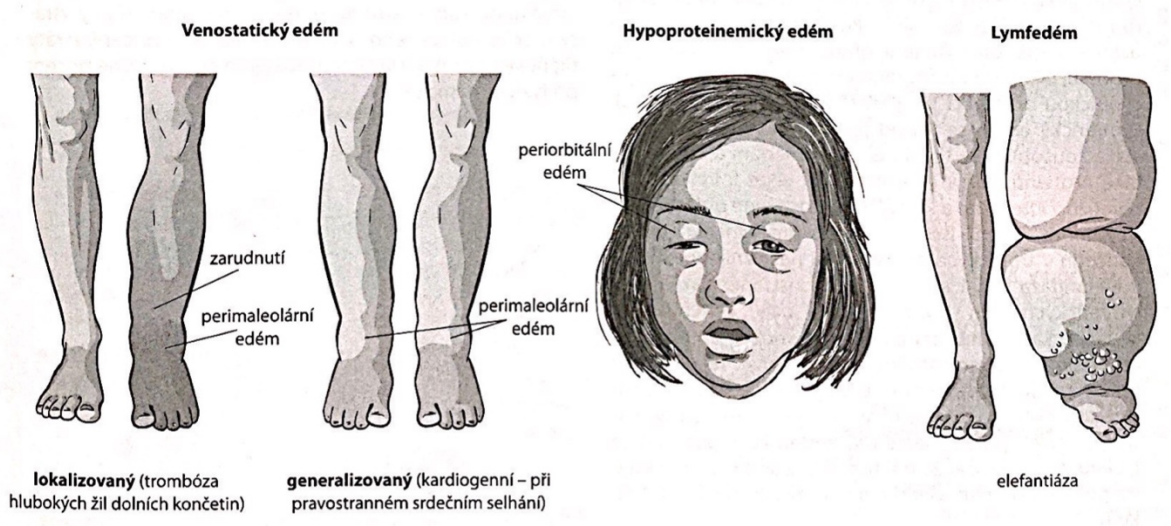
Typy edému :

Venostatický edém

- V důsledku *zvýšení hydrostatického venózního tlaku* – nejčastěji snížením venózního odtoku z tkáně
- **Lokalizovaná forma** – např. trombóza hlubokých žil dolních končetin (edém je omezen na postiženou končetinu)
- **Generalizovaná forma** – např. městnavé pravostranné selhání (dojde ke zvýšení žilního tlaku) = tzv. *kardiogenní edém*
    - Je nejvýraznější na dolních končetinách při stání (zprvu kolem kotníků – tzv. *perimaleolární edém*) nebo v oblasti sakra při sezení/ ležení
    - Nevzniká pouze kvůli zvýšení venózního tlaku, ale také kvůli snížení perfúzi ledvin dochází k aktivaci RAAS osy + sekundárním hyperaldosteronismem -> retence sodíku a vody -> zhoršuje situaci

Hypoproteinemický edém

- Albumin – sérový protein zodpovědný za udržování koloidního osmotického tlaku plazmy
- Pokud dojde k výraznějšímu *snížení hladiny albuminu* v krvi (**hypoalbuminémie**) -> dochází díky poklesu osmotického tlaku plazmy k přesunu tekutiny do intersticia a ke snížení objemu plazmy (klesá zpětné vstřebávání vody z intersticia do kapilár)



Obr. 2-3. Typy edému. ***Venostatický*** edém vzniká v důsledku zvýšení hydrostatického venózního tlaku, nejčastěji snížením venózního odtoku z tkáně. K *lokalizovaným* formám může docházet například při trombóze hlubokých žil dolních končetin (edém je tak omezený na postiženou končetinu), nebo může být *generalizovaný* (např. při městnavém pravostranném srdečním selhání; zkraje bývá nejvýraznější kolem kotníků – perimaleolární edém). ***Hypoproteinemický*** edém se nejdříve projeví v oblastech řídkého pojiva, např. v oblasti očních víček – periorbitální edém. ***Lymfedém*** způsobuje ve tkáni nejen hromadění tekutiny, ale také proteinů, což v chronické fázi vede k elefantiáze.

    - Např. v důsledku zvýšeného vylučování albuminu močí (při chorobách ledvin – např. nefrotický syndrom), v důsledku jeho snížené produkce (jaterní choroby – cirhóza)
    - Snížená perfuze ledvin -> vyvolává *sekundární hyperaldosteronismus*
- Postihuje tkáně **difúzně** (bez závislosti na poloze těla)
    - Nejdříve se projeví v oblastech řídkého pojiva – např. oblast očních víček = tzv. *periorbitální edém*

Edém z retence sodíku a vody
- **Sekundárně** přispívá k rozvoji jiných otoků
- Může vzniknout při snížení glomerulární filtrace v ledvinách (např. při akutním renálním selhání, při glomerulonefritidách)

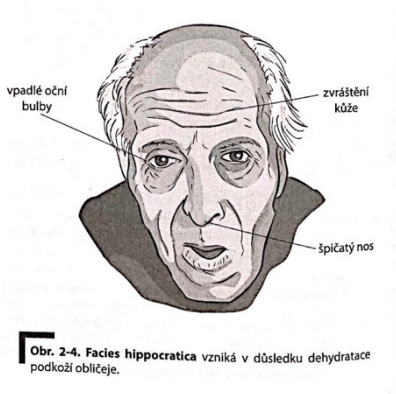
Lymfedém
- **Omezení lymfatické drenáže** -> vzniká *lokalizovaný edém* tkáně
- Může docházet např. nádorovou infiltrací spádové lymfatické uzliny nebo po chirurgickém odstranění lymfatických uzlin (onkochirurgické operace), také pozánětlivým jizvením uzlin (např. vyhojení granulomatózně hnisavých procesů – lymphogranuloma venerum, nebo mechanickou obstrukcí při parazitózách – filariáza)
- *Lymfostáza* způsobuje hromadění tekutiny ve tkáni, ale také proteinů
    - Chronická fáze -> ireverzibilní fibrotizace intersticia -> zvětšení postižené oblasti = tzv. **elefantiáza**
    - *Postinfekční elefantiáza* končetin v tropech
    - U nás vzniká nejčastěji elefantiáza horní končetiny po odstranění axilárních lymfatických uzlin (tzv. exenterace axily), při chirurgické léčbě karcinomu prsu, možná komplikace erysipelu
    - Změnu lze pozorovat také na kůži prsu – při šíření karcinomu prsu nebo po ozáření prsu -> obstrukce povrchových lymfatických cév -> kůže má vzhled kůry pomeranče, má tužší konzistenci, póry a drobné vklesliny

*** Jaterní otoky**
- Stáza krve *v portálním oběhu*, do níž pronikají gramnegativní střevní bakterie
- Stázou se otevírají portokavální anastomózy -> bakterie se dostávají do systémového řečiště = **endotoxémie**
- -> zvýšená tvorba NO -> vazodilatace -> otok, snížení objemu cirkulující krve a aktivace RAAS
- Příčiny : nejčastěji jaterní cirhóza

Důsledky edému :
- Rozvoj podkožního edému u **chorob srdce, ledvin** a **jater** může být prvním signálem
    - Pokud je výrazný, může vést k lokálním poruchám hojení nebo zvýšení rizika infekcí
- Edém plic při levostranném srdečním selhání – znemožnění normální ventilační funkce
- Edém mozku – fatální důsledky kvůli *rozvoji nitrolební hypertenze*

Dehydratace

- = stav vyvolaný velkými **ztrátami** extracelulárních a intracelulárních **tekutin**
- Vede k poruše homeostázy
- Důsledkem bývají *změny v hustotě krve* (zahuštění, hemokoncentrace), obtížnější tok krve při namáhavější srdeční práci
- Rozvoj charakteristických změn – zejména v podkoží
    - Obličej = tzv. ***facies hippocratica***
        - Vpadlé oční bulby, prominující špičatý nos, svraštěná kůže
        - Ztráta kožního turguru -> tvorba kožních řas
        - Lepkavost serózních blán
- Příčiny :
    - **Nedostatečný příjem** tekutin
    - **Přílišné ztráty vody**, které nejsou adekvátně kompenzovány
        - Např. silné průjmy, zvracení, diabetes insipidus – ztráty močí, osmotická polyurie, ztráty tkáňového moku u větších popálenin či nadměrné pocení při fyzické námaze

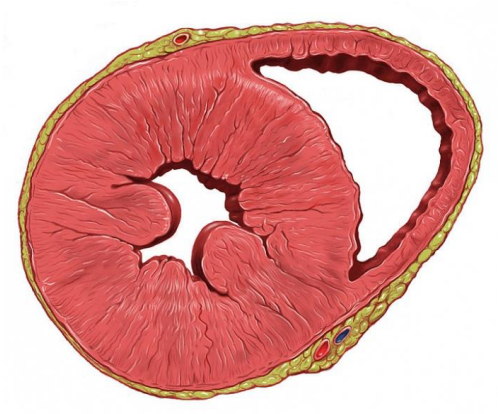


Obr. 2-4. Facies hippocratica vzniká v důsledku dehydratace podkoží obličeje.

13. Příčiny oběhového selhání

- Vycházejí z anatomického upořádání krevní cirkulace (příčinou selhávání mohou být nemoci srdce, cév a krve)

Nemoci srdce



- Nemoci **myokardu**
  - ICHS, IM
  - Kardiomyopatie
  - Amyloidózy
- Poruchy **endokardu**
  - Infekční a neinfekční endokarditidy
  - Chlopenní vady
  - Změny endokardu při katetrizacích
- Postižení **perikardiální dutiny**
  - Srůsty
  - Tamponáda srdeční
- Poruchy srdečního rytmu (**arytmie**)
- **Vrozené srdeční vady**
- Postižení srdce při **avitaminózách B** (*beri-beri*)
- **Traumata**
- **Otravy**
  - Tzv. *tygrované srdce* – intoxikace CO
- **Infekce** (difterická myokarditida – difterický toxin)
- Maligní **nádory**

Nemoci cév

- Systémová a plicní **hypertenze** (různé příčiny)
- Ostatní poruchy cév se manifestují jako lokální poruchy

Nemoci krve

- Poruchy při **zvýšení objemu krve** (*plethora*)
- Při ***polyglobuliích*** (zmožení erytrocytů -> hyperviskózní stavy)
- **Anémie**

Příčiny :

1) **Orgánové**
   - *V srdci*
     - Vrozené srdeční vady
     - Onemocnění myokardu
     - Onemocnění endokardu
     - Onemocnění perikardu
   - *Na periferii* (v cévách, v krvi)
     - Hypertenze
     - Krevní choroby (anémie, polyglobulie)
2) **Funkční**
   - Podráždění n. vagus -> aktivace **parasympatiku** -> zpomalení srdeční frekvence až zástava

Patogeneze

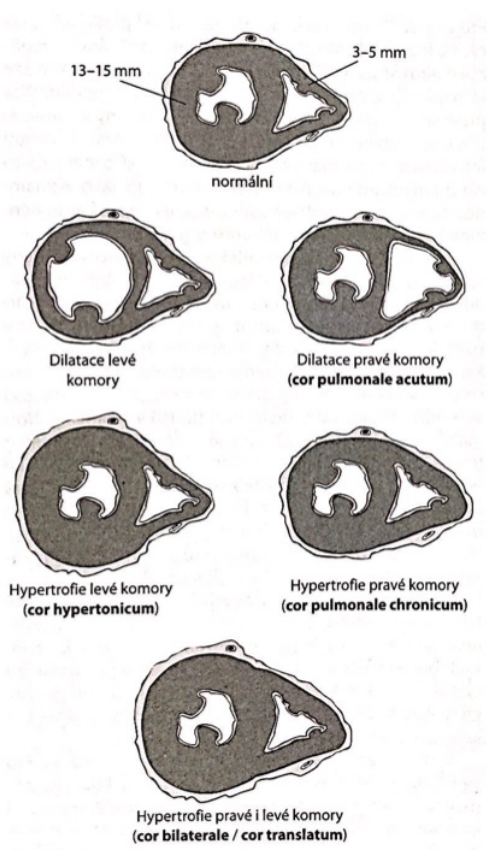
- Následky oběhové insuficience jsou zpomalení toku krve a její hromadění – jde o selhávání :
  - **Vpřed** – srdce není schopno udržovat optimální perfuzi tkání a orgánů (nízký srdeční výdej)
  - **Vzad** – dochází k hromadění krve (městnání) před srdcem, ve venózní části oběhu

14. Projevy oběhového selhání na srdci

- Vycházejí ze zpomalení oběhu krve a jejího hromadění před překážkou
    - **Levostranné srdeční oddíly** -> stagnace krve v *plicním řečišti*
    - **Pravostranné srdeční oddíly** -> stagnace krve v *systémové žilní cirkulaci*

- Projevy se liší podle toho, jak rychle došlo k selhání
    - Pokud **náhle** -> **akutní srdeční insuficience**
        - Nápadná **dilatace** srdečních oddílů (více pravostranných – kvůli menší tloušťce svaloviny)
        - Příčiny :
            - Rozsáhlý *akutní IM*
            - Masivní *plicní embolie*
            - Akutní *myokarditida*
        - Manifestuje se jako významné a rychle vzniklé selhání oběhu až charakteru kardiogenního šoku, které často končí smrtí
    - **Chronické selhání** -> možnost adaptace
        - Morfologicky se projeví zbytněním srdeční svaloviny = **hypertrofie myokardu**
        - Makroskopicky – zhrubění srdeční trámčiny a zvýšená rigidita svaloviny, zvětšení hmotnosti srdce, zvětšení tloušťky svaloviny
        - Normální hmotnost srdce u dospělých je 300-360 g (muži, hraniční hmotnost je 400 g), 240-320 g (ženy, hraniční hmotnost je 350 g)
        - Tloušťka svaloviny *levé komory* je **13-15 mm**, *pravé komory* je **3-5 mm**
        - Mikroskopicky – zvětšená tloušťka svalových vláken, záchyt tzv. kvadratických (krabicových) jader kardiomyocytů

        - **Koncentrická hypertrofie** = srdeční komora je zbytnělá a kontrahovaná
            - Způsobeno Frank-Starlingovým mechanismem (energie potřebná ke kontrakci je úměrná délce srdečních vláken)
            - Možnosti dilatace komor jsou limitované
        - **Excentrikcá hypertrofie** = dilatace srdečních komor v terénu již existující hypertrofie svaloviny
            - Důsledkem je dekompenzované zbytnělé srdce



Obr. 2-5. Projevy oběhového selhání na srdci. Při akutní srdeční insuficienci dochází k ***dilataci*** postižených srdečních oddílů. Chronické srdeční selhávání se projeví zbytněním srdeční svaloviny (***hypertrofií***). Hypertrofie může postihovat pouze levostranné oddíly (často při arteriální hypertenzi – *cor hypertonicum*), či pouze oddíly pravostranné (*cor pulmonale chronicum*). Pokud dojde ke zbytnění oboustranně, vzniká *cor bilaterale*, případně *cor translatum* (pokud je hypertrofie přenesená z levostranných srdečních oddílů na pravou stranu cestou městnání krve v plicní cirkulaci).

- Zbytnění může postihovat **pouze levostranné oddíly** (často při arteriální hypertenzi = *cor hypertonicum*) či **pouze pravostranné oddíly** (*cor pulmonale – acutum* nebo *chronicum*)
- **Oboustranné** zbytnění -> *cor bilaterale*
    - Pokud je hypertrofie přenesena z levých srdečních oddílů na pravou stranu cestou městnání krve v plicní cirkulaci (*cor translutum*)
- Hypertrofie myokardu je reverzibilní proces
- Nejčastější příčiny chronického zbytnění srdce :
    - Systémová *hypertenze*
    - *Ischemická choroba srdeční*
    - *Chlopenní vady*

15. Projevy oběhového selhávání mimo srdce

- Srdce z různých důvodů začne selhávat jako pumpa
    - Nezvládá odvádět krev z periferní cirkulace a dochází k **hromadění žilní odkysličené krve** před překážkou v žilním a kapilárním cévním řečišti orgánů
    - Orgány jsou pak **překrvené** málo okysličenou krví a trpí **hypoxií**

Venostáza

- Hlavní projev *městnavého* srdečního selhání
- Podle toho, která část cirkulace selhává (buď v malém – plicním oběhu nebo v systémové cirkulaci – ledviny, mozek, játra, GIT a další orgány)
    - *Venostatický katar trávicího traktu*
    - *Venostatický tumor sleziny*
- Makroskopicky :
    - Orgány jsou zvětšené a překrvené (tmavé)
    - Tužší konzistence, zduřelé
- Mikroskopicky :
    - Přeplnění cév krevními elementy (někdy rozpad a resorpce zaniklých buněk)
    - Variabilní je přítomnost hematogenních pigmentů

Kardiální edém

- Vznik souvisí se **zvýšeným hydrostatickým krevním tlakem** při venostáze
- Projevuje se jednak v plicní cirkulaci – ***plicní edém***
- A jednak v systémové cirkulaci – ***generalizovaný edém*** (tzv. *anasarka, „pitting oedema"* – dle vytlačení důlku v místě zevního tlaku na oteklé podkoží)
    - Dále ***edémy lokalizované*** – typicky vzniku otoku v místě gravitačního gradientu – tzn. v okolí kotníků dolní končetiny (*perimaleolární otok*)
- Při srdečním selhání často nacházíme tekutinu (**transsudát**) v serózních dutinách

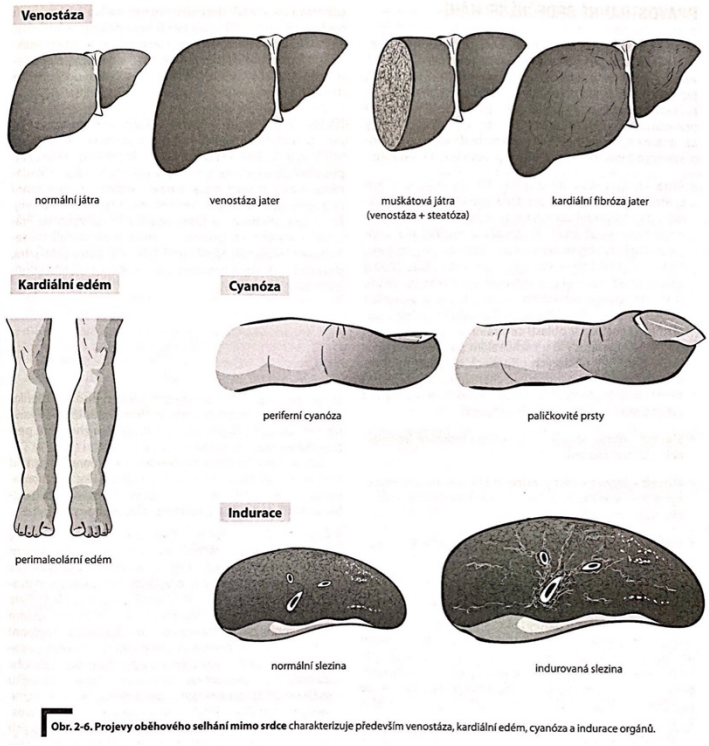
Cyanóza

- Souvisí se **zvýšeným obsahem** redukovaného (neokysličeného) hemoglobinu = *deoxyhemoglobin* (nad 50 g/l)
- Klinicky patrné změny : modravé zbarvení konečků prstů, rtů a ušních lalůčků
- Dlouhotrvající změny mohou vést ke strukturální přestavbě koncových článků prstů – tzv. **paličkovité prsty**

Indurace

- Souvisí s venostázou a navazující hypoxií
- Projevuje se drobnými **fibrózami** -> vedou ke ztvrdnutí (induraci) tkáně
- Může se pojit s cyanózou (tzv. *cyanotická indurace*)
    - Např. slezina s chronickým městnáním krve, akumulace siderofágů z hemolyzovaných erytrocytů (tzv. rezavá indurace plic)
- Makroskopicky : tužší konzistence

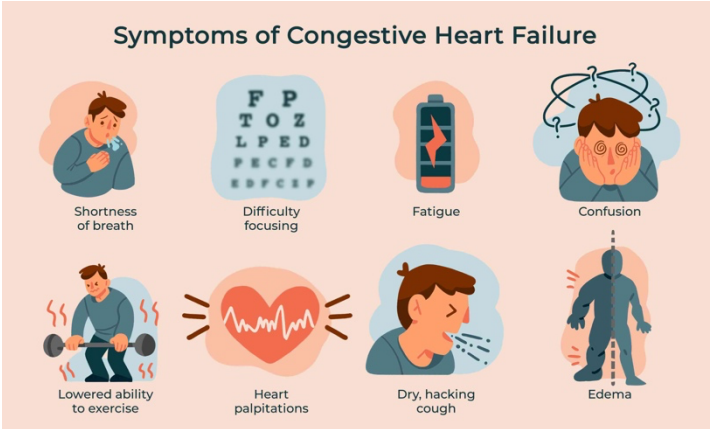
- Z dlouhodobého hlediska selhávání jedné části cirkulace postupně vede i selhávání její druhé části
    - Typicky – levostranné srdeční selhání, kdy dochází k městnání před selhávající levou komorou (v plicním cévním řečišti), které se postupně přenese přes plicní cévy na pravostranné srdeční oddíly, které začnou také selhávat



Obr. 2-6. Projevy oběhového selhání mimo srdce charakterizuje především venostáza, kardiální edém, cyanóza a indurace orgánů.

Pravostranné srdeční selhání

- Může vznikat *samostatně*
  - V rámci **onemocnění plic** (např. při CHOPN)
  - Při vrozených a získaných **srdečních vadách**
- Nebo také mohou vznikat sekundárním *přenesením* z levostranného srdečního selhání (viz výše)
- Změny postihují **orgány předřazené** v cirkulaci pravostranným srdečním oddílům
  - **Podkoží** (edémy, anasarka)
  - **Serózní dutiny** (ascites, hydrothorax, hydroperikard)



Játra
- Chronická venostáza v oblasti centrální žíly (typické)
- Makroskopicky – tzv. *muškátová játra* (*hepar moschatum*)
- Játra bývají zvětšená a tmavá, na řezu mají charakteristickou strukturu danou střídáním tmavě červených síťovitých partií a žlutých okrsků tkáně
  - Mikroskopickým podkladem je venostáza v oblasti centrální žíly (tmavé partie) a steatóza hepatocytů (žluté partie)

Slezina
- Obraz venostázy, cyanózy a indurace = *venostatický „tumor" sleziny*

Ledviny
- Bývají zvětšené, tmavě fialové a tuhé

Mozek
- Zvětšený, edematózní, překrvený

Levostranné srdeční selhání

- Nejčastěji jako **komplikace ICHS** a systémové arteriální **hypertenze**
- Může komplikovat i jiná onemocnění srdce
- Změny postihují **předřazenou cirkulaci** – tzn. *plicní řečiště*
- Může být komplikováno tím, že povede i k pravostrannému srdečnímu selhání

Postižení plic
- Selhání bývá symetrické
- Plíce jsou zvětšené, tužší a rezavě zbarvené (tzv. *rezavá indurace plic*)
- K *cyanotické induraci* plic nedochází – dobrá saturace plicní tkáně kyslíkem
- Na řezu se z plíce řine čistá, zpěněná tekutina
- Edémová tekutina bývá často současně přítomná i v dutině pohrudniční (**hydrothorax**) – může způsobovat kompresi plic
- Mikroskopicky :
  - Překrvená a rozšířená alveolární septa s rupturami kapilár a krevními výrony
  - Je přítomná edémová tekutina
  - Nacházíme zde hematogenní pigmenty (nejčastěji hemosiderin -> **siderofágy**)

Klinický obraz :
- Závisí na tom, která část srdce je dominantně postižená
- *Levostranné srdeční selhání*
  - **Kašel** a **dušnost** (způsobeny přítomností edémové tekutiny v plicích, která je vykašlávána)
  - U déletrvajících stavů – vykašlávání rezavého, siderofágy zbarveného sputa (*sputum croceum*)
  - **Pleurální výpotky**
- *Pravostranné srdeční selhání*
  - **Edém** podkoží
  - **Zvýšená náplň krčních žil**
  - **Organomegalie** (játra, slezina)
  - Hromadění transudátu v serózních dutinách (hl. ***ascites***)

16. Šok

- = náhlý **život ohrožující stav poruchy perfuze** tkání, který může vést k orgánovým změnám
- = stav organismu, při kterém dochází k projevům **zhoršené perfuze tkání** a následné **tkáňové hypoxii** (v důsledku snížení srdečního výdeje nebo snížení efektivního cirkulujícího objemu krve)
- Porucha s tendencí k progresi
    - Může vést až ke smrti organismu

3 stádia (fáze) :

Časné stádium (*neprogresivní, kompenzovaná fáze*)

- Nástup **kompenzačních mechanismů** :
    - Aktivace ANS (sympatikus)
    - Působení stresových hormonů (katecholaminy, RAAS, ADH)
    - Aktivace baroreceptorů
- Cílem je *udržet přiměřené hodnoty TK a SV*
- Snaha o převedení tekutiny z periferie (tkání) do cév = **centralizace oběhu**
    - V důsledku nižší citlivosti koronárních arterií *srdce a CNS* k daným stimulům (menší tendence se zužovat)
    - Zachování relativně nezmenšeného zásobení mozkové tkáně a myokardu krví

Progresivní stádium (*dekompenzovaná fáze*)

- Kompenzační mechanismy **nejsou účinné**, tkáně začínají trpět **hypoxií**
- Déletrvající hypoxie – přechod tkání z aerobního dýchání na anaerobní metabolismus
    - Anaerobní glykolýzou vzniká větší množství *laktátu* (rozvoj **metabolické acidózy**)
- Dochází k **vazodilataci** působením některých metabolitů (např. laktát) na cévy
    - Působí proti kompenzačním mechanismům
    - Vede k *poklesu TK a snížení SV*
- Následkem tkáňové hypoxie začne selhávat funkce orgánů
- Je zde ještě šance léčebně působit a snažit se nástup změn zastavit a rozvoji šoku zabránit (tzv. *point of no return*)

Ireverzibilní stádium

- Charakterizované zánikem (nekrózou) buněk ve tkáních a dilatací postkapilárních venul a jejich sfinkterů
    - Změny krevní srážlivosti (kvůli rozpadu endotelových buněk)
    - Oligurie až anurie (nekróza buněk ledvinných kanálků, selhání ledvin)
    - Ischémie střevní výstelky, která vede k přestupu střevní mikroflóry do tkání -> rozvoj septických komplikací
- Je obtížně léčebně ovlivnitelné
- Prognóza quod vitam et quad sanationem (šance na přežití a uzdravení) je zde velmi nepříznivá

Etiopatogeneze

Podle vyvolávajícího mechanismu :

Kardiogenní šok

- **Selhání srdce** jako pumpy
- Příčina : *onemocnění myokardu* (ICHS – infarkt myokardu, ruptura volné stěny myokardu), *poruchy srdečního rytmu*
- Obstrukce výtoku (např. embolie) či tlak zvenku – dnes uváděno jako tzv. **obstrukční šok**

Hypovolemický šok

- **Nedostatečný objem** cirkulující **krve**/ krevní plazmy
- Příčina - *významné ztráty tekutin* :
    - Krvácení, ztráty tkáňového moku – popáleniny, průjmy, zvracení (infekční choroby – např. cholera)

Septický šok

- Liší se klinickými příznaky i mechanismem
- Způsoben rychle vzniklou **vazodilatací** *v periferním řečišti* -> způsobí náhlé výrazné zvětšení objemu tohoto řečiště
    - Tento objem bývá za normálních okolností velmi přísně regulován tonem hladké svaloviny stěny cév
- Důsledkem je nepoměr mezi objemem cévního řečiště a objemem cirkulující krve v cévách (distribuční šok)
    - Krev se rozptýlí po neregulovaném řečišti a obtížně se vrací směrem k srdci („vykrvácení do vlastních cév“)
- Příčina – *infekční onemocnění*
- Přítomnost tzv. **superantigenů** (polyklonální aktivátory T lymfocytů) – vyvolávají tzv. ***syndrom toxického šoku***
- Septický šok může vznikat druhotně při infekcích komplikujících jiné závažné stavy (např. popáleniny, trauma, ataka akutní pankreatitidy)

Anafylaktický šok

- Vzniká v souvislosti s patologickou imunitní reakcí spojenou **s IgE**
- K rozvoji šoku dochází velmi rychle po aktivaci patologické reakce některým ze spouštěčů (např. *alergie*)

Neurogenní šok

- V návaznosti na *poranění míchy* (většinou v důsledku poruchy nervi vasorum)

Patologie

Změny vycházejí z **ischemického poškození** tkání

- Při ***kardiogenním*** a ***hypovolemickém*** *šoku* jsou nejčastěji postiženy :
  - **Mozek** (globální hypoxicko-ischemické encefalopatie, obraz tzv. *respirátorového mozku*)
  - **Ledviny** (akutní tubulární nekróza – tzv. *šoková ledvina*)
  - **Nadledviny**
  - **Srdce** (myomalacie kardiomyocytů)
  - **GIT** (krvácení, eroze sliznice)
  - **Játra** (nekróza v centrech lobulů, steatóza hepatocytů)
  - **Pankreas** (steatocytonekróza)
  - Postižení plic bývá výjimkou (odolnost dobře zásobené plicní tkáně k hypoxii) !

- Při ***septickém*** *šoku* a u ***traumat*** dominuje v obrazu **postižení plic** (tzv. *šoková plíce*)
  - Ve formě **difúzního alveolárního postižení** (DAD = *diffuse alveolar damage*)
  - Septický šok bývá také komplikován **poruchami krevní srážlivosti** (rozvoj DIC = diseminovaná intravaskulární koagulopatie)

Klinický obraz

- Liší se podle příčiny vzniku
  - **Kardiogenní** a **hypovolemický šok**
    - Hypotenze
    - Změny v pulzu (zrychlený, na periferii oslabený)
    - Tachypnoe
    - Chladná, cyanotická, opocená, lepkavá pokožka (**vazokonstrikce** – kompenzace)
  - **Septický šok**
    - Kůže je teplá a zarudlá (**vazodilitace**)

- Při progresi šoku všech příčin se rozvíjí obraz **multiorgánového selhání** (selhání cirkulace, plicních funkcí a funkcí CNS) s rozvojem *metabolické acidózy*
  - V pozdějších fázích nastává selhání ledvin a poruchy krevního srážení
  - Mnohé z orgánových postižení jsou reverzibilní při úspěšné léčbě (kromě nevratného poškození neuronů v CNS a kardiomyocytů)

17. Intracelulární akumulace lipidů

- **Steatóza** – ze získaných příčin
- **Lipidóza** – z vrozené příčiny
- ***Lipomatóza*** = zmnožení adipocytů ve tkáni, nejedná se o intracelulární akumulaci lipidů !

Steatóza

- = patologická intracelulární akumulace *neutrálních lipidů* v cytoplazmě buněk **ze získaných příčin**
- Většinou reverzibilní
- Většinou nevede k výraznější poruše buněčných funkcí
- Ukazatel poruchy buněčného metabolismu

Vzhled buněk :

- Hromadění **triglyceridů** (zejména v játrech – např. při toxickém poškození alkoholem)
  - Ve formě drobných vakuol v cytoplazmě buněk
  - **Tendence splývat** do větších vakuol (jsou opticky prázdné v přehledných barveních)

    - Histologické barvení – **olejová červeň** nebo **černý Sudan**
- Hromadění **komplexních lipidů** (glykolipidy, fosfolipidy, cholesterol)
    - Vznikají drobné vakuoly bez tendence ke splývání – mikrovakuolizovaný až pěnitý charakter cytoplazmy buňky

Makroskopie :
- Výrazně **žluté barvy** – platí zejména u jater

Etiopatogeneze
- Nejčastější dvě skupiny příčin :

1) **Steatóza ze zvýšené nabídky lipidů**
- Buňka (většinou makrofág) se vyskytne v oblastech zvýšené nabídky lipidů, které jsou těmito buňkami resorbovány = tzv. **resorpční steatóza**
- Např. makrofágy na okraji abscesu
    - Resorbují fosfolipidy z rozpadlých membrán neutrofilů, jejich cytoplazma se mění na pěnitou (*pěnité makrofágy*)
    - Hromadění makrofágů u chronického hnisání vede až k makroskopicky zřetelnému žlutavému lemu ve stěně chronického abscesu (*pozánětlivý pseudoxantom*)
    - Makrofágy ve sliznici žlučníku resorbují nadbytečný cholesterol -> vznik žlutavých slizničních ložisek = **cholesterolóza žlučníku** („*jahodový žlučník*“)
    - Na periferii mozkového infarktu – tzv. *zrnéčkové buňky* (makrofágy fagocytují rozpadlý myelin)
- Zvýšená nabídka cholesterolu při hypercholesterolémii vede k rozvoji aterosklerózy (vznik tzv. **lipoidní skvrny a pláty**)
    - Odrazen intracelulární akumulace cholesterolu v makrofázích intimy tepen
    - V pozdějších stádiích aterosklerózy převažuje extracelulární akumulace lipidů
- Při výrazné hypercholesterolémii (zejm. u diabetiků) se mohou hromadit skupiny pěnitých makrofágů v kůži -> makroskopicky viditelná žlutavá ložiska = **xantomy**
- Nadbytek lipidů v plazmě (zejm. u pacientů s obezitou, dyslipidémií a diabetem) hraje roli při vzniku tzv. **nealkoholické steatózy jater (NAFLD)**
    - Může o některých pacientů progredovat až do jaterní cirhózy
    - NAFLD je jedno z nejčastějších onemocnění jater

2) **Steatóza z poruchy metabolismu buňky**
- Buňka není schopná lipidy odbourávat a retinuje je= **retenční steatóza**
- Takovou poruchu může vyvolat **hypoxie**, působení **toxinů** (při infekcích a otravách)
- Typický příklad *retenční steatózy* z hypoxie je zonální steatóza hepatocytů při hypoxii v terénu venostázy při pravostranném srdečním selhávání
    - Střídání překrvených (červených) oblastí s oblastmi steatotickými (žluté barvy) -> textura muškátového oříšku = tzv. *muškátová játra*
    - Podobně – retenční steatóza kardiomyocytů (tzv. *tygrované srdce*)
- Nadměrná konzumace alkoholu vede v hepatocytech k metabolickým změnám (hlavní projev – **jaterní steatóza**)
- Steatóza (zejména jater) doprovází některé další intoxikace (nežádoucí účinky léků)

Mechanismy vedoucí ke steatóze :
- **Porucha beta-oxidace** mastných kyselin v *mitochondriích*
- **Porucha syntézy lipoproteinů** v *endoplasmatickém retikulu*
- **Porucha degradace lipidů** v *lyzozomech*

Lipidózy

- = **vrozená** lyzozomální střádavá onemocnění většinou způsobená mutacemi genů pro některý z **lyzozomálních enzymů**, které se podílejí na katabolismu komplexních lipidů (zejména sfingolipidy, gangliosidy, ceramid, glykosylceramidy, sfingomyelin, sulfatidy)
- Vzácná onemocnění („**rare diseases**“)
- Katabolismus lipidů je důležitý jednak v **makrofázích** (odbourávání lipidů z fagocytovaných membrán), jednak v **neuronech** (sfingolipidy)
- Příznaky lipidóz :
    - Příznaky z postižení makrofágů – postižení funkce orgánů (slezina, játra, kostní dřeň)
    - Neurologický deficit
    - Další viscerální postižení (ledviny, srdce, GIT)

- Skupina tzv. **leukodystrofií**
    - Vrozená porucha lyzozomální degradace myelinových lipidů k poruše myelinizace zejména bílé hmoty mozkové

Gaucherova choroba

- Autozomálně recesivní onemocnění
- Mutace genu pro **glukocerebrosidázu**
- Vede k ukládání meziproduktu glykolipidového metabolismu – *glukocerebrosidu*
- Odbourávání glykolipidů touto cestou je zásadní zejména v **makrofázích**
    - Především onemocnění makrofágů
- Výrazně častější incidence v populaci aškenázských Židů
- Makrofágy excesivně hromadí lipidy a mění se na tzv. **Gaucherovy buňky**
    - Jsou objemné, vyplněné lyzozomy a jejich cytoplazma má charakteristický vzhled (podobá se zmačkanému cigaretovému papíru)
    - Makrofágy se hromadí zejména v kostní dřeni, v játrech a slezině
    - *Hepatosplenomegalie*

- Klinický průběh :
    - **Útlum krvetvorby**
        - Trombocytopenie se snadným vznikem modřin, epistaxí, protrahovaným krvácením po malých chirurgických či stomatologických výkonech, u dívek se silnější menstruací
        - Později – úbytek erytrocytů (anémie – bledost, únava)
        - Leukopenie – zvýšená náchylnost k infekčním onemocněním se ale neprojevuje
    - Útlak krevního zásobení kostí – může docházet ke kostním infarktům s bolestmi kostí, patologické fraktury
    - *Splenomegalie*

Typ I – viscerální, adultní

- Bez postižení mozku

Neuronopatické varianty – vzácnější (už v časném dětství)

- Neurologický deficit kvůli postižení neuronů

Další lipidózy :

- Dominantní postižení CNS – enzymový deficit často vede k patologické akumulaci lipidů v lyzozomech neuronů

Tay-Sachsova choroba

- Hromadění GM2 gangliosidů v lyzozomech neuronů CNS, ale také v neuronech sítnice
- Dítě – rozvíjí se psychomotorická retardace a rozvoj slepoty
- Na sítnici oka je charakteristická „**třešňová skrvna**“ – červená kulatá skvrna v oblasti fovea centralis
    - Neobsahuje všechny buněčné vrstvy
- Onemocnění je progresivní a neléčitelné (smrt nastává během 3.-4. roku života)

Niemann-Pickova choroba

- Heterogenní skupina chorob
- **Typ A** a **B** – deficit *sfingomyelinázy* a sfingomyelin se hromadí zejména v makrofázích sleziny, jater a kostní dřeně
    - **Typ A** – není postižen CNS
    - **Typ B** – není postižen CNS
- **Typ C** – častější
    - Primární porucha v transportu lipidů
    - Proteinový produkt mutovaného genu (nejčastěji NPC I) není enzym, ale transportní protein lipidů (zejména volného cholesterolu) mezi lyzozomy a cytoplazmou
    - Postižené buňky hromadí cholesterol, sfingomyelin a gangliosidy
    - Heterogenní – dle typu mutace
    - Možnost manifestace od novorozeneckého věku do pozdní dospělosti
    - Neurodegenerativní nemoc, splenomegalie

Fabryho nemoc

- Lyzozomální střádání na podkladě lyzozomální enzymopatie (X-vázaná)
- Nemoc se často projeví již v dětství periferní neuropatií s velkými bolestmi, pálením dlaní a plosek nohou, horečkami nebo zažívacími obtížemi
- Později se přidává multiorgánové postižení (např. selhání ledvin, hypertrofie srdce, cévní mozkové příhody)
- Postižení kůže drobnými červenými ložisky (tzv. angiokeratomy) a postižení rohovky
- Pokud se neléčí – úmrtí kolem 40. roku života

18. Intracelulární akumulace proteinů

- Intracelulární akumulace proteinů se projeví ve formě **eosinofilních kapének** (**proteinové inkluze** = *hyalinní kapénky*) nebo ve formě proteinových agregátů (nejčastěji v ER nebo v cytozolu, v jádře)

Příčiny patologického střádání proteinů :

- **Excesivní reabsorpce proteinu**
  - *V buňkách proximálních tubulů ledvin* při onemocněním způsobujících **proteinurii** (zejména *nefrotický syndrom*) k akcentaci fyziologické pinocytózy albuminu obsaženého v primární moči, tubulární buňky jsou jím přehlceny a akumulovaný protein se projeví jako hyalinní kapénky v cytoplazmě
  - Reverzibilní proces – pokud proteinurie ustane, proteinové kapénky se metabolizují a mizí

- **Excesivní produkce proteinu**
  - V nádorech z plazmatických buněk (*plazmocytární myelom*) dochází k excesivní produkci řetězců imunoglobulinu, které nádorový plazmocyt nezvládá secernovat
  - Protein se akumuluje v ER, které dilatuje a vytváří objemnou eozinofilní inkluzi v cytoplazmě = tzv. **Russellovo tělísko**

- **Akumulace cytoskeletálních proteinů**
  - Cytoskelet buněk tvoří mikrotubuly, tenká filamenta aktinu, tlustá filamenta myozinu a *intermediární filamenta*
  - IMF poskytují buňkám flexibilní kostru i mechanickou pevnost a lze je rozdělit do několika skupin pro určité buněčné typy
    - Využití v při **imunohistochemické detekci** diferenciace **nádorových buněk** – *cytokeratiny* (epitelové buňky), *desmin* (svalové bň.), *vimentin* (pojivová tkáň), *neurofilamenta* (neurony) a *gliová filamenta* (glie)
    - Všechna filamenta se mohou v buňce **akumulovat**
    - -> *keratiny* v hepatocytech mohou precipitovat v důsledku poškození alkoholem za vzniku tzv. ***Malloryho hyalinu***
    - -> v cytoplazmě neuronů u Alzheimerovy choroby vznikají agregáty obsahující *neurofilameta* – tzv. ***neurofibrilární klubka***
    - U vrozených chorob s mutacemi genu pro desmin (tzv. ***desminopatie***) dochází ke vzniku proteinových inkluzí obsahujících desmin v kosterní i srdeční svalovině -> rozvoj myopatie, kardiomyopatie

- **Akumulace proteinů s porušenou stereokonformací**
  - Podkladem široké skupiny onemocnění = *proteinopatie*

Proteinopatie

- = *proteopatie*, onemocnění z patologických konformerů, „*protein misfolding disorders*“
- = onemocnění způsobená **patologickou konformací proteinů**
- **Skládání proteinů** (*protein folding*) = proces, při kterém primární struktura proteinu zaujímá **stabilní** prostorové uspořádání (konformaci)
- Struktura je zásadní **pro správnou funkci proteinu** i pro další **transport** do buněčných organel
- Procesu se účastní molekulární **chaperony** – stabilizují produkty proteosyntézy během vzniku konformace, účastní se transportu
  - Některé *chaperony* jsou v buňkách produkovány konstitutivně, jiné jsou indukovány stresem (např. zvýšenou teplotou – **„heat shock proteins“** – např. hsp70, hsp90)
  - Zabraňují vzniku poruchy konformace proteinů
  - Pokud se v buňce vyskytne nesprávně konformovaný („*misfolded*“) protein, chaperony umožní degradaci
  - Degradace se účastní protein **ubikvitin**, který označuje poškozený protein a předá jej k degradaci do proteazomu (tzv. **ubikvitin-proteazomový systém**)
- Společným znakem onemocnění způsobených patologickou konformací proteinů (tj. proteinopatií) je tvorba **struktur β-skládaného listu** (jsou navíc stabilizovány oligomerací a agregací)

Příčiny proteinopatií :

- **Mutace genu pro daný protein**
  - Např. u familiární formy *Creutzfeldt-Jakobovy choroby*
    - Neurodegenerativní onemocnění mozku zapříčiněné množením prionové bílkoviny
- **Získané defekty při skládání proteinů** (v důsledku toxického poškození, stárnutí)
  - Podílejí se na vzniku neurodegenerativních chorob (např. *Alzheimerova* nebo *Parkinsonova choroba*)
- **Primární poruchy molekulárních chaperonů** = tzv. *chaperonopatie*
  - Vznikají různá onemocnění – *neuropatie*, *kardiomyopatie* nebo *adultní polycystická choroba ledvin*
  - Vznikají germinální mutací genů pro molekulární chaperony
  - Např. *hereditární spastická paraplegie* vzniká mutací genu pro mitochondriální chaperon Hsp60

Důsledky proteinopatií :

- Protein **není enzymaticky degradovatelný**
- Patologicky se hromadící protein **není imunogenní** – tj. imunitní systém tuto změnu nerozpoznává jako problém

- Primární struktura proteinu zůstává zachována
- Přítomnost patologického proteinu v buňce může vyvolat poruchu jeho intracelulárního transportu a **retenci secernovaného proteinu**
  - Např. mutovaný protein vznikající při vrozeném *deficitu α1-antitrypsinu* se kvůli porušené konformaci hromadí v ER a je obtížně secernován z buňky, vznikají proteinové inkluze v hepatocytech (může vést až k cirhóze jater), chybí funkční α1-antitrypsin v plicích -> vznik plicního emfyzému
- Proteiny mohou být pro buňku toxické, mohou spustit stresovou odpověď ER („*ER stress response*“) a následně tak **spustit apoptózu**
  - Problém ve tkáních s minimální regenerační schopností (neurony, kardiomyocyty – nejčastěji postiženy)
- Protein **ztrácí své fyziologické funkce**
  - Např. cystická fibróza – je postižen protein chloridového kanálu, protein je degradován, nedostává se do správné pozice v buněčné membráně -> vzniká porucha transportu chloridových iontů

- K patologické akumulaci nesprávně konformovaných proteinů nemusí docházet jen intracelulárně, ale i extracelulárně – princip **amyloidózy**

11. Poruchy metabolismu sacharidů

- **Glykogen** = bohatě větvený polymer glukózy
  - Snadno dostupný zdroj energie
  - Zejména v játrech a kosterních svalech
  - **Játra** – možnost rychlého uvolnění glukózy v případě potřeby pro ochranu orgánů, které jsou na glukóze závislé (mozek)
  - **Kosterní svaly** – rychlý přísun glukózy pro vlastní aktivitu (při zvýšené námaze)
- Buňky mohou hromadit glykogen ze získaných i vrozených příčin (*glykogenózy*)
  - **Získané** – prolongovaná hyperglykémie, glykosurie u diabetiků v tubulárních buňkách ledvin (vznikají tzv. Armaniho zóny)
- Patologicky hromadit glykogen dokáží i některé **maligní nádory** (tzv. *světlobuněčné karcinomy, karcinomy s vodojasnou cytoplazmou*)
  - Nejčastější primární malignita ledvin

Morfologie
- Glykogen, který se patologicky hromadí v buňce se projeví jako opticky prázdná oblast nebo vakuola (rozpouští se ve vodných fixativech)
- Nejsnazší identifikace při fixaci tkáně v koncentrovaném alkoholu
- Průkaz glykogenu – **PAS reakce** (glykogen, glykoproteiny)

Glykogenózy

- = **GSD** (*glycogen storage disease*)
- = skupina **vrozených** poruch metabolismu, které vedou k **patologické akumulaci glykogenu** v buňkách
- Autozomálně recesivní dědičnost
  - Výjimka : podtypy GSD IX – X-vázaná dědičnost
- Vzácná onemocnění
- Etiopatogeneze :
  - Nedostatečná/ žádná syntéza **funkčních proteinů** (enzymů a transportérů), které se účastní **glykogenolýzy** nebo **glykogenosyntézy**

Tab. 3-2. Nejvýznamnější glykogenózy.

Glykogenóza	Enzymová porucha	Hlavní postižené orgány	Nejvýraznější symptomy
PŘEVÁŽNĚ JATERNÍ GLYKOGENÓZY			
GSD I **Von Gierkeho nemoc** (Hepatorenální glykogenóza)	*Glukóza-6-fosfatáza*	Játra, ledviny	Hypoglykemie, hepatomegalie, laktátová acidóza, hyperlipidémie.
GSD III **Forbesova** nebo **Coriho nemoc**	*Amylo-1,6-glukosidáza* (odvětvující enzym)	Játra, svaly, srdce	Hypoglykemie, hepatomegalie, myopatie, kardiomyopatie.
GSD IV **Andersenové nemoc** „amylopektinóza“	*Amylo-1,4→1,6-transglukosidáza* (větvící enzym)	Játra, svaly, srdce	*Infantilní formy* – progresivní hepatopatie, myopatie a kardiomyopatie. *Late onset formy* – hepatosplenomegalie, jaterní cirhóza, kardiomyopatie.
GSD VI **Hersové choroba**	*Jaterní fosforyláza*	Játra	Hepatomegalie, hypoglykemie.
PŘEVÁŽNĚ SVALOVÉ GLYKOGENÓZY			
GSD II **Pompeho nemoc**	Lyzozomální *α- glukosidáza*	Srdce, kosterní svaly, hepatocyty. U infantilní formy i neurony předních rohů míšních.	*Infantilní formy* – zejména kardiomyopatie, hypotonie. *Adultní formy* – zejména myopatie kosterních svalů.
GSD V **McArdleho nemoc**	*Svalová fosforyláza*	Kosterní svaly	Myalgie, intolerance cvičení, svalová slabost.
GSD VII **Taruiho nemoc**	*Svalová fosfofruktokináza*	Kosterní svaly, erytrocyty	Myopatie, hemolytická anémie. Multisystémové postižení u infantilní formy (křeče, korová slepota, kardiomyopatie).

GSD – glycogen storage disease

- Postiženy jsou zejména **hepatocyty**, **kosterní svalovina** a **kardiomyocyty**
- U většiny glykogenóz se hromadí glykogen **v cytozolu**
    - **Glykogenózy IV. typu** – hromadí se v cytozolu hepatocytů, kardiomyocytů a vláken kosterního svalu abnormální lineární glykogen – je toxický

- Klinické příznaky jsou někdy způsobeny akumulací glykogenu ve tkáních -> porucha jejich funkce (např. *Pompeho nemoc, Andersenova choroba*)
- Vrozená porucha degradace glykogenu – příznaky z chybění glukózy (*von Gierkeho choroba, McArdleho choroba*)
- 2 typy glykogenóz :
    - Převážně *hepatální* formy
    - Převážně *svalové* formy

Převážně hepatální formy

- Hepatocyty obsahují enzymy pro syntézu glykogenu i jeho odbourávání
- Hepatální formy glykogenóz se projevují dvěma hlavními příznaky :
    - Pozátěžová **hypoglykémie** – v důsledku poruchy tvorby volné glukózy
    - **Hepatomegalie** – v důsledku střádání glykogenu

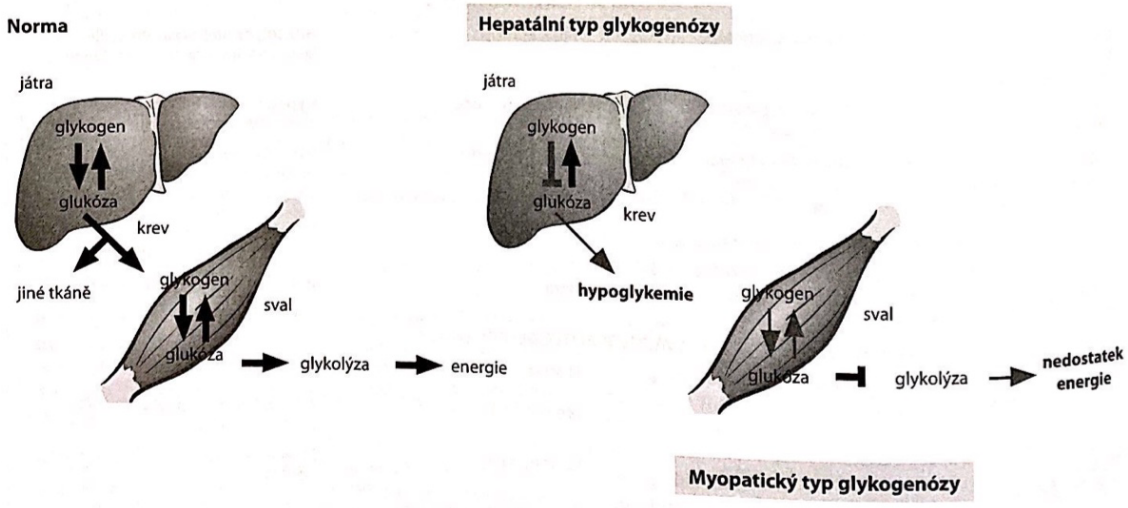
- **Von Gierkeho choroba** (*glykogenóza 1. typu*)
    - Vrozený deficit **glukóza-6-fosfatázy** (přeměňuje glukóza-6-P na glukózu)
    - Autozomálně recesivní dědičnost
    - Začíná v kojeneckém věku progredující *hepatomegalií* (jaterní funkce jsou normální, cirhóza se nerozvíjí) a *hypoglykemickými* křečemi
    - Charakteristická facies – „doll face“
    - Hypoglykémie jsou často doprovázeny laktátovou acidózou (nadbytek G-6-P, který se nemůže hydrolyzovat na glukosu -> glykolýza -> laktát), Kussmaulovo dýchání
    - Ketoacidóza
    - V dospělosti – xantomy, nefromegalie, poruchy ledvin s hypertenzí, dna, adenomy jater

Převážně svalové formy

- Glykogenózy jsou často manifestní ve svalové tkáni
- Vede ke svalové slabosti (**myopatie**)

Pompeho choroba (*glykogenóza II. typu*)
- Lyzozomální střádání glykogenu – **lyzozomální** onemocnění
- Způsobeno deficiencí kyselé **α-1,4-glukosidázy (GAA)**
    - Dochází k akumulaci glykogenu prakticky ve všech buňkách
    - Nejvýrazněji je postižena **srdeční a kosterní svalovina** (fyziologicky vystupňovaná autofagie)
- Autozomálně recesivní dědičnost
- Léčitelná choroba

- **Infantilní forma** (*IIa*)
    - Může se manifestovat již *in utero*
    - Většinou je diagnostikovaná v novorozeneckém období



Obr. 3-5. Glykogenózy. Podle dominantního postižení lze zjednodušeně glykogenózy rozdělit na dva typy - převážně *hepatální* formy, které se projeví hepatomegalií a pozátěžovou hypoglykemií v důsledku poruchy tvorby volné glukózy, a převážně *svalové* formy, které se projeví svalovou slabostí (myopatie či kardiomyopatie) v důsledku poruchy uvolňování glukózy z glykogenu.

    - Prezentuje se kardiomyopatií, **makroglosií**, **hypotonií** (chabě saje, neprospívání) a **respirační insuficiencí** (dýchá povrchově, náchylnost k respiračním infekcím a spánkové apnoe)
    - Zřetelná **kardiomegalie**
    - Játra jsou mírně zvětšená
    - Bez léčby je letální (do konce 1. roku života – kardiorespirační selhání)

- **Late-onset formy** (juvenilní a adultní forma – *IIb*)
    - Slabost kosterního svalstva (**myopatie**) s mírnou elevací sérové kreatinkinázy
        - Postiženy zejména proximální svalové skupiny a bránice
        - Rozvoj **respirační insuficience**
    - Klinicky heterogenní

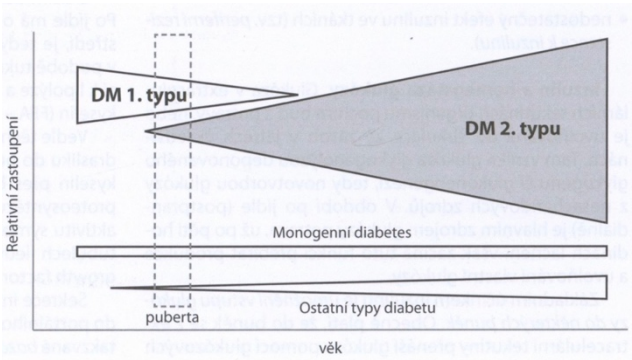
McArdleho choroba (*glykogenóza V. typu*)
- Vzniká v důsledku deficitu svalové fosforylázy = **myofosforylázy** (odštěpuje glukóza-1-fosfát z glykogenu)
- Projevuje se v pozdním dětství nebo adolescenci svalovou slabostí (**myopatie**), **křečemi** a **myoglobinurií** po svalové zátěži
    - Snížená tolerance námahy
    - Atrofie
- Pacient je ohrožen selháním ledvin z důvodu myoglobinurie

Diagnóza glykogenózy

- Může být stanovena z **biopsie postižené tkáně** – patologická akumulace glykogenu v cytozolu nebo lyzozomech buněk + případně s deficitem příslušného enzymu (není možné u Pompeho nemoci)
- V současnosti – **molekulárně genetické vyšetření** DNA z krve
- **Test suché krevní kapky** (*DBS = dry blood spot test*)
    - Užívá se při screeningu dědičných metabolických onemocnění
    - Enzymologicky se stanovuje aktivita příslušného enzymu
    - Nutno potvrdit sníženou aktivitu v kultivovaných fibroblastech / izolovaných leukocytech z periferní krve

Diabetes mellitus

- *Více viz otázka 200.*
- = **chronické onemocnění** vznikající v důsledku absolutního či relativního **nedostatku inzulinu**
- Glukóza není optimálně transportovaná z krve do buněk a přetrvává v extracelulární tekutině
    - Hlavním projevem je **chronická hyperglykémie**
- K rozvoji DM mohou vézt dvě patologické situace (nebo kombinace) :
    1) **nedostatečná produkce inzulinu**
        - Dysfunkce β-buněk
        - Absolutní či relativní inzulinopatie
    2) **nedostatečný efekt inzulinu ve tkáních**
        - Tzv. *periferní inzulinová rezistence*



Účinky inzulinu :

- Základním účinkem inzulinu je umožnění vstupu glukózy do buněk pomocí **glukózových transportérů (GLUT)**
    - Jsou nezávislé na inzulinu
    - **GLUT4** – transportér glukózy do **svalových buněk** a **adipocytů** (je závislý na inzulinu)
- **Hepatocyty** – blokuje zde glukoneogenezi (udržení normální hladiny glykémie nalačno)
- Inhibuje lipolýzu (šetří energii uloženou v zásobách v podobě tuků)
    - Chybí-li tento účinek -> nadměrné uvolňování volných mastných kyselin (*FFA = free fatty acids*) z adipocytů do oběhu
- Umožňuje **vstup draslíku do buňky**
- Podporuje **proteosyntézu** (anabolický efekt)
- Zvyšuje aktivitu sympatiku, zvyšuje resorpci sodíku v distálních tubulech ledvin

Sekrece inzulinu :

- Probíhá ve 2 fázích :
    - Trvale = **bazální sekrece**
    - **Postprandiální sekrece** = po stimulaci jídlem

Epidemiologie :

- Celosvětově rostoucí prevalence (zejména DM 2. typu) – označeno jako „pandemie“
- Polygenně podmíněná onemocnění s výrazným podílem faktorů zevního prostředí
- V rozvinutých zemích DM postihuje přibližně 10% populace a výskyt postupně narůstá
- DM 1. typu asi 7% všech diabetiků
    - Převážně většina diabetiků dětského věku, dospívajících a mladých dospělých
- DM 2. typu – až 92%
    - Typické onemocnění dospělých a staršího věku
    - Spojen s nadváhou a stoupající inzulinovou rezistencí

Typy diabetu

- Patogeneticky heterogenní skupina onemocnění
- Společný znak – **chronická hyperglykémie** (normální glykémie nalačno – 3,4-5,6 mmol/l)
- Současná klasifikace zahrnuje 4 skupiny diabetu a 2 skupiny mírnějších poruch (*prediabetes* – hraniční poruchy glukózové homeostázy)
- **Prediabetes**
    - Porušená glukózová tolerance
    - Zvýšená glykémie po zátěži glukózou, ale nedosáhne ještě hodnot diagnostických pro DM
    - Zvýšená glykémie nalačno

- **DM 1. typu**
    - 10% případů
    - Absolutní **nedostatek sekrece inzulinu** způsobený destrukcí β-buněk pankreatických ostrůvků (autoimunitní podklad)
    - Pacient je životně závislý na léčbě inzulinem

- **DM 2. typu**
    - 80-90% případů
    - Progresivní porucha v sekreci inzulinu na pozadí **inzulinové periferní rezistence** (tj. poruchy působení inzulinu v cílových buňkách)

- Ostatní **specifické typy diabetu**

- Několik geneticky podmíněných syndromů vedoucích k hyperglykémii (tzv. **monogenní diabetes**)
- Mutace genů ovlivňujících funkci β-buněk (tedy produkci inzulinu) nebo jeho účinek ve tkáních
- **Sekundární diabetes** = DM způsobený chorobami jiných orgánů :
  - *Onemocnění exokrinního pankreatu* (chronická pankreatitida, cystická fibróza, hemochromatóza)
  - *Endokrinopatie* (Cushingův syndrom, akromegalie)
  - *Infekční choroby* se sekundární destrukcí β-buněk (cytomegaloviry, kongenitální rubeola)
  - *Polékové* (kortikosterodidy – steroidní diabetes, hormony štítné žlázy, některé β-blokátory)

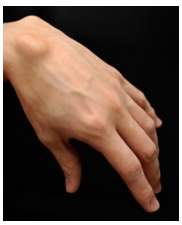
- **Gestační diabetes**
  - Vyvolán přechodným nárůstem periferní inzulinové rezistence tkání v graviditě
  - Po porodu by měl zcela vymizet
  - Matky s anamnézou gestačního diabetu mají vyšší riziko vzniku DM 2. typu v budoucím životě

20. Poruchy stavby mezibuněčné hmoty

- **Mezibuněčná hmota** je tvořena :
  - Intersticiální **tekutinou**
  - Velkými strukturálními **glykoproteiny** (kolagen, fibrilin, elastin)
  - **Glykosaminoglykany** (GAG, dříve mukopolysacharidy)
    - Pokud vázány na protein = **proteoglykany**

Získané poruchy

- **Fibróza** = patologické zmnožení kolagenu v intersticiu tkání
  - Proces se nazývá fibrotizace
  - Např. při chronickém zánětu (sklerodermie), jizvení, jaterní cirhóza, intersticiální plicní fibrózy
- **Sklerotizace** = zpevnění struktury kolagenu (zhutnění)
  - Tkáň se stává tužší
- **Hyalinizace** = hypocelularita vaziva, zvýšená kompaktnost kolagenních vláken
- **Rozvolnění struktury kolagenu**
  - -> *tkáňový edém*
  - -> tzv. *fibrinoidní změna vaziva* = zmnožení proteoglykanů a GAGs a pak exsudace plazmatických proteinů do vaziva
    - **Ganglion** = ložisko zmnožení GAGs (zejm. kys. hyaluronová) v měkkých tkáních
      - Klinicky se projevuje formou bulky (pseudotumor)
      - Většinou se nachází v oblasti kloubů a šlach (nejčastěji na rukou a na nohou), jsou častá
      - Etiologie není objasněna (pravděpodobně přětěžování, lokální traumatizace, často u sportovců)
      - Většinou spontánně vymizí, pokud ne –> chirurgické odstranění



Tab. 3-4. Poruchy stavby mezibuněčné hmoty v přehledu.

Tekutiny
– dehydratace
– hyperhydratace – edém
Strukturální glykoproteiny (kolagen)
– zmnožení a zpevnění kolagenu – sklerotizace/hyalinizace
– prosáknutí a rozvolnění struktury kolagenu – fibrinoidní změna
– vrozené kvalitativní změny vaziva – Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom
Proteoglykany a glykosaminoglykany
– úbytek – sklerotizace/hyalinizace
– zmnožení – získané (ganglion, myxedém), nebo vrozené (mukopolysacharidózy)
Akumulace patologických látek
– amyloidóza
– kalcifikace
– krystaly

  - **Myxedém** = generalizované zmnožení proteoglykanů a GAG v podkoží
    - Rozvíjí se u poruch štítné žlázy (*hypotyreóza*)
  - *Fibrinoidní změna vaziva* = prosáknutí plazmatickými proteiny vedoucí ke ztrátě fibrilárního uspořádání kolagenu vaziva (změní se jeho vlastnosti)
    - Nejčastěji v rámci tzv. *fibrinoidní nekrózy*
    - **Fibrinoidní nekróza** vzniká v důsledku imunokomplexového poškození tkání (imunopatologická reakce 3. typu)
      - Podklad intersticiálního fibrinózního zánětu
      - Imunokomplexy vyvolají zánětlivou reakci (aktivace komplementu)
      - Vzniká u řady autoimunitních chorob (např. vaskulitidy – *polyarteritis nodosa, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematodes*)

Vrozené poruchy

- *Příčiny* :
    - Mutace genů pro některé strukturální proteiny (např. Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom)
    - Narušení trojrozměrného uspořádání měkkých tkání při patologickém střádání mukopolysacharidů kvůli vrozené nedostatečnosti některého z lyzozomálních enzymů (tzv. mukopolysacharidózy)

Marfanův syndrom

- AD dědičné onemocnění
- Způsobeno mutací genu pro **fibrilin**
    - Je součástí **elastických vláken** – ve všech tkáních (důležité jsou v – aorta, ligamenta, závěsný aparát čočky -> jsou postiženy nejvíce)
- *Patologie* :
    - Nejvýraznější znak – **muskuloskeletární abnormality** – vysoká postava, propadlý nebo ptačí hrudník (pectus excavatum/ carinatum), dlouhé končetiny, dlouhé a tenké prsty na rukou i nohou (arachnodaktylie), skolióza, ploché nohy, insuficience temporomandibulárního kloubu
        - Dále hypermobilita kloubů, protáhlá hlava (dolichocefalie), vysoké klenuté (gotické) patro s nahuštěnými zuby, enoftalmus a retrognacie
    - **Oční příznaky** – dislokovaná/ subluxovaná čočka, myopie, častější šedý zákal (katarakta)
    - Postižení **kardiovaskulárního systému**
        - Fragmentace elastiky médie aorty (tzv. cystická medionekróza) predisponuje k rozvoji *aortálního aneuryzmatu* a k *aortální disekci*
        - Dilatace kořene aorty -> *aortální insuficience* (chlopně)
        - Častý je *prolaps mitrální chlopně* s mitrální regurgitací

Ehlers-Danlosův syndrom

- Souhrnné označení pro početnou heterogenní skupinu dědičných chorob
    - Společným znakem je **defektní tvorba kolagenu** způsobená mutací některého z genů pro jednotlivé jeho podtypy
- Společné znaky – **hypermobilita kloubů** (náchylnost k vykloubení, subluxacím, hyperextenzím a k degenerativním změnám – artróze), **hyperelasticita a fragilita kůže**, **fragilita cévní stěny** -> hemoragická diatéza -> petechiální krvácení

Mukopolysacharidózy

- *Mukopolysacharidy = glykosaminoglykany* (např. dermatansulfát, heparansulfát, keratansulfát, chondroitinsulfát, kys. hyaluronová)
- = **vzácná** onemocnění charakterizovaná vrozeným **deficitem některého lyzozomálního enzymu**, který se podílí na degradaci GAG extracelulární matrix
- = **lyzozomální střádavá onemocnění** – dochází k intracelulárnímu střádání nedegradovatelných GAG v lyzozomech buněk
    - GAG mají tendenci se kumulovat v buňkách pojivové tkáně (fibroblasty, osteocyty, chondrocyty), v makrofázích, v endotelu a v hepatocytech
- Tíže onemocnění koreluje s mírou deficitu konkrétních enzymů
    - -> variabilní klinický obraz
    - Postižení orgánových systémů :
        - **Střádání GAG v CNS** – zejm. v makrofázích
            - Neurony postupně zanikají sekundárně (toxické působení zánětlivých mediátorů produkovaných makrofágy)
            - Vzniká **atrofie** mozku -> alterace kognitivních funkcí, psychomotorická retardace
            - **Střádání GAG ve strukturách oka** (zejm. rohovce) -> zakalení, až **slepota**
        - **Skeletální deformity**
            - Akumulace GAG v chondrocytech
            - Interference s normální enchondrální osifikací – porucha růstu kostí a jejich deformity -> **nanismus**
        - **Deformity měkkých tkání (*dysmorfie*)**
        - **Kardiovaskulární poruchy**
            - Těžké postižení srdce – hlavní příčina úmrtí u pacientů s mukopolysacharidózami
                - Fibróza a deformace chlopní – **těžké chlopenní vady**
                - Zesílená stěna koronárních tepen + zúžené lumen + fibrotizace intimy -> **ischemické poškození myokardu (ICHS)**
        - **Hepatosplenomegalie**
            - Mírnější příznak vyplývající ze střádání GAG v makrofázích a hepatocytech
        - GAG se u pacientů ve zvýšené míře vylučují močí – *diagnostika*

- *Klasifikace MPS* :
    - Je definováno více než 10 typů mukopolysacharidóz :

      1) **Syndrom Hurlerové** (MPS 1. typu)
        - Nejdéle známá forma, AD onemocnění
        - Dochází při ní k hromadění heparansulfátu a dermatansulfátu ve tkáních
        - KO: skeletální deformity, zhrubění kůže, charakteristický výraz obličeje = tzv. **gorgoylismus** (podobnost s chrliči na gotických katedrálách)



- Začíná se projevovat v průběhu 1. roku života, bez léčby dochází k úmrtí v důsledku kardiovaskulárního postižení (do 10 let věku)

2) **Hunterův syndrom** (MPS 11. typu)
- X-vázaná porucha
- Mírnější průběh > MPS 1. typu

3) **Morquio syndrom** (MPS 111. typu)
- AR dědičné onemocnění
- Na rozdíl od ostatních forem MPS je zde intelekt dlouho neporušen

21. Patologická kalcifikace

- **Kalcifikace** = ukládání solí kalcia (fosforečnanů – vzniká kalcium fosfát ve formě *hydroxyapatitu*) do tkání, které normálně zvápenatělé nejsou
- Barvení HE – barví se **bazofilně**
- Průkaz kalcifikace : **impregnace dle Kóssy**
  - Kalcifikace se barví černě
  - Kóssova reakce však neprokazuje vápník, ale fosfátové ionty – nepřímý průkaz
- 2 základní typy kalcifikací : *dystrofická* a *metastatická*

Dystrofická kalcifikace

- Vzniká při **normokalcémii**
- Dochází ke kalcifikaci **patologicky změněných tkání**
- Tendenci k dystrofické kalcifikaci mají takto patologicky změněné tkáně :
  - **Nekróza**
    - Typicky např. kaseózní nekróza u **tuberkulózy**
      - Často svědčí o prodělané tuberkulóze v dětství
    - Téměř nikdy nekalcifikují ischemické nekrózy (infarkty)
    - Nekrózy vzniklé nekrotizujícím infekčním zánětem (např. kalcifikace nekrotických oblastí mozku po cytomegalovirové encefalitidě či toxoplazmóze)
    - Vzácné – kalcifikace odumřelého plodu při mimoděložním těhotenství (*lithopedion*)
  - **Novotvořené vazivo po zánětech**
    - Např. ve srůstech perikardu po zhojení fibrinózní perikarditidy (vzniká *pericarditis petrosa* = „*pancéřové srdce*“) nebo ve stěně chronicky zánětlivě změněného žlučníku (tzv. *porcelánový žlučník*)
  - **Hyalinně degenerované vazivo**
    - Např. anulární skleróza srdečních chlopní ve stáří
  - **Degenerativní procesy cév**
    - Kalcifikace aterosklerotických plátů v intimě (závažná komplikace aterosklerózy), může vznikat i v médie tepen nebo mohou kalcifikovat zbytky starého trombu (*flebolit*)
  - **Nádory** (zejména benigní)
    - V rámci hojení ischemické nekrózy v centru nádoru (např. děložní leiomyom – tzv. *děložní kámen*)

Mikroskopicky :
- Vrstevnaté kulovité nebo morušovité útvary = **kalkosferity**
  - Připomínají zrnka písku – tzv. **psammomatózní tělíska** (*psammomata*)
  - Fyziologicky se vyskytují v dura mater, choroidálním plexu a epifýze
  - Dále se vyskytují v různých nádorech (meningiomy, papilárně stavěné nádory)

- V některých případech může zvápenatělá tkáň postupně osifikovat (**metaplastická osifikace**)

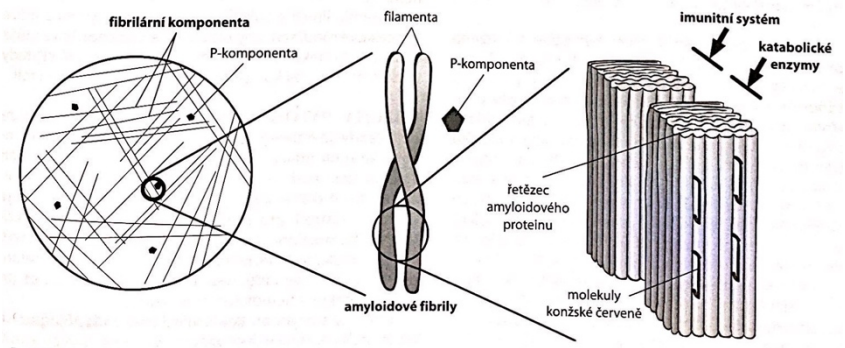
Metastatická kalcifikace

- Zvápenění **patologicky nezměněných tkání** při **hyperkalcémii**
- *Příčiny* :
  - Nejčastější příčina – **hyperparatyreóza** způsobena adenomem příštítného tělíska
  - **Chronické renální selhání**
    - Retence fosfátů vede k sekundární hyperparatyreóze
  - **Destruktivní procesy v kostech**
    - Pagetova choroba kostí, hypervitaminóza D (sarkoidóza – makrofágy aktivují prekurzor vit D)

- Dochází ke kalcifikaci zejména u těch orgánů, které vylučují kyselé metabolity (vysoké pH v intersticiu) – **žaludek, ledviny** a **plíce**

- V plicích mění konzistenci – tzv. *pemzová plíce*
- Vzácné metabolické poruchy s kalcifikacemi ve tkáních (např. kalcinóza kůže a vápenná dna = pseudodna)
  - *Pseudodna*
    - Ukládání krystalů pyrofosfátů a hydroxyapatitu provázené zánětlivou reakcí a destrukcí původní tkáně
    - Klinicky nelze rozlišit od dny (ale zde se ukládají krystaly urey)

22. Amyloidóza



Obr. 3-8. Fyzikálně chemické vlastnosti amyloidu. Amyloid sestává zejména z proteinových fibril (různého původu podle typu amyloidu), jejichž terciární struktura má formu β-skládaného listu. Kromě fibrilární komponenty však každý amyloid obsahuje ještě další minoritní nefibrilární složky - P komponentu, glykosaminoglykany a apolipoprotein E. Fibrily amyloidu jsou nerozpustné v běžných rozpouštědlech a jsou odolné i proti proteázám. Vzhledem k zachování primární struktury proteinu nejsou imunogenní.

- Heterogenní skupina chorob zapříčiněných **poruchou struktury proteinů**
- Vznikají a ukládají se nerozpustné extracelulární proteinové agregáty = **amyloid** na různých místech v organismu
  - Síťová změť neorientovaných nevětvených fibril

Fyzikálně-chemické vlastnosti :

- Amyloid se skládá z 95% z **proteinových fibril** (různý původ podle typu amyloidu)
- Terciální struktura má formu **β-skládaného listu**
- Nejsou rozpustné v běžných rozpouštědlech či detergentech, odolávají proteázám
- Minoritní nefibrilární složky – *P-komponenta* (prekurzor **SAP = sérový amyloidový protein**), *GAG* (heparansulfát, dermatansulfát) a *apolipoprotein E*
  - Podporují ukládání fibril do extracelulárního prostoru, stabilizují fibrilární formace
  - SAP se váže pouze na fibrily amyloidu – využití v **SAP scintigrafii** (detekce radioaktivně značeného SAP v organismu, neinvazivní monitorace onemocnění)
- Extracelulární depozita homogenní eozinofilní hmoty se barví oranžově červeně v barvení **konžskou červení**
- Používají se další technicky k ověření toho, že obarvený materiál je opravdu amyloid
  - Identifikace kongo-pozitivních depozit v *polarizovaném světle*
    - Depozita amyloidu vykazují anomální barvy od bílé (žlutá, modrá, zelená)
  - Identifikace depozit ve *fluorescenčním světle* (konžská červeň vykazuje autofluorescenci) – citlivá metoda, identifikace velmi malých depozit
- Diagnóza amyloidózy musí být vždy potvrzena bioptickým vyšetřením tkáně
- Ne všichni nositelné mutace genu pro některý „amyloidogenní" protein skutečně amyloid vyvinou
- Určité procento starších lidí má v séru detekovatelné monoklonální lehké řetězce imunoglobulinů, ale amyloidózu nerozvinou
- **Typizace amyloidu**
  - *Imunohistochemické vyšetření* protilátkami na průkaz AA amyloidu i lehkých řetězců kappa a lambda (AL amyloid)

Důsledky akumulace amyloidu :

- Forma β-skládaného listu činí amyloid **odolným vůči proteolýze**
- Amyloid je **nerozpustný ve vodě** (neporušená primární struktura amyloidogenního proteinu) a **neimunogenní** (nevyvolává zánětlivou reakci)
- Přítomnost amyloidu ve tkáni působí na okolní buňky **toxicky**

Patogeneze

- K tvorbě amyloidu může dojít tehdy, je-li normální protein se spontánní tendencí ke konformačním změnám v organismu **produkován v patologicky nadměrném množství** a dostane-li se do mikroprostředí tkáně, které je *amyloidogenní* (tj. poskytuje vhodné prostředí pro změnu konformace a tvorbu fibrinových struktur)
- Tendenci k tvorbě amyloidu může mít protein, který ve své nativní formě spontánní tendenci k amyloidogenezi nemá, získá ji však **mutací** (platí pro *hereditární amyloidózy*)
- Proteiny s chybnou konformací jsou za fyziologických podmínek v buňkách degradovány v proteazomech, extracelulární depozita odstraňují makrofágy
  - **Selhání** této **kontroly** je dalším faktorem v patogenezi amyloidózy

Klasifikace amyloidóz

- Amyloidózy můžeme dělit na vrozené a získané, generalizované a lokalizované
- Dále dělení podle chemického typu amyloidu
- Klinicko-patologické dělení (spojuje všechny prvky) :

AL amyloidóza

- Objevuje se u 5-10% pacientů s chorobami, při kterých dochází k patologické produkci monoklonálních **lehkých řetězců imunoglobulinů**
- **AL amyloid** (= „*amyloid light chain*“) se skládá z lehkých řetězců
    - **Lambda** řetězce jsou více amyloidogenní než kappa řetězce
    - Vzácně se objevuje amyloidóza těžkých řetězců
- Kromě ***plazmocytárního myelomu*** jde o choroby, které mohou mít pacienti po mnoho let a nevyvinou klinicky manifestní maligní nádor – *monoklonální gamapatie nejistého významu* (**MGUS**)
- Většina pacientů s AL amyloidózou (až 95%) nemá myelom, ale právě monoklonální gamapatii
- AL amyloidóza je nejčastějším typem amyloidózy v Evropě a USA

AA amyloidóza

- Prekurzorovým proteinem je N-terminální fragment **sérového amyloidového proteinu A** (**SAA**)
    - Játry syntetizovaný protein
    - Reaktant akutní fáze zánětu
- Komplikace dlouhodobě probíhajících **zánětlivých procesů** (chronické infekce, tuberkulóza, zhnisané bronchiektázie, chronická hnisavá osteomyelitida), dnes však převládají **autoimunitní záněty**
- V nedávné době se AA amyloidóza rozvíjela až u 5% pacientů s *revmatoidní artritidou*
    - Nyní – imunosupresivní látky – snížení incidence
- Může komplikovat také průběh *spondylitidy, Crohnovy choroby* či *psoriázy*
- Vyskytuje se u narkomanů, kteří si aplikují podkožně heroin (vytváří v kůži chronický zánět), u pacientů s některými solidními nádory, jako je karcinom ledviny nebo Hodgkinův lymfom

Orgánové projevy :

- Nejčastěji jsou postiženy **ledviny, srdce, játra** a **GIT**
- Velká variabilita v orgánové distribuci
- Oba typy amyloidóz (AA a AL) postihují nejčastěji **ledviny** (téměř vždy)
- Amyloid má afinitu k bazálním membránám a k **cévním strukturám**
    - Ukládání amyloidů v arteriolách a kapilárách mění vlastnosti cévní stěny, která se stane rigidní a ztrácí elasticitu, cévy jsou pak fragilní
    - Běžná komplikace – krvácení, tkáně trpí chronickou ischémií

Ledviny

- Klinická manifestace – *proteinurie*, *nefrotický syndrom*
    - Amyloid mění strukturu i funkci glomerulární bazální membrány
- Lokalizace depozit amyloidu do stěn arteriol -> chronická ischémie renálního parenchymu (pozvolné selhávání ledvin)

Myokard

- Většinou AL amyloid – ukládání kolem kardiomyocytů
- Omezuje možnost relaxace vláken (porucha zejména diastolické funkce srdce)
- Častá je porucha převodních vlastností myokardu – vznik *arytmií*

Játra

- *Hepatomegalie*
- Depozita vznikají především v Disseho prostorech nebo v cévách portálních polí

GIT

- Amyloid se ukládá ve stěně cév sliznice, submukózy i svaloviny – riziko krvácení a chronické ischémie
- Může být asymptomatický
- Může způsobit poruchy střevní motility s průjmy a malabsorpcí
- Usazování amyloidu do jazyka (typ AL) – *makroglosie* -> porucha řeči a polykání

Periferní nervy

- *Polyneuropatie*
- Depozita ve stěně malých intraneurálních cév -> chronická ischémie postiženého nervu

Slezina

- Nemá klinický význam
- *Splenomegalie*

Prognóza :

- Závisí na pokročilosti onemocnění při diagnóze
- V současnosti nemáme k dispozici léčbu, která by dokázala depozita amyloidu rozpustit
- Prognózu může zlepšit pouze léčba onemocnění, které ke tvorbě amyloidu vedlo
- Léčba se liší podle typu amyloidu (cílem je ovlivnit symptomy a limitovat další produkci amyloidogenního proteinu)

Lokalizované amyloidózy

- = amyloidózy omezené na jeden orgán

Amyloid v CNS

- Nejvýznamnější – **$\alpha\beta$ amyloidóza**, která hraje zásadní roli v patogenezi nejčastější neurodegenerativní choroby – **Alzheimerovy choroby**
- Depozita amyloidu ve formě tzv. amyloidních plátků se vyskytují u některých ***prionóz***

Endokrinní amyloid

- Depozita přítomna ve stromatu – **nádory endokrinních žláz** (medulární karcinom štítné žlázy, nádory z buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu nebo feochromocytom nadledviny)
- Prekurzory amyloidu – **prehormony**, které nádory produkují
- Amyloid se také vyskytuje v Langerhansových ostrůvcích u *diabetiků 2. typu* (vzniká nejspíše v důsledku zvýšené produkce inzulinu při inzulinové rezistenci)

Senilní amyloidózy

- U pacientů mezi 70.-80. rokem života se může amyloidóza projevit s dominantním postižením srdce = **senilní amyloidóza srdce**
- Prekurzorem amyloidu je *transthyretin* (**ATTR amyloidóza**)
- Ztluštění stěn srdečních komor, srdeční selhání, výskyt arytmií (převážně pravostranné projevy)
- Makroglosie, syndrom karpálních tunelů, senzorimotorické nebo vegetativní polyneuropatie
- Izolovaná atriální amyloidóza – prekurzorem je **atriální natriuretický faktor (AANF amyloidóza)**
    - Asymptomatická nebo projevy fibrilace síní

Amyloidóza chronicky dialyzovaných pacientů

- Závažná komplikace chronické hemodialýzy
- Prekurzorem je **β2 mikroglobulin** (**Aβ2M amyloidóza**)
- Hladina β2 mikroglobulinu se zvyšuje při snížené glomerulární filtraci
- Vysoká afinita Aβ2M amyloidu k *osteoartikulárnímu systému* zahrnující klinické projevy destruktivní artropatie velkých kloubů, syndrom karpálního tunelu a spondylartropatie
- Prevence : transplantace ledviny

Ložiskový amyloid

- Velmi vzácná forma AL amyloidózy
- Ve formě pseudotumorózního uzlu v plicích, laryngu, mléčné žláze, močovém traktu nebo v jazyce
- Léčba : endoskopická nebo chirurgická resekce ložiska

Hereditární amyloidózy

- Germinální mutace genu, jehož protein je pak rezistentní k proteolýze a má spontánní tendenci ke změně konformace
- Velmi vzácné

- Hereditární transthyretinová amyloidóza
    - Mutace genu pro *transthyretin* (základem pro **ATTR amyloid**)
        - Fyziologicky syntetizován v játrech
        - Transportní protein pro tyroxin a retinol
    - Výskyt v určitých geografických oblastech (Portugalsko, Afroameričané)
    - Příznaky : axonální senzomotorická neuropatie a postižení myokardu
    - Projevuje se kolem 30. roku života
    - Léčba : transplantace jater (odstranění zdroje patologického proteinu)

- Familiární středomořská horečka
    - A_R onemocnění
    - Mutace *MEFV* genu – kóduje protein *pyrin*
    - Nejčastější periodická horečka na světě
    - Výskyt je vázán na etnický původ (Středomoří, Arabové, Turkové, Arméni)
    - Pyrin je součástí inflamazomu – indukuje sekreci **prozánětlivých cytokinů**
        - Mutace vede k nadprodukci cytokinu IL-1 -> *perzistentní zánět*

- Nadprodukce *SAA proteinu* -> **AA-amyloidózy**
- Obvykle se manifestuje před 20. rokem života
- Horečka, bolesti břicha, peritonitida (projevy jako náhlá příhoda břišní)
- Artritida, záněty serózních blan

Pozn.: Já jsem se ještě učila z WikiSkript – hl. klasifikaci (primární x sekundární) a diagnostiku. To jsem bohužel sem nezahrnula, výše jsou „pouze" poznámky ze Zámečníka, ze kterého jsem se tuto otázku tedy primárně učila. WikiSkripta jsem brala pouze jako doplnění. ☺

23. Endogenní pigmenty

- **Pigmenty** = látky, které mají vlastní zbarvení
- **Endogenní pigmenty** = vznikají vlastní činností buněk
- **Exogenní pigmenty** = dostávají se do organismu zvenčí
- Mohou se vyskytovat *intracelulárně* i *extracelulárně*, v *rozpustné* nebo *nerozpustné* (tzv. korpuskulární) formě

Endogenní pigmenty

- Mohou vznikat metabolickou činností buněk (tzv. ***autogenní pigmenty***)
  - Např. *melanin*
- Mohou vznikat v důsledku přeměny krevního barviva erytrocytů (tz. ***hematogenní pigmenty***)

Exogenní pigmenty

- Mohou do organismu vniknout inhalací, ingescí nebo poraněním
- Jejich přítomnost může vyvolat patologické zbarvení až závažná onemocnění

Endogenní pigmenty

MELANIN

- = skupina nerozpustných intracelulárních pigmentů černohnědé nebo červenohnědé barvy
- Vyskytuje se v několika formách :

1) **Okulokutánní melanin**
   - Tvoří se v melanozomech melanocytů polymerací tyrozinu (enzym *tyrozináza*)
   - ***Eumelanin*** (hnědočerný), ***feomelanin*** (červenohnědý)
   - Vyskytuje se fyziologicky v kůži a jejích derivátech (vlasy, chlupy), v oční duhovce a v sítnici
     - **Ochrana před UV zářením**
   - Vyskytuje se také ve sliznicích dutiny ústní, v oblasti anorekta a na měkkých mozkových plenách
   - Může být podkladem při maligní transformaci pro rozvoj maligního nádoru z melanocytů = **melanom**

2) **Neuromelanin**
   - Vyskytuje se v CNS (neurony *substantia nigra* a *locus coeruelus*)
   - Funkce není jasná
   - Vedlejší produkt syntézy neurotransmiterů (hlavně dopaminu)
   - Patologie neuromelaninu je spjata s rozvojem **Parkinsonovy choroby**

Patologie

- Mikroskopicky – hnědočerná granula nebo hrudky v cytoplazmě buněk
- Průkaz – *Massonova reakce* (schopnost redukovat z amoniakálního roztoku stříbra kovové stříbro)
- Detekce přítomnosti melaninu v buňkách maligního nádoru může být důležitá pro stanovení jeho melanocytární diferenciace – *imunohistochemické metody*

Poruchy melaninové pigmentace

- **Hypopigmentace** – úbytek pigmentů
- **Hyperpigmentace** – nadbytek
- Mohou být fokální nebo generalizované

Hypopigmentace

- *Generalizované* hypopigmentace – albinismus
- *Lokalizované* hypopigmentace – vitiligo, leukoderma

Albinismus

- Autozomálně recesivně dědičná choroba
- Je podmíněna defektem *tyrozinázy*, která hydroxyluje tyrozin na DOPA (3,4-dihydroxyfenylalanin)
- Podle typu a tíže enzymatického deficitu existuje celé spektrum postižení
- Dominuje postižení kůže = **okulokutánní** albinismus
- **Okulární typ** albinismu – izolované postižení očí
- Albíni mají velmi světlou pleť, vlasy, obočí i chlupy, oční duhovka je světle modrá
- U nemocných albinismem vyšší výskyt očních vad (poruchy zrakové ostrosti) a světloplachost
- Albíni jsou citliví na pobyt na slunci, snadno se spálí – mají vyšší riziko **vzniku kožních nádorů** (*karcinomy*, *melanomy*)

Vitiligo

- **Získané** onemocnění
- Projevuje se mléčně **bílými**, **ostře ohraničenými** kožními i slizničními **skvrnami**, kde zcela chybí melanocyty s melaninem
    - Vyskytují se v okolí očí, úst a genitálu
- V čerstvých ložiscích je patrný lymfocytární zánět v dermis, později zánětlivé reakce ubývá
- Průběh onemocnění je individuální a závislý na mnoha faktorech
- Postihuje asi 2% populace, bez rozdílu pohlaví
    - Může začínat mezi 2.-40. rokem života, (většinou ale do 20. roku)
- Etiopatogeneze není zcela objasněna
    - Nejpravděpodobnější je teorie *autoimunitní*
    - U pacientů se vyskytují **autoimunitní poruchy** (tyreoiditida, revmatoidní artritida, psoriáza, lupus erythematodes atd.)
- Faktory vyvolávající rozvoj vitiliga :
    - Poranění kůže
    - Intenzivní spálení sluncem
    - Emoční stres

Leukoderma

- Ložiskové vymizení melaninové kožní pigmentace po proběhlém kožním zánětu (např. psoriáza) nebo v jizvách
- **Ohraničení** nepigmentových ložisek je **neostré**

Hyperpigmentace

Addisonova choroba

- = *primární adrenokortikální insuficience*
- **Generalizovaná** hyperpigmentace
- Onemocnění vzniklé **insuficiencí kůry nadledvin** – nedostatečná produkce glukokortikoidů a mineralokortikoidů (tzv. *periferní forma* - častější)
    - Vznikají protilátky proti vlastním buňkám (genetika, infekce, infekce – meningokok)
- Hypothalamo-hypofyzární systém reaguje u Addisonovy choroby na nízkou hladinu kortizolu nadprodukcí ACTH
    - Ke vzniku ACTH je nezbytná tvorba prekurzoru *proopiomelanokortinu*, který je také prekurzorem **MSH = melanocyty stimulujícího hormonu**
    - Dochází k nadměrné tvorbě MSH s následnou stimulací melanocytů k tvorbě melaninu
    - *Centrální forma* může vznikat poruchou hypothalamo-hypofyzární osy
- Pacienti mají **„opálený vzhled“** (v jakémkoliv ročním období) – obzvláště v dlaňových rýhách, na bradavkách a na místech tlaku (kotníky, koleny, prsty u nohou)
- Na sliznici dochází k fokální koncentraci pigmentu a vznikají tzv. **grafitové skvrny**
- Velkým problémem je také **hormonální insuficience** (glukokortikoidy, mineralokortikoidy)
- Neléčené onemocnění vede v průběhu dvou let ke smrti pacienta
    - Adekvátně léčení má příznivou prognózu (dobrá kvalita i délka života)

- **Primární adrenokortikální insuficience** – tj. selhání nadledvin (častější)
    - Autoimunitní poškození nadledvin
    - Ostatní příčiny – tuberkulóza nadledvin, trombóza nadledvinových žil, infekce, nádory, amyloid atd.)
- **Sekundární adrenokortikální insuficience** – tj. nedostatek ACTH
    - Porucha hypothalamo-hypofyzárního systému (nádory, meningitida, krvácení, ischémie atd.)

Lokalizované hyperpigmentace

Ephelides (pihy)
- **Vrozená** lokalizovaná hyperpigmentace
- Geneticky podmíněné **ostře ohraničené pigmentové skvrny** (zejména u rusovlasých nebo světlovlasých jedinců – tzv. *keltské typy*)
- Typická lokalizace – centrální partie obličeje, paže, horní třetina hrudníku a zad
- Příčinou vzniku je zvýšená produkce melaninu, které se akceleruje po ozáření, (množství melanocytů se nemění)

Peuzt-Jeghersův syndrom
- **Vrozená** lokalizovaná hyperpigmentace
- Viditelná hyperpigmentace v periorální a periorbitální oblasti
- Hlavním projevem je **střevní polypóza**

Melanodermie (chloasma, melasma)
- **Získaná** lokalizovaná hyperpigmentace
- Může vzniknout fyziologicky po oslunění (*chloasma solare, dermatitis solaris*), hormonálními vlivy v těhotenství (*chloasma uterinum*) nebo při užívání hormonální antikoncepce

- Ložisková hyperpigmentace doprovází také nádory z melanocytů (pigmentové névy a melanom)

Melaninu podobné pigmenty

Alkaptonurie
- Vzácná *autozomálně recesivní* choroba
- Příčinou je vylučování **alkaptonu** (*kys. homogentisová*) do moči je vrozená porucha tvorbu enzymu *homogentisát-1,2-dioxygenázy* (katabolismus fenylalaninu a tyrozinu)
- Patogeneze :
    - Porucha metabolismu tyrozinu způsobená mutací v genu, který kóduje enzym *homogentisát-dioxygenázu*
    - Způsobuje hromadění **kyseliny homogentisové** (alkaptonurie, ukládání homogentisátu do měkkých tkání)
    - **Homogentisát** se oxiduje na pigment **alkapton**, který na vzduchu tmavne (tmavé zbarvení moči a pojiva)
    - Nadměrné množství vede k poškození srdečních chlopní, ledvin a kloubů

- Kys. homogentisová je ve velkém množství vylučovaná do moči, která stáním na vzduchu oxiduje a výrazně tmavne
- Častější tvorba **močových konkrementů**
- Vysoké hladiny kys. homogentisové vedou k **černé pigmentaci chrupavek, kostí** a **kolagenního vaziva** (vzniká ***ochronóza*** = *„choroba černých kostí*“)
    - Působí degenerativní **kloubní poruchy** (ochrotonická atropatie a spondylopatie) a **cévní změny** (degenerativní postižení srdečních chlopní a akcelerovaná ateroskleróza)
- Pigment se hromadí extracelulárně i intracelulárně
- Maximální výskyt v Dominikánské republice a na Slovensku
- Léčba : dieta s omezeným příjmem fenylalaninu a tyrozinu

LIPOPIGMENTY
- = intracelulární granulární pigmenty žlutohnědé barvy
- Charakteristické :
    - Výrazně žlutou autofluorescencí v mirkoskopii (vlnové délky 360-400 nm)
    - **Hydrofobicitou**
    - Nerozpustností v tukových rozpouštědlech
    - Pozitivitou v barvení PAS
- Jsou to komplexy lipidů a proteinů
- Vznikají **v lyzozomech** (peroxidací mastných kyselin z membrán, které byly poškozeny ROS)

Lipofuscin
- Lipopigment hromadící se v cytoplazmě buněk v průběhu stárnutí („**age related pigment**“, *pigment z opotřebení*)
- Itracytoplazmatická granula lipofuscinu odpovídají reziduálním tělískům, hromadí se ve stárnoucích postmitotických buňkách (hlaně **neurony, kardiomyocyty** a **hepatocyty**)
- Při současné atrofii dávají orgánům makroskopicky patrné **hnědé zbarvení** (*hnědá atrofie = atrophia fusca*)
- Mikroskopicky jsou žlutohnědá granula lipofuscinu v perinukleární zóně cytoplazmy

Ceroid

- Akumulace v buňkách je indukovaná chorobnými procesy (tzv. „**disease-related lipopigment**“)
- K hromadění dochází v řadě situací :
    - **Na periferii hematomu** kvůli rozpadu erytrocytů (je přítomno velké množství membrán, fosfolipidy z membrán jsou fagocytovány makrofágy, ale jejich lyzozomální systém je přetížen a vzniká relativní lyzozomální insuficience -> hromadění ceroidu)
    - Při **zvýšené aktivitě volných kyslíkových radikálů** (poškození lipidů buněčných membrán peroxidací)
    - **Lyzozomální střádavá onemocnění** (např. Niemann-Pickovo onemocnění, Fabryho choroba) – při dlouhodobém průběhu (známka komplexní dysfunkce lyzozomálního systému)
    - **Melanosis coli** – ložiskové tmavě hnědé zbarvení sliznice tlustého střeva způsobené akumulací ceroidu v makrofázích

- **Neuronální ceroid lipofuscinózy**
    - Heterogenní skupina autozomálně recesivně dědičných lyzozomálních střádavých poruch, při které dochází k akumulaci specifického druhu ceroidu v řadě tkání
    - Klinické příznaky : postižení neuronů CNS a oka, progredující porucha zraku až slepota, epileptické záchvaty, myoklonie, deteriorace (zhoršování) motorických funkcí, regres psychomotorického vývoje u dětí, demence
    - Většina se manifestuje v dětství

Lipochrom (lutein)

- Rozpustný (nekorpuskulární) exogenní pigment
- Zdroj – karotenoidy z potravy
- Vede ke **žlutému zbarvení hlavně tukové tkáně** a **krevního séra**
- Může se hromadit i ve tkáních diabetiků -> žlutavé zbarvení kůže (tzv. **xantóza**) – dlaně a plosky nohou

HEMATOGENNÍ PIGMENTY

- Vznikají při rozpadu hemoproteinů (hemoglobin, cytochromy)
- Patří sem **hemosiderin**, **hematin, bilirubin** a **porfyriny**

- ***Hemolýza*** vzniká fyziologicky i při patologických stavech
    - = rozpad erytrocytů za uvolnění hemoglobinu
- ***Extravaskulární*** **hemolýza** = rozpad erytrocytů mimo cévy (zejména v orgánech **RES** bohatých na makrofágy – slezina, kostní dřeň, játra)
    - Vzniká aktivní činností fagocytujících buněk
    - Erytrocyty se mohou takto rozpadat i spontánně – extravazace do tkání ve formě hematomu
    - Z uvolněného hemoglobinu se odštěpuje **globin** (rozpadá se na aminokyseliny, které jsou znovu utilizovány) a **hem**
    - Z hemu se odštěpí železo, které se naváže na **transferin** a je krví přesunuto do kostní dřeně nebo se ukládá do zásob tkání ve formě **feritinu** nebo **hemosiderinu**
    - Zbytek hemoglobinu je oxidován na **biliverdin**, který je redukován na **bilirubin**, který se dostává do plazmy, kde se váže na *albumin* -> je přenesen do jater -> konjugace s *kyselinou glukuronovou* -> vzniká **konjugovaný bilirubin** (**přímý bilirubin**) -> z jater se vylučuje žlučí do střeva, kde se redukuje na **urobilinogen** a **sterkobilinogen** -> z nich se oxidací tvoří žlučové barvivo **sterkobilin** (zabarvuje stolici)
    - Malá část *urobilinogenu* je filtrována v ledvinách do moči

- ***Intravaskulární*** **hemolýza** = rozpad erytrocytů v cévách (při patologických stavech)
    - Hemoglobin se intravaskulárně váže na **haptoglobin** (tvořený v játrech) a vzniká tak komplex, který nemůže procházet glomerulárním filtrem
        - Funkce haptoglobinu je zabránit poškození ledvin a ztrátám železa
    - Komplex je fagocytován makrofágy, hemoglobin se rozpadá a vzniká **bilirubin** a **feritin** / **hemosiderin**
    - Pokud je hemoglobinu uvolněno více (akutní hemolýza) -> překročí se kapacita haptoglobinu a vzniká *hemoglobinémie* a *hemoglobinurie*, vzniká tubulární poškození (až akutní tubulární nekróza) = **hemoglobinurická nefróza** -> může vést až k renálnímu selhání

Hemosiderin

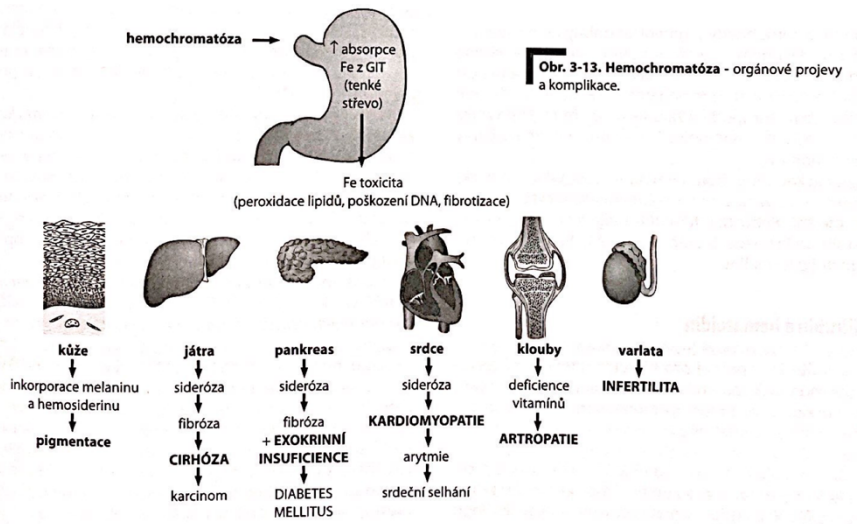
- Železo je skladováno ve dvou formách (**feritin** a **hemosiderin**)
- *Feritin*
    - Lokalizovaný v cytozolu buněk
    - Komplex tvořený bílkovinou **apoferitinem** a trojmocným železem (Fe^{3+})
- *Hemosiderin*
    - Vzniká agregací a postupnou degradací molekul feritinu v lyzozomech při nadbytečném sycení cytozolu buněk železem
    - Jeho vazebná **kapacita pro železo je vyšší** než u feritinu, ale železo se z hemosiderinu uvolňuje obtížněji než z feritinu
    - Je to granulární pigment rezavě hnědé barvy

- Je intracelulárně (nejčastěji v makrofázích) = **siderofágy**
- Průkaz berlínskou modří (*Perlsova reakce*)
- Dlouhodobá přítomnost železa ve formě hemosiderinu je pro tkáň **toxická**
  - Železo katalyzuje tvorbu hydroxylových radikálů – poškození parenchymatózních buněk, indukuje intersticiální fibrotizaci v orgánech (v játrech může vyústit do jaterní cirhózy), poškozování DNA -> zvýšené riziko maligní transformace

- **Lokalizované hemosiderózy**
  - Může vzniknout kdekoliv, kde dochází k extravazaci erytrocytů (např. v jizvách po hematomech, ve stěně posthemoragických pseudocyst – rezavá barva)
  - Ke zmnožení siderofágů dochází v plicních alveolech v rámci chronické venostázy při levostranném srdečním selhání -> vznik rezavé plicní indurace

- **Systémová hemosideróza**
  - K systémové akumulaci hemosiderinu (zejména v orgánech RES – slezina, játra, kostní dřeň) dochází v důsledku chronické hemolýzy při hemolytických anémiích, po opakovaných krevních transfuzích, při dlouhodobém parenterálním podávání železa
  - Postižené orgány jsou těžší, tužší a rezavě hnědě pigmentované
  - Hemosiderin se deponuje zejména ve tkáňových makrofázích, v játrech
  - U těžkých dlouhodobých stavů mohou být postiženy další orgány (např. ledviny, myokard, pankreas)

- **Hemochromatóza** (hereditární hemochromatóza)
  - Masivní systémová akumulace hemosiderinu
  - Vzniká vrozenou *poruchou regulace vstřebávání železa ve sliznici tenkého střeva*
  - Je asociovaná s mutacemi v genech zahrnutých v regulaci exprese **hepcidinu** (**gen HFE**) nebo v samotném **hepcidinu**
  - Hepcidin funguje jako negativní regulátor transportu železa přes buněčné membrány
  - Výsledkem je **kontinuálně vysoká absorpce železa z GIT** a jeho ukládání ve tkáních
  - Patologie :
    - **Játra** – akumulace železa v Kupfferových buňkách, v hepatocytech a ve žlučovodech, Kf.bň. produkují ROS -> nekróza hepatocytů, vzniká pigmentová cirhóza jater s vysokým rizikem rozvoje hepatocelulárního karcinomu
    - **Pankreas** – destrukce parenchymu a fibrotizace, porucha exokrinní funkce – malabsorpce -> rozvoj DM -> rezavá pigmentace **kůže** (tzv. *bronzový diabetes*)
    - **Srdce** – hypertrofie, kardiomegalie, vznik jizev (myofibróza), chronické srdeční selhání – nejčastější příčina smrti
    - **Slezina** – zvětšená, tuhá, rezavá



Obr. 3-13. Hemochromatóza - orgánové projevy a komplikace.

Hematin
- Černohnědý pigment
- Vzniká oxidací hemu, železo je v něm pevně vázáno
- Je příčinou **černého zbarvení spodiny žaludečního** vředu, příčinou tmavé barvy **suché gangrény**
- *Malarický pigment* – vzniká z hemoglobinu erytrocytů napadených malárií
- *Formolový pigment* – vzniká v řezech, které byly fixovány v kyselém roztoku formalinu

Hematoidin
- Označení pro *bilirubin*, který tvoř červenožluté rhombické až jehlicovité krystalky **na periferii starších hematomů**
- Výhradně extracelulárně
- Železo neobsahuje

Bilirubin

- **Žlučové barvivo**, které vzniká v makrofázích orgánů RES rozpadem hemoglobinu
- Vzniká působením *hemoxygenázy* -> nejprve **biliverdin**, který se v cytozolu přemění na bilirubin (*biliverdinreduktázou*)
- Uvolněný **nekonjugovaný (nepřímý) bilirubin** se váže na *albumin* a je krví transportován do jater
- V játrech se konjuguje s *kyselinou glukuronovou* a vzniká tak rozpustný konjugovaný (přímý) bilirubin, který se secernuje z jater žlučí do střeva
- Pokud dojde k patologickému zvýšení celkového bilirubinu, vzniká ***hyperbilirubinémie***
    - S rostoucími hodnotami přestupuje bilirubin z krve do tkání a tělních tekutin -> dochází ke žlutému zbarvení = **ikterus (žloutenka)**

Hyperbilirubinémie a ikterus

- *Ikterus* není sám o sobě onemocněním, ale je **příznakem** řady chorob
- Při nižších hodnotách hyperbilirubinémie se klinicky prezentuje tzv. **subikterus**
- Plně vyvinutý ikterus se projeví **žlutým zbarvením sklér**, později **kůže** a **sliznic** a **tělních tekutin**
- Hematoencefalická bariéra brání přestupu bilirubinu do mozku
- V histologických řezech nelze prokázat žlutou pigmentaci bilirubinu

Prehepatální (hemolytický) ikterus

- Vzniká kvůli zvýšené tvorbě bilirubinu v důsledku **zvýšeného rozpadu hemoglobinu**
- V laboratorních vyšetřeních je zvýšený *nekonjugovaný bilirubin*, jaterní *aminotransferázy* (AST, ALT) jsou v normě
- Nejčastější příčinou je **hemolýza** (při *hemolytických anémiích*)
- Hemolytický charakter mají také **novorozenecké žloutenky**
    - Lehká forma (*icterus neonatorum simplex*) – v důsledku fyziologicky zvýšeného obratu erytrocytů, nízká schopnost jater novorozence konjugovat bilirubin
    - Těžká forma (*icterus neonatorum gravis*) – v rámci **fetální erytroblastózy** (inkompatibilita matky a plodu)
        - Nekonjugovaný bilirubin přestupuje přes nezralou hematoencefalickou bariéru a vede k zelenožlutému zbarvení bazálních ganglií, jader thalamu, mozečku a olivy = tzv. **jádrový ikterus** -> těžké poškození CNS
        - Vyplavování nezralých erytrocytů (erytroblasty)
        - Extramedulární hematopoéza, která způsobuje hepatosplenomegalii
        - Nejtěžší forma vede k intrauterinnímu odumření plodu a maceraci

Hepatální (hepatocelulární) ikterus

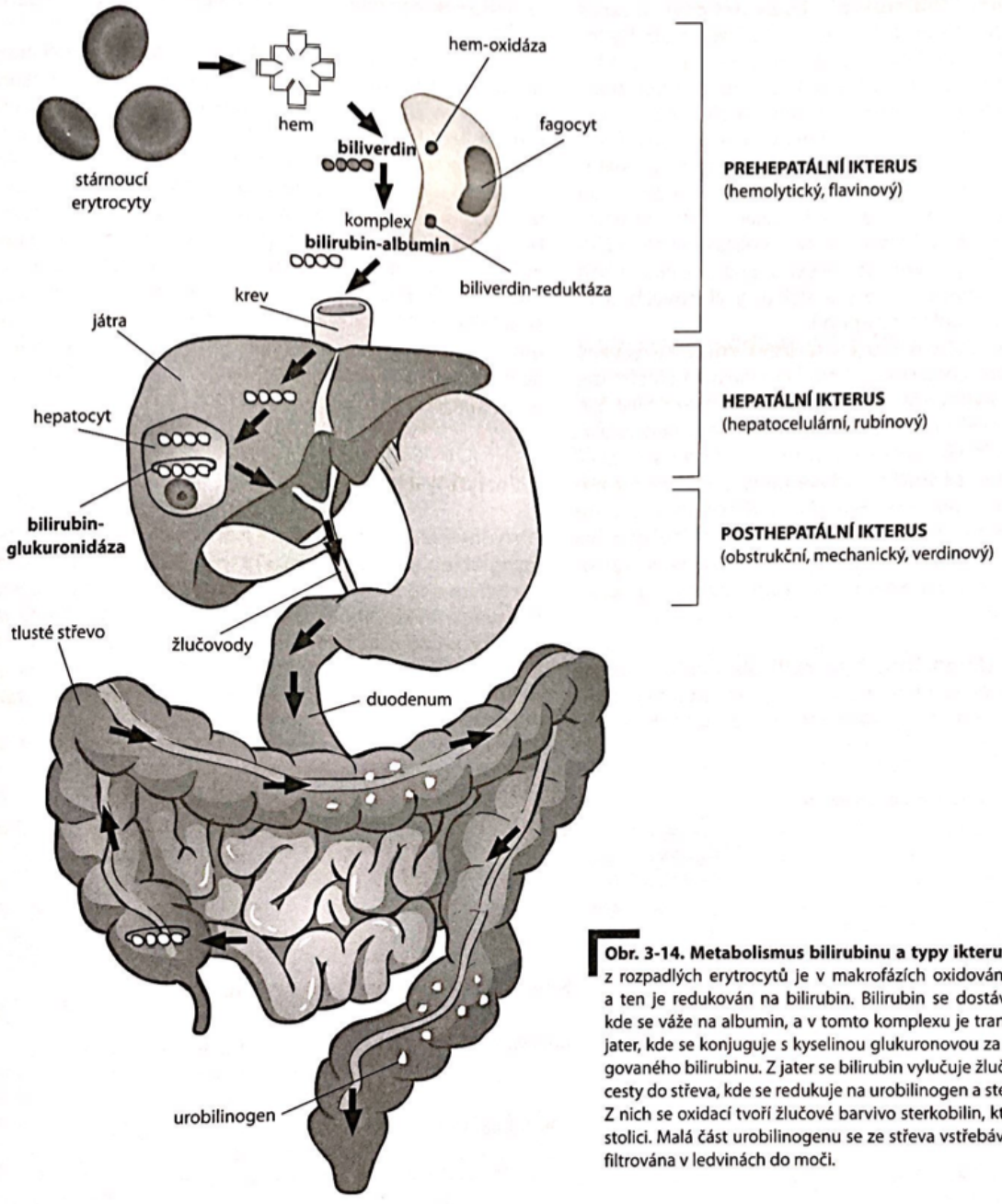
- Vzniká na podkladě **poškození hepatocytů** (častější)
- Tímto typem ikteru se může manifestovat řada jaterních onemocnění (*hepatitidy, jaterní cirhóza, toxické i ischemické hepatopatie*)
- V séru je zvýšený *konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin*
- Jsou zvýšeny i **markery jaterního poškození** = *aminotransferázy* (ALT, AST)

Posthepatální (obstrukční, cholestatický) ikterus

- Vzniká při přerušení transportu a sekrece žluči žlučovými cestami = **cholestáza**
- Může vzniknout v oblasti interhepatálních žlučových cest = **intrahepatální cholestáza**
    - Následek účinku některých léků, familiární a těhotenská cholestáza, primární biliární cirhóza
- Mechanická příčina v oblasti větších žlučovodů uložených vně jater = **extrahepatální cholestáza**
    - Choledocholitiáza, nádory, striktury žlučových cest, nádory hlavy pankreatu atd.
- V séru je zvýšený *konjugovaný bilirubin* a tzv. **cholestatické markery** (*alkalická fosfatáza, GGT = gamaglutamyltransferáza*)
- Konjugovaný bilirubin nemůže být vylučován do střeva, stolice tedy není zabarvena žlučovými barvivy a je výrazně světlá = tzv. **acholická stolice**
- Absence žluči ve střevě může způsobit **malabsorpci tuků**
- *Konjugovaný bilirubin* **se vylučuje močí** a způsobuje její tmavé zabarvení

Vrozené (familiární) hyperbilirubinémie

- Skupina onemocnění, která se prezentují *hyperbilirubinémií* a *ikterem* z důvodu vrozené poruchy konjugace nebo exkrece bilirubinu
- **Gilbertův syndrom**
    - Chronické **zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu** v séru
    - Bez přítomnosti bilirubinu v moči, bez hemolýzy či známek jaterního onemocnění
    - Častěji u mužů
    - Obvykle se diagnostikuje u adolescentů (tzv. **juvenilní žloutenka**), projevuje se celý život
    - Hladiny bilirubinu typicky kolísají v závislosti na hladovění, psychické zátěži (studenti o zkouškovém), fyzickém přetížení, interkurentní infekci, operacích, úrazech či excesu alkoholu
    - Nezkracuje délku života ani nesnižuje jeho kvalitu



Obr. 3-14. Metabolismus bilirubinu a typy ikteru. Hemoglobin z rozpadlých erytrocytů je v makrofázích oxidován na biliverdin a ten je redukován na bilirubin. Bilirubin se dostává do plazmy, kde se váže na albumin, a v tomto komplexu je transportován do jater, kde se konjuguje s kyselinou glukuronovou za vzniku konjugovaného bilirubinu. Z jater se bilirubin vylučuje žlučí přes žlučové cesty do střeva, kde se redukuje na urobilinogen a sterkobilinogen. Z nich se oxidací tvoří žlučové barvivo sterkobilin, které zabarvuje stolici. Malá část urobilinogenu se ze střeva vstřebává do krve a je filtrována v ledvinách do moči.

Porfyriny a porfyrie

- **Porfyriny** = pigmenty, které jsou součástí hemoglobinu, myoglobinu a cytochromu
- **Porfyrie** = vzácné poruchy porfyrinového metabolismu vznikající v důsledku vrozené deficience některého z enzymů, které jsou zapojeny do syntézy hemu -> excesivní produkce porfyrinů, (+ otravy olovem)
- 2 formy :
    - Při defektu enzymů *v časné fázi biosyntézy* porfyrinů se v tělesných tekutinách hromadí kyselina 5-aminolevulová a porfobilinogen -> mají **toxický efekt na periferní i centrální NS**
        - Neuropatie, svalové slabosti, bolest břicha (podobné náhlé příhodě břišní), neuropsychické potíže (až psychotické stavy)
    - Defekty *ve vyšších stupních syntézy* vedou k hromadění porfyrinogenů, jejichž oxidační produkty (porfyriny) způsobují **fotosenzitivitu kůže**
        - Při vystavení porfyrinů světlu dochází k tvorbě ROS -> uvolnění lyzozomálních enzymů -> poškození **kůže** (erytém, puchýře, jizvy)
- Ke klinické manifestaci porfyrií dochází často po určitém vyvolávajícím momentu (léky, anestetika, oslunění, stres, alkohol, hormony)
- ***Porfyria cutanea tarda***
    - Nejčastější
    - *Autozomálně dominantní* dědičné onemocnění
    - Defekt enzymu *uroporfyrinogendekarboxylázy*
    - Porfyriny jsou vytvářeny v nadbytku v játrech, hromadí se zde a mohou vést k **jaterní cirhóze**
    - Krví se dostávají porfyriny do **kůže** (fotosenzitivita, puchýře, jizvy po vystavení slunečnímu záření)

24. Exogenní pigmenty

- Exogenní pigmenty se mohou do lidského organismu dostat zvenčí 3 způsoby :
    1) Traumatickou pigmentací **kůže**
    2) Cestou zažívacího traktu (**ingescí**)
    3) Cestou dýchacího traktu (**inhalací**)

Pigmentace kůže

- Vzniká nejčastěji při **poranění** (např. zadržení písku či štěrku nebo střelného prachu při vstřelu)
- Při **tetování** (*tatuatio*) dochází k vpravení pigmentu do kůže svazkem jehel
    - Pokud se pigment vpravuje do epidermis -> dočasná pigmentace
    - Pokus se vpravuje do koria -> trvalá pigmentace
- Pigment se většinou deponuje **extracelulárně** i **intracelulárně** v koriu
- Část pigmentu je fagocyty zaneseny do spádové lymfatické uzliny
- **Pigmentace střepinkami železa** (tzv. *lokalizovaná sideróza*)
    - Vzniká poraněním (např. obrábění kovů)
    - Železo se ve tkáni pomalu oxiduje (rezne) a rozpouští se, což vede k rezavě hnědému zbarvení tkáně
    - ! Nebezpečné do **očního bulbu** (tzv. *siderosis bulbi*) – hrozí rezavé zakalení sklivce se zhoršením až úplnou ztrátou zraku

Pigmentace zažívacím traktem

- Vzniká některými **kovy** a **jejich solemi**, které jsou vstřebány v GIT do krve a jako bezbarvé sloučeniny jsou roznášeny po celém organismu
    - V některých tkáních jsou pak sekundárně změněny na **barevné sloučeniny**
- **Argyróza**
    - Pigmentace **stříbrem**
    - Hromadí se hlavně v bazálních membránách **potních žlázek kůže** a vede ke *špinavě šedé* pigmentaci **kůže**
    - Podobná pigmentace se může objevit ve **spojivce** při dlouhodobém podávání očních kapek obsahujících *dusičnan stříbrný*
- **Chryzocyanóza**
    - Modravé zbarvení **kůže**
    - Může se objevit po dlouhodobém intravenózním podávání **koloidního zlata** (léčba revmatoidních poruch)
- Chronické **otravy těžkými kovy** (olovo, antimon, bizmut)
    - Vznikají tmavě *šedé lemy* na okraji **dásní**
    - Kovy jsou vstřebávány v zažívacím traktu a přenášeny krví do různých tkání
    - V **dutině ústní** bakterie produkují sirovodík, který s těmito kovy reaguje za vzniku černých sulfidů
- Patologickou žlutohnědou pigmentaci rostoucích zubů a kostí mohou způsobit **tetracyklinová antibiotika** (neměla by být podávána dětem a těhotným)

Pigmentace vdechovaním

- Vdechnuté částice **větší než 10 μm** se zachytí v nose a nosohltanu
- Menší partikule (**5-10 μm**) se zachytí v hlenu bronchů a bronchiolů a jsou vykašlávány nebo odvedeny ciliárním transportem
- Jen částice **menší než 5 μm** se dostávají do alveolů, kde jsou pohlceny *alveolárními makrofágy* (**koniofágy**) a ty jsou s pohlceným pigmentem buď vykašlány nebo přestupují do intersticia alveolů, odkud se můžou dostávat lymfatickými cévami do lymfatických uzlin
- Přítomnost vdechovaných cizorodých částic = **pneumokonióza**
    - 2 typy :
    - 1) **Nekolagenní pneumokoniózy** (*pneumokoniózy prosté*) = prach v plicích vyvolává pouze barevné změny, nevznikají jiné reakce
    - 2) **Kolagenní pneumokoniózy** = přítomnost pigmentů vyvolává fibroprodukci a onemocnění zpravidla progreduje i po ukončení expozice fibrogennímu prachu

Nekolagenní pneumokoniózy

- Antrakóza
    - Prostá pigmentace **amorfním uhlíkem** ze vzdušného prachu
    - Černý antrakotický pigment se ukládá v **koniofázích** v alveolech, v plicním intersticiu podél lymfatik, v pleuře i v hilových uzlinách
    - Zvýšeně se ukládá **v ložiscích fibrózy** (např. po *tuberkulóze*) – tzv. břidlicová indurace (*induratio nigra*)
    - Makroskopicky
        - Anatrakotická pigmentace má **podobu sítě** na povrchu plic
        - V místech, kde plíce přiléhá k žebrům, je pigmentace méně výrazná nebo chybí zcela
        - Běžná změna, kterou má v různém stupni každý člověk (nemají pouze novorozenci)
        - Samotná antrakóze nepoškozuje funkce plic
    - Podobně vzniká hnědé zabarvení plicního parenchymu tabákovým prachem u pracovníků v tabákovém průmyslu (tzv. **tabakóza**)
    - Načervenalé zbarvení inhalací a střádáním oxidu železitého u elektrosvářečů (tzv. **sideróza plic**) nebo oxidu cíničitého (tzv. **stannóza**)

Kolagenní pneumokoniózy (koniofibrózy)

- Klíčovou roli zde hrají **makrofágy**, jejichž interakce s částicemi minerálních prachů vede ke sledu událostí končících **fibrózou**
- Koniofibrózy jsou obvykle způsobeny prachem, se kterým lidé přicházejí do styku v rámci zaměstnání (choroby z povolání)
- **Silikóza** – vyvolána krystalickým *oxidem křemičitým* (SiO_2)
- **Pneumokonióza uhlokopů** – kombinace *antrakózy* se *silikózou* (antrakosilikóza) při zaprášení plic černouhelným prachem, jenž obsahuje také křemičitany
- **Azbestóza** – vzniká po inhalaci azbestových vláken, dochází k fibroprodukci nejen v plicích, ale na pleuře
    - Azbest je prokázaným **karcinogenem** – maligní transformace za vzniku pleurálního *mezoteliomu* nebo *bronchogenního karcinomu* (u části pacientů v obou lokalitách – pleura, plíce)

25. Krystaly a konkrementy

- Většina látek je fyziologicky v organismu v tekuté formě
- Při různých poruchách metabolismu může docházet k tvorbě pevných útvarů
    - Procesem *krystalizace* – vznikají **krystaly** nebo větší útvary – **konkrementy**

Krystaly

- = pevné látky, v nichž jsou stavební molekuly uspořádány pravidelně v opakujícím se vzoru
- Mohou se vyskytovat ve tkáních či tělesných tekutinách *volně* nebo mohou být *součástí konkrementů*
- Existují krystaly, které jsou příčinou častých onemocnění
    - Tzv. **krystaly indukované revmatologické choroby** = *dna* (urátové krystaly)
    - *Pseudodna* (vápenná dna – krystaly kalcium pyrofosfátu)
- Jiné krystaly pouze doprovázejí mikroskopický obraz onemocnění

Urátové krystaly

- = krystaly **kyseliny močové** (resp. **urátu sodného**)
- Jehlicovité útvary – mohou se shlukovat v drobných svazcích
- Jsou rozpustné ve vodě
    - Je nutné tkáň fixovat v alkoholu nebo průkaz v nativních preparátech
- Usazování ve tkáních pacientů s ***hyperurikémií*** (v kloubech, v podkoží, v měkkých tkáních kolem kloubů)
    - Vede k rozvoji zánětlivé reakce = **dna** (*artritis uratica*)
    - Zahrnuje obrovskobuněčnou granulomatózní reakci
- Zvýšené vyměšování urátu mohou krystaly v ledvinách způsobit **tubulointersticiální urátovou nefropatii** i tzv. **acidurický infarkt ledviny**

- Příčiny vzniku :
    - Vrozené snížené vylučování kyseliny močové ledvinami
    - Nadměrný příjem purinů v potravě (maso – syncytia obsahují mnoho jader – tzn. purinů)
    - Endogenní nadprodukce kyseliny močové

Cholesterolové krystaly
- Vznikají v místě hromadění a rozpadu tukových látek (např. v *aterosklerotickém* plátu, v pozánětlivém *pseudoxantomu*)
- Cholesterol vytváří velké vřetenité jehlicovité krystaly, které se rozpouští v tukových rozpouštědlech
- V okolí krystalů vznikají reakcí makrofágů (tzv. *krystalofágy*) obrovskobuněčné granulomy z cizích těles

Charcot-Leydenovy krystaly
- Vznikají v místech rozpadu **eozinofilů** (v oblastech parazitárních nebo alergických zánětů či v bronchiálním hlenu u astmatiků)
- Šestiboká prizmata – barví se eozinofilně

Krystaly paraproteinů
- Vznikají **v renálních tubulech** u pacientů s *paraproteinémií* (zvýšená koncentrace monoklonálních imunoglobulinů)
    - Nejčastěji při plazmocytárním myelomu
- Jsou pro tubulární epitel **toxické**
- Podoba šestibokých hranolů

Konkrementy (litiáza)

- **Konkrementy (kameny)** = pevné útvary vznikající ve vývodných systémech orgánů
    - Zejména v místech *rozšíření* – ve žlučníku, v ledvinné pánvičce, v močovém měchýři
- Mohou se vyskytovat jednotlivě nebo vícečetně
- Jejich *velikost* je variabilní (až několikacentimetrové útvary x zrnka písku)
- *Tvary* mohou být rozmanité (zrnka písku vytvářející jemně granulární hmotu = tzv. písek, samostatné útvary kulovité až elipsovité – kameny uložené volně)
- *Barva* konkrementů je závislá na jejich složení
    - Žlučové kameny tvořené krevním barvivem (bilirubinem) u pacientů s hemolytickou anémií – černá barva
    - Cholesterolové kameny ve žlučníku pacientů s hypercholesterolémií – žlutobílá až průsvitná

- **Litiáza** = přítomnost konkrementů v organismu
    - **Cholelitiáza** (žlučové kameny)
        - *Cholecystolitiáza* – ve žlučníku
        - *Choledocholitiáza* – v choledochu
    - **Urolitiáza** (močové kameny)
        - *Pyelolitiáza* – v ledvinné pánvičce
        - *Ureterolitiáza* – v močovodu
        - *Urocystolitiáza* – v močovém měchýři
    - **Sialolitiáza** – ve vývodech slinných žláz
    - **Pankreatikolitiáza** – v duktech pankreatu
    - **Prostatikolitiáza** – ve vývodech prostaty

- Tzv. **nepravé kameny** = stavy, kdy se v orgánech vyskytnou pevné útvary, které však vznikají pouhým zahuštěním normálního obsahu
    - *Koprolity* – ve střevě, apendixu, v divertiklech
    - *Rinolity* a *broncholity* – v dýchacích cestách
    - *Flebolit* – kalcifikovaný trombus v lumen drobných cév
- Pokud konkrement zcela vyplňuje dutinu, kde vznikl, kopíruje její tvar = tzv. **odlitkový kámen**
    - Např. v ledvinné pánvičce
- Vyskytuje-li se v jedné dutině více kamenů tlačících na sebe plochami v kontaktu vznikají tzv. **fasetové kameny**

Etiopatogeneze :
- **Kamenotvorné látky** = sloučeniny, ze kterých mohou kameny vznikat
    - Fyziologicky jsou látky rozptýleny v roztoku a ochranný koloid brání jejich precipitaci
    - Pokud dojde k přesycení roztoku kamenotvornou látkou, může dojít k precipitaci a rozvoji litiázy
    - Např. při snížené tvorbě a zahuštění moči nebo žluče – zejména při dehydrataci
        - Při zvýšeném vylučování kamenotvorných látek (kalcium, uráty, oxaláty do moči, cholesterol a bilirubin do žluče)
    - Pokud kámen vznikl kvůli zvýšené koncentraci kamenotvorné látky = **diatézové konkrementy**
    - Zvýšení koncentrace látky indukující tvorbou kamenů je způsobeno většinou endogenně (poruchami metabolismu -diatézy), ale i exogenně (dehydratace ze zahuštění moči při urolitiáze, strava s nadbytkem cholesterolu při cholelitiáze)
- Na vzniku litiázy se podílejí **záněty**
    - Vedou k porušení koloidního prostředí
    - Ke kondenzaci koloidu dochází na *smáčivých površích* (normální sliznice vývodných cest nesmáčivé) :

        - Zánětem vzniklá nekrotická tkáň
        - Odloupané epitelie, koagulum
        - Shluky bakterií
        - Sám konkrement -> usazování dalších vrstev
- Zvýšenou predispozici k litiáze má také **zpomalení toku či stagnace sekretu**
    - Kvůli překážkám ve vývodných cestách (např. stenóza vývodných cest močových, hyperplázie prostaty, nádory atd.)
- **Změny pH sekretu** (zejm. v močovém ústrojí)
    - Často způsobeno infekčními záněty
    - Dochází ke změně rozpustnosti kamenotvorných látek
    - Nejčastěji při *urolitiáze* – infekce bakteriemi (rod Proteus) -> alkalizace prostředí

Projevy a komplikace :

- Konkrement může ucpat dutý orgán a způsobovat tak **stázu obsahu**
    - Např. cholestáza nebo hydronefróza
    - Stáza je predispozicí k **ascendentním infekcím**
        - Žlučové cesty -> *cholangitida*
        - Močové cesty -> *pyelonefritida*
- Přítomnost kamene v dutém orgánu může vézt k tlakové atrofii až k nekróze sliznice (**dekubitus**) = tlaková nekróza sliznice
    - Častější jsou dekubity ve žlučníku a žlučových cestách
    - V oblasti dekubitu může vzniknout **perforace** orgánu (vznik vředu) -> vznik peritonitidy
    - Případně může zánětlivý proces chronickým postupem do hloubky způsobit vznik komunikace do jiného orgánu = **píštěle** (např. žlučník – tenké střevo)
    - Kámen se tak může dostat do vzdáleného orgánu = tzv. **penetrace**
- Kámen může díky peristaltice postupovat ve vývodných cestách
    - Drážděním stěny vývodných cest a střídáním kontrakcí a relaxace hladké svaloviny vzniká prudká záchvatovitá bolest = **kolika**
        - Renální kolika, žlučníková kolika, střevní kolika

26. Definice a příčiny zánětu

Definice

- = ustálená **obranná a reparativní odpověď organismu** na noxu / poškození

Makroskopické znaky :

- **Rubor** = zarudnutí (důsledek hyperémie)
- **Calor** = teplota (důsledek hyperémie)
- **Tumor** = zduření (zánětlivý edém)
- **Dolor** = bolestivost (mediátory, leukocyty)
- **Functio laesa** = poškození funkce (mediátory, leukocyty)

- Prostřednictvím zánětlivých reakcí organismus rozpozná místo poškození a v případě infekčních příčin potlačí množení a šíření mikrobů, následně zacelí vzniklé škody
- Obranyschopnost je zajišťována imunitními reakcemi
- Za fyziologických podmínek jsou buňky zánětu a další komponenty udržovány v krevním řečišti, aby nevznikalo poškození tkání
- Zároveň ve tkáních jsou **rezidentní (sesilní) imunokompetentní buňky**
    - Zprostředkovávají výstup zánětlivých buněk z krevního řečiště a lokální zánětlivou odpověď
    - Rezidentní buňky – zejména **dendritické buňky** a **histiocyty** = *tkáňové makrofágy*
- Vyvolávající příčina je rozpoznána **antigen prezentujícími buňkami (APC)** a proteiny organismu
    - Pokud je příčina lokalizovaná extravaskulárně -> nastane příliv tekutin, proteinů a leukocytů do poškozené tkáně
        - -> aktivace zánětlivé reakce
- Zánětlivá reakce je dočasná – když je příčina zánětu eliminovaná, zánět postupně vyhasíná
- Poškozená tkáň je reparovaná

Složky zánětu :

- **Alternativní složka** zánětu
    - Na počátku zánětlivé reakce
    - = *změna* či *poškození* části organismu (např. přítomnost patogenních mikrobů ve tkáni)
- **Exsudace**
    - = soubor dějů, které vedou k pronikání tekutiny z cév do poškozeného místa v těle
    - Průnik zánětlivých elementů (leukocyty) do tkání je vyčleňován od exsudace tekutin = **infiltrace**
    - Zánětlivá reakce tedy obsahuje 2 složky :
        - Buněčnou = *infiltrát*

        - Nebuněčnou = *exsudát*
- **Proliferativní složka** zánětu
    - = regenerativní a reparativní pochody
    - Vede k plnohodnotné náhradě části tkáně (restituce ad integrum)
    - Reparace vyústí v proces jizvení a náhradu původně funkční tkáně vazivovou jizvou

Příčiny

- Zánět je vyvolán *neživými příčinami* nebo *mikroby*

Infekce

- Jsou vyvolané různými **mikroorganismy** (bakterie, viry, parazité, houby)
- Zánětlivá reakce je *komplexnější* než u zánětu vyvolaného neživými příčinami
    - Mikroorganismy mají tendenci se ve tkáních udržet, množit se a následně se šířit
- Zánětlivá odezva směřuje k lokalizaci infekčního agens, k potlačení množení mikrobů a nakonec k jejich zničení a eliminaci z těla
    - Obranný charakter – ***defenzivní zánět***
- Lokální změny nebo i systémové reakce
- Po překonání infekce se zánětlivá reakce postupně zmírňuje a přechází v *reparaci*
    - Na konci hojení dojde buď k *regeneraci* nebo k *jizvení*, případně kombinace

Autoimunitní zánětlivá reakce

- Elementy imunitního systému nesprávně rozpoznávají vlastní struktury organismu jako cizí a vyvolávají zánětlivou odpověď

Neživé příčiny

- = **aseptický (sterilní) zánět**
- Znaky stereotypní *úklidové reakce* a *reparace* poškozené tkáně
- Nejčastěji je vyvolán **nekrózou tkáně** (ischemického původu – infarkt, posttraumatická, způsobená mechanickým poškozením, působením fyzikálních nebo chemických vlivů – např. popáleniny, toxické chemické látky atd.) = ***zánět reparativní***
- Většinou jde o lokální změny, které nemusí mít celkovou odezvu organismu (tedy horečku, tvorbu protilátek apod.)

Exogenní cizorodé látky

- Např. střepiny, třísky, šicí chirurgické materiály
- *Cizorodé materiály* mohou vyprovokovat zánětlivou reakci samy o sobě
- Často je přidružena spolupůsobící **traumatizace** tkáně, případně infekce traumatem zanesenými mikroorganismy (není zánět aseptický)

Endogenní produkty metabolismu

- Např. krystaly kyseliny močové v kloubních pouzdrech – onemocnění dna (*arthritis uratica*)

27. Patogeneze a mikroskopické projevy zánětu

Poznámka autorky: Já jsem se učila pak také z WikiSkript (články Zánět + Mikroskopické projevy zánětu), asi tam toho není moc navíc oproti Zámečníkovi (viz níže), ale podle mě je to lépe a přehledněji uspořádané.

Patogeneze

- **Antigen prezentující buňky (APC)** exprimují receptory, které detekují přítomnost patogenů ve tkáni
    - Nejvýznamnější – **Toll-like receptory (TLR)**
        - Identifikace cizorodých antigenů v extracelulárním a intracelulárním prostředí
        - Rozpoznávají motivy společné pro řadu mikrobů – tzv. **PAMPs** = patogenní molekulární vzorce (*patogene associated molecular patterns*)
        - Rozpoznávání mikrobů Toll-like receptory stimuluje **zánětlivou reakci**
- Buňky mohou reagovat také na různé vlastní poruchy prostřednictvím **tzv. senzorů buněčného poškození**
    - Rozpoznávají molekuly uvolněné nebo pozměněné v rámci buněčného poškození = molekulární vzorce buněčného poškození – **DAMPs** (*damage associated molecular patterns*)
        - Např. snížené koncentrace K^+ - poškození buněčné membrány, DNA uvolněná z jádra do cytozolu, zvýšená hladina cytozolické kyseliny močové – produkt degradace DNA, ATP uvolněné z poškozených mitochondrií
    - Senzory identifikují DAMP, aktivují multiproteinové komplexy = **inflamazom**

- Následně je stimulována tvorba **interleukinu-1 (IL-1)**
    - Klíčový cytokin zánětlivé reakce zodpovědný za *zahájení zánětlivé reakce* a za *transmigraci* leukocytů do místa poškození
    - Na iniciaci zánětlivé odpovědi se podílejí také **plazmatické proteiny**, které *ničí mikroby* v oběhovém systému a stimulují *zánětlivou reakci* v místě infekce
        - Systém **komplementu**
        - **Manózu-vážící lektin** - rozpoznává sacharidové složky mikrobů a podporuje tak fagocytózu
        - **Kolektiny** – váží mikroby a umožňují jejich fagocytózu

Fáze zánětu :

Alterace – regresivní změny tkání různého stupně
Exsudace – výstup tekutých a buněčných součástí z cév do poškozené tkáně
Proliferace – reparativní pochody vedoucí k hojení (tvorba granulační tkáně)

Alterace
(tkáňové poškození)

- Zánětlivá reakce se rozvíjí v důsledku tkáňového či buněčného poškození = tzv. **alterace**
    - Regresivní změny
    - Navazuje na ni *exsudativní složka* zánětu a téměř vždy následuje i *proliferativní složka*
- U zánětu vyvolaného mikroorganismy může nastat těžké poškození tkáně až její **nekróza**
    - *Bakterie* mohou způsobovat nekrózu pomocí **exotoxinů**
        - Exotoxiny **klostridiových infekcí** (např. *clostridium perfringens* -> plynatá gangréna)
            - Chabá zánětlivá odpověď, zánět s převažující alterativní složkou
        - Infekce *Corynebacterium diphteriae* (**difterický toxin**)
            - Působí neurotoxicky a kadiomyotoxicky (nekróza svalových vláken, difterická myokarditida, srdeční selhání)
            - Nekrotická vlákna jsou v případě přežití pacienta resorbována makrofágy a lymfocyty, jizvení myokardu – trvalé poškození srdce
    - Také *virové infekce* vedou k nekrotizaci buněk a tkání
        - **Virus chřipky** – při těžkém průběhu nekróza výstelky dýchacích cest
        - **Virus hepatitidy** – zánik hepatocytů
            - Exsudativní fáze je méně nápadná, následuje úklidová fáze rozpadajících se hepatocytů makrofágy (Kupfferovými bň.)
            - Mírnější formy – nemusí navazovat jizvení, ale regenerace hepatocytů
            - Těžké formy – rozsáhlé poškození hepatocytů, úplná regenerace není možná, část tkáně je nahrazena vazivem – jaterní fibróza (paralelně probíhající hyperplázie zbytkových částí jaterních lalůčků může vést k uzlovité přestavbě jater – jaterní cirhóza)

- V jiných případech nekrotizaci způsobuje **vlastní zánětlivá reakce**
    - Těžké formy – **rozvoj trombóz** drobných cév v oblasti zánětu
        - Takto může vzniknout i gangréna – např. vlhká gangréna appendixu (*gangrenózní apendicitida*)
    - **Vlastní imunitní systém** (NK buňky, cytotoxické T-lymfocyty) – např. při reakci hosti proti transplantované tkáni nebo orgánu (*reakce štěpu proti hostiteli*)

Exsudativní složka zánětu

- **Exsudace** = výstup tekutin a klíčových molekul zánětu
- **Infiltrace** = výstup buněk imunitního systému z cév do místa zánětlivé odpovědi
- 3 základní složky :
    - 1) **dilatace** kapilár a postkapilárních venul
    - 2) **zvýšení permeability cév** s navazující exsudací tekutin do extravazálního prostoru
    - 3) **transmigrace** (*infiltrace*) **buněk** do místa zánětu

- To, které druhy buněk se účastní lokální zánětlivé odpovědi, závisí na vyvolávajícím činiteli a na délce trvání zánětu
    - *Bakteriální* zánět – neutrofily, monocyty
    - *Virové* infekce – monocyty, lymfocyty
    - *Alergické* a *parazitární* záněty – eozinofily
    - *Autoimunitní* záněty – T lymfocyty
- V první fázi reagují **antigen prezentující buňky (APC)** – zejm. sesilní makrofágy ve tkáních
    - Rozpoznávají přítomnost cizích nebo abnormálních látek
    - Reagují uvolňováním solubilních molekul, které zprostředkovávají zánětlivou odpověď

- Zánětlivá exsudace může probíhat v intersticiu tkání nebo je směrována na povrchy (na kůži, na povrch sliznic a serózních dutin)
    - A) *zánět povrchový*
    - B) *zánět hluboký (intersticiální)*

Exsudace tekutiny

- = Průnik tekutin do extracelulárního prostoru zánětlivého ložiska
- Umožní následný rychlý přesun **mediátorů zánětu** (cytokinů, lymfokinů, imunoglobulinů) a **zánětlivých buněk** do místa maximální koncentrace stimulu
- Vazodilatace a změny v průtoku krve cévami v místě zánětu = ***peristatická hyperémie***

- **Vazodilatace arteriol**
    - Vyvolána různými mediátory působícími na jejich hladkou svalovinu (zejm. **histamin**)
    - Otevírá se průtok všemi cévami a dochází tak k ***aktivní hyperémii***
    - Zvyšuje se místní teplota tkáně
    - *Peristatická hyperémie* se vyznačuje **dilatací kapilár** a **postkapilárních venul**
        - Dojde ke zpomalení průtoku krve v postkapilárním a kapilárním řečišti
        - Změní se axiální proudění krevních elementů v cévách
- S vazodilatací se rozvíjí **zvýšení permeability** mikrocirkulace s exsudací tekutin do extravaskulárního prostoru
- Únik tekutin z cév + vazodilatace způsobí **zpomalení krevního průtoku**, zvýšení koncentrace červených krvinek
    - Stoupá viskozita krve
    - Rozvíjí se *stáza krevního oběhu* – krevní elementy se dostanou do styku s endotelem cév
- Spolu s tekutinou přes stěnu cév do tkáně pronikají také *krevní bílkoviny* (albumin, globuliny) a později *fibrinogen*, který se ve tkáni mění na *fibrin*
    - **Fibrin** – modifikuje charakter zánětu
        - Pokud je ho v exsudátu *málo* – **serózní zánět**
        - Pokud je ho *masivně* – **fibrinózní zánět**
    - Fibrinová vlákna lpějí na povrchu orgánů, na sliznicích či serózách, nebo jsou zakotvena přímo v intersticiu tkání
        - Vznikají tak povlaky = **fibrinové nálety**
        - Při větší akumulaci fibrinu (zejm. na sliznicích) = **pablány (pseudomembrány)**

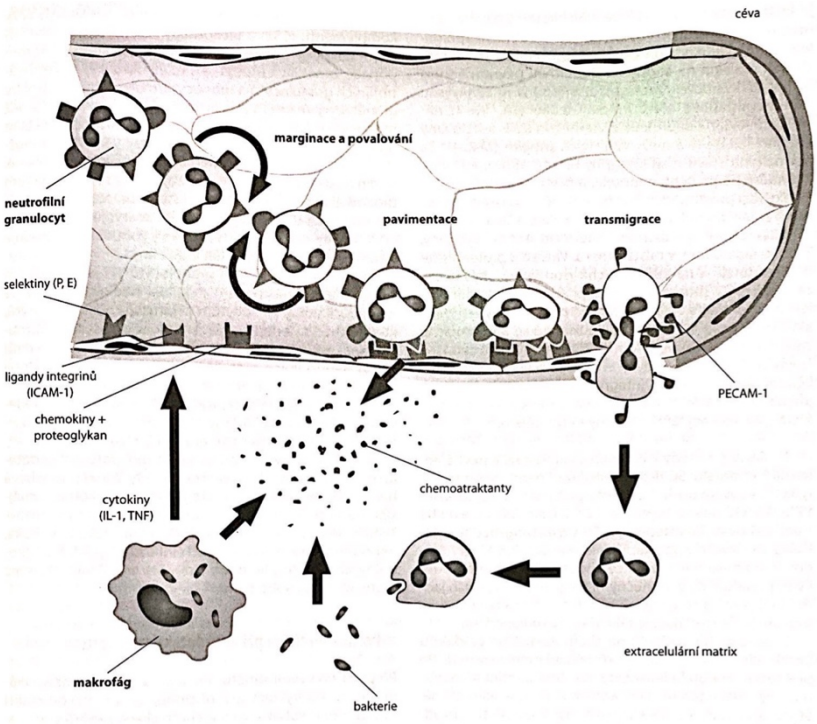
- **Lymfatické cévy** ve zvýšené míře odvádějí intersticiální tekutinu spolu s buněčným detritem (buňky účastnící se zánětlivé reakce), případně i mikroby
    - Při intenzivním zánětu mohou vykazovat znaky zánětu = **lymfangitida**
    - V lymfatických uzlinách vzniká reakce na antigenní stimuly – reaktivní hyperplázie = **tzv. prostá lymfadenitida**, v případě přestupu virulentních bakterií/ mikrobů do uzlin i **hnisavá/ nekrotizující lymfadenitida**

Migrace leukocytů

- Vícekrokový proces
    - 1) *adheze* leukocytů k endoteliálním buňkám
    - 2) průnik přes cévní stěnu = *transmigrace*
    - 3) *chemotaxe* do míst zánětu

- Podílejí se na ní **adhezivní molekuly** a **cytokiny**
- Při zpomalení krevního toku v zánětlivém ložisku rychleji proudí *erytrocyty* (axiální koncentrace)
    - Větší *leukocyty* se pohybují pomaleji – dostávají se na periferii krevního proudu (přicházejí do přímého kontaktu s endotelem) = **marginace** leukocytů
- Nejprve se leukocyty po endotelu převalují = tzv. **pavimentují** (angl. *pavement* = chodník)
    - Následně exprimují receptory a jejich ligandy na endoteliích cév i na leukocytech (působení aktivačních cytokinů)
        - Dojde k zastavení pohybu v krevním proudu a tedy k pevnější vazbě na endotel = **adheze**
        - Exprese adhezivních molekul je posilována cytokiny

- V pavimentaci a adhezi se uplatňují rodiny **adhezivních proteinů** (*selektiny, integriny*) a jejich molekulární protějšek (ligandy)



Obr. 4-1. Základní reakce při iniciaci nespecifického zánětu (v tomto příkladu zánětu hnisavého). Na přítomnost vyvolávajícího stimulu ve tkáni (zde bakterií) reagují tkáňové makrofágy. Prostřednictvím cytokinů, zejména IL-1 a TNF indukují změny v průsvitu a průtoku krve cévami a chemoatrakci leukocytů (u bakteriálního zánětu monocytů a neutrofilních granulocytů). Bílé krvinky se v krevním proudu dostávají na periferii, povalují se v krevním toku, marginují a pomocí selektinů vystavených na endoteliích se zastavují. Leukocyty jsou aktivovány chemokiny (vázanými na proteoglykany) ke zvýšení afinity integrinů na svých membránách a přichytí se k endotelu. Endotelie jsou rovněž stimulovány k vystavení ligandů integrinů, např. ICAM-1 (adheze). Následným krokem je přeskupení cytoskeletu buněk zabezpečujících zánětlivou odezvu, změna jejich tvaru a transmigrace. Podílí se na tom několik dalších adhezivních molekul – adhezivní molekula endoteliálních buněk PECAM-1 (CD31) a imunoglobuliny. Po překročení endotelu leukocyty perforují bazální membránu cévy kolagenázami a vstoupí do extravaskulární tkáně po chemotaktickém

- **Selektiny** – receptory leukocytů a endoteliálních buněk
  - *E-selektin* – endoteliální bň.
  - *P-selektin* – endotelie, trombocyty
  - *L-selektin* – leukocyty
  - Interakce selektinů s jejich ligandy má **nízkou afinitu**, snadno se naruší (rychle slábne)
  - Jejich prostřednictvím je umožněno zpomalení průtoku leukocytů a rozpoznání adhezivních molekul na endotelu
- **Integriny** – zajišťují definitivní pevnou adhezi leukocytů k endotelu
  - = transmembránové glykoproteiny leukocytů
  - Např. LFA-1, Mac-1
  - Za normálního stavu mají nízkou afinitu k ligandům na endoteliích (neváží se na ně)
  - Při aktivaci chemokiny se změní vlastnosti a vzniká **pevná vazba** leukocytů k endotelu

- **Chemokiny** = *chemoreaktivní cytokiny*
  - Váží se k endotelu a na jeho povrchu jsou ve vysokých koncentracích
  - Pavimentující leukocyty se setkávají s *chemokiny* -> aktivují se a *integriny* membrán leukocytů se konformačně změní na vysoce afinitní formu
  - Některé **cytokiny (IL-1, TNF)** aktivují endotelie ke zvýšené expresi ligandů leukocytárních *integrinů*
    - Jako ligand slouží zejména tzv. **intercelulární adhezivní molekula-1 (ICAM-1)** – spojuje leukocytární integriny s endotelem
- Leukocyty se tedy v krevním toku zastaví a pevně adherují k endotelu
  - Spojení integrinů s ligandy vyšle signály, které přeskupují uspořádání cytoskeletu leukocytů -> pevná vazba + aktivní *transmigrace* přes stěnu cév
  - **Transmigrace** se odehrává především v postkapilárních venulách (maximální retrakce endoteliálních buněk)
  - Jádro i cytoplazma leukocytů se dočasně nitkovitě zaškrcují = ***leukodiapedéza***
- Leukocyty transmigrují po chemotaktickém gradientu v extravaskulárním prostředí
  - Po překročení endotelu leukocyty perforují BM cévy a vstoupí do extravaskulární tkáně
  - Stěna cévy většinou nebývá poškozena, ale mohou být při silném stimulu
    - Může vést až ke vzniku trombů v zánětem postižených cévách
    - Aktivace koagulačních faktorů se následně může projevit i jinde než v místě zánětu (nejtěžší případy – *DIC* – *diseminovaná intravaskulární koagulace*)
- Většina leukocytů následně migruje edematózním mezibuněčným prostorem k místu maximálního chemotaktického stimulu a hromadí se zde
  - **Zánětlivá infiltrace** (*zánětlivá celulizace*) = akumulace leukocytů ve tkáni
  - **Chemotaxi** leukocytů zabezpečují chemoatraktanty (produkty bakterií, cytokiny – chemokiny, složky komplementu (C5a) a leukotrieny)
    - Nejintenzivnější chemotaktický účinek mají pyogenní bakterie
  - **Neutrofilní granulocyty** reagují na spouštěcí chemokiny rychleji než monocyty, na místo zánětu se dostávají ve velkém množství, avšak mají krátkou životnost
    - Před rozpadem propadají dystrofické retentivní steatóze -> zbarvuje exsudát do žluté barvy = **hnisavý/ purulentní exsudát** („hnis“)
  - Příliv monocytů vrcholí za 1-2 dny, monocyty se zde transformují do makrofágů
- Kromě leukocytů se při těžším stupni porušení endotelu se do tkáně mohou dostávat i **erytrocyty** = *zánět s hemoragickým charakterem*
  - Vždy známkou závažnějšího poškození cév a těžšího průběhu zánětu
  - Typické u virových infekcí (chřipka), u některých bakteriálních infekcí (např. mor – *Yersinia pestis*)

Poškození tkání při exsudativním zánětu

- Při prudším vývoji zánětu dochází často k poškození tkání
- U **subakutních a chronických zánětů** s protrahovanou eliminací vyvolávající příčiny bývá takové poškození *intenzivnější*
- V případě, že se fagocytující buňky setkají s látkami, které nelze snadno natrávit
  - Např. imunitní komplexy v bazálních membránách cévních stěn nebo glomerulů
    - Vzniká silná reakce s uvolněním velkého množství enzymů do extracelulárního prostředí – může mít nekrotizující účinky
  - Fagocytované látky mohou poškodit membrány fagolyzozomů a způsobit uvolnění jejich obsahu s lytickými následky okolní tkáně

Neutrofily a makrofágy

Společné znaky

- Rozpoznání mikroorganismů nebo poškozených a nekrotických buněk či tkání aktivuje **neutrofily**
- Cizorodá částice je rozpoznána a přichycena k membráně fagocytu, který kolem ní vytvoří výběžky (*pseudopodia*) – vzniká tzv. **fagozom**
- Na fagocytóze se podílejí **manózové receptory**
    - Manózový receptor *makrofágů* – **lektin**
        - Váží terminální rezidua glykoproteinů a glykolipidů mikrobů obsahující manózu a fukózu (charakteristické složky stěny mikrobů)
- Účinnost fagocytózy je posílena **opsonizací**
    - Hlavní opsoniny – imunoglobuliny, rozpadový produkt aktivace komplementu C3b a lektiny
- Fagozom splyne s lyzozomem a vyvine se tak **fagolyzozom**
    - Obsah lyzozomu se uvolní do této vakuoly a enzymy tak degradují fagocytovaný materiál
    - Může nastat uvolnění enzymů i do ECT prostoru (narušení okolních buněk)
- Konečným krokem eliminace infekce nebo nekrotické tkáně je intracelulární destrukce mikrobů a rozpadlých buněk
    - Zprostředkováno ROS, reaktivními sloučeninami dusíku (NO) a lyzozomálními enzymy
- Neutrofilní leukocyty a monocyty/makrofágy obsahují granula s enzymy a mikrobicidními proteiny
    - Granula se liší od lyzozomů
    - Fagozomy s pohlceným materiálem mohou s těmito granuly splývat (podobně jako s lyzozomy)
    - Granula ale mohou také podstoupit exocytózu (**degranulace** buněk) = obsah granul se uvolňuje do ECT prostředí
- Při působení aktivních enzymů v ECT prostředí vznikne sekundární poškození tkání -> poškození vlastní tkáně v rámci zánětlivé reakce vyvolá další vlnu zánětlivé odpovědi

Neutrofily

- Liší se od histiocytů morfologií a tím, že ve tkáni **neproliferují**
- Jejich účast na zánětlivé reakci závisí na přílivu „čerstvých sil“ z krevního oběhu (resp. na produkci v kostní dřeni)
- Funkce : uvolnění degranulačních enzymů a mikrofagocytóza cizorodých částic
- Vytvářejí extracelulární formace – tzv. **NETy**
    - = extracelulární „sítě“ neutrofilů
      (tzv. *traps* = lapače)
    - Trojrozměrné uspořádání
    - Jsou to mikrobicidní látky vytvářející se v místě infekce
    - Jejich aktivita vede přímo k **usmrcení patogenů** a nepřímý dopad v prevenci šíření bakterií za hranici vstupu do těla
    - Strukturu NETů mohou poškodit nebo narušit mikrobiální *DNázy*
        - Kmeny bakterií vybavené DNázami jsou silněji patogenní než kmeny, které ji nemají

Histiocyty (makrofágy)

- Zahájení průběhu zánětu (včetně hojení)
- Mají schopnost **fagocytózy**, zabíjení a eliminace mikroorganismů nebo fagocytózy neživých částic (např. uhlík, cizích těles ve tkání, nekrotických nebo apoptoticky se rozpadajících buněk)
- Uplatňují se při rozvoji *akutního* i *chronického* zánětu
- Přispívají k zánětlivé odpovědi **produkcí cytokinů** a **růstových faktorů**
- **Tkáňové makrofágy**
    - V játrech – *Kupfferovy buňky*
    - V plicích – *alveolární makrofágy*
    - V mozku – *mikroglie*
    - V kostech – *osteoklasty*
- Četné jsou zejména **v lymfatických uzlinách, v thymu** a **ve slezině (RES)**
    - V lymfatických uzlinách jsou **fixní** a **volné**
        - *Volné* – akumulují se v sinusech uzlin (tzv. *sinusová histiocytóza*) –
- Doplňují se z progenitorových buněk kostní dřeně, které se diferencují v **monocyty**
    - Monocyty vstupují do krve, migrují do míst zánětlivé reakce a transformují se zde v makrofágy
    - Krátká životnost monocytů (1 den)
    - Po vstupu do tkání však mohou jako makrofágy perzistovat měsíce až roky
- Aktivace histiocytů – 2 hlavní cesty :
    - ***Klasická cesta***
        - Makrofágy jsou aktivovány mikroby a jejich produkty prostřednictvím *IFN-γ*
        - = **M1 makrofágy (prozánětlivé)**
        - Produkují ROS, NO a posiluje se aktivita jejich lyzozomálních enzymů
    - ***Alternativní cesta***
        - **= M2 makrofágy (protizánětlivé)**
        - Jsou spouštěny IL-4 a IL-13
        - Posiluje reparativní procesy

        - Tvoří růstové faktory podporující proliferací cév a fibroblastů a produkci kolagenu
        - Nejsou aktivně mikrobicidní
- Makrofágy jsou schopné mikroby usmrcovat a degradovat jejich komponenty a také degradovat opotřebené nebo odumřelé buňky organismu („*úklidová reakce*“)
    - Mohou materiál degradovat nebo jej **střádat ve své cytoplazmě**
        - Fagocytóza neutrálních lipidů – *pěnité buňky*
        - Fagocytóza myelinu – *zrnéčkové buňky*
        - Fagocytóza železa (hemosiderin) – *siderofágy*
        - Fagocytóza uhlíku – *koniofágy*

- Signály omezující další rozvoj zánětlivé reakce :
    - Změna metabolické dráhy *kys. arachidonové*
    - Dojde k přesmyku z tvorby **prozánětlivých** *leukotrienů* na **protizánětlivé** *lipoxiny*
    - Z makrofágů a dalších buněk se uvolní **protizánětlivé cytokiny (IL-10, TNFβ)**
- Když zánětlivý stimul přestane působit, makrofágy postupně z tkáně vymizí, odumřou nebo jsou drénovány lymfatickými cévami do lymfatických uzlin

Antigen prezentující buňky (APC) – dendritické buňky
- Schopné zachytit a zpracovat antigeny, které prezentují na hlavním histokompatibilním komplexu T-lymfocytům
- Heterogenní skupina buněk lišící se tkáňovým umístěním, detailními funkcemi a reakcí na různé stimuly
- **Langerhansovy buňky** epidermis
    - Při zánětlivých reakcích kůže
    - Mohou transformovat v nádorové onemocnění typu histiocytózy z Langerhansových buněk

Lymfocyty
- Buňky *adaptivní imunity*
- Podílejí se na **udržování zánětlivé reakce** a na její **intenzitě**
- Mohou se uplatnit u některých zánětů primárně *akutních* (zejm. virových, autoimunitních)
    - Často jsou ale hlavní složkou zánětlivé infiltrace u *zánětů subakutních* a *chronických*
- V zánětlivé odpovědi se váží na **perivaskulární oblast** (plášťovité infiltráty kolem cév)
    - Typické u *virových encefalitid*
    - Jinde se lymfocyty váží na určité kompartmenty tkáně (v případě virových nebo autoimunitních *hepatitid* na portální pole, u orchitidy v intersticiu)

- **B-lymfocyty**
    - Transformují se na **plazmatické** a **paměťové** buňky
        - Zabezpečují dlouhodobou kontrolu před potenciální recidivou infekce nebo jejím novým výskytem
    - Výskyt *plazmatických buněk* se s délkou průběhu zánětlivé reakce zvyšuje
    - Často podléhají regresivním změnám v podobě vzniku cytoplazmatických **Russelových tělísek**

- **T-lymfocyty**
    - Významná role při aktivaci histiocytů
    - **CD4+ T lymfocyty** – podporují zánět sekrecí cytokinů a ovlivňují povahu zánětlivé reakce
        - Zesilují časnou zánětlivou odpověď
    - **CD8+ T lymfocyty** (*cytotoxické* T lymfocyty)
        - Nezbytné pro obranu proti intracelulárním patogenům (viry, bakterie) a proti poškozeným vlastním buňkám organismu
        - Zásadní při ochraně organismu proti nádorovým elementům
        - Po rozpoznání antigenu se aktivují a usmrcují infikované buňky
        - Reakce na transplantované tkáně (spolu s CD4+ a B lymfocyty)

- **NK buňky**
    - Patří mezi *cytotoxické lymfocyty*
    - Buňky *vrozené imunity*
    - Reagují **rychle** na patogeny
    - Prostřednictvím cytotoxických granul zabíjejí buňky infikované viry, detekují nádorové buňky a kontrolují časná stádia vývoje nádorů
    - NK-buňky trvale dozorují nad ostatními buňkami

Eozinofily a žírné buňky
- Podílejí se na **alergických zánětech**, imunitních reakcích spojených s produkcí **IgE** a u chorob vyvolaných **parazity**
- Někdy se přítomnost v exsudátu nepodaří objasnit = tzv. **idiopatické eozinofilní záněty**
    - Např. eozinofilní ezofagitida, eozinofilní kolitida

- *Eozinofily*
    - Cytoplazmatická granula obsahující vysoce aktivní látky (hlavní bazický protein, kationtový protein eozinofilů, neurotoxin eozinofilů, peroxidáza)
    - Jsou zdrojem ROS, prostanoidů, leukotrienů, metaloproteináz a cytokinů (TNF, TGFβ, IL-6)
    - Reagují na přítomnost *alergenů*
    - **Zvyšují peremabilitu cév**, aktivují nervová zakončení, způsobují kontrakci hladké svaloviny a její hypertrofii, silně poškozují endoteliální výstelku
    - Jsou toxické pro *parazity*

- *Žírné buňky (heparinocyty)*
    - Jsou rozptýlené v pojivových tkáních
    - Podílejí se na akutním i chronickém zánětu
    - Vznikají z prekurzorových buněk kostní dřeně
    - Jsou podobné bazofilům
    - Mají na svém povrchu receptor Fc-εR1 – váže se s vysokou afinitou k Fc fragmentu **IgE**
        - Navázání IgE na žírné buňky způsobí jejich degranulaci a uvolnění mediátorů zánětů – histaminu a prostaglandinů
        - Rozvíjí se akutní zánětlivá reakce, která může mít i těžký průběh (*anafylaktický šok*)

Proliferativní a reparativní složka zánětu

- Zásadní fenomén zabezpečující hojení a celkově i přežití organismu
- 2 cesty:
    - **Regenerace tkáně** – hl. tkáně s rychlou obnovou buněk
    - **Reparativní mechanismy** – tvorba granulační tkáně a následného jizvení
- Vznik granulační tkáně je indukována 1) novotvorbou cév (*angiogeneze*) a 2) *proliferací fibroblastů* a myofibroblastů
    - Jakmile je defenzivní složka zánětu na ústupu, pozvolna ustává i proliferace kapilár a fibroblastů
    - Fibroblasty dále produkují mezibuněčnou matrix
    - Vazivo postupně kondenzuje, přibývá kolagenních vláken a *granulační tkáň* se postupně mění v **jizvu**

- Proliferativní složka je závislá na přítomnosti **fibrinu v exsudátu**
    - Pokud je exsudát na fibrin *chudý* nebo je fibrin odstraněn enzymy leukocytů (fibrinolýza), pak je proliferativní složka minimální
        - Zánět se hojí pozvolným snižování exsudativní složky zánětu a **regenerací**
    - Pokud je fibrinu v exsudátu *hodně* a není odstraňován fibrinolýzou, indukuje proliferativní formu zánětu – rozvíjí se **organizace fibrinu**
        - Fibrinová vlákna napomáhají hojení a stimulují vznik a rozvoj granulační tkáně

- **Granulační tkáň** – označení podle vzhledu na spodině chronických defektů (vředů) na kůži, kde proliferující kapiláry tvoří drobné uzlíky (*granula*)
    - Je součástí proliferativní fáze zánětu kdekoliv v těle (pouze ji nepozorujeme jako granulace)
    - Např. serózní dutiny – vznik adhezí (*srůstů*)

Odchylky

Perzistence agens
- Zánět nemusí být vždy zakončen eliminací etiologického agens
- V některých případech se infekční agens může dostávat do zevního prostředí a infikovat další jedince = **bacilonosičství/ vironosičství**
    - *Bacilonosičství* – např. tyfus (typhus abdominalis), tuberkulóza
    - *Vironosičství* – např. hepatitida B či C

Patologické imunitní reakce
- *Alergie* na různé antigeny
- *Vznik imunokomplexů*
    - Nemusejí se z těla eliminovat, naopak se mohou ve tkáních ukládat a vést k různým typům imunokomplexových nemocí (např. vaskulitidy)
- *Autoimunitní choroby* – imunita proti vlastním antigenům

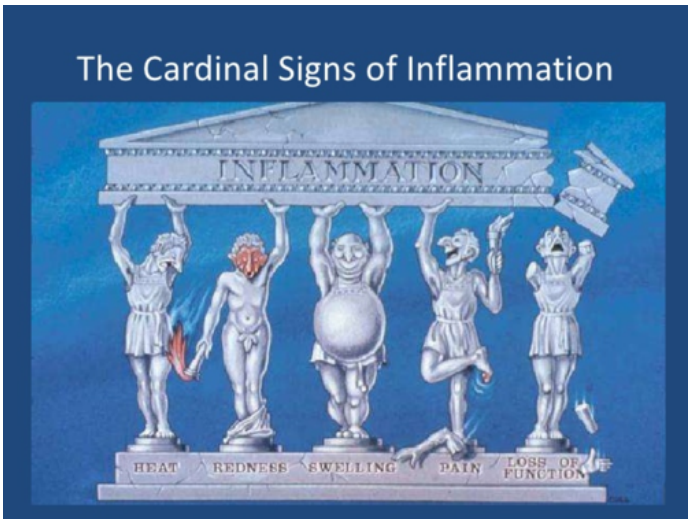
Imunodeficience
- Příliš slabá reaktivita organismu zvyšuje náchylnost k různým infekčním onemocněním
- Často způsobena *sníženým počtem leukocytů* při nízké produkci leukocytů v kostní dřeni nebo lymfatické tkáni
- Vznik :

- Podávání imunosupresivních léků (např. po transplantacích)
- Léčba zhoubných nádorů (cytostatika)
- *Získaná* imunodeficience – **AIDS** (syndrom získané imunodeficience)

28. Makroskopické projevy zánětu & systémové projevy zánětlivé reakce

Makroskopické projevy

- **Celsovy znaky** :
  - **Rubor = zarudnutí**
    - Vzniká překrvením vlivem peristaltické *hyperémie*
    - Aktivní hyperémie – sytě červená barva
  - **Calor = zvýšení teploty**
    - Souvisí s *překrvením* a intenzivnějším přívodem krve (lokální změny)
    - Celkové zvýšení teploty – systémově produkované zánětlivé mediátory (ovlivňují hypothalamická centra termoregulace)
  - **Tumor = zduření**
    - Způsobeno *exsudací* tekutin z cév
    - Podkladem je přítomnost exsudátu a infiltrátu
  - **Dolor = bolestivost**
    - Vlivem dráždění nervových zakončení zánětlivými *mediátory* v postižené tkáni
  - **Functio laesa = porucha funkce** postižené tkáně
    - **Zhoršení** funkce (např. ikterus při hepatitidě)
    - Někdy může být funkce patologicky **zvýšena** (např. hypertyreóza z vyplavování tyroxinu do oběhu)



- Jednotlivé znaky se neuplatňují vždy stejnou měrou – existují **odchylky** (nejsou přítomny všechny Celsovy znaky nebo je nelze přímo zjistit)
  - Např. *tonzilitida* (zánět patrových tonzil)
    - Překrvení, zduření, bolestivost, (zvýšení teploty nelze naměřit)
  - Např. *hepatitida*
    - Dominuje poškození funkce
    - Nevyznačuje se výraznějším překrvením, ani zvýšenou teplotou ve tkáni či edémem, ani bolestivostí

Systémové projevy

- Reakce **imunitního systému**
  - První krok při rozvoji zánětu je rozpoznání agens pomocí *APC*
  - Charakter antigenní stimulace rozhoduje, které další buňky se budou na zánětlivé reakci podílet
  - Antigeny jsou předávány *imunokompententním buňkám*
  - Reakce **v lymfatických uzlinách, slezině** :
    - Aktivace zárodečných center lymfatických folikulů – stimulace diferenciace *plazmatických buněk* -> systémová protilátková odpověď organismu
    - Diferencují se také *paměťové buňky*
    - Imunitní reakcí jsou stimulované také T-lymfocyty
    - Část buněk imunitního systému recirkuluje a usídlí se v dalších lymfatických uzlinách
    - **Akutní zánět** – místní lymfatické uzliny reagují zvětšením a bolestivostí
      - Hyperplázie lymfatické tkáně – ***akutní prostá lymfadenitida***
    - V těžkých případech se do lymfatického systému nemusí dostávat pouze antigeny, ale i virulentní mikroorganismy (viry, bakterie)
      - Mohou se v uzlinách pomnožovat a vyvolávat hnisavou reakci
    - **Virové infekce** – zvětšení parakortexu (nodulární či difúzní hyperplázie) – převládají T lymfocyty

Celková reakce organismu

- Při zánětu se silnějším lokálním stimulem se rozvíjí také *celková reakce organismu*
- Imunitní systém je aktivován ke zvýšené produkci a vyplavování leukocytů do periferní krve = **leukocytóza**
    - Vzniká zpočátku z akcelerovaného uvolňování buněk z kostní dřeně
    - **„Posun doleva"** = leukocytóza s vyplavováním méně zralých neutrofilů („**tyče**") – nad 7%
- Další stimulace infekcí indukuje **zvýšenou proliferaci myeloidních prekurzorů** (granulocyty – *granulocytární kolonie stimulující faktor* = G-CSF)
- **Bakteriální** záněty
    - Zvýšení počtu neutrofilů v krvi = **neutrofilie**
    - Normální koncentrace – 1,5-6,5 . 10^9/l
    - Stoupá až na hodnotu 20 . 10^9/l (někdy i více)
    - Může doprovázet i vznik infarktů či jiných forem nekrózy, u některých zhoubných nádorů
- **Virové** infekce
    - Stoupá počet cirkulujících lymfocytů = **lymfocytóza**
- **Parazitární** onemocnění
    - Stoupá počet eozinofilů = **eozinofilie**
- U některých infekčních onemocnění naopak vzniká snížený počet leukocytů = **leukocytopenie**
    - Typicky tyfus, rickettsiové infekce, malárie

- **Reakce akutní fáze**
    - = reakce na vyplavované **cytokiny**, jejichž tvorba je vyvolána bakteriálními produkty
    - Vyznačuje se rozvojem horečky, nechutenstvím, únavou, spavostí, tachykardií, zvýšeným krevním tlakem atd.
    - Mediátory systémové reakce – **TNF, IL-1, IL-6** a další cytokiny a interferony
    - **Proteiny akutní fáze**
        - Jsou produkované zejména játry
        - **C-reaktivní protein (CRP)** – výrazně zvýšen při bakteriálních infekcích
        - **Sérový amyloid A (SAA)** – virové infekce, rychlý nástup
        - **Fibrinogen**
        - **Prokalcitonin** – není jasná funkce, ale je to biochemický marker zánětu a sepse
        - **Hepcidin** – snižuje vstřebávání železa ze střeva a uvolňování železa z makrofágů
          - inhibiční vazba na feroportin
          -> *anémie z chronických chorob*

- *CRP* a *SAA* se váží na stěny mikrobů a mohou působit jako **opsoniny** a vázat komplement
- *Fibrinogen* se váže na erytrocyty a vede k jejich agregaci -> **zvýšená sedimentace** (shluky erytrocytů sedimentují rychleji)
- Tvorba proteinů akutní fáze je stimulovaná zánětlivými cytokiny
    - Při dlouhodové zánětlivé stimulaci se může z nadprodukce SAA rozvinout *AA amyloidóza*

- **Horečka** je vyvolána **pyrogeny**
    - Bakteriální produkty účinkují jako **exogenní pyrogeny**
    - Stimulují se také leukocyty k produkci IL-1 a TNF, které přispívají k rozvoji horečky = **endogenní pyrogeny**
    - Pyrogeny zvyšují produkci *cyklooxygenáz*, které konvertují kys. arachidonovou na **prostaglandiny** (zejména PGE_2)
    - Zvýšení teploty je vyvolány prostaglandiny produkovanými buňkami cév a perivaskulárních prostor v hypothalamu (přenastavení termoregulačního centra na vyšší tělesnou teplotu)
- Bývá také **omezeno pocení** v důsledku redistribuce průtoku krve se snížením prokrvením kůže a zvýšením krevního průtoku v hlubších tkáních
    - Snižují se tak ztráty tepla kůží
    - Přidružuje se *zimnice, třesavka*
- **Nechutenství, spavost a únava** se rozvíjejí na podkladě působení cytokinů na mozková centra

- Nepřiměřená systémová zánětlivá odpověď organismu na přítomnost infekce vedoucí k život ohrožujícímu stavu = **sepse**
    - Dostává se velké množství virulentních bakterií a jejich produktů do krve – indukují tzv. *cytokinovou bouři* = produkce velkého množství zánětlivých cytokinů (zejm. IL-1, TNF)
    - Může dospět k aktivaci koagulační kaskády s rozvojem DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), ke vzniku *hypotenze* a šoku
    - Tzv. **septický šok**
        - *Hypoperfúze* orgánů, *hypoxémie*, selhávání orgánů (až multiorgánové selhání)
        - Akutní selhávání ledvin
        - Selhání plicních funkcí – rozvoj difúzního alveolárního poškození – klinicky ARDS
        - Encefalopatie
        - Poruchy perfuze GIT (hl. střev) se zvýšenou permeabilitou pro bakterie -> až vznik ileu a vředů
        - Akutní pankreatitida, akalkulózní cholecystitida, poruchy jater
        - **MODS** = **syndrom multiorgánové dysfunkce**

Typy zánětu

- Z pohledu časového vývoje :
  - A) *akutní*
  - B) *subakutní*
  - C) *chronický*

- Podle typu zánětlivé odpovědi :
  - 1) *nespecifický*
  - 11) *specifický*

- Podle převažujícího typu složek zánětu :
  - 1) *exsudativní*
  - 2) *proliferativní*

Akutní zánět
- Je definován časovým ohraničením trvání na **3 týdny**
- Jakmile zánět přetrvává déle (prodloužené nebo komplikované hojení) *do 6 týdnů* = **zánět subakutní**

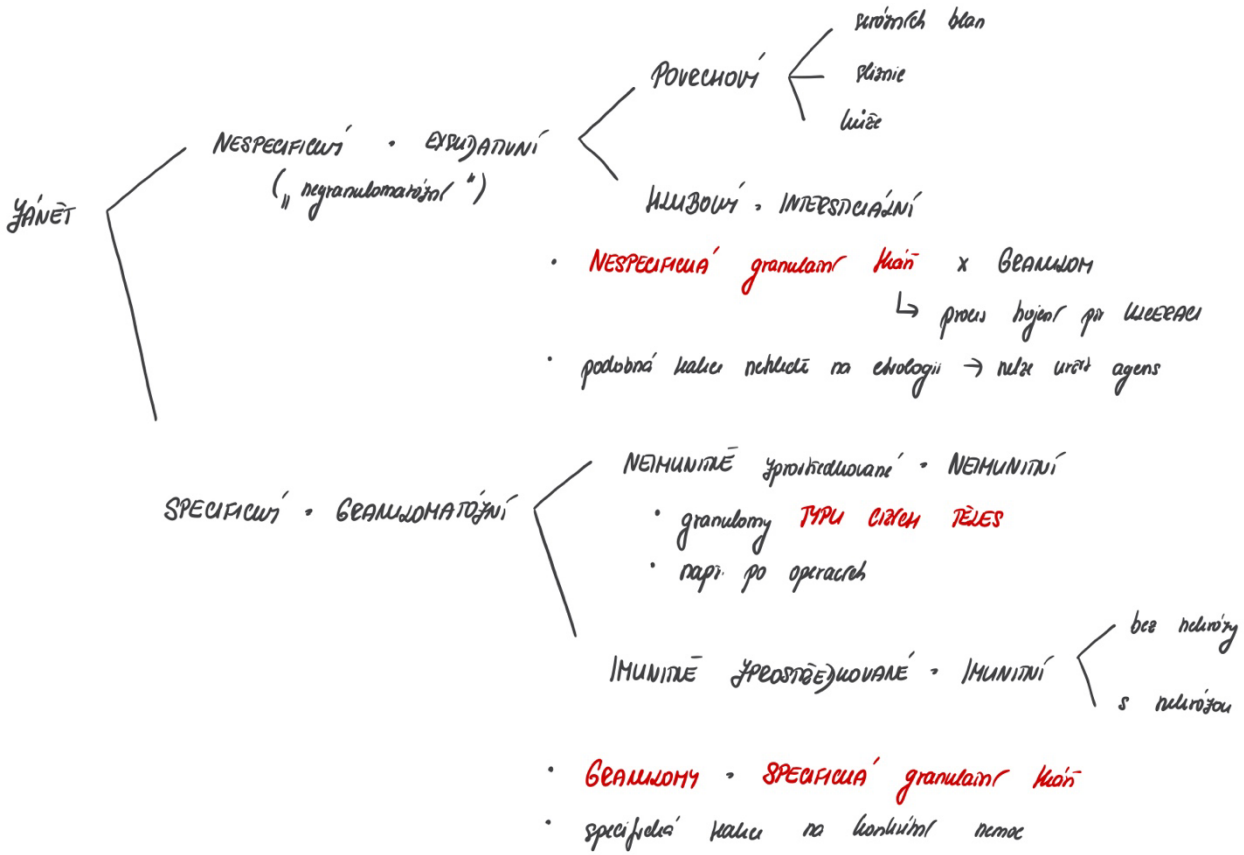
Chronický zánět
- Přesahuje **6 týdenní průběh**
- Výjimky :
  - *Chronická hepatitida*
  - *Chronická bronchitida* – pokud má exsudativní zánět bronchiální sliznice po 3 měsíce v roce, a to ve 2 po sobě následujících letech

Nespecifický zánět
- Je stereotypní, evolucí vyvinutá uniformní reakce vyšších živočichů směřující k protilátkovému zajištění obrany (zejména vůči infekčním agens či jinému následkům jiného poškození)
- Morfologicky uniformní odezva na extrémně široké spektrum příčin

Specifický zánět
- Má vyvolávající infekční příčiny i příčiny z oblasti neinfekčního spektra úzké
- Imunitní projevy a morfologický obraz specifického zánětu se zásadně liší od zánětu nespecifického
- Dominuje od samého počátku zánětlivé reakce histiocytární odpověď, která je posilovaná pomocnými T lymfocyty
- Je nejčastěji charakterizovaná vznikem tzv. *granulomu* = **granulomatózní zánět**
- IV. typ hypersenzitivní reakce

29. Formy nespecifického zánětu

Patomorfologické rozdělení zánětu :



Exsudativní zánět

- Nespecifická zánětlivá reakce navazující na alterativní změny (poškození, změna ve tkáni)
- Podle charakteru exsudátu :
  - **1) Serózní zánět**
    - Typický *vodnatý exsudát*
    - Pokud na sliznicích s hlenotvornými buňkami, může dojít ke zvýšené sekreci hlenu -> tzv. **katarální zánět**
  - **2) Fibrinózní zánět**
    - Přítomnost velkého množství *fibrinogenu*, který se v extravaskulárním prostoru sráží na fibrin
  - **3) Hnisavý zánět**
    - Dominantní zastoupení *neutrofilů*
    - Před svým rozpadem prodělávají dystrofickou steatózu – nažloutlá barva
  - **4) Gangrenózní zánět**
    - Typický *nekrotizací* tkáně a *infekcí* anaerobními bakteriemi
  - **5) Lymfocytární zánět (nehnisavý)**
    - Charakteristický převažujícími *lymfocyty* v infiltrátu, případně *plazmatickými buňkami* = **lymfoplazmocytární zánět**
    - Typický u virových nebo autoimunitních onemocnění

- Stupeň alterativních změn tkání je nejnižší u *serózního* zánětu, popř. katarálního, nejvyšší je u *hnisavých* a *gangrenózních* zánětů

- Dle rozsahu exsudace :
  - **Povrchový zánět**
    - Na serózních blanách (pleurální, perikardiální, peritoneální), na měkkých mozkových plenách, na kůži a na sliznicích
  - **Hluboký (intersticiální) zánět**
    - Exsudát proniká do tkání
    - Čistě intersticiální v myokardu, játrech, mozku a v dalších orgánech

  - Např. plicní parenchym (rozdělení zánětů v plicích):
    - *Povrchový zánět* – exsudace do alveolů
    - *Intersticiální zánět* – exsudace do alveolárních sept

  - Povrchové záněty mohou v záněty intersticiální sekundárně přecházet – např. při ***bronchopneumonii***
    - Hnisavý zánět v alveolech může být tak masivní, že dojde k destrukci plíce a vznikne plicní absces (intersticiální z.)
    - x *Lobární pneumonie* – fibrinózní zánět !
    - *Klinika*: kašel (suchý, pak vlhký), dušnost, horečka, únava, bolest při nádechu na zádech (bazálně), poslechový nález, leukocytóza, zvýšené CRP a prokalcitonin, RTG – zastínění
    - Hojení : vstřebání exsudátu – *ad integrum*
  - Intersticiální záněty mohou mít i komponentu zánětu povrchového – např. ***meningoencefalitidy*** (na meningách zánět povrchový, v mozku intersticiální)



1) Serózní zánět

- **Vodnatá** hojná exsudace tekutiny
  - Exudát je **chudý na fibrin** – je velmi řídký
- Typická **malá alterativní složka** zánětu (většinou deskvamace buněk výstelky serózních blan nebo sliznice)
  - Na sliznicích, které produkují hlen, může být exsudát obohacen o hlen a má pak vazká charakter = ***katarální zánět***
- **Proliferační komponenta** je **minimální**
  - Díky nízkému stupni alterace a malé příměsi fibrinu
  - Obvykle se hojí *ad integrum* (úplné zahojení)

Povrchový zánět

- Příklady : exém, herpes, katarální bronchopneumonie
- Hojení : úbytek exsudace, reepitelizace

Kůže

- Klasická podoba – **puchýř** či **vícečetné puchýřky** (vezikuly)
- Při infekci *herpes simplex* nastává serózní zánět s tvorbou intraepidermálních vezikul
  - Nejčastěji na rtu = **opar**
- Serózní tekutina proniká do epidermis, tekutina se hromadí intraepidermálně
- Pokud dojde k sekundární infekci, může se obsah puchýře měnit v hnisavý = ***pustulózní zánět***
- Hojení :
  - Puchýř se hojí vstřebáním tekutiny a regenerací epitelu

Na sliznicích

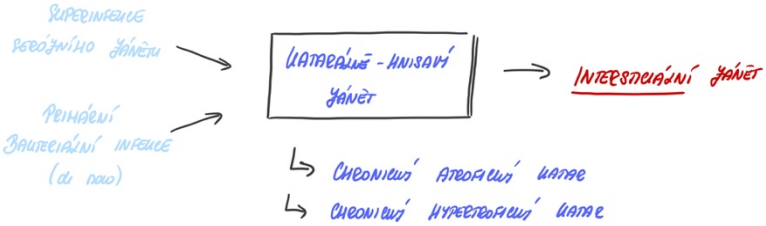
- Charakterizován **překrvením** a následnou **vodnatou exsudací**
- Příklad – **rinitida (rýma)**
  - Nejprve velké množství tekutého exsudátu, postupně dochází k obohacování exsudátu o hlen a serózní exsudace se mění na *seromucinózní* či *mucinózní*
  - Nakonec i hlenová sekrece ustává
- Katarální zánět na sliznicích může být komplikován bakteriální superinfekcí (např. při *rýmě, bronchitidě*)
  - Charakter zánětu se v důsledku přítomnosti neutrofilů a makrofágů mění na ***katarálně hnisavý zánět***
- Povrchové epiteli deskvamují a mohou vznikat drobné povrchové eroze = **katarální vřídky**
- Hojení :
  - *Zmírňování exsudace*
  - *Regenerace* epitelu
  - Při pomalejším průběhu zánětu a silnější alterativní složce může nastat různý stupeň proliferativních změn :
    - *Zesílení sliznice* = ***hypertrofický katarální zánět*** (např. horní cesty dýchací – nosní dutina, paranazální dutiny)
    - *Polypózní vyklenutí* sliznice = tzv. **zánětlivé polypy**
    - Při ústupu zánětu se novotvořené vazivo mění v *jizevnaté*, nakonec sliznice atrofuje = tzv. ***atrofický zánět*** (např. atrofická *rinitida*, chronická atrofická *bronchitida*)

Na serózních blanách

- Typická **akumulace exsudátu v dutinách**
- Dle lokalizace : serózní *pleuritida*, serózní *perikarditida*, serózní *pankreatitida* či *meningitida*
- Exsudát se od transudátu liší příměsí bílkovin, **fibrinu je málo**
- Pokud je příměs fibrinu větší, jsou na povrchu seróz patrné šedobílé povlaky = *nálety fibrinu*
  - = ***zánět serofibrinózní***
- Povrch serózy je mírně překrvený, zarudlý se ztrátou lesku
- Mohou vystupovat erytrocyty z cév a exsudát jimi může být zakalen = ***zánět serózně hemoragický***
- Mikroskopicky :
  - Edém stromatu
  - Překrvení cév
  - Deskvamace výstelky, na povrchu tenká vrstva fibrinu
  - Podíl zánětlivých buněk v infiltrátu je nízký
- Hojení :
  - Postupné uhasínání exsudace a regenerace buněčné výstelky
  - Malé množství fibrinu je odstraněno fibrinolýzou
  - *Serofibrinózní záněty* – může fibrin indukovat malé množství granulační tkáně -> mírné ztluštění serózní blány, případně vznik adhezí

Intersticiální zánět

- **Zánětlivý edém**, který není následován dalšími komplikacemi
- Příklad : **kopřivkový pupen** (*pomphus*) kůže
  - Alergická reakce na alergen, který cirkuluje v krvi
- V rozvoji se uplatňuje stimulace dermálních žírných buněk prostřednictvím **imunoglobulinu IgE**
  - Žírné buňky uvolňují mediátory (*histamin*), které vedou ke zvýšení permeability cév a k serózní exsudaci do intersticia – alergická reakce 1. typu
  - Imunokomplexová utrikariální vaskulitida na podkladě reakce IgG a IgM, spolu s aktivací složek komplementu a s vazbou na antigen lokalizovaný přímo ve tkáni – 3. typ hypersenzitivní reakce
- Makroskopicky :
  - Mírně vyvýšená, ostře ohraničená ložiskovitá léze různých tvarů a velikostí, růžové nebo rudé barvy
  - Intenzivně svědí



2) Fibrinózní zánět

- Charakterizovaný exsudátem s výraznou příměsí **fibrinogenu**, který se v místě exsudátu sráží na **fibrin**
- Makroskopicky :
  - Různě rozsáhlé **povlaky**
    - Silnější vrstva – šedobílá barva (tzv. *fibrinové nálety*)
    - Pokud dochází k nekróze slizničního krytu, je defekt kryt různě silnou vrstvou fibrinu = **pablána** (*pseudomembrána*)

- Exsudaci **fibrinogenu** často předchází serózní exsudát
  - Přítomnost *fibrinu* v exsudátu indukuje proliferativní složku zánětu (organizaci fibrinu) se vznikem **granulační tkáně**
  - Výsledkem je **jizvení** nebo vznik srůstů

<u>Na sliznicích a v kůži</u>

- = **pablánový (pseudomembranózní) zánět**
- Podle míry alterace (poškození povrchových struktur kůže či sliznic) rozdělujeme pablánový zánět na:

a) **Krupózní zánět** (povrchový, superficiální)
  - **Mírná alterativní složka** (pouze poškození povrchového epitelu)
  - Vzniká především <u>na sliznicích dýchacích cest</u>
  - Na **patrových tonzilách** se může rozvinout **pablánová tonzilitida** v rámci infekční mononukleózy vyvolané *virem Epstein-Barrové* (EBV) – **pablánová angína**
    - Tonzily bývají pokryté šedobílou pablánou, povrch zpravidla nekrvácí
    - Většina exsudátu zakotvena v povrchovém epitelu
    - Povrchový epitel může být poškozen, ale buňky jsou nahrazovány regenerací
    - Zánětlivá celulizace je mírná (lymfocyty, makrofágy)
    - <u>Hojení</u> : fibrinolýza, odloupnutí pablány, regenerace epitelu

  - Krupózní pneumonie (lobární, fibrinózní)
    - Postihuje výstelku distálních dýchacích cest, alveolů
    - Typicky u pacientů středních let, z čistého zdraví
    - *Povrchový zánět* – exsudace do nitra alveolů
    - Nejčastěji vyvolaná bakterií *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok)
    - Začíná rychle se rozvíjejícím zánětlivým edémem plic, který <u>postihuje celý lalok plic</u>, někdy i celou plíci (plicní křídlo) = **lobární pneumonie (alární)**
    - Záhy nastupuje exsudace fibrinu -> může vést k respiračnímu selhávání (omezuje průtok krve v alveolárních septech -> nárůst rezistence -> pravostranné srdeční selhání)
    - <u>Makroskopicky</u> :
      - Plicní tkáň červená a prosáklá
      - Při větším množství fibrinu -> šedorůžová barva, tkáň je tuhá (tzv. **hepatizace** – konzistence podobná játrům) – v této fázi tzv. ***šedá hepatizace***, po několika dnech se průtok krve obnovuje = ***červená hepatizace***
      - Vstup makrofágů do tkáně – fibrinolýza
      - Pokud se fibrin rozpustí a lymfatickou drenáží a vykašláváním se jeho zbytky dostanou z alveolů pryč – **vyhojení** *ad integrum*
      - Pokud však fibrin zůstane v alveolech -> vznik *granulační tkáně* -> <u>zánik alveolů</u>
      - Granulační tkáň se mění v *jizevnatou tkáň*
      -> při větším rozsahu je plíce masivně tuhá = **karnifikace**
      -> plíce je funkčně trvale oslabena nebo dokonce vyřazena (častěji pouze lokální karnifikace)
    - <u>Hojení</u> :
      - Zánětlivý edém
      - Červená hepatizace
      - Šedá hepatizace
      - Rezoluce/ karnifikace

b) **Difterický zánět** (pseudomembranózní)
- Dochází k **většímu poškození** (k nekróze) slizničního krytu
- **Pablána je zakotvena hlouběji** ve stromatu sliznice, případně kůže
  - Nelze ji snadno sloupnout, pokud ano – dochází ke krvácení
- Hlavní komplikací je rozvoj **ulcerózního zánětu** (po stržení pablány) s možností *krvácení*, se *superinfekcí* vředu dalšími mikroorganismy a s *mechanickými komplikacemi* spojenými s odloučením pablány (např. udušení v případě vdechnutí stržené pablány u difterie dýchacích cest)
- **Na kůži** může být vyvolán např. termickými změnami (popálení) postihující epidermis a horní korium
- **Na sliznicích** – pablánový zánět sliznice tlustého střeva, (dříve záškrt = difterie)
  - V tlustém střevě = **pablánová** (*pseudomembranózní*) **kolitida**
    - U pacientů léčených širokospektrými ATB
    - Život ohrožující stav
  - Při infekčním původu = **dyzentérie** (infekce různými druhy *Shigel, Entamoeba histolytica*)
  - Pseudomembanózní kolitida je běžným onemocněním (nejčastěji vyvolané bakterií *Clostridium difficile*)
  - Může vznikat i na podkladě chemických vlivů (např. při urémii) = **uremická kolitida**
  - **Difterie** – postižen oropharynx, při progresi i larynx
    - Uvolněné pablány mohou být vdechnuty -> udušení (záškrt)
- Po odloučení (exfoliaci) pablány se objevují různě hluboké defekty sliznice = **ulcerace**
- <u>Hojení</u> :

    - Kombinace regenerace sliznic + případně regenerace hlubších defektů (vředů) granulační tkání
- U fibrinózně-ulcerózních zánětech střeva je jizvení nevýrazné (nevede k vyššímu stupni fibrotizace)
- V kůži se však hojí granulacemi a jizvením -> hluboké defekty kůže (hypetrofické jizvy)

c) Příškvarový (escharotický, nekrotický) **zánět**

- **Hluboce nekrotizující zánět** kůže (příškvar) nebo sliznic
- Stupeň **alterace** kůže a sliznic je **netěžší**
- Nejčastěji po *poleptání sliznice* agresivními chemikáliemi/ *popálení kůže*
- Jsou postiženy struktury dutiny ústní, rty, jícen a další orgány GIT
- Hojení :
    - Novotvorba *granulační tkáně* a *jizvení* (pokud dotyčný přežije)
    - Jizevnaté struktury mohou mít funkční dopad (až těžká stenóza jícnu)

Na serózních blanách

- Alterací povrchové výstelky serózních dutin nebo mening, bazální membrána zůstává intaktní
- Např. **v perikardiální dutině** (*fibrinózní perikarditida*)
    - Typicky nad rozsáhlejším IM
    - Fibrin na perikardu tvoří nálety, které postupně splývají
    - V důsledku vzájemného tření je povrch perikardu nerovný a třásnitý
        - V perikardiální dutině se tento jev přirovnává k **chlupatému** nebo **klkatému srdci** = *cor hirsutum* nebo *cor villosum*
    - Makroskopicky :
        - Překrvení, edém stromatu
        - Deskvamující mezotel
        - Narůstající vrstva fibrinu
    - Mikroskopicky :
        - Na periferii – fibriozní exsudace
    - Příčina :
        - Infarkt myokardu
        - Po operacích
        - Urémie
    - Hojení : vazivové adheze
    - Obrázek (mikro + makro) – fibrinózní exsudát, tvorba ložisek (nespecifická granulační tkáň)
    - Oba listy perikardu mohou být odděleny serózní tekutinou (její množství může být malé nebo se postupně vstřebává) = *suchý fibrinózní zánět* (***pericarditis sicca***)
    - Fibrin na obou listech perikardu vyvolává poslechové třecí šelesty (dýchacími pohyby vzniká obdobný fenomén na pleuře při fibrinózní pleuritidě)
    - Neinfekční fibrinózní perikarditida – zánět navazující na proběhlý IM = tzv. ***pericarditis epistenocardiaca***
        - Bolest za sternem – stenokardie
- Pokud se přidá větší množství neutrofilů, je exsudát zabarven do žluta (**hnis**) = *zánět fibrinózně hnisavý*
    - Vzniká při bakteriální infekci – např. při pneumonii (proces se šíří z plicního parenchymu na pleuru)
    - Vzniká také na mozkových plenách při bakteriálních meningitidách (např. *streptococcus pneumoniae*)

- Hojení :
    - Závisí na množství fibrinu
    - **Malé** množství **fibrinu** – může se rozpustit *fibrinolýzou* a být vstřebán makrofágy
    - **Větší** množství **fibrinu** – tvorba *granulační tkáně*, která do fibrinu prorůstá
    - Pokud se listy serózní blány pokryté fibrinem přímo nedotýkají, může vzniknout jen vazivové **ztluštění** parietálního a viscerálního listu
    - Pokud však byly slepeny fibrinovými nálety, pak granulační tkáň proroste fibrinový exsudát z obou stran a nakonec spojí oba listy – vytvoří se **srůsty** (*adheze*)
        - **V peritoneální dutině** – srůsty mezi střevními kličkami nebo mezi střevem a parietálním peritoneem omentem a dalšími orgány
            - Příčiny: hnisavá *appendicitida*, *pankreatitida* (na základě perforace – vředy), *cholecystitida*, po operacích

        -> může omezovat peristaltiku střev
        -> může vézt k mechanickému zaškrcení střeva pruhovitým srůstem = ***tzv. strangulace*** (-> ileus)
        -> může vést ke sterilitě (u žen)
        - **V pleurální dutině** mohou srůsty dráždit nervová zakončení interkostálních nervů -> bolest
        - **Na meningách** mohou komplikovat průtok mozkomíšního moku z komor do subarachnoideálního prostoru nebo vstřebávání likvoru do Pacchiniho granulací – může se rozvinout *hydrocefalus*
        - **V perikardu** dlouhodobě může docházet k **obliteraci** (tj. zaniknutí), vytvoří se silnější vrstva vaziva, které brání fyziologické srdeční činnosti nebo i žilnímu návratu krve do srdce = ***pericarditis constrictiva***
        - U chronického zánětu perikardu, zejména po exsudativní tuberkulóze, může novotvořené vazivo navíc dystroficky kalcifikovat = tzv. **pancéřové srdce** (***pericarditis petrosa***)
    - V nejzazším případě může serózní dutina zcela zaniknout = **obliterovat** – *pericarditis* či *pleuritis obliterans*
        - Obvykle se obě možnosti kombinují

V intersticiu

- **Těžší stupeň alterace** tkání než u serózních zánětů, často s nekrotizací tkáně
- Je charakterizován směsí dystroficky změněné intersticiální tkáně s exsudací fibrinu = tzv. **fibrinoidní nekróza**

- **Revmatická horečka**
  - Je vyvolaná zkříženou imunitní reakcí proti tzv. M proteinům *streptococcus pyogenes* a vlastním antigenům těla (tzv. sterilní následek streptokokové infekce)
  - Postižení orgánů je systémové
  - Nejčastěji se projevuje na **srdci** = *revmatická endokarditida* až *pankreatitida*
  - Jsou postiženy **klouby** = migrující *polyartritida*
  - Zánět se projevuje i v měkkých tkáních v okolí šlach – vznikají tzv. **revmatické uzlíky (Aschoffův uzlík)**
    - Hojí se fibrotizací
  - U části pacientů bývá postižen taky **mozek** = tzv. *chorea minor syndenhami* (tanec svatého Víta)
  - Méně často **kožní léze** (*erythrema marginatum*)
  - Podstatou jsou dystrofické změny vaziva – prosáknutí, dezorganizace a rozpad kolagenních fibril a exsudace fibrinu (tzv. fibrinoidní změny vaziva)

- **Polyarteritis nodosa**
  - Méně časté onemocnění
  - **Imunokomplexové** onemocnění
  - U 1/3 případů má vztah k chronické hepatitidě B
  - Ve stěně arterií (malého až středního kalibru) se deponují imunokomplexy (tvořené HBs antigeny a protilátkami)
  - Nekrotizace intimy a médie – vznik *fibrinoidní nekrózy* spolu se zánětlivou celulizací v okolí cévy a její stěně
  - Cévní stěna je oslabena – vyvíjí se mnohočetné výdutě (**aneuryzmata**)
  - Často se vytvářejí **tromby**
  - Postiženy jsou **arterie ledvin, střeva**, někdy **jater** (ušetřeny bývají plicní cévy)
  - Hojení – *fibrotizace* stěny arterie

3) Hnisavý zánět

- = *purulentní/ supurativní zánět*
- Výrazné zastoupení **neutrofilních granulocytů** a **makrofágů** v exsudátu
  - Exsudát může mít hojnou serózní nebo fibrinózní složku (menší fibrinózní příměs)
  - Exsudát je tekutý až smetanově hustý
- Je nejčastěji vyvolán **bakteriální infekcí**
  - Silná hnisavá reakce je vyvolaná tzv. pyogenními bakteriemi (např. *streptococcus pyogenes*)
- Intersticiální hnisavý zánět :
  - 1) lokalizovaný a ohraničený = **absces**
  - 2) difúzní = **flegmóna**
    - Tendence k rychlejšímu šíření ve tkáních s nižším stupněm regresivních změn původních struktur než u abscesu
  - Od povrchových zánětů se liší **tendencí k nekrotizaci tkáně**

Povrchový zánět

Na kůži

- Vznikají **pustuly** = *hnisavé puchýřky* vyplněné žlutým zakaleným obsahem (hnisem)
  - **Intraepidermálně** – v epidermis
  - **Subepidermálně** – v koriu
  - Puchýř praskne -> hojení -> **krusty**
- Pustulózní zánět je častý zejména u dětí = **impetigo**
- Hnisavá **folikulitida** = zánět vlasového folikulu
- Může progredovat a vést k rozvoji abscesu – **furunkl** (vzniká roztavením vlasových folikulů)
- Může progredovat k rozvoji **karbunklu** (splynutí furunklů)
- Hojení :

Hnisavý exsudát se vyprazdňuje na povrch a léze se **hojí *ad integrum*** regenerací epitelu a zástavou hnisání

Na sliznicích

- Na sliznicích vystlaných hlenotvorným epitelem = **katarálně hnisavý zánět**
- Hnisavá exsudace je modifikovaná příměsí hlenu žluté barvy (málo fibrinu a hlenu)
- *Příčiny* : superinfekce serózního zánětu/ primární bakteriální infekce (*de novo*)
- *Komplikace* : intersticiální zánět
- *Formy* :
  - **Chronický atrofický katar**
  - **Chronický hypertrofický katar** (nasální polyp)
- Časté recidivy

- Katarálně hnisavý **zánět horních cest dýchacích** (často virové etiologie)
  - Pokud je hlenohnisavý exsudát drénován přirozeně průchodnými cestami -> hnisavá exsudace se hojí *ad integrum*
- Pokud se infekce šíří v dýchacích cestách do periferie – až do plicních sklípků -> **katarálně hnisavá bronchopneumonie**
  - Samostatná ložiska (zpočátku v bazích plic)
  - V alveolech se hromadí hnis (většinou s mírnou příměsí fibrinu)
  - Zánět se hojí *ad integrum*
  - Nejčastější hnisavý plicní zánět
- Někdy nastává progrese hnisavého zánětu do hlubších vrstev orgánu -> zánět typu *abscesu* nebo *flegmóny*
  - *Absces* – katarálně hnisavá prostatitida, která přejde v abscedující prostatitidu
  - *Flegmóna* – progrese superficiální katarální apendicitidy přes stádium ulcerózní až do flegmonózní peritonitidy

- I na sliznicích se může vytvořit **empyém** (uzavření odtoku hnisavého exsudátu z lumen či dutiny)
  - Např. paranazální dutiny, apendix, žlučník, vejcovody (pyosalpinx)
  - K uzavření může přispět edém orgánu, zhoustnutí hlenu
  - Vejcovody – může být způsobeno také adhezemi fimbrií
    KOMPLIKACE :
  - Je vždy **potenciálním rizikem !**
    - Obsahuje velké množství bakterií -> **sepse**
    - Při zvýšeném tlaku v dutině může ohrožovat orgán **rupturou** a vylitím obsahu do okolí !
- Hojení :
  - Odstranění infekčního agens, odstranění překážky v odtoku hnisu
  - Regenerace epitelu
  - Vyhasínání exsudace

- Těžší formy – kombinované hojení
  - Regenerace epitelu, tvorba granulační tkáně
- Mohou vznikat **pozánětlivé pseudoxanthomy**
  - Makrofágy fagocytující hnisavý exsudát bohatý na lipidy -> pěnité buňky (lipofágy)
  - Patrné např. ve stěně žlučníku a vejcovodů

<u>Na serózních blanách</u>

- Typický **hustým až vazkým exsudátem** nažloutlé barvy
- Může se zde organizovat fibrin -> **pseudoabsces**
- Život ohrožující stav
- Hnisavý exsudát se hromadí v preformovaných dutinách = **empyém**
  - Může se vyskytovat v serózních dutinách
    - Pleurální dutina = ***empyema thoracis***
    - Empyém pohrudniční dutiny = ***difúzní hnisavá peritonitida***
    - V mozkových obalech = ***hnisavá meningitida***
  - *Exsudát* – obsahuje buňky
  - *Transsudát* – neobsahuje buňky
- <u>Hojení</u> :
  - V závislosti na příčině
  - Exsudace vyhasíná
  - Fibrin prodělává fibrinolýzu
  - Mezotel regeneruje
  - Menší množství výpotku – restituce *ad integrum*
  - Častěji – proliferativní složka s ložiskovou organizací fibrinu = hojení **srůsty**
    - Lokalizovaný emypém = *empyema saccatum*
    - Např. v oblasti apendixu (srůsty kliček střeva kolem apendixu) = **periapendikální absces** (nejde ale o absces ! – nevzniká zde kolikvační nekróza s abscesovou dutinou)
    - Podobně – nahromadění hnisu mezi bránicí a játry = **subfrenický absces** (nejde o absces ! – ohraničená hnisavá peritonitida, empyém)
      - <u>Komplikace</u> hnisání v dutině břišní (projevují se systémové známky zánětu, riziko sepse)
- <u>Léčba</u> : **drenáž** hnisavého ložiska
- Komplikace: srůsty
- Otázka u zkoušky : *„Pacient po operaci apendixu – na seróze hnisavý exsudát, ale apendix je intaktní. Kde je problém*?“ Zánět (peritonitida) je jinde v peritoneu – více nahoře

<u>Intersticiální zánět</u>

- 2 základní formy : **absces** a **flegmóna**
  - Rozdíl hlavně v ohraničení a způsobu šíření zánětu
- Typický znak : **výrazné regresivní změny** postižených tkání (alternativní složka je extrémně vystupňovaná)
  - Veškeré tkáně zavzaté do abscesu zanikají v *kolikvační nekróze*
  - U flegmóny nemusí být kolikvační nekróza úplná – postihuje jen některé kompartmenty tkáně

Absces = *lokalizovaný hnisavý zánět*

- Je vyvolán zejména bakteriemi produkujícími plazmakoaglázu -> exsudát bohatý na fibrin
- *V centru* dochází k **hnisavé kolikvaci** (kolikvační typ nekrózy) po vystupňované infiltraci neutrofilů
  - Masivní uvolnění enzymů neutrofilů vede k totální **destrukci tkáně**
  - Platí pro měkké tkáně (játra, mozek), ale i pro kosti
  - Nerozpuštěné zbytky = tzv. *sekvestry*
- *Na periferii* se udržuje **fibrin** (ohraničení)
  - Nastává organizace fibrinu granulační tkání
  - = **ohraničení** abscesu tzv. pyogenní membránou
    - Zpočátku ji tvoří granulační tkáň -> fibrotizace -> vazivo - zpevnění stěny
- Rozpadem vysokomolekulárních produktů dochází k nasávání tekutiny z cév pyogenní membrány do nitra abscesu -> zvětšování abscesu
- Stěna abscesu podléhá tlakové atrofii / nekróze
  - Riziko **ruptury** a **provalení abscesu** !
  - Absces se může provalit až navenek mimo tělo
  - Komplikace ohrožují pacienta dalším rozsevem infekce
  - Hnisavá **píštěl** = otvor, kudy se hnis spontánně protlačil do okolí
- <u>Léčba</u> : nutná **<u>drenáž</u>** abscesu
  - Pak dojde ke zkolabování dutiny, slepení fibrinem a následné vyhojení jizvou
- <u>Hojení</u> :
  - **Zhojení jizvou** nastává <u>jen</u> u tkání, kde dutina zkolabovala
  - *U kostí či mozku* **zůstane vždy dutina**, ve které může pokračovat hnisavá exsudace (udržují se volné či vyplněné tekutinou)
    - V mozku je tkáň postižená abscesem bez náhrady ztracená
  - Zbytky neutrofilů v abscesu bývají resorbovány makrofágy, které se hromadí a vznikají **pozánětlivé pseudoxanthomy** (zřetelné kolem chronických abscesů)

Flegmóna = *neohraničený šířící se hnisavý zánět*

- V postižené části těla **se šíří do okolí** (někdy velmi rychle)
- Je vyvolaná bakteriemi produkujícími proteolytické enzymy umožňující prostup bakterií tkáněmi (*hyaluronidáza, fibrinolyzin*)
- Postižená tkáň vykazuje Celsovy znaky v maximální míře
  - Tkáň je silně překrvená (zarudlá, horká, bolestivá, výrazný edém)
- Proces **se rychle šíří** ve směru toku žilní krve a lymfy
- Rozvíjí se také *lymfangitida* a *lymfadenitida* (nejprve regionálních lymfatických uzlin, později i dalších uzlin)
- <u>Hojení</u> :
  - Ústup není následován novotvorbou granulační tkáně
  - Fibrin je eliminován fibrinolýzou (nevyvolává těžší stupeň jizvení)

KOMPLIKACE abscesu a flgemóny :

- V místě zánětu přechází bakterie do cirkulace – vznik **bakterémie** (bez systémové zánětlivé odpovědi) nebo **sepse**
  POJMY:
  - **Bakterémie** = přítomnost bakterií v krvi
  - **Sepse** = dochází ke klinickým příznakům (systémové odpovědi)
  - **Pyémie** = přítomnost infekčních trombů v krvi
- Zánět často přechází na lymfatické cévy a venuly
  - Hnisavá *lymfangitida* -> rozvoj sepse
  - *Flebitida* (zánět žil) -> je následována trombózou -> **tromboflebidita**
    - Bakterie pronikají do cév, což vede k poškození endotelu zánětem a vzniku trombů
    - Vznik trombů může mít i retrográdní cirkulační následky s *hemoragickou infarzací* (nekróza tkáně)
    - Infikované tromby (**pyémie**, septikopyémie) jsou křehké a snadno se mohou uvolňovat jako **emboly**, (což vede k další progresi zánětu)
    - Malé emboly -> nenastávají cirulační poruchy = **tzv. metastatické abscesy**
    - Větší emboly -> cirkulační následky (až infarkt) = **tzv. septický infarkt**
- Pyémie :
  - *Portální* – krev portálního řečiště
  - *Periferní* – žilní krev je přiváděna do plic
  - -> sekundární zánětlivé procesy především v játrech a plicích
  - *Centrální* pyémie – vzniká nejčastěji z infekční endokarditidy v levém srdci

4) Gangrenozni zánět

- **Vlhká gangréna** = nekróza modifikovaná infekcí aerobními mikroorganismy (často Proteus vulgaris, střevní bakterie)
- Gangrenózní zánět je vždy rozpadový, hluboký a může se rozvíjet progresí z hnisavého zánětu
- <u>Na kůži</u>
  - Povrchové dekubitální nekrózy -> mohou progredovat do gangrenózního rozpadu
- <u>Na sliznicích</u>
  - Zánět začíná v podobě **ulcerózního zánětu**
    - **Ulcerace** = nespecifická granulační tkáň – zasahuje do submukózy a níže
    - **x eroze** – zasahuje do sliznice
  - Např. ulceroflegmonózní apendicitida s tromboflebitidou žil mesoapendixu -> přechází v gangrenózní zánět – ulcerogangrenózní apendicitida
  - Kontaminace hnilobnými bakteriemi
  - Poškození tkání je rychlé -> intersticiální zánět
  - Vyskytuje se hlavně při imunodeficiencích
  - Např. NOMA (postižena hlavně tvářová oblast)
- <u>Na serózních blanách</u>
  - Např. **sterkorální peritonitida**
    - Střevní obsah se dostává do dutiny břišní (zpravidla perforace střeva)
    - Riziko sepse s toxémií (až smrt)
    - Nutná chirurgická intervence
    - Našedlá barva – podobné **urémii** (selhávání ledvin) + **posmrtným změnám!** (*otázka u zkoušky*)
- <u>Intersticiální zánět</u> – *apendicitida, cholecystitida*

- Vlhká gangréna může postihovat i nekrotizující nádory (karcinom tlustého střeva, karcinom děložního hrdla)
- Těžké poškození tkáně a poškození cév
- Na okrajích nekrózy reakce s fibrinózně hnisavým exsudátem
- Život ohrožující stav !

5) Nehnisavy zánět

- = **lymfocytární, lymdoplazmocytární**
- Zánětlivou odpověď zajišťují především <u>lymfocyty</u>, <u>makrofágy</u> a <u>plazmatické buňky</u>
- Není zde výrazná exsudace fibrinogenu
- Rozmanitá <u>*etiologie*</u>
  - *Infekce* – viry
  - *Alergické reakce* (eozinofily)
    - Eozinofilie – alergické reakce, parazitické infekce, léky
  - *Autoimunitní onemocnění*
  - *Reakce po transplantacích* orgánů
- **Exsudát** – serózní tekutina, dominuje zánětlivá infiltrace (silnější příměs lymfocytů, případně plazmatických buněk)
  - Serózní zánět – dominuje exsudace tekutin
  - Lymfocytární zánět – dominuje buněčný infiltrát

<u>Kůže</u>

- **Ekzémdermatitidy**
- Pestrá etiologie (kontaktní dermatitida, alergie atd.)
- V horní dermis – překrvení, zánětlivá infiltrace (celulizace)
- Makroskopicky :
  - Zčervenání (rubor)
  - Některé formy mohou být vystouplé nad povrch a mapovité
  - Chronická forma – hyperkeratotická kůže, zhrubělá a zbarvená do hnědé barvy (tzv. lichenifikace)

<u>Sliznice</u>

- Typický znak především virových infekcí a chronických zánětů
- Chřipkový zánět dýchacích cest
  - **Chřipková tracheitida**
    - Extrémní překrvení, edém a lymfocytární infiltrace
- **Chronická gastritida** v oblasti antra a pyloru
  - Infekce *Helicobacter pylori*

<u>Serózní blány</u>

- Při dlouhodobém zánětu např. v pleurální nebo perikardiální dutině, u autoimunitních onemocnění
- Virová **lymfocytární meningitida**
  - Způsobená např. virem klíšťové meningoencefalitidy
  - Někdy může dominovat zánět měkkých plen, jindy encefalitida
  - Zánětlivé buňky se dostávají do likvoru
  - Zánět odeznívá s ústupem infekce
  - Těžký průběh – hojení s adhezemi leptomening (exsudace fibrinu)
  - Meningeální příznaky

        - *Serózní* meningitida – čistý likvor
        - *Hnisavá* meningitida – zakalený

Intersticiální zánět

- V parenchymatózních orgánech
- Těžší forma zánětů – mohou orgány výrazně poškozovat
- Virový nebo autoimunitní původ
- Virová encefalitida, myokarditida, intersticiální pneumonie
- Virové **myokarditidy**
    - Kulatý tvar srdce
    - Intenzivní zánět
    - Destrukce kardiomyocytů, funkční dopady
    - Rozvoj akutní srdeční insuficience
    - Těžký průběh – hojení s jizvením myokardu a trvalými funkčními následky (chronická srdeční insuficience)
    - Může vzniknout po virové infekci (po neléčených stavech) -> dilatační kardiomyopatie – myokard je tenký -> funkční důsledky
- **Nefritida**
- **Hepatitida**
- Virové intersticiální **pneumonie**
    - Způsobené například *virem chřipky*
    - Akutní fáze – destruktivní proces typu *difúzního alveolárního poškození* (**DAD** = diffuse alveolar damage)
        - Klinická manifestace je **ARDS** = *acute respirátory distress syndrome* -> vede k respirační insuficienci až k selhání
    - Intersticiální zánět v alveolárních septech, dystrofické změny až nekróza pneumocytů a exsudace fibrinogenu do alveolů
    - Fibrin se mísí s nekrotickými pneumocyty a surfaktantem -> tendence adherovat ke stěně alveolů – vznik tzv. *hyalinních blanek*
    - Hojení :
        - Redukce zánětlivé celulizace a edému (může nastat restituce *ad integrum*)
        - Patologické hojení – fibroproduktivní zánět s rozvojem intersticiální plicní fibrózy s trvalým poškozením funkce plic
- **Sialoadenitida**
    - Infekce virem infekční parotitidy = **příušnice**
    - Glandula parotis je oboustranně zvětšená, tuhá a citlivá
    - Prosáklé intersticium, prostoupené lymfocytárním infiltrátem
- **Diabetes mellitus 1. typu**
    - Autoimunitně podméněné
    - Zánět Langerhansových ostrůvků -> destrukce β-buněk
- **Hashimotova autoimunitní tyreoiditida**
    - Štítná žláza prostoupena lymfocytárním a plazmacytárním infiltrátem
    - Destrukce folikulárních buněk -> uvolňování hormonu štítné žlázy do oběhu -> tyreotoxikóza
    - Rozvoj trvalé hypertyreózy
- Obdobně – **autoimunitní zánět exokrinních žláz** (slinné, slzné žlázy, pankreas) se selháním jejich funkce
    - ***Sjorgenův syndrom***
        - Xerostomie – sucho v ústech, nedostatečná tvorba slin
        - Xerophtalmie – nedostatečná tvorba slz
        - Sekundární malabsorpční syndrom – nedostatek pankreatických enzymů
        - Makroskopicky zvětšené žlázy, tužší, nebolestivé

Proliferativní zánět

- Dominantní znak je tvorba *granulační tkáně*, což nakonec vyústí v *jizvení* (fibrotizaci)
    - **Granulační tkáň** = nespecifická
    - **Granulom** = specifická granulační tkáň

- 3 stádia :
- 1) *reparativní fáze akutního zánětu*
    - Hojení s tvorbou granulační tkáně
    - Mohou to být povrchové exsudativní záněty (např. exsudativní pleuritida) nebo záněty hluboké (hojení ulcerózních zánětů, abscesu, flegmóny, hojení nehnisavých lymfocytárních intersticiálních zánětů – např. virové myokarditidy, hojení fibrinózního zánětu – fibroprodukce)
- 2) *reparativní fáze numerické atrofie*
    - Nezánětlivý úbytek parenchymu následován novotvorbou vaziva – rozvíjí se fibróza (skleróza) tkáně
    - Tzv. **nefroskleróza**
        - Na podkladě arteriosklerózy renálních cév se zánikem glomerulů
- 3) *primárně proliferativní záněty*
    - Obvykle chronický průběh
    - Dlouhodobě a latentně probíhá mírná exsudativní fáze, která je následována zřetelnou fibroproduktivní složkou
    - **Chronická cholecystitida**
        - Tzv. *kalkulózní cholecystitida*
        - Může končit fibroproduktivní cholecystitidou s atrofií sliznice a výraznou fibrózou stěny žlučníku
        - Akutní zánět – nemusí k němu dojít, někdy těžký hnisavý zánět, vzácně gangrenózní

30. Vývoj akutního zánětu

- **Akutní zánět** – časové ohraničení na 3 týdny
    - Jakmile zánět přetrvává déle = **zánět subakutní** (do 6 týdnů)
    - Trvání nad 6 týdnů = **chronický zánět**
- *Více viz předchozí otázka*

31. Chronický zánět

- **Chronický nespecifický zánět** nese často znaky zánětu proliferativního
- Trvá týdny, měsíce až roky
- Vzniká z mnoha příčin
    - Často **protrahované působení** vyvolávající příčiny akutního zánětu a neschopnost organismu se s nimi vypořádat
- Fenomény alterativní, exsudativní a proliferativní se vzájemně prolínají
    - **Hojení** bývá **protrahované** nebo narušené opakující se alterací a exsudací
- Pestřejší složení zánětlivé infiltrace tkání (granulocyty, makrofágy, lymfocyty, plazmatické buňky)
- **Tkáňová destrukce** z perzistence vyvolávající příčiny nebo ze samotné zánětlivé reakce
- Chronický zánět může plynule navazovat na akutní zánět, ale může začínat *asymptomaticky*, (až po delší době se projeví např. snížením funkce)
    - Většina chronických zánětů bývá *symptomatická*

Příčiny

Přetrvávající infekce

- Organismus není schopen eliminovat infekční agens
- Např. virové infekce typu *hepatitidy B a C*, mykotické infekce, parazitózy

Autoimunitní choroby

- Antigeny vlastních tkání navozují imunitní reakce, která se udržuje v bludném kruhu
- Vede k chronickému poškození tkání – např. *roztroušená skleróza*

Hypersenzitivní reakce

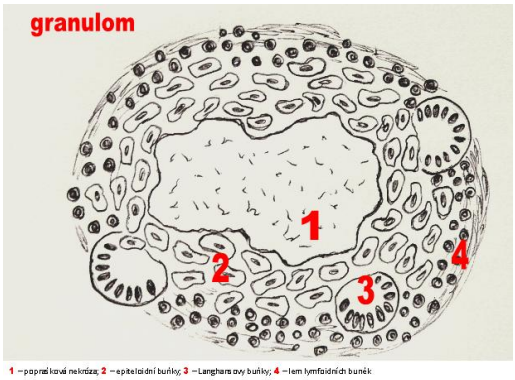
- Nepřiměřená imunitní odezva organismu
- Alergická onemocnění (exogenní příčiny) nebo z endogenních příčin – např. *ekzémdermatitidy, asthma bronchiale*
    - Znaky chronického zánětu, avšak často dochází k exacerbaci zánětu – opakované ataky demyelinizace při roztroušené skleróze nebo ataky astmatu

Dlouhodobá expozice toxickými látkami

- *Exogenní látky* :
    - **Ethanol**
        - Dlouhodobá konzumace způsobuje toxické poškození jater s následným zánětem (*alkoholická hepatitida*), v konečné fázi ústí ve fibrózu, která se postupně prohlubuje a vede k cirhóze
        - Jedna z příčin *chronické pankreatitidy*
    - **Mikroskopické částice** – např. **křemík**
        - Vdechování částeček křemíku vede k těžké plicní fibrotizaci = *silikóze*
- *Endogenní látky* :
    - **Dna** (*arthritis uratica*) – krystaly kyseliny močové v kloubech a měkkých tkáních způsobují chronickou zánětlivou reakci
        - Typicky opakovaná akutní exacerbace a ústup zánětlivé reakce

32. Specifický (granulomatózní) zánět

- = skupina zánětů s **charakteristickým morfologickým obrazem**, **patogenezí** a omezeným spektrem vyvolávajících **příčin**
- Často jsou doprovázeny vznikem **granulomů** (*proliferativní* forma specifického zánětu)
- Většinou probíhají *chronicky* (nad 6 týdnů)
- Alterativní složka specifických zánětů je <u>výrazná</u>



1 – popraskaná nekróza; 2 – epiteloidní buňky; 3 – Langhansovy buňky; 4 – lem lymfoidních buněk

Granulomatózní záněty :

- **Tuberkulóza** (*mycobacterium tuberculosis*)
- **Syfilis** (*treponema pallidum*)
- **Lepra** (*mycobacterium leprae, m. lepromatosis*)
- **Sarkoidóza** (nejistá příčina)

<u>Granulom</u>

- Jsou základním morfologickým znakem *proliferativního* specifického zánětu
- Šedé uzlíky okrouhlého tvaru (1-2 mm)
- Absence neovaskularizace (x *nespecifický proliferativní zánět*)
- <u>Mikroskopicky</u> :
  - Shluk hustě seskupených makrofágů s příměsí lymfocytů, zejména na periferii
  - Převážně Th1 lymfocyty, cytotoxické T lymfocyty, NK buňky a plazmatické buňky
  - Makrofágy mají nepravidelný tvar = **epiteloidní buňky**
  - Makrofágy jsou v uzlíku hustě seskupené, jejich tvar do sebe vzájemně zapadá
  - V granulomech se vyskytují mnohojaderná histiocytární syncytia = tzv. **obrovské mnohojaderné buňky**
    - Pokud jsou jádra na periferii cytoplazmy = **Langhansovy buňky**
      - Mívají jádra uspořádaná do věnečku – „podkovovité buňky“
    - Granulomy z cizích těles – jádra jsou nepravidelně uspořádaná spíše v centru cytoplazmy = **buňky z cizích těles**

- **Granulomy imunitní**
  - Na podkladě *mikrobiálního původu*
  - Tuberkulóza + další granulomatózní záněty vyvolané tzv. atypickými mykobakteriemi
  - Lepra, mykózy, infekční sklerom (rhinoscleroma)
  - Terciální stádium syfilis (*gummata*)
  - Může se kombinovat granulomatózní zánět s hnisavým = **granulomatózně <u>hnisavý</u> zánět**
    - Typický např. pro některé bakteriální infekce přenášené ze zvířat na člověka (tzv. **antropozoonózy**) – mor, brucelóza, *nemoc z kočičího škrábnutí*

- **Granulomy z cizích těles** (neimunitní)
  - Na podkladě různých *neživých částic* (např. šití po operaci) – materiál bez antigenních vlastností
  - Mohou vznikat jako reakce na **endogenní částice** (např. keratin, krystaly cholesterolu, krystaly solí kyseliny močové) nebo na **exogenní materiály** (např. krystaly SiO_2, silikon, beryllium)
  - Může docházet až ke vzniku tumoru (Schlofferův tumor)
  - Obrovské vícejaderné ***buňky typu cizích těles***

- **Granulomy z nejistých nebo neznámých příčin**
  - Bez průkazu vitálních mirkoorganismů
  - Sarkoidóza
  - (Crohnova nemoc, granulomatózy s polyangiitidou)

Jak granulom vypadá ?

1) kaseózní nekróza
2) epiteloidní buňky
3) Langhansovy buňky
4) lymfocytární infiltrace

Patogeneze granulomu :

- **Hypersenzitivní reakce IV. typu** (není provázena tvorbou protilátek)
- Aktivace APC (*dendritické buňky, makrofágy*) a *Th1 lymfocytů* (helpery)
- Naivní *CD4+ T lymfocyty* rozpoznávají peptidy vystavené APC buňkami
  - Rozpoznání antigenů stimuluje T lymfocyty k produkci **IL-2**, který působí jako růstový faktor pro zpětnou stimulaci T lymfocytů a jejich diferenciaci na pomocné (Th1) lymfocyty
- *Th1 lymfocyty* začnou tvořit **IFN-γ**, který podporuje další <u>rozvoj Th1 lymfocytární odpovědi</u>

- Aktivuje *makrofágy*
- Makrofágy se seskupují, mění se na **epiteloidní buňky** a vytvářejí **granulom**
- Aktivované makrofágy exprimují větší množství molekul HLA II. třídy (usnadňuje prezentaci antigenů)
- *Makrofágy* samotné produkují **TNF, IL-1** a **chemokiny** -> podporují příliv monocytů z krevních cév do místa zánětu -> další zvětšování granulomu
- Makrofágy pod vlivem IFN-γ tvoří více **IL-12** (zpětnovazebně zesiluje Th1 odpověď)
- Pokud aktivace makrofágů trvá delší dobu a je intenzivní, pokračující zánět vede až k rozvoji kaseifikační nekrózy

- **Tuberkulóza** – tvorba epiteloidního granulomu indukovaná povrchovým glykolipidem bakterie = tzv. *cord factor*

- *Reaktivita* organismu *IV. typu* = tzv. **hypersenzitivní reakce opožděného typu**
  - Není bezprostřední/okamžitá (x *alergie*)
  - Tento typ odpovědi se v klinické praxi využívá např. jako test k posouzení reaktivity individua na tzv. *tuberkulin* (**tuberkulinový test**) = PDD (*purified protein derivative), Mantouxova reakce*
    - Dříve se pro aplikaci používal *tuberkulin* (produkt mykobakterií), dnes se používá PDD
    - PDD je antigen izolovaný z *Mycobacterium tuberculosis*
    - Většinou se používá pro zjištění **účinnosti očkování proti TBC** v dětském věku (ale od r. 2010 zrušení povinného očkování)
    - Častěji se používá při **diagnostice probíhající infekce**
  - Po injekci antigenu do dermis se u dříve senzibilizovaného jedince objevuje za 8-12 hod **zarudnutí a ztvrdnutí kůže v místě inokula**, (reakce vrcholí mezi 48-72 hod a pak zvolna ustupuje)
    - Průměr léze se po 48-72 hod změří a vyhodnotí
  - Mikroskopicky – akumulace zejm. CD4+ T lymfocytů a makrofágů kolem cév, v dermis vznikají perivaskulární infiltráty
  - Postupně na cytokiny reagují endotelie, které se nápadně zvětšují (hypertrofie endotelií)
  - V okolí cév je edém a exsudace fibrinu
  - K rozvoji granulomatózní zánětlivé reakce nedochází

Další vývoj granulomu :

- A) granulom může **fibrotizovat**, resp. **hyalinizovat**
  - Hyalinní vazivo pak často **dystroficky kalcifikuje** (*stabilizace* procesu a *hojení*)
  - Původní tkáň je v místě granulomu zánětem zničena
  - Může nastat splývání granulomů do větších celků, které se mohou také stabilizovat a měnit se v hyalinně jizevnaté vazivo a kalcifikovat
- B) **nekrotizace**
  - V případě specifického zánětu vyvolaného infekčními příčinami (zejm. *mycobacterium tuberculosis)* vznikají nekrózy často
  - Varianta koagulační nekrózy – tzv. **kaseifikační nekróza**
    - Je patrná makroskopicky svou žlutobílou až žlutou barvou a polotuhou až drolivou konzistencí hrudkovitého nebo vysychajícího taveného sýra
    - Mikroskopicky – tzv. poprašková nekróza
- C) kaseózní nekróza podléhá často **dystrofickému zvápenatění**
  - Útvar je pak pohmatně tuhý, okrouhlý nebo oválný a připomíná kamének
  - Kalcifikace ložisek v hilu plicním nebo v plicích samotných znamenala prakticky vždy prodělanou nebo floridně probíhající tuberkulózu
- D) **kolikvace** (změknutí a zkapalnění)
  - Působením hydrolytických enzymů makrofágů
  - Konzistence nekrózy se pak podobá hustému hnisu („tuberkulózní hnis“)
  - **Kolikvace kaseifikační nekrózy** přispívá k lokálnímu šíření infekce
  - Kolikvované hmoty způsobují zvýšený tlak – mohou se snadno provalit do okolí nebo do preformovaných struktur (bronchy, perikard apod.)
  - Např. při tuberkulóze obratlů a meziobratlových plotének se mohou vytvářet tzv. **studené abscesy**, které se provalují pod periost nebo pod ligamenta v okolí páteře či mezi fascie v okolí svalů
    - Vývoj není provázen lokálními projevy (překrvení, zvýšená teplota), nejsou provázeny celkovým septickým stavem
    - **Sběhlý absces** = studený absces, který se provalí cestou nejmenšího odporu do měkkých tkání
  - Perforací nekrotických ložisek navenek nebo do dutých orgánů či tkání = **píštěl**
    - Takto dochází k ***porogennímu šíření*** zánětu a infekce
    - V plicích se tímto způsobem šíří tuberkulózní ložiska bronchiální cestou, obdobně do pleurální dutiny
    - Do bronchů mohou perforovat i kolikvující lymfatické uzliny (tzv. *adenobronchiální píštěl*)
    - Renální TBC se může šířit močovými cestami do prostaty a do dalších částí mužského pohlavního ústrojí, u žen přechází na tubu
    - *Porogenní šíření* TBC je typické zejm. pro sekundární TBC

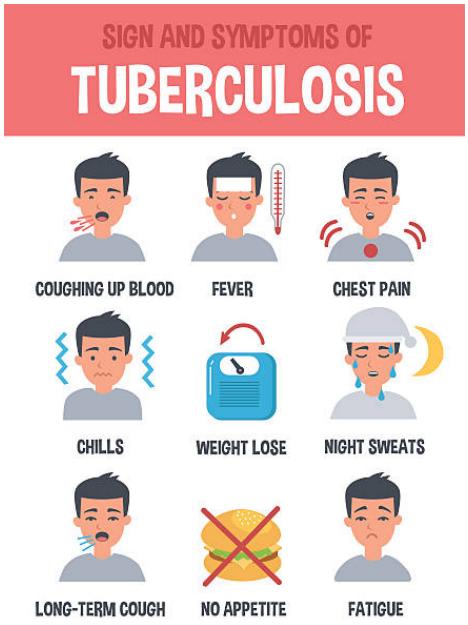
Exsudativní forma specifického zánětu

- Je typická exsudací tekutiny bohaté na fibrin = **serofibrinózní exsudát**
- Fibrin je v exsudátu hojný – tekutina je hustá
    - Někdy příměs erytrocytů = **hemoragický exsudát** (často u výpotků v rámci diseminace zhoubných nádorů)
- Účast zánětlivých buněk (lymfocyty, makrofágy)

Makrofágy u TBC = tzv. **Orthovy buňky**

33. Tuberkulóza

- = **specifický (granulomatózní) zánět**, jehož původcem je *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) (*Kochův bacil* – BK)
    - Acidorezistentní tyčinka, barvení dle *Ziehl-Neelsena* (těžko se prokazuje, kultivuje), PCR
    - Proniká dýchacím systémem - nejčastěji, (GITem, poraněním)
    - Patří do tzv. mycobacterium tuberculosis komplex



Epidemiologie

- Patří k nejčastějším příčinám úmrtí na infekční nemoc
- V ČR trvalý pokles incidence tuberkulózy (vakcinace)
- Tuberkulózou jsou postiženy **zejména muži** (70%)
- Většina nemocných jsou **dospělí pacienti** s *plicní formou* nemoci (90% případů) nebo s tuberkulózou plic v kombinaci s postižením dalších orgánů
- *Izolovaná tuberkulóza* periferních lymfatických uzlin se vyskytuje cca v 4% případů
- Problém současné doby : hrozící přenos nemoci od infikovaných a dosud neléčených osob na zdravou populaci, narůstající rezistence mykobakterií
- **Rizikové faktory** :
    - Starší pacienti
    - Imigranti
    - AIDS, DM, Hodgkinův lymfom, chronická onemocnění atd.

Vstupní brány infekce

- **Dýchací cesty**
    - Vdechnutí kapének obsahující bakterie s otevřenou tuberkulózou
- **GIT**
    - Požití kontaminované potravy (např. mléko infikovaných krav – M. bovis)
    - Primární postižení střeva
- **Přímý kontakt**
    - Profesionální nákazy (např. patologové při pitvě)
    - **Infekce poraněním**
- **Transplacentárně**
- **Prostřednictvím M buněk sliznic**
    - Přestup infekce např. z tonzil a rozvoj izolované krční tuberkulózní lymfadenopatie, aniž jsou postiženy plíce
- Pokud se pacient setká s infekcí *de novo*, nemusí se onemocnění vůbec projevit (přirozená imunitní reakce)
- Formy rozvoje tuberkulózy – primární a postprimární (sekundární)

Klinický obraz

- *Primární infekce* může probíhat **asymptomaticky**
    - Vzácně u dětí subfebrilie/ febrilie, nechutenství, únava
- *Postprimární tuberkulóza* může rovněž probíhat asymptomaticky nebo s potížemi podobnými chřipce
- Funkční symptomy :
    - Nápadná únava, pokles fyzické výkonnosti
    - Nechutenství
    - Hubnutí
    - Subfebrilie, febrilie

- Noční pocení
- Suchý, později produktivní kašel
- Mukoidní až mukopurulentní sputum
- + při diseminaci klinika dalších orgánů

- Alarmující příznak – **hemoptýza** !

Morfologické projevy

- Tendence k zesýrovatění (**kaseifikace, kaseózní nekróza**) a následné **kolikvaci** (po průniku polynukléárů, které uvolňují své proteolytické enzymy) nebo kalcifikaci

- Různý morfologický obraz :
- **1) Tuberkulózní uzlík (tuberkul) = granulom**
  - **= proliferativní forma**
  - Kulovité ložisko (1-2 mm) – připomíná jáhel = milium, miliární uzlík
  - Šedé, tvrdé (*tvrdý tuberkul*)
  - Žluté, měkké (*měkký tuberkul* – centrální kaseifikace)
  - Mikroskopicky : epiteloidní buňky, Langhansovy buňky, retikulinová vlákna, centrální kaseifikace, lem lymfoidních buněk
  - Centrálně může podléhat kaseifikační nekróze

- **2) Tuberkulózní exsudát**
  - **= exsudativní forma**
  - Podobný serofibrinóznímu exsudátu nespecifických zánětů
  - Malý počet buněk (makrofágy s fagocytovanými bakteriemi = **Orthovy buňky**, lymfocyty, polynukleáry)
  - Exsudát propadá kaseifikaci, který přechází na okolní tkáňové struktury
  - Na obvodu kaseózních hmot se často vyvíjí **specifická granulační tkáň**
    - Může se organizovat a opouzdřit kaseifikované ložisko
    - Bakterie mohou pronikat přes pouzdro do okolí, kde dochází ke kaseifikaci -> další lem specifické granulační tkáně -> opouzdření (opakuje se) = vznik **tuberkulomů**

  - **3)** Při kolikvaci se zkapalněné hmoty (tzv. tuberkulózní hnis) mohou provalit do sousední dutiny (bronchus, pleurální dutina apod.) = **akutní kaverna**
    - **Kaverna** = dutina obsahující nekrotickou tkáň
      - Může se provalit do bronchů a horních dýchacích cest (šíření GIT, šíření navenek)
    - Může se opouzdřit organizačním procesem, který přejde ve vazivo – vnitřní stěna se vyhladí a vzniká **chronická kaverna**
      - Okrouhlý tvar (na periferii specifická granulační tkáň – ohraničení)
      - Na jejím povrchu se udržují bakterie (tzv. Kochovy čočky)
      - Pokud zůstává spojení s chronickou kavernou a bronchem, dostávají se bakterie do sputa a jsou vykašlávány = ***otevřená tuberkulóza***
- **4) Kaseifikace**

Rozdělení tuberkulózy

Primární tuberkulóza

- *= dětský typ*
- Charakteristická pro **první setkání organismu** s infekcí (nejčastěji v dětství, vzácně v dospělosti)
- Vznik a rozvoj **primárního komplexu** (tj ložisko v místě vniknutí bakterií = primární infekt + ložiško v regionální lymfatické uzlině – *lymphadenitis* + *lymphangiitis*)
- **Inhalační vstup**
  - Mykobakterie se množí v plicích za nespecifické alveolitidy (serofibrinózní zánět)
  - Pak vzniká primární infekt (Ghonův infekt) – častěji v dolních lalocích plic
  - Alveolární makrofágy s pohlcenými mykobakteriemi se vracejí do alveolárních sept a lymfatiky se dostávají do hilových uzlin (vznik lymfadenitidy)
- **Perorální vstup**
  - Primární infekt v lymfadenoidní tkáni konečné části ilea, céka nebo appendixu (příslušné uzliny – mezenteriální) nebo v tonsila pharyngea (příslušné uzliny – submandibulární, hluboké krční)

- Další osud primárního infektu :
  - **Vyhojení** (90%)
    - Opouzdření vazivem, hyelinizace, ukládání antrakotického pigmentu, zahuštění, dystrofická kalcifikace
    - Může být v dospělosti zdrojem reinfekce
  - **Progrese** – další rozvoj

        - Především u osob se sníženou rezistencí

    - Šíření přímo z primárního komplexu (per continuitatem) nebo provalení sýrovitých hmot z primárního infektu či uzliny do bronchů a dále pyrogenní šíření
        - **Lymfogenní propagace** – šíří se do dalších uzlin, které se zvětší a tvoří pakety (jejich obsah se může provalit píštělemi navenek)
        - **Hematogenní propagace** – může navazovat na lymfogenní propagaci (via ductus thoracicus) nebo provalením do žíly

<u>Sekundární tuberkulóza</u>

- *= dospělý typ*
- Vzniká u osob, které **prodělali primární infekci**
- Charakterizuje ji již **vytvořený** (zhojený – jizva, kalcifikace) **primární komplex** a **orgánová tuberkulóza** (tj. postižení jednotlivých orgánů – plic, ledvin, kostí, kloubů, mozkových obalů – nejčastěji pouze jeden orgán)
- Především **pyrogenní šíření**
    - Nedochází k hematogennímu rozsevu a generalizaci
    - Může vést k závažným až smrtelným poškozením orgánů (poruchy dýchání, vylučování moče, krvácení – např. Russmussenovo aneurysma)
- Příčiny :
    - Opakovaná exogenní infekce, reaktivace infekce z primárního komplexu nebo jiných ložisek
- Zhojený primární komplex zanechal určitou **odolnost** (rezistenci, ale ne imunitu), která však může být snížena ve stáří (***senilní tuberkulóza***), tělesnými i duševními útrapami, podvýživou, špatnou hygienou, infekčními a metabolickými (*diabetes mellitus*) onemocněními
    - Snadno postihuje asteniky
- V postiženém orgánu vznikají **tuberkulózní ložiska**
    - Např. v plicní tkáni apikálně (x primární infekt – dolní části)
    - Kaseózní (může opouzdřit a zvápenatět)

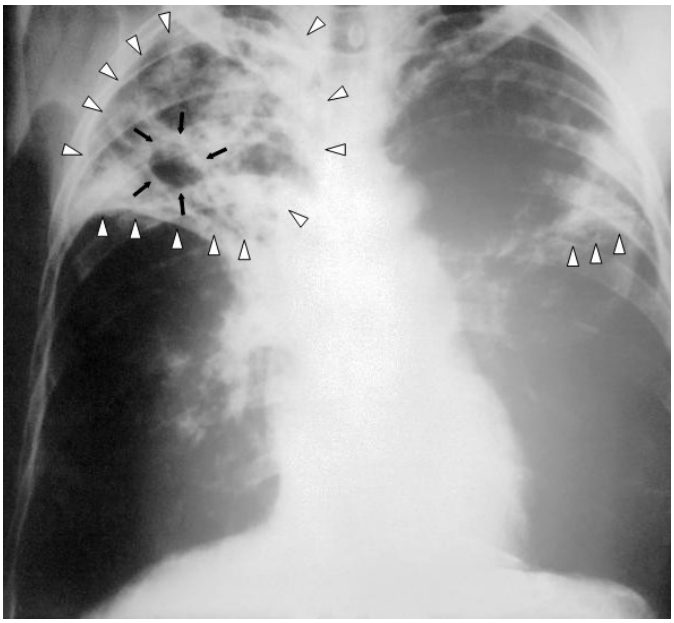
<u>Mimoplicní šíření tuberkulózy :</u>

- **Per continuitatem** = z plic do perikardové a pleurální dutiny
- **Pyrogenně** = z plíce do laryngu, do tenkého střeva (polykání sputa), z ledviny do močových cest, ascendentně do druhé ledviny, prostaty, nadvarlete
- **Lymfogenně** = do ostatních uzlin (např. krčních)
- **Hematogenně** = do ledvin, sleziny, jater, meningů, kůže, kostí a kloubů, genitálu atd.

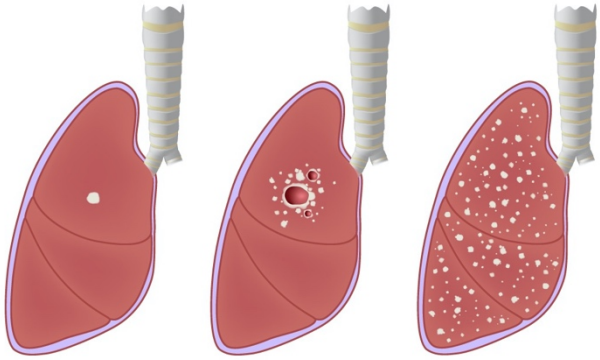
Patogeneze

- Infekce *mycobacterium tuberculosis* probíhá u téměř 95% infikovaných jedinců **bez klinických příznaků**
    - Stabilizuje se
- U zbylých 5% osob se onemocnění **klinicky rozvine**
- Patogeneze – **hypersenzitivní reakce IV. typu**
    - Agens se dostane do alveolů
    - Makrofágy fagocytují mykobakterie, ale nejsou schopny je zcela destruovat
    - Mykobakterie se množí v makrofázích (v cytoplazmě – vhodné prostředí)
    - Makrofágy exprimují epitopy a aktivují buněčnou imunitu (T lymfocyty)
        - Th_1 lymfocyty („helpery“) -> dále aktivují další makrofágy
    - Makrofágy se hromadí kolem místa infekce = utváření granulomu
        - Dojde k ohraničení infekce
        - Makrofágy produkují oxid dusný -> baktericidní účinky
    - Th_1 aktivují také CD8+ (cytotoxické) lymfocyty – likvidace infekčního agens
    - Ne vždy se organismu podaří zlikvidovat agens (mykobakterium jsou „shované“ v latentní fázi)
        - Projeví se ve stáří, při jiných onemocnění, při chemoterapii atd. = reaktivace tuberkulózy

- **Vnímavost vůči TBC**
    - Mění se s věkem, stavem imunitního systému, komorbiditami
    - **Stařecká tuberkulóza** – vzniklá poklesem imunity ve stáří (rozvinutí de novo)
    - Imunodeficience s oslabením funkce (např. v rámci HIV, imunosupresivní terapie) může vést k rozvoji hyporeaktivních či areaktivních forem tuberkulózy
    - **Nemoc ze strádání** (nízký socioekonomický stav, špatná výživa, alkoholismus, trvalý stres atd.)
    - TBC je také častější u diabetiků 2. typu (závažnější průběh, zvýšené riziko rozvoje, recidivy, neúspěšnost terapie)
    - Chronická plicní onemocnění s hypoventilací části plic mohou usnadnit rozvoj plicní tuberkulózy (např. stavy po patologicky zhojených nespecifických zánětech)
    - profesionální infekce u zdravotníků



Tuberkulóza – TBC



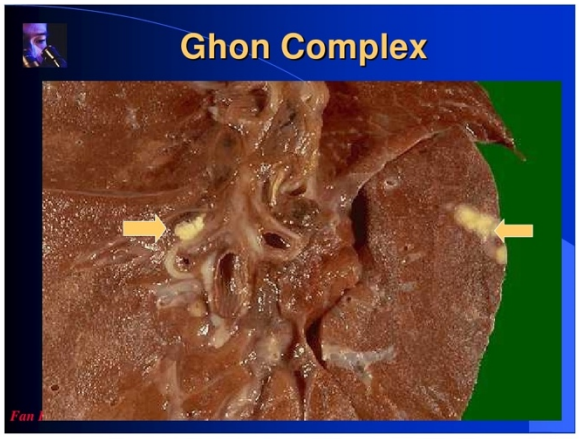
Přetrvávající infekce v podobě zapouzdřeného ložiska

Kavitární tuberkulóza – dutiny v plicích

Rozesev infekce – miliární tuberkulóza

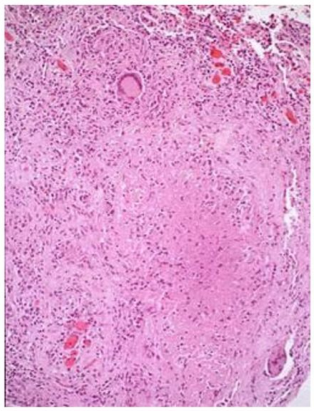


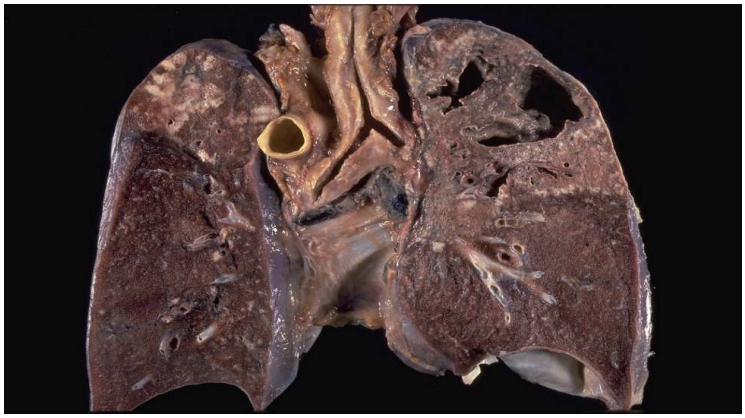
Joresova kaverna



Milliární TBC







34. Primární tuberkulóza

- = *preimunní tuberkulóza*
- Při primární tuberkulóze rozhoduje o nákaze přirozená imunita vůči TBC v dané populaci (protektivní účinek – vakcinace)
- V minulosti se vyvíjela nejčastěji u *dětí* = **dětský typ TBC**
    - Může se rozvíjet i u osob s *imunodeficiencí*
- Různé formy choroby

Primární komplex

- V místě primárního usídlení = tzv. **primární komplex** (Ghonův fokus, **Ghonův komplex**)
    - 1) Ložisko v místě vniknutí (primární infekt)
    - 2) Postižení regionální uzliny (lymfadenitida)
    - 3) Postižení lymfatických cév (lymfangiitida)
- V plicním parenchymu je ložisko nejčastěji **subpleurálně**, zejména **v pravé plíci**
- Bakterie se dostávají *do alveolů*, kde se intenzivně množí a jsou fagocytovány alveolárními makrofágy
    - Mykobakterie jsou také drénovány lymfatickými cévami do spádové peribronchiální uzliny (mohou se dostávat do krve a diseminovat)
- Nejprve je odezva v plicích a lymfatické uzlině **nepříznačná**
    - Vlivem aktivace T lymfocytů a jejich migrace do infikovaného ložiska se začínají objevovat **granulomy**
        - Vznikají v místě primárního infektu, ve spádové uzlině
        - Tvoří se již za 4 týdny po infekci (zesílení odezvy T lymfocytů)
        - Rychle podléhají **kaseifikaci** (nekrotizace infikovaných buněk, které uvolňují MTb do extracelulárního prostředí)
        - Mykobakterie se v nekrotické tkáni pomnožují rychleji
        - Postupnou fagocytózou bakterií a nekrotizací epiteloidních buněk se akceleruje kaseifikační nekrotizace, dokud nedojde k zesílení imunitní reakce a ke stabilizaci infekce
        - Ghonův komplex je plně vytvořen cca za 5 týdnů po infekci

Další vývoj primárního komplexu

- Primární komplex se vytvoří vždy, další vývoj je proměnlivý
- Závisí na virulenci mykobakterií, na stupni imunitní odpovědi

1) **Stabilizace**

- Asi 90% se vyhojí
- Nekrotické hmoty kalcifikují, léze se hojí fibrotizací a opouzdřením kalcifikovaných hmot kaseifikační nekrózy
- Drobná solitární ložiska granulomatózního zánětu v postižených orgánech mimo plíce -> **vyhojení**
- Pacient je ohrožen *pozdějším relapsem* a rozvojem **postprimární mimoplicní tuberkulózy**
    - Zejm. urogenitální systém, kosti, CNS
    - Obvykle až za několik let od primoinfekce (mykobakterie jsou stále životaschopná)

2) 10% dále **progreduje** :

- *Per continuitatem*
- *Porogenní šíření* = provalení do bronchů
- *Lymfogenní*
- *Hematogenní*
    - Vzniká **generalizace** – miliární tuberkulóza, velkouzlová (slezina)
    - **Izolované metastázy** (nadledviny, kosti, hrot plíce, měkké pleny)

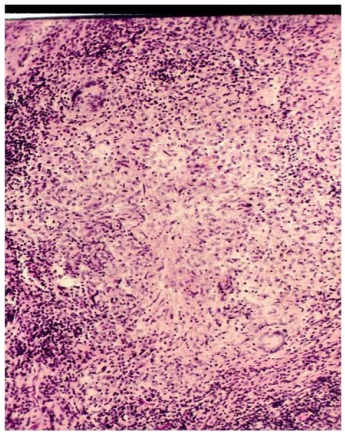
- a) **Lymfogenní propagace**
    - Rozsev infekce
    - Zánět se šíří na další lymfatické uzliny (v rámci mediastina)
    - Lymfatické uzliny se zvětšují
    - Granulomatózní zánět propadá **kaseifikační nekróze**
        - Nekróza může zkolikvovat a provalit se mimo tkáň lymfatické uzliny (např. v krční oblasti s vtvořením píštěle do kůže, až na zevní povrch = tzv. *skrofulóza*)

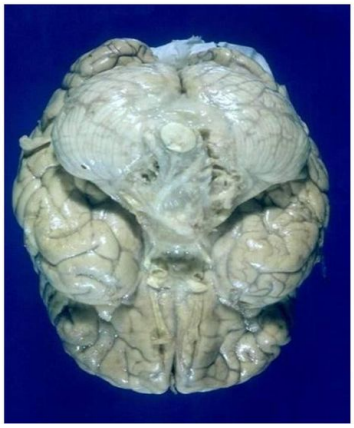
- b) **Hematogenní propagace**
    - Mykobakterie se dostanou do krve prostřednictvím spojek lymfatického oběhu s krevním oběhem – *ductus thoracicus*
    - Primární infekce se tak dále šíří krevní cestou (zejména do plic)
    - Krevní cestou může infekce projít do systémového oběhu a dát vzniku dalším projevům TBC
    - Vzniká tak tzv. **mimoplicní miliární tuberkulóza**
        - Převážně u imunodeficientních pacientů (např. HIV)
    - Rozsev **do sleziny, do jater, do kostí** a **kostní dřeně, do nadledvin** a méně často do dalších orgánů
        - Ve tkáni se může dále rozvíjet, granulomy se zvětšují – např. *velkouzlová tuberkulóza sleziny nebo ledvin*

- Např. **tuberkulózní leptomeningitida** = bazilární meningitida (na bazi mozku)
  - Bývají postiženy i arterie Willsova okruhu -> rozvoj trombózy a ischémie mozku
  - Možná komplikace postprimární tuberkulózy

- V plicích se obvykle vytvářejí další specifické granulomy (mohou jich být tisíce) = tzv. **miliární tuberkulóza plic**
  - *Milium = jáhla*
  - Závažný stav s celkovými klinickými příznaky a s akutně vzniklou restriktivní plicní chorobou
  - V důsledku vzniká plicní hypertenze s přetížením pravé komory srdce
  - Nemocný většinou umírá
  - Granulomů může být i méně = tzv. **submiliární rozsev**
    - Jsou lokalizované do určitých segmentů tkáně plic

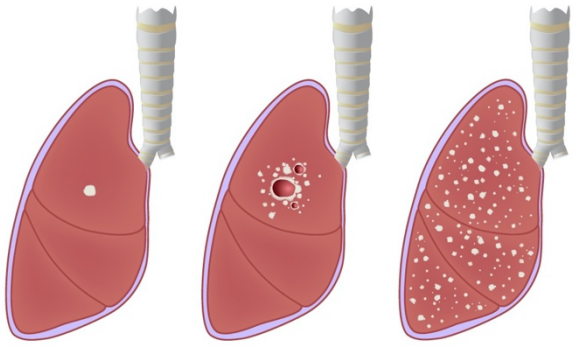
Tuberkulózní leptomeningitis







Tuberkulóza – TBC



Přetrvávající infekce v podobě zapouzdřeného ložiska

Kavitární tuberkulóza – dutiny v plicích

Rozesev infekce – miliární tuberkulóza

35. Postprimární tuberkulóza

- = *sekundární tuberkulóza, „dospělá" TBC*
- **Reaktivace** infekce u oslabených osob
- **Reinfekce** (nakažení od někoho jiného)
- Může se rozvinout z *reaktivace* původně stabilizované infekce ze zahojených, ale stále infekčních ložisek v oblasti plicních hrotů = **hrotové tuberkulózy**
- Může však jít o novou infekci zevní cestou (*de novo*)
- Liší se od primární tuberkulózy svým vývojem a morfologickým obrazem
- Může postihnout **dětský i dospělý organismus**
    - Vzniká v terénu imunizovaného jedince s indukovaným stupněm rezistence vůči tuberkulóze
- Zhojený primární komplex + **orgánová tuberkulóza** (plíce, ledviny, kosti, měkké pleny)
- Porogenní šíření, hematogenní šíření, lymfogenní šíření

- Typicky ***lokalizované*** plicní onemocnění
    - Nejčastěji se rozvíjí **v apikálních oblastech plic**
        - Plicní tkáň je zde více náchylná – nižší stupeň perfuze, hypoventilace
        - Zde se pomnožují mykobakterie, které jsou fagocytovány makrofágy (vzhled pěnitých buněk)
        - Zpočátku malé ložisko = tzv. **časný infiltrát**
        - Ložisko se zvětšuje – tzv. **endogenní lipoidní lobulární pneumonie**
            - A) většinou (95%) se spontánně hojí (bez následků)
            - B) prodělává *kaseifikační nekrózu* -> kaseózní pneumonie (typický obraz tzv. časné postprimární TBC)
            - -> postupuje z alveolů na bronchy, které obturuje -> rozvoj sekundární perifokální pneumonie -> další rozvoj kaseifikace
            - -> viz dále

- Stupeň imunitního zabezpečení obvykle **nedovolí progresi tuberkulózy do jiných částí těla !**
- Není charakterizovaná rozvojem proliferativního granulomatózního zánětu, jde o projev exsudativní formy tuberkulózy

Kaseózní pneumonie

- Může se vyhojit inspizací nekrotických hmot a jizvením
- U některých nemocných má tendenci k progresi a k rozvoji rozpadového tuberkulózního procesu s tvorbou postnekrotických dutin = **pseudocysty (tuberkulózní kaverny)**
    - Při rozvoji kaverny se nekrotické hmoty uvolňují nahlodáním bronchiálního kmene do dalších částí dýchacích cest = **porogenní šíření** (typické pro *postprimární TBC*)
    - Kaverna má zprvu vnitřní povrch rozervaný, sekvestrace plicní tkáně do dýchacích cest = **akutní kaverna**
    - **Chronická kaverna** = v dalším průběhu se vnitřní povrch vyhlazuje fibroproduktivním zánětem
    - Kaverny obsahují velké množství mykobakterií
    - Komunikace kaverny se zevním prostředí (prostřednictvím bronchiálního kmene) představuje vysoké riziko přenosu TBC na další osoby = tzv. **otevřená tuberkulóza**
        - Snadno se infikují větší bronchy, trachea a larynx
    - Při oslabení organismu se mohou kaverny tvořit mnohotně během několika měsíců = *phtisis gallopans* **(„cválající ftíza")**

- **Stabilizace kaseózní pneumonie**
    - Druhotná tvorba granulačního zánětu v oblastech kolem nekrózy
    - Následně se proces jizví = **fibrokaseózní hrotová tuberkulóza**
    - Granulomatózní zánět připomíná kaseifikující granulomy primární tuberkulózy (odlišná geneze – jde o sekundární proces v souvislosti s vyvinutou kaseifikací)

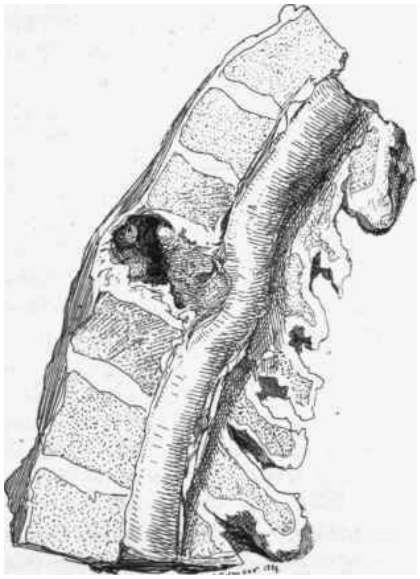
- **Klinický průběh a komplikace**
    - Komplikace: rozvoj DIC, pokles počtu CD4+ T lymfocytů
    - Rozvíjí se **respirační insuficience**
    - Cévy v kavernách jsou poškozeny zánětem a nekrotizací -> vznik **aneuryzmat** s rizikem **krvácení**
        - Rozvíjí se tak **hemoptýza**
        - Při silném krvácení v důsledku ruptury aneuryzmatu pak masivní chrlení krve = **hemoptoe**
        - Vede k **anémii**
        - Velká aneuryzmata a. pulmonalis = **Rasmussenovo aneuryzma** (jeho ruptura bývá fatální !)
    - Bez kombinované antituberkulózní léčby pacient umírá

- V rámci hematogenní diseminace primární tuberkulózy
- A) **systémová miliární tuberkulóza**
- B) forma **postprimární tuberkulózy** (porogenní forma šíření)

Pottova nemoc

- Postižení obratlů při TBC
- = *tuberkulózní spondylitida*
- Chronická epidurální tuberkulózní infekce se zánětem obratlů
- Obvykle v **dolní hrudní** a **horní bederní páteří**
- Šíří se z obratlových těl na meziobratlovou ploténku (*tuberkulózní spondylodiscitida*)









3b. Sarkoidóza

- **Granulomatózní zánět** neznámé etiologie
  - Možná příčina – abnormální imunitní reakce na různé antigeny
- = **multiorgánové systémové onemocnění** s různou frekvencí postižení jednotlivých tkání **nejasného původu**

- Významným projevem je zvýšený **imunoregulační index (IRI)**
  - = poměr CD4+ lymfocytů k CD8+ lymfocytům
  - Stanovuje se v bronchoalveolární tekutině (BAL), případně v pleurálním výpotku nebo mozkomíšním moku
- Epiteloidní histiocyty v granulomech při sarkoidóze produkují řadu působků – např. **ACE** (*angiotenzin konvertující enzym*)
  - Hladina ACE v séru je využívána při monitorování aktivity onemocnění
- Makrofágy epiteloidních granulomů také neřízeně konvertují 25-cholekalciferol na **1,25-dihydroxycholekalciferol** (aktivní **vitamin D3**)
  - Nadprodukce způsobuje u některých nemocných *hyperkalcémii* a *hyperkalciurii*
  - Hyperkalcémie může vést k metastatickému zvápenatění tkání a k renálnímu selhání

Epidemiologie:
- Nejčastěji osoby v mladším a středním věku (**20-60 let**), častěji **ženy**
- U řady případů probíhá *asymptomaticky*, (choroba není diagnostikována)

Etiopatogeneze:
- **Příčina není objasněna !**
- Nejspíše reakce na antigeny různých **mykobakterií** (další mikroorganismy – propionibakterie, mykoplazmata, chlamydie, rickettsie a borrelie atd.)
- Dále je zvažována **hypersenzitivní reakce** na různé chemické látky a kovy (hliník, nikl, beryllium), škrobová zrna, pyl z borovic, talek a další
- Příčina nemusí být jednotná
- Významnou roli hraje genetická predispozice vnímavého jedince ke granulomatózní odpovědi

Patologie:
- Nejčastěji se objevuje v nitrohrudních **lymfatických uzlinách** plicních hilů
  - *Stádium 1* – izolovaně
  - *Stádium 2* – s postižením plic
  - *Stádium 3* - postižení samotných plic bez znaků plicní fibrózy
  - *Stádium 4* – rozvíjí se plicní fibróza
    - Tvoří se emfyzematické buly, bronchiektázie, změny snižující poddajnost plic
    - -> zhoršování plicních funkcí (přítomné u většiny pacientů v pozdním stádiu)
- Plíce jsou postiženy granulomatózním zánětem u více něž 90% nemocných
  - Granulomy se šíří **centrifugálně** (od hilových struktur k periferii plic), a to **peribronchiálně** a **perivaskulárně**

- Přibližně u ½ pacientů jsou postiženy **další orgány a tkáně**
  - Kožní projevy, postižení očí
  - Méně často – slinné žlázy, játra, slezina, kosti, svaly, nervový systém (mozek, mícha, hlavové a periferní nervy = *neurosarkoidóza*)

- Morfologickou podstatou jsou **tuberkuloidní granulomy**
  - Nepropadají kaseifikační nekróze ! (x *TBC*)
  - Bývají četné, mohou splývat
  - Jsou tvořeny zejména *makrofágy* – epiteloidní buňky a *Th1 lymfocyty*
  - Na periferii – CD8+ cytotoxické T lymfocyty spolu s fibroblasty
  - V cytoplazmě *buněk Langhansova typu* se vyskytují často **inkluze**
    - Skořápkovité či vrstevnaté inkluze kalcium oxalátových depozit (*Schaumannovy inkluze*)
    - Tzv. *asteroidní inkluze* – hvězdicovité intracytoplazmatické útvary nejasného původu
    - *Hamazaki-Wesenbergova tělíska* – oválné či vřetenité inkluze tmavě žlutohnědé barvy
    - Žádná z těchto inkluzí není pro sarkoidózu specifická !

- Biopsie :
  - Nejčastěji **z lymfatických uzlin**
    - *Periferní lymfadenopatie* je běžná
    - Často se stává, že odběr lymfatické uzliny je indikován z jiných příčin a sarkoidóza se diagnostikuje náhodou
  - Cílený odběr je možné provést ze všech tkání, které vykazují známky postižení (zejm. z plic, ale i z kůže, bukální sliznice nebo ze spojivky)
  - Pokud má pacient **jizvu** :
    - Jizva je prostoupena granulomatózním zánětem – zarudne a zvětšuje se = tzv. **sarkoid v jizvě**

        - Je pro sarkoidózu typický

Klinický průběh a komplikace:

- **Nespecifické příznaky** – dušnost, únava, zvětšení hilové lymfatické uzliny (hilová lymfadenopatie)
- Objevují se příznaky odpovídající **postižení příslušné tkáně** (plíce se sníženou funkcí a restriktivní plicní nemoci)
- Jsou také typické **celkové symptomy** obecnějšího charakteru (únava, malátnost, subfebrilie, úbytek hmotnosti)
- Sarkoidóza může probíhat **akutně** = *Löfgrenův syndrom*
    - Přidružují se také bolesti **kloubů** (*artralgie*), *polyartritida* – nejčastěji talokrurální kloub
        - Kloub je bolestivý, vykazuje perimaleolární edém
        - Kůže je zarudlá a teplá
    - Na bércích a méně často na rukou se objevují **kožní léze** = *erythema nodosum*
        - Symetrický (oboustranný) bolestivý makulární exantém bez infiltrace specifickými granulomy
        - Není pro sarkoidózu specifické (může se objevovat při TBC, infekcemi chlamydiemi, mykoplazmaty, toxoplazmóza, po lécích)
    - Akutní sarkoidóza může být také oční nebo se může projevit sarkoid v jizvě

- Většinou sarkoidóza probíhá **chronicky**
    - Nenápadná počáteční symptomatologie
    - Obvyklá hranice pro chronický průběh nemoci jsou 2 roky

- U ***chronické*** sarkoidózy se běžně vyskytují multiorgánové projevy :
    - **Mediastinální lymfadenopatie**
        - Bývá asymptomatická, diagnostikovaná náhodně
        - Těžší formy – kombinace s plicním poškozením, až příznaky komprese mediastinálních struktur nebo plic
    - **Plíce**
        - Zejména ve *stádiu 4* progreduje plicní hypertenze a nastupuje pravostranné srdeční selhání
    - Postižení **kůže a podkoží**
        - Zejména podkožní malouzlová nebo i velkouzlová sarkoidóza
        - V obličeji, na trupu nebo na pažích
    - **Oční postižení**
        - Při těžších formách může vést až ke slepotě
        - Zánět postihuje kteroukoliv tkáň oka nebo orbity (častá je *uveitida* a *konjunktivitida*)
    - Zasažení **svalů**
        - Chudá symptomatologie
        - U některých pacientů myopatické potíže (někdy jediný projev)
- **Slezina, játra** – chudší klinické příznaky
- **Srdce**
    - Infiltrace srdce se projevuje u 5% pacientů
    - Rozvoj disperzních granulomů bez klinických příznaků je častější
    - Granulomy zejména v myokardu – narušují převodní systém srdeční -> *srdeční arytmie* až *srdeční zástava*
- **Neurosarkoidóza**
    - Není běžná
    - Postiženy mohou být mozek, mícha, hlavové nervy (optický nerv, lícní nerv + onemocnění oka a příušní žlázy)
        - *Heerfordtův syndrom/ febris uveoparotidea* = obrna lícního nervu, zduření parotidy a přední uveitida, febrilie
    - Periferní neuropatie se může kombinovat se sarkoidózou svalů, včetně srdce
- Hojení ***jizvením***

- Patolog není schopen 100% určit diagnózu sarkoidózy (bez klinických příznaků a dalších testů)
- Pacienti se sarkoidózou v nízkých stádiích a bez znaků progrese se pouze sledují – často dochází ke spontánní remisi
- Onemocnění může po ukončení léčby recidivovat
- Rozsáhlé systémové onemocnění sarkoidózou může bez imunosupresivní léčby vést až ke smrti pacienta

37. Syfilis

- = *lues, příjice*
    - Zajímavost :
        - V 16. století se syfilis nazývala *galskou nemocí*
        - Označení *syfilis* – středověká báseň o pastevci Syphilovi, který byl pro neúctu k bohům potrestán „galskou nemocí“ Apollonem
        - U nás byla nemoc pojmenovaná „*příjice*“ – podle jména bohyně lásky Prije
- Chronické systémové onemocnění
- **Granulomatózní** forma **specifického** zánětu způsobeného infekčním agens – *Treponema pallidum*
    - Spirochéta, G-

- Je patogenní pouze pro člověka
- Bakterie málo odolná v zevním prostředí -> přenos **vždy kontaktní** (z osoby na osobu)

- Pohlavně přenosná choroba
- Přenos :
  - **Pohlavním stykem** (většinou) = ***získaná syfilis***
    - Vzácně extragenitálně (transfúze)
    - Nejčastější forma choroby
  - **Transplacentárně** = ***vrozená*** *(kongenitální)* ***syfilis***
    - Dnes zcela ojedinělá

- **U mužů** převažuje diagnostika časné syfilis, **u žen** naopak přes ½ případů záchyt v pozdějších stádiích choroby
- Syfilis bývá diagnostikovaná nejčastěji ve věkovém rozmezí **25-29 let**
- Nezřídka se infekce pohlavními chorobami kombinují (syfilis a kapavka, syfilis a chlamydiové infekce, koinfekce s HIV)

Získaná syfilis

3 klinická stádia :

1) **Primární stádium**
   - Rozvíjí se po různě dlouhé inkubační době (zpravidla po 3 týdnech)
   - Bez léčby se zhojí za 4-6 týdnů
   - V místě inokula se vytváří tzv. *primární infekt* = **ulcus durum** („tvrdý vřed“)
     - Nejprve zarudlé místo, které se vyvýší nad niveau
     - Tuhý, v centru ulcerace pokrytá fibrinem
     - Vytvoří se exkoriace, ulcerace
     - *Lokalizace* :
       - **Zevní genitál** (penis, oblast vulvy)
       - Skrytě **ve vnitřním genitálu** (pochva, děložní hrdlo)
       - V **okolí anu**
       - V **dutině ústní** (rty, jazyk, patro)
     - Vřed **není bolestivý** ! (alarmující příznak)
     - Musíme se ptát na nechráněný styk (po tom, co pacient neguje bolestivost vředu)
   - Přibližně po 5 dnech od vzniku vředu se objevuje regionální **lymfadenitida**
     - Většinou *inguinální*
     - Při vnitřní lokalizaci vředu – *pánevní lymfatické uzliny*
     - Kolem uzliny bývá výrazná periadenitida
     - Je **nebolestivá** a dlouho přetrvává = **indolentní bubo**
       - = nebolestivé zduření regionálních lymfatických uzlin
   - Bez průkazu treponem však mikroskopickou diagnózu nelze stanovit
   - Primoinfekt se během několika týdnů postupně hojí (může se zajizvit)
   - Většinou je nemoc rozpoznána v této fázi

2) **Sekundární stádium**
   - Následuje u neléčených pacientů
   - *Hematogenní* rozsev a **generalizace** infekce
   - Příznaky se objevují cca po 10 týdnech od nákazy
   - **Celkové příznaky** infekční choroby
     - Teplota, únava, bolest kloubů
     - Generalizovaná lymfadenopatie
     - Kožní a slizniční léze
   - Na kůži se objevuje *makulopapulózní* ***exantém*** (podobná různorodým kožním onemocněním)
     - = **makulopapulózní rash, monomorfní**
     - Projev hypersenzitivity proti agens
     - Opakovaný výsev
     - Kožní vyrážky u sekundární syfilis = **roseola syphilitica**
     - Mohou být ploché nebo vystouplé, **nesvědí**
     - Na **ploskách nohou, na dlaních** – červené skvrny až papuly
     - Výsev papul bývá i **na těle**
       - Ostře ohraničené, červenohnědé, na okrajích se šupí (může se stupňovat – *psoriáza*)
       - Na **flexorových stranách končetin** a na **bocích trupu**
       - Vypadávají vlasy – zejména na týlu (okrouhlé lysiny)
       - Hojení kožních lézí nechává po sobě neostře ohraničené skvrny – *leukoderma*
         - Patrné na krku a ve výstřihu = **Venušin náhrdelník**
   - Na sliznicích se objevují ploché našedlé lehce vyvýšené eflorescence = **condylomata lata** (*ploché kondylomy*)
     - Vyskytují se **na sliznicích** a **genitálu** !

- Mokvavé pláty, které na povrchu tvoří fibrinózní exsudát
- Ploché kondylomy jsou vysoce infekční
  - Infekce se z nich může přenášet kontaktem na druhou osobu (ústní sliznice, rty, genitál)
- Projevy orgánového postižení – hepatitida, meningitida a další
- Druhé stádium může probíhat v undulujících atakách, jejichž intenzita se snižuje, až přejde do klinicky zklidněného stádia = ***latentní fáze***

3) Terciální stádium
- Následuje po *latentní fázi* (3-25 let po neléčené infekci)
- Již není infekční
- V současnosti je u nás raritní
- Základní formy :
  - **Neurosyfilis**
    - Častěji **u mužů** než u žen
    - 2 základní projevy – **postižení mozku** (častější, *progreivní paralýza*) a **postižení míchy** (*tabes dorsalis*)
      - Vzácně obě společně (*taboparalýza*)
    - Obvykle se rozvíjí **progresivní paralýza**
      - = chronicky probíhající **meningoencefalitida** (zejm. prefrontální a frontální mozková kůra)
      - Vede k zániku neuronů a k axonální degeneraci
      - Rozvíjí se třesy končetin, poruchy paměti a změny osobnosti (bludné představy, megalomanie, demence, přehazování slabik ve slovech)
    - **Tabes dorsalis** – rozvíjí se chronický zánět míchy (*myelitida*)
      - Narušuje zadní míšní provazce
      - Je postižena zejména propriocepce
      - Hypotonie, impotence
      - Poškozený polohocit
      - Nejistá **chůze** – tzv. skákavá chůze, patologické našlapování
      - Postiženy jsou také velké klouby DK (kloub je oteklý, deformovaný, později subluxace, valgózní či varózní postavení kloubů – např. kolena)
      - Komplikace – dystrofické změny kloubů (např. *Charcotův kloub*)
      - Na nohou se objevují vředy
      - Tabické krize – ostré bolesti zejména DK, bolesti v útrobách
- **Gummata**
  - = projev **specifické** zánětlivé odpovědi **granulomatózního typu** s centrální **kaseifikací**
  - Gumma se vyskytuje nahodile a *kdekoliv*
  - Často **v kůži, měkkých tkáních** kolem **kloubů**, subperiostálně nebo přímo **v kostech** (kosterní pozůstatky)
    - V kostech – negumózní projevy – sklerotizace kostí, zánik dřeňových prostor, osifikující periostitida
    - Nejčastěji postiženy tibie
  - Gumma se může vyvinout i **v mozku, játrech** a dalších orgánech
  - Gumma bývá různé velikosti
  - Nekróza tkáně není v gummatu tak dokonalá jako u tuberkulózy
    - Pro neúplnou nekrotizaci tkáně postižené gummatem je možné vyhojení i větších gummat fibroblasty s následnou produkcí vaziva -> hojící se gummata jsou zjizvené
    - Vazivo retrahuje a deformuje okolní tkáně
  - Gumma může v centru **kolikvovat** – provalením gummat vznikají píštěle, kůže nad nimi může ulcerovat

- **Syfilitická** (luetická) **aortitida**
  - Vzniká u 10% nemocných
  - Vzniká cca za 5-15 let po primární infekci
  - Postižena je **ascendentní aorta a aortální oblouk**
  - Panaortitida – transmurální postižení stěny (adventicie, medie, intima)
  - *Vasa vasorum* jsou zánětlivě změněná a ztluštělá (obliterativní endokarditida)
    - Dochází k omezení krevního zásobení aortální stěny
    - **Nekrotizace** buněk hladké svaloviny, narušení elastických vláken aorty
  - Mohou se vytvářet drobná gummata – při kořeni aorty kolem odstupů koronárních tepen
  - Následné jizvení retrahuje intimu = „**ruce pradleny“** (ruce vymáčené ve vodě)
  - Aorta je méně pružná a postupně dilatuje -> vzniká **aneuryzma**
    - Jsou omezena na vzestupnou aortu či oblouk
    - Mohou být obrovská a utlačovat hrudní orgány (až tlaková atrofie – zejména sternum, žebra)
    - Může nastat **ruptura** s **krvácením** do hrudní dutiny
  - Akcelerae **aterosklerózy** (oslabení cévní stěny)

- *Přímý průkaz* treponemat je možné pouze v 1. a 2. stádiu získané syfilis
  - Mikroskopické vyšetření, stříbření, imunofluorescence, PCR

- *Nepřímý důkaz* – sérologické vyšetření

Vrozená syfilis

- Dnes pouze **ojedinělé** (raritní výskyt)
- Nepříznačný, často **proliferativní zánět**
- Transplacentární přenos
- Stupeň poškození plodu záleží na době, kdy se matka nakazila
- Nákaza v časných stádiích těhotenství/ brzy před koncepcí :
  - Těžké poškození plodu
  - Plod není životaschopný -> **potrat (intrauterinní odumření plodu)**
- Pokud se dítě narodí živé :
  - Může mít poškozeny prakticky všechny tkáně a orgány = **orgánová syfilis**
    - Může zemřít po porodu (několik dnů až týdnů po porodu)
    - Hepatomegalie, splenomegalie …
  - Dítě přežije – patrné fibroproduktivní zánětlivé změny v plicích = *pneumonia alba*, v játrech – *pazourková játra*
    - Jizvení i v dalších orgánech – např. pankreas
    - Tkáně jsou prostoupeny treponematy
    - Zánět poškozuje i růstové chrupavky kostí, kde nastává fibrotizace v oblasti kapilár odbourávajících chrupavku -> rozsáhlé kostní deformity
- Při infekci plodu od matky, která byla v latentní fázi infekce, se infekce dítěte projevuje později = **syphilis congenita tarda**
  - Rozvíjí se :
    - 1) keratitida oka
    - 2) poruchy vnitřního ucha s hluchotou
    - 3) patologicky se vyvíjející zuby (vykousnuté skusné hrany = **soudkovité zuby**)
    - = **Hutchinsonova trias**
  - Vyskytuje se také sedlovitý nos, gotické patro, zkrácená dolní čelist



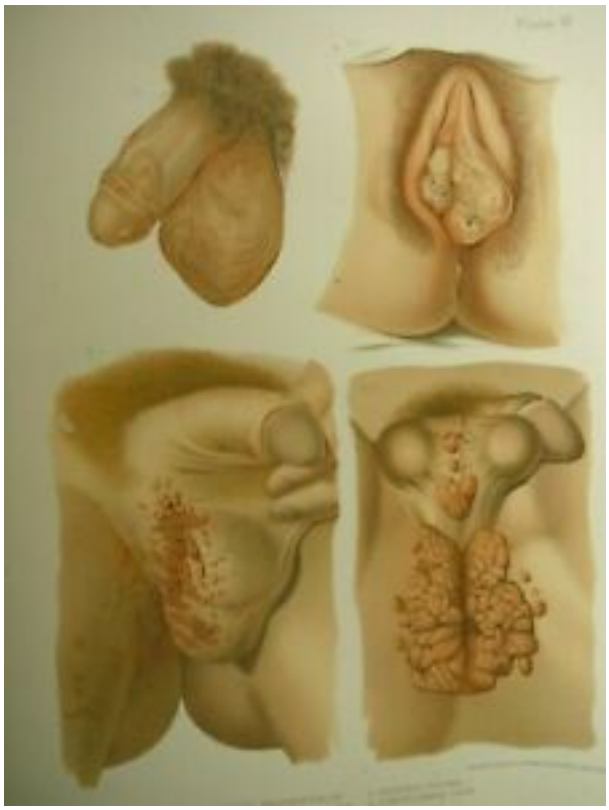




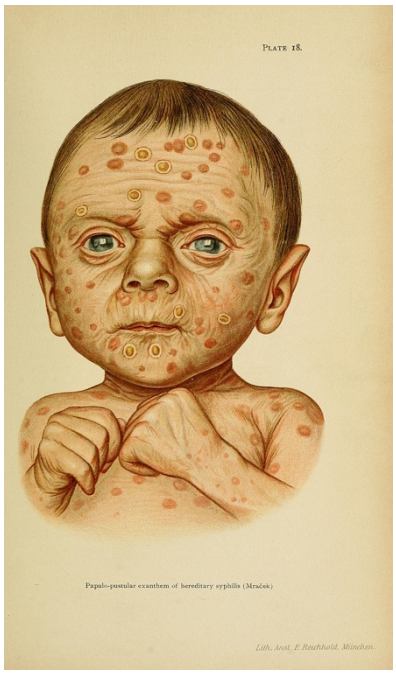






Fig. 30. — Ostéo-périostites gommeuses du crâne.







38. Granulomatózně hnisavé záněty, lepra a infekční sklerom

Granulomatózně hnisavé záněty

- = skupina onemocnění, u kterých je zánětlivá odezva kombinací **rozvoje epiteloidních granulomů** s **hnisavou exsudací** v jejich centru
- Granulomy mohou splývat a hnisavá kolikvace může granulomy propojovat
- *Etiologie* je různorodá
    - Nejčastěji **intracelulární mikroby**

<u>Nemoc z kočičího škrábnutí</u>

- Onemocnění vyvolané bakterií *Bartonella henselae*
- Choroba vzniklá zanesením bakterií přes **poranění kůže** (primární infekt)
    - Může být **na rukou, na krku, v obličeji** i jinde
- Vytvoří se **kožní papula**, je následovaná vývojem **regionální lymfadenitidy**
    - Zvětšení krčních a šíjových uzlin
    - V některých případech kolikvace postižených uzlin
- **Oční forma** – akutní granulomatózní uveitida nebo akutní chorioretinitida
- Onemocnění má **horečnatý průběh**, vzácněji se systémovými příznaky
- Průvodní jevy – malátnost, únava, bolesti hlavy, febrilie
- Rezervoárem infekce je nejčastěji klinicky zdravá **kočka** (často kotě)
    - Kočky mívají často dlouhodobě perzistující bakteriémii
    - Nejvíce jsou nakažlivé toulavé kočky (více zablešené, blecha bakterii přenáší)
        - Není vyloučen přímý přenos z blechy na člověka, ani přenos klíštětem
        - Bleší exkrementy obsahují velké množství vitálních bartonel
    - Při čištění srsti si kočka bakterie zanáší za drápy a dostávají se také do slin -> přenos *poškrábáním* nebo *kousnutím*
    - Kočka může také onemocnět
- Nemoc postihuje většinou chovatele koček, osoby imunodeficitní, polymorbidní nebo žijící ve špatných hygienických podmínkách
- Avšak přibližně 1/3 nemocných kočku neuvádí jako zdroj infekce, zdroj zůstává tedy neznámý
- Většinou se léčí pomocí ATB
- <u>Mikroskopicky</u> :
    - Aktivovaná uzlina je prostoupena (někdy až destruována) **epiteloidními granulomy**, jejichž centrum je abscedováno a prostoupeno neutrofily
    - V makrofázích lze stříbřením prokázat intracelulární bakterie
    - *Bartonella henselae* u člověk s imunodeficiencí způsobuje další onemocnění, která nemají granulomatózně hnisavý charakter (endokarditida, pelióza jater a sleziny, onemocnění oka atd.)

<u>Lymphadenitis mesenterialis (mezenteriální lymfadenitida)</u>

- Původce – *Yersinia enterocolitica* a *Yersinia pseudotuberculosis*
- Přenos – **fekálně-orální** (kontaminovaná voda či potrava)
- *Y. enterocolitica*
    - Nákaza zejména syrovým nebo nedostatečně tepelně zpracovaným **vepřovým masem**
    - Klinicky u dětí i dospělých (u nich často asymptomatické)
    - Probíhá jako akutní **enteritida**, **enterokolitida**, ***terminální ileitida*** a ***mezenteriální lymfadenitida***
        - **Bolesti v pravém podbřišku** (příznaky jako při akutní *apendicitidě*)
        - Projevy závisí na věku, zdravotním stavu a na sérotypu *yersinie*
            - Kojenci – vodnatý průjem, horečky
            - Dospělí – horečky, bolesti břicha, průjmy
        - Imunokompetentní jedinci – odeznívá spontánně
        - Nemocní s poruchami imunitního systému – sepse, vč. metastazující sepse (jaterní absces, artritidy, osteomyelitida, meningitida a další komplikace)

- *Y. pseudotuberculosis*
    - Rezervoárem jsou **zvířata**
    - Zdrojem nákazy je **kontaminovaná voda** a syrová zelenina
    - Onemocnění má sklon postihovat lymfatické uzliny s rozvojem lymfadenitid
    - Klinicky – **mezenteriální lymfadenitida** (případně průjmy)

- V oblasti *terminálního ilea a céka* mohou být ulcerace, vzácněji s krvácením nebo perforací
- Infekce může simulovat příznaky *apendicitidy* případně *Crohnovu chorobu*
- Většinou odezní spontánně
- Komplikace lokální i celkové (sepse, septikopyémie – diabetici, cirhotici)

Lymphogranuloma venerum (LGV)

- Onemocnění vyvolané bakterií *Chlamydia trachomatis* (sérovary L1-3, souborně **= LGV**)
  - Jsou agresivnější oproti jiným sérovarům
  - Výrazný sklon k postižení lymfatických uzlin, lymfadenotropie
  - LGV je **venerická (pohlavní) choroba** přenosná **koitálně** (pohlavním stykem), **rektálně, orálně** či sexuálními pomůckami
- Endemická je v subtropických a tropických oblastech
  - Evropa – infekce u homosexuálních mužů (často s HIV)
  - Vyskytuje se u nás ojediněle
- Postihuje muže i ženy
- Klinické projevy :
  - **Proktitida** = zánět sliznice rekta
  - **Ureitida**
  - Tříselná **lymfadenitida**
  - Bakterie se mohou pomnožovat a vylučovat **asymptomaticky** u bacilonosičů (infekce např. v uretře nebo v děložním čípku) – nebezpečí přenosu infekce !

- 3 stádia :
  - *1. stádium*
    - Papula, papulopustula a plošná exulcerace **na genitálu** nebo **perigenitálně**
    - Po análním styku **proktitida**/ **proktokolitida**
    - Přibližně za 2 týdny bolestivá **lymfadenitida** (u muže inguinální, u ženy lymf. uzliny pánevního dna)
    - Nad tříselnými uzlinami patrný edém, překrvení, kůže je červenofialová až hnědočervená
    - Často dochází k provalení hnisavě kolikvované tkáně píštělemi v třísle do kůže a navenek
  - *2. stádium*
    - Objevují se **celkové příznaky** (horečka, nechutenství, bolesti kloubů, kožní projevy – exantém, meningoencefalitida atd.)
  - *3. stádium*
    - Po měsících až letech
    - Následky hojení zánětu (fibroproduktivní projevy)
    - Lymfostáza -> rozvoj **elefantiázy genitálu**

- Častěji se u nás objevuje pod obrazem tzv. **anorektálního syndromu**
  - Papuly a ulcerace perianálně, v análním kanálu a rektu
  - Mikroskopicky :
    - Granulomatózně-hnisavý zánět
    - Granulomy postupně splývají -> chobotnaté hnisem prostoupené kanálky = tzv. **poradenitida**
    - Po čase epiteloidní granulomy
    - Proces se hojí jizvením



- Granulomatózně hnisavá nebo nekrotizující lymfadenitida se vyvíjí i u dalších onemocnění :
  - Nejtypičtější – **tularémie** (bakterie *Francisella tularensis*)
  - Může přejít do hostitele i přes zdravou kůži -> ulcera v místě vstupu, regionální lymfadenitida + komplikace

Lepra

- **Infekční** onemocnění vyvolané bakterií ***Mycobacterium leprae***
  - Má velmi dlouhý replikační cyklus
  - V ČR se nevyskytuje (případy jsou v J Evropě, Brazílii, JV Asie …)
- **Chronické** onemocnění, které má **dlouhou inkubační dobu** (průměr 3-10 let) i vlastní průběh infekce
- *M. leprae* se množí při teplotě 32-34°C -> proto onemocnění postihuje jako první **akrální části těla**, progresí postupuje nemoc *proximálně*
- *Zdroj infekce*:
  - **Nakažený člověk** – ti ale nebývají moc infekční
  - Přenos podporují špatné hygienické podmínky, malnutrice a imunodeficience
  - Pravděpodobně dochází k přenosu **kapénkovou formou**
    - Bakterie jsou fagocytovány makrofágy a diseminuje krevním oběhem
    - Hlavním cílem mykobakterií jsou **Schwannovy buňky**, ve kterých se množí (jediná taková známá bakterie)



- Pomnožení vede k zániku buněk a k uvolnění bakterií, které jsou následně fagocytovány makrofágy



- 2 formy lepry:
  1) **Tuberkuloidní lepra**
     - Infekce -> výrazná aktivace Th1 lymfocytů -> aktivace makrofágů -> **granulomy**
     - Makrofágy úspěšně likvidují bakterie – proto je mykobakterií ve tkáních málo a je obtížné je prokázat = **paucibacilární forma**
     - Při této formě vzniká postižení kožních nervových větví granulomatózním zánětem -> destrukce nervů se ztrátou čití = **makuloanestetická forma**
     - *Makroskopie*:
       - Plochá červená ložiska, která se zvětšují do nepravidelných útvarů
       - Místa jsou náchylná k poranění -> tvorba nehojících se vředů
       - Kůže i svalstvo atrofují, rozvíjí se kontraktury, paralýza, nastávají **autoamputace** akrálních částí těla (např. prstu)
     - *Mikroskopie*:
       - **Tuberkuloidní uzlíky** – bez mykobakterií

  2) **Lepromatózní lepra**
     - **Netvoří se granulomy**, ve tkáních jsou nakupeny makrofágy, ve kterých se hojně nacházejí mykobakterie = **multibacilární forma** (makrofágy = **Virchowovy buňky**)
       - Zánětlivý proces nelikviduje bakterie efektivně, infekce se šíří rychleji s rychlejší destrukcí tkání
     - Makrofágy fagocytují mykobakterie z rozpadlých Schwannových buněk -> roznášejí je do kůže, lymfatickou cestou do LU a krví do dalších orgánů
     - *Makroskopie*:
       - Kůže – makuly, plaky, papuly a posléze uzly -> mohou splývat -> **deformace tkáně** (lokty, kolena, zápěstí, obličej, uši)
         - Obličej postupně hrubne k nepoznán – tzv. **lví tvář (facies leontina)**
     - Pro postižení nervových větví vzniká **hypoanestézie** až **anestézie** (ruce i nohy)
     - *Mikroskopie*:
       - Rozsáhlé **infiltráty pěnitých makrofágů** (Virchowovy buňky) bez účasti lymfocytů
       - V pokročilých fázích jsou infiltrovány spádové a další LU, posléze slezina a játra
       - U mužů – infiltrace varlat -> destrukce kanálku -> až **sterilita**
       - CNS a ženský genitál postižen nebývá
     - Nakažený vylučuje mykobakterie nosním sekretem (riziko pro kontakty)
     - Léčba – dlouhodobé podávání kombinace ATB

<u>Infekční sklerom</u>



Rhinosklerom, infekční sklerom

- = **rhinosklerom**
- Onemocnění vyvolané ***Klebsiella rhinoscleromatis*** (G- bakterie s mukoidním pouzdrem)
- Zánět je primárně nejčastěji lokalizován **ve sliznici dutiny nosní** (může být ale i v jiných oblastech – Eustachova trubice, sinusy, larynx, trachea a bronchy, farynx, dutina ústní, orbita)
- Zánět má typickou granulomatózní povahu – tvorba **tuberkuloidních granulomů**
- Vyskytuje se pouze **vzácně** (V Evropa, Střední východ, Afrika, Střední Amerika)
- Typický pacient – obyvatelé zemědělských oblastí s nízkým socioekonomickým statusem, nízkou úrovní hygieny a špatnou výživou
  - Častěji jsou postiženy ženy (věk 10-30 let)
  - Náchylní jsou lidé s HIV
  - Přenos **kapénkovou cestou**

- Klinicko-patologický vývoj – 3 stádia onemocnění :
  - 1) **Počáteční katarální stádium**
    - Páchnoucí hnisavý výtok z nosu (ozaena)
    - Jednostranná/ oboustranná obstrukce nosního průchodu
    - Sliznice je atrofická s dlaždicobuněčnou metaplázií, ve stromatu hnisavá exsudace, tvorba granulační tkáně
  - 2) **Granulomatózní stádium**
    - KO: epistaxe, nosní deformity, hyperplázie sliznice
    - Makroskopie – modročervený elastický granulom
    - Mikroskopie – ve stromatu pěnité makrofágy (tzv. *Mikuliczovy buňky*)

- 3) **Sklerotické stádium**
  - Rozvoj fibroprodukce, vznik deformit a stenóz dýchacích cest

31. Regenerace a reparace

- Každé poškození tkání (zánětem, toxickými či mechanickými příčinami) vyvolá reakci organismu ve snaze o obnovení původní struktury orgánu i jeho funkce – **hojení**
- Na procesu hojení se v různé míře podílí 2 základní pochody :
  - **Regenerace** = hojení poškozené tkáně nahrazením tkání stejné funkce a struktury, jako byla poškozená tkáň = hojení ad integrum
  - **Reparace** = náhrada poškozené tkáně funkčně i strukturálně méněcennou tkání, především vazivovou jizvou = hojení per defectum
- Míra zastoupení regeneračních a reparačních pochodů závisí na typu poškozené tkáně (regenerativní potenciál) a na rozsahu poškození
- Pro proces hojení zánětu (především bohatého na fibrin), hematomu či trombu se používá termín ***organizace*** (organizace trombu/hematomu...)
- **Fibróza** = postupné ukládání *kolagenu* do intersticia parenchymatózních orgánů v důsledku chronického zánětu (např. plíce, játra, ledviny...) nebo v důsledku chronického ischemického poškozování (např. myokard) → tužší konzistence orgánu a poškození funkce

Regenerace

- = proces, který navrací poškozenou tkáň funkčně i strukturálně **do původního stavu**
- K regeneraci dochází proliferací …
  - Reziduálních nepoškozených parenchymatózních buněk
  - Kmenových a progenitorových buněk, které mají schopnost diferenciace do příslušných buněčných linií

Kmenové buňky

Jsou charakterizovány několika vlastnostmi:
1) Schopnost **sebeobnovy** umožňuje dlouhodobě udržovat populaci buněčných prekurzorů
   - Sebeobnovu zajišťují tzv. **asymetrickou replikací** = při dělení kmenové buňky vznik jedna *dceřiná buňka*, která se diferencuje v příslušnou buněčnou linii a druhá buňka, která si ponechává vlastnosti *kmenové buňky*

2) Schopnost **dělit se opakovaně** a bez omezení **unikají** běžným **mechanismům buněčného stárnutí** (senescence) a dokážou si i po mnoha buněčných cyklech udržet integritu genomu
3) Kmenové buňky mohou střídavě podstupovat dělení, nebo zůstávat v klidovém stadiu
4) Kmenové buňky **neexprimují markery** diferencovaných buněčných linií

- 2 základní typy kmenových buněk
  - **Embryonální kmenové buňky** = jsou přítomny ve vnitřní vrstvě blastocysty, jsou pluripotentní (mohou dát vzniku libovolné tkáni ze kteréhokoli ze tří zárodečných listů)
  - **Adultní/tkáňové kmenové buňky** = nachází se mezi diferencovanými buňkami tkání, jsou multipotentní (schopnost diferenciace do několika buněčných typů v rámci jedné buněčné linie nebo zárodečné vrstvy) mohou být v tkáni rezidentní, nebo mohou být mobilizovány z kostní dřeně a do tkáně přicestovat krví v případě potřeby
- Kmenové buňky se v tkáni vyskytují ve specializovaném mikroprostředí – tzv. **niky kmenových buněk** (speciální ECM zajišťující nezbytné signály pro jejich přežití) – proto nestačí prosté dodání kmenových buněk do zničené oblasti permanentní tkáně (např. po infarktu myokardu)
- **Progenitorové buňky** = stabilní buňky, které nemají schopnost asymetrické replikace, zachovávají si však schopnost rychlé proliferace a diferenciace
  - Kvůli jejich schopnosti diferencovat se pouze v jednu buněčnou linii je také nazýváme jako unipotentní buňky

Kmenové buňky kostní dřeně

Kostní dřeň obsahuje 2 typy kmenových buněk:

A) Hemopoetické kmenové buňky

- Mohou být izolovány *z kostní dřeně* nebo *z periferní krve* po jejich mobilizaci způsobenou některými cytokiny (př. G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor)
- Mají schopnost diferencovat se do všech **krvetvorných řad** – jejich transplantace se využívá v léčbě chorob kostní dřeně (např. leukémií)

B) Mezenchymální kmenové buňky

- Za určitých okolností se mohou diferencovat nejen do různých **mezenchymálních buněk** (chondroblasty, osteoblasty nebo myoblasty), ale i do **buněk ektodermální a endodermální buněčné linie**
- Mají schopnost migrovat z kostní dřeně a usidlovat se ve vzdálených místech (místa poranění nebo nádorů – imunoregulační funkce, produkují trofické faktory)

Molekulární mechanismy regenerace

- Do mechanismu regenerace tkání je zapojeno velké množství růstových faktorů (GF, growth factor)

a jejich receptorových mechanismů, většina se z nich ovlivňuje nejen proliferaci, ale i buněčnou motilitu a diferenciaci

- Pro regeneraci epitelových tkání jsou nejdůležitější:
    - Epidermální růstový faktor (EGF) a transformující růstový faktor α (TGF-α) → využívají stejný receptor – EGFR (má vlastní tyrozinkinázovou aktivitu)
        - Vazba ligand-receptor → aktivaci tyrosinkinázy → aktivace signálních drah (RAS- MAP kinázová cesta nebo PI-3 kinázy) → aktivace transkripčních faktorů
        - EGF se vyskytuje hlavně v tkáňových sekretech (pot, sliny a moč)
        - TGF-α se účastní spíše regenerace parenchymatózních orgánů (ledviny, játra)
    - Podobný mechanismus působení má i hepatocytární růstový faktor, HGF (scatter factor, SF)
        - Má široké pole působnosti, jeho receptor je exprimován na řadě tkání (mléčná žláza, ledviny...) – kontroluje buněčnou proliferaci, hraje roli v morfogenezi a reguluje buněčnou motilitu během regenerace

Regenerační potenciál tkání

Schopnost regenerace jednotlivých tkání je úměrná jejich proliferační aktivitě – podle tohoto kritéria můžeme tkáně dělit do tří typů :

1) **Labilní tkáně** (= kontinuálně se dělící tkáně)
    - U těchto tkání dochází fyziologicky k neustálé ztrátě buněk a jejich následné rychlé obnově buď diferenciací kmenových buněk, nebo proliferací již diferencovaných buněk v tkáni
    - Řadíme sem zejména dva druhy tkání
        - Tkáně, které vytváření bariéru mezi organismem a zevním prostředím (epitel *kůže, střeva, respiračního traktu* či *urogenitálního systému*)
        - Tkáně, které se podílejí na imunitní obraně organismu – *buňky kostní dřeně a lymfatického systému*

2) **Stabilní tkáně**

- Mají fyziologicky **minimální replikační aktivitu** – mají málo kmenových buněk, ale hodně progenitorových buněk, které mohou po stimulu cytokiny proliferovat a diferencovat se
- Řadíme sem *parenchym většiny solidních orgánů (játra, pankreas, ledviny*)
- Dále sem řadíme endotel a fibroblasty → úloha v hojení po poškození a při tvorbě jizvy
- Stabilní tkáně mají s výjimkou jater jen malou schopnost regenerace

3) **Permanentní tkáně**

- Tkáně s **terminálně diferencovanými buňkami**, které ztratily schopnost replikace – tyto buňky se nedělí, ale umí obnovovat své organely
- Řadíme sem *neurony, kardiomyocyty, buňky nitrooční čočky či chondrocyty*
    - Bývá sem řazena *kosterní svalovina* – ta má ale satelitní buňky (myoblasty) v intersticiu endomysia a tím pádem má dobrou regenerační schopnost

Podíl regenerace na procesu hojení

- Ke kompletní regeneraci může dojít pouze pokud je zachována pojivová kostra – nejen pojivová kostra parenchymatózních orgánů, ale také bazální membrány epitelů (např. játra mají unikátní regenerační schopnost - pokud je při transplantaci zdravému dárci odejmuto až 60 % jaterního parenchymu, dojde k výrazné proliferaci a k regeneraci)
- Pokud je pojivová kostra poškozena je regenerace inkompletní a vzniká jizvení (např. pokud je jaterní parenchym extenzivně poškozen procesem, který zničil pojivovou kostru orgánu (např. jaterní absces), dojde k hojení se vznikem jizvy)

- V labilních tkáních dochází k rychlé náhradě poškozených buněk proliferací kmenových buněk/ diferencovaných buněk, ale pouze pokud je zachována přilehlá bazální membrána
    - Např. intraepidermální puchýř po infekci virem herpes simplex (opar) nebo virem varicella zoster (plané neštovice/pásový opar)
        - Pokud je zachována lokalizace zánětu nad bazální membránou → hojení ad integrum
        - Pokud je zánět zanesen pod bazální membránu epidermis (např. mechanicky škrábáním nebo bakteriální superinfekcí) → inkompletní regenerace s jizvením
    - Ztráta krve je kompenzována proliferací hemopoetických progenitorových buněk v kostní dřeni (produkce CSF, které jsou produkovány v důsledku snížení cirkulujících krevních elementů)

- Ve stabilních tkáních (až na játra) je tkáňová regenerace omezená → pankreas, štítná žláza, plíce a nadledviny ale mají regenerativní potenciál (např. chirurgické odstranění jedné ledviny vede ke kompenzatorní hypertrofii a hyperplazii druhé ledviny)

Reparace a jizvení

- Pokud není možná regenerace poškozené tkáně, dojde k reparaci s náhradou **tkáně méněcennou tkání** – vazivovou jizvou = *hojení per defectum*
- K tomu dochází pokud je poškozena pojivová kostra tkáně včetně bazálních membrán, nebo pokud je poškozena tkáň s nízkou regenerační kapacitou

Obecné principy reparace – granulační tkáň a jizvení

- Po prvotní zánětlivé odpovědi tkáně na poškození a následné resorpční fázi za účastni makrofágů a neutrofilů následuje stereotypní reakce, na jejímž konci je vznik vazivové jizvy
- Jedná se o sekvenci 4 procesů:
  1) **Tvorba nových cév procesem angiogeneze**
  2) **Aktivace, migrace a proliferace fibroblastů a podobných mezenchymálních buněk (zejména myofibroblastů**)
  3) **Produkce komponent nové extracelulární matrix**
  4) **Postupná remodelace extracelulární matrix a vznik vazivové jizvy**

Granulační tkáň

- Proces angiogeneze a proliferace fibroblastů vede ke vzniku **granulační tkáně**
  - Má sytě červenou barvu a granulární povrch
  - *Mikroskopicky*: proliferace fibroblastů a novotvořených kapilár v řídké myxoidně prosáklé extracelulární matrix spolu s makrofágy a zánětlivými buňkami
- Postupem hojení v granulační tkáni ubývá novotvořených kapilár i zánětlivých buněk, převládají fibroblasty a matrix bohatá na kolagen
- Jedná se o transientní tkáň → v průběhu života se objevuje jen pokud je potřeba
- Její vznik indukují chemokiny produkované monocyty
  - Aktivované makrofágy v oblasti poškození mají nejdřív prozánětlivý fenotyp (M1 makrofágy), později se mění na konstruktivní protizánětlivý fenotyp (M2 makrofágy) a začínají produkovat cytokiny a růstové faktory, které indukují angiogenezi a aktivaci fibroblastů
- Granulační tkáň je bohatá na tekutiny a její buněčné komponent produkují imunoglobuliny, antibakteriální peptidy (tzv. defenziny) a růstové faktory
  - Proto je rezistentní k bakteriální infekci
- Novotvořené cévy mají zvýšenou permeabilitu - proto je oblast hojení edematózní i dlouho po skončení akutní zánětlivé fáze

Angiogeneze

- **Tvorba nových cév** je pro hojení kritická → zásobení tkáně živinami, kyslíkem a humorálními i buněčnými komponentami zánětlivé odpovědi a zároveň odklizení fagocytovaného materiálu
- Novotvořené cévy vznikají **z preexistujících** cév, většinou z venul
- Proces angiogeneze
  - Enzymatická degradace bazální membrány preexistující cévy
  - Migrace a proliferace endoteliálních buněk směrem k místu poškození
  - Maturace nových endoteliálních buněk, tunelizace nových kapilár a jejich propojování
  - Vznik nových podpůrných periendoteliálních buněk (pericyty pro kapiláry, hladkosvalové buňky pro větší cévy)
  - Suprese proliferace endoteliálních buněk a tvorba bazální membrány
- Indukce angiogeneze se účastní řada molekul:
  - **Růstové faktory** → hlavně vaskulární endoteliální růstový faktor (**VEGF**) a bazický fibroblastový růstový faktor (**FGF-2**)
  - Komponenty extracelulární matrix
    - Glykoprotein tenascin (formace a udržení novotvořených cév)
    - Degradační enzymy (matrixové metaloproteázy – MMPs) – remodelace intersticia
- V pozdějších fázích hojení se snižuje tvorba proangiogenních stimulů ve tkáni, novotvořené kapiláry v granulační tkáni kolabují a z velké části podstupují apoptózu
  - Vzniklá jizva je cévnatá minimálně

Proliferace fibroblastů a akumulace nové extracelulární matrix

- Částečně se uplatňují rezidentní fibroblasty v místě poškození, částečně přispívají buňky, které migrují do místa poškození z kostní dřeně - tzv. **mezenchymální kmenové buňky**
  - Tyto kmenové buňky se diferencují ve fibroblasty a také přispívají k *angiogenezi*
    - To reguluje **transformující růstový faktor-β (TGF-β)** a **destičkový růstový faktor (PDGF),** který je v místě poškození produkován destičkami, zánětlivými buňkami a endotelem

- Pod vlivem růstových faktorů podstupují některé fibroblasty v granulační tkáni transformaci a začnou produkovat hladkosvalový α-aktin → vznik myofibroblastů
    - Mikroskopicky vzhled fibroblastů, ale mají spíše vlastnosti hladké svaloviny – **kontraktilní** vlastnosti - kontrakce jizvy
- S postupem reparace sice množství fibroblastů v jizvě klesá, ovšem tyto fibroblasty mají výrazně syntetický fenotyp a produkují velké množství extracelulární matrix = tzv. **fibroprodukce**
    - ECM čerstvé granulační tkáně obsahuje zejména kyselinu hyaluronovou, proteoglykany a jemná vlákna kolagenu (především typ III)
        - Pozdější ECM má výraznější kontraktilní vlastnosti, obsahuje hlavně kolagen I a fibronektin (kolagen I agreguje do fibril, což jizvu zpevní)
- Nově produkovaná ECM je poté **remodelovaná** pomocí matrixových metaloproteináz - vznik konečné hypocelulární jizvy, která je tvořena především extracelulárními depozity kolagenu

Pevnost jizvy

- Zcela zhojené rány kůže a chirurgické anastomózy dutých orgánů dosahují asi 75 % pevnosti původního orgánu
- Pevnost se výrazně zvyšuje mezi 7.-14. dnem po poranění, jizva stále obsahuje hodně kolagenu III a má jen 20 % pevnost zcela zhojené rány
- Asi až po roce je jizva bledá a avaskulární s kompletní pevností

Faktory ovlivňující hojení :

- **Infekce**
    - Klinicky nejvýznamnější faktor, který zhoršuje hojení
    - Infekce prodlužují zánětlivou fázi hojení a mohou zvyšovat rozsah škod (zejména u hnisavých a anaerobních infekcích)
- **Faktory omezující syntézu kolagenu**
    - Malnutrice s proteinovým deficitem, avitaminózy (zejména vit. C)
- **Kortikosteroidy**
    - Mají *protizánětlivý* efekt – jejich léčebná aplikace může způsobit pomalé hojení kvůli inhibici produkce TGF-β - snížení fibroprodukce v ráně
    - Nebezpečí pro pacienty s autoimunitními chorobami na kortikosteroidech, ale i pro jiné formy Cushingova syndromu
- **Tkáňová ischemie**
    - Snížené prokrvení vede ke zpomalenému hojení - např. tlakové změny v oblasti proleženin, které vedou ke vzniku těžce se hojících dekubitálních vředů
    - Hojení zpomaluje i špatná perfuze tkání způsobená aterosklerózou nebo u diabetiků
    - Negativně působí i špatný venózní odtok (např. u varikózních žil dolních končetin)
- **Lokalizace poranění**
    - Hůře se hojí kožní rány tam, kde je mezi kůží a kostí velmi málo ostatní tkáně (např. přední oblast tibie) → rána se nemůže kontrahovat
    - Lokalizace v místě zvýšeného mechanického napětí může způsobit tzv. dehiscenci rány
    - Hojení exsudátu bohatého na fibrin v serózních dutinách může vést h hojení granulační tkáně se vznikem adhezí (srůstů)

10. Hojení ran

- Na hojení ran se účastní jak regenerace povrchového epitelu, tak reparace s tvorbou vazivové jizvy
- Charakter rány, její velikost a lokální podmínky určují, zda bude výsledkem hojení:
    - Nekomplikované hojení, minimální tkáňové jizvení → ***sanatio per primam intentionem***
    - Komplikované hojení s výrazným jizvením → ***sanatio per secundam intentionem***

Hojení ran per primam

- Příklad **nekomplikovaného hojení** = hojení *chirurgických incizí*
    - Jsou **sterilní** a způsobují jen minimální poškození epitelu a přilehlých pojivových tkání (okraje rány jsou navíc **sblíženy suturou** a buňky tak nemusí migrovat daleko)
    - Tyto řezy se vedou v liniích bez výraznějšího napětí tkáně (tzv. linie štěpitelnosti kůže), čímž je minimalizován rozvoj kontrakce jizvy činností myofibroblastů
    - Výsledkem je proto regenerace epitelu a vznik minimálního jizvení, které po remodelaci jizvy může skončit až jako zhojení ad integrum

- Hojení rány prochází několika stadii :

  1) **Exsudativní fáze**
     - Tkáňový defekt se vyplní krví z okolních cév → krevní plazma s fibrinem a erytrocyty vytvoří krevní sraženinu, která na povrchu vysychá v strup (kryje ránu)
     - U ran hojících se per primam je tohoto exsudátu jen málo
     - Sraženina nejen kryje ránu, ale fibrin v ní slouží jako tkáňové lepidlo a jako vodič pro migrující fibroblasty

  2) **Regenerace povrchového epitelu**
     - Začíná už během prvních 2 dní – buňky bazální vrstvy epitelu začnou proliferovat a postupně migrují po vitálních tkáních pod strupem do centra léze a produkují novou bazální membránu
     - Postupně vytvoří kontinuální jednovrstevný epiteliální kryt, který se z periferie defektu postupně mění na vícevrstevný epitel
- 3) **Zánětlivá a resorpční fáze**
  - Již během prvního dne hojení jsou na periferii rány neutrofily, které svými lysozomálními enzymy postupně štěpí krevní sraženinu
  - Od 3. dne dominují v ráně makrofágy, které fagocytují tkáňové zbytky, fibrin a erytrocyty, ale také produkují cytokiny regulující další fázi hojení – reparaci
- 4) **Rozvoj granulační tkáně**
  - Začíná se tvořit od 3. dne, angiogeneze a migrace fibroblastů vrcholí 5. den
  - V průběhu druhého týdne hojení dochází k remodelaci ECM a vzniku jizvy

Hojení ran per secundam

- Ke komplikovanému hojení dochází, pokud jsou **rány veliké** s neostrými okraji, pokud došlo při poranění k rozsáhlejší **nekróze** tkáně, při **infekci** rány či při **přítomnosti cizích těles** v ráně
- Dochází k rozvoji **výraznější zánětlivé reakce** – v místě poranění je více fibrinu a nekrotické tkáně, která musí být odstraněna
- Větší rozměr rány i větší škody indukují masivní tvorbu granulační tkáně, která může někdy i přesahovat přes okraj rány → tzv. *caro luxurians (zbujelé maso)*
- Regenerace povrchového epitelu je defektní a nemusí být v rovnováze s pochodem reparace
- Výsledky hojení per secundam: **hypertrofická jizva** vystupující nad okolí nebo **vkleslá jizva**
  - Tyto jizvy mají navíc kvůli zvýšenému vzniku myofibroblastů výraznější tendenci ke kontrakci a k deformaci
- Cílem chirurgické péče o tyto rány je **změna hojení per secundam na hojení per primam**
  - Provádí se zástava krvácení, debridement (vyčištění rány od nekrotické tkáně a cizích těles), desinfekce rány, úprava okrajů a sutura
  - U rozsáhlých ran (např. popáleniny) se pro usnadnění regenerace transplantuje kožní štěp

Hojení ran per tertiam intentionem

- Tzv. **odložená sutura rány** – kombinuje se primární a sekundární hojení
- Rána se nechává primárně otevřená k opakovanému čištění a uzavírá se až později

Poruchy hojení ran

- Poruchy kterékoli složky v procesu hojení (regenerace, reparace, kontrakce) vede k delšímu hojení

1) **Deficientní jizvení**

- Inadekvátní tvorba granulační tkáně nebo neschopnost tvorby příslušné ECM může zejména v situacích, kdy je rána pod mechanickým napětím, vést k rozestoupení rány = **dehiscenci**
  - Dehiscence nejčastěji vznikají po chirurgických výkonech na břichu a mohou ohrožovat život pacienta (často v důsledku kašlání, zvracení či u obézních pacientů)
  - K dehiscenci predisponuje jednak *obezita*, tak *malnutrice* při *kachexii*
  - V oblasti nedostatečně pevné jizvy ve stěně břišní může dojít vlivem tlakových změn k herniaci → vznik kýly v jizvě (*hernia in cicatrice*)
- V terénu insuficientního jizvení mohou vznikat **ulcerace**
  - Vředy vznikají zejména v terénu nedostatečné perfuze → bércové vředy u varikózních žil dolních končetin, u dekubitů nebo v případě tzv. diabetické nohy

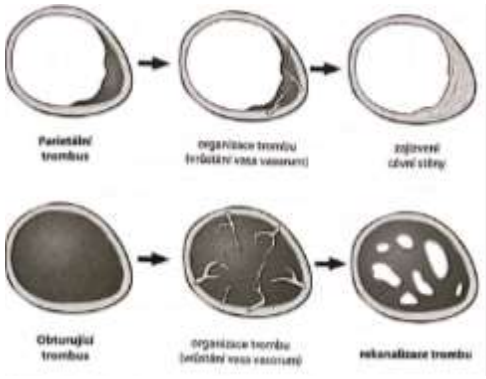
2) **Excesivní jizvení**

- Kromě hypertrofických jizev může docházet ke vzniku tzv. **keloidu**
  - Keloidní jizvy vyčnívají nad úroveň okolní kůže a přesahují hranice původní rány nebo chirurgického zákroku (tím se liší od hypertrofických jizev), obvykle spontánně neregredují a mají tendenci recidivovat po opakované excizi
    - Mikroskopicky jsou *hypocelulární*, tvořené pentlicemi kolagenu
    - Nejčastěji vznikají na hrudníku, krku a obličeji včetně ušního lalůčku po chirurgických výkonech nebo v místech jizvení po patologických procesech (po akné, planých neštovicích...)
    - Patogeneze není přesně objasněná, ale asi existuje genetická predispozice, jsou popsány asociace s různými HLA a existují familiární případy

11. Hojení trombů, hematomů, nekrózy a fraktur

Hojení trombu

- ***Nástěnné tromby***
  - Hojí se **vrůstáním granulační tkáně** ze stěny postižené cévy
  - Po resorpci trombu vzniká **jizvení**, které se na stěně cévy projeví jako ložiskové ztluštění
- ***Obturační tromby***
  - Hojí se obdobně **vrůstáním granulační tkáně**, novotvořené cévy jsou pod tlakem stagnující krve a mají tendenci se spojovat s cévami z protilehlého pólu trombu a vytvářet tak nové kanály ve směru toku krve → dochází k **rekanalizaci trombu** – obnovení toku v cévě
  - Po resorpci zbytků trombu a fibrotické přeměně granulační tkáně může v cévě zůstat jen **jemná vazivová síťka** (ta může být zdrojem mikroembolizace do vzdálených orgánů)



Hojení hematomu

- Hojení hematomu se odvíjí od jeho velikosti a lokalizace

1) **Velmi drobné (milimetrové) intraparenchymatózní hematomy**
   - Mohou být ještě v tekutém stavu ve tkání resorbovány ad integrum (platí i pro menší hematomy v serózních dutinách)
2) **Větší hematomy**
   - Většinou dojde k hemokoagulaci a ke vzniku krevní sraženiny → ta se postupně resorbuje a dutina po hematomu kolabuje, její stěny se slepí fibrinem který se následně organizuje granulační tkání → výsledkem je **jizva**
     - Jizva zůstává dlouhou dobu kvůli lokálním depozitům hemosiderinu z fagocytovaných rozpadlých erytrocytů rezavě pigmentovaná
3) **Značné hematomy** (několik centimetrů)
   - V parenchymatózních orgánech (mozek, pankreas) brání rozměr kompletnímu zhojení
     - Hojení postupuje pomalu, v centru hematomu dojde k autolytické kolikvaci → to znemožní prorůstání granulační tkáně → vzniká dutina s vazivovým pouzdrem, které je díky hemosiderinu rezavé = tzv. posthemoragická pseudocysta
   - Obsah pseudocysty bývá hyperosmolární → nasávání tekutiny z okolí vede k jejímu zvětšování (zejména u posthemoragické pseudocysty po subdurálním hematomu v mozkových obalech → tzv. *subdurální hygrom*)

Hojení nekrózy

- Nekróza se hojí obdobně jako hematom – z periferie granulační tkání → vzniká **jizva**
- Pokud je nekróza větší a dochází k její **kolikvaci** (např. u encefalomalacie), může dojít po resorpci k hojení se vznikem dutiny s jizevnatě změněnou stěnou → **postnekrotická pseudocysta**
  - V mozku ji nazýváme *postmalatická pseudocysta* a její stěnu netvoří kolagenní vazivo, ale gliová jizva

Hojení fraktury

- V oblasti fraktury nejdříve vznikne **hematom**, a je jej třeba spolu s nekrotickými fragmenty kosti odstranit
- Již v rámci organizace hematomu začíná v místě proliferovat **granulační tkáň** → ta propojí oba volné fragmenty zlomené kosti a postupně se přemění na kolagenní vazivo → vzniká **tzv. vazivový svalek (kalus)**
- Ve svalku dochází ke vzniku chrupavky → **chrupavčitý svalek** a jeho osifikací vzniká **provizorní kostěný svalek** → ten se postupně remodeluje a v adaptaci na zátěž se mění na definitivní **kost**
- Hojení fraktury může komplikovat a prodlužovat přítomnost *infekce* (např. otevřené fraktury) a také *nedokonalá fixace* kosti v oblasti zlomeniny
    - Pokud není fraktura dostatečně a správně fixována, nedojde ke vzniku pevného kostěného svalku a v místě fraktury se vyvine pohyblivá (= nefunkční) oblast → tzv. **pakloub** (pseudoartróza)

Vhojování cizích těles

- Cizí těleso je v principu libovolný materiál (organický i anorganický), který je imunitním systémem ve tkáni rozpoznán jako cizorodý a zároveň jej nejde odstranit prostou fagocytózou nebo jinou zánětlivou reakcí
    - *Cizorodé materiály*: stehy, bioimplantáty, materiály vniklé do tkáně poraněním
    - *Mikroorganismy*: např. některé plísně
    - *Látky vzniklé endogenně*: krystaly cholesterolu nebo šupiny keratinu
- Reakce na přítomnost cizorodého materiálu (foreign body reaction) spočívá v aktivaci makrofágů, které v okolí tělesa formují **granulomatózní reakci** s přítomností početných obrovských mnohojaderných buněk (**tzv. granulomy z cizích těles**)
    - Mají obdobnou strukturu jako v jiných granulomatózních procesech, obrovskobuněčné mnohojaderné buňky se ale morfologicky liší od mnohojaderných Langhansových buněk u TBC (jsou početnější, zmnožená jádra jsou centrálně, můžeme občas pozorovat fagocytovaný materiál → proto se jim taky říká obchvatné buňky)
    - Na periferii granulomu vzniká granulační tkáň, která se postupně mění do kolagenizovaného vaziva, které může celý proces opouzdřit
- Jedná se sice o reakci obranou, ale v mnoha případech nežádoucí (odhojení implantátu...) – proto je ideální biomateriál inertní (tedy nevyvolává žádnou reakci)
- Pokud je cizorodý materiál infikovaný, je reakce výraznější – sledujeme nejčastěji hnisavou zánětlivou komponentu
    - Pokud dojde k infekci šicího materiálu v chirurgické ráně, způsobí granulomatózní reakce a hnisavý zánět začervenání a zduření rány, které připomíná nádor → **Schlofferův tumor**

12. Mechanismy poškození tkání imunitními reakcemi

- Velké množství lidí trpí určitou formou hypersenzitivní reakce, kdy imunitní systém reaguje proti antigenu, který by sám o sobě neškodil (např. senná rýma v reakci na pyly)
    - Tyto reakce nemusí být namířeny pouze proti exogenním antigenům, ale mohou být spouštěny i na principu rozpoznávání vlastních a cizích antigenů (např. transfuze inkompatibilní krve)
    - Dále může docházet k reakci na vlastní antigeny → **autoimunitní onemocnění**

Hypersenzitivní reakce můžeme klasifikovat do 4 skupin
- Typ I – **anafylaktická reakce**
- Typ II – **cytotoxická reakce**
- Typ III – **imunokomplexová reakce**
- Typ IV – **opožděná reakce**

- Tyto reakce nenastanou při prvním kontaktu s antigenem – **nejdříve musí dojít k senzibilizaci** s následným rozpoznáváním antigenu
- Reakce zprostředkované protilátkami většinou proběhnou velmi rychle, protože protilátky jsou rozpuštěny v séru (sem patří typ I. až III., typ IV. je pomalejší)

Imunopatologická reakce I. typu – anafylaktická

- Tyto reakce jsou velmi běžné, účastní se jich **protilátky typu IgE**
- Mohou být ve 2 formách
    - **Lokalizovaná** reakce → *lokání alergická reakce* (senná rýma, kopřivka)
    - **Systémová** reakce → *anafylaktický šok* (velmi nebezpečná)
- Aby mohla reakce proběhnout, musí být antigenní materiál schopný indukovat tvorbu **protilátek v třídě IgE** a tím aktivovat **Th2 protilátkovou odpověď**
    - IgE protilátky se váží na **mastocyty**, **basofily** a **aktivované eosinofily** svým Fc fragmentem → antigen musí postihnout 2 sousedící vazebná místa, aby došlo k degranulaci
- Pokud dojde k degranulaci mastocytů, klinicky pozorujeme 2 vlny působení
    - Během první okamžité odpovědi dojde k:
      → **Degranulaci histaminu** → zvýší propustnost cév → edém
      → Vylití TNF a ke změně organizace fosfolipidů v bazálních membránách s tvorbou 4 skupin produktů – prostaglandiny, leukotrieny, lipoxiny a faktory aktivující destičky (prostaglandin D2 a leukotrien C4 → bronchokonstrikce, produkce hlenu)
    - Druhá fáze začíná po 2-4 hodinách, vrcholí během 6-12 hodin a trvá 1-2 dny (i déle)
      → Atrakce dalších zánětlivých buněk (neutrofily, bazofily, eosinofily, makrofágy), které znovu uvolňují granula chemoaktivních látek a tím protrahují reakci
      → Již nemusí být přítomen původní antigen, který reakci vyvolal

Lokální reakce

- Pylové (senná rýma, konjunktivitida), potravinové alergie, některé formy bronchiálního astmatu, urtikárie (kopřivka), angioedém, atopická dermatitida
- Jedná se o běžná onemocnění
- Obzvlášť v případě *astmatu* či potravinových *alergií* mohou být život ohrožující

Systémová reakce = anafylaktický šok

- Akutní klinický syndrom, která je důsledkem **generalizované degranulace mastocytů** (nyní nejčastěji po píchnutí včelou/vosou)
- Podobnou reakci může vyvolat podání léků (penicilin, kontrastní látky...) → reakce je velmi rychlá, začíná svěděním nebo pocitem teplé kůže, během minut klesne tlak a dojde k otoku laryngu → chrapot (může se přidat zvracení a průjem)
- Pacient upadá do kardiovaskulárního šoku a bez odborné péče rychle umírá

Imunopatologická reakce II. typu – cytotoxická

- Reakce je zprostředkována **protilátkami** – ty si ovšem vyberou chybný cíl
- Původně reakce slouží pro opakovaný kontakt s bakteriemi, které jsou protilátkami označeny k likvidaci dalšími mechanismy (komplement a fagocytóza)
- Mastocyty se této reakce neúčastní
- Rozlišujeme **3 podtypy cytotoxické hypersenzitivní reakce**
- Mechanismy, které se při těchto reakcích uplatňují jsou následující:
- 1) **Opsonizace a fagocytóza**
    - Základní mechanismus umožňující destrukci **bakterií a virů** → jejich pokrytí **protilátkami**
    - V tělních tekutinách se nachází složka komplementu C1 (pentamer), která hledá označené mikroorganismy – když najde mikroorganismus označený 2 přesně lokalizovanými Fc fragmenty, aktivuje klasickou cestu komplementu → štěpení C3 na C3b = *opsonin*, který obalí povrch a tím ho označí pro fagocyty (hlavně makrofágy)
    - Opsonizované buňky jsou většinou odstraňovány ve slezině

- 2) **Zánětlivá reakce**
    - Během aktivace klasické cesty komplementu nedojde jen k opsonizaci, ale i k **aktivaci neutrofilů a monocytů** → ty spustí zánětlivou reakci ve tkáni
    - Leukocyty vybavené Fc receptory se účastní těch reakcí, kde je agens příliš velké na to, aby se dalo fagocytovat najednou → signalizují dalším buňkám (NK, monocyty, neutrofily a eosinofily) aby zaútočily na dané agens

- 3) **Protilátkami zprostředkovaná dysfunkce buněk (ADCC)**
    - Jedná se o **autoprotilátky** proti různým receptorům na membránách buněk
    - Výsledkem navázání protilátek je buď zablokování jejich funkce nebo jejich stimulace
    - Patologická *blokace* funkce → ***myasthenia gravis*** způsobená protilátkami proti acetylcholinovým receptorům
    - Patologická *stimulace* funkce → ***Graves-Basedowova choroba*** s protilátkami proti TSH receptoru

- Obecně lze říci, že protilátky navázané na normální struktury vedou k rozvoji onemocnění - *AB0 inkompatibilita při transfuzi, fetální erytroblastóza při neshodě Rh faktoru*

Imunopatologická reakce III. typu – imunokomplexová

- Podkladem je fakt, že protilátky vytváří se solubilními antigeny **komplexy** (komplexy antigen-protilátka, imunokomplexy), tyto komplexy aktivují *komplement* → atrakce leukocytů
- Jedná se o fyziologický obranný mechanismus a škodí pouze pokud k němu dochází *excesivně*
    - Příliš mnoho imunokomplexů, příliš aktivovaného komplementu a leukocytů

    - K tomu dochází pokud je organismus antigeny zaplaven a imunokomplexů je velké množství – ty pak přetrvávají a mohou se deponovat
- Imunokomplexy se mohou tvořit *v cirkulaci* (reakce na exogenní antigeny), nebo mohou protilátky pronikat do *tkání*, kde jsou antigeny lokalizovány (endogenní antigeny)
- **Lokální postižení = Arthusův fenomén**
    - Dojde k rozvoji hemoragické nekrotické kožní léze poté, co byl do kůže zvířete vpraven antigen a zvíře bylo předtím proti tomuto antigenu imunizováno
- **Systémové postižení = sérová nemoc**
    - Odpovídá kaskádě stavů, kdy se začnou tvořit *imunokomplexy*, která se následně deponují do tkání v různých místech organizmu → to je doprovázeno zánětlivou reakcí
    - Nyní se s ní setkáme jen výjimečně, např. při léčbě hadího uštknutí

Imunopatologická reakce IV. typu – opožděná

- Závisí na aktivitě buněk, které se pohybují pomaleji a vyžadují 12-18 hodin, aby dosáhly dostatečného počtu a 48-72 hodin, aby se reakce projevila
- Jedná se o mechanismus obrany proti různým intracelulárním patogenům (mykobakterie, plísně, viry a někteří parazité), také se uplatňuje v protinádorové imunitě
- Dysregulace tohoto systému stojí za mnoha *autoimunitními chorobami*
- Uplatňují se především **T lymfocyty** a **monocyty/makrofágy** – klíčovou roli hrají **CD4+ lymfocyty** (koordinace) a **CD8+ lymfocyty** (cytotoxicita)
- Obecně dělíme na **cytokiny** zprostředkovaný zánět (CD4+) a přímou **buněčnou cytotoxicitu** (CD8+)

1) **Cytokiny zprostředkovaný zánět**

- Zahrnuje reakce naivních **CD4+ T lymfocytů**, které rozpoznají antigen prezentovaný na povrchu **antigen prezentujících buněk** (dendritické buňky, makrofágy) a pod vlivem **IL-12** se diferencují do efektorových buněk typu **Th1**
    - Začnou produkovat interferon-γ → aktivace **makrofágů** a další diferenciace Th1 buněk
- Pokud jsou pod vlivem zánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6 nebo IL-23) dojde k vývoji efektorových buněk typu Th17
    - Ty aktivují neutrofily a indukují zánětlivou reakci
    - Typickým příkladem je **revmatoidní artritida**, **roztroušená skleróza, idiopatická zánětlivá onemocnění střeva**, některé rejekční epizody
- Důležitý podtyp tohoto zánětu je prolongovaná reakce proti obtížně odstranitelným agens, která vede ke granulomatózní reakci – typicky tuberkulóza
    - *M. tuberculosis* je obligátní aerobní bakterie, proto je nejběžněji vdechnuta – usídlí se v plicích, kde ji pohltí makrofágy
    - Pokud makrofágy nedokážou zahubit všechna mykobakteria, začnou hynout cytotoxickou reakcí a vytváří kaseózní nekrózu obklopenou epiteloidními buňkami (makrofágy), které fúzují do obrovských mnohojaderných buněk
    - Takové ložisko s lemem lymfocytů na periferii nazýváme **granulom**, pokud je starší, může mít na periferii vrstvy vaziva nebo nekrózy s pokusem o opouzdření – tzv. **tuberkulom**

2) **Přímá buněčná cytotoxicita**

- T buňkami zprostředkovaná cytotoxicita – hlavně **CD8+ T lymfocyty**
- Buňky s **HLA I. třídy** prezentují na povrchu antigeny, které byly doposud ukryty uvnitř buněk → tyto antigeny reagují s CD8+ lymfocyty, které zaútočí vypuštěním *perforinů* a *grazymu*
    - Perforiny vytvoří otvor v membráně a tím umožní vstup grazymu, který poté aktivuje kaspázy → *apoptóza* postižené buňky
- Typické onemocnění tohoto typu: **diabetes mellitus 1. typu, Hashimotova tyreoiditida**

13. Autoimunitní onemocnění, patologie transplantací

Patologie transplantace

- Největší problém transplantací jsou **reakce na expozici rozdílných histokompatabilních antigenů dárce a příjemce** – žádné 2 organismy nejsou stejné, proto bude vždy příjemce některé antigeny dárce rozpoznávat jako cizí a bude proti nim reagovat
    - Nemusí se jednat jen o HLA antigeny, ale i o tzv. *minor HLA* nebo *non-HLA antigeny*
- **Reakce** je situace, kdy dárce rozpozná transplantovaný orgán (štěp, graft) jako cizí a svými imunitními mechanismy ho ničí
- Existují **dva hlavní typy** rozpoznání cizích HLA antigenů
    - ***Přímé rozpoznání*** = T lymfocyty příjemce **přímo** rozpoznají cizí HLA molekuly, které jsou exprimovány buňkami štěpu, dojde k T buněčné cytotoxicitě s reakcí CD8+ T lymfocytů, které jako efektorové buňky přímo ničí struktury štěpu

- ***Nepřímé rozpoznání*** = CD4+ T lymfocyty rozpoznají molekuly dárce po jejich zpracování a vystavení APCs → dojde **k cytokiny zprostředkovanému zánětu** (CD4+ lymfocyty navíc stimulují B lymfocyty k diferenciaci a produkci protilátek)

- Rejekce jsou klasifikovány z různých pohledů
  - *Z klinického pohledu*: akutní X chronická, časná X pozdní, reagující X nereagující (např. na léčbu kortikosteroidy)
  - *Z pohledu klasifikace rejekčních změn*
    - **T buňkami zprostředkovaná**, celulární
    - **Protilátkami zprostředkovaná**, humorální
- <u>Protilátkami zprostředkovaná (humorální) rejekce</u>
  - Je dobře známá ve své **hyperakutní formě** → protilátky proti dárci existují v séru příjemce ještě před transplantací → po obnovení krevního proudu dojde k dramatické destrukci štěpu
    - Cílovou strukturou je *endotel* – dojde k rozvoji těžkého postižení s následnými **trombózami**
      - Tyto trombózy jsou v arteriích, protože tam teče krev nejdřív (pokud orgán nemá kolaterály, např. ledvina, dojde vlivem trombotizace arterií k rozsáhlé nekróze tkáně)
  - Později bylo dokázáno, že příjemci s donor specifickými protilátkami (DSA) mají horší přežívání štěpů, než příjemci bez protilátek
    - Příjemci s pozitivním C4d v peritubulárních kapilárách ledvin mají významně horší funkci a častější ztrátu štěpu → C4d je koncový produkt štěpení C4 (k tomu dochází při aktivaci klasické cesty komplementu, která je aktivována protilátkami)
    - Proto může detekce C4d sloužit jako průkaz humorální rejekce v jakékoli době od transplantace
  - Během tvorby protilátek se časem začnou tvořit plazmatické buňky, které dále produkují protilátky (neumíme oddělit plazmatické buňky bojující proti infekci od těch, které bojují proti štěpu – proto neexistuje žádná účinná léčba)
- *Klasifikace rejekčních změn*
  - Od konce 20. století se využívá tzv. **Banffská klasifikace patologie orgánových štěpů**
    - Nejprve obsahovala klasifikaci jen pro ledvinné štěpy, nyní shrnuje obecnou problematiku štěpů různých orgánů (játra, pankreas, plíce, myokard...)
  - Obecně dělíme rejekce na 2 skupiny: **celulární** a **humorální** rejekce (akutní nebo chronická)
- Mimo rejekce existují i jiné stavy, které ovlivňují přežívání štěpů i pacientů
  - Dlouhodobá imunosuprese je rizikem pro vznik infekčních komplikací a také pro vznik posttransplantační lymfoproliferativní choroby (často v souvislosti s infekcí EBV)
  - Jiné viry mohou pro pacienty po transplantacích představovat riziko vývoje dalších nádorů (např. papilomaviry a dlaždicobuněčné karcinomy, herpes virus, Kaposiho sarkom)

<u>Autoimunitní onemocnění</u>

- Široké spektrum onemocnění, u kterých pacientův imunitní systém **nevhodně odpovídá na tělu vlastní antigeny**, což vede k zánětu a poškození tkání
- Onemocnění mohou být *lokalizovaná* na jeden orgán, nebo mohou být *systémová*
- Autoimunitní onemocnění se v rozvinutých zemích vyskytují asi u **2-5 % populace**
- Postihují jedince všech věkových kategorií, většina pacientů mívá **první ataku v mladém věku** a s různě dlouhými remisemi se s onemocněním potýká celý život – **chronický charakter**
- Většinu autoimunitních onemocnění <u>nejde vyléčit</u>, můžeme jen mírnit průběh a navodit remisi

Patogeneze

- **Neznáme přesný mechanismus** vzniku autoimunitních onemocnění, proto není ani prevence
- 1) ***Centrální kontrola*** (centrální tolerance)
  - Odehrává se v **thymu** pro T lymfocyty a **v kostní dřeni** pro B lymfocyty
  - Odstranění autoreaktivních T lymfocytů v thymu se týká pouze vlastních antigenů (HLA, antigeny krevních skupin...) – exogenní antigeny se do thymu nedostanou
  - Navození centrální tolerance pro autoreaktivní nezralé lymfocyty:
    - Apoptóza (klonální delece pro T i B lymfocyty)
    - U nezralých B lymfocytů může dojít k úpravě receptoru tak, aby nerozeznával vlastní antigeny (receptor editing)
    - Nezralé CD4+ T lymfocyty mohou diferencovat do Treg (regulační T lymfocyty)
  - Pro většinu antigenů jsou centrální mechanismy nedostatečné nebo nekompletní

- 2) ***Periferní kontrola*** (periferní tolerance)
  - **Alergie** = dojde k funkční aktivaci lymfocytů – aby poškodily cílovou tkáň, potřebují dva signály: jedním je rozpoznání antigenu, který je vystaven spolu s HLA II. třídy na APCs, druhým je kostimulační signál zprostředkovaný antigen prezentujícími buňkami
    - Pokud nedojde ke kostimulaci, T-lymfocyty nedokáží reagovat proti antigenu
    - Podobně to platí i pro B-lymfocyty, které potřebují spolupracující folikulární Th lymfocyty (pokud se nepotkají, B-lymfocyty netvoří protilátky)
  - **Klonální delece** = eliminace autoreaktivních zralých lymfocytů apoptózou (B i T buňky)

- **Klonální ignorance** = neschopnost lymfocytu rozpoznat autoantigeny, které jsou exprimovány na vlastních tkáních v podprahovém množství, proto neposkytnou dostatečný signál nezbytný k aktivaci potřebného množství receptorů
- **Suprese** = potlačení autoreaktivních lymfocytů jinými imunokompetentními buňkami a jejich produkty (cytokiny s tlumivými vlivy či vlivy podporujícími diferenciaci Treg) 124

<u>Obecné principy autoimunitních poruch</u>

- Obecně se jedná o poruchu autotolerance

1) ***Genetické faktory*** (predispozice) při rozvoj autoimunity

- Příslušníci rodiny nemocného pacienta mají vyšší riziko vzniku stejné/podobné choroby
- Studie ukazují vztah genových polymorfismů a autoimunitních chorob - většina polymorfismů je lokalizovaná v regulačních oblastech genů, jejichž produkty hrají roli v imunitní odpovědi (kombinace mnohých polymorfismů vede k rozvoji onemocnění)
- Některé HLA alely mohou znevýhodňovat své nositele a zvyšovat tak riziko rozvoje autoimunitního onemocnění, např. HLA-B27 ve spojení s Bechtěrevovou chorobou (ankylozující spondylitida)
- Polymorfismy cytokinů a jejich receptorů - např. receptor pro IL-23 (IL-23 je cytokin, který zvyšuje prozánětlivou aktivitu Th17 buněk
    - Tyto buňky doprovází poškození tkání u autoimunitních chorob), bylo prokázáno u psoriázy, ulcerózní kolitidy...

2) Role ***infekce*** při rozvoji autoimunity

- Infekce může odkrýt autoantigen, který byl doposud skryt (kryptické antigeny) – např. při poškození tkáně zánětem a následné remodelaci původních struktur
- Známé jsou tzv. **mikrobiální mimikry** → podobnost virových/bakteriálních antigenů s našimi tkáněmi (např. po streptokokové infekci docházelo k rozvoji revmatické horečky s karditidou → postižení chlopní a následné chlopenní vady)
- Šíření epitopů při perzistující infekci → tkáň uvolňuje antigeny (včetně vlastních), které jsou splaveny do lymfatických uzlin, kde je APCs vystaví imunitnímu systému

3) ***Další faktory***

- *Stres, léky, chemikálie, UV záření*, u části autoimunitních chorob *ženské pohlaví*
- Prevalenci autoimunitních chorob **u žen** dělíme do 3 skupin
    - **1. skupina**: více než 80 % pacientů tvoří ženy (*lupus erythematodes, Sjögrenův syndrom, Hashimotova thyreoiditida, Graves-Basedowova choroba*)
    - **2. skupina**: 60-75 % pacientů jsou ženy (*revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, myasthenia gravis*)
    - **3. skupina**: 50 % ženy 50 % muži (*psoriáza, DM 1. typu, Crohnova choroba*)
- Vyšší prevalence onemocnění u žen je pravděpodobně způsobena **vlivem pohlavních hormonů**, které mají např. vliv na balanci mezi Th1 a Th2 odpovědí
    - *Androgeny* u mužů ovlivňují onemocnění s Th1 cytokinovým profilem
    - *Estrogeny* u žen podněcují rozvoj chorob s Th2 cytokinovým profilem (SLE)

<u>Dělení autoimunitních onemocnění</u>

- Dělíme je na *systémové* a *orgánově specifické* (mohou přecházet - onemocnění může být několik let orgánově specifické, potom ale může dojít k rozvoji systémové choroby)

A) **Systémové autoimunitní choroby**:

- Systémový lupus erythematodes (SLE)
- Systémové vaskulitidy (ANCA pozitivní)
- Systémová skleróza (sklerodermie)

B) **Lokalizované autoimunity**

Myokard - autoimunitní myokarditidy - *revmatická horečka*
GIT - autoimunitní gastritida - *Sjögrenův syndrom*
Pankreas - autoimunitní pankreatitida - *diabetes mellitus 1. typu*
Štítná žláza - *Hashimotova tyreoiditida, Graves-Basedowova choroba*
Autoimunitní hemolytické anémie - *autoimunitní trombocytopenická purpura*

Tyto lokalizované autoimunitní choroby bývají doprovázeny systémovými zánětlivými komplikacemi :

<u>Systémový lupus erythematodes (SLE)</u>

- Výrazná prevalence **u žen** v produktivním věku
- Jeho součástí je tvorba četných **autoprotilátek proti strukturám buněčných jader**
- *Klinický obraz:* **nespecifické** příznaky → horečka, úbytek hmotnosti a únava, specifické příznaky → bolest kloubů, postižení kůže, plic, srdce, ledvin, CNS, krevních buněk a cév
    - Obvykle má akutní začátek s horečkami, kožními projevy, atralgiemi, nefritidou, může se však vyvíjet i pomalu (může mu předcházet jiné autoimunitní onemocnění, např. revmatoidní artritida)
- Laboratorní testy:
    - Stanovení **antinukleárních protilátek (ANA)** – to ale není dost specifické (jsou i u jiných autoimunitních chorob a má je až 15 % zdravé populace)

- Stanovení specifických protilátek: **proti dvouvláknové DNA** a **protilátky proti histonům** (často mají také protilátky proti erytrocytům, destičkám nebo lymfocytům)
- Až polovina pacientů má protilátky proti fosfolipidům buněčných membrán → **trombózy**

Patologie

- **Srdce**
  - Kardiální postižení může zahrnovat **všechny srdeční oddíly**
  - Postižení myokardu odpovídá *myokarditidě* a postižení perikardu *neinfekční perikarditidě*
  - Morfologický obraz doplňuje *endokarditida* (Libman-Sacksova endokarditida) → postižení chlopní, na kterých se vytváří drobné mikrotromby – **tzv. verukózní prominence**, které ohrožují pacienty embolizací do periferie, část pacientů může mít antifosfolipidový syndrom
- **Klouby**
  - Často první příznak choroby – **otoky, ztuhlost a bolestivost** velkých i drobných kloubů
  - Otoky a bolestivost bývají **asymetrické** a mohou postihovat kterýkoli kloub
- **Ledviny**
  - Postižení ledvin výrazně přispívá k morbiditě
  - 50 % pacientů má postižené ledviny v době diagnózy a přes 80 % vyvine renální postižení v průběhu choroby
  - Obecně dochází k postižení glomerulů, intersticia a cév
  - Klasifikujeme do **6 tříd glomerulonefritid**, které v sebe mohou přecházet
  - Imunofluorescence stejná - ve světelném mikroskopu hypercelularita mesangia, membranózní glomerulonefritida, většina glomerulů je zaniklá bez reziduální aktivity

Třída I: Mesangiální	- depozita v mezangiu v imunofluorescenci - ve světelné mikroskopii jsou normální	Třída IV: Difuzní proliferativní	- aktivní změny včetně proliferace postihují více než ½ všech glomerulů
Třída II: Mesangiální	- imunofluorescence stejná - ve světelném mikroskopu hypercelularita mesangia	Třída V: Membranózní	- membranózní glomerulonefritida
Třída III: Fokální proliferativní	- aktivní změny včetně proliferace (postihuje méně než ½ glomerulů)	Třída VI: Pokročilá sklerotizující	- většina glomerulů je zaniklá bez reziduální aktivity

- **Kůže**
  - Typické je postižení obličeje – **tzv. motýlový exantém** → erytematózní nebo makulopapulární exantém na tvářích, který vynechává hřeben nosu
  - Exantém se zhoršuje po vystavení slunečnímu záření, můžeprogredovat na končetiny a trup
  - *Biopsie*: degenerace bazální membrány epidermis a edémv dermoepidermální junkci, současně zde nacházíme IgG depozita, lymfocytární infiltrát v okolí cév a adnex

Léky vyvolaný SLE

- Některé léky mohou u části pacientů vyvolat SLE nebo syndrom podobný SLE → spojují se s de novo tvorbou ANA protilátek
- Např. některá *antihypertenziva* (hydralazin), *antibiotika* (D- penicilamin) a *léky proti epilepsii*

Sklerodermie (systémová skleróza)

- **Chronické systémové onemocnění** s dysregulací imunity se třemi základními charakteristikami
  - Vaskulopatie (poškození endotelu a remodelace cévní stěny)
  - Aktivací imunitního systému
  - Extenzivní fibrózou v kůži a ve vnitřních orgánech
- **Patogeneze je nejasná**, obecně genetická predispozice v kombinaci s vnějšími vlivy
- *Prevalence*: **častěji u žen** a u příslušníků černé rasy
- Podle klinického průběhu dělíme sklerodermii do *2 forem*
  - **Lokalizovaná** *kožní sklerodermie* → fibróza kůže obvykle distálně od loktů a kolen, případně v obličeji, častá plicní hypertenze
    - Protilátky proti centromerám detekujeme u 50-90 % pacientů
  - **Difuzní** *kožní sklerodermie* → rychle progredující onemocnění, postihuje velké oblasti kůže (proximálně od kolen a loktů), postihuje i vnitřní orgány
    - Protilátky proti DNA topoizomeráze I u většiny pacientů

Patologie

- Může postihovat **jakýkoli orgán** - nejčastěji postihuje *kůži, GIT, plíce, ledviny, myokard, svaly*
- **Kůže** → atrofie (obvykle začíná na prstech a postupuje proximálně), nejprve edém s perivaskulárními lymfocytárními infiltráty v dermis, postupně dochází k *fibrotizaci*, ve fibróze zanikají adnexa, mohou se vytvářet kalcifikace, zaniknou drobné cévy → *ulcerace*
- **GIT** → postižen u 90 % pacientů, nejčastěji **dysfunkce jícnu** (ztuhnutí, reflux, rozvoj Barretova jícnu), v lamina propria sliznice, v submukóze i ve svalovině narůstá *fibróza*, může *ulcerovat*

- **Ledviny** → morfologicky odpovídá hypertenzi, může dojít k **tzv. renální krizi** (selhání ledvin s morfologií maligní hypertenze, těžké poškození arteriol – fibrinoidní nekróza cévní stěny s nasedajícími tromby a uzávěry lumin → ischemická nekróza)

- **Plíce** → více než 1⁄2 pacientů má **plicní hypertenzi** nebo **plicní fibrózu**, nejčastější příčina úmrtí
- **Kosterní svalovina** → autoimunitní záněty svaloviny vedoucí k **ochabnutí svalů** (potíže s dýcháním a nejčastěji dysfagie)
- **Myokard** → postižení cév a následná fibróza, skoro vždy jsou zároveň poškozeny i plíce → pravostranná **srdeční hypertrofie** s cor pulmonale chronicum

Klinické příznaky

- V časných fázích dochází k **otoku prstů** a ztuhlosti rukou s tzv. **Raynaudovým fenoménem** (onemocnění charakterizované vazokonstrikcí arterií a arteriol vyživujících prsty), přidává se tuhost kůže, ulcerace na prstech, potíže s polykáním
- Klinická manifestace = **tzv. CREST syndrom** (calcinosis cutis, Raynaudův syndrom, dysmobilita esofagu, sklerodaktylie a teleangiektazie)

<u>Sjögrenův syndrom</u>

- **Chronické zánětlivé onemocnění** charakterizované mizející funkcí slzných a slinných žláz → rozvoj **sicca syndromu** – kombinace suchých očí (keratoconjunctivitis sicca) a suchých úst (xerostomie)
- Převážně **u žen** ve věku mezi 40-60 lety
- U 90 % případů jsou přítomny **autoprotilátky** proti ribonukleoproteinovým antigenům SS-A s SS-B
- Onemocnění probíhá ve 3 stadiích, které jsou definovány rozsahem orgánového poškození
    - **První stadium** (45 % pacientů) → pouze *sicca syndrom*
    - **Druhé stadium** (50 % pacientů) → *sicca syndrom* spolu s postižením dalších orgánů (nejčastěji ledviny, štítná žláza a pankreas)
    - **Třetí stadium** (5 % pacientů) → vyvine se *lymfom*

Patologie

- Slinné a slzné žlázy jsou prostoupeny **lymfocytární celulizací**, která destruuje žlázy a postupně vede k jejich **fibróze** → snížení množství slz a slin má za následek pocit suchosti a nedostatečnou ochranu rohovky a sliznic dutiny ústní
- Dráždění vysušených povrchů vede k zánětům, erozím, fisurám a ulceracím IgG4 choroba

<u>IgG4 choroba (IgG4 related disease)</u>

- Je **zánětlivé onemocnění** charakterizované **zánětlivou celulizací s dominancí IgG4 pozitivních plazmocytů** s tendencí k fibrotizaci
- Často postihuje **pankreatiko-hepatobiliární oblast** → autoimunitní pankreatitida, dále postihuje slinné žlázy, štítnou žlázu, ledviny a retroperitoneum
    - Zánět často vytváří v postižených orgánech ložiska, čímž **může připomínat nádor**
- *Morfologie*: celulizace s četnými IgG4 + plazmocyty, storiformní fibróza, obliterující venulitida
- Mnoho chorob je považováno za součást tohoto syndromu – *autoimunitní retroperitoneální fibróza (Ormondova choroba), zvětšení slinných žláz (Mikuliczův syndrom), Riedlova tyreoiditida*...
- Dobře reaguje na léčbu kortikosteroidy

11. Imunodeficience

- *Imunodeficience* mohou být zapříčiněny **vrozenými defekty** (*primární* imunodeficience) nebo *sekundárními* stavy, které dokáží významně ovlivnit funkci imunitního systému (např. chemoterapie, stárnutí, malnutrice, infekce HIV...)

Primární imunodeficity

- Převážně **genetická** onemocnění – část imunitního systému chybí nebo není funkční
- Většina je diagnostikována do jednoho roku života, mírné formy nemusí být rozpoznány a jejich diagnostika v dospělosti je komplikovaná
- Symptomy: rekurentní nebo opakované **infekce** (včetně oportunních patogenů) – s tím souvisí špatné prospívání **v časném dětství**

<u>Izolovaný deficit IgA</u>

- *Nejběžnější* primární imunodeficit
- IgA je slizniční imunoglobulin → jeho nedostatek způsobí častější infekce typu sinusitid, pneumonií, infekcí GIT, chronických průjmů a alergií
- Ostatní Ig jsou v normě nebo lehce zvýšené
- Nebezpečí při podání transfuze krve s IgA – může dojít k rozvoji anafylaktické reakce

Běžná variabilní imunodeficience (CVID – common variable immunodeficiency)

- Skupina chorob charakterizovaných **hypogamaglobulinémií** a zvýšenou citlivostí k infekcím
- Postihuje **obě pohlaví stejně**, většinou se manifestuje **kolem 20. roku života**
- Klinicky dominují **infekce** dýchacích cest, mohou být **průjmy**, často se vyskytuje spolu s některými autoimunitními onemocněními (především perniciózní anémii)

X-vázaná (Brutonova) agamaglobulinémie

- **Neschopnost vyzrávání B buněk** do plazmatických buněk → **absence protilátek**
- Projeví se kolem 6. měsíce, když začnou chybět mateřské protilátky → vede k **opakovaným infekcím** a neprospívání malých **chlapců**
- Nejčastější infekce jsou ty, jejichž odbourávání je závislé na opsonizaci a protilátkami zprostředkované destrukci (Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae…)

Hyper IgM syndrom

- Mutace genu pro ligand CD40 - nezbytný pro interakci T a B lymfocytů před zahájením izotypového přesmyku z tvorby IgM na ostatní třídy imunoglobulinů
- Gen je na X chromozomu – až 70 % je X vázaná choroba
- Pacienti trpí **opakovanými hnisavými infekcemi**

DiGeorgeův syndrom (hypoplázie thymu)

- **T buněčná imunodeficience** (výsledek poruchy vývoje 3. a 4. žaberního oblouku a následné hypoplázie thymu)
- *Symptomy*:
  - Ztráta T buněčné imunity v různém rozsahu
  - Hypokalcemické **křeče** (porucha vývoje příštítných tělísek)
  - **Poruchy vývoje velkých cév a srdce** (Fallotova tetralogie, truncus arteriosus, aberantní pravá a. subclavia)
  - Abnormality vývoje hlavy (abnormality patra, dysmorfie obličeje)
- Onemocnění není familiární

Deficience komplementu

- Defekty časných frakcí komplementu se klinicky projev jako **autoimunitní onemocnění**, především jako ***systémový lupus erythematodes***
- Vady C5 – C9 jsou spojovány se **zvýšenou citlivostí k infekcím** (hlavně meningokovým)
- Poruchy alternativní cesty komplementu jsou spojovány s některými ***glomerulonefritidami*** a s ***atypickým hemolyticko-uremickým syndromem***

Těžké kombinované imunodeficience (SCID, severe combined immunodeficiency disease)

- Heterogenní skupina onemocnění, jedná se o *nejzávažnější* imunodeficity
- 1⁄2 případů je X-vázaná, 1⁄2 jsou AR onemocnění s různými deficity
- Postihuje **přirozenou** i **adaptivní imunitu**
- V periferní krvi téměř **chybí** T lymfocyty, postižené mohou být i B lymfocyty a NK buňky
- **Během prvních měsíců života** se projevuje zvýšenou **náchylností k infekcím**, které nereagují na běžnou terapii a recidivují
- Nebezpečí při očkování živými vakcínami, které může způsobit vážné onemocnění
- *Léčba*: transplantace hematopoetických kmenových buněk

15. Genetické příčiny lidských chorob

- Genetické změny, které způsobují lidská onemocnění jsou velmi různorodé – může se jednat poruchy od ztráty či zisku celého chromozomu po defekty v jednotlivých bazích
- Dědičné choroby vzniklé mutacemi chromozomů či konkrétních genů jsou relativně **vzácné**, mnohem častěji vznikají choroby kombinací environmentálních faktorů a vrozené genetické predispozice

Onemocnění způsobená poruchami chromozomů – cytogenetické poruchy

Numerické aberace chromozomů

- **Chromozomální aneuploidie** zahrnují přítomnost nadbytečného chromozomu (**trizomie**) nebo chybění celého chromozomu (**monozomie**)
- Vznikají v důsledku nondisjunkce během meiózy
- Monozomie jsou s výjimkou monozomie X chromozomu neslučitelné s životem

Turnerův syndrom, 45, X

- Chybějící chromozom je **paternálního původu**
- *Prenatálně*: časté **lymfedémy** v oblasti krku, až **generalizovaný hydrops**
- *Postnatálně*: **kožní řasa na krku**, malý vzrůst, **ovariální dysgeneze** – nedostaví se menstruace a nevyvíjí se sekundární pohlavní znaky
  - Malý vzrůst se léčí růstovým hormonem podávaným od 3 let věku

- Nepřítomnost ovarií – substitucí estrogeny a gestageny navodíme nástup puberty, vývoj a růst dělohy a vývoj sekundárních pohlavních orgánů – díky asistované reprodukci mohou mít ženy s Turnerovým syndromem potomky
- Trizomie mohou postihovat autosomy i gonosomy

Downův syndrom, 47, XX/XY, +21
- Dobrý prenatální screening, zjistíme až 70 % mutací, hodně **závisí na věku matky**
- *Fenotyp*: svalová **hypotonie**, **brachycefalie**, široký obličej, šikmé oční štěrbiny, **epikantus**, výška 150 cm, **psychomotorická retardace**, IQ 25-75, poruchy imunity, často **VVV**, ve stáří rozvoj **Alzheimera**, nízká plodnost,
- *Prognóza*: dobrá, dožití až 60 let

Edwardsův syndrom, 47, XX/XY, +18
- *Fenotypové projevy*: výrazná psychomotorická retardace, VVV srdce a ledvin, mikrocefalie s prominujícím záhlavím a ustupující bradou, malformované nízko položené uši, charakteristicky ruce v pěst
- *Prognóza*: **špatná**, valná většina umírá v prvních měsících života, vzácně se dožijí roku, 80% děvčata

Patauův syndrom, 47, XX/XY, +13
- *Fenotyp*: těžká mentální a růstová deformace, VVV srdce a urogenitálu, těžké malformace CNS, typické malformace očí – splývají nebo nejsou vůbec, kraniofaciální dysmorfie s těžkými rozštěpy rtů a patra
- *Prognóza*: velmi **špatná**, většina umírá během prvního měsíce života

Strukturální aberace chromozomů
- Základní podmínka pro vznik strukturální aberace: **přerušení kontinuity chromozomů** – vznik chromosomových/chromatidových zlomů, které se pak spojují zpátky
- *Stabilní aberace*: zůstane telomera a centromera, nestabilní aberace – nezůstane centromera – problémy při dědění
- **Delece** = ztráta části chromozomu
  - Terminální X intersticiální delece, podle rozsahu: deleční a mikrodeleční syndromy

Deleční syndromy:
- **Cri du chat syndrom**, 46, XX/XY, del(p)(?)
  - Fenotyp: nízká porodní hmotnost, psychomotorická retardace, mikrocefalie, faciální dysmorfie, hypoplazie laryngu = charakteristický pláč

Mikrodeleční syndromy :
- **Prader-Williho a Angelmanův syndrom**, 15q11-13
  - Delece *paternálního* chromozomu → **Prader-Willi**, *maternálního* → **Angelman**
  - Vliv genomického imprintingu – na paternálním chromozomu je *PWCR – prader- willi critical region*, na maternálním je *ACR – angelman critical region* – pokud má jedinec po jedné kopii obou kritických úseků a není postižen. Pokud jeden úsek chybí, vyvíjí se daný syndrom
  - *Fenotypy*: oba syndromy jsou **behaviorální**
    - *Prader-Willi*: nápadná hypotonie, problémy s kojením, asi kolem 2 let naopak **patologické přejídání**, **obezita**, mírná **mentální retardace**, poruchy spánku
    - *Angelman*: těžká **psychomotorická retardace**, epilepsie, toporná chůze, spontánní záchvaty smíchu, postižení milují vodu a zvukové předměty – tzv. ***happy puppet syndrom***

- **Ring chromosom** → vznik zlomem obou ramen chromozomu a jejich spojením
  - Může vzniknout z jakéhokoliv chromozomu, způsobuje těžké psychomotorické retardace
- **Inverse** → 2 zlomy v chromozomu, znovu napojení v opačném pořadí
  - Většinou bez fenotypového projevu, ale vznikají nebalancované gamety
- **Translokace** → přemístění části chromozomu na druhý chromozom
  - **Reciproká translokace**: zlom 2 nehomologních chromozomů a vzájemná výměna
  - Většinou neovlivňuje fenotyp, ale může dojít k efektu pozice: nově přemístěný gen může ovlivnit regulaci jiného genu, např t(9;22) – filadelfský chromozom u myeloidní leukémie
  - **Robertsonova translokace**: vzniká pouze mezi akrocentrickými chromosomy jejich centrickou fúzí, fenotyp neovlivněn, tvoří nebalancované gamety
- **Inserce** → vložení chromozomového segmentu na kterékoliv jiné místo téhož chromozomu
  - Vyžaduje nejméně 3 zlomy a postihuje 1 nebo 2 chromozomy

Duplikace → zdvojení úseku chromozomu
- Vznik inekválním crossing overem – na jednom chromozomu duplikace, na druhém delece
- Tandemová X inserční

Onemocnění způsobená poruchami jednoho genu

Mutace genů

- **Mutace** = změna sekvence DNA (spontánní X indukovaná)
    - Některé mutace se nemusí projevit ve fenotypu, jiné moou mít vliv na projev znaku • Klasifikace mutací dle postižené buňky
    - **Somatické** mutace – nepřenáší se mezi jedinci, somatické buňky
    - **Germinální** mutace – přenáší se na potomky, gametické mutace

- *Klasifikace dle změn v sekvenci DNA*
    - **Substituce**: záměna jednoho nukleotidu za jiný nesoucí jinou basi
    - **Delece**: ztráta jednoho/více nukleotidů sekvence
    - **Inserce**: nové zařazení jednoho/více nukleotidů do sekvence
- *Klasifikace dle účinku na produkt DNA*
    - **Synonymní** (nemění sekvenci produktu), **nesynonymní** (mění sekvenci produktu)
    - **Substituce**
        - **Tiché mutace**: zařazení kodonu, který kóduje stejnou aminokyselinu
        - **Missense mutace**: zařazení kodonu, který kóduje jinou aminokyselinu – může/nemusí mít negativní dopad na produkt, záleží na umístění mutace
        - **Nonsense mutace**: předčasné zařazení stop-kodonu
    - **Posunové mutace (frameshift)**
        - Vznik delecí/insercí jednoho či více nukleotidů
        - Dochází k posunu čtecího rámce – často dojde k předčasnému zařazení stop-kodonu
        - Mutace se mohou vyskytovat i v nekódujících oblastech genu – většinou nemají fenotypový projev, v určitých místech ovšem mohou ovlivnit expresi genu
    - **Sestřihové mutace**: mutace postihující signální sekvenci GT na 5´ konci intronu či AG na 3´ konci intronu – mohou způsobit aberantní sestřih
- **Dynamické mutace** (expanze nestabilních trinukleotidových sekvencí)
    - Expanze krátkých repetitivních sekvencí (hlavně trinukleotidy) do délky během přenosu alely z rodičů na potomky → po překročení určité hranice vzniká premutace a po další expanzi nastává plná mutace, která může způsobovat onemocnění

- Mutace genu může mít za následek
    - Ztráta funkce produktu
    - Zisk nové aktivity produktu (často se týká kontrolních systémů)
    - Redukci funkce či abnormální funkci produktu
        - V heterozygotním stavu nemusí být snížené množství produktu zásadní a většinou se neprojeví ve fenotypu (pro některé geny to neplatí a 50 % snížení hladiny produktu způsobí abnormální fenotyp – tzv. haploinsuficience)
        - Pokud protein funguje jako dimer, může mutantní protein u heterozygota bránit funkci standardní alely – dominantně negativní efekt mutace

Další patogenní změny genů (bez mutace)

Patogenní amplifikace a translokace genů

- Pokud dojde k patologické amplifikaci některého genu, můžeme tyto kopie v mikroskopu pozorovat jako homogenně se barvící oblast (HSR)
    - Amplifikované kopie onkogenů vytváří nadměrné množství svých produktů
    - Např. amplifikace genu ERBB2 pro protein HER2 je přítomna u 20 % karcinomů prsu a žaludku – u obou nádorů je amplifikace považována za negativní prognostický faktor
- U nádorových onemocnění jsou relativně časté přestavby se zlomy uvnitř intronů genů lokalizovaných na různých chromozomech (translokace) – vedou ke vzniku fúzních genů
    - Fúzní geny poté produkují abnormální chimerický protein se zvýšenou aktivitou (např. má tyrozinkinázovou aktivitu nebo funkci transkripčního faktoru)
    - Velmi často u hematologických malignit a solidních nádorů (především sarkomy)
    - Např. chronická myeloidní leukémie (CML) – pozorujeme tzv. filadelfský chromozom, která vznikl v důsledku balancované reciproké translokace mezi chromozomy 9 a 22
        - Protoonkogen ABL (tyrozinkináza) je přesunut na chromozom 22 do místa zlomu v genu BCR → fúzní gen (BCR/ABL) produkuje chimerický protein se zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou

Epigenetické změny

- Epigenetika zkoumá změny v genetické expresi, které nejsou způsobeny změnami v sekvenci DNA, ale mají dědičný charakter
- Nejdůležitější epigenetický mechanismus = **metylace DNA**
    - Metylace DNA je mechanismus tlumící transkripci
    - Zajišťována methyltransferasami, které **methylují cytosinové zbytky v CG sekvencích**
    - CpG ostrůvky jsou součástí **promotorových oblastí**
    - Při metylaci dochází k modifikaci histonů a změně konformace chromatinu – je silně kondenzovaný a neumožní navázání RNA-polymerázy

- Inaktivace X chromozomu
    - U žen je jeden z 2 X chromozomů 14. den vývoje spiralizován a většina jeho genů je inaktivována – ženy jsou mozaiky
    - Vyrovnání nerovnováhy mezi počtem genů mužů a žen
    - Inaktivace zahrnuje metylaci CpG ostrůvků, proces je kontrolován X-inaktivačním centrem

Druhy dědičných chorob podle typu jejich přenosu

Autosomálně dominantní choroby (AD)

- Manifestují se v **heterozygotním stavu**
- Potomci postiženého mají 50 % riziko získání onemocnění, postižení často nemají nemocné rodiče (vysoký výskyt de novo mutací – frekvence de novo mutací u tuberózní sklerózy až 80 %)
- Pestrý fenotyp způsobený rozdílnou penetrancí (znak se nemusí projevit ve všech případech) a variabilní expresivitou (jedinci se stejným genotypem nemají stejný fenotyp)
- Nástup AD onemocnění bývá **pozdější**, u starších dětí nebo v dospělosti
- 50 % snížení enzymatické aktivity může být buňkou kompenzováno → spíše postihuje proteiny, které nemají enzymatickou funkci
    - Klíčové strukturální proteiny: kolagen a komponenty buněčného skeletu
        - ***Marfanův syndrom*** – mutace genu pro fibrilin
        - ***Ehler-Danlosův syndrom*** – tvorba deficientního kolagenu
        - ***Hereditární sférocytóza*** – mutace genu pro spektrin
    - Membránové proteiny nebo cytoplazmatické transportní proteiny
        - ***Familiární hypercholesterolémie*** – mutace genu pro LDL

Autosomálně recesivní choroby (AR)

- Jedinec musí být **recesivní homozygot**, aby došlo k rozvoji onemocnění
- Postižený jedinec (aa) mívá 2 zdravé rodiče (Aa)
- Čím je frekvence mutantních alel daného genu v populaci nižší, tím je vyšší pravděpodobnost, že postižení vzniklo v rámci příbuzenského sňatku (konsanguinita)
- Charakteristické rysy
    - Více uniformní fenotyp při stejném genotypu, kompletní penetrance
    - Onemocnění se manifestuje již **v dětství**
    - Postižené proteiny bývají **enzymy** (fenylketonurie, galaktosémie...)
- Jedna z nejčastějších AR poruch v naší populaci je ***cystická fibróza***

X-vázané choroby

- Onemocnění se manifestuje pouze u mužů a ženy jsou přenašečky (většinou asymptomatické)
    - Kvůli lyonizaci mohou vzácně jevit mírné známky onemocnění (manifestní přenašečky)
- X-vázaná svalová dystrofie (***Duchenneova/Beckerova myodystrofie***) – mutace genu pro dystrofin
- ***Hemofilie A***
- Nejčastější vrozený typ mentální retardace – ***syndrom fragilního X*** (expanze trinukleotidu CGG)

Nemendelovský typ dědičnosti

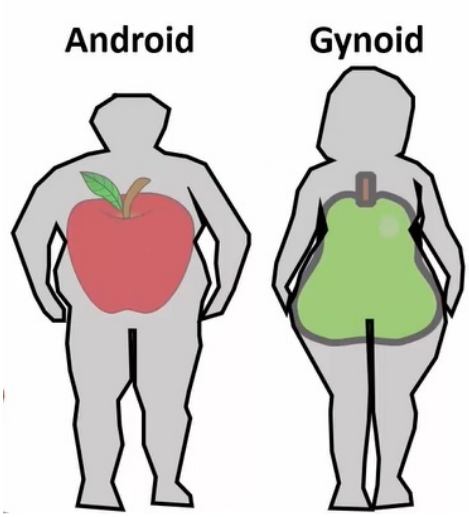
- **Genomický imprinting** → aktivace/inaktivace alely, závisí na rodičovském původu chromozomu
    - V některých genových lokusech je potlačena exprese jedné alely v závislosti na její původ (alelická exkluze) = výběr alely není náhodný
    - Inaktivní alely mají metylované CpG ostrůvky promotoru
    - V případě, že je ztracena aktivní alela, dochází ke vzniku delečních syndromů
        - Např. del(15)(p11-13): syndromy Prader-Willi a Angelman
- **Mutace v mitochondriálním genomu**
    - Pokud dojde k mutaci mitochondrie, je její autoreprodukcí náhodně distribuována dceřiným buňkám → v organismu jsou 2 populace: 1 zdravá a 1 mutovaná populace = **heteroplasmie**
    - Aby se projevila choroba, musí být překročena prahová hodnota poměru zdravých a mutovaných mitochondrií, většinou kolem 60-90% (tzv. prahový efekt)
- **Mitochondriální choroby**
    - Dědičné choroby, přenos výhradně **matroklinní** (mitochondrie spermie jsou zničeny)
    - Projevují se jako **defekty OXPHOS**, nejvíce postihují tkáně s vysokým nárokem na energii – neuromuskulární oblasti

46. Nutriční, chemické a fyzikální příčiny patologických stavů

Nutriční příčiny patologických stavů

Obezita

- *Obezita (otylost)* je **nepřiměřeně vysoká tělesná hmotnost vzhledem k výšce a tělesné konstituci** daného jedince s **nadměrnou přítomností tukové tkáně** v organismu
- V rozvinutých zemích představuje jednu z hlavních **civilizačních chorob** – prakticky epidemie
- Dá se hodnotit řadou metod, nejčastěji se používá hodnocení **body mass index (BMI)**
    - Vydělíme hmotnost jedince druhou mocninou jeho výšky
    - **Hodnoty 18,5-25** představují *ideální hmotnost*, **25-30** je nadváha a **nad 30 obezita**
- Další možností je určování poměru obvodu pasu a obvodu boků či měření tloušťky kožních laloků



Etiopatogeneze

- Vzniká v důsledku nerovnováhy mezi příjmem a výdejem energie – často přejídání, sedavý způsob života, nevhodné složení stravy (příliš mnoho cukrů)
- Vznik bývá **multifaktoriální** → vzájemná interakce „obezitogenního" prostředí s geny přispívajícími ke vzniku obezity (obezitogenní geny) a s geny, které před obezitou chrání (leptogenní geny)
    - Např. přítomnost některých nutrientů v potravě může měnit expresi těchto genů
    - Známe stovky genů, jejichž polymorfismy vedou k predispozici k obezitě
- Bez zvýšeného příjmu kalorií se obezita ani v případě genetické predispozice neprojeví
- Vzácně může být příčinou obezity mutace jednoho genu
    - **Kongenitální deficit leptinu**
        - Obezita, mentální retardace, dysmorfie, vývojové vady
        - Dá se léčit aplikací leptinu (produkt adipocytů, gen ob)
    - **Mutace genu db – leptinový receptor**
        - Leptinový receptor v tukové tkáni zprostředkovává přímé inhibiční působení leptinu na syntézu TAG, vyskytuje se i v hypotalamu
        - Manifestuje se obezitou, centrálním hypogonadismem, sníženou sekrecí růstového hormonu a tyreotropinu
- Obezita často výrazně zhoršuje prognózu pacientů s ***familiární hypercholesterolémií*** → kvůli deficitu LDL se přebytečný cholesterol ukládá do cév → **ateroskleróza** a **kardiovaskulární komplikace**

Morfologické změny

- Zvýšené množství tukové tkáně je zejména v **podkoží**, ale i **viscerálně**
- ***Centrální (viscerální) obezita*** → dominantně zmnožená tuková tkáň v oblasti trupu a dutině břišní (v mezenteriu a kolem nitrobřišních orgánů), častěji u mužů, prokazatelně vyšší spojitost s rozvojem metabolických a kardiovaskulárních komplikací
- ***Gynoidní (gluteofemorální) obezita*** → zmnožení tukové tkáně v oblasti hýždí a stehen, častější u žen, méně riziková z hlediska rozvoje komplikací (v lehké formě)
- **Obvod pasu** a **riziko kardiovaskulárních komplikací** obezity
    - Ženy: zvýšené riziko nad 80 cm, vysoké riziko nad 88 cm
    - Muži: zvýšené riziko nad 94 cm, vysoké riziko nad 102 cm

Komplikace

- Zvýšená sekrece inzulinu (**hyperinzulinémie**) a **periferní inzulinová rezistence** jako následek poklesu citlivosti buněk na působení inzulinu → hyperglykémie postupně vede k **rozvoji DM II.**
    - Hyperinzulinémie u obézních vede k retenci sodíku a zvýšení objemu cirkulující krve, ke zvýšené sekreci noradrenalinu a proliferaci hladkosvalových buněk ve stěně cév → **systémová hypertenze**
- Viscerální tuk produkuje adipokiny, které způsobují u pacientů s centrální obezitou dysfunkci endotelu a zánět → rozvoj **aterosklerózy** a **kardiovaskulárních komplikací**
- Může se rozvinout poškození jater – tzv. **nealkoholová steatóza jater** (*NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease*) → může progredovat do **jaterní fibrózy až cirhózy**
- Zvýšená sekrece cholesterolu do žluči zvyšuje riziko vzniku konkrementů (**cholelitiáza**)
- Vysoká obezita vede k **syndromu hypoventilace**, která vede k **retenci oxidu uhličitého (hyperkapnie)** s denní hypersomnolencí (***Pickwickův syndrom***), dlouhodobá hypoxie vede k polycytémii a rozvoji plicní hypertenze, což může vést k pravostrannému srdečnímu selhávání
- Obézní lidé mají vyšší riziko degenerativních změn větších kloubů – **artróza** (osteoartritida)
- Obézní lidé mají větší riziko některých **typů nádorů**

- Obézní ženy **karcinomy endometria a prsu**, muži **karcinomu prostaty** – nepřímá souvislost se zvýšenými hladinami estrogenu
- Zvýšená incidence **nádorů tlustého střeva** (potrava chudá na vlákninu, bohatá na tuky) Malnutrice

Podvýživa

- Podvýživa označuje patologické změny v organismu v důsledku nedostatečné výživy
- Nedostatečná výživa může být způsobena nedostatečným příjmem živin
  - V důsledku jejich vnějšího nedostatku
  - Z organických příčin (nádory jícnu způsobující problémy s polykáním)
  - Kvůli poruše vstřebávání živin – malabsorpční syndrom
- Stav, kdy dojde k výraznému zhubnutí až celkovému zchátrání organismu = **kachexie**
  - Nejčastěji u pacientů se **zhoubnými nádory**
  - Pokud při kachexii dojde zároveň k metabolickému rozvratu → **marasmus**
- Hmotnost těla může výrazně poklesnout
  - Nejdříve se spotřebuje podkožní i centrální tuk, poté úbytek svaloviny, atrofie vnitřních orgánů (játra, slezina, ledviny, plíce, srdce) – relativně zachovalé zůstává CNS a gonády
- V důsledku hladovění vznikají hypoproteinemické edémy a osteoporóza
- **Kwashiorkor** – speciální forma malnutrice zejména u dětí v tropických oblastech (nedostatek proteinů v potravě vede k zástavě růstu, úbytku svaloviny, zvětšení jater, ascitu, otokům, depigmentaci kůže, průjmům a psychickým změnám – apatie)

Avitaminózy a hypervitaminózy

Vitamin A (retinol)

- Je deponován v **jaterních buňkách**
- *Funkce*: udržování správné funkce epitelů, světločivných elementů sítnice a normální růst kostí
- *Zdroj*: beta-karoten z rostlin, nedostatek je vzácný (např. u malabsorpčních syndromů)
- Při **avitaminóze vitaminu A** dochází
  - Ke změnám diferenciace epitelů (včetně dlaždicové metaplazie epitelů): spojivka, rohovka, bronchy a trachea, vývody pankreatu, urotel
    - Změny na očích zahrnují suchou a šupinatou spojivku (**xeroftalmie**), **hyperkeratózu** rohovek (Bitotovy skvrny), při vážných případech ulcerace a keratomalacie rohovky
    - Na kůži dochází k papulózním změnám kůže – vzhled ropuchy (frynoderma)
    - Náchylnost k infekcím dýchacích cest, infekcím ledvin a vzniku konkrementů
  - Ke snížené funkci světločivných elementů sítnice → **šeroslepost**

- **Hypervitaminóza vitaminu A**
  - *Akutní* projevy v případě jednorázového požití velké dávky
    - **Neurologické příznaky** (bolesti hlavy, zvracení, edém očních papil) – může připomínat nitrolební hypertenzi
  - *Chronická* toxicita
    - **Neurologické příznaky** (bolesti hlavy, poruchy zraku)
    - **Bolesti kostí** způsobené zvýšeným odbouráváním zvýšenou aktivitou osteoklastů
    - **Postižení kůže** (záněty a praskliny ústních koutků, zhrubění vlasů)
    - **Hepatomegalie**, hyperkarotenémie se žlutým zbarvením kůže

Vitamin D (kalcitriol)

- Asi 80 % vzniká v kůži působením slunečního záření z provitaminu 7-dehydrocholesterolu, zbylých 20 % získáváme z potravy
- **Avitaminóza vitaminu D** vede v dětství ke křivici, v dospělosti k osteomalacii
  - ***Křivice (rachitida)***
    - Projeví se mezi 6. měsícem a 2. rokem života
    - Typický znak je **kraniotabes** – drobná, okrouhlá, neosifikovaná ložiska kostí lebky, vymizí kolem 1. roku věku
    - Kvůli tlaku podložky na měkké okcipitální kosti má lebka čtyřhranný tvar (caput quadratum)
    - Harrisonovy rýhy na spodním okraji hrudníku (po vtahování žeber při vdechování)
    - Rachitický růženec – deformity na přední části hrudníků kvůli nadměrnému růstu žeberních chrupavek, ptačí hrudník (pectus carinatum)
    - **Genua vara (nohy do O) a genua valga (nohy do X)**
    - **Hyperlordóza** bederní páteře
  - ***Osteomalacie***
    - Charakterizována **lokálními poruchami mineralizace osteoidu**
    - Výskyt **zlomenin** při minimálních mechanických silách, neúplné zlomeniny
    - Přítomnost Looserových zón (nepravé zlomeniny na oslabených místech kostí)

- **Hypervitaminóza vitaminu D**
  - Vede ke **zvýšenému vstřebávání vápníku a fosfátů ve střevě** s náchylností ke vzniku konkrementů ve vývodných cestách močových
  - Hrozí metastatická kalcifikace (hlavně v ledvinách, žaludku a plicích)
  - Hyperkalcémie i hyperfosfatémie je provázena zvýšenou resorpcí z kostí → může vzniknout **osteoporóza**

Vitamin E (alfa-tokoferol)

- Je *vzácná*, když se vyskytne, tak většinou souvisí s chorobami ovlivňujícími jeho vstřebávání či transport (*cystická fibróza*)
- Hypovitaminóza vitaminu E
    - Vede k degeneraci neuronů zadních míšních provazců a degeneraci myelinu v axonech periferních nervů → kosterní svalstvo může být postiženo denervační atrofií
    - Oční sítnice může být postižena degenerací pigmentu
    - Erytrocyty mají kratší životnost

Vitamin K

- Získáváme jej z potravy a je produkovaný endogenně **normální střevní mikroflórou** (mikrobiom)
- Účastní se syntézy některých **koagulačních faktorů (II, VIII, IX, X)**
- Hypovitaminóza vitaminu K
    - Projevuje se krvácivostí ve formě hemoragické diatézy novorozenců (proto se novorozencům vitamin K podává)
    - Krvácivost postihuje pacienty s ikterem (v důsledku nedostatku žlučových kyselin nutných pro vstřebání vitaminu K ve střevě)
    - Dále pacienty na antikoagulační terapii (warfarin) a atb terapii (narušení mikrobiomu)

Vitamin B1 (thiamin)

- Hypovitaminóza vitaminu B1
    - Velmi vzácná, dříve v JV Asii kvůli loupané rýži, nyní občas u chronických alkoholiků
    - Následkem je **beri-beri**, která se projevuje ve 3 formách
        - **Suchá beri-beri**: postižení periferních nervů (demyelinizace a rozpad axonů) → slabost, parestézie, ztráta citlivosti
        - **Vlhká beri-beri**: dilatace periferních cév s možným přetížením srdce a srdečním selháváním, srdce může být až kulovité s dilatacemi všech 4 oddílů
        - **Mozková beri-beri**: ložiska hemoragií v oblasti corpora mammillaria, periakveduktální šedi a v hypotalamu
- *Akutní* deficit B1 v CNS → Wernickeho encefalopatie (náhlá zmatenost, abnormální oční pohyby až kóma)
- *Chronický* deficit B1 v CNS → Korsakovův syndrom (progresivní demence s poruchami paměti a konfabulancemi)

Vitamin B2 (riboflavin)

- Mírný nedostatek vede k zánětům a trhlinám ústních koutků (anguli infectiosi)
- Výrazný nedostatek je vzácný (např. u chronických alkoholiků) – vaskularizace rohovky, může vzniknout konjunktivitida, intersticiální keratitida a následně vředy rohovky, glositida s červeným lesklým jazykem v důsledku atrofie sliznice

Vitamin B3 (niacin, kys. nikotinová)

- Deficit je vzácný (může být přítomen v oblastech, kde hlavní složku potravy tvoří kukuřice)
- Další zdroj B3 je endogenní tvorba z tryptofanu – proto může nastat deficit při nedostatku v potravě
- Avitaminóza vitaminu B3 → pelagra, charakteristická třemi „d“
    - Dermatitida, zejména na slunci exponovaných místech se projevuje erytém a chronická dermatitida
    - Diarrhea, kvůli postižení sliznice GIT se může objevit průjem
    - Demence, která vzniká v důsledku degenerace mozkových neuronů, dále mohou degenerovat i míšní neurony s následnou ataxií, zrakovými a sluchovými poruchami

Vitamín B12 (cyanokobalamin) a foláty (kyselina listová)

- Jsou nezbytné pro **syntézu DNA** → jejich nedostatek se projeví zejména ve tkáních s intenzivním dělením buněk (kostní dřeň, střevní epitel)
- Vitamin B12 je navíc důležitý pro udržování myelinizace zadních a postranních míšních provazců
- Nedostatek je relativně častý
    - **Nedostatek vitaminu B12** (jedná se o běžnou složku živočišných proteinů)
        - Objevuje se u vegetariánů, u infestace rybí tasemnicí (Dibothriocephalus latus) a po částečných resekcích ilea (Crohnova choroba, syndrom slepé kličky)
        - Pro vstřebávání je důležitý vnitřní faktor produkovaný parietálními buňkami žaludku – častou příčinou deficitu je chronická atrofická gastritida a resekce žaludku
    - **Nedostatek kyseliny listové**
        - Kyselina listová je důležitá pro vývoj CNS – při nedostatku se objevují rozštěpy neurální trubice
    - **Nedostatek obou vitaminu**
        - Makrocytární anémie, charakteristické změny na jazyku (Hunterova glositida) a demyelinizace míchy (subakutní kombinovaná míšní degenerace)

Vitamin C (kyselina askorbová)

- Lidé nejsou vitamin C schopni syntetizovat – musí být **kompletně dodáván potravou**
- Je nezbytný pro správnou **syntézu kolagenních vláken** (při jeho nedostatku jsou příliš tenká)
- Avitaminóza vitaminu C → skorbut (kurděje)
    - Nejčastěji **v dětství** a pak znovu ve stáří
    - Projevuje se **krvácivostí** – kožní fluorescence, ekchymózy, krvácení do kloubů (**hemarthros**), subperiostální hematomy, dále **otoky dásní a krvácení z dásní**, **vypadávání zubů**

- V dětství se projeví navíc **poruchou růstu dlouhých kostí** – porucha tvorby osteoidu bez poruchy jeho mineralizace (odlišnost skorbutu od rachitidy), postihuje rostoucí dlouhé i ploché kosti, v oblasti hrudníku se objevuje tzv. skorbutový růženec

Minerální látky a stopové prvky

Železo	- mikrocytární hypochromní anemie - při nadbytku hemosideróza
Vápník	- osteoporóza
Fosfor	- rachitida, osteomalacie
Měď	- neurologické deficity, anémie, retardace růstu - při nadbytku Wilsonova choroba
Jód	- struma štítné žlázy a hypotyreóza, kretenismus
Zinek	- plešatost, neplodnost, retardace růstu
Selen	- svalová dystrofie, kardiomyopatie
Fluor	- zubní kaz
Mangan	- porucha vývoje a růstu kostí
Molybden	- neurologické změny

Fyzikální a chemické příčiny patologických stavů

Kouření tabáku

- Jedna z *nejběžnějších* příčin vysoké morbidity a mortality, které je možno předejít
- Kouření tabáku je prokázaným faktorem v rozvoji významných lidských chorob
  - **Hypertenze a ateroskleróza**
    - Významný rizikový faktor pro akceleraci kornatění zejména koronárních tepen (asi v důsledku zvýšené agregace destiček k endotelu)
  - **Nádory plic a další malignity**
    - Karcinom plic představuje jednu z nejrozvinutějších malignit v rozvinutých zemích
    - Kromě karcinomu plic se kouření podílí na rozvoji maligních nádorů horní části trávicí a dýchací soustavy (dlaždicobuněčné karcinomy – ret, sliznice dutiny ústní, jazyk, hrtan), vývodných cest močových (karcinomy urotelu – pánvičky, močovody, močový měchýř) a pankreatu
  - **Chronická obstrukční plicní porucha (CHOPN)**
  - **Diabetes mellitus II. typu**
    - Pravděpodobně se podílí nikotinem indukovaná inzulinová rezistence či indukce apoptózy beta buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu
  - **Bürgerova choroba (trombangiitis obliterans)**
    - Zánětlivé onemocnění cév dolních i horních končetin u mužů před 40. rokem věku
  - Při kouření v těhotenství hrozí intrauterinní růstové restrikce
- Často jsou prezentovány „černé plíce kuřáka" – kouření ale nemá s antrakotickou pigmentací plic nic společného

Alkohol

- *Alkoholismus* je definován jako pití takového množství *etylalkoholu*, které vede k sociálnímu, psychickému a fyzickému poškození jednotlivce
  - Dle WHO je rizikové množství 20-40 g čistého etanolu denně u žen, 40-60 g u mužů
- Alkohol je metabolizován v játrech *alkoholdehydrogenázou* na acetaldehyd, který je zodpovědný za toxické účinky
- Akutní účinky alkoholu:
  - **Ebrieta** – množství alkoholu do 1 promile = podnapilost, nad 1 promile opilost
  - **Akutní gastritidu** se zvracením a vznikem **žaludečních vředů**
  - **Akutní ezofagitida** a **akutní pankreatitida**
- Chronický alkoholismus poškozuje řadu orgánů:
  - **Játra**
    - Alkoholická chronická choroba jater včetně **alkoholické cirhózy** představuje zásadní a nejčastější následek chronického alkoholismu
    - Přestavba architektoniky jater vede ke vzniku **portální hypertenze**
    - V terénu alkoholické cirhózy se může rozvinout maligní nádor – **hepatocelulární karcinom**
  - **Pankreas**
    - U alkoholiků je zvýšený výskyt **akutní pankreatitidy** → může exacerbovat do *akutní hemoragické pankreatitidy*
    - Chronická pankreatitida je predispozicí k rozvoji **karcinomu pankreatu**
  - **GIT**
    - Riziko častějšího výskytu **vředové choroby gastroduodena**, **kongestivní gastropatie** a **jícnových varixů** (2 poslední v souvislosti s portální hypertenzí)

- CNS
  - Rozvoj *Wernicke-Korsakovova syndromu*
  - Mozková **atrofie**, mozečková **degenerace** a **periferní neuropatie**
- Kardiovaskulární systém
  - Zvýšené riziko **dilatované kardiomyopatie**
- Endokrinní systém
  - V důsledku nižší schopnosti postižených jater odbourávat estrogeny dochází k atrofii varlat a gynekomastii s následnou feminizací, ztrátou libida a impotenci
- Hematopoetický systém
  - Sekundární megaloblastová anémie (z důvodu nedostatku kyseliny listové ve stravě alkoholiků a z důvodu přímé interference etanolu a kyseliny listové)
- Imunitní systém
  - Komplexní změny v oslabeném imunitním systému → **změny ve střevním mikrobiomu**, ovlivnění funkcí **cilií** respiračního epitelu
  - Pokles funkce imunitních buněk – např. alveolárních makrofágů a neutrofilů – tzv. alkoholická pneumonie

<u>Ostatní intoxikace</u>

- **Otrava oxidem uhelnatým** (úmyslně např. při sebevražedné otravě výfukovými plyny, nebo z důvodu neúplného hoření fosilních paliv), při pitvě mají orgány jasně červenou barvu
- Intoxikace organickými rozpouštědly
  - **Etylenglykol** → v nemrznoucí směsi, způsobuje akutní tubulární nekrózu v ledvinách
  - **Chloroform** → nekróza a steatóza jater
  - **Metanol** → nekróza buněk sítnice s následnou degenerací optického nervu, smrt
  - **Benzen** → poškozuje krvetvornou kostní dřeň, zvyšuje riziko leukémií a lymfomu typu plazmocytárního myelomu, může vést k aplastické anémii
- **Organofosfátové insekticidy** způsobují inhibici acetylcholinesterázy
- **Kyseliny a zásady** → kyseliny způsobují koagulační nekrózu, zásady kolikvační (nebezpečnější)
- **Těžké kovy**
  - **Olovo**
    - Nervový systém: encefalopatie, otoky mozku u dětí, u dospělých demyelinizační neuropatie periferních motorických nervů
    - Hematopoetický systém: makrocytární hypochromní anemie s bazofilní tečkovitou pigmentací erytrocytů
    - V ledvinách působí toxicky na epitelie proximálních tubulů → nefropatie
    - V GIT se projeví kolikovitými bolestmi břicha, šedočerné zbarvení dásní
  - **Arsen, nikl** → zvýšené riziko rozvoje karcinomů kůže, plic a dutiny ústní
  - **Rtuť** → poškozuje ledviny (nekróza epitelu proximálních tubulů) a CNS (mozková a mozečková atrofie s poškozením zejména granulární vrstvy mozečku
- **Léčiva a drogy**
  - **Kokain** → dříve velmi populární ve vyšších společenských vrstvách, nyní ustupuje, nejčastěji se šňupe, což vede k poškození nosní přepážky, dlouhodobě vede k rozvoji kardiovaskulárních komplikací a toxické psychózy s rozpadem osobnosti a rozvojem paranoidních halucinací
  - **Heroin** → diacetylmorfin (derivát morfinu) byl vyvinut ve snaze o méně toxickou náhražku morfinu, bývá aplikován nitrožilně, předávkování vede k bradykardii, dýchacím obtížím a smrti v důsledku plicního edému (tzv. „zlatá rána“), v rozvinutých zemích jeho popularita klesá (hlavně kvůli i.v. aplikaci, která je společensky nepřijatelná)

<u>Termické poškození</u>

- **Celkové působení chladu**
  - Zpomalení krevního oběhu, zmatenost, svalové křeče
  - Při poklesu teploty těla pod 28°C nastává koma
  - Příčinou smrti bývá náhlá srdeční zástava z důvodu arytmie
- **Místní působení chladu**
  - **Omrzliny** způsobené vazokonstrikcí, krystalizace vody v tkáních
  - Poškození endotelu → zvýšená permeabilita a možnost vzniku trombóz
  - Při opětovném zahřátí může dojít k edému s tvorbou puchýřů
- **Působení vysoké teploty**
  - **Úpal** → následek celkového přehřátí organismu, dochází ke ztrátám iontů a vody, v těžkých případech rozpad příčně kosterního svalstva (rhabdomyolýza) a hemolýza s šokem, horečka
  - **Úžeh** → následek působení slunečního záření na nekrytou hlavu, může vyvolat poruchy krevního oběhu mozku s rozvojem mozkového edému, hlavně teplota a bolesti hlavy
  - **Popáleniny (combustiones)** → následek lokálního působení vysoké teploty na kůži, rozlišujeme 4 stupně popálenin, při popáleninách velké plochy hrozí rozvoj popáleninového šoku (v důsledku ztrát plazmy a hemokoncentrace), možnost vniku infekce a rozvoj sepse
    - *1. stupeň* → erytém
    - *2. stupeň* → nekróza povrchových vrstev epidermis, intersticiální edém, subepidermální puchýře
    - *3. stupeň* → kompletní nekróza epidermis a koria

        - *4. stupeň* → zuhelnatění tkáně, nekróza podkožních tkání
    - **Vdechnutí horkého vzduchu** → nekróza epitelu dýchacích cest, při přežití dojde k rozvoji syndromu respirační tísně v důsledku nekrózy epitelu distálních dýchacích cest (ARDS)

Poškození elektrickým proudem
- **Celkové** následky - elektrická dysfunkce převodního systému srdce s následnou smrtí v důsledku **komorové fibrilace**
- **Lokální** následky ve formě *popálenin*

Poškození tlakem
- Změny atmosférického tlaku působí na organismus odlišným mechanismem v závislosti na tom, zda je změna pomalá nebo rychlá
- Při pomalém snížení atmosférického tlaku (např. výstup do hor) dochází k tzv. **výškové nemoci**
    - Může se objevit edém plic, vazodilatace a selhávání pravého srdce
    - Kompenzační mechanismus: **sekundární polyglobulie** (zmnožení erytrocytů)
- Náhlé snížení atmosférického tlaku (**dekomprese**)
    - Vede k uvolnění dusíku, který byl v důsledku vysokého tlaku rozpuštěn v plazmě a tuku, to může vést k tvorbě bublinek v cirkulaci (poškozují zejména CNS)
    - V případě náhlého výstupu potápěče z hloubky = **dekompresní (kesonová) nemoc**

Mechanické poškození
- **Rána (vulnus)** je porušení souvislosti kůže, sliznice či jiné tkáně
- Podle typu poškození dělíme na několik typů
    - **Abraze (oděrka)** → plošné poškození epidermis bez poškození dermis, hojí se rychle přerůstáním epidermis z okrajů
    - **Lacerace (roztržení)** → následek natažení tkáně, na kůži se projevuje nepravidelně klikatou ránou s rozestouplými okraji
    - **Kontuze (zhmoždění)** → vzniká tupým poraněním, převládá hemoragické prosáknutí tkáně z roztržení kapilár s obrazem krevního výronu
    - **Řezná rána (vulnus scissum)** → vzniká tlakem a tahem ostrého předmětu, hladké okraje
    - **Sečná rána (vulnus sectum)** → vzniká dopadem ostrého předmětu, mohou být poškozeny i hlubší struktury
    - **Bodná rána (vulnus punctum)** → vzniká průnikem ostrého předmětu do hloubky těla, je zde riziko poškození hlubokých struktur a orgánů a zanesení infekce
    - **Rána kousnutím (vulnus morsum)** → napodobuje bodnou či zhmožděnou ránu, často dochází k infekci a špatnému hojení rány
    - **Střelná rána (vulnus sclopetarium)** → rozeznáváme vstřel (malý kulovitý defekt na kůži), dále střelný kanál a výstřel, který bývá větší a nepravidelný

Poškození zářením

1) **Ionizační záření**
- Souhrnné označení pro **záření, jehož kvanta mají dostatečnou energii pro ionizaci atomů** nebo **molekul** látky, kterou procházejí
- Ionizační záření působí na buňky 3 mechanismy
    - **Somatický účinek**, který vede k náhlé smrti buněk
    - **Genetické poškození**, které vede k mutacím s následným přenosem na další generace
    - Riziko **maligní transformace** buněk
- Účinek je jednak ***přímý*** (energie záření působí přímo na DNA) a ***nepřímý*** (zprostředkovaný toxickými radikály)
- **Akutní nemoc z ozáření** (4 klinické formy)
    - **Subklinický (prodromální) syndrom** se projevuje *nauzeou* a *zvracením*
    - **Hematopoetický syndrom** se projevuje *útlumem kostní dřeně s pancytopenií*
    - **Gastrointestinální syndrom** se projevuje *zvracením, průjmy, infekce, smr*t může nastat v rozmezí 10-14 dnů v důsledku *šoku*
    - **CNS syndrom** se projevuje *zmateností, somnolencí a křečemi, smrt* může nastat v hodinách
- **Chronická nemoc z ozáření** - zejména **útlum kostní dřeně, chronická dermatitida** a **krvácivost**
- Ozáření v těhotenství může vést ke zmenšení hlavy, k mentální retardaci, růstovým anomáliím
- Změny na orgánech:

Oči	- katarakta	GIT	- striktury jícnu a tenkého střeva
Hematopoetický systém	- pancytopenie	Plíce	- intersticiální plicní fibróza
Srdce	- konstriktivní perikarditida, fibróza myokardu	Pohlavní orgány	- atrofie varlat a poškození ovarií
Ledviny a vývodné cesty	- radiační nefritida, cystitida	Kůže	- radiační dermatitida, nádorové procesy

2) **Další typy záření**
- **UV záření**: hlavní složka slunečního záření, důležité pro tvorbu vit D, dlouhodobá expozice vede k degenerativním změnám kůže (solární elastóza dermis), prekancerózám a malignitám kůže
- **IR záření**: vyvolává pocit tepla, extrémně může způsobit tepelnou nekrózu

47. Přenos, vstupní brány a šíření infekce v organismu

Přenos a vstupní brány infekcí

- První ochranu organismu před infekčními agens tvoří **bariéry** - *kůže a slizniční povrchy*, které produkují antimikrobní látky
    - Pokud dojde k porušení této bariéry, může mikroorganismus vstoupit do hostitele (přes poraněnou kůži, vdechnutím – kapénkové a vzdušné nákazy, ingescí sexuálním přenosem
- Přenos infekčního agens z rezervoáru infekce může proběhnout také **pomocí různých vektorů** – typické zejména pro patogeny, které se přenášejí *krví*
    - Nejčastějším vektorem je **hmyz**, **iatrogenní invaze** (transfuze, katetrizace) nebo sdílení infekčních jehel mezi narkomany
- Zvláštní typ přenosu je **vertikální přenos** mezi matkou a dcerou – *transplacentárně*, nákazou *v porodních cestách* při porodu nebo *mateřským mlékem*
- Pokud je rezervoárem infekce zvíře, hovoříme o **zoonózách**

Respirační infekce

- Mikroorganismy jsou **vdechovány** poměrně často – do alveolů vstoupí (a jsou fagocytovány) jen partikule **menší než 5 μm**
- Mikroorganismy, které jsou schopny invaze do respiračního traktu, musí mít vyvinutý mechanismus, díky kterému dokážou překonat **mukociliární obranný systém** a vyhnout se destrukci po fagocytóze alveolárními makrofágy
    - Některé viry mají schopnost adherovat a vstoupit do epitelií dýchacích cest
        - Např. **virus chřipky** má na povrchu hemaglutiny, které se váží s kyselinou sialovou na povrchu epitelových buněk → vazba vede k internalizaci viru, kde se replikuje
    - Některá infekční agens produkují toxiny, které poškozují ciliární aparát
        - Zejména bakterie, např. **Bordetely**
    - Některé bakterie využívají poruchy slizniční bariéry indukované předchozí virovou infekcí a vstupují do citlivého terénu jako **superinfekce** (např. pneumokoky či stafylokoky)
        - Tyto bakterie mohou sdílet určité faktory virulence – např. chřipka i pneumokoky využívají po narušení viskozity povrchového hlenu enzym neuraminidázu
    - Některé mikroorganismy se dokážou vyhnout fagocytóze nebo se ubránit destrukci
        - Např. **mykobakterie**, některé opouzdřené bakterie – např. **pneumokoky, hemofily**)

Gastrointestinální infekce

- Gastrointestinální trakt je vybaven řadou **mechanismů bránících infekci** :
    - Kyselá žaludeční šťáva
    - Hustý hlen na povrchu sliznice, defenziny (slizniční antimikrobiální peptidy)
    - Lytické pankreatické enzymy a detergenty v žluči
    - Přirozená flóra
    - Slizniční IgA protilátky, které produkují plazmatické buňky ve slizniční lymf. tkáni (MALT)
- **Lymfoidní agregáty v MALT** mají na povrchu jednu vrstvu specializovaných epitelových buněk (M-buňky) → hrají roli v přenosu antigenů do MALT, některé patogeny využívají tyto buňky pro průnik do organismu (polioviry, salmonely, některé druhy E.coli, shigely...)
- K infekci GIT dochází :
    - Pokud jsou **oslabeny obranné schopnosti sliznice** (snížená žaludeční acidita, ATB poškozující normální mikroflóru, poruchy střevní peristaltiky...)
    - Pokud je mikroorganismus **vybaven k překonání bariér**
- Virové infekce GIT vyvolávají **pouze neobalené viry** (hepatitida A, rotaviry) – **obalené viry** jsou inaktivovány žlučí a trávicími enzymy
- Bakterie způsobují onemocnění GIT několika cestami
    - Produkcí **enterotoxinů** do potravy (*stafylokoky*)
    - Schopností **uchytit se na povrchu střevního epitelu** a uvolňovat tam **exotoxiny**, které nutí střevní epitelie secernovat velké množství tekutin za vzniku vodnatých (profuzních) průjmů (*cholera, enterotoxigenní E.coli*)
    - Schopností **invaze do enterocytu** a do lamina propria sliznice za vzniku zánětlivě změněných vředů (*shigely, enteroinvazivní E.coli*)
    - Schopností **proniknout poškozenou sliznicí** přes Peyerské pláty a mezenteriální lymfatické uzliny do krve a vyvolat **systémovou infekci** (*břišní tyfus*)

Urogenitální infekce

- Důležitým obranným mechanismem močového traktu před infekcí je **tok moči**
    - Nejdůležitější *predispozice* k rozvoji infekcí močových cest je **stáza moči** před překážkou nebo její **reflux**
- Normálně **sterilní močové cesty** se relativně rychle kolonizují mikroorganismy, které vstupují zvenčí a způsobují ***ascendentní infekce***

- Díky anatomickým poměrům se často jedná o **bakterie střevní flóry**
- Kvůli kratší uretře jsou daleko *častěji* postiženy **ženy**
    - Mohou se ale objevit i u mužů, nejčastěji z důvodu **stenózy** či **obstrukce** (typicky *hyperplazie prostaty* u starších mužů, *fimóza* u kojenců)
- Výrazným rizikem pro vznik infekce močových cest je jejich **katetrizace**
- Od puberty do menopauzy je vagina chráněna před infekcí nízkým pH, které vzniká katabolismem glykogenu laktobacily
    - Pokud dojde k narušení této fyziologické mikroflóry (např. atb léčbou), mohou vzniknout infekce (často kandidózy)

Sexuálně přenosné choroby (STD)

- Podmíněny patogeny, které vyžadují pro **přenos pohlavní styk**, neboť často nejsou schopny přežít v zevních podmínkách mimo hostitelský organismus
- Infekce jednou STD je výrazný rizikový faktor pro současnou či následnou **koinfekci** jinou STD, protože tyto infekce často narušují integritu sliznice urogenitálního traktu

Kožní infekce

- Přirozenou bariérou před infekcí je v případě kůže **silná vrstva keratinu** a **nízké pH** povrchu kůže
- Růst mikroorganismů, kromě normální flóry (řada bakterií a plísní, ale např. stafylokoky a kandidy jsou zároveň potenciálními patogeny), inhibuje i přítomnost mastných kyselin na kožním povrchu
- Mikroorganismy vstupují do kůže:
    - Většinou přes **drobné rány** nebo **popáleniny**
    - Jiné jsou přenášeny **hmyzem**, který je vpraví svým přisátím (komár, klíště, moucha), nebo jsou přenosné kousnutím
        - Takto jsou přenášeny: virózy (*arboviróza*), bakteriální choroby (*lymeská borelióza, mor*), protozoa (*malárie*, *leishmaniózy*), helmintické infekce (*filarie*)
    - Píchnutím **infikovanou jehlou** mohou do organismu vstoupit viry *hepatitidy B/C* nebo *HIV*
    - Velmi ojediněle jsou mikrobní agens schopna vstoupit do těla neporušenou kůží
        - Larvy schistosomy svými enzymy naštěpí kožní bariéru
        - Některé plísně (dermatofyty) infikují intaktní stratum corneum kůže, vlasy a nehty

Šíření infekce v organismu

Lokální šíření infekce

- Některé mikroorganismy se množí pouze v místě prvního vstupu a způsobují povrchové infekce (např. papilomaviry nebo některé plísně)
- Jiné mikroorganismy produkují lytické enzymy, které štěpí struktury infiltrované tkáně a tím umožňují lokální invazivní šíření (např. stafylokoky štěpí ECM pomocí hyaluronidáza)

Generalizace infekce

- Některá infekční agens pronikají epiteliální bariérou a šíří se do vzdálených míst krví, lymfatiky nebo cestou periferních nervů (intraneurálně či perineurálně)
    - V krvi a v lymfě se mohou určité typy mikroorganismů pohybovat volně v plazmě (např. některé viry – HBV, polioviry, většina bakterií a všechny helmintózy)
- Jiné mikroorganismy se transportují krví intracelulárně – v leukocytech a makrofázích (některé viry, mykobakterie, toxoplazma) nebo v erytrocytech (malárie)
- Zvláštní způsob šíření mají některé viry, které se v organismu šíří pomocí fúze hostitelských buněk (ty jsou potom vidět při histopatologickém vyšetření jako mnohojaderná syncytia)
- Šíření mikroorganismu v hostitelském organismu může mít pro různé důsledky, které ovlivňuje jak cesta šíření, tak i virulence mikroorganismu a stav imunitního systému hostitele – obecně rozlišujeme 3 situace: bakteriémie, sepse a pyémie

1) **Bakteriémie**

- Prostá bakteriémie, zejména nízce virulentních bakterií **nevyvolává v organismu prakticky žádnou systémovou ozvěnu** a **bakterie jsou zničeny** buňkami imunitního systému
- I tento neškodný stav může přinést komplikace - např. pokud v cirkulaci existuje locus minoris resistentiae (typicky poškozené srdeční chlopně) a pokud je imunitní systém hostitele oslabený, může i prostá bakteriémie vyvolat závažné onemocnění
    - Typicky *infekční endokarditidu*

2) **Sepse**

- *Definice*: syndrom **nepřiměřené systémové zánětlivé odpovědi organismu** na přítomnost infekce vedoucí k život ohrožujícím orgánovým dysfunkcím
- *Klinické příznaky*: **porucha vědomí, hypotenze, tachykardie** a **tachypnoe**, většinou **horečka**
- Na rozdíl od přiměřené zánětlivé odpovědi na přítomnost infekce v organismu je u sepse **reakce imunitního systému nepřiměřená**
    - Vede k úplnému selhání systému zánětlivé reakce, dochází k poškozování i těch orgánů, které nebyly zasaženy infekcí
- Za rozvoj sepse odpovídá v časné fázi řada **cytokinů**, které produkují imunitní buňky (hlavně TNFα, IL-1, IL-6 a IFNγ), podílí se i adhezivní molekuly
- *Komplikace*

    - Účinkem TNFα a IL-1 dojde k **dysfunkci endotelu** → dysfunkční endotel vede k **vazodilataci** a selhání regulace mikrocirkulace → rozvoj tkáňové **hypoperfuze** a **hypotenze** (*septický šok*) a k rozvoji **diseminované intravaskulární koagulopatie**
    - Může vyústit do **multiorgánového selhání (MODS)** – podílí se mitochondriální dysfunkce (i při dobré perfuzi dochází k velmi nízké extrakci kyslíku)
- *Patologie*
    - Tzv. **septický tumor sleziny** (zvětšená s výrazně aktivovanou pulpou)
    - **Šokové plíce** (ARDS) nebo **šokové ledviny** (akutní tubulární nekróza)
    - **Globální hypoxicko-ischemická encefalopatie** s mozkovým edémem

3) **Pyémie**

- Hnisavý zánět způsobený purulentními bakteriemi se může šířit pomocí diseminace **infikovaných trombů**
- V okolí **abscesu** či při **flegmóně** může hnisavý zánět přestoupit na stěnu drobných žil a poškodit endotel → ***hnisavá tromboflebitida***
- Tyto infikované tromby po uvolnění *embolizují* (**septické emboly**) a v místě zaklínění vzniká jednak **ischemická nekróza**, ale i **absces** → tzv. ***metastatické abscesy*** (septické infarkty)
- Z hemodynamického hlediska rozlišujeme *3 druhy pyémie*:
    - **Centrální pyémie**
        - Infikovaný trombus vzniká **v centru cirkulace** (většinou srdeční chlopně v rámci infekční endokarditidy levého srdce)
        - Metastatické abscesy se rozvíjejí **v systémové cirkulaci** (mozek, ledviny, slezina atd.)
    - **Periferní pyémie**
        - Infikovaný trombus vzniká **v periferních žilách** (např. žíly končetin)
        - Metastatické abscesy vznikají **v plicích**
    - **Portální pyémie**
        - Infikovaný trombus vzniká **v portálním řečišti** (většinou žíly mezenteria a apendixu při apendicitidě, cholecystitidě nebo divertikulitidě tlustého střeva)
        - Metastatické abscesy vznikají **v játrech**
    - Možná je i tzv. **pupečníková (umbilikální) pyémie**
        - Vzniká při zánětu dosud neuzavřené pupeční žíly při infekci pupku novorozence s metastatickými **abscesy v játrech**

18. Mechanismy poškození organismu virovou a bakteriální infekcí

1) Mechanismy poškození organismu virovou infekcí

- Viry mohou poškodit hostitelskou buňku poté, kdy do ní vstoupí a začnou se replikovat (tzv. **obligátní intracelulární parazitismus**)
- Viry mohou napadat **pouze určité tkáně nebo buněčné typy** (tzv. *virový tropismus*)
    - Viry obsahují specifické povrchové proteiny, kterými dokážou interagovat s některými receptory na povrchu buněk – to využívají pro vstup do buňky
    - Distribuci virové infekce dále ovlivňuje skutečnost, **že se mohou replikovat pouze v některých typech buněk** – buňky musí obsahovat specifické transkripční faktory, které umožní syntézu virových nukleových kyselin a proteinů
        - JC virus způsobuje demyelinizační onemocnění mozku (*progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML*), protože sekvence DNA, které umožňují replikaci viru, jsou aktivní pouze v oligodendrocytech
    - Tropismus virových infekcí dále ovlivňují **fyzikální podmínky ve tkáních** - rhinoviry způsobují infekce jen horních dýchacích cest, kde je nižší teplota
- Jakmile se virus zaintegruje do hostitelské buňky, může buňku poškodit (ale nemusí – *latentní infekce*)
- Výstup virů z buňky
    - *Neopouzdřené* viry lýzou buňky
    - *Opouzdřené* viry pučením buněčného povrchu

1) **Přímé poškození viry nebo buněčná smrt - Přímý cytopatický efekt viru**

- Přítomnost viru v buňce může vyvolat poruchu normálního metabolismu buňky, produkci lytických enzymů, toxických proteinů nebo indukci apoptózy
- **Imunitní reakce proti viru**
    - Virové proteiny jsou rozpoznány imunitním systémem a Tc lymfocyty mohou zničit infikované buňky – to může způsobit velkou škodu (např. u virové hepatitidy B může masivní útok lymfocytů na hepatocyty způsobit akutní jaterní selhání)

2) **Nepřímé poškození viry**

- **Zkřížená reakce antigenů**
    - Virové antigeny mohou zkříženě reagovat s některými antigeny hostitele a imunitní reakce proti viru vede zároveň k destrukci neinfikovaných buněk
- Jeden z mechanismů vzniku **autoimunitních onemocnění**

- **Nádorová transformace** postižené buňky
    - Přímo onkogenních virů moc není
    - Existuje asociace mezi některými běžnými virovými infekcemi a rozvojem nádorů
    - Princip: některé viry (HPV, EBV, HBV...) zvyšují proliferační aktivitu některých buněčných populací → zvyšuje možnost chyby při replikaci DNA

<u>Patomorfologie tkáňových změn u virových infekcí</u>

Poliomyelitis (akutní dětská obrna)

- Díky očkování se v ČR již nevyskytuje
- Původce – *poliovirus*
- Virus atakuje především gangliové buňky předních rohů míšních – nekróza a neuronofagie
- Vznikají **obrny svalů s atrofií**

Vzteklina – rabies

- Virus je ve slinách infikovaného zvířete, přenos kousnutím
- Histologické vyšetření mozku infikovaného zvířete má zásadní diagnostický význam - nález intracytoplazmatických inkluzí (Negriho tělíska) v gangliových buňkách potvrzuje diagnózu (viriony akumulované do jednoho místa)

Exantémové choroby

- **Variola – pravé neštovice** (nyní ve světě eradikováno vakcinací)
    - Tvoří se kožní léze od makuly přes papulu k vezikule a pustule, poté zasychají
    - Výsev je synchronizovaný, hojí se jizvou
    - Postiženy jsou i vnitřní orgány (játra, srdce) – bez vakcinace umírá 30 % nemocných
- **Vakcinie**
    - Vznikala po očkování u dojiček
    - Původcem je virus kravských neštovic, který se použil pro přípravu vakcíny
    - Vyvolává kožní léze podobné variole, ale pouze v místě inokulace
- **Varicella – plané neštovice**
    - Výsev kožních eflorescencí není synchronizován – eflorescence v různé fázi vývoje
    - Hojení bez jizev (pokud nedojde k rozškrábání)

Herpetické choroby

- **Herpesvirus simplex**
    - **HSV-1** (*H. labialis*) a **HSV-2** (*H. genitalis*) se replikují v kůži a na sliznicích
    - Vyvolávají řadu symptomů: herpetická **gingivostomatitida**, **keratitida**, nekrotizující encefalitida (postihuje gangliové buňky mozkové kůry)
    - U imunokomprimovaných osob – HSV-8 vyvolává Kaposiho sarkom a změny viscerálních orgánů – typicky osoby s AIDS

- **Varicella-zooster virus**
    - Vyvolává 2 typy onemocnění – **plané neštovice** (*varicella*) a **herpes zoster** (*pásový opar*)
    - *Varicella* → respirační onemocnění s kožní vyrážkou
    - *H. zoster* → pásový opar vzniká reaktivací latentní infekce sídlící ve spinálních gangliích u oslabených osob (v klinickém obraze dominuje bolest v oblasti inervované daným nervem)
    - Můžeme najít intranukleární virové inkluze, má **cytopatický efekt** (změna keratinocytů)

Verukózní léze

- ***Condyloma accuminatum***
    - **Verukózní léze** se na penisu, děložním čípku a perianálně
    - Infikované keratinocytů (koilocyty) jsou větší, mají světlou cytoplazmu a větší lobulární jádra, která obsahují viriony
- ***Molluscum contagiosum***
    - Vytváří benigní papulární léze na kůži obličeje
    - Infikované keratinocyty obsahují v cytoplazmě kulovité inkluze – tzv. **molusková tělíska**

<u>Virové infekce postihující dýchací trakt</u>

- Etiologie je různorodá – *influenza, RSV, morbilli, SARS, cytomegalovirus, Covid 19*
- *Projevy*: **tracheitida, bronchitida, bronchiolitida, intersticiální pneumonie**
    - Zánětlivě celulizovaná alveolární septa, na vnitřní ploše bývají hyalinní blanky (fibrin a nekrotické pneumocyty - jen pneumocyty II. mohou regenerovat)
- Prodělaná viróza může představovat začátek nepříznivého a mnohdy latentního procesu – rozvoj intersticiální fibrózy (díky nadměrné stimulaci cytokiny), je neléčitelná (max. transplantace plic)
- Syndrom respirační tísně při virové pneumonitidě, těžký akutní respirační syndrom (SARS)
    - Akutní respirační selhání
    - Difúzní infiltrát v plicích na rtg – difuzní alveolární poškození s hyalinními brankami

Postižení GIT virovými infekci

- **Hepatitis**
  - Jediný virus hepatitis B je DNA virus, ostatní A-C jsou RNA viry
  - **Hepatitida A** – vznik ložiskových fokálních nekróz s resorpčními uzlíky (hlavně tvořeny Kupfferovými buňkami)
  - **Hepatitida B** – maximum zánětlivého infiltrátu je v portálních polích, z nich přestupuje na sousední jaterní buňky – dochází k nekróze, buňky se nahrazují vazivem – jaterní fibróza
- **Parotitis epidermica, příušnice (paramyxovirus)**
  - Nehnisavý lymfoplazmocytární zánět v intersticiu – masivní zduření slinných žláz
  - U dětí bez problému, jen oteklé parotidy
  - U dospělých může dojít ke stejným změnám v pankreatu či ve varlatech – infertilita

Lymfatický systém

- **EB virus** – infekční mononukleóza
- **HIV – AIDS**

Kardiovaskulární systém

- *Coxsacki v.* – akutní virová myokarditida
- *Rickettsie* – skvrnitý tyfus

Onkogenní DNA viry

- **HPV – lidské papilomaviry**
  - Benigní nádory – bradavice, condyloma ac.
  - Maligní nádory – karcinom děložního hrdla, penisu, orofaryngeální oblasti
- **Virus Epsteina-Barové**
  - Benigní lymfoproliferace – *infekční mononukleóza*
  - Maligní nádory – *Burkittův lymfom, karcinom nazofaryngu*
- **Herpes virus 8**
  - *Kaposiho sarkom, velkobuněčný maligní lymfom*
- **Virus hepatitidy B a C**
  - Karcinom jater – *hepatom*

Diagnostické histologické znaky ukazující na možný virový původ onemocnění

- **Nekrotizující zánětlivé** procesy
- Přítomnost **lymfoplazmocytárního zánětlivého infiltrátu**
- Nález jaderných nebo intracytoplazmocytárních inkluzí
- Obrovské vícejaderné buňky – *spalničky*
- Obrovské jednojaderné buňky s jadernou inkluzí – *megalocytární virus*
- Matnicové buňky v játrech a koilocyty v povrchovém epitelu
- Přímý průkaz virového původce v ultrastruktuře nebo imunohistochemicky

2) Mechanismy poškození organismu bakteriální infekcí

Normální bakteriální flóra u člověka

- **Bez bakterií** jsou *vnitřní orgány, svaly, mozek, krev*
- Normální výskyt bakterií - *kůže, sliznice* (GIT, pochva, nos, nasofarynx, spojivka)
- **Symbiotická flóra** (mutualisté) – profituje, prospívá
  - *E.coli, Lactobacilus sp.*
  - Význam v organismu: ochrana před patogeny, význam pro aktivitu a vývoj imunitního systému, nutriční faktory (produkují např. vitamin K)
- **Komenzál** – profituje, neškodí
- **Patogenní bakterie** – profituje, škodí
- **Mikrobiom** = označení souboru všech genů celé mikrobiální populace v lidském těle
  - Bakterie, viry, plísně, protozoa
  - Používá se i pro samotné mikroorganismy v lidském těle (správný termín – mikrobiota)

Poškození tkání bakteriální infekcí vzniká kvůli několika vlastnostem bakterií:

- Schopnost **adherence** k hostitelské buňce (bakteriální adheziny)
- Schopnost **invaze** do buněk a přežívat v nich (uniknout degradaci ve fagolysozomech)
  - Nejčastěji *povrchové epitelové buňky* (např. po infekci shigelami nebo enteroinvazivní E.coli) a makrofágy (mykobakteria)
- Intracelulární růst bakterií jim umožní **uniknout** některým typům **imunitní odpovědi** (protilátky, komplement), dále mohou hostitelskou buňku využívat k transportu po organismu (hlavně makrofágy)
- Schopnost tvořit a uvolňovat **toxiny**

- Obecné mechanismy bakteriální patogenity
    - Invazivita (adheze → průnik → množení)
    - Toxicita (endotoxiny X exotoxiny)
    - Stimulace zánětlivé reakce, indukce imunopatologických reakcí

Bakteriální toxiny

1) **Endotoxin** – součást membrány
- **Endotoxin** = lipopolysacharid v zevní membráně G- bakterií, obdobnou stimulaci imunitního systému vyvolá kyselina (lipo)teichoová u G+ bakterií
- Přítomnost endotoxinu v organismu může mít žádoucí účinek – aktivace imunitní odpovědi
- Vysoké hladiny uvolněného endotoxinu v krvi mohou spustit přemrštěnou aktivaci imunitního systému s produkcí cytokinů a chemokiny (zejména indukce TNFα)
- To může vést k **septickému šoku** a **diseminované intravaskulární koagulopatii (DIC)**

2) **Exotoxiny** – produkovány a secernovány (podle jejich povahy je dělíme do několika skupin)
- **Enzymy**
    - Bakterie produkují řadu **enzymů** (proteázy, hyaluronidáza, koagulázy), které se často uplatňují jako tzv. invaziny → usnadňují bakteriím průnik do tkání
        - Např. *exfoliativní toxin stafylokoků* – má aktivitu serin-proteázy a je schopen štěpit intercelulární spoje mezi keratinocyty → vznik puchýřů až exfoliace svrchních vrstev epidermis od spodních
        - Toxiny měnící intracelulární signální dráhy v hostitelských buňkách
            - Mívají aktivní komponentu (A) a vazebnou komponentu (B) – tyto „A-B toxiny" mohou po vazbě uvolnit A komponentu a tím blokovat řadu drah buněčného metabolismu a signálních drah
        - Hrají roli např. v rozvoji *antraxu, cholery, difterie, pertuse* nebo *klostridiové pseudomembranózní enterokolitidy*
    - **Enterotoxiny**
        - Postihují GIT a vedou k *nauzee* a *zvracení* (stafylokokový termostabilní enterotoxin), nebo vedou k profuznímu vodnatému *průjmu* (cholera)
    - **Neurotoxiny**
        - Mohou blokovat různé typy neurotransmise na centrální i periferní úrovni
        - Nejčastěji jsou produkovány **klostridiemi** – *tetanus, botulismus*
    - **Superantigeny**
        - Vedou ke stimulaci obrovských populací T lymfocytů vazbou na TCR → proliferace T lymfocytů vede k masivní produkci cytokinů → **sepse a septický šok**
        - Nejznámější je stafylokokový superantigen, který vede k **syndromu toxického šoku**

<u>Formy zánětlivé odpovědi u bakteriálních infekcí</u>
- Důležitým faktorem rozvoj většiny infekčních chorob je schopnost mikroorganismů **vyhýbat se procesům** nespecifické i specifické **imunitní reakce** – toho dosahují několika mechanismy:
    - **Antigenní variabilita** (schopnost aktivně a průběžně měnit povrchové antigeny) znesnadňuje imunitnímu systému rozpoznání patogenu
    - Někteří mikrobi se dokáží **efektivně bránit fagocytóze** (např. sacharidovým pouzdrem), případně po fagocytóze blokují proces heterofagie a destrukce
    - Některé virové proteiny fungují jako solubilní receptory interferonů – tím je neutralizují
        - Interferon: prvek v imunitní odpovědi na virovou infekci, jeho aktivace indukuje intracelulární signální dráhu
    - Některé virové proteiny dokážou aktivně narušit proces prezentace antigenů postiženou buňkou imunitnímu systému (např. inhibicí exprese molekul HLA I.)

<u>Biofilm</u>
- Společenstvo mikroorganismů – organizovaná funkční komunita, mohou si vyměňovat informace - Produkují substance, které adherují k povrchům (polysacharidy, proteiny, lipidy)
- Typicky močové infekce, zánět středního ucha, gingivitis, zubní kaz, endokarditis, katetry, kanyly...
- Perzistence bakterií

41. Definice a klasifikace nádorů

Definice

- **Onkologie** = nauka o nádorech
- **Nádor** = tkáňová masa, která vzniká v důsledku excesivní, nekoordinované a autonomní proliferace transformovaných buněk
    - Místně neregulovaný růst tkáně o **autonomní** povaze
    - *„Tkáňová masa“* – neplatí u leukémie !
    - = tumor, novotvar, neoplazie, neoplazma, (blastom)
    - Intraepitelové neoplázie = předstupeň nádoru !
- Dědičná genetická změna předávaná dalším generacím nádorových buněk = **klonalita**
- Růst nádoru pokračuje, i když spouštěcí mechanismus již přestal působit !
- Každý nádor se skládá z :
    - **Parenchym**
        - Proliferující nádorové buňky
        - Určuje biologické chování nádoru
    - **Stroma**
        - Vazivo, cévy (nádory potřebují kyslík k tomu, aby mohly růst)
        - Desmoplazie, skirhus
            - *Desmoplazie* – prorůstání nádoru do stromatu, charakteristické pro nádory
- *Proliferace* nádorových buněk uniká regulačním mechanismům
    - Je ireverzibilní
    - Nezávisle pokračuje i po té, co stimul, který k rozvoji proliferace vedl, vymizel
- Schopnost **vyhnout se fyziologickému zániku buněk** ve tkáni apoptózou či cestou autofagie
- Většina nádorů je na počátku svého vývoje ***monoklonální*** = celá populace nádorových buněk vznikla původně z jediné buňky
    - V původní buňce nastala iniciační neletální genetická porucha, která je pak přenášena i do dceřiných buněk v nádorové populaci
- Kvůli genomické nestabilitě buněk dochází k akumulaci dalších genetických i epigenetických změn a nádor získává agresivnější fenotyp = tzv. **progrese nádoru**
- Populace nádorových buněk se časem stává heterogenní = tzv. **klonální evoluce**
    - Podkladem nádorové **heterogenity**

Charakteristické vlastnosti nádorových buněk :

- **Autonomie** nádorového růstu
    - Buňky jsou rezistentní k fyziologických regulátorům buněčného cyklu a apoptózy
- **Neomezený replikační potenciál** (*„nesmrtelnost“*)
    - Buňky zdravých tkání mají jen omezený replikační potenciál a po určitém počtu buněčných cyklů dochází k jejich zániku (*buněčná senescence*, apoptóza)
- Schopnost **unikat dohledu imunitního systému**
- **Angiogeneze**
    - Pro zajištění svého metabolismu dokáží indukovat proliferaci endotelií a vznik nových cév
    - Zajištění dostatku živin a kyslíku
- **Energetický parazitismus**
    - Nádorové buňky dokáží přeprogramovat svůj energetický metabolismus tak, aby byly pokryty jejich extrémně vysoké nároky na energii – a to *na úkor* hostitelského organismu
    - Selekční výhoda nádorových buněk v kompetici o živiny a prostor
- Schopnost **migrovat a infiltrovat okolní tkáně**
    - Nejmalignější nádory mají schopnost opustit prostor primárního vzniku a zakládat ložiska ve vzdálených tkáních = **metastazování**

(Morfologické) vlastnosti nádorů :

- Chromozomální aberace
- **Změny struktury buněk** (*anizocytóza, anizokaryóza*)
- Zvýšená mitotická aktivita
- Porucha diferenciace (= jak moc nádor připomíná původní zdravou tkáň)
    - Všechny buňky se diferencují určitým směrem
    - Porušená diferenciace – vyvíjejí se jiným směrem
- Nové **antigeny** charakteristické pro daný nádor
- Produkce různých látek a hormonů
- Schopnost invaze a infiltrativního růstu
- Metastazování

Způsoby růstu nádorů :
1) **unicentrický** – 1 nádor v 1 orgánu
2) **pluricentrický** – několik současně vznikajících ložisek nádoru v 1 orgánu
3) **multiplicitní** – několik typů nádorů v několika orgánech

A) **expanzivní** – benigní nádory
B) **invazivní** – maligní nádory

I) **endofytický** – v hlubokých partiích
II) **exofytický** – na povrchu, prognosticky příznivější

Terminologie

Rakovina – má v současnosti negativní konotace u laické veřejnosti, a proto je lepší se mu v moderní medicíně zcela vyhýbat
- Pochází z řečtiny, pozdě převzato do latiny (*cancer*)

Karcinom = epitelový maligní nádor !
Nádor = jakékoliv onkologické onemocnění bez ohledu na biologické chování a původ
- **Novotvar, neoplazma, neoplasia, neoplázie** – synonymum
- = tkáňová masa rostoucí autonomně a nekoordinovaně
- Maligní, benigní, semimaligní (hraniční)

Tumor = jakékoliv lokalizované **zvětšení** nebo zduření orgánu či tkáně (nádorové i nenádorové)
- Např. zánět, hyperplázie, ale i nádorové bujení
- „Nenádorové" tumory = **pseudotumory**
  - = léze, která imituje nádorové onemocnění
- V klinice *tumor = nádor*

Prekanceróza = předstupeň nádoru
- Morfologická alterace tkáně, ve které je zvýšené riziko vzniku maligního nádoru
- PŘÍKLADY : (umět !)
  - **Dysplazie**
    - Cytologické/ mikroskopické změny buněk, prekanceróza
    - Intraepiteliální neoplázie, karcinom in situ
    - Low grade (LG), high grade (HG)
    - Mírná, střední, těžká
    - CIN, VIN, VaIN, PIN, PaIN
  - **Chronické záněty**
    - Např. chronická gastritida, Barettův jícen, chronická kuřácká bronchitida, chronická alkoholická pankreatitida
  - **Hyperplastické léze**
    - Např. hyperplazie korporálního endometria (vlivem hormonů) -> adenokarcinom
  - **Některé benigní nádory**
    - Např. adenomy tlustého střeva (polypy)

Klasifikace

- Úkolem *patologa* je **morfologicky** (event. cytologicky, imunohistochemicky nebo molekulárně-geneticky) danou tkáň prozkoumat a určit *typing, grading a staging* nádoru
  - *Typing* = histologické určení typu nádoru
  - *Grading* = určení stupně diferenciace
  - Staging = určení stádia onemocnění
    - Nejčastěji **TNM systém** :
      - **T** = velikost nádoru
      - **N** = rozsah metastatického postižení lymfatických uzlin
      - **M** = rozsah vzdálených metastáz
    - Gynekologická klasifikace FIGO

- Z hlediska biologického chování :
  - 1) **benigní** nádory
  - 2) **maligní** nádory
  - 3) **hraniční** nádory (*borderline*)

- Z hlediska histogenetického :
  - A) **Mezenchymové nádory** = **sarkomy**
    - Vycházejí z *pojiva*
  - B) **Epitelové nádory** = **karcinomy**
    - Vycházejí z *epitelu*
  - C) **Neuroektodermové nádory**
    - Vycházejí z *neuroektodermových buněk*
    - Např. maligní melanom
  - D) **Germinální nádory**
    - Vycházejí z *germinálních buněk*
    - Postihují především gonády, ale mohou se vyskytovat i jinde (např. mediastinum)
  - E) **Choriokarcinom**
    - Vychází z *trofoblastu*
    - Často je součástí smíšených nádorů
  - F) **Mezoteliom**
    - Vychází z *mezotelu*
    - Postihuje pleuru, perikard, peritoneum a tunica vaginalis testis

- Z hlediska lokalizace/ progrese :
  - I) **Primární** nádory – vznikají v místě vzniku
  - II) **Sekundární** nádory – metastázy ve vzdálených lokalizacích

Benigní nádory
- Palpační bulka/ masa (např. podkožní lipom) – neplatí pouze pro benigní nádory
- Obstrukce dutého orgánu (např. adenom V. papily) – neplatí pouze pro benigní nádory
- Nadprodukce hormonů (adenom příštítného tělíska)
- Tlaková atrofie okolních struktur (adenom ŠŽ, tumory CNS)

Maligní nádory
- Lokální projevy (nekróza, krvácení, ischémie, obstrukce, infiltrace dalších orgánů, píštěle)
- Metastázy (patologické fraktury kostí, selhávání orgánů, respirační selhání)
- Nádorová kachexie (slabost, chátrání, anémie, anorexie, kachexiny)
- Paraneoplastické syndromy
  - Porucha hemokoagulace
  - Endokrinní syndromy
  - Autoimunitní syndromy

	Benigní	**Maligní**
Nomenklatura	-om (x melanom !)	karcinom, sarkom
Diferenciace	Dobrá	dobrá, střední, nízká, žádná
Atypie	minimální	mírné až těžké
Proliferace	nízká	vyšší až vysoká
Způsob růstu	expanzivní	invazivní
Rychlost růstu	pomalu	rychle
Šíření	lokální	lokální, invaze do okolí, matastazování

50. Charakteristiky a klinické projevy benigních, hraničních & maligních nádorů

- Dělení dle charakteru <u>biologického chování</u> :
  - **Benigní** (nezhoubné) nádory
  - **Maligní** (zhoubné) nádory
  - Tzv. **potenciálně maligní nádory**
    - = nádory **hraniční malignity**
    - = nádory **nejistého biologického chování**
    - Většinou se chovají benigně, ale mají v některých případech schopnost rozvinout vlastnosti maligního nádoru

	Benigní	Maligní
Rychlost růstu	pomalý	rychlý
Diferenciace	vysoký stupeň diferenciace	nízký stupeň diferenciace
Vztah k okolní tkáni	ohraničený, může mít vazivové (pseudo)pouzdro	neohraničený, invazivní růst do okolní tkáně
Metastázy	NE	ANO

- *Benigní nádory*
  - Méně komplexní na genetické úrovni (menší počet mutací, geneticky stabilní)
    - Mají menší tendenci k akumulaci dodatečných mutací v čase
  - Jen málokdy progredují do maligních (maligní nádory vznikají spíše de novo, často v terénu premaligních lézí = prekanceróz)

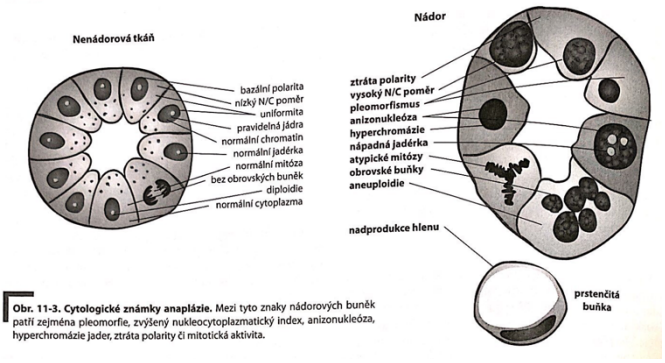
<u>Rychlost nádorového růstu</u>

Benigní nádory
- Rostou **pomaleji** než maligní nádory
- Růst může být dočasně povzbuzen (např. růst *benigního leiomyomu* dělohy může akcelerovat během těhotenství nebo jiných stavů se změnami hormonálních hladin, naopak růst takového nádoru může zpomalit/ zastavit v menopauze)

Maligní nádory
- **Vyšší růstová aktivita**
- Rychlost je úměrná jeho dediferenciaci a anaplázii
- Charakteristiky růstu konkrétních maligních nádorů se liší
- Většinou rostou <u>několik měsíců až roky</u> před svou klinickou manifestací
  - Dojde-li k náhlému zvětšení objemu nádorové tkáně, je tomu většinou kvůli sekundárním cirkulačním změnám v centru nádoru (prokrvácení, edém nebo nekróza)
- Vlastní proces dělení nádorových buněk <u>není</u> rychlejší než dělení u nenádorových buněk (naopak)
- Rychlost růstu celé nádorové masy ovlivňuje vysoká proporce buněk, které jsou v buněčném cyklu mimo G0 fázi = tzv. **proliferativní frakce**
- Rychlost růstu maligních nádorů ovlivňuje také schopnost nádoru zajistit si lokální přísun kyslíku a živin *angiogenezí* (není-li to možné, může část buněk přejít do klidového stádia – G0 fáze)

<u>Biologické chování</u>

- *Benigní* nádory
  - Rostou **expanzivně** – nádorová masa je *ohraničena*, nádor neinfiltruje okolní tkáně, spíše je roztlačuje
  - Častý vznik **vazivového pouzdra**
  - **Pohyblivost** nádoru **vůči okolní tkáni**
  - Nikdy nemetastazují
- *Maligní* nádory
  - Tendence k **prorůstání do okolí**
  - Lokální růst může mít 2 podoby :
    - **Invazivní** růst – častější
      - Nádorová tkáň ničí a nahrazuje normální tkáň
    - **Infiltrativní** růst – do okolní tkáně prorůstají (infiltrují) nádorové buňky
      - Původní struktura tkáně může zůstat zachována
      - Hůře patrné hranice mezi nádorem a okolní tkání (problém při operačních výkonech)
  - Schopnost zakládat **metastázy** ve vzdálených lokalizacích (není podmínkou klasifikace)



Obr. 11-3. Cytologické známky anaplázie. Mezi tyto znaky nádorových buněk patří zejména pleomorfie, zvýšený nukleocytoplazmatický index, anizonukleóza, hyperchromázie jader, ztráta polarity či mitotická aktivita.

<u>Stupeň diferenciace a anaplazie</u>

- **Diferenciace nádorových buněk** = rozsah, kterým nádorové buňky připomínají své nenádorové buněčné analogy na úrovni morfologické a funkční
- **Anaplazie** = stupeň dediferenciace
  - *Anaplastické nádory* – s nejnižším stupněm diferenciace

Benigní nádory
- Skládají se z **vysoce diferencovaných** buněk
- Jsou svou morfologií obtížně odlišitelné od svých nenádorových protějšků
- Stupeň diferenciace také odráží změny ve **funkční výbavě** nádorových buněk (benigní nádory ji většinou mají zachovalou)
  - Např. *benigní nádory endokrinních žláz* mají zachovalou schopnost hormonální funkce (-> klinické příznaky vyvolané zvýšenými hladinami hormonů)

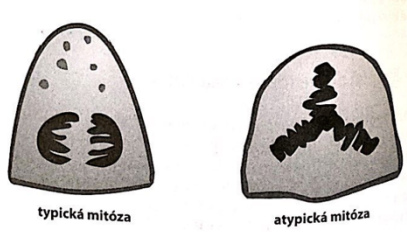
Maligní nádory
- **Nižší stupeň diferenciace** než benigní nádory
- Některé jsou dobře diferencované a odlišení nádorových buněk od benigních či nenádorových může být obtížné
- Existují i **středně diferencované** a **nízce diferencované** maligní nádory
  - Postupně roste stupeň anaplazie až na úroveň *nádoru nediferencovaného = anaplastického*
- Stupeň diferenciace koreluje s jejich vyšší proliferační aktivitou, agresivitou a s nižší funkční výbavou nádorových buněk
  - Např. dobře diferencované dlaždicobuněčné karcinomy mají schopnost produkovat keratin, nízko diferencované dlaždicobuněčné karcinomy nerohoví
  - Podobně se s rostoucím stupněm anaplazie u adenokarcinomů snižuje schopnost hlenotvorby

<u>Stupeň diferenciace se odráží na morfologii nádorové tkáně :</u>

- **Stupeň organoidního uspořádání tkáně**
  - Dobře diferencované maligní nádory dokážou rekapitulovat uspořádání výchozí tkáně – např. adenokarcinomy tubulárních žláz (např. v GIT)
  - S rostoucí anaplázií však dochází k **solidifikaci** (nádorové buňky rostou v solidních pruzích nebo čepech) či **disociaci** (nádorové buňky rostou jednotlivě, bez koheze k okolním buňkám)

- **Cytologické známky aplázie = atypie** :
  - ***Pleomorfie*** (polymorfie, anizocytóza)
    - = kolísající velikost a tvar nádorových buněk v nádorové tkáni
    - Čím větší je *pleomorfie*, tím nižší je stupeň jejich *diferenciace*
  - ***Zvýšený nukleocytoplazmatický index***
    - Jádra nádorových buněk mají *disproporčně velké jádro* v poměru k cytoplazmě
    - Pro svůj vzhled jsou označované jako nádory z malých tmavých/ modrých buněk (*„small blue cell tumors"*)
      - Např. malobuněčný karcinom plic
  - ***Anizonukleóza***
    - *Tvar jader* ve tkáni maligních nádorů je *nepravidelný*
    - V některých jádrech dochází k precipitaci chromatinu podél jaderné membrány a jádra pak nabývají tzv. vezikulární vzhled
  - ***Hyperchromazie jader***
    - Jaderný *chromatin* bývá *zmnožený* a hrubě uspořádaný
    - Kvůli zvýšenému množství nukleoproteinů se jádra barví hematoxylinem tmavěji (*hyperchromazie*)
  - ***Změny jadérek***
    - V jádře výrazné (prominentní) *jadérko* – zvýšená produkce nukleoproteinů
  - **Ztráta polarity**
    - Např. jádra epitelových buněk bývají fyziologicky lokalizovaná blízko BM – adhezivní molekuly, které jsou defektní při kancerogenezi -> jádra v nádorových buňkách jsou lokalizovaná nahodile (tj. bez bazální polarity)

- **Mitotická aktivita**
  - Čím nižší je diferenciace nádoru, tím je mitotická aktivita nádorových buněk vyšší
  - Přítomnost *mitotických figur*
  - **Typické** mitózy
    - U nádorů i nenádorových buněk
    - V anafázi bipolární – 2 tmavé pruhy kondenzovaného chromatinu (každý tažen k opačnému pólu dělicího vřeténka)
  - **Atypické** mitózy
    - Charakteristický znak maligních nádorů
    - Mohou být nesymetrické, tripolární, kvadrupolární, i multipolární



Obr. 11-4. Mitózy. Čím nižší je diferenciace nádoru, tím vyšší je mitotická aktivita nádorových buněk. *Typické mitózy* jsou v anafázi bipolární a mají podobu dvou tmavých pruhů rozděleného kondenzovaného chromatinu, z nichž je každý tažen k opačnému pólu dělicího vřeténka. *Atypické mitózy* jsou charakteristickým znakem maligních nádorů a mohou být nesymetrické, tripolární, či multipolární.

Klinické projevy

- Většina maligních nádorů je v časné fázi růstu (období potenciálně úspěšně léčitelné s dobrou prognózou) zcela asymptomatická

Benigní nádory

- **Hmatatelná bulka** nebo **masa**, často **nebolestivá**
  - Může působit **bolest** v zavilosti na lokalizaci
  - Kosmetický efekt (vliv na psychiku)
  - Benigní nádory z hladké svaloviny (*leiomyomy*) děložního těla mohou vést k rozvoji pánevní bolesti, patologickému krvácení, infertilitě nebo mohou být překážkou během porodu
- Lokalizace může způsobit komplikace vznikající z důvodu **obstrukce dutého orgánu**
  - Např. v oblasti Vaterské papily – obstrukce žlučových cest s cholestázou, ascendentní infekce
- **Nadprodukce hormonů**
  - Např. benigní nádor (adenom) příštítného tělíska -> nadprodukce parathormonu
    - Hyperparatyreóza, hyperkalcémie, poruchy kostí až metabolický rozvrat
- **Tlaková atrofie** okolních tkání
  - Efektem pomalého expanzivního růstu benigních nádorů
  - Často nepůsobí problémy (až na výjimky)
  - Např. benigní nádor hypofýzy (adenom) -> může způsobit útlakem okolních struktur útlum až výpadek sekrece hypofyzárních hormonů

Maligní nádory

- **Lokální projevy** maligních nádorů
  - Tendence k **ischemickým změnám** -> tvorba **nekrózy**, vznik ulcerací
  - Nekrotické hmoty se mohou změnit za vzniku **gangrény**
  - Mohou působit **kompresi** okolních struktur nebo způsobit **obstrukci** dutých orgánů
  - Mohou **infiltrovat** přilehlé tkáně a poškozovat jejich funkci
    - -> destrukce nervové pleteně (bolest), porušení stěny cév (krvácení)
    - Znesnadnění chirurgického odstranění nádoru
  - Tvorba komunikací mezi dutými orgány (tzv. *píštěle, fistuly*) ohrožuje pacienta **infekčními komplikacemi**
- **Metastatické projevy** maligních nádorů
  - Mohou mít lokálně podobné projevy jako primární nádory
  - Většinou jsou **mnohočetné** (dramatičtější projevy)
  - Masivní metastatické postižení životně důležitého orgánu může mít až fatální důsledky (respirační selhání, jaterní selhání atd.)

- **Nádorová kachexie**
  - = stav s úbytkem tělesné hmotnosti, celkovým zchátráním organismu se slabostí, anémií, anorexií a zvýšenými teplotami
  - Rozvoj – cytokiny (tzv. kachexiny) produkované nádorovými buňkami a makrofágy
    - TNF-α, IL-1, cytokiny způsobující aktivní degradaci svalové hmoty (PIF) a molekuly aktivující lipolýzu

- **Paraneoplastické syndromy**
  - = soubor příznaků, který u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním není vysvětlitelný lokálním působením nádoru nebo metastázami
  - Vznikají různými mechanismy :
    - **Endokrinní paraneoplastické syndromy**
      - Např. paraneoplastický *Cushingův syndrom* (produkce ACTH malobuněčným karcinomem plic, karcinomy pankreatu)
      - Paraneoplastická hyperkalcémie – světlobuněčný karcinom ledviny, duktální karcinom prsu, dlaždicobuněčný karcinom plic
      - Paraneoplastická hypoglykémie, polycytémie
    - **Autoimunitní paraneoplastické syndromy**
      - *Myasthenia gravis* (nádory thymu)
      - *Lambert-Eatonův syndrom*
      - Vznik antineurálních protilátek – karcinom prsu, ovarií nebo plic
    - **Hemokoagulační paraneoplastické syndromy**
      - Zvýšení srážlivosti krve, žilní trombózy (tromboflebitidy) – karcinom pankreatu, plic
      - Leukémie -> DIC
- **Syndrom náhlého rozpadu nádoru**
  - = *„tumor lysis syndrome“*
  - Život ohrožující stav
  - Je způsoben rozpadem velkého množství rychle proliferujících buněk
  - Častěji u **hematologických malignit** (leukémie, lymfomy)
  - Vzniká zejména po léčebném podání chemoterapie, glukokortikoidů, hormonálních preparátů
  - Dochází k rychlému uvolnění intracelulárních látek do krevního oběhu (draslík, fosfor, kyselina močová)

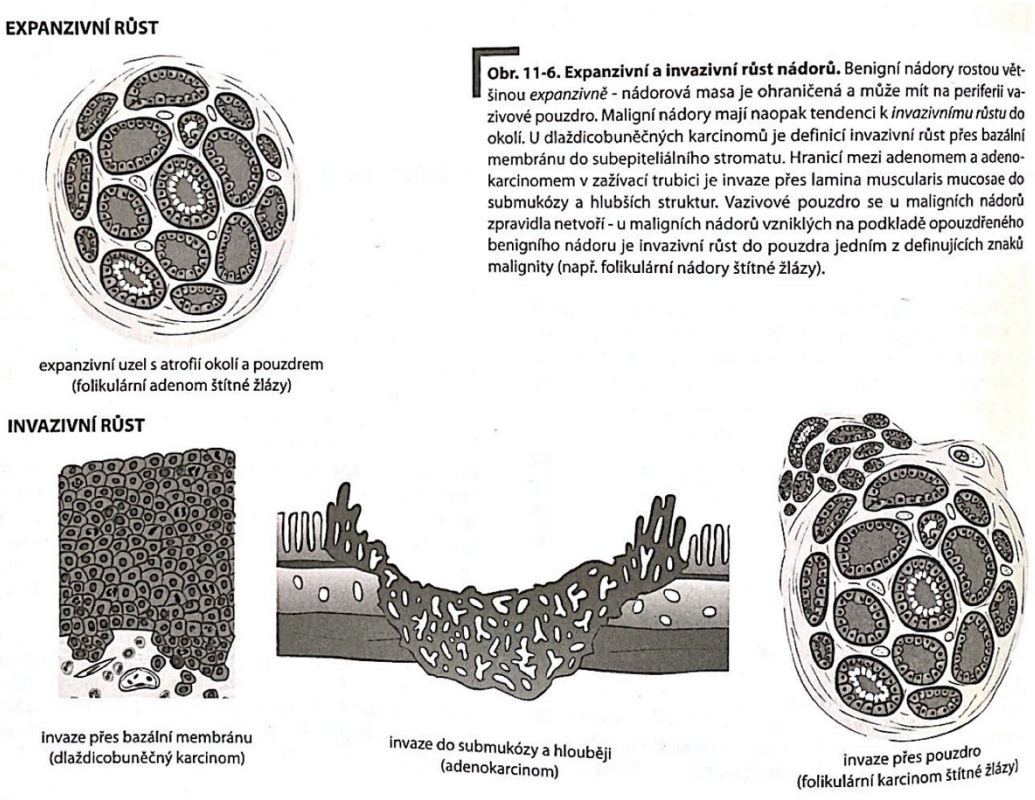
- Náhle vzniká hyperkalémie, hyperfosfatémie a hyperurikémie
- Společně s metabolickou acidózou může způsobit renální selhání
- Hyperkalémie může vést k arytmiím až zástavě srdce v diastole
- Precipitace fosfátů v měkkých tkáních vede k vyvazování kalcia -> hypokalcémie -> tetanické křeče

51. Šíření maligních nádorů

- 2 základní vlastnosti maligních nádorů – *lokální invazivní růst* a *metastazování*

<u>Lokální invaze a infiltrativní růst</u>

- Maligní nádory mají schopnost **invazivního růstu** = schopnost svým růstem penetrovat a destruovat okolní tkáň
  - Přirovnání : Infiltrativní růst - *jako když si přednášející (nádor) sedne mezi studenty a zde se šíří*
  - (x benigní – expanzivní růst – *jako když přednášející bude ze svého místa postupovat směrem dopředu a utlačovat posluchače*)
- **Vazivové pouzdro** se u maligních nádorů zpravidla **netvoří**
  - U některých maligních nádorů vzniklých na podkladě benigních nádorů se vyskytuje **invazivní růst do pouzdra** (např. nádory ŠŽ nebo thymu)
- Chirurgické odstranění je komplikováno tím, že nádorová infiltrace může ve tkáni mikroskopicky dosahovat i do velké vzdálenosti od makroskopicky viditelné hranice nádoru -> nekompletní odstranění -> recidivy
  - Vyžaduje odstranění i nenádorové tkáně
- Lokální invazivní růst je podkladem klinické malignity i u těch nádorů, které vzdálené metastázy nezakládají
- Lokální infiltrací může dojít **k poškození vitálně důležitých struktur** (zejm. retroperitoneum, mediastinum, CNS)



Obr. 11-6. Expanzivní a invazivní růst nádorů. Benigní nádory rostou většinou *expanzivně* - nádorová masa je ohraničená a může mít na periferii vazivové pouzdro. Maligní nádory mají naopak tendenci k *invazivnímu růstu* do okolí. U dlaždicobuněčných karcinomů je definicí invazivní růst přes bazální membránu do subepiteliálního stromatu. Hranicí mezi adenomem a adenokarcinomem v zažívací trubici je invaze přes lamina muscularis mucosae do submukózy a hlubších struktur. Vazivové pouzdro se u maligních nádorů zpravidla netvoří - u maligních nádorů vzniklých na podkladě opouzdřeného benigního nádoru je invazivní růst do pouzdra jedním z definujících znaků malignity (např. folikulární nádory štítné žlázy).

<u>Intraepiteliální šíření nádoru</u>

- Proces, při kterém nádorové buňky infiltrují mezi buňkami nenádorového epitelu bez toho, aby invadovaly přes bazální membránu epitelu do přilehlého stromatu = tj. **intraepiteliální šíření**
- Pokud se nádorové buňky rozšíří hlavními mlékovody až do epidermis bradavky = ***Pagetova choroba prsu***
  - Existují i tzv. ***extrammamární Pagetovy choroby*** v oblasti vulvy nebo anorekta, kdy nádory vznikají z apokrinních kožních žláz
  - Intraepiteliálně infiltruje i jedna z nejčastějších forem melanomu = tzv. **superficiálně se šířící melanom**

Metastazování

- = **zakládání sekundárních nádorových ložisek ve vzdálených lokalizacích** od místa primárního vzniku
- Metastáze na 3 a více místech = **generalizace**
- Různé chování :
  - Ne všechny maligní nádory metastazují – tyto nádory jsou maligní pouze svým lokálně agresivním invazivním růstem (např. *bazocelulární karcinom kůže, n. sarkomy měkkých tkání*)
  - Nádory, které mají již v době diagnózy primárního nádoru založené metastázy (např. *malobuněčné karcinomy plic, osteosarkomy*)
  - Nádory, které se někdy klinicky projeví právě až metastázou (např. *karcinomy prostaty a ledviny*)
- Nádory mohou metastazovat několika cestami :
  - **Lymfogenní** metastázy – lymfatickou cestou
  - **Hematogenní** metastázy – krevní cestou
  - **Porogenní** šíření – šířením v přilehlých tělních dutinách
  - **Histohomologní** metastazování – metastázy do obdobných tkání jako je tkáň, z níž primární nádor vychází
- Podle doby projevu :
  - Metastázy **synchronní** – jsou zjištěny současně s diagnózou primárního nádoru
  - Metastázy **metachronní** – vyskytnou-li se s časovým odstupem od diagnózy primárního nádoru

- Většina *maligních* nádorů má tendenci k **lymfatickému šíření** (zejm. epitelové nádory – **karcinomy**)
  - Výjimkou jsou mezenchymální nádory (**sarkomy**) – *hematogenní šíření*
  - *Světlobuněčný karcinom ledviny* – výjimka (hematogenní šíření)

Lymfogenní metastazování

- Šíření *lymfatickou cestou* je vlastní mnoha maligním nádorům (zejména **epitelové nádory**)
- Nádory jsou zaneseny do **spádové lymfatické uzliny**
- Většinou v lymfatické cévě dochází ke vzniku nádorového trombu, který je následně embolizován do spádové uzliny
- Později bývá nádorovým růstem postižena celá uzlina
- *Karcinomy plic* -> metastáze na prvním místě do peribronchiálních uzlin, poté do tracheobronchiálních a hilových uzlin
- *Karcinomy ŠŽ* -> nejprve do laterálních krčních uzlin
- *Karcinomy prsu* (nejčastěji vznikají v horním zevním kvadrantu) -> nejprve do axilárních lymfatických uzlin
  - V mediálních oblastech -> skrze hrudní stěnu, lymfatické uzliny v oblasti *a. thoracica interna*
- Vzácně dochází k masivnímu postižení lymfatických cév v okolí primárního nádoru (tzv. *karcinomatózní lymfangiopatie*)
  - Vede ke změně lokálního toku lymfy a nádorové buňky se pak šíří do neobvyklých lokalizací = tzv. **retrográdní metastázy**
  - Např. Metastázy karcinomu prostaty v supraklavikulárních lymfatických uzlinách
  - + karcinom plic do axilárních lymfatických uzlin

- Porucha lymfatické drenáže v oblasti nádoru může vést ke vzniku lymfedému/ případně obrazu, který připomíná zánětlivé postižení tkáně (flegmónu)
  - Např. některé karcinomy prsu = tzv. **inflamatorní karcinomy**

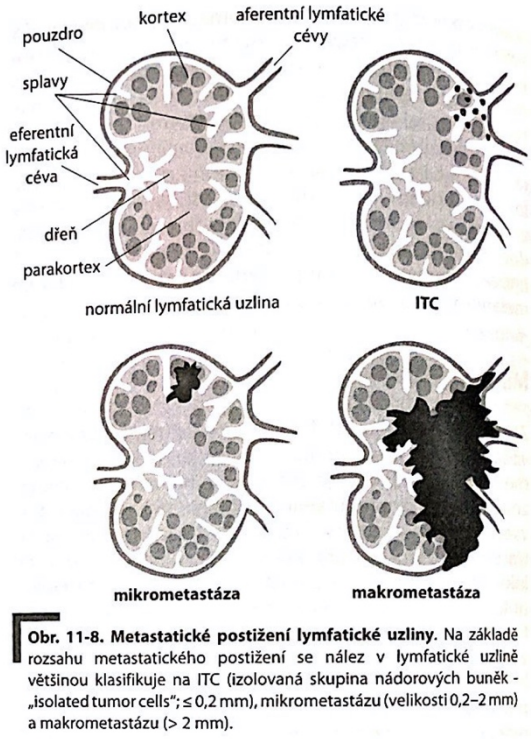
- První spádová uzlina v lymfatické drenáži primárního nádoru = **sentinelová lymfatická uzlina (SLN)**
  - Má vysokou výpovědní hodnotu o stavu postižení lymfatických uzlin ve vyšších etážích
  - Především u melanomu, karcinomů prsu a karcinomu ženského pohlavního systému
  - Mikroskopické vyšetření -> volba další léčby pacienta (chirurgická x onkologická)
  - SLN *bez postižení* -> ani další etáže lymfatických uzlin nejsou postiženy -> méně intenzivní léčba
  - Ojedinělé případy, kdy nádorové buňky „přeskočí" sentinelovou uzlinu

- Na základě velikosti metastatického nádorového ložiska v SLN :
  - **Makrometastáza** (> 2 mm)
  - **Mikrometastáza** (0,2-2 mm)
  - **Izolovaná skupina nádorových bň.** (ITC) ≤0,2 mm

- Spádové lymfatické uzliny mohou být zvětšeny i z jiných důvodů než je metastáza
  - *Lymfadenitida s reaktivní hyperplázií* – zvětšení nádorových bň. kvůli reaktivnímu zánětu – většinou ve formě tzv. sinusové histiocytózy

Hematogenní metastazování

- 2 způsoby :
  - **1)** původně lymfogenní metastázy se dostanou přes *ductus thoracicus* do krevního řečiště
  - **2)** některé nádorové bň. jsou schopny přímo infiltrovat krevní řečiště (častější forma)
    - Prorůstají zpravidla přes stěnu kapilár, někdy i do tenkostěnné žíly



Obr. 11-8. Metastatické postižení lymfatické uzliny. Na základě rozsahu metastatického postižení se nález v lymfatické uzlině většinou klasifikuje na ITC (izolovaná skupina nádorových buněk - „isolated tumor cells"; ≤ 0,2 mm), mikrometastázu (velikosti 0,2–2 mm) a makrometastázu (> 2 mm).

        - Vede ke vzniku tzv. cirkulujících nádorových buněk, které jsou v krevním oběhu vystaveny imunitnímu systému
- Lokalizace hematogenních metastáz je často závislá na anatomické lokalizaci primárního nádoru
- **Jen vzácně** proniknou nádorové buňky **do arteriálního systému** (zejména kvůli silné stěně arterií)
    - Důsledkem pak může být **krvácení** (někdy až s fatálními následky)
- Nádory vzniklé v oblasti drénované *systémovými žilami*, které přes dutou žílu vstupují do pravostranných srdečních oddílů – nejčastěji *metastazují* **do plic**
- Nádory z viscerální oblasti drénované *portální žilou* (střevo, žaludek, pankreas) *metastazuje* na prvním místě **do jater**
- Tzv. **selektivní metastazování**
    - *Karcinom prostaty* -> preferenčně metastazuje do kostí
    - *Karcinomy plic* -> do nadledvin, do mozku
    - *Neuroblastom* -> hlavně do jater a kostí
    - Existují tkáně, které jsou místem metastáz solidních nádorů jen výjimečně – **kosterní sval** nebo **slezina**
    - Není náhodným jevem, ale není vysvětlitelné anatomií cévního řečiště
    - Molekulární mechanismus **selektivního usidlování („homing")** nádorových buněk

- Hematogenní metastázy
    - Vícečetné okrouhlé uzly různé velikosti
    - Některé nádory metastazují spíše ve formě drobných uzlíků, jiné vytvoří objemné masy (např. *karcinom tlustého střeva*)

Porogenní šíření = implantační
- Šíření **v přilehlých preformovaných dutinách**
- Nejčastěji jsou postiženy **serózní dutiny** (*peritoneum, perikard, pleura*)
- Nádor zakládá různě velká ložiska – podle typu postižení hovoříme o tzv. **karcinóze** (*karcinomatóze*) příslušné dutiny
    - -> *karcinóza peritonea, pleury nebo perikardu*
    - Serózní blána postižená karcinózou většinou reaguje exsudací tekutiny za vzniku výpotků (ascites, fluidothorax, fluidoperikard)
    - Výpotek má často hemoragický charakter
    - Jednotlivá ložiska = **implantáty**

- Zejména **epitelové nádory ovarií**
- **Karcinomy**
    - Karcinomy **břišních orgánů** (žaludku, pankreatu, tlustého střeva a žlučníku)
    - Karcinom **prsu** (karcinóza pleury)
    - Karcinomy **plic** (karcinóza pleury a často i perikardu)
- Také některé **nádory CNS** (zejm. embryonální), které téměř *nikdy spontánně nemetastazují* mimo dutiny CNS
    - Jakmile se nádorové bň. mozkových nádorů ocitnou v mozkových komorách nebo v subarachnoideálním prostoru, mohou využít likvorové cesty pro své šíření a zakládat tak vzdálené metastázy ve stěně mozkových komor nebo v měkkých plenách mozku či míchy = tzv. **leptomeningeální šíření**

52. Typing, grading a staging nádorů

- 3 aspekty diagnózy nádorového onemocnění :
    - ***Typing*** – typ nádoru
    - ***Grading*** – stupeň malignity
    - ***Staging*** – rozsah nádorového postižení
- Léčba konkrétního pacienta se odvíjí od kombinace těchto proměnných

Tab. 11-4. Principy stagingu nádorů na podkladě TNM klasifikace.

T	is	Carcinoma in situ
	1–4	… podle rostoucí velikosti, hloubky lokální invaze nádorem a vztahu nádoru k okolním strukturám.
N	X	Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit.
	0	Regionální lymfatické uzliny bez metastáz.
	1–3	Metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin. Někdy bývá dělení topograficky upřesněno za použití dalších písmen, např. N1a, N1b apod.
M	X	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
	0	Bez vzdálených metastáz.
	1	Vzdálené metastázy jsou přítomny.

Příklad: podle tohoto schématu je TNM klasifikace maligního nádoru tlustého střeva, který lokálně hluboce invadoval, metastazoval do první etáže regionálních lymfatických uzlin a neměl vzdálené metastázy – T3, N1a, M0.

TNM klasifikace je dostupná pro nejčastější maligní nádory většiny orgánů (hlavně to jsou karcinomy).

Typing (určení typu nádoru)
- Úkol patologů
- Histopatologická a molekulárně biologická vyšetření nádorové tkáně
- *WHO klasifikace nádorů* (modré knížky – WHO blue books)

Grading (určení stupně malignity)
- Spektrum biologického chování od poměrně příznivého po vysoce agresivní
- Na podkladě určitých histopatologických znaků
- Systém stanovení stupně malignity se u jednotlivých skupin nádorů liší
- Hodnotí se :
    - Charakter růstu nádoru
    - Stupeň diferenciace nádorových buněk
    - Jaderné atypie

- Mitotická aktivita
- Přítomnost nekróz

- *Třístupňový* grading :
  - **Grade 1** – dobře diferencovaný maligní nádor
  - **Grade 2** – středně diferencovaný maligní nádor
  - **Grade 3** – nízce diferencovaný (nediferencovaný, anaplastický) maligní nádor
- *Čtyřstupňový* grading (karcinom ledviny, nádory CNS)
- *Vícestupňový* grading (karcinomy prostaty – tzv. Gleasonovo skóre)
- *Dvoustupňový* grading :
  - **Low grade**
  - **High grade**
  - Např. ovariální karcinomy, některé sarkomy

Staging
- Několik stagingových systémů
  - Nejrozšířenější je **TNM systém**
    - **T** – lokální pokročilost nádoru
    - **N** – postižení regionálních uzlin
    - **M** – přítomnost vzdálených metastáz
- TNM klasifikace stanovená na podkladě klinických, zobrazovacích a endoskopických vyšetření (**cTNM**) nebo definitivní pooperační histopatologická klasifikace vzniklá vyšetřením resekovaného nádoru (**pTNM**)
- Nádor klasifikovaný po chirurgické resekci, které předcházela onkologická terapie – **ypTNM**
- Kromě základní TNM klasifikace lze použít i další parametry k vyjádření biologického chování nádoru a k popsání situace po proběhlé chirurgické léčbě
  - **R** – přítomnost/ absence reziduálního nádoru
  - **V** – přítomnost/ absence vaskulární invaze
- Pro gynekologické malignity je používán **systém FIGO** (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics*)
- **Klasifikace podle Clarka a Breslowa** se používá ke klasifikaci maligního melanomu
- Klasifikace klinického stádia lymfomů – klasifikace **z Ann Arbor**

53. Příčiny vzniku nádorů

- Na začátku rozvoje nádoru (kancerogeneze, onkogeneze) je **neletální genetická změna buňky**
  - Určit příčinu této změny nebývá možné, u několika nádorových onemocnění můžeme vysledovat jeden dominantní faktor, který vedl k rozvoji
- Vznik většiny nádorů vyvolává současné působení více faktorů
  - **Faktory ze zevního prostředí (kancerogeny)**
    - *Látky chemické povahy*, *záření*, *infekční agens* (zejména některé **viry**)
  - **Faktory endogenní**
    - *Genetická výbava* jedince s predispozicí k rozvoji některých nádorů
    - *Metabolická výbava* jedince a jeho schopnost vypořádat se s toxickými látkami
    - *Imunologické faktory*, zejména snížení protinádorové imunity
- I pokud bychom byli v prostředí bez žádných kancerogenů, docházelo by ke spontánním mutacím genů v důsledku **nepřesnosti replikace DNA**

Chemické příčiny nádorů

- Potenciální chemické kancerogeny se nachází všude – znečištění prostředí (vzduchu a vody), vznikají při přípravě potravy a během průmyslové výroby, některé léky
- Využívají se i experimenty na zvířatech, ze kterých vzešla 2 zásadní pozorování
  - Některé chemické látky jsou schopny způsobit nádorové bujení **přímo**, jiné vyžadují **metabolickou konverzi** do aktivní formy (tzv. *biotransformace*)
  - Chemická kancerogeneze je **vícekrokový proces**

Chemická kancerogeneze

1. **Iniciace**
   - **Úvodní změna buněčné DNA**
   - Látky, které ji způsobí, označujeme jako ***iniciátory*** = **genotoxické kancerogeny**
2. **Promoce**
   - Podpora a udržování klonální proliferace abnormálních buněk řadou jiných látek (promotory), které samy o sobě kancerogenní nejsou

- Nereagují s DNA buněk, působí epigeneticky = **negenotoxické, epigenetické kancerogeny**
- Mechanismus účinku:
    - Navození **imunosuprese** (purinové deriváty)
    - Působení **hormonálními mechanismy** (estrogeny)
    - **Cytotoxické účinky** (fenoly, forbol estery)
- Během promoce jsou iniciované buňky stále závislé na trvalé přítomnosti promotorové látky

3. **Progrese**
- Dojde k **nahromadění dalších mutací** a proliferace se stává **autonomní**
- Lidský organismus má schopnost zasáhnout do tohoto procesu reparačními mechanismy

Genotoxické kancerogeny
- Charakteristický je jejich elektrofilní charakter a schopnost vytvářet kovalentní vazby s DNA
- Podle nutnosti další biotransformace je dělíme do *2 skupin*
    - 1) **Přímo působící genotoxické kancerogeny**
        - Řadíme sem zejména *alkylační látky*
        - Řada *léků* – cyklofosfamid, chlorambucil, pro svůj cytotoxický účinek se využívají v onkologické léčbě, jsou to však slabé kancerogeny
            - Některé z těchto látek se používají i v léčbě těžkých autoimunitních zánětů (revmatoidní artritida, některé autoimunitní vaskulitidy) a v důsledku této léčby můžeme pozorovat rozvoj nádorového onemocnění (velmi vzácně)
    - 2) **Nepřímo působící genotoxické kancerogeny**
        - Nejsou samy o sobě kancerogenní a schopnost interagovat s buněčnou DNA získají až *biotransformací* (metabolickou aktivací)
        - Konverze bývá enzymatická a využívá metabolické dráhy zapojené do běžného metabolismu léků a detoxifikace
        - Zejména systém cytochrom P450 dependentní monooxygenázy
        - Geny pro jednotlivé enzymy tohoto systému vykazují vysoký stupeň polymorfismu, proto citlivost jednotlivců k těmto kancerogenům proměnlivá

- **Polycyklické aromatické uhlovodíky**
    - Nachází se **v uhelném dehtu**, vznikají **spalováním a žvýkáním tabáku**, nebo při přípravě potravin bohatých na zvířecí tuky (uzené maso a ryby)
    - Řadíme sem *benzopyren* nebo *benzantraceny*
    - Široké spektrum cílových tkání, většinou působí v místě aplikace
    - Metabolizují je cytochrom p450 dependentní oxygenázy za vzniku elektrofilních sloučenin – epoxidů, které dokáží interagovat s nukleovými kyselinami

- **Aromatické aminy a azobarviva**
    - Nepůsobí vznik nádorového bujení v oblasti aplikace, ale **v místech, kde se metabolizují** (játra) nebo kde se vylučují (močový měchýř, vývodné cesty močové)
    - Řadíme sem např. β-naftylamin, benzidin → nejčastěji se s nimi můžeme setkat v pracovním prostředí (výroba anilinových barev, gumárenské prostředí...)
- **Nitrosaminy a nitrosamidy**
    - Potenciální kancerogenní efekt v GIT (karcinom jícnu, žaludku...)
    - Jsou přijímána v potravě (nitrity užívané do masa pro konzervaci mohou reagovat s jinými součástmi potravy za vzniku nitrosaminů)
- **Aflatoxin**
    - Produkují jej některé plísně rodu Aspergillus – např. na nevhodně skladovaných cereáliích nebo oříšcích
- **Ionty kovů** (*nikl, olovo, kadmium, kobalt, beryllium*)
    - Potenciální kancerogeny hlavně ve vysokých koncentracích (průmyslové podniky)

Fyzikální příčiny nádorů

Radiační kancerogeneze
- Ionizační záření i UV záření patří mezi *nejčastější* formy radiačních kancerogenů, které mohou indukovat rozvoj nádorů – jejich účinek byl prokázán i u některých lidských nádorů

1) **Ionizující záření**
- **Záření α** (jádra helia), **β** (proud elektronů/pozitronů), **γ** (vysokoenergetické fotony), **RTG** i **neutronové záření** jsou schopny vyvolat nádorové bujení
- Riziko vzniku nádorové transformace stoupá lineárně se stoupající dávkou ozáření
    - Tzv. **bezprahový efekt**, neexistuje neškodná dávka záření
- Míra poškození závisí na celkové délce expozice, frekvenci, typu tkáně, velikosti a lokalizaci ozářené plochy
- Kancerogenita vysokých dávek ionizujícího záření spočívá ve dvou účincích
    - **Přímé poškození DNA** → chromozomální zlomy, translokace i bodové mutace
    - Záření působí v buňce ionizaci a **tvorbu kyslíkových radikálů**

- Nízké dávky záření mohou způsobit **genomickou nestabilitu** ozářených buněk → vytváří vhodné prostředí pro vznik nádorů jinými mechanismy
- *Nejčastější* nádory indukované ionizačním zářením
    - **Hematologické malignity** (hlavně *leukémie*)
    - Solidní **nádory vnitřních orgánů** (*karcinomy štítné žlázy, psu a plic*)

2) **UV záření**

- **Elektromagnetické záření** o **kratší** vlnové délce než viditelné světlo
- Hlavní zdroj UV záření je *sluneční záření*, lze jej generovat UV lampami
- Proniká tkání jen na **krátké vzdálenosti** (mm) – poškozuje epidermis
    - Nádory z keratinocytů (*dlaždicobuněčný karcinom* a *bazaliom*) mají spojitost s celkovou kumulativní dávkou UV záření)
    - Melanomy mohou být způsobeny chronickou expozicí nebo přerušovanou intenzivní expozicí (spálení kůže během opalování)
- Účinnost UV záření je limitována melaninovou pigmentací kůže
- Mechanismus kancerogeneze → tvorba **pyrimidinových dimerů v DNA**
    - U zdravých jedinců jsou opravovány excizí nukleotidů, po mimořádně vysoké expozici nebo při vrozené poruše (*xeroderma pigmentosum*) je systém přehlcen → vznik ***melanomů***

<u>Neradiační fyzikální kancerogeneze</u>

- Např. dlouhodobá expozice a vdechování *azbestu* vede k rozvoji **pleurálního mezoteliomu** a **adenokarcinomu plic**

<u>Biologické příčiny nádorů</u>

- Rozvoj řady nádorových onemocnění má vztah k některým **virovým infekcím** – dominují :
    - Hepatocelulární karcinom - hlavně pacienti s hepatitidou B
    - Aflatoxin (plísně Aspergillus)
- K některým nádorovým onemocněním mají vztah **parazitární infekce**
    - Infekce parazitem *Schistosoma heamatobium* vede k zvýšené incidenci dlaždicobuněčných karcinomů močového měchýře (hlavně v Egyptě)
    - Infekce žlučových cest motolicí žlučovou (*Clonorchis sinensis*) má vztah k rozvoji extrahepatálních cholangiocelulárních adenokarcinomů
- Z **bakteriálních infekcí**
    - Infekce *Helicobacter pylori* vede k rozvoji chronické gastritidy a je podkladem rozvoje peptického vředu žaludku, chronická infekce H. pylori predisponuje ke vzniku 2 nádorů → **Adenokarcinom žaludku**: chronický zánět vede k indukci reaktivní proliferace epitelových buněk a k tvorbě kyslíkových radikálů – ty mohou poškodit DNA buněk
        - Ne každá H. pylori to umí, musí mít *tzv. patogenní ostrůvek* (gen CagA, který je vpraven do epitelových buněk sliznice žaludku, kde spouští signalizační kaskádu podobnou stimulaci buňky růstovými faktory) → **MALT lymfom** žaludku: infekce H. pylori vede k polyklonální proliferaci B lymfocytů v žaludeční sliznici, která se případně může po akumulaci mutací zvrátit do monoklonální proliferace

<u>Virová kancerogeneze</u>

- Až 10 % maligních nádorů má vztah k **virové infekci**
- U lidských virových infekcí neznáme případy přímé transformace buněk
    - Jediný RNA virus s prokázanou asociací s lidským nádorem je virus **HTLV-1** (*human T cell leukemia virus*), neobsahuje ale žádné onkogeny → nedochází k přímé inzerční mutagenezi
- Ostatní lidské „transformující virové infekce" jsou způsobeny **DNA viry**
- Mechanismy, kterým virové infekce přispívají k rozvoji nádorových onemocnění:
    - Cílové buněčné populace v důsledku infekce zvýšeně proliferují (polyklonální, nenádorová proliferace) → to zvyšuje šanci k akumulaci mutací vedoucí k maligní transformaci
    - Virové proteiny mají schopnost **inhibovat proteinové produkty** některých **tumor supresorových genů** → zvýšení proliferačního potenciálu infikované buňky, inhibice apoptózy, poruchy reparačních mechanismů... → **zvýšení genomické nestability**
    - Některé viry zvyšují telomerázovou aktivitu, čímž prodlužují schopnost buňky se dělit
        - Prokázáno u infekcí lidským *papilomavirem, herpesvirem-8* nebo *EBV virem*
- **Lidský papilomavirus**
    - DNA virus, který má vysokou afinitu k **dlaždicobuněčnému epitelu kůže a sliznic**
    - Více podtypů lišící se transformačním potenciálem
        - **Nízce rizikové typy HPV** (např. 1, 2, 4) → způsobují **benigní proliferativní léze** typu bradavic, dlaždicobuněčné papilomy a špičaté kondylomy (*condylomata acuminata*)
        - **Vysoce rizikové typy HPV** (hlavně 16 a 18) → příčina **prekanceróz a karcinomů** anorektální oblasti (karcinom děložního hrdla), také v oblasti hlavy a krku (dlaždicobuněčný karcinom orofaryngu)
    - Mechanismus kancerogeneze: integrace virového genomu do genomu hostitelské buňky → zvýšená exprese **virových genů E6 a E7** → jejich produkty obstarají transformační účinek
        - **Virový protein E6** → inaktivuje tumor supresorový protein p53, aktivuje telomerázu, inaktivuje inhibitor cyklin dependentní kinázy A2
        - **Virový protein E7** → narušuje vazbu produktu tumor supresorového genu RB na E2F transkripční faktor → odblokovává buněčný cyklus

- Obecně tedy HPV v buňce stimuluje ztrátu tumor supresorových genů a aktivuje cykliny, čímž zvyšuje proliferační aktivitu, inhibuje apoptózu a brání procesu buněčného stárnutí

- Virus Epstein-Barrové (EBV)
  - DNA herpes virus, původce ***infekční mononukleózy***, známá je i spojitost se vznikem některých nádorových onemocnění
  - Cílovými buňkami jsou B lymfocyty – zejména způsobuje **hematologické malignity** (endemický *Burkittův lymfom, Hodgkinův lymfom, lymfoproliferativní onemocnění*)
  - Promořenost EBV je v naší populaci až 90 %, ke vzniku nádorů spojovaných s touto infekcí dochází jen málokdy → nutnost dalších faktorů
    - Např. pro rozvoj Burkittova lymfomu musí dojít k translokaci onkogenu MYC do aktivního promotoru pro Ig řetězce, nejčastěji na 14. chromozomu t(8;14)
  - Mechanismus kancerogeneze: v B lymfocytech způsobuje latentní infekci, latentní geny při aktivaci v buňkách kódují expresi EBER a proteinů jako EBNA a LMP
    - EBNA2 → stimuluje proliferaci infikovaných genů aktivací cyklinu D1
    - LMP1 → podněcuje proliferaci aktivací dráhy NF-κB a JAK/STAT

- Viry hepatitidy B a C
  - Zvyšují riziko transformace hepatocytů do **hepatocelulárního karcinomu**
  - Genom viru obsahuje gen pro HBx protein → ovlivňuje transkripci genů, které podporují buněčnou proliferaci a mohou interagovat i s proteinem p53

- Lidský herpes virus 8 (HHV-8) – virus Kaposiho sarkomu
  - Herpes virus spojený s výskytem **Kaposiho sarkomu** a **lymfoproliferativních chorob** u imunosuprimovaných jedinců (imunosupresivní léčba nebo imunodeficity, např. AIDS)
  - Virové proteiny HHV-8 mají schopnost inhibovat proteiny p53 a Rb v infikovaných buňkách

- Virus lidské T buněčné leukémie (HTLV-1, HTLV-2)
  - Jako první byla identifikována forma HTLV-1 z *kožního T lymfomu*
  - HTLV-2 byla prokázána později z *vlasatobuněčné (trichocelulární) leukémie*
  - Infekce se přenáší **pohlavním stykem** a **parenterálně**
  - Virus je CD4+ *lymfotropní*
  - Mechanismus kancerogeneze: kancerogenní potenciál je způsoben účinkem virového proteinu TAX → inaktivuje p53, aktivuje cyklin D2, zvyšuje expresi buněčných genů pro cytokiny a jejich receptory (IL-2, IL-2R, IL-15, IL-15R) → autokrinní stimulace promitogenních signalizačních kaskád
    - V proliferujících lymfocytech pak vzniká genomická nestabilita se zvýšeným rizikem sekundárních transformujících mutací

<u>Hormony a nádorový růst</u>
- Kancerogenní efekt může mít řada chemických sloučenin produkovaných vlastním organismem (např. produkty oxidativního metabolismu nebo steroidní hormony – estrogeny a androgeny)
  - Všechny působí jako promotory nádorové transformace → s DNA buněk přímo nereagují, působí spíše epigeneticky
- Orgány a tkáně, které fyziologicky proliferují *pod vlivem hormonální stimulace*, jsou nádory postiženy často → **mléčná žláza, endometrium a myometrium, prostata, varlata a štítná žláza**
- Při nadměrné patologické stimulaci **hormonálně-dependentních orgánů** dochází k neustálé proliferaci cílových buněk – to zvyšuje riziko postupné akumulace náhodných genetických změn
- Nadměrnou hormonální stimulaci mohou působit:
  - Hormony přijaté **ze zevního prostředí** (hormonální antikoncepce, anabolické steroidy...)
  - Nadměrně produkované hormony **v organismu** (např. v tukové tkáni obézních osob)
  - Ektopická produkce **hormonálně aktivním nádorem** (např. ovariální nádory z buněk granulózy produkují estrogeny) – relativně vzácné
    - Hormony aberantně produkované nádorovými buňkami vedou k rozvoji endokrinních **paraneoplastických syndromů**
- Hormonální stimulace se podílí v počátku nádorového bujení a i v pozdějších fázích, kdy stimuluje proliferaci již transformovaných buněk a inhibuje jejich apoptózu
- Přítomnost hormonálních receptorů na nádorových buňkách má své využití v terapii → např. pokud u karcinomu prsu prokážeme silnou expresi estrogenových a progesteronových receptorů, můžeme v jeho léčbě využít hormonální blokátory

<u>Estrogeny</u>
- Expozice estrogenům, která není vyrovnána účinkem progesteronu, je riziková zejména pro vznik ***karcinomů endometria a mléčné žlázy***
- Užívání antikoncepce v 60. a 70. letech až zdvojnásobovalo riziko vzniku těchto nádorů, nyní jsou nové léky kombinující estrogen a vysoké dávky progesteronu → naopak riziko snižují
- **Vyšší riziko karcinomů endometria a prsu** je u **bezdětných** žen a snižuje se s každým těhotenstvím (vysoké hladiny progesteronu v těhotenství tlumí mitotickou aktivitu buněk)
- Rizikovým faktorem je **kumulované působení estrogenů** → raný nástup menstruace a pozdní menopauza <u>zvyšuje počet ovulačních cyklů</u>
  - Naopak prodloužená laktace a fyzická aktivita mohou počet cyklů redukovat

- Vysoká konzumace *alkoholu* (více než 60 g alkoholu denně) je spojována s **nárustem incidence nádorů u žen**
  - Alkohol zvyšuje hladinu estrogenu a insulin-like growth faktoru, IGF-1 v plazmě
- Zdrojem estrogenu po menopauze je přeměna androstendionu na estron **v tukové tkáni** – proto je obezita také rizikovým faktorem

54. Molekulární podstata vzniku nádorů

Poznámka: Níže jsou uvedeny moje poznámky, které jsem si vypracovala podle jiných otázek z patologie (editované v r. 2020/21 od P. Lakosila, původně od E. Němečkové a Š. Valentové z r. 2019/20), protože mi to takhle přišlo kratší a přehlednější. Proto doporučuji se podívat i do jiného zdroje (Zámečník, zmíněné vypracované otázky), kdyby Vám tento zdroj přišel nedostatečný. (Pak se k němu můžete teoreticky vrátit jako ke zkrácené verzi). Každopádně já jsem se tuto otázku učila jen takto, jak je vypsáno níže :D

- Vznik nádorů je **multifaktoriální** – vrozené predispozice + mutace genů + mutageny
  - Nejčastěji vznikají *spontánně* (chyby při replikaci DNA) – ***sporadické*** x ***familiární*** nádory
    - Většina je opravena nebo dochází k apoptóze (mutagenita se nerovná kancerogenitě)
  - Prvním krokem je **neletální (iniciační) mutace** :
    - Geny kontrolující **buněčný cyklus** a **diferenciaci** (tumorsupresorové geny, protoonkogeny)
    - Geny regulující **apoptózu**
    - Geny udržující **integritu genomu** (geny odpovědné za **reparaci DNA**)

- **Onkogeny** (*proonkogeny*)
  - Mohou nádorový růst iniciovat nebo podporovat – nadměrná exprese (aktivace)
  - Působí **protiapoptoticky** -> aktivace nádorové růstu
  - Stačí mutace **1 alely** (tzv. **dominantní mutace**)
    - 1) **Bodová mutace** – tzv. aktivační mutace
    - 2) **Chromozomální translokace** – hematologické malignity (Burkittův lymfom, CML)
      - A) Onkogen je přemístěn do blízkosti vysoce aktivního promotoru jiného genu
      - B) Translokace vedoucí k tvorbě nových fúzních proteinů
    - 3) **Amplifikace**

  - *Klasifikace* onkogenů :
    - **Růstové faktory (GF)**
      - Nádorová buňka exprimuje receptory pro růstové faktory, které sama produkuje = tzv. autokrinní smyčka
    - **Membránové receptory pro růstové faktory**
    - **Cytoplasmatické proteiny signální transdukce**
    - **Jaderné transkripční faktory** (rodina onkogenů MYC)
    - **Proteiny regulující buněčný cyklus** (cyklin dependentní kinázy – CDK)

- **Tumorsupresorové geny**
  - Působí **proapoptoticky**
  - Nutné mutace **obou** alel (tzv. recesivní mutace) = **LOH** (loss of heterozygozity), tzv. teorie dvojitého zásahu
  - TP53, Rb

Znaky definující maligní nádorový fenotyp :

1. **Schopnost autonomního a neregulovatelného růstu**
   - Mutací proonkogenu vzniká onkogen -> schopnost stimulovat dělení buňky
   - Nutná aktivace onkogenu (mutace 1 alely)
2. **Schopnost nereagovat na signály inhibující růst**
   - Nutno vyřadit expresi genů, které se podílejí na negativní regulaci buněčného cyklu – tumorsupresorových genů (dojde k převaze faktorů podporující růst)
   - Produkty těchto genů mají fyziologicky zastavit buněčný cyklus
   - Např. *Li-Fraumeni syndrom* – protein p53
3. **Schopnost uniknout apoptóze**
   - Inaktivace nádorového supresoru TP53 (za normálních okolností při pošození DNA iniciuje apoptózu)
   - **Autofagie** – dysregulace -> degradace poškozených mitochondrií, které by jinak spustily apoptózu
4. **Schopnost uniknout buněčnému stárnutí a získat neomezený replikační potenciál**
   - Na koncích chromozomů – **telomery** – stabilizují chromozom během buněčného cyklu
   - **Nekódující repetitivní sekvence $(TTAGGG)_n$**
     - V průběhu každého buněčného dělení se telomery zkracují -> od určitého momentu se nemohou dále dělit = buněčná **senescence**

- **Telomeráza** – neomezené dělení (přidání sekvence na 3` konce řetězce)

5. **Schopnost angiogeneze**
   - Dodává nádorovým buňkám kyslík + živiny
   - Podporuje přestup do cirkulace (metastazování)
   - Hlavní spouštěcí faktor -> **hypoxie** -> produkce TF **HIF1-α**

6. **Schopnost invaze a zakládání metastáz**
   - Tzv. ***metastatická kaskáda*** :
     - 1) **Migrace nádorových buněk z primárního ložiska**
       - Může dojít ke změně exprese a funkce molekul, které buňky spojují s dalšími buňkami (cadheriny) nebo ECM (integriny)
       - Nádorové buňky musí aktivně okolní ECM destruovat -> proteolytické enzym (rozpuštění BM cévy)
       - *Docking* = počáteční fáze slabé adheze – volné vazby s endotelem
       - *Locking* = pozdější fáze pevné adheze
     - 2) **Intravazace** = přestup přes cévní stěnu do oběhu
     - 3) **Extravazace** = vystoupení skrze cévní stěnu
     - 4) Zahájení růst metastatického ložiska = **metastatická kolonizace**

7. **Schopnost přeprogramovat energetický metabolismus buňky**
   - Nádorové buňky přijímají více **glukózy** než normální buňky
   - Mitochondriální respirace je inhibovaná
   - Nádorové buňky zapojují mechanismus anaerobní glykolýzy paradoxně i za přítomnosti kyslíku = tzv. *aerobní glykolýza* = **Warburgův efekt**
     - Glykolýza je až 100x rychlejší -> při dostatečném přísunu glukózy dokáže za jednotku času vyprodukovat více ATP přes glykolýzu než přes dýchací řetězec (oxidativní fosforylace)
     - Nádor produkuje více ROS (zrychlený metabolismus, rychlejší tvorba)
   - Princip **PET** (pozitronové emisní tomografie) – využívá glukózu značenou radionuklidem (FDG)

8. **Schopnost uniknout imunitnímu systému**
   - **Neoantigeny** = **tzv. tumor-specifické antigeny**
     - Odvozeny od mutovaných proteinů v nádorových buňkách/ produkty onkogenních virů (např. protein p15 – HPV)
     - Nejsou v normální tkáni exprimované
   - **Tumor-asociované antigeny**
     - Normální antigeny, ale v neobvyklém množství či lokalizaci (P53)

Znaky umožňující vznik nádorů :

9. **Genomická nestabilita**
   - = porucha reparace DNA
   - Hlavní reparační mechanismy :
     - **Mismatch repair (MMR)** – oprava chybně zařazených bazí při replikaci
     - **NER**, *nucleotide exscision repair* – oprava poškození DNA vzniklých působením UV záření nebo chemikálií či DNA zatěžujících látek
     - **BER** (*base excision repair*) – oprava jednořetězcových zlomů DNA s odstraněním poškozených bazí a následným nahrazením
     - **NHEJ** (*non-homologous end joining*) – oprava dvouřetězcových zlomů DNA (nebezpečné – ztratíme sekvenci DNA)
   - Lynchův syndrom
     - AD onemocnění
     - Germinální mutace genu pro **mismatch repair (MMR)**
     - Predispozice pro rozvoj : CRC, karcinomu žaludku, tenkého střeva, ovaria a endometria
     - **Absence prekancerózních změn !**
     - Mikrosatelitová nestabilita
   - Geny BRCA 1/2 – supresorové geny
     - NHEJ – náchylné k chybám
     - Hlavní následek inaktivace BRCA 1/2 – **inaktivace tumor supresoru TP53 !**

10. **Zánět podporující nádorový růst**
    - Dochází k lokálnímu poškození buněk a k jejich permanentní regeneraci
    - Dlouhotrvající proliferace buněk zvyšuje riziko kumulace mutací a maligní transformace

55. Vrozené a získané predispozice k nádorům, prekancerózy

- **Nádorové predispozice** = stavy, u kterých je signifikantně zvýšené riziko rozvoje maligního nádoru

Vrozené predispozice

- Nádorová onemocnění jsou způsobená **multifaktoriálně** – na jejich vzniku se podílejí nejrůznější faktory
- Genetická vnímavost k nádorovým onemocněním je vytvářena **polygenně** – tj. každý člověk má kombinaci různých genetických variant a polymorfismů, které mohou jeho vnímavost ovlivňovat
- V patogenezi 5-10% nádorových onemocnění stojí nějaká forma *vrozené predispozice*
    - Většinou se jedná o **germinální mutaci v supresorových genech**, které se podílejí buď na reparaci DNA nebo na regulaci buněčného růstu
    - Zcela *výjimečně* se jedná o mutaci v onkogenu
- Naprostá většina predispozičních syndromů má **autozomálně dominantní** formu dědičnosti
- Nejčastější vrozené predispoziční syndromy jsou *dědičné formy nádorů prsu a ovarií* (BRCA 1/2) a dědičné formy *tlustého střeva* (*Lynchův syndrom* a *familiární adenomatózní polypóza tlustého střeva*)

- Nejčastější znaky nádorových onemocnění vzniklých v rámci familiárních nádorových syndromů :
    - Nádory se objevují **v mladším věku**
    - Často se jedná o **vícečetné malignity**
    - Nádory se opakují v rodině **ve více generacích** u příbuzných prvního nebo druhého stupně

- **Prevence** a dispenzarizace nádorových syndromů :
    - Podle konkrétní osobní a rodinné anamnézy je možné vytvořit preventivní program pro danou rizikovou osobu, která by měla být sledovaná
    - Např. nosičky s mutací v genech BRCA 1/2, které mají hereditární syndrom nádorů prsu a ovarií
        - Klinické kontroly prsou již ve 20 letech
        - Ultrazvuk prsou, magnetická rezonance
        - Od 30 let – mamografie
        - Gynekologické kontroly
        - Informovanost o vhodnosti profylaktické mastektomie a adnexetomie s hysterektomií

Získané predispozice (prekancerózy)

- Získané poruchy = **prekancerózy, premaligní léze**
- Většinou se z většiny stavů maligní nádor nakonec nevyvine, jedná se „jen“ o poruchy, které mají různě **zvýšené riziko**, že by se v nich maligní rozvinout mohl
- Zvýšené riziko maligního nádoru mají některé jednotky z těchto skupin poruch :
    - *Dysplázie epitelu* (intraepiteliální neoplázie, carcinoma in situ)
    - *Chronické záněty*
    - *Hyperplastické léze*
    - *Některé benigní nádory*

Dysplázie epitelu (intraepiteliální neoplázie)

- *Dysplázie* = označení pro mikroskopické nepravidelnosti v epitelu, které jsou odrazem různého stupně nádorové transformace buněk
- Nejtěžší formy – *karcinom in situ* (CIS) – vždy však nad neporušenou bazální membránou epitelu
- Dysplázie není makroskopicky zjevná jako tumor, jedná se o drobné ložisko epitelu odlišných charakteristik, než má okolní epitel
- Označení **intraepiteliální neoplázie (IEN)**
    - Tři stupně

    - Terminologie se vztahuje ke konkrétní oblasti -> systém klasifikace prekanceróz :
        - **VIN** – vulvární intraepiteliální neoplázie
        - **VaIN** – vaginální IN
        - **CIN** – cervikální (děložní čípek) IN
        - **PeIN** – penilní (penis) IN
        - **AIN** – anální IN
        - **PaIN** – pankreas
        - **PIN** – prostata

- V některých lokalizacích (zejm. v oblasti anogenitálního traktu) se dnes upřednostňuje klasifikace dysplázií epitelu do dvou kategorií tzv. **skvamózní intraepiteliální léze (SIL)**
    - 1) **low grade** skvamózní intraepiteliální léze (LSIL)
        - Zahrnuje kategorie -IN1
        - Riziko transformace je nízké
    - 2) **high grade** skvamózní intraepiteliální léze (HSIL)
        - Zahrnuje kategorie -IN2, -IN3, CIS
        - Riziko transformace je vysoké

Chronické záněty

- Chronické záněty, které zvyšují riziko vzniku nádorového onemocnění :
    - **Chronické infekce**
        - Chronická gastritida (H. pylori) -> MALT lymfom, adenokarcinom žaludku
        - Virová hepatitida B -> hepatocelulární karcinom
    - **Chronické autoimunitní záněty**
        - Autoimunitní tyreoiditida –> papilární karcinom ŠŽ, MALT lymfom
        - Ulcerózní kolitida -> kolorektální karcinom
    - **Záněty vyvolané chronickým drážděním**
        - Tabákový kouř – chronická bronchitida -> bronchogenní karcinom
        - Alkohol – chronická pankreatitida -> adenokarcinom pankreatu
        - Žaludeční kyseliny – chronická refluxní ezofagitida a Barretův jícen -> adenokarcinom jícnu
        - Mechanická iritace – zánět při nevhodně nasazené zubní protéze -> karcinom sliznice dutiny ústní

- Při dlouhodobé zánětlivé iritaci sliznice často nejprve dochází ke vzniku **metaplázie**
    - V dýchacích cestách – *dlaždicobuněčná metaplázie* respiračního epitelu
    - U refluxní ezofagitidy – *intestinální metaplázie* sliznice distálního jícnu – Barettův jícen
    - Metaplázie sama o sobě prekancerózou není
    - V terénu metaplázie však vzniká další dlouhodobou zánětlivou iritací dysplázie, která již prekanceróza je

Hyperplastické léze

- Zejména pod vlivem **dlouhodobě nepřiměřené hormonální stimulace**
- Např. hyperestrinismus -> vznik hyperplázie *endometria* -> rozvoj dysplastických změn pod stimulací estrogeny = tzv. atypická hyperplázie endometria, což je prekanceróza některých typů karcinomu endometria
- Jiné běžné hyperplázie (např. hyperplázie prostaty) prekancerózami nejsou

Některé benigní nádory

- Naprostá většina benigních nádorů nemá potenciál transformovat se do malignity
- Přesto takové benigní nádory existují :
    - Benigní nádory **sliznice tlustého střeva** (polypózní adenomy) -> invazivní adenokarcinom
    - **Neurofibromy** (neurofibromatóza 1. typu) -> maligní nádor z pochvy periferního nervu (MPNST)
    - Nádor z folikulárních buněk ŠŽ (**folikulární adenom**) -> folikulární karcinom

56. Pseudotumory

- Procesy, které <u>mohou nádor makroskopicky připomínat</u> (termín *tumor*)
- = léze iminutující nádorové onemocnění
- = tzv. *tumoriformní léze*
- Většinou **viditelná** či **hmatatelná tkáňová masa**, která však <u>nemá</u> vlastnosti skutečného nádoru (absence autonomního růstu)
    - Nenádorový charakter mají i **polypy** = makroskopicky viditelná masa vyklenující se do lumen dutého orgánu

Pseudotumorní léze nalezneme v několika skupinách poruch :

- Zánětlivé procesy
- Hyperplastické procesy
- Hamartomy
- Heterotopie (choriostomy)
- Patologické ukládání cizorodého materiálu
- Cysty

<u>Zánětlivé procesy</u>

- Zejména chronické záněty
- Vznik zánětlivého edému (**tumor** – Celsovy znaky)

- Dochází také k regeneraci s fibrotizací stromatu, což může někdy klinicky imponovat jako tumoriformní ložisko
- = tzv. *zánětlivý pseudotumor*

Hyperplastické procesy
- Některé hyperplastické procesy v určitých orgánech vedou k tvorbě **tkáňových uzlů** (např. nodózní *hyperplázie štítné žlázy*, uzlovitá *hyperplázie prostaty*)
    - Mohou připomínat nádorové ložisko makroskopicky i mikroskopicky
    - Mikroskopicky – v okrajích hojící se zánětlivě změněných vředů kůže může přilehlá epidermis proliferovat do obrazu obtížně odlišitelného od nádorového procesu = tzv. *pseudoepiteliomatózní hyperplázie epitelu*
- Terminologie :
    - **Hyperplázie** = zmnožení buněk
        - Např. *hyperplázie dělohy*
    - **Hypertrofie** = změna objemu buněk
        - **Progresivní** změna při zvýšených nárocích na tkáň
        - Např. *hypertrofie srdečních komor*

Hamartom
- = ložisko zralé tkáně, která je ale chybně zapojena do architektoniky orgánu
- Jedná se o **poruchu embryonálního vývoje**
- Např. ***chondrohamartom plic***
    - Kulaté pseudotumurózní ložisko v plicním parenchymu tvořené zralou chrupavkou
- Někdy je výskyt spojen s určitými **geneticky podmíněnými syndromy** (např. *Cowdenův syndrom, Peutz-Jeghersův syndrom*, tuberkulózní skleróza)
- Většinou **rostou současně** s okolní tkání
- Mohou působit viditelné **deformace tkáně**
- **= normální tkáň v daném místě, ale chaoticky uspořádána** (nefunkční)

Heterotopie (choriostomy)
- = ložiskové agregáty normálních tkáňových komponent, avšak **v aberantní lokalizaci**
- **= tkáň v atypickém místě**
- Příklady :
    - Heterotopie pankreatické tkáně ve stěně žaludku
    - Drobné okrsky tkáně kůry nadledvin v ledvině, v plicích nebo ovariích
- Většinou nemají větší klinický význam
- *Extrémně vzácně* mohou být místem vzniku skutečného **nádoru** v paradoxní lokalizaci (např. karcinom kůry nadledvin v ovariu)

Patologické ukládání cizorodého materiálu
- Makroskopicky může budit dojem nádoru
- Příklady :
    - Depozita *amyloidu*
    - Urátové krystaly (*dnové tofy* při dně)
    - Depozita mukopolysacharidů (*ganglion*)
    - Depozita tuků (*xantelasma*)

Cysty

- = **dutina s vlastní epitelovou výstelkou**
    - (x ***pseudocysta*** – bez výstelky, většinou vznikají v důsledku rozpadu tkáně po nekróze nebo po zhojení intraparenchymatózního krvácení = posthemoragické pseudocysty)
        - Příklad pseudocysty – ***absces*** = dutina vyplněná hnisem
        - Další příklad – ***postencefalomalatická pseudocysta***
- Cysty se dělí :
    - *Dle obsahu* (cysty serózní, mucinózní, mazové, rohové, helnové atd.)
    - *Dle četnosti* (solitární cysta, mnohočetné cysty = **cystóza**)
        - **Polycystóza** = prostoupení orgánu cystami
    - *Dle mechanismu vzniku* (cysty vzniklé retencí obsahu, zanesením (implantací) epitelu, hyperplázií epitelu (hyperplastické cysty), fetální cysty a parazitární cysty)

Retenční cysty
- Vznikají **uzávěrem vývodu žlázy** (např. v důsledku hyperplázie výstelky vývodu, zahoustnutím sekretu nebo kvůli přítomnosti konkrementu)
- Sekret se hromadí před překážkou a **dilatuje vývod**
- Výstelka cysty pak propadá **tlakové atrofii**

- Aterom
  - = retenční cysta *mazové žlázy*
  - Útvar lokalizovaný v kůži
  - Obsahem je maz a šupiny keratinu, stěnu cysty tvoří atrofický dlaždicobuněčný epitel
- Mukokéla
  - = retenční cysta malé *slinné žlázy* (často na sliznici tváře, na dolním rtu, na měkkém patře nebo na spodině dutiny ústní)
  - Pokud dojde k tlakem k ruptuře mukokély, vzniká v okolních měkkých tkáních zánět s resorpcí uvolněného hlenu makrofágy = tzv. *mukofagický granulom*
  - **Ranula** = retenční cysta podjazykové slinné žlázy se serózním obsahem
- Comedo
  - = retenční cysta vzniklá *retencí rohových šupin* a zahoustlého *sekretu* mazové žlázky v ústí vlasového folikulu
  - Makroskopicky – „černá čepička"
- Ovulum Nabothi
  - = retenční cysta ve stromatu *děložního hrdla*, která vzniká přerůstáním metaplastického dlaždicového epitelu přes ústí endocervikálních hlenových žlázek, které pak retinují sekret
  - Vícečetné cysty -> vznik tzv. **ovulózy**

Implantační cysty
- Vznikají zavlečením epitelu do vaziva *při traumatech* nebo *při zánětu*
- Epitel má sklon k povlékání volných povrchů a tak vystele stěnu vzniklé dutinky
- Příklady :
  - Epidermoidní cysty v kůži
  - Serózní cysty v perioneálních srůstech

Hyperplastické cysty
- Vznikají nejčastěji v orgánech, jejichž epitel podléhá *hormonální regulaci* (mléčná žláza, ovaria, prostata)
- Hormonálně indukovaná hyperplázie výstelky vede k **dilataci žlázy** nebo jejího **vývodu**
- Například : cystická mastopatie při fibrocystických změnách mléčné žlázy

Fetální cysty
- Vznikají *vývojovou poruchou*
- Nejčastěji nedokonalý uzávěr embryonálních štěrbin
- **Mediální krční cysty** = neuzavření ductus thyreoglossus
- **Laterální krční cysty** (*branchiogenní cysty*) = neuzavření žaberních výchlipek
- **Fisurální cysty** = při uzavření embryonálních štěrbin a splývání výběžků tvořících obličej
- Poruchou vývoje vznikají i orgánové cystózy – např. *polycystóza ledvin*

Parazitární cysty
- Parazité mohou přežívat v lidském organismu ve formě parazitárních cyst (**boubelů**) a to v různých orgánech (např. svaly, játra, CNS)
- Nejčastěji parazitární cysty **tasemnic**
  - *Taenia solium* (cysticerkóza)
  - *Echinococcus granulosus* (cystická echinokokóza)
  - *Echinococcus multilocularis* (alveolární echinokokóza)

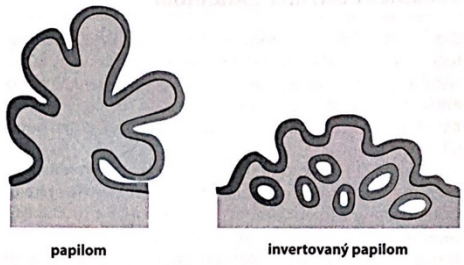
Nádorové cysty
- Nádory ze žlázového epitelu (typicky např. cystické adenomy ovarií nebo pankreatu) i nádory CNS
- **Nejedná se o pseudotumor !** (pravý nádor)

57. Epitelové nádory

Terminologie
- Epitelové nádory vznikají 1) **z povrchového epitelu** (dlaždicového, urotelu) nebo 2) **ze žlázového epitelu** (žlázy s vnitřní i vnější sekrecí)
  - **Povrchový epitel** :
    - Tumory z přechodního epitelu
    - Tumory z dlaždicového epitelu
  - **Žlázový epitel a epitel orgánů :**
    - Tumory se žlázového epitelu a epitelu orgánů
- Dělíme je do 4 skupin :
  - *Benigní* nádory
    - Z povrchového epitelu = **papilomy**
    - Ze žlázového epitelu = **adenomy**
  - *Maligní* nádory

	Povrchový epitel	Žlázový epitel
Benigní	Papilom	Adenom
Maligní	Karcinom	Adenokarcinom

        - Obecně **karcinomy** (zkratka *„ca")*
        - Ze žlázového epitelu = **adenokarcinom**
    - *Borderline* (nejistého biologického chování)



Obr. 12-3. Papilom a invertovaný papilom.

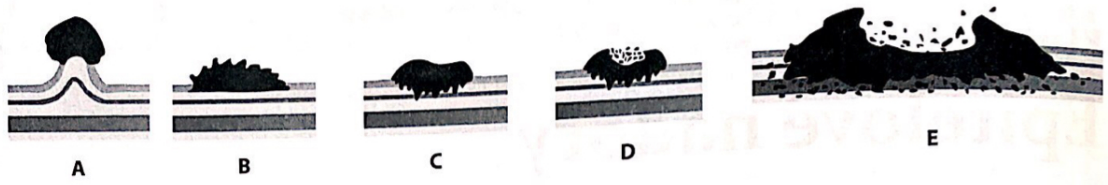
- Výjimkou v názvosloví karcinomů jsou **maligní** epitelové **nádory solidních orgánů** (játra, ledviny, endokrinní žlázy, prsu)
    - Jsou vlastně původu žlázového, ale neužívá se zde termín *„adenokarcinom"* -> ale pouze **„karcinom"**
    - Např. *hepatocelulární karcinom, světlobuněčný karcinom ledviny atd.*
    - Benigní nádory se označují beze změny jako *„adenomy"*
- Nádory **semimaligní** (**s nejistým biologickým chováním**) se většinou označují neutrálně jako *tumor/ nádor/ neoplazma*
    - Např. border-line nádory ovarií, papilární tumor s nejistým maligním potenciálem v močových cestách, mucinózní nádory apendixu atd.

Vlastnosti

Makroskopický vzhled

- Ovlivněn *lokalizací*
    - *Povrchová* (kůže, sliznice)
    - *V nitru orgánů* (ŠŽ, plíce, prs, pankreas, játra, ledviny, prostata apod.)
- <u>Povrchová lokalizace</u>
    - *Benigní* epitelové nádory rostou **exofyticky**
    - **Polyp** = patologický slizniční výrůstek
        - Nutné upřesnit podstatu léze (např. adenomový polyp, polypózní karcinom, nenádorové polypy – např. zánětlivý polyp v nosní sliznici)
    - U *karcinomů* (zvláště zpočátku) může být růst též **exofytický** s polypózním charakterem nádoru, při další progresi dochází k **invazivnímu** šíření do okolí (růst horizontální i vertikální do hloubky)
        - V centru karcinomů dochází běžně k *nekróze* -> při povrchové lokalizaci vede k **ulceraci** (zvředovaění)
        - Vzhled kráteru s navalitými okraji, které se šíří do okolí a za nimi postupuje zóna ulcerace, profil nádoru je miskovitý
        - Tento typ růstu je častý u *slizničních karcinomů trávicího traktu*
        - V úsecích s užším průsvitem (např. jícen, sigmoideum) může nádor postupně postihnout celý obvod
        - Vzhled se pásovitě rozšíří po celém obvodu trubice se vznikem stenózy
    - Další typ růstu karcinomů – **difúzní nádorová infiltrace orgánu**

- <u>V nitru orgánů</u>
    - *Benigní* epitelové nádory – obvykle *adenomy*
        - Nejčastěji okrouhlý tvar
        - Rostou **expanzivně** – nádorové struktury drží pohromadě, nepronikají do okolních tkání, jen je utlačují (v okolí dochází k tlakové atrofii a fibrotizaci)
        - Důsledkem je u některých nádorů vznik **vazivového pouzdra** (*pseudopouzdra*), které nádor ostře ohraničuje a je nenádorového původu
    - *Karcinomy*
        - Mají obvykle **invazivní růst** – pronikají do okolních tkání různě širokými výběžky nebo tkáň infiltrují
        - Nepravidelný výsledný tvar, nepravidelně kulovitý, laločnatý nebo cípatý
        - Pouzdro nemusí být přítomno nebo je neúplné
        - V některých případech (*ŠŽ, thymus*) je patrná **invaze přes vazivové pouzdro** původně benigního prekurzoru
        - V centru karcinomů jsou často přítomny regresivní změny ischemického původu se změknutím (nekrotizace s rozpadem), prokrvácenými úseky a jizvením



Obr. 12-1. Příklady **makroskopického vzhledu epitelových nádorů.**
A – stopkatý polypózní adenom,
B – široce přisedlý adenom,
C – karcinom s růstem zčásti exofytickým, na spodině zčásti již endofytickým,
D – karcinom s počínající nekrózou a ulcerací,
E – exulcerovaný karcinom miskovitého tvaru.

Mikroskopický vzhled

- Do jisté míry si zachovává vlastnosti epitelu, ze kterého vzniká
  - (částečné) zachování struktur výchozího epitelu
  - (částečné) zachování fyziologické funkce (produkce hlenu, hormonů atd.)
  - Soudržnost nádorových buněk (kohezivita)
    - U maligních někdy disociace
  - Exprese epiteliálních markerů (cytokeratiny, EMA atd.)
  - Sklon k pokrývání volných povrchů (tigmotaxe)
  - Metastazování především lymfatickou cestou

- Základní **charakteristiky normálního epitelu** :
  - Soudržnost buněk = *koheze*
  - Buněčná *polarizace*
- Nádorové buňky drží pohromadě mezibuněčnými spoji a tvoří různé epitelové struktury
- Nápadné ostré ohraničení mezi parenchymem a okolním stromatem z nenádorových fibroblastů a cév
- Epitelové nádorové bň. si v *benigních* nádorových strukturách často zachovávají polarizaci (část bazální je přikloněná ke stromatu, opačná strana k povrchu)
- Bazální membrána může být zachovaná, může být nádorem narušena nebo může zcela chybět
- Podle typu nádoru mohou nádorové buňky tvořit charakteristický produkt (např. hlen, rohovina)
  - *Karcinomy* -> dediferenciace -> ztráta vlastností
  - Nádorové buňky ztrácejí polaritu i soudržnost (tzv. *disociují*)
  - Tvar je pozměněný (až vzhled vřetenobuněčných nebo pleomorfních sarkomů = tzv. **sarkomatoidní karcinomy**)

Šíření karcinomů

- a) **Lokální růst** (*per continuitatem*)
- b) **Implantační rozsev** v preformovaných dutinách (zejména na serózách)
- c) **Lymfogenně** a **hematogenně**

- ***Lymfogenní šíření*** karcinomů většinou předchází hematogennímu rozsevu
  - První metastázy se tak často zachytí v regionálních lymfatických uzlinách
  - Největší riziko metastázy je v první spádové uzlině nad nádorem = **sentinelová („strážní“) uzlina**
  - Někdy mohou být lymfogenní metastázy prvním příznakem malignity (např. krční uzliny při karcinomech kořene jazyka, dutiny ústní či faryngu)
- Karcinomy mají někdy schopnost šířit se v *perineuriu* nervů = tzv. ***perineurální invaze***
  - Může přesahovat resekční okraje u makroskopicky zdánlivě ohraničeného nádoru (např. *prostata*) -> zdroj recidivy
- ***Porogenní šíření*** karcinomů = implantační rozsev po serózách
  - **Karcinóza** = rozsev po seróze
  - Mnohočetné drobné kulovité nebo zrnité splývající ložiska spojených s fibrotizací serózy
  - Chirurgicky neřešitelné
- ***Hematogenní metastázy***
  - Lokalizace záleží na typu a lokalizaci karcinomu
  - Metastázy mohou být solitární, mnohočetné, drobné nebo objemné
  - Nejčastěji jsou postiženy *plíce, játra, kostní dřeň*, ale metastázy mohou být kdekoliv (např. v mozku)
  - *Metastázy do jater* zakládají často karcinomy trávicího traktu v povodí portálního oběhu
  - Hematogenní metastázy *v játrech a plicích* se většinou zachytí v periferii těchto orgánů (v plicích subpleurálně, v játrech subkapsulárně na konvexitě), ale není to podmínkou
  - *Kostní metastázy* jsou většinou *osteolytické* s destrukcí původní kosti -> patologické fraktury
  - Méně časté jsou kostní metastázy *osteoplastické* s reaktivním zmnožením kostní tkáně (typicky při generalizaci karcinomu prostaty nebo prsu) -> i zde může dojít k fraktuře

Produkce a akumulace látek a organel

- Keratiny (dlaždicobuněčný karcinom)
- Hlen (tubulární adenom, adenokarcinom)
- Žluč (hepatocelulární adenom)
- Akumulace glykogenu a neutrálních lipidů
- Zmnožení mitochondrií
- Tvorba hormonů

Benigní nádory z povrchového epitelu

- Převážně exofytický růst
- Třásnitý, bradavičnatý vzhled
- Často na podkladě infekce HPV
- Typické recidivy

Vznik epitelových nádorů a prekancerózy

- Patogeneze se liší podle konkrétního orgánu a typu nádoru
- Vznikají často **ve sliznicích a na kůži** (v oblastech kontaktu se zevním prostředím, ze kterého přichází množství kancerogenních faktorů – např. sluneční záření, cigaretový kouř, odpadní složky)
    - Způsobují poškození DNA, které se postupně hromadí
    - Karcinomy často vznikají v terénu chronického zánětu (např. cholecystitidy, gastritidy, ezofagitidy, kolitidy, dermatitidy atd.)
    - Chronický zánět dlouhodobě ničí daný epitel, který následně regeneruje
    - DNA buněk může být poškozovaná i toxickými volnými radikály (ROS, RNS)

- **Prekancerózy**
    - Molekulárně poškozovaná populace epitelu se postupně začne odlišovat od okolních buněk i na mikroskopické úrovni = **dysplázie**
        - = *plošně se šířící léze*
        - Dysplastické změny se intraepiteliálně mohou šířit do značné vzdálenosti
        - Obecně – zvětšování jádra a jadérka, zvyšování neoplastického poměru, hyperchromázie jader, mitotická aktivita, poruchy polarity a strukturalizace epitelu
    - *Těžká* dysplázie může přecházet v ***karcinom in situ*** (CIS)
        - Naplňuje mikroskopický obraz maligního epitelu, nedokáže však zatím rozrušit bazální membránu a nemá schopnost invazivního růstu do stromatu (bez stromální invaze)
        - Dysplastické změny a často ani CIS nemají makroskopický vzhled nádoru
    - Termín dysplázie často nahrazuje označení **intraepiteliální neoplázie** (IEN)
    - Hodnocení stupně dysplázie – *lehká, střední, těžká, karcinom in situ*
        - Dnes dvoustupňový systém (*low grade, high grade*)

Nádory z povrchového epitelu

- Dělí se na :
    - **Dlaždicobuněčné nádory** (*spinocelulární, skvamocelulární*)
    - **Uroteliální nádory**
- Benigní formy – *papilomy*
- Maligní formy – *karcinomy*

Dlaždicobuněčný papilom

- Jsou poměrně časté
- Lokalizované hlavně na sliznicích krytých **dlaždicovým epitelem** (zejm. *v ústní dutině, na hlasivkách*)
- Mohou být vícečetné (tzv. ***papilomatóza***)
- Makroskopický vzhled :
    - Formy s chudým stromatem jsou *měkké*, třásnitého vzhledu (tzv. měkké papilomy – např. v ústní dutině)
    - Formy s hojnějším stromatem jsou *tuhé*, květákovitého vzhledu (fibroepitelové papilomy, např. na hlasivkách)
    - Formy s rohověním tvoří na povrchu tuhou krustu, na sliznicích ve vlhkém prostředí mají bělavý vzhled
    - Kožní bradavice jsou epitelové léze s HPV infekcí, které mají strukturu papilomů (typicky kryté hojnou rohovinou), jsou tuhé, šedavé
    - -> výše popsané papilomy jsou **exofytické**
    - Existují i vzácnější **invertované papilomy** s epidermálními papilami inverzně zanořenými do stromatu (vzhled rukavice naruby)
        - Rostou do hloubky, ale buňky jsou bez dysplázií (bez atypií), zachovaná BM
        - Benigní léze
        - Často v dutině nosní

Prekancerózy dlaždicového epitelu

- Mikroskopicky se potvrdí přítomností *dysplastických změn*
    - Hlavním znakem je rozšiřování proliferujících bazálních buněk směrem k povrchu epitelu
    - Epitel získá *vyšší buněčnost* a *nezralý*, bazofilní vzhled
    - Podle šíře postižení epitelu, jaderných atypií a mitotické aktivity mimo bazální vrstvu se dysplázie rozdělují na lehký a těžký stupeň
- Postižený epitel může **patologicky rohovět** (hyperkeratóza na kůži, rohovění na sliznicích) – může být hlavní makroskopický znak
    - Na sliznicích má rohovina bělavý vzhled = ***leukoplakie*** (např. v dutině ústní)
- Někdy se makroskopicky projeví spíše chronická zánětlivá reakce v subepitelovém stromatu červenou barvou = ***erytroplakie***
    - Některé léze mohou být tvořeny úseky s oběma složkami (***erytroleukoplakie***)

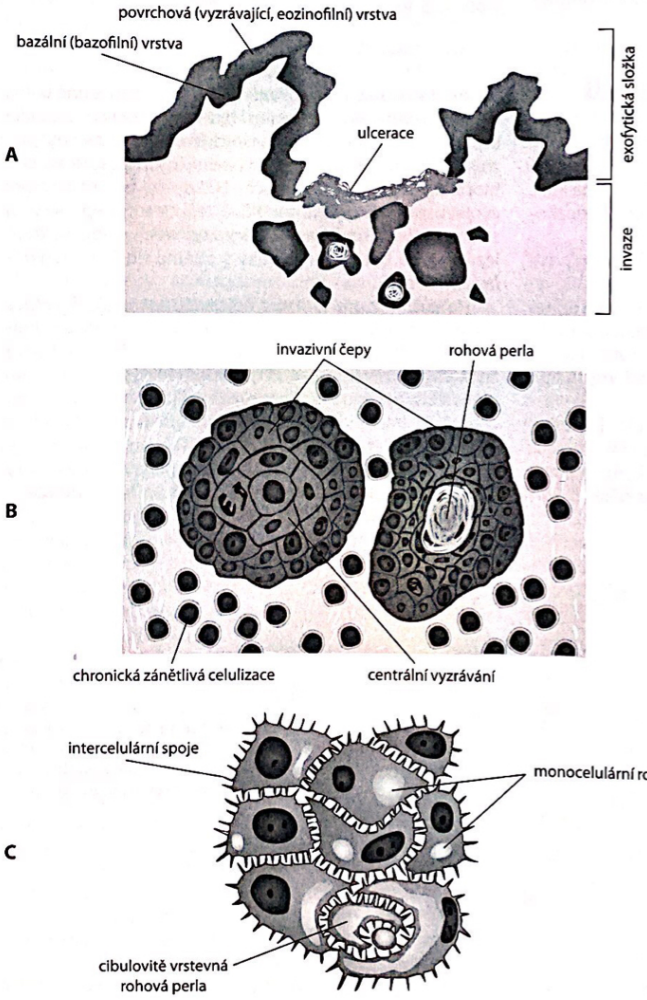
- Na kůži je z prekanceróz nejčastější **aktinická keratóza** (*solární keratóza*)
    - Vzniká **na místech ozářených sluncem** (hlava, hřbety rukou) + anogenitální oblast (vzhled červených plak – *Bowenova choroba*) = **dlaždicobuněčný karcinom in situ**
        - Ploché léze, dysplázie

- Makroskopicky – **hyperkeratóza**
- Extrémní vystupňování – kožní rohy (*cornu cutaneum*)

Dlaždicobuněčný karcinom

- Na místech, kde je **dlaždicový epitel** (tj. kůže, sliznice dutiny ústní, hltan, jícen, hlasivky, genitál, anus, anorektální přechod)
  - ! ne *rektum* – žlázový epitel !
  - Extrémně vzácně v močovém měchýři (na podkladě schistomoniázy)
- Může vznikat i v jiných lokalizacích – v terénu **dlaždicobuněčné metaplázie** (např. distální endocervix nebo v bronchu, často u *kuřáků*)
  - -> ***dlaždicobuněčný karcinom plic*** (na podkladě dlaždicobuněčné metaplázie)
- Rizikový faktor – vystavení **uv záření**
- Mikroskopicky se může do jisté míry podobat nenádorovému dlaždicovému epitelu – dle stupně diferenciace
  - Patrné *stratum spinosum* = (synonyma) ***spinocelulární karcinom***, (*spinaliom*)
  - Buňky pak mají **trnitý vzhled**
  - Při povrchu se nádorové buňky oplošťují
  - *Exofytická část* – papilární struktura
  - *Endofytická (invazivní) část* – inverze papil, vznik nádorových čepů s periferně lokalizovanou bazální vrstvou epitelu (bez bazálních membrán) – „zasněžená prstová rukavice obrácená naruby"
  - Pokud v centru čepů dojde k rohovění, keratinové vrstvy jsou zde uzavřeny – tvoří koncentricky vrstvené kuličky cibulovitého vzhledu – *„rohové perly"*
  - Někdy dochází k rohovění jen v jednotlivých buňkách (monocelulární rohovění – tzv. *dyskeratóza*)
  - Pokud jsou přítomny hojné rohové perly, může to ovlivnit makroskopický vzhled – suchý zrnitý charakter šedobělavé barvy

- Nízce diferencované karcinomy – často chybí rohovění i vrstvení epitelu
- Dobře diferencovaný karcinom – dlaždicový původ méně patrný
  - Vystupňováno u *tzv. verukózního karcinomu* (podobá se benignímu papilomu, je však objemný, prognosticky příznivý, bez tendence ke generalizaci)
- **Šíření a prognóza** :
  - Šíří se zejm. **lymfogenně** do regionálních lymfatických uzlin (např. z dutiny ústní do uzlin krčních, z jícnu do mediastinálních uzlin)
  - Později dochází i k **hematogennímu** šíření (zejména do plic)
  - Tendence ke generalizaci záleží na stupni diferenciace i lokalizaci
  - Dobře diferencované kožní karcinomy generalizují pomalu
  - Hůře diferencované nádory v hlubších lokalizacích (např. v plicích nebo jícnu) jsou agresivnější
  - Jediná možná léčba: úplné odstranění (excize)



Obr. 12-5. Dlaždicobuněčný karcinom.
A - Přehledné schéma, nádor s exofytickou složkou, ulcerací a invazivním růstem na spodině. Povrchová (vyzrávající, eozinofilní) vrstva nádorového epitelu je znázorněna světlejší, bazální (bazofilní) vrstva je tmavší. V invazivních čepech dochází k inverzi vrstev (povrchová vrstva je v centru čepů), někde může vyzrávání chybět.
B – Invazivní čepy karcinomu, v centru s patrným vyzráváním, vpravo s patrným cibulovitým vrstvením a rohověním (rohová perla), ve stromatu je patrna chronická zánětlivá infiltrace.
C – Detail, v horní části s monocelulárním rohověním, dole s cibulovitě vrstvenou „rohovou perlou". Na obrázku jsou zvýrazněny charakteristické intercelulární spoje „trnitého" vzhledu, které většinou jsou méně nápadné a v řezu mohou být patrny jen místy.

Bazocelulární karcinom (bazaliom)

- Druhý typ karcinomu vznikající **z dlaždicového epitelu**, ale nevyskytuje se ve slizničních lokalizacích
- Jeden z nejčastějších maligních karcinomů kůže
- Výskyt je **omezen na kůži**, nejčastěji **ozářenou sluncem** (čelo, nos, uši, tváře)
- Makroskopicky :
    - Ploché, později uzlovité infiltráty kůže, bez patrného rohovění
    - Později ulcerace s navalitými okraji, postupně se rozšiřuje
        - Je charakteristická pro bazaliom – pojmenování *ulcus rodens* („hlodající vřed“)
- Mikroskopicky :
    - Vzhled je *méně zralý*, bez známek vyzrávání k povrchovým vrstvám x dlaždicobuněčný karcinom
    - Roste převážně endofyticky
    - V dermis a podkoží tvoří invazivně rostoucí čepy, tvořené bazálními buňkami
    - Na periferii čepů tvoří nádorové bň. palisády, v centru čepů jsou obdobné buňky bez další strukturalizace („brambory v pytli“)
- **Šíření a prognóza** :
    - Lokálně *destruktivně rostoucí* maligní tumor
    - *Není schopen metastazovat* (x dlaždicobuněčný karcinom)
        - Metastázy zakládá vzácně, (ale může je zakládat)
    - Časné klinické projevy (na kůži viditelný)
    - Pomalý růst
    - Je-li excidován, pacient je vyléčen

Uroteliální nádory

- Nádory výskytem omezené na **vývodné cesty močové** (většina vzniká v *močovém měchýři*)
- Uroteliální léze :
    - **Papilární** charakter (papilární léze) – častější
    - Existují i **ploché léze** (zejm. charakter *karcinomu in situ* – CIS)
        - **Plochý uroteliální karcinom in situ** – prekurzorová léze *invazivního uroteliálního karcinomu*
        - -> může vést k cystektomii

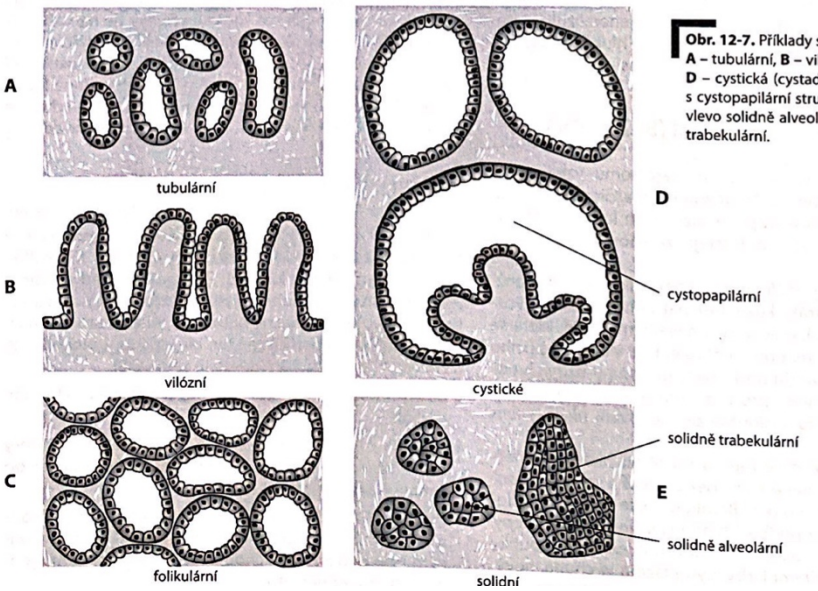
- *Benigní* nádory – tj. **uroteliální papilomy** – extrémně vzácné
- Častý je ***neinvazivní* papilární uroteliální karcinom**
    - Má tendenci k recidivám
    - Může se transformovat do invazivního karcinomu
- ***Invazivní* uroteliální karcinom**
    - Podmínkou je průkaz stromální invaze
    - Nádory schopné generalizovat lymfogenní i hematogenní cestou
    - *Uroteliální karcinom močového měchýře* – KO : hematurie
    -

Nádory ze žlázového epitelu

- Benigní nádory – **adenomy**
- Maligní nádory – **adenokarcinomy**

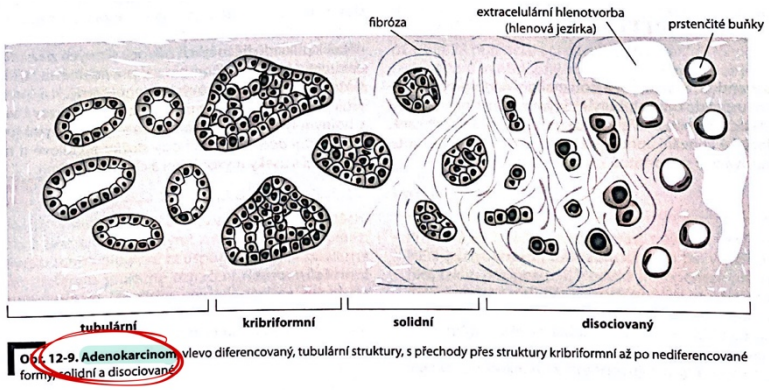
Adenomy

- Různý makroskopický vzhled :
    - A) vycházející **ze sliznice** (např. kolorektální)
        - Exofytický růst
        - Většinou vzhled polypózních nádorů, stopkatých nebo široce přisedlých
    - B) lokalizované **v hloubce solidních orgánů** (např. štítná žláza)
        - Většinou kulovité, opouzdřené
    - C) **cystické adenomy**
        - Často objemné, kulovité s multilokulárními cystami
        - Ovlivňuje velikost i vzhled nádorů charakter obsahu jejich cyst, který může být serózní nebo mucinózní



Obr. 12-7. Příklady
A – tubulární, **B** – vi
D – cystická (cystac
s cystopapilární stru
vlevo solidně alveol
trabekulární.

- Mikroskopický vzhled :
    - Bez invazivního růstu, bez jaderných atypií (není podmínkou)
    - Často zachovávají žlázovou strukturu orgánu
    - A) nejčastější struktura je **tubulární**
    - B) **folikulární** struktura (ŠŽ, hypofýza)
    - C) **solidní** struktury, **solidně alveolární** (např. adenom kůry nadledvin) nebo **trabekulární** (adenom jater)
    - D) někdy struktura nemusí odpovídat orgánu, ze kterého vychází
        - Tlusté střevo – adenomy **vilózní** (klkovité)
        - Někdy se mohou kombinovat – např. adenomy ***tubuloviliózní***
    - E) jsou-li žlázová lumina dilatovaná hromadícím se produktem nádorového epitelu – cystická struktura (nemá svou fyziologickou obdobu)
        - = **cystadenomy**
        - Nejčastěji v ovariích



Obr. 12-9. Adenokarcinom vlevo diferencovaný, tubulární struktury, s přechody přes struktury kribriformní až po nediferencované formy, solidní a disociované.

- Sekrece :
    - Často schopen sekrece **hlenu**, apikální nebo intracelulární, nebo může tvoři **serózní sekret**
    - Mohou produkovat také **hormony** (žlázy s vnitřní sekrecí)
        - Mohou způsobit nadprodukci (např. adenom příštítných tělísek -> hyperparatyreóza)

- Adenomy se mohou transformovat v adenokarcinomy (prekancerózní léze) !
    - Potřeba klinicky sledovat

Prekancerózy žlázového epitelu

- *Dysplázie žlázového epitelu* jsou dnes často diagnostikovány díky endoskopickým vyšetřením
- Atypie zvětšených jader s hyperchromázií, zvyšování nukleocytoplazmatického poměru, přítomnost výrazného jadérka z bazální části buňky do centra
- Může tvořit *ploché léze* nebo vzniká v terénu některých adenomů (typicky kolorektální lokalizace)
- **Adenokarcinom in situ**
    - Dysplastické změny vystupňované až na vzhled karcinomu
    - Diagnostickým kritériem je vyloučení invaze do slizničního stromatu

Adenokarcinomy

- Makroskopický vzhled :
    - Záleží na **typu růstu** (exofytický, miskovitý s ulcerací, plochý, difúzní), popř. i na **lokalizaci** (povrch sliznice, solidní orgány), stupni hlenotvorby, fibrotizaci stromatu apod.
    - Konzistence adenokarcinomů závisí na **poměru nádorového epitelu** (parenchym) a stromatu
    - Nádory s chudým stromatem -> měkké = ***medulární*** karcinomy
    - Karcinomy s bohatým stromatem -> tuhé = ***skirhus***
        - Typický skirhus žaludku
    - Kozinstenci může modifikovat i vystupňovaná produkce hlenu nádorovými buňkami
    - Výsledkem je rozměklá nádorová masa hlenovitého vzhledu – tzv. ***mucinózní (gelatinózní)*** adenokarcinom

- Mikroskopický vzhled :
    - Obdobná jako u adenomů – zejména u dobře diferencovaných adenokarcinomů
    - Ztráta původní architektoniky
        - Splývání tubulů, mezi kterými mizí stroma – nádorové ostrůvky s vícečetnými, často drobnými luminy = **kribriformní** struktury (nejsou obvyklé)
        - Mizí schopnost luminizace, nádor roste v nepravidelných solidních čepech = **solidifikace**
        - Ztráta schopnosti epitelové soudržnosti a dochází k jejich disociaci ve stromatu, buňky ztrácí polaritu a mají zakulacený tvar = tzv. **disociace**
        - Popsané obrazy se mohou kombinovat
- Další typy adenokarcinomů :
    - **Cystadenokarcinomy** – *cystické karcinomy*
        - V ovariích
        - Maligní obdoba cystadenomů
    - **Papilární karcinomy** – časté ve ŠŽ, ledvině

- **Adenokarcinom tlustého střeva**
  - Ve kterékoliv části tlustého střeva
  - **Endofytický** růst -> striktury střeva (-> ileus)
    - = Ze sliznice, do submukózy, svaloviny a dále
  - **Kolorektální karcinom**
    - Může být odhalen při fyzikálním vyšetření *per rectum*
    - Spíše **exofytický** růst – do lumen, tvorba květákových formací
      - Prominuje do lumen !
    - Pacienti – **+ 50 let** (preventivní prohlídky koloskopie od 50 let)
      - Mladší pacienti s FAP (familiární adenomatózní polypóza)
    - Symptomy: pozitivní test na okultní krvácení, ztráta hmotnosti, bolesti břicha, tenesmy, anémie, poruchy pasáže stolice až ileus (striktury)
    - Když nádor proroste do peritonea -> peritoneální dráždění, ascites, metastázy (porogenní šíření)
    - -> dále šíření do LU -> lymfogenní metastazování (nejčastěji do jater, popř. plíce, páteř) -> klinické příznaky odvíjející se od postižených orgánů

Jiné epitelové nádory

- Neuroendokrinní nádory
  - Maligní nádory vycházející z **neuroendokrinních buněk**
  - Zařazením patří mezi nádory epitelové, ale jejich problematika (klasifikace, biologické chování atd.) je odlišná
  - **Smíšené nádory** – mají dvě různé složky (někdy i více)
    - Mohou být obě *epitelové*
    - Kombinace složky *epitelové* a *mezenchymální* (stromální)

- Smíšené epitelové nádory
  - Diferenciace nádorových buněk dvěma různými směry
  - Např. v *adenoskvamózním karcinomu* (kombinace maligní žlázové a maligní dlaždicobuněčné složky)
  - Jiné smíšené nádory – komponenta neuroendokrinní, druhá není neuroendokrinní (žlázová nebo dlaždicová) – vznikají *smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní nádory* (MiNEN)

- Bifázické nádory se složkou epitelovou a mezenchymální
  - Heterogenní skupina nádorů v různých charakteristických lokalizacích
  - Obě složky mohou být jak maligní tak i benigní
  - **Karcinosarkom**
    - Bifázický nádor s oběma složkami maligními (*epitelovou* – adenokarcinom, *mezenchymální* – sarkom)
    - Sarkomová složka může diferencovat např. *do rhabdomyosarkomu, chondrosarkomu* aj. (typicky v děložním hrdle)
  - **Adenosarkom** (např. děložního hrdla)
    - Kombinace *benigní* a *maligní* složky
  - **Fibroadenom** prsu – obě složky *benigní*

Pozn.: Ke zkoušce jsem si udělala ještě takový menší výtah z této otázky, tak třeba se to bude taky hodit ☺ :

Epitelové nádory
= nádory vycházející z **povrchového** (*přechodní, dlaždicový*) epitelu nebo ze **žlázového** epitelu

Benigní nádory = **papilom, adenom**
- expanzivní růst, pomalý růst, diferencované
- *makro*: polypoidní léze

Maligní nádory = **karcinom, adenokarcinom**
- invazivní, infiltrativní růst, rychle, dediferenciace
- mohou růst přes pouzdro (např. prostata, ŠŽ) - při malignizaci benigního nádoru
- *makro*: ulcerace, prokrvácení, nádorová masa

Šíření :
- *lokální* - viz výše
- *vzdálené* :
- hl. ***lymfogenně*** - jako první do spádových (sentinelových) uzlin
- ***hematogenně*** -> plíce, játra, mozek, kosti
- ***porogenně*** -> serózní dutiny
- ***perineurálně/ intraneurálně*** - karcinom prostaty, pankreatu

Nádory z povrchového epitelu

- ***dlaždicobuněčné*** nádory
- ***uroteliální*** nádory - z přechodného epitelu (vývodné cesty močové)
- *benigní* = **papilom**, *maligní* = **karcinom**

- **Dlaždicobuněčný papilom** :
- chudé stroma -> měkké, třásnitý vzhled
- hojnější stroma -> tuhé, květákovitý vzhled
- např. *dlaždicobuněčný papilom nazofaryngu, dutiny nosní a VDN, dutiny ústní*
- **Dlaždicobuněčný karcinom** :
- *prekancerózy* :
- dysplázie, leukoplakie, hyperkeratóza, erytroplakie, erytroleukoplakie
- např. **Bowenova choroba** = dlaždicobuněčný karcinom in situ (SCC), **aktinická keratóza**
- např. **SCC kůže**, dlaždicobuněčný karcinom plic/ trachey/ hrtanu/ dutiny ústní (dl. metaplázie), **bazaliom (BCC)**

- **Uroteliální nádory :**
- ve vývodných cestách močových - nejčastěji močový měchýř
- *benigní* - **uroteliální papilomy** (extrémně vzácné)
- *maligní* - **plochý x papilární x invazivní** uroteliální karcinom

Nádory ze žlázového epitelu

- benigní = **adenomy**, maligní = **adenokarcinomy**
- vychází ze sliznice, v hloubce solidních orgánů
- **Adenomy**
- mohou být schopny sekretovat hlen nebo hormony
- např. střevo - adenomy konvenční x serrated
- **prekancerózy** :
- adenokarcinom in situ
- dysplázie
- **Adenokarcinomy**
- např. CRC, adenokarcinom žaludku, adenokarcinom plic, adenokarcinom děložního hrdla, adenokarcinom prostaty, karcinom prsu, HCC

…

58. Mezenchymální nádory

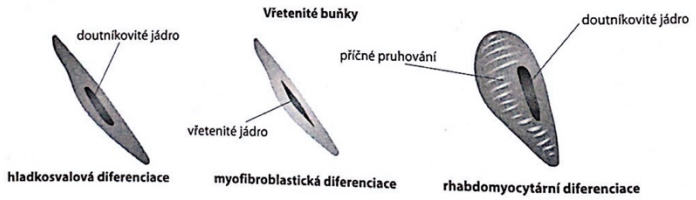
- Tzv. **nádory měkkých tkání**
- Patří sem také nádory vycházející z kostěné tkáně a chrupavky
- Terminologie :
  - *Benigní* mezenchymální nádory: **-om**
  - *Maligní* mezenchymální nádory: **-sarkom**

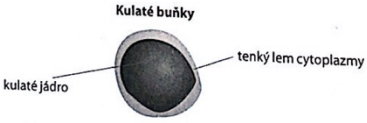
- Společné vlastnosti :
  - ! existuje řada výjimek !
  - **Povrchově lokalizované** (tj. podkožní) léze bývají spíše *benigní* povahy, *maligní* mezenchymální nádory bývají **hluboko lokalizované**
  - *Maligní* nádory měkkých tkání (sarkomy) se mohou vyskytnout kdekoliv v těle
    - Nejčastěji **hluboké kompartmenty dolních končetin** (40%, hl. stehno), **retroperitoneum** a trup (30%), horní končetiny (20%) a oblast hlavy a krku (10%)
  - *Sarkomy* generalizují na prvním místě **hematogenně**
    - Nejčastějším místem metastáz jsou *plíce*, méně často kosti

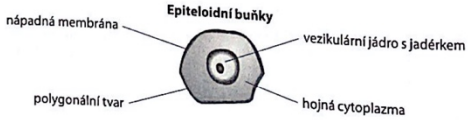
Tab. 1. Mezenchymální nádory v přehledu.

MEZENCHYMÁLNÍ NÁDORY
NÁDORY MĚKKÝCH TKÁNÍ („SOFT TISSUE TUMORS")
– Nádory s fibroblastickou a myofibroblastickou diferenciací
– Nádory s adipocytární diferenciací
– Nádory s hladkosvalovou diferenciací
– Nádory s rhabdomyocelulární diferenciací
– Vaskulární nádory
NÁDORY KOSTÍ A CHRUPAVKY
NÁDORY NEJISTÉ HISTOGENEZE
NEDIFERENCOVANÉ SARKOMY
NÁDORY KREVNÍCH BUNĚK*

** pro zcela odlišné charakteristiky jsou tyto nádory v klinické medicíně řazeny zvlášť*







Obr. 14-3. Cytologie měkkotkáňových nádorů. Měkkotkáňové nádory mohou být tvořeny z různých typů buněk. Často jsou to buňky vřetenité („vřetenobuněčné sarkomy", např. u nádorů s hladkosvalovou nebo myofibroblastickou diferenciací), ale také kulaté buňky („kulatobuněčné sarkomy", např. Ewingův sarkom apod.) nebo buňky epiteloidní („epiteloidní sarkomy").

- *Epidemiologie* :
  - Benigní nádory měkkých tkání jsou obecně asi 100x častější než sarkomy
  - 2% z celkové úmrtnosti na nádorová onemocnění v populaci
  - Incidence sarkomů v absolutních číslech roste s věkem
    - Jsou relativně vzácné ve skupině dospělých onkologicky nemocných pacientů (v porovnání s incidencí epitelových nádorů)
    - Relativně častější nádory nižšího věku
- Etiopatogeneze :
  - Z velké části neobjasněna
  - Mutace a *chromozomální abnormality* (většinou **translokace**)
  - Naprostá většina se vyskytuje **sporadicky**
    - Jen malá část se vyskytuje jako součást genetických syndromů s germinálními mutacemi tumor supresorových genů (např. syndrom Li-Fraumeniho, Gardnerův syndrom atd.)
  - Některé sarkomy mohou být vyvolány zářením, asociace s expozicí toxickými látkami (např. *angiosarkom jater* – výroba PVC) nebo s infekcí (*Kaposiho sarkom* – infekce herpesvirem-8)
  - Trauma postižené oblasti (nejde o příčinu)

Klasifikace

- **Benigní**
  - Vysoce diferencované, **ohraničené**
  - **Expanzivní** (nikoliv infiltrativní) typ růstu, bez tendence k lokálním recidivám (po kompletní chirurgické exstirpaci)

- **Low grade sarkomy**
  - = *maligní nádory pomalu rostoucí*
  - Lokálně **infiltrativní** a destruktivní růst
  - Mají tendenci k lokálním **recidivám**
  - K zakládání vzdálených metastáz nedochází

- **High grade sarkomy**
  - = *maligní nádory lokálně agresivní*
  - **Recidivující** s tendencí k hematogennímu **metastázování**

Tzv. **nediferencovaný pleomorfní sarkom**
- Buňky nedodržují žádný vzorec uspořádání ani známky diferenciace na úrovni morfologické či imunofenotypické

Diagnostika

- Pro stanovení optimálního léčebného přístupu, pro odhad prognózy
- Integrovaná diagnóza – kombinuje morfologii, imunohistochemický fenotyp i molekulárně-patologické nálezy

<u>Morfologie</u>
- **Vřetenité buňky**
  - U hladkosvalové diferenciace mají eozinofilní cytoplazmu
  - U diferenciace směrem ke kosterní svalovině lze pozorovat příčné pruhování
  - Mohou být uspořádány do šiků (fascikulární uspořádání – např. fibromatóza) nebo rohožkovitě (storiformní uspořádání)
- **Kulaté buňky**
  - Objemné hypertenzní jádro, jen tenký lem cytoplazmy
  - Nádory – tzv. **kulatobuněčné sarkomy** *(„small blue cell tumors", „round cell sarcomas")*
    - Např. rhabdomyosarkom, Ewingův sarkom
    - Mohou mít podobnou morfologii jako některé lymfomy, karcinomy a neuroektodermální nádory včetně melanomu
- **Epiteloidní buňky**
  - Nádorové buňky, které mikroskopicky připomínají epitelový nádor (polygonální tvar s výraznou membránou, bohatou cytoplazmou, vezikulárním jádrem s patrným jadérkem) – *epiteloidní sarkomy*
  - Mohou připomínat epiteloidní sarkom nebo monofazický (epiteloidní) synoviální sarkom

- **Stroma**
  - Některé nádory jsou výrazně buněčné s minimem vmezeřeného stromatu, jiné mohou v intersticiu deponovat různé množství kolagenu
  - Častou změnou je myxoidní prosáknutí kyselými mukopolysacharidy
    - Myxoidní sarkomy – nádory s výrazně myxoidně změněným stromatem
  - Stroma některých sarkomů může být prostoupeno zánětlivým infiltrátem (sekundární změna)

- **Cévy**
  - Někdy jsou nádory hypovaskulární
  - U jiných nádorů mohou mít intratumorózní cévy charakteristický tvar větvení (tzv. parožnaté cévy)

Pleoformní = nejméně diferencované nádory tvořené různě velkými buňkami s výraznými buněčnými i jadernými atypiemi, někdy až bizarního vzhledu

Imunohistochemie
- Základní markery :
  - **Hladkosvalová diferenciace** (*hladkosvalový aktin, desmin, h-caldesmon*)
  - **Rhabdomyocelulární diferenciace** (*desmin, sarkomerický aktin, jaderné transkripční faktory – myogenin, myoD1*)
  - **Vaskulární diferenciace** (*CD31, faktor VIII, CD34*)
  - **Neuroektodermální diferenciace** (*S100 protein*)
  - **Epiteliální diferenciace** (*cytokeratiny, EMA* – epiteliální membránový antigen)
  - Obecný marker mezenchymální diferenciace = *vimentin* (neplatí vždy)

Molekulární patologie
- Mnoho z měkkotkáňových nádorů nese specifickou chromozomální aberaci (nejčastěji translokace)
- Diagnostika :
  - FISH (in situ hybridizace)
  - Metody detekce genových přestaveb pomocí RT-PCR

Grading :
- Řady klasifikačních schémat od dvoustupňových (low grade – high grade), přes třístupňové (grade 1-3), až po čtyřstupňové (grade 1-4)

Nádory a pseudotumory s fibroblastickou a myofibroblastickou diferenciací

Nodulární fasciitida
- = rychle rostoucí, ale zcela **benigní proliferace** z **fibroblastů** a **myofibroblastů**
- Typicky se vyskytuje jako solitární, dobře ohraničený uzel **na povrchových fasciích** *horních končetin* či *trupu* u mladých dospělých
- Zcela blandní proces, pro který je prostá chirurgická excize kurativní
- Existují i případy spontánní regrese
- Je lokalizovaná **v podkoží v oblasti svalových fascií**, může vzniknout i hlouběji ve svalu
- Makroskopicky :
  - Ohraničený nebo mírně infiltrativně rostoucí uzel
- Mikroskopicky :
  - Snadno zaměnitelná za *sarkom* (hypercelulární proliferace vřetenitých fibroblastů a myofibroblastů v myxoidním stromatu)
  - Nádorové buňky s výraznou mitotickou aktivitou (typické mitózy)

Fibromatózy
- = skupina fibroblastických a myofibroblastických proliferací, které mají tendenci k lokálně infiltrativnímu růstu a k recidivám
- **Superficiální** fibromatózy
  - V *povrchových fasciích* **dlaně, planty a penisu**
  - Vedou ke vzniku lokálních deformit
  - Postihuje častěji muže
  - Tuhá na řezu bílá, nodulární nebo pruhovitá rezistence
  - 3 formy :

    1) **Palmární** fibromatóza (*Dupuytrenova kontraktura*)
       - Tuhý pruh nebo uzel v **palmární fascii**
       - Postupnou kontrakcí kolagenu vede k tvorbě flekční kontraktury ruky
       - Nejčastěji se projeví **drápovitým postavením prstů** (zejm. 4. a 5. prst)
       - Až v ½ případů vzniká oboustranně

    2) **Plantární** fibromatóza
       - Postižení **plantární fascie**
       - Může invalidizovat pacienta pro bolestivost a výrazné omezení chůze

3) **Penilní** fibromatóza (*Peyronieova choroba, induratio penis plastica*)
   - Tuhá infiltrace dorzolaterální oblasti penisu, což vede k jeho **deformitě** se zakřivením směrem k postižené straně (tzv. *penilní strabismus*)
   - Závažná komplikace – porucha sexuálních funkcí s bolestivou erekcí, uretrální obstrukce

- **Hluboké** fibromatózy
  - Též *agresivní fibromatózy*, *desmoidní nádory*
  - Mikroskopicky podobné povrchovým fibromatózám
  - Bývají výrazně větší, lokálně infiltrativní, chirurgické odstranění bývá obtížné
  - **Recidivující** průběh
  - Vznikají nejčastěji :
    - *Ve stěně břišní* (**abdominální** desmoid) – v oblasti přední břišní stěny, často u žen během nebo po těhotenství
    - *V mezenteriu* (**intraabdominální** desmoid)
    - Hluboko *ve svalech končetin* nebo *trupu* (**extraabdominální** desmoid)

  - Typická aktivace WNT dráhy s mutacemi APC genu nebo genu pro β-catenin
  - Většina vzniká sporadicky
  - U pacientů s familiární adenomatózní polypózou tlustého střeva, kteří mají germinální mutaci APC genu, ale vznikají hluboké fibromatózy častěji, zejména v mezenteriu

<u>Solitární fibrózní tumor (SFT)</u>
- = **fibroblastický** mezenchymální nádor
- Jsou v něm přítomné **větvené kapiláry** (tzv. *parožnaté cévy*), kolem kterých se nádorové buňky mohou rytmicky řadit
- Patří mezi nádory **nejistého biologického chování**
  - Většinou jsou benigní, existují však i agresivní případy s metastatickým chováním

<u>Fibrosarkom</u>
- Poměrně vzácné *maligní* nádory
- Většinou u dospělých pacientů **v hlubokých kompartmentech končetin** nebo v **retroperitoneu**
  - Existují i vzácné infantilní formy
- Lokálně **agresivní růst**
- Sklon k hematogennímu metastazování do plic
- Častěji se vyskytuje myofibroblastický sarkom s myxoidně změněným stromatem = **low grade fibromyxoidní sarkom**

<u>Myxofibrosarkom</u>
- Jeden z nejčastějších maligních mezenchymálních nádorů u starších dospělých
- Typicky postihuje **subfasciální měkké tkáně končetin**, může vzniknout i v **povrchových vrstvách** (dermis, podkoží)
- Roste **nodulárně**
- Makroskopicky – dobře ohraničený tumor
- Tzv. *pseudolipoblasty* – nádorové buňky s vykuolizovanou cytoplazmou vyplněnou kyselým hlenem
- High grade myxofibrosarkomy častěji lokálně recidivují a přibližně ve 1/3 případů metastazují do plic

<u>Fibrohistiocytární nádory</u>
- Skupina nádorů tvořených smíšenou populací fibroblastů a fagocytujících buněk připomínajících pěnité buňky (histiocyty)
- Nádorovými buňkami jsou *fibroblasty* a *myofibroblasty*
- **Benigní fibrózní histiocytom (dermatofibrom)**
  - Jsou poměrně běžné *benigní* nádory dospělých pacientů
  - Klinicky tužší uzlík **v dermis nebo podkoží**
  - Benigní proces, který po excizi většinou nerecidivuje
  - Podobné benigní procesy – atypický *fibroxantom, xantogranulom*

- **Dermatofibrosarcoma protuberans**
  - Low grade *maligní* sarkom kůže a podkoží s tendencí k lokálním recidivám
  - Většinou vzniká **v podkoží trupu**
  - Maligní nádory s fibrohistiocytární morfologií dříve spadaly do skupiny tzv. *maligního fibrinózního histiocytomu (MFH)*
  - Heterogenní skupina obsahující jiné nízce diferencované sarkomy a tato jednotka byla zrušena
  - Nediferencované high grade sarkomy, u kterých se ani po vyčerpání palety speciálních vyšetření nepodaří určit histiogenezi = **nediferencované sarkomy**

Nádory s adipocytární diferenciací

- Dominuje benigní *lipom* a maligní *liposarkom*
- Vzácné typy nádorů :
    - **Hibernom** = benigní nádor z hnědé tukové tkáně
    - **Lipoblastom** (*fetální lipom*) – benigní nádor u dětí mladších 3 let

Lipom

- = *benigní* nádor **ze žluté tukové tkáně**
- *Nejčastější* nádor měkkých tkání dospělého věku
- Maximum výskytu mezi **40-50 lety věku**
- Nejčastěji v podkoží **v oblasti krku, zad nebo ramen**
- Může vzniknout **v kosterním svalu** = *intramuskulární lipom*
- Pomalu rostoucí léze, které nemají tendenci k maligní transformaci
- Makroskopicky :
    - Různě velké oválné opouzdřené bulky, které jsou měkké, lobulárně stavěné
    - Na řezu mají žlutooranžovou barvu
- Mikroskopicky :
    - Adipocyty bez atypií, jemné vazivové pouzdro na povrchu
    - Jiná buněčná příměs :
        - Vazivo = **fibrolipom**
        - Klastry proliferujících kapilár = **myelolipom**
        - Krvetvorná tkáň = **myelolipom**
        - Může mít vřetenobuněčnou komponentu = *vřetenobuněčný lipom*
- *Angiolipomy* – výrazně bolí, existují i nebolestivé rezistence (spíše kosmetický problém)
- Lokalizace na končetinách může omezovat pohyblivost
- Po opakované traumatizaci lipomu může dojít kvůli regresivním změnám k jizvení a k lokálním bolestivým komplikacím

Liposarkom

- Patří mezi nejčastější *maligní* **měkkotkáňové nádory** dospělých
- Nejčastěji u pacientů mezi **50.-60. rokem života**
- Typicky **v hlubokých svalových lóžích** proximálních částí **končetin** a v **retroperitoneu**
- Makroskopicky :
    - Objemné *neohraničené* nádory žluté nebo nažloutlé barvy, často gelatinózní konzistence
- 3 základní skupiny :

1) **Dobře diferencovaný liposarkom**
    - Tvořen zralými adipocyty s mírnými atypiemi, mezi kterými jsou přítomna vazivová septa s atypickými stromálními buňkami s velkými hyperchromatickými jádry
    - Tzv. **lipoblasty** = atypické adipocyty s vakuolami tuku v cytoplazmě a s indentacemi jádra
        - Přítomnost lipoblastů není dostatečná ani nutná pro diagnózu liposarkomu
    - Patří mezi *low grade sarkomy*
    - Nemá tendenci k metastazování (dobrá prognóza), nemá tendenci k recidivám = **atypický lipom**
    - Hlouběji (např. v retroperitoneu) lokalizovaný – tendence k recidivám, lokálně agresivní chování
    - Může u nich dojít k maligní progresi za vzniku tzv. **dediferencovaného liposarkomu**
        - Agresivní biologické chování
        - Tendence k hematogennímu metastazování

2) **Myxoidní/kulatobuněčný liposarkom**
    - Vznikají převážně **v končetinách**
    - Charakteristické některé translokace
    - Je tvořen drobnými univakulárními buňkami (připomínají buňky pečetního prstenu, které obsahují tuk), jsou umístěné v myxoidní matrix mezi bohatě větvenými kapilárami
    - Čistě myxoidní liposarkom je *low grade sarkom* s poměrně indolentním chováním
    - Může dojít k maligní progresi -> objeví se komponenta z drobných nezralých kulatých buněk = **kulatobuněčný liposarkom**
        - Změna biologického chování směrem k *high grade sarkomu*
        - Dediferencovaná varianta myxoidního liposarkomu s tendencí k recidivám a k metastazování

3) **Pleomorfní liposarkom**
    - Končetinový *high grade sarkom* pozdního dospělého věku
    - Tvořen anaplastickými buňkami s bizarními jádry
    - Prognóza nepříznivá
        - **Agresivní biologické chování**
        - Tendence k metastazování
    - *Nejvzácnější* typ liposarkomu

Nádory s hladkosvalovou diferenciací

- Nejčastější – *leiomyomy* (benigní nádory)
- Makroskopicky :
    - Tuhé, uzlovité nádory
    - Benigní *leiomyomy* – kulaté, dobře ohraničené
    - *Leiomyosarkomy* – neostré ohraničení, infiltrativní chování
        - Navíc může vznikat nekróza

Leiomyom

- = *benigní* nádor **z hladkosvalových buněk**
- Může vzniknout kdekoliv, kde je hladká svalovina
    - Nejčastěji **v děložním těle**
        - Jsou-li vícečetné = *uterus myomatosus*
    - Často také ve stěně GIT – nejčastěji v jícnu -> zvláštní skupina nádorů = tzv. **gastrointestinální stromální tumor (GIST)**
    - Vzácně i v kůži (*mm. erectores pillorum*) = tzv. **piliární leiomyom**
- Dle lokalizace mohou způsobit řadu problémů (bolest, krvácení, až infertilita)

Leiomyosarkom

- Vzácnější než leiomyomy
- Vznikají jednak **v děloze** (většinou *de novo*, nikoliv maligní transformací leiomyomu), jednak **v hlubokých měkkých tkáních končetin** a v **retroperitoneu**
- Nízce diferencované leiomyosarkomy metastazují nejčastěji **hematogenně do plic**

Nádory s rhabdomyocelulární diferenciací

- Nádory s diferenciací směrem k **příčně pruhovanému svalu**
- Mnohem častější jsou *maligní* nádory – **rhabdomyosarkomy**
- *Benigní* **rhabdomyom** – extrémně vzácný

Rhabdomyosarkom

- = *maligní* nádor s diferenciací směrem ke kosterní svalovině
- V dospělosti je vzácný, nejčastější sarkom **dětí** a **adolescentů**
- Výrazně maligní nádory s vysokým metastatickým potenciálem
- S rozvojem kombinované léčby je dnes možné uzdravit více než 80% pacientů
- Prognózu nepříznivě ovlivňují :
    - Věk nad 10 let
    - Velikost nádoru nad 5 cm
    - Alveolární nebo pleomorfní morfologie
    - Přítomnost metastáz v době diagnózy

- 3 základní typy :

1) **Embryonální** rhabdomyosarkom
    - *Nejčastější* typ
    - U dětí ve **věku 3-12 let**
    - Nevzniká nejčastěji v končetinách, ale v **oblasti hlavu a krku** (v orbitě, paranazálních dutinách, nazofaryngu), v **urogenitálním traktu** (zejm. v močovém měchýři, vagině), ve **žlučových cestách**
    - Makroskopicky – měkká infiltrativně rostoucí masa
    - Někdy nádor formuje polypoidní masu hroznovitého vzhledu v dutých orgánech (vagina, močový měchýř) ***= sarcoma botryoides***
        - Nádor je myxoidně změněný a hypocelulární, s hypercelulárním pruhem nádorových bň. pod epitelem orgánu (tzv. kombinovaná vrstva)

2) **Alveolární** rhabdomyosarkom
    - Méně častý (20%)
    - Postihuje starší **děti, adolescenty, mladé dospělé** (nejčastěji mezi 10.-20. rokem)
    - Vyskytuje se spíše v hlubokých svalech **končetin**
    - Makroskopicky – infiltrativně rostoucí šedobílá masa infiltrující měkké tkáně postižené končetiny

3) **Pleomorfní** rhabdomyosarkom
    - Nejméně častá, ale *nejvíce agresivní* varianta
    - Postihuje **dospělé pacienty** (nad 40 let)
    - **Končetinový** nádor
    - Anaplastický nádor pestré morfologie (až imunohistochemie dokáže odlišit tento nádor od jiných nízce diferencovaných pleomorfních sarkomů)

- Jsou pro pacienta většinou fatální

Vaskulární nádory

- Mohou vznikat **z endotelu** (např. hemangiom, lymfangiom, angiosarkom) nebo **z podpůrných perivaskulárních buněk** (např. glomus tumor)

Benigní vaskulární nádory a pseudotumory

- **Vaskulární ektázie**
  - = lokální dilatace cévní struktury
  - **Teleangiektázie** = trvalá dilatace původně malých cév
  - Makroskopicky – **červené ložisko**
  - Mohou být vrozené
  - Nejsou pravými nádory
  - Patří sem např. ***naevus flammeus*** („oheň“) = vaskulární ektázie, které vytvářejí různě velké růžové až červené plochy na kůži končetin nebo hlavy a krku
  - Kosmetický problém, spontánně regreduje
  - Teleangiektázie mohou být i součástí systémových poruch – např. *hereditární hemoragická teleangiektázie*
  - Teleangiektázie mohou spontánně prasknout -> krvácení (epistaxe, krvácení ze zažívací trubice, hematurie)

- **Hemangiom**
  - *Benigní* nádory z krevních cév
  - Mohou být přítomny už při porodu, s růstem pacienta se mohou zvětšovat
  - Může dojít ke spontánní regresi
  - Nemají tendenci k maligní transformaci

  - **Kapilární** hemangiom
    - *Nejčastější* typ
    - Tvořen hustě nakupenými tenkostěnnými kapilárami naplněnými krví
    - Zejména **v kůži, podkoží** a na **sliznicích**
    - Vytváří různě velké červené plošky
    - Často se vyskytuje u dětí ve formě vyvýšeného červeného jemně hrbolatého útvaru **= juvenilní hemangiom** (tzv. jahodové znaménko)

  - **Kavernózní** hemangiom
    - Tvořen široce dilatovanými krevními prostory oddělenými vazivově endotelovými přepážkami
    - **V kůži**, poměrně často **v játrech**
    - Posttraumatické krvácení může vést ke vzniku *hemoperitonea*
    - Velké hemangiomy mohou sekvestrovat trombocyty -> trombocytopenie (*Kasabach-Merrittové syndrom*)

  - **Racemózní** či **arteriovenózní** hemangiom
    - Jedná se o **cévní malformaci** (arteriovenózní malformace)
    - Může se vyskytnout kdekoliv (častá lokalizace **– CNS**)
    - Útvar tvořený tenkostěnnými a tlustostěnnými cévami oddělenými vazivovým stromatem
    - Vytváří zkrat, kterým proudí arteriální krev přímo do žilního řečiště
    - Může vést k různým trofickým změnám postiženého orgánu nebo pacienta ohrožuje krvácením (zejm. při intrakraniální lokalizaci)

- **Lymfangiom**
  - Lymfatická obdoba hemangiomů
  - **Kapilární** lymfangiomy
    - Drobná, někdy vyvýšená ložiska v podkoží
    - Nejčastěji **v oblasti hlavy** a **krku**
    - Obdobná struktura jako hemangiomy
  - **Kavernózní** lymfangiom
    - Objemný
    - Někdy v oblasti **krku** u novorozenců
    - Objemná měkká podkožní masa (*hygroma colli cysticum*)
    - Cystický hygrom se často vyskytuje ve spojitosti s *Turnerovým syndromem*

- **Glomus tumor (glomangiom)**
  - = *benigní* nádor vycházející ze specializovaných perivaskulárních hladkosvalových buněk neuromyoarteriálního glomu (arteriovenózní struktury, které se podílejí na termoregulaci)
  - Často v distálních oblastech **prstů**, většinou **pod nehtem**
  - Zcela benigní nádor s vysokou inervací (bolesti)

Low grade maligní vaskulární nádory

- **Kaposiho sarkom**
  - = vaskulární nádor, v jehož etiopatogenezi hraje roli infekce **herpesvirem-8 (HHV-8)**
    - *„Kaposi sarcoma herpesvirus – KSHV"*
    - HHV-8 infikuje endoteliální bň. **lymfatických i krevních cév**
    - Samotná infekce nestačí k rozvoji Kaposiho sarkomu – důležitou roli hraje *imunitní stav* pacienta
  - Řada forem
    - *Endemická forma* – Afrika
    - *Iatrogenní forma* – cytostatická léčba
    - Tzv. **epidemická forma u nemocných s AIDS** (nejčastější)
  - Typicky se manifestuje v podobě mnohočetných hyperpigmentovaných až sytě fialových lézí na **kůži** a **sliznicích dutiny ústní** nebo **GIT**
  - Nádor pozdně *metastazuje* **do lymfatických uzlin** a **plic**

- **Hemangioendoteliom**
  - Široká skupina *low grade maligních* vaskulárních nádorů
  - Jsou vzácné
  - Nejčastější typ – **epiteloidní hemangioendoteliom**
    - Obvykle postihuje měkké tkáně **končetin**
    - Objevuje se i v **orgánech** (nejčastěji *játra, plíce, kosti*)
    - Lokálně agresivní a recidivující nádor
    - Může pozdně *metastazovat* (zejména **do plic**)
    - Variabilní klinický průběh

High grade maligní vaskulární nádory

Angiosarkom

- Vzácný maligní nádor z endotelových bň. krevních (**hemangiosarkom**) nebo lymfatických (**lymfangiosarkom**) cév
- Mají stejnou prognózu a terapeutický přístup
  - Často jsou tedy společně prezentovány jako *angiosarkomy*
- Mohou se vyskytnout kdekoliv
  - Nejčastěji **na kůži** (zejm. v terénu chronického lymfedému), v **měkkých tkáních** (hl. po radioterapii), v **prsu a játrech** (profesní expozice toxickým látkám – zejm. PVC)
- Projevuje se formě poměrně rychle rostoucích tužších červenofialových uzlů s tendencí k ulceracím u povrchově lokalizovaných lézí
- Jsou **vysoce agresivní nádory** s hematogenními metastázemi (zejména **do plic**)
- Prognóza je nepříznivá
- Dříve se sem řadil tzv. *hemangiopericytom* (různě jinak diferencované nádory)

Nádory nejisté histogeneze

- Nelze spolehlivě určit histogenezi nádorových buněk
- Mezi nádory nejisté histogeneze patří dlouhá řada dalších vzácných nádorů (vyjma synoviálního a Ewingova sarkomu)
  - Např. **epiteloidní sarkom** nebo **alveolární sarkom měkkých tkání**

Synoviální sarkom

- Pojmenování podle prvního popisu, kdy rostl v měkkých tkáních kolem kolene, autoři se domnívali, že se jedná o nádor vycházející ze synoviální membrány – NENÍ PRAVDA !
- *Častější* sarkom
- Může se vyskytnout kdekoliv
  - Nejčastěji **v měkkých tkáních končetin** často **blízko velkých kloubů**
  - V měkkých tkáních **hrudní stěny**
  - V **parafaryngeálních tkáních krku**
- Nejčastěji se vyskytuje u mladých dospělých pacientů (20-40 let)
- **Bifazický** synoviální sarkom
  - Tvořen *2 komponentami*
    - 1) **epiteloidní komponenta** – kubické buňky
    - 2) hypercelulární proliferace **vřetenitých** nebo **oválných buněk** uspořádaných do krátkých prolínajících se fasciklů
- **Monofazický** synoviální sarkom
  - Pokud jedna komponenta chybí (většinou převládá *vřetenobuněčná komponenta*)
- *Agresivní high grade sarkom* s tendencí k hematogennímu metastazování
- Nepříznivá prognóza
  - 5leté přežívání i přes terapii nepřesahuje 50%

Ewingův sarkom a sarkomy z rodiny „Ewing-like"

- ***Ewingův sarkom*** = maligní *kulatobuněčný sarkom* vyskytující se hlavně **v kostech**, ale i **v měkkých tkáních** u adolescentů a mladých dospělých pacientů
- Druhá nejčastější malignita mladých dospělých
- Nese prvky mezenchymální i neuroektodermální diferenciace
- Je charakterizován chromosomálními *translokacemi*
    - Všechny se týkají **genu** pro **Ewingův sarkom (EWS)**
    - Pokud není přestavba v EWS genu přítomna -> ***Ewing-like sarcoma***
- *Skupiny Ewingova sarkomu/ primitivního neuroektodermálního nádoru* (ES/PNET) nebo nově též *nádory z rodiny Ewingova sarkomu* (ESFT – Ewing's sacroma family tumors)

Nádory z tzv. **perivaskulárních epiteloidních buněk (PECom)**

- PECom = „*perivascular epitheloid cell tumor*"
- Zvláštní nádory se světlobuněčnou epiteloidní morfologií, které imunohistochemicky koexprimují **svalové** a **melanocytární markery**
- Do této skupiny patří :
    - *Angiomyolipom* (ledvin a jiných lokalizací)
    - *Světlobuněčný nádor plic* (tzv. „sugar tumor")
    - *Plicní lymfangioleiomyomatóza*
- **Angiomyolipom**
    - Nádor z perivaskulárních epiteloidních buněk, které jsou výrazně steatoticky změněné a připomínají adipocyty
    - Část těchto nádorů bývá asociována se syndromem tuberkulózní sklerózy
- Většina PEComů je biologicky benigní, (ale existují případy s agresivním chováním) -> řadí se do skupiny nádorů **s nejistým biologickým chováním**

Myxom

- = *benigní* nádory pravděpodobně **z modifikovaných fibroblastů**, které produkují do intersticia značné množství GAG
- Množství mukoidních hmot ve stromatu nádoru mu dává *měkkou konzistenci*
- Může se vyskytovat v měkkých tkáních jako **intramuskulární myxom**
- Relativně často se vyskytuje **v levé srdeční síni**

Nediferencované sarkomy

- = všechny sarkomy, u kterých se žádnou dostupnou vyšetřovací metodou nepodaří stanovit linii diferenciace
- 4 základní podtypy :
    - 1) nediferencovaný **vřetenobuněčný** sarkom
    - 2) nediferencovaný **kulatobuněčný** sarkom
    - 3) nediferencovaný **epiteloidní** sarkom
    - 4) nediferencovaný **pleomorfní** sarkom

- Přibližně ¼ vzniká v souvislosti s předchozí radioterapií na oblast jejich vzniku
- **Velmi agresivně rostoucí** sarkomy se schopností rychlé vzdálené diseminace
    - Většinou s malou odpovědí na léčbu
- Prognóza je velmi nepříznivá

Pozn.: A opět můj výtah:

Mezenchymální nádory

- nádory **z měkkých tkání, kostí a chrupavky**
- Z měkkých tkání - fibroblasty, adipocyty, hladká svalovina, kosterní svalovina, cévy
- častější jsou benigní nádory > maligní

benigní = -**om**
vyskytují se spíše v **povrchových** lokalizacích
maligní = **sarkom**
v **hlubokých** kompartmentech

- šíření: hl. ***hematogenně***

Rozdělení :

- nádory z měkkých tkání
- nádory z kostí a chrupavky
- nádory nejisté histogeneze
- nediferencované sarkomy

Nádory měkkých tkání :

1) Z fibroblastů

- *benigní*
- nodulární fasciitida = benigní proliferace fibroblastů a myofibroblastů -> uzlík na fascii
- fibromatóza = proliferace fibroblastů a myofibroblastů

povrchová - *palmární, plantární, penilní*
hluboká - agresivnější !
časté recidivy, infiltrativní růst
desmoid - abdominální (stěna břišní), intraabdominální (mezenterium), extraabdominální (svaly končetin)
= benigní nádor, ale s infiltrativním růstem - lokálně agresivní

- solitární fibrózní tumor (SFT) - nejisté biologické chování

- *maligní*

fibrosarkomy - vzácné
v hlubokých kompartmentech končetin, retroperitoneum

2) Z adipocytů

- *benigní*
- lipom = benigní nádor ze žluté tukové tkáně (z hnědé = hibernom)
- nejčastější nádor měkkých tkání dospělého věku (40-50 let)
- lokalizace - krk, záda, ramena, kosterní svaly
- opouzdřený
- *maligní*
- liposarkom
- nejčastější maligní měkkotvorný nádor dospělých (50-60 let)
- lokalizace - hluboké svalové kompartmenty, retroperitoneum

3) Z hladké svaloviny

- *benigní* = leiomyom
- kdekoliv, kde je hladká svalovina
- nejčastěji v děložním těle (z myometria)

mnohočetný výskyt = *uterus myomatosus*

- *maligní* = leiomyosarkom
- vzácnější
- vzniká v děloze (de novo), v hlubokých měkkých tkáních končetin, v retroperitoneu
- hematogenní metastázy do plic

4) Z kosterní svaloviny

- častější jsou *maligní* nádory = rhabdomyosarkomy
- nejčastěji u dětí a adolescentů
- A) ***Embryonální***

nejčastější typ
děti do 12 let
lokalizace - hlava, krk, urogenitální trakt, žlučové cesty

- B) ***Alveolární***

děti, adolescenti, mladí dospělí - do 20 let
lokalizace - hluboké svaly končetin

- C) ***Pleomorfní***

nejvíce *agresivní* (dediferencovaný)
dospělí !
končetiny

5) Vaskulární

Nádory nejisté histogeneze :

- Synoviální sarkom (SySa)
- Ewingův sarkom
- PEComa - z perivaskulárních epiteloidních buněk
- Angiomyolipom (ledviny)
- Myxom

59. Nádory z hemopoetických a lymfatických tkání

- Hematologické nádory lze dělit podle původu nádorových buněk a podle klinické prezentace onemocnění
    - Podle *původu* (resp. směru diferenciace nádorových buněk) :
        - **Myeloidní** malignity (tzv. *myeloproliferace*) – nádory z krvetvorných buněk kostní dřeně (vznikají z myeloidní řady)
            - Vznikají pouze v kostní dřeni
        - **Lymfoidní** malignity (tzv. *lymfoproliferace*)
            - Vznikají prvotně v **lymfatických uzlinách**
            - aa
    - Podle *klinické prezentace* :
        - Nádory „*tekuté*“ (diseminované) s vyplavováním nádorových buněk do periferní krve = **leukémie** (přítomnost nádorových bň. v periferní krvi)
        - Nádory *solidní* (lokalizované) s tvorbou makroskopicky patrných tumorů = **lymfom**
        - U leukémií se mohou vytvořit solidní tumoriformní ložiska, naopak lymfomy běžně v průběhu onemocnění infiltrují kostní dřeň a mohou uvolňovat nádorové bň. do periferní krve – *leukemizovat*

- Hematologické nádory mohou v průběhu onemocnění postihnout praktickou **kteroukoliv tkáň v těle**
- Na rozdíl od karcinomů a sarkomů se však nemluví o *metastazování*, ale o leukemické/ lymfomové **infiltraci** či **diseminaci** !

Leukémie

- Vznikají **v kostní dřeni** a vyplavují nádorové buňky do periferní krve
- Nevytvářejí masu !
- Mohou infiltrovat různé orgány
- Preferenčně jsou postiženy orgány, které s krvetvorbou buď souvisejí, nebo souvisely v embryonálním období (je v nich zachováno mikroprostředí vhodné pro „homing“ hematopoetických buněk) = tzv. **histohomologní šíření** nádorů
    - Nejvíce postiženy jsou **játra** a **slezina**
    - Běžná je i infiltrace **lymfatických uzlin**
    - Ostatní orgány jsou postiženy méně často nebo až později v průběhu onemocnění

Leukémie	**Akutní** (blastická)	**Chronická**
Myeloidní	AML	CML, chronické myeloproliferace
Lymfoidní	ALL	CLL

- Rozdělení :
    - Podle směru diferenciace nádorových buněk
        - Leukémie **myeloidní**
        - Leukémie **lymfoidní**
    - Podle rychlosti průběhu (resp. podle stupně zralosti nádorových bň.)
        - Leukémie **akutní** (resp. *blastické*)
        - Leukémie **chronické**

ALL = akutní lymfoblastická leukémie, AML = akutní myeloidní leukémie, CLL = chronická lymfocytární leukémie, CML = chronická myeloidní leukémie

Akutní leukémie

- Nádory vycházející z prekurzorových nezralých buněk – *myeloblastů a lymfoblastů*, u kterých došlo k zástavě diferenciace
- U AML je přítomen typicky tzv. ***hiatus leukaemicus*** = současná přítomnost nezralých nádorových blastů a reziduálních nenádorových zralých buněk (polymorfonukleárů, resp. neutrofilů), zatímco elementy s intermediárním stupněm vyzrávání nejsou přítomny

Chronické leukémie

- Do periferní krve se v nadbytku vyplavují *myeloidní či lymfoidní nádorové buňky* víceméně vyzrávající, byť funkčně patologické
- U chronických myeloproliferací se běžně vidí tzv. **posun doleva** = *přítomnost méně zralých forem*, někdy včetně malého množství blastů
    - Obdobný nález bývá v kostní dřeni (změna proporce mezi jednotlivými stádii diferenciace ve prospěch méně zralých)
- Může v průběhu choroby dojít k postupnému nebo náhlému zmnožení blastů a onemocnění se transformuje do nádoru o vysokém stupni malignity (akutní leukémie, velkobuněčný lymfom)

Myelodysplatický syndrom (MDS)

- Skupina *chronických maligních onemocnění krvetvorby* spojených se zvýšeným rizikem rozvoje **akutní myeloidní leukémie**

- Je definovaný nepoměrem mezi patologickou proliferací hematopoézy v kostní dřeni a cytopeniemi – *chyběním krevních buněk* v periferní krvi, který je způsoben zvýšenou apoptózou dysplastických prekurzorových buněk („neefektivní hematopoéza“)

Lymfomy

- = nádory z *buněk imunitního systému* (mohou vycházet z buněk lymfoidní řady B a T, NK buněk, histiocytů, dendritických buněk)
- 2 skupiny :
    - **Hodgkinův lymfom** (20%)
    - **Non-Hodgkinovy lymfomy** (NHL)
        - Souhrnné označení pro ostatní lymfomy
        - Vycházejí nejčastěji z **B-lymfocytů** (90%), méně často z T-lymfocytů a NK buněk
        - Nádory z histiocytů či dendritických bň. jsou extrémně vzácné

Tab. 17-2. Základní vlastnosti indolentních a agresivních lymfomů.

Lymfom	Proliferace	Klinické stadium při diagnóze	Neléčený průběh	Léčený průběh
Indolentní (např. FL, MZL/ MALT, SLL)	Nízká	Běžně vysoké, často postižení kostní dřeně	Roky	Roky, remise a opakované relapsy, možnost transformace
Agresivní (např. DLBCL, BL)	Vysoká	Běžně nízké	Měsíce	Potenciálně kurabilní

BL – Burkittův lymfom; DLBCL – difúzní velkobuněčný B lymfom; FL – folikulární lymfom; MZL/MALT – lymfom marginální zóny; SLL – malobuněčný B lymfom

- Podle *místa vzniku* a *klinické prezentace* :
    - **Nodální** (uzlinové) lymfomy
    - **Extranodální** lymfomy (mimo uzliny)
    - **Diseminované** či leukemické lymfomy
- Místa vzniku :
    - V **lymfatických uzlinách** (90%)
    - **Primární** lymfoidní tkáně – centrální (kostní dřeň, thymus), periferní (LU, tonzily, slezina, játra)
    - **Sekundární** lymfatické tkáně – chronický zánět
    - **Ostatní** orgány – mozek, varle atd.
        - Varle – na základě věku pacienta můžeme předem určit, o jaký nádor se asi jedná (ne 100%, ale tak na 99,9% ☺) – mladí pacienti 20-40 let – germinální nádory, starší pacienti nad 60 let (70-80 let) - lymfom

- Nejčastěji vznikají ***v lymfatických uzlinách*** a vedou k zvětšení = **lymfadenipatii** (lokální nebo generalizované)
- Běžný je vznik lymfomu i v jiných lymfoidních orgánech – zejm. ***ve slezině*** či strukturách ***Waldeyerova okruhu***
- Až 1/3 případů vychází z jiných než lymfoidních orgánů = **primárně extranodální lymfomy**
    - Nejčastěji vznikají v orgánech GIT, respiračního traktu a kůži
    - Vznik je možný prakticky kdekoliv (vč. CNS)

- *Šíření* : lymfogenní, hematogenní (lymfocytóza -> leukémie)
    - Kolonizace dalších lymfatických tkání (lymfadenopatie, splenomegalie)
    - Kostní dřeň
    - Občas infiltrace jiných tkání (játra – hepatomegalie), plíce
    - Častá generalizace
- *Komplikace* :
    - Lokální/ systémové
    - Lymfadenopatie – komprese cév, vývodných cest
    - Agresivní lymfomy – destrukce mozku, plic, obratlů, míchy
    - Poruchy imunity
        - Imunodeficit – snížená hojivost, rekurentní infekce
        - Hypersenzitivita
        - Produkce cytokinů
        - Patologické imunoglobuliny
    - Infiltrace kostní dřeně (anémie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie)

- V orgánech, které za fyziologických podmínek postrádají významnější lymfoidní tkáň, lymfomy obvykle vznikají v terénu invazivní lymfoidní infiltrace při chronickém zánětu infekční či autoimunitní etiologie (např. *helikobakterová chronická gastritida* či *Hashimotova tyreoiditida*)
- Řada typů lymfomů se může prezentovat dvěma i více způsoby (např. tzv. *Sézaryho syndrom* – vzácný kožní T lymfom s přímým vyplavováním nádorových buněk do krve)
- Primárně uzlinové či extranodální lymfomy často infiltrují kostní dřeň, postižení dřeně může být spojeno s následnou výraznou přítomností nádorových buněk v periferní krvi = **leukemizací** lymfomu
- Některé lymfomy (typicky uzlinového původu) se vzácněji mohou zastihnout jako čistě leukemický proces bez lymfadenopatie (např. lymfom z buněk píštěle)

Typing, staging, grading

- ***Staging*** – nepoužívá se TNM systém
    - Byl vytvořen systém vycházející z počtu postižených lymfoidních či extranodálních oblastí :
        - *1. stádium* – postižení jedné uzliny, resp. skupiny uzlin, či jednoho extranodálního orgánu
        - *2. stádium* – postižení dvou a více oblastí na téže straně bránice

        - *3. stádium* – postižení více oblastí na obou stranách bránice
        - *4. stádium* – diseminovaný nádor s postižením jater, kostní dřeně, plic apod.
    - Onemocnění **limitované** (*1. a 2. stádium*) a **pokročilé** (*3. a 4. stádium*)
    - Ke klinickému stádiu se uvádí (ne)přítomnost systémových příznaků – tzv. **B symptomů** (horečka, noční pocení, úbytek hmotnosti)

- ***Grading*** – jednotlivé typy lymfomů definuje samostatně jako nozologické jednotky s unikátními vlastnostmi, od nichž se odvíjí i terapeutický přístup specifický pro jednotlivé nádory
    - Lze lymfomy rozdělit *podle chování* :
        - **Indolentní** lymfomy (*low grade*)
        - **Agresivní** lymfomy (*high grade*)

Indolentní lymfomy
- Tvořeny *menšími buňkami*, přestože příměs větších elementů (např. *centroblastů*) je někdy výrazná
- Mitotická aktivita a stupeň proliferace jsou obvykle *nižší*, velká část nádorových buněk je v klidové (G0) fázi cyklu
- Pokud není podána léčba, onemocnění může probíhat relativně dlouho (roky)
- Pokud je lymfom adekvátně léčen, průběh onemocnění je charakterizován *opakovanými remisemi* (období bez příznaků onemocnění) a *relapsy* (znovuobjevení nádoru)
- Terminální fáze může být spojena s **transformací** do **agresivního lymfomu** (nejčastěji do *difúzního velkobuněčného B lymfomu*)
- Obvykle se nedá zcela vyléčit (terapie však významně prodlužuje dobu přežití)
- Zástupci :
    - **Folikulární lymfom**
    - **Lymfom z marginální zóny**
    - **Malobuněčný B lymfom**
    - **Lymfom z buněk pláště** – agresivní průběh

Agresivní lymfomy
- Tvořeny *velkými buňkami* obecně zvanými **blasty** (centroblasty, imunoblasty)
    - ! nelze srovnávat s prekurzorovými bň.
    - = zralé periferní buňky s *vysokou proliferační aktivitou*
- Neléčený agresivní lymfom zahubí pacienta v řádů týdnů až měsíců
- Silně proliferující buněčná populace je mnohem zranitelnější -> ve vysokém procentu případů se mohou zcela vyléčit
- Zástupci :
    - **Difúzní velkobuněčný B lymfom**
    - **Burkittův lymfom**
    - **Periferní T lymfom**

Hematoonkologická diagnostika :
- V hematologii hraje mnohem větší roli *cytologické vyšetření*
- *Cytologická vyšetření* provádí hematologové specializovaní na morfologii, *histologická vyšetření* provádí patologové
- **Diagnostika nádorů krve a kostní dřeně** :
    - Základem hematologického vyšetření je *krevní obraz* a *diferenciální rozpočet* (zastoupení jednotlivých krevních elementů v periferní krvi)
    - Dalším krokem je *cytologické a cytochemické vyšetření* nátěrů z periferní krve a z aspirátu kostní dřeně (získáno sternální punkcí)
    - Imunofenotypizace krevních buněk pomocí *průtokové cytometrie*
    - V indikovaných případech se metody doplňují *cytogenetickým a molekulárním vyšetřením* -> postačují k diagnóze velké většiny hematologických onemocnění vč. nádorů krve a kostní dřeně a ke sledování výsledků léčby (průkaz remise či nastupujícího relapsu)

- **Histologické vyšetření kostní dřeně** :
    - Provádí se na materiálu získaném *trepanobiopsií* z lopaty kosti kyčelní – menší význam, ale může přinést prognosticky významné informace nebo v případech, kdy se nedaří z různých příčin získat diagnostický materiál pro cytologické vyšetření
    - Typizace Ph-negativních chronických myeloproliferací nebo k potvrzení či vyloučení infiltrace kostní dřeně v rámci určování klinického stádia lymfomu

- **Diagnostika lymfomů** :
    - *Histologické vyšetření* má při diagnostice lymfomů hlavní roli
    - Diagnostiku usnadní další vyšetření – průtoková cytometrie, interfázická fluorescenční in situ hybridizace (iFISH), molekulární vyšetření zejm. k potvrzení klonality nádorových buněk
    - Výhodou je dostupnost nativního nefixovaného materiálu

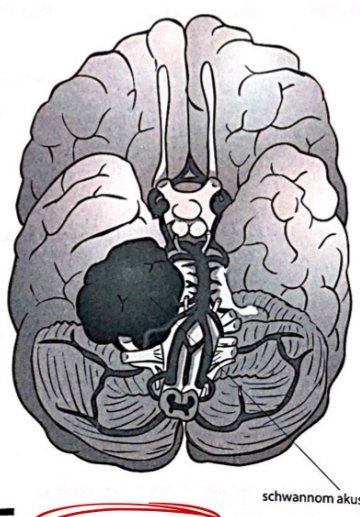
- **Histologická diagnostika lymfomů** :
    - Vychází ze základního obrazu v uzlině, ke kterému se doplňuje *imunohistochemické vyšetření* k charakterizaci nádorové populace
    - Základem je odlišení lymfoidní řady B a řady T, plazmocytární diferenciace a nezralých prekurzorových buněk
    - Určuje se míra proliferace nádorových buněk

- Diagnostika se opírá o aberantní expresi některých znaků

60. Neuroektodermální nádory

- **Neuroektoderm** = podélný pruh ektodermálního zárodečného listu
  - Je tvořen **neurální ploténkou**, která se později vchlipuje a dává vzniknout **nervové trubici**
  - Z této trubice vzniká CNS (mícha, mozek)
  - Z okrajů neurální ploténky (neurální valy) vzniká další embryonální tkáň – **neurální lišta**
  - Buňky z neurální lišty putují *dorzální trasou* skrze budoucí dermis a pronikají otvory v bazální lamině do ektodermu (epidermis), kde se diferencují v *melanocyty* kůže a vlasových folikulů
  - Dále cestují i *ventrální trasou* skrz somity, kde se diferencují do *neuronů* a *gliových buněk* spinálních a autonomních ganglií, vytváří *Schwannovy buňky, buňky mozkových obalů, buňky dřeně nadledvin, buňky enterického nervového systému*

- *Neuroektodermové nádory* představují velmi široké spektrum nádorů :
  - ***Nádory z CNS***
  - ***Nádory z melanocytů*** (pigmentové névy, melanom)
  - ***Neuroendokrinní nádory***



Obr. 16-2. Vestibulární schwannom (též neurinom či schwannom akustiku) nejdříve roste v oblasti akustického meatu a způsobuje poruchou sluchu, tinitus či poruchy rovnováhy. Později se propaguje do oblasti cerebelo-pontinního úhlu, kde utlačuje nejen V. a VII. hlavový nerv, ale také mozeček a mozkový kmen.

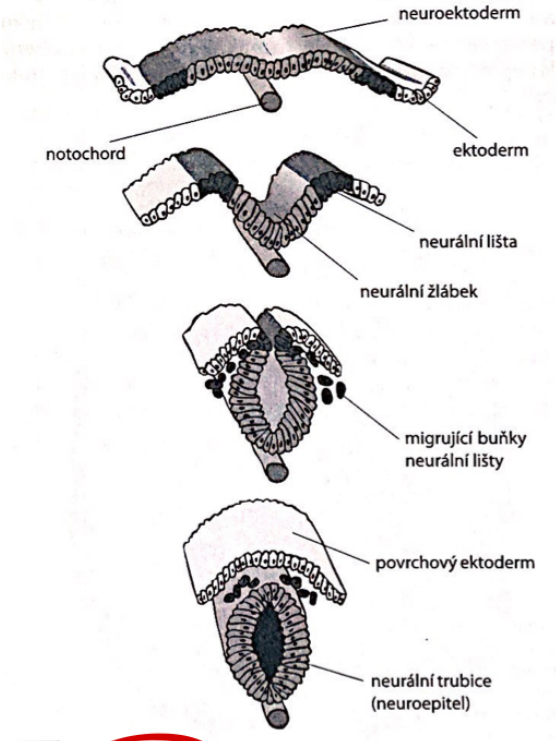
Nádory z pochvy periferního nervu

- Vznikají zejména **ze Schwannových buněk**
- Buněčné populace některých nádorů se ale účastní i *perineurální buňky* a *fibroblasty*
- **Benigní** nádory (*schwannom, neurofibrom*)
- **Maligní** nádory (*maligní nádor z pochvy periferního nervu*)
- V části případů vzniká v rámci <u>neurofibromatózy 1. a 2. typu</u> (familiární neurokutánní syndrom)

<u>Schwannom</u>

- = *neurinom*
- **Benigní** nádory dospělého věku
- Je tvořen proliferací Schwannových buněk
- Vzniká **sporadicky**
- Někdy je asociován s *neurofibromatózou 2. typu*
- <u>Nemají</u> tendenci k maligní transformaci
- Nejčastěji vzniká na **hlavových nervech** a **míšních kořenech**
  - Objevit se může na libovolném periferním nervu
  - Příznaky jsou způsobeny kompresí postiženého nervu nebo útlakem okolních struktur

- **Vestibulární schwannom** (*neurinom akustiku*)
  - Patří mezi nejčastější schwannomy
  - Většinou vychází z vestibulární porce akustického nervu
  - Nejdříve pomalu roste ve vnitřních sluchovém kanálu nebo *v oblasti akustického meatu*
    - Projevuje se unilaterální poruchou sluchu, tinitem či poruchami rovnováhy
  - Později se nádor propaguje do dutiny lební do *oblasti cerebelo-pontinního úhlu*, kde **utlačuje V. a VII. hlavový nerv**, ale také **mozeček** a **mozkový kmen**
    - Závažnější <u>komplikace</u> – rozvoj **hydrocefalu**, **nitrolební hypertenze**
  - *Unilaterální schwannomy akustiku* – sporadické, nejsou sdruženy s neurofibromatózou
  - *Bilaterální schwannomy akustiku* – definující znak neurofibromatózy 2. typu



Obr. 16-1. Neurulace. Neuroektoderm je tvořen neurální ploténkou, která se vchlipuje a dává tak vzniknout *nervové trubici* – z té vzniká centrální nervová soustava. Z okrajů neurální ploténky vzniká ještě další embryonální orgán – *neurální lišta*. Buňky z neurální lišty putují ventro-laterálním směrem a diferencují se do řady buněčných typů (např. melanocyty, buňky spinálních a autonomních ganglií, Schwannovy buňky nebo buňky mozkových obalů).

- **Spinální schwannom**
  - Míšní schwannomy rostou intradurálně extramedulárně
  - Nejčastěji vznikají **na zadních (senzitivních) míšních kořenech**
  - Projevy – kořenové bolesti, příznaky z komprese míchy

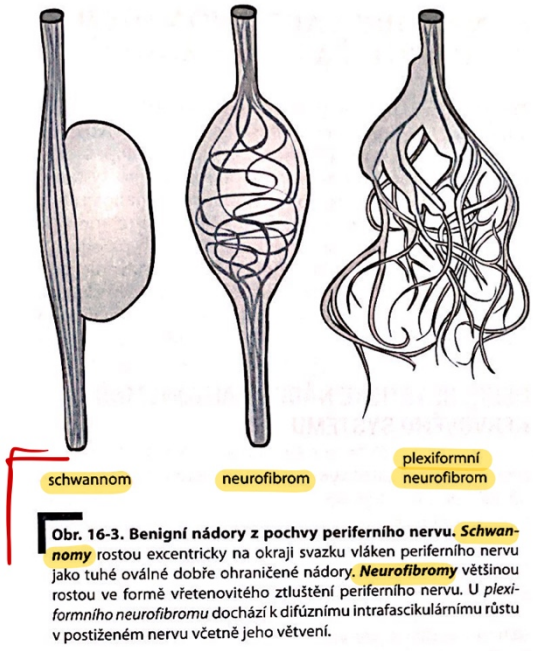
- **Periferní schwannomy**
  - Vznikají na **periferních nervech hlavy a krku** nebo **končetin**

- Makroskopicky :
  - Tuhé, oválné dobře ohraničené nádory
  - Na řezu šedobílé barvy
  - Schwannomy rostou na rozdíl od neurofibromů excentricky na okraji svazku vláken periferního nervu (umožňuje resekci nádoru bez poškození postiženého nervu)
- Mikroskopicky :
  - Proliferace Schwannových buněk
  - Většinou lze v nádoru zastihnout směs dvou morfologických obrazů :

    1) **Antoni A**
       - Proliferace z *vřetenitých Schwannových buněk* s eozinofilní cytoplazmou, které mají tendenci k tvorbě rytmických struktur
       - Jednak tzv. *sešikování jader* (hustě nakupená jádra nacházejí v jedné rovině – v šiku)
       - Jednak tzv. *Verocayova tělíska* (palisádovité nahromadění nádorových bň. do útvaru s centrální bezjadernou zónou tvořenou pouze buněčnými výběžky)

    2) **Antoni B**
       - Vřetenité nebo hvězdicovité buňky řídce uspořádané v myxoidním stromatu

  - V centru schwannomů často dochází k různým degenerativním změnám – ***prokrvení, jizvení*** a k ***hyalinizaci cév***
    - Bývají přítomny pěnité makrofágy nebo vzniká pseudocystická přeměna = *starý schwannom*
  - Vzhledem ke společné neuroektodermální linii mají některé schwannomy schopnost produkovat **melanin** (mleanotické schwannomy)



Obr. 16-3. Benigní nádory z pochvy periferního nervu. ***Schwannomy*** rostou excentricky na okraji svazku vláken periferního nervu jako tuhé oválné dobře ohraničené nádory. ***Neurofibromy*** většinou rostou ve formě vřetenovitého ztluštění periferního nervu. U *plexiformního neurofibromu* dochází k difúznímu intrafascikulárnímu růstu v postiženém nervu včetně jeho větvení.

Neurofibrom

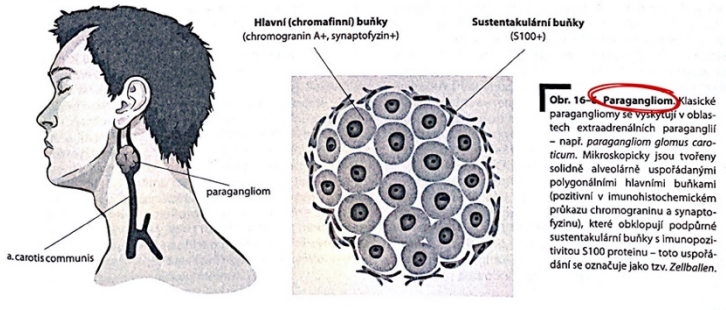
- Většinou roste ve formě *fuziformního ztluštění periferního nervu* (znemožňuje resekci bez poškození postiženého nervu)
- Neurofibrom je na rozdíl od schwannomu tvořen smíšenou proliferací *Schwannových buněk, perineurálních buněk* a *fibroblastů* (nádorovými buňkami jsou Schwannovy buňky)
- Mnohočetné neurofibromy mohou být asociovány s neurofibromatózou 1. typu
- Mají tendenci k **maligní transformaci**
- Mohou vznikat u dětí i dospělých
- Nejčastěji postihují **drobné kožní nervy** za vzniku podkožních nádorů, ale mohou postihnout i **větší nervy** včetně **nervových plexů**
- Mohou vznikat **ve stěně viscerálních orgánů** (např. v GIT) nebo v **retroperitoneu**
- Neurofibromy jsou většinou *ohraničená* (neopouzdřená) ložiska v podkoží nebo vytvářejí na větších nervech ložiska fuziformního rozšíření
- 2 základní varianty :

  1) **Kožní** neurofibrom
     - = tzv. *difúzní neurofibrom*
     - Drobný ohraničený měkký tumorek **v dermis nebo podkoží** (někdy pendulující útvar)
     - Tvořen proliferací zvlněných vřetenitých buněk s různým množstvím kolagenu v intersticiu
     - Stroma nádorů bývá myxoidně změněné
     - Většina nemá asociaci s neurofibromatózou
       - U pacientů s neurofibromatózou 1. typu se neurofibromy vyskytují mnohotně, bývají větší a mohou časem malignizovat do maligního nádoru z pochvy periferního nervu (MPNST)

  2) **Plexiformní** neurofibrom
     - Dochází k *difúznímu intrafascikulárnímu růstu* neurofibromu v postiženém nervu vč. jeho větvení, čímž dochází k výraznému rozšíření těchto větvících se vláken za vzniku tlustých svazků bělavého nádoru
     - Mohou vznikat **kdekoliv** (nejčastěji v měkkých tkáních zejm. končetin)
     - Diagnostický pro **neurofibromatózu 1. typu**

Maligní nádor z pochvy periferního nervu

- = **MPNST**
- Nízce diferencovaný high grade vřetenobuněčný nádor s lokálně **agresivním chováním**
- Potenciál k **metastazování** (zejména do plic)
- Může vznikat v každé věkové kategorii
- Nevzniká maligní transformací schwannomů
  - Mohou vznikat buď *de novo* nebo *maligní transformací neurofibromu* (nejčastěji plexiformního)



Obr. 16-5 Paragangliom. Klasické paragangliomy se vyskytují v oblastech extraadrenálních paraganglií – např. *paragangliom glomus caroticum*. Mikroskopicky jsou tvořeny solidně alveolárně uspořádanými polygonálními hlavními buňkami (pozitivní v imunohistochemickém průkazu chromogranin a synaptofyzinu), které obklopují podpůrné sustentakulární buňky s imunopozitivitou S100 proteinu – toto uspořádání se označuje jako tzv. *Zellballen*.

- Mohou se rozvinout jako *sekundární nádor* u pacientů po terapeutickém ozařování pro jiný nádor
- Více než 50% vzniká u pacientů s **neurofibromatózou 1. typu**
- **Prognóza** je velmi **nepříznivá**
- *V časných fázích* – neohraničené vřetenité ztluštění postiženého nervu
- *V pozdějších stádiích* – infiltrativní růst v měkkých tkáních nebo orgánech makroskopicky neodlišitelný od sarkomů
- V MPNST lze občas sledovat různé divergentní změny :
    - Např. **produkce melaninu** (melanotický MPNST)
    - **Epiteloidní morfologie** (epiteloidní MPNST)
    - Oblasti s **heterogenní diferenciací** (nejčastěji rhabdomyoblastickou – maligní tritonský nádor)

Do skupiny nádorů z pochvy periferního nervu se také řadí vzácné :

- *Perineuriom* (vč. maligní formy)
- *Neurothekom* (myxom pochvy periferního nervu)
- *Nádor z granulárních buněk*
- Mohou se vyskytnut v mnoha lokalizacích – v kůži i ve viscerálních orgánech

Nádory z autonomních ganglií a paraganglií

- Buňky neurální lišty se v období vývoje nejprve diferencují v sympatogonie, z nichž postupně vznikají buď **neuroblasty** ANS (diferencují se v neurony sympatických ganglií) nebo **feochromocytoblasty** (diferencují se v chromafinní buňky dřeně nadledvin a extraadrenálních paraganglií produkující katecholaminy)
- Podle toho rozeznáváme mezi nádory z ANS 2 skupiny nádorů :
    - *Neuroblastické nádory*
    - *Nádory z chromafinních buněk* (paragangliomy)

Neuroblastické nádory ANS

- Nezralý maligní nádor – **neuroblastom**
- Nádor s intermediárním chováním – **ganglioneuroblastom** (obsahuje zralou i nezralou komponentu)
- Benigní nádor – **ganglioneurom** (tvořen zralými komponentami ganglií – gangliovými bň. – neurony a Schwannovými buňkami)
- Mohou se objevit v oblastech, kde se neuroblastické deriváty neurální lišty vyskytují :
    - **Ve dřeni nadledvin**
    - **Extraadrenálně v retro**peritoneu
    - **V zadním mediastinu**

- Neuroblastom
    - Nejčastěji lokalizovaný **ve dřeni nadledvin**, může vzniknout i **v retroperitoneu** či **mediastinu**
    - Patří mezi nejčastější maligní extrakardiální solidní nádory dětského věku
    - **Nádor** z „**malých modrých kulatých buněk**“ („*small round blue cell tumor*“)
        - Je tvořen proliferací drobných nezralých neuroblastů, které místy vytvářejí Homer-Wrightovy rozety kolem výběžků charakteru neuritů (tzv. *neurogenní vláknění*)
    - Nádor s výraznou variabilitou klinického chování
        - Většina se chová jako **maligní metastazující nádor**
        - Existují i případy spontánního vyzrávání do ganglioneuromu a dokonce případy spontánní regrese
    - Může metastazovat **hematogenní i lymfatickou cestou**
        - V novorozeneckém a kojeneckém věku – metastázy *v játrech, kostech a lymfatických uzlinách*
    - Pokud obsahuje i zralou komponentu = **ganglioneuroblastom**

- Ganglioneurom
    - **Benigní** nádor diagnostikovaný převážně u dospělých pacientů
    - Tuhý, ohraničený
    - Nejčastěji lokalizovaný **v mediastinu** nebo **retroperitoneu**
    - Tvoří ho směs zralých gangliových buněk a podpůrných Schwannových buněk

Paragangliomy a feochromocytom

- Deriváty neurální lišty – ***feochromocytoblasty*** – jsou postgangliové neurony ANS produkující katecholaminy
- Diferencují se dále :
    - A) do **chromafinních bň. dřeně nadledvin**
    - B) do **extraadrenálních chromafinních bň.**, které vytvářejí základ paraganglií
        - Paraganglia jsou přidružena *sympatickým gangliím* a *pletením* nebo k *parasympatickým nervům*

        - Vyskytují se v řadě lokalizací (*glomus caroticum, glomus jugulotympanicum, aortopulmonáln paraganglia, Zuckerkandlův orgán* (paraganglion břišní aorty) – regulační funkce, chemoreceptory)
- **Feochromocyty** (*hlavní buňky*) obsahují granula s *katecholaminy*
    - Jsou uspořádány do funkčních celků s *podpůrnými buňkami* (**sustentakulární buňky**), které mají mnoho společných vlastností se Schwannovými buňkami
    - Nádory s touto diferenciací (**paragangliomy**) napodobují fyziologickou strukturu těchto tkání
    - Jsou tvořeny solidně alveolárně uspořádanými polygonálními hlavními buňkami, které obklopují podpůrné sustentakulární buňky s imunopozitivitou S100 proteinu – uspořádání tzv. *Zellballen*
- Paragangliom se může vyskytovat ve dřeni nadledvin = **feochromocytom**
- V oblastech extraadrenálních paraganglií = **paragangliomy** (např. *paragangliom glomus caroticum* – též tumor glomus caroticum, *paragangliom glomus jugulotympanicum* – též chemodektom, *paragangliom aortopulmonálních paraganglií*)

- Nádory **nejistého biologického chování**
    - Většinou jsou ohraničené a benigní
    - Existují i vzácné maligní formy s metastatickým potenciálem
    - Mohou ohrozit pacienta produkcí **katecholaminů** za vzniku těžké arteriální hypertenze (až hypertenzní krize)
        - Metabolity katecholaminů jsou detekovatelné ve zvýšené míře v moči (VMA – kys. vanilmandlová, HVA – kys. homovanilová)

61. Germinální nádory

- Heterogenní skupina nádorů vycházejících z **totipotentních zárodečných pohlavních buněk**
    - Z totipotentních buněk se diferencují buňky *somatické* i *extrasomatické* (žloutkový váček, placenta)
- Vyskytují se zejména **v gonádách** (*ve varleti a ovariu*), mohou vznikat i primárně **extragonadálně** v oblasti *tzv. střední čáry* (sakrokokcygeální oblast, retroperitoneum, mediastinum, epifýza)
- Vyskytují se **u obou pohlaví**
- Až na výjimky spadají mezi **nádory mladého dospělého** a **dětského věku**
- Často jsou ***maligní***
    - Některé (např. choriokarcinom) patří k vůbec nejagresivnějším lidským nádorům
- Prognóza poměrně dobrá (vysoká senzitivita na radioterapii a chemoterapii)

Klasifikace :

- Z hlediska *histogeneze* :
    - Nádory typu **seminomu**
    - **Neseminomové** germinální nádory
- Z pohledu *zastoupení jednotlivých typů* :
    - **Čisté** germinální nádory (přítomna jedna nádorová komponenta – např. *seminom*)
    - **Smíšené** germinální nádory (dvě i více neseminomových komponent/ kombinace seminomu s jednou či více neseminomovými složkami)
        - Např. nezralý teratom s embryonálním karcinomem, seminom s komponentou embryonálního karcinomu
    - Toto dělení má význam z důvodu rozdílného biologického chování, způsobu léčby, resp. terapeutické odpovědi, prognózy

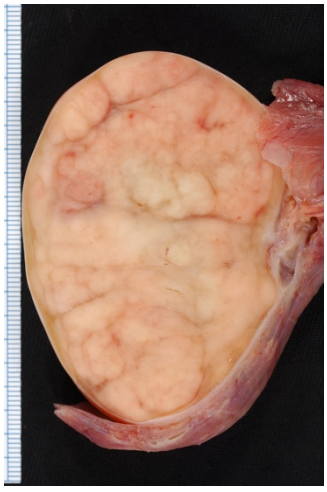
- Prekurzorová léze = **germinální neoplázie in situ** (GCNIS = *germ cell neoplasia in situ*)
    - Neinvazivní proliferace nádorových buněk připomínajících gonocyty
    - Byla identifikovaná ve varleti
    - GCNIS může být nalezena v dysgenetických gonádách, u pacientů se syndromem necitlivosti na androgeny (testikulární feminizace) a kryptorchismem
        - U těchto pacientů je doporučeno profylaktické odstranění gonád

<u>Sérové markery</u>

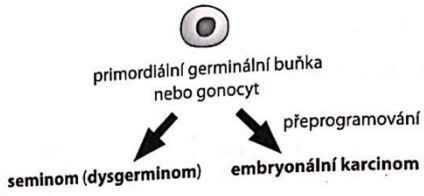
- *Neseminomové nádory* bývají často provázeny zvýšenými hladinami proteinů hormonální nebo enzymatické povahy
- Mohou být zodpovědné za některé klinické příznaky (např. *pseudopubertas praecox* atd.)
- Nejsilnější asociace – choriokarcinom + beta-podjednotka lidského choriového gonadotropinu (**β-hCG**) a nádoru ze žloutkového váčku + alfa-fetoprotein (**AFP**)

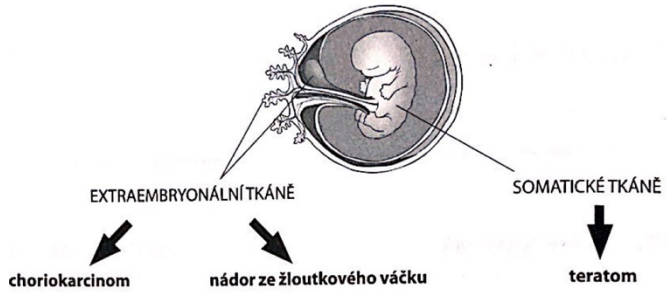
Seminomové nádory

- **Seminom** = maligní tumor vycházející z primordiálních germinálních buněk (gonocytů)
- Extragonadální výskyt/ v ovariu = **dysgerminom**
- Výskyt v CNS (nejčastěji oblast epifýzy) = **germinom**
- <u>Metastazování</u> :
    - Seminom metastazuje nejprve do **retroperitoneálních**, posléze do **mediastinálních** a **krčních lymfatických uzlin**
    - Může zakládat i viscerální (**plíce, játra**) a kostní metastázy
- <u>Klinické příznaky</u> :
    - Odvíjejí se od místa vzniku (varle – hmatatelné zduření, někdy bolestivé, ovarium – abdominální rezistence, bolest)
    - Malá část bývá doprovázena paraneoplastickým syndromem (hyperkalcémie, polycytémie aj.)
    - U pokročilého onemocnění – zvýšená hladina LDH (zvýšený rozpad nádorových buněk)
- <u>Makroskopicky</u> :
    - Solidní měkká masa šedožluté barvy, někdy druhotně cysticky změněná (nekrózy, hemoragie)
- Prognóza je dobrá – díky citlivosti na radioterapii a cytostatika
    - Nepříznivé prognostické faktory :
        - Plicní metastázy
        - Věk nad 40 let



- Řadíme sem :
  - *Embryonální karcinom*
  - *Choriokarcinom*
  - *Nádor ze žloutkového váčku*
  - *Teratom*
- Buňky embryonálního karcinomu představují **pluripotentní kmenové buňky** neseminomových nádorů
  - Jsou schopné se diferencovat v nádory z **extraemrbyonálních tkání** (*nádor ze žloutkového váčku, choriokarcinom*) a nádory se **somatickou** diferenciací (*teratomy*)





<u>Embryonální karcinom</u>

- *Maligní* nádor z buněk podobných embryonálním kmenovým buňkám
- Klinické symptomy jsou shodné jako u seminomu či jiných germinálních tumorů
  - Někdy může imitovat torzi semenného provazce
  - U žen – poruchy menstruačního cyklu, *pseudopubertas praecox*
  - Případně symptomy spojené s metastázemi (hl. retroperitoneálními)
- <u>Makroskopicky</u> :
  - Nerozlišitelný od seminomu
  - Mohou být rozsáhlejší nekrózy a hemoragie
- Prognóza závisí na stádiu nádorového onemocnění a na proporci zastoupené komponenty embryonálního karcinomu
  - Čistá forma – *agresivnější* než ve formě komponenty smíšených germinálních nádorů

<u>Nádor ze žloutkového váčku</u>

- Napodobuje extraembryonální struktury jako jsou žloutkový váček, alantois a extraembryonální mezenchym
- Častěji nádor *smíšený*
- V některých případech jsou přítomny intracytoplazmatické a extracytoplazmatické hyalinní PAS pozitivní globule odpovídající depozitům **AFP** (lze detekovat ve zvýšených hladinách v séru)
- <u>Makroskopicky</u> :
  - Nerozlišitelný od ostatních germinálních nádorů
- Prognóza velmi dobrá

<u>Choriokarcinom</u>

- Nádor z **trofoblastu**
- Z germinálních nádorů je **nejagresivnější** s tendencí k **časné hematogenní diseminaci** a hemoragickým komplikacím !
  - Nádor metastazuje zejm. **do plic**, dále do *jater*, *GIT, mozku, sleziny* a *nadledvin*
  - Agresivní jsou především čisté formy
- Podoba **gestační** – v rámci gestační trofoblastické nemoci
  - Vyskytuje se pouze v *čisté podobě*
- Podoba **nongestační** – mimo souvislost s těhotenstvím u ženského i mužského pohlaví
  - V čisté podobě je vzácný
  - Raritně vzniká v CNS
  - Častěji jej nacházíme v gonádách jako *smíšený* germinální nádor
  - Mají horší prognózu než gestační formy

- Je spojen se zvýšenými hladinami **β-hCG**
  - Extrémně vysoké hodnoty -> *gynekomastie*, *tyreotoxikóza* (je strukturálně podobný LSH a tyreotropinu)
  - U žen – vaginální krvácení, předčasná puberta, imituje extrauterinní graviditu
- Tzv. **choriokarcinomový syndrom**
  - Krvácivé projevy rychle progredujících multiorgánových hemoragických metastáz doprovázených vysokými hladinami **β-hCG**
- <u>Makroskopicky</u> :
  - Charakteristický svým **hemoragickým vzhledem**
  - Nádor z buněk podobných cytotrofoblastu intermediálnímu trofoblastu, syncytiotrofoblastu

Teratom

- Nádory se **somatickou diferenciací**, složené z místně nepříslušných tkání derivovaných z jednoho nebo více **zárodečných listů**
- Většinou se vyskytují **v gonádách**, ale mohou vzniknout i **extragonadálně** (nejčastěji v *sakrokokcygeální oblasti, mediastinu, retroperitoneu, v mozku* i jinde)
- Makroskopicky :
    - Solidní nebo cystické struktury
- Zastoupené tkáně mohou být histologicky zralé (*zralý* teratom) nebo mohou vykazovat různý stupeň nezralosti (*nezralý* teratom)
- Mohou se manifestovat **v kterémkoliv věku**
- Biologická povaha je rozdílná – závisí na místě vzniku, na přítomnosti zralé/nezralé komponenty a věku

Klasifikace teratomů :

- Z hlediska *zralosti* zastoupených tkání
    - **Zralé** teratomy
        - Obsahují histologicky zralé tkáně, bývají chaoticky uspořádané
    - **Nezralé** teratomy
        - Jedna nebo více komponent s různým stupněm nezralosti
        - Nezralou složku tvoří nejčastěji neuroektodermální tkáň, která může v případě maligního chování nádoru metastazovat
    - Má zásadní význam u **ovariálních teratomů**
        - Biologické chování nádoru se odvíjí od histologické stavby (ne od věku pacientky)
        - *Zralý* teratom ovaria – **benigní**
        - *Nezralý* teratom ovaria – **maligní**
    - U testikulárních teratomů má zralost nádoru malý význam

- Z hlediska výskytu vzhledem k *věku*
    - **Prepubertální** teratomy
    - **Postpubertální** teratomy
    - Význam především u **testikulárních teratomů**
        - *Prepubertální* testikulární teratom – **benigní** (s výjimkou karcinoidu – metastatický potenciál)
        - *Postpubertální* testikulární teratom – **maligní**
    - U ovariálních teratomů není z hlediska prognózy věk podstatný

- Z hlediska zastoupení *tkáňových komponent*
    - Teratomy z jednoho = **monodermální** (monofázické)
        - Z tkání jednoho histologického typu
        - *Dermoidní cysta* (cystický tumir obsahující tkáně kůže, vč. adnex)
        - *Epidermoidní cysta* (unilokulární cysta vystlaná zralým rohovějícím dlaždicovým epitelem bez kožních adnex)
        - *Struma ovarii* (nádor z tyroideálního parenchymu benigního vzhledu)
        - *Ovariální karcinoid* – nádor podobný svým protějškům v respiračním traktu či GIT
    - Nebo více zárodečných listů = **bidermální** (bifázické), **tridermální** (trifázické)
        - Tkáně ze dvou nebo více zárodečných listů - kůže s andexy (vč. ekrinních, apokrinních a mazových žlázek a vlasů), měkké tkáně (hl. svalovina, tukové a kolagenní vazivo), kost, chrupavka, epitely, tkáň mozková, zub
        - V extrémních případech může připomínat malformovaný plod

    - **Teratom se somatickým typem malignity**
        - Z některé ze zastoupených komponent se vyvine maligní „nongerminální“ nádor (např. dlaždicobuněčný karcinom, folikulární nebo papilární karcinom ŠŽ ve struma ovarii atd.)
        - Prognóza se odvíjí os charakteru somatické malignity a přítomnosti metastáz

- Z hlediska *lokalizace* jejich výskytu
    - Primárně **gonadální** teratomy
        - Testikulární a ovariální teratomy
    - Primárně **extragonadální** teratomy
        - VŽDY musí být vyloučena možnost metastázy primárně gonadální formy
        - Obvykle tridermální teratomy, často cystické, epidermoidní cysty
        - Většinou se manifestují v dětském a mladém dospělém věku

62. Smíšené nádory

- = nádorové proliferace buněk více histogenetických typů
- Jsou tvořeny dvěma nebo několika **tkáňovými komponentami** identické nebo odlišné **histogenetické linie** a identické nebo rozdílné **biologické povahy**
- Nádory obsahují tkáně odvoditelné od struktur v místě vzniku
- Vznikají na podkladě nádorové transformace kambiální buňky, která má schopnost diferenciace ve více směrech

1) **Smíšené mezenchymové nádory**
   - Kombinace dvou nebo více **benigních mezenchymových** nádorů (např. *angiofibrom* či *angioleiomyolipom*)
   - Při zastoupení většího počtu mezenchymových nádorových složek = **benigní mezenchymom**
   - Více typů *maligních mezenchymových* nádorových složek = **maligní mezenchymomy**
   - Pokud je nádor tvořen konkrétní diferencovanou *maligní mezenchymovou* složkou a zároveň obsahuje *nediferencovanou mezenchymovou* komponentu = ***dediferencovaný sarkom*** (např. *dediferencovaný chondrosarkom, dediferencovaný osteosarkom, dediferencovaný liposarkom* atd.)
   - V případě kombinací smíšených mezenchymových nádorů lze předpokládat, že různé nádorové mezenchymové komponenty z jedné kmenové buňky, která se divergentně diferencovala (teorie kombinace)

2) **Smíšené mezenchymové/epitelové nádory**
   - Současně obsahují **mezenchymovou** a **epitelovou složku** (jsou možné různé kombinace)
   - Nádory s *oběma benigními* komponentami = **adenofibromy**
   - Kombinace *adenomu* s *maligní mezenchymovou* složkou = **adenosarkom**
   - V případě opačných biologických vlastností (*benigní*) = **karcinofibrom**
   - U nádorů, ve kterých se kombinuj a navzájem prolínají *obě maligní* složky = **karcinosarkomy**
     - Dvě odlišná komponenta, která jsou v kolizním vzájemném stavu (teorie kolize)
   - Četnější jsou **metaplastické karcinomy**
     - Předpokládá se, že došlo ke konverzi karcinomové složky během vývoje nádoru ve složku s rysy sarkomu (teorie konverze)
     - Jedná se o populaci monoklonálních nádorových buněk stejného imunofenotypu, ale různé histologické struktury
     - Terapie by měla být shodná s léčbou karcinomů (předpokládá se nižší malignita sarkomové složky)

3) **Smíšené maligní epitelové nádory**
   - Nádory tvořené **dvěma rozdílnými typy epitelu**
   - Jsou-li oba typy *maligní* (tj. nádor obsahuje současně složku *dlaždicového* i *žlázového* karcinomu) = **adenoskvamózní karcinom**
   - Adenokarcinomy se známkami *dlaždicové metaplazie v nádorových žlázkách* = **adenoakantomy**
   - V případě smíšených ovariálních karcinomů lze někdy v jednom nádoru pozorovat i více epitelových struktur (serózní, mucinózní, endometriální, světlobuněčný a Brennerův nádorový epitel)

4) **Smíšené germinální nádory gonád**
   - Jsou tvořeny dvěma i více histologickými typy **germinálních nádorů** zastoupených v různém poměru a v různých kombinacích (např. *seminom, choriokarcinom a teratom* v jednom nádoru)

WikiSkripta :

1) Epiteliální smíšené nádory
   - *Benigní* :
     1) **Myoepitheliom**
        - Smíšený nádor potních a slinných žláz
        - Častý je v mléčné žláze
        - 2 typy buněk: vývodové epitelie (cytokeratiny) a periferní myoepitelie (kontraktilní fibrily v plazmě)
     2) **Adenolymfom** (*Whartinův nádor, cystadenoma lymphomatosum papillare*)
        - Cysty vystlané 2 vrstvami epitelu, které mají onkocytárně změněné eozinofilní buňky s jádry apikálně a sekreční buňky s jádry bazálně
        - Ve stromatu je lymfatická tkáň (B-lymfocyty bez znaků nádorové proliferace)
     3) **Benigní thymom**
        - Původní retikulární epitel thymu se diferencuje k epidermoidnímu typu (kortikální varianta) nebo vřetenobuněčným směrem (medulární varianta)
        - Ve stromatu je rovněž množství nenárovocých lymfocytů (T-lymfocyty)

   - *Maligní* :
   - 1) **Adenoskvamózní karcinom**
        - Složka žlázová (tubulární) a povrchového epitelu (spinocelulární), obě znaky maligní
        - Vyskytuje se ve všech sliznicích

- Je vzácný
- Je třeba odlišit *adenoakanthom* (maligní je pouze složka žlázová, dlaždicová složka vzniká metaplazií)

- 2) **Mukoepidermoidní karcinom**
  - Složka epiteliální (spinocelulární) a žlázová (hlenotvorná)
  - Ve slinných žlázách
- 3) **Smíšené ovariální karcinomy**
  - Více epitelových struktur – serózní, mucinózní, endometriální, světlobuněčný a Brennerův nádorový epitel

2) <u>Mezenchymové smíšené nádory</u>

- *Benigní* (souborně **benigní mesechymom**) :
  - Vyskytují se jako vyslovené hemarcie v parenchymových orgánech (angiolipom, angiomyolipom v ledvině) a v měkkých tkáních (fibrózní hamartom)

- *Maligní* (**maligní mesenchymom**) :
  - Vzácný nádor měkkých tkání starších lidí
  - Obsahuje především diferenciaci fibrosarkomovou, dále chrupavčitou, rhabdomyosarkomovou a liposarkomovou

3) <u>Mezenchymoepitelové smíšené nádory</u>

- *Benigní* :

  1) **Fibroadenom**
     - Opouzdřený nádor mléčné žlázy (v ovariu – *adenofibrom*)
     - Složku epitelovou tvoří dvojvrstevný vývodový epitel, složku vazivovou tvoří proliferující silně buněčné vazivo s hyalinizací základní hmoty
     - Podle převahy proliferujícího epitelu nebo vaziva se rozlišuje fibroadenom perikanalikulární a intrakanalikulární

  2) **Adenomyom**
     - Ve stěně trávicí trubice

- *Maligní* :

  1) **Adenosarkom**
     - Maligní je pouze složka mezenchymová (mléčná žláza, ovarium)
     - Jsou-li maligní obě složky = *karcinosarkom*

- Zvláštní případy jsou **trifázický nefroblastom** (*Wilmsův tumor ledviny*), **pleomorfní adenom** (*myxochondroepiteliom slinných žláz*) a **bifázický mesoteliom**

Pozn.: A ještě tak trochu nezařazené neuroendokrinní nádory ….

Neuroendokrinní nádory

- Neuroendokrinní nádory představují méně časté epitelové nádory
- Jsou charakterizovány současně se vyskytující **podvojnou diferenciací** nádorových buněk
  - A) ***endokrinní*** *diferenciace* s přítomností tzv. neurosekrečních granul (střádají v sobě hormonálně aktivní působky)
  - B) ***neuronální*** *diferenciace* (znaky, které za normálních okolností exprimuje nervová tkáň)
- <u>Terminologie</u> :
  - **Neuroendokrinní nádory/neoplázie** (NEN)
  - Synonyma: **karcinoid**, karcinoidní tumor, nesidiom, nesidioblastom, neuroendokrinní tumor (NET), insulinom, gastrinom, glukagonom či VIPom
- NEN jsou dnes až na zcela vzácné výjimky hodnoceny jako **nádory maligní** (zhoubné)

<u>Lokalizace</u>

- **Trávicí trakt**
  - Přibližně 85 %
  - = tzv. **NEN gastroenteropankreatické**
  - Dělení – dle vzniku :
    - Z předního střeva = *foregut*
    - Ze středního střeva = *midgut*
    - Z distálního střeva = *hindgut*
  - Vykazují drobné rozdíly v uspořádání a spektru produkovaných působků

    - Jedny z nejčastějších malignit zejména v oblasti **tenkého střeva** a v **apendixu**
    - **Játra** (většinou nádory metastatické – tedy v dané lokalitě sekundární)
- **Dýchací systém**
    - = **plicní NEN**
    - Nachází se především v bronchiálním stromu a plicní tkáni
    - Mají spoustu společných znaků s NEN předního střeva
    - = termín *typický karcinoid* a *atypický karcinoid*
- **Močový měchýř**
- **Kůže** – označení „**karcinomy z Merkelových buněk**“
    - Málo časté
- V dalších orgánech jsou NEN méně časté

Genetika
- NEN mohou vznikat v rámci syndromů **mnohočetné endokrinní neoplázie (MEN)**
- Nález NEN je součástí pouze syndromu **MEN-1** = *Wermerův syndrom* (syndrom 3P)
    - Je způsoben mutací tumor supresorového *genu MEN1*, který kóduje protein *menin* (regulace kancerogeneze)
    - Onemocnění se projevuje jako primární hyper**p**aratyreóza (vyvolaná hyperplazií či adenomem příštítného tělíska), NEN **p**ankreatu a adenomem hypofýzy (**p**ituitary)

Morfologie
- 3 kategorie neuroendokrinních nádorů :
    - *Neuroendokrinní tumory* (NET)
    - *Neuroendokrinní karcinomy* (NEC)
    - *Smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní nádory* (MiNEN)

Neuroendokrinní tumory (NET G1-3)
- Dobře diferencované neuroendokrinní nádory
- Složené z buněk neuroendokrinně diferencovaných
- Zahrnují spektrum *nádorů různého biologického chování*
- Grade (G1-3) je definován proliferační a mitotickou aktivitou
- Jsou charakterizovány relativně pravidelnými polygonálními buňkami s měchýřkovitými jádry s jemnou chromatinovou kresbou, které vytváří solidní, trabekulární, tubulární či smíšená hnízda nádorových buněk

Neuroendokrinní karcinomy (NEC G3)
- Nízce diferencované neuroendokrinní nádory
- Vysoce *agresivní biologické chování* (high grade malignita, G3), malobuněčnou či velkobuněčnou morfologií a expresí markerů neuroendokrinní diferenciace

Smíšené neuroendokrinní-noneuroendokrinní nádory (MiNEN)
- Mají v rámci jednoho nádoru morfologicky odlišitelné úseky odpovídající *epitelovému nádoru* (většinou karcinomu, méně často adenomu) a *neuroendokrinnímu nádoru* (NET či NEC)
- Každá z komponent tumoru musí zaujímat minimálně 30 % objemu nádoru

Biologické chování a klinické projevy
- Nádory **maligní** (zhoubné)
- NEN se manifestují podobně jako karcinomy ve stejných lokalizacích
- Nemají žádný charakteristický makroskopický obraz
- *Metastazují* zpravidla do **regionálních mízních uzlin**, u nádorů z **GIT** pak i do **jater**
- Klinické příznaky (syndromy) ze zvýšené produkce některého z hormonálních působků :
    - **Karcinoidový syndrom**
        - Záchvaty zarudnutí, dermatitida, průjmy, bronchokonstrikce – vyvoláno bioaktivními působky (hlavně *serotonin*)
        - S jejich působením souvisí i vznik tzv. *karcinoidového srdce*, kde nacházíme ztluštění nástěnného i chlopenního endokardu vazivem bohatým na extracelulární kyselé mukopolysacharidy
        - Zpravidla bývají postiženy pravostranné srdeční oddíly (NEN s jaterními metastázemi)
        - Levostranné analogické postižení je vzácné

    - **Hyperinsulinismus**
        - Vyvolán nádorem z β-buněk pankreatu (*insulinomem*)
        - Epizody hypoglykémie s různě vyjádřenými poruchami vědomí

    - **Zollinger-Ellisonův syndrom**
        - Hypergastrinémie vyvolaná zpravidla gastrinomem, který vzniká obvykle v tzv. *gastrinomovém trojúhelníku* (pankreas, stěna duodena a extrahepatické žlučovody)

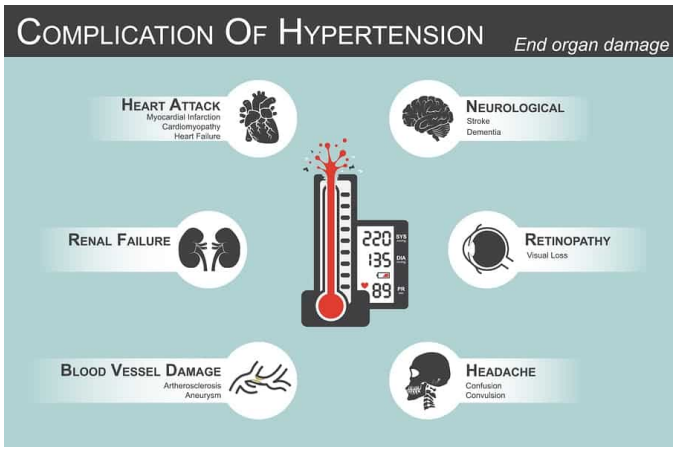
        - Manifestuje se jako mnohočetné peptické gastroduodenální vředy

- Další syndromy (z nadprodukce glukagonu, smatostatinu, vazoaktivního intestinálního peptidu – tzv. *WDHA syndrom*)

63. Systémová a plicní hypertenze

Systémová hypertenze

- **= vysoký krevní tlak v systémovém řečišti**
- Dle kritérií WHO je za hranici hypertenze považována hodnota **140/90 mm Hg**
- Jeden z nejvýznamnějších medicínských problémů vyspělého světa – více než **25% populace** (40% dospělé populace v ČR)
    - Výskyt stoupá s věkem
- Je významným **rizikovým faktorem** srdečního selhání, selhání ledvin a rozvoje aterosklerózy
    - Závažné a často život ohrožující



- **Rizikové faktory** :
    - Vlivy prostředí
        - Životní styl – obezita, příjem NaCl, alkohol, stres
    - Rasové vlivy (častěji u černochů)
    - Pohlaví (častěji u žen)
    - Kardiovaskulární rizika (věk, pohlaví, obezita, kouření atd.) – závisejí na stavu cév
    - Genetické pozadí (např. poruchy tubulárních transportérů v nefronu)

Klasifikace :

- Hypertenze *systémová*, *plicní* a nebo např. *portální*
- **Systémová** hypertenze :
    - **Primární** (esenciální) – cca 90%
    - **Sekundární** – vázaná na onemocnění dalších orgánů (hl. ledviny, nadledviny)

- **Primární (esenciální) hypertenze** – nejsme schopni určit příčinu hypertenze
    - **Multifaktoriální příčiny** – individuální genetické vlivy, vlivy prostředí, další variabilní faktory
    - Jedním z faktorů vedoucích k rozvoji hypertenze v dospělosti je nízká porodní váha a s tím spojený nižší počet nefronů u nezralých novorozenců
    - Incidence a prevalence se v populaci zvyšuje s věkem
        - Vegetariáni nemají tak významný vzestup výskytu hypertenze asociovaný s věkem – souvislost se životním stylem

- **Sekundární hypertenze**
    - Manifestuje se v nižším věku
    - Možné příčiny :
        - Onemocnění ledvin (*glomerulonefritidy, diabetická nefropatie* aj.) = **renální hypertenze**
        - Stenóza renální tepny (*ateroskleróza, fibromuskulární dysplázie stěny tepny*) = **renovaskulární hypertenze**
            - Zvýšená hladina reninu
        - **Endokrinopatie** – nadledvinové (*Cushingův syndrom, Connův syndrom, feochromocytom*), štítná žláza (*hypertyreóza*), akromegalie, těhotenství (*eklampsie*)
        - **Koarktace aorty** – hypertenze pouze na horní polovině těla

- Hypertenze **benigní**
    - 95% případů
    - Většinou je po mnoho let asymptomatická (pomalý nárůst TK), ale ohrožuje svého nositele pozdními závažnými komplikacemi
- Hypertenze **maligní**
    - 5% případů
    - Prudké výkyvy TK s extrémními hodnotami (až 240/150 mmHg)
    - Svého nositele vždy ohrožuje velmi závažnými komplikacemi (mozkové krvácení, disekce aorty)
    - 50% pacientů s tzv. benigní hypertenzí zemře na komplikace ICHS
    - Cca 30% pacientů zemře na mozkové krvácení
    - Je charakterizovaná diastolickým tlakem **nad 140 mmHg**
    - Častěji postihuje pacienty s předcházející suboptimálně léčenou nebo neléčenou hypertenzí

    - Druhou skupinou pacientů jsou lidé se sekundární příčinou hypertenze (maligní hypertenze jako projev některých chorob)
        - -> *feochromocytom*
        - -> *renální hypertenze* (např. při stenóze renální tepny, hemolyticko-uremický syndrom, sklerodermie apod.)
        - -> *autoimunitní onemocnění* s autoprotilátkami např. proti RAAS
- Vysoký TK významně zatěžuje srdce a poškozuje cévy
    - Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů *aterosklerózy*
    - Postižení mají častější projevy *ICHS, mozkové ischémie, ICHDK* a komplikace *aterosklerózy* břišní aorty vč. vzniku aneuryzmat
- Srdce na zvýšené zatížení levé komory (systémová hypertenze) reaguje kompenzatorní koncentrickou *hypertrofií* svaloviny = **cor hypertonicum**
    - Tloušťka stěny levé komory často přesahuje **20mm** a hmotnost je zvýšená na **400-600 g**
    - Koronární tepny nestačí zásobit objemnější myokard -> rozvoj ischémie + působí také ateroskleróza koronárních tepen
    - V případě překročení schopnosti srdce se adaptovat zvyšujícímu se tlaku dochází k levostrannému srdečnímu selhání – dochází k *dilataci* levé komory

Komplikace :

- Systémovou komplikací je **akcelerace aterosklerózy**
- Orgánové komplikace :
    - Nejčastěji postižené orgány – ledviny, myokard, CNS
    - Myokard – **hypertrofie levé komory, ICHS** (současně s akcelerací aterosklerózy)
    - Ledviny – **hypertenzní nefroskleróza**
        - Spolu s diabetickou nefropatií patří k nejčastějším příčinám selhání ledvin
    - CNS – **krvácení do mozku** bezprostředně ohrožuje pacienta na životě (nejčastěji do oblasti bazálních ganglií)
- Další komplikace :
    - Poškození sítnice – **hypertenzní retinopatie** s krvácením z mikroaneuryzmat
    - **Aortální disekce**

Patologie :

Arterioly

- Poškozený endotel zduří a může podlehnout apoptóze
- Zvýšený TK mezerami v nesouvislé elastice protlačí do cévní stěny plazmatické proteiny – tzv. **insudáty** (obraz *hyalinní arteriosklerózy*)
- Je-li poškození intenzivní a rychlé (maligní hypertenze), dochází k tzv. **fibrinoidní nekróze** cévní stěny arterioly
- Současně na těžké poškození endotelu tkáň reaguje vznikem trombóz s uzávěry lumin cév
- U déle trvajících stavů se vytvoří řídké vazivo, které se časem mění v cirkulárně vrstvené lamely (***hyperplastická arterioloskleróza***)
- Změny vedou ke změně struktury cévní stěny a tím k porušení její funkce, kdy jsou úseky cévní stěny nahrazeny materiálem s jinými fyzikálními vlastnostmi – není dostatečně elastický (neumožní udržovat a měnit tonus arteriol)

Arterie

- Silnostěnné cévy nedovolí průniku plazmatických proteinů do cévní stěny (proto je fibrinoidní nekróza součástí patologie arteriol a nikoliv arterií)
- Plazmatické proteiny mohou pronikat pouze do oblasti intimy, která zduří (tzv. **mukoidní prosáknutí intimy**)
- Mukoidní prosáknutí s následnou hyperplázií intimy vede ke **stenózám** cévního průsvitu -> další zvyšování TK a zhoršení poškození endotelu
- Pokud je poškození dlouhodobé nebo opakované, přetrvává poškození endotelu se ztluštěním intimy – stav, který způsobuje stenózu lumen
- Obě onemocnění se vyskytují ve stejném věku – hypertenze se považuje tedy za onemocnění, které primárně poškozuje endotel a akceleruje aterosklerózu

Kapiláry

- Tenkostěnné cévy snadno podlehnou nekróze/ ruptuře
- Současné poškození endotelu je rizikem pro vznik trombóz

Plicní hypertenze

- = **zvýšení TK v plicnici** nad hranici normy
  - Systolický tlak **> 35 mmHg**
  - Střední tlak **> 25 mmHg** (v klidu), při zátěži > 30 mmHg
  - Diastolický tlak **> 12 mmHg**
- Pro určení diagnózy jsou signifikantní hodnoty **středního tlaku v plicnici**

Etiologie :
- **Hyperkinetický typ** – u vrozených srdečních vad s levo-pravým zkratem
- **Pasivní žilní typ** – poruchy plicního žilního odtoku (mitrální stenóza, selhávání levé komory)
- **Typ spojený s hypoxémií** – onemocnění plicního parenchymu (CHOPN, plicní fibróza)
- **Hypoventilační typ** – chronická tromboembolická nemoc, snížená pohyblivost hrudníku (obezita, kyfoskolióza)
- **Idiopatická hypertenze** – nejasná příčina

Z hlediska etiologie rozlišujeme :

A) **Primární** plicní hypertenze
- Rozvíjí se bez známé příčiny (hl. mladší ženy) s postižením malých arterií (typické plexiformní léze)
- Onemocnění má **špatnou prognózu** (většinou úmrtí do 3 let na pravostranné srdeční selhání)
- KO: progredující dušnost s periferní cyanózou, bolesti na hrudi, únava

B) **Sekundární** plicní hypertenze
- Vzniká na základě jiného onemocnění
- Rozlišujeme :
  - *Prekapilární* plicní hypertenzi
  - *Postkapilární* plicní hypertenzi
  - *Hyperkinetickou* plicní hypertenzi

1) Prekapilární plicní hypertenze
- **Normální hodnoty tlaku v zaklínění** (je roven tlaku v levé síni)
- Typicky *u plicních chorob* (CHOPN, plicní fibróza, sarkoidóza, pneumokoniózy), *chronické plicní embolie*, po resekci plic, při *hypoventilaci plic*
- Dále sem patří *vaskulitidy* při systémových onemocněních pojiva

2) Postkapilární plicní hypertenze
- Bývá vždy **zvýšen tlak v zaklínění**
- Příčina je v *levostranném srdečním postižení* (levostranné srdeční selhání, mitrální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie), konstruktivní perikarditida

3) Hyperkinetická plicní hypertenze
- Podkladem bývají *levo-pravé srdeční zkraty* jako např. perzistující ductus arteriosus, defekty síňového nebo komorového septa, nebo stavy s vysokým MSV (např. hypertyreóza)

Z hlediska příčin, prognózy a terapie onemocnění (tzv. Benátská klasifikace) odlišujeme:

1) Plicní arteriální hypertenze (PAH)
- Příčina – **přestavba stěn plicních arterií**, především hypertrofie hladké svaloviny medie -> zvýšení rezistence plicních arterií -> zvýšení TK v plicním řečišti
- Tlak v zaklínění má **normální hodnoty** (do 12 mmHg)
- Bývají obvyklé velmi **vysoké hodnoty středního tlaku v plicnici** (okolo 60 mmHg)
- Špatná prognóza, farmakoterapie

2) Plicní hypertenze při onemocnění levého srdce
- *Nejčastější* typ plicní hypertenze
- Při **levostranném srdečním selhávání** se zvýšený tlak krve propaguje z levé síně do plicního řečiště
- Zpočátku je **zvýšen tlak v zaklínění** (tlak v LS) a vzniká *hypertenze postkapilární*, později dochází k **nárůstu tlaku v plicnici** – vzniká tak **kombinovaná** plicní hypertenze
  - Typicky při mitrální stenóze, levostranném srdečním selhání
- Zvyšuje mortalitu pacientů se srdečním selháváním
- Léčba – terapie srdečního selhání

3) Plicní hypertenze u respiračních chorob
- *2. nejčastější typ* plicní hypertenze
- Primární onemocnění je v plicích, nikoliv v plicním arteriálním řečišti
- Typicky jde o *prekapilární hypertenzi*

- Tlak v zaklínění je **normální**
- Typicky **CHOPN, intersticiální plicní fibróza**, **syndrom obstrukční spánkové apnoe, sarkoidóza**
- Negativní prognostický faktor zvyšující mortalitu pacientů
- Léčí se primární onemocnění plic

4) Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH)

- Stav, kdy po plicní embolii nedojde ani přes adekvátní terapii k dostatečné rekanalizaci trombů, naopak dochází k jejich reorganizaci, fibrotizaci, trvalému přichycení ke stěně arterií a možnému následnému narůstání (2-4% pacientů po plicní embolii)
- Tlak v zaklínění je **normální**
- Terapie chirurgická (odstranění trombu)

5) Plicní hypertenze z jiných příčin

- Např. sarkoidóza, histiocytóza X, lymfadenopatie a nádorová onemocnění
- Terapie kauzální

Klinické příznaky :

- Neexistují typické čistě pro plicní hypertenzi specifické symptomy (příčina pozdní diagnózy)
- Namáhavá **dušnost**
- **Únava**, rychlá unavitelnost
- **Synkopy**
- **Hemoptýza**
- **Otoky dolních končetin** (a jiné příznaky pravostranného srdečního selhávání)

- Plicní hypertenze zatěžuje pravé srdce a plicní cévy
  - Ve velkých větvích plicních arterií dochází k *akcelerované ateroskleróze*
  - V arteriolách pak dochází k *hypertrofii svaloviny* a fibróznímu ztluštění intimy – zúžení lumen
- Plicní hypertenzí zatížená pravá komory v rámci adaptace *hypertrofuje* = **cor pulmonale chronicum**
  - Toto označení se nepoužívá pro hypertrofii pravé komory vznikající u VSV a přeneseně při onemocnění levého srdce
- Po vyčerpání adapačních rezerv se hypertrofická pravá komora začne dilatovat (excentrická hypertrofie) = **cor pulmonale decompensatum**, což se manifestuje pravostranným srdečním selháním
- Při *náhle* vzniklé plicní hypertenzi (např. masivní plicní embolie) dochází k akutní *dilataci* pravé komory = **cor pulmonale acutum**

64. Degenerativní onemocnění tepen, ateroskleróza

- Shrnují se pod termín **arterioskleróza** („ztvrdnutí tepen“)
- 3 rozdílné typy postižení tepen :
  - 1) **Ateroskleróza**
  - 2) **Arteriolosklerózа** – postihuje *arterioly*, projev hypertenze
  - 3) **Monckebergova mediální skleróza**
    - Malý klinický význam
    - Ukládání vápenných solí do svaloviny (medie) arterií středního kalibru
    - Průsvit cévy se nezužuje
    - Dobře viditelné na RTG
    - Příčina choroby je neznámá
    - Nemoc je častější ve vyšším věku (nad 60 let) u diabetiků nebo u pacientů s chronickou renální insuficiencí

Ateroskleróza

- Celosvětově **nejčastější** vaskulární onemocnění
- Hlavní klinickou manifestací je **ICHS, infarkt mozku** a různé **periferní projevy** aterosklerózy (onemocnění periferních arterií)
- Je charakteristická ložisky v intimě svalových arterií = **aterosklerotické pláty (ateromy)**
- Na pohmat jsou arterie velmi tuhé (ukládání vápenných solí) a v plátech se vytvářejí ložiska kalcifikací
- Postihuje obyvatele celého světa (především ekonomicky vyspělého světa)

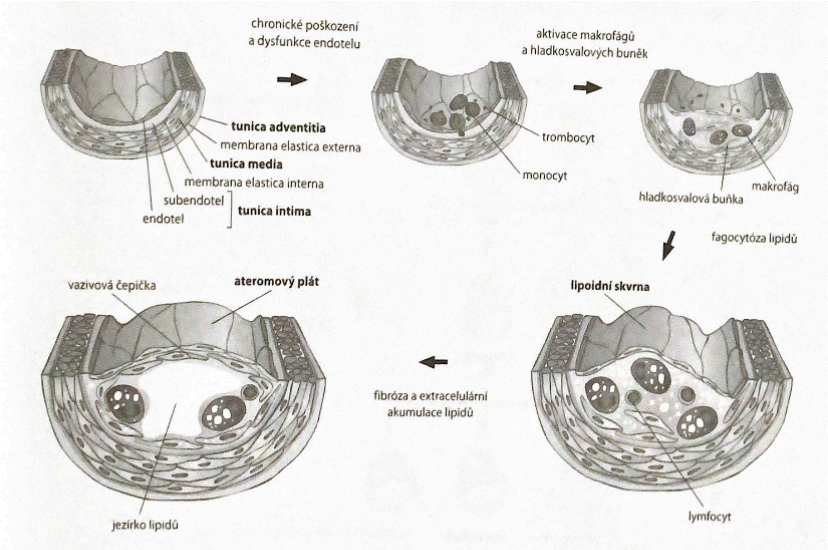
- *Rizikové faktory* : potraviny s vysokým obsahem soli, fosfátů, cukru, tuku, sedavé zaměstnání, nedostatek pohybu, nedostatek spánku
- Propojení obezity s aterosklerózou
  - Viscerální tuk produkuje *adipokiny* -> endoteliální dysfunkce a zánět, na které navazuje ateroskleróza
- Etiologie je neznámá – **multifaktoriální příčiny**
  - Individuální faktory, genetické vlivy, faktory vnějšího prostředí
  - Vlivy, které nelze změnit = **endogenní** – genetické abnormality v metabolismu tuků, rodinná anamnéza, věk, mužské pohlaví
  - Vlivy, které zle ovlivnit= **exogenní** – životní styl (hyperlipidémie, kouření, DM)
  - HYPERTENZE !!!
  - Příčinný vliv cholesterolu (je součástí ateromů)
    - Preventivní léčba používající statiny (kompetitivní inhibitory HMG-CoA reduktázy) – snižující hladiny cholesterolu
- Ateroskleróza je **zánětlivé onemocnění**
  - Zvýšené hladiny CRP (nezávislý prediktor IM i CMP a náhlé srdeční smrti)
- Představuje ekvivalent stárnutí cév
- Existují onemocnění zdánlivě nesouvisející s aterosklerózou, při kterých většina pacientů na komplikace aterosklerózy umírá
  - -> např. stavy vedoucí k selhání ledvin

Patogeneze

1) Akumulace lipoproteinů v intimě tepen
   - Průnik **LDL lipoproteinů** pod endotel a akumulace LDL v intimě arterií
   - Zachycené lipoproteiny jsou biochemicky modifikovány *proteázami* a *lipázami* -> **agregace**
   - Dalšími modifikacemi dojde k tvorbě *oxidovaných LDL*, které vyvolávají **zánětlivou odpověď**
   - Jsou zdrojem mnoha antigenním epitopů -> formace protilátek

2) Mobilizace a pronikání zánětlivých buněk
   - Dochází k expresi adhezivních molekul a díky tomu ke snadnému pronikání **monocytů** a dalších leukocytů z krve do vznikající léze v intimě cévy
   - Monocyty se diferencují v **makrofágy**
     - Makrofágy představují v ateromech hlavní buněčnou populaci

3) Vznik pěnitých buněk
   - Makrofágy pohlcují akumulované lipoproteiny a mění se na tzv. *pěnité buňky*
   - Mohou pohlcovat lipoproteiny :
     - A) díky receptorům při tzv. úklidové reakci („scavegner receptors“)
     - B) pinocytózou

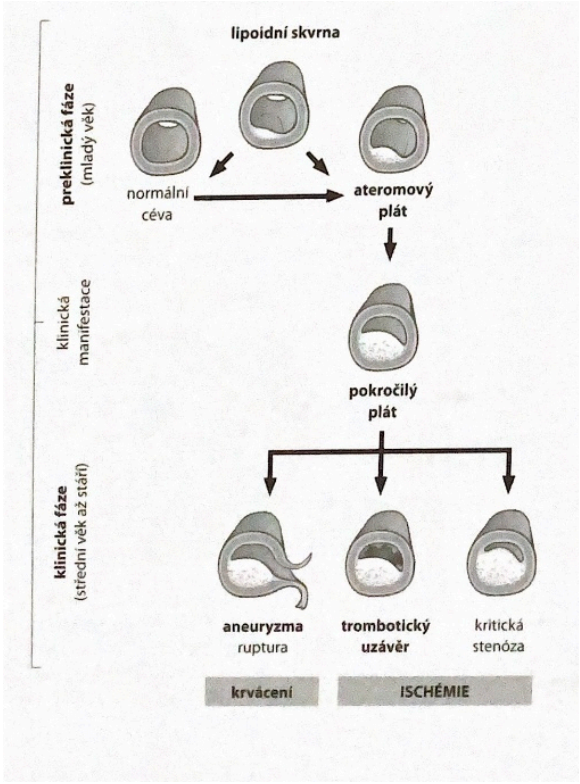


4) Eroze, ruptura plátu a embolizace ateromových hmot
   - Jak ateromový plát narůstá, hromadí se v intimě tepny lipidy a nekrotické hmoty z rozpadlých buněk a vytváří se tzv. ateromové hmoty
   - V krevních proudu jsou tyto vyvýšeniny vystaveny pulzujícím silám při pohybu cévní stěny daném krevním tlakem
   - Pokud tomu pláty nedokáží odolávat, vytvoří se trhliny (obvykle u kraje plátu)
   - Když se trhliny prohloubí, dochází tlakem krve k jejich embolizaci do periferie
   - = tzv. **nestabilní pláty** (*vulnerabilní*)
     - Ruptura plátu je častější u mužů a vede k infarktu myokardu s elevacemi ST úseku (*STEMI*)
     - Můžeme se také setkat s krvácením do plátu –> vede k akutnímu uzávěru postižené arterie

   - **Stabilní plát**
     - Obvykle méně tukových komponent a více vaziva s potencionálním ukládáním vápenných solí -> dystrofické kalcifikace
     - Cévy jsou pak tuhé a ztrácejí elasticitu
     - Endoteliální eroze vede k absenci endotelu, úsek bez endotelu je silně **trombogenní** a v daném místě dochází ke vzniku *trombu* i bez ruptury plátu
     - Stabilní pláty jsou častější u *non-STEMI* infarktů myokardu

Makroskopie a mikroskopie

- Pozorovatelnou změnou jsou tzv. **tukové proužky**
  - Nažloutlé, mírně vyvýšené okrsky intimy, které nevadí krevnímu proudu
  - Tvořeny akumulovanými *pěnitými buňkami*
  - Nejčastěji jsou **v hrudní aortě**
  - Mohou se vyskytovat již v dětství i u zcela zdravé populace
- Pokud je vyvýšení větší a zasahuje do lumen = **aterosklerotický plát**
  - Různé množství akumulovaného tuku, pěnitých makrofágů a vaziva
  - Většina je nažloutlá
  - Rozložení je **ložiskové**
  - Vyklenují se do cévního lumen a způsobují zúžení průsvitu cévy
  - V arteriích velkého kalibru (zvl. **břišní aorta**) mohou splývat a vytvářet **ložiska**
  - Pokud dojde k ruptuře plátu, dochází k *embolizaci*, cévní stěna je oslabena a v místě vyplavených hmot dochází k tvorbě *trombu*
  - Současně oslabená cévní stěna predisponuje ke vzniku ***aterosklerotického aneuryzmatu*** (typicky břišní aorta pod odstupem renálních arterií)



Klinický průběh a komplikace

- Postiženy jsou hl. arterie velkých a středních kalibrů
- Nejčastěji – **břišní aorta**, velké arterie **dolních končetin**, **koronární** arterie, **karotidy** a **renální** arterie
  - Většinou nebývají postiženy arterie horních končetin (nejasné proč)
- Komplikace :
  - **Ischemizace** postiženého povodí
  - V případě akutních komplikací (trombóza, krvácení do plátu) je to pak uzávěr cévy s ischemickou nekrózou v příslušném úseku = **infarkt**

Komplikace dle lokalizace :

- Postižení *koronárních cév* -> **akutní koronární syndromy** (infarkt myokardu, angina pectoris, selhávání srdce)
- V *aortě* -> téměř vždy postižení ***břišní části*** především **pod odstupem renálních arterií**
  - Rozvoj rozsáhlých plátů
  - Ruptury plátů vedou k **embolizaci** a k **oslabení** cévní stěny -> aterosklerotické **aneuryzma**, **trombogeneze**
- Postižení *mozkových cév* -> ischemický infarkt (**encefalomalacie**) nebo **vaskulární atrofie mozku** -> může vyústit ve *vaskulární demenci*
- Postižení *tepen dolních končetin* -> ischémie -> **klaudikace** (bolesti při chůzi) nebo ischemická nekróza/ gangréna
- Postižení *mezenteriálních tepen*
  - -> tzv. **angina abdominalis** (*claudicatio intermittens intestinalis)*
    - Chronické onemocnění projevující se postprandiálními bolestmi
  - -> **infarkt střev**
- Postižení *renálních cév* -> **vaskulární atrofie** postižené **ledviny** (je výrazně menší než druhá, nepravidelný povrch)
  - Následuje **renální hypertenze**
  - Úplné uzávěry vedou k rozvoji infarktu ledviny, vznikají téměř vždy na podkladu tromboembolie či v důsledku trombózy cévy změněné vaskulitidou

Komplikace :

- **Akutní** – infarkty orgánů, hemoragická infarzace
  - -> Utržení plátu a embolizace, krvácení do plátu
- **Chronické** – vaskulární atrofie (ledviny, mozek), ischemická choroba (ICHS, ICHDK)

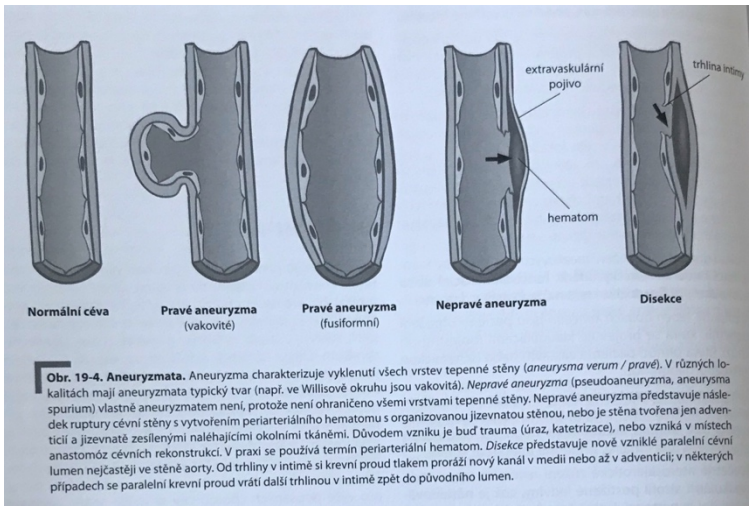
Dle kazuistiky – **Příčiny náhlého úmrtí u mladých lidí** (cca 30 let):

1) Subarachnoideální krvácení
2) Infarkt myokardu
3) Embolizace

65. Aneurysmata, disekce aorty

Aneurysmata

- **Aneurysma** = tepenná výduť
- **Varixy, flebektazie** = rozšíření žil
- Cévní aneurysmata mohou být *vrozená* nebo *získaná*
    - Vrozené :
        - Stavy s **poruchou tvorby pojivové tkáně** (*Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom*)
        - Genetické predispozice se mohou uplatnit i u některých získaných stavů (ateroskleróza, hojení vaskulitidy)
        - Mechanismus – změny v expresi metaloproteináz a jejich inhibitorů
            - Vysoká exprese -> degradace extracelulární matrix cévní stěny -> snazší vyvinutí *aneuryzmat*



Obr. 19-4. Aneuryzmata. Aneuryzma charakterizuje vyklenutí všech vrstev tepenné stěny (*aneurysma verum / pravé*). V různých lokalitách mají aneuryzmata typický tvar (např. ve Willisově okruhu jsou vakovitá). *Nepravé aneuryzma* (pseudoaneuryzma, aneurysma spurium) vlastně aneuryzmatem není, protože není ohraničeno všemi vrstvami tepenné stěny. Nepravé aneuryzma představuje následek ruptury cévní stěny s vytvořením periarteriálního hematomu s organizovanou jizevnatou stěnou, nebo je stěna tvořena jen adventicií a jizevnatě zesílenými naléhajícími okolními tkáněmi. Důvodem vzniku je buď trauma (úraz, katetrizace), nebo vzniká v místech anastomóz cévních rekonstrukcí. V praxi se používá termín periarteriální hematom. *Disekce* představuje nově vzniklé paralelní cévní lumen nejčastěji ve stěně aorty. Od trhliny v intimě si krevní proud tlakem proráží nový kanál v medii nebo až v adventicii; v některých případech se paralelní krevní proud vrátí další trhlinou v intimě zpět do původního lumen.

- Aneurysmata se častěji vyskytují v určitých lokalizacích – např. aneurysmata mozkových cév a aorty
- Aneurysmata mohou mít různý tvar a velikost :
    - A) **vakovité** (*saccatum*)
        - Typicky aneurysmata mozkových cév (jsou malá)
    - B) **člunkovité** (*naviculare*)
    - C) **vřetenité** (*fusiforme*)
    - D) **hadovité** (*serpentinum*)
        - Typicky na **slezinné tepně** (a. lienalis), nemá klinický význam
- Další dělení :
    - **Pravé** aneuryzma
    - **Nepravé** aneuryzma
    - **Disekující** aneurysma (typ A, typ B)

- Aterosklerotické **aneurysma břišní aorty** bývá objemné

Komplikace :

- **Ruptura** – nejzávažnější komplikace
    - Dochází k arteriálnímu **krvácení** do postižené oblasti
- Kvůli změně proudění na turbulentní typ může docházet k **trombóze** (riziko **embolizace** do periferie)
- Aneuryzma jako taková je *komplikací aterosklerózy* ! (ateroskleróza -> oslabení cévní stěny -> aneuryzma -> ruptura -> krvácení -> až smrt)

Aneurysmata mozkových cév

- Aneurysmatické vyklenutí cév Willisova okruhu *na mozkové bázi*
- Typická lokalizace – **místa větvení cév**
- Nositele ohrožují rupturou s **krvácením** do subarachnoideálního prostoru
- Někdy mohou zpočátku jen prosakovat
- Průsak a ruptura jsou charakterizované velmi intenzivní **bolestí hlavy**, která bývá doprovázena **příznaky meningeálního dráždění**

Aneurysma aorty

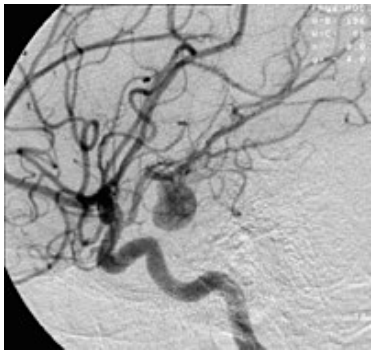
- Podle lokalizace :
    - 1) **v hrudní aortě**
        - Součástí **vrozených poruch** tvorby pojivové tkáně/ vaziva (*Marfanův syndrom, Ehler-Danlosův syndrom*)
        - Aneurysma komplikující **syfilis** (klasicky postihuje hrudní aortu, může způsobit insuficienci aortální chlopně)
        - Oslabení cévní stěny je způsobené vaskulitidou *vasa vasoum* aorty
    - 2) **v břišní aortě**
        - Obvykle **lokalizované pod odstupem renálních arterií**
        - Vzniká v důsledku *aterosklerózy*



Aneurysmata ostatních lokalizací

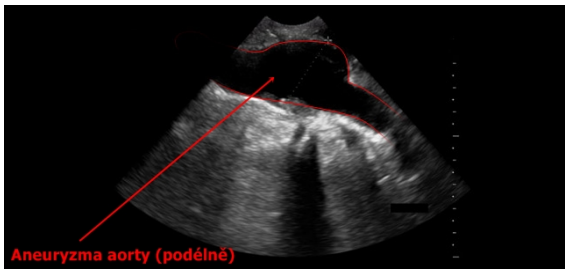
- Důvody pro vznik aneurysmat – 3 kategorie :

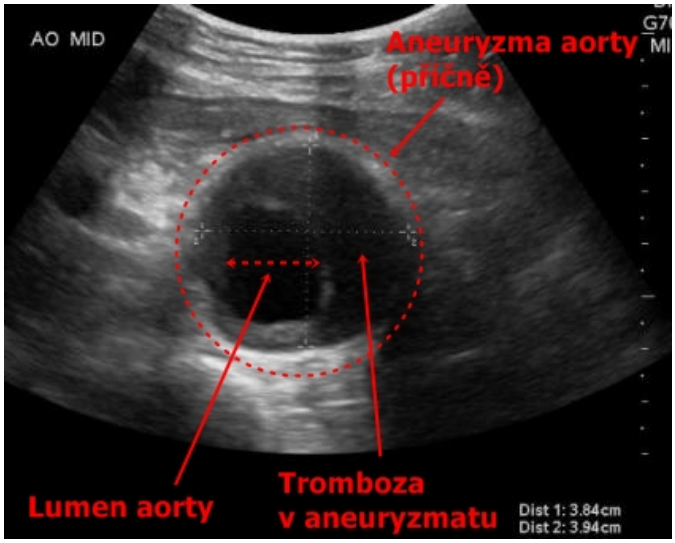
1) **Neadekvátní složení cévní stěny**
   - Součást vrozených anomálií – **arteriovenózní malformace** (vč. *hereditární hemoragické telangiektázie* – onemocnění charakterizované různými vaskulárními defekty v mnoha orgánech – játra, plíce, mozek, GIT, kůže)
   - Většinou jde o neadekvátní spojky mezi arteriemi a žilami, které mění hemodynamiku a nositele ohrožují krvácením

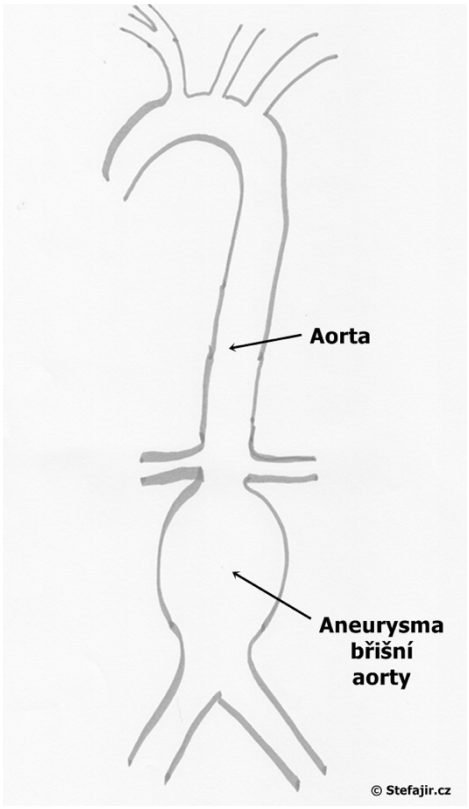


2) **Zeslabení cévní stěny infekcí**
   - Zvl. **Mykotické** postižení a zánět
   - Část mykotických infekcí má afinitu k cévním stěnám a postižení cév je podkladem jejich systémového rozšíření
   - Typický příklad – **aspergilová infekce**

3) **Následky vaskulitid**

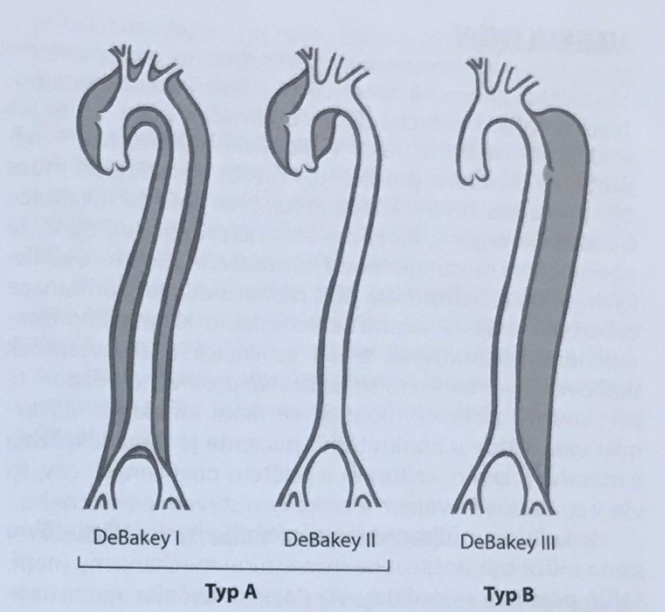






Disekce aorty

- **Disekce** = stav, kdy krevní proud trhlinou v intimě a medii pronikne do cévní stěny a vytvoří zde *paralelní lumen* (kanál)
- *Aorta* bývá disekcí postižena *nejčastěji*
  - **Typ A** = vstupní trhlina *v oblasti ascendentní aorty*
    - Akutní, život ohrožující stav !
    - Vyžaduje urgentní kardiochirurgický výkon
  - **Typ B** = vstupní trhlina *za aortálním obloukem*
    - Pacienti bývají hemodynamicky stabilní, je možno volit konzervativní postup, pokud není omezena perfuze orgánů



Obr. 19-5. Disekce aorty - klasifikace. Disekce je stav, kdy krevní proud trhlinou v intimě a v medii pronikne do stěny cévy a vytvoří zde paralelní kanál. Pokud je v případě aorty vstupní trhlina v oblasti ascendentní hrudní aorty jde o **typ A,** bez ohledu na to, jak daleko se disekce propaguje. **Typ B** charakterizuje trhlina a další propagace disekce pouze za aortálním obloukem. *DeBakey klasifikace* aortálních disekcí se snaží postihnout částečně i prognózu pacientů. Pacienti s postižením typu DeBakey I mají nejvážnější prognózu, protože je postižena prakticky celá aorta, naproti tomu DeBakey II postižení je provázeno velkou šancí na kompletní vyléčení bez reziduální disekce. Pacienti DeBakey III potom odpovídají typu B.

- Většina **disekcí typu A** má trhlinu v intimě vzdálenou od 10 cm od *aortální chlopně*
  - Trhliny jsou obvykle lokalizované příčně nebo šikmo a mají **zubaté okraje**
  - Z místa trhliny může disekce ve stěně aorty pokračovat oběma směry
  - **Ruptura** může způsobit **tamponádu srdce** (provalení krve do perikardiálního vaku)
  - Někdy se vytvoří v distální části propagace další trhlina v intimě (obvykle v dolní části abdominální aorty), která vrátí krev zpět do lumen

Epidemiologie, etiopatogeneze :

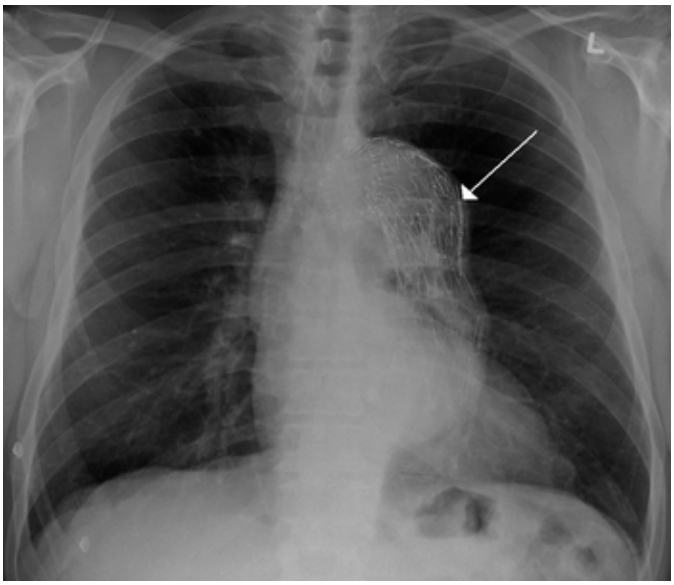
- Onemocnění častěji postihuje **muže okolo 60 let**, ženy okolo 65-70 let
  - Většina zvláště starých pacientů nemá žádné onemocnění, které by vysvětlovalo vznik disekce aorty (rizikový faktor – *arteriální hypertenze*)
- Další skupina pacientů – **mladší jedinci** kolem **40 let**
  - U části z nich v rámci onemocnění pojivové tkáně (*Marfanův syndrom, Ehlers-Danlosův syndrom*)
  - Rizikovým faktorem je užívání kokainu (navození prudkého zvýšení TK)
- V populaci je 2x častější disekce typu A
- Disekce může být i **iatrogenní** – komplikace katetrizace nebo kardiochirurgických výkonů

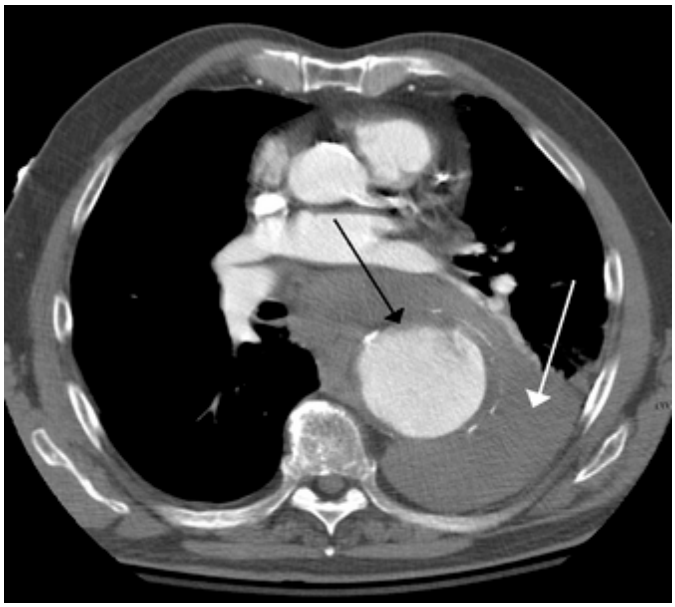
Klinický průběh (symptomy) :

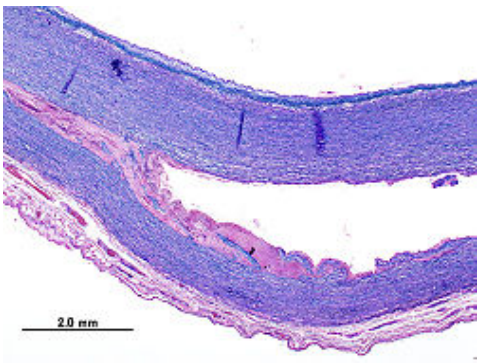
- Závisí na rozsahu disekce aorty a také na tom, zda je postiženo sekundárně i srdce
- **Prudká ostrá bolest** v oblasti hrudníku (retrosternálně) nebo v zádech
  - Může simulovat *podezření na IM*

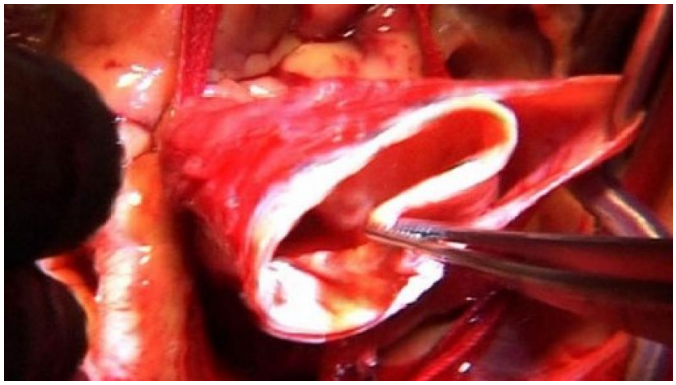
Komplikace :

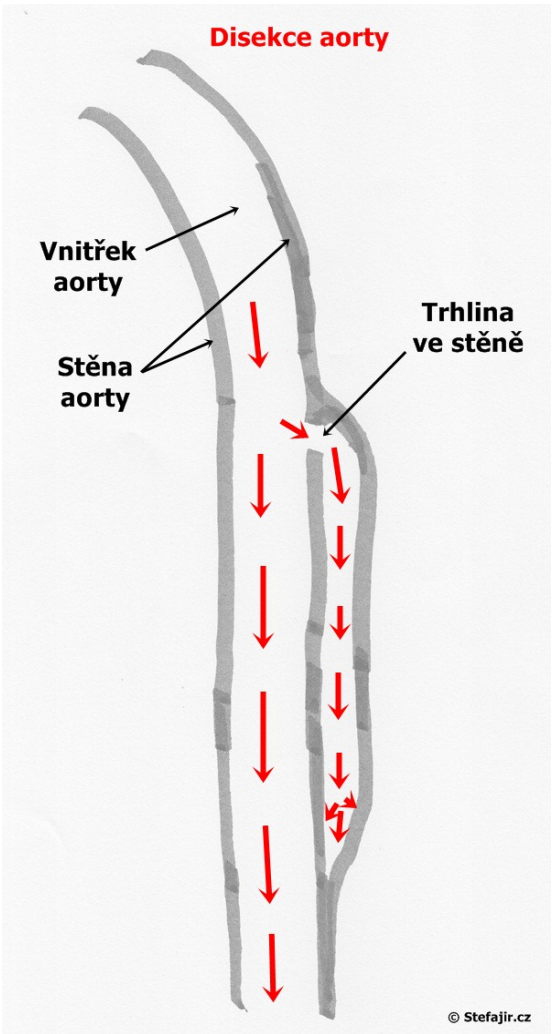
- Komplikace zahrnující *kardiální příznaky* :
  - **Akutní aortální regurgitace**
  - **Akutní koronální syndrom** (u útlaku ústí koronárních arterií)
  - **Tamponáda** (ruptura disekce do perikardiálního vaku)
- **Útlak odstupujících cévních větví** a s tím spojená **ischémie** (cerebrovaskulární ischémie, deficit prokrvení HK i DK, GIT, ledvin nebo míchy)

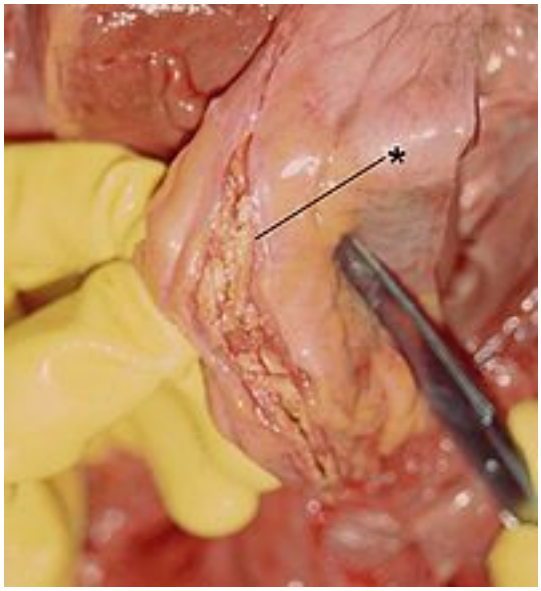





2.0 mm




Disekce aorty
Vnitřek aorty
Stěna aorty
Trhlina ve stěně
© Stefajir.cz


*

66. Vaskulitidy

- = **zánět cévní stěny**
- Může být postižena céva jakéhokoliv kalibru, jakékoliv lokalizace a v každém orgánu, který má cévní zásobení
- Symptomy jsou důsledkem kombinace celkových projevů v rámci **chronického zánětlivého onemocnění** a ložiskových změn jako výsledek tkáňové *ischémie* (nejčastěji se projevuje nekrózou – tj. **ulcerace** při povrchu, **infarktem** hlouběji ve tkáni)
- Vaskulitidu může vyvolávat mnoho příčin
    - *Imunitní mechanismy* (např. ANCA vaskulitidy)
    - *Infekční agens* (mykotické infekce, syfilitická aortitida hrudní aorty)
    - *Toxiny*
    - *Mechanické trauma*
    - *Ostatní příčiny* (např. radiace)
    - (V klinické praxi se tento termín používá pro neinfekční převážně autoimunitní etiologie)

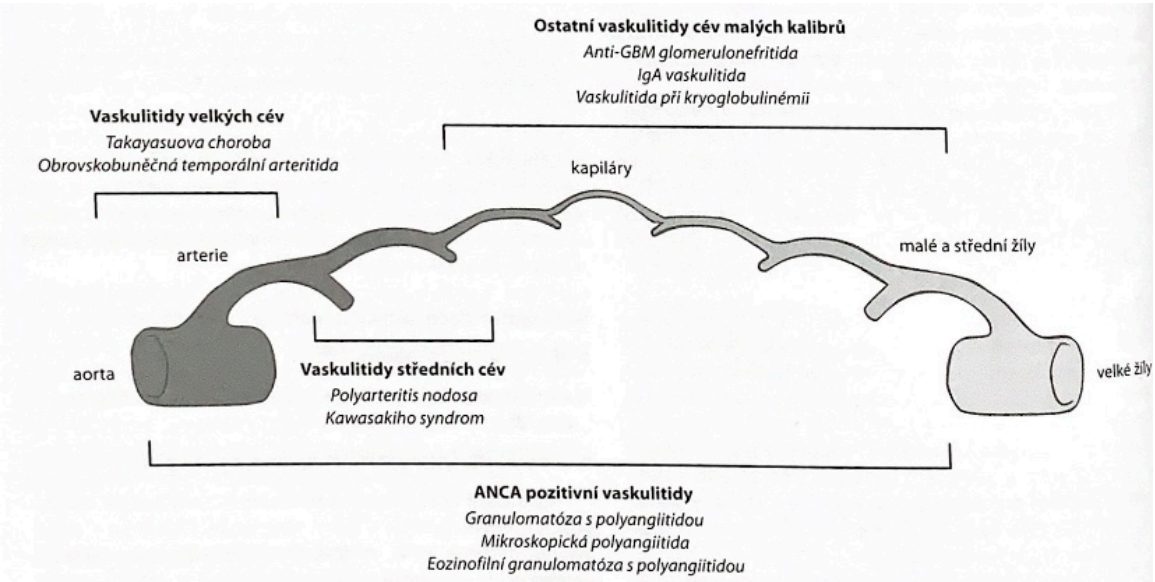
Klasifikace

- Podle *kalibru* postižených cév a detekce *ANCA protilátek* :
    - 1) **Vaskulitidy velkých cév** (aorta a její větve)
    - 2) **Vaskulitidy středních cév** (arterie středního nebo malého kalibru)
    - 3) **Vaskulitidy malých cév** (arterioly, venuly, kapiláry)
- Rozhodující pro klasifikaci jsou nejmenší postižené cévní kalibry (tj. jsou-li postiženy malé cévy, jde vždy o vaskulitidu malých cév bez ohledu na cévy větších kalibrů)

Vaskulitidy velkých tepen

1) Takayasuova arteritida
    - Granulomatózní zánět **aorty** a jejích hlavních **větví**
    - Postihuje obvykle mladé ženy (20-30 let)
    - U nás jde o velmi *vzácnou* chorobu (zejm. v Asii, Mexiku)
    - Zánět s následnou *fibrózou cévní stěny* vede k nepravidelnému zúžení průsvitu
    - KO : oslabení pulzu na ruce, kterou zásobuje postižená céva = **„bezpulzová nemoc“**

2) **Obrovskobuněčná arteritida** (*temporální obrovskobuněčná arteritida*)
    - Postihuje osoby starší 50 let (nejvyšší výskyt mezi 75-85 lety), 2/3 pacientů jsou ženy
    - *Časté* onemocnění
    - Postižen je obvykle úsek **temporální arterie** (nebo jiné arterie hlavy)
    - Granulomatózní zánět, *bez fibrinoidní nekrózy*, s fibrózou vedoucí ke stenóze cévního lumen
    - Autoimunní onemocnění



Obr. 19-6. Vaskulitidy - přehled a klasifikace. Systémové vaskulitidy se klasifikují podle kalibru postižených cév a podle přítomnosti ANCA protilátek. Rozhodující pro klasifikaci jsou nejmenší postižené cévní kalibry, tj. jsou-li postiženy malé cévy, jde vždy o vaskulitidu malých cév, bez ohledu na to, jestli jsou současně postiženy arterie větších kalibrů. Klasifikace zahrnuje tři kategorie: *1. Vaskulitidy velkých cév* (aorta a její větve): zahrnují dvě jednotky (obrovskobuněčnou temporální arteriitidu a Takayasuovu chorobu). *2. Vaskulitidy středních cév* (svalové arterie středního nebo malého kalibru): zahrnují dvě raritní jednotky (PAN a Kawasakiho chorobu). *3. Vaskulitidy malých cév* (arterioly, venuly, kapiláry): zahrnují především ANCA pozitivní vaskulitidy, které představují nejčastější systémové vaskulitidy dospělých.

Tab. 19-1. Rozdělení, terminologie a definice vaskulitid.

VASKULITIDY CÉV VELKÝCH KALIBRŮ	*Postihují především velké arterie (tj. aortu a její hlavní větve).*
Takayasuova choroba	Arteritida postihující aortu a její hlavní větve, často granulomatózní, pacienti jsou mladí (ženy pod 50 let).
Obrovskobuněčná temporální arteritida	Arteritida postihující svalové arterie hlavy (větve karotid a vertebrální arterie) s častým postižením temporální arterie, často granulomatózní, pacienti jsou starší (nad 50 let).
VASKULITIDY CÉV STŘEDNÍCH KALIBRŮ	*Vaskulitida postihující arterie středních kalibrů (viscerální arterie a jejich větve); zánětlivá aneuryzmata a stenózy jsou běžné.*
Polyarteritis nodosa	Nekrotizující arteritida postihující svalové arterie bez glomerulonefritidy, bez vaskulitidy arteriol, kapilár nebo venul. Současně jsou negativní ANCA protilátky.
Kawasakiho syndrom	Arteritida postihující koronární arterie převážně dětí.
VASKULITIDY CÉV MALÝCH KALIBRŮ	*Vaskulitidy převážně postihující malé cévy (intraparenchymální arterie, arterioly, kapiláry, venuly).*
ANCA pozitivní vaskulitidy*	Skupina zahrnuje tři historicky definované kategorie. V současnosti se preferuje rozdělení podle typu protilátek na skupinu cANCA (neboli PR3) pozitivní a na druhou skupinu – pANCA (neboli MPO) pozitivní vaskulitidy.
Ostatní	Různorodá skupina, kde vaskulitida je definované autoimunní onemocnění nebo je součástí projevů onemocnění s tvorbou imunokomplexů či s infekcemi.

** Nejčastější systémové vaskulitidy dospělých*

<u>Vaskulitidy středně velkých tepen</u>

1) Polyarteritis nodosa (PAN)
   - *Raritní* onemocnění neznámé etiologie
   - Nekrotizující vaskulitida postihující arterie středního a malého kalibru
   - Zánět postihuje **celou cévní stěnu** (dle toho název - polyarteritis)
   - **Segmentální postižení** cév – střídá se potižená a nepostižená část cévy
   - Pacient nesmí mít postižení malých cév – tj. glomerulonefritida (kapilaritida) a nesmí mít v séru pozitivní ANCA protilátky
   - ***Fibrinoidní nekróza*** cévní stěny
     - Stěna se může vyklenout -> vznik mikroaneuryzmat
   - U části pacientů se vyvíjí v průběhu virové hepatitidy B (asociace)
   - Obtížně diagnostikovatelné !
     - Různá symptomatologie (renální, neurologická, urologická, revmatická)
     - Defekty na kůži, gangréna, ulcerace

2) Kawasakiho syndrom
   - Onemocnění dětí
   - Postihuje cévy středního kalibru vč. **koronárních cév**
   - Často bývá součástí tzv. *mukokutánního syndromu* (zánětlivá ložiska na sliznici nebo kůži) se zvětšenými lymfatickými uzlinami
   - U nás raritní onemocnění
   - Pacienty ohrožuje zejm. postižením koronárních arterií a jeho následky (stenózy s rozvojem kardiálního postižení – ICHS, ruptura aneuryzmatu v pozdějším věku)

<u>Vaskulitidy malých cév</u>

- 2 velké skupiny chorob – *ANCA pozitivní vaskulitidy* a *ostatní vaskulitidy*

1) ANCA pozitivní vaskulitidy
   - Nejčastější systémové vaskulitidy dospělých
   - Závažné, život ohrožující onemocnění (při včasné diagnóze léčitelné)
   - Skupina systémových vaskulitid s podobnou morfologií a podobným klinickým obrazem a v současnosti také s obdobnou terapií
   - Skupina ANCA pozitivních vaskulitid zahrnuje :
     - **Granulomatóza s polyangiitidou** (*Wegenerova granulomatóza*)
     - **Mikroskopicka polyangiitida**
     - **Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou** (*syndrom Churga a Straussové*)
   - Typickým rysem ANCA + vaskulitid je *fibrinoidní nekróza* cévní stěny venul a arteriol, dále pak kapilaritida (v ledvinách – nekrotizující glomerulonefritida)
   - ANCA protilátky jsou specifické k antigenům granul neutrofilů a lyzozomům monocytů (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
     - Mohou být detekovány imunofluorescenční nebo metodou ELISA
   - 2 hlavní vzory :
     - **cANCA** = *cytoplazmatický* vzor – častější u pacientů s granulomatózou s polyangiitidou
       - Antigen – PR3
     - **pANCA** = *perinukleární* – často v průběhu mikroskopické polyangiitidy
       - Antigen – MPO (myeloperoxidáza)

Klinický obraz :

- **Nespecifické příznaky** systémového onemocnění (*teplota, artralgie, myalgie, únava*)
- Bolestivé **kožní afekce**
- Postižení oblasti ORL a HCD (sinusitidy, otitidy), *plicní symptomy*
- Abnormální *močový* nález
- => **„pulmo-renální syndrom“**
- Jiná skupina pacientů má zcela negativní anamnézu a onemocnění s život ohrožujícím *fulminantním průběhem* s rychle progredujícím selháním ledvin nebo s krvácením do plic
- Pro tato onemocnění je typické postižení různých lokalit s atakami a spontánními remisemi

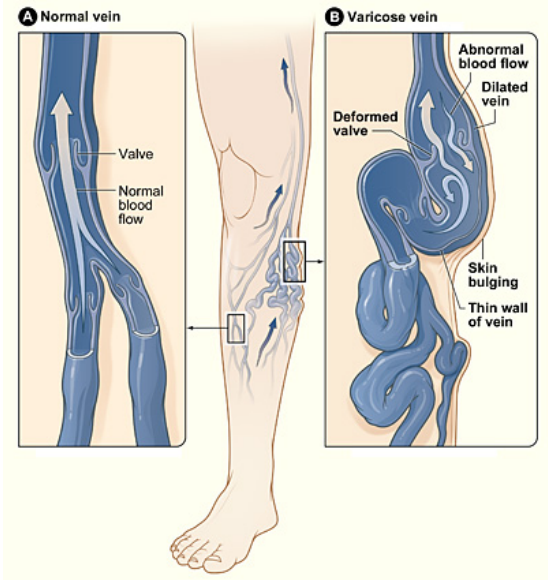
- *Neléčené* onemocnění vykazuje u granulomatózy s polyangiitidou **vysokou mortalitu** ! (smrtelné)
- Nejčastěji onemocnění přichází **mezi 60-75 lety** s širokým věkovým rozmezím
  - 10-20% pacientů – mladších 25 let (vč. dětí)
  - 15% pacientů – starších 75 let

2) **Ostatní vaskulitidy**
   - Zahrnují :
     - **Anti-GBM glomerulonefritida** (*Goodpastureův syndrom*)
     - **IgA vaskulitida** (*Henoch-Schönleinova purpura*)
     - **Vaskulitida při kryoglobulinémii**
   - *Vzácná* onemocnění
   - **Leukocytoklastická vaskulitida**
     - Zánětlivá vaskulitida malých cév *bez fibrinoidní nekrózy*
     - Nejčastěji projev **hypersenzitivních reakcí**, kdy se některá látka chová jako *hapten* a vyvolává imunitní odpověď
     - Hapteny jsou malé molekuly, které se naváží na nosiče a dojde k vytvoření nového antigenu (různorodé komponenty, např. součásti rostlin – kontaktní alergie nebo léků)

67. Onemocnění žil a lymfatik

Onemocnění žil

- Jsou velmi *častá* onemocnění
- Většinou nezpůsobují život ohrožující stavy (až na tromboembolické komplikace)



<u>Varixy</u>
- Nejběžnější žilní onemocnění
- = **abnormální dilatace žilní cévní stěny**
  - Žíly se zvětšují (prodlužují) a serpentinózně se vinou (vlní se)
- Příčina : *zvýšený žilní tlak* (v žilním řečišti) - hypertenze
  - Genetické faktory
  - **Multifaktoriální** etiologie

- **Varixy žil dolních končetin**
  - Cca 20% dospělých mužů, více než 30% žen
  - Výskyt onemocnění <u>se zvyšuje s věkem</u>
  - *Rizikové faktory* :
    - **Obezita**
    - **Gravidita** (útlak žil, progesteron)
    - **Rodinná anamnéza**
  - Abnormality mohou být mírné (rozšíření velmi malých větví), přes klasické nekomplikované varixy s viditelnými a hmatnými dilatacemi povrchových žil, až po kožní ulcerace
  - Klasické varixy může doprovázet ***chronická žilní insuficience***
    - Projevy : *edém, kožní změny, ulcerace*
    - K edému přispívá nedostatečnost lymfatik
    - Chronický edém utlačuje cévy a vede k rozvoji ischemických změn na kůži – tzv. *stasis dermatitis*, k ulceracím kůže (tzv. *bércové vředy* – špatně se hojí, nasedající infekce)
  - Varixy povrchových žil <u>nejsou</u> zdrojem tromboembolie (pouze hluboké žíly)

- **Varixy jícnu**
  - Komplikace *cirhózy jater*
  - Ohrožují pacienta **krvácením** (život ohrožující stav)

- **Hemoroidy**
  - Dilatace venózního plexu v anorektální junkci
  - Mohou být zdrojem krvácení a bolestivých regrád a ulcerací

<u>Trombóza žil a tromboflebitida</u>
- *Flebotrombóza* a *tromboflebitida* se klinicky často používají jako synonyma
  - **Tromboflebitida** – častěji se používá, pokud jsou trombózou postiženy cévy v oblastech se zánětem (např. při apendicitidě, salpingitidě, v blízkosti abscesu, v oblasti kavernózního sinu v CNS, v oblasti HK v místě katétrů apod.)

- **Trombózy hlubokých žil dolních končetin**
  - Nejčastější a nejzávažnější
  - Ohrožují svého nositele embolizací do plic
  - *Rizikové faktory* :
    - **Imobilizace** (vč. dlouhého sezení v letadle – jsou zde rizikové změny tlaků, pacienti by se měli během dlouhých letů procházet, zejm. starší pacienti)
    - **Obezita**
    - **Hormonální antikoncepce**
    - **Chirurgické výkony**
  - Predispozicí může být i vrozený trombofilní stav
  - Mezi další lokalizace s častými trombózami žil patří *pelvické plexy* u žen a *periprostatické plexy* u mužů

- **Syndromy trombotizované vena cava superior a inferior**
  - *V. cava superior* – příčinou je obvykle **útlak** nebo **přímá invaze** do žíly způsobené nádorem v okolí (karcinom plic, lymfom mediastina)
    - Obstrukce žil je následována kongescí na jejím přítoku, tj. dilatací žíly hlavy a krku s edémem a cyanózou
  - *V. cava inferior* – obvykle **obstrukce nádorovým trombem** (propagace karcinomu ledviny nebo jater)

Onemocnění lymfatik

- Primární onemocnění jsou velmi vzácná
- Lymfatický systém je obvykle postižen v průběhu **metastazování** většiny **karcinomů**
- Lymfatické cévy jsou postižené také v průběhu **zánětu**, kdy u některých infekcí může být jejich postižení i viditelné jako pruhovité zarudnutí směřující ke spádové uzlině
- Ruptury velkých lymfatických cév jsou způsobené nádorem z okolí nebo traumatem a podle lokality vedou k *chylothoraxu* nebo *chylóznímu ascitu*

<u>Lymfedém</u>

- Množství lymfy překoná kapacitu drénujícího lymfatického systému, což vede k unikání lymfy do intersticiálních tkání
- Pokud je v intersticiu dlouhodobě nadbytek tekutiny, dojde k proliferaci adipocytů a depozici kolagenních vláken, tj. k fibrotizaci příslušné oblasti intersticia
- Důsledkem několika stavů :
  - Malformace lymfatického systému
  - Poškození lymfatických cév nebo uzlin s redukcí jejich počtu nebo chorobami, které vedou k obstrukci lymfatických cév



- **Primární lymfedém** – v případech vývojových vad lymfatického systému
  - *Kongenitální lymfedém* – již při narození nebo během prvních 2 let života
  - *Lymphoedema praecox* – během puberty nebo v graviditě
  - *Lymphoedema tardum* – po 35. roce života
- **Sekundární lymfedémy** – komplikace jiných stavů
  - Především *obliterace lymfatik buňkami karcinomů* (např. karcinomová lymfangiopatie plic)
  - Nebo např. důsledky léčby karcinomu prsu s exemterací axily
  - *Chronická žilní insuficience*
  - V tropických oblastech – parazitární onemocnění (*filarióza* – vlasovec mízní)

68. Nádory z krevních a lymfatických cév

- Viz otázka 58.

69. Vrozené srdeční vady

- **Vrozené srdeční vady (VSV)** = morfologické anomálie srdce a/nebo velkých cév, které jsou přítomny již při narození (klinicky se mohou projevit kdykoli během života)
- Závažnost projevů je velmi **variabilní**
    - Některé vady jsou **neslučitelné se životem** a postižení umírají záhy po narození (např. hypoplazie levé komory)
    - Některé nemusí kvalitu života vůbec ovlivnit, mohou být zcela **asymptomatické**, až do míry náhodného nálezu při vyšetření/pitvě (např. defekt septa síní, perzistující Botallova dučej)
- Kromě klasických vrozených srdečních vad se setkáváme i s odchylkami, které nejsou řazeny mezi vrozené vady (vzhledem k vysokému zastoupení v populaci a minimálním klinickým projevům)
    - ***Foramen ovale pervium*** (až 25 % populace)
    - **Bikuspidální aortální chlopeň** (až 2 % populace) – manifestuje se v pozdějším věku, protože chlopeň je náchylnější k degenerativním změnám

Etiopatogeneze a dědičnost

- U většiny **nelze určit jednoznačnou příčinu**
    - U části se uplatňují sporadické genetické mutace (až 30 % VSV genetický podklad)
    - Asi v 10 % případů se prokazatelně uplatňuje vliv zevního prostředí
- Riziko vzniku VSV v běžné populaci je kolem 1 %
- Proto je velmi důležitá prenatální diagnostika – experimentální ultrasonografie a cílené genetické vyšetření u rizikových rodin
- VSV mohou být **izolované**, nebo mohou být **součástí komplexu** orgánových vad v rámci syndromů
    - Izolované jsou obvykle **multifaktoriálně podmíněné** (interakce genetických predispozic s nepříznivými vlivy zevního prostředí v období organogeneze)
        - Např. infekce (rubeola), užívání léků (vitamin A), nemoci matky (DM, systémový lupus erythematodes), abusus alkoholu a drog
        - I izolovaný výskyt může být ale způsoben **monogenně**

Patogeneze

- Vývoj srdce může být narušen prakticky v kterékoliv fázi
- Pro vznik závažných vývojových vad srdce je klíčové období organogeneze **od 3. do 6. týdne vývoje**, kdy dochází k definitivnímu utváření čtyřoddílového srdce s odstupy velkých cév
- Méně závažné morfologické vady mohou vznikat i v dalším období
- Pro správné formování srdce má význam např.:
    - Fetální intrakardiální průtok, který ovlivňuje rozvoj svaloviny v jednotlivých oddílech,
    - Apoptóza → dysregulace se projeví v podobě septálních defektů nebo malformací chlopní

Klasifikace

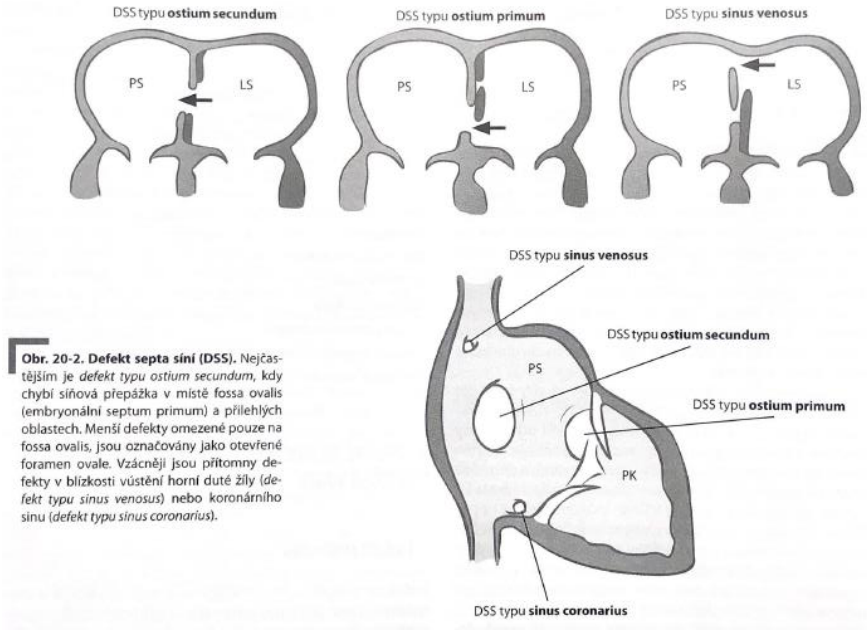
- Klasifikace vychází z morfologických změn malformovaného srdce, na základě těchto změn rozlišujeme:
    - **Abnormální polohy celého srdce** → *dextrokardie*
    - **Poruchy vývoje srdečních přepážek** → *defekt septa síní, defekt AV septa, defekt septa komor, truncus arteriosus*
    - **Poruchy ventrikuloarteriálního spojení** → *korigovaná a nekorigovaná transpozice velkých cév, dvojvýtoková pravá komora*
    - **Malformace srdečních chlopní** → *stenóza, atrézie, insuficience, Ebsteinova malformace trikuspidální chlopně*
    - **Malformace velkých arterií** → *koarktace aorty, pravostranný oblouk aorty, a. lusoria*
    - **Otevřený ductus arteriosus**
    - Abnormální vyústění plicních žil → *abnormální plicní návrat, cor triatriatum*
    - Odchylky v odstupu a průběhu koronárních arterií

- V klinické praxi se užívá tzv. ***funkční klasifikace***
    - VSV **bez zkratu/funkční** = zúžení některého cévního ústí, Ebsteinova anomálie
    - VSV **se zkratem**= krev proudí abnormální komunikací („shunt“), podle tlakových gradientů zprava doleva, nebo zleva doprava
    - Pravo-levé zkraty = cyanotické vady
        - Část krve se dostává **přímo do velkého oběhu, aniž by prošla plícemi**
        - Během fetálního vývoje vada nepůsobí obtíže, protože malý krevní oběh je fyziologicky obcházen prostřednictvím fetálních spojek v cirkulaci
        - Postnatálně v arteriálním řečišti teče smíšená krev → **cyanóza** (ta může být tak výrazná, že se děti označují jako „blue baby“, morbus coeruleus)
    - Levo-pravé zkraty = necyanotické vady
        - Část arteriální krve se dostává zpět do pravé části srdce a recirkuluje v plicním řečišti → **nevzniká cyanóza**, tzv. *necyanotické vady*
        - Dlouhodobě dochází k přetěžování plicního řečiště → **plicní hypertenze**
        - Na to reagují plíce zvýšením rezistence, zároveň dojde k ztluštění cévní stěny a zúžení lumen → pravá komora musí pracovat víc → **hypertrofie**

        - Přenosem vyšších tlaků z plicního řečiště na pravé srdce zmůže dojít k překlopení tlakových gradientů a levo-pravý zkrat se změní na pravo-levý, vzniká pozdní cyanóza = ***Eisenmengerův syndrom***
    - Řada vad je ale komplexní a nelze ji zařadit do jedné kategorie - např. *Fallotova tetralogie* je zároveň obstrukční vada (stenóza plicnice) i zkratová vada (defekt komorového septa

Klinické projevy

- Mění se s věkem
- Často **šelesty** v prekordiu či nad průběhem velkých cév, **srdeční selhávání**, **dušnost** a **cyanóza**
- Jednotlivé vady mohou mít stejné projevy
    - Např. dušnost, nejprve námahová, později klidová, je přítomna u obou typů zkratových vad
        - U pravo-levého zkratu je způsobena nedostatečným sycením krve kyslíkem
        - U levo-pravého zkratu je způsobena přetížením plic nadměrným průtokem krve
    - U kterékoli závažnější vady se můžeme setkat s **růstovou retardací**
- Typickým diagnostickým znakem jsou tzv. **paličkovité prsty s vyklenutými nehty**



Obr. 20-2. Defekt septa síní (DSS). Nejčastějším je *defekt typu ostium secundum*, kdy chybí síňová přepážka v místě fossa ovalis (embryonální septum primum) a přilehlých oblastech. Menší defekty omezené pouze na fossa ovalis, jsou označovány jako otevřené foramen ovale. Vzácněji jsou přítomny defekty v blízkosti vústění horní duté žíly (*defekt typu sinus venosus*) nebo koronárního sinu (*defekt typu sinus coronarius*).

Epidemiologie

- Nejčastější VSV *v dětství* je **defekt septa komor**
- Nejčastější VSV *v dospělosti* je **defekt septa síní** typu *secundum*

Vybrané klinicky významné vrozené srdeční vady

Defekt septa síní

- Druhá nejčastější VSV obecně, nejčastější VSV *v dospělosti*
- Vada je charakterizována **chyběním části síňové přepážky**
    - V extrémním případě chybí celá, septum je aplastické a je přítomna jedna společná síňová dutina → *atrium commune*

Defekt typu *ostium secundum*

- Chybí síňová přepážka **v místě fossa ovalis** (embryonální septum primum)

Otevřené foramen ovale

- Téměř 1⁄4 populace nemá dostatečně vytvořenou tkáňovou řasu, která normálně překrývá a uzavírá fossa ovalis → nedostatečnost této řady podmiňuje vznik menších defektů omezených pouze na fossa ovalis
- Lehčí formy nejsou klasicky řazeny mezi VSV, ale mezi vývojové variety (odchylky)

Foramen ovale patens

- Pokud je v důsledku krátké řasy v prostoru fossa ovalis trvale přítomný otvor, hovoříme o *foramen ovale patens* → hemodynamicky významná VSV
- U většiny případů je přítomna pouze štěrbinovitá komunikace mezi síněmi podmíněná nedostatečným srůstem jinak dostatečně dlouhé řasy → *foramen ovale pervium* (není VSV)
- Při normálních tlakových poměrech v síních řasa těsně naléhá na foramen ovale a funkčně ho uzavírá, pokud ale dojde k vzestupu tlaku v pravé síni (kašel, Valsalvův manévr → usilovný výdech proti uzavřené glottis vedoucí ke zvýšení nitrohrudního tlaku), může dojít k pootevření komunikace → místo paradoxního proudění krve, hrozí **paradoxní embolizace** z žilního do tepenného systémového řečiště

- **Paradoxní embolizace** je potencionální hrozbou všech defektů síňových přepážek
- Větší defekty mezisíňového septa jsou díky vysoké roztažlivosti pravé síně při vyrovnaných tlacích v obou síních spojeny obvykle s **levopravým zkratem**
    - Dochází k recirkulaci krve v plicním řečišti, dilataci a objemovému přetěžování pravé komory a dilataci plicnice
    - Plicní cévní rezistence se zvyšuje velmi **pomalu** (plicní hypertenze jen u 10 % postižených)
        - Příznaky nastupují **kolem 4. dekády** – *arytmie* a *dušnost*

Defekty atrioventrikulárního septa

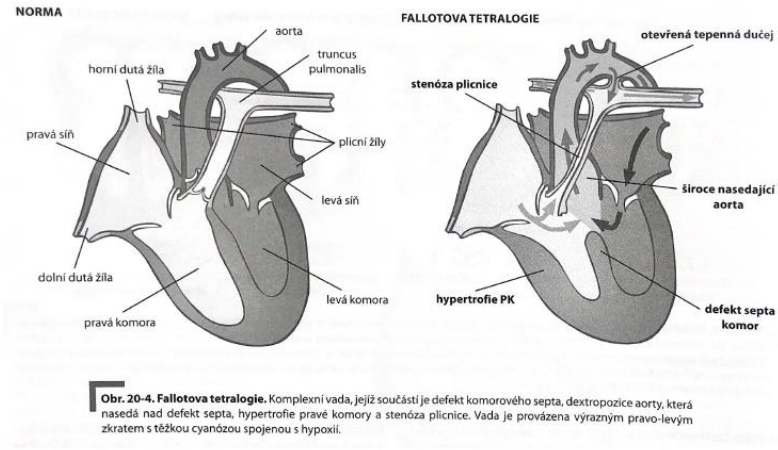
- Jsou definovány **přítomností jedné společné atrioventrikulární junkce**, kterou probíhá *tzv. atrioventrikulární (AV) kanál*
- Mezi síněmi a komorami mohou být rozsáhlé komunikace
- Nejčastější variantou je přítomnost komunikace na úrovni síní i komor umožňující mísení krve ze všech 4 srdečních dutin

- V dolní části síňového septa je defekt typu primum
- V přechodu síňové a komorové části srdce je defekt septum membranaceum a přilehlé svaloviny mezikomorového septa
- V takto vzniklém AV kanále je pak společná atypická cípatá chlopeň (obvykle pěticípá)

Defekt septa komor

- *Nejčastější* VSV
- Může být **izolovaný**, nebo jako **součást jiných vrozených vad**
- Rozlišujeme různé typy
  - ***Perimembranózní typ*** je lokalizovaný v místě vazivové části komorového septa, (60-80 %)
  - ***Intramuskulární typ*** je často v apikální oblasti septa, mohou být mnohotné
  - Vzácně jsou defekty ve výtokové části septa (subarteriální typ pod poloměsíčitými chlopněmi)
- Projevy záleží na velikosti defektu
  - U malých defektů je typický výrazný systolický šelest, mohou být zcela asymptomatické, tlak v pravé komoře není zvýšený a nevzniká plicní hypertenze ani srdeční selhání = Tzv. *Rogerova choroba*
  - Menší subaortální defekty se mohou spontánně uzavřít tím, že k nim přiroste septální cíp trikuspidální chlopně → spontánně se uzavře až 1/3 defektů
  - Velké defekty jsou spojené s významným levo-pravým zkratem, zvýšeným plicním průtokem, objemovým přetížením levé síně a levé komory a tlakovou zátěží pravé komory s následným srdečním selháním
    - Pokud není defekt včas řešen, rozvíjí se významná plicní hypertenze a Eisenmengerův syndrom
- Mezi komplikace provázející defekt septa komor řadíme i ***infekční endokarditidu***

Fallotova tetralogie



Obr. 20-4. Fallotova tetralogie. Komplexní vada, jejíž součástí je defekt komorového septa, dextropozice aorty, která nasedá nad defekt septa, hypertrofie pravé komory a stenóza plicnice. Vada je provázena výrazným pravo-levým zkratem s těžkou cyanózou spojenou s hypoxií.

- *Nejčastější* **cyanotická** vada
- Komplexní vada, její součástí je **defekt komorového septa, dextropozice aorty nasedající na defekt septa, hypertrofie pravé komory a stenóza plicnice**
- Výrazný **pravo-levý zkrat** s těžkou cyanózou a hypoxií (do plic zúženou plicnicí přitéká málo krve k okysličení) → pokud zůstane otevřená tepenná dučej, tak se zvyšuje množství krve protékající plícemi a cyanóza je méně výrazná
- Aorta nasedá na septum jen z méně než z 50 %, pokud nasedání aorty přesahuje 50 %, již hovoříme o dvojvýtokové pravé komoře
- U těžkých forem může dojít k *sekundární atrezii plicnice*, v některých případech může být naopak plicnice za stenotickou oblastí dilatovaná
- Řeší se radikální korekční operací, potom je prognóza velmi dobrá (dožití až 85 let)

Transpozice velkých cév

- **Vadné zapojení komor a tepenných odstupů**
- U ***klasické, nekorigované*** **transpozice velkých tepen** (asi 5 % VSV) je přítomna **tzv. atrio-ventrikulární konkordance** a **ventrikulo-arteriální diskordance**
  - Na *pravou síň* je napojená morfologicky *pravá komora*, ze které ale odstupuje (vpravo, vpředu) *aorta*, na *levou síň* je napojená morfologicky *levá komora*, ze které odstupuje (vlevo, vzadu) *plicnice*
  - Pokud není současně přítomen defekt komorového septa a nefunguje ani jiná komunikace (otevřené foramen ovale, tepenná dučej), která by zajišťovala mísení tepenné a žilní krve, není vada slučitelná s postnatálním životem → oběhy fungují paralelně, nezávisle na sobě
    - Ihned po narození se u novorozence rozvine **těžká cyanóza** a bez terapeutického zásahu dítě umírá po uzávěru fetálních oběhových spojek na hypoxii
  - Ve 2/3 případů je nekorigovaná transpozice izolovaná, v 1/3 případů je spojena s dalším defektem (subvalvulární stenóza plicnice)
  - Léčba jedině chirurgicky v časném novorozeneckém věku
- Velmi vzácná je ***vrozeně korigovaná*** **transpozice velkých tepen**, která je spojená s **tzv. atrio-ventrikulární diskordancí** a **ventrikulo-arteriální konkordancí**
  - Na *pravou síň* nasedá morfologicky *levá komora*, ze které odstupuje *plicnice* (vpravo, vzadu) a na *levou síň* navazuje morfologicky *pravá komora*, ze které odstupuje *aorta* (vlevo, vpředu)
  - U izolované vady je cirkulace zdánlivě fyziologická, ale srdce je funkčně anomální, např. **převodní systém probíhá zcela atypicky**
  - Korigovaná transpozice bývá provázena dalšími vadami narušujícími tok krve → svalovými či vazivovými valy, chlopenními anomáliemi či abnormálním průběhem koronárních tepen
  - Často je součástí komplexních VSV

Koarktace aorty

- Segmentální **zúžení průsvitu aorty**, obvykle v oblasti istmu, na úrovni ligamentum arteriosum **za odstupem levé a. subclavia**
- Vada může být **izolovaná** nebo jako **součást komplexní intrakardiální anomálie** (často kombinovaná s defektem komorového septa a aortální stenózou)
    - Koarktace je velmi často spojena s **bikuspidální aortální chlopní** (až 85 %)
- **Muži** postiženi 2-3x častěji než ženy
- Až 1/3 žen s **Turnerovým syndromem** má koarktaci aorty
- Podle vzniku dělíme
    - Infantilní typ vzniklý *během vývoje*
        - Difuzně hypoplastický aortální oblouk i istmus, široce otevřená tepenná dučej, která zajišťuje zásobení krví pro oblasti za koarktací
        - Proudění v dučeji je pravo-levé a tlak v plicnici je vyšší než v dolní polovině těla
        - Bez chirurgického zásahu může dojít k srdečnímu selhání v prvních týdnech života, dlouhodobé přežití záleží na závažnosti zúžení a na tvorbě kolaterálního řečiště
    - Adultní typ vzniklý *postnatálně*
        - Pravděpodobně se tvoří při uzávěru tepenné dučeje
        - Průsvit aorty bývá mimo zúžení normální či lehce rozšířený v ascendentní části
        - Levá komora bývá hypertrofická
        - V aortě je v místě zúžení vpáčená zadní stěna a probíhá zde příčná lišta
        - Krevní proud obchází překážku tvorbou kolaterál (především přes podklíčkové, mamární a mezižeberní tepny)
        - Krevní tlak v je vyšší v horní polovině těla → hypertrofie levé komory, vyšší riziko mozkového krvácení, vystupňované aterosklerotické změn v tepnách odstupujících před zúžením (včetně koronárních)
        - Léčba: chirurgická resekce zúženého úseku nebo balónková angioplastika

Průchodný ductus arteriosus (tepenná dučej, Botallova dučej)

- *Ductus arteriosus* = **spojka mezi istmem aorty a bifurkací plicnice**, během fetálního vývoje zajišťuje oběhový zkrat, kterým krev obchází vysoko-rezistentní plicní řečiště
- U donošeného novorozence se funkčně uzavírá kontrakcí pár dní po narození a posléze i anatomicky → zbude vazivový pruh (*ligamentum arteriosum*)
- Perzistence dučeje déle než 14 dní po narození je klasifikováno jako VSV
    - Častější u **nedonošených novorozenců**
- **Předčasný uzávěr** dučeje během fetálního života vede k selhání pravé komory a hydropsu plodu
- U některých komplexních VSV (atrézie plicnice, hypoplazie levého srdce) je udržení otevření tepenné dučeje po narození (aplikací prostaglandinů) život zachraňující úkon
- Vyskytuje se 2-3x častěji **u žen**, z 80 % izolovaná vada

Ebsteinova anomálie trikuspidální chlopně

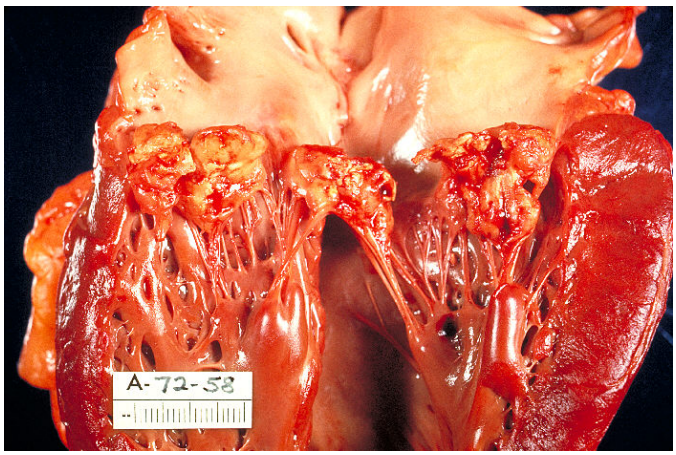
- Zahrnuje širokou škálu funkčních a anatomických **postižení trikuspidální chlopně** - Od stavů neslučitelných s životem po asymptomatické formy
- Podkladem vady je posunutí úponu části trojcípé chlopně, obvykle septální a zadní cíp, směrem k hrotu srdce → cípy pak neodstupují z anulu, ale přímo ze stěny a mohou se dostávat až do výtokové části pravé komory, současně jsou cípy abnormálně uspořádané
- Dochází k arterializaci horní části pravé komory – poté v ní rozlišujeme 2 části
    - *Supravulvární část* → tenčí stěna, tvoří společnou dutinu s pravou síní
    - *Infravulvární část* → tvořena především výtokovou částí pravé komory
- Velmi často je přidružen defekt síňového septa a u 1⁄4 postižených se vyskytují anomálie v převodním systému
- Funkční projevy: **trikuspidální insuficience** (závažnost závisí na míře postižení chlopně)

10. Infekční endokarditida

Endokard :

- *Nástěnný (murální)* – výstelka komor a síní
- *Chlopenní* – stavební součást chlopní

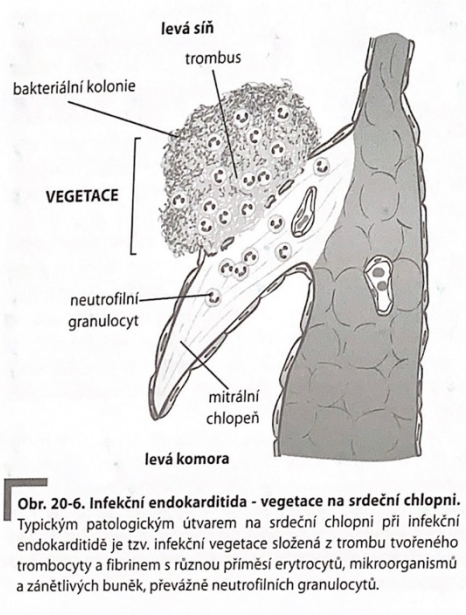
- **Endokarditida** = přítomnost **vegetace na srdeční chlopni**
    - *Vegetace* – trombus tvořený destičkami, fibrinem
    - Je-li trombus prostoupený mikroorganismy = **infekční vegetace** -> *infekční endokarditida*



Definice onemocnění

- **Infekční endokarditida (IE)** = (hnisavý) zánět endokardu charakterizovaný přítomností **infekčních vegetací** (trombus s mikroorganismy) na *chlopenním* a/nebo *nástěnném endokardu*

- V <u>preantibiotickém období</u> se jednalo o onemocnění převážně mladších osob, probíhající většinou *subakutně*
    - Infekční agens měla většinou nižší virulenci
    - Častěji postihovala srdce s předem změněnými chlopněmi
- V <u>současnosti</u> se věk nemocných zvýšil, průběh je *akutnější*
    - Častěji jsou infekčním agens virulentnější mikroorganismy (např. *S. aureus*)
    - přibývá také iatrogenních endokarditid (rozšiřování spektra invazivních kardiologických metod vyšetřování, monitorování i léčby)
    - specifická je skupina pacientů s protézami srdečních chlopní, chronicky dialyzovaní nemocní, imunosuprimovaní a intravenózní narkomani



Obr. 20-6. Infekční endokarditida - vegetace na srdeční chlopni. Typickým patologickým útvarem na srdeční chlopni při infekční endokarditidě je tzv. infekční vegetace složená z trombu tvořeného trombocyty a fibrinem s různou příměsí erytrocytů, mikroorganismů a zánětlivých buněk, převážně neutrofilních granulocytů.

Etiopatogeneze :

- Nepoškozený endokard je ke vzniku infekce **odolný**, infekce může být vyvolána pouze velmi virulentními agens (hlavně *stafylokoky*)
- Pro většinu mikroorganismů je nutnou podmínkou pro vznik infekce přítomnost již **poškozeného endokardu** (např. degenerativní chlopenní vady, porevmatické změny na chlopních, vrozené srdeční vady, chlopenní náhrady)
- IE může způsobit teoreticky kterýkoliv mikroorganismus
    - **Typičtí původci** : *stafylokoky, enterokoky, G- bakterie* (skupina HACEK)
    - Může být způsobena i plísněmi, mykoplazmaty, rickettsiemi, chlamydiemi či mykobakteriemi
    - V současné době jsou nejčastějšími původci *stafylokoky*
- Podmínkou vzniku IE je **bakteriémie**
    - Zdrojem mohou být infekce jinde v těle, předcházející operace, extrakce zubu, instrumentální vyšetření (katetrizace, cévkování atd.) nebo i.v. narkomanie
    - V části případů se původce nezjistí – předpokládá se, že jím byla přechodná bakteriémie
- Infekční agens se usadí na chlopni, vede k poškození endotelu, které iniciuje vznik **trombu**, ve kterém se mikroorganismy množí -> vzniká **lokální hnisavý zánět**

- Méně virulentní mikroorganismy (*streptokoky*) postihují spíše chlopně s poškozeným povrchem a **nevedou přímo k destrukci** chlopní
- Silně virulentní mikroorganismy (*stafylokoky*) jsou schopny napadnout i nepoškozený endokard, který často výrazně **poškodí** (ulcerace, perforace cípů, ruptura šlašinek)

Rozdělení onemocnění

- Rozdělení dle klinického průběhu :
    - **Akutní IE** – celková doba trvající od začátku onemocnění až do smrti se pohybuje do 6 týdnů
    - **Subakutní IE** – 6 týdnů až 3 měsíce
    - **Chronická IE** – déle než 3 měsíce

- Rozdělení dle postižení endokardu :
    - **IE postihující nativní chlopně**
    - **IE postihující chlopenní náhrady** (či jiné cizí intrakardiální struktury)

- Zvláštní typy IE :
    - **Endokarditidy na chlopenních náhradách**
    - **IE u intravenózních narkomanů**
    - **Nozokomiální IE**

<u>Kdo je typický pacient</u>

- IE může vznikat **v kterémkoliv věku**
    - Většina vzniká ve věku **50-60 let**
- Asi 2x častěji bývají postiženi **muži** než ženy

<u>Klinika (symptomy, komplikace, prognóza)</u>

- IE je jednou z vůbec nejzávažnějších infekcí s **mortalitou 20-30%**
- Klinické projevy IE vznikají v důsledku :
    - Lokálního *intrakardiálního šíření* infekce
        - Chlopně -> myokard -> perikard
    - *Embolizace* částí vegetace do periferie
    - *Hematogenního rozsevu* infekce během bakteriémie (rozvoj metastatických ložisek zánětu)
    - *Stimulace imunitního systému* (depozice imunokomplexů ve tkáních)

- *Aktivace koagulačního systému*

Akutní průběh IE

- Typický pro *S. aureus* a jiné vysoce virulentní patogeny
- Rychlý nástup příznaků a bouřlivý průběh (**septické horečky**)
- Onemocnění dominují **srdeční projevy**
- Typický nález při fyzikálním vyšetření – nově vzniklé **srdeční šelesty**, které se v průběhu onemocnění mění (narůstání vegetace, příp. destrukce chlopně)

Subakutní až chronický průběh IE

- Typický pro streptokokové infekce
- Nenápadný začátek, dlouhodobý necharakteristický průběh
- **Nespecifické příznaky** (febrilie, slabost, únava, úbytek hmotnosti, anémie, zvýšené laboratorní zánětlivé markery)
- Může se manifestovat také **srdečním šelestem** (většinou preexistující chlopenní vada)
- ! nutnost myslet na IE při diagnostice !
  - Odebrání hemokultury (ale negativní hemokultura nevylučuje IE)
  - ZM – echosonografie (*transezofageální*)

Zvláštní typy infekčních endokarditid :

<u>Endokarditidy na chlopenních náhradách</u>

- 20% všech případů IE
- Nejrizikovější jsou 2-3 měsíce po implantaci protézy
- Dojde-li k rozvoji IE **do 1. roku** od implantace – většinou způsobeno vysoce virulentními (často rezistentními) kmeny (nejčastěji stafylokoky, G- bakterie, enterokoky, kandidy)
  - Vysoká mortalita – až 70%
- *Pozdní IE* (vznikající déle než 1 rok od implantace) se neliší od IE nativních chlopní

<u>IE u intravenózních narkomanů</u>

- Typicky jsou lokalizované na **trikuspidální chlopni** (intravenózní podání -> pravé srdce)
- Původcem bývají agresivnější agens (*S. aureus*, *kandidy, G- bakterie*, polymikrobiální kolonizace)

<u>Nozokomiální IE</u>

- Až 20% případů
- Hlavním zdrojem mikroorganismů jsou nitrožilní katétry, gynekologické a urologické infekce a infikované chirurgické rány
- Původci bývají multirezistentní a pacienti polymorbidní
- Vysoká mortalita – až 50%

Terapie :

- Základem léčby je **cílená ATB terapie** dle výsledků **hemokultivace** (ta se odebírá VŽDY při podezření na endokarditidu)
- Profylaktické podání ATB před plánovanými operacemi či invazivními výkony (vč. extrakce zubů)

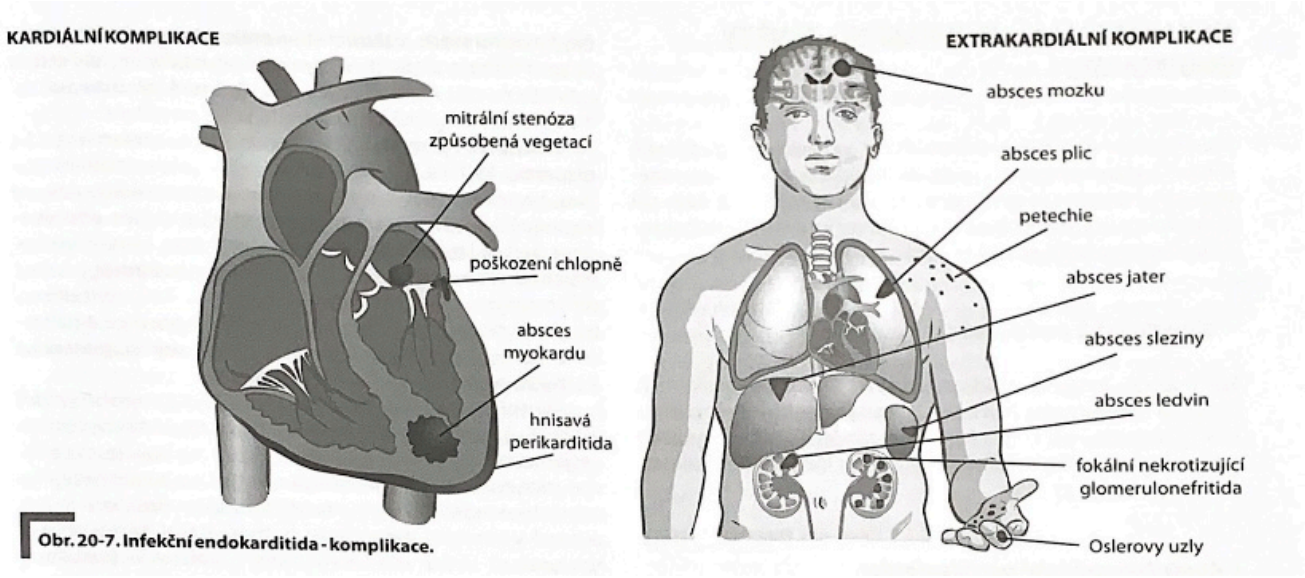
Komplikace :

A) **Místní (srdeční) komplikace**

- Způsobeny *objemem vegetace* (může zužovat průsvit chlopně, způsobovat její nedomykavost) nebo *poškozením postižené chlopně*
- Silně virulentní mikroorganismy mohou vézt ke vzniku aneuryzmat cípů chlopně, až k jejich nekrózám s ulcerací, perforaci cípů, k utření komisur či přetržení šlašinek
  - Tyto změny vedou ke vzniku **nedomykavosti chlopně** a často i k fatálnímu **akutnímu selhávání srdce**
- Zánět se může *lokálně šířit* do okolní chlopně – především v oblasti anulus fibrosus
  - -> vznik **abscesů** v myokardu (*abscedující myokarditida*), **ulcerace** nástěnného endokardu (*ulcus cordis acutum*)
  - Častá je i **hnisavá perikarditida**
  - Postižení srdce vede k **městnavému selhání srdce**
- Postižené chlopně mají rychlejší tendenci degenerovat (př. Degenerace aortální chlopně -> kalcifikace -> stenóza chlopně -> městnavé srdeční selhání, hypertrofie levé komory)

B) **Celkové (mimosrdeční) komplikace**

- Dány *rozsevem zánětu po organismu* (**centrální pyémie**)
- Do oběhu se při pohybu chlopně uvolňují **septické emboly**, které míří v případě levostranného postižení srdce nejčastěji do povodí *mozkových tepen* -> **encefalomalacie, mozkové abscesy, krvácení, hnisavné meningitidy**
  - Do *koronárních tepen* -> **abscesy myokardu** (tzv. **metastatické abscesy**)
- U pravostranné IE vnikají septické emboly do *větví plicnice* -> **plicní abscesy**
- Projevy <u>imunokomplexového postižení</u> :
  - **Subunguální třískovité hematomy** (tmavě červené nepravidelně ohraničené pruhy)
  - Tzv. **Oslerovy uzly** (bolestivé zarudlé uzlíky na bříšcích prstů a dlaní)
  - **Rothovy skrvny** (hemoragie s centrálním výbledem na sítnici)
  - Postižení ledvin – *imunokomplexová glomerulonefritida*



Obr. 20-7. Infekční endokarditida - komplikace.

Hojení IE :

- Náhrada a organizace vegetace granulační tkání -> **jizvení** a **reendotelizace** povrchu
- Více než ½ případů vyžaduje chirurgickou léčbu (náhrada postižené chlopně)

Symptomy a příznaky – „**FROM JANE**“

- F = fever (horečka)
- R = Rothovy skrvny
- O = Oslerovy uzly
- M = murmur (šelesty)
- J = Janeway lesion (septická embolizace)
- A = anémie
- N = Nail hemorrhage (subunguální třískové hematomy)
- E = embolizace

11. Neinfekční endokarditidy a chlopenní vady

Neinfekční endokarditidy

- **Sterilní (neinfekční) endokarditidy** vznikají na podkladě dvojího mechanismu:
  - 1) *imunologický* (revmatická horečka, systémový lupus = SLE)
  - 2) *hyperkoagulační stavy* (tzv. nebakteriální trombotická endokarditida)

<u>Endokarditida při SLE</u>

- = endokarditida vznikající v rámci **systémového *lupus erythematodes* (SLE)**
- Onemocnění podmíněné tvorbou **imunokomplexů**
- Manifestuje se postižením <u>ledvin, kůže, kloubů a hematologickými a neurologickými poruchami</u>, může docházet i k postižení <u>srdce a cév</u>
  - Zánětlivé změny v celém srdci
  - Typický projev:
    - **Serózní perikarditida**
    - **Lymfocytární myokarditida** s tzv. nebakteriální **verukózní endokarditidou** chlopní = ***Libman-Sacksova endokarditid***a
      - Charakteristická tvorba *bradavičnatých výrůstků* na kterémkoliv povrchu cípu chlopně
      - Postiženy bývají především **levostranné chlopně**

- **Vegetace** na chlopních jsou tvořeny převážně *destičkami a fibrinem*
  - Vznikají na podkladě reakce imunokomplexů s buňkami imunitního systému
  - Protilátky se podílejí na endotelové dysfunkci – usnadňují vznik **trombózy**
  - V okolním intersticiu postižených chlopní nacházíme nehnisavý zánět
  - Při hojení zánětu dochází k **jizvení** -> může vést ke ztluštění chlopní

- Často se vyskytují i změny cév
  - *Malé arterie a arterioly* – známky **akutní nekrotizující vaskulitidy**
  - *Tepny* – **akcelerace aterosklerózy**
- Poškození ledvin často provázející SLE navíc vede k **arteriální hypertenzi**

Tab. 20-2. Hlavní příčiny získaných chlopenních vad.

AORTÁLNÍ CHLOPEŇ	MITRÁLNÍ CHLOPEŇ
Aortální stenóza	**Mitrální stenóza**
Nemoci vlastní chlopně (valvulární)	• Porevmatické postižení
• Degenerativní kalcifikace	• Infekční endokarditida
• Kalcifikace vrozeně malformovaných chlopní (nejč. bikuspidální)	• Masivní subanulární kalcifikace
• Porevmatické postižení	• Myxom
Subvalvulární a supravalvulární	
Aortální insuficience	**Mitrální insuficience**
Nemoci vlastní chlopně	*Poruchy cípů*
• Myxoidní degenerace	• Mitrální prolaps – myxoidní degenerace
• Infekční endokarditida	• Porevmatické postižení
• Porevmatické postižení	• Infekční endokarditida
• Bikuspidální aortální chlopeň	*Poruchy závěsného aparátu*
Abnormality kořene aorty	• Infarkt/ruptura/jizvení papilárního svalu
Pokročilé degenerativní změny aortální stěny	• Fibroelastická deficience
• Disekce aorty (Typ A)/trauma	*Poruchy tvaru dutiny LK a/ nebo anulu mitrální chlopně*
• Systémové choroby pojiva (SLE, revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida)	• Hypertrofie/dilatace (změna geometrie LK)
• Aortitidy (syfilis)	• Anulární kalcifikace

<u>Nebakteriální trombotická endokarditida (NBTE)</u>

- V minulosti se označovala jako *marantická endokarditida* (častější výskyt u kachektických osob)
- Vyskytnout se může u kohokoliv
  - Častěji bývají postiženi **muži**, typicky **starší** (**70 let**)
- Hlavní patogenický faktor – **hyperkoagulační stav**
  - NBTE se tak často kombinuje s *embolií* plicnice z *trombóz* periferních žil
- Jedná se o **trombózu endokardu**
- *Příčiny*:
  - 60% - *nádorové onemocnění* (paraneoplastický projev)
    - Nejčastěji adenokarcinom pankreatu, ovarií, žaludku, žlučových cest a plic
  - 40% - *nenádorové onemocnění* (např. chronická tromboembolická nemoc, chronická nefropatie s urémií, CHOPN)

- **Trombotická vegetace**
  - Žlutá až hnědá barva
  - Lokalizovány na vtokové ploše chlopní
  - Nejčastěji bývá postižena **mitrální chlopeň** (významně méně *chlopeň aortální*, velmi vzácně *pravostranné postižení*)
  - Obvykle se objevují na předem nezměněných chlopních
  - Vegetace jsou tvořeny **destičkami a fibrinem**
  - Vegetace nepůsobí obvykle žádné závažné lokální projevy v srdci, funkce chlopně nebývá narušena
  - Mohou se ale projevit vznikem **infarktů** (mozek, slezina, ledviny, myokard) – způsobeno embolizací úlomků vegetací do systémového řečiště

Chlopenní vady

- *Vrozené* malformace nebo *získané* vady
  - Naprostá většina získaných chlopenních vad postihuje levostranné chlopně
- 2 základní dysfunkce:
  - **Stenóza (zúžení)** = neschopnost chlopně se plně *otevřít* (překážka v proudění krve)
  - **Nedomykavost (insuficience)** = neschopnost chlopně se úplně *zavřít* (umožňuje zpětný tok krve – regurgitaci)

- Postižená může být pouze *jedna* chlopeň = **izolovaná vada**, nebo jsou postiženy současně *obě* chlopně (např. aortomitrální vada)
- Vada se může vyskytovat v **čisté podobě** (tj. buď stenóza nebo insuficience), ale často se jedná o **kombinovanou** vadu
- V případě *náhle* vzniklého postižení chlopně (např. při infekční endokarditidě, při ruptuře papilárního svalu při infarktu) -> může vést k **srdečnímu selhání**
- *Klinicky* se projevují typickými **poslechovými šelesty**
  - Dále se provádí ultrazvukové vyšetření s dopplerovským zobrazením
- V minulosti vznikala velká část chlopenních vad následkem revmatické horečky, v současnosti je naprostá většina vad degenerativního původu

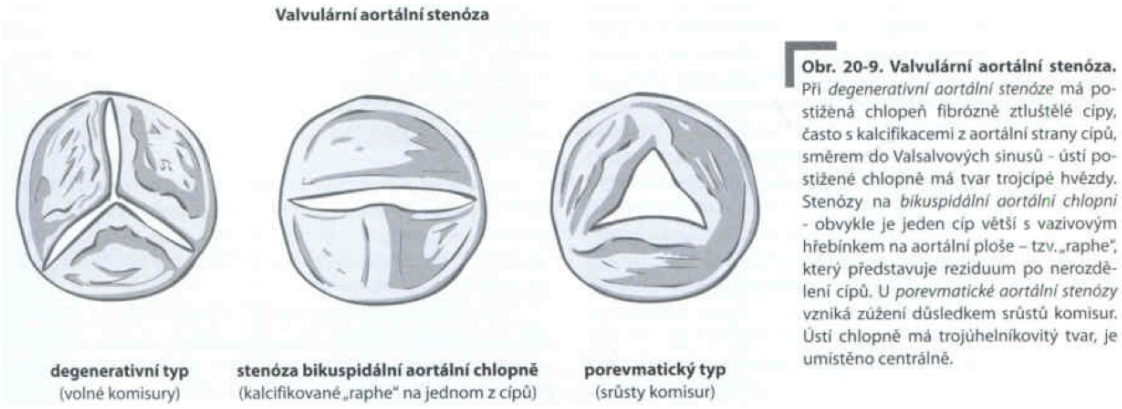
<u>Aortální stenóza</u>

- *Nejčastější* chlopenní vada
- Výskyt a závažnost se významně zvyšuje s věkem
  - Až ½ osob starších 75let má aortální chlopeň významně sklerotickou (často kalcifikovanou)
- Nejčastěji se vyskytují stenózy způsobené zúžením vlastního ústí aortální chlopně = **stenózy *valvulární***
- **Stenózy *supravalvulární*** = je zúžen kořen aorty (většinou z vrozených důvodů)
- ***Subvalvulární* stenózy** = způsobeny membranózní přepážkou – fibromuskulárním zúžením nebo tunelovou deformací v levé komoře

Valvulární stenózy – 3 etiologické faktory:

1) **Degenerativní aortální stenóza** (*sklerotická, stařecká či senilní*)
   - Typický věk postižených je **65-70 let**
   - Vysoká koincidence s **ischemickou chorobou srdeční**
   - Morfologicky má chlopeň fibrózně *ztluštělé cípy*, často s *kalcifikacemi* z aortální strany cípů, ale nevedou ke srůstům komisur

- Ústí má **tvar trojcípé hvězdy**
- Rizikové faktory – shodují se s RF aterosklerózy (věk, mužské pohlaví, hypertenze, poruchy metabolismu lipidů, kouření)



Obr. 20-9. Valvulární aortální stenóza. Při *degenerativní aortální stenóze* má postižená chlopeň fibrózně ztluštělé cípy, často s kalcifikacemi z aortální strany cípů, směrem do Valsalvových sinusů - ústí postižené chlopně má tvar trojcípé hvězdy. Stenózy na *bikuspidální aortální chlopni* - obvykle je jeden cíp větší s vazivovým hřebínkem na aortální ploše – tzv. „raphe", který představuje reziduum po nerozdělení cípů. U *porevmatické aortální stenózy* vzniká zúžení důsledkem srůstů komisur. Ústí chlopně má trojúhelníkovitý tvar, je umístěno centrálně.

- 2) **Stenózy na bikuspidální aortální chlopni**
  - Manifestují se časněji (kolem **50 let**)
  - Nejčastější příčina symptomatické aortální stenózy u osob mladších 65 let
  - U **mužů** je častější než u žen
  - Krev při průchodu bikuspidální chlopní neproudí laminárně, vznikají *turbulence*
    - Dochází k poškození cípů, které snáze podléhají **degenerativním změnám**
  - Zásadní je prevence před vznikem IE

- 3) **Porevmatické aortální stenózy**
  - Zúžením vzniká důsledkem **srůstů komisur**
  - Ústí má **trojúhelníkový tvar**
  - V současné době vzácné
  - Obvykle bývá postižena i *mitrální chlopeň*

Patofyziologie:
- Postupné zužování aortálního ústí vede k tlakové zátěži levé komory, která reaguje na zvyšující se *afterload* (= odpor, proti kterému je krev vypuzovaná ze srdce) remodelací – ***koncentrická hypertrofie*** **levé komory**
  - Často je provázená fibrózou myokardu
- To se projeví vznikem *ischémie*
- Ischemické změny spolu s remodelací levé komory podmiňují poruchu roztažlivosti komory = ***diastolická dysfunkce***
  - Extrémní afterload vede k poruše systolické funkce komory

Klinické příznaky:
- Aortální stenóza se vyvíjí řadu let – pacienti mohou být dlouho *asymptomatičtí*
- Nejčastější příznaky
  - Snížená tolerance **zátěže**
  - **Námahová dušnost**
  - **Poslechový šelest**
    - Posloucháme ve 2. mezižebří vpravo, parasternálně (poslechové místo aortální chlopeň)
    - = ***crescendo-decrescendo*** **systolický ejekční šelest**
- Později se manifestují *ischemické změny* v podobě **anginy pectoris**
  - Námahové synkopy

<u>Aortální insuficience</u>
- V izolované formě je *méně častá* než aortální stenóza
- Projeví se nejčastěji mezi **40.-60. rokem**, častěji u **mužů**

Etiologie:
- Onemocnění cípů aortální chlopně
  - Nejčastěji – *myxoidní degenerace*
    - Poloměsíčité cípy jsou dysplastické (ztluštělé, deformované)
  - *Porevmatické postižení*
  - *Infekční endokarditida*
  - Následkem je dilatace méněcenné aortální stěny včetně fibrózního anulu aortální chlopně
  - Postižení má úzký vztah k *disekci aorty*

- K dilataci aorty vč. fibrózního anulu mohou vést i záněty (dříve hl. *syfilis*)

Patologie a patofyziologie:

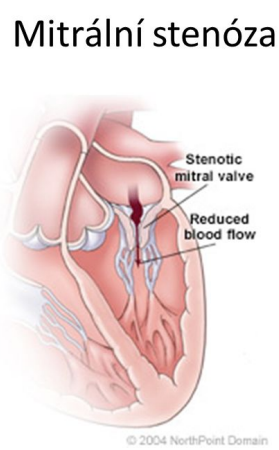
- Při aortální insuficienci se část tepenného objemu levé komory vrací v diastole zpět do srdce
- Dochází k chronickému *objemovému zatížení* levé komory
  - Současně se zvyšuje i *tlaková zátěž* (komora musí vypudit tepový objem navýšený o regurgitační díl do vysokotlakého řečiště – potřeba generace většího tlaku komorou)
- Důsledkem toho dochází k významné ***excentrické hypertrofii LK***
  - Hmotnost srdce může dosahovat až kolem 1 kg (tzv. *cor bovinum* – „býčí" srdce)
  - Extrémní zátěž LK vede k rozvoji *systolické dysfunkce*

Klinické příznaky:

- Nejčastější příznaky
  - Snížená tolerance **záteže**
  - **Námahová dušnost**
  - ***Angina pectoris***
  - **Palpitace** při extrasystolách
  - **Poslechový šelest**
    - Posloucháme na poslechovém místě pro aortální chlopeň
    - Nejlépe je slyšet ve 3.-4. mezižebří, parasternálně vlevo
    - **Časný diastolický *decrescendo* šelest**
- Typicky pomalu progredující onemocnění s relativně dobrou prognózou
- Levá komora má čas se přizpůsobit nárůstu objemové zátěže
- Při *náhle* vzniklé insuficienci je levá komora schopná zvýšit svůj objem pouze o 20% a při významné regurgitaci je pouze malý efektivní srdeční výdej -> rozvoj **šokového stavu** s **plicním edémem**
- Zásadní je prevence IE (riziko vzniku je vysoké)

<u>Mitrální stenóza</u>

- Obvykle se manifestuje **v pozdějším věku** (často v koincidenci s ICHS)

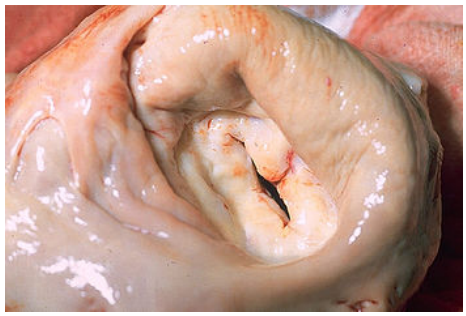


Etiologie:

- Téměř výhradně jeden faktor – 98% případů je **porevmatického původu**
- Vzácné příčiny
  - *Srdeční myxom*
  - Masivní *mitrální kalcifikace*
  - *Kongenitální malformace*
  - *Infekční endokarditida*

Patofyziologie:

- Postupně narůstající překážka v úrovni mitrální chlopně vede k **dilataci levé síně**
- Současně dochází k nárůstu tlaku v levé síni, který se přenáší na plicní řečiště – vzniká **plicní hypertenze**
  - To znamená zátěž pro pravou komoru (systolická dysfunkce) -> **dilatace PK**
  - Současně se dilatuje *anulus* trikuspidální chlopně a vzniká **trikuspidální regurgitace** a následně **dilatace pravé síně** = ***trikuspidalizace mitrální vady***



- Čistá stenóza – levá komora je malá
- Současně stenóza + insuficience/ kombinovaná aortomitrální vada – LK je *dilatovaná* a *hypertrofická*
- Levá síň je obvykle dilatovaná velmi významně (balónkovitě)
  - Mohou zde vznikat nástěnné tromby
- Cípy a šlašinky jsou ztluštělé, zjizvené a vaskularizované
  - Mezi šlašinkami často vznikají srůsty
- Zúžení ústí je způsobeno hlavně **srůsty komisur** (nejvýraznější kalcifikace)
- Tvar ústí připomíná **kapří ústa**

Klinický průběh:

- Časné příznaky – **intolerance zátěže**, **námahová dušnost**
- Pozdější příznaky
  - Příznaky **pravostranného srdečního selhávání** a **nízkého srdečního výdeje**
  - Tzv. *facies mitralis* – zarudnutí ve tváři

Komplikace:

- **Fibrilace síní**
  - Usnadňuje vznik **plicního edému**
  - Podporuje tvorbu **trombů** v dilatované síni – zvýšené riziko **tromboembolie**

Mitrální insuficience

- Správná funkce mitrální chlopně závisí na správné interakci jednotlivých částí – cípů, fibrózního anulu, závěsného aparátu, papilárních svalů a na geometrii levé komory a síně

Etiologie:

- ***Primární*** příčiny – postižení systému chlopně
- ***Sekundární*** příčiny – remodelace levé komory
- Mitrální prolaps
  - *Nejčastější* příčina
  - Na podkladě **myxoidní degenerace chlopně**
  - Dochází k vydouvání jednoho cípu během systoly do levé síně
  - Predispoziční místo vzniku IE

- Fibroelastická deficience
  - Forma **patologického stárnutí** a degenerace
  - U osob **starších 65 let**
  - Cípy chlopně jsou ztluštělé, závěsný aparát je defektní (šlašinky mohou praskat)

- Sekundární mitrální regurgitace
  - Následek **remodelace LK** (např. ICHS, dilatovaná kardiomyopatie)
  - V LK dochází k hypertrofii a dilataci -> změna postavení papilárních svalů
  - Brání tak dovření chlopně

Patofyziologie:

- **Chronická** mitrální insuficience
  - Projevuje se čistě objemovou zátěží a jen minimálním zvýšením afterloadu LK
  - Dochází k ireverzibilní **excentrické hypertrofii** levé komory (systolická dysfunkce)
  - Zatěžuje obě komory a levou síň

- **Akutní** mitrální insuficience
  - Nejčastěji jako následek poinfarktové ruptury papilárního svalu či ruptury závěsného aparátu nebo perforaci cípu při akutní infekční endokarditidě
  - Vede k **masivnímu městnání** v plicním řečišti s plicním edémem a často i rozvojem šoku při prudkém poklesu srdečního výdeje

Klinické příznaky:

- Časné – nespecifické příznaky (**únava, dušnost**)
- Pozdní
  - Osoby s poddajnou levou síní
    - Levá síň se **dilatuje**
    - Dominují příznaky způsobené snížením MSV
  - Osoby s malou tuhou levou síní
    - Snáze vzniká **plicní hypertenze**, která následně zatěžuje pravou komoru – známky **pravostranného srdečního selhávání**

Komplikace:

- **Fibrilace síní**
- **Trombózy** v levé síni, systémová **embolizace**

Méně časté chlopenní vady:

Pulmonální stenóza

- *Nejčastější vrozená* chlopenní vada
- Raritně *získaná* vada – důsledek **revmatické horečky**

Pulmonální insuficience

- Převážně *vrozená* vada
- *Získaná* insuficience – následek dilatace anulu (např. při Marfanově syndromu), následek těžké **plicní hypertenze** s dilatací kmene plicnice

Trikuspidální stenóza

- Vzácná
- Součástí **porevmatického postižení**

Trikuspidální insuficience

- Nejčastěji *sekundární* (relativní) – následek dilatace chlopenního prstence při dilataci pravé komory přetížené plicní hypertenzí
- *Primární* příčiny – infekční endokarditida, myxoidní degenerace chlopně, porevmatické postižení, iatrogenní poškození, karcinoidový syndrom*,
- Vrozené – Ebsteinovy malformace

12. Revmatická horečka a porevmatické postižení srdce

Definice onemocnění

- Revmatická endokarditida (revmatická horečka) = **akutní zánětlivé onemocnění** vznikající po *streptokokové tonzilitidě* či *faryngitidě* (infekce faryngu či tonzil beta-hemolytickým streptokokem sk. A – *S. pyogenes*)
    - Nejedná se o přetrvávání infekčního agens, ale o zkříženou imunitní rekci
- Systémové onemocnění, při kterém může dojít k **postižení** :
    - **1) Kloubů** (*migrující artritida*)
    - **2) Srdce** (*pankarditida*)
        - Postihuje endokard, myokard, perikard
    - **3) CNS** (*chorea minor*)
    - **4) Kůže** (*erythema marginatum,* podkožní uzlíky)
- Některé části streptokoka mají antigenní potenciál a stimulují tak imunitu
    - **Zkříženou reakcí** pak vznikají protilátky reagující s kardiomyocyty za vzniku *myokarditidy*, buňkami endokardu za vzniku *endokarditidy*, vzácněji s neurony za vzniku *chorey*
- V dnešní době méně časté (*vzácné*) onemocnění
    - V dnešní době hlavně u starších lidí

Klinika

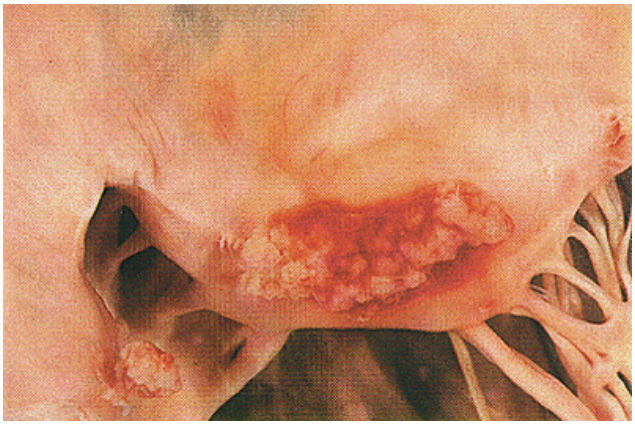
(symptomy, komplikace, prognóza)

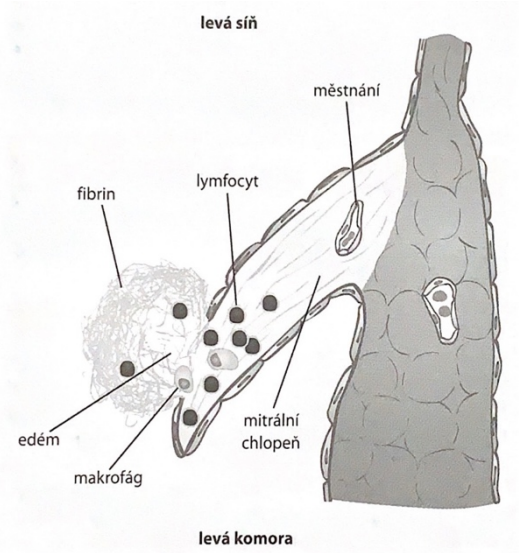
- Klinické příznaky :
    - Horečka, únava
    - Palpitace
    - Dušnost
    - Popř. známky kardiální insuficience

Akutní revmatické postižení srdce

- Srdce bývá v rámci revmatické horečky postiženo asi u 2/3 případů
- Postiženo bývá celé srdce = **pankarditida**
- Makroskopicky je srdce dilatované, kulovité
- Na povrchu srdce vzniká *fibrinózní či serofibrinózní zánět*
- V myokardu probíhá *myokarditida* s tvorbou tzv. **Aschoffových uzlíků** – základní morfologické léze revmatické postižení
    - Mnohočetná mikroskopická disperzní ložiska v intersticiálním pojivu (typicky podél intramyokardiálních cév, ve vazivových septech, v pojivu pod nástěnným endokardem)
    - Ložiska fibrinoidní nekrózy s buněčným infiltrátem (neutrofily, lymfocyty, makrofágy, modifikovanými histiocyty – tzv. *Aschoffovy buňky*)
    - V rámci hojení je nekrotická tkáň postupně nahrazena **jizvou**
- Akutní postižení endokardu (revmatická endokarditida) se projevuje vznikem *drobných bradavičnatých vegetací* na chlopních = **endokarditis verrucosa**

Na volných okrajích chlopní v místě kontaktu cípů (endokard je zde vystaven největšímu
    - hemodynamickému stresu)
    - Neobsahují mikroorganismy
    - Typicky je postižena **mitrální chlopeň**, méně často *aortální*, vzácné *pravostranné chlopně*
- Těžké postižení srdce (*akutní revmatická pankarditida*) může vést k **srdečnímu selhání** v akutní fázi revmatické horečky





Obr. 20-8. Revmatická endokarditida. Akutní postižení endokardu při revmatické horečce se projevuje vznikem drobných bradavčitých vegetací na chlopních (*endocarditis verrucosa*). Neobsahují žádné mikroorganismy. Podkladem je fibrinózní zánět. V intersticiálním pojivu vznikají *Aschoffovy uzlíky* - jedná se o ložiska fibrinoidní nekrózy s buněčným infiltrátem tvořeným neutrofily, lymfocyty, makrofágy a modifikovanými vícejadernými histiocyty.

Chronické revmatické postižení srdce

- -> jizevnaté **deformace chlopní** (pozdní následek revmatické horečky)
- Vznikají jako důsledek hojení *fibrinoidních nekróz* provázejících zánětlivé změny v intersticiu chlopní
- Poškozené tkáně jsou hojeny granulační tkání, která se **jizví**
- Zjizvené cípy chlopní se stávají tužšími, rozšiřují se
- Typicky vznikají mezi cípy srůsty v komisurách
- Často dochází také k **vazivovému rozšíření** až srůstům **šlašinek**
- Postižené chlopně bývají kalcifikované
- To vše vede k narušení funkce chlopní – vady kombinující známky **zúžení a nedomykavosti chlopní**

13. Ischemická choroba srdce

Definice onemocnění

- **ICHS (ischemická choroba srdeční)** = skupina chorob, pro které je společná **ischémie myokardu**, která vede k rozvoji hypoxie až anoxie myokardu
- ICHS je forma koronární nemoci srdce, jejímž podkladem je ateskolerotické poškození koronárních tepen, což vede ke vzniku ischémie myokardu
- Příčiny :
    - **Zvýšené potřeby myokardu, větší svalová práce** (*tachykardie, hypertrofie srdce*)
    - **Celkové snížení množství kyslíku v krvi** (*těžké anémie, otravy CO, šokové stavy*)
    - **Snížený přítok koronárními cévami** (*ateroskleróza* – nejčastější příčina)
    - Morfologické **zúžení tepny**
    - Porucha **vazodilatace/** abnormální **vazokonstrikce**

Příčiny ischémie :

- 1) **zvýšená potřeba kyslíku myokardem** (tachykardie při zvýšené tělesné námaze)
- 2) **snížení obsahu kyslíku v krvi** (cyanotické VSV – pravo-levé zkraty, těžké anémie, otrava CO, šok – hypotenze, těžké plicní choroby)
- 3) **snížený průtok krve koronárními arteriemi**
    - Ve více než 90% případů ICHS se uplatňuje snížený průtok krve koronárními tepnami
    - Nejčastěji na podkladě **koronární aterosklerózy**
        - Klinicky významný je **stupeň IV.** (zúžení průsvitu tepny **nad 75**%)
    - Vzácně embolie do hlavních větví koronárních arterií, disekce aorty, luetická aortitida, koronární arteritid a vrozené malformace koronárních tepen

Rozdělení onemocnění

- **Akutní formy ICHS**
    - **Náhlá koronární smrt** – při maligní arytmii v důsledku ischémie myokardu
    - **Akutní koronární syndrom**
        - <u>S elevacemi ST úseku</u> = Q infarkt myokardu/ transmurální infarkt
        - <u>Bez elevací ST úseku</u>
            - NonQ infarkt myokardu/ netransmurální infarkt myokard
            - Nestabilní angina pectoris
- **Chronické formy ICHS**
    - Stabilní angina pectoris
    - Němá ischémie myokardu
    - Stavy po infarktu myokardu a revaskularizaci myokardu
    - ICHS spojená s arytmiemi či městnavým srdečním selháváním
- **Zvláštní formy ICHS**
    - Variantní/ vazospastická Prinzmetalova angina pectoris
    - Poinfarktová angina pectoris
    - Recidiva anginy pectoris po revaskularizaci myokardu

Typicky pacient

- Úmrtnost na kardiovaskulární choroby představuje **více než polovinu všech úmrtí** (z toho ½ připadá na ICHS)
- Projevy ICHS mohou vzniknout **v kterémkoliv věku** (s věkem narůstá četnost)
- Do středního věku je choroba častější u mužů, kolem 70 let věku se rizika obou pohlaví srovnávají
- **U osob nad 65 let** se zvyšuje prevalence na 10-15%

Infarkt myokardu

Definice onemocnění

- **Infarkt myokardu (IM)** = *akutní nekróza* okrsku kardiomyocytů vznikající v důsledku dlouhotrvající *ischémie* – způsobená **uzávěrem koronární tepny**
- Ložisko akutní ischemické nekrózy koagulačního typu, nejčastěji na podkladě trombotického uzávěru
- Spadá do rámce *akutního koronárního syndromu*

Příčiny vzniku (etiopatogeneze) :

- **Ruptura aterosklerotického plátu** koronární tepny s následným vznikem **trombózy** (trombus může případně embolizovat)
    - Případně krvácení do aterosklerotického plátu -> akutní zvětšení a obstrukce cévy
- **Stenózy či uzávěry koronárních tepen** (koronární embolie, disekce aorty, koronární vaskulitidy, malformace koronárních tepen)
- **Hypotenze, koronární spasmus**

Rozdělení onemocnění

Rozdělení podle rozsahu a klinického významu :

1. **Transmurální IM** (*Q infarkt, STEMI*)
    - **STEMI** = akutní koronární syndrom s elevacemi ST úseku
    - Postihuje ¾ tloušťky stěny levé komory
    - Nekróza postupuje od endokardu k epikardu, od centra do periferie ischemizované oblasti

2. **Netransmurální IM** (*nonQ infarkt, NSTEMI*)
    - **NSTEMI** = akutní koronární syndrom bez elevace ST úseku
    - Postihuje vnitřní třetinu až polovinu tloušťky stěny levé komory
    - Vzniká v přítomnosti **kolaterál** nebo **neúplného/ krátce trvajícího uzávěru** koronární tepny
    - Může vzniknout i bez uzávěru u osob s kritickou stenózou hlavních větví koronárních tepen při současně se vyskytující hemodynamické alteraci (hypotenze, hypertenze, arytmie, námaha)

Infarkt mikroskopický

- Nekrotické okrsky myokardu nacházíme pouze fokálně
- *Malý* – postihuje méně než 10% objemu svaloviny levé komory
- *Střední* – postihuje 10-30% objemu svaloviny levé komory
- *Velký* – postihuje více než 30% hmoty levé komory

Místo postižení je závislé na lokalizaci uzávěru :

1) **Přední infarkt**
    - V případě uzávěru *ramus interventricularis anterior* levé koronární tepny
    - 40-50% všech případů
    - Postihuje přední stěnu levé komory, přední část mezikomorového septa
    - Při postižení periferní části tepny -> infarkt apikální oblasti

2) **Laterální infarkt**
    - Při uzávěru *ramus circumflexus* levé koronátní tepny
    - 15-20% všech případů
    - Postihuje boční a části zadní stěny levé komory

3) **Diafragmatický (spodní) infarkt**
    - Postižení pravé koronární tepny
    - 30-40% všech IM
    - Je postižena zadní část levé komory, zadní část mezikomorového septa, případně část pravé komory
    - Izolované postižení pravé komory je vzácné

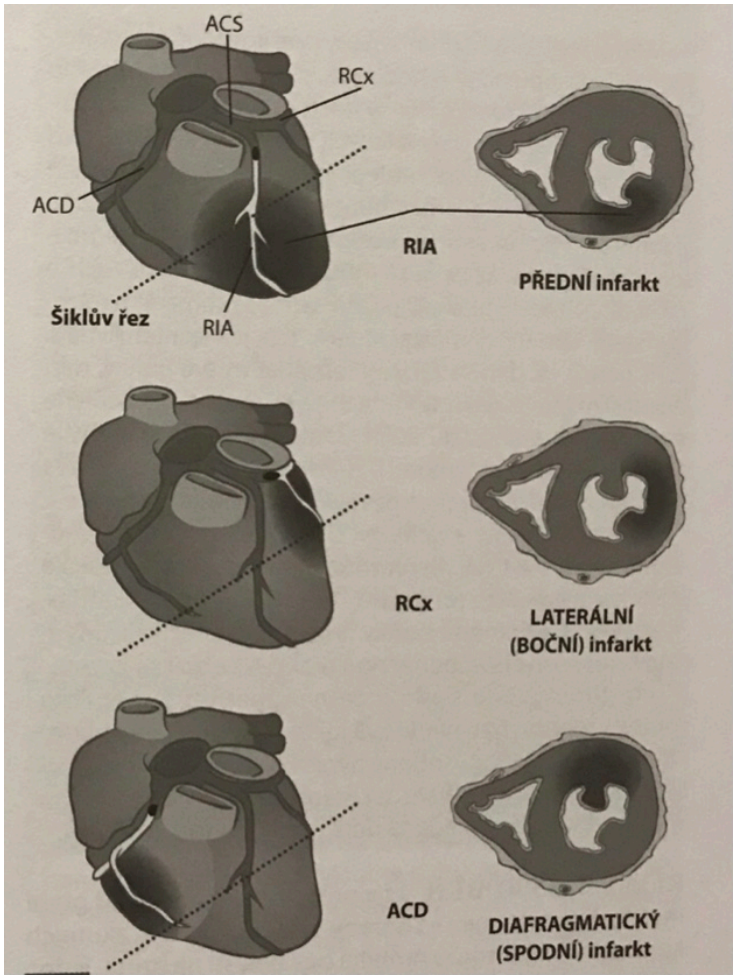
Typický pacient

Rizikové faktory :

- **Metabolický syndrom** (obezita, dyslipidémie, hypertenze, hyperglykémie)
- Věk (**nad 50 let**)
- **Mužské pohlaví** (ženy jsou chráněné estrogeny – po menopauze se riziko vyrovnává)
- Abusus kokainu (*koronární spazmus*)

Hlavní rizikové faktory IM (nezávisle na pohlaví a věku, geografické oblasti) :

- Porucha lipidového metabolismu
- Kouření (poškození endotelu cév)
- Hypertenze
- Diabetes mellitus



- Obezita
- Psychosociální faktory
- Nedostatečná konzumace ovoce a zeleniny, pohybová aktivita
- Nadměrná konzumace alkoholu

Klinika
(symptomy, komplikace, prognóza)

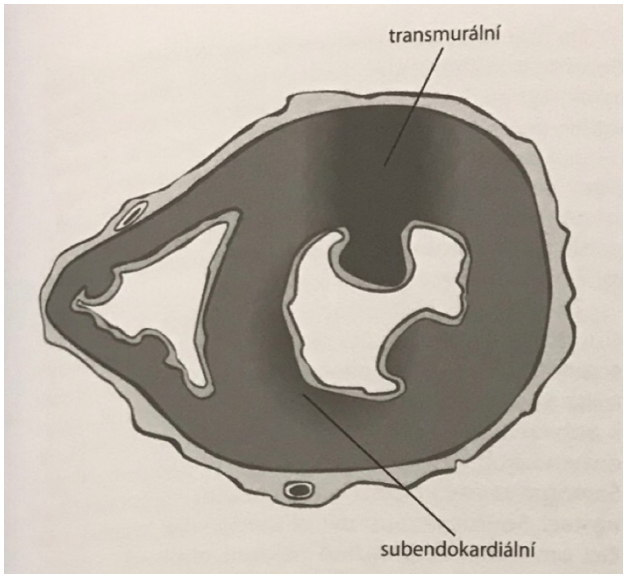
- ½ případů – je IM první manifestací ICHS

Symptomy :

- Svíravá, palčivá či tlaková **bolest** lokalizovaná **retrosternálně** (vzácně prekordiálně)
    - Může vystřelovat (iradiovat) do horních končetin (častěji levá ruka -> častěji postižena levá komora), krku a dolní čelisti, mezi lopatky a do epigastria
- **Dušnost**
- **Bledost, úzkost, pocení**, **nauzea** či **vomitus**
- **Hypotenze** – nízký srdeční výdej

- ***Němé ischémie*** – probíhá bez bolesti na hrudi (až 10% akutních koronárních syndromů) = asymptomatické
    - Pouze *dušnost, slabost, synkopa*
    - Často u pacientů s diabetickou senzitivní neuropatií

- Typický rozvoj ischémie myokardu :
    - Pokles perfuze myokardem
    - Přechod na anaerobní metabolismus – roste hladina **laktátu**
    - Poruchy diastolické a následně i systolické funkce levé komory
    - Na EKG
        - **Elevace/ deprese ST úseku**, případně arytmie
        - Později se objevuje **patologický Q kmit** (dle něj – lokalizace IM)
        - Pozdní projev - změny T vlny a QRS komplexu
    - Po 2-5 min se objevují typické **bolesti na hrudi**
    - Detekovatelné zvýšené hladiny *kardioenzymů*
        - Nejspecifičtější – **troponin T a I**
        - **Kreatinkináza** (CK-MB)
        - Laktátdehydrogenáza, myoglobin



Komplikace :

Anatomické komplikace

Pericarditis epistenocardiaca

- Fibrinózní či serofibrinózní **zánět perikardu**
- Může být příčinou recidivy bolesti na hrudi po IM
- Většina případů zůstává *klinicky němá*
- Hojí se buď fibrinolýzou nebo organizací granulační tkání s následným vznikem perikardiálních srůstů v osrdečníku

Aneuryzma volné stěny levé komory

- **Akutní aneuryzma srdce** (*aneurysma cordis acutum*)
  - Stěna je tvořena ztenčeným nekrotickým myokardem, má tendenci k **ruptuře**
- **Chronické aneuryzma srdce** (*aneurysma cordis chronicum*)
  - Vzniká hojením infarktu **jizvou**
  - Tato aneuryzmata obvykle nepraskají
  - V dutině aneuryzmat dochází k turbulentnímu proudění krve – vznikají nástěnné **trombózy**, které mohou být zdrojem **embolizace**
  - Vznikají nástěnné tromby na poškozeném endokardu nad infarktem

Ruptura myokardu

- Nekrotická svalovina ztrácí pevnost a pružnost – může prasknout
- Vzniklá ruptura má tendenci se dále trhat vlivem tlaku krve a křehkosti nekrotické tkáně
- Častěji dochází k ruptuře **volné stěny levé komory** (90%)
- Pokud je trhlina krytá naléhajícím perikardem, vzniká tzv. ***pseudoaneuryzma***
  - Liší se absencí srdeční svaloviny ve stěně a úzkým vstupem
- Častěji ruptura krytá není – rozvoj **tamponády srdeční**
  - Nahromadění krve bývá bez intervence smrtelným
  - Dochází k recidivě bolesti, změnám na EKG a zhroucení oběhu
- Prasklina se může vytvořit i *v mezikomorové přepážce* (5% případů) -> akutní přetížení pravé komory

Ruptura papilárního svalu

- Představuje zbylých 5% ruptur myokardu
- Častěji praská *posteromediální* papilární sval při zadním infarktu myokardu
- Má za následek vznik **akutní mitrální insuficience**
  - Vždy vyžaduje chirurgickou léčbu – náhrada mitrální chlopně

Funkční komplikace

- Patří sem **poruchy srdečního rytmu** (*arytmie* – fibrilace komor, komorové tachykardie)
- Často se objevují komorové extrasystoly a převodní poruchy
- Závažné jsou komorové tachykardie a fibrilace komor
- Časté jsou také supraventrikulární tachykardie charakteru flutteru či fibrilace síní
- Poruchy hemodynamiky :
  - ***Hypotenze*** – nízký MSV při dysfunkci levé komory s městnáním v plicích
  - ***Kardiogenní šok*** – při nekróze více než 40% myokardu levé komory / jako následek mechanické komplikace IM

Terapie :

- Odstranění trombu (*trombektomie*) či rozpuštění trombu (*trombolýza*)
- Následně balónková angioplastika / impantace stentu (tzv. PCI = *perkutánní koronární intervence*)
- Medikamentózní léčba :
  - Antiagregancia (kys. acetylsalicylová)
  - Antikoagulancia (hepariny)

Makroskopický popis

- Mikroskopický i makroskopický vzhled infarktu **závisí na době**, která od vzniku ischémie uplynula (tj. na délce přežití pacienta) – *nemusí být vidět vůbec nic* !
  - 16-24 hod – **bledost** myokardu
  - 3-5 dní – **žlutá** nekróza, **hemoragický lem**
  - 7. den – **šedá** periferie, jizvení (nespecifická granulační tkáň
  - 6. týden – zralá **jizva**
- **Bledost** myokardu
- Ztenčení či **vyklenování** nekrotického úseku levé komory
- Klasický obraz **koagulační nekrózy**
  - *Okrově* (žlutá) zbarvená oblast s *hemoragickým lemem*
- Periferie infarktu začíná šednout v důsledku postupné náhrady odumřelého myokardu granulační tkání, posléze vyzraje ve vazivovou **jizvu** (6 týdnů)

Mikroskopický popis

- Protažení, ztenčení a zvlnění poškozených svalových vláken
- Vzniká **edém intersticia**
- Cytoplazma se stává **eosinofilní**, jádra blednou až **mizí**, případně se **svrašťují**
- Ztrácí se příčné pruhování svaloviny
- Začínají se hromadit neutrofily, které formují **demarkační lem**
- Nekrotická tkáň je postupně od periferie nahrazována granulační tkání
- Granulační tkáň bývá nahrazena pevných kolagenním vazivem

Angina pectoris

Definice onemocnění

- = **forma ischemické choroby srdeční**
- Projevuje se **svíravými bolestmi na hrudi**, které nutí člověka ukončit fyzickou aktivitu
    - Podobnou bolest může vyvolat i *onemocnění jícnu, plic, hrudní stěny* či *aneuryzma aorty*
- Je způsobena **reverzibilní ischémií myokardu**, která není dost dlouhá na to, aby stihla vyvolat vznik infarktu myokardu
- Obtíže vznikají častěji po jídle nebo v chladu
- Ischémii myokardu může vyvolat :
    - Koronární onemocnění
    - Aortální stenóza
    - Kardiomyopatie

Rozdělení onemocnění

1) **Stabilní (námahová)**
    - Nejčastější
    - *Chronická forma ICHS*
    - Záchvat bolesti trvá krátce a ustupuje v klidu
    - Projevuje se **stenokardiemi** = diskomfort až tlaková bolest za hrudní kostí, která se může šířit do čelisti, typicky levé končetiny či zad
    - Někdy je provázena dušností či synkopou
    - Stenokardie vznikají **na podkladě fyzické či psychické zátěže**, k úlevě vede přerušení zátěže či aplikace nitrátů
    - Příčina ischémie :
        - Nedostatečný přísun kyslíku chronicky zúženými koronárními tepnami do myokardu vykonávajícího zvýšenou svalovou práci
        - Akutní změna plátu (trombus) se koronarograficky prokáže jen u 5% případů

2) **Nestabilní (klidová)**
    - Častější záchvaty anginózní bolesti, které **vznikají nepředvídatelně i v klidu**, bolest bývá intenzivnější a delší
    - *Akutní forma ICHS*
    - Vyvolávajícím faktorem bývají akutní změny **sklerotických plátů v koronárních tepnách**
    - Více než ½ případů – trombóza
    - Preinfarktový stav
    - EKG – mohou být deprese ST úseku, nejsou přítomny elevace ST, nejsou zvýšené kardioenzymy
    - Nedochází k rozvoji nekrózy

3) **Variantní (Prinzmetalova)**
    - *Zvláštní forma ICHS* (nebo bývá řazena mezi nestabilní anginy pectoris)
    - Způsobena **přechodnými spasmy koronárních tepen**
    - K záchvatům může docházet kdykoliv (typicky **v klidu**)
    - Spasmus může odeznít spontánně či po užití nitroglycerinu
    - Může vést až k rozvoji infarktu myokardu, trvá-li delší dobu
    - EKG – typicky patrné elevace ST úseku

Chronická ischemická choroba srdeční

- *Chronická ICHS* = stavy postihující především starší osoby (obvykle s anamnézou *anginy pectoris* nebo po prodělaném *IM*)
- Morfologicky :
    - Hypertrofie srdce se zjizveným myokardem (**myofibróza**) – především v subendokardiální oblasti, případně s jizvou po IM
    - Koronární tepny bývají výrazně **aterosklerotické** (často všechny 3 hlavní větve)
    - Myokard je dysfunkční, je redukovaná koronární rezerva (schopnost myokardu zvýšit průtok koronárními tepnami) a pozvolna dochází k rozvoji srdečního selhání levé (později i pravé) komory srdeční
- Prognóza :
    - Je možné ji zlepšit chirurgickým řešením – *bypass* nebo endovaskulární (perkutánní = *PCI – perkutánní koronární intervence*) revaskularizací myokardu
- Terapie :
    - Nekouření, léčba hypertenze a DM
    - Redukce váhy u obézních pacientů
    - Farmakoterapie (antitrombika, beta-blokátory, antagonisté vápníku, nitráty, statiny, ACE inhibitory)

14. Kardiomyopatie a myokarditidy

Kardiomyopatie

- **Kardiomyopatie (KMP)** = heterogenní skupina onemocnění srdeční svaloviny (myokardu) spojená se srdeční dysfunkcí
- Rozdělení :
    - I) **Primární** KMP– omezené na myokard
    - II) **Sekundární** KMP – v rámci systémových onemocnění

    - A) **Geneticky podmíněné** KMP
    - B) **Získané** KMP
        - Virové infekce (*Coxsackie viry, ECHO viry, EBV*)
        - Poruchy autoimunity
        - Toxické působení exogenního nebo endogenního původu

    - Dle morfologických a funkčních změn :
        - **Dilatační KMP**
        - **Hypertrofická KMP**
        - **Restriktivní KMP**

<u>Dilatační kardiomyopatie</u>

- Chronické onemocnění myokardu charakterizované **dilatací srdečních oddílů** provázené systolickou dysfunkcí levé komory či obou komor
- *Typičtí pacienti* :
    - Typicky osoby **středního věku**
    - Častěji jsou postiženi **muži** než ženy
    - Častěji se vyskytuje u černochů
    - Až 1/3 má familiární výskyt (AD dědičnost, vzácně X vázaná)
- *Etiopatogeneze* :
    - Etiologicky heterogenní onemocnění
        - *Chronická virová onemocnění* myokardu – nejčastější příčina
        - *Autoimunitní reakce* na virová onemocnění
        - *Familiární a genetické faktory*
            - Mutace genů
            - Typicky u X-vázaných svalových dystrofií (Duchenneova, Beckerova choroba)

    - **Alkoholická KMP**
        - Nejčastější z toxických poškození myokardu
        - Typicky postihuje **muže kolem 40. roku věku** užívajících dlouhodobě **alkohol** (vysoké dávky)
        - Rychlost a závažnost postižení je ovlivněna citlivostí jednotlivce a dalšími faktory (kouření, stav imunity, geneticky podmíněné rozdíly ve schopnosti metabolizovat alkohol)

- **Peripartální KMP**
  - Příčina není známá
  - Vzácně se objevuje u těhotných v posledním měsíci těhotenství nebo během prvních měsíců po porodu
  - Častěji u mnohočetných těhotenství, u multipar, u žen starších 30 let
  - Vysoká mortalita

- *Makroskopie* :
  - **Dilatace** všech srdečních oddílů
  - Srdce je **zvětšené**, kulovitého tvaru
  - Komory jsou **hypertrofické** a hmotnost je zvýšená (500-700g)
  - V srdečních hrotech a v srdečních síních se často tvoří **tromby**
  - Koronární řečiště bývá normální

- *Klinik*a (symptomy, komplikace, prognóza) :
  - Trvale se zhoršující průběh
  - Nejčastější indikace k transplantaci srdce
  - Nejčastější projevy : známky srdečního selhání
  - Manifestuje se obvykle mezi 20. a 50. rokem života
  - Nespecifické příznaky – únava, slabost, dušnost, námahová dušnost progredující v klidovou dušnost, arytmie, tromboembolie, tlaková bolest na hrudi
  - Abnormální nález na EKG
  - Prognóza je velmi nepříznivá

<u>Hypertrofická kardiomyopatie</u>

- = onemocnění myokardu charakterizované a**symetrickou hypertrofií mezikomorového septa** a/nebo levé komory provázené diastolickou dysfunkcí
- *Typičtí pacienti* :
  - Může se vyskytnout v **kterémkoliv věku**
  - Jedna z nejčastějších příčin náhlých úmrtí mladých sportovců
- *Etiopatogeneze* :
  - Většina je **geneticky podmíněná** s AD dědičností (mutace genů pro kontraktilní proteiny sarkomer)
  - Největší počet mutací – v genu pro *těžké řetězce beta-myozin*u a v genu pro myozinový vazebný protein C
  - Méně frekventní jsou mutace v genech pro *troponiny*

- *Makroskopie* :
  - Srdce má **zvýšenou hmotnost** (500-800g)
  - **Hypertrofie** myokardu levé komory, případně i komory pravé
  - *Nejčastěji* je hypertrofií postižené **mezikomorové septum**
    - Bývá zbytnělé asymetricky s maximem při bazi srdeční
    - Obstrukce výtokové části levé komory
  - V případě současně se vyskytující mitrální insuficience bývá dilatovaná levá síň

- *Patofyziologie* :
  - **Diastolická dysfunkce** – daná tuhostí zbytnělého myokardu
  - Funkční důsledky :
    - Obstrukce výtokového traktu levé komory
    - Arytmie
    - Ischémie myokardu
    - Abnormální cévní reaktivita
    - V srdci nefunguje správně koronární rezerva (hypertrofický myokard vykazuje zvýšené nároky na kyslík, úseky koronárního řečiště jsou silně komprimovány během systoly a během diastoly nejsou schopny dostatečné vazodilatace)
  - Nemocní mají malou dutinu levé komory se zúžením v subaortální oblasti podmíněným asymetricky **zbytnělým mezikomorovým septem**
    - V místě zúžení dochází k velkému zrychlení toku krve při systole -> „nasávání“ předního cípu mitrální chlopně proti septu, kde tvoří překážku vypuzované krvi (příčinou vzniku mitrální insuficience)

- *Klinika* (symptomy, komplikace, prognóza) :
  - **Dušnost**, **snížená tolerance námahy** – projev *diastolické dysfunkce* (dána zvýšenou tuhostí stěny levé komory, podmíněnou hypertrofií a fibrózou)
  - Snížený koronární průtok je provázený vznikem **ischémie** myokardu -> **anginózní bolesti na hrudi**
  - **Synkopy, palpitace** – souvisejí se vznikem *arytmií*
    - Asi u ¼ pacientů – fibrilace síní, komorové extrasystoly

Restriktivní kardiomyopatie

- *Vzácný* typ KMP charakterizovaný **omezeným plněním srdečních komor**
- Komory mají normální objem, obvykle i normální systolickou funkci a k naplnění jsou třeba zvýšené plnící tlaky
- Podmíněno **sníženou poddajností** stěn levé, pravé či obou komor
- Nejčastěji přichází v rámci infiltrativních onemocnění (amyloidóza, hemochromatózy)
- Velmi vzácná je primární (idiopatická) restriktivní KMP postihující převážně děti, která je způsobena intersticiální fibrózou myokardu komor

Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory

- Typicky postihuje **pravou komoru**
- Podmíněno **je náhradou zanikající svaloviny** pravé komory *vazivovou* a posléze *tukovou tkání*
- V okolním myokardu vznikají degenerativní a chronické zánětlivé změny
- V pokročilých stádiích může postihovat i levou komoru
- Stěna komory je v postižených místech ztenčená a může se aneuryzmaticky vyklenovat
- Asi 1/3 případů je familiárně vázaná, zbylé vznikají sporadicky
- Častěji jsou postiženi mladí muži
- Choroba se může manifestovat arytmií při námaze či pravostranným srdečním selháním
- Může být dlouho asymptomatická a stát se příčinou náhlé smrti (zejm. u sportovců)

Myokarditidy

- = **zánětlivá onemocnění srdečního svalu** (myokardu)
- Nejčastější příčiny ***dilatační KMP***
- Velká část probíhá asymptomaticky či s nespecifickými příznaky
- Je jednou z nejčastějších nekoronárních příčin náhlé srdeční smrti, obzvlášť u mladších osob
- *Typičtí pacienti* :
    - Postihuje **typicky mladší osoby**, vč. dětí
    - Častěji u **mužů**
- *Etiopatogeneze* :
    - 1) **Infekční** myokarditidy
        - Zejména **viry** (enteroviry – Coxsackie viry, adenoviry, echo viry, chřipkové viry, herpesviry, CMV u imunosuprimovaných osob, B19, HHV-6, EBV, HVC)
        - **Bakterie** (lymeská borelióza – Borrelia burgdorferi, záškrt – C. diphtheriae, stafylokoky)
        - **Mikromycety** (aspergilus, kandida)
        - **Parazité** (Toxoplasma gondii, Trypanosoma)
    - 2) **Neinfekční** myokarditidy
        - Polékové poškození nebo imunologická reakce (např. v rámci systémových chorob pojiva – *revmatická horečka* = **revmatická myokarditida**, systémový *lupus erythromatodes*)
    - 3) **Idiopatické** myokarditidy
        - Příčina není známa
        - Patří sem tzv. **eozinofilní** a **obrovskobuněčná myokarditida**
- *Makroskopie* :
    - Srdce je **zvětšené**, *kulovitého tvaru* (dilatace všech srdečních oddílů)
    - Myokard je ochablý, bledý nebo skvrnitý
    - U virových zánětů může být současně postižen i perikard = **myoperikarditida**
    - Postižení myokardu nemusí být difúzní, může být i ložiskové
- *Klinika* (symptomy, komplikace, prognóza) :
    - Onemocnění **převážně mladých dospělých a dětí**
    - Často v anamnéze předchozí *katarální zánět HCD*
    - Rozmanitý klinický průběh
        - Asymptomatický průběh
        - Fulminantní průběh (srdeční selhání)
        - Arytmie
    - Onemocnění se může zcela vyhojit, nebo v myokardu vznikají mnohočetné disperzně rozptýlené jizvy = **myofibróza**
    - V případě rozsáhlého postižení může vést k **městnavému srdečnímu selhání** či náhlé smrti
    - Část myokarditid (především virového původu) může přecházet do **dilatační KMP**

Něco málo z mikrobiologie, (ale u zkoušky se na to zeptat můžou) ☺ …

Původci myokarditid :

- VIRY – adenoviry, virus influenzy, Coxsackie viry
- BAKTERIE – lymeská borelióza (Borrelia burgdorferi sensu lato), revmatická horečka (S. pyogenes), difterická myokarditida (Corynebacterium diphteriae)
- Další – Treponema pallidum, trichomonas cruzi (Chagasova nemoc)

Původci	**Myokarditida**	**Perikarditida**	**Endokarditida**
VIRY	adenoviry virus influenzy coxsackie viry	adenoviry virus influenzy coxsackie viry	častější jsou bakteriální infekce
BAKTERIE	lymeská karditida revmatická horečka difterická myokarditida	S. pneumoniae H. influenzae	stafylokoky streptokoky enterokoky HACEK enterobakterie

15. Onemocnění perikardu

- Perikard představuje zevní a vnitřní list osrdečníku (*perikardium*)
- Onemocnění perikardu jsou v naprosté většině projevem chorob v okolních tkáních
- 2 základní skupiny :
    - 1) **Hromadění tekutiny**
    - 2) **Záněty** (*perikarditidy*)
    - Raritně :
        - 3) **Vrozené mezotelové cysty**
        - 4) **Primární tumory** (obvykle benigní, např. teratom)

Nahromadění tekutiny v perikardu

- Fyziologicky se v osrdečníku nachází asi 30 ml čiré nažloutlé tekutiny

Definice onemocnění :

- Patologické **nahromadění tekutiny v perikardu** (nezánětlivé tekutiny, krve, zánětlivého exsudátu) a vznik *perikardiálního výpotku*

Rozdělení onemocnění :

- Podle nahromaděné tekutiny v perikardu :
    - **Hydroperikard** = serózní výpotek (transsudát)
        - Při městnavém srdečním selhání, hypoproteinémii
        - Tekutina se hromadí pomalu (až kolem 500ml)
        - Až při objemu přes 1 l výrzaně stoupá perikardiální tlak a dochází k narušení diastolického plnění srdce = tzv. **tamponáda srdeční**
    - **Chyloperikard** = vzhled lymfy
        - Při nádorech s obstrukcí ductus thoracicus nebo kongenitálně při hypoplázii lymfatického aparátu, obvykle společně s chylothoraxem
        - Obsahuje hojné cholesterolové krystaly
    - **Hemoperikard** = krev
        - Vzniká při ruptuře volné stěny levé komory při IM nebo při ruptuře vzestupné aorty při disekci
        - Vzácně vzniká iatrogenním poškozením při katetrizaci či úrazech
        - Krev se hromadí velmi rychle, i malý objem krve (200-300 ml) může způsobit *tamponádu srdeční*
    - Při **perikarditidě** může být výpotek dle etiologie serózní, serózně fibrinózní či serózně hemoragický charakter

Perikarditida

Definice onemocnění :

- = **zánětlivé onemocnění perikardu**

Rozdělení onemocnění :

- Podle délky trvání :
  - **Akutní** perikarditida
  - **Chronická** perikarditida
- Podle charakteru exsudátu :
  - **Serózní** perikarditida
  - **Fibrinózní** perikarditida
  - **Hemoragická** perikarditida
  - **Hnisavá** perikarditida
- Podle etiologického agens :
  - **Infekční** perikarditida
  - **Neinfekční** perikarditida
  - **Idiopatická** perikarditida

- Většina perikarditid je **neinfekčních** (aseptických)
  - Vznikat mohou nad ischemickou částí srdce postiženého IM = *pericarditis epistenocardiaca* a nebo v důsledku chemického dráždění (např. při urémii)
  - Podkladem může být i imunologická reakce u systémových chorob pojiva (SLE) či u revmatické horečky, mechanické dráždění při kardiochirurgických operacích, ozáření, reakce na rozsev maligního nádoru = *karcinomatózní perikarditida*

- **Infekční** perikarditida
  - Infekční agens se do osrdečníku může dostat **hematogenně**, přechodem z okolí (plíce, mediastinum, bifurkační uzliny, interiér srdce či chirurgická traumata) nebo **lymfogenně**
  - Etiologická agens :
    - **Viry** (enteroviry – Coxsackie A,B, echoviry aj.)
      - Výpotek serózní, serózně-fibrinózní
    - **Bakterie** (stafylokoky, pneumokoky)
      - Méně časté
      - Do perikardu přestupují obvykle z okolí
      - Exsudát hnisavý
      - *Mycobacterium tuberculosis* – hematogenně či provalením kolikvované LU
      - *Borrelia burgdorferi* – lymeská borelióza
    - Vzácně **mykóza** (histoplazma, kandida, aspergilus)
    - Raritně **parazitární** infekce (toxoplasma, améby, echinokoky)

Hojení perikarditid

- Odvíjí se od charakteru exsudátu a tíži postižení
- *Serózní výpotky* **se vstřebají** beze zbytku
- *Malé množství fibrinu* se může rozpustit **fibrinolýzou**
- *U silnějších vrstev fibrinu* dochází k organizaci granulační tkání s přeměnou ve vazivovou tkáň
  - Vznik **adhezí a srůstů** mezi epikardem a perikardem
  - Plošně rozsáhlejší srůsty mohou narušovat činnost srdce -> tzv. **konstriktivní perikarditida**
  - Difúzními srůsty osrdečníku s vystupňovanou produkcí vaziva
    - Do vaziva se může ukládat vápník (*dystrofická kalcifikace*)
    - V extrémním případě se může kolem celého srdce vytvořit tvrdý krunýř = *pericarditis petrosa* (**pancéřové srdce**) -> omezuje roztažnost srdce, brání plnění komor, snižuje srdeční výdej
    - Konstriktivní perikarditida může vzniknout po tuberkulózním či těžkém hnisavém zánětu, po ozařování či po kardiochirurgických operacích

Klinika (symptomy, komplikace, prognóza) :

- **Bolesti na hrudi**
- **Třecí šelest**, změny na EKG
- Přítomnost **tekutiny** – dle ultrazvukového vyšetření srdce
  - Charakter výpotku je hodnotitelný po punkci
  - Materiál je možné vyšetřit cytologicky
- Zvýšená teplota
- Projevem *konstriktivní perikarditidy* je **obraz pravostranného srdečního selhání**
- Terapeuticky je možno provést chirurgickou perikardektomii

16. Nádory srdce

- Nádorová onemocnění srdce jsou **vzácná**
- **Primární** nádory
  - Velmi vzácné
  - Převažují *benigní* léze
  - Nejčastější je **myxom** (typicky v levé síni)
  - Primární *maligní* nádorová onemocnění (**sarkomy**) jsou raritní
- **Sekundární** nádorová postižení
  - Vznikají v rámci šíření maligních nádorů jiného původu
  - Častější než primární nádory
  - Zejména postihují **perikard**

- Klinické projevy závisí na lokalizaci a velikosti nádoru
  - *Tumory levé síně* -> (ovlivnění funkce mitrální chlopně) -> zdroj embolizace
  - *Pravostranné nádory* -> pravostranné srdeční selhání, narušení funkce trikuspidální chlopně, zdroj plicní embolizace
  - *Intramurální nádory* (tj. v myokardu) -> často asymptomatické, případně vznik arytmií
  - *Perikard* -> perikarditidy s výpotky
- Léčba primárních nádorů spočívá v chirurgické resekci, ojediněle indikace transplantace srdce

Benigní nádory srdce

Myxom

- Nejčastější primární nádor srdce
- *Typický pacient* :
  - Většina se vyskytuje mezi **30.-60. rokem** života
  - **Ženy** jsou postiženy 2x častěji než muži
- Většina myxomů (80-90%) vyrůstá **v levé síni** (**typicky** v oblasti *fossa ovalis* mezisíňového septa, malá část v pravé síni, raritně i v komorách)
- Na povrchu mohou vznikat **tromby**
- **Typicky** se v něm nacházejí druhotné změny – krvácení, jizvení, chronický zánětlivý infiltrát, méně často dystrofické kalcifikace a ložiska metaplastické kosti
- *Klinický obraz* :
  - Menší nádory jsou klinicky němé
  - Větší nádory typicky stenozují ústí cípatých chlopní a mohou být zdrojem embolizace
  - Asi u 20% myxomů se vyskytují systémové projevy (subfebrilie, slabost, bolest svalů a kloubů, anémie, leukocytóza aj.)
  - Při neúplné resekci může recidivovat

Papilární fibroelastom

- 2. nejčastější z *benigních* nádorů na srdci (nádor nepravý – hamartogenní útvar)
- *Typičtí pacienti* :
  - Vyskytuje se převážně **u starších lidí**, nejčastěji na okraji cípů aortální chlopně
- *Klinický obraz* :
  - Nádor se může projevit **embolizací** či intermitentním uzávěrem koronárních ústí s rozvojem **srdeční ischémie**
- Nádory po resekci nerecidivují

Vzácné nádory :

- *Hemangiom, fibrom, lipom*
- **Rhabdomyom**
  - *Mezenchymální* nádor, ze *svalové tkáně*
  - Primární **benigní nádor ze srdeční svaloviny**
  - *Vzácný*
  - Benigní léze, spíše hemartom, vznikající z kardiomyocytů
  - *Typičtí pacienti* :
    - Vyskytují se **v kojeneckém věku** (nejčastěji do 1. roku života)
    - Až v ½ případů bývají asociované s ***tuberózní sklerózou*** (AD onemocnění, postihuje více orgánů – zejm. mozek, ledviny)
  - *Klinický obraz* :
    - KO závisí na velikosti a počtu nádorových uzlů
      - Mohou působit obstrukci dutin, chlopní, arytmie, se projevit městnavým srdečním selháním
      - Pokud postižené dítě nezemře v kojeneckém věku, pak mají nádorové uzly tendenci regredovat
    - *Komplikace* : fetální hydrops, arytmie, městnavé srdeční selhání, až smrt, protruze nádoru do komory (obstrukce)

- *Makroskopie, mikroskopie* :
  - Vícečetné světlé tuhé uzly v myokardu
  - Pavoukovité buňky, dobře ohraničený, neopouzdřený

- **Cystický nádor síňokomorového (AV) uzlu**
  - Vrozený tumor mikroskopické velikosti
  - Klinicky se projevuje **síňokomorovou blokádou** i náhlou **srdeční smrtí** bez blokády
  - Vzhledem k malé velikosti se většinou zjistí až posmrtně

Maligní nádory srdce

- Primární maligní nádory vycházejí z :
  - Mezenchymálních tkání
    - U dospělých – **angiosarkom**
    - U dětí – **rhabdomyosarkom**
  - Hematopoetických tkání
    - Nejčastěji **difúzní velkobuněčný B lymfom**
  - Jsou velmi vzácné
  - Vyskytují se převážně **ve středním věku**
  - Prognóza je vždy nepříznivá

Metastatické postižení srdce

- Nádor se do srdce dostává nejčastěji ***hematogenně*** či ***lymfogenně***, méně často *přímým prorůstáním z okolí* (plíce, mediastinum, jícen) nebo jako *nádorový trombus* cestou dolní duté žíly (karcinomy ledvin či jater) nebo plicních žil (karcinom plic)
- Nejčastěji metastazují **karcinomy plic, hematologické malignity**, **karcinom prsu, žaludku**, maligní melanom, **karcinom jater** a **karcinom kolorekta**
- Relativně nejčastěji – *maligní melanom*
- Nejčastější formou nádorového postižení srdce (až 80% všech sekundárních nádorů srdce) je **karcinomatózní perikarditida**

11. Anémie

- **Anémie (chudokrevnost, bledníčka)** = pokles hladiny *hemoglobinu*
  - Muži – 135 g/l, ženy – 120 g/l
  - Pokles Hb zpravidla provází snížení počtu erytrocytů a hematokritu v krvi
- **Anemický syndrom** = soubor klinických projevů anémií (nedostatečného zásobení kyslíkem, porucha prokrvení tkání)
- Častější je **u žen** ve fertilním věku, zejm. v souvislosti s těhotenstvím, dále také **u dětí a starých lidí**

Klinické projevy = **anemický syndrom** :

- Liší se podle typu anémie
- Příznaky ***subjektivní*** :
  - **Únava**
  - Nevýkonnost, slabost
  - **Dušnost**
  - **Palpitace**, závratě
- Příznaky ***objektivní*** :
  - Dány poruchou prokrvení tkání
  - **Bledost kůže a sliznic** (spojivek)
    - *Generalizovaná* – vnitřní orgány
    - *Lokální* – ischemická
  - Chybí cyanóza !

- **Důsledky snížení kapacity krve pro transport kyslíku :**
  - **Hypoxémie** = snížená koncentrace kyslíku v krvi
  - Má za následek tkáňovou hypoxii
  - Při těžké anémii se rozvíjí hypoxické orgánové změny (např. retenční steatóza jater či myokardu – *„tygrované srdce“*)

- **Kompenzační mechanismy :**
  - *Posun disociační křivky*
  - Zmnožení **2,3-DPG** v erytrocytech (lepší uvolňování kyslíku do tkání)
  - **Redistribuce krve** ze tkání méně citlivých na kyslík (kůže, ledviny)
  - Hypoxie ledvin stimuluje produkci **erytropoetinu** (90% ledviny, 10% játra)
  - Nápadná **hyperplázie, hypercelularita kostní dřeně** (zejm. erytropoézy)
    - Pokud je erytropoéza *efektivní* – dochází ke kompenzaci, + vyplavení retikulocytů (**retikulocytóza**)
    - Pokud *není efektivní* -> **extramedulární hematopoéza** (játra, slezina)
  - Kompenzační **zvýšení minutového srdečního výdeje** (tachykardie, tachypnoe)
  - Projevy nedostatečné kompenzace :
    - **Zvýšená srdeční zátěž** – hypertrofie myokardu, ischémie, infarkt, atrofie, steatóza (tygrované srdce)
    - **Steatóza z nedostatku kyslíku** (srdce, játra, ledviny)
    - **Atrofie**
    - **Infarkty**

Diagnostika

- Vychází z vyšetření periferní krve v hematologických laboratořích – **červený krevní obraz**
- Důležité hodnoty :
  - **Koncentrace hemoglobinu (Hb)**
    - Fyziologické rozmezí : muži – 135 g/l, ženy – 120 g/l
    - Definující hodnota pro diagnostiku anémie
  - **Počet erytrocytů** (**RBC**, *red blood cells*)
    - Muži – 4-5,9 . 10^{12}/l krve
    - Ženy – 3,8-5,4 . 10^{12}/ l krve
    - Při anémii je obvykle *nižší*, ALE ! to nemusí platit vždy
  - **Hematokrit (HTK, HTC)**
    - = objem erytrocytární masy v poměru k objemu krve
    - Muži – 0,44 (44%)
    - Ženy – 0,39 (39%)
  - **Střední objem erytrocytů (MCV)**
    - Rozmezí 82-89 fl (normocyty)
    - Pokud menší – mikrocyty, pokud větší – makrocyty
  - **Množství Hb v jednom erytrocytu (MCH)**
    - Kolem 30 pg
  - **Koncentrace Hb v jednom litru erytrocytů (MCHC)**
    - Kolem 350 g/l
  - **Počet retikulocytů (RTC)**
    - Norma 0,5-1%
    - Akutní posthemoragická anémie, hemolýza
  - **Distribuční šíře velikosti erytrocytů (RDW)**
    - Vyjadřuje variabilitu ve velikosti erytrocytů
    - **Anizocytóza** = přítomnost *velikostně* heterogenních erytrocytů
    - **Poikilocytóza** = přítomnost *tvarově* heterogenních erytrocytů

Diagnostika anémií :

- 1) *podezření na anémii* (únava, bledost, dušnost)
- 2) *potvrzení anémie* – **červený krevní obraz**
- 3) *určení příčiny anémie*
  - **Krvácení** – **zjevné** (trauma, metroragie), **skryté** (okultní krvácení vředů, nádory GIT, mikroskopické hemoragie, postižení ledvin – chronické kapilární krvácení)
  - **Hemolýza**
    - **Extravaskulární** – nekonjugovaná hyperbilirubinémie, hyperurobilinogenurie, ev. chronická splenomegalie
    - POZOR : Gilbertův syndrom – dědičné onemocnění, porucha konjugace bilirubinu, nekonjugovaná hyperbilirubinémie !
    - **Intravaskulární** – hemoglobinémie
  - Jiné **příčiny**

Klasifikace

Morfologická klasifikace

- Podle velikosti erytrocytů podle hodnoty MCV
  - **Normocytární** (82-89 fl)
  - **Mikrocytární** (< 82 fl)
  - **Makrocytární** (> 89 fl)
- Podle obsahu hemoglobinu v erytrocytech (MCH)
  - **Normochromní**
  - **Hypochromní**
  - **Hyperchromní** (vzácné)

- Podle zvýšeného vyplavování retikulocytů do periferní krve (**retikulocytóza**) lze usuzovat na zachovanou kompenzační schopnost hematopoézy (stavy s funkční erytropoézou v kostní dřeni) a reaktivní hyperplázií kostní dřeně x naopak při jejich nižším počtu (**retikulocytopenie**) – snížená produkce v kostní dřeni (neefektivní erytropoéza)

Etiopatogenetická klasifikace

Tab. 21-1. Etiopatogenetická klasifikace anémií.

1. Anémie z poruchy tvorby erytrocytů (metabolické anémie)

Anémie z poruchy syntézy hemu
- Sideropenická anémie
- Sideroblastické anémie
  - Vrozené
  - Získané (součást myelodysplastického syndromu)
- Anémie chronických onemocnění

Anémie z poruchy syntézy globinu (thalasémie)
- β-thalasémie
- α-thalasémie

Anémie z poruchy syntézy DNA (megaloblastové anémie)
- Perniciózní anémie

Aplastické anémie
- Vrozené
  - Fanconiho anémie
  - Diamond-Blackfanova anémie
- Získané
  - Aplastická anémie (dřeňový útlum)
  - Čistá aplázie červené řady

Dysplastické (dyserytropoetické) anémie
- Kongenitální dyserytropoetické anémie
- Získané dysplastické anémie (součást myelodysplastického syndromu)

2. Anémie ze zvýšené ztráty erytrocytů (hemolytické anémie)

Korpuskulární hemolytické anémie
- S poruchou membrány erytrocytů
  - Vrozené
    - Hereditární sférocytóza
    - Hereditární eliptocytóza
    - Hereditární stomatocytóza aj.
  - Získané
    - Paroxyzmální noční hemoglobinurie
- S poruchou metabolismu erytrocytů
  - Defekt glukózo-6-fosfátdehydrogenázy
  - Defekt pyruvátkinázy
- Hemoglobinopatie
  - Srpkovitá anémie (hemoglobinopatie S)
  - Hemoglobinopatie C, D, E, z nestabilních hemoglobinů, M aj.

Extrakorpuskulární hemolytické anémie
- Imunitní hemolytické anémie
  - Autoimunitní hemolytické anémie
    - S tepelnými protilátkami
    - S chladovými protilátkami
    - Paroxyzmální chladová hemoglobinurie
    - Polékové hemolytické anémie
    - Symptomatické hemolytické anémie
  - Alloimunitní hemolytické stavy
    - Potransfuzní hemolytické reakce
    - Hemolytické onemocnění novorozence
- Neimunitní hemolytické anémie
  - Z příčin chemických, infekčních a fyzikálních
    - Mikroangiopatické hemolytické anémie

- **Anémie z poruch tvorby erytrocytů** (tj. metabolické anémie)
  - Porucha syntézy *hemu*
    - **Sideropenická** anémie
    - Anémie **z chronických chorob**
  - Porucha syntézy *globinu*
    - **Thalasémie**
  - Porucha syntézy *DNA*
    - **Megaloblastové** anémie
  - Poruchy kmenových buněk v kostní dřeni
    - **Dysplastické** anémie – geneticky podmíněné (myelodysplastické syndromy)
    - **Aplastické** anémie – útlum hematopoézy
    - **Myeloftizické** anémie – náhrada kostní dřeně patologickou tkání

- **Anémie ze zvýšených ztrát erytrocytů** (tj. hemolytické anémie)
  - **Korpuskulární** hemolytické anémie – porucha ve struktuře vlastních erytrocytů
    - Častěji vrozené
    - Poruchy membrány (*hereditární sférocytóza*), poruchy metabolismu (*defekt G-6-P dehydrogenázy*), hemoglobinopatie (*srpkovitá anímie*)
    - Získaná – *paroxyzmální noční hemoglobinurie*
  - **Extrakorpuskulární** hemolytické anémie – zevní příčiny hemolýzy erytrocytů
    - **Imunitní** – způsobeny autoprotilátkami proti erytrocytům (*autoimunitní hemolytické anémie*) či alloprotilátkami (*potransfuzní reakce, hemolytické onemocnění novorozence*)
    - **Neimunitní** – způsobeny vlivy chemickými, fyzikálními a infekčními, (*mikroangiopatické hemolytické anémie*)

- **Posthemoragické anémie** (akutní, chronické)

Přednáška :

Patogenetická klasifikace

- Podle mechanismu vzniku anémie

1) **Posthemorgaická anémie** – ztráty plné krve (akutní, chronické)
2) **Hemolytická anémie**
    - A) **Korpuskulární** hemolytické anémie – porucha ery
    - B) **Extrakorpuskulární** hemolytické anémie – ery poškozovány prostředím (protilátky, poruchy cév, infekce, toxiny)
3) **Anémie ze snížené tvorby ery/ Hb**
    - I) z poruch metabolismu Fe (zrání cytoplazmy) = **sideropenická** anémie (nejčastější)
    - II) z chybějící tvorby globinových řetězců Hb = **thalasémie**
    - III) z poruch syntézy DNA (poruchy zrání jádra) = **megaloblastové** anémie (nedostatek kys. listové)
    - IV) **dysplastické** anémie
        - Geneticky podmíněné poruchy erytropoézy, vrozené mutace
        - Získané nádorové – myelodysplastické syn.
    - V) z útlumu erytropoézy, hematopoézy = **aplastické** anémie
    - VI) z náhrady kostní dřeně patologickou tkání = **myeloftizické** anémie (nádory)

Mikrocytární anémie
- Mikrocyty hypochromní
- **Sideropenická anémie** (nejčastější)
- **Anémie z chronických chorob**
- **Thalasémie**
- **Sideroblastická anémie**
    - Ery nedokáže zabudovat Fe do Hb a skladuje ho v mitochondriích (má hodně železa, ale. neumí ho zužitkovat) -> nejsou hypochromní
    - U alkoholiků

Normocytární anémie
- Normocyty normochromní
- **Hemodiluce**
- **Aplastická anémie**
- **Myeloftizická anémie**

Makrocytární anémie
- Makrocyty
- **Megaloblastické anémie**
- **Dyserytropoetické anémie**
- **Chronické hepatopatie**

Anémie z poruchy tvorby erytrocytů

SIDEROPENICKÁ ANÉMIE

- Anémie vzniklá při **nedostatku železa** nezbytného pro syntézu *hemu* (porucha syntézy hemu)
- Nejčastější typ anémie
- Ze začátku anémie **normocytární normochromní**
    - Později mikrocytární hypochromní
- V riziku rozvoje sideropenie jsou zejm. **děti, adolescenti** a **menstruující a těhotné ženy**
- *Etiopatogeneze* – <u>nedostatek železa</u> :
    - 1) **Nedostatečný přívod železa potravou**
        - Malnutrice, striktní vegetariáni, onemocnění spojená s malabsorpcí (např. celiakie), redukční operace žaludku a střev
    - 2) **Nadměrné ztráty železa**
        - Silné gynekologické krvácení
        - Chronické krvácení do GIT (peptické vředy, refluxní choroba, jícnové varixy, nádory, divertikulóza)
        - Krvácení do močového traktu (urolitiáza, záněty ledvin a močových cest)
        - Iatrogenní ztráty (dárcovství krve, dialýza, opakované odběry krve)
    - 3) **Zvýšená spotřeba železa** (těhotenství, růst)

- *Klinický průběh* :
    - **Nespecifické** příznaky – únava, dušnost, bolesti hlavy
    - **Specifické** příznaky
        - *Neuromuskulární poruchy* – slabost, snížená výkonnost, poruchy chování (podrážděnost, ztráta pozornosti)
        - *Poruchy funkce epitelu* – změny na nehtech (lomivost, koilonychie – lžičkové nehty), atrofie linguálních papil – pálení jazyka, angulární stomatitida, dysfagie, odynofagie
        - *Poruchy růstu*
        - *Porucha imunity* – v těžkých případech

ANÉMIE Z CHRONICKÝCH CHOROB

- *2. nejčastější* anémie po siderpenické anémii
- Hematologická komplikace mnoha různých dlouhodobě probíhajících chorob :
    - Chronická **zánětlivá** onemocnění (hlavní příčina – nedostatečná tvorba EPO)
    - Chronické **infekce** (plicní záněty, AIDS)
    - Chronické **selhání ledvin** (nedostatečná tvorba EPO)
    - **Nádory** (karcinomy, lymfomy, leukémie, myelom)
        - Mohou být zdrojem krvácení nebo mohou infiltrovat kostní dřeň metastázami
    - Choroby **jater** – krvácení z jícnových varixů
    - **Systémová onemocnění** (RA, SLE, vaskulitidy)
    - Závažné **akutní stavy** (infekce, postoperační a posttraumatické stavy)
- Zpočátku **normocytární normochromní**
    - Později mikrocytární hypochromní
- Mohly bychom ji zařadit také mezi *sideropenické anémie* (poruchy syntézy hemu), ale **nedostatek železa** je zde pouze **relativní**
    - Zásoby železa ve tkáních jsou dostatečné, ale železo nemůže být využito pro tvorbu Hb
    - Železo se aktivně redistribuuje – aby byl omezený přístup patogenům či nádorovým buňkám
    - **Cytokiny** (**zánětlivé** – IL-1, IL-6, TNF aj.) stimulují tvorbu ***feritinu*** a ***hepcidinu*** -> inhibice uvolňování železa z buněk monocytomakrofágového systému do ECT, pokles enterálního vstřebávání

- Patogeneze :
    - Anémie **hypoproliferativní** – tzn. snížená tvorba erytrocytů
        - *Zkrácené přežívání* erytrocytů
        - Snížená tvorba *erytropoetinu*
        - Relativní *nedostatek železa pro erytropoézu*
    - **Hepcidin** snižuje množství membránového exportéru železa – **ferroportinu** v makrofázích -> zadržení železa v makrofázích
        - Účinek je rychlý
        - Dalším účinkem je snížení resorpce železa v duodenu
- Změny metabolismu železa :
    - **Funkční nedostatek železa** (železo je pro erytropoézu málo dostupné)
    - ↓ koncentrace **sérového železa**
    - ↑ koncentrace **sérového feritinu** (protein akutní fáze)
    - ↓ koncentrace **sérového transferinu** (celková vazebná kapacita)
    - **Saturace transferinu** nebývá výrazně snížená

MEGALOBLASTOVÉ ANÉMIE

- Anémie z **poruchy syntézy DNA** – nejčastěji při deficitu **vitamínu B12** nebo **kyseliny listové** (folátu, vit B9)
- <u>Deficit vitamínu B19 a folátů</u> – *příčiny* :
    - 1) **Nedostatečný příjem potravou** (vegani, malnutrice, staří a nemocní atd.)
    - 2) **Nedostatečným vstřebáváním**
        - Při perniciózní anémii, celiakii, po gastrektomii či po resekci terminálního ilea
    - 3) **Zvýšenou spotřebou** (růst, těhotenství)
    - 4) **Zvýšenými ztrátami** (dialýza, infekce střevními parazity)

- <u>Perniciózní anémie</u>
    - *Nejčastější* megaloblastová anémie
    - **Makrocytární hypochromní** anémie
        - Snížený počet retikulocytů
        - Kostní dřeň výrazně hypercelulární
        - Erytroblasty jsou velké – *megablasty*
    - Postihuje zejména **starší lidi** – více **ženy**
    - Deficit vit B12 je podmíněn autoimunitním mechanismem
        - **Protilátky proti vnitřnímu faktoru** (nezbytný pro vstřebávání vit B12)

        - **Protilátky proti parietálním buňkám žaludku**, které tvoří vnitřní faktor
        - Účinek autoprotilátek vede k rozvoji **chronické autoimunitní gastritidy** (postupně vede k atrofii sliznice s následnou intestinální metaplázií)
- Klinický průběh :
    - Zásoby vit B12 jsou v organismu poměrně velké – rozvoj onemocnění je pomalý, umožňuje adaptaci
    - **Anemický syndrom** (slabost, únava, palpitace, dušnost, ztráta hmotnosti, bledost)
    - Někteří pacienti mají změny jazyka (tzv. **Hunterova atrofická glositida**) – červený vyhlazený jazyk s pocitem suchosti či pálení
    - Postižení GIT – **nechutenství, průjmy**
    - Neurologické projevy – **neuroanemický syndrom**
        - Příčinou je demyelinizace zejm. v bílé hmotě dorzálních a laterálních provazců míšních (*funikulární myelopatie*)
    - Nejzávažnější komplikací v pozdních stádiích je vznik **karcinomu žaludku** (v terénu *chronické atrofické gastritidy*)

Hemolytické anémie

- Jsou charakterizované zkrácenou dobou přežití erytrocytů v periferní krvi z důvodu jejich **zvýšeného rozpadu** (hemolýzy)
- *Klinické projevy* :
    - Kombinace **anemického syndromu** s projevy **hemolýzy**
    - **Extravaskulární** hemolýza
        - **Splenomegalie**, hemosideróza
        - Prehepatální **ikterus**
        - U novorozenců může být těžký hemolytický ikterus komplikován postižením mozku (tzv. *Kernikterus*)
    - **Intravaskulární** hemolýza
        - Vysoká hladina uvolněného hemoglobinu -> vyloučení ledvinami = **hemoglobinurie**
        - Možné následné poškození ledvin

Korpuskulární

- Příčina zvýšené destrukce erytrocytů je **v samotných krvinkách**
- Obvykle *vrozené* vady (vzácná *získaná* – *paroxyzmální noční hemoglobinuri*e)

<u>Hereditární sférocytóza</u>

- *Nejčastější* zástupce skupiny korpuskulárních hemolytických anémií
- AD dědičné onemocnění
- **Normocytární normochromní** anémie s **retikulocytózou**
    - V periferní krvi jsou četné sférocyty
- Způsobeno **sníženou tvorbou strukturálních proteinů** erytrocytární membrány (*spektrin, ankyrin*)
    - Nestabilní membrána erytrocytů je zvýšeně propustná pro sodík – vysoké nároky na dodávku energie pro funkci sodíkové pumpy
    - Výsledkem jsou **sférocyty** (patologické erytrocyty, menší a kulaté, bez centrálního projasnění)
        - Jsou **nedeformovatelné** (nejsou schopné se tvarově přizpůsobit cévním průsvitům)
        - Jsou proto dříve destruovány
- *Klinické projevy* :
    - **Anemický syndrom**
    - **Ikterus**
    - **Splenomegalie**
- *Komplikace* :
    - **Hemolytická krize** (horečka, vystupňovaná hemolýza, anémie, vzestup bilirubinu)
    - **Aplastická anémie** (infekce parvovirem B19, vzácně)

<u>Thalasémie</u>

- *Vrozené* poruchy tvorby jednoho nebo více polypeptidových řetězců globinu
- AR typ dědičnosti
- Klinický obraz závisí na :
    - Typu postiženého řetězce (**α-thalasémie, β-thalasémie**)
    - Stupni poškození tvorby (tiché nosičství, **thalassemia minor** s heterozygotním postižením, **thalassemia major** s homozygotním postižením)

- **β-thalassemia major**
    - Těžký průběh s výraznou extravaskulární hemolýzou a *splenomegalií*
    - Těžká anémie – **mikrocytární hypochromní** s erytrocytózou, anizocytózou a retikulocytózou
    - Kompenzatorní aktivace erytropoézy se již **v dětství** projeví **sekundárními změnami na skeletu** (zejm. expanze dřeňových dutin, ztenčení kompakty kostí – „kartáčová lebka“), vede k **retardaci růstu** a k poruše sexuálního vývoje
    - Extramedulární hematopoéza vede k **hepatosplenomegalii**
    - Přetížení organismu železem při chronické hemolýze – **hemosideróza**
        - Projevuje se kardiovaskulárními komplikacemi, cirhózou jater a endokrinopatiemi (např. DM)
- **β-thalassemia minor**
    - Klinicky obvykle němá
    - Mírná **mikrocytární hypochromní** anémie s erytrocytózou
    - Morfologicky atypické terčovité erytrocyty

Srpkovitá anémie

- Celosvětově *nejčastější* hemoglobinopatie
- AD dědičné onemocnění
- Podmíněno **bodovou mutací genu pro β řetězce** hemoglobinu se vznikem patologického **hemoglobinu S** (HbS)
- *Heterozygotní nosičství* je benigní, bezpříznakové
  - Zejména u černošské populace v Africe
  - Osoby jsou chráněny před **malárií**
- *Homozygotní nosičství* se morfologicky projeví **srpkovitými erytrocyty** (drepanocyty) v periferní krvi
  - Anémie je těžká
  - **Normocytární normochromní anémie** s anizocytózou a retikulocytózou
  - Kostní dřeň je hyperplastická
- Komplikace :
  - **Hemolytická krize** – v situacích spojených se zvýšenými nároky na dodávku kyslíku (infekce, prochlazení)
  - **Vazookluzivní krize** – dána rozpadem většiny patologických erytrocytů intravaskulárně
    - Spolu s obstrukcí kapilár patologickými erytrocyty a následným postižením endotelu vede k ischemizaci tkání
    - Projevuje se jako bolesti dlouhých kostí při jejich infarktech, kožními ulceracemi, infarkty sleziny, projevy CNS
  - **Krize ze sekvestrace ve slezině** – vystupňovaná hemolýza ve slezině kombinovaná s cévními změnami
    - U dětí do 6 let – extrémní bolestivé zvětšení sleziny
    - Rychlý výrazný pokles hemoglobinu
    - Pacienti jsou bezprostředně ohroženi na životě hypovolemickým šokem i náchylností k infekcím respiračního traktu
  - **Aplastická krize**
    - Může vzácně vznikat po infekci parvovirem B19
    - Krátkodobá, závažná – vede k úplné zástavě erytropoézy

Paroxyzmální noční hemoglobinurie

- Jediná *získaná korpuskulární* hemolytická anémie
- Podmíněna somatickou mutací
- Výsledný deficit antigenů na povrchu membrány erytrocytů **zvyšuje** jejich **citlivost ke komplementu** a vede k atakám intravaskulární hemolýzy a **hemoglobinurie** ve spánku
  - Ve spánku – snížené pH usnadňuje aktivaci alternativní cesty komplementy
  - Hemolytické krize mohou být provokovány infekcí nebo fyzickou i psychickou zátěží
  - Opakované hemolytické krize mohou vyústit až do **renálního selhání**
- Častěji jsou postiženi **mladší dospělí do 40 let věku**

Extrakorpuskulární

- Zvýšená destrukce erytrocytů způsobená zevními vlivy
- Obvykle se jedná o *získané* stavy

Imunitní hemolytické anémie

- Způsobeny přítomností **protilátek proti erytrocytům**
- **Protilátky autoimunitní** – protilátky proti vlastním erytrocytům
- **Protilátky alloimunitní** – protilátky původně zaměřené proti antigenům jiného organismu
- **Protilátky třídy IgG** – senzibilují erytrocyty, které jsou sekvestrovány a destruovány ve slezině
- **Protilátky třídy IgM** – působí jako *aglutininy* a cestou aktivace *komplementu* vedou k přímé intravaskulární hemolýze

Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA)

- Způsobeny produkcí *autoprotilátek* proti erytrocytům
- Příčina není známá (předpokládá se dysregulace imunitního systému)
- Autoprotilátky proti erytrocytům jsou většinou **tepelné**
  - Optimální reakce nastává při **37°C**
  - Protilátky **třídy IgG**
  - Zaměřeny proti antigenům Rh systému
  - Klinicky se rozvíjí *ikterus, hepatosplenomegalie, bledost* a *otoky*
- **Chladové** protilátky
  - Protilátky **třídy IgM**
  - Reagují při teplotách **< 32°C** s optimem při **4°C**
  - Klinicky se projevuje – **akrocyanóza** (nos, boltce uší, prsty) v chladu
  - Variabilní je *ikterus, bledost, hepatosplenomegalie, hemoglobinurie*
  - ! POZOR – ***kryoglobuliny*** – patologické imunoglobuliny, které vyvolávají precipitaci plazmy se zvýšením viskozity krve a dysfunkcí endotelu – tzv. *kryoglobulinémie*
- **Symptomatická** AIHA

    - Stavy spojené s jiným onemocněním
        - *Hematologické a jiné nádory* (lymfomy, leukémie, myelom, karcinomy)
        - *Autoimunitní onemocnění* (SLE, revmatoidní artritida)
        - *Další* (cirhóza jater, AIDS)
- **Poléková** AIHA
    - Vyvolaná některými *léky* (antihistaminika, penicilin aj.), které mohou vyvolat hemolýzu buď tvorbou imunitních komplexů nebo v situacích, kdy léky působí jako hapteny

Alloimunitní hemolytické anémie

- **Akutní potransfuzní reakce**
    - Nejčastěji při převodu krve **inkompatibilní v AB0 systému**, méně často v jiných systémech
    - Při styku aglutininů s inkompatibilními antigeny krevních skupin nastupuje velmi rychle intravaskulární hemolýza
    - Klinicky se projeví *horečkou, zimnicí a třesavkou*, *bolestmi na hrudi či v zádech, dušností, tachykardií a hypotenzí* (nezvládnutelná vazodilatace)
    - Hrozí akutní renální selhání s hemoglobinurií, rozvoj DIC a respirační selhání (ARDS)
- **Hemolytické onemocnění novorozence**
    - Inkompatibilita v **Rh systému**
    - Protilátky zejména proti antigenu D si vytváří Rh- matka proti erytrocytům Rh+ plodu při transplacentární hemoragii nejčastěji během prvního porodu
    - Opakovaná expozice (znovu Rh+ plod) -> rychlá tvorba protilátek *třídy IgG*, které pronikají transplacentárně a hemolyzují erytrocyty plodu
    - Lehký průběh – není nutná léčba
    - Středně těžký průběh – vysoká hyperbilirubinémie -> rozvoj **jádrového ikteru** (poškození hlubokých mozkových struktur bilirubinem – zejm. v oblasti bazálních ganglií – „*Kernikterus*“) – poškození je často smrtelné
    - Těžký průběh – **úmrtí plodu** *in utero* (fetální hydrops)

Neimunitní hemolytické anémie

- Nejčastěji způsobené **rozpadem poškozených** a **fragmentovaných erytrocytů**
- Příčiny :
    - *Chemické* (např. včelí jed, měď, sladká voda při tonutí)
    - *Infekční* (malárie, trypanozomiáza)
    - *Fyzikální* (popáleniny, umělé chlopně)

Mikroangiopatické hemolytické anémie (MAHA)

- = skupina chorob s **intravaskulární hemolýzou** erytrocytů fragmentovaných v malých cévách
- Erytrocyty jsou poškozovány destičkovými či fibrinovými mikrotromby v cévách (nejčastěji arteriolách a kapilárách, vzácněji při těžké hypertenzi či vazokonstrikci)
- Výsledkem jsou **fragmentocyty** (schistocyty, keratocyty, mikrosférocyty)
- MAHA se nejčastěji rozvíjejí u **hemolyticko-uremického syndromu (HUS)** po poškození endotelu bakteriálními toxiny
    - Také u **trombotické trombocytopenické purpury (TTP)**
- V těhotenství je spolu s poruchou cirkulace v CNS podkladem **preeklampsie** a **eklampsie**
    - Vážnou komplikací v těhotenství je i tzv. **HELLP syndrom** (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*)

Akutní posthemoragická anémie

- Nadměrná ztráta erytrocytů spojena s **náhlým poklesem cirkulujícího objemu krve**
- **Normocytární normochromní** anémie s *retikulocytózou*
- *Hyperplázie* kostní dřeně
- Zvyšuje se produkce *erytropoetinu*
- Při jednorázovém krvácení většinou nedochází k *sideropenii*
- Různé příčiny (těžké úrazy, ruptura jícnových varixů, perforace gastroduodenálních vředů, masivní pooperační krvácení, ruptura aortálního aneuryzmatu, porodní komplikace atd.)
- *Klinické projevy* :
    - Závisí na rozsahu a rychlosti krevních ztrát
    - **Tachykardie, tachypnoe**
    - **Závratě**, celková slabost
    - Větší ztráty – oběhové selhání s **hypovolemickým šokem**
    - Možnost vzniku **DIC** (diseminované intravaskulární koagulopatie)

18. Myeloproliferativní neoplázie

- Myeloproliferativní choroby = skupina neostře ohraničených chorob, u nichž se předpokládá **transformace kmenové buňky**
  - Následně dochází k **nekontrolované proliferaci** a diferenciaci této transformované buňky
  - Patologický klon často potlačí produkci krvetvorných buněk z normálních klonů
  - Dochází k výraznému zmnožení krevních elementů v jedné řadě a k méně výraznému zmnožení v dalších řadách
  - Mezi *myeloproliferativních onemocnění* řadíme :
    - **Chronická myeloidní leukémie (CML)**
    - **Polycytémie vera**
    - **Esenciální trombocytémie**
    - **Primární myelofibróza**

- **Chronické myeloproliferace** (*chronická myeloproliferativní onemocnění, myeloproliferativní neoplázie*) = skupina klonálních nádorových poruch hematopoetické kmenové buňky s neregulovanou proliferací jedné nebo více myeloidních řad s nadměrným vyplavováním krevních elementů
- Často způsobují **organomegalii**
  - Zejm. **splenomegalii** vyvolanou *extramedulární hematopoézo*u (přesunem krvetvorby mimo kostní dřeň převážně do orgánů, kde již krvetvorba probíhala během prenatálního vývoje) nebo *nádorovou infitrací* orgánů
- Jako komplikace se v kostní dřeni vyvíjí **myelofibróza** s postupným selháváním kostní dřeně, terminálně může dojít k **transformaci do akutní leukémie**

VLASTNOSTI

- Obvykle jsou spojeny s přestavbami genů pro různé *tyrozinkinázy* (v léčbě se uplatňují inhibitory tyrozinkináz)
- **Filadelfský chromozom (Ph)**
  - Výsledek reciproké translokace mez 9. a 22. chromozomem se vznikem fúzního genu BCR/ABL
  - Rozdělení chronických myeloproliferací :
    - **Ph-pozitivní**
      - *Chronická myeloidní leukémie*
    - **Ph-negativní** – ostatní myeloproliferace
      - *Polycythaemia vera*
      - *Primární myelofibrózy*
      - *Esenciální trombocytémie*

- Kostní dřeň je obvykle **hypercelulární** (zvýšená buněčnost)
  - V kostní dřeni bývají různé stupně fibrotizace
  - Kostní trámce se zmnožují, nepravidelně rozšiřují a anastomozují -> **osteomyeloskleróza**
- Proliferující *granulocytární řada* jeví známky **posunu doleva** se zmnožením méně zralých elementů (promyelocyty, myelocyty)
- Proliferující *červená řada* jeví známky posunu doleva se zmnožením erytroidních buněk s tvorbou nepravidelných shluků
- Morfologické změny *megakaryocytů*

KLINICKÝ OBRAZ

- **Iniciální** (prodromální) **fáze**
  - Laboratorně ještě nesplňuje kritéria pro stanovení diagnózy
  - Může se ale projevit některou *komplikací* (např. trombóza velkých cév)
- **Fáze proliferace**
  - Jsou splněná kritéria pro diagnózu a subtypizaci myeloproliferací
  - Nejčastější změnou v krevním obrazu – **trombocytóza**
  - Objevuje se také **leukocytóza** (vč. neutrofilie, bazofilie, eozinofilie), jindy obrazu dominuje **polyglobulie**

- *Klinická symptomatologie* je daná kombinací výrazného zmnožení elementů v periferní krvi a jejich funkčním deficitem :

  Trombocytóza
  - Klinické komplikace :
    - **Trombózy hlubokých žil** (např. v. portae – pyletrombóza)
    - **Tepenné trombózy** (zdroj embolizace, infarktů)
    - **Krvácení** (při extrémně vysokých hodnotách nad $1000x10^9$ /l)
      - Funkční deficit vWF
      - Epistaxe, krvácení do GIT, krvácení do CNS
  - *Vazomotorické příznaky* – bolesti hlavy, atypické bolesti na hrudi, poruchy zraku či erytromelalgie (bolestivé zarudnutí a pálení kůže končetin)

  Polyglobulie
  - = zmnožení erytrocytů
  - Projevuje se **trombotizací** či **krvácením**

Leukocytóza
  - Nejčastěji jsou zmnoženy *neutrofilní* leukocyty
  - Extrémní zmnožení – tzv. ***hyperleukocytóza*** je příčinou **hyperviskózního syndromu**
    - Klinicky se projevuje krvácením ze sliznic, poruchami zraku (retinální krvácení), tinitem, priapismem (dlouhodobá bolestivá erekce) a neurologickými symptomy

- **Splenomegalie** – spojena s *extramedulární krvetvorbou*
  - Klinicky se může projevovat **tlakem v podžebří** či **pocitem plného břicha** (velká splenomegalie)
  - Může být komplikovaná **slezinným infarktem**, **rupturou** s následným krvácením do dutiny břišní
  - ***Hypersplenismus*** = zvýšené vychytávání a destrukce krevních elementů -> vede k *cytopéniím*

KOMPLIKACE

- **Myelofibróza**
  - = zmnožení vaziva v kostní dřeni
  - Upozorňují na ni v periferní krvi **kapkovité** (tzv. „tear drop“) **erytrocyty** mechanicky poškozené ve fibrotizované dřeni a tzv. **leukoerytroblastický obraz** s vyplavováním granulocytárních a erytroidních prekurzorů do periferní krve
  - Cytologické vyšetření kostní dřeně není možné, protože fibróza brání aspiraci – tzv. **„suchá“ punkce**
  - V pokročilé fázi – **selhání kostní dřeně**
    - Vznikají klinicky závažné cytopénie či pancytopénie
    - Pacient umírá na některou z komplikací anémie, leukopénie či trombocytopenie

- Zvrat do **sekundární akutní leukémie**
  - = zmnožení nezralých buněk (tj. blastů)
  - Ve většině případů – AML, možná je i ALL
  - Ke zmnožení blastů může docházet postupně (tzv. *akcelerace*) nebo náhle (tzv. *blastická krize/ zvrat*)

POLYCYTHAEMIA VERA

- = „**pravá/ primární polycytémie**“, dříve *polycythaemia rubra vera*
- **Ph-negativní** klonální trilineární myeloproliferace s **excesivní produkcí erytrocytů** nezávislou na regulaci erytropoézy
  - Získaná přestavba *genu JAK2*
- Nejčastější příčina – **chronická hypoxémie** (např. při chronických plicních či kardiálních onemocněních)
- Společným rysem sekundárních polyglobulií je vysoká hladina erytropoetinu
  - U *pravé polycytémie* je hladina EPO nízká !
- Onemocnění **vyššího věku**, postihuje **obě pohlaví**
- V kostní dřeni je typická proliferace všech 3 řad = tzv. **panmyelóza**
  - Zmnožené *megakaryocyty* (typicky velké se silněji členěnými jádry)
  - S průběhem onemocnění narůstá fibróza dřeně

- *Klinický průběh* :
  - Iniciální stádium
    - **Trombocytóza** (pod horním limitem normy) – „maskovaná“, prepolycytemická polycytémie
  - Proliferativní stádium
    - Polycytémie – **polyglobulie**
    - Vysoké hladiny Hb
    - Pacient je ohrožen **krvácením** a **trombózami**, **hyperviskózním syndromem**, komplikacemi splenomegalie
    - Terminálně se rozvíjí **postpolycytemická myelofibróza** spojená s cytopeniemi
      - Pacient je ohrožen *selháním kostní dřeně* nebo transformací do *akutní leukémie*

PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZA

- **Ph-negativní** klonální myeloproliferace spojená s postupně progredující reaktivní **dřeňovou fibrotizací** a patologickou **extramedulární hematopoézou** (zejm. ve slezině)
  - Obvykle *mutace JAK2, CALR nebo MPL*
- Iniciální prefibrotické stádium
  - Izolovaná **trombocytóza**
  - Postupný rozvoj dřeňové fibrózy – může se objevit **leukocytóza**
  - Tendence k anemizaci
  - Výrazná **splenomegalie**

- *Klinický průběh* :
  - Komplikace trombocytózy (tj. **trombózy, krvácení**)

- Později anemizace až **selhání kostní dřeně**
- Tendence k transformaci do akutní leukémie je *nízké*

ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE

- **Ph-negativní** klonální myeloproliferace postihující převážně **megakaryocytární řadu**
  - Mutace *genu JAK2, CALR nebo MPL*
- Definující je **izolovaná trombocytóza**
- S komplikacemi trombocytózy souvisí klinický obraz onemocnění (zejm. **trombózy** a **krvácení**)

11. Myelodysplastické syndromy

- **Myelodysplastické syndromy (MDS)** = heterogenní skupina *získaných* klonálních poruch hematopoetické kmenové buňky charakterizovaná **poruchami vyzrávání** s periferními **cytopeniemi** („*neefektivní hematopoéza*“) a rizikem přechodu do **akutní myeloidní leukémie (AML)**
- Historický název – *preleukémie, preleukemický syndrom*
- Typicky postihují vyšší věkové skupiny (mezi 65-70 roky)
  - Pediatrický MDS je velmi vzácné onemocnění

Kancerogeneze

- **Iniciace MDS**
  - Na kmenovou buňku MDS působí různé **exogenní vlivy** – typicky *toxiny zevního prostředí*, *radiace* či *chemoterapie*
  - Usnadňuje ji genetická predispozice
  - Pediatrická forma MDS je často spojena s vrozeným selháním kostní dřeně na podkladě řady postižení (Downův syndrom, trizomie 8, Fanconiho anémie, neurofibromatóza 1. typu)
- **Fáze časného MDS**
  - Porucha diferenciace při genetické nestabilitě hematopoetických buněk spojená se **zvýšenou apoptózou**
  - Nepoměr mezi **zvýšenou buněčností** v kostní dřeni a **cytopeniemi** v periferní krvi (*hematopoéza* je na rozdíl od myeloproliferací ***neefektivní***)
  - *Blasty* nejsou zmnoženy
- **Fáze pozdního MDS**
  - Zvyšuje se role proliferace a snižuje se apoptotická aktivita
  - Dochází ke **zmnožení** („excesu“) **blastů** a MDS postupně přechází do **akutní myeloidní leukémie (AML)**

PATOLOGIE

- Diagnóza a subklasifikace MDS vychází z **cytologického nálezu** v nátěrech z *periferní krve* a z **aspirátu** *kostní dřeně*
  - Hodnotí se dysplastické změny v hematopoetických řadách
- **Dyserytropoéza**
  - **Zmnožení červené krvetvorby**, posun doleva
  - Tendence ke **zvětšování buněk** (*makroerytroblastová až megablastová erytropoéza*) a morfologické atypie
  - Porucha metabolismu železa může vést k jeho akumulaci v mitochondriích -> tzv. **prstenčité sideroblasty** s „věnečkem“ granulární pozitivity kolem jádra erytroblastu
- **Dysgranulopoéza**
  - Kromě početních změn je spojena s poruchami vyzrávání a **posunem doleva**, snížením až vymizením cytoplazmatických granul a hyposegmentací jader
  - **Myeloblasty** se u MDS mohou zmnožovat
    - Pokud přesáhnou hranici 5% ze všech jaderných buněk v aspirátu kostní dřeně = ***tzv. exces blastů***
- **Dysmegakaryopoéza**
  - Vede obvykle ke zmnožení megakaryocytů, které mají atypie ve velikosti a ve tvaru jádra
  - Může se jedna o malé buňky až tzv. **mikromegakaryocyty**

Histologické vyšetření

- Není pro diagnostiku většiny případů MDS nezbytné
- Krvetvorba je obvykle **hypercelulární** (pediatrický MDS je typicky *hypocelulární*)
- Důležitý je **průkaz excesu blastů** a zejm. jejich shlukování v intertrabekulárních prostorech daleko od kostních trámců (abnormální lokalizace nezralých prekurzorů, tzv. *ALIP fenomén*)
- Pouze trepanobiopsie dřeně umožňuje stanovit přítomnost a stupeň fibrotizace – může bránit získání aspirátu KD (tzv. suchá punkce)
- Diagnosticky a prognosticky je důležité **cytogenetické a molekulární vyšetření**
  - Nepříznivý je tzv. *komplexní karyotyp* s abnormalitami 3 a více chromozomů a změny chromozomu 7

KLINICKÝ OBRAZ

- Iniciálně **cytopenie** v jedné či více řadách (**bicytopenie**, **pancytopenie**) v periferní krvi
- Klinicky zpočátku nenápadná, postupně se rozvíjejí komplikace cytopenií
- **Anémie**
  - Bledost, únava, malátnost, dušnost, ztráta chuti
  - U kardiaků – chronické srdeční selhání
- **Leukopenie, neutropenie**
  - Vznik infekcí
- **Trombocytopenie**
  - Hemoragická diatéza – snadná tvorba hematomů, petechií, ekchymózí, epistaxí či krvácením z dásní
  - Organomegalie – **splenomegalie**

- Transformace MDS do akutní leukémie vede k **selhání kostní dřeně** a projevům nádorové infiltrace tkání a orgánů
  - Pacienti s nízkým rizikem („**low-risk MDS**“) mají medián přežití mezi 5-9 roky a malou tendenci k transformaci do akutní leukémie
  - Pacienti s vysokým rizikem („**high-risk MDS**“) mají medián přežití kolem 1 roku s velkou pravděpodobností přechodu do akutní leukémie
  - **Postterapeutický MDS** má velmi špatnou prognózu s mediánem přežití pod 1 rok
  - Vzniká po iatrogenní expozici mutagenním látkám (komplikace onkologické léčby

80. Akutní a chronické leukémie

- = vznikají v **kostní dřeni**
- Dříve označovány jako **hemoblastózy** (leukocytóza – zvýšený počet leukocytů v periferní krvi)
- Heterogenní skupina **zhoubných nádorových chorob krvetvorby**, vycházejících z jednotlivých elementů hematopoézy a lymfopoézy
- Jsou nejčastějším nádorovým onemocněním **dětského věku** (následují *nádory CNS, lymfomy* a *neuroblastomy*)
- Leukemické buňky **ztrácejí schopnost diferenciace**, ztrácí fenotyp výchozí buňky
  - Udržují si nebo i zvyšují **proliferační potenciál**
- CAVE! Nepoužíváme pojem metastazování, ale infiltrace !

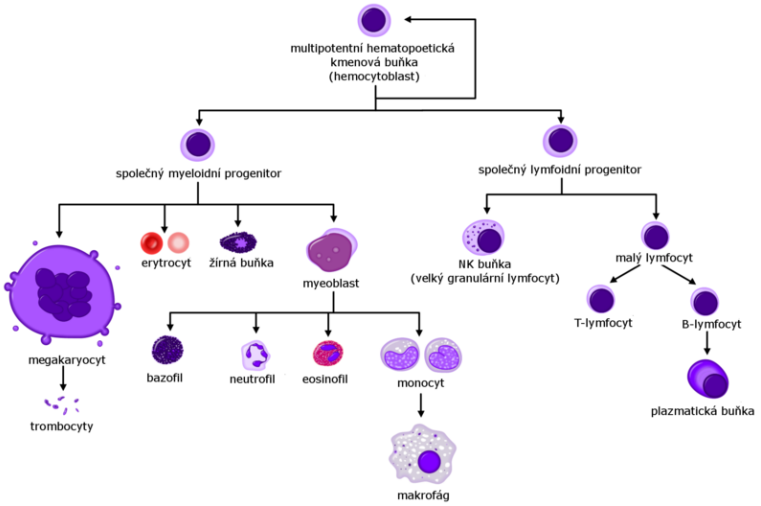
- Existují vedle sebe 2 velké populace buněk (u nemocného s leukémií) :
  - 1) Buňky vycházející **z normálních kmenových bň.**
  - 2) Buňky vycházející **z KB maligně transformovaných**
    - Tyto nezralé buňky (*blasty*) jsou vyplavovány do periferní krve a nacházejí se jako difúzní nebo nodulární infiltráty v různých orgánech
    - Tvoří ***histohomologní metastazování*** do <u>jater, sleziny, uzliny</u> apod.

- *Šíření* : kostní dřeň, lymfatický systém, periferní krev, játra, slezina a další tkáně …
- *Klinické příznaky* :
  - Leukemická populace postupně vytlačuje normální buňky
  - Leukemická buňka bývá funkčně méněcenná
  - Nedostatek erytrocytů – **anémie**
  - Nedostatek trombocytů – **krvácivost**
  - Nedostatek granulocytů a lymfocytů – **infekce**
  - **Bolesti kostí**
  - **Nechutenství**
  - Retikulo-endoteliální infiltrace – **hepatosplenomegalie, lymfadenopatie**

- *Komplikace* :
  - Lymfadenopatie – **útlak okolních struktur**
  - Destrukce tkáně
  - **Poruchy imunitního systému** (imunodeficit, autoimunitní poruchy)
  - Infiltrace kostní dřeně (anémie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie apod.)

Příčiny vzniku :

- **Ionizující záření**
- **Chemické látky** – benzen, aromatické uhlovodíky, cytostatika, pesticidy apod.



- **Genetické choroby** – syndromy (Downův, Klineferterův, Fanconiho anémie)
- **Viry** (HTLV-1)

Klasifikace :

- **Myeloidní leukémie** (*myelosy*) – maligní transformace postihuje *buňky myeloidní řady* (granulocyty, monocyty, erytrocyty, trombocyty)
  - Nejčastěji z elementů granulopoézy
- **Lymfoidní leukémie** (*lymfadenosy*) – maligní transformace postihuje *buňky lymfoidní řady* (T a B-lymfocyty, NK buňky, plasmocyty)
  - Nejčastěji z prekurzorů B-lymfocytů
- Může dojít k maligní transformaci **pluripotentní kmenové buňky**, z nichž vycházejí obě řady – je příčinou CML

- Podle klinického průběhu dělíme leukémie na **akutní** (neléčené končí smrtí během několika měsíců) a **chronické** (nemocní mohou přežívat i několik let):
  - **ALL** – *nejčastější* u dětí (80% akutních leukémií u dětí)
  - **AML** – v kterémkoliv věku (více u starších lidí)
  - **CLL** – *nejčastější* leukémie dospělého věku (u starších dospělých nad 40 let)
  - **CML** – především dospělý věk (30-60 let)
- U dětí je nejčastější **ALL**, u dospělých **CLL**

Chronicka myeloidni leukemie

- = **CML**
- Myeloproliferativní onemocnění vycházející z **abnormální pluripotentní kmenové buňky**
- Definováno přítomností **Filadelfského chromozomu** (přítomnost fúzního *genu BCR/ABL*)
  - Reciproká translokace genu ABL z 9. chromozomu na 22. chromozom do sousedství genu BCR
  - Výsledný protein vykazuje *tyrozinkinázovou aktivitu* nezávislou na regulaci – poskytuje růstovou výhodu nádorovému klonu
  - Průkaz Filadelfského chromozomu je důkazem, že primární postižení se odehrálo na úrovni pluripotentní kmenové buňky
- Tvoří asi 20% všech leukémií
- Postiženy mohou být **všechny věkové kategorie**
  - Častěji u starších osob (**50-60 let**)
  - Častěji jsou postiženi **muži**

- Patologie :
  - **Zvýšená buněčnost** kostní dřeně
  - Dominuje **proliferace granulocytární** (hl. neutrofilní) řady s posunem doleva
    - Zmnožení bazofilů a eozinofilů
  - Ve většině případů se zmnožují myeloidní blasty (nejčastěji myeloblasty, pak eozinofily, bazofily, monoblasty, vzácně megakaryoblasty či erytroblasty) a vzniká *akutní myeloidní leukémie (AML)*
  - Až ve ¼ případů se ve dřeni akumulují lymfoblasty (většinou prekurzory řady B) – vzniká *akutní lymfoblastická leukémie (ALL)*
  - Erytropoéza je obvykle potlačena
  - Megakaryocyty – typické jsou menší formy (tzv. **trpasličí megakaryocyty**)
  - Terminální komplikace – zmnožení blastů a vznik *sekundární akutní leukémie*

Klinický průběh :

- Pacient může být *bez obtíží*, náhodně je zjištěna **leukocytóza** při vyšetření krevního obrazu
- Mírně nespecifické příznaky – tzv. **B symptomy** (nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, subfebrilie, noční poty) a zvýšená **únavnost**
- Hlavním rysem je **leukocytóza** (zejm. neutrofilie, často provázená i bazofilií a eozinofilií)
  - Hyperleukocytóza způsobuje **hyperviskózní syndrom**
- V 50% je přítomna **trombocytóza** (až v pokročilých stádiích)
- Mírná normochromní **anémie** – *anemický syndrom*
- **Splenomegalie**, resp. **hepatosplenomegalie**
- Nebývá provázeno poruchami imunity
- Postupná **akcelerace** či náhlý **blastický zvrat** – perzistující změny krevního obrazu (leukocytóza, trombocytóza, trombocytopenie) nereagující na léčbu či splenomegalie
- Do periferní krve se vyplavují blasty a pokud jejich počet převýší 20% -> onemocnění se transformuje do *akutní leukémie*
  - Může se projevit tumoriformní akumulací nezralých buněk mimo kostní dřeň (extramedulárně) – zejm. v kostech a kůži – tzv. **myeloidní sarkom** („chlorom“)

- = **CLL**
- Klonální lymfoproliferace charakterizované vyplavováním **zralých lymfocytů** do periferní krve
    - Obvykle spojené s infiltrací kostní dřeně
- = **Nádory z buněk řady B** nebo **T a NK**
- Leukemickým obrazem (vyplavování nádorových buněk do krve = *leukemizace*) se mohou projevit i některé **lymfomy** (zejm. folikulární lymfom, lymfom z buněk pláště, splenický lymfom z marginální zóny)
- Nejčastěji pod pojmem CLL rozumíme **B chronickou lymfocytární leukémii**
    - Ostatní leukémie jsou méně časté a vzácné

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE

- **CLL (BCLL)** je klonální lymfoproliferace z monomorfních malých **B lymfocytů**
- *Nejčastější* leukémie **dospělého věku**
    - Onemocnění vyššího věku (**65 let**, pod 40 let je velmi vzácná)
    - Častěji jsou postiženi **muži**
- Tvoří 25-30% všech leukémií
- Jednoznačná příčina není známa (není přítomna ani žádná definující genová translokace)

- Onemocnění klinicky imponuje jako *lymfom*
- *Diagnostika* :
    - **Leukémie** – v popředí klinického obrazu je lymfocytóza v periferní krvi (nad 5 . 10^9/l)
    - **Lymfom z malých lymfocytů** (**SLL**, *small lymphocystic lymphoma*) – primárně uzlinové postižení s nižší neb žádnou lymfocytózou
    - Onemocnění se proto běžně nazývá souhrnně **CLL/SLL**
    - Diagnóza se stanovuje z cytologického nátěru krve a kostní dřeně s doplněním průtokové cytometrie ke stanovení imunofenotypu nádorových buněk

- *Patologie* :
    - V periferní krvi je výrazná **lymfocytóza** (uniformní malé lymfocyty zralého vzhledu, popř. mírné atypie)
        - Imunofenotyp - příslušnost k **řadě B**
        - Specifická je koexprese CD5 a CD23
    - Postižené uzliny mají původní strukturu nahrazenou difúzní nádorovou infiltrací z malých lymfocytů
        - Běžně jsou přítomna tzv. *proliferační centra* (nodulární světlejší ložiska)
    - **Leukemické infiltráty** je možno zastihnout prakticky ve všech tkáních a orgánech (např. slezina, játra)

- *Klinický průběh* :
    - Až v ½ případů – **asymptomatická** (zachycena náhodně při vyšetření krve nebo tkání z jiného důvodu)
    - Nespecifické **B symptomy** (subfebrilie, noční poty, úbytek hmotnosti)
    - Zvětšení lymfatických uzlin = **lymfadenopatie**
    - **Hepatosplenomegalie**
    - Rozvíjí se **anémie** na autoimunitním podkladě (autoimunitní hemolytická anémie, AIHA)
    - **Trombocytopenie**
    - V pokročilé fázi – **imunosuprese** (infekce)
    - Při extrémní **lymfocytóze** (nad 500 . 10^9/l) – **hyperviskózní syndrom**
    - *Průběh* :
        - 1/3 – probíhá indolentně, často nevyžaduje cytotoxickou terapii, starší pacienti spíše zemřou na jiné onemocnění než na komplikace leukémie
        - 1/3 – progrese, vyžaduje terapii, relapsy
        - 1/3 – agresivní, progreduje rychle, nezbytná terapie
    - *Prognóza* : medián přežití 8-10 let

- Velmi vzácně se onemocnění může transformovat do *lymfomu* (nejčastěji **difúzní velkobuněčný B lymfomy** – DLBCL)
    - Tato transformace se označuje jako **Richterův syndrom**

LEUKÉMIE Z VLASATÝCH BUNĚK

- = **vlasatobuněčná leukémie** (**HCL**, *hairy cell leukemia*)
- Vzácná klonální chronická **B lymfoproliferace s infiltrací kostní dřeně a sleziny** nádorovými buňkami charakteristického vzhledu
    - Četné jemné cytoplazmatické výběžky – „*vlásky*“
- Cca 2% všech leukémií
- Častěji postihuje **muže, 50-55 leté**
- Vyplavování nádorových buněk do periferní krve nemusí být vůbec přítomno (nebo je minimální)
- Vyskytuje se **pancytopenie v kombinaci se splenomegalií**

- *Infiltrace dřeně* bývá výrazná
    - Pravidlem je fibrotizace
    - Původní krvetvorba je výrazně utlačena
- *Infiltrace sleziny* bývá masivní (**splenomegalie**)
- Onemocnění provází **imunodeficit** s častými infekcemi
- Pacienti s léčenou HCL přežívají 10 let ve více než 80% případů, 20 let ve více než 60% případů

Akutní myeloidní leukémie

- = **AML**
- Heterogenní skupina klonálních poruch hematopoetické kmenové buňky charakterizovaná *proliferací* a *akumulací* (**klonální expanzí**) **nezralých myeloidních buněk** (*blastů*) **v kostní dřeni** s jejich **vyplavováním** do periferní krve
    - V kostní dřeni se prokazuje **min 20% blastů**
- Incidence se zvyšuje s věkem (hl. skupina **nad 65 let**)
- 80% všech akutních leukémií dospělých
    - Zbylých 20% - akutní lymfoblastické leukémie
- *Etiopatogeneze* :
    - Kancerogeny – radiace, benzen, herbicidy, pesticidy, cytostatika
    - Tzv. **postterapeutická AML** – komplikace onkologické léčby solidních tumorů (má velmi špatnou prognózu)
    - Zvýšené riziko rozvoje AML mají vrozené choroby spojené s vyšší fragilitou DNA (*Fanconiho anémie, ataxia telangiectasia*, nebo např. *Downův syndrom, Klineferterův syndrom*)

- AML je výsledkem kombinace zvýšené a neregulované proliferace nezralých buněk se zástavou jejich diferenciace na různé úrovni vyzrávání
- Rychlá **akumulace** patologického klonu ve dřeni utlačuje původní hematopoézu -> výrazný **pokles** počtu zdravých krevních elementů v periferní krvi
- Nádorové buňky se obvykle ve velké míře **vyplavují do periferie** (obraz leukémie)
    - **Aleukemické AML** = tzn. nádorové buňky zůstávají pouze v kostní dřeni

- *Klasifikace* **:**
    - **AML s charakteristickými genetickými abnormalitami**
    - **AML s myelodysplastickými změnami** – špatná prognóza
    - **Postterapeutická AML** – velmi špatná prognóza
    - **AML blíže neurčené**

- *Patologie* :
    - Kostní dřeň je obvykle **hypercelulární**
    - Z definice musí být přítomno zmnožení blastů nad 20%
    - Původní krvetvorba je často setřena
- *Klinický průběh* :
    - Typický je **rychlý nástup z plného zdraví** do těžkého stavu v průběhu dnů až několika málo týdnů
    - **Anémie** (anemický syndrom), ICHS
    - **Granulocytopenie** – infekce s agresivním průběhem a špatnou odpovědí na ATB terapii
        - Trvalé febrilie bez zjistitelné příčiny
    - **Trombocytopenie** – krvácivé projevy
    - **Leukocytóza** (nad 100 . 10^9/l)
        - Ohrožuje pacienta *leukostázou* a *hyperviskózním syndromem* s postižením zejména CNS
    - Může při rychlém rozpadu nádorové masy vznikat tzv. ***tumor lysis syndrome***
        - Akutní komplikace onkologické léčby
        - Vede k život ohrožující hyperkalémii, hyperfosfatémii, hyperurikémii a hypokalcémii
        - Může způsobit akutní renální selhání, maligní arytmie

    - AML běžně infiltrují extramedulární lokalizace (např. kůže, CNS)
        - Obecně ale projevy orgánové infiltrace časté nejsou
    - Vzácná je extramedulární nádorová infiltrace charakteru myeloidního sarkomu (akumulace nádorových buněk ve tkáni napodobující solidní tumor, „chlorom“)
    - *Prognóza* se liší v zásvilosti na typu AML, karyotypu, věku a klinickém stavu pacienta

Akutní lymfoblastická leukémie

- = **ALL**
- Skupina klonálních poruch charakterizovaná **proliferací a akumulací lymfoblastů** – nezralých lymfoidních buněk řady B nebo T
    - 85% - z **prekurzorů řady B**
    - 15% - z **prekurzorů řady T**

- *Nejčastější* maligní nádor **dětského věku**
- Obvykle se prezentuje jako ***akutní lymfoblastická leukémie*** s masivním postižením dřeně a vyplavováním nádorových buněk do periferní krve
- Část případů se projevuje tvorbou extramedulárních nádorových mas s malým či žádným postižením dřeně a krve = ***lymfoblastický lymfom***
    - V obou případech stejný typ nádorové buňky
    - Hranice mezi lymfomem a leukémií – **25% infiltrace kostní dřeně**
        - < 25% blastů ve dřeni = **lymfom**
        - > 25% vlastů ve dřeni = **leukémie**

- *Patologie* :
    - *Lymfoblast* – nezralý lymfoidní buňka větší velikosti než lymfocyt
    - Řada B – CD19, řada T – CD3
    - Obě řady – typická exprese **TdT** (*terminální deoxynukleotidyl-transferáza*)

- *Klinický průběh* :
    - Běžný je náhlý začátek obtíží, **rychle progredující** selhání kostní dřeně
    - *Extramedulární postižení*
        - Zvětšení LU = **lymfadenopatie**
        - **Hepatosplenomegalie**
        - **Postižení CNS**
        - **Nádorová infiltrace mediastina**
    - Typická **bolest dlouhých kostí** (expanze nádoru ve dřeni a při infiltraci periostu)
    - Prognóza je závislá na věku a prognostických faktorech
        - U dětí a mladších dospělých – dobrá odpověď na léčbu, dlouhodobé přežití (více než 60%)
        - Špatná prognóza – Filadelfský chromozom

- **Akutní B lymfoblastická leukémie**
    - Masivní infiltrace kostní dřeně
    - Často postihuje CNS, nitrobřišní orgány, varlata, pleuru či perikard
- **B lymfoblastický lymfom**
    - Tvoří léze v kůži a měkkých tkáních, v uzlinách či kostech
- **Akutní T lymfoblastická leukémie**
    - Častěji postihuje chlapce a mladší muže
    - Extrémní hyperleukocytóza
    - Postižení kostní dřeně
    - Běžné mediastinální tumory – dráždivý kašel, dušnost, až syndrom horní duté žíly
- **T lymfoblastický lymfom**
    - Typicky diagnostikován jako mediastinální tumor bez výraznější infiltrace kostní dřeně

81. Plazmocytární nádory



- = skupina nádorových onemocnění, která se vyskytují **v dospělém věku** (ve většině případů) **v kostní dřeni** s následnou expanzí a destrukcí kostní tkáně
- Klonální **onemocnění plazmatických buněk** (produkují *monoklonální protilátky*)
- Typická je **produkce řetězců imunoglobulinů**
- *Klonální* onemocnění – vzniká transformací jedné buňky
    - Produkce imunoglobulinů je také klonální (tj. produkované proteiny mají shodné přestavby)
    - Produkce imunoglobulinů nádorovými buňkami = **monoklonální gamapatie, paraproteinémie**

Plazmocytární myelom (plazmocytom)

- Potenciální prekurzory – kostní solitární plazmocytom, doutnající myelom, monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)
- = maligní nádorové onemocnění vycházející **z plazmatických buněk**
- Etiologie není známá
- Věkový medián je **70 let** (incidence stoupá po 50. roku)
- Obvykle se nachází **v kostní dřeni**, kde destruuje kost (může způsobovat patologické fraktury)
    - Tmavě červená osteolytická ložiska v kostní dřeni (kalva, obratle, pánev, diafýzy humeru, femuru)
- Pokud je ložisek více = **mnohočetný myelom** (*Kahlerova nemoc*)

- Nádorové buňky produkují bílkovinné řetězce – **paraprotein**
- *Klinický průběh* :
    - **Asymptomatický**
    - **Bolest** v zádech, žebrech
    - C - hyperkalcémie
      R – renální selhání
      A – anémie
      B – bone (postižení kostí)

- *Komplikace* :
    - **Patologické fraktury**
    - **AL amyloidóza**
    - **Myelomová ledvina** – ucpání tubulů bílkovinnými řetězci (*Bence Jonesova bílkovina*)
        - = paraprotein tvořený lehkými řetězci monoklonálního Ig
        - Vytváří paraproteinové krystalky, které se usazují v ledvinných tubulech -> mohou způsobit jejich poškození
        - Pokud se objevuje v krvi a moči = tzv. **mikromolekulární gamapatie**

Plazmocytární nádory (plazmocytomy)

- = **klonální proliferace** plazmocytů a lymfoplazmocytoidních buněk, které produkují *monoklonální imunoglobulin*
- Výsledný produkt je nádorová bílkovina – v séru ji nazýváme **paraprotein**
    - Protein tvoří buď kompletní molekula imunoglobulinu nebo izolovaně pouze lehké či těžké řetězce
- Lehké řetězce imunoglobulinů přestupují **do moči**
    - V moči = **Bence-Jonesův protein**
- Lehké řetězce mohou být deponovány ve tkáních a mohou vést ke vzniku **AL amyloidu**
- Přítomnost patologického imunoglobulinu v séru = tzv. **monoklonální gamapatie**

Plazmocytární myelom

- *Plazmocytární myelom = mnohočetný myelom* je definován přítomností **triády příznaků** :
    - Nádor kostní dřeně z klonálních plazmocytů = **plazmocytom**
        - *Plazmocyt* = postgerminální B lymfocyt s terminální plazmocytární diferenciací
    - **Monoklonální gamapatie**
    - Související **poškození orgánů a tkání** (zejm. kosti)
- Je jednou z *nejčastějších* hematologických malignit
- Častější je u **mužů**, onemocnění **vyššího věku** (medián je 66 let), u pacientů pod 40 let je vzácný
- *Vývoj plazmocytárního myelomu :*
    - Prekurzor = **monoklonální gamapatie nejistého významu (MGUS)**
        - = přítomnost *monoklonálního imunoglobulinu* obvykle o nízké hladině, **bez průkazu maligního nádoru**
        - Velmi *časté* onemocnění, prevalence stoupá s věkem
        - Obvykle **asymptomatické**
    - Další stupeň – **asymptomatický myelom**
        - Hladina paraproteinu je *vyšší*, obvykle však chybí další orgánové postižení
        - Bývá stabilní a nevyžaduje léčbu
    - Další stupeň – **symptomatický myelom**
        - Osteolytické kostní léze, anemizace, orgánové postižení (CRAB – viz výše)
- *Patologie* :
    - Četná **osteolytická ložiska** ve skeletu
    - Běžná komplikace – **patologická fraktura** postižené kosti s prokrvácením tumoru

- *Klinický průběh a komplikace :*
    - **Postižení kostí**
        - Mnohočetná osteolytická ložiska jsou přítomna u většiny pacientů v době diagnózy
        - Maximum změn je **v axiálním skeletu** (lebka, páteř, hrudník, pánev)
        - KO: výrazné *bolesti* (bolesti zad!), *kachektizace*, *patologické fraktury*
    - **Hyperkalcémie** – kostní a renální postižení
    - **Postižení ledvin**
        - = **myelomová ledvina**
        - Chronická renální insuficience
    - **Anemizace**
    - **Imunodeficience**
        - Projev nádorové infiltrace kostní dřeně s útlakem krvetvorby (to stejné anemizace) -> **neutropenie**
        - Roli hraje i vysoká hladina paraproteinu, která sekundárně vede ke snížení hladiny fyziologických imunoglobulinů
    - **Hyperviskózní syndrom**
        - Způsoben vysokou hladinou paraproteinu v plazmě
    - **AL amyloidóza**

- *Vzácnější formy onemocnění* :
    - Izolovaný **solitární kostní plazmocytom** (nejčastěji v axiálním skeletu) a **extramedulární plazmocytom** (nejčastěji ve sliznicích horního respiračního traktu)

82. Histiocytózy a nádory z dendritických (retikulárních) buněk

- Histiocytární choroby jsou *vzácná onemocnění* reaktivního či nádorového původu
- Vycházejí z jednotlivých typů **buněk monocyto-makrofágového systému**
    - Patří sem :
        - **Tkáňové histiocyty** – antigeny zpracovávají (fagocytují)
        - **Dendritické buňky** – antigeny prezentují
- K nádorům z histiocytů a dendritických buněk lze přiradit i *hemofagocytující lymfohistiocytózy* a další vzácné choroby (*Rosai-Dorfmanova nemoc, Erdheim-Chesterova nemoc, juvenilní xantogranulom*) i změny reaktivní (např. *histiocytární nekrotizující lymfadenitida*)

Histiocytóza z Langerhansových buněk

- = **LCH, histiocytóza X**
- Nádorová (klonální) **proliferace Langerhansových buněk**
    - Častá je mutace *genu BRAF*
- U dětí jde o klonální onemocnění, u dospělých reaktivní polyklonální infiltrace (zejm. často v plicích kuřáků)

- Rozlišují se formy :
    - **Unifokální** – jedno izolované ložisko
    - **Multifokální** – více ložisek
    - **Unisystémové** - postihující jeden orgán
    - **Multisystémové** – postihující více orgánů

- **Unifokální unisystémová LCH**
    - = *eozinofilní granulom*
    - Nejčastější forma postihující izolované osteolytické ložisko kosti starších dětí i dospělých
    - Nejčastěji **v kalvě**
    - Může být bolestivá, často **asymptomatická**
    - Projevit se může až **patologickou zlomeninou**

- **Multifokální unisystémová LCH**
    - = *Hand-Schüller-Christianova nemoc*
    - Typicky postihuje vícečetně kosti starších dětí
    - **Diabetes insipidus** s polyurií při postižení oblasti tureckého sedla, **exoftalmus** (retroorbitální infiltráty) a **osteolýza** (zejm. kalvy)

- **Multifokální multisystémová LCH**
    - = *Letter-Siweova nemoc*
    - Obvykle postihuje děti do 2 let
    - Vzácné agresivní a často fatální onemocnění s celkovými příznaky a s infiltrací orgánů
    - Hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, cytopenie, kožní projevy

- **Plicní LCH**
    - Postihuje mladší dospělé, **silní kuřáky**
    - Multifokální nodulární a cystické léze v plicích
    - Nemá maligní potenciál
    - Může spontánně ustoupit, pokud pacient přestane kouřit

- Společným morfologickým rysem – **proliferace Langerhansových buněk**
    - Exprese CD1 a langerinu (x makrofágy a dendritické buňky)

Hemofagocytární lymfohistiocytóza

- = **HLH**
- *Nenádorové* onemocnění, klinicky **agresivní** a *prognosticky* nepříznivé
- Vzniká na podkladě **aktivace histiocytů**, které masivně fagocytují krevní elementy
- Vyznačuje se **rychle nastupující cytopenií** s příznaky **systémové zánětlivé reakce**
- HLH může mít dědičný podklad (většinou postihuje děti v kojeneckém nebo batolecím věku), jiné formy jsou sporadické bez věkové predilekce
- *Patogeneze* :
    - Systémová aktivace makrofágů a cytotoxických T-lymfocytů
    - Aktivované makrofágy fagocytují progenitorové hematopoetické buňky kostní dřeně a krevní elementy v periferních tkáních
    - Působky uvolňované makrofágy potlačují hematopoézu v kostní dřeni a způsobují systémové známky zánětu
    - Přispívá k cytopenii a cytokinové bouře k rozvoji **šokového stavu**

- *Klinické příznaky* :
    - Akutní **horečnaté** onemocnění
    - **Hepatosplenomegalie**
    - Hemofagocytární syndrom
    - Pacienti **anemizují**, mají trombocytopenii, vysoké hladiny plazmatického feritinu a solubilního IL-2 receptoru, zvýšené hladiny jaterních enzymů, může se rozvinout DIC
    - Neléčená HLH vede rychle k **multiorgánovému selhání** s rozvojem **šoku** a úmrtí
    - Přežití kolem 50%
    - U přeživších dětí se rozvíjí pozdní následky (retardace duševního a tělesného vývoje), u dospělých poškození ledvin

83. Útlum kostní dřeně, aplastická anémie

Útlum kostní dřeně

- **Útlum kostní dřeně** se projevuje v periferní krvi nedostatek krevních elementů všech řad = **pancytopenie**
- Příčinou je poškození kmenových či progenitorových buněk
    - Následuje nedostatečná produkce erytrocytů, leukocytů a trombocytů
- Klinicky útlum vede k projevům jednotlivých cytopenií
    - **Anémie** (anemický syndrom) – *erytrocytopenie*
    - **Infekce** – *leukocytopenie*
    - **Krvácení** – *trombocytopenie*
    - V extrémních případech je výsledkem **selhání kostní dřeně** (život ohrožující)
- Snížená produkce je často komplikovaná tvorbou funkčně poškozených elementů nebo dochází k destrukci produkovaných buněk
- *Příčiny* :
    - **Získané** útlumy
        - Výsledek přímého působení řady **toxinů** (*pesticidy, arzén, benzen* aj.), **záření**, cytotoxické terapie, **léky** (např. *chloramfenikol*), **infekce** (*virová hepatitida, EBV, CMV, parvovirus B19, HIV*), **autoimunitních mechanismů** (*systémový lupus erytematodes, revmatoidní artritida, paroxysmální noční hemoglobinurie*), při těhotenství
        - Krvetvorba může být zničena při **diseminaci** různých **nádorů** do kostní dřeně (tzv. *karcinomatóza kostní dřeně, karcinom prsu, ka prostaty, adenokarcinomy GIT*)
    - **Vrozené** útlumy
        - Poškození kmenových buněk
        - Objevuje se u řady syndromů (např. *Fanconiho anémie*)
        - Některé jsou spojeny se zvýšeným rizikem vzniku malignit – nejčastěji hematologických (*myelodysplastický syndrom, akutní myeloidní leukémie*), ale i solidních nádorů

Aplastická anémie

- = **útlum krvetvorby** v kostní dřeni způsobený **poškozením či zničením kmenových buněk**
- = myeloftizická – původní kostní krvetvorba je nahrazena nádorovými buňkami (velmi časté)
- Nejčastěji *autoimunitního původu*
- Historicky chybný název – nejedná se o *aplázii* (tj. vrozené nevytvoření orgánu), ale onemocnění vyvíjející se v průběhu života
- Nejedná se o izolovanou anémii – typická je **pancytopenie**
    - Kombinace anémie s leukocytopenií (neutropenie) a trombocytopenií
- Postihuje **všechny věkové kategorie** (medián **60 let**)
- Je příkladem **numerické atrofie** krvetvorných kmenových buněk, jejichž zničení má za následek výrazný pokles buněčnosti až téměř úplně vymizení krvetvorby ve dřeni a následnou pancytopenií v periferní krvi

- Histologický obraz v trepanobiopsii kostní dřeně :
    - Dominuje **tuková tkáň** s různě vyjádřenou **infiltrací** (lymfocyty, plazmocyty, žírné buňky)
    - Vlastní krvetvorba je zastižena minimálně nebo chybí
    - Běžná je **hemosideróza** (zejm. u pacientů léčených transfuzemi)

Klinický průběh :

- Podle hodnot leukocytů, trombocytů a retikulocytů v periferní krvi se klinicky odlišuje stupeň závažnosti (mírná, těžká a velmi těžká aplastická anémie)
- Pacienti jsou ohroženi **anemickým syndromem**, bakteriálními či mykotickými **infekcemi** a **krvácením**
- Léčba – substituční podávání krevních derivátů, léčba imunosuprese
    - Případně transplantace kostní dřeně
- Prognóza závisí na závažnosti stavu a věku při diagnóze
    - Pediatrie – 5leté přežití 90%
    - Pacienti > 60let – méně než 40%

WikiSkripta (zde je podle mě zřejmější rozdíl aplastická anémie x dřeňový útlum) :

Aplastická anémie

- **Aplastická anémie (dřeňový útlum)** = stav vzniklý v důsledku poškození kmenové krvetvorné buňky, jež vede k jejímu zániku
    - Dochází k poškození kmenové krvetvorné buňky při – infekcích (hepatitidy, EBV), ozáření, léky (cytostatika – vedlejší účinek)
    - Uvažuje se o spoluúčasti **imunitního systému** na poškození kmenové buňky
- Klinický nález : krvácivé komplikace, infekce, anémie
- Diagnostika :
    - KO
    - Potvrzení diagnózy – punktát kostní dřeně + trepanobiopsie – nález – **hypoplastická dřeň** s tukovými oky

Dřeňový útlum

- **Dřeňový útlum** = stav, při nichž jsou kmenové buňky poškozeny a přestávají plnit svou funkci – pancytopenie
    - **Primární dřeňový útlum** = tzv. *aplastická anémie* – kmenová buňka zaniká **idiopaticky** (nejspíše na podkladě imunitních mechanismů)
    - **Sekundární dřeňový útlum** – jiný proces, mírnější pancytopenie
- *Klinický obraz* :
    - Leukopenie – **infekce**
    - Trombocytopenie – zvýšená **krvácivost** (petechie, purpura, ekchymózy, epistaxe, gynekologická krvácení atd.)
    - **Anémie**, anemický syndrom

- **Primární dřeňové útlumy = aplastická anémie**
    - Předpokládá se, že aplastická anémie vzniká **na podkladě imunitních mechanismů**, při nichž noxa (např. viry hepatitid, EBV, HIV, ozáření, léky) působí jako antigen aktivující T-lymfocyty, které zapříčiňují apoptózu krvetvorné KB
    - V 70% se příčinu nepodaří odhalit
- **Sekundární dřeňové útlumy**
    - KB není poškozena vlastním imunitním systémem, ale jiným etiologickým agens (např. **infekce**, nežádoucí účinek **léků**)
        - Infekce – CMV, EBV, parvovirus B19
        - Léky – cytostatika, chloramfenikol, tyreostatika, antidepresiva
    - Útlum není tak hluboký, trvá většinou několik dnů, upravuje se po odstranění příčiny

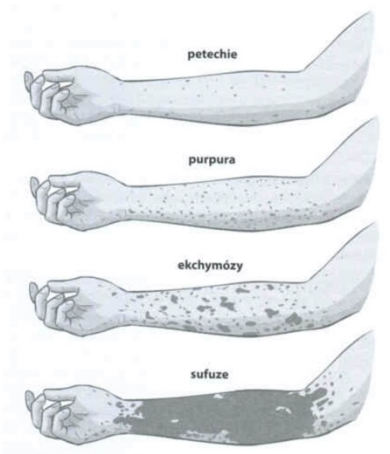
84. Krvácivé choroby

- Porucha srážlivosti krve :
    - **Hyperkoagulační stavy** – nadměrná srážlivost s patologickou tvorbou trombů
    - **Krvácivé choroby** (tzv. *hemoragické diatézy*) – zvýšená tendence ke krvácení
    - **Kombinace** obou – *diseminovaná intravaskulární koagulopatie* (DIC)

Krvácivé choroby

- Projevuje se abnormálním krvácením
- Příčiny :
    - **Trombocytopenie** – snížení počtu trombocytů
    - **Trombocytopatie** – porucha funkce trombocytů
    - **Koagulopatie** – deficit koagulačních faktorů
    - **Vaskulopatie** – patologická stavba cévní stěny

- Makroskopie :

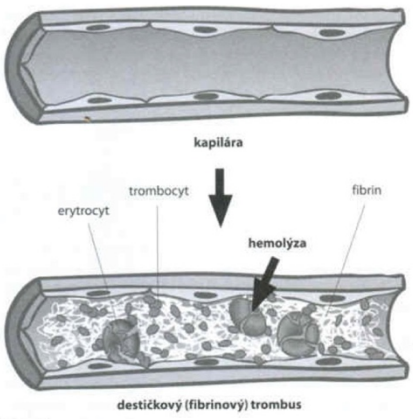


Obr. 24-1. Patologické krvácení do kůže a sliznic se může makroskopicky projevit ve formě *petechií* (tečkovité hemoragie; pro mnohotné petechie se užívá termín *purpura*), větších plošných hemoragií (*ekchymózy*) nebo splývajících plošných krvácení (*sufuze*).

- **Petechie** = povrchové tečkovité hemoragie do kůže a sliznic
- **Purpura** = mnohočetné petechie
- **Ekchymózy** = větší plošné hemoragie
- **Sufuze** = splývající plošné krvácení
- **Hematom** = ložisko kompaktního krevního výronu s kompresí okolní tkáně
- Krvácení do lumen dutých orgánů (*gastroragie, enteroragie, metroragie, hematurie* atp.), do preformovaných dutin (*hemothorax, hemoperikard, hemartros* atd.) nebo z nosu (**epistaxe**)

Trombocytopenie

- = **snížené množství trombocytů** v krvi (pod hladinu **150 . 10^9/l**)
  - Fyziologické rozmezí – 150-400 . 10^9/l
  - Klinické projevy se objevují až při nižších počtech (30-50 x 10^9/l)
  - Tendence ke spontánnímu krvácení – pod 30 x 10^9/l
- Ke krvácení dochází z malých povrchových cév
  - Typickým trombocytopenickým krvácením jsou kožní a slizniční **petechie** (někdy **sufuze**)
- Největší riziko u velmi nízkých hladin trombocytů – **spontánní krvácení do mozku**
- Nejčastější příčiny :
  1) **Snížená produkce trombocytů**
     - *Poruchy kostní dřeně* – maligní nádory (leukémie, metastázy), selhání kostní dřeně (aplastické anémie, radioterapie, chemoterapie, myelodysplastické syndromy) – dochází k pancytopenii (součástí je trombocytopenie)
     - Selektivní porucha produkce trombocytů – *virová infekce* (CMV, HIV), *toxicky* (léky)
  2) **Zvýšená destrukce trombocytů**
     - *Autoimunitní zánět* (ITP – idiopatické trombocytopenické purpury)
     - *Polékové* trombocytopenie (heparin, antiepileptika)
     - *Infekce* (HIV, CMV, inf. mononukleóza)
  3) **Zvýšená konzumpce trombocytů**
     - Zejm. u tzv. *trombotických mikroangiopatií*
       - HUS – hemolyticko-uremický syn.
       - TTP – trombotická trombocytopenická purpura
       - DIC – diseminovaná intravaskulární koagulopatie
  4) **Sekvestrace trombocytů**
     - Při **splenomegalii** (tzv. *hypersplenismu*)
     - Normálně se zde deponuje asi 30% cirkulujících trombocytů, při velké splenomegalii až 80%
     - Sekvestrace trombocytů **ve velkých hemangiomech** nebo arteriovenózních malformacích
  5) **Diluce krve** (*transfuze*)



Obr. 24-2. Trombotické mikroangiopatie jsou poruchy, při kterých dochází v mikrocirkulaci k tvorbě destičkových (fibrinových) trombů. Kromě konzumpce trombocytů s následnou trombocytopenií dochází k destrukci erytrocytů při průchodu přes mikrotromby za vzniku mikroangiopatické hemolytické anémie.

<u>Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP)</u>

- Trombocytopenie způsobena **autoimunitní destrukcí** za účasti **autoprotilátek** proti *destičkovým* nebo *megakaryocytárním antigenům*
- **Akutní ITP**
  - Hl. **u dětí** s návazností na *banální virová onemocnění*
  - Zkřížená reakce protilátek proti virovým antigenům s destičkovými antigeny vede k opsonizaci a destrukci pomocí komplementu
  - Klinicky se projeví **petechiemi**, jinak je onemocnění **asymptomatické** a ve většině případů dojde ke spontánní úpravě
  - Velmi *vzácně* může dojít ke smrtelné komplikaci – **intracerebrální krvácení**
- **Chronická ITP**
  - Onemocnění převážně **dospělých (hl. žen)**
  - Vyskytuje se v souvislosti s jinými *systémovými autoimunitními chorobami* (např. SLE) nebo s *lymfoproliferaticními onemocněními* (např. CLL)
  - Projeví se **občasnými epizodami krvácení** (epistace, menoragie, petechie, excesivní krvácení po malých traumatech)
  - Život ohrožující krvácení je vzácné

<u>Trombotické mikroangiopatie</u>

- = poruchy, při kterých dochází v mikrocirkulaci některých orgánů (zejm. **ledvin**) k tvorbě destičkových (fibrinových) **trombů**
- Dochází ke konzumpci (spotřebování) trombocytů s následnou ***trombocytopenií*** a *mikroangiopatickou* ***hemolytickou anémií*** z destrukce erytrocytů při průchodu přes mikrotromby
- KO: horečky, poruchy renálních funkcí

- Hemolyticko-uremický syndom (HUS)
  - Nejčastější příčina **akutního renálního selhání v dětském věku**
    - Největší incidence v kojeneckém a batolecím věku
  - Obvykle následuje po akutní hemoragické kolitidě způsobené *E. coli* nebo *Shigella dysenteriae* – produkují **Shiga toxin**
    - Toxin poškozuje cévní endotel v renální mikrocirkulaci a aktivuje trombocyty
    - V důsledku vzniká *trombocytopenie* s *hemolytickou anémií* a také renální selhání
  - Asi 10% případů – bez vazby na infekce (tzv. **atypický HUS** – absence průjmu (diarea) – *„D negativní HUS“*)

- Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)
  - *Vzácná* porucha
  - Destičkové mikrotromby vznikají **v renální cirkulaci** a v **CNS**
  - -> **renální insuficience**, **neurologické příznaky** (epileptický záchvat, afázie, poruchy vědomí)
  - Příčinou vzniku destičkových trombů je nedostatečná aktivita ***metaloproteinázy***, která za fyziologických okolností brání trombotizaci štěpením tzv. ultravelkých multimerů von Willebrandova faktoru
  - V případě snížení aktivity zůstávají multimery von Willebrandova faktoru ukotveny k endotelu cév, současně se odhalují vazebná místa pro destičkové glykoproteiny
  - Trombocyty po vazbě na vWf adherují k cévní stěně a aktivují se

Trombocytopatie

- = **poruchy destičkových funkcí** při normálním počtu trombocytů
- Klinické projevy jsou stejné jako u trombocytopenií
- **Získané** trombocytopatie
  - **Léky** (*kyselina acetylsalicylová* = aspirin, *nesteroidní antiflogistika* = ibuprofen -> inhibují cyklooxygenázu -> blokují produkci destičkového tromboxanu TxA_2 (agregace destiček))
    - ATB (β-laktamová – penicilin, cefalosporiny)
  - **Urémie** při renálním selhávání

- **Vrozené** trombocytopatie
  - Familiární výskyt
  - Vznikají **mutacemi genů**
  - Vrozené poruchy struktury trombocytárních granul a procesu degranulace
  - Mohou být součástí multisystémových poruch s okulokutánním albinismem
  - *Nejčastější* vrozenou krvácivou chorobou je **von Willebrandova choroba** (deficit vWf)

Von Willebrandova choroba

- Jedno z *nejčastějších* vrozených onemocnění srážlivosti krve
- Příčinou je nedostatek nebo špatná funkce **von Willebrandova faktoru**
  - -> porucha funkce destiček, neschopnost vázat plazmatický faktor VIII
- **AD dědičná mutace** genu kódujícího množství, funkčnost a strukturu vWF
- **Ženy** jsou postiženy častěji než muži
- Lehké onemocnění bez závažnějších klinických projevů
- KO :
  - Epistaxe, zvýšená tvorba modřin
  - Silnější menstruační krvácení
  - Krev v moči a ve stolici
  - U těžkých forem krvácení do kloubů
- Základní vyšetření :
  - **Krevní obraz**
  - **APTT**
  - **Test krvácivosti podle Dukea**
    - Test funkce destiček – schopnost tvorby trombu
    - Vpich do ušního lalůčku, krvácení by se mělo zastavit **do 2-4 min**
    - Doba je prodloužena *trombocytopenií*, *trombocytopatií* a *von Willebrandovou nemocí*
  - **Vyšetření faktoru VIII**
  - (U lehčích forem mohou být testy v normě)

Koagulopatie

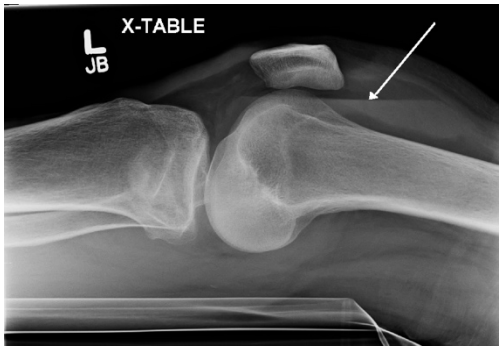
- = **snížené hladiny** a nebo **poruchy funkce** jednoho nebo více **koagulačních faktorů**
- Mohou být *vrozené* nebo *získané* (častější)
- Nevznikají povrchové petechie, spíše se projevují **krvácením do preformovaných dutin** (zejm. intraartikulárně = **hemarthros**) a **intraparenchymatózním krvácením** do orgánů či měkkých tkání



Obr. 24-4. Hemofilie. Ke spontánnímu krvácení dochází u hemofilií zejména do kloubů (hemartros). Opakovaná krvácení s organizací nitrokloubního hematomu mohou časem vést až k znehybnění – ankylóze – kloubu.



- **Získané** koagulopatie
  - Nejčastější příčinou jsou **poruchy jaterních funkcí** -> netvoří se některé koagulační faktory (zejm. I, II, V, VII, IX, X) a není inhibován plazmin
  - **Předávkování antikoagulancii** (např. warfarin)



- **Vrozené** koagulopatie
  - Každý faktor může být deficientní z důvodů vrozené mutace příslušného genu
  - Časté jsou X-vázané **hemofilie A** (deficit f. VIII) a **hemofilie B** (deficit f. IX)
  - Nejčastějším projevem je **spontánní krvácení do kloubů** (zejm. kolenní a loketní kloub) a **svalů**
    - Opakovaná krvácení v kloubech mohou vést až k jejich znehybnění = ***ankylóza***
  - Vzácněji může docházet ke **krvácení do GIT** a do **urogenitálního traktu**
  - Život ohrožující **se krvácení do CNS**

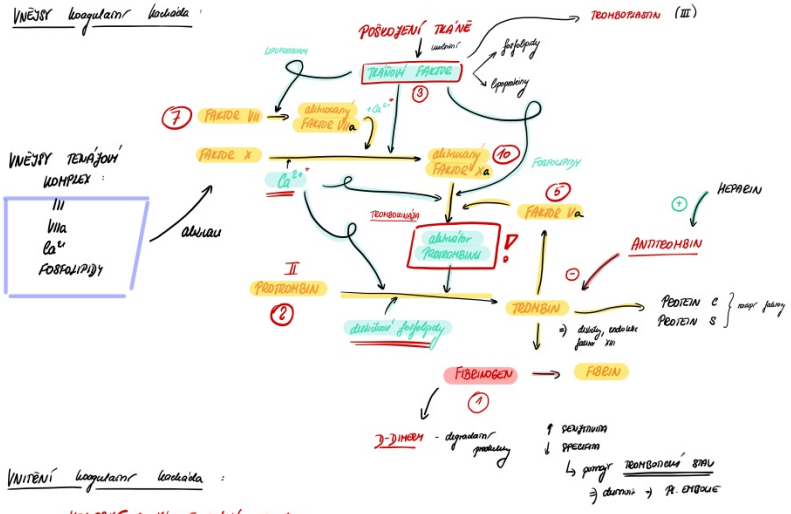
Vaskulopatie

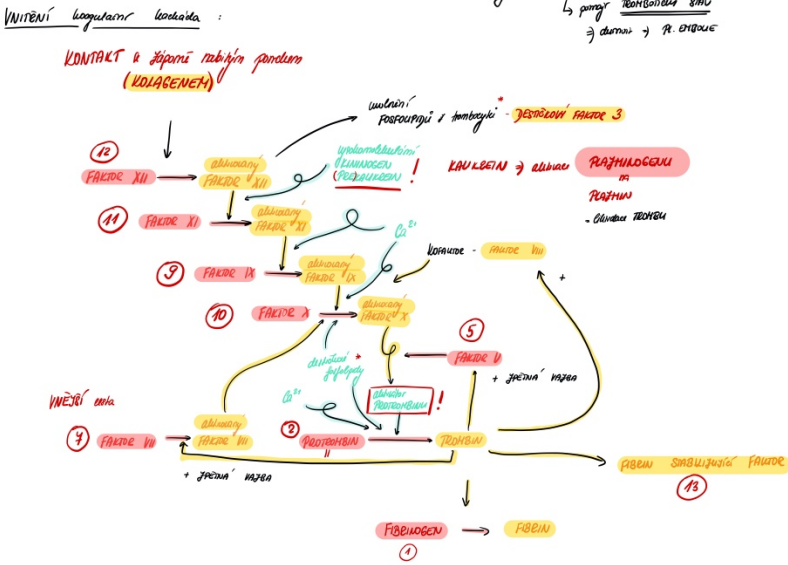
- = krvácení **z vaskulárních příčin** (poruchy cévní stěny)
- Poměrně *časté*
- Nezpůsobuje většinou závažná či život ohrožující krvácení
- Projevují se drobným krvácením do kůže či sliznic = **petechie** a **purpura**

- Příčiny :
  - **Zánětlivé poškození** cévní stěny
    - *Infekce* – meningokokové sepse, infekční endokarditida
    - Imunologické mechanismy – *alergická purpura* (v glomerulárním mezangiu se usazují depozita imunokomplexů IgA)
    - *Polékové purpury*
  - **Poruchy kolagenu** cévní stěny
    - *Avitaminóza C* (kurděje), *dědičné kolagenopatie* (Ehlers-Danlosův syndrom) – poruchy struktury kolagenu -> oslabení cévní stěny
    - *Cushingův syndrom*
    - *Senilní purpura* – během stárnutí atrofie a degenerace perivaskulárního vaziva -> krvácení zejm. na kůži exponované slunci u starých lidí
  - **Depozita patologického materiálu**
    - *Amyloidóza*
  - **Vrozené poruchy**
    - *Hereditární hemoragická telangiektázie* (morbus Rendu-Osler-Weber)

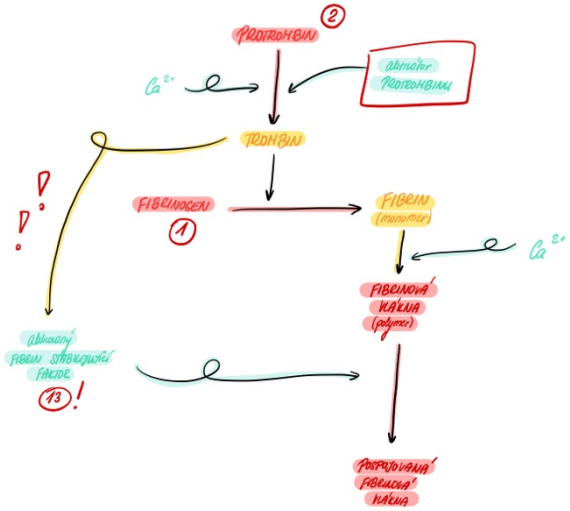
Diseminovaná intravaskulární koagulopatie

- = **DIC**
- 2 fáze :
  - *1. fáze* – rozsáhlá systémová aktivace hemokoagulace -> tvorba destičkových trombů v mikrocirkulaci
    - Vznikají **ischémie** a **mikroinfarkty**
  - *2. fáze* – vyčerpání zásoby trombocytů i koagulačních faktorů (tzv. *konzumpční koagulopatie*) při současné aktivaci fibrinolýzy
    - Rozsáhlé **hemoragie**





- DIC může být vyvolána 2 cestami :
  - 1) <u>Uvolnění tromboplastických látek do cirkulace</u>
    - Prokoagulační **tkáňový faktor** (*tkáňový tromboplastin*) vede k aktivaci koagulační kaskády <u>extrinsickou cestou</u>
    - Např. při *traumatech* nebo při *komplikacích porodu* (placenta je zdrojem tkáňového faktoru)
    - *Sepse* – častá příčina DIC
      - Stimulace makrofágů k uvolňování tkáňového faktoru
    - *Nádory* – mohou uvolňovat tkáň. tromboplastin (promyelocytární leukémie, adenokarcinomy)
  - 2) <u>Těžké poškození endotelu</u>
    - Vede k povrchové expresi a uvolňování tkáňového faktoru a k poškození protisrážlivých vlastností endoteliálního povrchu s **odkrytím subendoteliálního kolagenu** a **vWF**
    - Dochází k aktivaci koagulační kaskády <u>intrinsickou cestou</u>
    - Příčiny :
      - *G- sepse* – produkce TNF
      - *SLE* – endotel je poškozen imunokomplexy
      - Vystavení endotelu extrémním teplotám (*popáleniny, omrzliny*)



Patologie :

- V 1. fázi dochází k rozvoji **systémové hemokoagulace** v mikrocirkulacích tkání (kapiláry, arterioly) s tvorbou **fibrinových trombů**
  - Mikrovaskulární obstrukce vede k **ischemiím** vč. tvorby **mikroinfarktů** (zejm. <u>v mozku, ledvinách, nadledvinách, plicích a GIT</u>)
  - Dochází také k destrukci erytrocytů, které prochází tromby -> vzniká **mikroangiopatická hemolytická anémie**
- 2. fáze - konzumpcí destiček a koagulačních faktorů dochází k **trombocytopenii** a **koagulopatii** -> *krvácivé poruchy*
  - Difúzní kožní **petechie** a **ekchymózy**
  - Plošné **krvácení ze seróz tělesných dutin** (pleura, peritoneum, perikard) a **ze sliznic** (zejm. GIT, vývodné cesty močové)

Klinický průběh a komplikace :

- Ischemické poškození *mozku* -> **kóma, epileptické záchvaty**
- Poškození *ledvin* -> **renální selhání**
- Ischemizace *plic* -> rozvoj **šokové plíce (ARDS)**
- Projeví se **kožními změnami**, krvácením do sliznic, **hematurií** a i **intracerebrálním krvácením** (život ohrožující)
- Prognóza :

  A) **Akutní DIC** (*trauma, sepse, porodnické komplikace*) – rychlý průběh se život ohrožujícími komplikacemi
  - Agresivní léčba antikoagulancii (např. heparin) s doplňováním koagulačních faktorů a destiček

  B) **Chronická DIC** (*nádory*) – vzácně

85. Lymfadenopatie

- **Lymfadenopatie** = v širším slova smyslu **jakýkoliv patologický proces**, který postihuje **lymfatické uzliny**

Lymfadenitidy

- **Fyziologické reaktivní** nebo **patologické zánětlivé procesy lymfatických uzlin**
- Mohou být *omezené* na jednu lymfatickou uzlinu nebo jejich skupinu, nebo jsou *generalizované*
- Systémová infekční nebo autoimunitní onemocnění vedou ke **generalizované lymfadenitidě** s příslušným morfologickým obrazem podle stupně reaktivity a etiologického agens

Reaktivní hyperplazie lymfatických uzlin

- Většina případů splývá s obrazem **akutní** či **chronické lymfadenitidy**
- Antigenní stimulace vyvolávají v lymfatických uzlinách **hyperplastické pochody**
- *Makroskopie*
  - Uzliny **zvětšené**, zejména v akutní fázi spontánně či palpačně bolestivé
- *Mikroskopie*
  - Pozorujeme změny ve všech kompartmentech lymfatických uzlin (podíl změn v jednotlivých oddílech je variabilní)
  - Nejčastěji se objevují ve třech oddílech: **B zóna** (v kortexu, zejména v lymfatických folikulech), **v parakortexu** a v uzlinových **splavech (sinusech)**

1) **Reakce lymfatických folikulů**

- Nejčastěji pozorujeme aktivaci buněk lymfatických folikulů s **hyperplazií zárodečných center** (tzv. *sekundární folikuly*)
- Zárodečná centra mají různou velikost a tvar, cytologicky obsahují centrocyty a centroblasty
  - **Centrocyty** → jádra s heterochromatinem a typickými zářezy (invaginace jaderného obalu), cytoplazma tvoří úzký bazofilní lem
  - **Centroblasty** → okrouhlá jádra s jemným chromatinem a několika jadérky, cytoplazma je zřetelná a bazofilní
- Zárodečná centra ostře ohraničena lemem malých lymfocytů = **folikulární plášť**, často bývá asymetrický
  - Tvoří jej směs malých B i T lymfocytů, ale převažují naivní B lymfocyty (plášťová zóna)
- Hyperplastické folikuly jsou tvarově a velikostně značně nepravidelné
- Vystupňovaná a rychle narůstající hyperplazie může končit nekrotizací zárodečných center
  - Častěji vidíme u dětí → sklon k intenzivnější reaktivitě imunitního systému
  - Hojí se jizvením

2) **Reakce parakortexu**

- V parakortexu se rozvíjí **hyperplazie** především **T lymfocytů** – nodulární či difúzní charakter
  - Příměs tvoří početné B imunoblasty a aktivované makrofágy
- Hyperplazii parakortexu vyvolávají převážně **imunitní reakce zprostředkované T lymfocyty**
- Nodulární forma je typická pro tzv. *dermatopatickou lymfadenopatii*
- Difúzní forma se vyskytuje především u **infekčních virových onemocnění**
- Často je provázena hyperplazií cévních endotelií a endotelií sinusů

3) **Reakce v sinusech**

- Při drenáži antigenů lymfatickými cévami z okolí dochází k výraznému **rozšíření periferního splavu** a **intrakortikálních splavů**
- Splavy jsou vystlány aktivovanými (zvětšenými) endoteliemi a obsahují lymfu, hojné makrofágy a při drenáži hnisavých procesů i neutrofily a někdy fibrin
- Akumulace histiocytů ve splavech uzliny **= histiocytóza splavů**
  - Velmi často se sinusová histiocytóza objevuje **v oblasti hlavy a krku** (tonzilitidy, zubní kazy)
  - **V dutině břišní** je součástí zánětů (apendicitida nebo jiné nitrobřišní záněty)
  - V případě zánětlivých procesů **končetin** vzniká *axilární/inguinální lymfadenitida*
- Z okolních tkání lymfatické uzliny se mohou **drénovat** :
  - Pigmenty (fagocytovaný antrakotický pigment, hemosiderin, melanin)
  - Cizorodé látky (koloidní zlato)
  - Kontrastní zobrazovací látky (detekce sentinelových uzlin; patentová modř, koloidní železo)
  - Materiál uvolněný z kostních náhrad (titan), nebo materiál ze silikonových implantátů (silikonová lymfadenopatie → hodně světlých vakuolizovaných makrofágů
- **Prostá lymfadenitida** (*lymphadenitis simplex*)
  - Celková aktivace lymfatické uzliny někdy s převahou B nebo T zóny a s účastí sinusové histiocytózy nebo bez ní
- **Abscedující lymfadenitida** (*lymphadenitis acuta abscedens*)
  - Rozvíjí se, pokud se do lymfatické uzliny z okolního patologického ložiska dostanou i vitální bakterie a množí se → obraz se mění na hnisavý

- Uzliny jsou zvětšené, bolestivé, silně překrvené, překrvení a edém v okolí (dobře patrné na kůži), v krajních případech se může provalit do okolí, případně perforovat na povrch kůže

Chronické nespecifické lymfadenitidy

- Vyznačují se přetrváváním **chronické hyperplazie** i **hyperplazie parakortexu**
- V průběhu času se mohou vytvářet lymfatické folikuly *de novo* (**terciární folikuly**) – mohou prostupovat celou uzlinu
- Velikost se nemusí moc měnit, zvětšení ustupuje jen pozvolna, bolestivost není tak výrazná
- Za určitých okolností mohou dlouhodobě aktivovaná zárodečná centra kolonizovat lymfocyty
  - Prostoupí zárodečné centrum (které ale furt obsahuje centrocyty, centroblasty i makrofágy) a značně jej zvětší → tzv. **progresivní transformace zárodečných center** (může imitovat nebo předcházet nádorový zvrat)
- Dlouhodobá antigenní stimulace lymfatických uzlin může vést i k **vyčerpání zárodečných center**
  - V subakutní a chronické formě často dochází ke kolonizaci zárodečných center malými lymfocyty (folikulolýza) a k postupnému útlumu imunitní reakce → zárodečné centrum se postupně vytrácí až zanikne a celý folikul zaujímají malé lymfocyty a dendritické buňky → **regresivní transformace zárodečných buněk**
    - Nápadné např. u *Castlemanovy choroby*
- Chronické imunitní reakce mohou prostřednictvím lymfokinové stimulace (např. lymfotoxinem) vést k rozvoji „de novo" vzniklých organoidně uspořádané lymfatické tkáně i mimo lymfatické uzliny → tvorba tzv. **terciárních lymfoidních orgánů**
  - Klasicky u chronické gastritidy vyvolané *H. pylori* (kromě difuzního zánětlivého infiltrátu se ve sliznici žaludku vytvářejí lymfatické folikuly s aktivovanými zárodečnými centry
    - Vzniká tzv. **slizniční lymfoidní tkáň (MALT**), analogická jako v terminálním ileu
    - Podobně u *Hashimotovy tyreoiditidy* → lymfatické folikuly přímo ve štítné žláze

Granulomatózní lymfadenitidy

- Jsou relativně časté, vedou ke zvětšení uzliny → exstirpace ke stanovení příčiny
- Může se jednat o různá **infekční** i **neinfekční** onemocnění
  - Infekční příčiny
    - TBC -> obrovskobuněčná granulomatózní lymfadenitida s kaseifikační nekrózou
- V lymfatických uzlinách se může objevit v rámci rozvoji tuberkulózního primoinfektu, ale nejčastěji jako izolovaná krční lymfadenitida
  - Vzácně u některých mykóz – histoplazmóza, blastomykóza...
- **Granulomatózně hnisavé lymfadenitidy**
  - Vznikají při infekci **atypickými mykobakteriemi**, *při nemoci z kočičího škrábnutí, tularémie a u lymphogranuloma venerum*
  - Všechny musíme ověřit morfologickým vyšetřením, mikrobiologicky a sérologicky
  - Uzlinová sarkoidóza s granulomatózním zánětem bez nekrotizace
  - Reakce na cizorodé látky (přítomnost obrovskobuněčných buněk typu z cizích těles)
- V některých případech se netvoří typické tuberkuloidní granulomy, ale tvarově a velikostně nepravidelné aglomeráty epiteloidních histiocytů
  - Někdy diskrétní (tzv. mikrogranulomy)
  - Jindy velké nebo splývají, u některých infekčních onemocnění (toxoplazmóza, infekční mononukleóza)

Toxoplazmová lymfadenitida

- Lymfatická uzlina je zvětšená s výraznou **aktivací lymfatických folikulů** a **parakortexu**, pozorujeme prostoupení drobnými rudimentálními epiteloidními granulomy
- V sinusech je patrná recirkulace reaktivních lymfocytů – tzv. **B monocytoidní lymfocyty**
- Mikrogranulomy jsou nepřesně ohraničené a nepropadají nekrotizaci, charakteristicky jsou v parakortexu, na rozhraní lymfatických folikulů a v zárodečných centrech
- Nejčastěji postihuje **krční lymfatické uzliny**, zejména **retroaurikulární u mladých žen**, mikroskopicky neprokážeme protozoa v infiltrátu

Mezenteriální lymfadenitidy

- Vznikají při infekci *Yersinia enterocolitica* a *Y. pseudotuberculosis*
- **Akutní nástup bolestí** v dutině břišní může imponovat jako *apendicitida*
- U infekce *Y. Pseudotuberculosis* bývá **lymfadenitida granulomatózně hnisavá**
- U obou je patrná povšechná zánětlivá aktivace lymfatické uzliny
- Paralelně s uzlinami postihuje zánět také střevo (*terminální ileum, cékum*)

Lipofagické granulomy

- Vznikají nejčastěji v **mezenteriálních uzlinách**
- Jedná se o granulomy, na kterých se podílí **histiocyty** (včetně jejich mnohojaderných forem)
  - V cytoplasmě mají kapénky lipidů → znaky pěnitých makrofágů (lipofágů)
- Granulomy se tvoří především **v sinusech**
  - Jde o reakci na resorbované minerální oleje ve formě aditiv v potravinách nebo v lécích
  - Někdy se tvoří u dlouhodobé parenterální výživy (při syndromu krátkého střeva)

Lymfadenitida u whipplerovy choroby (bakterie tropheryma whipleii)

- Rozsáhlá **mezenteriální lymfadenopatie** se zvětšením lymfatických uzlin a tvorbou **lipofagických granulomů**
- V části makrofágů lze prokázat PAS+ částice

Další typy lymfadenopatií

Lymfadenopatie u infekční mononukleóza (virus Epsteina-Barové)

- Vyšetření lymfatické uzliny provádíme v **atypických případech tonzilitid** s **nebolestivou lymfadenopatií** → excize uzliny a mikroskopické vyšetření
    - Nález: částečné setření architektury uzliny zejména s infiltrací sinusů a parakortexu imunoblasty a nezralými i zralými plazmatickými buňkami
- *Mikroskopie*
    - Imunoblasty → objemné, bazofilní cytoplazma, velké jádro s centrálním jadérkem
    - Vedle jasně definovaných imunoblastů se typicky vyskytují různé lymfoidní buňky
    - Někdy se vyskytují dvoujaderné imunoblasty připomínající buňky Reedové-Sternberga (typické pro Hodgkinův lymfom) → hrozí záměna mononukleózy za malignitu
        - Hodně výrazná je tato infiltrace u nemocných s imunodeficiencemi, po transplantacích a EBV infekcí, infiltráty mohou i nekrotizovat
    - Je přítomna hyperplazie lymfatických folikulů s aktivovanými zárodečnými centry

Lymfadenopatie indukované jinými druhy virů nebo vzniklé po vakcinaci proti virovým onemocněním

- Nejvýraznějším znakem je **difúzní** nebo **nodulární hyperplazie parakortexu**
- V parakortexu jsou roztroušené četné imunoblasty – skvrnitý vzhled uzliny
- U *infekce herpes simplex* můžeme prokázat virové intranukleární inkluze v infikovaných buňkách a fokální nekrotizace tkáně uzliny
- Výrazná lymfadenopatie vzniká po :
    - **Očkování proti planým neštovicím**
    - **Očkování proti spalničkám** – v zárodečných centrech mnohojaderné buňky (Warthin-Finkeldeyovy)

Lymfadenopatie u HIV pozitivních nemocných

- Patologie lymfatických uzlin v rámci **infekce HIV** a při rozvoji AIDS je rozmanitá
- V počáteční fázi se projeví výrazná **reaktivní hyperplazie lymfatických folikulů**
- Reaktivně hyperplastická zárodečná centra jsou velká a jsou zde často nápadně seskupeny centroblasty = tzv. **explozivní folikulární hyperplazie**
    - V aktivovaných zárodečných centrech bývá infiltrace buňkami z folikulárních plášťů tzv. **folikulolýza** (zárodečná centra jsou jakoby vykousaná) kromě zárodečných center jsou interfolikulárně zmnožené i cév
- Pozdější fáze nese znaky deplece lymfocytů a folikulární reakce vyhasíná
- Dalším projevem je **bacilární angiomatóza** (obecně u nemocných s imunodeficiencemi)
    - Diseminovaná infekce *Bartonella henselae* → ***nemoc z kočičího škrábnutí***
    - Proliferující a splývající shluky intranodálních cév s hyperplastickými endoteliemi → nález může připomínat angiom
    - Ve stromatu lze prokázat klastry silně pomnožených bakterií (stříbřením), hojné eosinofily a neutrofily (tvoří až mikroskopické abscísky)

Lymfadenopatie u autoimunitních onemocnění

- **Lupusová lymfadenopatie**
    - Folikulární lymfadenopatie, hojné imunoblasty v parakortexu, četné plazmatické buňky, neovaskularizace
    - Objevuje se zvláštní extracelulární materiál, který se silně bazofilně barví hematoxylinem (tzv. hematoxylinový lak) → asi se jedná o karyorhekticky rozpadlá jádra lymfocytů
- **Revmatoidní artritida** a **juvenilní systémová varianta Stillovy choroby**
    - Hyperplazie lymfatických folikulů s výraznou plazmocytózou v uzlině

Dermatopatická lymfadenopatie

- Je indukována patologickými procesy, které postihují kůži (dermatitidy, psoriáza...)
- Jedná se o **aktivaci T lymfocytů** na základě prezentace antigenů dendritickými buňkami
- **Uzlina je zvětšená** a makroskopicky jsou na řezu patrné černé proužky
    - Fagocytovaný melanin v makrofázích lymfatických sinusů, do makrofágů se dostane rozpadáváním buněk obsahujících melanin (melanocyty a keratinocyty)
- Mikroskopicky je patrná expanze parakortexu se světlými buňkami (konglomeráty histiocytů, Langerhansových buněk a interdigitujících dendritických buněk parakortexu)

Castlemanova choroba

- Forma hyperplastického procesu lymfatických uzlin, typicky u **dospělých jedinců**
- 2 morfologické formy → hyalinně vaskulární a plazmocytární typ
    - **Hyalinně vaskulární typ** (častější)

        - V uzlině jsou hyalinizovaná germinální centra do kterých proliferují kapiláry, kolem nich se koncentricky vrství malé lymfocyty – obraz ‚slupky cibule“
        - **Absence sinusů** (splavů)
    - **Plazmocytární typ**
        - Ve folikulech je eosinofilní materiál (směs imunokomplexů a fibrinu)
        - Velmi četné plazmatické buňky v interfolikulární oblasti
        - Provázen systémovými projevy → anémie, polyklonální hypergamaglobulinemie, zvýšená sedimentace, hypoalbuminémie
- 2 formy výskytu: lokalizovaná (**unicentrická**), multicentrická (**generalizovaná**)
    - Etiologie neznámá, u multicentrické formy zřejmě hraje roli virová infekce
    - **Solitární forma** → častá v mediastinu a na krku, postihuje i extranodální lokality (meningy)
        - Tvoří nádoru podobnou masu
        - Převažují, bývají asymptomatické a léčí se chirurgickým odstraněním masy
    - **Multicentrická forma** (téměř vždy plazmocytárního typu)
        - Projevuje se jako systémová lymfadenopatie, někdy se splenomegalií

<u>Histiocytární nekrotizující lymfadenitida (Kikuchiho choroba)</u>

- Onemocnění lymfatických uzlin, u kterého **není objasněna příčina vzniku** (nejspíše virová infekce)
- Typicky postihuje **mladé ženy** nejčastěji v Asii jako **nebolestivá krční lymfadenopatie** a **horečky**
- Mikroskopicky v uzlinách pozorujeme ložiska s ohraničenými nekrózami v parakortexu
- Obvykle příznivý průběh a spontánně odeznívá, jen vzácně recidiva

<u>Rosai-Dorfmanova choroba</u>

- Vzácné onemocnění, postihuje **děti a mladé dospělé**
- Nejčastěji se projeví jako **nebolestivá krční lymfadenopatie** s **obrovskými uzlinami** na obou stranách krku, dále **horečky**, zvýšená sedimentace, leukocytóza a hypergamaglobulinémie
- *Mikroskopie*
    - **Sinusová histiocytóza** → sinusy jsou extrémně dilatované a nacpané histiocyty, lymfocyty a plazmatickými buňkami
    - Histiocyty jsou obrovské a obsahují pohlcené lymfocyty (méně často jiné krevní elementy)
    - **Emperipoléza**: proces pohlcení lymfocytů, které perzistují v cytoplasmě histiocytů intaktní
        - Pohlcené jsou B i T lymfocyty
- Často spontánně regreduje, může dojít k relapsu (i v jiných tkáních než původně)

<u>Jiné nenádorové léze lymfatických uzlin</u>

- **Infarkty uzlin**
    - Zpravidla v **povrchových uzlinách**
    - Klinicky **bolestivé zduření** s perinodální zánětlivou reakcí, nekróza postihuje kůru i dřeň
    - Příčina: okluze žil ve dřeni nebo hilu lymfatické uzliny (nebo arteritidy)
    - Hojí se granulační tkání a jizvením
    - Musí se vyšetřit kvůli případné záměně za nekrotizující záněty/nádory
- **Hyalinní materiál**
    - V lymfatických uzlinách jsou častým nálezem depozita nepravidelně formovaného hyalinního vaziva, může i kalcifikovat
    - Podobá se amyloidu (tzv. para-amyloid)
    - Objevují se především při chronických zánětlivých stavech a u starších osob
- **Tuková atrofie lymfatických uzlin**
    - Uzlina atrofizuje a tvoří někdy jen tenký (sotva patrný) srpek nad tukovou tkání
- **Vaskulitidy**
    - V lymfatických uzlinách se mohou objevit záněty cév s cirkulačními následky
    - Např. u systémových autoimunitních chorob (SLE), polékové vaskulitidy nebo v rámci polyarteritis nodosa
- **Vaskulární transformace sinusů**
    - Splavy lymfatických uzlin jsou nahrazeny proliferujícími a anastomozujícími cévními kanály
    - Ve stromatu kolem novotvořených cév proliferují fibroblasty
    - Vznik na podkladě obstrukce eferentních cév z lymfatické uzliny
- **Zánětlivý pseudotumor**
    - Etiologicky různorodé (např. EBV, syfilis, atypická mykobakteria)
    - Klinické znaky → horečka, zvýšená sedimentace, anemizace, hypergamaglobulinémie
    - Mikroskopie
        - Dominuje vřetenobuněčná fibroblastická proliferace často uspořádaná do loukoťovitých snopců – vírovité útvary (tzv. storiformní uspořádání)
        - Zároveň je patrná příměs lymfocytů, plazmatických buněk, imunoblastů, histiocytů a neutrofilů

8b. Obecné rysy nádorů z lymfoidních buněk

- **Lymfom** = forma nádorové masy
  - Nádory které tvoří *solidní masu* tkáně
  - Primárně jsou lokalizovány **mimo kostní dřeň**
  - Některé mohou způsobovat sekundární nádorovou infiltraci kostní dřeně nebo vést k vyplavování nádorových buněk do periferní krve
  - Lymfomy :
    - 1) **NHL = non-Hodgkinové lymfomy** (80%)
    - 2) **HL = Hodgkinův lymfom** (20%)

- **Leukémie** = postihuje **kostní dřeň**
  - Nádory, při nichž iniciálně vzniká infiltrace kostní dřeně
  - Přidružuje se vyplavování nádorových buněk do periferní krve, někdy osídlení dalších tkání (slezina, játra, lymfatické uzliny a další orgány)

Klinické příznaky (lymfomů) :

- **Lymfadenopatie** – nebolestivé zduření lymfatických uzlin
  - Vznikají primárně v lymfatických uzlinách
  - Postižené uzliny mohou splývat ve skupiny spojené vazivem = **pakety** uzlin
    - Nejčastěji u HL
- Příznaky dané **postižením příslušné části těla** (např. kůže, žaludek, mozek aj.)
- **Selhávání hematopoézy** – při masivní infiltraci kostní dřeně
- **Osteolytické projevy**
  - Při infiltraci kostní dřeně
  - *Nádory z plazmatických buněk*
- **Horečky** a **systémové příznaky** – vyplavování cytokinů
- Snížená funkce **imunitního systému**
  - Zvýšená náchylnost k infekcím
  - Autoimunitní onemocnění
  - Prekurzorová buňka nádorové populace B i T původu se vyznačuje přestavbou imunoreceptorových genů

Biologické chování :

- Nádorové buňky B a T řady osidlují určitá místa ve tkáních
- Homing fenomén
- Nádorové buňky B a T lymfoidní buňky mohou recirkulovat v lymfatických i v krevních cévách uzlin či orgánů – tak mohou generalizovat
- Některá onemocnění dlouho zůstávají lokalizovaná (např. lymfom z buněk marginální zóny)
- Většina NHL se postupně šíří na vzdálená místa časně v průběhu onemocnění
  - Tak může být sekundárně postižena kostní dřeň nebo dochází k vyplavení nádorových buněk do periferní krve
- HL se postupně šíří z jedné skupiny lymfatických uzlin na další, případně i do sleziny. Vzácněji i do dalších orgánů

Klasifikace nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně (WHO 2017)

Myeloidní neoplázie

- Myeloproliferativní neoplázie
  - Chronická myeloidní leukémie
  - Polycthemia vera
  - Primární myelofibróza
  - Esenciální trombocytémie
- Mastocytóza
- Myelodysplastické syndromy
- Akutní myeloidní leukémie (AML)

Vznikají pouze **v kostní dřeni**

Lymfoidní neoplázie

- Lymfoidní neoplázie z prekurzorových buněk
- Nádory ze zralých B-buněk
- Nádory ze zralých T- a NK-buněk
- Hodgkinův lymfom
- Lymfoproliferativní onemocnění spojená s imunodeficiencí
  - Lymfoproliferativní onemocnění spojená s prim. Poruchami imuntího systému
  - Lymfomy spojené s HIV infekcí
  - Post-transplantační lymfoproliferativní choroby (PTLD)
  - ...

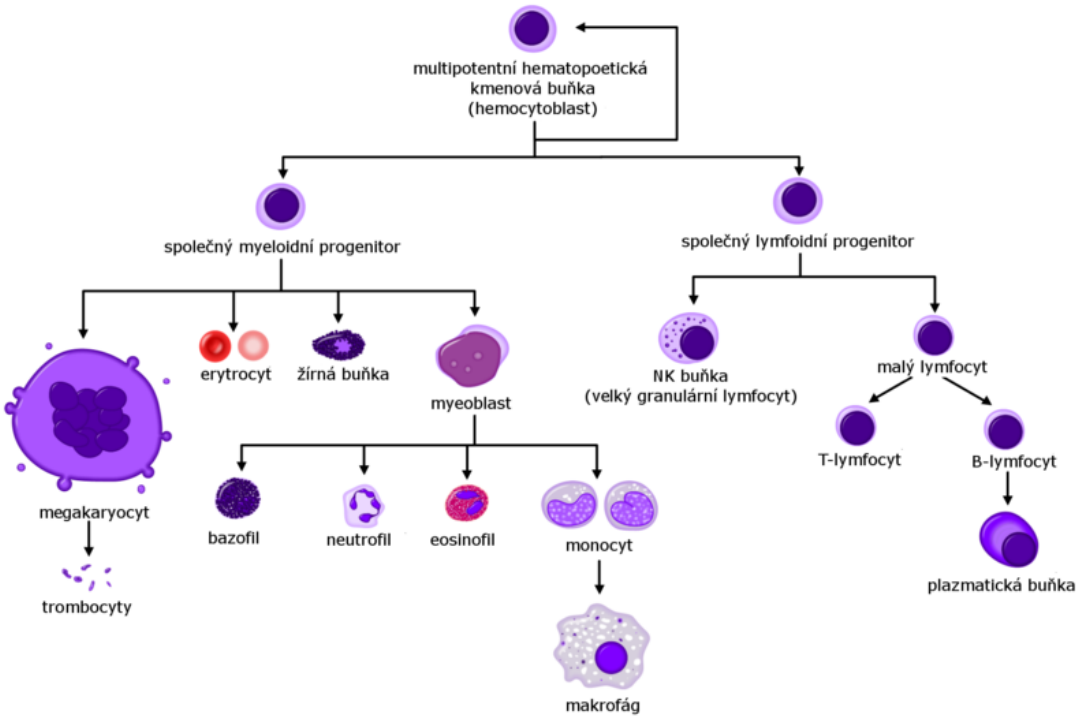
Leukémie = hemolastózy

Lymfomy = hemoblastomy

Vznikají především **v lymfatických uzlinách**

Neoplázie z histiocytárních a dendritických buněk

- Histiocytární sarkom
- Nádory odvozené z Langerhansových buněk
  - Histiocytóza z Langerhansových bb.
- Sarkom z folikulárně dendritických buněk



Diagnostika :

- Průtoková cytometrie
- Imunohistochemický průkaz v histologických řezech
- Stanovení specifických mutací pomocí molekulárních metod

WHO klasifikace :

1) **Nádory z prekurzorových (nezralých) B buněk** (B lymfoblastická leukémie/ lymfom)
2) **Nádory z prekurzorových (nezralých) T buněk** (T lymfoblastická leukémie/ lymfom)
3) **Nádory ze zralých (periferních) B buněk**
4) **Nádory ze zralých (periferních) T a NK buněk**
5) **Hodgkinův lymfom**

87. Non-Hodgkinovy lymfomy

- = nádory **z lymfatické tkáně**
- Příčina vzniku není známa (pravděpodobně souvisí s retroviry – např. HBV, HIV)
- Příznaky :
  - Nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin = **lymfadenopatie**
  - **Svědění** kůže
  - Abnormality krve
- Klasifikace :
  - NHL z prekurzorových buněk x ze zralých buněk
  - Vycházející z B-lymfocytů x z T-lymfocytů/ NK-buněk
  - Nodání x extranodální

  - 1) **Nádory z prekurzorových buněk**
  - 2) **Nádory ze zralých B-buněk**
  - 3) **Nádory ze zralých T- a NK-buněk**

Lymfoidní neoplázie

- Lymfoidní neoplázie z prekurzorových buněk
- Nádory ze zralých B-buněk
- Nádory ze zralých T- a NK-buněk
- Hodgkinův lymfom
- Lymfoproliferativní onemocnění spojená s imunodeficiencí
  - Lymfoproliferativní onemocnění spojená s prim. Poruchami imuntího systému
  - Lymfomy spojené s HIV infekcí
  - Post-transplantační lymfoproliferativní choroby (PTLD)
  - ...

Leukémie = hemolastózy

Lymfomy = hemoblastomy

Vznikají především **v lymfatických uzlinách**

Nádory z prekurzorových buněk

- Akutně se rozvíjející agresivní onemocnění
- Postihují **převážně děti**
  - Lymfoblastické nádory se mohou vyskytovat i u dospělých (mnohem méně časté)
- Nádorové buňky rychle infiltrují kostní dřeň (**leukémie**) nebo tvoří nádorové masy v některých částech těla (**lymfomy**)

- Vznikají z prekurzorů vývojových linií B nebo T lymfocytů – tzv. **lymfoblastů**
- Při *infiltraci* kostní dřeně a vyplavování nádorových buněk do periferní krve = **akutní lymfoblastické leukémie (ALL)**
- Pokud mimodřeňová *nádorová masa* = **lymfoblastické lymfomy (LBL)**
- 85% nádorů vzniká z prekurzorů *B lymfoidní řady* = **B-ALL/LBL**
  - Převažuje forma **leukémie**
  - Typicky postihují děti od kojeneckého věku po předškolní období (v průměru kolem 5 let)
  - Pokud ve formě nádorové masy - nejčastěji jsou infiltrovány kůže a podkožní tkáně, případně kosti
- Méně časté jsou lymfoblastické nádory z *T prekurzorových buněk* = **T-ALL/LBL**
  - Nejčastěji se rozvíjejí jako nádorová masa ve formě **lymfomu**
  - Obvykle vycházejí **z thymu**
  - Mohou vznikat primárně v LU i extranodálně (tonzily, játra, slezina, kůže, varlata, mozek)

Nádory ze zralých B buněk

- = **B-NHL**
- Převážně se vyskytují **v dospělém věku**
- Nejčastěji – tzv. *difúzní velkobuněčný B-lymfom*
  - 2. nejčastější – *folikulární lymfom*
  - Ostatní B lymfomy jsou méně časté
- Biologické chování závisí na typu
  - Agresivita roste s počtem blastů

B-lymfomy s minimálním počtem blastů – indolentní

- Pomalá progrese, lepší prognóza, částečná kurabilita
- *CLL/SLL*
- *Folikulární lymfom*

B-lymfomy s vysokým počtem velkých blastů

- Agresivní
- *DLBCL* (difúzní velkobuněčný B lymfom)

B-lymfomy z malých blastů

- Vysoce agresivní
- *Burkittův lymfom*

Chronická lymfocytární leukémie/ malobuněčný lymfocytický lymfom

- Vznikají z B-lymfocytů (buď naivních nebo postgerminálních)
- 1. forma - **chronická lymfocytární leukémie (CLL)**
- 2. forma (lokalizované postižení) – **malobuněčný lymfocytický lymfom (CLL/SLL)**
- CLL/SLL – nejčastěji ve formě **leukémie u dospělých pacientů**, mnohem méně se prezentuje ve formě nádorových mas (lymfadenopatie)

Folikulární lymfom

- = **FL**
- Postihuje nejčastěji **osoby ve středním věku**
- Vzniká **z buněk zárodečných center** lymfatických folikulů
    - V nádorově transformovaných zárodečných centrech prakticky nevyskytují apoptózy (na rozdíl od fyziologického stavu)
- Nádorové buňky – *centrocyty* a *centroblasty*
    - U většiny nemocných převažují centrocyty
- Malý sklon k progresi
- Nejčastěji se rozvíjí **v lymfatických uzlinách**
    - Může vzniknout i extranodálně (nejčastěji v kůži, měkkých tkáních, GIT – duodenum)
    - Základní znak – zachovaná folikulární stavba nádoru
- Velmi častá je **infiltrace kostní dřeně** s charakteristickou distribucí nádorových buněk kolem kostních trámců = **peritrabekulární infiltrace dřeně**
    - Někdy je infiltrovaná slezin a portální prostory jater
    - Vzácněji lze identifikovat buňky i v periferní krvi

- *Klinický průběh* :
    - Nebolestivé zvětšení lymfatické uzliny, skupiny uzlin či generalizovaná **lymfadenopatie**
    - Průběh onemocnění je ovlivnitelný chemoterapií v kombinaci s biologickou léčbou
    - Medián přežití 7-9 let
    - Možná progrese do lymfomu vyššího stupně malignity – zmnožují se centroblasty, které mohou převládnout
        - Míry agresivity stoupá
        - Folikulární uspořádání může vymizet a lymfom přechází do difúzní formy -> ***difúzní velkobuněčný B lymfom***
        - Prognosticky závažná komplikace (přežití pod 1 rok)

Difúzní velkobuněčný B lymfom

- = **DLBCL** (*diffuse large B cell lymphoma*)
- Nejčastější (45% všech NHL)
- Vyskytuje se u **dospělých pacientů** kolem 60 let věku
    - Nezřídka i u mladých jedinců, vzácně i u dětí
- **Agresivní** chování
- Postihuje **lymfatické uzliny**, často se primárně vyskytuje také v *extranodálních lokalizacích* (žaludek, ileocekální oblast, oblast Waldeyerova okruhu, kosti, slinné žlázy, štítná žláza, CNS, slezina, ledviny …)
- **Většinou vzniká *de novo***, ale může vzniknout i transformací B lymfomů (např. CLL, FL)
- *Klasifikace* – dle genové expresní proliferace na typ analogický buňkám :
    - **GCB** (*germinal centre B-cell*) – analogie buněk zárodečných center
    - **ABC** (*activated B-cell*) – z buněk postgerminálních, aktivovaných
        - Má horší prognózu

- *Klinický průběh* :
    - Rozvíjí se náhle a rychle progreduje
    - Sekundární infiltrace lymfomem v kostní dřeni není tak častá
        - Spíše vzniká až v průběhu generalizace
    - Kompletní remisi dosáhne až 80% pacientů a vyléčena je asi polovina nemocných
    - Nepříznivě se chovají DLBCL se současnými genovými přestavbami (translokacemi) genů MYC a BCL2 = **double-hit lymfomy** (lymfom se dvěma zásahy)
    - Nebezpečné jsou i lymfomy vzniklé v terénu imunodeficience

Burkittův lymfom

- Patří mezi nejčastější lymfomy **dětského věku** a dospívajících
    - U dospělých se vyskytuje vzácně
    - Zvláštní skupina nemocných – HIV+ pacienti
- **Agresivní** forma lymfomu
    - Vysoká proliferační aktivita
    - Růstová aktivita je jedna z nejvyšších mezi nádorovými onemocněními
- Nádor roste difúzně a je **destruktivní**
    - Jsou přítomny hojné apoptózy -> makrofágy (světlé makrofágy v tmavém poli nádorové populace – „*hvězdné nebe*“)

- Postihuje převážně **extranodální tkáně** (obličejový skelet – mandibula, retroperitoneum, ledviny, ovaria, nadledviny, ileocekální oblast, obecně v dutině břišní)
    - Infiltrace kostní dřeně a vyplavování nádorových bb do periferní krve není časté
- *Klinický průběh* :
    - Bez terapie je vysoce agresivní a onemocnění záhy vede k diseminaci a úmrtí
    - V posledních desetiletích úspěch v onkologické léčbě – většinu nemocných lze vyléčit

Nádory ze zralých T a NK buněk

- Heterogenní onemocnění
- Jsou zastoupení *méně* než lymfomy z B buněk (méně než 10% NHL)
- Převážně nádory **z T-lymfocytů**, nádory z NK-buněk jsou vzácné
    - Z variant **periferních T buněčných lymfomů (PTCL)** je nejčastější skupina **PTCL NOS** (*not otherwise specified*)

Mycosis fungoides – primární výskyt na kůži
Enteropatický T lymfom – postihuje tenké střevo v terénu celiakie
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

Intestinální T lymfomy

- Nejznámější – tzv. **enteropatický T lymfom** (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*, **EATL**)
    - Navazuje na celiakii
    - **MEITL** = *monomorfní epiteliotropní intestinální T lymfom* – nemá souvislost s celiakií
    - **NOS** = *střevní T buněčné lymfomy blíže neurčené*

- **Enteropatický T lymfom (EATL)**
    - Vzácný nádor, který je spojen s celiakií
    - Nejčastěji se rozvíjí **u osob po 60. roce**
    - Onemocnění předchází celiakii, která nemusí být diagnostikovaná
    - Zvýšené riziko rozvoje EATL přináší tzv. **refrakterní celiakie** – def. Perzistujícími gastrointestinálními symptomy
    - **Refrakterní celiakie** :
      Typ 1 (70-80%) – intraepiteliální T lymfocyty bez abnormalit ve výstelce střeva
        - Pozitivní při průkazu CD8, CD3 a TCR
        - Riziko rozvoje EATL je nízké

      Typ 2 – lymfocyty jsou abnormální s defektním imunofenotypem (CD8), bez znaků CD3 a TCR, u části CD30
        - Indukuje transformaci do EATL
        - = *EATL in situ*

    - Nádorová masa tvoří ve stěně střevní uzlíky nebo plakovitá ztluštění
        - Nádor stenozuje a obturuje lumen
    - Národ roste **lokálně** s místními komplikacemi, také diseminuje (do mezenteriálních a dalších LU, do kostní dřeně, do plic)
    - Častá je nekrotizace nádoru -> ulcerace a následná perforace stěny střevní
    - **Zvětšené mezenteriální lymfatické uzliny**
    - **Perivaskulární angiocentrický růst** a angioinvaze
    - *Klinický průběh* :
        - Onemocnění **předchází celiakii** (malabsorpční syndrom)
        - Znaky nejsou vždy nápadné, nemocný si nemusí onemocnění uvědomovat
        - Může se projevit u lidí s celiakií (bezlepková dieta selhává)
        - KO: bolesti břicha, ztráta hmotnosti, anorexie, únava, nauzea, zvracení
        - *Prognóza* je nepříznivá (časté recidivy)
        - Komplikace: perforace střeva, krvácení, peritonitida

Mycosis fungoides

- Nejčastější **kožní lymfom**
- Nádorové buňky vykazují výraznou afinitu k epidermis = **epidermotropismus**
- Nádory **z pomocných T buněk** (CD4)
- Probíhá ve třech fázích :
    - 1) **premykotická fáze** – zánětlivá fáze
    - 2) **fáze mykotických plak**
    - 3) **fáze tumoriformní, mykotická**

- V počátečním stádiu připomíná chronickou dermatitidu
- V epidermis se tvoří drobné puchýřky vyplněné nádorovými buňkami = **Pautrierovy abscesy**
    - Infiltrace epidermis shlukujícími se nádorovými buňkami (nejde o akumulaci neutrofilů)
- V pozdních fázích se lymfom šíří v dermis
- Následně nádor **diseminuje** do lymfatických uzlin a do kostní dřeně

- *Klinický průběh* :
    - Dominuje postižení kůže
    - Lze prokázat cirkulující nádorové buňky v periferní krvi, v kostní dřeni i v lymfatických uzlinách (i v časných stádiích)
    - Medián přežití 8-9 let
    - Může transformovat do agresivního typu T lymfomu

- Sézaryho syndrom – varianta mycosis fungoides s generalizovaným postižením kůže – exfoliativní erytrodermie
    - Vzácně progreduje do tumoriformní fáze
    - Typické je vyplavování nádorových buněk do periferní krve

Anaplastický velkobuněčný lymfom

- = ALCL
- ALCL ALK pozitivní se častěji vyskytuje v dětském věku
- Vrchol výskytu u dětí a mladistvých je mezi 10-14. rokem
- Typicky silná pozitivita proteinu **CD30** na membránách nádorových buněk a aberantní expresí proteinu ALK
- Nádor většinou roste difúzně, někdy se nádorové bb charakteristicky váží na perivaskulární oblasti
- *Klinický průběh* :
    - Postihuje lymfatické uzliny i extranodálně v měkkých tkáních, kůži, v kosti, v plicích a v játrech
    - *Příznivá* prognóza (vyléčení nad 80%)

88. Hodgkinovy lymfomy

- = **HL**
- **Hodgkinův lymfom** se odlišuje od NHL především charakteristickým vzhledem nádorových buněk a vysokou heterogenní proporcí nenádorové zánětlivé komponenty vůči *minoritně* zastoupeným nádorovým buňkám
    - Vícejaderné nádorové buňky = **buňky Reedové Sternberga (RS buňky)**
        - Velká jadérka připomínají *soví o*či a celé jádro s jadérky pak tzv. *soví závoj*
    - Jednojaderné nádorové buňky = **Hodgkinovy buňky**
    - Souborně se tyto nádorové buňky označují jako **H/RS buňky**
        - Jsou pro onemocnění diagnostické
    - Pochází z buněk zárodečných center a jsou B původu

- HSL postihuje **primárně lymfatické uzliny**
    - Začíná zpravidla jako lokalizovaná lymfadenopatie, která se následně šíří do dalších uzlin
- Je typickým nádorovým onemocněním **starších dětí nad 12 let** a **mladých dospělých** (vrchol výskytu 20-30 let)

- 4 základní podtypy tzv. **klasické formy Hodgkinova lymfomu (cHL)** :
    - 1) *cHL nodulárně sklerotický*
    - 2) *cHL smíšené buněčnosti*
    - 3) *cHL bohatý na lymfocyty*
    - 4) *cHL s lymfocytární deplecí*
- **Nodulární lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL)** stojí samostatně
    - Méně častý než klasická forma (do 10%)

Klinické příznaky :

- HSL se vyznačuje relativně příznačnými klinickými projevy
- Všechny varianty HL se projevují jako **nebolestivé lymfadenopatie**
    - Mohou být zvětšeny jednotlivě, při pokročilejším onemocnění často splývají a tvoří pakety
    - Pacienti s cHL v podtypu nodulární sklerózy a pacienti s NLPHL jsou nejčastěji diagnostikováni v raných stádiích onemocnění a kromě lymfadenopatie jsou bezpříznakoví
    - HL postihuje nejprve LU progresí z jedné skupiny na další LU a následně generalizuje
    - Může se šířit i do jiných orgánů (do sleziny, jater, kostní dřeně)
- Při diseminaci se rozvíjejí *systémové příznaky* (**B symptomy** – horečky, noční poty, ztráta hmotnosti)
- Faktory produkované H/RS buňkami snižují imunitní odpověď zprostředkovanou Th1 lymfocyty – **kožní imunoreaktivita**, **anergie**
- Nemocní diagnostikovaní v časných lokalizovaných stádiích nemoci jsou vyléčeni v 90%
- V pokročilých diseminovaných stádiích je 5ti leté přežití kolem 60-70%
- U nemocných léčených v minulosti ozařováním vznikaly často sekundárně maligní nádory (melanom, karcinom mléčné žlázy, plic)

Klasická forma Hodgkinova lymfomu

- = **cHL**

Důležité je umět formy cHL – dle toho se určuje pacientova prognóza ! , (proto je i nejlepší se je naučit, jak jdou přesně za sebou – viz níže) :

- 1) **Nodulární skleróza**
  - *Nejčastější* podtyp cHL (70%)
  - Diagnostickým znakem je **přestavba tkáně LU** v uzlíky separované pruhy novotvořené vazivové tkáně
  - Vazivově ztlušťuje také vlastní pouzdro uzliny, které spojuje uzlinu s okolními tkáněmi
    - Uzlina je pohmatově fixovaná vůči spodině (**nepohyblivá**)
  - Uzliny splývají mezi sebou a tvoří tzv. ***pakety***
  - **EBV** je prokazatelný asi u ¼ pacientů
  - Nádor postihuje zejména **supraklavikulární lymfatické uzliny** a velmi často se vyskytuje v **mediastinu** (80%)
  - Vrchol výskytu je mezi 18-35 roky
  - *Prognóza* je velmi příznivá

- 2) **Smíšená buněčnost**
  - Zastoupení 20-25% cHL
  - Struktura postižených LU je zpravidla zcela prostoupena lymfomem, infiltrát roste difúzně
  - **EBV** lze prokázat cca u 75% případů
  - Nádor se vyskytuje **v periferních lymfatických uzlinách**, **ve slezině**, (v mediastinu vzácně)
  - Postihuje častěji muže, i u starších osob
  - Systémové příznaky (noční poty, ztráta hmotnosti, horečky)
  - Léčba úspěšná

- 3) **cHL bohatý na lymfocyty**
  - *Vzácnější* varianta (5%)
  - Nádor roste nejčastěji v nodulární podobě, mezi noduly se netvoří vazivová septa
    - Vzácněji může růst difúzně
  - *Prognóza* je velmi příznivá

- 4) **cHL s lymfocytární deplecí**
  - Ze všech variant cHL je *nejméně* zastoupená (pod 1%)
  - Často vzniká v terénu **infekce HIV**
  - Nádor se nejčastěji rozvíjí v **retroperitoneálních lymfatických uzlinách**
  - V nádorovém infiltrátu převažují nádorové buňky, zánětlivé pozadí je chudé
  - H/RS buňky jsou aktivovány **EBV** ve většině případů (nad 90%)
  - Onemocnění postihuje především **starší dospělé osoby**
  - Často se projevuje celkovými příznaky
  - *Prognóza* je méně příznivá než u ostatních podtypů cHL

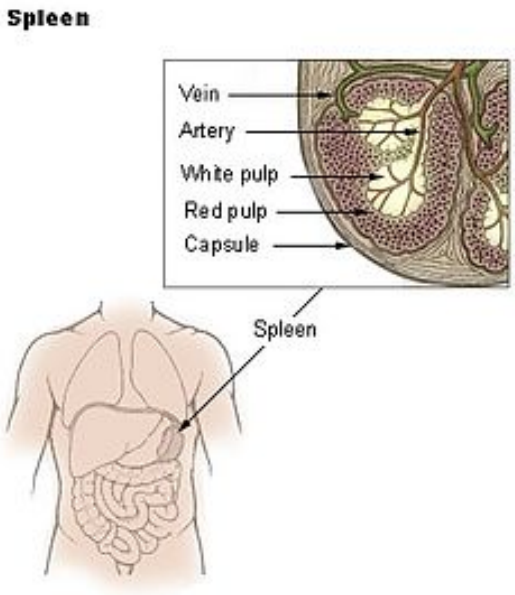
Nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom

- = **NLPHL**
- Odlišné onemocnění od cHL – vyčleňuje se zvlášť
- Zastoupení v rámci HL je do 10%
- Nádorové buňky jsou odlišné od klasických H/RS buněk
  - Nejčastěji jedno jádro s hlubokými zářezy = tzv. *popcorn cells* (LP buňky)
- EBV není prokazatelný
- Při progresi onemocnění se může objevit uzlovitá **infiltrace sleziny, jater**, někdy i **kostní dřeně**
- NLPHL postihuje ve stejné frekvenci obě pohlaví
- Nejčastěji postihuje **nadklíčkové lymfatické uzliny, uzliny dolní části krku, axilární uzliny** a někdy **mediastinální uzliny**
- Věkové rozmezí – od dospívajícím po mladé dospělé do 35 let
- *Prognóza* je příznivá, ale onemocnění může recidivovat
- Přibližně ve 3-5% se transformuje do **difúzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL)**

89. Patologie sleziny

Slezina

- Ve slezině probíhá **fagocytóza** krvinek, bakterií a jiných částí cirkulujících v krvi
  - Destrukce erytrocytů – buňky mají tendenci ke stagnaci v *Billrothových provazcích* a jejich omezená funkce je rozpoznávána makrofágy, které poškozené erytrocyty fagocytují
- Tvoří se zde **protilátky**
  - Dendritické buňky bílé pulpy sleziny zachycují antigeny a předávají je T lymfocytům
  - Následné interakce s B buňkami vedou k tvorbě protilátek proti bakteriím
- U plodu probíhá ve slezině **hematopoéza**
  - Za patologických stavů – *kompenzatorní extramedulární hematopoéza*
  - Často vzniká při n. hemolytických anémiích nebo v rámci myeloproliferativních onemocnění
- Ve slezině může docházet k tzv. **sekvestraci** krevních buněk
  - Normální slezina obsahuje kolem 30-40 ml erytrocytů, kolem 1/3 trombocytů
  - Při splenomegalii se mohou v červené pulpě zadržovat erytrocyty i trombocyty (až 90% všech), leukocyty

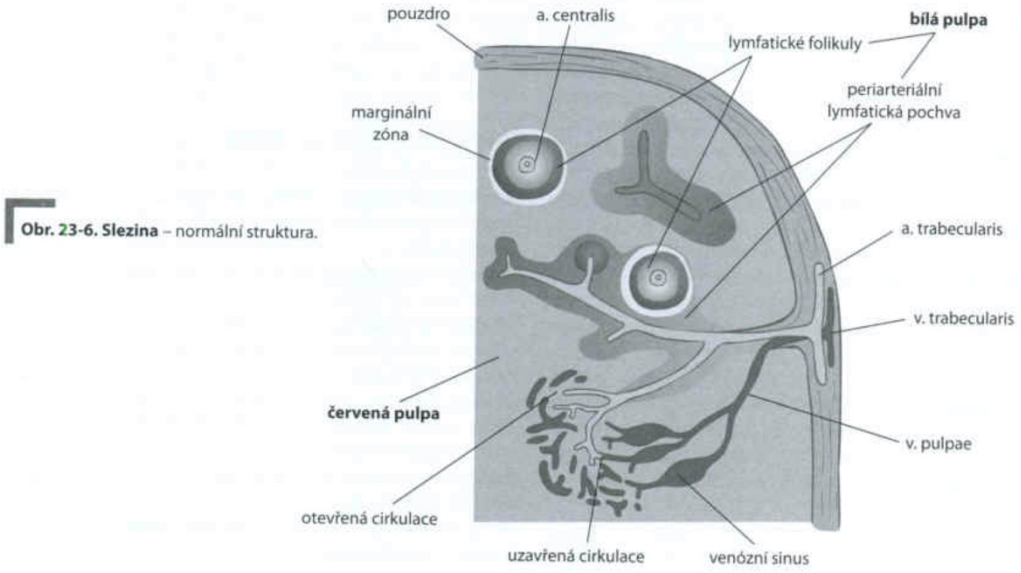


Bílá pulpa

- Tvoří ji tzv. **periarteriolární lymfatická pochva** složená z T lymfocytů a na ní navazující **lymfatické folikuly** (B lymfocyty)
- Lymfatické folikuly se v průběhu života aktivují a nabývají morfologického vzhledu **sekundárních folikulů** se **zárodečnými centry**
- Zevně od plášťové zóny je zřetelná **marginální zóna** (x lymfatické uzliny)
  - Tvoří ji *lymfocyty marginální zóny*
- Folikuly ve slezině se označují **Malpighická tělíska**
  - Místo tvorby lymfocytů a plazmatických buněk
  - Místo produkce opsonizujících protilátek IgM

Červená pulpa

- Je prostoupena tenkostěnnými sinusy separovanými **Billrothovými provazci**
- Většina arteriální krve protéká *centrálními arteriemi* přes *štětičkovité arterie* do *sinusů*, následně do *trabekulárních žil* a pak *do lienální žíly* (tzv. **uzavřená cirkulace**)
- 5-10% krve se dostává přímo do Billrothových provazců, protéká přes sítě makrofágů a pak se vlévá do sinusoid přes úzké štěrbiny
- Dlouhé, ploché a fenestrované buňky endotelu sinusů umožňují snadný přestup krevních elementů mezi Billrothovými provazci a sinusy
  - V provazcích jsou četné makrofágy
  - Jsou vzájemně propojené dlouhými cytoplazmatickými výběžky a tvoří funkční celek



Obr. 23-6. Slezina – normální struktura.

- Mohou být *primární* nebo mohou být *součástí* celkových chorob nebo chorob jiných orgánů
- Obvykle se projeví zvětšením sleziny – **splenomegalií**
- Primární onemocnění sleziny jsou vzácná (zejm. primární splenické nádory)
- Odstranění sleziny = **splenektomie**
    - Po splenektomii, případně tzv. **autosplenektomii**, jsou pacienti ohroženi **bakteriálními sepsemi** způsobeny zejména hemofilem (*Haemophilus influenzae*), meningokoky (*Neisseria meningitidis*) a pneumokoky (*Streptococcus pneumoniae*)
    - Riziko rozvoje těchto infekcí je významné zejm. v dětském věku

Splenomegalie

- = **zvětšení velikosti** nebo **zvýšení hmotnosti** sleziny
    - Slezina měří v podélné ose zpravidla **kolem 10 cm**
        - Zvětšení do 20 cm – mírná až střední splenomegalie
        - Zvětšení nad 20 cm – extrémní splenomegalie
    - Normální variační šíře hmotnosti – **70-200 g**
        - 400-500 g – **mírná** splenomegalie
        - 500-1000 g – **střední** splenomegalie
        - Nad 1000 g – **masivní** splenomegalie
    - Posouzení velikosti spočívá v sonografickém vyšetření + podrobnější zobrazovací metody
- Palpačně je slezina **hmatná** až, když je výrazně zvětšená
    - Pokud byla uložená v přiměřené anatomické lokalizaci mezi 9. a 12. žebrem)
- *Příčiny* :
    - **Infekce**
        - Často u dětí
        - *Bakteriální* infekce
        - Infekce *EBV* nebo *CMV*
        - *Parazitární* infekce (např. malárie, leishmanióza)
    - **Kardiovaskulární onemocnění**
        - *Pravostranné srdeční selhání*
        - *Trombózy* v portálním systému a v *a. lienalis* (např. karcinom pankreatu)
        - *Endokarditida*
        - *Portální hypertenze* (v dospělém věku)
    - **Hemolýza** a zvýšení odbourávání erytrocytů
    - Dlouhodobé chronické stavy
    - **Nádorová onemocnění**
        - Myeloproliferativní onemocnění – *chronická myeloidní leukémie, extramedulární hematopoéza*
        - Lymfoproliferativní onemocnění – *leukémie z vlasatých buněk, lymfomy*
        - Metastázy do sleziny
    - **Autoimunitní onemocnění**
        - *Revmatoidní artritida*
        - *Systémový lupus erytematodes*
    - **Amyloidóza**



- *Klinické příznaky* :
    - Pacienti mají **tahavé pocity v levém podžebří**
    - Pocity **plnosti** a **tlaku na žaludek** (zejm. po jídle)
    - **Anémie, leukopenie, trombocytopenie**
    - Při nádorové splenomegalii jsou příznaky vystupňované
- *Komplikace* :
    - Největší – **ruptura** sleziny
        - Indikace ke splenektomii
        - Funkci začnou plnit játra a kostní dřeň

- **Hypersplenismus** = zvýšená aktivita sleziny, která může vést ke splenomegalii

Ruptura sleziny

- Může nastat *traumaticky* nebo *spontánně*
- **Traumatická ruptura**
    - Ruptura patologicky předem *nezměněné* sleziny
    - Obvykle po silném tupém traumatu

- Spontánní ruptura
    - Vzniká vždy u sleziny *patologicky změněné*
    - Někdy i po zdánlivě neškodném úderu nebo bez zjevné příčiny
    - Nejčastěji při splenomegaliích u akutně vznikajících infiltrativních nádorových onemocnění (akutní leukémie), u infekční mononukleózy nebo dalších infekčních příčin (např. malárie)
- Pouzdro sleziny je napnuté, ztenčené a snadno praská
- Nastává při ní ke krvácení do peritoneální dutiny
    - Nutné řešit splenektomií
- Může vznikat dvoudobá ruptura
    - Nejprve vzniká subkapsulární hematom a ve druhé době praskne i pouzdro a rozvíjí se hemoperitoneum
- Ruptura se většinou vyskytuje v oblasti dolního pólu hilu sleziny
- Při ruptuře se do peritoneální dutiny může vyronit i vlastní tkáň sleziny
    - Implantuje se kdekoliv v peritoneální dutině
    - Imponuje jako ektopická tkáň sleziny – tzv. splenóza
    - Může se vyskytnout i v jizvě po laparotomii a vzácně i pleurální dutině
    - Připomíná akcesorní slezinu

Cirkulační poruchy

- Kongestivní splenomegalie
    - Prakticky vždy v rámci venózního městnání
        - Při *portální hypertenzi* vyvolané např. jaterní cirhózou
        - Při *systémových poruchách oběhu* – při pravostranném srdečním selhávání
        - Následky *trombózy* portální žíly nebo v. lienalis
            - Portální žíla může trombotizovat zejm. při cirhóze jater, při přechodu zánětů v dutině břišní do žilní stěny, případně po tupých traumatech
            - *Nádorová trombóza* při invazi jaterního karcinomu do portální žíly, infiltrace karcinomu pankreatu nebo žaludku
    - *Makroskopie*
        - Při chronickém překrvení – cyanoticky indurovaná slezina
        - Hmotnost může dosáhnout i přes 1 kg (většinou kolem 300-700g)
        - Pohmatově je tuhá, pouzdro je ztluštělé
        - Ztluštění může být někdy i ložiskově akcentováno – obraz odpovídá tzv. ***polévové slezině*** (perisplenitis cartilaginea)
    - Mikroskopie
        - Nápadný znak – dilatace sinusů, ve kterých je patrné překrvení
        - U chronických poruch – zmnožení retikulárních vláken ve slezinných provazcích (příčina indurace sleziny)

- Infarkt sleziny
    - Má různé *příčiny*
        - U sleziny patologicky předem nezměněné – nejčastěji embolie
            - Embolie zpravidla pochází ze srdce
        - Arteriální trombóza
        - Vaskulitida (Wegenerova granulomatóza) – vzácněji
    - Mohou být solitární, ale často jsou vícečetné
    - Mají nepravidelně klínovitý tvar (hrot směřuje do parenchymu)
    - Často infarkty hemoragické
        - S rozpadem erytrocytů se dekolorují – připomíná *bílý infarkt*
    - Při infekční endokarditidě – *septické infarkty*
    - Infarkty se hojí jizvou
    - Klinicky – bolestivost
    - Častá je reaktivní *fibrinózní perisplenitida* nad infarkty

- Tzv. slezinná sekvestrační krize
    - V rámci některých hemolytických anémií
        - Typické u homozygotních dětí se srpkovitou anémií nebo beta-thalasémií
    - Vysoký stupeň mortality
    - Nastane, když okluze žil městnající krví ve slezině způsobí sekvestraci vysokého procenta celkového objemu krve ve slezině
    - Klesá hemoglobin, může se rozvinout hypovolemický šok
    - U dětí vznikají mnohotné infarkty
        - Infarkty se hojí jizvením a do dospělosti se slezina stále zmenšuje = autosplenektomie
        - U dospělých pacientů s malou slezinou se pak sekvestrační krize již nevyskytují
        - Funkce sleziny je potupně snížena se všemi projevy jako u hypoplazie nebo asplenie

10. Záněty horních cest dýchacích, hrtanu a středního ucha

ZÁNĚTY HORNÍCH CEST DÝCHACÍCH

Záněty dutiny nosní a vedlejších nosních dutin (VDN)

- **Akutní rinitida (rýma, common cold)**
  - Velmi časté infekční onemocnění s náhlým nástupem obtíží
  - Nejčastější původci – **VIRY** (*rhinoviry, adenoviry, koronaviry, echoviry, viry influenzy a parainfluenzy*)
  - **Bakteriální** superinfekce (*S. pneumoniae, H. influenzae)* -> hlenohnisavý, hnisavý sekret + horečky
  - KO :
    - **Pocit ucpaného nosu** – zánětlivý edém zarudlé nosní sliznice
    - **Porucha čichu**
    - **Vodnatý výtok z nosu** (**katarální zánět** – serózní slizniční zánět)
    - **Kašel** – zejm. u dětí (šíření infekce)
  - Zánětlivé změny se mohou šířit do hltanu -> **(nazo)faryngitidy**, do vedlejších dutin -> **rhinosinusitidy**
  - Komplikace :
    - **Subperiostální absces** s následnou **flegmónou očnice**
    - Hnisavá **leptomeningitida** s trombózou žilních splavů

- **Alergická rinitida (senná rýma)**
  - Jedno z nejčastějších alergických onemocnění, které je způsobeno **IgE** zprostředkovanou *hypersenzitivní reakcí I. typu* na různé alergeny
  - Perzistující **celoroční forma** (70%) převažuje nad **intermitentní sezónní formou** (30%)
  - Faktory vyvolávající alergickou rinitidu :
    - **vnitřního prostředí** – sekrety a výměšky roztočů a domácích zvířat, plísně, kvasinky ve vlhkých prostorech a klimatizacích
    - **Z vnějšího prostředí** – pyly stromů, plevelů, travin, latex
  - KO :
    - **Pocit ucpaného nosu, kýchání**, **vodnatá sekrece** (chronický zánět nosní sliznice)
    - **Svědění**
  - Může být doprovázena přidruženými chorobami (např. alergická konjunktivitida, orální alergický syndrom)
  - Komplikace :
    - Přechod do chronické rinosinusitidy spojené se vznikem **nosních polypů**
    - Vyšší incidence **zánětů středouší** v dětském věku
    - Riziko rozvoje **bronchiálního astma**

- **Chronická rinitida**
  - Důsledek opakovaných atak *akutní* infekční nebo *alergické* rinitidy
  - Trvá déle než 12 týdnů (3 měsíce)
  - Predisponující faktory:
    - Porucha funkce řasinek respiračního epitelu = **ciliární dysfunkce**
    - Primární ciliární dysfunkce je projevem několika závažných onemocnění (CF, syndromy primární ciliární dyskineze)
  - **Syndromy primární ciliární dyskineze** = heterogenní skupina AD dědičných onemocnění
  - Kombinace chronické rhinosunisitidy, bronchiektázií a *situs inversus* = **Kartagenerův syndrom**
  - *Mikroskopie*: dlaždicobuněčná metaplázie epitelu dýchacích cest

2 formy :

- 1) **Atrofická forma**
  - Ztenčení nosní sliznice, na které jsou přítomny páchnoucí krusty (tzv. *ozéna*)
- 2) **Hyperplastické formy**
  - Tvorba **nosních polypů** (nutno bioptické vyšetření k vyloučení nádorů a vaskulitid)
  - V HCD se nejčastěji vyskytuje *granulomatóza s polyangiitidou* (Wegenerova granulomatóza)

Nosní polypy
- Okrsky hyperplastické sliznice zbytnělé kvůli *chronickému zánětu* (často alergický)
- Většinou vyrůstají **z laterální stěny** dutiny nosní
- Překážka normální ventilace, mohou zhoršovat drenáž VDN -> nutnost chirurgicky odstranit

Antrochoanální polyp
- Vyrůstá ze sliznice **maxilárního sinusu** a přes jeho ústí se vyklenuje do dutiny nosní (příp. přes choanu až do nosohltanu)
- Častěji se vyskytuje u nemocných s alergií
- Většinou bývá **jednostranný** (x nosní polypy)
- Častá traumatizace -> povrchové ulcerace s následným **krvácením**

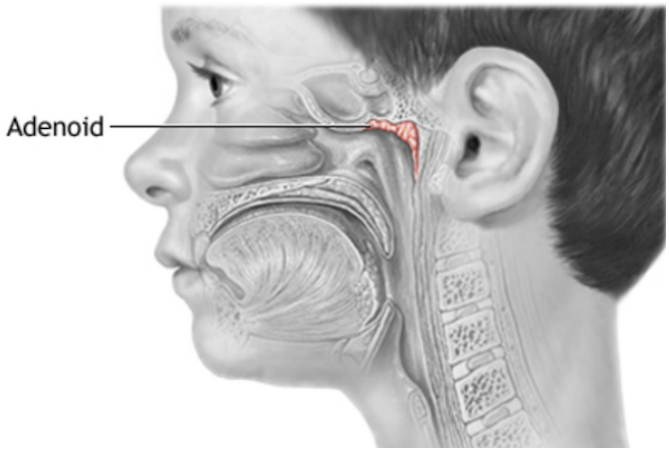
Vrozená syfilis
- K projevům patří chronická rhinitida = *coryza syphilitica*
- Hlenohnisavý a později hemoragický sekret, ve kterém jsou četné *treponemy*
- Může dojít k přechodu zánětu na chrupavčitý a kostěný skelet nosu -> destrukce -> vznik **sedlovitého nosu**

- Sinusitida
  - = zánět sliznice vedlejších nosních dutin
  - **Pansinusitida** = zánět postihující všechny 4 dutiny
  - **Akutní** sinusitida
    - Vzniku většinou předchází *akutní* nebo *chronická rhinitida* (tzv. **rhinogenní sinusitida, rhinosinusitida**)
    - Zánět sliznice *maxilárního sinu* může být také způsoben šířením z alveolárního lůžka horních zubů = tzv. **odontogenní sinusitida**
    - Porucha odtoku hlenu ze sinusu v důsledku narušení drenáže edematózní sliznicí vede ke vzniku dutiny naplněné hlenem = **mukokéla**
      - Většinou v čelní dutině, čichových sklípcích
    - Porucha odtoku hnisu se projeví **empyémem sinusu**

  - **Chronická** sinusitida
    - Vzniká většinou z *akutní sinusitidy* – zejm. pokud je narušena drenáž dutiny
    - Etiologie – smíšená mikrobiální flóra původem z dutiny ústní
    - VDN jsou často kolonizovány plísněmi (*Aspergillus, Mucor*)

Nekrotizující procesy HCD
- = heterogenní skupina agresivně se chovajících onemocnění
- = tzv. **středočarový letální granulom**
- Typickým znakem je **velmi rychlý průběh** choroby
- Začíná jako drobná eroze na zevním nosu nebo na sliznici dutiny nosní, v průběhu několika týdnů vede k rozsáhlé **destrukci středočarových struktur obličeje**
- V minulosti bylo toto onemocnění fatální
- K diagnostice je nutné bioptické vyšetření
- Jedná se o <u>projev jednoho z onemocnění</u> :
  - Mykotická infekce (hl. **mukormykóza**) u imunokompromitovaných nemocných a diabetiků
  - **Rhinosklerom** – infekční onemocnění vyskytující se častěji v Africe a Stř. Americe (*Klebsiella rhinoscleromatis*)
  - **Granulomatóza s polyangiitidou** (Wegenerova granulomatóza) – nekrotizující vaskulitida postihující HCD, plíce a ledviny
  - **Nazální typ extranodálního lymfomu z NK/T buněk** (souvislost s EBV)

- **Faryngitida** = zánět sliznice hltanu
- **Tonzilitida** = zánět lymfoepiteliální tkáně (mandlí)
- **Tonzilofaryngitida** – probíhají současně (tonzilitda, faryngitida)
- **Angína** = akutní tonzilitida
- Většina zánětů hltanu je virové etiologie a probíhá současně se záněty HCD
- Bakteriální etiologie – *Streptococcus pyogenes* nejčastěji



Adenoidní vegetace

- = **hyperplázie hltanové tonzily** na horní a zadní stěně klenby nosohltanu
- Časté zejména **u dětí**
- Může být doprovázena *hyperplázií patrových mandlí*
- Přispívá ke vzniku chronických zánětů HCD a DCD a středouší
- Léčba je chirurgická (*adenotomie*)
- *Etiologie* :
  - Opakované infekce
  - Nesprávná životospráva
  - Hormonální vlivy
  - Nefyziologické dýchání ústy
- *Symptomy* :
  - Neprůchodnost nosu s huhňáním
  - Chrápání s apnoickými pauzami
  - Dýchání ústy
- *Komplikace* :
  - V důsledku obstrukce hltanového ústí Eustachovy trubice se může přidružit chronická otitida a nedoslýchavost
  - Při dlouhotrvajících potížích má dítě tupý, hloupý výraz obličeje a stále pootevřená ústa (facies adenoidea)

Tonzilitida

- **Angína** = akutní tonzilitida
- Anatomicky rozlišujeme :
  - **Angina palatina (tonsillaris, amygdalitida)** – postihuje patrové mandle
    - Nejčastější
  - **Angina retronasalis** – nosohltanová mandle
  - **Angina lingualis** – lymfatická tkáň kořene jazyka
  - **Angina pharyngis lateralis** – lymfatická tkáň plicae tubopharyngeales
  - **Angina granularis** – lymfatická tkáň zadní stěny hltanu
- Patogenetické dělení :
  - **Samostatné** (hnisavé) anginy
  - **Symptomatické** anginy
    - Projevem infekční nemoci v oblasti lymfoepiteliální tkáně hltanu (např. *infekční mononukleóza, herpangína, spála, břišní tyfus, spalničky*)
  - **Druhotné** (sekundární) anginy
    - Projevem výrazně snížené funkce imunitního systému (např. u nemocných s *akutní leukémií*)
- *Etiopatogeneze* :
  - Z mikrobiologického hlediska – anginy bakteriální, virové a mykotické
  - **Bakteriální** – *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae*
    - Může se jednat o bakteriální superinfekci původně virové angíny
  - **Virové** – *rhinoviry, adenoviry, enteroviry, viry parainfluenzy*
  - **Mykotické infekce** (*Candida*) – vzácně, zejm. u imunokompromitovaných pacientů

- *Příčiny* :
  - **Vnější vlivy** – náhlé teplotní změny, klimatizace v budovách/ autě, příliš suchý vzduch v obydlích s ústředním topením
  - **Vnitřní vlivy** – snížený stav imunity, fyzický a psychický stres

Katarální angína

- Častá forma tonzilitidy při *virových* infekcích
- Mandle jsou zarudlé a edematózní

Lakunární angína

- Nejčastější forma *bakteriální* hnisavé tonzilitidy (streptokoky)
- Povrchový hnisavý zánět, dochází k exsudaci na povrchu mandle
- Mandle jsou zvětšené, zarudlé, na povrchu žlutavé povlaky hnisu

Flegmonózní angína
- Vzácnější
- Intersticiální hnisavý zánět
- Dochází k ulceraci sliznice vystýlající krypty
- Šíření zánětu do lymfatické tkáně – zde se mohou tvořit *abscesy* = **folikulární angína**
    - Na povrch mandle prosvítají jako drobné žlutavé tečky
    - Organizace abscesů vede k jizvení a vzniku chronické tonzilitidy
- Mandle bývají tuhé, fixované v lůžku
    - Tlakem lze z krypt vytlačit žlutavý zapáchající hnis nebo tzv. **čepy** (tvořené hnisem a odloupanými epiteliemi)
- Chronická tonzilitida je permanentním potenciálním zdrojem infekce
    - Souvislost s tzv. **vzdálenými metatonzilárními onemocněními** (*revmatická horečka, postinfekční glomerulonefritid*a)
- Léčba: tonzilektomie

Pseudomembranózní angína
- Vzniká buď jako **samostatná** angína (dříve typicky u záškrtu) nebo jako **symptomatická** angína (např. u infekční mononukleózy)
- Nyní méně často při *streptokokové, pneumokokové či hemofilové infekci*
- Na povrchu mandle jsou pevně ulpívající šedožlutavé **pablány** tvořené fibrinem

Gangrenózní angína
- Zvětšené tonzily se cárovitě rozpadají do páchnoucích zelenavých hmot
- Na vzniku se podílí hnilobné bakterie a sekundární ischemické změny
- Vzniká většinou u nemocných s pokročilými závažnými hematologickými chorobami (např. akutní leukémie)
- Zvláštní forma gangrenózní angíny = **Plautova-Vincentova angína**
    - Vznik hlubokých páchnoucích vředů
    - Na vzniku onemocnění se spolupodílejí infekce spirochétou *Treponema vincentii* a anaeroby *Fusobacterium, Leptotrichia*
    - Dříve jako komplikace spály
    - V současné době u lidí s nízkým socioekonomickým statusem, nízkou úrovní orální hygieny

Vezikulózní angína
- Většinou projevem infekce způsobené *virem herpes simplex* (herpetická angína) nebo *Coxsackie viry* (herpangína)
- Tvorba drobných puchýřků nejen na povrchu patrových mandlí, ale také na sliznici patrových oblouků a měkkého patra, po jejich prasknutí vznikají eroze nebo malé vřídky

Klinický obraz :
- Může se vyskytnout v jakémkoliv věku (typicky děti ve věku 5-15 let)
- Častý je epidemický výskyt v chladných měsících
- KO :
    - Pocit schvácenosti
    - Třesavka, horečka
    - **Oboustranná bolest v krku** – zhoršuje se při **polykání**
    - Bolest hlavy
    - **Katarální tonzilitida**, poté lakunární tonzilitida s hnisavými povlaky
    - Reaktivní zduření podčelistních LU

Komplikace :
- **Pseudoabsces mandle**
    - Vzácná komplikace chronické tonzilitidy
    - Zužování až úplné uzavření vývodu krypt, hromadění hnisavého exsudátu
- **Peritonzilární flegmóna a absces**
    - Nejčastější komplikace
    - Přímý přestup infekce štěrbinami v pouzdru mandle, případně šířením infekce malými žilami do peritonzilárního prostoru
    - Projeví se jako výrazně bolestivé zduření v okolí patrové mandle, obtížné a bolestivé polykání
- **Parafaryngeální flegmóna a absces**
    - Velmi závažná komplikace
    - Vzniká přímým šířením infekce z peritonzilárního prostoru nebo přestupem ze zhnisaných parafaryngeálních LU
    - Výrazné **celkové příznaky** (horečka, třesavka, pod úhlem dolní čelisti palpačně tuhý zánětlivý infiltrát)
    - Hnisavá **tromboflebitida** *v. jugularis interna* s rizikem **septikopyémie**
    - Onemocnění je nebezpečné kvůli možnosti dalšího šíření infekce do retrofaryngeálního prostoru nebo do mediastina -> **mediastinitida**
- **Retrofaryngeální flegmóna**
    - Komplikace parafaryngeální flegmóny
    - U dětí – přestup infekce ze zhnisané retrofaryngeální LU
    - U dospělých – po poranění stěny hltanu cizím předmětem, komplikace osteomyelitidy krčních obratlů

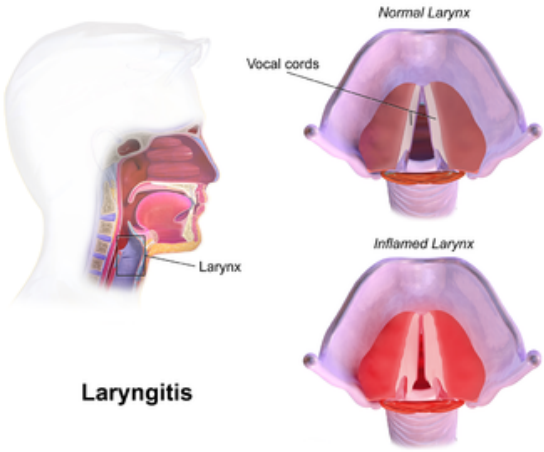
Celkové komplikace :
- **Tonzilogenní sepse**

- Tzv. *angina septica* = hnisavé ložisko přímo v mandli
- *Sepsis post anginam* – vzniká s více než týdenním odstupem po proběhlé angíně, zdrojem infekce je hnisavá tromboflebitida *v. jugularis interna*
- Velmi vzácná komplikace, život ohrožující

- **Metatonzilární komplikace angín**
  - „sterilní následky" – *revmatická horečka, postinfekční glomerulonefritida*

ZÁNĚTY HRTNU

- = **laryngitidy**
- Většinou se vyskytují **současně se záněty HCD a DCD**, vzácně samostatně
- *Etiopatogeneze*:
  - *Mikrobiální infekce* (viry, bakterie)
  - *Fyzikální vlivy* (chlad, horko, prach)
  - *Chemické vlivy* (dráždivé plyny, kouření, gastroezofageální reflux)
  - *Trvalé přepínání hlasu*



- *Klinicko-patologické* dělení :
  - 1) **Akutní** laryngitidy – typické pro děti
  - 2) **Chronické** laryngitidy – typické spíše pro dospělé
  - I) **Katarální** laryngitidy
  - II) **Stenózující** laryngitidy

- Bioptické vyšetření sliznice je ve většině případů nezbytné

Akutní katarální laryngitida

- Většinou probíhá souběžně nebo navazuje na zánět HCD
- Etiologie :
  - Bývá **virového** původu
  - **Bakteriální** infekce jsou často sekundární (*S. pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae*)
  - V některých případech **alkoholový, kuřácký a zpěvácký abúzus**
- Symptomy :
  - **Bolest v krku, chrapot**
  - Suchý **kašel**, později s expektorací hlenohnisu
  - Sliznice hrtanu je difúzně zarudlá, pokrytá hlenem až hlenohnisem – typicky na hlasivkových vazech



Stenózující laryngitidy

- = skupina velmi rychle probíhajících závažných onemocnění provázených **dušností až dušením**
- Vyžadují okamžitou léčbu (nutnost intubace, tracheotomie)
- Typicky **choroby dětského věku**
- Stenóza je způsobena infekčním či neinfekčním zánětlivým *edémem sliznice*, případně *pablánami*

- **Subglotická laryngitida**
  - Onemocnění **batolecího věku**
  - Etiologie **virová** (*viry influenzy, parainfluenzy, adenoviry*)
  - Choroba se projevuje většinou **v noci**, kdy je vyřazeno pomocné dýchací svalstvo
  - *Symptomy* :
    - Výrazný **štěkavý kašel**
    - **Stridor**
    - Těžká **inspirační dušnost**
    - Pod hlasivkovými vazy jsou valy oteklé sliznice, které zužují průsvit hrtanu
  - Kritické období trvá většinou několik hodin, (pokud se jej podaří terapeuticky zvládnout, onemocnění odezní)

- **Akutní epiglotitida (supraglotická laryngitida)**
  - Onemocnění **předškolního věku**
  - *Etiologie* :
    - Ve většině případů je způsobeno infekcí ***Haemoohilus influenzae*** **typu B**, často se sepsí
    - V dospělosti – *S. pyogenes*
  - V důsledku infekce vzniká **flegmóna epiglottis**, která je edematózní a uzavírá vchod do hrtanu (! Kontraindikace bioptického vyšetření – riziko udušení !!! – místo toho *hemokultura*)
  - *Symptomy* :
    - **Rychle progredující dušnost** s možností laryngospasmu
    - Bolest při polykání (**odynofagie**)
  - V ½ případů je nutná intubace v průběhu prvních 24 hod

- Onemocnění většinou odeznívá do týdne
- Po zavedení očkování proti *H. influenzae* (hexavakcína) incidence poklesla

- **Edematózní laryngitida** (*edém hrtanu, angioedém*, *Quinckeho edém*)
  - Závažné onemocnění podmíněné **venostatickým či lymfostatickým otokem** podsliznič ního vaziva většinou v oblasti epiglottis a aeyepiglotivkých řas a v subglotické krajině
  - Často vzniká na **hypersenzitivním** podkladě zprostředkovaném IgE (např. bodnutí hmyzem, potraviny, polékově, imunitně podmíněné choroby) nebo může být indukováno chladem
  - V některých případech je spouštěčem stres (fyzický i psychický), trauma atd.
  - **Hereditární angioedém**
    - AD dědičné onemocnění (mutace genu kódujícího inhibitor C1 složky komplementu)
  - *Symptomy* :
    - Velmi rychle nastupující **dušnost**
    - **Riziko udušení** v důsledku hrtanové obstrukce

- **Pseudomembranózní laryngitida** (*p. laryngotracheitida, laryngotracheobronitida, krup*)
  - Většinou vzniká jako komplikace předchozí *akutní katarální laryngitidy*
  - *Příčiny* :
    - **Mikrobiální infekce** (viry influenzy, v. parainfluenzy, paramyxoviry)
      - Bakteriální superinfekce (S. aureus) – sekundární, zhoršuje stav
    - **Oslabená imunita** organismu
  - Výraznější poškození sliznice – eroze, ulcerace, které jsou následně kryty *fibrinózní pablánou* (tzv. **krusta**)
  - Krusty postupně zužují průsvit hrtanu
  - **Difúzní forma** je typická pro *dětský věk*
  - *V dospělosti* je častější **lokalizovaná forma** (např. ve formě dekubitálních vředů)
  - *Symptomy* :
    - Dráždivý bolestivý **kašel**
    - **Vykašlávání** úlomků **pabláh**
    - **Dušení** (zapadnutí větších krust do bronchiálního stromu)
  - *Hojení* :
    - Mělké eroze – kompletní zhojení
    - Hlubší vředy – jizvení -> deformity a stenózy hrtanu
  - V minulosti se takto manifestoval **záškrt** (*difterická laryngitida, difterie*)
    - Způsobeno *Corynebacterium diphtheriae*
    - Dnes vzácný (hexavakcína)

Chronická laryngitida

- Součást *chronických zánětů HCD a DCD*
- V hrtanu se sčítají důsledky **opakované traumatizace** zapříčiněné vleklým kašlem a retencí patologického sekretu
- *Příčiny* :
  - **Endogenní** – gastroezofageální reflux
  - **Exogenní** – kouření, dlouhodobý pobyt v prašném prostředí
- *Symptomy* :
  - Bolest a škrábání v krku
  - Kašel (příležitostně)
  - Chrapot
  - Poruchy tvorby hlasu
- **Atrofická** forma
  - Ztenčení sliznice, která je bledá a oschlá
  - Mohou na ní ulpívat povlaky hlenu
- **Hypertrofické** formy
  - Zbytnění sliznice – nejčastěji na hlasivkových vazech
- Povrchový respirační epitel se při chronickém dráždění metaplasticky mění na odolnější *epitel dlaždicový*
  - Okrsky rohovějícího dlaždicového epitelu makroskopicky imponují jako bělavá ložiska kontrastující s okolní bledou sliznicí = **leukoplakie**

- **Tuberkulózní laryngitida**
  - Vzniká buď uchycením infekce při vykašlávání infikovaného sputa u otevřené plicní tuberkulózy nebo v souvislosti s tuberkulózním zánětem krčních LU, komplikovaným vznikem lynfadenotracheální píštěle

- = **mezotitida, otitis media**
- Nejčastější onemocnění tohoto orgánu

Akutní zánět středního ucha (*otitis media acuta, akutní mezotitida*)

- Typicky postihuje **děti ve věku 6 měsíců – 6 let**, často **opakovaně**
  - Čím dříve se projeví, tím vyšší pravděpodobnost pozdějších recidiv (i v dospělosti)
  - Ke vzniku onemocnění v dětském věku přispívá krátká, široká a horizontálně uložená Eustachova trubice
- *Příčiny* :
  - Většinou **virová infekce** (*RSV, adenoviry, rhinoviry, virus influenzy a parainfluenzy*)
  - Pozdější **bakteriální superinfekce** (*S. pneumoniae, H. influenzae*)
- *Patogeneze* :
  - Infekce se do středouší dostává nejčastěji **kanalikulárně Eustachovou trubicí**
  - Méně často *transtympanicky* při perforaci bubínku
  - Nebo *hematogenně* při sepsi
- *Symptomy* :
  - Narůstající **bolest a tlak v uchu**
  - Převodní nedoslýchavost
  - **Vyklenutý bubínek** v důsledku hromadícího se serózního a později hnisavého exsudátu ve středouší
- V pokročilém stádiu exsudace se léčebně provádí **paracentéza**
- Komplikace (nejčastější) – **akutní mastoiditida** (průnik infekce do mastoideálních sklípků)

Chronická mezotitida

- Trvá **déle než 6 týdnů**
- Důsledkem opakovaných a nedostatečně zhojených atak *akutní mezotitidy*
- *Etiologie* :
  - Především ***Pseudomonas aeruginosa***, *Staphylococcus aureus, E. coli*
  - Případně smíšená mirkobiální flóra, vč. plísní
- *Symptomy* :
  - Trvalá nebo přechodná **sekrece z ucha**
  - Obvykle **perforovaný bubínek**
  - **Převodní nedoslýchavost**
- Má **agresivní charakter**
  - Může *destruovat středoušní kůstky*
  - Může *se šířit do mastoideálních sklípků* nebo do *dutiny lební* (**otogenní hnisavá meningitida**, **mozkový absces**)
  - Může vzniknout tzv. **ušní polyp**
    - Prorůstá perforovaným bubínkem do zevního zvukovodu
- V některých případech vzniká tzv. **cholesteatom**
  - Lokalizovaný v horní zadní části středoušní dutiny
  - Cystická nenádorová léze
  - Má tendenci se postupně zvětšovat a erodovat středoušní kůstky a kostěný labyrint
  - Má tendenci k recidivě
  - Léčba chirurgická

Opět můj výtah z otázky, podle kterého jsem se učila:

Záněty HCD

- **Rhinitida**

Akutní rinitida - nejčastěji způsobena **VIRY** (koronaviry, adenoviry, rhinoviry, v. influenzy), případně bakterie (H. influenzae, S. pneumoniae)
Alergická (senná) rinitida - alergická reakce (1. typ hypersenzitivní reakce), častěji celoroční forma x sezónní
Chronická rinitida - po opakovaných/ protrahovaných akutních / senných rýmách
Komplikace :
přestup infekce - **faryngitida, sinusitida** -> **otitis media**, až **leptomeningitida**
vznik **nosních polypů**
bronchiální **astma** (alergická rinitida)

- **Sinusitida**

VDN - *sinus frontalis, maxillaris, sphenoidalis, ethmoidalis*
pansinusitida = zánět všech 4 dutin
Akutní sinusitida - nejčastěji přestup z rinitidy (**rhinosinusitida, rhinogenní sinusitida**) či z alveolu (**odontogenní sinusitida**)
komplikace : **mukokéla, empyém** (porucha odtoku hnisu)
Chronická sinusitida - vzniká z akutní sinusitidy (zejm. při narušené drenáži)

- Nekrotizující procesy HCD - *středočarový letální granulom* (v rámci vaskulitidy - granulomatózy s polyangitidou, mukormykózy …)

- Tonzilitida, faryngitida, tonzilofaryngitida

faryngitida = zánět sliznice hrtanu
tonzilitida = zánět mandlí (lymfoepiteliální tkáně)
tonzilofaryngitida = kombinace
angína = akutní tonzilitida !!!
nejčastěji se uplatňuje **BAKTERIÁLNÍ** etiologie (*S. pyogenes*) !
Původci :
bakterie - *S. pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae, SA*
viry - *rhinoviry, koronaviry, adenoviry*
mykotické infekce (*Candida*)

- **Angina** :
- rozdělení (patologické) : **samostatná, symptomatická, sekundární**

samostatná - vzniká primárně „sama" (působením infekčních agens - např. *S. pyogenes*)
symptomatická - je projevem infekční nemoci v okolí (např. *mononukleóza*)
sekundární - vzniká při snížené imunitě (např. *leukémie*)

Klasifikace :
Katarální angina - častá forma (virové infekce)
Lakunární angina - nejčastější forma bakteriální hnisavé tonzilitidy povrchový hnisavý zánět
Flegmonózní angina - vzácnější forma - intersticiální hnisavý zánět
šíření zánětu do lymfatické tkáně - vznik **abscesů**
je přítomen žlutavý zapáchavý hnis (tzv. **čepy**)
Pseudomembranózní angina
může vznikat jako **samostatná** angina (např. *difterie*) nebo jako **symptomatická** angina (např. u infekční *mononukleózy*)
obj.: na povrchu mandle jsou pevně ulpívající **pseudomembrány** (fibrin)
Gangrenózní angina
obj.: tonzily se cárovitě rozpadají, páchnoucí zelenavé hmoty
Původci : **hnilobné bakterie, ischémie**
u nemocných s hematologickými chorobami (např. akutní leukémie)
forma - **Plaut-Vincentova angina** - vznik hlubokých páchnoucích vředů (dříve komplikace spály)

Typický pacient : většinou **děti** (do 15 let), ale jinak **kterýkoliv věk**
KO : únava, horečka, **bolest v krku, potíže s polykáním**, hnisavé povlaky
obj.: hnisavé povlaky, zduření mandle, zarudnutí, edém
Komplikace :
pseudoabsces mandle - uzavření vývodů krypt, hromadění hnisavého exsudátu
flegmnóna, absces - peritonzilární a parafaryngeální, retrofaryngeální
peritonzilární - nejčastější komplikace (přestup infekce štěrbinami v pouzdru)
peritonzilární -> paratonzilární -> retrofaryngeální
tonzilogenní **sepse**
tromboflebitida (v. jugularis interna) - riziko pyémie (sepse)
sepsis post anginam - vzniká s odstupem po proběhlé angině, zdrojem je hnisavá tromboflebitida v. jugularis interna (vzácná komplikace)

ZÁNĚTY HRTANU = laryngitidy

- většinou vznikají současně se **záněty HCD/ DCD**
- *Klasifikace* :
- **akutní katarální** laryngitidy
- **stenózující** laryngitidy

A) *subglotická*
B) *akutní epiglotitida*
C) *edematózní*
D) *pseudomembranózní*

- **chronické** laryngitidy

Akutní katarální laryngitida

- většinou vzniká současně se **zánětem HCD** (nebo na něj navazuje)
- Etiologie :
- nejčastěji **virový** původ

- bakteriální infekce jsou spíše sekundární (superinfekce) - *S. pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae*
- KO: **bolest v krku, chrapot, kašel** (expektorace hlenohnisu)

Stenózující laryngitidy
- = velmi **rychle probíhající** závažná onemocnění provázená **dušností** až **dušením** - vyžaduje akutní okamžitou léčbu (intubace, tracheotomie)
- typicky choroby **dětského věku**
- A) *Subglotická laryngitida*
- onemocnění **batolecího** věku
- projevuje se většinou **v noci** (vyřazení pomocných dýchacích svalů)
- KO: **kašel, stridor, dušnost**
- trvá pár hodin, pak odeznívá (nutno překlenout toto rizikové období)
- B) *Akutní epiglotitida*
- onemocnění **předškolního** věku
- Etiologie : většinou ***H. influenzae*** (bakteriální), ***S. pyogenes*** (v dospělosti)
- vzniká **flegmóna epiglotis** - uzavírá vchod do hrtanu (kontraindikace bioptického vyšetření - riziko udušení -> hemokultura) - nutnost intubace
- KO: rychle progredující **dušnost**, odynofagie
- C) *Edematózní laryngitida*
- venostatický/ lymfostatický otok
- často na **hypersenzitivním podkladě (IgE)** - např. bodnutí hmyzem, potraviny, léky …
- KO: **dušnost, edém**
- D) *Pseudomembranózní laryngitida*
- komplikace **akutní katarální laryngitidy**
- dochází ke vzniku vředů, které jsou kryty fibrin. pablánami (tzv. **krusta**) -> zužují průsvit hrtanu
- KO: **kašel, dušnost až dušení** (při zapadnutí větších krust)
- v minulosti - **Difterie** (*Corynebacterium diphteriae*)

Chronická laryngitida
- součást chronických zánětu HCD a DCD
- vzniká důsledkem **chronického dráždění** a **opakovaných traumat** - např. GERD, kouření, prašné prostředí
- KO: **bolest a škrábání v krku, kašel, chrapot**
- Atrofická x hypertrofická forma
- povrchový respirační epitel se při chronickém dráždění mění na dlaždicový epitel (leukoplakie) = **dlaždicobuněčná metaplázie** - prekancerózní stav (dlaždicobuněčný karcinom)

ZÁNĚTY STŘEDNÍHO UCHA (otitis media)
- nejčastější onemocnění tohoto orgánu
- Akutní zánět středního ucha = otitis media acuta
- typicky postihuje **děti** (6 měsíců - 6 let) - často **opakovaně** (čím dříve se objeví, tím vyšší riziko recidiv v dospělém věku)
- z důvodu horizontálně uložené Eustachovy trubice (predispozice)
- Etiologie: nejčastěji **virová** infekce (adenoviry, rhinoviry, virus influenzy, v. parainfluenzy), je možná i superinfekce (bakteriální infekce nasedající na virovou)
- Patogeneze : nejčastěji šíření ze **sinusitidy**, popř. **hematogenně** či **při perforaci bubínku**
- KO: **bolest a tlak v uchu, nedoslýchavost**
- obj.: **vyklenutý bubínek**, (hnisavý exsudát)
- terapie : **paracentéza**
- Komplikace: akutní mastoiditida (průnik infekce do mastoideálních sklípků)

- Chronická mezotitida
- trvání déle > 6 měsíců
- Etiologie : hl. *Pseudomonas aeruginosa*
- KO: sekrece z ucha, perforace bubínku, převodní nedoslýchavost
- agresivní charakter - může destruovat středoušní kůstky, může se šířit do mastoideálních sklípků nebo do dutiny lební - **otogenní hnisavá meningitida**, absces

11. Nádory nosu, paranazálních dutin, faryngu

NÁDORY DUTINY NOSNÍ & VEDLEJŠÍCH DUTIN NOSNÍCH

- Jsou relativně *vzácné*
- Zahrnují rozsáhlou skupinu benigních a maligních **epiteliálních, mezenchymálních**, **hematologických** a **neuroektodermových** nádorů
    - Epiteliální nádory vznikají ze slizničního epitelu nebo z epitelu malých slinných žlázek

BENIGNÍ nádory

1) **Sinonazální papilom**
- Nejčastější *benigní* nádor **ze sliznice sinonazálního traktu**
- Vyskytuje se ve 2 formách :
    - **Exofytická** forma
    - **Invertovaná** (*endofytická*) forma – častější
- *Etiologie* : nejčastěji v souvislosti s **infekcí lidskými papilomaviry (HPV)** – nízce rizikové typy **6 a 11**
- Nejčastěji lokalizován **v dutině nosní** nebo v **maxilárním sinu**
- Postihuje především **osoby středního a staršího věku**, spíše **muže**

- **Exofytický papilom**
    - *Makroskopie*: Papilomatózní nebo bradavičnatý výrůstek nad úrovní sliznice
- **Invertovaný papilom**
    - Klinicky závažnější
    - *Makroskopie*: Projevuje se jako nepravidelně zvrásněná sliznice
    - Riziko lokální **recidivy** (hl. při neúplném odstranění)
    - Výskyt dysplastických změn – mohou vyústit až ve vznik **sinonazálního dlaždicobuněčného karcinomu**

2) **Ostatní nádory**
- Častějším *benigním mezenchymálním nádorem* je **hemangiom**
    - Většinou lokalizovaný v přední části septa
    - Projevuje se opakovaným **krvácením z nosu (epistaxí)**

MALIGNÍ nádory

1) **Dlaždicobuněčný karcinom**
- *Nejčastější* maligní nádor sinonazálního traktu
- *Etiopatogeneze* :
    - **Kouření**
    - **Dlouhodobá expozice prachu** v dřevozpracujícím a kožodělném průmyslu a různým **látkám** (např. páry, nikl) v chemickém průmyslu
    - **Infekce HPV** (vysoce rizikové typy – **16**) – ve 25% případů

- Vyskytuje se především **u starších osob**, častěji u **mužů**
- Typická lokalizace **je dutina nosní** a **maxilární sinus**
- *Symptomy* :
    - Klinické příznaky jsou nespecifické
    - **Pocit ucpaného nosu** a **výtok**
    - Krvácení z nosu (**epistaxe**)
    - Nádory vznikající v maxilárním sinu:
        - Typicky se projeví až v pokročilém stádiu, kdy prorostou do dutiny nosní nebo očnice, (do té doby **klinicky němé**)
- *Makroskopie* :
    - Polypoidní nebo exulcerovaná masa, někdy s ložisky krvácení a nekróz
- *Mikroskopie* :
    - **Dlaždicobuněčný karcinom** (obdobný vzhled jako např. v patrové mandli)

- Nádor má tendenci především k **lokálnímu destruktivnímu šíření**
- Metastazování do krčních lymfatických uzlin není časté
- Prognóza není příznivá (5leté přežití cca 50-60%)

2) Olfaktorický neuroblastom
- = **estezioneuroblastom**
- Vzácný zhoubný nádor **neuroektodermálního původu**
- Vzniká na **stropu nosní dutiny** v oblasti *čichového políčka*
- Může se vyskytnout **v každém věku** (častý je výskyt mezi **50-60 lety**)
- Klinicky a makroskopicky se projeví obdobně jako *dlaždicobuněčný karcinom*
- 5leté přežití se při kombinované léčbě udává 50-70%

3) Ostatní nádory
- Vzácně – **adenokarcinomy**
  - *Intestinální* typ
  - *Neintestinální* typ
  - *Adenokarcinomy z malých slinných žlázek*
  - **Intestinální typ** adenokarcinomu
    - Vznik – dlouhodobá profesionální expozice prachu (dřevozpracující průmysl, textilní průmysl, kožodělní průmysl)
  - **Neintestinální typ** adenokarcinomu
    - Příčina vzniku je neznámá

- Slizniční **maligní melanom**
  - Vychází z melanocytů nosní sliznice
- Difúzní **velkobuněčný B-lymfom** (hematologický nádor)

NÁDORY HLTANU

- Nejdůležitější nádory hltanu jsou benigní a maligní **epiteliální nádory** a **hematologické malignity** vycházející z podslizniční lymfatické tkáně
- *Etiopatogeneze* – viry :
  - **Virus Epstein-Barrové (EBV)**
  - **Lidské papilomaviry (HPV)**
  - Nejméně častý karcinom hypopharyngu nemá souvislost s virovou infekcí

BENIGNÍ nádory
1) Dlaždicobuněčný papilom
- *Častý* benigní nádor orofaryngu
- Vyskytuje se především **na měkkém patře**, méně často na **tonzile**
- Způsoben infekcí **nízce rizikovými lidskými papilomaviry** (HPV typy **6, 11**)

2) Nazofaryngeální angiofibrom
- = „**juvenilní angiofibrom**“
- Vzácný *benigní* **lokálně agresivní** nádor
- Vyskytuje se typicky **ve stropu nosohltanu**, méně často v dutině nosní
- Postihuje téměř výlučně **dospívající a mladé muže** (průměrný věk 17 let)
  - Významná úloha pohlavních hormonů
- *Symptomy* :
  - **Nosní obstrukce**
  - Krvácení z nosu (**epistaxe**)
  - Polyploidní nádorová masa v nosohltanu
- *Makroskopie* :
  - Variabilně konfigurovaná tenkostěnná i silnostěnná **krvácení** cév, kolem kterých je vazivová tkáň
- Prognóza závisí na velikosti a případném **šíření nádoru do okolních struktur** (VDN, očnice, dutina lební)
- Opakovaně recidivuje (nekompletní chirurgické odstranění)

MALIGNÍ nádory
1) Nazofaryngeální karcinom
- *Vzácnější* maligní nádor
- Vyskytuje se častěji v JV Asii a u Inuitů
- Nádor postihuje osoby převážně ve věkovém rozmezí **40-60 let**, častěji postihuje **muže**
- *Etiopatogeneze* :
  - Infekce **virem Epstein-Barrové (EBV)**
  - Rizikové faktory :
    - **Kouření**
    - Častá **konzumace solených ryb** (karcinogenní nitrosaminy)
- Je lokalizovaný většinou v *recessus pharyngis* (*fossa Rosenmülleri*), případně v zadní části stropu nazofaryngu
- *Makroskopie* :
  - Exofyticky rostoucí či exulcerovaná nádorová masa

- Časné fáze – nevýrazné zduření kryté intaktní sliznicí
- *Mikroskopie* :
  - Většinou **nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom**
  - Podle stupně diferenciace – diferencovaná a nediferencovaná forma
  - Nediferencovaná forma – dříve **lymfoepiteliální karcinom**

- *Klinický průběh* :
  - **Nosní obstrukce**
  - **Epistaxe** (krvácení z nosu)
  - Časné metastazování – prvním klinickým příznak může být **nebolestivé zduření na krku**
    - Metastatické poškození krčních lymfatických uzlin

  - Nádor má tendenci k **lokálnímu šíření** do okolních tkání (např. dutina nosní, VDN, očnice, dutina lební)
  - Má také tendenci k **lymfogennímu šíření** (krční LU) a **hematogennímu šíření** (do kostí, plic, jater)
  - Prognóza záleží především na pokročilosti nádoru (časná stádia – 5leté přežití 55-70%)

2) <u>Karcinom orofaryngu (karcinom tonzily)</u>
- Časté nádorové onemocnění postihující především **tonzily a kořen jazyka**
- *Etiopatogeneze* – infekce **lidskými papilomaviry (HPV)**
  - Na základě etiopatogeneze rozlišujeme
    - **HPV-pozitivní** dlaždicobuněčný karcinom
    - **HPV-negativní** dlaždicobuněčný karcinom

- *Epidemiologie* :
  - Incidence **HPV – (negativního) karcinomu** ve vyspělých státech klesá, naopak incidence **HPV + (pozitivního) karcinomu** stoupá
  - Oba typy jsou častější u **mužů**
    - **HPV + typ** – u *mladších* osob (**50-55 let**)
    - -> Typický pacient :
      - Mladší muž (žena), nekuřák, bez abúzu alkoholu, vysoký socioekonomický status
    - **HPV – typ** – *vyšší* věk (**60-70 let**)
    - -> Typický pacient
      - Starší muž, kuřák, alkoholik, nízká úroveň ústní hygieny, nízký socioekonomický status
- *Etiopatogeneze* :
  - **HPV + karcinom** tonzily
    - Způsoben **infekcí vysoce rizikovými typy HPV** (90%)
    - Významnou úlohu hraje sexuální chování (hl. orální sex)
    - Po vniknutí do patrové tonzily HPV infikuje epiteliální buňky
    - Následná transkripce virových **onkoproteinů E6 a E7** vede k inaktivaci buněčných proteinu **p53 a Rb**
    - Dochází ke zvýšené expresi buněčného **proteinu p16** (je možné jej prokázat imunohistochemicky – nepřímý marker replikace)
    - Vede k akumulaci genetických změn v infikované buňce, což vyústí až ke vzniku invazivního karcinomu (přes dysplastické změny)

  - **HPV – karcinom** tonzily
    - Způsoben především **kouřením** a **abúzem alkoholu**
    - Časnou genetickou změnou je mutace **genu TP53** (kóduje protein p53)

- Nádor nejčastěji postihuje **tonzily** a **kořen jazyka**, méně obvyklá je lokalizace na **měkkém patře**

- *Makroskopie* :
  - Je **variabilní**
    - Nemusí být patrné změny na mandlích
    - (Ne)výrazný asymetrie ve velikosti mandlí
    - Zduření LU na krku
  - Časná tendence (zejména *HPV + karcinomu*) **lymfogenně metastazovat** -> zejména do krčních lymfatických uzlin -> první klinický příznak – **nebolestivé zduření na krku**
  - Krční metastáza bývá obvykle objemná a často cysticky změněná
    - <u>Dif. diagnostika</u> – ***laterální krční cysta*** (nutno biopticky odlišit)
  - Pokročilé karcinomy se manifestují rozsáhlými exofyticky rostoucími nebo exulcerovanými lézemi
- *Mikroskopie* :
  - **Dlaždicobuněčný karcinom**
  - **HPV+** bývají **nerohovějící**
    - Tvořeny objemnými nádorovými čepy s centrální nekrózou

        - Imunohistochemicky typická exprese **proteinu p16**, lze prokázat v nádorových buňkách **HPV** (molekulárně-genetické metody, PCR)
    - **HPV –** bývají **rohovějící**
        - Tvořeny nepravidelnými nádorovými čepy v desmoplastickém stromatu
        - V různé míře zachovaná tvorba rohových hmot
        - Průkaz p16 a HPV negativní

- *Klinický průběh* :
    - Karcinom tonzily **se šíří lokálně** do okolních tkání
    - Zejména **HPV+ karcinomy** jeví výraznou tendenci k **časnému metastazování do krčních LU**
        - Pokud je prvním příznakem = „**metastáze karcinomu z neznámého primárního zdroje**“
        - *Primární ložisko* – stejnostranná tonzila, kořen jazyka, nosohltan, sinus pyriformis hypofaryngu
        - **Exprese p16** a průkaz **HPV** svědčí pro lokalizaci v *tonzile* nebo na *kořeni jazyka*
        - Přítomnost **EBV** svědčí pro lokalizaci v *nosohltanu*
    - HPV status je důležitým prognostickým faktorem
        - **HPV+** karcinom – 3leté přežití 80%
        - **HPV-** karcinom – 3leté přežití 60%

3) Maligní lymfomy
- Postihují v hltanu nejčastěji **tonzily**
- Klinicky se projevují jako *karcinom tonzily*
    - **Stranová asymetrie**
    - Rychle rostoucí nezřídka **zvředovatělé ložisko**
- Nejčastější – difúzní velkobuněčný B lymfom
- Na tonzilách se mohou vyskytovat všechny non-hodgkinské lymfomy

12. Nádory hrtanu a trachey

- Zahrnují především benigní a maligní ***epiteliální nádory*** (vznikají ze sliznice orgánů) a vzácnější ***nádory mezenchymálního původu*** (nejčastěji s chrupavčitou diferenciací = **chondrom, chondrosarkom**)
- Nádory trachey jsou obecně vzácné

NEPRAVÉ NÁDORY

Hlasivkový uzlík a hlasivkový polyp
- **Hlasivkový uzlík** („*zpěváčky uzlík*“)
    - Nenádorová léze hrtanu vznikající zejména **při dlouhodobém hlasovém přetížení** (zpěváci, učitelé, těžcí kuřáci)
    - Drobné, hladké uzlíky lokalizované **oboustranně** na hlasivkových vazech (v místě jejich největšího kmitu)
    - Sliznice může být intaktní nebo sekundárně změněná (eroze, ulcerace)
- **Hlasivkový polyp**
    - Mikroskopicky identický s *hlasivkovým uzlíkem*
    - Může vzniknout organizací krvácení do hlasivky při náhlém hlasovém přepětí, zánětlivý původ
    - **Jednostranný** !

BENIGNÍ NÁDORY

Dlaždicobuněčný papilom
- Nejčastější benigní nádor hrtanu
- **Papilomatóza** = mnohočetný výskyt
- *Etiologie* : infekce **lidskými papilomaviry** (**HPV**, nízce rizikové typy 6,11)
- Mohou se vyskytovat **v dětském i v dospělém věku**
- Nejčastěji jsou lokalizované na hlasivkových vazech, ve ventrikulu a na vestibulárních vazech
- *Symptomy* :
    - **Chrapot**
- *Makroskopie* :
    - Křehké bradavičnaté výrůstky prominující do hrtanu

- **Rekurentní respirační papilomatóza**
    - Závažná forma *mnohočetné papilomatózy*
    - Začíná typicky v **předškolním dětském věku**
    - Papilomy mohou vznikat v hrtanu a v tracheobronchiálním stromu

- HPV je získaná od matky v průběhu porodu
- *Klinický průběh* :
  - Nelze předpovědět
  - Spontánní regrese, stacionární průběh, progrese (riziko udušení)

- *Vzácně* může docházet k **maligní transformaci** (většinou v důsledku *kouření, ozařování* – kontraindikováno)

MALIGNÍ NÁDORY

Karcinom hrtanu



- Je celkově relativně *vzácný*
- Po karcinomu plic 2. nejčastějším maligním nádorem dýchacího ústrojí
- Vyskytuje se převážně mezi **60-70. rokem věku**, častěji u **mužů**
  - ALE! zvyšující se počet žen kuřaček – vyrovnávání rozdílu
- Etiopatogeneze :
  - *Rizikové faktory* :
    - **Kouření** (+ abúzus alkoholu)
    - **Gastroezofageální reflux**
    - **Špatný nutriční stav**
    - Nízký socioekonomický status
    - Expozice **azbestu, ozařování**
    - Infekce vysoce rizikovými typy HPV (méně než 5%)
  - Vzniká jako důsledek *chronické iritace* respiračního epitelu sliznice, který se nejprve adaptuje **dlaždicobuněčnou metaplázií**
  - -> dochází ke vzniku dysplastických změn až do formy *karcinomu in situ*
    - Konečné stádium – **invazivní karcinom**
    - *Lehké* dysplasické změny = **low-grade** – 1/3 epitelu
    - *Středně těžké* dysplázie – 2/3 epitelu
    - *Těžké* dysplázie (*karcinom in situ*) – v celé výši epitelu
    - Středně těžké a těžké dysplázie = **high-grade**

- *Patologie* :
  - Dysplastické změny sliznice hrtanu jsou nejčastěji na hlasivkových vazech
    - *Nejčastěji* **na hlasivkových vazech** (70%)
    - Méně často v **supraglotické krajině** (25%)
    - Velmi vzácně v **subglotické krajině** (5%)
  - Různě rozsáhlé ploché či lehce vyvýšené okrsky bělavé barvy = ***leukoplakie***, červené barvy = ***erytroplakie***, kombinované barvy = ***erytroleukoplakie*** nebo jako *chronická laryngitida*
  - Mikroskopický korelát leukoplakie může být pouze ***hyperkeratóza*** (zvýšené rohovění)
  - *Makroskopicky* – exofytický, plochý nebo exulcerovaný útvar s navalitými okraji
  - *Mikroskopicky* – ve více než 95% případů se jedná o **dlaždicobuněčný karcinom**

- *Vzácně* se v hrtanu vyskytují **adenokarcinomy** (z malých slinných žlázek) a neuroendokrinní karcinomy

- *Klinický průběh* :
  - **Chrapot a dušnost** – nejčastější příznak
  - **Bolest**
  - **Porucha polykání**
  - **Vykašlávání krve**
  - Příčinou smrti bývá většinou infekce DCD, rozsáhlá lokální recidiva spojená s aspirací rozpadajících se nádorových hmot, metastatický rozsev nebo kachexie
  - V době diagnózy je většina karcinomů omezena na hrtan, v pokročilých stádiích dochází k destrukci hrtanových chrupavek a k šíření nádoru do prelaryngeálního svalstva (horší prognóza)
  - Karcinom časně *metastazuje* **do krčních lymfatických uzlin**, vzdálené hematogenní metastázy jsou vzácnější
  - Lepší prognóza *glotických karcinomů* – časná klinická manifestace, menší hustota lymfatických cév
  - Horší prognóza *supraglotických karcinomů* – bohaté lymfatické řečiště
  - Horší prognóza *subglotických karcinomů* – pozdní klinické příznaky

13. Změny vzdušnosti plicní tkáně (atelektáza, kolaps, emfyzém)

ATELEKTÁZA

- Níže uvedené informace jsou ze Zámečníka, každopádně já osobně bych se řídila definicí, že **atelektáza** = nevzdušnost původně NErozepjaté plíce (tzn. u nedonošenců) x **kolaps** = nevzdušnost původně rozepjaté plíce

- = **nevzdušnost** původně rozepjaté části plíce
- Plíce se od narození **nerozvíjela** (např. nedonošenci)
- *Příčiny* :
    - **Uzávěr** přívodného **bronchu** – nejčastěji
        - **Intraluminární** (např. cizí těleso, nádor, hlen, krevní koagulum)
        - **Extramulinární** (např. útisk bronchu zvětšenou LU, tumorem nebo zánětlivým procesem)
    - **Patologický obsah** v hrudní dutině (*hydrothorax, hemothorax, pyothorax*)

- Vzduch se z neventilované části plíce vstřebá a alveoly kolabují = tzv. **atelektáza z obstrukce**
- Nevzdušnost plíce může způsobit i zevní útisk části plicního parenchymu = tzv. **atelektáza z komprese**
    - Nejčastěji při patologickém obsahu v hrudní dutině (viz výše)
- Atelektatické bývají zejména **dolní části plic**
    - Vzniká také v okolí rychle se zvětšujících plicních lézí (např. ložisko pneumonie, tumor, krvácení)

- **Akutní** *atelektáza* – při rychlém odstranění vyvolávající příčiny se atelektatické ložisko plně rozepne
- **Chronická** *atelektáza* – déletrvající atelektáza, dochází k nevratné fibrotizaci parenchymu

- Nevzdušnost plicního parenchymu vzniká u **nedonošených dětí** (chybějící surfaktant)
    - Plíce se při prvním nádechu rozepnou, ale dochází ke kolapsu ihned při výdechu
    - Sklípky neudrží svůj rozepjatý tvar

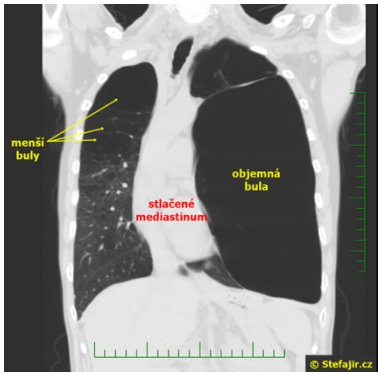
KOLAPS PLÍCE

- Pokud je **nevzdušný minimálně jeden lalok**, často však kolabuje celé plicní křídlo
- = **vpáčení plíce**
- Ztráta vzdušnosti plíce, která už dýchala
- *Příčiny* :
    - Nejčastější příčinou je **pneumothorax**
        - Vzduch se sem může dostat přes *defekty plicního parenchymu* (např. prasklá emfyzematózní bula)
        - Přes *defekt hrudní stěny* při perforujícím traumatu hrudníku
        - *Iatrogenně* (chirurgické výkony v oblasti hrudníku, punkci hrudníku, punkci *v. subclavia*)
    - **Chronická přítomnost tekutiny** v pohrudniční dutině (***fluidothorax***) = **výpotek**
        - Ve většině případů způsobuje spíše atelektázu
    - **Obstrukce ventilujícího bronchu**

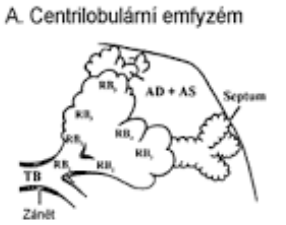
- Kolaps plíce může být **částečný (parciální)**
    - Všechny laloky plicního křídla jsou téměř nevzdušné, ale plíce netvoří kolabovanou masu u hilu (dáno přítomností vazivových srůstů mezi viscerální a parietální pleurou)
    - Např. po opakovaných pleuritidách, po opakovaných PNO
- Kolaps plíce je **vždy** doprovázen **těžkou respirační insuficiencí**

EMFYZÉM PLIC

- = abnormální **trvalé rozšíření dýchacích prostor** distálně od terminálního bronchiolu
- Je spojen s **destrukcí alveolárních sept**, bez výraznější fibrotizace
- Poškození a dilatace **terminální části dýchacích cest**
- Dochází k dilataci a často i významné destrukci alveolárních duktů a plicních alveolů -> **ubývá plicní intersticium (restrikční porucha ventilace)**
    - Vznikají objemné prostory, ve kterých vázne výměna dýchacích plynů (narušené anatomické poměry, redukce plochy tenkého intersticia)
- **Zvýšená vzdušnost** dýchacích cest
- **Plicní bula** = vzdušný prostor větší než 1 cm v průměru
    - **Bulózní emfyzém** – bul je extrémně velké množství
- *Příčiny* :



- ***Kouření*** – hlavní příčina
- ***Deficit alfa-1-antitrypsinu***
  - Hlavní inhibitor elastázy neutrofilů
  - V prostředí bez fyziologické přítomnosti své anti-elastázy ve zvýšené míře destruuje alveolární stěnu
  - Protein produkovaný v játrech (doprovází jaterní poruchy)
  - Dědičná porucha (často ve Skandinávii)
- Velká část emfyzémů nemá objasněnou příčinu (dědičné dispozice, oxidační stres, imunopatologie atd.)





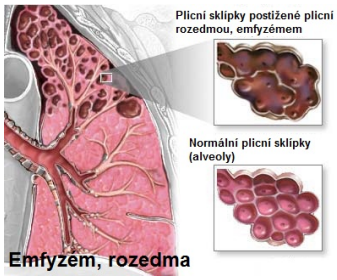


- *Typický pacient* : starší pacienti **nad 60 let věku**
  - Pacienti mladší 40 let – zpravidla **těžcí kuřáci**, (potřeba vyšetřit alfa-1-antitrypsin)

- *Klinický průběh* :
  - Postupně **progredující dušnost**
  - **Kašel** (neproduktivní)
  - Namáhavě a nápadně dlouho vydechují, jsou nuceni zapojovat pomocné dýchací svaly
  - **Soudkovitý hrudník**
    - Trvale inspirační tvar
  - Pacient s rozvinutým emfyzémem – dušný, hubený, růžový, dlouze vydechující („**pink puffers**“)
- *Komplikace* :
  - *Pozdní* komplikace – **cyanóza**, rozvoj ***cor pulmonale chronicum***
    - Rozvoj urychluje kombinace s chronickou bronchitidou
  - **Spontánní pneumothorax**
  - Emfyzém jako součást CHOPN vede postupně k rozvoji *respiračního selhání* se stálou dušností a vznikem *cor pulmonale chronicum*

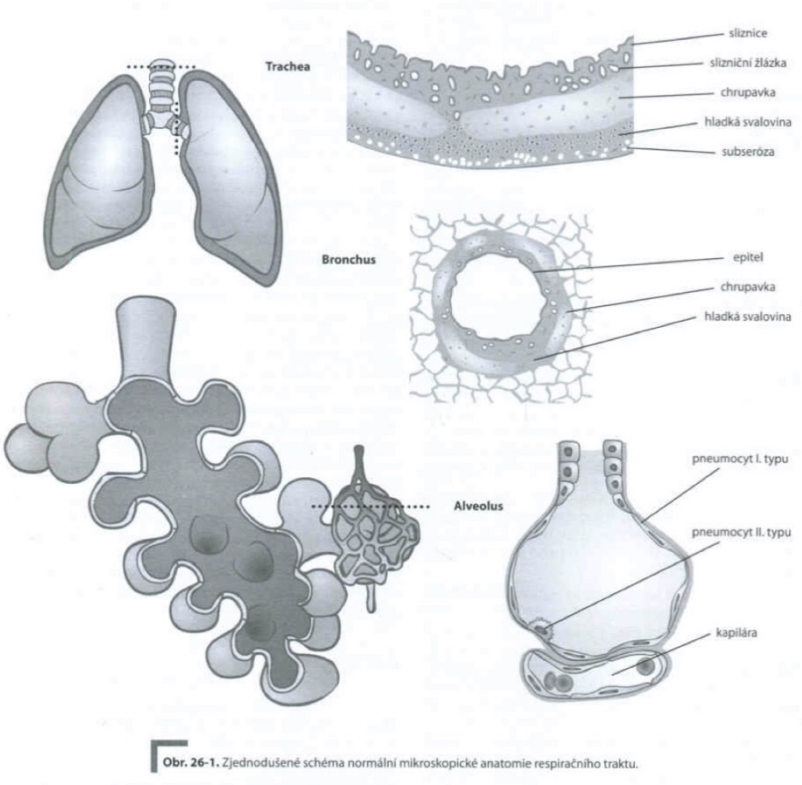
- *Makroskopie* :
  - Plíce jsou **světlejší** (+ postmortální anemizace) – bílá barva
  - Plíce jsou **vzedmuté** v pleurální dutině
- *Morfologické rozdělení* :

1) **Centroacinární** emfyzém
   - Nejčastější typ
   - Výrazně více je **poškozen respirační bronchiolus**, který je dilatovaný
   - V pokročilých fázích dochází k destrukci celého sklípku
   - Typicky vzniká u **kuřáků**
   - Výraznější projevy jsou v horních plicních lalocích, více subpleurálně



2) **Panacinární** emfyzém
   - Poškozený je **celý plicní sklípek**
   - Hlavní příčinou je **deficit alfa-1-antitrypsinu**
   - Destrukce plicního intersticia je difúzní
   - Bývají poškozeny dolní laloky
   - Pacienti bývají mladšího věku, nekuřáci
   - Vzácný

3) **Paraseptální** emfyzém
   - Emfyzém má vazbu na lobulární septa
   - Vyskytuje se často v kombinaci s emfyzémem centroacinárním
   - Často u mladších jedinců s typickým habitem (vysocí, štíhlí)
   - Bývá často komplikován spontánním PNO



Obr. 26-1. Zjednodušené schéma normální mikroskopické anatomie respiračního traktu.

- Další formy emfyzému jsou způsobeny hyperinflací (patologicky zvýšený objem plic na konci výdechu), nikoliv přímou destrukcí alveolárních stěn :
  - A) **Lokalizovaný** emfyzém
    - Fokální emfyzém v relativně normální okolní plíci
    - Vždy se nachází v okolí jizev = **pericikatrikózní emfyzém**

        - Jizvy po infarktu plíce, kolem granulomů při sarkoidóze, antrakosilikóze, kolem jizev po operacích
        - Další příčina – komplikace abnormálního utváření dýchacích cest (např. kongenitální malformace DC, Downův syndrom)

    - B) **Senilní** emfyzém
        - Běžný projev involuce a stárnutí plicního parenchymu
        - Hyperinflace části plicního parenchymu
        - Obdobná je situace u těžkého hladovění (větší ztráta než 30% normální váhy)

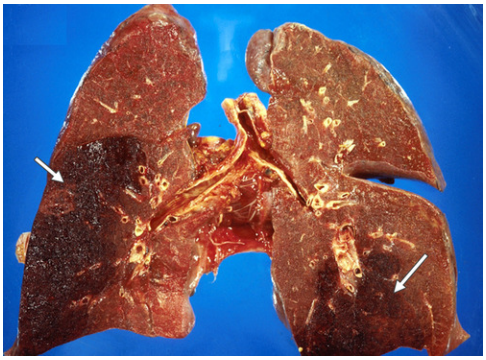
    - C) **Kompenzatorní** emfyzém
        - Vzniká u pacientů po odstranění části plíce (laloku, celé plíce)
        - Zbylý parenchym se ve větším prostoru více rozepne a zčásti i mechanicky potrhá

14. Onemocnění plicní cirkulace

- Řadíme sem :
    - *Edém plic* – viz otázka č. 95
    - *Plicní embolie* – viz otázka č. 96
    - *Infarkt plíce*
    - *Plicní hypertenze*
    - *Plicní vaskulitidy*

INFARKT PLÍCE

- = **hemoragická koagulační nekróza** plicního parenchymu
- Plíce má dvojí cévní zásobení
    - Funkční – *a. pulmonalis*
    - Nutritivní – *aa. bronchiales*
    - Pro rozvoj infarktu plíce musí byt postiženy **oba** systémy **současně** (tj. embolizace + městnavé srdeční selhání)
    - -> podmiňuje *hemoragický* charakter infarktu



- *Makroskopie* :
    - Ložisko infarktu – zpravidla *subpleurálně*, klínovitý tvar s bází na pleuře
        - Vzhledem k subpleurální lokalizaci doprovází infarkt sterilní **fibrinózní pleuritida**
        - Po vyhojení mohou perzistovat **srůsty**
    - Ložisko je **tmavě červené až černé**, tuhé
    - Hojí se organizací granulační tkáně za vzniku **jizvy**
    - Velké infarkty představují riziko pro vznik sekundárních infekcí -> možný vznik plicního **abscesu**

- *Klinický průběh* :
    - Často jsou **asymptomatické**
    - **Dušnost**
    - **Bolest na hrudi**
    - **Hemoptýza**

PLICNÍ HYPERTENZE

- = **zvýšení systolického tlaku** v *plicnici* **nad 30 mmHg**
- Rozdělení :
    - **Primární** plicní hypertenze
        - Velmi vzácné onemocnění
        - Postihuje mladé jedince okolo **20 let**, častěji **ženy**
        - Obtížně terapeuticky zvládnutelná
        - Rychle vede k rozvoji pravostranného srdečního selhání s nutností transplantace plic a srdce
        - Nemá objasněnou etiopatogenezi = **idiopatická plicní arteriální hypertenze (IPAH)**

    - **Sekundární** plicní hypertenze
        - Následek tlakového a/nebo objemového přetížení plicního řečiště ze známých příčin
        - Častější
        - Incidence se zvyšuje se věkem

Klinické rozdělení :

- **Prekapilární** plicní hypertenze
    - Komplikace levopravých zkratů (objemové přetížení plicního řečiště), chronické tromboembolie nebo fibrotizujících plicních nemocí
    - Patří sem i *primární plicní hypertenze*

- **Postkapilární** plicní hypertenze
    - Vzniká následkem přenesení zvýšeného tlaku v plicních žilách do plicních tepen v rámci **chronického levostranného srdečního selhání** (mitrální a aortální vady, nekorigovaná systémová hypertenze)
    - Může být i důsledkem vzácné **venookluzivní plicní nemoci**, která je spojena s redukcí až uzávěrem lumen zejména malách plicních žil

- *Morfologie* :
    - Plicní hypertenze je vždy spojena s adaptačními změnami na cévách ve formě jejich **remodelace**
        - Postihuje pouze arterioly menší velikosti
    - Ve velkých plicních tepnách dochází ke změnám, které jsou morfologicky podobné systémové ateroskleróze
        - Patrné vazivové zesílení subintimálního prostoru = **skleróza intimy plicnice**

- *Klinický průběh* :
    - Vede k tlakovému přetížení pravé komory spojené s *hypertrofií* svaloviny a *dilatací*
    - Následně rozvoj **pravostranného srdečního selhání**

PLICNÍ VASKULITIDY

- Mohou být součástí *systémových vaskulitid*
- Postižení plic může být **izolované** či **dominantní**
- Nejčastější primární vaskulitidy :
    - **Granulomatóza s polyangiitidou** (GPA, Wegenerova granulomatóza)
    - **Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou** (EGPA, syndrom Churg-Straussové)
    - **Mikroskopická polyangiitida** (MPA)

- *Etiopatogeneze* :
    - Většinou jsou vaskulitidy **primárně autoimunitní onemocnění**
    - Cévy plicního parenchymu mohou být postiženy i sekundárně při zánětu, který vyvolávají ukládající se imunokomplexy (např. u šokových stavů, u těžkých alergických reakcí)

- *Mikroskopie* :
    - **Fibrinoidní nekróza** cévní stěny
    - V závislosti na délce trvání – **zánětlivá odpověď** organismu (kumulace zánětlivých buněk) v okolí nekrózy
    - Tvorba granulační tkáně – ***jizvení*** cévní stěny
    - Destrukce struktury cévní stěny v akutních i starších zjizvených ložiscích
    - Na nekrózu části intimy s endoteliální dysfunkci reaguje koagulační systém vznikem ***trombu***
        - Kapiláry – destičkový/ fibrinový trombus
        - Větší cévy – nástěnný trombus či obliterující trombus
        - Vznikající uzávěr může vést k ischemické nekróze (infarktu)
    - Nekrotická stěna je náchylná k prasknutí, hlavním projevem je ***tkáňová hemoragie***

DIFÚZNÍ ALVEOLÁRNÍ HEMORAGIE

- = **DAH** (*difúzní alveolární hemoragie*)
- Těžký akutní stav spojený s **těžkou** plicní **dysfunkcí** při **krvácení** do plicního intersticia a alveolů
- Patří do širší skupiny tzv. **akutních plicních poškození** (**ALI** = *acute lung injury*)
- Postiženy jsou obě plíce
- Drobnější alveolární krvácení může doprovázet řadu dalších onemocnění
    - Krvácení je pouze jedním z projevů plicního postižení, nepatří do skupiny DAH
    - Příklad alveolárního krvácení: plicní hypertenze u městnavého srdečního selhání, nádorové krvácení, virové onemocnění

Etiopatogeneze :

- Různorodé příčiny – nejvíce se uplatňují **imunitní mechanismy**
- Nejčastější příčiny – **vaskulitidy** (*mikroskopická polyangiitida, granulomatóza s polyangiitidou*)
- **Systémové autoimunitní choroby** (*Goodpastureův syndrom, systémový lupus erytematodes* atd.)
- U části pacientů není příčina objasněna = tzv. **idiopatická alveolární hemoragie**, izolovaná plicní kapilaritida

Goodpastureův syndrom

- Autoimunitní onemocnění postihující mladé jedince, více muže

- Spojené s tvorbou autoprotilátek proti části bazální membrány
- Výhradně jsou postiženy orgány s mohutnou kapilární sítí – tj. plíce a ledviny
- Během akutní ataky :
    - **Chřipkové příznaky** (únava, slabost, teplota, kašel)
    - **Plicní postižení** – obraz DAH (náhle vzniklá dušnost, hemoptýza)
    - **Postižení ledvin** – rychle progredující glomerulonefritida a hematurie (postupně rozvoj nefrotického syndromu a ledvinného selhání)
- Neléčený je smrtelný

Mikroskopie :
- Alveoly jsou vyplněné erytrocyty a exsudáty fibrinu, kumulace neutrofilů = tzv. **leukocytoklastická vaskulitida** (akutní alveolitida/ kapilaritida)
- Po opakovaných atakách – v alveolech se kumulují siderofágy, depozita železa (i v intersticiu a ve stěně drobných cév)
- Častá komplikace – ložiska nekróz se sekundárním infekčním zánětem

Klinický průběh :
- Vážný stav spojen s **dušností**, těžkým respiračním selháním, **kašlem** a **hemoptýzou**

15. Plicní edém

- = **nahromadění tekutiny** (tkáňového moku) v plicním intersticiu, odkud tekutina poměrně rychle přestupuje do alveolů
- Zdravá plíce dospělého člověka váží cca 300-400 g, v případě těžkého plicního edému až **1500 g** (vědět ke zkoušce !)

Mikroskopie :
- Alveoly vyplněné jemně granulovanou eozinofilní tekutinou, **mírně rozšířené plicní intersticium** a **překrvené kapiláry**
- Po opakovaných *hemodynamických* edémech (např. chronické levostranné srdeční selhání) nacházíme v alveolech **edémovou tekutinu**, *makrofágy*, *siderofágy* (tzv. **buňky srdečního selhávání** – resorbují unikající bílkoviny) a rozpadající se *erytrocyty*
- Navíc je přítomna **fibrotizace intersticia**
- Známky plicní hypertenze v žilním systému (muskulární hypertrofie)
- *Cytotoxický* edém – přítomny zánětlivé buňky (neutrofily), často i kapilární mikrotromby
- Při výzaném poškození alveolokapilární membrány uniká z cév velké množství vysokomolekulárních látek – zvláště fibrin – tzv. **hyalinní blanky**

Makroskopie :
- Plíce je těžká, zvětšená
- Vidíme **zpěněnou tekutinu**
- Popř. hyperémie (červená barva)

Rozdělení dle mechanismu vzniku :

Hemodynamický edém plic
- Zvýšení transsudačního tlaku v kapilárách a na venózním začátku plicních žil (venostáza)
- Nejčastější typ
- *Příčiny* :
    - Nejobvyklejší – **levostranné srdeční selhání**
    - Všechny stavy spojené se snížením systémového onkotického tlaku (např. nefrotický syndrom, urémie, popáleniny)
    - Zvláštní typ – **neurogenní edém** (tonus cév je patologicky ovlivněn centrálně, např. při traumatu mozku, intoxikace)

Cytotoxický edém plic
- Příčinou edému je **poškození stěny kapilár**
- *Příčiny* :
    - **Exogenní** – inhalace toxických látek, horký vzduch, traumatické zhmoždění parenchymu
    - **Endogenní** – šok, autoimunita, zánět

Klinické příznaky :
- **Dušnost**
    - Tekutina omezuje přestup dýchacích plynů
- **Kašel**
    - Dráždění dýchacích cest tekutinou a hlenem
    - Vykašlávání edémové tekutiny (narůžovělá – bílkoviny, erytrocyty, zpěněná)
- **Dýchací fenomény** (tzv. *asthma cardiale*)
    - Může být mylně léčeno jako onemocnění dýchacích cest

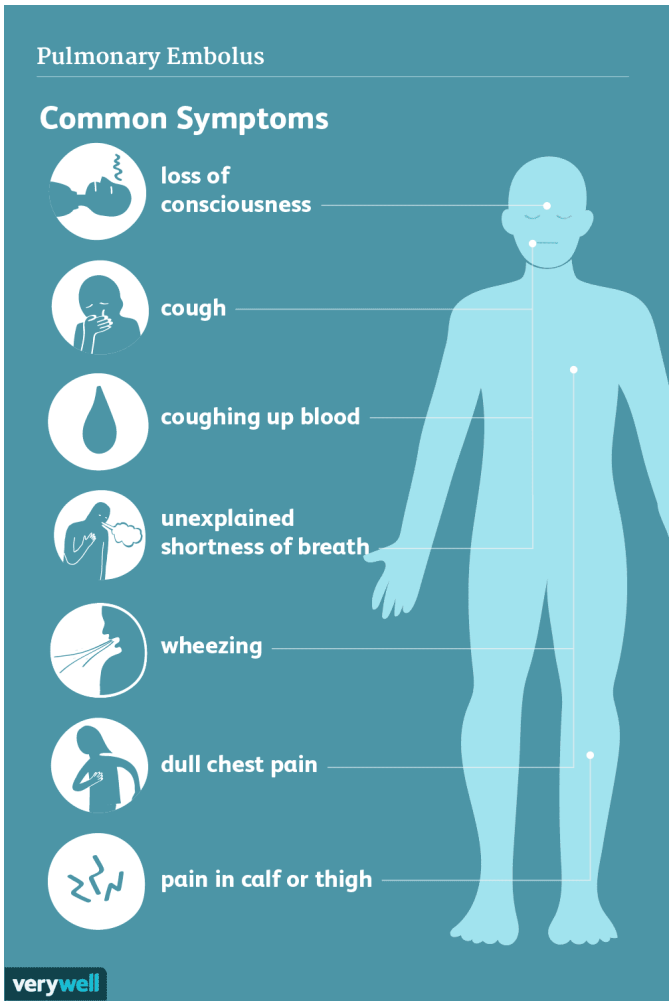
Komplikace :

- Resorpce plicního edému je rychlá, tekutina se **beze zbytku vstřebá**
- Obsahuje-li edémová tekutina větší množství bílkovin, je resorpce složitější
    - Reparační mechanismus – bílkovina je organizovaná granulační tkání, která posléze vyzrává ve vazivo
    - Následně dochází k fibrotizaci plicního parenchymu (tzv. **karnifikace plic**)
- Železo z rozpadlých erytrocytů zůstává ve formě pigmentu (hemosiderinu) v alveolárních makrofázích, pacienti vykašlávají **rezavé sputum** (*sputum croceum*)
- Neustále tlakově přetěžované drobné plicní cévy se adaptují – dochází k hypertrofii svaloviny, což vede k **plicní hypertenzi**
    - Na rozvoji se podílí i redukce plicního intersticia při progresi fibrózy
    - PH pak hemodynamicky zatěžuje pravostranné srdeční oddíly, dochází k dilataci a hypertrofii pravé komory (*cor pulmonale chronicum*)
    - V terminální fázi – až **pravostranné srdeční selhání**

16. Plicní embolie

- = zavlečení částic nebo materiálu krevním proudem ze systémových žil přes pravé srdce do větví *a. pulmonalis*

Rozdělení dle druhu embolizovaného materiálu (*vmetku*) :



Trombotická embolie
- **Krevní sraženina (trombus)** vzniká při *trombózách* nejčastěji **v žilách DK**, i v dolní duté žíle, žilách pánevních či HK
- Někdy dochází k infikování těchto trombů (**tromboflebitida**) a embolizací se pak infekce šíří do plic, kde mohou vznikat abscesy (tzv. ***periferní pyémie***)

Vzduchová embolie
- Vzduch se dostává do krevního oběhu při **poranění** krčních žil, **iatrogenně** při operacích či **punkci žil** (zvláště na krku)
- Komplikace potápění (kesonová nemoc, **nemoc z dekomprese**)

Tuková embolie
- Tukové kapénky se do krevního oběhu dostávají při **traumatech dlouhých kostí**, zhmoždění tukové tkáně v rámci polytraumatu a při popáleninách

Embolie **kostní dřeně**
- Fragmenty kostní dřeně se do krevního oběhu dostávají při **traumatech** kostí axiálního skeletu (zvláště při *resuscitaci*)

Embolie **plodové vody**
- Tekutina a epitelie plodu se do krevního oběhu matky dostávají při **porodních komplikacích**
- Často doprovázeno těžkým šokem

Embolizace **pevných těles**
- Pevná tělesa se dostávají do oběhu při **nitrožilních výkonech** (např. části katétrů, i.v. narkomani)

Nádorová embolie
- Embolizace různě velkých fragmentů nádoru při **prorůstání nádoru do cév** (např. hepatocelulární karcinom, karcinom ledviny – světlobuněčný prorůstá do *v. cava inf.*)
- *Rozdělení dle velikosti a rychlosti uzavřeného plicního řečiště:*

Masivní plicní embolie
- Náhlý **uzávěr velkých větví *a. pulmonalis*** nebo **přímo kmene *a. pulmonalis***
- Způsobuje rychlý a výrazný vzestup tlaku ve výtokovém traktu pravé komory
- Vedou k akutní *dilataci* pravé komory a jejímu selhání = ***cor pulmonale acutum***
- Princip (umět ke zkoušce!) : blokace -> zvýšení odporu -> cor pulmonale acutum (P srdce)
- Velmi často je spojena s náhlým **úmrtím** s minimální možností léčebné intervence

Submasivní plicní embolie
- Náhlý **uzávěr menších větví *a. pulmonalis***
- Klinicky spojen s rozvojem **akutní plicní hypertenze** a tlakovým **přetížením pravé komory**, která selhává
    - Dochází k rozšíření, dilataci komory i síně
    - V konečném důsledku – **trikuspidální insuficience**, nepřečerpaná krev se hromadí v systémových žilách (**venostáza**)

- Pacient je **dušný**, má **zvýšenou náplň krčních žil** a **edém** periferních tkání

Sukcesivní plicní embolie
- **Opakující se** méně významné či klinicky němé tromboembolie
- Vedou ke klinickému postižení ozn. **chronická tromboembolická nemoc**
- Jednotlivé ataky embolie *nemusí* pacient vnímat, mohou být ale doprovázeny *dušností*
- Postupný uzávěr větví *a. pulmonalis* však vede k redukci plicního řečiště a k rozvoji **plicní hypertenze** se zvyšujícími se tlakovými nároky na pravé srdce – rozvíjí se ***cor pulmonale chronicum***
- *Terapie*: prevence vzniku trombóz (antiagregační medikace), zavedení mechanické překážky do dolní duté žíly

Paradoxní embolie
- Velmi vzácný druh embolie
- Materiál (nejčastěji *tromboembolus*) se dostává ze žil velkého oběhu do tepen velkého oběhu, tj. vynechává plicní řečiště
- Možné pouze v rámci existence **pravolevých zkratů v srdci** (nejčastěji perzistující *foramen ovale*)

- *Hojení* embolie závisí na velikosti tromboembolu
  - **Malé** emboly – fibrinolýza (beze zbytku se rozpustí)
  - **Větší** emboly – organizace granulační tkáně, postupná resorpce a rekanalizace
  - Rekanalizace dosahuje výrazného stupně, takže v konečné fázi hojení zůstávají na intimě postižených cév pouze drobné vazivové struny či proužky = ***postembolické (vazivové) můstky***
    - Pozůstatek po plicní embolii, která se kompletně reorganizovala (průkaz prodělané plicní embolie)
  - Vzduchové a tukové embolie se postupně vstřebávají

Makroskopie :
- A. pulmonalis má bílou barvu – jakožto tepna elastického typu
  - Pozn.: ***Ateroskleróza*** v a. pulmonalis není tak významná jako v aortě
    - **Muskulární tepny** postižené aterosklerózou – dochází ke *zúžení* lumen (stenóza)
    - **Elastické tepny** – dochází k *dilataci* (ektázie)
- Tromboembolie
  - Trombus se časem vyvíjí – lze pozorovat makroskopicky
  - **Rudý trombus (tmavě)** – trombus čerstvý
  - **Bílý trombus** – starší, organizace (v místě zdroje/ v místě embolie)

OTÁZKA u zkoušky*: Co se stane s plícemi a srdcem při **masivní** plicní embolii (makroskopicky) ?*
- Plíce
  - **Uzavřené cévy** (tromby či jiný materiál) – větve *a. pulmonalis*/ samotný kmen *a. pulmonalis*
  - Žádný infarkt se při masivní plicní embolii nevyvíjí !!! (pouze u *submasivní* nebo *sukcesivní* plicní embolie)
  - Aby vznikl infarkt v plicích, musí být splněny 2 podmínky :
    - 1) embolizace
    - 2) chronické srdeční selhání levého srdce (zničení obojího cévního zásobení)
    - Hemoragický infarkt
- Srdce – ***cor pulmonale acutum***

17. Difúzní alveolární poškození

- **Syndrom akutní respirační tísně** (**ARDS** = *acute respirátory distress syndrome*) je velmi závažné onemocnění plicního parenchymu charakterizované **akutním** vznikem, těžkou **hypoxémií** a oboustrannými **infiltráty v plicích**
- Spolu s *difúzním alveolárním krvácením* (DAH – viz otázka č. 94) patří do skupiny tzv. **akutního plicního poškození (ALI)**
- Nejčastější příčinou ARDS je *šok* -> rozvoj **šokové plíce**

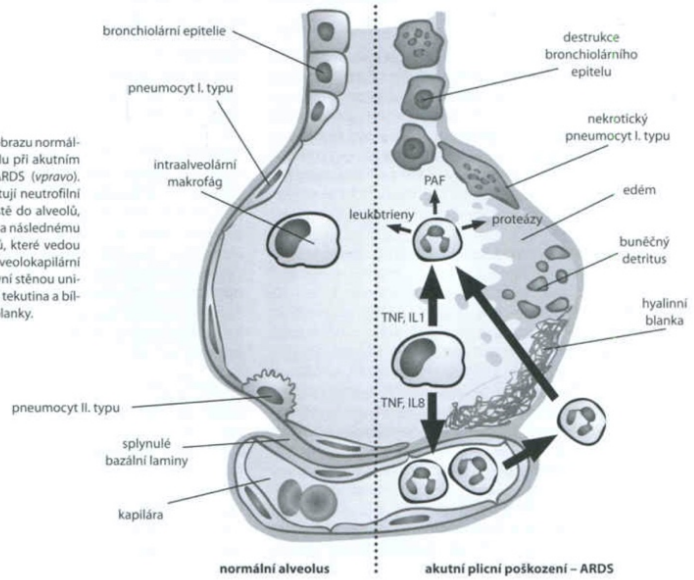
TERMINOLOGIE
- Syndrom **akutní respirační tísně (ARDS)** je klinický název, který v histologickém obraze odpovídá tzv. **difúznímu alveolárnímu poškození** (DAD = *diffuse alveolar damage*)
- Synonymum ARDS je také „**syndrom respirační tísně dospělých** (*adult respiratory distress syndrome*)“
- Obdobná je situace u nedonošených dětí – **IRDS** (*infant respiratory distress syndrome*)

Etiopatogeneze :
- Příčinou ARDS je **poškození plicního intersticia** ve velké části plicního parenchymu
- *Příčiny*
  - **Endogenní** – imunopatologické reakce při šokových stavech, vaskulitidy, systémové autoimunitní onemocnění
  - **Exogenní** – aspirace (žaludeční obsah, voda při topení), inhalace toxických a léčebných látek, infekce, trauma

- Začátek ARDS – tzv. **exsudativní fáze**
  - Dochází ke zvýšené exsudaci tekutiny, bílkovin a krevních elementů do alveolů
  - V alveolech se hromadí *hemoragická edémová tekutina*
  - Bílkovina se v alveolech kondenzuje ve formě tzv. **hyalinní blanky** (*syndrom hyalinních blanek*)
- Následuje tzv. **proliferativní fáze** (hojení)
  - Pokud pacient přežije časnou exsudativní fázi
  - Edémová tekutina se vstřebává, buněčné části a bílkoviny jsou odstraněny úklidovou reakcí
  - Po erytrocytech zůstávají v alveolech siderofágy
  - Fibrin je organizován granulační tkání a vazivem -> rozvíjí se **fibróza** intersticia s následnou **karnifikací plíce**
  - Reepitelizace alveolární výstelky – pneumocyty II typu
  - V peribronchiolární oblasti alveoly reepitelizuje respirační epitel původem z terminálního bronchiolu (metaplastický bronchiální či dlaždicový epitel) – *neschopnost výměny plynů* (tzv. ***bronchiolizace alveolů***)

Klinický průběh :

- Rozvíjí se těžká chronická **respirační insuficience**, těžká **plicní hypertenze** a ***cor pulmonale***
- Poškození plicní tkáň je náchylná vůči infekcím
- **Šoková plíce**
  - Součást všech šokových stavů
  - Přežití plně rozvinutého ARDS je spojeno s těžkou invaliditou – nutnost chronické umělé plicní ventilace, případně transplantace plic a srdce



Obr. 26-2. ARDS. Srovnání obrazu normálního alveolu (*vlevo*) a alveolu při akutním alveolárním poškození a ARDS (*vpravo*). Pod vlivem interleukinů putují neutrofilní granulocyty z cévního řečiště do alveolů, kde dochází k jejich aktivaci a následnému uvolnění celé řady působků, které vedou k buněčnému poškození alveolokapilární membrány. Poškozenou cévní stěnou uniká do alveolárního prostoru tekutina a bílkoviny, formují se hyalinní blanky.

98. + 99. Chronické obstrukční plicní choroby

- = souhrnný název pro skupinu onemocnění, které spojuje klinický obraz **ventilační obstrukce**
- Řadíme sem:
    - Plicní emfyzém – viz otázka č. 93
    - Chronická bronchitida
    - Bronchiální astma
    - (Bronchiektázie)
    - (Cystická fibróza)

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

- = společný klinický název pro ***emfyzém*** a ***chronickou bronchitidu***
- V klinice synonym – **chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc**
- U naprosté většiny nemocných s CHOPN (více než 70 %) jsou obě jednotky vyjádřeny společně (*chronická bronchitida + emfyzém*)
- CHOPN je spojena s chronickým **kuřáctvím**
- *Typičtí pacienti*:
    - Vyšší incidence je u **kuřáků, mužů**, v průmyslových oblastech a u lidí **starších 40 let**
    - Vyšší incidence u pacientů s **pozitivní rodinnou anamnézou**
    - V ČR nejčastější onemocnění DCD, 2. nejčastější příčina smrti na nemoci dýchacích cest (po maligních nádorech plic)

EMFYZÉM PLIC

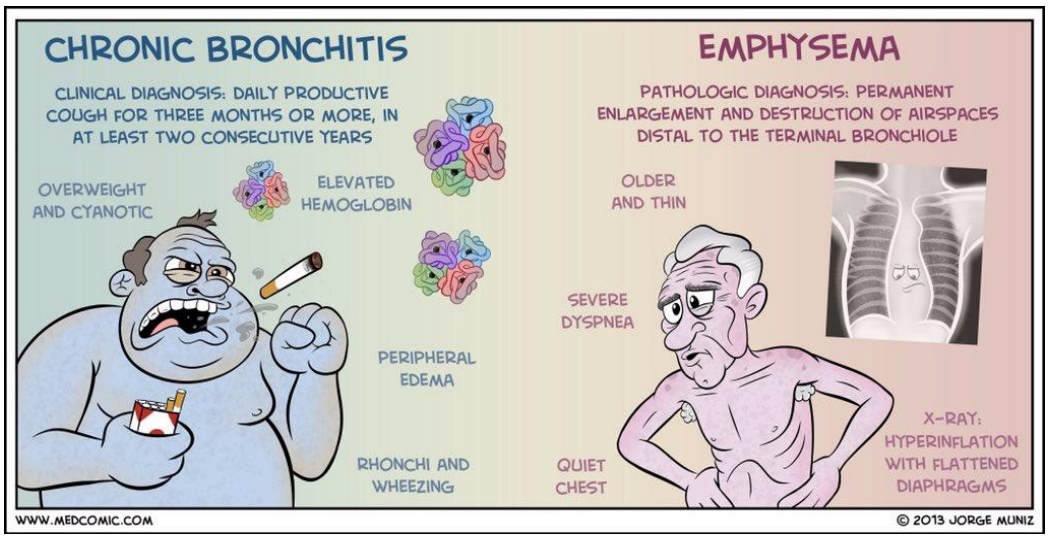
- viz otázka č. 93.

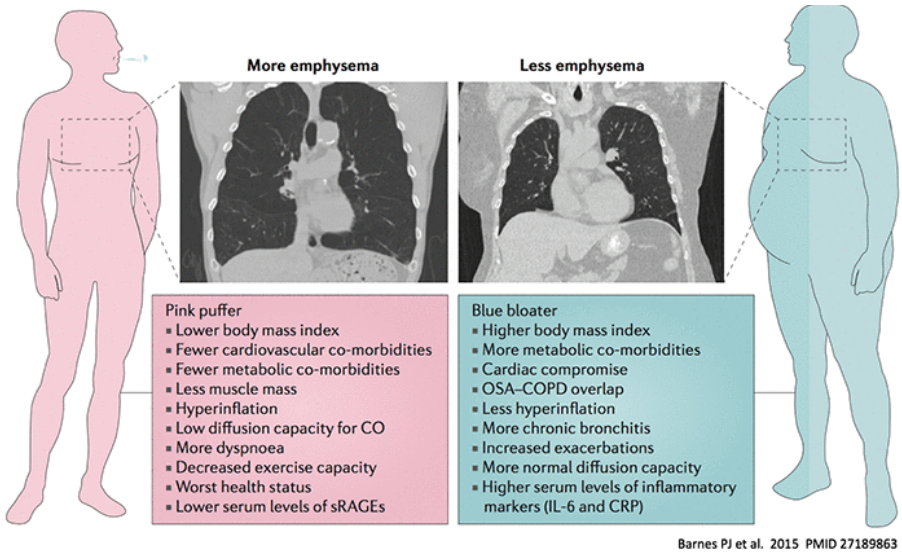
CHRONICKÁ BRONCHITIDA

- Klinicky definovaná jako **produktivní kašel bez zjevné příčiny** trvající minimálně *3 měsíce* ve *2* po sobě *následujících letech*
- *Etiopatogeneze*:
    - Nejvíce inhalační poškození DC – přes 90% pacientů jsou **kuřáci**
    - **Rizikové faktory**:
        - Znečištěné prostředí
        - Práce v prašném či toxickém prostředí
        - Pobyt v zakouřených prostorách
        - Opakované plicní infekty (hl. v dětském věku)
        - Vnímavost jedince (predispozice)

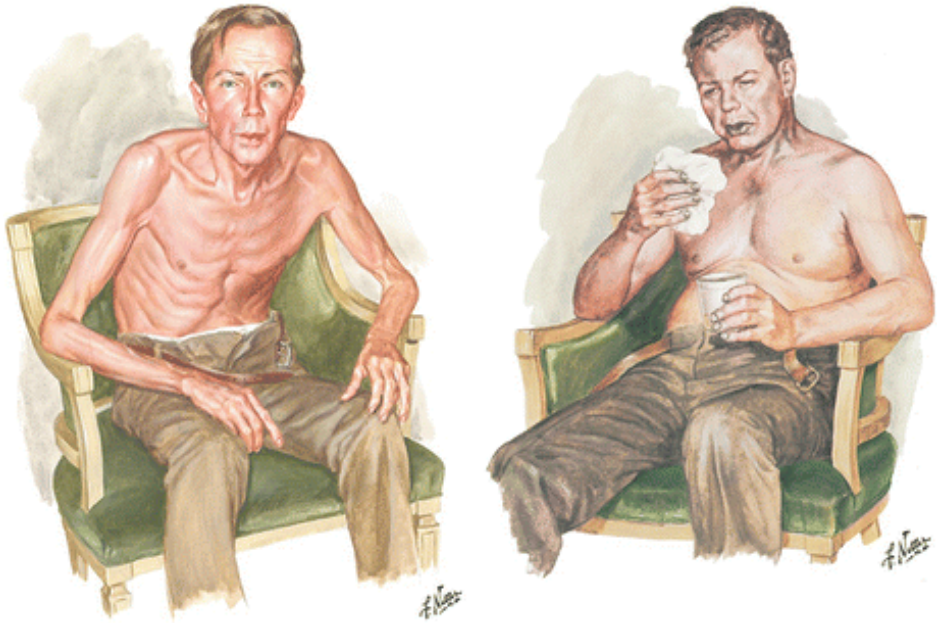
- *Morfologické změny:*
    - Hlavní změna **– zesílení stěny DC** a ztráta jejich elasticity
        - -> vede k výraznému *poklesu objemu vydechovaného vzduchu*
        - Zesílení je dáno hl**. hypertrofií svaloviny** a **zmnožením** bronchiálních **žlázek**
    - Hypertrofie s hyperplázie mucinózních žlázek je provázena **nadměrnou sekrecí hustého hlenu**, který se hromadí v lumen dýchacích cest -> je *příčinou produktivního kašle*
    - U části pacientů (hl. *kuřáků*) se objevuje **dlaždicová metaplázie** respiračního epitelu
    - V postižené sliznici lze stanovit tzv. ***Reidové index*** = poměr mezi šířkou vrstvy žlázek k celkové šířce subepiteliálního pojiva (prostor mezi BM respiračního epitelu a hranicí chrupavky)

- *Klinický průběh*:
    - **Produktivní kašel**
        - Typicky se střídají období zhoršení (často v zimě) a zlepšení
    - **Dušnost**
    - **Chronické *cor pulmonale***
    - Zvýšené **riziko plicních infekcí**
    - Pacient s pokročilou bronchitidou je kašlající, dušný a cyanotický = ***„blue bloater"***

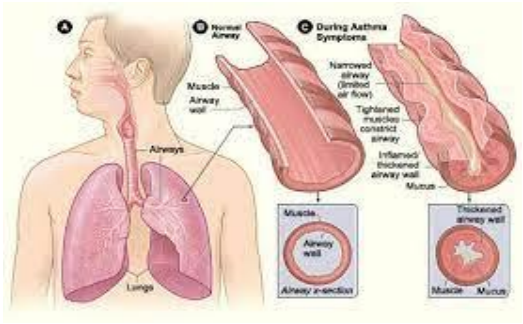




Barnes PJ et al. 2015 PMID 27189863



ASTHMA BRONCHIALE



- = **časově omezená** *obstrukční* ventilační porucha (***astmatický záchvat***) spojená s velmi rychlým nástupem projevů
  - V případě pominutí vyvolávající příčiny dochází k úpravě ventilačních parametrů
- Chronické zánětlivé onemocnění DC
- Pokud jsou záchvaty časté, protrahované nebo pokud astma nasedá již na preexistující poruchu DC (např. bronchitida), dochází **k remodelaci dýchacích cest** a obstrukční porucha se stává *stálou*
  - DC se stávají *hyperreaktivní*, *obturované* a mají omezenou průchodnost kvůli bronchokonstrikci, přítomnosti hlenových žlázek a zvýšené intenzitě zánětu

- *Typičtí pacienti*:
  - Prevalence v posledních letech je až dvojnásobná (zvláště **v dětském věku**)
    - V dětském věku je většinou přítomen **alergický eozinofilní zánět** (navozuje remodelaci DC)
  - Patří mezi jednu z *nejčastějších* chronických chorob
  - Může vzniknout **v kterémkoliv věku**
    - Čistě teoreticky nemůže vzniknout před 1. rokem – ještě nejsou vyvinuté hladké svaly bronchů, těžko považovatelné za chronické onemocnění, obdoba v tomto věku – *chronická bronchitida*

- *Etipatogeneze*:
  - Zánět DC, který je přítomen i tehdy, je-li onemocnění bez klinických projevů
  - V dětském věku – **alergický eozinofilní zánět**
  - Onemocnění je charakterizované **hypersenzitivou dýchacích cest** na různé stimuly
  - *Predispozice*:
    - Dědičnost (rodinná anamnéza)
    - Další projevy hypersenzitivy – alergeny (alergie, alergické rýmy, periferní eozinofilie)
    - *Podpůrné vlivy* – respirační infekce, imunodeficience, kouření
    - *Spouštěcí vlivy* – alergeny, infekce, škodliviny, tělesná či psychická zátež, prudké změny teploty, chlad

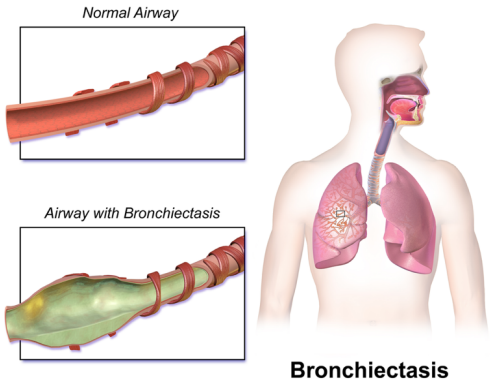
  - Podle typu spouštěče rozlišujeme astma:
    - ***Extrinsické*** *astma* – nejčastější alergeny (pyly, roztoči, prach, plísně, léky)
    - ***Intrinsické*** *astma* – mediátory produkované tělem (zvl. při stresu, v chladu, při rozrušení, během infekcí)
    - Spouštěč vyvolá aktivaci buněk zánětu s převahou mastocytů a eozinofilů -> uvolnění *mediátorů*
      - Mediátory vyvolají **bronchokonstrikci** se zvýšenou sekrecí hlenu, **zvýší se cévní permeabilita**, což vede k **edému** bronchu

- *Makroskopie*:
  - (Patolog vidí v případě úmrtí v přímé souvislosti s astmatickým záchvatem!)
  - Bronchy vyplněné hustým vazkým **hlenem**
  - Plicní tkáň **nekolabuje** (hyperinsuflace plicní tkáně)
  - Čerstvé epiteliální eroze s nevýrazným krvácením a **edém** stěny bronchů
  - Těžké stavy – ***akutní cor pulmonale***

- *Mikroskopie*:
  - Závisí na délce trvání onemocnění, modifikovaný léčbou
  - Neléčené *astma bronchiale*:
    - **Hypetrofie svaloviny** bronchů
    - **Edém** stromatu
    - **Hyperplázie mucinózních žlázek** a pohárkových buněk
    - V rámci zánětu často dochází k poškozování epitelu, po hojení opakovaných erozí dochází k **hyperplázii buněk epitelu**, někdy i k **dlaždicové metaplázii**
    - *Typické* pro astma v pokročilých stádiích – **zesílená bazální membrána** bronchiálního epitelu
    - V epitelu nacházíme zánětlivou infiltraci (v akutních stavech – eozinofily)
    - Z rozpadlých granul eozinofilů se v hlenu často najdou ***Charcot-Leydenovy krystaly*** (ostré jehličky)
    - Hlen se může spirálovitě kondenzovat = ***Curshmannovy spirály***

- *Klinický průběh*:
  - První projevy se mohou objevit v jakémkoliv věku, záleží na typu přecitlivělosti
  - Po expozici alergenu se rychle rozvíjí ***astmatický záchvat***
    - = náhle vzniklá **dušnost** spojená s **poslechovými fenomény** (stridor, pískoty, vrzoty)
    - Ztížené dýchání, *výdechová dušnost*
    - Někdy dominuje **kašel** (je výrazný na konci záchvatu) – vykašlávání *hlenu*
    - Typický je vznik v noci či po námaze
  - Prolongovaný těžký záchvat či rychle se opakující záchvaty = ***status asthmaticus*** – život ohrožující stav

BRONCHIEKTÁZIE



- = **ireverzibilní dilatace** stěny bronchu či bronchiolu
- *Etiopatogeneze*:
  - Příčinou je nejčastěji **zánětlivá destrukce stěny bronchu** s jeho následnou dilatací při insuflaci
  - Zánětlivá destrukce může být pouze *ložisková*, nebo může být *difúzní* s kompletním postižením celého bronchiálního stromu
  - U 50-80% případů **nelze prokázat příčinu**

Ložiskové bronchiektázie
- Vznikají distálně **za mechanickou překážkou** (tumor, cizí těleso, hlenová zátka)
- V DC se za uzávěrem hromadí **hlen**, který je často kolonizovaný mikroorganismy a *sekundární infekce* způsobí poškození stěny bronchu
- Dochází ke zvýšení tlaku v lumen bronchu, což způsobí **dilataci** zánětem poškozené stěny bronchu

Vícečetné či **difúzní** bronchiektázie
- Bývají často spojeny s jednorázově prodělanými **těžkými záněty DC** v dětství nebo **opakujícími se záněty DC**
  - Spíše virový původ (*adenoviry*), v minulosti černý kašel (*Bordetella pertusis*), TBC (*Mycobacterium t.*), spalničky (viry)
  - Opakující se záněty DC mohou být součástí systémových onemocnění - např. imunodeficience, CF, neurologická onemocnění – oslabení dýchacích pohybů a reflexů, opakované aspirace žaludečního obsahu (GERD), komplikace vrozených primárně plicních onemocnění – **ciliární dyskineze** (*Kartagenerův syndrom*)

Rozdělení podle tvaru:
- **Cylindrické** bronchiektázie – pravidelná rovnoměrná dilatace bronchu v celém průběhu
- **Vakovité** bronchiektázie – fokální dilatace bronchu
- **Varikózní** bronchiektázie – nepravidelně dilatované úseky se střídají s úseky normálními/ relativně stenotickými

Makroskopie:
- Výrazná **mukostáza**
- V okolí stěny bronchiektázie **fibrotizace** plicního parenchymu

Mikroskopie:
- Výrazný chronický zánět ve stěně spojený s fibrotizací, **dlaždicobuněčnou metaplázií** epitelu a s **hyperplázií mucinózních žlázek**
- V případě opakovaného zánětu může ve stěně chybět chrupavka i svalovina

Klinický průběh:
- Závisí na tíže postižení
- Většinou pacienti trpí **produktivním kašlem**
- Těžké postižení – **dušnost**, projevy zatížení pravého srdce (***cor pulmonale***)
- Riziko vzniku zánětů – **absces** či **bronchopneumonie**
  - Opakované hnisavé záněty mohou vést ke vzniku *AA amyloidózy* (sérový amyloid A – reaktant akutní fáze)

Komplikace:
- Dlaždicobuněčná metaplázie -> progredující dysplastické změny (při dlouhodobém chronickém zánětu), zvýšené riziko transformace do **dlaždicobuněčného karcinomu**
- Opakované **pneumonie**, hemoptýza
- ***Cor pulmonale***
- Plicní **abscesy** (vzácně)

Otázka č. 99

BRONCHOSTENÓZA

- = **zúžení průsvitu** průdušek
- Může být způsobena chronickým procesem ve stěně bronchů (např. nádor, cizí těleso, bronchospasmus, tlak zvenčí – např. útlak nádorem)
  - *Příčiny*:
    - **Tlak zvenčí** – chorobné útvary (např. nádory plic, srdce, aneuryzmata cév, změny jícnu)
    - **Zánět, nádory** průdušek
    - **Cizí tělesa** v průduškách

100. Emfyzém plic

- Viz otázka č. 93

101. Chronické intersticiální (restriktivní) plicní choroby

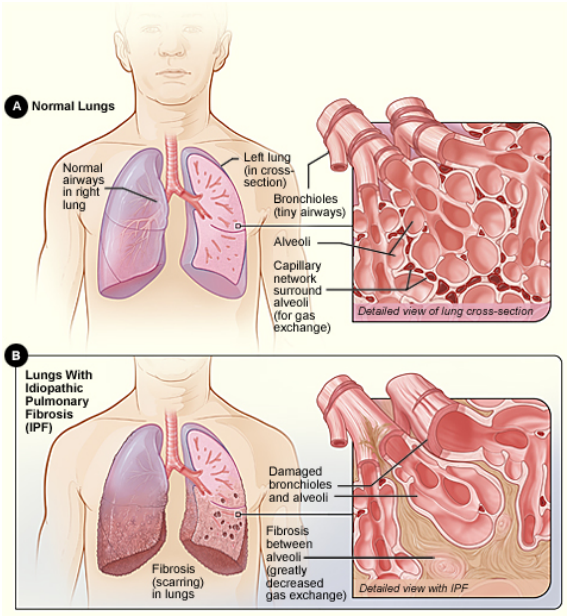
<u>Intersticiální fibrózy plicní</u>

- Patří mezi tzv. **restriktivní plicní nemoci** – dochází ke *snížení plicního objemu* a tím ke *snížení oxygenační* difúzní *kapacity* plic

1) Mnoho intersticiálních plicních onemocnění je charakterizováno **primárně chronickým zánětem** plicního parenchymu (chronické intersticiální pneumonie)
   - Reparací zánětu dochází k fibrotizaci intersticia
   - Nejdůležitější zástupci :
     - *Idiopatická plicní fibróza*
     - *Nespecifická intersticiální pneumonie*
     - *Chronická hypersenzitivní pneumonie*

2) Část intersticiálních plicních onemocnění může probíhat pod obrazem **akutní pneumonie**
   - Mají často opakované ataky či pomalou progresi
   - Dochází k postupné fibrotizaci
   - Do této skupiny patří :
     - *Hypersenzitivní pneumonie*
     - *Lymfocytární intersticiální pneumonie*
     - *Organizující se pneumonie*

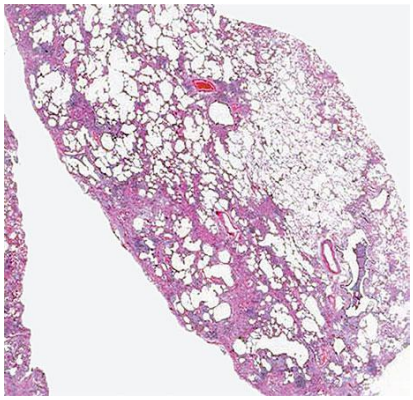
3) **Vzácné** intersticiální plicní nemoci (*plicní histiocytóza z Langerhansových buněk, lymfangioleiomyomatóza*)
4) Intersticiální pneumonie asociované s **kouřením** (*deskvamační intersticiální pneumonie, bronchiolitida respiračních bronchiolů*)



- *Klinické projevy* :
  - Progresivní **dušnost**
  - **Respirační insuficience**
  - *Cor pulmonale chronicum*

<u>IDIOPATICKÁ PLICNÍ FIBRÓZA (IPF)</u>

- Primárně **fibrotizující zánět** plicního intersticia
- Nejčastější a nejzávažnější *chronická intersticiální pneumonie*
- Vede k **destrukci plicního parenchymu** (terminální fibróza)
  - Není-li léčena transplantací, končí respirační insuficiencí a smrtí pacienta
- Typicky se vyskytuje **u starších lidí** (nejčastěji kolem **70 let**)
- *Etiopatogeneze* je neznáma, zřejmě je **multifaktoriální**
  - Imunologické, infekční, genetické faktory
  - Asociace s kouřením
  - Porucha epitelomezenchymální interakce
    - Vlivem porušené rovnováhy cytokinů dochází k nadměrné aktivaci makrofágů a neutrofilů
    - Degranulace pak vede k **poškození alveolokapilární membrány**
    - Dochází k *chronickému zánětu* – následkem je postupná **fibrotizace** s jizevnatou destrukcí plicního parenchymu



- Má charakteristický *histopatologický obraz* – <u>**běžná intersticiální pneumonie**</u> (**UIP** – *usual interstitial pneumonia*)
  - UIP <u>není specifický</u> pouze pro IPF (vyskytuje se např. u autoimunitních systémových onemocnění – revmatoidní artritida, lupus erythematodes, chronická hypersenzitivní pneumonie)
- Hlavním histopatologickým znakem je **ložisková intersticiální fibróza**
  - Střídají se oblasti nepostižené plicní tkáně s postiženými fibrózou – **jizevnatými úseky** (subpleurálně, paraseptálně)
  - Příznakem jsou tzv. **fibroblastické fokusy** – na rozhraní nepostiženého plicního parenchymu a jizvy

- Typicky pro tuto jednotku není přítomna výraznější zánětlivá infiltrace
- Postupná progrese vede k jizvení plicního parenchymu – remodelace, destrukce architektury (bronchiektázie, emfyzém)
  - V konečné fázi tvorba cystických prostor – obraz tzv. ***voštinovité plíce*** (včelí plástve)
- Nejdříve jsou postiženy zadní a dolní části plicních laloků – **kraniokaudální gradient** fibrotických změn (**voštinovitá přestavba**)

- Plicní parenchym je v terminálních fázích těžce fibrotizován
- Dochází k výrazné **restrikci funkčních částí plic**

- *Klinický průběh* :
  - Progresivní **dušnost**
  - Suchý **kašel**
  - Typický obraz **paličkovitých prstů** s nehty tvaru hodinového sklíčka
  - **Inspirační pískoty a vrzoty**
  - **Respirační insuficience**
  - Rozvoj ***cor pulmonale chronicum***
  - *Prognóza* je **velmi špatná** (jediná dlouhodobě perspektivní léčba je transplantace plic)

Tab. 26-2. Základní histopatologické znaky UIP/IPF a NSIP.

Běžná intersticiální pneumonie (UIP)	Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)
• **Ložiskové** („patchy") postižení parenchymu	• **Difúzní** postižení parenchymu
• Subpleurální/paraseptální predominance postižení	• Chronická zánětlivá lymfoplazmocelulární infiltrace
• Fibróza vede k poruše architektoniky plicního parenchymu (obraz tzv. voštinovité plíce)	• Relativní zachování architektoniky plicního parenchymu

NESPECIFICKÁ INTERSTICIÁLNÍ PNEUMONIE (NSIP)

- *Zánětlivé onemocnění* plicního intersticia asociované buď s idiopatickým postižením plicního parenchymu nebo s postižením plic v rámci systémových autoimunitních onemocnění
- Je charakterizovaná **difúzním** *chronickým* převážně **lymfocytárním zánětem** plicního intersticia
  - Zánětem postižená tkáň postupně **fibrotizuje**
  - Podle zastoupení zánětlivé infiltrace a fibrotizace se rozlišuje *buněčná* a *fibrotická fáze*
- V pokročilých fázích je přítomna **retikulární fibrotizace**
- Klinicky i při použití zobrazovacích metod není možné jednotlivá intersticiální onemocnění od sebe spolehlivě rozlišit
- *Klinický průběh* :
  - **Dušnost**
  - **Kašel**
  - Charakteristický CT obraz – bilaterální postižení, obraz tzv. **opacit mléčného skla** (jemné zastření plicní tkáně)
  - *Prognóza* je mnohem příznivější než u IPF

HYPERSENZITIVNÍ PNEUMONIE (HP)

- = **extrinsická alergická alveolitida (EAA)**
- Intersticiální zánětlivé postižení plic asociované s **expozicí nejrůznějším agens** způsobujících **alergickou reakci**
  - Zánět vyvolaný *alergenem*, který se do plic dostává inhalační cestou
  - Kombinace **hypersenzitivního zánětu III. typu** (sdruženého s imunukomplexy) a **IV. typu** (zprostředkovaného buňkami)
    - Senzibilizujícím agens jsou často plísňové mikroorganismy (plísně) – tzv. ***farmářská plíce***
    - Často antigeny domácích mazlíčků – tzv. ***papouščí plíce***

- **Akutní** (tzv. floridní) fáze
  - Charakterizovaná přítomností neutrofilů a eozinofilů v alveolech a respiračních bronchiolech, v intersticiálním prostoru
- **Chronická** fáze
  - Aktivované makrofágy v blízkosti bronchiolů, drobné histiocytární granulomy bez centrální nekrózy (jsou v okolí bronchiolů i v intersticiu alveolů)
  - Vždy je přítomna **lymfocytární zánětlivá infiltrace** bronchiolů (bronchiolitida)
  - Poškozená tkáň **fibrotizuje** a v terminální fázi vzniká ***obraz UIP***

- *Klinický průběh* :
  - **Dušnost, kašel, horečka** po expozici alergenu

ORGANIZUJÍCÍ SE PNEUMONIE (OP)

- Nespecifické postižení plicního parenchymu, kterým plicní **tkáň uniformně reaguje na různé druhy poškození bez ohledu na vyvolávající agens**
- Zánětlivá reakce vzniká nejčastěji na výraznější poškození plicní tkáně infekcí, po inhalaci toxického materiálu, působením léků, růstem nádoru, při systémových onemocněních (autoimunity, imunodeficience, endokrinopatie, urémie)
- OP může být i idiopatická = ***kryptogenní organizující se pneumonie***
- *Mikroskopie* :
  - Proliferace organizující se granulační tkáně a řídkého kolagenního vaziva prostoupeného smíšenou zánětlivou infiltrací
  - Granulační tkáň vyplňuje alveolární prostory a terminální bronchioly = **obliterující bronchiolitida**
  - Granulační tkáň vyplňující celý alveolus s propagací do bronchiolu má polypovitý, laločnatý tvar = **Massonův polyp**
  - Postupně dochází ke snižování zánětlivé infiltrace, granulační tkáň se vyhojí **bez výraznějšího poškození plicního parenchymu**
    - Nikdy nedochází ke kompletní destrukci architektoniky plicní tkáně s tvorbou voštiny jako u UIP

- *Klinický průběh* :
    - *Akutní* charakter – **horečka, kašel, dušnost**
    - Na CT – opacity mléčného skla disperzně v obou plicích

LYMFOIDNÍ INTERSTICIÁLNÍ PNEUMONIE (LIP)

- *Vzácné* onemocnění spojené s výraznou **chronickou zánětlivou infiltrací plicního intesticia**
- Často součástí projevů při **systémových autoimunitních onemocněních** (nejvíce u *Sjögrenova syndromu*), i u HIV infekce
- Úzce asociovaná s **hematologickými malignitami** (vždy je třeba vyloučit primární plicní MALT lymfom!)
- Někdy dochází k výrazné **hyperplázii lymfoidní tkáně** – tvoří lymfoidní folikuly v okolí bronchiolů a bronchů (**folikulární bronchiolitida**), také v plicním intersticiu
- *Klinický průběh* :
    - **Kašel, progresivní dušnost**
    - Rizikový stav pro rozvoj **MALT lymfomu**
        - Rozvinuté fáze LIP je velmi obtížné morfologicky odlišit od lymfomu (u MALT lymfomu monoklonální populace lymfocytů)

INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ NEMOCI ASOCIOVANÉ S KOUŘENÍM

- Patří sem :
    - **Deskvamativní intersticiální pneumonie (DIP)**
    - **Bronchiolitida respiračních bronchiolů (RB)**
- Dochází k akumulaci tzv. ***kuřáckých makrofágů*** (makrofágy se špinavě hnědým pigmentem v cytoplazmě)
    - **RB** má diskrétní obraz – makrofágy v lumen respiračního bronchiolu, v malé míře v alveolárních prostorech a v intersticiu
    - **DIP** – výrazný nález kuřáckých makrofágů – alveoly jsou téměř kompletně vyplněny makrofágy, místy může docházet ke ztluštění interalveolárních sept
- *Klinický průběh* :
    - Relativně významná symptomatologie – **kašel, dušnost**
    - Prognóza je *velmi dobrá* v případě ukončení kouření
    - **DIP** – klinické symptomy jsou těžší (*dušnost*), CT obraz opacit mléčného skla

PLICNÍ HISTIOCYTÓZA Z LANGERHANOSVÝCH BUNĚK (PLCH)

- *Vzácná* intersticiální onemocnění, často **současně** probíhá **s jiným intersticiálním onemocněními** (zvláště u **kuřáků**)
- Postihuje většinou **mladší dospělé kuřáky**
- Limitovaná výhradně na **plicní parenchym**
- Lengerhansovy buňky jsou výrazně zmnožené, nemají maligní potenciál
- Při progresi zánětu dochází k fibrotizaci a jizvení a následné tvorbě cystických dutin
- *Klinický průběh* :
    - Neproduktivní **kašel, dušnost**
    - Recidivující **pneumothoraxy** (při ruptuře subpleurálně lokalizovaných dutin)
    - Většina pacientů má *dobrou prognózu*
        - Pokud přestanou kouřit, mohou se uzdravit *ad integrum*
    - Pokud není onemocnění léčeno, progreduje do chronické formy a může skončit **difúzní fibrózou** až s obrazem ***voštinovité plíce***, která vede až k **respiračnímu selhání** a **smrti** pacienta

LYMFANGIOLEIOMYOMATÓZA (LAM)

- *Velmi vzácné* plicní onemocnění
- Vyskytuje se prakticky jen u **žen**
- Cystická transformace plicního parenchymu při abnormální proliferaci hladkosvalových buněk v plicích
- Etiologie je *neznámá*
    - LAM patří do skupiny **komplexu tuberózní sklerózy** a spadá do spektra **nádorů z tzv. pericytů**
- *Makroskopie* :
    - Plíce jsou výrazně zvětšené s extenzivní cystickou transformací připomínající emfyzém
    - Postižení bývá i přímo ve stěně cév (mikroskopické hemoragie)
- Klinický průběh :
    - Progresivní **dušnost, suchý kašel**
    - **Hemoptýza**
    - Spontánní **pneumothorax** (prasknutím cyst)
    - Může přejít do chronického **respiračního selhání**, které může vést až ke **smrti**

102. Granulomatózní záněty plic

- Onemocnění, která se projevují **postižením plicního parenchymu *specifickým*** typem **zánětu** s tvorbou ***granulomů***
- Patří sem
    - *Sarkoidóza plic*
    - *Granulomatózy asociované s vaskulitidami*

Sarkoidóza plic

- Systémový neinfekční granulomatózní zánět **neznámé etiologie**
- Při sarkoidóze jsou postiženy zejména **plíce** a **lymfatické uzliny v mediastinu**
- Vyskytuje se po celém světě, postihuje **obě pohlaví**, nejčastěji **mladé dospělé** (30 – 50 let)

Etiopatogeneze

- Zatím **není úplně jasná**, jedná se o **přehnanou odpověď T lymfocytů** na exogenní nebo endogenní antigeny
- Zánětlivé buňky se akumulují v postižených orgánech → sekrece lymfokinů → aktivace makrofágů a vznik **granulomů**
- Imunitní odpověď zahrnuje i nespecifickou polyklonální aktivaci B lymfocytů → hyperglobulinémie (diagnostický marker aktivní sarkoidózy)

Patologie

- Charakteristická přítomnost **sarkoidních epiteloidních granulomů** bez nekrotizace v perilymfatické lokalizaci (v okolí bronchovaskulárních svazků, septálně a subpleurálně)
    - Granulom je tvořen epiteloidně transformovanými histiocyty a obrovskými *vícejadernými buňkami Langhansova typu* (v cytoplazmě mají asteroidní inkluze)
        - Tyto granulomy ale **nejsou specifické pro sarkoidózu**, vyskytují se i u jiných procesů
- 2 fáze sarkoidózy
    - ***Granulomatózní fáze*** - granulomy prostoupen lymfoidní zánětlivou celulizací, následuje jizvení hyalinně transformovaným kolagenním pojivem
    - ***Fibrotická fáze*** - fibróza nejprve na periferii, poté se projizví celý uzel
- Neměla by být přítomna nekróza, pokud je, myslíme na změny způsobené *sekundární infekcí*
- V pozdních stádiích se může objevit **intersticiální fibróza** parenchymu a může dojít k **voštinovité transformaci** (neodlišitelné od idiopatické plicní fibrózy)

Klinický průběh a komplikace

- Akutní sarkoidóza
    - *Náhlý* nástup příznaků (*únava, slabost, subfebrilie, hubnutí, kašel*...), může dojít ke spontánní remisi, ale často progreduje do chronicity
- Chronická sarkoidóza
    - Výrazná **hilová lymfadenopatie**, postižení dalších orgánů (játra, slezina...)
- V séru nacházíme **vysoké hladiny ACE**, **zvýšenou hladinu kalcia v krvi** a **moči** při normální hladině **parathormonu** (aktivované histiocyty produkují hydroxylovanou formu vitaminu D)
- Prognóza je příznivá

Granulomatózy asociované s vaskulitidami

- Řada systémových onemocnění pojiva postihuje plicní parenchym ve formě *vaskulitidy*
- Některé vaskulitidy mohou být spojeny s tvorbou **granulomatózních formací** v plicním parenchymu (*granulomatóza s polyangiitidou, eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou, mikroskopická polyangiitida* a *nekrotizující sarkoidní granulomatóza*)

Etiopatogeneze

- **Autoimunitní** onemocnění, typická přítomnost **ANCA protilátek**
    - 2 hlavní imunofluorescenční typy → **cytoplazmatický (c-ANCA)** a **perinukleární (p-ANCA)**
        - **c-ANCA** u 85 % pacientů s aktivní generalizovanou *granulomatózou s polyangiitidou*
        - **p-ANCA** přítomny u *idiopatické nekrotizující glomerulonefritidy, polyarteriitidy*

Granulomatóza s polyangiitidou (ANCA asociovaná granulomatóza s vaskulitidou)

- **Systémové autoimunitní** onemocnění postihující zejména **plíce, ledviny a HCD** (může postihovat i oči, klouby, kůži a periferní nervy)
- *Patologie*
    - Nekrotizující **granulomy** v plicním parenchymu s vaskulitidou
    - Postihuje obě plíce **vícečetnými uzly** různého průměru, často s centrální tkáňovou nekrózou
        - Nekróza mívá **fibrinoidně nekrotizující charakter**
    - V okolí nekrózy je hustá smíšená zánětlivá infiltrace (lymfocyty, plazmocyty, neutrofily a eosinofily), v granulomech jsou *epiteloidní buňky* a *obrovské mnohojaderné buňky*

- Postihuje především arterioly, můžeme se setkat i se zánětem žil a kapilár

- *Klinický průběh a komplikace*
  - **Kašel, dušnost, hemoptýza, pleuritida**
  - Vážnou *komplikací* je **krvácení**, které může způsobit *akutní respirační selhání*

Eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

- **Systémové autoimunitní onemocnění**, postihuje zejména **plíce**, sdružené s **hypereosinofilními stavy**
- *Patologie*
  - Plíce jeví postižení ve formě **astmatické bronchitidy** a **bronchiolitidy**
  - Ve stěně i lumen bronchů je výrazná přítomnost **eosinofilních granulocytů**
  - **Eosinofilní pneumonie** - kumulace eosinofilů v alveolárních septech a alveolech
  - Charakteristická vaskulitida s nekrózou parenchymu, eosinofilní abscesy, granulomatózní zánět (aktivované makrofágy, mnohojaderné buňky a lymfocyty) v okolí bronchů a cév

- *Klinický průběh a komplikace*
  - Projevy **hypereosinofilie** (**alergická rýma a záchvaty, průjmy**) a **vaskulitidy** (**purpura**)
  - Častá kardiovaskulární manifestace – **perikarditida, hypertenze** a **srdeční selhání**

Nekrotizující sarkoidní granulomatóza

- Neobvyklé onemocnění charakterizované **splývajícími nodulárními sarkoidními granulomy s centrální nekrózou**
- **Nejedná se o systémové onemocnění**, ale o izolované onemocnění plicního parenchymu
- Nekrotizující granulomy s četnými obrovskými mnohojadernými buňkami jsou prostoupené smíšenou zánětlivou celulizací (hlavně lymfoplazmocytární)
- *Klinický průběh a komplikace*
  - Většina pacientů **asymptomaticky**, na plicním CT objemné dobře ohraničené noduly
  - Léčba imunosupresivní (kortikosteroidy), velmi dobrá prognóza

103. Pneumokoniózy

- = plicní onemocnění, která jsou způsobena **inhalací minerálních prachů**
- K expozici většinou dochází v rámci pracovního prostředí = ***nemoci z povolání***
- Některé vdechované částice se pouze akumulují v plicích (baryum, železo), aniž by způsobovaly funkční změny
  - Existují ale takové, které způsobují závažná plicní onemocnění
- Základním faktorem rozvoje symptomatické pneumokoniózy je schopnost **aktivovat fibroprodukci** (křemičitý prach, azbest)
  - Uhelný prach či železité soli – minimálně fibrogenní
- Plicní léze vzniklá na podkladě inhalace anorganických prachů závisí na dávce vdechnutého materiálu a délce expozice
- Nejrizikovější jsou částice, které se dostávají do periferních zón dýchacích cest (tzn. do nejmenších bronchiolů a alveolů)
  - Částice > 10 μm – bronchy, bronchioly – jsou odstraněny přirozenou cestou
  - Částice < 5 μm – alveoly – částečně fagocytovány alveolárními makrofágy -> do bronchiálního stromu -> vykašlání/ spolknutí
    - Mohou se dostat do plicního intersticia -> do lymfatických cév

Silikóza

- = onemocnění způsobené vdechnutím krystalů **oxidu křemičitého**
- U mnoha povolání (hl. *horníci*)
- Po inhalaci jsou silikotické částice fagocytovány alveolárními makrofágy, nejsou však rozloženy
  - Mají tendenci interagovat s fosfolipidy a působit poškození buněčných membrán s rozpadem makrofágů
  - Rozpadlý makrofág uvolňuje do okolí **silikotické krystaly** a **profibrogenní působky** (aktivují lokální zánětlivou odpověď)
  - Silikotické krystaly se následně dostávají do okolí, jsou opět fagocytovány makrofágy – znásobení

- **Nodulární silikóza**
  - Nejčastější forma silikózy
  - Vyskytuje se u lidí s dlouhodobou expozicí silikotickému materiálu
  - Přítomnost drobných **silikotických uzlů**
  - Hilové mediastinální lymfatické uzliny jsou zvětšené, často kalcifikované
- **Progresivní masivní fibróza**
  - Charakterizovaná **objemnými formacemi** jizevnatých **uzlů**
  - V centru se objevuje i tzv. *hyalinní nekrotizace* (degenerativní změna kolagenu), někdy i kavitace
  - Kolem uzlů bývá zřetelný pericikatrikózní emfyzém
- **Akutní silikóza**
  - Vzácná forma
  - Vzniká po masivní expozici křemičitými krystaly v krátkém časovém úseku

- Alveoly jsou materiálem zcela vyplněné
- Onemocnění rychle progreduje, dochází k **těžké difúzní plicní fibróze** + *cor pulmonale chronicum*

3 stádia silikózy :
1) **Difúzní retikulární fibróza** – většinou asymptomatická
2) **Silikotické uzlíky**
3) **Kompaktní fibróza** – splývání uzlíků, fibrotizace až kardiogenní selhání

Klinický průběh:
- **Asymptomatický** průběh
- **Dušnost**
- Závažnější symptomy – těžká **dušnost**, ***cor pulmonale chronicum***
- Pacienti jsou vnímavější vůči tuberkulóze
- Silikóza nemá kancerogenní potenciál

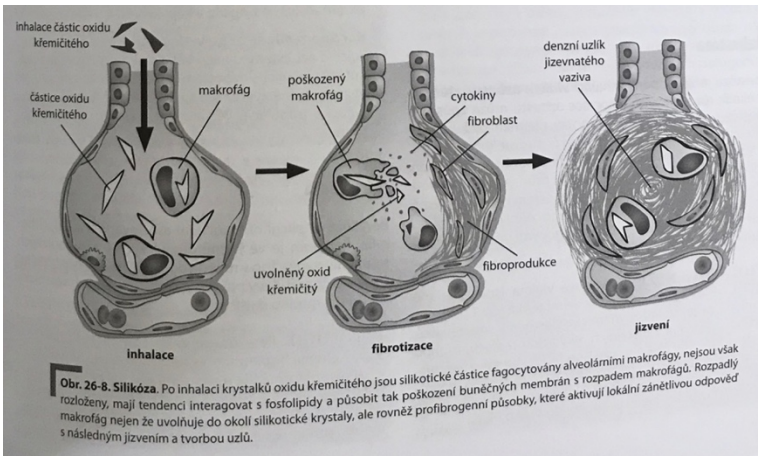
<u>Uhlokopová pneumokonióza</u>
- Zaprášení plic uhlíkem, který se do plic dostává nejčastěji ve formě **uhelného prachu**
  - Skládá se z amorfního uhlíku a variabilního množství silikotických krystalů
- Uhelný prach je součástí i vzdušného znečištění ve velkých městech (**antrakóza**)

- **Prostá** forma
  - Nacházíme pouze subpleurálně tmavé skrvny či drobné tužší parenchymatózní noduly s depozity uhelného prachu
- **Komplikovaná** forma
  - Objemnější noduly
  - Může být příčinou *respiračního selhání*
- **Kaplanův syndrom**
  - Postižení plic v rámci revmatoidní artritidy v terénu uhlokopské pneumokoniózy
  - V současné době komplikace plicního revmatického uzlu s jakoukoliv pneumokoniózou

<u>Azbestóza</u>
- Způsobena inhalací vláken **azbestu**
- Expozice azbestu může způsobit *azbestózu, benigní pleurální výpotky, pleurální plaky, difúzní pleurální fibrózu, plicní karcinom* či *mezoteliom pleury*
- V dnešní době přísná opatření při práci s azbestem
- K projevům onemocnění dochází až po desetiletích od expozice (dlouho **asymptomatické**)
- **Azbestová vlákna** většinou zůstávají v distálních DC, mohou se dostat do alveolů, kde jsou fagocytovány makrofágy
  - Aktivovaný makrofág může uvolňovat profibrogenní produkty do svého okolí
- Azbestóza je charakterizovaná bilaterálními difúzními plicními intersticiálními depozity vaziva s přítomností **azbestových tělísek**
  - V okolí drobných tenkých azbestových vláken se nachází na železo bohatý proteinový plášť = **feruginózní tělíska**
  - Azbestová tělíska lze najít v bronchiální stěně či v alveolárních prostorech, často obklopená alveolárními makrofágy
- Azbestóza je podmíněna difúzní intersticiální fibrózou plic

- **Benigní pleurální výpotek**
  - Asociován s inhalací azbestu
  - Diagnóza spočívá v anamnéze expozice azbestu, nálezu pleurálního výpotku a chybění dalších onemocnění, která by mohla výpotek vysvětlit
- **Pleurální plaka**
  - Objevuje se na pleuře 10-20 let po expozici azbestu
  - Pleurální plaka je bílá, měkký nodulární povrch
  - Někdy je plaka sekundárně kalcifikovaná
- **Mezoteliom**
  - Vysoce agresivní maligní tumor přímo asociován s expozicí azbestu
  - Vyskytuje se převážně na pleuře
- **Karcinom plic**
  - Může se vyskytnout i u nekuřáků pracujících s azbestem
  - Větší riziko mají **kuřáci** pracující s azbestem
  - Většinou se jedná o *adenokarcinom*

<u>Berylióza</u>
- Onemocnění plic asociované s inhalací **beryllia**
  - V mnoha odvětvích průmyslu – počítačový, automobilový průmysl, elektrárenství, zdravotnický průmysl



Obr. 26-8. Silikóza. Po inhalaci krystalků oxidu křemičitého jsou silikotické částice fagocytovány alveolárními makrofágy, nejsou však rozloženy, mají tendenci interagovat s fosfolipidy a působit tak poškození buněčných membrán s rozpadem makrofágů. Rozpadlý makrofág nejen že uvolňuje do okolí silikotické krystaly, ale rovněž profibrogenní působky, které aktivují lokální zánětlivou odpověď s následným jizvením a tvorbou uzlů.

- **Akutní** forma
  - Postižení plic několik dní po inhalaci beryllia
  - Podstatou je *difúzní alveolární poškození* (ARDS/DAD)
  - Může progredovat do chronické formy
- **Chronická** forma
  - Odstup od expozice beryliem je malý
  - Beryllium má schopnost indukovat hypersenzitivní reakci
  - Léze v plicích – epiteloidní granuly bez centrální nekrotizace

104. Infekční záněty plic

- Infekční pneumonie je velmi častou příčinou mortality i morbidity
- Pneumonie jsou jedním z nejčastějších infekčních onemocnění (1. místo, 2. místo – močové infekce), které postihují **všechny věkové kategorie**
  - Ohroženi jsou převážně **starší polymorbidní pacienti**, **malé děti** a **imunosuprimovaní** pacienti
- Dřívější dělení – *lobární pneumonie* a *bronchopneumonie*
  - V současné době se užívá pouze pojem ***pneumonie***
  - **Lobární pneumonie** – fibrinózní zánět, postihuje lalok plíce
    - V minulosti - pneumokoková komunitní infekce, postihující malé děti a starší jedince, často smrtelná
  - **Bronchopneumonie** – hnisavý zánět, disperzně rozptýlená ložiska

- Pneumonie rozlišujeme dle vyvolávajícího agens na virové, bakteriální, mykotické a velmi vzácné parazitární
  - Nejčastějším etiopatogenickým agens jsou **bakterie**

BAKTERIÁLNÍ PNEUMONIE

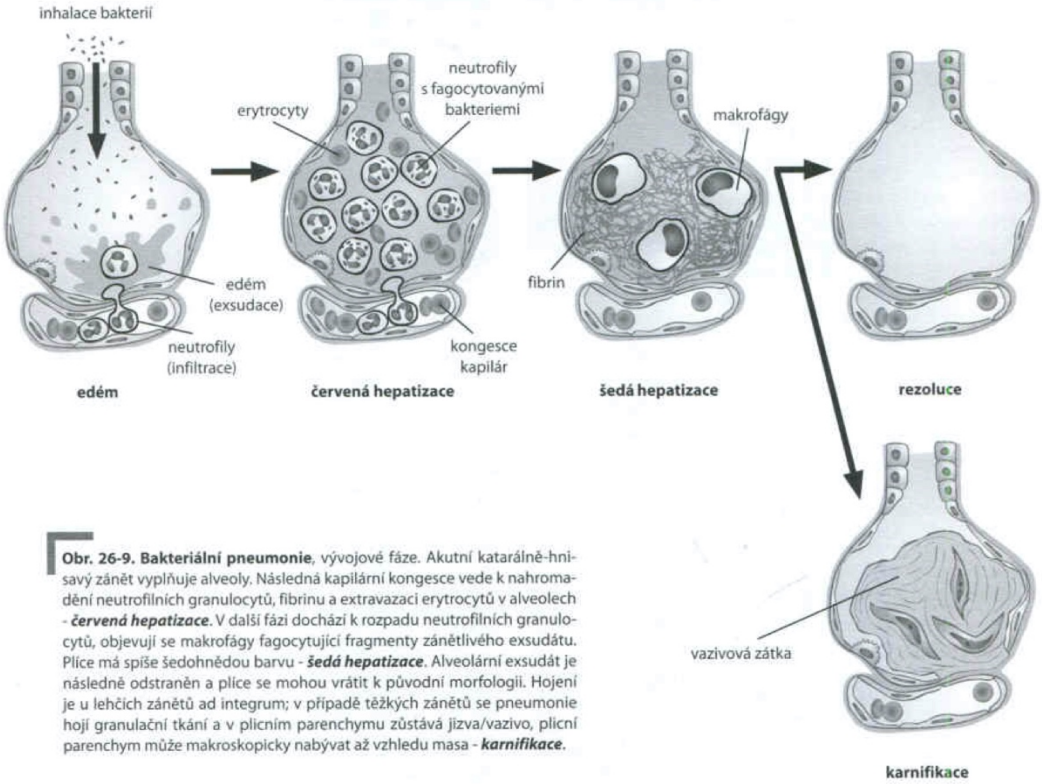
- Cesty infekce:
  - Většina bakterií způsobující pneumonie jsou **součástí** fyziologické mikrobioty **orofaryngu** či **nazofaryngu**, dostávají se do alveolů *aspirací*
    - Predisponujícím faktorem je **snížení obranyschopnosti** předchozí (zejm. virovou) infekcí
      (dále např. chronické bronchitidy, změněné anatomické poměry plicního parenchymu – cysty, bronchiektázie, tumor, fibrotizace apod., chronický nikotismus, alkoholismus, malnutrice, nekompenzovaný DM)
    - U hospitalizovaných imunosuprimovaných pacientů může dojít ke změnám mikroflóry orofaryngu
  - **Inhalace** mikroorganismu **z okolí**
  - **Hematogenní diseminace** z jiného místa infekce
  - **Přechod** bakterie **z okolních struktur** (vzácně)

3 základní formy pneumonií:

1) **Komunitní** pneumonie
   - U pacientů **nehospitalizovaných**, kteří jsou většinou **zdraví**, bez prokázaného imunodeficitu
   - Nahrazuje dřívější *lobární pneumonii* (průběh je ale méně kritický)

2) **Nozokomiální** pneumonie
   - Vyvíjí se u **hospitalizovaných pacientů** (v přímé souvislosti s hospitalizací)
   - Riziko nákazy zvyšuje dlouhodobý pobyt na lůžku, umělá plicní ventilace, komorbidity a imunosuprese
   - Původci jsou často atypické mikroorganismy, často **multirezistentní**
     - ESKAPE
       - E = *E. coli*
       - S = *Staphylococcus aureus* (VRSA, MRSA)
       - K = *Klebsiella pneumoniae*
       - A = *Pseudomonas aeruginosa*
       - P = *Proteus spp.*
       - E = VRE (*enterococcus*)
   - Časté jsou i smíšené infekce

3) **Oportunní** pneumonie
   - Postihují především **imunodeficientní pacienty**
   - Častý je **atypický klinický obraz** (klinické příznaky jsou mírné oproti nálezu na plicích při zobrazovacích metodách)
   - Původci jsou různí (často součást fyziologické mikrobioty), často smíšené infekce



Obr. 26-9. Bakteriální pneumonie, vývojové fáze. Akutní katarálně-hnisavý zánět vyplňuje alveoly. Následná kapilární kongesce vede k nahromadění neutrofilních granulocytů, fibrinu a extravazaci erytrocytů v alveolech - ***červená hepatizace***. V další fázi dochází k rozpadu neutrofilních granulocytů, objevují se makrofágy fagocytující fragmenty zánětlivého exsudátu. Plíce má spíše šedohnědou barvu - ***šedá hepatizace***. Alveolární exsudát je následně odstraněn a plíce se mohou vrátit k původní morfologii. Hojení je u lehčích zánětů ad integrum; v případě těžkých zánětů se pneumonie hojí granulační tkání a v plicním parenchymu zůstává jizva/vazivo, plicní parenchym může makroskopicky nabývat až vzhledu masa - ***karnifikace***.

Makroskopie:

- Postižená plicní tkáň je **překrvená** (*hyperemická*) – červená až rudá, **méně vzdušná** (lze poznat fyzikálním vyšetřením – poklep, pohmat) s ložisky konsolidací
- V bronchiálním stromu jsou **známky zánětu** (překrvená edematózní sliznice, kumulace hlenohnisu)
- Bakteriální pneumonie velmi často postihuje především posteriorní a bazální části plic
    - U ležících pacientů jsou tyto oblasti méně ventilované a dochází zde ke stagnaci hlenu = tzv. **hypostatická pneumonie**
- Zvláštní typ – **aspirační pneumonie**
    - Zánět způsobený vdechnutím bakteriálně kontaminovaného žaludečního obsahu či cizorodého materiálu při konzumaci potravy
    - Je nejčastěji lokalizovaná v *dolním laloku pravé plíce* (pravý bronchus se napojuje na tracheu pod menším úhlem)

Mikroskopie:

- Bakteriální pneumonie je akutní **katarálně-hnisavý zánět**
    - Převaha neutrofilů
    - V časné fázi – alveoly jsou vyplněné edematózní tekutinou, která obsahuje mikroorganismy
        - Vede k nahromadění neutrofilů v alveolech, kde dochází k výrazné exsudaci fibrinu a extravazaci erytrocytů
        - V této fázi plíce mohou mít makroskopicky až konzistenci jater = ***červená hepatizace***
    - V další fázi – rozpad neutrofilů, objevují se makrofágy fagocytující fragmenty neutrofilů a jiných částí zánětlivého exsudátu
        - Postižená plíce není již překrvená, má spíše šedohnědou barvu = ***šedá hepatizace***
        - Alveolární exsudát je odstraněn a plíce se mohou vrátit k přiměřené morfologii
        - Těžký zánět – edém, výrazná exsudace fibrinu a krvácení
        - Někdy může mít zánět i charakter *akutního alveolárního poškození s obrazem DAD*
- Hojení:
    - Lehké záněty – *ad integrum*
    - Těžké záněty – destrukce parenchymu, hojení *granulační tkání*
        - Parenchym může makroskopicky nabývat až vzhledu masa = ***karnifikace***

Komplikace:

- **Pleurální výpotek**
    - Častá komplikace
    - Reaktivní sterilní proces, většinou se vstřebává *ad integrum*
- **Fibrinózně-hnisavá pleuritida**
    - Častá komplikace
    - Zánět se z plicního parenchymu šíří na pleuru
    - KO: **bolest při dýchání**
    - Vstřebávání hnisavého exsudátu a jeho následná organizace může vést k tvorbě **srůstů**

- **Pyothorax**
  - Při sekundární infekci pleurálního výpotku
  - Hojení je komplikované – může vést k tvorbě **srůstů**
- **Empyém**
  - Lokalizovaná kolekce hnisu v pohrudniční dutině
  - Komplikace dlouhodobě se neresorbujícího pyothoraxu
  - Obtížně a dlouhodobě se vstřebává
  - Dochází k výrazným **srůstům**
  - Chronický zánět může vést k *amyloidóze*
- **Bakteriémie**
  - V časných stádiích pneumokokové infekce
  - Může vést k sekundární **endokarditidě** či **meningitidě**
  - Nebezpečná pro pacienty po splenektomii, kteří mohou relativně náhle v důsledku **sepse** zemřít
- **Plicní fibróza**
  - Vzácná komplikace
  - Vzniká organizací karnifikací a postupnou fibrotizací plicního parenchymu
- **Plicní absces** – není častá komplikace

Etiologie:

Pneumokoková pneumonie
- *Streptococcus pneumoniae*
- Typické pro **mladé** a **středněvěké** jedince
  - Raritní u dětí, méně časté ve stáří
- Velmi často spojena s infekcí **předem alterovaných respiračních cest**
  - Většinou nasedá na virovou infekci
  - Hustý bronchiální sekret je velmi vhodná půda pro množení pneumokoka, který běžně kolonizuje nazofarynx
- *Klinický průběh*:
  - Začíná náhle s **horečkou** a **třesavkou**
  - **Bolest na hrudi** – sekundární postižení pleury fibrinózním zánětem
  - **Hemoptýza**
  - **Vykašlávání rezavého sputa** (sputum zabarvené hemosiderinem, který pochází z krve při destrukci alveolů a cév)
  - **Dušnost**

Klebsielová pneumonie
- *Klebsiella pneumoniae*
  - Má silné hlenové pouzdro -> hnis má pak charakteristický hlenovitý vzhled
- Výrazná tendence k **nekrotizaci** a k tvorbě **abscesů**
- Závažná komplikace – **bronchopleurální píštěl** (komunikace mezi DC a pleurálním prostorem)
- *Klinický průběh*:
  - Není tak dramatický jako u pneumokokové pneumonie
  - Je však nebezpečnější – zejm. nozokomiální infekce

Stafylokoková pneumonie
- Malá část komunitních infekcí
- Častý původce – *S. aureus* (superinfekce)
- Charakteristické pro **pacienty s CF** (časté recidivy)
- **Nozokomiální** *stafylokokové pneumonie* jsou typické pro chronicky nemocné s intubací a po prodělané aspiraci
- Má tendenci k tvorbě **abscesů**
- Rozptýlená ložiska se transformují do množství malých abscesů
  - U dětí (méně často u dospělých) se tento fenomén vede k tzv. ***pneumatocelám*** (cysty s tenkou stěnou prostupující plicní tkání)
    - Mohou rychle expandovat a utlačovat okolní plicní tkáň
    - Mohou vést k PNO při ruptuře (komunikace s pleurální dutinou)
- Velmi časté jsou **kavitace** a **pleurální výpotky**, (empyém nebývá častý)

Jiné streptokokové pneumonie
- *Streptococcus pyogenes*
- Velmi často svázány s předchozí virovou infekcí respiračního traktu
- *Makroskopie*:
  - Plíce jsou těžké s krvavým edémem
- *Mikroskopie*:
  - Alveoly vyplněné fibrinem, neutrofily
- Častou komplikací jsou **alveolární nekrózy**, velmi často vzniká **empyém**

- *Klinický průběh*:
  - Vysoké **horečky**
  - **Dušnost**
  - **Kašel**
  - **Bolest na hrudi**
  - Hemoptýza, cyanóza
- Specifické agens novorozenců je *S. agalactiae* (saprofyt ženského genitálního traktu)
  - Vzniká **syndrom respirační insuficience**
  - Postihuje nedonošené děti
  - Závažné onemocnění s velmi rychlou toxémií

Legionelová pneumonie
- *Legionella pneumophila* – **Legionářská nemoc**
  - *Makroskopie* – zřetelné postižení více laloků, které jsou zánětem výrazně konsolidovány
  - *Mikroskopie* – v alveolech fibrin, zánětlivé buňky (neutrofily, makrofágy)
  - Častá komplikace – **empyém**
  - KO:
    - Začíná nenápadně (nevelká horečka, bolest svalů, únava, bolesti na hrudi, bolesti břicha)
    - Posléze – produktivní kašel, výrazná bolest na hrudi, pleuritida

- **Pontiacká horečka**
  - *Legionella spp.*
  - Charakterizovaná horečkou a respiračními symptomy
  - Také se šíří kontaminovanou vzduchotechnikou
  - Postihuje i jinak zdravé jedince

Oportunní pneumonie způsobené **G- bakteriemi**
- Nejčastěji – *E. coli, Pseudomonas aeruginosa*
- *E. coli*
  - Komplikace bakteriémie po GIT či UG operacích (zejm. imunosuprimovaní pacienti)
  - Špatně léčitelná pneumonie – multirezistence
- *Pseudomonas aeruginosa*
  - Způsobuje velmi často bronchopneumonie imunosuprimovaných pacientů (zvláště pacienti s CF)
  - Charakteristicky je přítomná infekční vaskulitida – vede k početným infarktům plic
  - Často multirezistentní

Pneumonie způsobená **anaeroby**
- *Anaerobní bakterie* jsou normálními komenzály dutiny ústní (zejm. u lidí se špatnou ústní hygienou)
- Nejčastější – *streptokoky, fuzobakterie*, *Bacteroides spp.*
- Predispozice k aspiraci anaerobních bakterií – polykání, alkoholismus, anestezie, epileptické paroxysmy -> vedou k rozvoji **nekrotizující pneumonie** (často s tvorbou plicních **abscesů**)
- Nejzávažnější komplikace – **gangréna plic**
- Často spojené s trombózou a rozsáhlými prokrvácenými nekrózami (infarzace)
- Vyžaduje velmi rychlé chirurgické řešení

Psitakóza (papoušší nemoc)
- Inhalace *Chlamydia psittaci* - infikuje prach a exkrementy ptáků (zejm. papoušků)
- Charakterizovaná systémovými symptomy (horečka, slabost, bolest svalů a kloubů, dráždivý kašel)
- Morfologický obraz je nespecifický (jako intersticiální pneumonie)

Mykoplazmová pneumonie
- *Mycoplasma pneumoniae* – způsobuje respirační symptomy charakteru tzv. **atypické pneumonie** (relativně dobrý klinický stav v rozporu s pokročilým radiologickým obrazem)
- Bronchiolitida s nahromaděním neutrofilů intraluminárně, výrazná lymfocytární infiltrace

Morová pneumonie, antrax
- *Bacillus anthracis*
  - G- sporulující bakterie
  - Může se vyskytovat u domestifikovaných zvířat
  - Nákaza je zpravidla vdechnutím spor
  - Velmi výrazná mortalita (*anthraxová pneumonie*), morfologicky hemoragická nekróza
- *Yersinia pestis*
  - Původce moru – 2 formy klinického projevu: tzv. **bubonická** a **pneumonická forma**
  - Morová pneumonie vzniká, pokud je bakterie vdechnuta
    - Typický je přenos z člověka na člověka, nevyžaduje zvířecí faktor

- Plíce jsou typicky prokrvácené, hemoragická nekróza, pleuritida, zvětšení a nekróza mediastinálních LU

VIROVÉ PNEUMONIE

- Častější u malých **dětí** a **starších polymorbidních** pacientů
- Přicházejí také **v kombinaci s bakteriálními infekcemi** v rámci *nozokomiálních nákaz*
- Virová infekce typicky postihuje alveolární epitelie a je doprovázena **lymfocytárním zánětlivým infiltrátem** intersticia plic
- Maximum změn je intraalveolárně
- *Mikroskopie*:
    - ***Cytopatické efekty*** virové infekce
    - Komplikace – hyalinní membrány, nekrózy pneumocytů I. typu (obraz DAD)

- *Klinické příznaky*:
    - U dětí lehčí průběh
    - Většinou startovací zánět pro sekundárně nasedající bakteriální infekci
    - **Kašel, dušnost** (po předchozí infekci HCD)
    - Fyzikální vyšetření je nespecifické (v rozporu s pokročilým nálezem na RTG) = ***atypická pneumonie***
- *Komplikace*:
    - Obvykle se hojí *ad integrum*
    - Těžké virové záněty – obliterující bronchiolitidy, destrukce bronchiolů a bronchů s rozvojem bronchiektázií
    - U některých pneumonií dochází k těžkému postižení plic a akutnímu respiračnímu selhání
    - Nejvýznamnější komplikace – **sekundární bakteriální infekce**

Chřipková pneumonie
- **Intersticiální pneumonie s bronchiolitidou**
- Virus nemá klasický cytopatický efekt
- *Kmeny H1N1* (ptačí, prasečí chripka) – mohou způsobovat progresivní plicní onemocnění
    - Hemoragické difúzní alveolární poškození spolu s tracheobronchiolitidou a intersticiální pneumonií
    - Mohou vést k akutnímu respiračnímu selhání a ke smrti

Cytomegalovirová pneumonie
- Těžká intersticiální lymfocytární infiltrace
- Alveoly jsou vyplněny výrazně zvětšenými pneumocyty II. typu s velkými bazofilními nukleárními inkluzemi s periferním haló
- Často součástí CMV infekce u nezralých novorozenců či u výrazně **imunosuprimovaných pacientů**

Herpetická infekce
- Nekrotizující *tracheobronchitida*
- Obraz DAD
- Virové inkluze jsou v jádrech s periferním haló

Adenovirová pneumonie
- Nekrotizující *bronchiolitida* a *bronchopneumonie*
- Různé typy inkluzí (eozinofilní, bazofilní jaderní inkluze)

Spalničková pneumonie
- Postihuje DC i plicní parenchym
- Morfologie – přítomnost obrovských mnohojaderných buněk s velkými jadernými inkluzemi a malými eozinofilními cytoplazmatickými inkluzemi (tzv. *Warthin-Finkeldeyovy buňky*)
- *Intersticiální pneumonie* je charakteristickou komplikací spalniček

Varicelová pneumonie
- Často u imunosuprimovaných pacientů
- Virové inkluze jsou obdobné jako u herpetické pneumonie

MYKOTICKÉ ONEMOCNĚNÍ PLIC

- Plíseň se dostává do dýchacích cest ***inhalačně*** prachem a v rámci systémových mykóz i ***hematogenně***
- **Neinvazivní** formy
    - Kolonizují abnormální plicní prostory jako *posttuberkulózní kaverny, bronchiektázie*, *cysty* apod.
    - V těchto prostorách je vhodné prostředí pro jejich růst
        - Imunitní systém brání jejich invazivnímu růstu do plicního parenchymu
    - Mohou v plicích perzistovat hyfy *aspergila*, *mukoru* či *aktinomykózy* za vzniku tzv. ***mycetomů***
- **Invazivní** formy
    - Postihují převážně jedince se sníženou imunitou

Aspergilóza

- *Aspergillus spp. (Aspergillus niger, fumigatus)*
- **Invazivní** forma
  - Velmi závažná infekce, která se vyskytuje prakticky vždy u imunosuprimovaných pacientů
  - V plicích se tvoří disperzní multifokální ložiska s centrální kavitou
  - *Aspergillus* typicky invaduje do cévní stěny, infekce vede k trombóze a následným infarktům plic
  - Fulminantní plicní infekce, neléčená je vždy smrtelná
- **Lokalizovaná** forma
  - Klinicky často bez potíží a může být objevena náhodně
  - Klinicky se projevuje hemoptýzou
- **Alergická bronchopulmonální aspergilóza**
  - Stav velmi neobvyklé hypersenzitivní imunologické reakce na přítomnosti aspergilů

Histoplazmóza

- *Histoplasma capsulatum*
- Klinicky se může projevovat podobně jako TBC
- Převážně většina infekcí je asymptomatická a vede k formování léze obdobné Ghonovu komplexu
- Granulomy jsou centrálně nekrotické a hojí se fibrotizací s následnou kalcifikací

Kokcidiomykózy, kryptokokóza

- *Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans*
- K onemocnění jsou náchylnější chovatelé ptáků

Blastomykóza (*Blastomyces dermatitidis*)

Pneumocytóza

- *Pneumocystis jirovecii*
- Problém imunokompromitovaných jedinců (**pacienti s AIDS**)
- Mikroskopie – intersticiální infiltrát z plazmatických buněk a lymfocytů s hyperplázií pneumocytů II. typu
  - Alveoly jsou vyplněny řídkou bílkovinnou hmotou a pěnitými makrofágy
  - **Pneumocysty** můžeme zobrazit impregnací stříbrem
- Klinicky pod obrazem respiračního selhání

105. Tuberkulóza plic

- (Další informace viz otázky č. 33-35 z *Obecné patologie*)
- = **specifický** zánět způsobený tzv. **Kochovým bacilem** (***Mycobacterium tuberculosis***)
  - Acidorezistentní tyčinka (bakterie), velmi odolná, pomalu rostoucí
  - Barví se metodou dle Ziehl-Neelsena (růžovofialově)

PRIMÁRNÍ TUBERKULÓZA PLIC

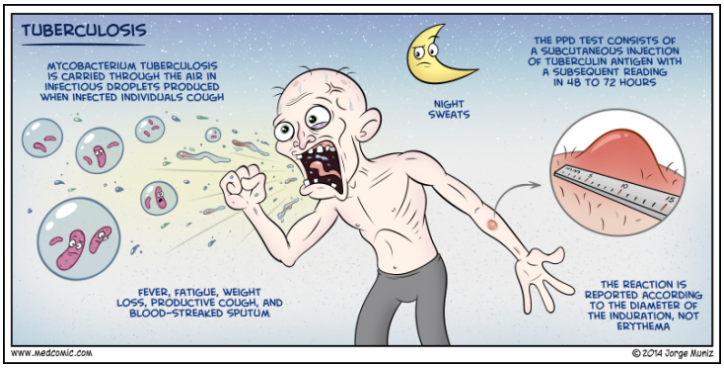
- Vzniká u **naivního jedince** (bez předchozího kontaktu s mykobakterií) po infekční expozici *M. tuberculosis*, nejčastěji v důsledku **inhalace** infekčního aerosolu (kašel nemocného s tuberkulózní kavernou)
- **Ghonův primoinfekt** = iniciální infekční ložisko (místo vstupu mykobakterií do organismu)
  - Charakter tkáňového *granulomu*
- Když se infekce rozšíří z primárního ložiska do spádových lymfatických uzlin, vytváří spolu s infekcí lymfatické cévy primární **Ghonův komplex** (tzn. *primární tkáňové ložisko, lymfangitida, lymfadenitida*)
- V případě snížené imunity, nevyzrálé imunity nebo masivní primární infekce dochází k rozšíření infekce do dalších částí plic = **progresivní primární TBC**
  - Charakteristické zejm. pro malé děti
  - Primární iniciální léze se zvětšuje
- Přes lymfatické cévy a *ductus thoracicus* se mykobakterie dostávají do krevního oběhu a dochází tak k hematogennímu rozsevu do plic cestou *a. pulmonalis*
  - V plicích tak vznikají mnohočetná drobná ložiska zánětu = tzv. **miliární TBC**
- Lymfogenně i hematogenně se mykobakterie mohou šířit dále do těla a způsobit tak **orgánovou TBC** (většinou reaktivací ložiska v dospělosti – *sekundární TBC*)

SEKUNDÁRNÍ TUBERKULÓZA PLIC

- Dochází k ní při **reaktivaci** primární plicní tuberkulózy nebo při **reinfekci** jedince (nová infekce)
- Na rozdíl od primární formy se v plicích projeví prakticky **vždy v apexech horních laloků** (díky jejich zvýšené ventilaci)
- Reaktivace TBC
  - Dochází k ní na podkladě **nově vzniklého imunodeficitu** (transplantace, chemoterapie, protinádorová terapie, HIV infekce, chronický stres, malnutrice atd.)
- Dochází ke splývání granulomů a růstu ložiska
- Hlavní komplikací je **eroze bronchu** zánětlivým procesem
- Nekrotický detritus se šíří bronchiálním stromem do dalších částí plic pod obrazem ***tuberkulózní pneumonie***
- Lymfogenní a hematogenní propagace mykobakterií může vést k diseminaci procesu a vzniku miliární TBC

Patologie:

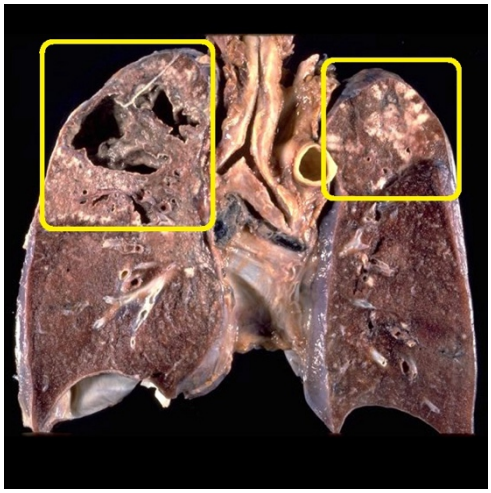
- *M. tuberculosis* způsobuje poškození tkáně 2 formami specifického zánětu:
  - **Forma granulomatózní** (produktivní)
  - **Forma granulomatózně-nekrotizující** (kaseózní)
- V případě, že imunitní systém dokáže mykobakterie izolovat, převažuje tvorba specifického **granulomu (tuberkulu)**
- Specifická nekróza (**kaseózní nekróza**) je mikroskopicky eozinofilní hmota s chromatinovým popraškem z rozpadlých buněk tkáně a leukocytů
  - Makroskopicky připomíná měkčí sýr
  - Objemná ložiska nekrózy později propadají **kolikvaci** za vzniku **tuberkulózního hnisu** (výrazně infekční)



- *Makroskopie*:
  - ***Primární TBC***
    - **Primární ložisko** – ovoidní charakter, dobře *ohraničené*, tvořené specifickým granulomatózním zánětem, často **centrálně nekróza**
    - V dalších stádiích se *projizví* a může *kalcifikovat*
  - ***Sekundární TBC***
    - Formování **mnohočetných granulomů** s extenzivní **centrální** tkáňovou **nekrózou**
    - Jen *částečně opouzdřené* léze propadají **centrální kaseifikační nekrotizaci**
    - Mohou erodovat bronchiální strom a drénovat nekrotický infekční materiál do dalších částí plic -> formování **tuberkulózní kaverny**
    - *Charakteristicky* jsou přítomné **v horních lalocích**, mohou se objevit prakticky kdekoliv v plicním parenchymu
    - Pokud kaverny komunikují s bronchem -> drenáž infekčního materiálu do DC a evakuaci nekrotického materiálu vykašláváním ven z těla = tzv. ***otevřená TBC*** (riziko nákazy)

Klinický průběh:

- **Primární tuberkulóza** – většina případů *asymptomatická*
  - Infekční ložisko se lokalizuje a fibrotizuje
  - **Primární progresivní TBC** – závažné onemocnění, může být i smrtelné (zejm. pro malé děti – těžká *tuberkulózní pneumonie*, *bazilární meningitida* při miliárním rozsevu)
- **Sekundární aktivní tuberkulóza** – projevuje se lokálními komplikacemi
  - Chronický **kašel**, **úbytek na váze**, **subfebrilie**, **noční pocení**
  - Typické je vykašlávání sputa s příměsí krve
  - Může dojít k výraznému krvácení z dýchacích cest – **hemoptýza** (eroze plicních cév)



Komplikace:

- **Hemoptýza**
  - Dochází k erozi malé plicní arterioly ve stěně kaverny
  - Může vést ke smrti pacienta
- **Bronchopleurální píštěl**
  - Objevuje se, pokud subpleurálně lokalizovaná kaverna praskne a obsah se evakuuje do pleurálního prostoru
  - Šířením infikované nekrotické tkáně dochází k **tuberkulóznímu empyému** a **pneumothoraxu**
  - *Zevní píštěle* odvádějí zánět z těla pryč – komunikují na kůži či do vývodných cest orgánů
  - *Vnitřní píštěle* jsou meziorgánové
- **Tuberkulózní laryngitida**
  - V případě, kdy se infekční materiál dostává kašlem do oblasti laryngu

- **Střevní tuberkulóza**
  - Pokud je infekční materiál obsahující mykobakterie spolknut
- **Rasmussenovo aneuryzma**
  - Vzniká spíše u sekundární TBC
  - Dochází k porušení stěny plicní tepny, její aneuryzmatické dilataci a případně k následné ruptuře s krvácením do plic
  - Klinicky se může projevit *hemoptýzou*
- Chronický zánět může vyvolat **AA amyloidózu**

ATYPICKÁ MYKOBAKTERIÓZA

- **Atypické mykobakterie** jsou lidské patogeny
  - Nejvýznamnější: *M. avium-intracellulare, M. kansasii*
- Bývají častější u pacientů s poruchami imunity (např. při onemocnění AIDS, u dětí)
- Jsou často přenášeny domácími zvířaty

101. Nádory bronchů a plic

NÁDORY PLIC

- Nejčastější jsou v plicích **nádory epitelové**, dominují **nádory maligní** (*karcinomy*)
- Benigní tumory jsou poměrně *vzácné*
- Obecně je dělíme na:
  - ***Primární***
    - *Benigní* – vzácné
    - *Maligní*
      - **Epitelové = karcinomy** (většina)
        A) **nemalobuněčné karcinomy**
        - *Dlaždicobuněčný* kar.
        - *Adenokarcinom*
        - *Velkobuněčný* kar.
        - *Velkobuněčný neuroendokrinní* kar.

        B) **malobuněčný karcinom**
      - *Méně* – neuroektodermové, mezenchymové, hematologické …
  - ***Sekundární*** – tlusté střevo, mléčná žláza, pankreas, prostata, melanom atd.
    - Hl. **hematogenní** cesta – mezenchymální nádory

- Hlavním rizikovým faktorem je **kouření** !
- *Obecně* nádory mají většinou **bílou, bílošedavou, bílorůžovou barvu** (*maligní* jsou často prokrvácené)
  - Výjimka – *světlobuněčný karcinom ledviny* (**okrová**, jako nadledvina)
- *Nádory plic* metastazují jako první do **hilové lymfatické uzliny !**
  - Pak nejčastěji do **nadledvin(y)**
- *Obecně* pacienti s *maligním* tumorem (jakéhokoliv původu) mají **hyperkoagulační stavy** (zvýšené riziko trombembolie !)

Bronchogenní karcinom

- *Maligní* **epiteliální** nádory (*karcinomy*) plic vznikají nejčastěji **z bronchiálního epitelu**
- Způsob růstu (nové dělení)
  - ***Centrální***
  - ***Periferní*** - subpleurálně
  - ***Plicní apex*** = *Pancoastův tumor*

- *Klinický průběh*:
  - **Kašel**
  - **Dušnost**
  - Pleurální **výpotky** (recidivy)
  - **Bolest** na hrudi
  - **Hemoptýza**
  - **Bronchopneumonie**
  - *Hornerova trias*
  - *Paraneoplastický syndrom*

- *Dělíme na:*
  - *Dlaždicobuněčný karcinom*
  - *Adenokarcinom*
  - *Neuroendokrinní karcinomy*

- Primární zhoubné nádory plic patří mezi *nejčastější* **maligní** nádorové onemocnění
  - V ČR patří mezi nejčastější příčiny úmrtí na nádory
- Až 90% zhoubných nádorů plic je spojeno s dlouholetým **kouřením** cigaret
  - Kouření je výrazně spojeno se všemi nejčastějšími typy plicních malignit
  - **Nekuřáci** jsou většinou postiženi **plicním adenokarcinomem**
- Průměrný věk pacientů s karcinomem plic – kolem **70 let** (nejvíce pacientů mezi **50.-80. rokem života**)
  - V současné době se incidence karcinomu plic **u obou pohlaví** vyrovnává (stejný počet kuřaček jako kuřáků oproti minulosti, kdy kouřili více muži)

Etiopatogeneze:

- Plicní karcinomy jsou nádory s relativně vysokým stupněm mutační zátěže
- Obecně je **prognóza** přežití u pacientů s pokročilým plicním maligním nádorem **velmi špatná**

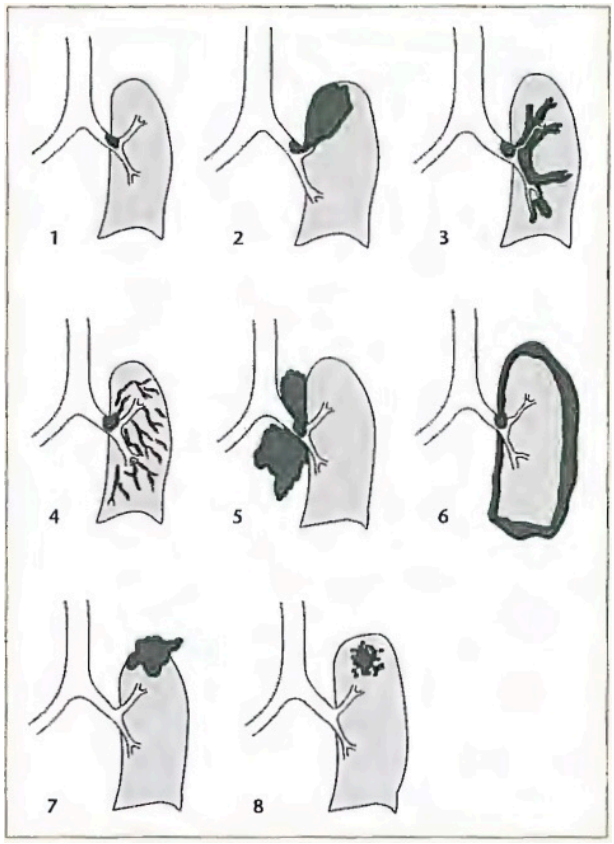
Rozdělení:

- 2 velké podkategorie:
  - 1) **Malobuněčný neuroendokrinní karcinom** (**SCLC** = *small cell lung cancer*)
    - Chová se výrazně *agresivně*
    - V době diagnózy je to zpravidla generalizované onemocnění
    - V rámci karcinomů plic tvoří minoritu (cca 20%)
    - Nejprve prekurzorové léze
  - 2) **Nemalobuněčné karcinomy** (**NSCLC** = *non-small cell lung cancer*)
    - Chovají se méně agresivně
    - Prognóza je lepší než u malobuněčného karcinomu
    - Dělí se podle výchozí tkáně: adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom, velkobuněčný karcinom a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
    - Až 80% plicním karcinomů
  - Nejdůležitějším terapeutickým zásahem je **radikální chirurgické odstranění** nádorové tkáně (prioritní ve skupině *nemalobuněčných karcinomů*)
  - V případě *malobuněčných karcinomů* často radikální odstranění není možné (malý, generalizovaný časně) – léčba spočívá v kombinaci **chemoterapie s radioterapií**
- Nejprve se musí provést **biopsie tkáně**
  - -> SCLC x NSCLC
  - Pokud **SCLC** -> **chemo(radio)terapie**
  - Pokud **NSCLC** -> *adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom*
  - *Adenokarcinom* – vyšetření prediktivních markerů (jsou terapeuticky ovlivnitelné – **cílená terapie**) – EGFR, ALK, ROS1
  - Imunohistochemie – exprese PD-1, PD-L1
  - *Dlaždicobuněčný karcinom* – PD-1, PD-L1

Molekulární abnormality:

- **EGFR** (*epidermal growth factor receptor*)
  - Receptor pro epidermální RF
  - Biomarker v terapii plicních adenokarcinomů
- **ALK-1**
  - Tvoří specifické genové přestavby s různými fúzními partnery, nejčastějším je AML4
  - Lze detekovat v nádorových buňkách metodou FISH
  - Ve zvýšeném množství v asijské populaci
- **PD-1/PDL-1** (*Programmed death/ligand 1*)
  - Velmi významný marker pro indukci imunoterapie
  - PD-1 = receptor, protein programované buněčné smrti
    - Má více ligandů – jeden z nich je PD-L1 (ligand proteinu programované buněčné smrti)
  - Pokud nastane vazba PD-1 a PD-L1 -> zablokování imunitního systému a progrese nádoru
  - Ovlivnění interakce mezi nádorovou buňkou a imunitním systémem
  - *Cílená terapie*
    - Imunoterapie **anti-PD-L1 protilátkou**

Nemalobuněčný karcinom, adenokarcinom – EGFR, ALK, ROS1, PD-L1
Nemalobuněčný karcinom, dlaždicobuněčný karcinom – PD-L1



Makroskopie:

- **Šedavě bílá** až **šedavě růžová** ložiska tuhé konzistence
  - Většinou vyrůstají přímo ve stěně bronchu, odkud se šíří do okolí

Podle *způsobu šíření* rozlišujeme několik forem: (Povýšil)

1) **Hilová forma** – začíná v některém z velkých bronchů (stenóza lumen), prorůstá do okolních tkání
2) **Lobární forma** – nádor *per continuatem* prorůstá do větších částí laloku
3) **Peribronchiální forma** – šíření podél bronchiálních větví
4) **Lymfangitická forma** – šíření v lymfatických cévách
5) **Pulmomediastinální forma** – šíření z hilu plíce do mediastina (dominuje nádorová infiltrace mediastina)
6) **Pleuropulmonální forma** – šíření z plicního hilu na pleuru
7) **Pancoastův nádor** – lokalizován v plicním hrotu, prorůstá do *plexus brachialis* a do sympatické nervové pleteně
   - Charakteristická klinická symptomatologie – ***paréza HK***, ***Hornerův syndrom*** (mióza, ptóza očního víčka, enoftalmus)
8) **Karcinom v jizvě** – ložiska vázaná na posttuberkulózní nebo pneumokoniotickou jizvu (většinou periferně)
9) **Mnohouzlová forma** – mnohočetná primární ložiska

Klinické příznaky a komplikace:

- Klinicky se projevují až **v pokročilých fázích onemocnění**, (malé tumory většinou diagnostikovány náhodně)
- Mezi *hlavní projevy* plicních tumorů (hl. rostoucích ***centrálně***) – **kašel, hemoptýza, bronchostenotická pneumonie**
  - *Život ohrožující komplikace*:
    - Nádor se může šířit do struktur v mediastinu (perikard, srdce, velké cévy)
    - Může prorůstat do *v. cava sup.* – **syndrom horní duté žíly**
    - Může propagovat do okolních nervů - ! infiltrace *n. phrenicus* – **nezvladatelná škytavka**
- ***Periferně*** rostoucí karcinomy mohou prorůstat do pleury a hrudní stěny
  - Mohou být příčinou recidivujících **pleurálních výpotků**
  - Mohou se projevovat **pleurální bolestí**
- Nádory rostoucí *v apexu* (***Pancoastův nádor***) mohou infiltrovat krční a hrudní nervy a vést k tzv. **Hornerově syndromu (triádě)** – ptóza víčka, mióza, enoftalmus



Metastazování plicních nádorů

- Nejprve ***lymfogenní*** – první postižené uzliny bývají **plicní hilové lymfatické uzliny**
- Metastatické postižení plicního parenchymu primárně plicními nádory je podmíněno diseminací nádoru cestou před *ductus thoracicus*
- Plicní nádory mohou metastazovat prakticky **do všech orgánů** (nejčastěji nadledviny, mozek, játra, kosti)
- **Paraneoplastické syndromy** jsou s plicními karcinomy sdružené velmi často (nejčastěji v případě malobuněčného karcinomu)

Typy plicního karcinomu:

Dlaždicobuněčný karcinom

- Je úzce spjat s **kouřením**
  - Chronické dráždění bronchiálního epitelu vede k chronickým zánětlivým změnám
  - Respirační epitel se metaplasticky mění do dlaždicového epitelu = ***dlaždicobuněčná metaplázie***
  - Při přetrvávajícím chronickém dráždění dochází k rozvoji ***dysplázie*** (*prekanceróza*)
- Většina se nachází v **centrálních oblastech** s postižením velkých či segmentálních bronchů
- Šedobílá či bělavá masa, centrálně často nekrotická, infiltruje okolní plicní parenchym
- V některých případech se může šířit podél bronchiálního stromu (*peribronchiálně*)
- Zakládá pozdní metastázy
- Spolu s dediferenciací vzrůstá agresivita chování
- Dochází k rohovění (keratin)

Adenokarcinom

- Souvislost **chronickým kuřáctvím**, ale zároveň je to *nejčastější* typ karcinomu u **nekuřáků** !
- Roste hl. **periferně** (x *dlaždicobuněčný karcinom*)
- *Prekanceróza* – **atypická adenomatózní hyperplázie (AAH)**
  - Ostře ohraničené ložisko s atypickou proliferací pneumocytů

- Nádorová masa může být lokalizovaná **prakticky kdekoliv**
  - Specifické ***pleuropulmonální formy*** (hlavně v **periferii** plíce)
- Podle růstu lze adenokarcinomy dále subtypizovat:
  - Růstová forma je obvykle spojena s agresivitou chování
  - ***Lepidický*** **růst** (nádorové bb lemují stěny alveolů) – *nejméně* agresivní typ
  - ***Solidní*** nebo ***mikropapilární*** **růst** – nejvíce *agresivní*
  - Většina adenokarcinomů je *smíšených* (více růstových forem)
  - Nejčastěji typ – ***acinární***
- Prognóza pacientů výrazně závisí na stádiu onemocnění

Neuroendokrinní karcinomy

- 1) **Nádory s vysokým stupněm malignity**
  - *Malobuněčný neuroendokrinní karcinom*
  - *Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom*
- 2) **Nádory s nižším maligním potenciálem**
  - *Karcinoid*
  - *Atypický karcinod*
- Společným znakem neuroendokrinní diferenciace nádorové populace je vzhled nádorových elementů a imunohistochemický průkaz

- Malobuněčný neuroendokrinní karcinom
  - Zkrácený název – **malobuněčný karcinom** (**SCLC** = *small cell lung cancer*)
  - = tzv. ***ovískový karcinom***
    - Charakteristický tvar protáhlých jader nádorových buněk (*mikro*)
  - ***Vysoce maligní*** epiteliální tumor z malých primitivních neuroendokrinních elementů

  - ***Zvláštnosti:***
    - Extrémně metastazuje
    - V době diagnózy již generalizovaný
    - Centrální hilové masy a metastáze do hilových LU
    - Paraneoplastický syndrom
    - Operace se neindikuje

  - Často tvoří centrální hilové masy s objemnými metastázami v mediastinálních LU
  - Nádor je vysoce mitoticky aktivní
  - Cca 20% všech plicních nádorů
  - Už v době diagnózy je generalizovaný, často je diagnóza potvrzena až z metastatického rozsevu
  - Charakteristická je **produkce** různých **neuroendokrinně aktivních látek**, které mohou vyvolávat *paraneoplastické projevy* (např. diabetes insipidus)
  - Je příčinou neurologických a neuromuskulárních **paraneoplastických syndromů** (Lambert-Eatonův syndrom, limbická encefalitida apod.) – podmíněno autoprotilátkami
  - Může se vyskytovat *izolovaně* nebo může být *součást* jiného plicního nádoru
  - Prognóza je *velmi nepříznivá* (5leté přežití se hýbe v řádu jednotek %)

- Velkobuněčný neuroendokrinní karcinom
  - = **velkobuněčný karcinom** (**NSCLC** = *non-small cell lung cancer*)
  - Vysoký stupeň *malignity*
  - Je *vzácný*
  - Tvoří jej objemné buňky s charakteristickým uspořádáním chromatinu
  - Nádor může vytvářet objemné masy, nádorová polymorfie je velká, mitotická aktivita je vysoká
  - Prognóza je velmi *nepříznivá*
    - Je-li diagnostikován v časných fázích, je možná chirurgická resekce

Velkobuněčný karcinom

- Nádor ze zcela nediferencovaných buněk s objemnou cytoplazmou
- Nádor nesplňuje kritéria ani jedné výš uvedené skupiny karcinomů
- To této kategorie lze tumor zařadit na základě vyloučení všech ostatních typů
- Prognóza je *velmi nepříznivá*

Ostatní plicní nádory

- Jsou mnohem méně časté, některé velmi vzácné

  Low grade neuroendokrinní karcinomy plic
  - Dělí se na:
    - 1) **Typický karcinoid**
    - 2) **Atypický karcinoid**
  - *Karcinoid* nemá výraznější souvislosti s kouřením cigaret, u *atypického karcinoidu* tato souvislost popsána je

- *Prekurzorová léze* – ***difúzní idiopatická hyperplázie neuroendokrinních buněk*** (DIPNECH)
  - Ložiska zmnožených neuroendokrinních buněk peribronchiálně
- Uzlovitá proliferace neuroendokrinních elementů = tzv. **tumorlet**
  - Může být *prekancerózou*
- 1/3 karcinoidů se nachází na **centrální** lokalizaci, ale až 1/3 může být lokalizovaná na **periferii** plíce subpleurálně
- Nádor má makroskopicky charakteristický **typ růstu „přesýpacích hodin"**
  - Část nádoru se nachází endobronchiálně a část prorůstá stěnou bronchu do okolního plicního parenchymu
- Tvoří jej relativně uniformní drobné polygonální buňky s typicky uspořádaným chromatinem **vzhledu „pepř a sůl"**
- Oba nádory mohou metastazovat – častěji v případě *atypického karcinoidu*
- Prognóza:
  - Prognóza *karcinoidu* je relativně dobrá
  - *Atypický karcinoid* má horší prognózu

Plicní chondrohamartom
- *Nejčastější* primární *benigní* nádor
- Klinicky nezpůsobuje většinou žádné obtíže, bývá nalezen náhodně při zobrazovacím vyšetření plic
- Terapie – chirurgická resekce

Pneumocytom (*sklerózující hemangiom*)
- *Benigní* tumor tvořený primárně plicními epitelovými buňkami
- Léčba – chirurgická excize

Vaskulární plicní nádory
- Vysoce maligní – *sarkom plicní arterie* a *angiosarkom*
- Primárně plicním nádorem plicní *epiteloidní hemangioendoteliom*
  - Vzácné onemocnění s nižším až středním stupněm malignity

Primární plicní a bronchiální nádory vzhledu tumoru slinných žláz
- Nádory vycházející **z bronchiálních žlázek**
- Mohou být benigní i maligní
- *Benigní* nádory
  - Často intrabronchiálně, mohou být i v plicním parenchymu
  - Charakter ***adenomů***
- *Maligní* nádory
  - ***Mukoepidermoidní karcinom, adenoidně cystický karcinom***
  - Tvoří převážně centrální bronchiální léze s destruktivním růstem
  - Tendence k recidivám
  - Metastazují jen zřídka
  - Postihují typicky dětí a mladší dospělé

Primární plicní lymfomy
- Primárně non-Hodgkinovy ale i Hodgkinovy lymfomy
- Plíce bývají častěji postiženy *sekundárně* diseminací lymfomů primárně uzlinových
- Primární extranodální lymfomy plic nejsou příliš časté
  - Převahu tvoří B lymfomy z marginální zóny (***MALT lymfomy***)
    - Pochází z lymfoidní tkáně asociované se sliznicí (MALT)
- Predispozicí je dlouholetý chronický zánět
- Specifický subtyp – ***lymfomatoidní granulomatóza***

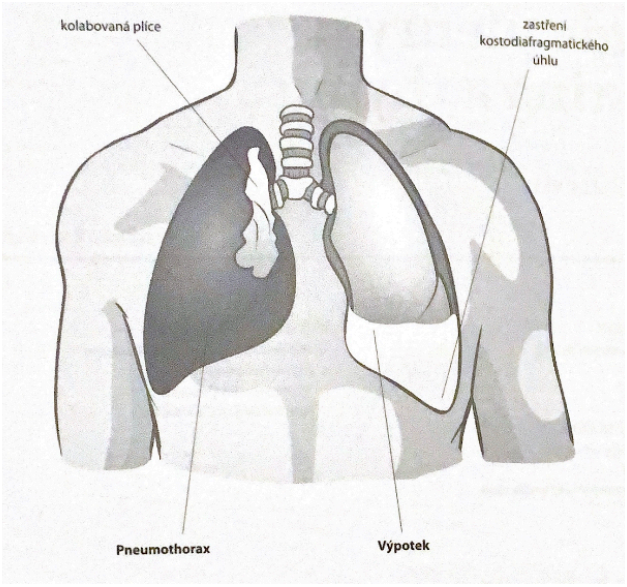
SEKUNDÁRNÍ PLICNÍ NÁDORY

- Do plic metastazují prakticky **všechny maligní nádory**
- Afinitu k plicím vykazují *maligní* nádory ***epitelové*** **povahy**
  - Např. *kolorektální karcinom, karcinom mléčné žlázy, renální karcinom, melanom*
- Plíce jsou často postiženy také ***hematogenní*** cestou metastáz – *maligní* ***mezenchymální*** **nádory**
  - Např. *rhabdomyosarkom, osteosarkom, chrondrosarkom* atd.
- Zvláštní typ metastazování **– karcinomová lymfangiopatie**
  - Nádorové buňky (nejčastěji *karcinom prsu, žaludku*) se šíří drobnými lymfatiky
  - Nevytvářejí objemné nádorové uzly

108. Patologický obsah pleurální dutiny

PATOLOGIE PLEURY

- Onemocnění pleury jsou poměrně *častá*
- Většinou vznikají jako **komplikace jiných chorob**
- ***Viscerální pleura*** kryje povrch plic
- ***Parietální pleura*** tvoří ohraničení dutiny hrudní vůči hrudní stěně, bránici a mediastinu
- Prostor mezi těmito dvěma listy tvoří **pleurální dutinu**
    - Za fyziologických podmínek obsahuje malé množství čiré tekutiny (asi **15 ml**)
    - Onemocnění pleury často vedou ke zmnožení obsahu v pleurální dutině -> může vést ke kompresi přilehlé plíce (závažné důsledky)
    - Patologicky se zde může hromadit vzduch, tekutina, krev nebo exsudát při zánětech pleury
- Pleura je také častým místem diseminace nádorů z jiných lokalizací, vzácně místem primárních nádorů



PATOLOGICKÝ OBSAH PLEURÁLNÍ DUTINY

- **Hydrothorax** (*pleurální výpotek*) = nadměrné množství **serózní tekutiny** *nezánětlivého původu* (**transsudátu**) v pleurální dutině
    - Může být jednostranný i oboustranný
    - Někdy může být v terénu pleurálních srůstů omezen jen na část pleurální dutiny
    - Nejčastější příčina (většinou oboustranného) – **městnavé srdeční selhání**
        - Dále transsudace při **hypoalbuminémii** (z důvodu *jaterní dysfunkce* – jaterní cirhóza nebo při *poruchách ledvin* – nefrotický syndrom)
    - Tekutina je čirá, nažloutlá, obsahuje jen malé množství proteinů (menší specifická hmotnost)
    - Malé výpotky (do 300 ml) nemusejí působit klinické příznaky
        - Patrné jen na RTG snímku
    - Je-li výpotku větší množství, tlak tekutiny vede k deviaci trachey i mediastinálních struktur směrem k nepostižené straně
        - Může vést k **dušnosti**
        - V extrémním případě dochází ke **kolapsu plíce** z komprese

- **Hemothorax** = akumulace **krve** v pleurální dutině
    - Nejčastější příčinou je **trauma hrudní stěny** nebo **poranění hrudních orgánů**
    - Pokud není krev u přeživších odstraněna, může dojít v rámci organizace hematomu ke vzniku **pleurálních adhezí (srůstů)**
    - Od hemothoraxu je třeba odlišit *hemoragický exsudát* (*hemoragický výpotek, hemoragická pleuritid*a), ve kterém je tekutina krví zbarvena
        - Doprovází pleurální diseminaci nádorů nebo tuberkulózu

- **Chylothorax** = akumulace **lymfy** mléčného zbarvení v pleurální dutině
    - Vzácný stav většinou vznikající v důsledku poranění či **ruptury *ductus thoracicus***
    - Může vzniknout i při **lymfatické obstrukci** při expanzivních procesech v zadním mediastinu (zejm. lymfomy)

- **Pneumothorax** = akumulace **vzduchu** v pleurální dutině
    - Často vzniká **rupturou** subpleurální emfyzematózní buly v plíci (*spontánní, uzavřený* pneumothorax)
    - Může vznikat i při **poranění** (vč. *iatrogenního* PNO) s tvorbou komunikace mezi pleurální dutinou a zevním prostorem (*otevřený* PNO)
    - Pokud při poranění dojde ke **vzniku komunikace** s ventilovaným mechanismem, při každém nádechu se množství vzduchu v pleurální dutině zvyšuje, k úniku vzduchu však při výdechu nedochází (*tenzní* PNO) – může být smrtelný (neustále narůstající tlak)

109. Pleuritis

- = zánětlivé postižení pleury, **pleuritida**
- Většinou vzniká jako reakce na záněty orgánů v okolí (zejména plic)
- Hlavní *klinický příznak* :
    - Ostrá pichlavá **bolest při nádechu** (bolest závislá na dýchání)
    - Při velkém množství exsudátu – **příznaky komprese hrudních orgánů**

- **Serózní** pleuritida
    - Doprovází různé záněty v okolí (zejm. *bronchopneumonie*)

- **Fibrinózní** pleuritida
    - Vzniká buď lokálně jako **komplikace fibrinózních zánětů v plíci** (*pneumonie*) nebo nad plicním infarktem
    - Může vznikat také jako **komplikace systémových poruch** (urémie, autoimunitní onemocnění – systémový *lupus erythematodes, revmatoidní artritid*a)
    - Může vzniknout po terapeutickém ozáření hrudníku
    - Následkem je organizace fibrinu granulační tkání za vzniku **pleurálních adhezí (srůstů)**

- **Hnisavá** pleuritida, *empyém pleury*
    - Vzniká nejčastěji jako **komplikace hnisavých zánětů v plíci**
        - Buď přestupem zánětu z okolí na pleuru
        - Mechanickým provalením hnisu do pleurální dutiny z plicního abscesu
        - Vzácně přestup zánětu ze subdiafragmatického abscesu nebo z abscesu jater
    - Při punkci pleurální dutiny vytéká hustý zelenožlutý hnis
    - Hojí se organizací granulační tkáně za vzniku **pleurálních srůstů**

- **Granulomatózní** zánět
    - Zejména v rámci generalizace **primární tuberkulózy** (miliární TBC) nebo jako komplikace **postprimární tuberkulózy** plic
        - Buď indukcí nad ložiskem TBC v plíci nebo při provalení tuberkulózního hnisu (*kolikvované kaseifikační nekrózy*) z plic do pleurální dutin

110. Nádory pleury

- Pleura je *nejčastěji* postižena **nádory sekundárně**, vzácně existují i **primární nádory pleury** (*solitární fibrózní tumor, maligní mezoteliom*)

SEKUNDÁRNÍ NÁDORY PLEURY

- Nejčastěji jsou zdrojem sekundárních pleurálních nádorů **bronchogenní karcinomy** plic
- *Lymfatickým systémem* se do pleury často šíří **karcinomy prsu** nebo **žaludku**
- Obraz metastatického postižení pleury :
    - **Karcinóza pleury** (*karcinomatóza pleury*)
        - Příklad **porogenního šíření** nádorů v tělesné dutině
        - Na ztluštěné pleuře je nádor zřetelný ve formě mnohočetných drobných bílých ložisek
        - Mají tendenci splývat a vytvářet větší **nádorové masy**
        - V pleurální dutině bývá různé množství **hemoragického výpotku**, v němž lze cytologicky prokázat nádorové buňky

    - **Karcinomová lymfangiopatie pleury**
        - Nedochází k tvorbě viditelných ložisek
        - Podkladem je **šíření nádoru v lymfatických cévách** pleury (patrné jako jemné bělavé žilkování pleury)
        - Nádorovou lymfangiopatii pleury doprovází často výrazná **exsudace** tekutiny do pleurální dutiny (často jednostranný *fluidothorax*)
        - Je zásadní cytologické vyšetření výpotku (prokázání nádorových buněk)

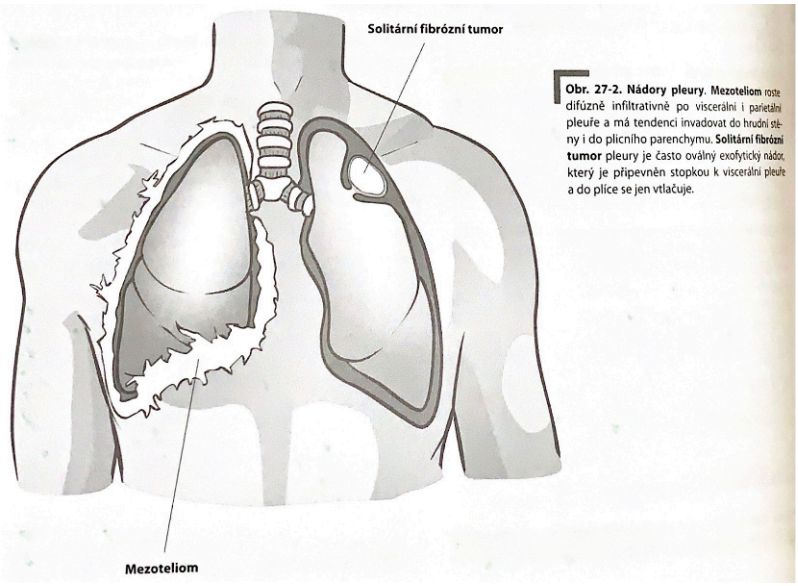
SOLITÁRNÍ FIBRÓZNÍ TUMOR

- Fibroblastický mezenchymální nádor
- Může vzniknout v kterémkoliv věku (nejčastěji mezi **50.-60. rokem** života)
- *Drobnější* nádory jsou **asymptomatické**

- *Větší* nádory mohou způsobovat **dušnost** nebo **kašel**
- Nádory **nejistého biologického chování**
    - Většinou jsou *benigní*
    - Část případů s agresivním chováním a metastazováním
    - *Maligní* – větší velikost, přítomnost atypií, nekróz, zvýšená mitotická aktivita
- *Makroskopie* :
    - Oválný exofytický nádor, který je připevněn stopkou k viscerální pleuře a do plíce se jen vtlačuje
    - Nádor je tuhý, na řezu bílý, fascikulárně uspořádaný s drobnými pseudocystami
    - V nádoru jsou přítomny větvené cévy

MEZOTELIOM

- Vzácný *maligní* nádor
- Prokázaný etiopatogenetický vztah k dlouhodobé **expozici azbestovým vláknům** (až v 90%)
- Doba latence mezi expozicí a rozvojem mezoteliomu je dlouhá (25-40 let)
- Průměrný věk pacientů je **60 let**
- **Maligní nádor**
    - Má jen zřídka tendenci k *lymfatickému* a *hematogennímu* šíření
    - Pokud se tak stane – hlavním místem metastáz bývají **lymfatické uzliny mediastina**
    - **Lokálně agresivní infiltrativní růst** -> vede k porušení dechových funkcí a k sekundárním plicním infekcím špatně ventilovaných plic



Obr. 27-2. Nádory pleury. Mezoteliom roste difúzně infiltrativně po viscerální i parietální pleuře a má tendenci invadovat do hrudní stěny i do plicního parenchymu. **Solitární fibrózní tumor** pleury je často oválný exofytický nádor, který je připevněn stopkou k viscerální pleuře a do plíce se jen vtlačuje.

- *Makroskopie* :
    - Bílý tuhý nádor roste difúzně infiltrativně po viscerální i parietální pleuře
    - Růst je většinou doprovázen **hemoragickým výpotkem** do pleurální dutiny
    - Má **tendenci invadovat do hrudní stěny** i **do plicního parenchymu**
    - Vznikne stav, kdy nádor plíci obroste a svým infiltrativním růstem ji propojí s infiltrovanou hrudní stěnou (nemožné chirurgické odstranění)
- *Mikroskopie* :
    - **Epiteloidní** mezoteliom
        - Imituje růst adenokarcinomu s tvorbou tubulárních nebo tubulopapilárních struktur z kubických nebo oploštělých buněk
        - Je nutné v biopsii odlišit mezoteliom od bronchogenního (nebo jiného) adenokarcinomu
        - Imunohistochemické vyšetření s protilátkami (specifické)
    - **Sarkomatoidní** mezoteliom
        - Tvořen proliferací vřetenitých buněk připomínajících sarkom (nejčastěji fibrosarkom)
        - Je potřeba provést imunohistochemická i molekulárně patologická vyšetření pro vyloučení mezenchymálních nádorů
    - **Smíšený** (bifázický) mezoteliom
        - Obsahuje obě výše uvedené komponenty
    - K diagnóze může přispět **průkaz azbestových tělísek** v laváži plic

- *Klinický průběh* :
    - V časných stádiích – **pleurální bolest**
    - Později příznaky z komprese plic při výpotku (**dušnost**) a příznaky z nádorového růstu (**únava, ztráta tělesné hmotnosti**)
    - Prognóza je velmi nepříznivá (méně než 50% pacientů přežívá 1 rok od diagnózy)

111. Patologie mediastina a thymu

Patologie mediastina

- **Mediastinum** = prostor mezi oběma pleurálními dutinami ohraničený :
  - *Vpředu* – sternum
  - *Vzadu* – páteř
  - *Laterálně* – mediastinální pleura
  - *Kraniálně* – horní hrudní apertura
  - *Kaudálně* – bránice
- Mediastinum obsahuje **srdce** a **velké cévy**, **jícen, tracheu** a **bronchy** (bifurkace)

Zánětlivá onemocnění mediastina

- **Akutní mediastinitida**
  - Většinou *hnisavý* zánět
  - Nejčastěji komplikace jiných poruch – nejčastěji *přestup z jiných orgánů mediastina*
  - Nejčastější příčina – **perforace jícnu** (85-90%)
    - Nejčastěji **trauma** (iatrogenní perforace, karcinom)
  - Hnisavý zánět se v mediastinu **rychle flegmonózně šíří** (absence přirozených anatomických bariér)
    - Vede k rozvoji **sepse**
  - *Komplikace* :
    - **Sepse**
    - **Tromboflebitida** horní duté žíly s **pyémií**
    - **Hnisavá pleuritida** či **perikarditida** (až gangrenózní při průniku potravy do mediastina)
  - *Klinický průběh* :
    - **Febrilie**
    - Dráždivý **kašel**
    - **Retrosternální bolest**
    - Vysoká mortalita !

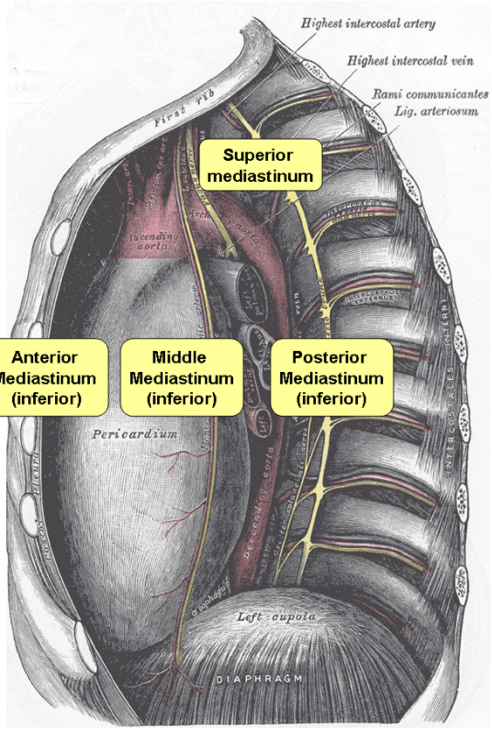
- **Chronická sklerozující mediastinitida**
  - Vzácné **život ohrožující** chronické zánětlivé onemocnění
  - Jizevnatá přeměna vaziva v mediastinu
  - *Klinický průběh* :
    - **Syndrom horní duté žíly**
    - Příznaky z konstrikce mediastinálních orgánů
  - Etiologie – infekční příčiny, součást *IgG4 asociovaných sklerozujících chorob*

Emfyzém mediastina

- = průnik **vzduchu** do mediastina
- *Příčiny* :
  - **Trauma** hrudníku s poraněním tracheobronchiálního stromu nebo jícnu
  - **Iatrogenně** (endoskopie)
  - Spontánně při arozi stěny dutých mediastinálních orgánů **nádorem**
- Vzduch se pod tlakem v mediastinu **rychle šíří** – proniká zejména do podkoží **hlavy a krku**
- KO – příznaky z komprese mediastinálních struktur
- Samotná přítomnost vzduchu není nebezpečná (vzduch by se postupně vstřebal), ale emfyzém bývá předzvěstí často i smrtelné *komplikace* – **akutní mediastinitidy**

<u>Nádory a jiné expanzivní procesy mediastina</u>

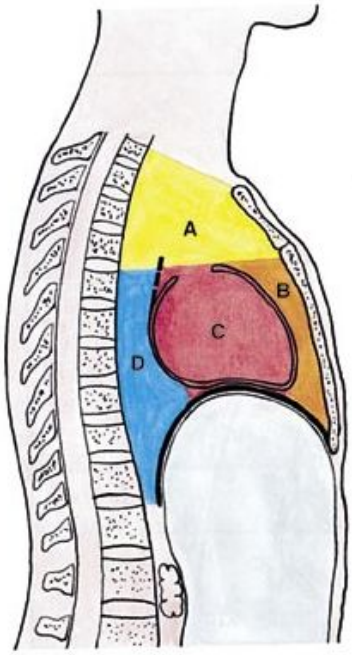
- Jakýkoliv expanzivní proces v mediastinu může výrazně zasáhnout do funkce životně důležitých orgánů v jeho okolí
- Mnohem častější jsou **nádory** (x nenádorové expanzivní procesy)
- *Klinické projevy* :
    - V důsledku mechanického utlačování či infiltraci mediastinálních orgánů = projevuje se jako ***mediastinální syndromy***
    - 1) **Přední mediastinální syndrom**
        - Nejčastěji ***syndrom horní duté žíly***
        - Skupina příznaků vznikajících z důvodu sníženého průtoku krve horní dutou žílou do pravé síně
        - KO: *edém, cyanóza* omezená na obličej, krk a horní končetiny, *žilní kresba* zvýrazněná na hrudníku a krku (venostáza), *dušnost*, *bolest hlavy* (městnání v mozku), *epistaxe*
    - 2) **Střední mediastinální syndrom**
        - Příznaky z útlaku průdušnice a velkých bronchů (*kašel, dušnost, stridor, plicní kolaps*)
        - Příznaky z poškození rekurentního nervu (*poruchy hlasivek*)
        - Dráždění *n. vagus* (*suchý kašel*)
        - Postižen *n. phrenicus* (*ochrnutí bránice, nezvladatelná škytavka*)
    - 3) **Zadní mediastinální syndrom**
        - Způsobuje polykací potíže z přímého utlačení jícnu
        - Neurologické příznaky (*kořenové paravertebrální bolesti, mezižeberní neuralgie*)
        - Porucha sympatiku – **Hornerova trias** (*mióza, ptóza, enoftalmus*)



<u>Nenádorové expanzivní procesy</u> :

- **Mediastinální cysty**
    - Vznikají jako důsledek **embryonální poruchy** větvení tracheobronchiálního stromu, poruchy vývoje faryngeální výchlipky, primárního střeva
    - Výstelka odpovídá embryonálnímu základu léze (*bronchogenní cysty, ezofageální a gastroenterogenní cysty, perikardiální cysty*)
    - Mohou se vyskytnout také v thymu
- **Ektopické tkáně v mediastinu**
    - Mohou imitovat nádor v mediastinu
    - Zejm. **retrosternální struma** (ektopicky uložená štítná žláza při hyperplázii)
- **Reaktivní lymfadenitidy**
    - Zvětšení mediastinálních LU
    - Nejčastější příčina – granulomatózní lymfadenitidy (**sarkoidóza**)

37. Mezihrudí - mediastinum



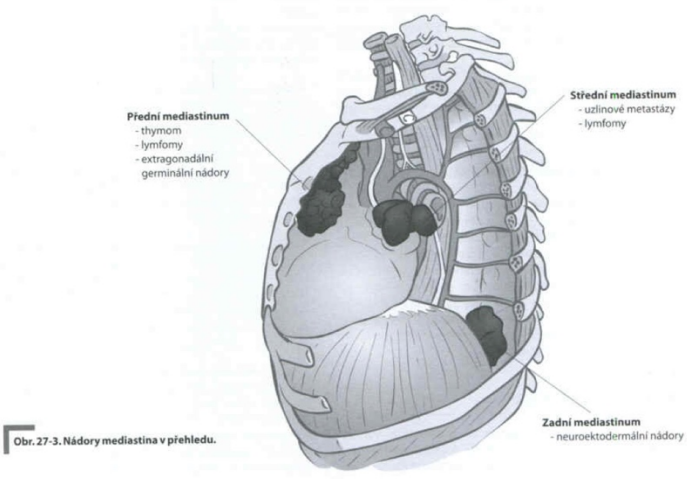
A – horní mediastinum
B – přední mediastinum
C – střední mediastinum se srdcem
D – zadní mediastinum

<u>Nádory</u> :

- Mediastinum je častým místem zejména **metastatických (sekundárních) nádorů**

PŘEDNÍ MEDIASTINUM

- Dominují **nádory thymu**
- Nádory z epitelových bň. thymu – ***thymomy, thymické karcinomy***
    - Typické pro dospělý věk
- **Lymfomy**
    - Nejčastěji ***klasický Hodgkinův lymfom*** - zejména u mladých žen mezi 20-40 lety
    - Primární mediastinální ***velkobuněčný B lymfom*** (častější u žen, 20-40 let)
    - ***T lymfoblastický lymfom*** (T-ALL) – u dětí
- **Germinální nádory**
    - Často s propagací do středního mediastina



Obr. 27-3. Nádory mediastina v přehledu.

- Často to jsou primární nádory
- Vznikají retencí zárodečných buněk při migraci v průběhu embryonálního vývoje
- ***Seminomy*** (muži, 20-40 let)
- ***Neseminové germinální nádory*** (teratomy, embryonální karcinom, nádory ze žloutkového váčku, choriokarcinom)
- Vždy je potřeba vyloučit možnou metastázu z gonád

- **Neuroendokrinní nádory**
  - Vzácné (nejčastěji *typický/ atypický karcinoid*)

STŘEDNÍ MEDIASTINUM
- Dominují **nádory lymfatických uzlin**
- Nejčastěji se jedná o **metastatické postižení** (nejčastějším zdrojem jsou *bronchogenní karcinomy plic*)
- Nejčastější primární nádory – **lymfomy**
  - Nejčastější – *difúzní velkobuněčný B lymfom*

ZADNÍ MEDIASTINUM
- Nejčastější nádory – **neuroektodermální nádory**
  - Vychází z periferních nervů (n. vagus, n. laryngeus reccurens, n. phrenicus, nn. intercostales)
  - Dále z ganglií a paraganglií sympatiku, méně často parasympatiku
    - Sympatická ganglia – *ganglioneurom, ganglioneuroblastom* u dospělých, u dětí – *neuroblastom*
    - Parasympatická ganglia – *paragangliomy*
  - Vznikají zde *schwannomy, neurofibromy* i maligní *nádory z pochvy periferního nervu* (MPNST)

Patologie thymu

- Thymus je lymforetikulární orgán v horním předním mediastinu

Hypoplázie, ageneze a atrofie thymu
- **Nedostatečné vyvinutí** nebo úplná **absence** thymu
- Projeví se imunodeficiencí (thymus – formace buněčné imunity)
- V rámci řady **vrozených** stavů – *DiGeorgeův syndrom, těžká kombinovaná imunodeficience* (SCID)
- **Získané** stavy – stres, radioterapie, chemoterapie, malnutrice

Hyperplázie thymu
- Nejčastější forma - ***folikulární hyperplázie***
  - Nejčastěji doprovází některá *autoimunitní onemocnění* (dominuje **myasthenia gravis**)
  - Vyskytuje se také u *systémových autoimunitních onemocnění* (např. SLE, revmatoidní artritida)
  - Existuje i reaktivní zvětšení při dlouhodobém stresu (např. onkologická léčba)

Thymomy a karcinomy thymu
- *Thymomy*
  - Nádory z thymických epitelových buněk
  - Nádory s **nízkým stupněm malignity**
  - Nádory **dospělého věku**
  - Nejčastěji se projeví jako oválný tumor v předním horním mediastinu
  - Velká část je **asymptomatická**
    - Jiné thymomy – příznaky z útlaku mediastinálních struktur, *bolestivost*
    - Část pacientů má současně **myasthenia gravis** (*rozostřené vidění, diplopie, svalová slabost*)
  - Pokud nedochází k invazivnímu šíření přes pouzdro, je prognóza příznivá
    - Pokud dochází k invazivnímu šíření přes pouzdro -> recidivy
    - Může infiltrovat přilehlé tkáně (hl. pleura, perikard)
    - Jen vzácně zakládají vzdálené metastázy (do LU, plic)
  - **Thymom typu A** (*medulární thymom*, 15% thymomů)
    - Nádorové epitelové buňky, vřetenité
    - Lymfocyty buď úplně chybí nebo bývají ojedinělé
    - Mají nejlepší prognózu
  - **Thymomy typu B** (*kortikální thymomy*, 65%)
    - **B1** (bohatý na lymfocyty)
    - **B2** a **B3** (bohaté na epitelové nádorové buňky, B3 – cytologické atypie)
    - S gradientem k thymomu typu B3 roste invazivita i agresivní chování
  - **Thymomy typu AB** – *smíšené thymomy* (20%)

- *Thymické karcinomy*
  - Velmi *vzácné*
  - Nejčastěji **dlaždicobuněčný karcinom**

- Ve většině případů vznik *de novo*
- **Neuroendokrinní karcinomy** (vč. karcinoidu)
- Chovají se lokálně infiltrativně a zakládají **metastázy do lymfatických uzlin** i ***hematogenně*** (nejčastěji do plic)
- *Vzácný* primární nádor thymu
  - Je nutné vyloučit jiný primární původ nádoru (zejm. prorůstání z plic)
- Prognóza je velmi nepříznivá

Neepiteliální nádory thymu

- **Lymfomy**
  - Hl. *Hodgkinův lymfom*, primární mediastinální *velkobuněčný B lymfom* a *T lymfoblastický lymfom*
- **Germinální nádory**

112. Záněty dutiny ústní, hyperplastické léze, čelistní cysty a vrozené vývojové vady dutiny ústní

Záněty dutiny ústní

- **Stomatitidy** = zánětlivé onemocnění sliznice dutiny ústní
  - Podle lokalizace rozlišujeme: **cheilitida** (zánět rtů), **gingivitida** (zánět dásní), **glositida** (zánět sliznice jazyka)
- Rozlišujeme:
  - **Primární stomatitidy** → vyvolány místními příčinami
  - **Sekundární stomatitidy** → příznak celkových onemocnění
- Etiologicky se uplatňuje agens
  - **Infekční** (viry, bakterie, plísně)
  - **Neinfekční** (mechanické, termické a chemické vlivy) + kontaktní alergeny (potrava, léky)

Herpetická gingivostomatitida a herpes labialis

- Herpetická stomatitida (herpetický zánět dutiny ústní), gingivostomatitida (zánět dásní a ústní sliznice) a retní opar (herpes labialis) mají společného původce → **HSV, virus herpes simplex**
- K přenosu dochází přímým kontaktem nebo slinami
- Primoinfekce se může projevit ve formě lehké virózy nebo až celkového těžkého postižení
- Základní morfologická změna = **intraepiteliální puchýř**
- Viriony můžeme pozorovat v keratinocytech jako **intranukleární eosinofilní inkluze**

- **Primární herpetická gingivostomatitida**
  - Začíná *horečkou s flu-like příznaky*, *zvětší se submandibulární a krční uzlin*
    - Během dnů se ve sliznici gingivy, patra, bukální sliznice a jazyku začnou tvořit **bolestivé eflorescence**
      - **N**ejdřív jako erytém → bolestivé žluté puchýřky → vřídky kryté šedavým povlakem (pablána z fibrinu, buněčné zbytky, neutrofily)
- **Rekurentní herpes labialis (opar)**
  - Projev sekundární infekce virem či jeho reaktivací
  - Vždy ji předchází manifestní nebo bezpříznaková primoinfekce – po jejím odeznění virus dále **přežívá v nervových zakončeních**
  - Při jeho aktivaci znovu vznikají typické **slizniční afty a puchýřky**
    - Základním projevem je **puchýř**, který praská a mění se v erozi, jednotlivé eroze splývají a tvoří rozsáhlé plochy
  - Perzistující HSV se může aktivovat horečnatým stavem, hormonální změnou (menses), traumatem nebo oslabením organismu

Recidivující aftózní stomatitida

- **Aftózní stomatitida** (habituální afty) = **chronické** onemocnění sliznice dutiny ústní charakterizované **recidivujícím výsevem bělavých aft** (bolestivé vřídky a eroze)
- Velmi *časté* onemocnění, postihuje až 1⁄4 populace, **multifaktoriální** onemocnění
- Afty jsou **ostře ohraničené bolestivé slizniční eroze** se spodinou lehce vkleslou pod úroveň sliznice
  - Defekt je kryt bělavým fibrinovým povlakem, který kontrastuje se zarudlým okolím
- Znepříjemňují příjem potravy a tekutin, znesnadňují artikulaci a hygienu
- Během onemocnění se střídají akutní fáze s výsevem aft a různé dlouhé fáze klidu

Akutní ulcerózní a gangrenózní gingivostomatitidy

- *Ulcerózní gingivostomatitida* je *vzácná* forma **těžkého nekrotizujícího zánětu dásní** způsobené bakterií *Fusobacterium fusiformis* spolu s infekcí spirochétou *Treponema vincentii*
- **Predispozice**: imunodeficience (hlavně HIV), špatná ústní hygiena a kouření
- Akutní těžké onemocnění provázené **celkovými příznaky** a **charakteristickým zápachem z úst**
- Etiologicky na *fusospirilovou ulcerózní gingivostomatitidu* navazuje **gangrenózní stomatitida** (noma) – postihuje typicky těžce deficientní mladé lidi

Orofaryngeální kandidóza

- *Časté* zánětlivé onemocnění v dutině ústní vyvolané kvasinkou *C. albicans*
  - **Oportunní patogen**, kolonizuje dutinu ústní až u 70 % populace
  - Patogenita kvasinek je relativně nízká a vyvolávají onemocnění **jen u imunosuprimovaných**
- Nejčastěji jako **akutní pseudomembranózní zánět**, vzácně **chronická hyperplastická kandidóza** (klinicky tzv. bílá slizniční léze)
- **Akutní antibiotická kandidóza** vzniká jako *komplikace* léčby **širokospektrými antibiotiky** (narušení rovnováhy orální flóry, candidy se přemnoží) → zarudnutí sliznice
- Spolu s nedostatkem vitaminu B a železa se podílí na vzniku tzv. **koutků** (**anguli infectiosi**)

Orofaryngeální aktinomykóza

- **Aktinomykóza** je **oportunní** infekce (*Actinomyces israelii, bovis*)
  - Stejně jako u kandid jsou to saprofyté, patogenní jsou **jen u imunosuprimovaných**
- Způsobují **abscedující zánět měkkých tkání** s výraznou tendencí k fibroprodukci a tvorbě píštělí
- V hnisu mohou být kolonie aktinomycet → **sulfurická granula žluté barvy** (drúzy)

Hyperplastické léze, cysty a vrozené vývojové vady dutiny ústní

Hyperplastické léze dutiny ústní

- Zpravidla **reaktivní**, etiopatogeneticky pestré *fibroepiteliální/fibrózní/fibroblastické proliferace*
- Vyvolávající faktory
  - **Traumatická** iritace (granuloma fissuratum)
  - **Hormonální** vlivy (epulis gravidarum)
  - Vedlejší efekt terapie při **léčbě** cyklosporiny, antiepileptiky nebo blokátory K+ kanálů

- **Epulis** = *patologické výrůstky* sliznice na dásních
  - Reaktivní a **hyperplastické** procesy (*epulis granulomatosa, gravidarum*)
  - **Nádorové** léze (*epulis angiomatosa, congenita*)
  - **Epulis gigantocellularis** = obrovskobuněčný reparativní granulom
    - Častá hojně vaskularizovaná léze, vyrůstá z interdentální papily nebo z okraje gingivy
    - Komplikace vyplývají z ulcerace spojené s krvácením
  - **Epulis congenita**
    - Afekce novorozenců podmíněná benigním nádorem z granulárních buněk
    - Sliznice nad nádorem je normální, bez pseudoepiteliomatózní hyperplazie

Čelistní cysty

- Cysty v dutině ústní mohou být *odontogenní*, nebo *neodontogenní*
- Odontogenní cysty jsou vystlány epitelem, který má původ v **epiteliálních embryonálních zbytcích vývoje zubu**

Radikulární cysta

- **Nejčastější odontogenní cysta**, *zánětlivý* původ
  - Zčásti vystlána dlaždicovým epitelem
- Vždy **dosedá na kořen odumřelého zubu** po progresi *komplikací zubního kazu*, pevně adheruje
- Členitá stěna je tvořena granulační tkání, který vyzrává v jizevnaté vazivo
- Přítomnost smíšené lymfoplazmocytární zánětlivé infiltrace s příměsí neutrofilů
- Často cholesterolové krystaly (někdy kolem granulomy z cizích těles)

Folikulární cysta (dentigerózní)

- Je připojena k krčku neprořezaného zubu v místě **amelocementární junkce**, v jejím lumen je korunka tohoto zubu
- Vzniká v důsledku *poruchy vývoje zubního zárodku*, resp. sklovinného orgánu
- Nejčastěji v **oblasti třetího moláru**
- Cysta je vystlána dlaždicovým epitelem a stěnu tvoří vazivová tkáň periodoncia bez výraznější zánětlivé infiltrace

Odontogenní keratocysta

- Původ v epitelu zubní lišty
- U dětí a mladistvých do 30. let, nejčastěji oblast **3. moláru v mandibule**

- Může být multilokulární, roste expanzivně a může vést k atrofii čelisti
- Léčí se chirurgicky enukleací, až v 1⁄4 případů recidiva
- Může být sporadická nebo jako součást *Gorlin-Goltzova syndrom*u (keratocysty, bazaliomy kůže, ektopické kalcifikace, anomálie skeletu)

Neodontogenní cysty
- Nemají souvislost se zubním epitelem a jsou **vystlány řasinkovým epitelem respiračního typu** nebo **dlaždicovým epitelem**
- **Fisurální cysty** → vznikají v čelistech ze zbytků epiteli při uzavírání embryonálních štěrbin
- **Cysty ze zbytku ductus nasopalatinus**
  - *Cystis mediana anterior* (mezi kořeny horních řezáků)
  - *Cystis mediana mandibulae* (ve srůstu dolní čelisti)
- **Nazolabiální cysta** → v měkkých tkáních u nosního křídla, vznik z distální části *dc. nasolacrimalis*

Vrozené vývojové vady
- Nejčastější vrozené vady dutiny ústní a obličeje jsou **rozštěpové vady** → vznikají perzistencí embryonálních štěrbin v důsledku nespojení tkáňových laloků během vývoje obličeje

Rozštěpové vady obličeje

- Nejčastější vrozené vývojové vady
- U chlapců častější **celkový rozštěp** (patro, ret a čelist), u dívek spíše **izolovaný**
- Nejčastěji se vyskytuje tzv. **laterální rozštěp** (porucha srůstu prvního žaberního oblouku pro horní čelist s čelním laterálním výběžkem)
  - Úplný rozštěp rtu (cheiloschisis), neúplný rozštěp rtu (coloboma labii) nebo rozsáhlý rozštěp rtu až k nosnímu otvoru (labium reporium)
- Podle postižené tkáně: gnathoschisis, palatoschisis, uranoschisis, staplyhoschisis
- Další lokalizace: ve střední čáře (mediální rozštěp), šikmý, přímý rozštěp...

Rozštěp rtu (cheiloschisis)
- Zřetelná skulina v místě normálně celistvého rtu
- Může být pouze naznačený nebo malý na jedné straně, můžeme se setkat i s masivním oboustranným rozštěpem až ke stranám nosních křídel

Rozštěp patra (palatoschisis)
- Otvor nebo skulina v oblasti patra
- Nutno poctivě prohlédnout patro u novorozence (mléko by se mohlo dostat přes otvor do dutiny nosná a hrozilo by vdechnutí)

Rozštěp čelisti (gnathoschisis)
- Znatelný za rty, může být jen naznačen nebo ve formě velkého otvoru pokračujícího v patře
- Při rozštěpu čelisti chybějí základy zubů a celá dentice má špatné postavení, často se objevují poruchy vývoje řeči, postižený huhlá

Vrozené vývojové vady zubů

- **Mikrodoncie** → zuby jsou menší, ale mají normální stavbu
- **Makrodoncie** → zuby jsou větší, ale mají normální stavbu
  - Může doprovázet celkovou poruchu růstu (nanismus/gigantismus) nebo postihovat jednotlivé zuby (nejčastěji řezáky)
- **Anodoncie** → úplná vrozená absence vývoje zubů
- **Hypodoncie** → vrozeně snížený počet zubů, kdy chybí jeden nebo více zubů (nejčastěji 3. moláry)
- **Hyperdoncie** → výskyt nadpočetných zubů
  - **Mesiodens** = nadpočetný zub mezi horními mediálními řezáky nebo za nimi (nejčastější)
- **Amelogenesis imperfecta**
  - Hereditární porucha tvorby zubní skloviny
  - **Hypoplastická varianta** → sklovina chybí úplně nebo je nedostatečně vytvořená
  - **Hypokalcifikovaná varianta** → do skloviny se neukládá vápník, zuby jsou křehké a žluté
- **Dentinogenesis imperfecta**
  - Hereditární porucha tvorby dentinu
  - Má nepravidelnou strukturu a je nedostatečně kalcifikovaný
  - Zuby nejsou mechanicky pevné, mají šedou nebo nažloutlou barvu

113. Nádory a prekancerózy dutiny ústní, odontogenní nádory

- Nádory dutiny ústní zahrnují *benigní* i *maligní* nádory *epiteliálního, mezenchymálního* a *hematologického* původu
- *Maligní* nádory jsou ale relativně **vzácné** (2 % zhoubných nádorů u mužů, 0,5 % u žen)

Benigní nádory

Papilom z dlaždicového epitelu

- *Stopkatý polypózní útvar*, tvoří jej jemné stromální papily kryté dlaždicovým epitelem
- Nejčastěji se vyskytuje na **měkkém patře, jazyku a rtech**
- Většinou **asymptomatický**, po traumatech může ulcerovat a krvácet
- Dává se do spojitosti s infekcí **nízce rizikovými typy HPV (6 a 11)**

Špičaté kondylomy (condylomata acuminata)

- Virová *benigní* léze analogická anogenitálnímu kondylomu
- **Sexuálně přenosná** epiteloidní léze způsobená **nízce rizikovými typy HPV**
- Často u **mladých lidí**, často recidivují

Bradavice (verruca vulgaris)

- Kožní **virová** léze, může postihovat **ret** nebo i **sliznici dutiny ústní**
- Způsobena **infekcí HPV 2 a 4**
- Většinou spontánně regreduje, může recidivovat

Fibrom dutiny ústní

- **Pseudotumorózní léze** vznikající na podkladě **chronické iritace**
- Dobře ohraničený přisedlý slizniční útvar tvořený jizevnatým vazivem krytým intaktním dlaždicovým epitelem, podle množství kolagenu má různou konzistenci
- Typicky na **bukální sliznici** a **gingivě**

Hemangiom

- Struktura *kapilárního/kavernózního hemangiomu*
- Kapilární hemangiom s lobulárním uspořádáním a ulceracemi se označuje jako pyogenní granulom, zpravidla reaktivní nebo traumatická etiologie

Lymfangiom

- Zpravidla na **dorzu jazyka** (makroglosie), méně často patro, bukální sliznice, gingiva či ret

Nádor z granulárních buněk

- Neopouzdřený a špatně ohraničený *benigní nádor*
- Polygonální buňky s objemnou eosinofilní jemně granulární cytoplazmou (nahromadění lysozomů)
- Pravděpodobně vychází ze Schwannových buněk
- Subkutánní/submukózní lokalizace, predilekčně ve sliznici jazyka
- Vyvolává aktivaci a proliferaci přilehlého epitelu = **pseudoepiteliomatózní hyperplazie**
    - Klinicky a morfologicky napodobuje dlaždicobuněčný karcinom

Maligní nádory

Prekancerózy dutiny ústní

Leukoplakie

- Klinický termín pro bílou slizniční lézi, nemá jednotný morfologický podklad, někdy nemusí představovat prekancerózu
- Jako leukoplakie imponují mnohá reaktivní a zánětlivá ložiska spojená s **hyperkeratózou** (mechanická iritace, kuřácká leukoplakie, chronická hyperplastická kandidóza...)

Prekancerózní leukoplakie

- Podkladem je **hyperkeratóza slizničního epitelu spojená s dysplazií**
- Prevalence 2 % populace, více **muži**, typicky **vyššího středního věku**
- Hlavní rizikové faktory: **kouření** a **alkohol**
- Hrozí přechod do *invazivního dlaždicobuněčného karcinomu* dutiny ústní (5 % případů)
- Vzácná velmi agresivní forma = **proliferativní verukózní leukoplakie (PVL)**

- Mnohotná recidivující ložiska perzstujících bílých lézí v bukální sliznici, na jazyku, patře a gingivě s vysokým rizikem přechodu do karcinomu

Erytroplakie
- Vysoce riziková **prekancerózní léze** sliznice
- Červená/nachová barva, typicky už těžká *dysplazie* nebo *karcinom in situ* v době záchytu

Aktinická cheilitida
- Způsobena dlouhodobou expozicí **UV zářením**, **prekanceróza** dlaždicobuněčného karcinomu rtu

Karcinom dutiny ústní
- Více než 90 % malignit dutiny ústní představuje **dlaždicobuněčný karcinom** (spinocelulární)
- *Epidemiologie*: 2x častěji postihuje **muže**, věk 50-70 let
- *Etiopatogeneze*
  - Největší rizikový faktor → **alkoholismus a kouření**, uplatňuje se i žvýkání **tabákových** výrobků a **špatná ústní hygiena**, pro vznik karcinomu rtu **UV záření**
  - Pozitivní vliv má strava bohatá na ovoce a zeleninu
- *Patologie*
  - Makroskopicky ložisko tuhé konzistence, zpravidla ulceruje → krvácení
  - Roste infiltrativně do okolních tkání, které fixuje ke spodině nádoru
  - Mikroskopie → **rohovějící/nerohovějící karcinom s různým stupněm diferenciace**
  - Časté komplikace invazivního růstu → perineurální růst, lymfovaskulární propagace
  - V pokročilých stádiích může prorůstat do čelistí a kůže obličeje
- *Klinický průběh a komplikace*
  - Velmi **agresivní** nádor, má **lokálně destruktivní** tendence, tvoří časné **metastázy**
  - Nejdůležitějším prognostickým markerem je velikost karcinomu v době diagnózy
    - Nejpříznivější jsou karcinomy rtu s exofytickým růstem (**verukózní karcinom**)

Odontogenní nádory

- Vzácné, vznikají ze zbytků dentální lišty nebo z jejích derivátů
- Podle diferenciace rozlišujeme epiteliální, mezenchymální a smíšené

Epitelové odontogenní nádory

Ameloblastom
- *Nejčastější* odontogenní epitelový nádor
- Vyskytuje se v 2. – 4. decéniu, obvykle v mandibule kolem molárů
- *Benigní* nádor, většinou roste expanzivně, může vést k resorpci čelisti
- Vede ke **krvácení z dásní** a k **patologické pohyblivosti zubů**
- Maligní zvrat je velmi vzácný, nemetastazuje
- **Kalcifikující epiteliální odontogenní tumor** (Pindborgův nádor) – *benigní*
- **Světlobuněčný odontogenní karcinom** – *maligní*, roste invazivně

Mezenchymální odontogenní nádory
- *Benigní* pomalu rostoucí nádory **čelistí** u **dětí a mladistvých**

Odontogenní myxom
- Dobře ohraničený expanzivní nádor gelatinózní konzistence, postihuje **horní i dolní čelist**
- Tvořen z pravidelných vřetenitých nádorových buněk v hojném myxoidním stromatu

Odontogenní fibrom
- **V kosti čelisti** (*centrální*) nebo **v dásni** (*periferní*)
- Bohatě celulární, vřetenité mezenchymální nádorové buňky charakteru fibroblastů, obsahuje epitelová ložiska odontogenního původu
- *Benigní*, léčba chirurgickou resekcí

Cementoblastom
- Pevně spojen s kořenem vitálního zubu
- Novotvořený cementem a fibrovaskulární tkáň

Smíšené epiteliálně-mezenchymální odontogenní nádory

Ameloblastický fibrom
- Vzácný *benigní* nádor **dětského věku**, **oblast molárů dolní čelisti**
- Dobře ohraničený, roste expanzivně
- Tvořen proliferujícími fibroblasty v řídkém myxoidním stromatu a z epiteliální ameloblastické komponenty

Ameloblastický fibrosarkom

- *Nejčastější* **maligní** odontogenní nádor, postihuje **mladé dospělé**
- Pomalu rostoucí lokálně destruktivní a invazivní nádor čelisti, může metastazovat

Odontomy

- Odpovídají hamartomatózním lézím **u dětí a adolescentů**
- Jsou dobře ohraničené a opouzdřené
- **Komplexní odontom** → tvořen dentinem, sklovinou a ostatními zubními tkáněmi v neuspořádané a nepravidelné směsi
- **Složený odontom** → nádoru podobný útvar složený z množství malých zoubků

114. Zubní kaz a jeho komplikace

- **Zubní kaz** (*caries dentium*) je nejčastější chorobou populace
- Spočívá v **dekalcifikaci** tvrdých zubních tkání a **proteolýze** jejich organické složky
- Vznik je **multifaktoriální**
  - Hlavní úlohu mají **bakterie** (*Streptococus mutans, Lactobacillus acidophilus*)
    - Rozkládají cukry ve zbytcích potravy (hl. sacharózu) za vzniku organických kyselin (hl. kyseliny mléčné), způsobující dekalcifikaci zubní skloviny
    - Bakterie se shlukují a ulpívají na povrchu zubů v podobě **zubního plaku**
  - **Geneticky** podmíněné složení a pH slin
  - **Typ potravy**
  - Prevence – hl. **ústní hygiena**
- Rizikovými místy jsou zejm. praskliny, otvory v zubech, mezizubní prostory a okolí zubních výplní, korunek a můstků

Patologie

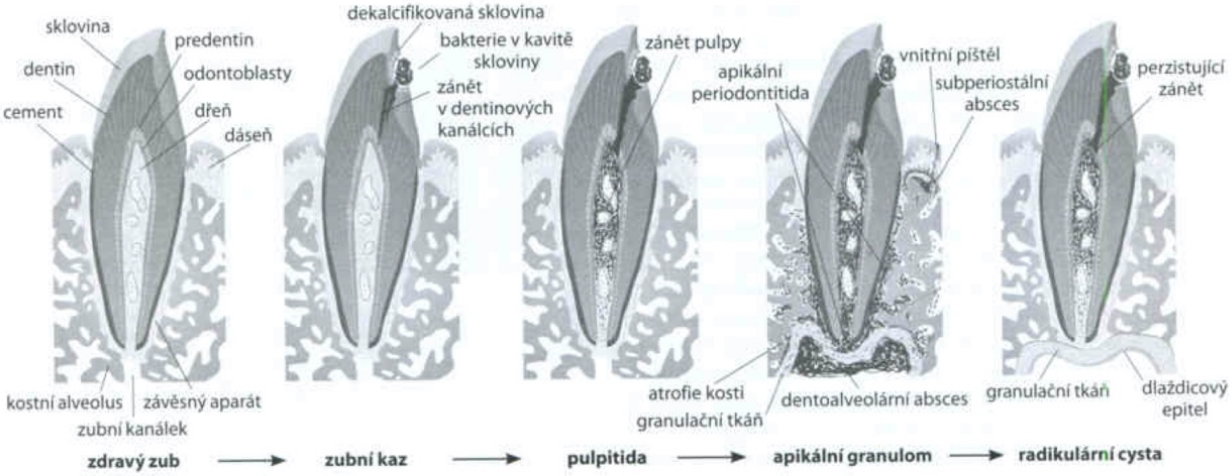
- Zubní kaz obvykle začíná na **místech nepodléhajících samočištění,** kde se vytváří *zubní plak*
- Sklovina podléhá **dekalcifikaci** – projevuje se jako bělavá křídová skrvna
- Proces destrukce skloviny se může samovolně zastavit reklacifikací, nebo progreduje hlouběji
- Odloučením změklých (dekalcifikovaných) částí skloviny vzniká **dutina** (*kavita*), která se vyplňuje zbytky potravy a bakteriemi
  - Vhodné podmínky pro další šíření kazu
  - Dosáhne-li dentinu, bakterie se šíří -> mohou dosáhnout zubní dřeně – vzniká **akutní pulpitida**
  - Při pomalejším postupu kazu vzniká obranná reakce spočívající v přestavbě dentinových kanálků a rekalcifikaci

Klinický průběh a komplikace

- **Akutní pulpitida**
  - Nejzávažnější komplikace
  - Bolestivý **bakteriální zánět** zubní dřeně
    - Akutní serózní zánět
  - Iniciální fáze – *edém, hyperémie*, *dilatace* dřeňových cév
  - Začíná jako reverzibilní zánět, ale při pokračující exsudaci přechází do **akutní hnisavé pulpitidy**
    - Silná *bolest*
    - Vznikají drobné abscesy a ložiska nekróz, které mohou způsobit nekrózu celé pulpy
    - Přistoupí-li infekce hnilobnými bakteriemi – **gangréna** zubní pulpy

- **Chronická pulpitida**
  - Vzniká buď z akutní formy nebo (častěji) má mírný chronický průběh už od začátku díky lepší rezistenci tkáně a nižší virulenci bakterií

- **Přechod zánětu na okolní tkáně**
  - Nejčastěji průnikem infekce z pulpy apikálním otvorem
  - Vzniká v okolí kořenového apexu **akutní apikální periodontitida**
    - Nepostihuje pouze vlastní periodoncium, ale přechází na přilehlou kost alveolárního výběžku
    - Periapikálně pak vzniká *hnisavá osteomyelitida* a **dentoalveolární absces**
  - Není-li umožněna drenáž hnisu (trepanace, extrakce zubu), zánět proniká na zevní plochu alveolárního výběžku, kde se hnisavý exsudát hromadí pod periostem – tvorba **superiostálního abscesu**
  - Zánětlivý exsudát se může provalit sliznicí do dutiny ústní (**vnitřní píštěl**) nebo kůží navenek (**zevní píštěl**)
  - **Chronická periodontitida**
    - Častější nález než akutní *abscedující zánět periodoncia*
    - Dutina abscesu se plní granulační tkání a vzniká **(peri)apikální granulom**
    - V apikálním granulomu mohou vznikat dutiny vystlané dlaždicovým epitelem z Malassezových hnízd = **cystogranulom/ retikulární cysta**



Obr. 28-2. Komplikace zubního kazu. Nejzávažnější komplikací zubního kazu je zánět zubní dřeně – akutní pulpitida. Z pulpy může hnisavý zánět přejít apikálním otvorem za vzniku akutní apikální periodontitidy a dentoalveolárního abscesu. Chronický dentoalveolární absces se plní granulační tkání (apikální granulom); později zde může vzniknout cystická dutina vystlaná dlaždicovým epitelem z Malassezových hnízd – radikulární cysta (cystogranulom).

115. Nenádorová onemocnění slinných žláz

- Zahrnují :
  - Záněty žlázy = **sialoadenitida**
  - Záněty vývodů = **sialodochitida**
  - Tvorba kamenů = **sialolithiáza**
  - **Funkční poruchy**
  - **Cysty**
  - **Pseudotumorózní léze, nádory**

Sialolithiaza

- = tvorba kamenů (**konkrementů**) ve vývodech slinných žláz
- Především v **submandibulární žláze** (85%)
- Konkrementy se tvoří nejčastěji poblíž ústí vývodů
- Etiopatogeneze není objasněna
  - Vliv složení sekretu žlázy (vazký hlenovitý sekret) a zánětem navozené změny
  - Příčinou je změna složení sliny
- *Rizikové faktory* :
  - **Dehydratace** (rizikové u starších pacientů)
  - Cystická fibróza



- *Klinické příznaky* :
  - Konkrementy způsobují problémy tehdy, pokud brání odtoku slin
  - Při zvýšené sekreci slin po jídle se dostavuje **nepříjemný tlak** ve žláze
  - Při úplném uzávěru – **slinná kolika** (intenzivní bolest)
  - KO : **bolestivé zduření**
  - Žláza je dilatovaná (vývod), jednostranně zvětšená, edém, slinná žláza je hmatná (zduřelá)
- *Diagnostika* : palpace, USG (1. volba), nativní RTG, sialografie
  - USG – hypoechogenní ložisko, dilatace vývodu směrem kraniálním za obstrukcí (stagnace obsahu)
- *Terapie* : chirurgické řešení – odstranění konkrementu nebo celková extirpace slinné žlázy



Sialoadenitidy

- **Parotitis epidemica (příušnice)**
  - Akutní virové vysoce nakažlivé onemocnění vyvolané **paramyxoviry**
  - Postiženy jsou převážně **děti**, může se vyskytovat i u mladých dospělých
  - KO :
    - **Oboustranné zduření** příušních žláz
    - Žláza je **hmatná**, zvětšená a **bolestivá**
    - Horečka, **celkové příznaky**
  - Komplikace :

        - **Akutní záněty pankreatu, ovarií a varlat**
        - **Serózní meningitida**

- **Akutní bakteriální hnisavá sialoadenitida**
    - Vzniká zpravidla **vzestupnou infekcí z dutiny ústní** (*S. aureus, Streptococcus viridans, S. pneumoniae*)
    - **Predispozice** :
        - Stavy se sníženou sekrecí slin (**xerostomie**) – dehydratace, kachexie
        - Nedostatečná ústní hygiena
        - Imunodeficience
        - Vzácně sepse (hematogenní cestou)
    - KO : *zvětšení* a *bolestivost* slinné žlázy
    - Komplikace :
        - **Píštěle** a přechod zánětu do okolí
        - **Tromboflebitida** a periferní **pyémie**

- **Chronická lymfoepiteliální sialoadenitida (LESA)**
    - Chronický autoimunitní zánět slinných žláz
    - Makroskopicky jsou žlázy *zvětšené* a *hmatné*
    - Mikroskopicky – atrofie a zánik acinů při zachování duktálních struktur
    - Kombinace denzních lymfocytárních infiltrátů s proliferací duktálních epiteliálních struktur = ***benigní lymfoepiteliální léze***
    - Identické změny mohou současně postihovat slzné žlázy -> součást **Sjörgenova syndromu**
        - *Xerostomie* (nedostatečná sekrece slin)
        - *Suchá keratokonjunktivitida*
    - Při progresi onemocnění -> MALT lymfom, LESA lymfom

- **Chronická sklerózující intersticiální sialoadenitida**
    - Chronický produktivní fibrotizující a sklerotizující zánět slinných žláz – především **gl. submandibularis**
    - Postižená žláza je hmatná, někdy bolestivá, fixovaná ke spodině
    - Někdy je spojená s dilatací a zánětem vývodů (**sialodochitida**) a s tvorbou kamenů (**sialolithiáza**)
    - Pokročilý zánět s fibroskleróza makroskopicky a klinicky připomíná nádor (tzv. **Küttnerův pseudotumor**)
    - Může být projevem systémového onemocnění – tzv. ***IgG4 nemoci***
        - Zduření různých orgánů a tkání (pankreas, retroperitoneum, mediastinum, štítná žláza, očnice)

- **Nekrotizující sialometaplázie**
    - Nenádorová, spotnánně se hojící ložisková léze
    - Postihuje převážně **malé žlázky patra**
    - Podklad – nekróza slinné žlázy, kterou doprovází reaktivní dlaždicobuněčná duktální metaplázie spojená se zánikem acinů
    - Imponuje jako slizniční ulcerace

Funkční poruchy slinných žláz

- Nadměrná produkce (> 1000 ml/den) = **sialorhea** (*ptyalismus*)
- Snížená produkce slin (< 1000 ml/den) = **hyposialie**
    - Vede ke **xerostomii**
- Nejčastěji se setkáváme s různě vystupňovanou hyposialií
    - Klinické projevy :
        - **Ztížené polykání**
        - Pocit sucha a pálení v ústech
        - **Zvýšená kazivost zubů**
        - Sklon ke vzniku zánětů v dutině ústní (**xerostomie**)
            - Může být vedlejším účinkem chronického užívání antihistaminik, antidepresiv a dalších léčiv
            - Může vznikat u pacientů s DM a při chronické dehydrataci

Cysty slinných žláz

- **Mukokéla** = retenční cysta (*pseudocysta*) malé slinné žlázy
    - Vzniká jako následek traumatické ruptury retenční cysty nebo dilatovaného slinného vývodu
    - Jsou nejčastěji lokalizované **na dolním rtu**, méně **v bukální sliznici** nebo **ve spodině ústní dutiny**
    - Imponují jako drobné slizniční útvary napodobující cystické nádory
- **Ranula** = větší tenkostěnná cysta **spodiny ústní dutiny**
    - Vzniká jako retenční cysta vázaná na vývod **sublinguální žlázy**
    - Patogeneze shodná s mukokélou

11b. Nádory slinných žláz

- Jsou *vzácné* a *klinicky závažné*
- Nejčastější jsou **epitelové nádory**
- **Symptomy :** zduření, bolestivé/nebolestivé, změna slinění, trimus, paréna n. VII
- Časté je **perineurální šíření**
- Velká část vychází spíše z velkých slinných žláz (hl. glandula parotis)
- Všechny mohou metastazovat

(Pozn.: umět min 3 benigní nádory, min 4 maligní nádory)
Pozn.: neučit se, zda-li je ne/opouzdřený -> většinou maligní nejsou

BENIGNÍ NÁDORY

Pleomorfní adenom

- = *myxochondroepiteliom*
- *Nejčastější* nádor slinných žláz
- Postihuje převážně **velké slinné žlázy** (téměř v 90% případů ***gl. parotis***)
  - Méně často vychází **z malých slinných žlázek patra** nebo z **bukální sliznice**
- Může se vyskytovat **v jakémkoliv věku** (nejčastěji **40-60 let**)
  - Vzácně i u dětí
  - **Ženy** jsou postiženy častěji než muži
- Translokace a zlomy v oblasti *genů PLAG1 a HMGA2* (nevyskytují se v žádném jiném slivárním nádoru)
- Špatně ohraničený uzel gelatinózní konzistence, pouzdro většinou chybí (úplné odstranění je problematické)
  - Odstranění celé *gl. parotis* je rizikové kvůli poranění lícního nervu
- *Klinický průběh a komplikace* :
  - *Benigní* nádor s **vysokým rizikem recidiv**
  - Recidivy jsou zpravidla **multinodulární** – četné drobné nádorové uzly
  - Riziko maligního zvratu do tzv. ***karcinomu vznikajícího v pleomorfním adenomu*** stoupá u dlouho trvajících a opakovaně recidivujících nádorů (až 10% případů)

Warthinův tumor

- = ***cystický adenolymfom***
- *2. nejčastější* benigní *epiteliální* nádor slinných žláz s téměř výlučným výskytem v **gl. parotis**
  - Vzácně může vzniknout *v krční lymfatické uzlině*
- Postihuje častěji **muže ve starším věku** a téměř výhradně se vyskytuje u **celoživotních kuřáků**
- Nádor je dobře ohraničený vazivovým pouzdrem
- Tzv. ***metaplastická varianta Warthinova tumoru***
  - Různě rozsáhlá cystická transformace a ložiska dlaždicobuněčné metaplázie
  - Vzniká traumaticky po předchozí tenkojehlové aspirační cytologii
- *Klinický průběh a komplikace* :
  - Benigní, po odstranění nerecidivuje, maligní transformace je výjimečná
  - Může být bilaterální nebo multifokální

Ostatní benigní nádory

- **Myoepiteliom**
  - Benigní nádor slinných žláz tvořený výhradně z myoepitelií
  - Dobře ohraničený, opouzdřený
  - Vzácný (cca 5% benigních nádorů slinných žláz)
  - Vyskytuje se u dětí i dospělých (nejčastěji ve věku 30-50 let)
- **Bazocelulární adenom**
  - = *adenom z bazálních buněk*
  - Nejčastěji vzniká **ve velkých slinných žlázách** (především v *gl. parotis*)
  - Vždy opouzdřený, nerecidivuje
  - Postihuje spíše dospělé pacienty po 50. roce
- Další vzácné benigní epitelové nádory slinných žláz :
  - *Kanalikulární adenom* – predilekčně ve sliznici rtu
  - ***Onkocytom*** – nádor gl. parotis u starších lidí
  - *Sebaceózní adenom*
  - *Duktální papilom*
  - *Cystadenom*
  - Všechny jsou benigní bez rizika maligního zvratu

MALIGNÍ NÁDORY

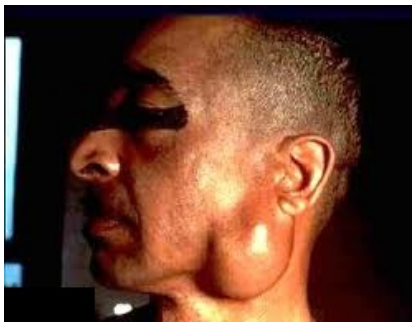
- Jsou *vzácné*
- Infiltrují jak velké slinné žlázy (především *gl. parotis*), tak malé slinné žlázy dutiny ústní

Mukoepidermoidní karcinom

- Asi v ½ případů **ve velkých slinných žlázách**, druhá polovina **v malých slinných žlázkách** (zejm. *sliznice patra* a *tváře*)
- Vzniká v jakémkoliv věku
  - Je *nejčastější* malignitou slinných žláz **u dětí a mladistvých**
- Klinický průběh je variabilní (závisí na lokalizaci nádoru)

Adenoidně cystický karcinom

- Pomalu rostoucí, klinicky **agresivní**, **lokálně destruktivní** a **invazivní** karcinom **malých a velkých slinných žláz**
- Typicky **perineurální** a **intraneurální** progrese
- Relativně *častý* (cca 10% všech nádorů slinných žláz)
- Je **nejčastější malignita malých slinných žlázek** dutiny ústní a sinonazální sliznice
  - Vychází také z velkých slinných žláz
- **Ženy** jsou postiženy častěji, nejčastěji mezi **40-60 lety**
- Roste vždy **infiltrativně**, bez ohraničení, bez opouzdření
  - Roste pomalu
  - Především lokálně *agresivní* s velkým rizikem recidiv
- Typickým znakem je **perineurální šíření**
  - Uzlinové metastázy jsou vzácné
  - Hematogenní metastázy u 50% pacientů
- Patří k salivárním nádorům s nejhorší prognózou



Vzácnější karcinomy slinných žláz

- **Acinický karcinom**
  - = *karcinom z acinárních buněk*
  - Maligní epitelový nádor
  - Převážně vzniká **v *gl. parotis*** (malé slinné žlázky a *gl. submandibularis* jsou postiženy vzácně)
  - Mírně častější u **žen**, zpravidla **u mladých dospělých** (nejvíce 30-40 let)
    - Může se vyskytnout i u dětí
  - Většinou dobře ohraničený, ale neopouzdřený
  - Pomalu rostoucí *low-grade* karcinom, po úplném odstranění nerecidivuje
  - Riziko recidiv a lokální progrese, uzlinových a vzdálených metastáz stoupá, pokud nebyl karcinom odstraněn



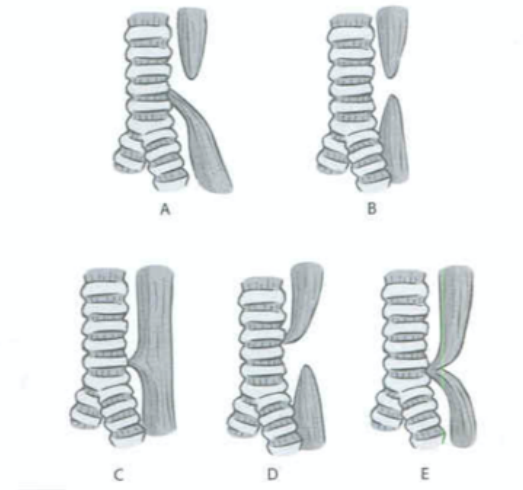
- **Sekreční karcinom**
  - = MASC (*mammary analogue secretory carcinoma*)
  - Relativně častý pomalu rostoucí *low-grade* karcinom malých a velkých slinných žláz
  - Histomorfologicky a geneticky **identický se sekrečním karcinomem prsu**
  - Vzniká **v dospělosti**, nejčastější věk je 40-50 let
  - Pomalu rostoucí lokálně *infiltrující* karcinom
  - Nízké riziko vzniku uzlinových a vzdálených metastáz

117. Malformace jícnu, divertikly jícnu, hiátové hernie a achalázie jícnu

Projevy onemocnění jícnu

Morfologické projevy

- **Obstrukce** = zúžení lumina dutého orgánu spojená s omezením pasáže obsahu
  - **Komprese** – expanze útvarů v okolí jícnu
  - **Obturace** – obsahem nebo polypoózním útvarem uvnitř lumina jícnu
  - **Stenóza** – změny ve stěně jícnu (např. jizvení, nádor = *mechanická obstrukce*, kontrakce svaloviny = *funkční obstrukce*)
    - = **Striktura** (synonyma)
    - Zvláštní druh stenózy – tzv. *prstence* („rings“) a *membrány* („webs“)
- **Narušení kontinuity stěny**
  - **Ulcerace** (vřed) = ložiskový defekt sliznice i hlubších vrstev stěny
    - Zejm. při zánětlivých onemocněních, karcinom jícnu
  - **Lacerace** = podélné trhliny v distálním jícnu a gastroezofageální junkci postihující sliznici a submukózu
    - Doprovázeno krvácením
    - Vzácněji mohou vést k perforaci
  - **Perforace** (proděravění), **ruptura** (prasknutí) = transmurální narušení kontinuity stěny
    - Vede ke komunikaci jícnu s okolními tkáněmi mediastina, pleury, popř. i peritoneum
    - Příčiny : trauma, požití žíraviny nebo ostrého předmětu, iatrogenní poškození např. při endoskopii
    - Neznámé příčiny = **spontánní ruptura jícnu**
    - Následkem je únik vzduchu a obsahu jícnu
    - -> pneumomediastinum, pneumothorax, pneumoperitoneum
    - -> mediastinitidy, pleuritidy, peritonitidy



Obr. 29-1. Atrézie jícnu. Jednotlivé typy jsou vyobrazeny v pořadí podle jejich četnosti výskytu.
A: Ezofageální atrézie s distální tracheoezofageální píštělí. **B**: Izolovaná ezofageální atrézie. **C**: Tracheoezofageální píštěl bez atrézie jícnu. **D**: Ezofageální atrézie s proximální tracheoezofageální píštělí. **E**: Ezofageální atrézie s proximální i distální tracheoezofageální píštělí.

Klinické projevy

- **Dysfagie** = pocit obtížného polykání/ narušení průběhu polykacího aktu
  - **Afagie** = nemožnost polykání
  - Nejprve je postižena pasáž tekutin
- **Odynofagie** = bolestivé polykání
- **Regurgitace** = zpětný pohyb obsahu v dutém prostoru
  - Pasivní návrat obsahu jícnu do dutiny ústní
- **Pyróza** = pálivá bolest v retrosternální anebo apigastrické lokalizaci asociovaná s gastroezofageálním refluxem

Malformace jícnu

- Nejčastější vrozené malformace – **atrézie** a **trachoezofageální píštěle**
- Nejčastější variantou je atrézie jícnu s *distální tracheoezofageální píštělí* (85% případů)
- Etiologie a patogeneze jsou neznámé
- Až v ½ případů je asociovaná s vývojovými anomáliemi dalších orgánů (další část trávicího traktu, kardiovaskulární systém)
- Klinické příznaky se liší podle konkrétního typu anomálie
- **Atrézie** má za následek výraznou redukci až absenci transportu obsahu dutiny ústní do žaludku
  - Během intrauterinního vývoje vede k ***polyhdramniu*** = zvýšení objemu plodové vody, která nemůže být plodem polykána
  - V postnatálním období – **zvracení** potravy, nadměrné **vytékání slin** z úst
  - Je-li přítomna **tracheoezofageální píštěl** – riziko ***aspirační pneumonie***
    - V případě dolní tracheoezofageální píštěle dochází ke vnikání vzduchu do postatretického segmentu jícnu – ***hyperinflace žaludku***

- **Kongenitální stenózy jícnu**
  - Vzácnější než atrézie
- **Cysty jícnu**
  - **Cysty duplikační** (*cystické duplikace*) – přítomnost kopie určitého segmentu trávicí trubice

        - Bývají vystlané cylindrickým nebo dlaždicovým epitelem, které nesouvisí s luminem vlastního jícnu
    - **Cysty bronchogenní** – jsou vystlané epitelem respiračního typu
        - Ve stěně obsahují chrupavku a bronchiální žlázky
- **Heterotopie**
    - Nejčastěji **ektopie žaludeční sliznice** (typicky v proximálním jícnu)
    - Může se klinicky projevovat komplikacemi lokálního působení kyselé žaludeční šťávy v jícnu
        - Pyrózy (pálení žáhy)
        - Peptické vředy s možností krvácení
        - Stenózy jícnu (hojení vazivovou jizvou)

Achalázie

- **Absence peristaltických pohybů** svaloviny jícnu (*aperistalsis*) společně **s poruchou relaxace dolního jícnového svěrače**
- Zvýšený klidový tonus (*kardiospasmus*)
- = porucha motility s nedostatečným uvolněním svaloviny a poruchou pasáže sousta z jícnu do žaludku
- Podkladem achalázie je **neuromuskulární porucha** (na úrovni *n. vagus* nebo ve svalovině jícnu)
    - Úbytek buněk v *plexus myentericus* a hypertrofie svaloviny
    - V důsledku postupného ochrnutí svaloviny jícnu dochází k váznutí posunu soust do žaludku při polykání
    - Zvyšování intraluminárního tlaku může vést ke vzniku pulzních divertiklů na svěrači



Rozdělení :

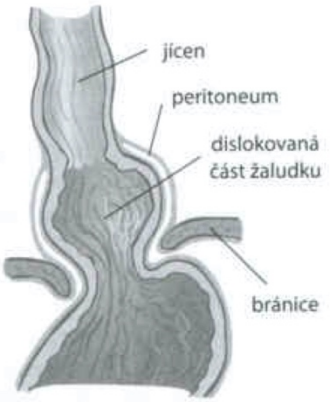
- **Krční** (kriko-faryngeální) – porucha relaxace *horního jícnového svěrače* při polykání
- **Ezofago-kardiální** – úbytek peristaltiky a neschopnost relaxace *dolního jícnového svěrače* při polykání

- **Primární** achalázie
    - *Idiopatická* degenerace intrinsických neuronů produkujících inhibiční neurotransmitery NO a VIP (vazoaktivní intestinální protein) v distálním jícnu
    - Zvýšení lokální excitační neurotransmise
    - Výsledná porucha motility – funkční obstrukce na úrovni gastroezofageální junkce

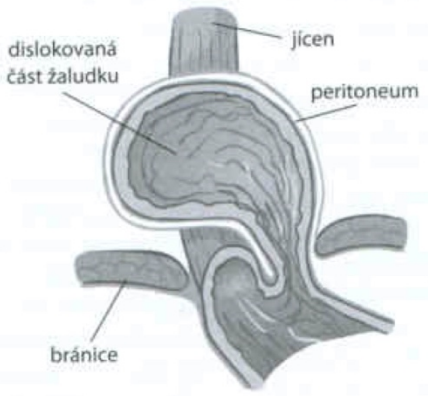
- **Sekundární** achalázie
    - Typický představitel – **Chagasova choroba** (protozoální infekční onemocnění způsobené *Trypanosoma cruzi*)
        - Přenos probíhá přisátím ploštice
        - Destrukce myenterického plexu
        - Omezení peristaltiky jícnu (symptomy podobající se primární achalázii)
        - Postižení srdce (arytmie, dilatační KMP)
    - Obdobně při diabetické periferní neuropatii, zánětu jícnu, depozita amyloidu, infiltrace nádorem = „*pseudoachalázie*“
- Morfologie :
    - **Dilatace** až do enormních rozměrů (***megaezofagus***)
- Klinický průběh :
    - **Dysfagie, odynofagie**
    - **Regurgitace** (může být komplikována aspirací)

Hiatová hernie

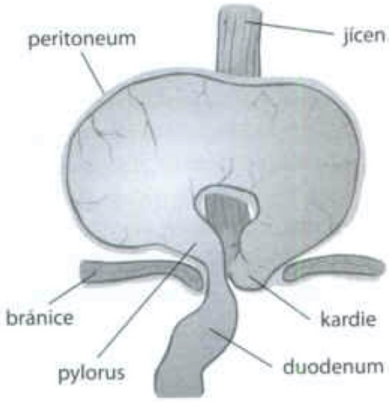
- = přesun *kardie* nebo i části *žaludku* z peritoneální dutiny do mediastina ***ezofageálním hiátem***
- **Kýlní branku** tvoří *hiatus oesophageus* bránice a do mediastina se dostává gastroezofageální junkce (**skluzná hernie**), žaludeční fundus (**paraezofageální hernie**) nebo fundus i s gastroezofageální junkcí při zachovalém Hisově úhlu (**smíšená hernie**)
- Extrémní případ dislokace – tzv. *upside-down stomach*
    - Kardie a pylorus zůstávají v dutině břišní, žaludek (a jiné nitrobřišní orgány) se mohou dislokovat do mediastina nebo pleurální dutiny i při těžkých úrazech
    - = **nepravé kýly** (*výhřezy*)
    - Brankou je traumatická ruptura bránice
- Hlavní příčina – insuficience pojivové tkáně fixačního aparátu žaludku a gastroezofageální junkce
    - Vzácněji vzniká *sekundárně* – trauma, zkrácení jícnu
- Podpůrné faktory :
    - Obezita
    - Zvýšený intraabdominální tlak (např. v těhotenství)



Obr. 29-7. Skluzná hiátová hernie. Skluzná hiátová hernie představuje pouhé vysunutí gastroezofageální junkce kraniálním směrem. Peritoneální vak je vytvořen jen na ventrální straně a dorzální retroperitoneální část žaludku vak nemá.



Obr. 29-8. Paraezofageální hiátová hernie. Při paraezofageální hernii se část žaludku (většinou fundus) vysunuje do hrudníku prostorem mezi stěnou jícnu a bránicí. Je vytvořen typický peritoneální vak. V závislosti na případné „příměsi" skluzné komponenty může být gastroezofageální junkce v normální poloze, nebo také dislokována nad bránicí.

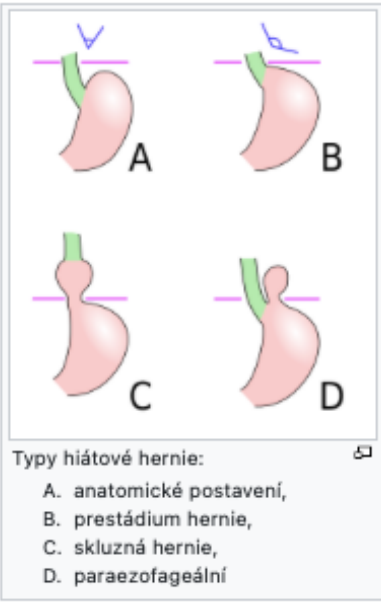


Obr. 29-9. „Upside-down stomach" při paraezofageální hiátové hernii. „Upside-down stomach" představuje extrémní formu paraezofageální hernie, kdy se celý žaludek mezi oblastí kardie a pyloru vysune do mediastina, kde je lokalizován „vzhůru nohama".

Klasifikace :

- **Skluzná** hernie
  - = vysunutí **gastroezofageální junkce** a přilehlé oblasti žaludku do mediastina
  - 90% hiátových hernií
  - Většinou **asymptomatická**
    - Je-li manifestní – **příznaky GER** (gastroezofageální reflux)

- **Paraezofageální** hernie
  - = vsunutí **fundu žaludku** mezi stěnu jícnu a ezofageální hiatus bránice
  - Prezentuje se nejčastěji **epigastrickou** nebo **retrosternální bolestí**
  - Náchylná k **uskřinutí** (*inkarcerace*) v bráničním hiatu představujícím kýlní branku
  - V extrémních případech – vysunutí celého žaludku kromě kardie a pyloru do mediastina = *„upside down stomach"*
    - Může dojít i k **volvulu** žaludku
  - Komplikace : strangulace žaludku vedoucí k jeho nekróze



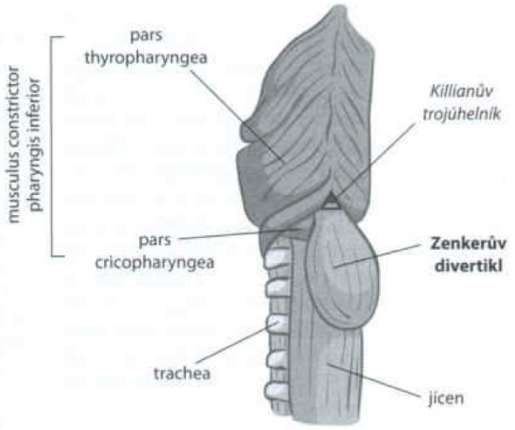
Typy hiátové hernie:
A. anatomické postavení,
B. prestádium hernie,
C. skluzná hernie,
D. paraezofageální

Jícnové divertikly

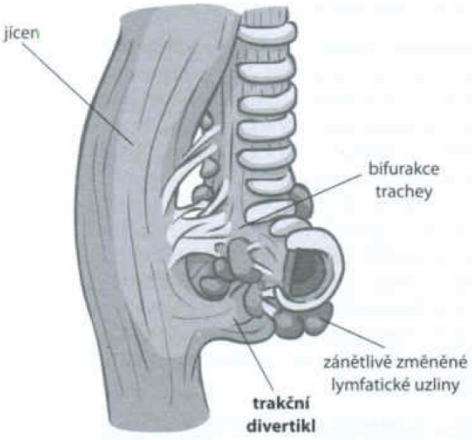
- **Divertikl** = výchlipka lumina dutého orgánu ohraničená jeho vyklenující se stěnou
- Podle stavby stěny :
  - **Pravé** divertikly – stěna je tvořena všemi vrstvami stěny
  - **Nepravé** divertikly (*pseudodivertikly*) – stěna je inkompletní (pouze sliznicí nebo sliznicí a submukózou)
    - Chybí svalovina
- Podle mechanismu vzniku :
  - **Vrozené** divertikly – v důsledku anomálního embryonálního vývoje
    - Typicky **pravé** divertikly
  - **Získané pulzní** divertikly – při nepoměru mezi intraluminálním tlakem a pevností stěny orgánu
    - Příčiny - zvýšení intraluminálního tlaku, výraznější ložiskové narušení struktury stěny vedoucí ke snížení její pevnosti, popř. kombinace
    - Divertikly **pravé** i nepravé
  - **Získané trakční** divertikly – **tahem** za zevní vrstvu stěny při zánětlivých adhezích s okolím
    - Vzácné
    - Tendence smršťovat vaziva a deformovat tak stěnu dutého orgánu
    - Typicky divertikly **pravé**

3 hlavní typy divertiklů v jícnu :

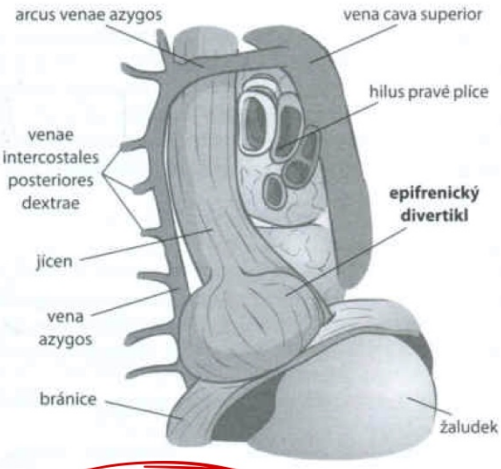
1) **Zenkerův divertikl**
   - = *divertikl horního jícnu, parafaryngeální/ faryngoezofageální/ hypofaryngeální divertikl*
   - Lokalizován v dorzální části faryngoezofageální junkce v oblasti tzv. **Killianova trojúhelníku** (zóna fyziologického oslabení stěny)
   - Hlavní roli pravděpodobně hraje narušení relaxace horního jícnového svěrače (tzv. *krikofaryngeální achalázie*), etiologie – GER
   - **Pravý** divertikl
   - Hromadění potravy v divertiklu vede postupně k jeho zvětšování a progredující **dysfagii**
   - Může docházet k **regurgitaci** s nebezpečím **aspirace**



Obr. 29-10. Zenkerův divertikl. Zenkerův divertikl je vychlípení dorzální stěny jícnu v oblasti Killianova trojúhelníku. Tento prostor fyziologického oslabení stěny faryngoezofageálního přechodu je ohraničen dolním okrajem pars thyropharyngea m. constrictoris pharyngis inferioris (aka m. thyropharyngeus) a horním okrajem pars cricopharyngea m. constrictoris pharyngis inferioris (aka m. cricopharyngeus, horní jícnový svěrač).



Obr. 29-11. Střední hrudní divertikl jícnu. Podle tradičního pohledu je střední hrudní divertikl vychlípkou trakční. Podle této teorie se nejprve vytvoří adheze mezi zvětšenými zánětlivě změněnými tracheobronchiálními uzlinami, které se po ústupu zánětu jizevnatě zmenšují a tak vytáhnou přirostlou stěnu jícnu směrem k bifurkaci trachey. Nicméně některé divertikly v této lokalizaci mají ve skutečnosti pulzní nebo kongenitální charakter.



Obr. 29-12. Epifrenický divertikl. Epifrenický divertikl je nepravý pulzní, lokalizovaný nad bránicí a nad dolním jícnovým svěračem.

- Mikrobiální rozkladné procesy jsou podkladem **halitózy** (*zápachu z úst*)
- Pomnožení mikroorganismů v divertiklu může vést k **zánětu** (možnost přechodu do měkkých tkání krku a mediastina)

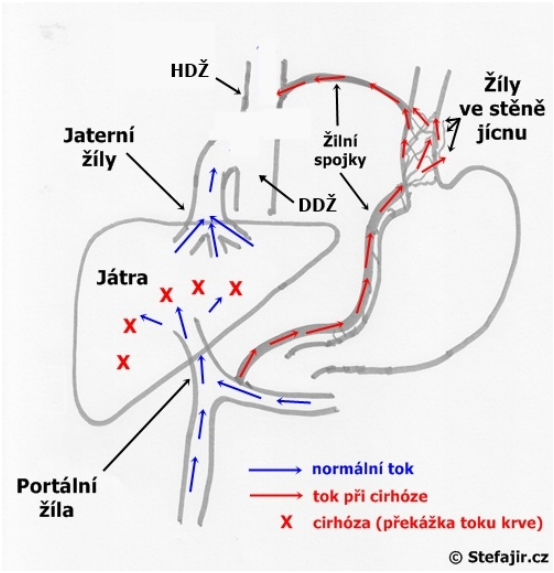
2) **Střední hrudní divertikl**
   - = *trakční divertikl jícnu*
   - Na **přední stěně** střední části jícnu
   - Motorické dysfunkce svaloviny jícnu, pulzní charakter
   - Může se vyskytovat i kongenitálně
   - Bakterie ve stagnujícím obsahu mohou vyvolat **hnisavý zánět stěny** s rizikem **perforace** a přechodem zánětu do okolí, případně i tvorbou **píštělí** do pleurální dutiny, perikardiálního vaku nebo tracheobronchiálního stromu

3) **Epinefrický divertikl**
   - V **distálním jícnu**, těsně **nad bránicí** a dolním svěračem jícnu
   - Porucha koordinace peristaltiky jícnu a relaxace dolního jícnového svěrače
   - Vyskytuje se zejm. při achalázii a difúzním spasmu jícnu
   - Hlavním symptomem je **dysfagie, regurgitace** (často noční, s rizikem aspirace)

118. Záněty jícnu a jícnové varixy

Jícnové varixy

- = **dilatované** hadovitě vinuté **žíly** *submukózního plexu* distálního jícnu a proximálního žaludku
- **Dilatace** varixů je doprovázena **ztenčením jejich stěny**
    - S narůstajícím hydrostatickým tlakem stagnující krve může dojít k překročení limitu elasticity stěny a může tak dojít k ruptuře varixu a **krvácení**
        - Výrazné nebezpečí při zvýšení *portální* tlaku **nad 12 mm Hg**
        - Letalita až 30%
        - Vykrvácení z jícnových varixů je příčinou smrti u ½ nemocných s jaterní cirhózou !
        - Přispívá i *deficit koagulačních faktorů* při poškození jaterních funkcí, *trombocytopenie* při hypersplenismu (následek kongestivní splenomegalie při portální hypertenzi)
- Makroskopicky :
    - Nepravidelné **vyklenutí jícnové sliznice** do lumina
    - Někdy s ložiskovým **prokrvácením** (hyperemická sliznice, prokrvácená)
- Etiologie :
    - K dilataci vede <u>portální hypertenze</u>
        - Způsobuje otevření portokaválních anastomóz
        - -> mezi *vv. oesophageae* -> *v. azygos* + *v. hemiazygos* -> *v. cava sup.*
        - -> *vv. gastricae* -> *v. portae*
    - Nejčastější příčinou portální hypertenze jsou chronická onemocnění jater vedoucí k **jaterní cirhóze**
        - Nejčastější příčiny cirhózy : <u>alkoholismus</u>, <u>virové hepatitidy</u> a schistosomiáza, srdeční selhání, léky, toxiny, <u>hemochromatóza</u>, <u>autoimunitní hepatitida</u>





- *Klinický průběh* :
    - **Hemateméza**
    - **Meléna**
    - Známky **hemoragického šoku**
    - Krvácení z jícnových varixů se diagnostikuje endoskopicky
    - *Terapie :
        - **TIPS** (*transjugulární intrahepatální portosystémový shunt*) – **prevence** tvorby i krvácení z jícnových varixů (normalizuje portální hypertenzi)
            - Zavedení stentu mezi *v. portae* a *v. hepatica*
        - Prevence je nutností kvůli častým recidivám krvácení z jícnových varixů

Komplikace :

- **Krvácení** z jícnových varixů
- **Trombózy**
- **Hepatální koagulopatie** (komplikace jaterní cirhózy)

Záněty jícnu

- Drtivá většina zánětů jícnu je způsobena **gastroezofageálním refluxem (GER)**

<u>Infekční ezofagitidy</u>

- **Kandidová ezofagitida**
    - Především u těžce nemocných pacientů často s imunodeficitem
    - KO: *dysfagie, odynofagie, globus* (pocit váznutí sousta)
    - Sliznice je hyperemická s bílými plaky a pablánami
    - *Candida* často sekundárně kolonizuje preexistující poškození sliznice (zejm. ulcerace vyvolané GER)

- **Herpetická ezofagitida**
    - Nejčastější u novorozenců a malých dětí či u imunosuprimovaných pacientů
    - KO: akutně vzniklá *odynofagii*, *bolesti na hrudi*, *subfebrilie*

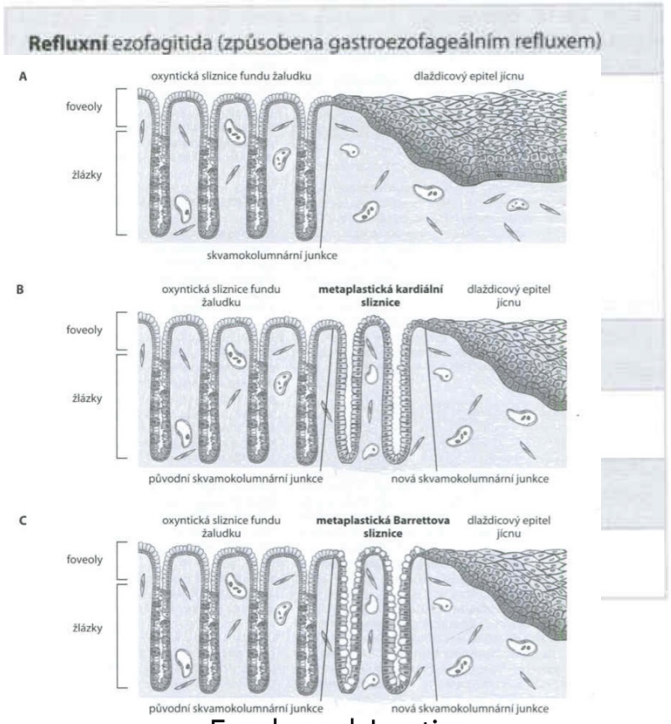
- V jícnu se tvoří puchýře měnící se v ohraničené vředy, které mohou v těžších případech splývat
- Až hemoragický charakter

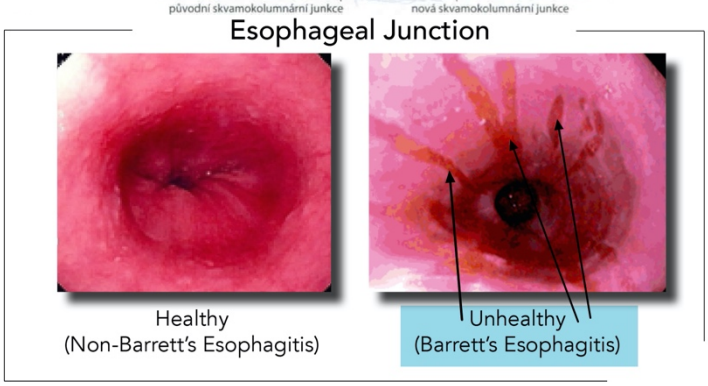
- **Cytomegalovirová ezofagitida**
  - Častější než herpetická
  - Zejm. u imunosuprimovaných pacientů
  - KO: *nespecifické příznaky*
  - Mělké vředy v distálním jícnu

<u>Eozinofilní ezofagitida</u>
- Zánět jícnu s výraznou účastí *eozinofilů*
- **Primární eozinofilní ezofagitida** = klinicko-patologické onemocnění diagnostikované klinikem na podkladě klinických a patologických znaků posuzovaných v celku
- Bioptický průkaz zánětu s převahou eozinofilů, který **je omezen na jícen**
- Jsou přítomné **slizniční prstence** – vzhled napodobující tracheu
- Musí být vyloučeny sekundární příčiny infiltrace jícnu eozinofily (při refluxní ezofagitidě)
- Terapie :
  - Terapie inhibitory protonové pumpy je <u>neúčinná</u> (účinnost naopak svědčí pro refluxní ezofagitidu)
  - Odpověď na dietní a/nebo **steroidní léčbu**
- <u>Znaky svědčící pro eozinofilní ezofagitidu</u> :
  - Alergická anamnéza
  - Pocit váznutí sousta
  - Endoskopický nález slizničních prstenců a rýh
  - Distální jícen méně postižen
  - Absence odpovědi na léčbu inhibitory protonové pumpy (naopak odpověď na léčbu kortikosteroidy)

<u>Korozivní ezofagitida</u>
- Způsobeno **požitím žíravin** (zejm. kyseliny a louhy), popř. poškození jícnu velmi horkým nápojem
- **Nekróza** (kyselina – koagulační, louhy – kolikvační)
- V těžkých případech až **perforace** jícnu s *krvácením mediastinitidou* (často fatální konec)

Tab. 29-1. Základní typy ezofagitid (kromě systémových onemocnění).





- U přeživších dochází ke **stenóze jícnu** – v tomto terénu může vznikat **karcinom jícnu** (nejčastěji **dlaždicobuněčný**)

<u>Postaktinická ezofagitida</u>
- Postihuje pacienty s **maligním nádorem** v oblasti hrudníku léčeným radioterapií (ozařováním)
- Nejčastější symptomy: *dysfagie, odynofagie*
- Morfologie: hyperémie, ulcerace sliznice, fibróza s tvorbou jizevnatých stenóz

<u>Toxická/ léková ezofagitida</u>
- Může být vyvolána širokým spektrem léčiv, ale i jiných potenciálně toxických látek
- Buď po vstřebání dané látky nebo místní kontaktní působení léčiva na sliznici jícnu = **„tabletová ezofagitida“**
  - Jakákoliv léková forma (hl. pevná – větší tendence uvíznout v jícnu)
  - Uvíznutí je nejpravděpodobnější v oblasti kontaktu jícnu s bifurkací trachey
- Vede k *ulceracím* (většinou ve středním jícnu)

<u>Refluxní ezofagitida a Barretův jícen</u>
- = Spektrum histopatologických změn v rámci **refluxní choroby jícnu (GERD)**
- Morfologické a klinické projevy asociované s gastroezofageálním refluxem (GER) (tj. zpětným tokem žaludeční a někdy i duodenální šťávy do jícnu)
- Souvisí také se západním stylem života (obezita, chronický stres)
- **Multifaktoriální** onemocnění
  - Hlavní role – **nedostatečná funkce dolního jícnového svěrače** (svěrač kardie)
  - Nedostatečnost může být způsobena abnormální vagovou stimulací, stresem, distenzí žaludku, alkoholem, predisponuje k ní hiátová hernie
  - Ke zpětnému toku přispívá rovněž těhotenství, kašel, usilovná defekace, posilování nebo ohýbání se
- Reflux kyselé žaludeční šťávy vede k poškození dlaždicového epitelu

- V oblasti normální gastroezofageální junkce by měl být fyziologicky přítomen pouze přechod sliznice fundu žaludku = **oxyntická** (přítomnost parietálních buněk) do dlaždicového epitelu jícnu
- *Refluxní ezofagitida*
  - V aktivním stádiu je charakterizovaná poškozením dlaždicového epitelu jícnu s jeho zánětlivou celulizací a reaktivními změnami
  - Hojení vede ke **kolumnární metaplázii**
- **Barrettův jícen**
  - Další stupeň progrese refluxní ezofagitidy
  - Přítomnost **intestinální metaplázie** (pohárkové buňky a další typy buněk charakteristické pro střevní epitel)
  - *Makroskopicky* : nepravidelné **zarudnutí sliznice** distálního jícnu (většinou popisováno jako ***lososová barv***a)
    - Jazykovité výběžky směřující z oblasti gastroezofageální junkce orálním směrem
    - Sliznice se stává křehčí a překrvenou
    - Těžké formy – ulcerace, až fibróza stěny a stenóza

- *Klinický průběh :*
  - **Pyróza**
  - **Dysfagie**
  - **Regurgitace** kyselého obsahu do úst
  - Vzácněji **bolesti na hrudi** napodobující stenokardie (při ICHS)

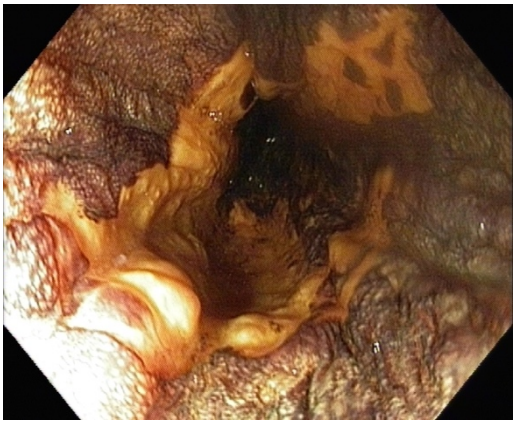
- *Komplikace* :
  - Peptická **ulcerace**
    - Pokud vzniká v terénu Barretova jícnu = *Barretův vřed*
    - Může se komplikovat **krvácením** (projevuje se jako hemateméza, meléna) či **stenózou**
  - *Intestinální metaplázie* - Barretův jícen, ze které se dále může vyvinout **dysplázie**
    - Prekancerózní stav -> **adenokarcinom** jícnu

111. Nádory jícnu

- Většina nádorů jícnu jsou **karcinomy** (maligní epitelové nádory)
  - Hlavní 2 typy :
    - *Dlaždicobuněčný karcinom*
    - *Adenokarcinom*
- **Prognóza** obou typů je **velmi špatná**
  - 6. nejčastější onkologická příčina smrti ze všech maligních nádorů



- *Rizikové faktory* :
  - **Exogenní** – kouření, alkohol, strava
  - **Endogenní** – hiátová hernie, Berrettův jícen, achalázie, Plummer-Vinsonův syndrom
- *Klasifikace :*
  - **Typ I** – distální jícen (tzv. v Barretově jícnu)
  - **Typ II** – kardie
  - **Typ III** – subkardiální (fundus žaludku)
- *Šíření* :
  - Per continuitatem
  - **Lymfogenně**
  - Hematogenně



- *Klinické příznaky* – pozdní :
  - **Dysfagie, odynofagie, afagie**
  - **Retrosternální bolest**
  - **Anémie** (nádor je hodně vaskularizovaný)
  - Úbytek hmotnosti
  - **Aspirační pneumonie** (poruchy polykání)

Dlaždicobuněčný karcinom

- Celosvětově *nejčastější* typ karcinomu jícnu
- Průměrný věk – **65 let**, častěji u **mužů** (až 10x)
- **Rizikové faktory** :
    - *Kouření*
    - *Alkohol*
    - Užívání opia, pití horkých nápojů
    - *Ionizující záření* (terapie)
    - *Achalázie jícnu*
    - Kelly-Patersonův syndrom
    - Celiakie

- Nejčastěji se vyskytuje **ve střední třetině** jícnu (50%), dále v *kaudální třetině* (30%) a nejméně často v *orální třetině* (20%) jícnu
- Většinou je zachycen až pokročilý karcinom -> špatná prognóza
- *Makroskopie* :
    - Je patrná při endoskopickém vyšetření (*nutno umět poznat !*)
    - **Povrchový typ** – infiltrující maximálně do submukózy
    - **Pokročilý typ** – prorůstající alespoň do muscularis propria
- *Klinické příznaky* :
    - Časné formy bývají **bezpříznakové**
    - Pokročilé formy :
        - **Dysfagie**, až **afagie**
        - **Odynofagie**
        - Pokles hmotnosti, **kachexie**
- Tendence k **šíření lymfatickými cestami** (časné zakládání lymfatických metastáz)

Adenokarcinom

- Průměrný **věk 60 let**, častěji u **mužů** (7x)
- Nejdůležitější rizikový faktor – **Barettův jícen**
    - Rizikový faktor + prekurzorová léze (dysplastické změny metaplastického žlázového epitelu)
    - Predilekční lokalizace – **distální jícen**
- Jen vzácně vzniká za jiných okolností
    - Ze slizničních nebo submukózních žlázek jícnu
    - Z heterotopické žaludeční sliznice v horním jícnu
- *Klinické příznaky* :
    - Dysfagie, odynofagie, afagie
    - Kachexie
    - Symptomatické příznaky bývají pokročilé – často s **lymfovaskulární invazí** (špatná prognóza)

Ostatní nádory jícnu

- **Neuroendokrinní nádory**
    - Vzácné nádory
    - Nejčastější – *neuroendokrinní karcinom*
- **Dlaždicobuněčný papilom**
    - Málo častý benigní epitelový nádor
    - Náhodný nález při endoskopii
    - Vytváří stopkatou nebo přisedlou slizniční prominenci
    - Hlavně ve střední části jícnu
    - Příčiny :
        - Infekce HPV
        - Chronická iritace při chronické ezofagitidě
    - Vzácně se může vyskytnout mnohočetně ve formě *papilomatózy* (především u dětí)
- **Mezenchymální nádory**
    - *Nádor z granulárních buněk*
        - Benigní nádor
    - Náhodný nález při endoskopii
    - Z hladkosvalových nádorů je častější *leiomyom* než leiomyosarkom
        - Leiomyom je častější než GIST (gastrointestinální stromální tumor)
- **Maligní melanom**
- **Lymfomy**

Pozn.: *Při endoskopii je nutné popsat postiženou oblast (tzn. jaká část jícnu), velikost léze, hloubku léze, barvu, krvácení (ano/ne?), tuhost, ulcerující x polypózní, okraje*

- Endo-sono – zjištění, jak hluboko léze sahá
- Biopsie se odebírá z periferie (oblast postižená x nepostižená), neodebírá se z centrální části

120. Gastritidy, gastropatie

- Hlavní funkce žaludku je produkce trávicí šťávy obsahující pepsinogen a HCl
- **Protektivní faktory** pro zachování integrity sliznice :
    - **Povrchový slizniční film** (hlen, bikarbonáty)
        - Mechanická bariéra
        - Inhibice proteolytického účinku papsinu
        - Sekrece bikarbonátu -> neutralizace pH
        - Produkce hlenu a bikarbonátů je stimulovaná prostaglandiny (zejm. prostaglandin E2)
    - **Fosfolipidová vrstva luminární membrány a těsná spojení** (*tight junctions*)
        - Sebeobnova epitelových buněk
    - **Průtok krve slizničními kapilárami**
        - Přívod bikarbonátů, kyslíku a živin
        - Odvádění H^+

Eroze = ložiskový defekt sliznice nepřesahující přes *lamina muscularis mucosae*

- Většinou jsou mnohočetné
- Mohou být zdrojem **krvácení** (hemoragická gastropatie)
- V klidovém stavu černá spodina (hemin)

- *Příčiny* :
    - Toxiny (alkohol, nesteroidní antirevmatika – NSAID)
    - Šokové stavy

Vřed (ulcerace) = slizniční defekt zasahující pod *lamina muscularis mucosae* (alespoň do submukózy)

- **Peptický vřed** - narušení rovnováhy mezi agresivitou žaludeční šťávy a slizničními protektivními mechanismy
    - x **Nádorový vřed** (ulcerovaný nádor)
- **Akutní peptický vřed** ohrožuje pacienta možností vzniku krvácení, případně i perforací stěny
- **Chronický peptický vřed** – projevem gastroduodenální vředové choroby
- **Cushingův vřed** – u pacientů s poraněním mozku a nitrolební hypertenzí (v důsledku stimulace n. X)

Gastritida (zánět žaludku) = def. přítomností **zánětlivé infiltrace** ve sliznici

- **Akutní gastritida** = přítomnost neutrofilů
- **Chronická gastritida** = přítomnost plazmatických buněk (lymfocyty)
- **Aktivní chronická gastritida** = kombinace obou typů buněk

Gastropatie = postrádá signifikantní zánětlivou infiltraci sliznice

- Abnormality epitelové a/nebo cévní komponenty sliznice žaludku
- **Reaktivní gastropatie** (chemická/ refluxní)
    - Častou příčinou je překrvení **antrální** žaludeční sliznice
    - Příčiny :
        - NSAID (nesteroidní antirevmatika) při *GERD*

- **Portální hypertenzivní gastropatie** (kongestivní)
    - Překrvení **korporální** žaludeční sliznice
    - Příčina – *portální hyprtenze*

- **Hypertrofické gastropatie**
    - Několikanásobné zesílení tloušťky slizničních řas
    - Makroskopicky připomíná povrch mozku
    - Hyperplázie foveol – **Ménétrierova choroba**
    - Hyperplázie korporálních žlázek – **Zollinger-Ellisonův syndrom** (nadprodukce gastrinu neuroendokrinním nádorem – *gastrinom*)

- Dlouhodobá nadměrná stimulace parietálních buněk gastrinem -> hypersekrece HCl -> hyperacidita žaludeční šťávy -> tvorba peptických vředů, poruchy trávení, průjmy, stetorhea

Záněty žaludku

Akutní gastritida

- Diagnóza se stanovuje především na základě *klinických příznaků*
  - KO: **tlak až bolest v epigastriu**, **nauzea, zvracení**
  - Případně *endoskopický obraz* – překrvení sliznice, eroze, vředy
  - Nevypovídají o přítomnosti zánětlivého infiltrátu

- **Toxická gastritida (gastropatie)**
  - Podmíněna lokálním působením **chemických látek** na sliznici
  - Alkohol, dráždivá jídla, žíraviny atd.

- **Stresová gastritida (gastropatie)**
  - Způsobena **cirkulační insuficiencí** vedoucí k ischémii žaludeční sliznice
  - V těžkých případech – *vředy* -> krvácení do lumina nebo perforace stěny
  - U pacientů s rozsáhlými popáleninami – *Curlingův vřed*

- **Flegmonózní gastritida**
  - Způsobená **pyogenními bakteriemi**
  - Predispozice: cirhóza, alkoholismus, achlorhydrie, imunodeficit
  - Asi u poloviny vzniká z plného zdraví

Chronická gastritida vyvolaná *H. pylori*

- *H. pylori (Campylobacter pylori)*
  - G- bakterie
  - **Kancerogen 1. třídy** (jediná známá bakterie s prokázaným onkogenním potenciálem)
  - **Čistě lidský patogen**
  - Způsobuje nejčastější chronickou bakteriální infekci člověka
- Přenos **fekálně-orální** cestou a **přímým** (hlavně orálně-orálním) **kontaktem**
- H. pylori kolonizuje hl. sliznici **antra** žaludku (později celého žaludku)
  - Osídlení je *fokální* (ne difúzní) – pro záchyt je nutné větší množství endoskopických biopsií
- Déletrvající chronická gastritida může vést k atrofii sliznice a ke vzniku **intestinální metaplázie** (prekurzor *adenokarcinomu* žaludku)
- Eradikace infekce vede ke **zhojení vředu**
- Infekce H. pylori má kauzální vztah k **peptickému vředu gastroduodena**

- *Etiopatogeneze* :
  - Bakterie po vstupu do organismu překonává agresivní kyselé žaludeční prostředí (enzym **ureáza** – metabolizace močoviny za vzniku amoniaku a CO_2 – alkalizace prostředí)
    - Na základě toho *dechový test*
    - **Bičík** umožňuje bakterii proniknout do ochranné hlenové vrstvy na povrchu žaludeční sliznice
  - Dochází ke kontaktu bakterie s povrchem foveolárních buněk
    - Adheze je zprostředkovaná bakteriálními *adheziny*
  - Indukce poškození žaludeční sliznice – **přímý cytopatický efekt** + nepřímo stimulací **zánětlivé reakce**

- **Následky** zánětlivého procesu :
  - **Alterace tvorby hlenu** -> snížení rezistence vůči agresivnímu působení kyselé žaludeční šťávy
  - **Stimulace sekrece gastrinu** G buňkami
    - Zvýšení produkce HCl -> zvýšená acidita žaludeční šťávy
  - **Šíření zánětu** -> destrukce korporálních žlázek (vede k hypochlorhydrii)
  - Změny vedou k **adaptivním změnám v chování helikobakterů** (optimum pH při 3,5-5)
  - Bakterie se stěhují do korporální sliznice, kde je nižší pH, migrují i dovnitř parietálních buněk

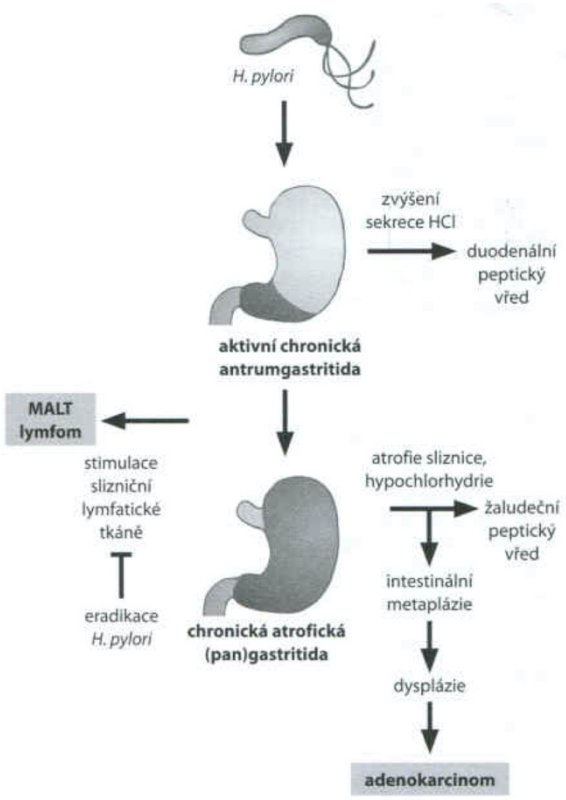
- **Akutní** fáze
  - Charakter *akutní gastritidy*
  - Onemocnění většinou přechází do chronicity, (pouze v některých případech dochází ke spontánní eliminaci infekce)
  - Časná fáze chronické gastritidy typicky postihuje *antrum* (zde nejsnadněji dosažitelné mikroprostředí s vyhovujícím pH) = **akutní chronická antrumgastritida**
  - Sliznice bývá makroskopicky zarudlá
  - Chronický průběh – přítomnost plazmatických bň., neutrofilních buněk

- Rozvoj imunitní odpovědi – tvorba lymfatických folikl v proprii (**folikulární gastritida**)

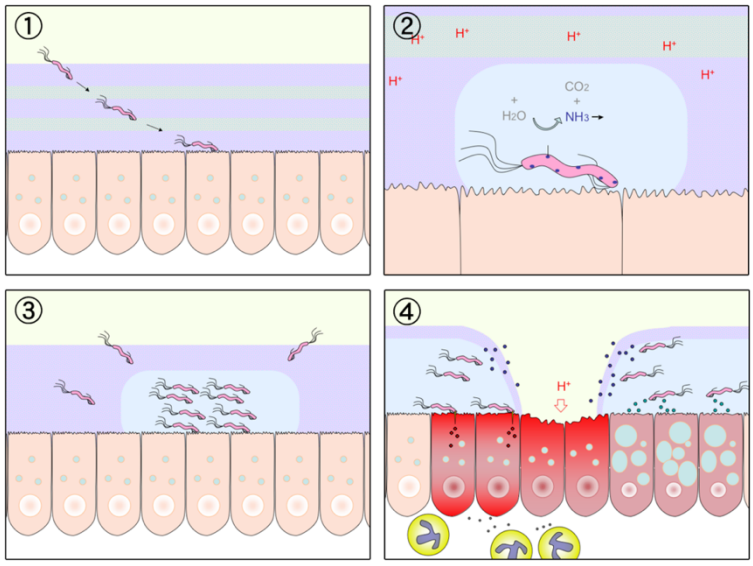
- **Pokročilá** fáze
  - Projev chronického zánětlivého poškození epitelu foveol a žlázek -> *atrofie* a intestinální *metaplázie* antrální sliznice
    - Nevhodné mikroprostředí -> ústup zánětu
    - = **chronická atrofická gastritida**
  - Postižení parietálních buněk zánětem vede k poklesu sekrece kyselé žaludeční šťávy -> vzestup pH -> migrace bakterie
  - Šíření zánětu na sliznici celého žaludku = **pangastritida**
  - **Multifokální atrofická gastritida** = atrofické změny v antrální nebo korporální oblasti, většinou s nepravidelnou ložiskovou distribucí

- *Klinický průběh* :
  - Variabilní
  - **Asymptomatický** průběh
  - **Bolesti** v epigastriu, poruchy trávení, **nevolnost, zvracení**

- *Komplikace* :
  - **Duodenální vřed**
    - V časné fázi chronické gastritidy
    - Zvýšená sekrece kyselé žaludeční šťávy -> zvýšená acidita poškozuje duodenální sliznici
  - **Žaludeční vřed**
    - Vzniká v pozdní fázi, v terénu pangastritidy
    - Hypochlorhydrie, achlorhydrie
  - **Adenokarcinom žaludku**
    - V terénu atrofické gastritidy s intestinální metaplázií
  - **MALT lymfom žaludku**
    - Low-grade lymfom z B bň. marginální zóny



Obr. 29-18. Průběh a komplikace helikobakterové gastritidy (viz výklad v textu).



<u>Chronická autoimunitní gastritida</u>

- Autoimunitní gastritida je omezena na **oxyntickou sliznici**
- Patogenetickým podkladem je autoimunitní destrukce *parietálních* i *hlavních buněk* oxyntických žlázek
- Vede k **achlorhydrii** a **deficitu vnitřního faktoru**
- Průměrný věk je **60 let**, **ženy** jsou postiženy mírně častěji

- *Etiopatogeneze* :
  - **1. typ** – autoimunitní onemocnění silně asociované s predisponujícím *genetickým pozadím*
    - Často se vyskytuje spolu s autoimunitním poškozením dalších orgánů
  - **2. typ** – souvislost s *infekcí H. pylori*
    - Může spustit imunitní reakci proti antigenům vlastní oxyntické sliznice
  - Centrálním bodem patogeneze je vznik **autoreaktivního klonu CD4+ T lymfocytů**

- Následkem je **achlorhydrie**, **deficit pepsinogenu** a **nedostatek vnitřního faktoru**
  - Achlorhydrie stimuluje sekreci *gastrinu* (G buňky) -> zvyšuje se *produkce HCl* v parietálních buňkách (prostřednictvím stimulace z ECL buněk produkujících histamin)
  - Dlouhodobá stimulace ECL buněk vede k jejich *hyperplázii*, příp. *nádorové transformaci*
- Difúzní **atrofie** sliznice těla a fundu žaludku
  - V pokročilých případech ztenčení sliznice + vymizení řas

- *Klinický průběh* :
  - Onemocnění trvá 20-30 let, než se rozvinou výraznější klinické příznaky
  - Deficit vitamínu B12 z nedostatku vnitřního faktoru -> **neuroanemický syndrom**
    - Funikulární myelopatie, periferní neuropatie, perniciózní anémie

- *Komplikace* :
  - **Adenokarcinom žaludku**
    - Intestinální metaplázie -> dysplázie -> adenokarcinom
  - **Neuroendokrinní tumor** (NET)
    - Z ECL buněk v důsledku jejich dlouhodobé stimulace gastrinem (hyperplázie)

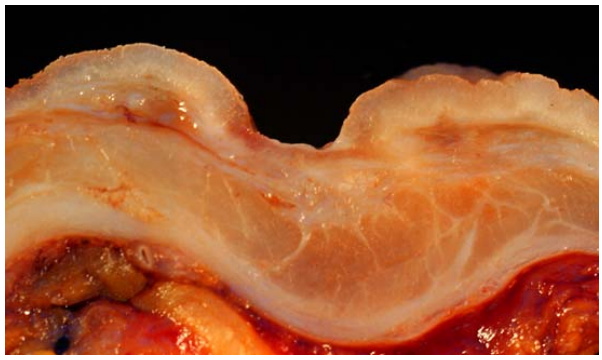
Ostatní gastritidy

- **Eozinofilní gastritida**
  - Může se vyskytovat izolovaně nebo v asociaci s eozinofilním zánětem v dalších etážích GIT
  - Zvýšený počet eozinofilů v periferní krvi (periferní eozinofilie) a zvýšenou hladinou IgE
  - Často projevem alimentární *alergické reakce 1. typu*

- **Granulomatózní gastritida**
  - Doprovází imunopatologická onemocnění jako je sarkoidóza nebo Crohnova choroba, vzácně TBC

121. Gastroduodenální vředová choroba

- = **„peptická vředová choroba“**
- Stavy charakterizované výskytem chronických **peptických vředů** v žaludku nebo duodenu (nejčastěji oblast pyloru)
  - *Duodenální vředy* jsou častější (80%) než *žaludeční*, také častěji krvácejí
  - Peptické ulcerace mohou vznikat i v jiných lokalizacích (např. jícen – komplikace refluxní ezofagitidy)
  - U žaludečních vředů se uplatňuje především infekce HP, u duodenálních hypersekrece HCl



- **Vřed** *(ulcus)* = slizniční defekt zasahující do submukózy a hlouběji
  - **Vřed akutní** – černá spodina (natrávená krev)
  - **Vřed chronický –** světlá spodinou (vyčištěno enzymy a HCl, červeno-růžová – granulační tkáň, bílá - vazivo)
  - **Cushingův vřed** – u traumat nebo po operaci CNS (dráždění n. vagus – hypersekrece HCl)
  - **Curlingův vřed** – u popálenin (hypehistaminémie)
  - **Stresový vřed** – porucha perfuze sliznice
- **Eroze** = slizniční defekt omezený na mukózu (neproniká do submukózy)
  - Většinou jsou vícečetné
  - Často při dlouhodobém zavedení nazogastriální sondy
- **Fisura** = štěrbinovitý defekt (*Crohnova choroba*)

Slizniční defekt – dif. dg.: eroze, vřed, malignita
Polypoidní léze (prominuje na povrch, exofytický růst) x ulcerativní léze (do hloubky, endofytický růst)

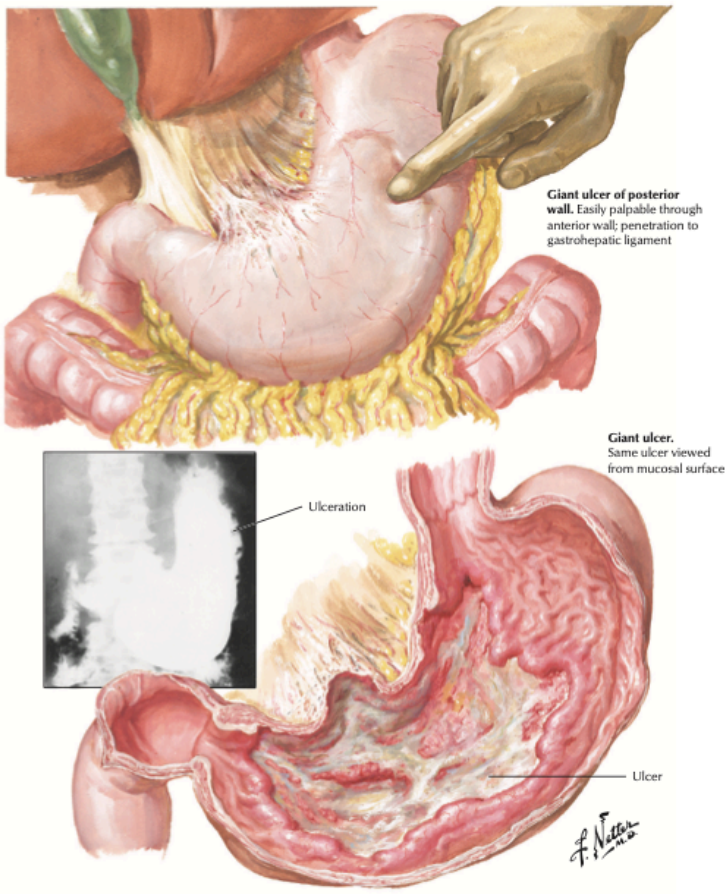
- Hlavní příčiny :
  - **Infekce *H. pylori***
  - Užívání **nesteroidních protizánětlivých léků**
  - **Abusus NSAID** (neopioidní analgetika)
  - Chronická gastritida
  - **Kouření**
  - **Cirkulační poruchy** (zejm. portální hypertenze, kardiální insuficience)
  - **Nerovnováha mezi protektivními a agresivními faktory**

Protektivní faktory
- Hlen a bikarbonáty
- Prostaglandiny
- Regenerace sliznice
- Perfúze sliznice

Agresivní faktory
- HCl, pepsin
- Helicobacter pylori
- Ischémie stěny
- Žlučové kyseliny (duodenogastrický reflux)

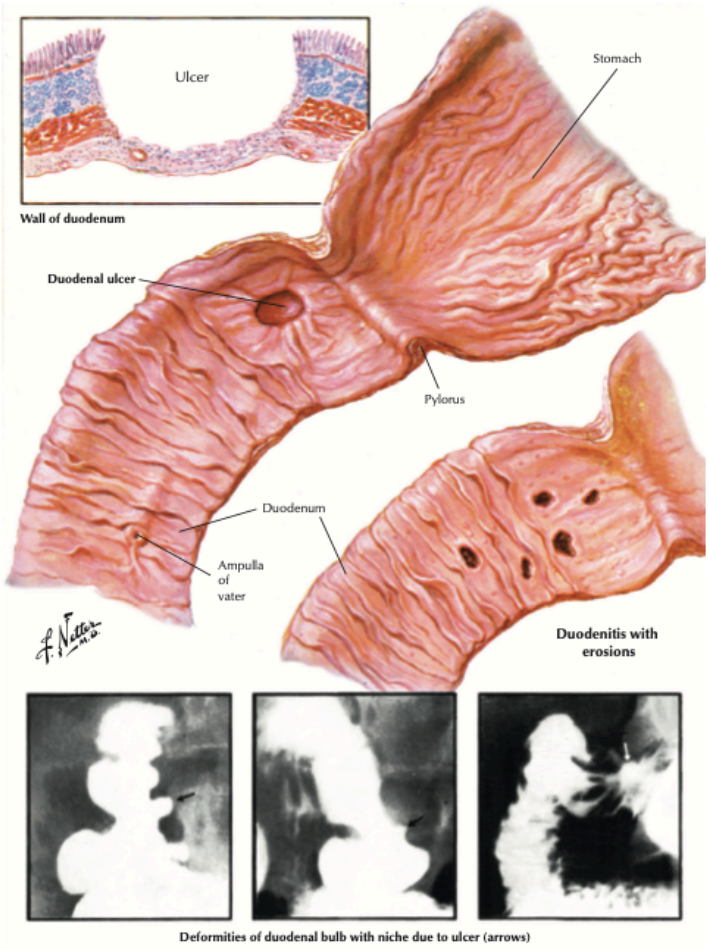
- Léky (NSAID, kortikoidy, cytostatika)
- Kouření, alkohol, káva, koření
- Psychosomatická onemocnění

- *Etiopatogenetický mechanismus* :
  - Je-li vřed způsoben **zvýšenou aciditou žaludeční šťávy** (nejčastěji při chronické antrumgastritidě, Zollinger-Ellisonův syndrom, neuroendokrinní tumor – produkující gastrin)
    - Predilekční oblast – *bulbus duodena*
  - **Narušení protektivních slizničních faktorů** (multifokální atrofická gastritida)
    - Časté vředy v žaludku



Makroskopie, mikroskopie :
- Vřed je okrouhlý nebo oválný ostře **ohraničený** defekt s mírně **navalitými okraji**, ke kterému se sbíhají slizniční řasy
- Spodina vředu je hladká
- X *ulcerované nádory* – nepravidelně navalité tuhé okraje, nerovná zhrubělá spodina
- 4 **vrstvy spodiny vředu** :
  - 1) na povrchu fibrinózně-hnisavý exsudát
  - 2) zánětlivě infiltrovaná nekróza
  - 3) granulační tkáň
  - 4) vazivo vznikající vyzráváním granulační tkáně (nejhlubší vrstva)

Klinický průběh :
- Za příznivých okolností dochází ke zhojení defektu
- V opačném případě dochází k postupnému prohlubování vředu za destrukce původních struktur
- KO:
  - **Pocit tlaku v epigastriu**
  - Svíravá/ pálivá **bolest v epigastriu**
  - Bolest se typicky objevuje **krátce po jídle** (duodenální vředy – 2-3 hod po jídle, v noci)
  - Bolest může být asociovaná se základním onemocněním (např. chronická gastritida) nebo může být příznakem stimulace nervových zakončení při progresi ulcerace
- 1) **Žaludeční vřed**
  - Bolesti (viscerální) v epigastriu **po jídle**
  - *Nechutenství, pocit plnosti, pyróza*
  - Občas *zvracení s příměsí žluči* (nemocní ze strachu raději hladoví)
  - Postihuje ***starší*** **jedince**
- 2) **Duodenální vřed**
  - Bolesti v epigastriu **nalačno** (často budí nemocného v noci)
  - Jídlo a antacida (látky neutralizující pH v žaludku) přináší **úlevu**
  - Postihuje ***mladší*** **jedince**



Komplikace :
- **Penetrace** vředu do přilehlého orgánu
  - Nejčastěji do **pankreatu**
  - Dochází k reaktivní *lokální fibrinózní peritonitidě* s vazivovou organizací
    - Vede k **adhezi** přilehlých struktur, což zabrání perforaci trávicí trubice
  - Penetrace do pankreatu bývá doprovázena **pankreatitidou** – vyřazování *bolesti do zad*
- **Perforace** stěny žaludku nebo duodena
  - Vředy, které nebyly překryty adhezí k jinému orgánu

- Dochází k úniku žaludečního nebo duodenálního obsahu do dutiny břišní s rozvojem **peritonitidy** a **šoku**
- **Krvácení** z vředu
  - Nastává, jestliže vřed při své progresi do hloubky erodoval cévní stěnu ve své spodině
  - *Příznaky* :
    - Nenápadné **anémie** z chronických krevních ztrát
    - **Meléna**
    - Náhlé masivní krvácení do trávicí trubice s **hemoragickým šokem**
- **Stenóza pylorického kanálu** (méně často duodena)
  - Následek deformace a ztluštění stěny intenzivní fibroprodukcí při hojení vředu
  - Příznaky:
    - Intenzivní **nauzea**
    - **Zvracení**
    - **Kachektizace**

122. Pseudotumory a nádory žaludku

Pseudotumory

- Pseudotumory žaludku mají většinou charakter *polypů* (ALE ! ne vždy – tzn. polyp ≠ pseudotumor)
- **Polyp** = ohraničená lokální *prominence (vyklenutí)* sliznice do lumen
  - Dle tvaru : **přisedlý** x **stopkatý**
  - Dle povahy :
    - **Nádorový** (polypózní *adenomy*, p. *lipom*)
    - **Nenádorový** (pseudotumorózní)
      - Zánětlivý – nespecifická granul. tkáň
      - Fibrovaskulární – proliferace submukózy (nosní, cervikální)
      - Hyperplastický – proliferace sliznice s částečně zachovanými žlázovými strukturami
- Terapie : *polypektomie* (viz obrázek)



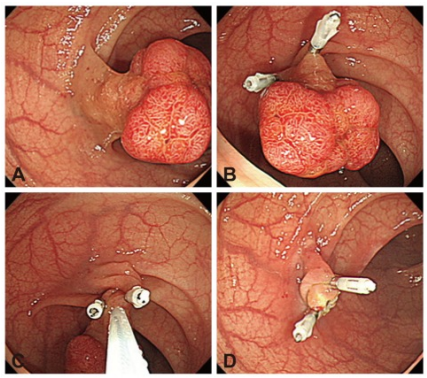
- **Hyperplastické polypy**
  - *Nejčastější* (75%)
  - Vyskytují se zejm. v terénu hypochlorhydrie, hypergastrinémie, chronické gastritidy, reaktivní gastropatie, v okolí anastomóz a žaludečních vředů
  - = **reaktivní proliferace** slizničních struktur při jejich poškození (většinou zánět)
  - *Makroskopie* :
    - Zpočátku malé, **přisedlé**, s hladkým nebo jen naznačeně rozbrázděným povrchem
    - Postupně se zvětšují a stávají se **stopkatými**
    - Často vícečetné

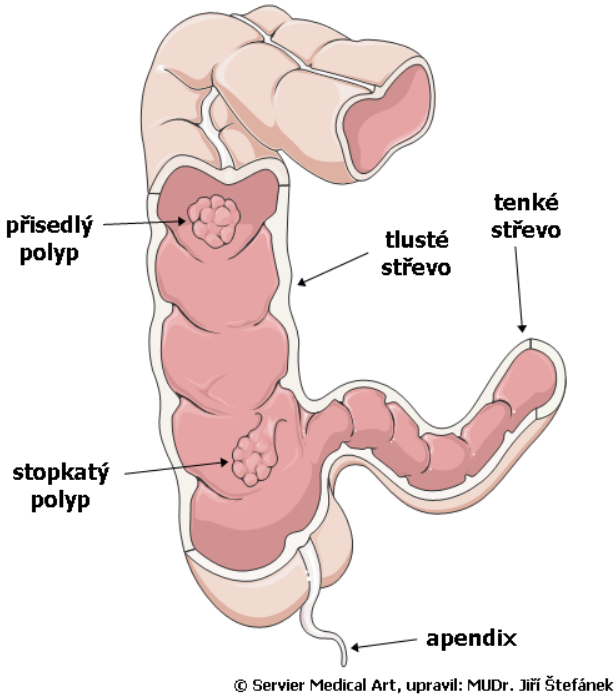
- **Fundický glandulární polyp** (*polyp z fundických žlázek*)
  - Častá léze
  - Může být asociován s **Zollinger-Ellisonovým syndromem** nebo s **familiární adenomatózní polypózou (FAP)**

- **Heterotopie pankreatické tkáně**
  - V submukóze a/nebo svalovině žaludku vytváří intramurální útvar

- **Hamartomové polypy**
  - Pokud se vyskytují ve formě hamartomového polypózního syndromu, jsou asociovány se vznikem adenokarcinomu

- **Inflamatorní fibroidní polyp** (tzv. *Vaňkův tumor*)
  - Vzácná léze
  - Na povrchu je typicky mělká ulcerace





- Nádory žaludku :
  - **Epitelové** nádory
  - **Mezenchymální** nádory
  - **Neuroendokrinní** nádory
  - **Lymfomy**

Tab. 29-5. Zjednodušená klasifikace nádorů žaludku.

EPITELOVÉ
Premaligní léze
Adenom
Dysplázie (intraepiteliální neoplázie)
Maligní (karcinomy)
Adenokarcinom
– intestinální typ (tubulární)
– difúzní typ (špatně kohezivní)
Karcinom s lymfoidním stromatem (medulární karcinom)
NEUROENDOKRINNÍ
MEZENCHYMÁLNÍ
Benigní
Schwannom
Leiomyom
S neurčitým rizikem maligního chování
GIST
Maligní
Leiomyosarkom
LYMFOMY

KARCINOM žaludku

- *Maligní* **epitelové** nádory
- Definující znak – *invaze přes bazální membránu* do slizničního stromatu
- Invazivní karcinomy se dále rozdělují na :
  - **Časné** – infiltrující sliznici nebo submukózu
  - **Pokročilé** – infiltrující do tunica muscularis propria a hlouběji
- Převažující skupinou karcinomů žaludku jsou **adenokarcinomy**

- Adenokarcinom je 3. nejčastější příčina smrti ze všech maligních nádorů
- V oblastech s vysokou incidencí převažuje adenokarcinom *intestinálního typu* (především v antrální lokalizaci)
- V regionech s nízkou incidencí dominuje *difúzní typ* adenokarcinomu (spíše v proximální části žaludku)
- **Muži** jsou postiženi častěji, průměrný věk **55 let**

- *Etiologie* :
  - **Environmentální faktory** (*H. pylori*, N-nitrosloučeniny v potravinách konzervovaných nasolením a uzením, infekce EBV, kouření, strava)
  - **Polymorfismy genů**
    - Geny kódující slizniční protektivní mechanismy, zánětlivé mediátory, enzymy generující volné radikály nebo proteiny opravující DNA
  - **Hereditární syndromy** s predispozicí ke vzniku žaludečního karcinomu (*Lynchův syndrom, FAP, juvenilní polypóza*)
    - Asociovány převážně s kolorektálním karcinomem
  - Izolované postižení žaludku :
    - **Hereditární difúzní žaludeční karcinom**
    - Syndrom žaludečního adenokarcinomu a proximální polypózy žaludku (**GAPPS**)

- Vzniku adenokarcinomu předcházejí morfologické změny :
  - **Prekurzorové léze** (chronická gastritida, intestinální metaplázie)
  - **Premaligní léze** – znaky nádorové transformace epitelu (adenomy, ploché dysplázie)
    - Dysplastické změny
    - **Adenom** = ohraničený polyp
    - **Plochá dysplázie** = plochá léze, zejm. v terénu chronické gastritidy

Makroskopická klasifikace :
- **Časný** karcinom – infiltrující max do submukózy
- **Pokročilý** karcinom – prorůstající alespoň do muscularis propria
- Rozdíl v prognóze (pokročilý má horší prognózu)

Mikroskopická klasifikace (podle Laurena) :
- **Intestinální** typ
  - Tvoří **žlázové struktury** – tubuly
  - Nádorové buňky mohou tvoři solidní čepy nebo rozsáhlejší plochy
  - Exofytický růst, ulcerace
  - Dříve se objeví klinické příznaky – **lepší prognóza** (dřívější záchyt)
- **Difúzní** typ
  - Netvoří žádné kohezivní struktury, ale izolovaně prostupují stěnu žaludku
  - **Horší prognóza**
  - Neroste exofyticky, ale infiltrativně, neulceruje, difúzní růst
  - **Špatně zachytitelný** při gastroskopii
  - Makroskopicky **není patrný ložiskový proces** -> nutno cíleně odebírat materiál z více lokalit

- **Medulární karcinom**

- Minoritní podtyp karcinomu žaludku
- Karcinom s lymfoidním stromatem
- Asociace s **infekcí EBV** (>80% případů)

Klinické příznaky a *komplikace* :

- KO podobné jako při chronické gastritidě
  - *Nauzea, dyspepsie, dysfágie*
  - *Pocit plného žaludku*
  - *Výpotky*
  - Projevy metastáz

- Šíření je primárně **lymfogenní** (velké množství LU kolem žaludku)
  - Lymfatické metastázy se vytvářejí nejprve **v regionálních lymfatických uzlinách**
  - Někdy je první manifestací metastáza **v levé supraklavikulární uzlině** (tzv. *Virchowova uzlina*)
- Nádor se šíří přímou extenzí do sousedních orgánů (**porogenní šíření**) a struktur (závěsy žaludku, bránice, játra, slezina, colon transversum)
  - Z pylorické oblasti -> do duodena
  - Z fundické oblasti -> do distálního jícnu
  - Penetrace viscerálního peritonea může být následována implantačním rozsevem v břišní dutině -> bilaterální postižení ovárií = tzv. **Krukenbergův tumor**
    - Nádory GIT snadno metastazují do ovaria
    - Většinou ženy kolem 40 let
    - Není primární nádor -> musíme pátrat po primárním ložisku (nejčastěji v GIT) – špatná prognóza
    - = **difúzní adenokarcinom ovaria** (nutno vyloučit metastázy GIT !!)
- **Hematogenní** metastázy se nejprve (a nejčastěji) tvoří **v játrech**
- Rozpad nádoru může být komplikován **krvácením** nebo **perforací** stěny s následnou **peritonitidou**

GASTROINTESTINÁLNÍ STROMÁLNÍ TUMOR



- = **GIST**
- Nejčastější **mezenchymální** nádor trávicí trubice
- Nejčastější **sarkom** vůbec
- Polypózní léze ze stromatu (nevychází ze sliznice, ale zpod ní)
- Různý stupeň agresivního chování
- Vyskytuje se hlavně u **dospělých** ve věku okolo **60 let**
  - V dětském a mladém věku – dědičné nádorové syndromy
- = heterogenní skupina nádorů lišících se molekulárním podkladem, klinickými charakteristikami, odezvou na cílenou terapii
  - Základem subklasifikace GIST je *imunohistochemický průkaz* exprese podjednotky B enzymového komplexu **sukcinát-dehydrogenázy** (SDHB)
    - Propojuje Krebsův cyklus s dýchacím řetězce
  - 1) **SDHB pozitivní** (GIST 1. typu, klasický GIST adultního typu)
  - 2) **SDHB deficientní** (GIST 2. typu, GIST pediatrického typu)

1. **SDHB pozitivní GIST** – „klasický GIST“
   - Vyskytuje se kdekoliv v trávicím traktu
   - 85% případů způsobeno mutací jednoho z genů kódujících receptorové *tyrozinkinázy* **KIT** a **PDGFRα**
   - Většinou somatické mutace
   - Vzácnější germinální charakter – syndrom familiárního GIST (mnohočetné GIST v mladém věku)

2. **SDHB deficientní GIST**
   - Podmíněn inaktivací některé z podjednotek komplexu mitochondriální *sukcinát-dehydrogenázy*
   - Funkčním následkem je vznik buněčné pseudohypoxie -> vede ke stimulaci angiogeneze a tím pádem k nádorové transformaci a progresi nádorového růstu

- Může se nacházet **v mnoha lokalizacích**
  - Nejvyšší výskyt **v žaludku** (60-70%)
  - Následuje *tenké střevo* (20-25%), *tlusté střevo* (5%) a *jícen* (<5%)
- Rozsev má většinou formu **implantačních metastáz na peritoneu** a *hematogenních* metastáz v **játrech**
  - *Lymfatické* metastázy jsou vzácné
- Vychází typicky z muscularis propria a **vyklenují se** většinou **do lumina**, příp. na serózní povrch
- Při větších rozměrech dochází k **ulceraci** sliznice kryjící nádor

- Důležitý diagnostický znak – *pozitivní imunohistochemický průkaz proteinu KIT* v nádorových buňkách
    - Definitivní potvrzení diagnózy představuje molekulárně genetická detekce mutace genu KIT, PDGFRA
- Neexistuje marker, který by umožnil rozlišení na benigní a maligní nádory, je ale možné odhadnout **míru rizika agresivního chování** na základě lokalizace (*žaludeční* – lepší prognóza, *intestinální* – horší prognóza)

Makroskopicky :
- Připomíná *lipom* (submukózní)

Klinický průběh :
- Nejčastější příznak – **krvácení** z povrchové ulcerace
- Příznaky vyplývající z **obstrukce střevního lumina**

NEUROENDORKINNÍ NÁDORY *žaludku*

- = **NEN**
- *Většinu* z nich (90%) tvoří dobře diferencované **neuroendokrinní tumory (NET)** vycházející z ECL buněk (buňky podobné enterochromafinním buňkám) produkujících histamin
    - Zbytek (NET) z enterochromafinních buněk produkujících serotonin a z G buněk produkujících gastrin
    - Špatně diferencované **neuroendokrinní karcinomy (NEC)**

- **NET 1. typu**
    - *Nejčastější* (75%)
    - Vzniká v důsledku dlouhodobé hypergastrinémie při *chronické autoimunitní gastritidě*
    - Vícečetné malé polypoidní léze
- **NET 11. typu**
    - Vzniká při hypergastrinémii
    - Příčinou je nádor z G buněk = *gastrinom* (je tedy součást **Zollinger-Ellisonova syndromu**)
    - NET z G buněk může být buď sporadický (většinou v pankreatu) nebo může mít hereditární charakter při **syndromu MEN 1** (syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie 1. typu)
- **NET 111. typu**
    - Sporadický, bez asociace s atrofickou gastritidou nebo Zollinger-Ellisonovým syndromem
    - Horší prognóza

123. Cévní poruchy střeva

- Mohou mít za následek buď **střevní ischémii** nebo **hemoragii**

ISCHÉMIE *střeva*

- **Chronická** postupně progredující hypoperfuze je dobře tolerována díky kolaterální cirkulaci
- **Akutní** významné omezení průtoku může vést k rozsáhlé *ischemické nekróze*
- **Tenké střevo** je *vulnerabilnější* (zranitelnější) než **tlusté střevo**, které má k dispozici i kolaterální cévní zásobení ze zadní stěny břišní
- Obzvláště citlivé na ischémii jsou v tlustém střevě **oblasti na rozhraní povodí dvou tepen** (je zde pak i makroskopicky patrný přechod – část je ischemická x část je zdravá)
    - **Lienální flexura** tlustého střeva (rozhraní povodí *a. mesenterica sup*. a *a. mesenterica inf*.)
    - **Rektum** (rozhraní *a. mesenterica inf*. a *a. iliaca interna*)

- **Okluzivní** ischémie
    - Podmíněna **obstrukcí** arteriálního nebo žilního lumina
    - *Příčiny* :
        - *Aterosklerotický plát* (pomalu progredující ischémie)
        - *Trombóza* (může akutně komplikovat aterosklerotický plát, vaskulitidy, hyperkoagulační stavy, nádorová infiltrace)
        - *Embolie* (zdroj v levostranných srdečních dutinách, komplikované aterosklerotické pláty stěny aorty)
        - *Uskřinutí cév* (např. při torzi střeva)
- **Neokluzivní** ischémie
    - Vzniká **omezením průtoku krve** anatomicky **nezúženými** cévami
    - *Příčiny* :

        - *Celková cirkulační insuficience*
        - *Farmakologicky navozená vazokonstrikce*
    - Postihuje střevo jako celek, v důsledku existence zón zvýšené vulnerability mohou být morfologické změny fokálního charakteru (typicky s postižením *lienální flexury*)

Morfologické projevy :

Hemoragická infarzace

- = **ischemická nekróza** střeva, typicky **hemoragický charakter** (z důvodu prokrvácení nekrózy z kolaterálního oběhu)
- Bývá často komplikována *gangrénou*
- Charakteristické pro **akutní ischémii tenkého střeva**, ischémie tenkého střeva k němu vede minimálně
- Vzniká typicky při **venózním uzávěru**
    - Nekróza arteriálního původu mívá na rozdíl od venózního ostrou hranici
- Dochází k rozvoji **gangrény** v důsledku průniku bakterií z lumina
- *Klinický obraz a komplikace* :
    - Krutá **bolest** břicha
    - **Nauzea** a **zvracení** (možný je příměs krve)
    - Krevnaté **průjmy**
    - Brzy se rozvíjí **paralytický ileus**
    - **Peritonitida** s následnou **sepsí** vede k **šoku** (zejm. při perforaci střevní stěny)

Ischemická kolitida

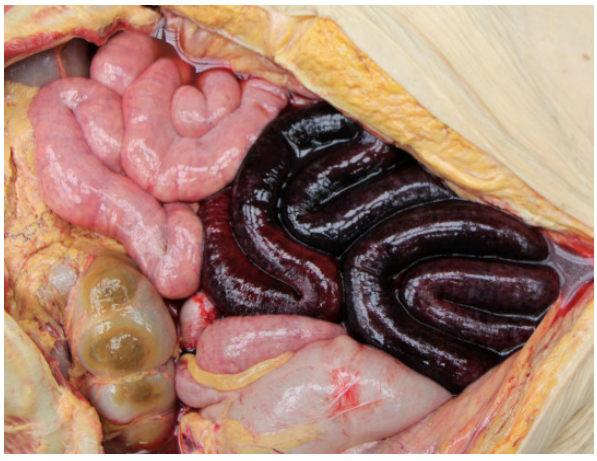
- Nejčastější projev **ischémie tlustého střeva**
- Postihuje zejména *levou polovinu tlustého střeva* (především oblast **lienální flexury**)
- Mírnější symptomatologie, protrahovaný průběh
- Akutní fáze – **hemoragická nekróza**
    - V nekrotických úsecích se mohou tvořit *pseudomembrány* (připomíná pseudomembranózní kolitidu – *Clostridium difficile*)
- Postihuje především **starší pacienty** s *aterosklerózou* a *kardiální insuficiencí*
- Může se vyskytnou i v mladším věku (nositelé mutací podmiňujících hyperkoagulační stavy, uživatelé kokainu, maratonští běžci)
- *Klinický obraz* :
    - Nespecifické **bolesti** břicha
    - Krevnatý **průjem**
    - **Okultní krvácení** ve stolici

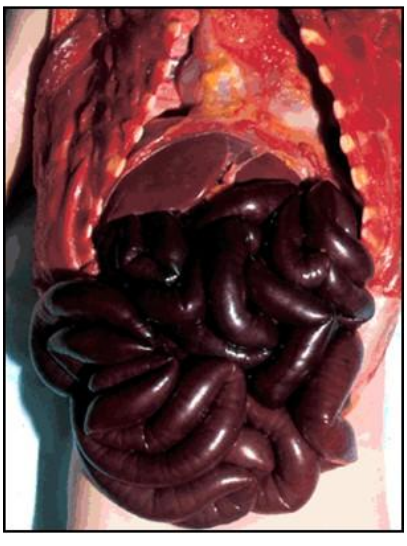
VASKULÁRNÍ EKTÁZIE

- = **angiodysplázie, arteriovenózní malformace**
- = **získaná dilatace** cév středního kalibru v submukóze a slizničních kapilárách
- Může se vyskytovat v různých částech trávicího traktu
    - Nejčastěji v pravé polovině tlustého střeva
- Patogeneze není detailně objasněna

TELEANGIEKTÁZIE

- Převážně **vrozené dilatace** kapilár a venul vznikajících na hereditárním podkladě (nejen v trávicím traktu ale i na kůži)
- Často v nich dochází k dilataci arteriovenózních spojek -> vznik arteriovenózního zkratu
- Vyskytovat se mohou sporadicky nebo v rámci n. syndromů (Turnerův syndrom, systémová onemocnění pojiva)







HEMOROIDY

- = uzlovité útvary **z dilatovaných žil, kapilár** a méně i **arteriol** vyskytující se v **anorektální oblasti** a **análním kanálu**
- Nemají charakter čistě žilních varixů (krev je jasně červená)
- **Vnitřní** hemoroidy
    - Vznikají ve *vnitřním hemoroidálním plexu* nad linea dentata = mukokutánní hranice (anatomická hranice mezi rektem a análním kanálem)
    - Plexus je zásobován z a. rectalis superior
    - Ve většině případů jsou postiženy vnitřní pleteně
    - **Krvácejí** na rozdíl od vnějších hemoroidů – nejběžnější projev
        - Přítomnost krve na povrchu stolice a toaletního papíru nebo odkapávání krve
        - Obvykle bez bolesti
    - Následně může docházet k **vyhřeznutí sliznice**

- **Vnější** hemoroidy
    - Verikózní rozšíření cév *zevního hemoroidálního plexu*
    - Lokalizované bezprostředně **v perianální oblasti**
    - Patrné pouhým okem při rozevření hýždí
    - Samotné jsou vzácné
    - Vytváří **bolestivý modrofialový perianální uzel** (léčba incizí a vypuštěním trombu)
    - **Nekrvácejí**

- Existují četné spojky mezi oběma plexy -> hemoroidy se mohou kombinovat
- Hlavní patogenetický mechanismus :
    - **Prolaps sliznice rektu a anu** v důsledku :
        - Zvýšené mechanické nároky při defekaci (hlavně forsírované nebo doprovázené křečovitými kontrakcemi svaloviny) – v důsledku *chronické zácpy* a *chronických průjmů*
        - Geneticky
        - Věkem
        - V *těhotenství*
        - *Portální hypertenze* (součást portosystémových spojek)

- Etiologie :
    - Vznikají při **dlouhodobém zvýšení tlaku** v hemoroidálních žilních plexech – z důvodů :
        - Zvýšený tonus svěračů – ztěžuje odtok
        - Zvýšený nitrobřišní tlak – zácpa, průjem, těhotenství, obezita, sedavé zaměstnání, nedostatek pohybu
        - Nádory malé pánve
        - Hyperplázie AV anastomóz
        - Genetické predispozice
    - Vznik souvisí se **životním stylem** člověka (obezita, stres, kouření, nedostatek pohybu, sedavé zaměstnání, špatné stravovací návyky, nízký příjem vlákniny)



- *Klinické příznaky* :
    - Rozšíření, zduření, krvácení až výhřez sliznice
    - Často **asymptomatický**
    - **Špinění** spodního prádla
    - **Svědění** v anální oblasti
    - Snížená schopnost rozeznávání mezi plynnými, tekutými nebo pevným obsahem anorekta – potíže s vyprazdňováním
    - **Krvácení**
    - Trombóza nebo zánět hemoroidů mohou být doprovázené **bolestí**
    - **Intenzivní náhlá bolest** – typické pro uskřinutí hemoroidů análním svěračem



124. Malabsorpční syndrom

- = *malasimilační syndrom*
- = soubor příznaků vyplývajících **z nedostatku živin**, vitamínů, stopových prvků a minerálů v organismu, přestože jejich **obsah v potravě je dostatečný**
- Efektivní příjem (*asimilace*) složek potravy organismem závisí na absorpci, předchozím mechanickém zpracování, enzymatickém natrávení, postabsorpčních modifikacích a krevní i lymfatické drenáži tenkého střeva
- **Malabsorpce selektivní** = je omezena na určitou látku nebo úzkou skupinu látek (např. malabsorpce vit B12 při deficientním vnitřním faktoru)
- **Malabsorpce neselektivní** = spektrum neasimilovaných složek potravy je širší, klinická prezentace je komplikovanější

Tab. 29-6. Základní projevy malabsorpčního syndromu.

Složka potravy	Hlavní projevy malabsorpce
Proteiny	hubnutí, svalová atrofie, edémy
Sacharidy	flatulence, průjem
Tuky	viz schéma *malabsorpce tuků*
Vitamín B12	atrofická glositida, neuroanemický syndrom
Železo	mikrocytární sideropenická anémie
Kalcium	tetanie, poruchy mineralizace tvrdých tkání

Klinické příznaky :

- **Nadýmání** (meteorismus)
- Flatulence
- **Průjem**
- **Hubnutí**
- **Atrofie svalstva** (deficit proteinů)
- **Únava**
- *Viz tabulka* (závisí na deficientním produktu)

Poruchy vstřebávání tuků

- Absorpce tuků je závislá na resorpční ploše tenkého střeva, luminální digesci pankreatickou lipázou a emulgaci tuků žlučovými kyselinami
- Na malabsorpci tuků se mohou podílet onemocnění žaludku, jater, žlučových cest, pankreatu i tenkého střeva
- *Klinické příznaky* :
  - **Hubnutí**
  - **Steatorhea**
  - Deficit vitamínů rozpustných v tucích (zejména vit D a K)
    - *Deficit vit D* -> poruchy metabolismu kalcia – **rachitida, osteomalacie**
    - *Deficit vit K* -> nedostatečná syntéza vit K dependentních koagulačních faktorů (k.f. 11, V11, 1X, X) -> **krvácení**

Klasifikace

- **Primární MS** = příčina je v enterocytech
- **Sekundární MS** = příčina je mimo enterocyty
- V současné době se užívá konkrétnější rozdělení podle *lokalizace a charakteru postižení*

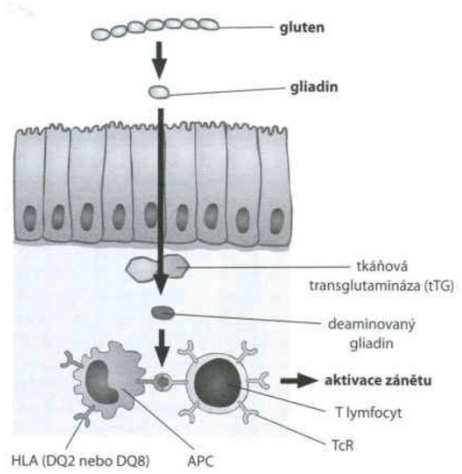
Intestinální příčiny :

- <u>Deficity disacharidáz kartáčového lemu enterocytů</u>
  - Hl. deficit ***laktázy*** (deficit *sacharázy, izomaltázy, trehalázy* – vzácněji)
  - **Získaný** deficit
    - Následek zmenšení plochy tenkého střeva po resekci při chronických zánětech (např. *celiakie*)
  - **Vrozený** deficit (AR dědičný)
    - Vzácné onemocnění
  - Neschopnost absorbovat osmoticky aktivní laktózu
  - KO :
    - **Nadýmání**
    - Vodnaté **průjmy**
    - **Alergie** na mléčné proteiny
- <u>Deficit enteropeptidázy</u>
  - Aktivuje *trypsinogen* na *trypsin*
  - Vede k **malabsorpci proteinů**
  - *Kongenitální* forma – raritní
  - *Sekundární* – při onemocněních redukujících plochu střevní sliznice
  - Nebývá klinicky významné
- <u>Vrozené deficity transportních mechanismů</u>

- Vzácná AR dědičná onemocnění
- Deficity přenašečů na luminální membráně enterocytů (**malabsorpce glukózy a galaktózy** – stejný přenašeč)
- Poruchy exportních funkcí na bazální membráně – *abetalipoproteinémie*
    - Absence lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B v periferní krvi -> akumulace lipidů v enterocytech

Celiakie

- = *gluten-senzitivní enteropatie*, **celiakální sprue**
- = imunologické onemocnění charakterizované abnormální reakcí na přítomnost **glutenu (lepku)** v potravě
    - *Gluten* je zásobní proteinový komplex obilných zrn
    - Imunopatogenní potenciál – prolaminy, které se dělí na *gliadiny* (pšenice), *secaliny* (žito), *hordeiny* (ječmen), *aveniny* (oves), *zeiny* (kukuřice)
    - Pšeničné gliadiny jsou nejvýznamnější stimulátory
- Věk v době diagnózy
    - První vrchol – **1. rok života**
    - Druhý vrchol – kolem **30-40 let**

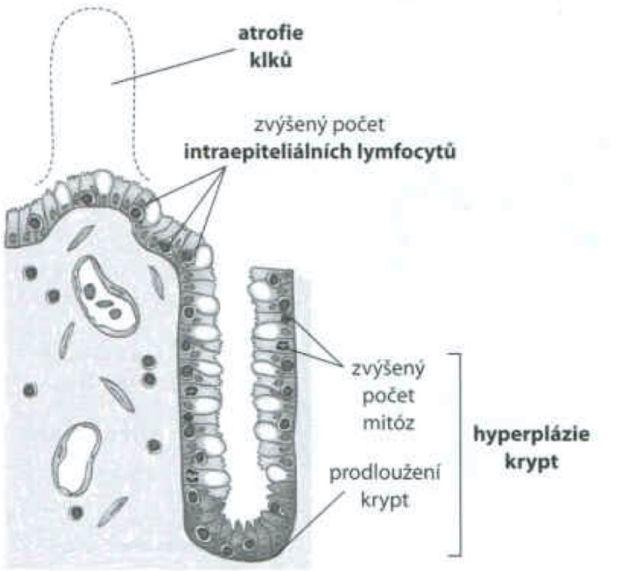


Obr. 29-23. Patogeneze celiakie. Schematické znázornění role glutenu, tkáňové transglutamināzy a HLA-DQ2 nebo DQ8 ve stimulaci imunopatologické reakce, která je zodpovědná za poškození střevní sliznice.

- *Etiopatogeneze* :
    - Deaminace tkáňovou **transglutaminázou**
    - Deamidovaný peptid je poté prezentován prostřednictvím **HLA molekul 11. třídy** na povrchu APC buněk -> dojde k **aktivaci CD4+ Th lymfocytů** -> stimulace humorální i celulární zánětlivé odpovědi
    - **Chronický zánět** vede k morfologickému poškození a rozvoji malabsorpčního syndromu

- *Etiologie* :
    - Nejdůležitější známou vlastností rozhodující o jejím vzniku je **typ HLA 11. třídy**
        - Prakticky všichni pacienti jsou nositeli alely **HLAD DQ2** (95%) nebo **HLA DQ8** (5%)
    - *Mutace, polymorfismy genů* účastnících se regulace imunitní odpovědi nebo funkce enterocytů
    - *Zevní faktory*
        - Prodělané GIT infekce
        - Nedostatečná doba kojení
    - Zvýšená incidence u *Downova syndromu* a *Turnerova syndromu*

- *Diagnostika* :
    - **Sérologické vyšetření**
        - Vyšetření **titru IgA protilátek** proti tkáňové transglutamináze (anti-tTG)
        - Vyšetření celkové hladiny IgA k vyloučení deficitu IgA
    - **Histopatologické vyšetření střevní sliznice**
        - U pacientů se zvýšeným titrem protilátek a u pacientů s hraničními hodnotami nebo dokonce s nezvýšeným titrem anti-tTG
        - Zánětlivá infiltrace, přítomnost CD8+ T lymfocytů ve vrstvě epitelu klků (**intraepiteliální lymfocytóza**)
        - Chronické poškození střevního epitelu, kompenzováno zvýšenou proliferační aktivitou buněk krypt – **hyperplázie krypt**
        - Překročení regenerační kapacit – oploštění a zkracování klků (**atrofie**)
    - **HLA typizace**
        - Absence alel HLA DQ2 a DQ8
        - Pacient, u kterého alely nebyly prokázány – nemá celiakii
        - Pozitivní výsledek nemá žádnou hodnotu



Obr. 29-24. Histologické znaky celiakie. Ilustrace histologických projevů celiakie ve sliznici tlustého střeva, které se v závislosti na tíži poškození vyvíjejí ve stupních: intraepiteliální lymfocytóza – hyperplázie krypt – atrofie klků.

Klinický průběh :

- Projevy **malabsorpčního syndromu**
- 60% dětských a 40% dospělých pacientů je klinicky asymptomatických
- **Průjem**
- *Atypické příznaky* :
    - **Zácpa**
    - **Dermatitis herpetiformis Duhrling** – svědivé papulovezikulózní onemocnění kůže, nejde o příznak karence

Komplikace :

- **Lymfom z T buněk asociovaný s enteropatií** (EATL)
  - Nejčastější malignita asociovaná s celiakií
  - Agresivní lymfom
  - Prekurzorová léze – ***refrakterní celiakie*** (stav, kdy celiakie nereaguje na bezlepkovou dietu)
- **Adenokarcinom tenkého střeva** (vzácný)

Celiakii podobná onemocnění

- **Tropická (postinfekční) sprue**
  - V regionech s nižší úrovní hygienických podmínek
  - Chronická fekálně-orgální bakteriální kontaminace tenkého střeva
- **Autoimunitní enteropatie**
  - Vzácná onemocnění s dědičností vázanou na chromozom X

Whippleova choroba

- = **infekční** onemocnění vyvolané G+ aktinobakterií *Tropheryma whipplei*
- Nejvyšší výskyt – USA, Severní Evropa
- **Muži** jsou postiženi častěji než ženy
- Protilátky proti *Tropheryma whipplei* se vyskytují u 70% **asymptomatických jedinců**
- Zdrojem infekce je **člověk**
  - Přenos **slinami** nebo **fekálně-orální cestou** (kontaminace lidskými výkaly – nákaza pitné vody a půdy)
- *Etiopatogeneze* :
  - Samotná přítomnost mikroorganismu nevede ke rozvoji onemocnění
  - Na rozvoji se podílí mírný **defekt celulární imunitní reakce**, která je **specifická pro *Tropheryma whipplei*** (obranyschopnost proti jiným patogenům nebývá narušená)
  - Dochází k **lymfatickému** a **hematogennímu rozsevu** v organismu
  - Pravděpodobnou branou infekce je **střevní sliznice**, případně sliznice dýchacích cest
    - Dysfunkce makrofágů vede k neschopnosti zničit bakterie tropherymy, které se v nich hromadí
    - Z místa vstupu do organismu infekce **postupuje do lymfatických uzlin** a posléze i do **dalších tkání** (*mozek, srdce, klouby, kosti, oči, kůže*)
- *Patologie* :
  - Dominuje **postižení sliznice tenkého střeva**
  - *Makroskopie* – **žlutobílé plaky**, které mohou splývat
    - V pokročilejších případech – ztluštění mezenteria, zvětšení mezenteriálních lymfatických uzlin
  - *Mikroskopie* – proprie je prostoupena makrofágy
    - Makrofágy se hromadí i v LU nebo v dalších orgánech
    - Postižení mezenteriálních LU je příčinou **lymfatické obstrukce** – vede k tvorbě lymfangiektázií
      - Porucha lymfatické drenáže je tradičně považovaná za **příčinu malabsorpce**
  - V diferenciální diagnostice je nutné vyloučit možnost *mykobakteriózy* !
- *Klinický průběh a komplikace* :
  - Formy onemocnění :
    - **Asymptomatické nosičství**
    - **Akutní infekce Tropheryma whipplei** – primoinfekce
      - Přechodný charakter s úplným vyléčením, u predisponovaných jedinců může přecházet do **chronické infekce**
      - Většinou jde o *akutní gastroenteritidy*
      - Pravděpodobně může způsobovat pneumonie
    - **Lokalizovaná chronická infekce**
      - Absence systémového postižení, nepřítomnost postižení tenkého střeva, nižší tendence k relapsu
      - Nejčastější formy – *endokarditida, encefalitida, uveitida*
    - **Systémová chronická infekce** (*klasická Whippleova choroba*)
      - Typický projev – **malabsorpční syndrom**
      - KO: průjmy, hubnutí, lymfadenopatie – mezenteriální a mediastinální, febrilie, endokarditidy, neurologické projevy
  - Před zavedením ATB léčby bývalo onemocnění fatální, dnes jde o celoživotní onemocnění s tendencí k relapsům a vyžaduje dlouhodobou ATB terapii

125. Infekční střevní záněty

Infekční etiologie je *nejčastější* příčinou střevních zánětů
Enterokolitida = infekce postihující tenké i tlusté střevo
Enteritida = infekce postihující pouze tenké střevo
Kolitida = infekce postihující pouze tlusté střevo
Klinické projevy: průjmy, bolesti břicha, teploty, u gastroenteritid přítomno zvracení

Průjem
Vyprazdňování *řídké stolice*, jejíž množství *za den* většinou *přesahuje 250g*
Osmotický
Způsoben přítomností **osmoticky aktivního obsahu** ve střevním luminu
V důsledku osmotického gradientu dochází k influxu vody a iontů ze sliznice do střevního lumina a tím pádem i ke vzniku vodnaté stolice
Sekreční
Vzniká **aktivní sekrecí látek**, jejichž transport je spřažen s transportem vody
Hormony (serotonin), látky přítomny v luminu (žlučové kyseliny), enteropatogenní viry, bakteriální toxiny
Exsudativní
Provází onemocnění **narušující integritu střevní sliznice**
Stolice bývá méně objemná a vodnatá než u sekrečního a osmotického průjmu
Ve stolici bývá příromný hnis, pokud je přítomna i krev = **dyzentérie**

Virové záněty střev

Patologie:
Morfologie **gastroenteritid**
Nespecifická –drobné slizniční eroze s edémem proprie + zánětlivou celulizací
Využívá se průkaz agens ve stolici
Morfologie **CMV kolitidy**
Hluboké slizniční vředy s charakteristickými virovými inkluzemi
Využívá imunohistochemický/molekulárně genetický průkaz virové NK z biopsie provedené při endoskopii

Rotavirová gastroenteritida
Nejčastější příčina **dětských průjmů**
Pacienti jsou hlavně **děti** od 6.-24. měsíce života, do té doby jsou chráněny mateřskými protilátkami (ve vyspělých zemích)
Etiologie: Roavirus druhy A,B, a C (čeleď *Reoviridae*)
Přenos: **fekálně-orální** s velmi nízkou infekční dávnou
Patogeneze:
Průjem je **osmotický** (neschopnost vstřebávat sacharidy) a **sekreční** (narušení transportu iontů a vody na membráně enterocytů)
Patogenním faktorem je nestrukturální protein 4 (NSP4) – stimuluju sekreci chloridů, snižuje aktivitu disacharidáz a vyvolává apoptózu enterocytů
Komplikace: **intususcepce**

Norovirová a sapovirová gastroenteritida
Způsobují *nejčastější* **akutní gastroenteritidy** vůbec, 2. nejčastější u dětí
U imunosuprimovaných může mít onemocnění chronický charakter (neschopnost těla eliminovat mikroba)
Přenos : **fekálně-orální cestou**

Adenovirová gastroenteritida (sérotyp 40 a 41) a astrovirová gastroenteritida
Méně častá příčina průjmů u dětí a dospělých
Často postihují **imunosuprimované pacienty**

Cytomegalovirová kolitida
Projev reaktivace viru při poklesu imunity
Nejčastěji u pacientů s navozenou **imunosupresí** (př. Při transplantaci)
Vodnaté, případně i krvavé **průjmy**
Morfologicky: tvorba slizničních vředů
Nutno odlišit od projevů GVHD v tlustém střevě a od reaktivace idiopatického střevního zánětu → vždy je zcela jiné terapeutické řešení

Bakteriální záněty střev

Stafylokoková enterotoxikóza

Etiologie: **enterotoxiny** G+koků (*Staf. Aureus*)
Po požití enterotoxinu → stimulace viscerální peristaltiky → průjmy + zvracení
Rozvoj příznaků náhle, dramatický klinický obraz

Cholera

Etiologie: neinvazivní toxigenní G- tyčka ***Vibrio cholerae***
Patologie: serózní enteritida s mírným edémem, případně překrvením sliznice
Patogeneze: **choleratoxin** – v enterocytech aktivuje adenylátcyklázu → vzestup cAMP → únik chloridů do lumina → AC také inhibuje absorpci Cl a Na s následným únikem H2O do lumina
Klinický projev: vodnatý **průjem** až 1l/hod připomínající **rýžový vývar**
Komplikace: hypovolemický **šok**

Bacilární dyzentérie =„úplavice" – typická nemoc špinavých rukou

Etiologie: **Shigella dysenteriae**
Patogeneze: **shiga toxin**
Patologie: tvorba **pseudomembrán** na sliznici, po odloučení vznik **ulcerací**, které jsou zdrojem **krvácení**, po protrahovaném průběhu je možná vznik zánětlivých **polypů**
Přenos: fekálně-orální
Klinický průběh: vodnaté **průjmy**, bolesti břicha, horečka
Komplikace: **hemolyticko-uremický syndrom** + extrakolonická trias: *sterilní artritida, konjunktivitida, uretritida*

Střevní nemoci způsobené druhem Escherichia coli

Etiologie: G- tyčka ***E. coli***

Enteroinvazivní E. coli (EIEC) - Podobná *Shigelle*

Enterohemoragická E. coli (EHEC)
Prokuce *Shiga-like toxinu*
V průjmy může být i **krev** → riziko rozvoje **hemolyticko-uremického sy**

Enteropatogenní E.coli (EPEC)
Novorozenecké a kojenecké vodnaté **průjmy** s nebezpečím **fatální dehydratace**
Oplošťují klky a tím narušují schopnost resorpce

Enterotoxigenní E. coli (ETEC)
Cestovatelské průjmy
Toxin podobný *cholera toxinu*
Vodnatý sekreční nezánětlivý průjem s rizikem **hypovolemického šoku**

Enteroagregativní E.coli (EAEC)
Průjem dětí a dospělých po celém světě, také často **cestovatelský**
Neinvazivní bakterie, projevem jsou **vodnaté průjmy**

Kampylobakterové enterokolitidy

Etiologie: **Campylobacter jejuni** – nejčastější střevní patogen ve vyspělých zemí
Je senzitivní k nízkému pH žaludku → nutná vysoká infekční dávka
Přenos: většinou z nedostatečně tepelně upraveného **kuřecího masa**
Patogeneze: schopnost adheze, invaze a sekrece cytotoxinu
Klinický projev: vodnatý až krvavý **průjem**
Komplikace: sepse, Guillain-Barré sy, u pacientů s HLA-B27 → reaktivní artritida
Patologie: morlogie nespecifická, smíšená zánětlivá celulizace v proprii, v těžších případech příznaky dyzenterie s tvorbou vředů a pseudomembrán

Yersinióza

Etiologie: **Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis**
Přenos: nejčastěji nákazou nedostatečně tepelně zpracovaného **vepřového masa**
Y. enterocolitica → enterokolitida projevující se bolestmi břicha, průjmy, horečkou
Y. pseudotuberculosis → **mezenteriální lymfadenitida**
Extraintestinální komplikace: reaktivní artritidy a erythema nodosum
Patologie: morfologické změny patrné v terminálním ileu a apendixu, přítomna hyperplázie lymfatické tkáně s tvorbou vředů a granulomů (odlišit od Crohna)

Břišní tyfus a paratyfus

Etiologie: **Salmonella typhi**
Přenos: fekálně **kontaminovanou vodou**
Klinický projev: horečky a bolesti hlavy (průjmy NE), průběh klinicky členěn:
Stádium inkubace - hyperplázie lymfatické tkáně Peyerských plátů
Stádium bakteriémie - tvorba **tyfových uzlíků** (z makrofágů) v různých tkáních → hepatomesplenomegalie s rizikem ruptury sleziny

Z jater cestují do žlučníku, kde mohou perzistovat = bacilonosičství

Stádium fastigia - Endotoxémie s rizikem septického šoku

Poruchy mikrocirkulace → ischemické nekrózy v Peyerských plátech

Stádium lýzy

Ústup systémových projevů

Odlučování sliznice ve formě vředů (komplikace: krvácení, perforace)

Stádium rekonvalescence

Hojení vředů

Může se rozvinout extraintestinální hnisavý zánět = tyfové hnisání

Patologie:

Makroskopicky dominuje **postižení terminálního ilea**, jehož sliznicí salmonely pronikají do organismu

Salmonelóza = salmonelová enteritida

Etiologie: **S. enteritidis, typhimurium**

Klinické příznaky: vodnaté **průjmy** doprovázené zvýšenou teplotou

Patologie: morfologicky *nespecifický*, jako u kampylobakterových infekcí

Pseudomembranózní kolitida

Etiologie: G+ anaerobní **Clostridium difficile** (u 5% populace kolonizuje tlusté střevo)

K projevu onemocnění dochází při narušení střevní mirkobioty (**širokospektrá ATB**)

Patogeneze: C. dificille se přemnoží a začne produkovat toxiny

Průjem asociovaný s *Clostridium difficile*

Způsoben toxinem A, ale dále i jinými mikroorganismy způsobující vodnaté průjmy v důsledku užívání ATB

Klostridiová kolitida

Těžší onemocnění se změnami svědčící o poškození střevní sliznice (hyperémie + ulcerace), přítomný **krvavý průjem**

Pseudomembranózní kolitida

Plně vyvinutá forma onemocnění, kdy hraje roli toxin B, který aktivuje zánětlivé mediátory, které vedou k dysfunkci cytoskeletu enterocytů

Makroskopicky: tvorba **pseudomembrán**

Histologicky: odloučení povrchových epiteli, dilatace krypt s nahromaděním hnisavého exsudátu, který na povrchu splývá v pseudomembránu tvořenou fibrinem, hlenem, exsudátem a rozpadlými epiteliemi

Střevní mykobakterióza

Etiologie: atypická mykobakteria: *mycobacterium avium intracellulare complex (MAC)*

Především u **imunosuprimovaných**

Klinické projevy: **malabsorpční syndrom**

Tuberkulóza střev

Etiologie: **Mycobacterium tuberculosis**

Postižení GITu má sekundární charakter (primárně infikuje totiž plíce)

Dříve byla častá infekce *M. bovis*, která způsobovala primární postižení GITu (nákaza z mléka nakažených krav)

Protozoární záněty střev

Giardióza

Nejčastější protozoární infekce, postihuje až 20% světové populace

Etiologie: **Giardia lamblia**

Přenos: **fekálně-orálně**

Patogeneze: narušení aktivity enzymů kartáčového lemu až atrofie klků a apoptóza enterocytů

Klinické projevy: **asymptomatické**/ akutní až subakutní **průjmy** + steatorhoe bez krve/ perzistující formy u pacientů s deficitem IgA

Dg.: detekce Ag Giardie ve stolici, sérologie proti transglutamináze

Amébová dyzentérie

Etiologie: **Entamoeba histolytica**

Makroskopie: tvorba vředů vypadající jako láhve s úzkým hrdlem a širokým dnem, při protrahovaném průběhu zánětlivá fibroprodukce vedoucí k deformaci střeva a tvorbě zánětlivých pseudotumorů

Klinické projevy: **bolesti** břicha s krevnatými **průjmy**, až hematogenní rozsev s tvorbou abscesů hlavně v játrech

Kryptosporidióza

Etiologie: **Cryptosporidium parvum** (častý intestinální patogen)

Přenos: **fekálně-orálně**

Patogeneze: adheze k enterocytům, uzavření sporozoidů do intracelulárních vakuol

Klinicképrojevy:

Imunokompletní jedinec: vodnaté průjmy (4 dny)

Imunosuprimovaný jedinec: chronické nebo relabující průjmy vedoucí k dehydratací a rozvoji malabsorpčímu syndromu

Helmintické záněty střev
- Viz otázky na infekce

126. Idiopatické a další neinfekční střevní záněty

Idiopatické střevní záněty

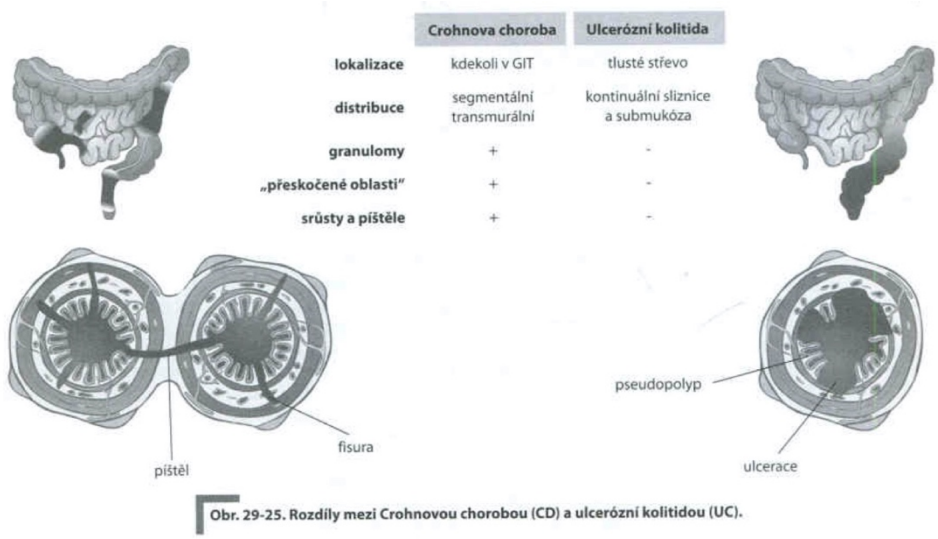
- = **IBD** (*inflammatory bowel disease*)
- = **chronická** rekurující **zánětlivá** onemocnění **nejasné etiologie**
- Neadekvátní odpověď slizničního imunitního systému na luminální obsah
- 2 nozologické jednotky :
    - **Crohnova choroba (CD)**
    - **Ulcerózní kolitida (UC)**

- Většinou onemocnění **mladých dospělých**
    - CD jsou mírně častěji postiženy **ženy**, **v jakémkoliv věku**
    - UC postihuje obě pohlaví stejně, **v jakémkoliv věku**

Etiopatogeneze :
- V základních rysech společná pro UC a CD
- Centrálním bodem v rozvoji IBD je **narušení regulace imunitního systému** střevní sliznice
    - Podílejí se *genetické faktory, střevní mikrobiální flóra* a *environmentální vlivy*
- **Imunitní systém**
    - Abnormální stimulace *adaptivní imunitní reakce* neadekvátně aktivovanými T lymfocyty
    - Zánětlivou reakci stimulují *CD4+ Th lymfocyty*
    - Na rozvoji neadekvátní adaptivní imunitní odpovědi se podílejí geneticky podmíněné defekty, anomální střevní mikroflóra, porucha funkce přirozených mechanismů obrany sliznice
    - Indukce chronického zánětu -> tkáňové poškození -> rozvoj IBD
- **Střevní mikroflóra (mikrobiom)**
    - *Hygienická teorie*
        - Vnější neinfekční příčiny IBD – hygienická opatření (dekontaminace, sterilace) -> nedostatečná antigenní stimulace, neadekvátní vývoj enterálního imunitního systému
    - *Kuřáctví*
    - Různé *složky potravy*
    - Psychický *stres*
    - *Léky*

- **Genetické vlivy**
    - *Multifaktoriální* onemocnění
    - Genetická komponenta je spíše podmíněna aditivním efektem více genů malého účinku než monogenní dědičností

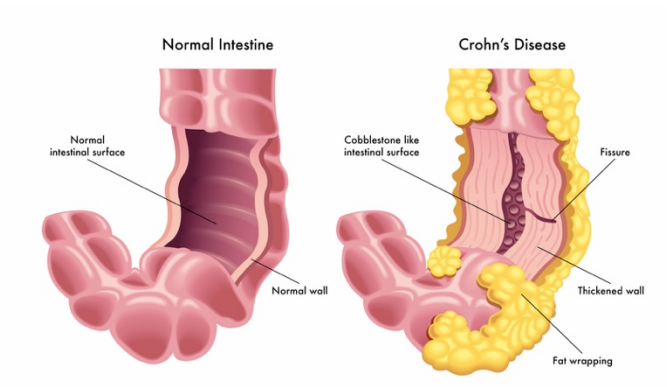
<u>Společné morfologické a klinické znaky :</u>
- **Znaky aktivního zánětu**
    - Zánětlivý *infiltrát s neutrofily*
    - *Kryptitida* (infiltrace neutrofilů do krypt)
    - Tzv. *kryptové abscesy* (dilatované destruované krypty vyplněné neutrofily)
    - *Ulcerace* (výraz poškození tkáně zánětem)
- **Znaky chronického průběhu**
    - Narušení architektoniky
    - Nepravidelné vinutí, větvení a zkrácení krypt



Obr. 29-25. Rozdíly mezi Crohnovou chorobou (CD) a ulcerózní kolitidou (UC).

CROHNOVA CHOROBA

- = **terminální ileitida**
- Distribuce patologických změn je **segmentální**
  - Mezi postiženými segmenty bývají *přeskočené úseky* normálního vzhledu
- Zánětlivé změny mohou postihovat **jakýkoliv úsek** trávicího traktu
  - Nejčastěji postiženo **terminální ileum**
  - = *„enteritis regionalis“*
  - Tenké střevo – 40%
  - Tlusté střevo – 25%
  - Obě střeva – 30%



- **Rizikové faktory** :
  - Rodinná anamnéza
  - Genetické mutace
  - Vysoký hygienický standard v dětství, časná apendektomie
  - Kouření, nesteroidní antirevmatika

- *Makroskopie* :
  - **Aftózní vředy** se zarudlou spodinou
    - Při progresi dochází k jejich zvětšování a splývání v *serpentinní (hadovité) vředy*
  - Mohou vznikat **fisurální (štěrbinovité) ulcerace**
    - Mohou dosáhnout až serózního povrchu
    - Většinou nedochází k jejich otevření do dutiny břišní (*perforaci*), protože doprovodná regionální peritonitida způsobuje *adhezi* postiženého úseku k jinému přilehlému orgánu
    - Spojí-li tento kanál lumina dvou orgánů (např. dvou střevních kliček) nebo střevního lumina s tělním povrchem – vzniká **píštěl (fistula)**
  - Kombinace přítomnosti vpadlého povrchu ulcerací s ostrůvky zachovalého slizničního povrchu mezi nimi (tzv. *pseudopolypy*) vede k charakteristické transformaci v obraz připomínající dlaždební kostky – tzv. **obraz „kočičích hlav“**
    - Protáhlé aftózní vředy nad lymfatickými folikuly obklápějící nepostiženou sliznici, navalitá ústí píštělí, pseudopolypy
  - Při výrazné zánětlivé aktivitě vznikají *zánětlivé polypy*
    - Chronický průběh zánětu -> *fibróza* střevní stěny -> vznik **stenóz (srůstů)**
    - **Ztluštění střevní stěny** a mesenteria
  - Na serózním povrchu může být přítomna extenze tukové tkáně z mezenteria a mezokola – tzv. *plazící se tuk*

- *Mikroskopie* :
  - Histologické změny jsou typicky **transmurální** (přítomné ve všech vrstvách střevní stěny)
  - Typický znak CD – přítomnost **epiteloidních granulomů**
    - ALE ! jsou přítomné max ve 35% případů + spíše v hlubších vrstvách -> nemusí být detekovány při endoskopickém vyšetření
  - **Edém sliznice**

- *Klinický průběh* :
  - Je variabilní
  - Typicky se symptomatická **období aktivity** střídají s různě dlouhými **obdobími remise**
  - KO :
    - **Bolesti břicha**
    - **Průjmy** (někdy s příměsí krve)
    - Zvýšená teplota (**subfebrilie**)
    - *Perianální léze* (píštěle, abscesy)
    - Při lokalizaci v terminálním ileu může napodobovat *apendicitidu*
    - **Sideropenická anémie** (chronické krevní ztráty z ulcerací)
    - **Malabsorpční syndrom**

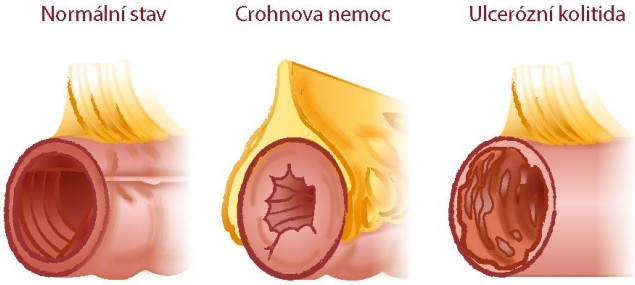
Komplikace :

- **Intraintestinální komplikace**
  - **Píštěle** – mezi střevním luminem a kožním povrchem, močovým měchýřem nebo dělohou
    - Vedou ke kontaminaci kůže/ sliznic střevním obsahem se sekundárním zánětem
    - -> **hnisavá peritonitida**, případně tzv. **peritoneální absces** mezi přilehlými srostlými střevními kličkami
  - Fibrózní ztluštění stěny vedoucí k tvorbě stenóz -> může být komplikováno **příznaky obstrukce**
  - Rizikový faktor vzniku **karcinomu** (hl. **kolorektálního**)
- **Extraintestinální komplikace**
  - **Zánětlivá onemocnění pohybového aparátu** (ankylozující spondylitida, sarkoileitida, migrující polyartritida)
  - *Uveitida*

- *Primární sklerotizující cholangitida*
- *Erythema nodosum*
- **AA amyloidóza** (chronický zánět)

ULCERÓZNÍ KOLITIDA

- = ***idiopatická proktokolitida***
- Anatomická distribuce patologických změn je typicky **kontinuální**
  - Začíná **v rektu** a šíří se orálním směrem (tzv. backwash ileitis)
  - Postihuje **pouze tlusté střevo**
    - Vzácně bývá postiženo i přilehlé terminální ileum
- Podle rozsahu postižení :
  - **Proktitida** – postihuje pouze rektum
  - **Levostranný tvar UC** – po lienální flexuru
  - **Extenzivní UC = pankolitida**
- **Atypické formy**
  - Postižení tlustého střeva není zcela kontinuální, případně není přítomno rektální poškození
  - Primárně hlavně u dětí



- *Makroskopie* :
  - Sliznice je překrvená (hyperemická) a křehká, často s prosakováním krve
  - Při výraznější aktivitě zánětu se tvoří **vředy (ulcerace)**
    - Bývají širší a mělčí než serpentinní vředy při CD
  - Zachovaná sliznice mezi vředy tvoří **pseudopolypy**
  - Intenzivní zánětlivá infiltrace a reaktivní *hyperplázie* střevní sliznice může vést ke vzniku **zánětlivých polypů**
  - V *období remise* může mít sliznice normální vzhled
  - Dlouhodobý průběh vede k **atrofii sliznice** a **vyhlazení slizničních řas**
  - Na rozdíl od CD nedochází ke *ztluštění* a *stenózám* lumina
  - Není postižena seróza -> nedochází ani ke *srůstům* a vzniku *píštělí*



- *Mikroskopie* :
  - Na rozdíl od CD zánětlivé změny **postihují pouze sliznici** a povrchovou **submukózu**
- *Klinický průběh* :
  - Nejčastější příznak (90%) – **přítomnost krve ve stolici** často v rámci tzv. ***rektálního syndromu***
    - = časté nucení na stolici vedoucí k defekaci, ale výsledkem je pouze malé množství stolice
    - Nebývá doprovázena pocitem uspokojení (tzv. **tenesmy**)
    - K nucení na stolici dochází často v noci
  - **Průjmy** (s příměsí krve a/nebo hlenu) = tzv. ***kolitický syndrom***
  - **Bolesti** břicha nebo v oblasti konečníku
  - Mohou se vyskytovat **horečky**
  - Pocit nevolnosti, **nechutenství**
  - **Pokles tělesné hmotnosti**

Komplikace :

- **Intraintestinální komplikace**
  - **Toxické megakolon**
    - Vzniká při těžké (fulminantní) kolitidě
    - Poškození hladké svaloviny a nervového plexu zánětlivými mediátory -> dilatace střeva se ztenčením stěny
    - Nebezpečí **perforace** ! -> ***peritonitida***
  - Riziko vzniku **kolorektálního karcinomu**
- **Extraintestinální komplikace**
  - Obdobné jako při CD

	Crohnova choroba	Ulcerózní kolitida
Lokalizace	Jakýkoliv úsek GIT (hl. terminální ileum)	Rektum a ostatní úseky tlustého střeva
Stěna	Zesílená	Ztenčená
Distribuce změn	Segmentální	Kontinuální
Hloubka postižení	Transmurální	Sliznice, submukóza
Granulomy	Ano	Ne
Píštěle	Ano	Ne
Fibróza	Výrazná	Mírná
Postižení uzlin	Ano	Ne
Malabsorpce	Ano	Ne

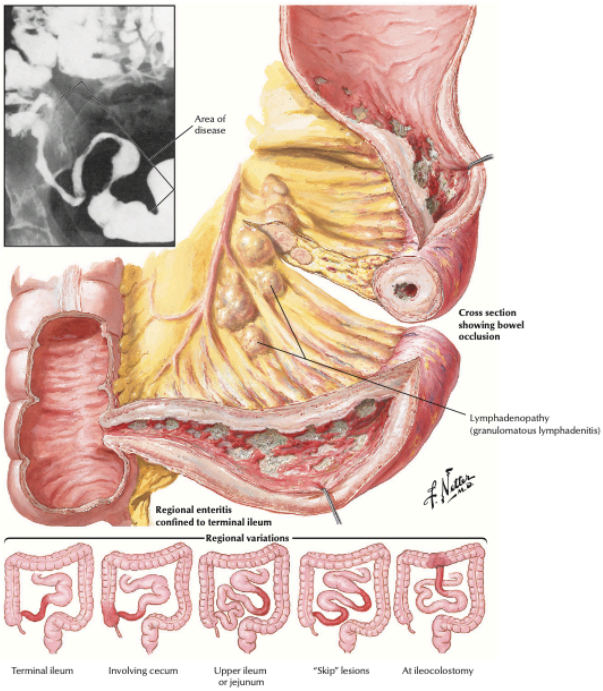
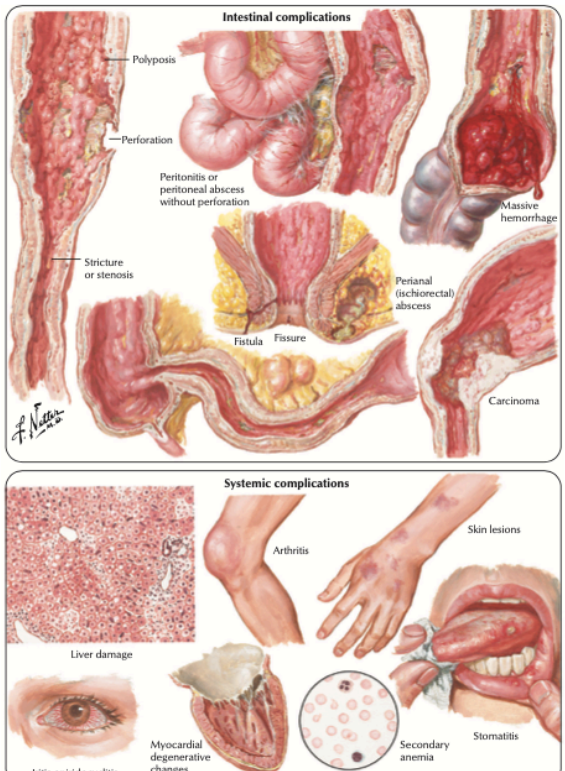


FIGURE 4-24 CROHN'S DISEASE

Crohn's disease (**enteritis regionalis**) is a chronic granulomatous disease of the GI tract, mainly of the terminal ileum. It affects approximately 5 per 100,000 persons per year, with young adults of European ancestry affected most prominently. The etiology remains unknown, although family studies suggest a genetic susceptibility. Characteristic histologic changes are transmural edema (with subsequent fibrosis), nodular and follicular lymphocytic infiltrates, epithelioid cell granulomas, and fistulation. Inflammatory infiltrates are patchy with unchanged intestinum in between ("skip lesions") and extend to involve the adventitial fat tissue ("creeping fat") and regional lymph nodes. Symptoms include diffuse abdominal pain, diarrhea, and recurrent fever and malabsorption. Intestinal obstruction and fistulation may necessitate surgery.

127



- **NSAR-kolitida**
  - = kolitida způsobená **nesteroidními antirevmatiky**, **nesteroidními protizánětlivými léky**
  - Nejčastější kolitida vyvolaná užíváním léků
  - Překrvení sliznice, v těžších případech vředy

- **Postaktinická (radiační) kolitida**
  - Vznikají nejčastěji v souvislosti s **terapií gynekologických nádorů** nebo **nádorů prostaty**
  - Aditivní účinek chemoterapie
  - KO: bolesti břicha, průjmy s příměsí krve, poruchy vyprazdňování

- **Mikroskopická kolitida**
  - = kolitida prezentující se chronickými vodnatými průjmy, bez signifikantního nálezu při RTG a endoskopickém vyšetření
  - **Lymfocytární kolitida**
    - Na podkladě intraepiteliální lymfocytózy
    - Smíšená zánětlivá celulizace
    - Idiopatické onemocnění, multifaktoriální, imunopatologické povahy
    - Pravděpodobné příčiny – celiakie, autoimunitní/ imunopatologické choroby
  - **Kolagenní kolitida**
    - Přítomno nepravidelné ztluštění subepiteliálního pruhu kolagenu
    - Častá asociace s celiakií a autoimunitními chorobami

- **Diverzní kolitida**
  - U pacientů, u kterých byl proveden **resekční výkon** na střevě s následnou **stomií** zachovaného proximálního úseku střeva a slepým zakončením orálního konce distálního úseku střeva
  - Dochází k **diverzi** (*odklonění*) toku střevního obsahu stomií mimo lumen distálního segmentu střeva
  - Slizniční změny *napodobují IBD*
    - Odlišení – přítomnost lymfatických folikulů s folikulární hyperplázií

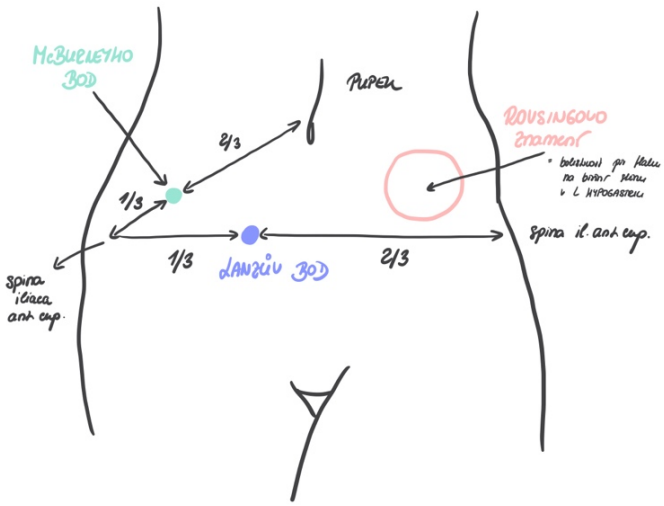
- **Postižení střeva při GVHD**
  - **GVHD** = reakce štěpu proti hostiteli (*graft versus host disease*)
  - Typicky po transplantaci hemopoetických kmenových buněk (**transplantací kostní dřeně**)

127. Apendicitida

- Nejčastějším zánětem apendixu je **akutní apenditicita**
  - Charakter *ulceroflegmonózního zánětu* sliznice a stěny apendixu
- Patří mezi nejčastější příčiny **náhlé příhody břišní**
- Postihuje hlavně **teenagery a mladé dospělé** (mírně častěji **muže**)
  - Není vymezena věková hranice !

- *Etiopatogeneze* :
  - Hlavním faktorem je **koprostáza** (stagnace obsahu v luminu apendixu)
    - Luminární obstrukce (nejčastěji koprolit, nádor, roupy)
  - Za obstrukcí se hromadí střevní obsah s produkovaným hlenem
  - -> zvýšení intraluminálního tlaku, narušení slizniční bariéry
  - Invaze bakterií do sliznice vyvolá zánětlivou reakci

- *Makroskopie* :
  - V časném stádiu – apendix je **zduřelý**, s matnou, zdrsnělou a překrvenou serózou
  - Později – *šedožluté* až *nazelenalé* povlaky tvořené **fibrinózně-hnisavým exsudátem**
  - **Gangrenózní** komplikace – *temně zelenočerná barva*, stěna je křehká a snadno se trhá + zápach
  - Dilatované a překrvené krevní cévy na seróze



- *Mikroskopie* :
  - Nejprve ulcerace sliznice vyplněné tkáňovým detritem a fibrinózně-hnisavým exsudátem (tzv. ***apendicitis rudimentaria***)
  - V další fázi – difúzní hnisavá (flegmonózní) zánětlivá celulizace stěny dosahující až k seróze (obraz **ulceroflegmonózní apendicitidy**)
  - Vzácněji *abscedující charakter*
  - Šíření zánětu do mezenteriola může vést k trombóze cév s následnou ischemickou nekrózou apendixu
  - Infiltrace nekrotické stěny bakteriemi vede k rozvoji vlhké gangrény (***gangrenózní apendicitida***)
  - Začíná v lumen (*ulceroflegmonózní zánět*) -> do submukózy, svaloviny až na peritoneum

- *Klinický průběh* :
  - Nastupuje **náhle** z plného zdraví (bolestí břicha)
  - Projevuje se **bolestí břicha**
    - Zprvu je lokalizovaná neurčitě **do oblasti pupku**, později se přesouvá **do pravého hypogastria** (CAVE ! u těhotných výše)
    - Tlaková bolestivost v ***McBurneyho bodě***, ***Lanzově bodě*** a ***Rovsingovo znamení***
  - ***Pleniesovo znamení*** = bolestivost při vyšetření břicha poklepem
  - ***Blumbergovo znamení*** = bolestivost při uvolnění tlaku na břišní stěnu
  - KO:
    - **Nauzea, zvracení**, **zástava odchodu plynů**
    - Zvýšení **teploty**, zvýšená **sedimentace**, **leukocytóza**
  - **Atypické** projevy
    - Mohou být projevem anomální lokalizace apendixu
    - Při *malrotaci střeva* může být apendix a tudíž i bolest lokalizovaná kdekoliv od pravého epigastria po levé hypogastrium
    - *Retrocekální pozice* -> bolest projikuje do boku a do pánve
    - *Obklopení apendixu preexistujícími srůsty* nemusí způsobovat iritaci parietálního peritonea a lokální příznaky jsou minimální

Komplikace :
- **Peritonitida**
  - Nejčastější komplikace
  - Zprvu má *fibrinózní charakter* -> vede ke vzniku **vazivových srůstů**
  - S transmurálním šířením bakterií se zánět mění na *hnisavý*
    - Při pomalé progresi může být ohraničen fibrinovými adhezemi = ***periapendikulární absces***
    - Při rychlém průběhu – ***difúzní hnisavá peritonitida***
  - Predispozicí ke vzniku hnisavé peritonitidy je **perforace apendixu** (v terénu *gangrenózní apendicitidy*)
- **Ischémie tkáně** v důsledku trombózy
- **Hnisavá tromboflebitida** (při šíření zánětu do mezenteriola)
  - Uvolnění infikovaných trombů do cirkulace je zdrojem **portální pyémie**
  - Jejich embolizace do větví *v. portae* je příčinou **jaterních abscesů**
- **Sepse**

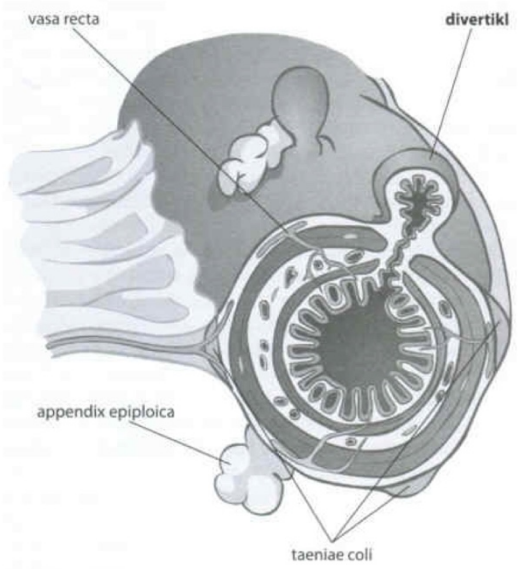
Tzv. **chronická apendicitida**
- = **déletrvající relabující bolesti** obdobné charakteru akutní apendicitidy, ale nižší intenzity a méně typické
- Odpovídají spíše **následkům opakovaných atak** akutní spontánně se zhojivší apendicitidy
- Skutečná *chronická apendicitida* je vzácná (většinou jako součást imunopatologických chorob – např. *Crohnova choroba*)

128. Střevní divertikly a divertikulitida

- *Jícnové divertikly* viz otázka č. 117

- **Divertikl** = slepá výchlipka stěny trávicí trubice
- **Divertikulóza** = vícečetný výskyt divertiklů
- Mohou se vyskytovat **kdekoliv v trávicí trubici** (např. v jícnu, žaludku, tenkém či tlustém střevě)
  - Divertikly *tenkého střeva* jsou téměř vždy vrozené a pravé
  - Divertikly *tlustého střeva* jsou častější – většinou získané pulzní a nepravé
- Divertikulóza *tlustého střeva* je **časté onemocnění**
  - Prevalence se zvyšuje s věkem
  - Před 40. rokem jsou vzácné
  - Nad 60 let – prevalence až 60%
  - Převažuje **levostranná lokalizace** divertikulózy (95%), **s výjimkou rekta** (zde se běžně nevyskytují)
- Divertikly se *nejčastěji* vyskytují **v sigmatu**

- Ze serózní strany nemusí být patrné žádné makroskopické změny (divertikly jsou drobné, kryté tukovou tkání appendices epiploicae)
- Při pohladu z luminální strany (endoskopie) jsou dobře patrné
- Mikroskopicky jsou tvořeny sliznicí a submukózou
- Hnisavá destrukce stěny divertiklu vede ke vzniku **abscesu**



Obr. 29-28. Etiopatogeneze divertikulózy. Pulzní divertikly tlustého střeva vznikají protlačením sliznice a submukózy skrz oslabená místa *tunica muscularis propria*, která jsou v místech průniku *vasa recta* střevní stěnou v zónách mezi *taeniae coli*. K tomuto protlačení napomáhá zvýšení intraluminálního tlaku.

- *Etiologie* :
  - Vznik nepravých získaných pulzních divertiklů tlustého střeva je výsledkem působení 2 faktorů :
  - 1) **Uspořádání stěny tlustého střeva**
    - Charakteristické *fyziologickým* výskytem oblastí *snížené pevnosti*
    - -> Redukce zevní longitudinální vrstvy tunica muscularis propria na taeniae coli, narušení kontinuity muscularis propria kolmým průběhem vasa recta
  - 2) **Zvýšení intraluminálního tlaku**
    - *Nízký obsah vlákniny ve stravě* euroamerické populace
    - Finálním produktem takové stravy je málo objemná a tužší stolice -> vede k nepravidelné a méně koordinované peristaltice
    - Tzv. „*sociální kultura defekace*“
      - Afrika, Asie – defekace v dřepu, rektosigma tvoří rovný kanál
      - Evropa, Amerika – pozice vsedě vyžaduje forsírovanou defekaci

- **Divertikulitida** = zánět divertiklů
  - Zadržení zahuštěné stolice (**koprolitu**) v divertikulárním luminu
  - Neschopnost vypudit koprolit skrz úzké hrdlo divertiklu zpět do hlavního střevního lumina -> *zánětlivá reakce*

Klinický průběh :
- Divertikulóza je většinou **asymptomatická**
  - Pokud je divertikulóza zdrojem obtíží (je symptomatická) = **divertikulární nemoc**
  - Nespecifické symptomy :
    - **Bolesti** v hypogastriu
    - **Pocit neúplného vyprázdnění**
  - Charakteristický je tzv. **bolestivý hypersegmentační syndrom**
    - Způsoben narušením střevní motility s nepravidelnou segmentací a peristaltikou v oblasti sigmatu projevující se ostrými, někdy i kolikovitými **bolestmi v levém hypogastriu**
  - Střídání zácpy a průjmu
  - **Okultní krvácení ve stolici**
    - *Anémie* z chronických krevních ztrát
    - Vzácně masivní krvácení -> *enterorhagie*
- Divertikulitida se projevuje intenzivnějšími **bolestmi**, **palpační bolestivostí** v levém hypogastriu, případně subfebrilie
  - = tzv. *apendicitida starých* – projevuje se stejně, ale na opačné straně

Komplikace :
- *Divertikulitida* :
  - **Perforace** střevní stěny -> **sterkorální peritonitida**
  - Vznik **píštělí** (např. s močovým měchýřem, vaginou nebo břišní stěnou)
- **Peridivertikulární kolitida (sigmoitida)**
  - Chronický zánět sliznice a submukózy mezi divertikly v segmentu střeva postiženém divertikulózou (většinou sigmatu)

129. Střevní polypy a polypózy

- **Polyp** = ohraničená léze vystupující nad normální slizniční povrch do lumina (dutého orgánu)
- Makroskopicky mohou být :
  - **Stopkaté** – vyčnívají do lumina (na stopce)
  - **Přisedlé (sesilní)** – nasedají na sliznici
- **Pseudopolyp** = pouze ohraničené okrsky sliznice, které se díky své lokalizaci mezi prohloubenými defekty jeví jako vyvýšené (připomínají polypy, jako u IBD)
  - Jejich povrch je v úrovni povrchu normální sliznice

- **Polypóza** = stav, kdy je ve střevech nebo v žaludku přítomno velké množství polypů

- *Klinický průběh* :
  - Malé polypy bývají **asymptomatické**
  - Od velikosti > 2 cm mohou způsobovat **obstrukci** (zejm. při lokalizaci v levém tračníku)
- *Komplikace* :
  - **Mechanická traumatizace** vedoucí k **ulceraci** povrchu polypu
    - Může se komplikovat **krvácením**
  - **Intususcepce** = forma uskřinutí střeva, při které se jeho část zasune do sousedního úseku -> vede ke stlačení a ischémii (v podstatě synonymem pro invaginaci)

Tab. 29-7. Klasifikace střevních polypů.

NENÁDOROVÉ POLYPY		
Zánětlivé		
Lymfoidní (hyperplastické lymfoidní folikly)		
Inflamatorní fibroidní polyp (Vaňkův tumor)		
Hyperplastické		
Hamartomové	*Juvenilní*	
	Peutz-Jeghersovy	
	PTEN-hamartomové	
NÁDOROVÉ SLIZNIČNÍ POLYPY		
Adenomy	**Konvenční adenomy**	*Tubulární adenomy*
		Tubulovilózní adenomy
		Vilózní adenomy
	Serrated adenomy	*Tradiční serrated adenomy (TSA)*
		Sesilní serrated adenomy (SSA)
Neuroendokrinní nádory		
Lymfomy		
NÁDOROVÉ MURÁLNÍ POLYPY		
GIST		
Leiomyom / leiomyosarkom		
Lipom		
Hemangiom / lymfangiom		

Nenádorové polypy

- **Zánětlivé polypy**
  - Důsledek fokálního chronického poškození sliznice s reaktivní zánětlivou celulizací a regenerativními/reparativními změnami
  - Typicky při IBD

- **Lymfoidní polypy**
  - Tvořeny *lymfocyty hyperplastického lymfatického folikulu*
  - Hlavně v dětském věku
  - Především **v terminálním ileu**, ale i v tlustém střevě
  - U pacientů s banálním infekčním onemocněním – výraz generalizované imunitní odpovědi s hyperplázií lymfatické tkáně

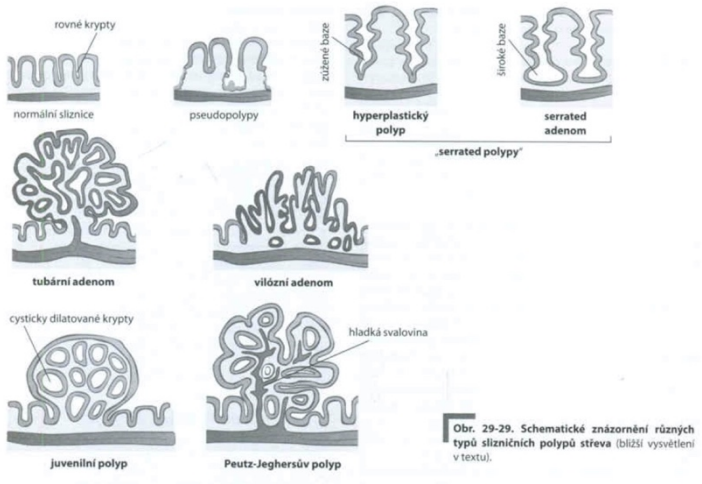
- **Inflamatorní fibroidní polyp**

- **Hyperplastické polypy**
  - *Nejčastější*
  - Nejedná se o skutečnou hyperplázii epitelu krypt
  - Inhibice apoptózy -> „přestárnutí“ epitelových buněk, které se neodlučují, ale zůstávají ve výstelce krypt
  - Krypty se prodlužují, kroutí a mají pilovitý vzhled
  - Některé představují prekurzor tzv. **serrated adenomů**

- **Hamartomové polypy**
  - Vnímány jako nádory
  - Jsou asociovány s rizikem maligního zvratu
  - **Juvenilní polypy**
    - Mohou se vyskytovat *sporadicky* nebo jako součást *syndromu juvenilní polypózy*
    - Většinou se klinicky projeví v děství
    - Nejčastější typ střevních polypů
    - *Sporadická forma* – hl. v rektu, kde mohou být zdrojem krvácení
    - Ve sporadických juvenilních polypech vzniká dysplázie jen vzácně
  - **Peutz-Jeghersovy polypy**
    - Mohou být sporadické nebo součástí *Peutz-Jegherova syndromu*
    - Sporadická forma je vzácná
    - V jakémkoliv věku (bývá diagnostikován v prvních 20 letech života)
  - **PTEN-hamartomové polypy**
    - V rámci syndromů způsobených germinální mutací genu PTEN
    - Několik klinických syndromů – nejčastěji **syndrom Cowdenové**

Nádorové sliznični polypy

- = **adenomy**
  - Jsou nejčastějšími nádorovými polypy vycházejícími ze střevní sliznice
  - = polypózně utvářené intraepiteliální neoplázie s rizikem progrese v adenokarcinom
- Dělí se na :
  - *Konvenční adenomy*
  - Tzv. *serrated adenomy*



Obr. 29-29. Schematické znázornění různých typů slizničních polypů střeva (bližší vysvětlení v textu).

- Konvenční adenomy
  - Většina nádorových polypů kolorekta
  - **Tubulární adenomy** – stopkaté
  - **Vilózní adenomy** – široce přisedlé, papilárně uspořádaný povrch, prstovité až listovité výběžky podobné klkům tenkého střeva
  - **Tubulovilózní adenomy**
  - Zvýšené riziko progrese v adenokarcinom v konvenčních adenomech záleží na velikosti, na přítomnosti vilózní komponenty a stupni dysplázie

- Serrated adenomy
  - Skupiny tzv. *serrated polypů*
  - Je definovaná pilovitým reliéfem lumina jejich krypt
  - Dominantní zástupci :
    - **Hyperplastické polypy** (80%)
    - **Sesilní serrated adenomy** (20%)
    - **Tradiční serrated adenomy** (< 1%)

  - *Sesilní serrated adenomy*
    - Podobné hyperplastickým polypům
    - Častěji lokalizované v pravém tračníku
    - Postrádají cytologické atypie
  - *Tradiční serrated adenomy*
    - Připomínají konvenční adenomy
    - Vždy dysplastické
    - Lumen má pilovitý profil, bývají přisedlé, s vilózním povrchem
    - Většinou v levém tračníku

Nádorové murální polypy

- Zejména mezenchymální nádory, které při svém růstu nadzvedají sliznici

Střevní polypózy

- Všechny jsou asociovány se zvýšeným **rizikem vzniku maligních nádorů** trávicího traktu i extragastrointestinálních malignit
- Až na výjimky jsou polypózy **dědičné** a vyskytují se **familiárně**

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

- AD dědičný karcinomový syndrom
- Germinální mutace *genu APC* (tumor-supresorový gen)
- Inaktivace způsobuje stimulaci proliferace
- Vede již v dospívání ke vzniku vícečetných adenomů, především v tlustém střevě
- **Klasická FAP**
  - Definovaná přítomností > 100 kolorektálních konvenčních adenomů
  - Bývají přítomny i v tenkém střevě a fundické glandulární polypy v žaludku
  - Přítomnost kongenitální hyperplázie pigmentového epitelu sítnice (pigmentové skrvny na sítnici)
  - Bez profylaktické proktokolektomie je vznik kolorektálního karcinomu nevyhnutelný
  - Typicky se rozvíjí **před 40. rokem života**
- **Gardnerův syndrom**
  - Navíc se vyskytují kožní epidermoidní cysty, osteomy a desmoid (fibromatóza)
- **Turcotův syndrom 2. typu**
  - Další fenotypická varianta FAP
  - Definován jako asociace kolorektálního karcinomu s **mozkovým nádorem**
  - Nádorem v mozku bývá typicky meduloblastom
  - (Poznm. *Turcotův syndrom 1. typu* je variantou Lynchova syndromu)
- **Atenuovaná (oslabená) forma FAP**
  - *Méně nápadná* forma
  - Vyskytuje se při ní < 100 (většinou okolo 30) kolorektálních adenomů
  - Pozdější prezentace, vznik karcinomu

MUTYH-polypóza (MAP)

- Spojená s germinálními mutacemi *genu MUTYH*

- AR dědičný syndrom
- Kóduje enzym opravující mutace DNA způsobené volnými radikály
- Inaktivace vede k akumulaci mutací s následnou onkogenezí
- Klinická prezentace může být neodlišitelná od atenuované FAP

Juvenilní polypóza
- AD dědičný syndrom
- Vícečetný výskyt *juvenilních polypů*
- Hlavně **v tlustém střevě**, ale mohou být přítomny i v tenkém střevě a žaludku
- Obsahují dysplastické změny (30%)
- Ke vzniku maligního nádoru může dojít i mimo polypy
- Riziko **kolorektálního karcinomu** (většinou vzniká okolo 40. roku života)
- Zvýšené riziko **karcinomu tenkého střeva, žaludku a pankreatu**

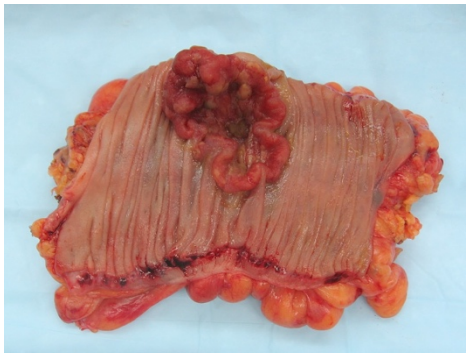
Peutz-Jeghersův syndrom
- AD dědičný syndrom
- Přítomnost gastrointestinálních *Peutz-Jeghersových polypů* a mukokutánní melaninovou pigmentací – zejm. v periorální lokalizaci
- Nejčastější časnou manifestací je intususcepce způsobená polypem tenkého střeva
- Dysplázie nevzniká často, onkogeneze není vázaná pouze na ně
- Zvýšené riziko gastrointestinálních karcinomů, karcinomů pankreatu a prsu
- Asociace vzácného ovariálního nádoru SCTAT (nádor ze zárodečných pruhů s anulárními tubuly), testikulární nádor ze Sertolliho buněk a tzv. minimálně deviovaný adenokarcinom děložního čípku

130. Nádory střev (epitelové, neuroendokrinní, mezenchymální, lymfomy)

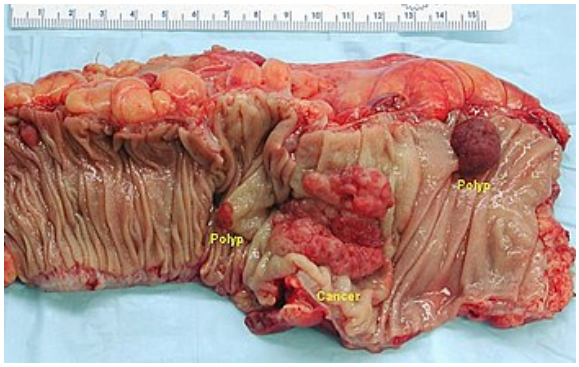
- Kolorektální nádory
  - Nejčastější
  - Dělí se na nádory *epitelové*, *neuroendokrinní*, *mezenchymální* a *lymfomy*
  - Nejčastěji – epitelové nádory sliznice tlustého střeva -> **adenokarcinomy**

- Anální oblast
  - Zde přechod žlázového epitelu kolorektálního typu do dlaždicového epitelu
  - Možná účast HPV infekce
  - *Adenokarcinom, dlaždicobuněčný karcinom* (často asociovaný s HPV), *maligní melanom*
- Apendix
  - Převahu zde mají *epitelové nádory* (*adenokarcinomy*) a *neuroendokrinní nádory* (skoro stejné zastoupení jako epitelové nádory)
  - Skupina adenokarcinomů apendixu zahrnuje skupinu **apendikulárních mucinózních nádorů**
    - Specifické chování – *apendikulární mucinózní nádory s nízkým stupněm malignity* (tzv. **LAMN**)
    - Vykazují (LAMN) minimální tendenci k invazivnímu růst, ale mohou vést k implantačnímu rozsevu v dutině břišní při ruptuře stěny apendixu s jeho extrémní dilatací (*mukokéla apendixu*) nebo arteficiálně během apendektomie
    - Buňky proliferují a produkují velké množství hlenu, který se hromadí v peritoneální dutině (tzv. *pseudomyxoma peritonei*)
- Tenké střevo
  - Nádory tenkého střeva jsou <u>málo časté</u>
  - Stejnou měrou jsou zastoupeny *neuroendokrinní nádory, lymfomy* a *mezenchymální nádory* (GIST)
  - *Adenokarcinomy* – minoritní skupina
    - V této lokalizaci jsou často ascociovány s některými z hereditárních karcinomových syndromů

KOLOREKTÁLNÍ *karcinom*

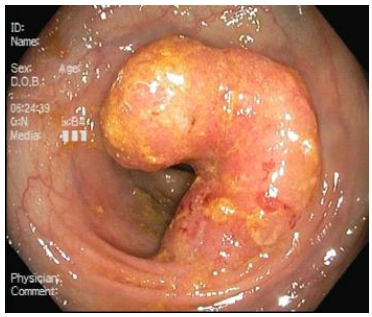


- = **CRC**
- = maligní **epitelový** nádor
- 3. *nejčastější* maligní nádor (po karcinomech plic a prsu)
    - V mužské populaci je 3. nejčastější (po karcinomech plic a prostaty)
    - V ženské populaci 2. nejčastější (po karcinomu prsu)
- 2. *nejčastější* příčina smrti ze všech maligních nádorů
- Definujícím znakem je **invaze nádorových buněk do submukózy** (nebo hlouběji)
    - Díky uspořádání lymfatických cév ve stěně tlustého střeva, díky němuž nedochází k metastazování dříve, než nádor proroste do submukózy
- Převažující skupina jsou adenokarcinomy
- **U mužů** se vyskytuje mírně **častěji**, průměrný věk v době diagnózy je **+60 let**
    - **Před 40. rokem** věku je vzácný (*hereditární karcinomové syndromy*)
- 1/3 je lokalizovaná v *rektu*, 1/3 v *sigmatu*, 1/3 ve *zbytku tlustého střeva*
- V úseku *tlustého střeva* orálně od sigmatu je nejčastěji postiženo **cékum** a **colon ascendens**



- CRC ***levostranný*** x ***pravostranný***
    - Hranice – lienální flexura
    - V levé části tračníku převažují MSS-karcinomy
    - V pravé části MSI-karcinomy

- Multifaktoriální onemocnění
    - **Zevní vlivy**
        - *Západní typ diety* (bohatá na živočišné bílkoviny, tuky, cukry x protektivní strava – strava bohatá na vlákninu, ovoce, zeleninu)
        - *Západní styl života* (sedavý styl života, nedostatek pohybové aktivity)
        - *Alkohol* (zejm. pivo v ČR)



    - **Idiopatické střevní záněty** (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)

    - **Genetické vlivy**
        - Pouze minoritní skupina CRC (5-10%) je součástí **hereditárních karcinomových syndromů**
        - Výrazně zvýšené riziko vzniku CRC – často **v mladším věku** a s **familiárním výskytem**
        - Častěji se vyskytují vícečetné nádory
        - Mezi tyto syndromy patří *polypózy*, *Lynchův syndrom*
    - ***Lynchův syndrom***
        - = *hereditární nepolypózní kolorektální karcinom* = **HNPCC**
        - AD dědičný familiární karcinomový syndrom
        - Příčinou je germinálně podmíněná inaktivace některého z proteinů opravujících chyby v sekvenci DNA vznikajících při replikaci (*mismatch repair* – MMR proteiny)
        - Akumulace onkogenních mutací pak může vést ke vzniku karcinomu
        - **Absence premorbidního fenotypu**
        - -> Prvním klinicko-morfologickým projevem je až maligní nádor, (bez genetického vyšetření nelze odhalit příčinu)

        - *Nejčastějším* karcinomem vznikajícím při Lynchově syndromu je **CRC**
        - **Zvýšené riziko dalších malignit** (karcinomy endometria, tenkého střeva, pankreatu, ovaria, ledvinné pánvičky, močovodu, nádory mozku a kůže)
        - Průměrný věk pacientů při vzniku maligního nádoru je o **10-20 let nižší** než v případě sporadické formy nádoru
        - Celoživotní riziko vzniku maligního nádoru – až 80%
        - Varianty Lynchova syndromu :
          1) ***Muir-Torreho syndrom*** – premorbidní fenotyp – výskyt sebaceózních nádorů ještě před vznikem maligního nádoru (většinou CRC)
          2) ***Turcotův syndrom 1. typu*** – kombinace CRC s nádorem mozku (gliomy)

- **Preventivní zevní faktory** :
    - *Vitamíny C, D, E, karotenoidy, kalcium, selen*
    - *Farmakologická chemoprevence* (užívání nesteroidních antirevmatik – NSAR, inhibitorů cyklooxygenázy 2, u žen hormonální substituční terapie estrogeny)

- 3 základní molekulární mechanismy kancerogeneze CRC :
  1) **Chromozomální nestabilita**
     - Chromozomální aberace v nádorových buňkách a aneuploidií
     - Sekvence adenom-karcinom je dysregulace komplexu APC/β-catenin
  2) **Nestabilita mikrosatelitů (MSI)**
     - Marker dysfunkce opravného systému DNA (hl. MMR proteinů)
  3) **Metylace CpG ostrůvků (CIMP)**
     - Epigenetická inaktivace tumor-supresorových genů hypermetylací jejich promotorů (bohaté na CpG sekvence)
     - Většinou se uplatňuje u sporadických MSI karcinomů

Makroskopie :
- Může tvořit :
  - *Exofytické* intraluminálně rostoucí masy
  - *Endofytické* nádory s převažujícím intramurálním růstem miskovitého tvaru
  - V důsledku *anulární* cirkumferenciální infiltrace může vést k segmentální stenóze tvarem připomínající přesýpací hodiny
- *Pravostranné nádory* rostou většinou exofyticky, *levostranné* spíše endofyticky nebo anulárně

Mikroskopie :
- Téměř vždy **adenokarcinomy**
  - Invazivním růstem zasahují alespoň do submukózy („*adenokarcinom blíže nespecifikovaný*“)
  - Některé varianty (*medulární karcinom, serrated adenokarcinom*) jsou významně asociovány s MSI a lepší prognózou
  - *Mucinózní karcinom* (>50% extracelulárního hlenu) a *karcinom z prstenčitých buněk* (>50% nádorových buněk s intracelulární hlenovou vakuolou)
- Vzácně CRC ztrácí svou žlázovou diferenciaci a diferencuje se aberantním směrem (*adenoskvamózní karcinom, dlaždicobuněčný karcinom*), případně postrádá fenotypické diferenciační linie (*nediferencovaný karcinom*)

Šíření :
- CRC metastazuje na prvním místě **lymfogenně** do **spádových lymfatických uzlin**
- **Hematogenní** metastázy vznikají na prvním místě do **jater** (s výjimkou karcinomů z análního oblasti – nejsou drénovány portální žílou)
  - Později i v dalších orgánech – **plíce, mozek**

Klinický průběh a komplikace :
- **Levostranné karcinomy**
  - Poměrně brzy dochází ke **stenóze**
    - -> poruchy motility – **zácpa, ileus, tenezmy** a **bolesti v levém hypogastriu**
  - Ulcerace může vést k příměsi krve ve stolici (**enterorhagie**) – okem patrná, případně krvácení z konečníku bez vazby na defekaci (**rectorhagie**)
    - **Okultní krvácení ve stolici**
    - Vede k **sideropenické anémii** z chronických krevních ztrát
  - Pozdní projevy – **hubnutí, kachexie**

- **Pravostranné karcinomy**
  - Nevedou dlouhou dobu k významné rigidní stenóze lumina
  - **Slabost, únava**
  - **Sideropenická anémie** z chronických krevních ztrát

Prognóza :
- Hlavní prognostické faktory :
- **Grade** – histologické znaky nádoru, molekulární znaky (stanovení MSI – příznivý prognostický faktor)
- **Stage** – hloubka nádorové infiltrace, přítomnost metastáz

Gastrointestinální

NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

- = **NEN**
- Vychází z **(neuro)endokrinních buněk** roztroušených ve sliznici GIT
- Obecně lze (až na výjimky) označit všechny gastrointestinální NEN za **zhoubné nádory**
  - *Biologicky příznivé* chování má skupina **žaludečních NET z ECL buněk** asociovaných s hypergastrinémií + většina **NET apendixu**
- Dobře diferencované **neuroendokrinní tumory (NET)** x špatně diferencované **neuroendokrinní karcinomy (NEC)**
  - Většina nádorů má charakter NET (přisedlé, malé, dobře ohraničené polypy kryté inraktní sliznicí)

    - NEC – podobné *adenokarcinomům* (objemné nádorové masy s povrchovou ulcerací)
    - Smíšené nádory (adenokarcinomové) – **smíšené neuroendokrinní-neendokrinní nádory (MiNEN)**
- Funkční diferenciace se určuje podle histochemického průkazu hormonálního produktu v nádorových buňkách

- Nejčastější lokalizací NEN (75%) je **tenké střevo (ileum)** – přibližně 40% gastrointestinálních NEN
    - Následuje *apendix, rektum, zbytek tlustého střeva* a *žaludek*
    - V *jícnu* je jejich nález velmi vzácný

- *Etiopatogeneze* :
    - Nejasná
    - Výjimkou jsou **hereditární syndromy** s familiárním výskytem NEN
    - **Syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie 1 (MEN 1)**
        - NEN pankreatoduodenální oblasti
        - NET duodena (a pankreatu) z G buněk -> hypersekrece gastrinu -> mnohočetné NET z ECL buněk (*Zollinger-Ellisonův syndrom*)
    - **Neurofibromatóza 1. typu**
        - Součástí vzácně může být NET duodena z D buněk produkující somatostatin

- V *duodenu* se nejčastěji vyskytuje **NET z G buněk**
- V *jejunu a ileu* – **NET z EC buněk** (enterochromafinní bň.) produkující **serotonin**
    - Typicky asociován s tzv. *karcinoidovým syndromem* (klasický karcinoid)
- V *apendixu* – NET s příznivou prognózou
    - Převážně **NET z EC buněk** produkující **serotonin** (tzv. *klasický karcinoid*) s nízkým stupněm malignity, nemají funkční příznaky sekrece svých produktů
    - Apendektomie je kurativním výkonem
- NET *tlustého střeva* se většinou vyskytují v rektu
- NEC se v GIT nejčastěji vyskytuje **v tlustém střevě** (i zde je však vzácný)

Klinický průběh a komplikace :
- Dlouhou dobu **asymptomatické**
- Vzácněji – **krvácení** při nahlodání cévy, příznaky **obstrukce**
    - Malé rozměry NET – **obstrukce žlučových cest** při duodenálním NET v oblasti Vaterské papily
    - **Intestinální obstrukce** až v pokročilejších fázích
- **Hyperfunkční sekreční syndromy**
    - *Zollinger-Ellisonův syndrom* – projevuje se vícečetnými gastroduodenálními vředy
    - *Karcinoidový syndrom* – většinou asociován s NET z EC buněk ilea
- Komplikace vyplývají z **hyperfunkčních sekrečních syndromů**

Prognóza :
- Prognózu určuje především grade a stage nádoru
- Výbornou prognózu má například *žaludeční NET typu I* při autoimunitní gastritidě nebo většina *NET apendixu*

Gastrointestinální LYMFOMY

- Mimo lymfatické uzliny je největší množství lymfatické tkáně přítomno v GIT
- GIT je *nejčastější* lokalizace primárně **extranodálních lymfomů**
- Lymfomy mají většinou charakter makroskopicky patrných objemnějších nádorových mas
- *Diferenciální diagnostika* :
    - Lymfom
    - Chronická *zánětlivá infiltrace* při chronických zánětech (zejm. IBD, diverzní kolitida)
    - *Nespecifická hyperplázie lymfatické tkáně* (zejm. u dětí v ileu v průběhu banálních infekcí)
    - Tzv. *rektální tonzila* (benigní hyperplázie lymfatické tkáně ve sliznici a submukóze rekta nejasné etiologie, u pacientů středního věku)
- V GIT se může vyskytnout prakticky jakýkoliv typ lymfomu

Pro GIT jsou charakteristické :
- **MALT lymfom**
    - Extranodální lymfom z B buněk **marginální zóny** slizniční lymfatické tkáně
    - Může se vyskytovat kdekoliv v GIT – nejčastěji **v žaludku**
    - Typicky asociován s *helikobakterovou gastritidou*
- **Lymfom z buněk pláště**
    - Může postihovat jakoukoliv část GIT – nejčastěji **v ileocekální lokalizaci**

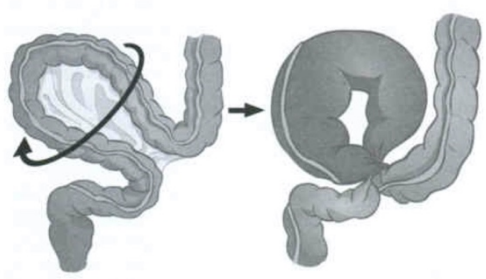
- Charakteristickou makroskopickou formou je tzv. *mnohočetná lymfomatózní polypóza*
  - Může napodobovat FAP
- V době diagnózy – rozsáhlejší diseminacemi lymfomu
- Agresivní nádor

- **Folikulární lymfom**
  - Nejčastěji postihuje **tenké střevo**
  - Většinou se jedná o jeho variantu – duodenální typ folikulárního lymfomu
  - Nejčastěji se prezentuje jako náhodný nález vícečetných malých polypů v duodenu při endoskopickém vyšetření
  - Bývá bez extraintestinálního rozsevu
- **DLBCL** (*difúzní velkobuněčný lymfom z B buněk*)
  - Vzniká transformací některého z low-grade lymfomů
- **Burkittův lymfom**
  - Vysoce **agresivní** lymfom z B buněk
  - Vyskytuje se **u dětí, u mladých dospělých** (věk okolo 30 let)
  - Většinou **v ileocekální lokalizaci**
  - Klinicky – příznaky **obstrukce** lumina, intususcepce
- **EATL** (*enteropathy-associated T-cell lymphoma*)
  - Silně asociován s **celiakií**
  - Předchází mu stádium **refrakterní celiakie** – neodpovídá na dietu
  - Prognóza špatná
- **MEITL** (*monomorfní epiteliotropní intestinální T lymfom*)
  - Bez vazby na celiakii

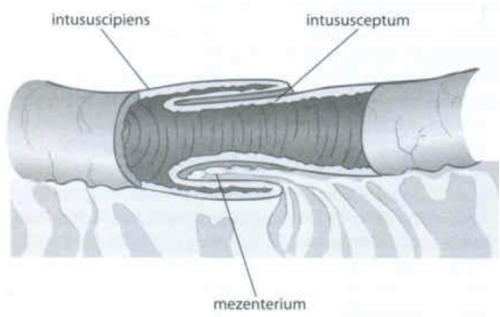
131. Změny polohy a průsvitu střeva, ileus

Změny polohy střeva

- Příčiny *vrozené* i *získané*
  - **Získané** příčiny :
    - Anomální vztah obsahu dutiny břišní k přirozeným hranicím peritoneální dutiny – zejm. hernie
- **Intususcepse** (*invaginace*)
  - = zasunutí dvou přilehlých úseků střeva do sebe
  - Téměř vždy **intususcepce prográdní** – orální úsek se zasouvá do úseku aborálního
  - Vnější segment – **intususcipiens** (*invaginans*)
  - Vnitřní segment – **intusuceptum** (*invaginatum*)
  - Nejčastěji **u dětí do 2 let** (nejčastější příčina střevní obstrukce)
    - U starších pacientů bývá příčinou polypózní útvar
  - Většinou idiopatická
  - Komplikace :
    - Obstrukce střevního lumina
    - Závažnější komplikací je komprese mezenteriálních cév (obraz vystupňované venostázy a reaktivní ohraničené peritonitidě intususcepta)
    - -> má za následek vznik srůstů (fixace intususcepce)
    - V těžších případech dochází k hemoragické infarzaci, která může být komplikovaná gangrénou, perforací střevní stěny a peritonitidou
- **Volvulus**
  - = otočení části střeva s jeho závěsem okolo osy tohoto útvaru (spojnice mezi kořenem mezenteria nebo mezokola a středem otočeného segmentu střeva)
  - Dochází k němu, je-li mezenterium (mezokolon) dlouhé a při své bazi úzké
  - Spouštěcí faktor – hl. **přeplnění střeva** jeho obsahem a plyny
  - Dochází k **hemoragické infarzaci** (z důvodu zaškrcení mezenteriálních cév)
  - Nejčastěji vzniká v oblasti **sigmatu**



Obr. 29-33. Volvulus. Volvulus je otočení části střeva s jeho závěsem okolo osy tohoto útvaru (tedy spojnice mezi kořenem mezenteria nebo mezokola a středem otočeného segmentu střeva).



Obr. 29-32. Intususcepce. Při intususcepci se intususceptum zasouvá do přilehlé kličky označované jako intususcipiens. Mezi stěny těchto dvou střevních kliček je vtaženo i mezentrium.

Změny průsvitu střeva

- **Obstrukce** (zúžení) x **dilatace** (rozšíření) lumina
  - Významná *obstrukce* vede k **obstrukčnímu ileu**
  - *Dilatace* má za následek **stagnaci luminálního obsahu** s narušením přirozeného složení střevní mikroflóry
- Může vést k průniku mikroorganismů slizniční bariérou do střevní stěny, případně i do krevního oběhu -> **toxémie** a **sepse**
- **Obstrukce** střeva
  - **Obturace** = *ucpání* střevního lumina předmětem, který se v něm nachází (tuhou potravou, koprolit, žlučový konkrement, cizí těleso, nádory, intususceptum)
  - **Stenóza** = zúžení lumina střeva *deformací* jeho *stěny*
    - Nádorová infiltrace (anulárně cirkumferenciálně rostoucí adenokarcinom levého tračníku)
    - Jizevnaté striktury (hl. při CD)
    - Dunkční varianta – spasmus hladké svaloviny
    - Toxický, metabolický, neurologický nebo vzácně psychiatrický původ
  - **Komprese** = obstrukce *stlačením* lumina útvarem naléhajícím na střevo „*zvenčí*“
    - Gynekologické nádory
    - Volvulus
    - Komplikace hernie

- **Dilatace** střeva
  - Může být způsobena prostým roztažením lumina jeho **obsahem**, zejm. při nadměrné tvorbě plynů
  - Projev **neurogenní dysregulace** tonu hladké svaloviny

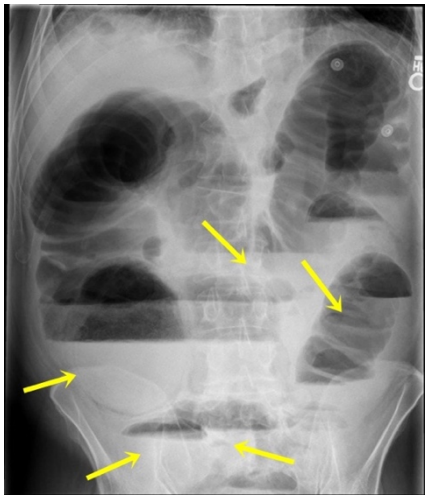
Ileus

- = **střevní neprůchodnost**
- Stav, při kterém dochází k **zástavě pasáže obsahu** trávicí trubice
- Patří mezi **náhlé příhody břišní (NPB)**
  - *NPB* = závažná onemocnění vznikající náhle z plného zdraví, mají rychlý průběh



- Nerušení střevní pasáže s hromaděním luminálního obsahu vede k **vzedmutí břicha**, vysokému postavení bránice a **dilataci** trávicí trubice
- V pokročilejším stádiu může být patrno zkalení serózy a překrvení stěny
- Když se na vzniku ileu podílí *ischémie* (*strangulační mechanický ileus, vaskulární dynamický ileus*) -> obraz **hemoragické infarzace**

- **Mechanický ileus**
  - Způsoben přítomností morfologicky patrné poruchy, která vede k **obstrukci**
  - **Obturační** *ileus*
    - Ileus vznikající skutečně při čisté *obturaci*, ale i při *obstrukci*, která je následkem stenózy nebo komprese střeva
    - Může se rozvíjet plíživě i akutně
    - V úvodní době bývá peristaltika nad překážkou zvýšená -> **kolikovité bolesti** břicha, **auskultační fenomén** („bouřlivý život“)
    - Někdy se mohou vyskytovat **průjmy** (při neúplné obstrukci)
    - Později dochází ke **střevní atonii**, **zvětšování objemu břicha**, vymizení peristaltiky, doprovodných **zvukových fenoménů** („hrobové ticho“)
  - **Strangulační** *ileus*
    - Důsledkem *strangulace* – „zaškrcení“ střeva s jeho závěsem
    - Kromě obstrukce v důsledku **komprese** lumina -> v tomto případě dochází i ke **stlačení cév** a omezení krevní cirkulace
    - Dochází k němu v terénu peritoneálních srůstů, při intususcepci, volvulu a při inkarceraci kýly
    - Vede k **atonii střeva** bez iniciálního zvýšení peristaltiky



- **Dynamický ileus**
  - *Funkční poruchy* střevní motility při absenci morfologické překážky pasáže
  - **Paralytický** *ileus*
    - Dochází k **atonii** střeva a jeho **dilataci**
    - Běžná komplikace *peritonitidy*
    - Při *ischémii střeva* (tzv. vaskulární ileus)
    - Může být toxického původu
    - Může představovat pozdní fázi *ileu mechanického*

        - Od počátku **vymizení peristaltiky** (nebývají přítomné kolikovité bolesti)
        - **Zástava odchodu stolice a plynů**, distenze břicha, **difúzní bolesti** břicha
        - Je-li příčinou vaskulární okluze -> rychlá progrese do hemoragické nekrózy -> **enterorhagie**, **gangréna** s rizikem vzniku perforace a **peritonitidy**

    - **Spastický** *ileus* – vzácný
        - Necharakteristický průběh, většinou intermitentně protrahovaný s epizodami **kolikovitých bolestí**, **nadýmáním**, **zácpy** a **průjmů**

Klinický průběh :

- **Zástava odchodu stolice a plynů**
- Pocit nadmutí břicha (**meteorismus**)
- Pozorovatelné **vzedmutí břicha** (pokročilejší fáze)
- **Bolest** břicha
- **Nauzea, zvracení**
- Dehydratace
- Poruchy iontové homeostázy
- **Malabsorpční syndrom** (při protrahovaném průběhu)
- Pozdní fáze :
    - **Vymizení peristaltiky**
    - **Distenze** břicha
    - **Auskultační nález** – tzv. hrobové ticho

*Komplikac*e :

- **Hemoragická infarzace**
- *Perforace* stěny střeva
    - -> hnisavá **peritonitida** -> sepse
- *Zvýšená permeabilita* střevní sliznice pro střevní bakterie -> **toxémie**, metabolický rozvrat -> **sepse**

132. Onemocnění peritonea, hernie a prolaps

Onemocnění peritonea

Patologický obsah v dutině břišní

Ascites

Nahromadění čiré nažloutlé tekutiny v peritoneální dutině o **objemu > 150ml**
V užším slova smyslu = nahromadění **transsudátu**, pokud by to byl *exsudát* = ***exudativní peritonitida***
Patogeneze:
Zvýšení hydrostatického tlaku v kapilárách břišní dutiny vlivem ***portální hypertenze***
Snížení onkotického tlaku v kapilárách vlivem ***hypoalbuminémie***
Etiologie:
Chronická onemocnění jater ve stádiu těžké fibrózy nebo cirhózy
Omezení odtoku krve z jater při **pravostranné kardiální insufucienci**, méně často při **nádorové infiltraci** jaterních žil a *syndromu obstrukce sinusoid (SOS)*
Omezení přítoku portální krve do jater – při **trombóze *v. portae***
Komplikace:
Kromě distenze břicha dochází i k **vysokému postavení bránice** s **omezením dýchacích pohybů**, případně i s kolapsem bazálních segmentů plic

Ascites chylosus (chyloperitoneum)

Akumulace lymfy při porušení stěny lymfatických cév dutiny břišní
Tekutina ascitu je mléčně zakalená kvůli vysokému obsahu tukových kapének
Etiologie: traumatická **ruptura ductus thoracicus** nebo **obstrukce toku lymfy**

Cholascos

Nahromadění žluči v peritoneální dutině většinou při perforaci žlučníku
Je doprovázena ,,chemickou" serofibrinózní peritonitidou

Hemoperitoneum

Akumulace krve v peritoneální dutině

Etiologie: **traumata** – ruptura sleziny nebo jater

Z **netraumatických příčin** je nejčastější ruptura aneuryzmatu abdominální aorty, ruptura nádoru jater nebo extrauterinní gravidita

Pneumoperitoneum

Přítomnost plynu v peritoneální dutině většinou **při perforaci trávicí trubice**, bývá doprovázen *peritonitidou*

Pseudomyxoma peritonei

Přítomnost hlenovitého materiálu v peritoneální dutině, který napodobuje rosolovitou hmotu *myxomu*

Etiologie: **peritoneální rozsev** mucinózního **nádoru**

Peritonitida

Chemická (aseptická) peritonitida

Únik žaludeční šťávy, žluči, pankreatických enzymů nebo **moči** do peritoneální dutiny, což způsobí zánět s tvorbou *granulomů typu z cizích těles* (pokud je obsah neinfekční) a *fibroprodukci*, díky níž mohou vznikat **srůsty**

Ke stejnému procesu vede i ruptura cystického teratomu ovaria

V čisté formě má peritonitida **serózní** nebo **serofibrinózní charakter**

okud dojde k *bakteriální kontaminaci*, tak se přidá **hnisavá** komponenta

V těžkých případech se v peritoneu může objevit krev, která znovu vede k podráždění peritonea

Bakteriální (infekční) peritonitida

Primární – vyvolána *extraperitoneální příčinou*

Má charakter tzv. ***spontánní bakteriální peritonitidy***

Vyskytuje se u pacientů s ascitem **při jaterní cirhóze**, kdy dochází k přestupu bakterií přes makroskopicky intaktní střevní sliznici v důsledku její zvýšené permeability, což je způsobeno **portální hypertenzí**

Etiologie: běžná střevní mikroflóra (nejčastěji *E. coli*)

Další příčiny vzniku *primární peritonitidy*:

Hematogenní rozsev (*STAU, Streptococcus pyogenes*)

Přestup zánětu per continuatem přes bránici z perikardiální nebo pleurální dutiny = indukovaná peritonitida

Hematogenní miliární rozsev TBC (pokud by byla peritonitida vyvolána přestupem M. tuberculosis z trávicí trubice, tak by se jednalo o sekundární peritonitidu)

Sekundární - vyvolána místní = *abdominální příčinou*

Infekce z orgánů lokalizovaných v dutině břišní

Etiologie: většinou běžná střevní mikroflóra v důsledku:

Ruptury trávicí trubice (při př. perforaci vředu)

Porogenního šíření zánětu (při hnisavé salpingitidě)

Vycestování bakterií přes makroskopicky celistvou, ale již poškozenou stěnu trávicí trubice (při ischémii střeva)

Šíření per continuitatem ze zánětlivého procesu v břišní dutině (jaterní absces)

Může dojít k **zanesení bakterií i z vnějšího prostředí** – při penetrujícím poranění břišní stěny nebo při peritoneální dialýze

Produktivní peritonitida

Charakterizována *vystupňovanou fibroprodukcí* - **ztluštění peritonea** a vznik **srůstu**

Primární produktivní peritonitida

Velmi *vzácné* onemocnění *neznámé etiologie*, kdy dochází k fibrohyalinnímu ztluštění peritonea

Izolovaná (př. lokalizovaná pouze na slezinu = *polevová slezina*)

V rámci *Curschmannovy choroby* - postihuje pouzdro jater, slezinu a někdy difúzně celý peritoneální povrch, asociace s fibroprokutivní perikarditidou a pleuritidou

Sekundární produktivní peritonitida

Následkem hojení exsudativní peritonitidy, *častější*

Klinický průběh a komplikace:

Při **pomalém** šíření zánětu:

Tvorba **peritoneálních adhezí**, které ohraničí infikovaný prostor (= *cirkumskriptní peritonitida*) a tím ze zmírní celkové i lokální příznak

Pokud dojde k úplnému ohraničení ložiska infekce => **peritoneální absces**

Při **rychlém** šířením zánětu:

Vznik *difúzní peritonitidy*, která se nejprve projevuje **ztrátou lesku a překrvení peritonea**, následně dochází k jeho zakalení v důsledku **exsudace**

Peritoneum představuje velkou resopční prochu → vstřebávání bakterií, toxinů atd. do cirkulace → hematogenní diseminace, **sepse, septický šok** + **paralytický ileus**

Nádory a pseudotumory peritonea

Naprostou většinu nádoru peritonea tvoří metastázy = ***karcinóza peritonea***

Sekundární nádory peritonea

1) **Adenokarcinomy trávicí trubice, žlučových cest a pankreatu** – nejčastější

Peritoneum pokryto malými nádorovými uzlíky = **karcinóza peritonea**

Pokud nádorové bb. sekrenují serózní exsudát doprovázený krví → *karcinomatózní peritonitida*

2) **Pseudomyxoma peritonei**

Peritoneální rozsev mucinózního nádoru doprovázený tvorbou *„mucinozního ascitu"*

Příčinou jsou **mucinózní nádory apendixu, žaludku, tlustého střeva a pankreatu**

3) **GIST**

4) **Serózní karcinomy mulleriánského typu dělohy a děložních adnex**

Dif.dg: serózní karcinomy tuby a ovaria vs. primární nádory peritonea

Primární nádory (a pseudotumory) peritonea

1) **Z nemetaplastického ortotopického mezotelu** (vzácné)

Benigní

Solitární papilární mezoteliom → náhodný nález, bývá nepříznakový

Adenomatoidní tumor

Vzniká z mezotelu tvořící serózní povrch pohlavních orgánů

U muže v *nadvarleti nebo varleti*, u ženy v *děloze či adnexech*

Histologicky připomíná adenokarcinom, nutno odlišit od maligního nádoru

Maligní

Maligní mezoteliom

Morfologicky podobný *pleurálnímu mezoteliomu*, asi v 1⁄2 asociován s expozicí azbestu

2) **Ze sekundárního Mulleriánského systému**

= označení pro mezotel a přilehlý mezenchym hypogastria a pánve u žen

Peritoneum si v dospělosti zachovává potenci se diferencovat ve struktury pocházející z Mullerova vývodu (= vejcovod a děloha)

Může tedy docházet k metaplázii epitelu peritonea na epitel vejcovody nebo dělohy, což může být podkladem pro vznik i nádorové transformace

Pseudotumory

Endosalpingióza, endometrióza, endocervikóza

Přítomnost *ektopické nenádorové sliznice tuby*, *endometria* nebo *endocervixu* v parietálním nebo viscerálním periotenu

Deciduóza

Přítomnost ektopické deciduální sliznice v peritoneu, která tvoří šedohnědé noduly (mohou být zaměněny za nádorový rozsev)

Reakce na vysoké hladiny progesteronu během těhotenství

Benigní

Leiomyomatosis peritonealis disseminata

Mnohočetné leiomyomy rozeseté po peritoneu vypadající jako šedobílé uzlíky, které mohou imitovat karcinomatózu peritonea

Vznik hormonálně podmíněnou metaplázií, nebo arteficiální peritoneální implantací buněk leuiomyomu dělohy

Maligní

Primární serózní peritoneální karcinom

Primární peritoneální endometroidní karcinom

Primární peritoneální endometriální stromální sarkom

3) **Ostatní**

Vaskulární (hemangiom, lymfangiom, angiosarkom)

Solitární fibrózní tumor – mezenchymální nádor s nejistým maligním potenciálem

Desmoplastický tumor z malých kulatých buněk

Vzácný *agresivní* nádor postihující *děti a mladé dospělé* mužského pohlaví

Hernie a prolaps

Hernie (kýla)

= **vakovité vychlípení peritoneální dutiny**, které má až na výjimky souvislou peritoneální výstelku (na rozdíl od prolapsu)

Etiopatogeneze:

Snížení poměru pevnosti břišní stěny + výše **intraabdominálního tlaku**

Pokud dojde k oslabení břišní stěny, bez narušení souvislosti peritonea = **hernie**

Pokud dojde k oslabení břišní stěny s porušením souvislosti peritonea = **prolaps**

Vrozené – často v predilekčních lokalizacích

Získané – posttraumatické nebo pooperační stavy

Patologie:

Kýlní branka = oblast, kudy výchlipka peritonea prochází břišní stěnou
Kýlní vak = výchlipka peritonea, která je s peritoneální dutinou spojena kýlní brankou
Kýlní obsah – většinou tvořen nejpohlyblivějšími orgány dutiny břišní
- **Epiplokéla** = kýlní obsah tvořen omentem
- **Enterokéla** = kýlní obsah tvořen tenkým střevem
- **Eviscerace** =kýlní vak obsahuje většinu břišních orgánů
- **Hernia liberta (volná kýla)** = obsah kýly je ve vaku uložen volně
- **Hernia accreta (akretní kýla**) = obsah kýly je k vaku fixován peritoneálními srůsty
- **Reponibilní kýla** = obsah kýly lze zatlačit zpět do dutiny břišní
- **Nereponibilní kýla** = obsah kýly nelze zatlačit zpět do dutiny břišní z důvodu hernia accreta, inkarcerace kýly nebo velkému rozměru kýlního obsahu (=*hernia permagna*)

Morfologicky:

Skluzná kýla
- Výjimka z obecné morfologie kýl
- Obsahem je orgán, kterým je alespoň částečně **retroperitonálně** uložený orgán (př.: cékum, močový měchýř)

Nástěnná kýla
- Obsahuje pouze **část obvodu střeva**

Maydlovaretrográdní kýla
- Obsahuje v kýlním vaku **dvě střevní kličky**, mezi kterými je segment střeva, který vybíhá z kýlního vaku zpět do peritoneální dutiny
- Vzniklý útvar připomíná písmeno W

Komplikace:

Inkarcerace = **uskřinutí** = stlačení kýlního obsahu v místě průchodu kýlní brankou

Elastická inkarcerace
- Následkem **náhle zvýšeného nitrobřišního tlaku**, kdy se vytlačí ještě větší objem intraperitoneálního obsahu do kýlního vaku
- Při následném snížení nitrobřišního tlaku dochází ke stažení kýlní branky na původní rozměry, ale větší kýlní obsah v kýlním vaku zůstává → **uskřinutí**

Chabá (obstipační) inkarcerace
- Má *postupný* vývoj
- Dochází k **dilataci střevních kliček** v kýle z důvodu **hromadění střevního obsahu** → i neelastická chabá branka se pro ně stává úzká

Retrográdní inkarcerace
- Je komplikací *Maydlovy hernie*, která může vznikat mechanismem jak elastického, tak chabého uskřinutí
- Při následné strangulaci, vedoucí ke **gangréně** a **perforaci** intraabdominálně uložené kličky dochází k ***difúzní peritonitidě***

Volvulus

Další komplikace: (jsou následkem inkarcerace nebo volvulu)
- Mechanická komprese lumina → **obstrukční ileus**
- Komprese mezenteriálních cév → **strangulační ileus**
- Delší trvání strangulace vede k **hemoragické nekróze** střevní stěny, která se činností bakterií mění na **gangrénu** s rizikem **perforace stěny**
  - Tyto změny jsou provázeny zprvu serózní nebo serofibrinózní peritonitidou, později se rozvíjí *hnisavá peritonitida,* po perforaci → ***sterkorální peritonitida***

Topografické typy získaných hernií:

Vnější hernie = vyklenutí kýlního vaku **mimo** normální **hranice břišní dutiny**

<u>Inguinální hernie</u>

Nejčastější kýla **dětského** věku, dle vztahu k tříselnému kanálu:

Nepřímá (šikmá)
- Vstupuje do inguinálního kanálu stejně jako sestupující varle
- Vyskytuje je hlavně u **mužů**
- *Predispozice*: perzistence processus vaginalis peritonei
- Vnitřní kýlní brankou je *anulus inguinalis profundus*
- Hernie sestupuje různě daleko:
  - Neopustí-li inguinální kanál = **nekompletní nepřímá inguinální hernie**
  - Opustí-li ho v oblasti anulus inguinalis superficialis = **kompletní nepřímá inguinální hernie**
  - Pokud sestoupí až do šourku = **skrotální hernie**
  - Pokud sestoupí u ženy do labium maius = **labiální hernie**

Přímá

Vnitřní kýlní branka je ve *fovea inguinalis medialis*
Zevní kýlní branka je v oblasti *anulus inguinalis superficialis*

Femorální hernie
Prochází femorálním kanálem, pod lig. inguinale, mediálně od v. iliaca externa/v. femoralis
Častější u **ženy**

Obturatorní hernie
Prochází **obturatorním kanálem** = prostor mezi *sulcus obturatorius* kyčelní kosti a *fascií m. obturatorius internus*
Častější u **ženy**

Umbilikální hernie
Vrozené a *získané*

Získané jsou častější u **ženy** - vlivem roztažení pupeční jizvy při opakovaných **těhotenství/obezite/ascitu**
Jejím obsahem bývá **omentum**

Hernie z oblasti linea alba
Procházejí **štěrbinami v *linea alba***
Vrozené a *získané* (častější)

Získané jako následek distenze aponeurózy při zvýšení objemu břicha (těhotenství, ascites)
Epigastrická hernie – nejčastější, vyskytuje se ve střední čáře
Paraumbilikální hernie– v okolí pupku
Hypogastrická hernie – nejvzácnější, pod pupkem

Nutno rozeznat tuto hernii od *diastáze* (rozestupu) přímých břišních svalů

Diastáza = vyklenutí roztažené, ale celistvé aponeurózy mezi svaly

Hernie v jizvě
Komplikace hojení **rány po laparotomii**

Vnitřní hernie = nejsou to dle definice *pravé kýly*, přesto jsou tak označované, **nedochází u nich k dislokaci břišních orgánů extraabdominálně** + kýla často vstupuje do již předem existujícího záhybu peritonea (nevzniká tedy vytlačením peritonea)

Hernie z omentální burzy
Vsunutí tenkého případně části tlustého střeva **do omentální burzy** většinou přes *foramen epiploicum*

Mezokolická (Treitzova) hernie
Uložení střevních kliček v **retroperitonálně** uložené peritoneální kapse
Bývají dlouho **bezpříznakové**

Diafragmatická hernie
Vrozené (viz malformace GIT) i *získané* (nejčastější jsou **hiátové hernie**)
Jsou zde zahrnuty i kýly *nepravé*, bez kýlního vaku = mají charakter prolapsu

Prolaps
= vystoupení břišního orgánu mimo přirozené hranice peritoneální dutiny v oblasti, kde **je narušena celistvost peritonea**, případně i dalších **vrstev břišní stěny**
Etiologie:

Traumatický původ – komunikace peritoneální dutiny se zevním prostředím, riziko peritonitidy
Vchlípení intraabdominální lokalizovaných struktur v místě přirozených otvorů v důsledku poklesu tonu sfinkterů – př.: prolaps rekta

Kompletní prolaps rekta
Sestup **všech vrstev rektálních stěny** do **anu**
Vnitřní kompletní prolaps

Rektum vchlípeno do análního otvoru, ale **neprominuje análním otvorem ven**
Zevní kompletní prolaps

Rektum **prominuje análním otvorem ven**
Evaginace rekta

Extrémní forma zevního kompletního prolapsu, došlo k **everzi rekta naruby**

Etiologie:

Stavy vedoucí k alteraci defekačních mechanismů (průjmy, chronická zácpa)
Obstrukce lumina
Změny v postavení a pevnosti pánevního dna

Klinické příznaky:

Krvácení z rekta
Bolest anorektálně
Křeče v podbřišku
Hlenový výtok

Slizniční prolaps

Sestup **pouze sliznice do anu**
Je způsoben nedostatečnou fixací sliznice k muscularis propria vazivem submukózy → lokální změny cirkulace → ischemické změny → ulcerace sliznice = ***syndrom solitárního rektálního vředu*** → zánětlivé a regenerativní změny vedou k tvorbě prolapsových polypů

133. Ikterus, cholestáza, jaterní selhání

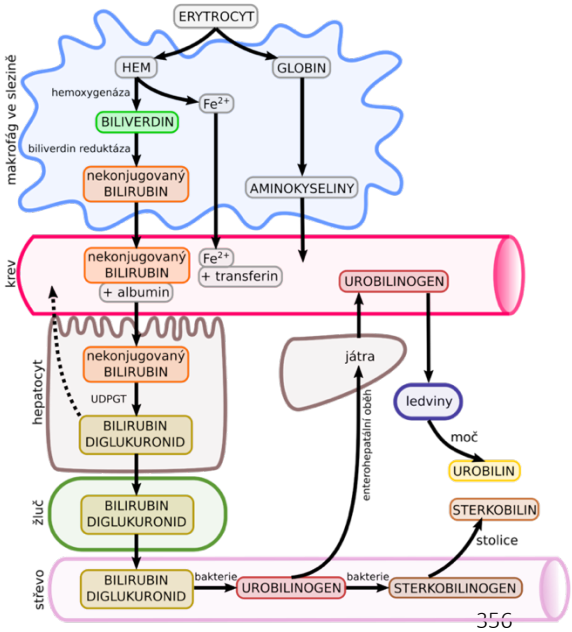
Funkce jater

- Játra jsou hlavním místem syntézy **plazmatických proteinů** (kromě imunoglobulinů – plazmatické bň.)
  - Je zde syntetizován **albumin**
    - Jeho poločas je 22 dnů – nelze využít v diagnostice (pomalý poločas rozpadu) -> protrombinový test (vyšetření jaterních funkcí)
  - Fibrinogen, protrombin, koagulační faktory (**proteiny srážecí kaskády**)
- Krev z portálního oběhu přivádí do jater živiny resorbované ze střeva
  - Játra ukládají glukózu ve formě glykogenu (udržování stálé hladiny glykémie)
  - Oxidují lipidy, odbourávají toxiny a hormony
- Bilirubin, žlučové soli, alkalická fosfatáza (ALP), měď a cholesterol jsou vylučovány do žluče
- Játra jsou bohatá na *aspartát aminotransferázu* (**AST**) a *alanin aminotransferázu* (**ALT**)
  - Při poškození hepatocytů stoupají obě současně
- *γ-glutamyltransferáza* (**GGT**) je zvýšená u pacientů s obstrukcí
  - Obvykle stoupá společně s ALP
  - Izolované zvýšení GGT -> steatóza a alkoholické poškození jater
- Onemocnění jater se projevuje velmi úzkým spektrem charakteristik (cholestáza, ikterus, akutní nebo chronický zánět, cirhóza, selhání jater)

Ikterus

- = **„žloutenka“**
- = **žluté zabarvení** tkání – na kůži, na sliznicích a na očních bělmech
- Žluté zbarvení je způsobeno nahromaděním **bilirubinu** (po vyčerpání vazebné kapacity albuminu difunduje do tkání)
- Žloutenka je pouze **symptom** doprovázející chorobné stavy, (nikoliv nemoc sama o sobě)
- Je zapříčiněn abnormalitami v metabolismu nebo poruchou vylučování bilirubinu v séru = **hyperbilirubinémie**
  - Může být *konjugovaná*, *nekonjugovaná* nebo *smíšená*

Typ ikteru	Bilirubin v krvi		Moč		Stolice
	Nepřímý	Přímý	Bilirubin	Urobilinogen	
Prehepatální	+	normální	–	+	hypercholická
Hepatální	+	+	+	+	hypocholická
Posthepatální	*mírně* +	+	+	–	acholická



Projevy :

- *Makroskopicky* :
  - **Žluté** zbarvení sklér, kůže, sliznic, tělních tekutin
- *Mikroskopicky* :
  - Dobře prokazatelné v ledvinách - v proximálních tubulech, kde bilirubin tvoří granula a v distálních tubulech, kde tvoří pigmentové válce

Rozdělení :

- Podle typu zvýšeného bilirubinu :
  - **Nekonjugovaný** ikterus – *hemolytický*
  - **Konjugovaný** ikterus – *obstrukční*
  - **Smíšený** ikterus – *hepatální*

- Podle příčiny :
    - **Prehepatální** (*hemolytický, dynamický, flavinový*) – zvýšená tvorba bilirubinu
    - **Hepatální** (*hepatocelulární, hepatotoxický, rubínový*) – porucha transportu bilirubinu do hepatocytu, porucha intracelulárního transportu a konjugace, porucha exkrece do žluči
    - **Posthepatální** (*obstrukční, cholestatický, mechanický, verdinový*) – porucha transportu žlučovými cestami

Prehepatální (hemolytický) ikterus

- Vzniká kvůli zvýšené tvorbě bilirubinu v důsledku **zvýšeného rozpadu hemoglobinu**
    - Množství bilirubinu překročí kapacitu jater pro konjugaci a vyloučení žlučí z těla -> ukládání do tkání – zabarvení do žluta
- V laboratorních vyšetřeních je zvýšený *nekonjugovaný bilirubin*, jaterní *aminotransferázy* (AST, ALT) jsou v normě
- Žluč odtéká do střeva a obsahuje větší množství bilirubinu – tvoří se více **urobilinogenu** (vylučuje se ledvinami -> prokazatelný v moči) a **sterkobilinogenu** (na vzduchu tmavne za vzniku sterkobilinu – hypercholická stolice)
- Na kůži – **flavinový ikterus** (není přítomné svědění)
- Nejčastější příčinou je **hemolýza** (při *hemolytických anémiích*)

- Hemolytický charakter mají také **novorozenecké žloutenky**
    - Lehká forma (*icterus neonatorum simplex*) – v důsledku fyziologicky zvýšeného obratu erytrocytů, nízká schopnost jater novorozence konjugovat bilirubin
    - Těžká forma (*icterus neonatorum gravis*) – v rámci **fetální erytroblastózy** (inkompatibilita matky a plodu)
        - Nekonjugovaný bilirubin přestupuje přes nezralou hematoencefalickou bariéru a vede k zelenožlutému zbarvení bazálních ganglií, jader thalamu, mozečku a olivy = tzv. **jádrový ikterus** -> těžké poškození CNS
        - Vyplavování nezralých erytrocytů (erytroblasty)
        - Extramedulární hematopoéza, která způsobuje hepatosplenomegalii
        - Nejtěžší forma vede k intrauterinnímu odumření plodu a maceraci

Hepatální (hepatocelulární) ikterus

- Vzniká na podkladě **poškození hepatocytů** (častější)
- Tímto typem ikteru se může manifestovat řada jaterních onemocnění (*hepatitidy, jaterní cirhóza, toxické i ischemické hepatopatie*)
- V séru je zvýšený *konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin*
- Jsou zvýšeny i **markery jaterního poškození** = *aminotransferáz*y (ALT, AST)
- Střevní obsah je hypocholický
- Barva kůže je oranžovo-žlutá (**rubínový ikterus**)
- Příčiny :
    - Poškození jater alkoholem
    - Wilsonova nemoc
    - Infekční hepatitidy (A-F)
    - Nádory jater
    - Autoimunitní hepatitida
    - Poškození jater toxickými látkami
    - Genetické poruchy (Gilbertův syndrom, Dubin-Johnsonův syndrom)

Posthepatální (obstrukční, cholestatický) ikterus

- Vzniká při přerušení transportu a sekrece žluči žlučovými cestami = **cholestáza**
- Může vzniknout v oblasti interhepatálních žlučových cest = **intrahepatální cholestáza**
    - Následek účinku některých léků, familiární a těhotenská cholestáza, primární biliární cirhóza
- Mechanická příčina v oblasti větších žlučovodů uložených vně jater = **extrahepatální cholestáza**
    - Choledocholitiáza, nádory, striktury žlučových cest, nádory hlavy pankreatu atd.
- Konjugovaný bilirubin nemůže být vylučován do střeva, stolice tedy není zabarvena žlučovými barvivy a je výrazně světlá = tzv. **acholická stolice**
- Absence žluči ve střevě může způsobit **malabsorpci tuků** (důsledkem může být nedostatek vitamínů rozpustných v tucích – A,D,E,K)
- Hromadění žlučové kyseliny způsobuje **úporné svědění kůže**
- V séru je zvýšený *konjugovaný bilirubin* a tzv. **cholestatické markery** (*alkalická fosfatáza, GGT = gamaglutamyltransferáza*)
- *Konjugovaný bilirubin* **se vylučuje močí** a způsobuje její tmavé zabarvení
- Příčiny :
    - Nádory pankreatu
    - Nádory žlučníku
    - Cholelitiáza
    - Vrozená atrézie žlučových cest
    - Poranění žlučových cest během operace (cholecystektomie)

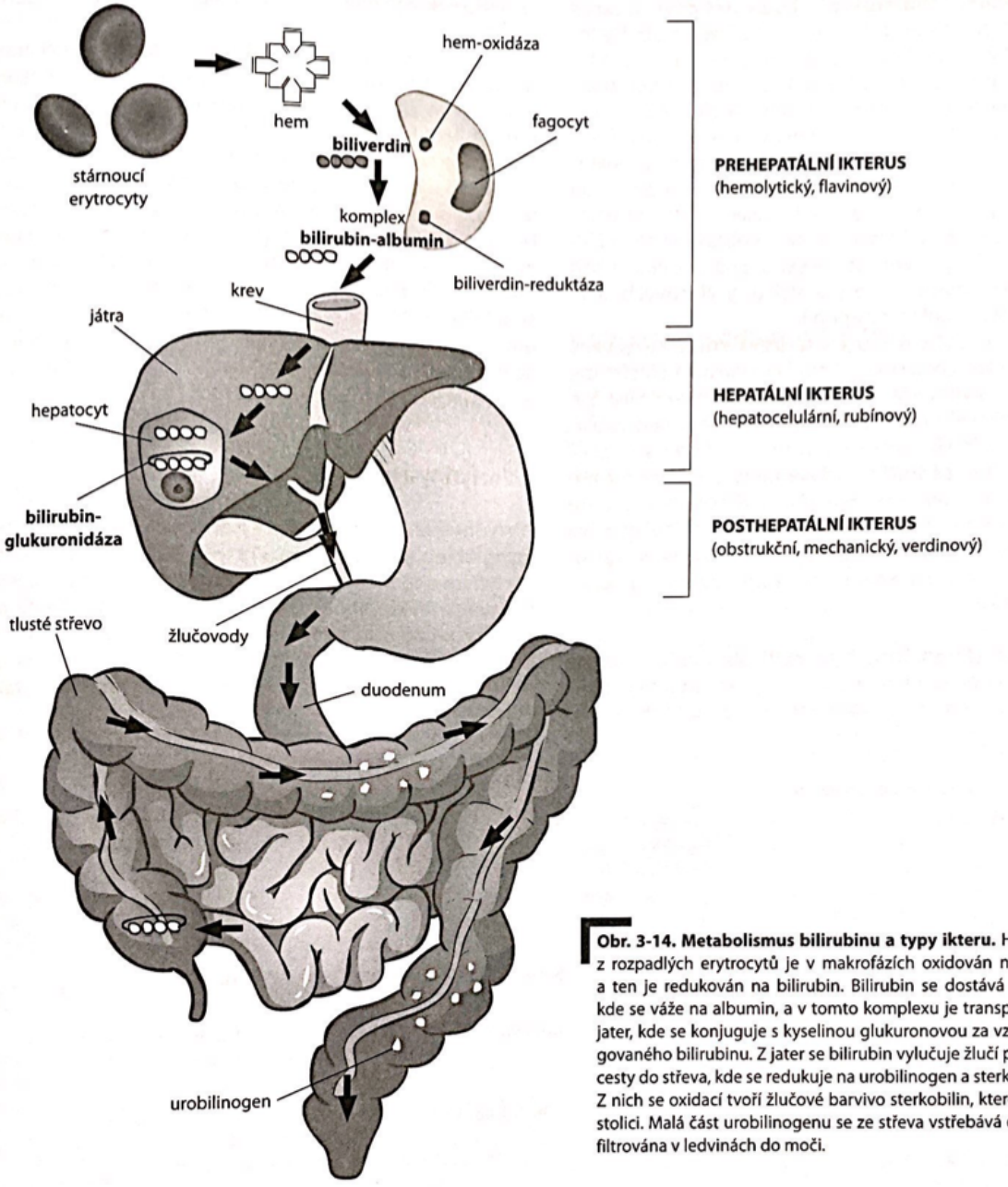
Vrozené (familiární) hyperbilirubinémie

- Skupina onemocnění, která se prezentují *hyperbilirubinémií* a *ikterem* z důvodu vrozené poruchy konjugace nebo exkrece bilirubinu
- **Gilbertův syndrom**
    - Chronické **zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu** v séru

- Bez přítomnosti bilirubinu v moči, bez hemolýzy či známek jaterního onemocnění
- Častěji u mužů
- Obvykle se diagnostikuje u adolescentů (tzv. **juvenilní žloutenka**), projevuje se celý život
- Hladiny bilirubinu typicky kolísají v závislosti na hladovění, psychické zátěži (studenti o zkouškovém), fyzickém přetížení, interkurentní infekci, operacích, úrazech či excesu alkoholu
- Nezkracuje délku života ani nesnižuje jeho kvalitu

- Vrozené poruchy konjugace bilirubinu :
  - **Gilbertův syndrom**
    - Benigní stav
    - 6% populace
    - Nemá klinický význam, játra jsou morfologicky normální
    - Geneticky podmíněný defekt glukuronizace bilirubinu
    - Hyperbilirubinémie nekonjugovaná

  - **Dubin-Johnsonův syndrom**
    - Nezpůsobuje funkční problémy
    - Autozomálně recesivní defekt transportního proteinu
    - Hyperbilirubinémie konjugovaná



Obr. 3-14. Metabolismus bilirubinu a typy ikteru. Hemoglobin z rozpadlých erytrocytů je v makrofázích oxidován na biliverdin a ten je redukován na bilirubin. Bilirubin se dostává do plazmy, kde se váže na albumin, a v tomto komplexu je transportován do jater, kde se konjuguje s kyselinou glukuronovou za vzniku konjugovaného bilirubinu. Z jater se bilirubin vylučuje žlučí přes žlučové cesty do střeva, kde se redukuje na urobilinogen a sterkobilinogen. Z nich se oxidací tvoří žlučové barvivo sterkobilin, které zabarvuje stolici. Malá část urobilinogenu se ze střeva vstřebává do krve a je filtrována v ledvinách do moči.

Cholestáza

- Je výsledkem *poruchy funkce hepatocytů* nebo *poruchy odtoku žluče*
- Může, ale nemusí být doprovázena ikterem
- Dominující klinický příznak – **intenzivní svědění kůže**
- Příčiny :
    - **Obstrukce žlučových cest** (nejběžnější příčina)
        - Žlučové kameny – nejčastěji
        - Nádory hlavy pankreatu (společný pankreatický vývod s choledochem) nebo Vaterské papily
    - **Zánětlivá onemocnění** vedoucí k destrukci nebo stenózám žlučovodů (primární biliární cholangitida, primární sklerózující cholangitida)

- Každý dutý prostor, kde může docházet ke *stagnaci obsahu* (dilatace nad stenózou nebo uzávěrem), ohrožuje pacienta **infekcí** (pomnožení bakterií)
    - Infekce se může šířit buď přímo do okolí (destrukce stěny, absces)
    - Častěji se šíří ascendentní cestou do dalších úseků (ascendentní cholangitida, abscesy jater, rozvoj cholangiogenní sepse)

Jaterní selhání

- Závažná **komplikace jaterních onemocnění**
- Může jít o *akutní selhání* s masivní nekrózou hepatocytů nebo (častěji) selhání *nasedající* na *déle trvající* onemocnění jater
    - **Akutní selhání jater** = **akutní nekróza jater** = **fulminantní hepatitida**
- Nejběžnější *příčiny* :
    - Otrava houbami
    - Předávkování paracetamolem
    - Virové hepatitidy
    - Autoimunitní hepatitida
    - Wilsonova choroba

- *Rychle progredující* onemocnění může být po nějakou dobu klinicky němé
    - Pokud se projevují jako **fulminantní (akutní)** -> může vést ke smrti pacienta během několika dnů
        - Úmrtnost je vysoká (80-90%)
        - Prognóza se zhoršuje s vyšším věkem
    - V případě selhání **nasedajícího na déle trvající onemocnění jate**r může být faktorem, který celou situaci dramaticky zhorší (např. sepse, infarkt myokardu, krvácení z varixů s následnou resorpcí z GIT a přetížením metabolismu jater)

1) Masivní nekróza jater/ hepatocytů
    - Většina hepatocytů je nekrotických a zbývající část z metabolických důvodů není schopná funkce
    - -> *otravy paracetamolem* (při léčbě běžných respiračních virových onemocnění), zvláště v kombinaci s alkoholem nebo *otravy houbami*
    - -> některé *virové hepatitidy* (zvláště typ A, B, u gravidních žen typ E)
        - Typ C nezpůsobuje masivní nekrózu jater
    - Mikroskopie :
        - Játra jsou ochablá, měkká, nažloutlá/ načervenalá
        - Játra mají nízkou hmotnost

2) Metabolická dysfunkce hepatocytů bez nekrózy
    - Hepatocyty nejsou schopné zvládnout normální metabolické funkce
    - Makroskopicky :
        - Játra větší, barevně normální (žluté – steatóza)
        - Není přítomná zánětlivá infiltrace, i když jaterní testy svědčí pro závažné poškození
    - -> tzv. *glykogenní hepatopatie* u pacientů se špatně kontrolovaným diabetem, akutní malokapénková steatóza jater v graviditě

3) Exacerbace chronického onemocnění jater
    - Nejčastější příčina jaterního selhání
    - Je narušena stabilita u chronického onemocnění jater různé etiologie, které vedlo k terminálnímu stádiu onemocnění – cirhóze jater
    - Makroskopicky :
        - Cirhotická játra s různou velikostí uzlů
        - Nekrózy hepatocytů v uzlech

134. Základní mechanismy poškození jater

- Játra jsou snadno zranitelná širokým spektrem možných agens (toxické látky, mikroorganismy, metabolické a cirkulační inzulty atd.)
- Sekundární postižení jater – v průběhu jiných onemocnění

Akumulace látek v cytoplazmě

- = stavy, kdy jsou v cytoplazmě hepatocytů hromaděny různé **komponenty metabolismu**
- Běžně akumulované látky :
    - **Železo** – hereditární hemochromatóza
    - **Tukové kapénky** (steatóza)
        - Splývající tukové kapénky -> **velkokapénková steatóza**
            - Doprovází obezitu, DM, alkoholismus, hepatitida C
        - Ve formě drobných kapének -> **malokapénková steatóza**
            - Většinou doprovázeno toxickými afekcemi (otravy houbami, akutní vysoký příjem alkoholu)
    - **Komponenty žluče** – poruchy odtoku žluče
        - **Chronická cholestáza** – při dlouhotrvající poruše odtoku žluče
        - Důsledek toxického efektu žlučových kyselin a akumulované mědi, která je normálně vylučována do žluče

Nekróza a apoptóza

- **Individuální nekrózy** hepatocytů
    - Běžná součást *virových hepatitid*
    - Při zánětlivých onemocněních lokalizovaných v oblasti zažívacího traktu
    - Individuální nekrózy v játrech představují **resorptivní uzlíky** (nekróza hepatocytu se zánětlivou komponentou) nebo *apoptotická tělíska* (někdy označovaná **Councilmanova tělíska** – typický projev hepatitid)
- Rozsáhlejší nekrózy
    - Mohou spojovat jednotlivé oblasti/ zóny – tzv. **přemosťující nekrózy** (centro-centrální, centro-portální, porto-portální)
- Postihují-li nekrózy převážně pouze některé oblasti = **zonální nekrózy**
- Rozsáhlé poškození – **plošné nekrózy**
    - Mapovité zahrnující všechny oblasti a vytvářející submasivní až masivní nekrózu jater
    - Klinicky se projeví *fulminantním selháním jater*

Zánět

- = **hepatitida** (zánětlivá celulizace jater)
- Zánětlivá celulizace v jaterní tkáni kopíruje typ a rozsah nekróz, které může od počátku doprovázet (např. *virové hepatitidy, autoimunitní hepatitidy*) nebo může být sekundární součástí reakce na původně nezánětlivé nekrózy (např. *ischémie, toxiny*)
- **Chronické hepatitidy**
    - Zánětlivá celulizace postihuje především portální pole, odkud se šíří do okolního jaterního parenchymu (tzv. **interface hepatitis** – tj. na rozhraní portálního pole a jaterní tkáně tvořené hepatocyty)

Regenerace

- Regenerační schopnosti jater jsou velmi vysoké – platí pouze pro *hepatocyty*
    - Játra jsou schopna zregenerovat do prakticky normální struktury
    - Nezbytným předpokladem je klinický průběh bez komplikací (většinou mladý zdravý jedinec)
- Regenerace epitelu žlučovodů je limitovaná
- Pokud dojde k rozsáhlejšímu poškození nebo je poškození dlouhotrvající -> hepatocyty regenerují v oblasti tzv. **Heringových kanálků** (v místě kontaktu hepatocytů a portálního pole)
    - Morfologie regenerace v této oblasti má formu tzv. **duktulární proliferace**

Fibróza a cirhóza jater

- Reakce na poškození, většinou na zánět nebo toxickou noxu
- Jednou z běžných lokalit tvorby vaziva je **periportální prostor**
    - Poškození v průběhu chronických hepatitid
- Vazivo proniká do jaterní tkáně a vytváří septa
    - Nejprve vybíhají do parenchymu = **periportální fibróza** (centrolobulární peritrabekulární fibróza)
    - Později začnou vazivová septa spojovat jednotlivé oblasti jaterní tkáně a vytvoří kompletní septa = **septální fibróza** (porto-portální, porto-centrální, centro-centrální)

- Pokud se přidají další vaskulární změny -> **cirhóza** jater
- Pokud tvorba vaziva postihuje celá játra, vede ke změně cévního průtoku -> limitace možnosti remodelace tkáně s odstraněním vzniklého vaziva

135. Cirhóza jater

- = **terminální stádium** chronických jaterních onemocnění
- Jedna z nejčastějších příčin úmrtí
- Etiologie – nejčastější příčiny :
  - **Alkohol** (60-70%)
  - **Virové hepatitidy** (10%)
  - Nemoci žlučového stromu (**biliární cirhózy**)
  - **Autoimunní hepatitidy**
  - **Hereditární hemochromatózy** (5%)
    - + Další metabolické vady
- Asi 10% cirhóz je **kryptogenních** = nepodaří se příčinu cirhózy objasnit

Patogeneze

- Postižení jater vedoucí k rozvoji cirhózy jater, musí postihovat **celá játra**
  - Jednorázové ložiskové poškození jater vede k *vytvoření jizvy* (nikoliv cirhózy)
- Pokud je poškození dlouhodobé a je mnoho míst, kde jsou zanikající hepatocyty nahrazovány jizvením -> vytváří se **vazivová septa** (tj. *fibróza*)
- Mění se uspořádání **mikrovaskulárního řečiště**
  - Fyziologicky - v periportální oblasti v sinusoidech jsou sfinktery, které udržují na přítoku velmi nízký tlak krve
    - Nízký tlak je nezbytný pro výměnu všech metabolitů z krve do hepatocytů a zpět
  - Pokud se začne vytvářet vazivo sept, jeho nové cévy jsou převážně *arterioly*
    - Vazivová septa navazují na portální pole, jsou propojeny s arteriemi původních portálních polí (tzv. **arterializace oběhu**)
  - V dalším kroku se vytvářejí spojky/ shunty – komunikují přímo s centrolobulárními žílami a obcházejí jaterní parenchym
  - Zvýšení tlaku v centrolobulárních žilách vede následně ke zvýšení tlaku v sinusoidech
  - Důsledkem je reakce endotelu sinusoid, který ztrácí fenestrace a vytváří souvislou vrstvu (bariéru), kterou oddělí Disseho prostor od krevního proudu
    - Hvězdicovité buňky v Disseho prostorech začnou produkovat kolagen
  - -> ztrácí se kontakt hepatocytů s krevním proudem a hepatocyty jsou vyřazeny z funkce
  - Zbývající hepatocyty regenerují, proliferují a vytvářejí uzly ohraničené vazivovými septy
  - **Játra selhávají** (hepatocyty jsou vyřazeny z normálního oběhu a tím i z funkce)
  - Nakonec ve vazivu zanikají také žlučovody
  - Výsledkem je terminální stádium jaterního onemocnění – tj. *cirhóza jater*

- Klíček k rozvoji cirhózy je **arterializace oběhu** (tj. zvýšen krevního tlaku v sinusoidech a vznik neovaskularizace ve vazivu sept se shunty obcházející původní struktury)
  - Vede k fixaci změn v játrech
  - Farmakologicky obtížně ovlivnitelná vazodilatace splanchniku, kterou se organismus snaží snížit tlak v arterii na přítoku do jater
  - -> má za následek hypoperfuzi orgánů dutiny břišní

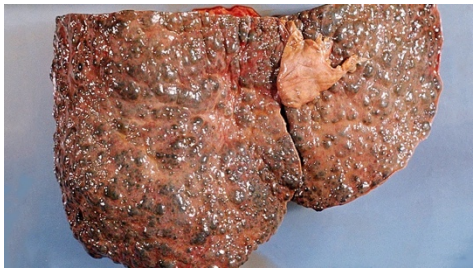


Důsledky :

- **Snížená funkce hepatocytů**
- **Portální hypertenze** (zvýšená intrahepatická rezistence)
- Riziko vzniku **hepatocelulárního karcinomu**

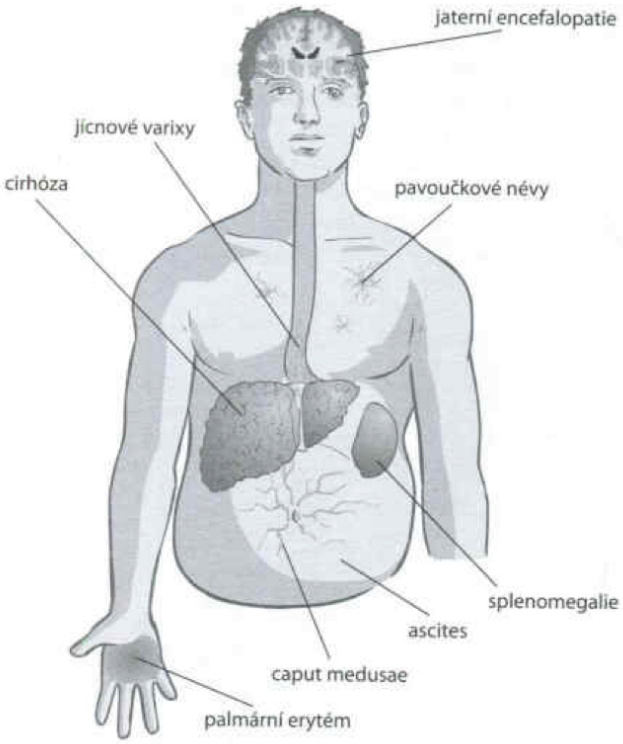
Makroskopie :

- Játra jsou **uzlovitá**, tuhá, *hnědá*
- V případech s přetrvávající steatózou – *nažloutlá*
- Při významné cholestáze – *nazelenalá*



Komplikace

- <u>Portální hypertenze</u>
  - Důsledky PH: ascites, tvorba portokaválních anastomóz (jícnové varixy), městnavá splenomegalie, jaterní encefalopatie
  - 1) ***Ascites*** = volná tekutina (nezánětlivého původu – transsudát) v břišní dutině
    - Příčiny – *vazodilatace* splanchniku s ovlivněním funkce ledvin s retencí sodíku a vody (*sekundární hyperaldosteronismus*) s renální vazokonstrikcí, *hypoalbuminémie*, přetížený odtok lymfy z jater
  - 2) ***Portokaválním spojky*** – přímý důsledek zvyšujícího se tlaku v portálním řečišti
    - Otevírají se spojky v místech, kde dochází ke komunikaci mezi portálním a systémovým oběhem (žíly v oblasti gastroezofageální junkce – **jícnové varixy**, v oblasti rekta (hemoroidy), v retroperitoneu, v *lig. falciforme* – zahrnuje kolaterály v oblasti břišní stěny (*caput medusae*))
    - Závažná komplikace – **jícnové varixy** (ohrožují svého nositele závažným smrtelným krvácením)
    - **Pavoučkovité névy** v oblasti kůže hrudníku
  - 3) ***Splenomegalie*** (cca 500 g)
    - V důsledku dlouhodobé kongesce může způsobovat a prohlubovat komplikace jaterní cirhózy
    - Může ji doprovázet **hypersplenický syndrom** – destrukce a akumulace více než jedné řady krevních buněk
    - V popředí – *trombocytopenie* (slezina sekvestruje více trombocytů, poškození jater – snížená produkce trombopoetinu, trombopoetin je destruovaný destičkami akumulovanými ve slezině)
  - 4) ***Jaterní encefalopatie***
    - Mozková dysfunkce zapříčiněná nedostatečnou funkcí jater nebo porto-systémovými spojkami při cirhóze
    - Játra nejsou schopna odbourávat toxické produkty (hl. **amoniak**)
    - Široké spektrum *neurologických a psychiatrických abnormalit* od mírných poruch chování po kóma a smrt



Obr. 30-6. Komplikace cirhózy jater. Cirhóza představuje terminální stadium etiologicky různorodých jaterních onemocnění. Komplikace cirhózy jsou důsledkem cirhotické přestavby jater a souvisejí se *sníženou funkcí hepatocytů* (pokles tvorby proteinů a detoxikační funkce), *s portální hypertenzí* (ascites, tvorba porto-systémových spojek/shuntů - jícnové varixy, městnavá splenomegalie, bakteriální peritonitida a jaterní encefalopatie) a *rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu*. Část komplikací cirhózy spojuje sníženou funkci jater s následky portální hypertenze a příčiny jejich vzniku jsou multifaktoriální (hypalbuminémie a portální hypertenze při vzniku ascitu; nízká syntéza koagulačních faktorů spolu trombocytopenií při splenomegalii a krvácení z varixů při portální hypertenzi), ve výsledku pak často ovlivňují činnost jiných orgánů (např. ledviny a myokard změnou poměrů v cirkulaci).

- Infekce
  - Zvl. *indukovaná bakteriální peritonitida*
  - Pacienti s cirhózou mají zvýšené riziko vzniku infekcí, infekce může exacerbovat dysfunkci jater, zhoršit encefalopatii i portální hypertenzi

- Trombózy v. *portae*

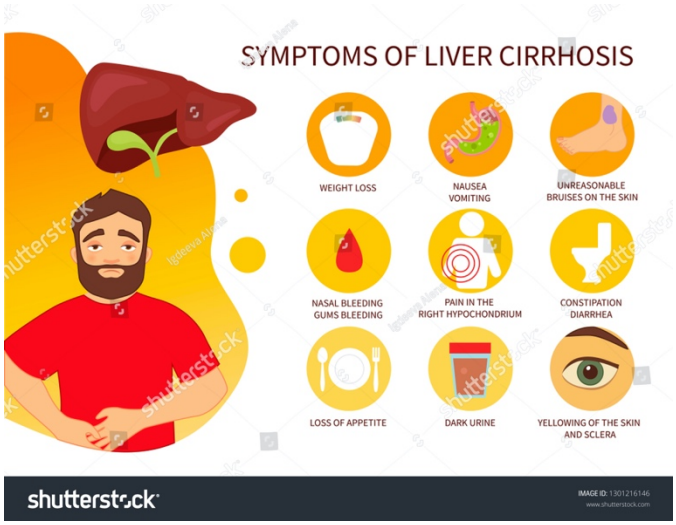
- Snížená funkce hepatocytů
  - **Snížená tvorba proteinů** (hypoalbuminémie, koagulopatie, hubnutí, svalová slabost)
  - **Snížení nebo selhání detoxikace** (encefalopatie, hyperestrinismus s gynekomastií a atrofií varlat u mužů + pavoučkovité névy)
  - Část komplikací cirhózy spojuje sníženou funkci jater + následky portální hypertenze a příčiny jejich vzniku jsou **multifaktoriální**
    - Hypoalbuminémie + portální hypertenze -> *ascites*
    - Portální hypertenze + koagulopatie + trombocytopenie při splenomegalii -> *krvácení z jícnových varixů*
    - Často ovlivňují činnost jiných orgánů (např. ledviny, myokard)

- Riziko vzniku **hepatocelulárního karcinomu**

Klinický průběh

- Variabilní
- Dokud je cirhóza kompenzovaná – **asymptomatický** průběh
- Nespecifické symptomy - **únava, nechutenství, slabost**
- Dekompenzovaná cirhóza :
  - **Ascites**
  - **Krvácení** z jícnových varixů (zvýšená krvácivost obecně)
  - **Encefalopatie**
  - Vysoké riziko dalších komplikací a úmrtí
- *Příčinou úmrtí* může být – jaterní selhání, komplikace portální hypertenze (krvácení z jícnových varixů), vznik a vývoj hepatocelulárního karcinomu

- Zobrazovací metody – sonografie břicha, elastografie (fibroscan)



Jaterní testy

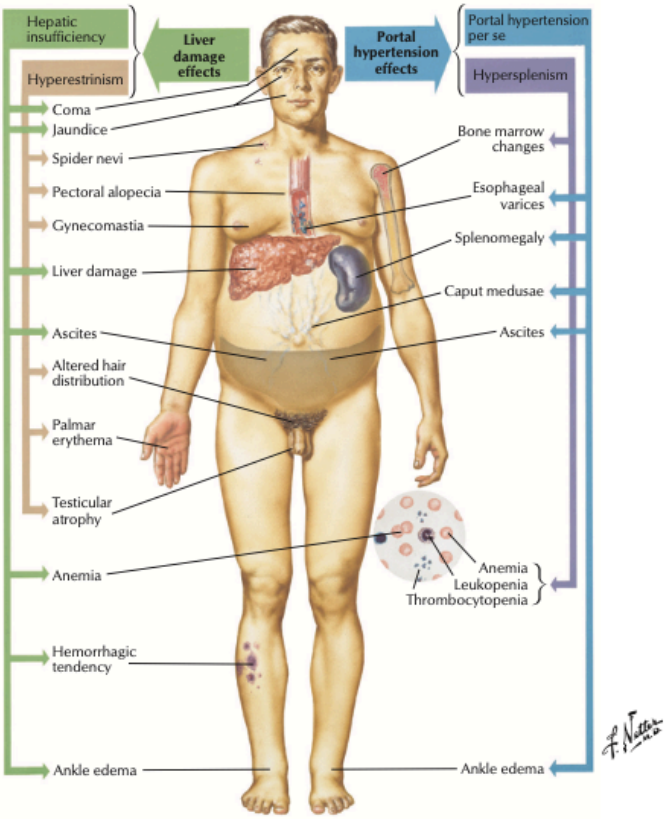
Vyšetření jater :

- **Bilirubin** (hyperbilirubinémie, ikterus)
- Aspartátaminotransferáza (**AST**)
  - **Mitochondriální** (70%) a **cytoplazmatická** (30%) forma
  - Mitochondriální frakce se do krve dostává při **nekróze buňky**, cytoplazmatická při **lehkém poškození** buňky
  - Vyskytuje se především v játrech, ale také ve svalech, myokardu, ledvinách, mozku, pankreatu a erytrocytech (tzn. je *nespecifický* marker)
  - Fyziologické hodnoty : muži do 0,85 μkat/l, ženy do 0,60 μkat/l

- Alaninaminotransferáza (**ALT**)
  - Cytoplazmatický enzym primárně lokalizovaný v játrech -> uvolňuje se při **poškození bň. membrány**
  - Vysoce **specifický marker** pro jaterní onemocnění
  - Je obsažen i v kosterních svalech
  - Fyziologické hodnoty : u mužů do 0,80 μkat/l, u žen do 0,60 μkat/l

- Alkalická fosfatáza (**ALP**)
  - Enzym katalyzující hydrolýzu monoesterů kyseliny forforečné v alkalickém prostředí na kys. fosforečnou a alkohol
  - Napomáhá transportu anorganických fosfátů přes buněčnou membránu
  - Vyskytuje se výhradně **v cytoplazmatických membránách** (žlučové cesty, játra, kosti, střeva, placenta, srdce, plíce)
  - Zvýšená hodnota – cholestáza, zlomeniny, metastázy v kostech, Pagetova choroba, osteomalacie, hepatitidy, nádorová onemocnění jater, infekce, střevní onemocnění, selhání ledvin …

- Gama-glutamyltransferáza (**GGT**)
  - Zvýšení GGT je typické především pro **poškození hepatobiliárního traktu** (při cholestáze, zvýšena i ALP, při hepatocelulárním poškození)
  - Izolované zvýšení GGT – může znamenat chronické poškození jater **alkoholem** (zvýšené hladiny u *alkoholiků*)
  - Fyziologické hodnoty : muži do 0,85 μkat/l, u žen do 0,70 μkat/l
- **Albumin**
- **Protrombinový čas**



Parametr	Koncentrace u mužů	Koncentrace u žen
Alaninaminotransferáza (ALT)	0,10–0,80 µkat/l	0,10–0,60 µkat/l
Aspartátaminotransferáza (AST)	0,10–0,85 µkat/l	0,10–0,60 µkat/l
Gamaglutamyltransferáza (GGT, GMT)	0,10–0,85 µkat/l	0,10–0,70 µkat/l
Alkalická fosfatáza (ALP, AF)	0,10–2,20 µkat/l	0,10–2,20 µkat/l
Celkový bilirubin (bili, BILT)	2,0–17,0 µmol/l	2,0–17,0 µmol/l

Ukazatele poškození hepatocytu

- Při *reverzibilním* poškození hepatocytů se uvolňují enzymy lokalizované **v cytoplazmě**
  - Alaninaminotransferáza (**ALT**) – nejcitlivější
  - Aspartátaminotransferáza (**AST**)
- Nekróza hepatocytů (*ireverzibilní* poškození) – cytoplazmatické enzymy + enzymy lokalizované **v mitochondriích**

- **Glutamátdehydrogenáza** (**GMD**)
- Mitochondriální izoenzym AST (**mAST**)

Ukazatele cholestázy

- Zvýšení aktivity enzymů nacházejících se v membráně endotelu žlučovodů a v kanalikulární membráně hepatocytů
  - Alkalická fosfatáza (**ALP**)
  - Gama-glutamyltransferáza (**GGT**)
- + Porucha odtoku bilirubinu do střev
  - **Bilirubin** v krvi a moči
  - **Urobilinogen** v moči

Ukazatele biosyntetických funkcí jater

- Jejich aktivita se při poškození jater sníží (x enzymy cytoplazmatické a mitochondriální – zvýší se)
- Stanovuje se :
  - Sérová **cholinesteráza**
  - Sérový **albumin**
  - Sérový **transferin**
  - **Koagulační faktory**

13b. Virové a autoimunitní hepatitidy

- Téměř všechna onemocnění jater vyvolávají zánětlivou reakci
- Zánětlivou reakci v játrech vyvolávají i záněty v dutině břišní (např. divertikulitida, apendicitida) nebo celkové septické stavy (stafylokoková bakteriémie) a další generalizované infekce (mononukleóza, tuberkulóza, malárie atd.)

Virove hepatitidy

- **Akutní** x **chronické** virové hepatitidy
- **Očkování** – hepatitidy A,B,E (hepatitida C – neexistuje vakcína kvůli antigenní variabilitě)
- **Akutní hepatitidy** – A, B, E
  - Horečky, ikterus, hepatomegalie, případně fulminantní průběh s jaterním selháním až smrtí
- **Chronické hepatitidy** – B,C
  - Asymptomatické, chronické jaterní selhání (cirhóza, jaterní selhávání, hepatocelulární karcinom)
- **DNA** – jediná *hepatitida B* je původem DNA virus !
- **Fekálně orálně přenosné formy** : A,E
- **Hepatitidy přenosné sexuálním s**tykem : B,C, (D)

Virus hepatitidy A (HAV)

- *RNA virus*
- V diagnostice se využívá vyšetření protilátek (IgM časně, IgG spolu s klinickými příznaky, přetrvávají po celý život)
  - Sérologické stanovení **IgM Anti-HAV** protilátek
- Přenáší se **fekálně orální cestou** (kontaminovaným jídlem, pitím) nebo **přímým kontaktem** s nemocným
  - Většinou spojitost s *cestováním*
  - Nemocní se musí povinně izolovat na nemocničních odděleních, spolu s nimi i rodinní příslušníci
- Nezpůsobuje chronickou virovou hepatitidu ani nosičství
- Probíhá **akutně**
  - Může mít těžký průběh, vč. **fulminantního** selhání jater (nutnost transplantace jater) až smrti
  - Projevuje se *únavou, horečkou, bolestmi břicha, nauzeou, nechutenstvím* a *ikterem*
- Možnost **očkování** – zejm. pro cestovatele

Virus hepatitidy B (HBV)

- *DNA virus* (velmi odolný - obalený)
- V **tělních tekutinách**
  - Přenos **pohlavním stykem**, krví (**transfuze** – typicky hepatitida B,C, při aplikaci i.v. drog)
- Přenos **infekce parenterální** (dialýza, krevní produkty atd,) nebo **z matky na plod**
- Infekce může způsobit :
  - Akutní hepatitida s uzdravením
  - Akutní fulminantní hepatitida s masivní nekrózou jater
  - Chronickou hepatitidu
  - Asymptomatické nosičství viru

    - U imunosuprimovaných pacientů může vzniknout kdykoliv v průběhu nemoci život ohrožující infekce
- Postižený je doživotním nosičem (nesmí darovat krev)

- Nejprve probíhá nespecifickými příznaky (*nauzea, únava, hubnutí*)
    - Pak přichází **akutní fáze** (*ikterus, horečka*)
    - Poté se mění do **fáze chronické** (může být *asymptomatická*, nebezpečí rozvoje *cirhózy* jater až *hepatocelulárního karcinomu*)
    - Je také možný **fulminantní průběh** (*jaterní selhání, smrt*)
    - Horší průběh s koinfekcí hepatitidy D či HIV
- Existuje možnost **očkování** (povinné očkování pro zdravotníky)
- Riziko vzniku *hepatocelulárního karcinomu*
- Průkaz :
    - **HBsAg** – povrchový antigen
    - **HBeAg** – marker aktivní replikace
    - **HBCAg** – jaderný antigen
    - **HBX** – zodpovědný za maligní transformaci v HCC
    - **Anti-HbsAg** protilátky (IgM)

Virus hepatitidy D
- Vyskytuje se pouze současně s infekcí virem **HBV** (**koinfekce**) nebo později v průběhu HBV (superinfekce)
- Koinfekce může vést k těžkému **fulminantnímu průběhu** (zvláště u narkomanů)

Virus hepatitidy C (HCV)
- *RNA virus*
- Přenos je **parenterální** (pomocí tělních tekutin – krev, pohlavní styk)
- Většinou neprobíhá akutně
    - Akutní infekce probíhá většinou asymptomaticky (inaparentní)
- **Chronická infekce** probíhá mnoho let s minimálními příznaky
    - Vznik *cirhózy jater*
    - Postupně *jaterní selhávání*
    - Zvýšené riziko vzniku *hepatocelulárního karcinomu*
- Neexistuje očkování (pouze virostatika)
    - Je antigenně variabilní
    - Případně transplantace jater
- Vyléčitelná

Virus hepatitidy E (HEV)
- *RNA virus*
- Často probíhá **fulminantně** – dochází k jaternímu selhání, vyšší mortalita než u hepatitidy A
- Přenos **fekálně-orální cestou**
- Nebezpečí HEV v graviditě -> infekce vede k vysoké mortalitě matky i plodu (v těhotenství se doporučuje nekonzumovat grilované maso)
- Nakažení nejčastěji ze špatně tepelně upraveného vepřového masa (promořené chovy prasat)
- Cílená léčba neexistuje
- Prevence – **vakcína**
- Průkaz : sérologie **Anti-HEV IgM** protilátek

- **Akutní hepatitidy** jsou charakterizované v lobulech
    - Hepatocyty nedokáží udržet aktivní metabolismus, zduří a mohou obsahovat kapénky tuku (steatóza) nebo nevyloučenou žluč (cholestáza)
    - Dojde k poruše uspořádání (tzv. chaos v lobulu)
    - Zánik hepatocytů (nekróza, apoptóza) a zánětlivá reakce
- **Chronické hepatitidy** je charakterizovaná zánětem v portálních polích
    - Zánět se dostává mezi hepatocyty a dlouhodobě nebo opakovaně poškozuje periportální oblast (tzv. interface aktivita – zánět na rozhraní portálních polí a hepatocytů)
    - Z periportálních oblastí jaterní tkáň při větším poškození regeneruje, chronický zánět ale tuto oblast ničí -> rozvoj vazivových sept a vznik fibrózy/ cirhózy jater
    - Nekrózy hepatocytů v lobulech – doprovázeny zánětem
- Virová hepatitida je považovaná za *chronickou* **po půl roce trvání** onemocnění

Autoimunitní hepatitidy

- = **AIH**
- Chronické zánětlivé onemocnění jater, příčinou není infekce, ale **porucha imunity**
    - Antigeny jaterních buněk jsou rozeznávány jako cizí a jsou ničeny imunitními buňkami
- V séru pacientů jsou detekovány **autoprotilátky** a jsou zvýšené **hodnoty IgG**
- Může být součástí jiných autoimunitních chorob (SLE), nebo může mít pacient projevy dalšího izolovaného autoimunitního onemocnění (např. Hashimotova tyreoiditida, Sjörgenův syndrom, revmatoidní artritida, IBD)
- Postihuje pacienty všech věkových skupin
    - Akumulace zejm. **40-50 let**
    - Častěji jsou postiženy ženy
    - Druhá skupina pacientů – děti
    - Typickým pacientem je **žena +50 let**

- Zánět, který navazuje na úseky s těžkým poškozením hepatocytů s tvorbou rozsáhlých **nekróz** v periportální oblasti i centrolobulárně
    - Nekrózy se mohou zjizvit -> *cirhóza jater*
    - Typické jsou zonální nekrózy v centrolobulárních oblastech a početné plazmocyty v zánětlivém infiltrátu

Klinický průběh :
- Variabilní (od mírného po fulminantní selhání jater)
- Nespecifické příznaky – *únava, slabost, nechutenství*
- Aktivita ohrožuje pacienty akutně (**selhání jater**), sklon k jizvení při chronicitě je ohrožuje z dlouhodobého hlediska progresí do **cirhózy jater** + riziko vzniku **hepatocelulárního karcinomu**

131. Toxické poškození jater

Toxické poškození alkoholem



- Největší měrou se na toxickém poškozením jater podílí **alkohol**
- *Nejběžnější* příčina **cirhózy jater** (60-70%)
- **Individuální citlivost** k toxicitě alkoholu (ne všichni pijáci vyvinou závažné onemocnění jater)
- *Patogeneze* :
    - Primárně je **ethanol** metabolizován v játrech -> **acetaldehyd**
        - Katalyzováno **alkohol dehydrogenázou**
        - Alkohol dehydrogenáza se nachází také v žaludku
        - Její množství je nižší u žen (zvýšené riziko poškození)
    - *Acetaldehyd* je dále metabolizován na **acetát**
        - Katalyzováno *acetaldehyd dehydrogenázou*
    - Druhým metabolickým systémem, který se uplatňuje pouze při vyšších koncentracích alkoholu = **MEOS** (*mikrozomální ethanol-oxidační systém*)
        - Při chronickém abusu alkoholu -> zvýšení aktivity systému
        - Indukce **cytochromu P-450**
        - -> rostoucí tolerance k alkoholu a jeho rychlejší odbourávání u chronických alkoholiků
        - Zvyšuje se tolerance některých léků, do jejichž metabolismu je cytochrom P450 zapojen

- Alkoholické poškození jater zahrnuje *steatózu, steatohepatitidu, cirhózu* a vznik hepatocelulárního karcinomu v cirhóze
    - ***Steatóza*** – rychle vzniká (stačí 2 týdny), při abstinenci rychle vymizí
    - ***Alkoholická steatohepatitida*** – ohrožuje pacienta na životě
        - Současně se vyvíjí ***fibróza***
    - U 10% fibróza progreduje do ***cirhózy***
- Typickým znakem alkoholického postižení jater je **velkokapénková steatóza**
    - Akumulace tukových kapének nejprve v hepatocytech v okolí centrální žíly
    - S progresí stavu se steatóza šíří do dalších oblastí lobulů a může postihnout velkou většinu hepatocytů
    - Steatotická játra jsou zvětšená, nažloutlá
- **Steatohepatitida**
    - Část hepatocytů je silně zvětšených
    - Některé metabolicky silně poškozené hepatocyty podlehnou nekróze, na což navazuje zánětlivá celulizace
- Steatózu a steatohepatitidu může doprovázet **fibróza**, nejprve lokalizovaná centrolobulárně
- Další vývoj při pokračující konzumaci alkoholu směřuje k progresi fibrózy do **cirhózy**



- *Klinický průběh* :
  - Po dlouhou dobu **asymptomatické**
  - Steatóza nemá žádnou klinickou manifestaci, ale může být rozpoznatelná zobrazovacími metodami
  - *Steatohepatitida* -> náhle vzniklý **ikterus**, **teploty**, **nauzea**, únava
    - Zvýšené hodnoty transamináz, bilirubinu a další známky jaterní dysfunkce
  - **Cirhóza**
    - Projevy – ascites, otevření portokaválních spojek, encefalopatie, poruchy jaterních funkcí

Chronická nadměrná konzumace alkoholu

- Nepostihuje jenom játra, ale vede k poškození téměř všech orgánů
  - *Nejčastější* – chronická pankreatitida, gastritida, gastroduodenální vřed, kardiomyopatie, zvýšené riziko vzniku karcinomu dutiny ústní
- Pro chronické alkoholiky je **zdrojem příjmu energie alkohol**
  - Většina trpí **malnutricí** -> další rizika – vyšší **náchylnost k infekcím**, deficit vitamínů skupiny B (sideroblastická **anémie** – nedostatek B6)
- *Polyneuropatie, poruchy CNS*, poruchy paměti a emoční změny

Lékova a dalsi toxicka poskozeni jater

- **Léky** – běžná příčina poškození jater
  - Je nutná pečlivá anamnéza s ohledem na předcházející léčbu, vč. rostlinných produktů (čaje), přípravků alternativní medicíny, volně dostupných preparátů u každého pacienta s abnormálními jaterními testy
  - Patří sem *antibiotika, nesteroidní antiflogistika, paracetamol*
- *První* skupina léků
  - Riziko je známé a závislé na dávce, ale benefit léčby převažuje riziko potenciálního poškození
  - Typicky – **paracetamol** (vede ke nekrózám jater)
  - U většiny postižených – **otrava z předávkování** z neznalosti
- *Druhá* skupina léků
  - Léky, na které pacient má **individuální citlivost** (genetické pozadí)
- Některé preparáty mohou stimulovat i **vznik nádorů jater**
  - např. *hormonální antikoncepce* -> adenom jater
  - *Anabolika* a *aflatoxin* jsou dávaná do souvislosti s rozvojem hepatocelulárního karcinomu
- Problémem je, že dnes pacient zřídka užívá jen jeden preparát + pacienti si neuvědomují rizika volně dostupných a rostlinných preparátů
- Klinicky lékové a toxické poškození jater mají široké spektrum závažnosti (od asymptomatického průběhu po fulminantní jaterní selhání)

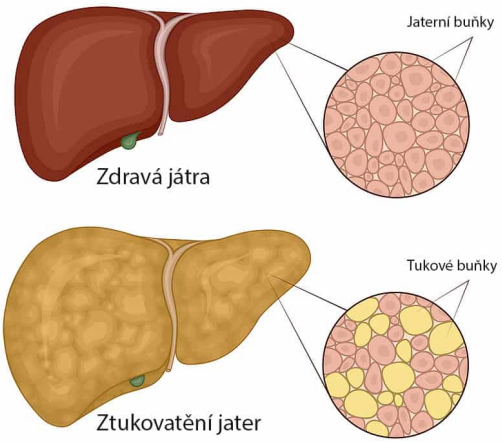
- Rizikem je **vyšší věk** a **ženské pohlaví**
- **Rizikové faktory** :
  - Předcházející onemocnění jater
  - Malnutrice
  - Obezita
  - Diabetes mellitus + další komorbidity

- **Houby**
  - Klasickým mykotoxinem jsou **toxiny muchomůrky zelené**
  - Enterohepatální oběh -> dochází i k poškození střev

138. Metabolické poruchy jater

NEALKOHOLICKÁ STEATÓZA JATER

- = **NAFLD** (*non-alcoholic fatty liver disease*)
- = skupina onemocnění charakterizovaných **steatózou**, jejíž <u>příčinou není nadměrná konzumpce alkoholu</u>
- U části pacientů může progredovat -> *steatohepatitida*, *fibróza, cirhóza jater*, rozvoj *hepatocelulárního karcinomu*
- Především souvislost s **obezitou**
  - Ale steatózu jater mohou mít i lidé s optimální hmotností
  - + faktory ovlivňující příjem, akumulaci a uvolňování triglyceridů z hepatocytů (etnicita, polymorfismy genů)
- Morfologické projevy jsou shodné s jakoukoliv jinou steatózou (alkoholové poškození) -> neodlišitelné morfologicky



- *Rizikové faktory* :
  - Abdominální **obezita**
  - **Inzulinová rezistence**
  - **Diabetes mellitus**
  - Dyslipidémie

- *Klinický průběh* :
  - **Asymptomatický**
  - Steatóza je **vratná** (u pacientů s metabolickým syndromem může po úpravě hmotnosti vymizet)
  - S rozvojem *steatohepatitidy* a *fibrózy/ cirhózy* – stejné komplikace jako u jiných příčin terminálních příčin postižení jater (vč. rozvoje *hepatocelulárního karcinomu*)

Vrozené metabolické poruchy

HEREDITÁRNÍ HEMOCHROMATÓZA

- Patří mezi nejběžnější vrozené vady
- = onemocnění se **zvýšenou resorpcí železa z GIT** a se zvýšeným **ukládáním** železa **ve tkáních** (játra, pankreas, myokard, kůže, klouby atd.)
- Několik genetických variant
- **Hepcidin**
  - Syntetizován **v játrech**
  - Snižuje vstup železa do plazmy ze střeva (**degraduje *ferroportin***) nebo z makrofágů a inhibuje absorpci železa
  - Pokud je hladina hepcidinu *nízká* -> zvyšuje se absorpce železa ze střeva
  - Všechny známé genetické formy mají *nízké* hladiny hepcidinu

- *Morfologie* :
  - Průkaz železa berlínskou/ pruskou modří
  - **Steatóza** (železo je pro buňky toxické a stimuluje tvorbu vaziva)
  - S narůstající akumulací železa dochází současně k rozvoji **fibrózy/ cirhózy** jater + rozvoj **HCC**

- *Klinický průběh* :
  - „bronzový diabetes“
  - V časných stádiích – **nespecifické příznaky** (únava, bolest kloubů)
  - U **mužů** se rozvíjí obvykle okolo **40-60 let**, **ženy** zpravidla **později** (ztráty železa menstruačním krvácením, při porodu)
  - Léčba zahrnuje venepunkce, dietu, podávání chelátových sloučenin železa

WILSONOVA CHOROBA

- AR dědičné onemocnění charakterizované **akumulací mědi** v různých **orgánech** (hl. játra, mozek, oči)
- Gen ovlivňuje transport mědi do žluče (hlavní mechanismus vyloučení mědi z organismu)
- *Metabolismus mědi :*
  - Za normálních okolností se měď vstřebává z GIT, je navázána na **albumin** a vstupuje **do jater**
  - V hepatocytech je navázána na **ceruloplazmin** -> vyloučena do cirkulace
  - Nadbytečná měď je vyloučena **do žluče**
- Snížení funkce *ATP7B* vede k akumulaci mědi nejdříve **v hepatocytech**
  - Pokud akumulace přesáhne možnosti vazby na proteiny, dojde k rozvoji oxidačního stresu a poškození tkáně
  - Poškozené hepatocyty začnou uvolňovat měď, která není navázána na ceruloplazmin
  - Volná měď se akumuluje v dalších orgánech
- V **časných** fázích – steatóza doprovázená *fibrózou*
- **Pokročilé** fáze – kombinace *steatózy s cholestázou*
- Žádný ze znaků není pro Wilsonovu chorobu specifický

Klinický průběh :

- Extrémně variabilní
- První manifestace se může objevit **v dětství** (před 6. rokem) a **v dospělosti** (raritně nad 60 let)
- **Neurologické příznaky** (změny chování, psychostické stavy atd.)
- ***Kayser-Fleischerův prstenec*** (akumulace mědi v Descemetově membráně oka)
- Jaterní projevy onemocnění jsou variabilní (elevace jaterních testů)

DEFICIT ALFA-1 ANTITRYPSINU

- = **A1AT**
- AR dědičné onemocnění charakterizované velmi nízkou hladinou A1AT v séru
- A1AT je syntetizován v **játrech**
    - Jednou z hlavních úloh je **inhibice proteáz** (zejm. elastázy neutrofilů v plicích)
    - Dojde k chronickému poškození s rozvojem panacinárního **emfyzému**
    - Mutovaný protein není secernován do plazmy, ale zůstává v hepatocytech
- A1AT v játrech vytváří eozinofilní inkluze (globule) – jsou v PAS diastáza rezistentní
- *Klinický průběh* :
    - Velmi variabilní
    - **Cirhóza** v dětství
    - **Asymptomatický** průběh
    - Část onemocnění zůstává nediagnostikovaných
    - Doporučuje se vyšetření hladiny A1AT u všech mladších nemocných s emfyzémem

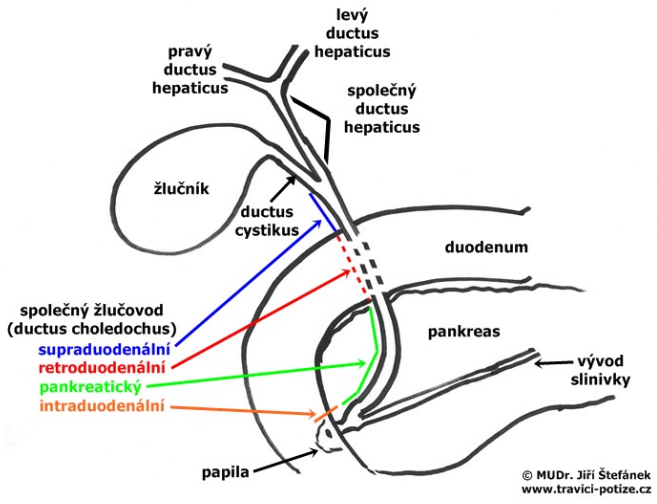
Reyův syndrom

- Závažně, potenciálně smrtelné onemocnění nejčastěji **dětí**, které dostaly **salicyláty** v průběhu léčby virové infekce
- Četné metabolické vady poruchy oxidace mastných kyselin a také poruchy cyklu močoviny, mohou vést k mitochondriální dysfunkci
- Nejvíce se klinicky projeví **postižením jater** a **mozku**
- Je charakterizované **rychle progredující encefalopatií** a **dysfunkcí jater**

139. Choroby intrahepatálních & extrahepatálních žlučových cest

Žlučové cesty :

- Slouží k **transportu žluči**, která obsahuje žlučové soli a kyseliny, žlučové pigmenty (bilirubin, biliverdin), MK, tuky, cholesterol atd.
- Žluč se podílí na emulgaci tuků tráveniny
- **Za den** se vytvoří **0,5-0,7 l žluči**
- **Intrahepatální** žlučové cesty
    - Začínají mezi hepatocyty jako **žlučové kapiláry** -> **intralobulární žlučovody** (k periferii lalůčku, směrem od středu k periferii k portobiliárním prostorům) -> **Heringovy kanálky** -> **interlobulární žlučovody** (v portobiliárních prostorech - obsahují *a. + v. interlobularis, interlobulární žlučovod*) -> **segmentové a lalokové žlučovody** (*ductus hepaticus dx. et sin.*) -> **porta hepatis** (spolu s *v. portae* a *a. hepatica propria*)
- **Extrahepatální** žlučové cesty
    - -> **ductus hepaticus dx. et sin**. -> spojují se do **ductus hepaticus communis** (vstupuje do *lig. hepatoduodenale* – spolu s *a. hepatica propria* + *v. portae*) -> spojuje se s **ductus cysticus** (ze žlučníku) -> vzniká tak **ductus choledochus** (žlučovod) -> ústí do *papilla duodeni major*



Primární biliární cholangitida

- = **primární biliární cirhóza (PBC)**
- Chronické zvolna progredující onemocnění s **destrukcí intrahepatálních žlučovodů** (malé žlučovody)
- Projevuje se progresivní **cholestázou** (městnáním žluči) a v pozdních stádiích vede k **cirhóze jater**
- *Etiologie* je neznámá
    - Onemocnění s dysregulací imunity (blíže neurčená porucha imunity)
    - Více než 90% pacientů má v *séru antimitochondriální protilátky (AMA)*
    - Titr protilátek ale nekoreluje s progresí choroby
    - Onemocnění nereaguje na imunosupresivní terapii

- *Typický pacient* :
  - Převážně ženy **ve středním věku (40-60 let)**
  - Muži tvoří méně než 10% nemocných
  - U dětí se nevyskytuje
- *Morfologie* :
  - Charakteristický **zánět** v portálních polích, s poškozením biliárního epitelu a následně s destrukcí interlobulárních žlučovodů
- *Klinický průběh* :
  - Část pacientů **asymptomatický** průběh
  - Další pacienti – **svědění kůže** (pokročilé onemocnění)
  - Chronická *cholestáza*, komplikace *cirhózy*
  - **Osteoporóza**
    - Ve střevě chybí žluč -> nedostatek vitamínů rozpustných v tucích
  - Průběh je obvykle velmi pomalý

Primarni sklerozujici cholangitida

- = **PSC**
- Chronické onemocnění charakterizované **progresivním zánětem** a **jizvením** extrahepatálních i intrahepatálních **žlučovodů** (velké žlučovody)
  - Pokud jsou postiženy extrahepatální žlučovody a velké žlučovody hilu -> přetrvávající chronický aktivní zánět stěny žlučovodů -> tvorba vaziva -> **stenózy** a jizvení žlučovodů -> může skončit kompletním uzavřením lumen jizvou
- Onemocnění postihuje především **mladé muže** a **děti** (často spolu *s autoimunitní hepatitidou* – tzv. **overlap syndrom AIH/PSC**)
  - Obvyklým pacientem je člověk **s ulcerózní kolitidou** a **atypickými jaterními testy** s cholestatickým profilem (GGT, ALP, bilirubin v moči a krvi, urobilinogen v moči)
- *Příčina* je *neznámá* (dysregulace imunity)
- *Diferenciální diagnostika* – **stenóza žlučovodů** :
  - Útlak z okolí
  - Cestující kameny (cholelithiáza) se zánětem
  - Nádor v oblasti hlavy pankreatu nebo Vaterské papily

- *Klinický průběh* :
  - Zpočátku **asymptomatické**
  - U některých pacientů se projeví **bakteriální cholangitidou** (život ohrožující stav)
  - Pozdní stádia - příznaky související s chronickou cholestázou : **svědění kůže,** chronický **ikterus**
  - Pacienti jsou ohroženi vznikem **cholangiocelulárního karcinomu** (především extrahepatálně a v hilu jater)

Sekundarni biliarni cirhoza

- Postižení jater, ke kterému dojde vždy při **protrahované obstrukci extrahepatálních žlučovodů**
  - Např. důsledky *nádorových onemocnění* (v hlavě pankreatu nebo ve Vaterské papile vyvolávají dlouhodobý útlak žlučovodů), komplikace po chirurgických výkonech v oblasti pankreatu, hilu jater a žlučníku (*iatrogenní*)
- Vytvoření **fibrózy** a **biliární cirhózy** jater
- Vyvinutá změna je nevratná

Biliarni atrezie

- *Nejčastější* příčinou **neonatální cholestázy**
- Příčiny jsou *neznámé* (genetické vlivy, autoimunitní mechanismy, abnormální komponenty žluči)
- Druhou skupinu tvoří děti, u kterých k rozvoji dojde perinatálně
- Léčba chirurgická

140. Cirkulační poruchy jater

- Játra mají **dvojí cévní zásobení** (*v. portae* + *a. hepatica communis*)

1) **Poruchy na úrovni arteriálního zásobení**
- Uzávěr hepatické arterie – velmi *vzácné*
- Zcela *výjimečně* jako komplikace chirurgických výkonů
- Pokud je uzávěr pozvolný -> dojde k **nekróze žlučovodu** a biliárním komplikacím

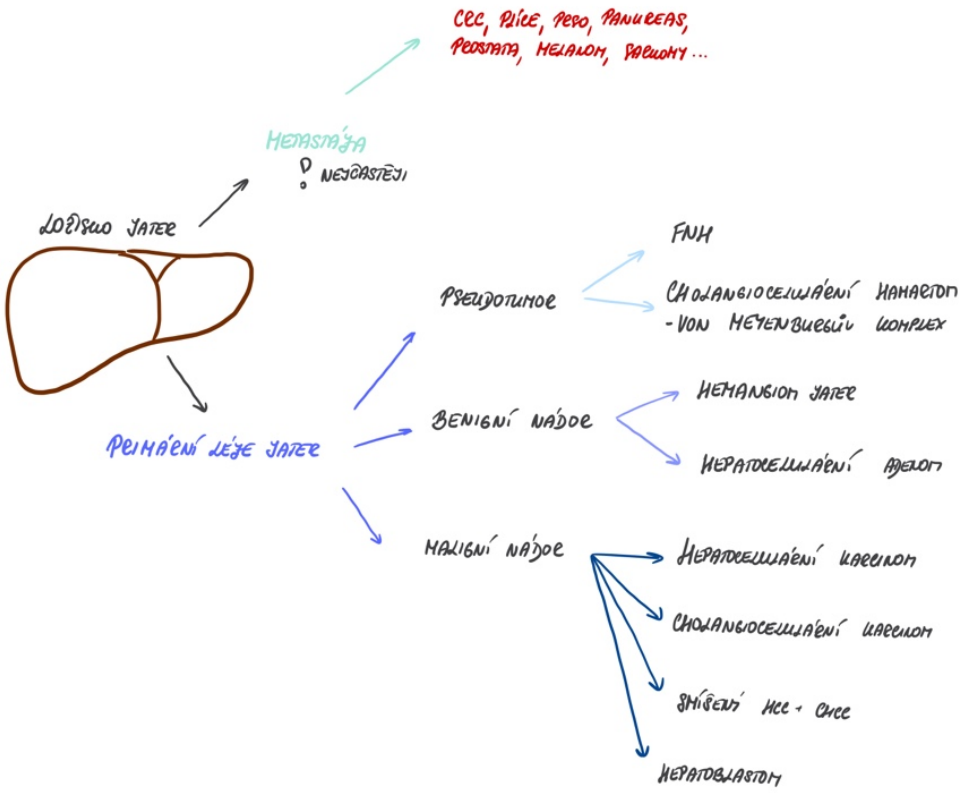
- Infarkty jater tak nevznikají !

2) **Poruchy krevního zásobení v oblasti *v. portae***
   - Široké spektrum klinických příznaků
   - *Komplikace* : obvykle riziko **ruptury jícnových varixů** (zvýšení portálního tlaku), **ascitu** a **intestinální kongesce**
   - Může být způsobeno **trombózou** nebo **nádorem jater (HCC)**
     - Trombóza – trombofilní stavy, myeloproliferativní onemocnění, pankreatitida, peritonitida

3) **Poruchy krevního oběhu na odtoku z jater**
   - Trombóza jaterní žíly je vzácná a bývá **sekundární** (tj. doprovází jiné stavy – většinou myeloproliferativní onemocnění – hl. *polycythaemia vera*)
   - Ojediněle může do jaterních žil vrůstat HCC
   - Stav související s trombózou jaterních žil nebo dolní duté žíly – **Budd-Chiariho syndrom**
     - Následky náhle vzniklé trombózy - vede k *hepatomegalii, ascitu*
     - KO : bolesti břicha
   - Nejběžnější příčinou poruchy na odtoku krve z jater je **pravostranné srdeční selhání**
     - Krev se hromadí v játrech (*hepatomegalie*), převážně v centrolobulárních oblastech
     - Nejprve kongesce -> může vést k *atrofii*
     - V okolních hepatocytech v zóně 2 je *ischemická steatóza* a pozvolna může dojít k fibróze (**muškátová játra**)
     - Pokud do chronického terénu městnání vstoupí náhlé zhoršení (kardiální operace) s hypoperfuzí jater -> centrolobulární úseky *nekrotizují* (stoupají jaterní testy) -> až rozvoj multiorgánového selhání
   - Tzv. **syndrom sinusoidální obstrukce**
     - Onemocnění se *stenózami hepatických žil*
     - **Toxické postižení** endotelu jaterních sinusů
     - Poškozený endotel umožňuje vznik mikrotrombů -> průnik erytrocytů do Disseho prostoru -> aktivace hvězdicových buněk a tvorba fibrózy -> fibrotické uzavření centrolobulárních žil
     - Možná komplikace *transplantace kostní dřeně*, následek *ozáření* v kombinaci s *chemoterapií*

141. Nádory a pseudotumory jater

- *Nejčastějšími* nádory jater jsou **metastázy**
  - Do jater mohou metastazovat prakticky všechny maligní nádory (hl. **karcinomy GIT** – střevo (CRC), žaludek, *pankreas*, dále karcinomy *plic* a *prsu*, sarkomy, melanom, hematologické malignity atd.)
- Primární nádory můžeme klasifikovat :
  - *Benigní* x *maligní*
  - **Hepatocelulární**, **cholangiocelulární**, **mezenchymové**



Benigní nádory

- **Hemangiom**
  - *Nejběžnější* benigní nádor jater
  - Má vlastní vaskulární strukturu
  - Zcela **asymptomatický**, většinou nezpůsobuje obtíže
  - *Vzácně* může působit **krvácení** do peritoneální dutiny (**hemoperitoneum**) při úderu nebo punkci
  - Další komplikací je **trombóza** se spotřebováním trombocytů a konzumpční koagulopatií

- **Von Meyenburgův komplex = cholangiocelulární hamartom**
  - Vývojová anomálie žlučovodů
  - Připomíná metastázy
  - Nemá klinický význam

- **Fokální nodulární hyperplázie (FNH)**
  - *2. nejčastější* benigní nádorová afekce jater bez cirhózy
  - Není považována za nádor, ale za odpověď tkáně na vaskulární malformaci
  - Onemocnění **mladších** a **středněvěkých dospělých** – převážně **žen**
  - Nemá maligní potenciál

- **Hepatocelulární adenom**
  - Benigní *hepatocelulární* nádor
  - Onemocnění **mladých žen** (20-40 let) užívajících **hormonální antikoncepcí**
  - *Rizikoví faktory* : anabolické faktory, metabolická onemocnění
  - Obvykle jedno ložisko **v pravém laloku jater**
  - Svého nositele ohrožuje **rupturou** a **krvácením**

- Benigní *cholangiocelulární nádory* jsou velmi vzácné

Hepatocelulární karcinom

- = **HCC**
- Relativně častý maligní tumor (5. nejčastější karcinom u mužů, 7. u žen)
- Celosvětově 3. nejčastější onkologická příčina úmrtí
- *Nejčastější* **primární** maligní nádor jater
- Postihuje nejčastěji játra s chronickým jaterním onemocnění - nejčastěji **s cirhózou** (alkohol, virové hepatitidy)
  - Může postihovat v malém procentu také játra bez cirhózy
- Má **vysokou mortalitu**
- Incidence HCC **se zvyšuje se věkem** (nejčastější výskyt mezi **70-75 lety**)
  - HCC se objevuje také **v mladším věku** v souvislosti s konzumpcí alkoholu
  - Většinu případů představují pacienti s metabolickým syndromem a non-alkoholickou steatózou v játrech
  - Rizikové faktory : **obezita, DM**

- *Makroskopie* :
  - HCC vytváří různě objemný uzel, nádor může nahradit prakticky celý lalok jater a vytvářet difúzní postižení
  - Běžný je také multifokální výskyt nádorových uzlů
  - Rozlišujeme :
    - **Multinodulární HCC** (ložiska v obou lalocích)
    - **Masivní HCC** (velké ložisko se satelitními ložisky)
    - **Difúzní HCC** (malá ložiska v celém jaterním parenchymu)

- *Šíření* :
  - Běžná je **invaze do žil** (typická charakteristika) **!**
    - -> následná nádorová **trombóza** + vznik **intrahepatálních metastáz**
  - HCC metastazuje **do lymfatických uzlin** a především do **plic** a do **kostí**
  - Může invadovat přilehlé struktury jako bránice nebo nadledvina

- *Klinický průběh, komplikace* :
  - Většina HCC vzniká v cirhóze – klinický obraz se liší dle rozsahu cirhotických změn
  - HCC je často příčinou **náhlého zhoršení jaterních funkcí**
  - Může dojít k **embolizaci nádorové masy** do *v. portae*
  - Nespecifické příznaky :
    - Bolest v pravém podžebří
    - Únava

        - Zvýšená teplota
        - Úbytek hmotnosti
        - Nechutenství
        - Ikterus
    - Mohou se manifestovat **znaky zhoršení cirhózy** (ikterus, ascites, jaterní encefalopatie, krvácení do GIT z varixů)
    - Hepatomegalie, splenomegalie, pavoučkovité névy, ascites, palmární erytém, u mužů gynekomastie (viz cirhóza jater)

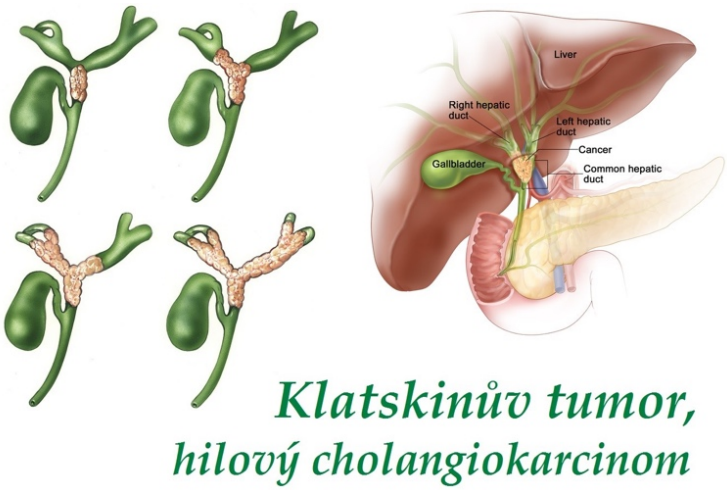
- Variantou HCC je **fibrolamelární hepatocelulární karcinom**
    - Postihuje mladé pacienty
    - Vyskytuje se v játrech bez cirhózy, bez virové hepatitidy a dalších chronických onemocnění jater
    - Nádor je většinou diagnostikován v pozdních stádiích s klinickými příznaky

Cholangiocelulární karcinom

- Nádor vznikající v játrech
- Nádor **z epitelu žlučovodů**
- Různé varianty **adenokarcinomu**
- Nápadná produkce vaziva stromatu

Smíšené karcinomy

- Smíšené *hepatocelulární/ cholangiocelulární karcinomy*
    - Zčásti odpovídá HCC a zčásti cholangiocelulárnímu karcinomu
- Nádory vznikají z buněk – tzv. progenitorových buněk v oblasti Heringových kanálků (místo, kde se z hepatoblastů vyvinuly žlučovody, odkud při významnějším poškození játra regenerují)
- Tzv. **Klatskinův tumor**
    - = **hilový cholangiokarcinom !**
    - Extrahepatální nebo hilový *cholangiokarcinom*
    - Intrahepatálně, v oblasti hilu, ve žlučníku, perihilárně, v distálních vývodních cestách
    - Šíří se **po povrchu žlučových cest !**
    - Kontrakindikace transplantace
    - Pokud nádor žlučových cest roste v místě, kde se pod játry spojuje pravý a levý žlučovod do ductus hepaticus communis
    - Postupně může svým růstem způsobit bolest v pravém podžebří, vznik ikteru, svědění kůže, tmavou moč a světlou stolici
    - Většina potíží souvisí s poruchou odtoku žluči při ucpání nebo utlačení žlučovodů nádorovými hmotami



142. Nenádorová onemocnění žlučníku a extrahepatálních žlučových cest

Cholelitiáza

- = stav, kdy jsou ve žlučníku nebo ve žlučových cestách vytvořeny **kameny** (**konkrementy**)
- Výskyt **se zvyšuje s věkem**
  - Častější incidence u **ženy**
- Příčiny nejsou zcela známé
- **Rizikové faktory** :
  - **Ženské** pohlaví
  - **Vyšší** věk
  - **Rodinná anamnéza**
  - *Obezita*
  - Sedavý způsob života
  - *Diabetes mellitus*

- Rozdělení kamenů (konkrementů) dle dominující složky :
  - **Cholesterolové** (80%)
    - Více než z 50% tvořené cholesterolem
    - Typické u starších obézních žen
    - Mohou žlučník obliterovat
    - Častěji ve žlučníku přítomno více kamenů
  - **Pigmentové** (20%)
    - Obsahují dominující příměs bilirubinu
    - **1. typ** – mnohočetné, velmi tmavé až černé – komplikace *hemolýzy s hyperbilirubinémií* (např. hemolytické anémie, srpkovitá anémie)
    - **2. typ** – světlejší hnědá varianta, na vzniku se podílí *zánět*
  - **Smíšené** (mnoho komponent)

- *Klinický průběh* :
  - Většinou **asymptomatický** průběh (70%)
  - 30% - příznaky související se zánětem žlučníku nebo s vycestováním kamenů mimo žlučník
    - **Bolest v pravém podžebří**
    - Bolest v návaznosti na příjem potravy
    - **Nauzea, zvracení**
    - Intenzivní **kolikovitá bolest** (spasmy stěny při pohybu kamene)

- *Komplikace* :
  - **Dekubitus** – kámen ležící na stěně žlučníku
    - Následuje flegmóna stěny žlučníku s *peritonitidou*
  - **Penetrace/ perforace** do okolních struktur (obvykle s komunikací do střeva)
    - Komplikací může být opět **peritonitida**
  - **Cholangitida** s dalšími komplikacemi (*biliární sepse, abscesy jater*)
  - **Akutní hemoragická nekróza pankreatu** – posun obsahu ve společném vývodu v hlavě pankreatu
  - Asociace s **karcinomem žlučníku** (obvykle u pacientů se zánětem žlučníku a kameny)

Cholecystitida

- = **zánět žlučníku**
- Akutní x chronická x akutní nasedající na chronické změny
- Téměř vždy **v souvislosti s cholelitiázou** (90-95%) !
- Žlučník s akutní cholecystitidou je červený, na serózním povrchu s nálety fibrinu
  - Stěna může být edematózní a prokrvácená
- Chronická cholecystitida
  - Typickým znakem je fibroprodukce ve stěně s různou příměsí zánětu

Akutní cholecystitida

- Patří do skupiny **NPB**
- U 95% případů je v anamnéze cholecystolitiáza (kámen jako rezervoár infekce, překážka odtoku žluči)
- **Rizikové faktory** se shodují s cholelitiázou
- Rizikové faktory – **pravidlo 5 F** :
  - **F**at (obezita)
  - **F**emale (žena)
  - **F**orty (nad 40 let)
  - **F**ertile (plodnost, těhotenství)
  - **F**air (světlovlasý)
  - (**F**amily – rodinná anamnéza)

<u>Kalkulózní akutní cholecystitida</u>
- = vyvolaná **kamenem** (*cholelitiázou*), který se zaklíní v krčku a vyvolá **distenzi** žlučníku
- Roztažení a napnutí stěny vede k útlaku krevních a lymfatických cév
- Zhoršené prokrvení je následováno **ischémií** a **nekrózou** sliznice
- Není jasné, jestli je infekce vyvolávající faktor nebo jestli jde o následek chemické iritace žlučí a kontaminací
- *Rizikové faktory* – ženy, vyšší věk, gravidita, obezita

<u>Akalkulózní akutní cholecystitida</u> (bez kamenů)
- Součást těžkých stavů s multiorgánovým selháním
- Jde o komplikaci závažných onemocnění -> vysoká mortalita

<u>Chronická cholecystitida</u>
- Může se vyvinout jako následek opakovaných atak akutní cholecystitidy
- Častěji se vyvíjí **skrytě** u pacientů

- *Klinický průběh* :
  - **Bolest pod pravým obloukem žeberním** (propaguje se pod pravou lopatkou a do ramene)
  - **Horečka**, třesavka
  - **Nauzea, zvracení**
  - Tachykardie, povrchní dýchání
  - Ikterus
  - *Úlevová poloha* s uvolněním břišní stěny

- *Komplikace* :
  - Kámen se může zaklínit v krčku nebo v ductus cysticus a zablokovat ho, aniž by způsoboval komplikace
    -> žluč nemůže z jater přitékat do žlučníku a ani ze žlučníku odtékat do střeva
    -> nahromaděná žluč se vstřebává – v lumen zůstává hlenovitá tekutina = **hydrops žlučníku**
    -> stěna žlučníku fibrotizuje a ukládá se d ní kalcium = **porcelánový žlučník**
  - Zánět se může zahojit za vzniku **srůstů**
  - Pokud zánět pokračuje, může dojít k *perforaci* stěny – tvorba **pericholestatického abscesu** nebo **píštěle** do GIT
    - Perforace do volné dutiny břišní -> **peritonitida**, **podbráničí absces**
    - Perforace do jater -> **jaterní absces**
  - Po resorpci zánětu zůstává žlučník naplněný obarvenou tekutinou – vzniká tzv. **hydrops**

Cholangitida

<u>Akutní cholangitida</u>
- = akutní bakteriální infekce žlučových cest vznikající v terénu stagnující žluči při **obstrukci** žlučových cest
  - Nejběžnější infekční agens – *E. coli*, klebsiela, enterokokus, enterobakterie, pseudomonády
- Jde o **ascendentní bakteriální infekci** v terénu poruchy žlučové drenáže
- Život ohrožující stav
- Jde o *komplikaci* chorob žlučovodů umožňujících stagnaci žluče a pomnožení bakterií :
  - **Útlak zvenku** (tumory)
  - **Změny ve stěně** (primární sklerózující cholangitida)
  - **Poruchy v lumen** (kameny – cholelitiáza)
    - Nejčastější příčina
- Z extrahepatálních žlučovodů se infekce snadno **ascendentně** šíří do jater -> rozvoj **biliární sepse** s možností vzniku **jaterních abscesů**

- *Klinický průběh* :
  - **Horečka**, třesavka
  - **Ikterus**
  - Nauza, vomitus
  - **Bolest v pravém hypochondriu**
  - Sepse s hypotenzí, šok

    - Typicky tzv. **Charcotova trias** (*febrilie, ikterus, bolest v pravém hypochondriu*)
- *Komplikace* :
    - Vznik **abscesů**
    - **Sepse**, septický šok, MODS

143. Nádory žlučníku

- Jedná se o **karcinomy**
    - Jsou *agresivní*
- Postihují středněvěké i mladší pacienty
- Prognóza **špatná**

Karcinom žlučníku

- Nejčastější nádor žlučového stromu
- Postihuje spíše **ženy**, obvykle ve vyšším věku - **+70 let**
- Vyskytuje se společně s **cholelithiázou** a **cholecystitidou**
- Zcela výjimečně je karcinom žlučníku diagnostikován v časném resekabilním stádiu
- *Nejčastěji* se vyskytuje **ve fundu žlučníku**
    - Může být lokalizovaný ve stěně, která přiléhá k játrům (tzv. lůžko žlučníku), pak snadno prorůstá do jater
    - Pokud lokalizovaný ve stěně směřující do dutiny břišní, může prorůst na serózu, kde se může dál šířit
- Většinou roste **exofyticky**, *pokročilé formy* rostou **infiltrativně** ve stěně žlučníku
- Většina z nich jsou **adenokarcinomy**
    - Vzácné varianty – dlaždicobuněčné karcinomy, adenoskvamózní karcinomy
- *Šíření* :
    - Obvykle se šíří po peritoneu -> **karcinomatózní peritonitida**
    - Prorůstání **do jater**
    - Výjimečně metastazuje **do plic** a **na pleuru**
    - Nejdůležitějším prognostickým faktorem je stádium nádoru

- *Klinický průběh* :
    - Časná stádia jsou **asymptomatická**
    - Pokročilá stádia - symptomatologie cholelitiázy a cholecystitidy (bolest v pravém hypochondriu, nauzea, vomitus, intolerance tučné stravy, úbytek hmotnosti)
    - Nejčastější známkou je **ikterus**
    - Úspěšnou léčbou je jen kompletní odstranění nádoru

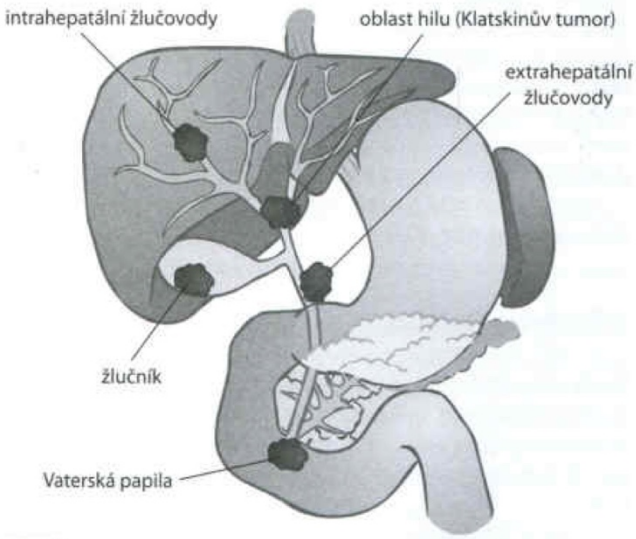
Karcinomy žlučových cest

- = **cholangiokarcinomy**
- Mohou postihovat játra a extrahepatální žlučové cesty
- *Karcinom v oblasti hilu jater* = **Klatskinův tumor**
    - = **hilový cholangiokarcinom**
    - *Nejčastější* extrahepatální lokalizace cholangiokarcinomu
    - Hilový karcinom postihuje žlučovody v oblasti junkce ductus hepaticus dx. et sin.
    - Šíření :
        - Obvykle se šíří podél nich **do jater**
        - V oblasti hilu snadno invaduje **do krevních a hl. lymfatických cév**
        - -> dostává se **do lymfatických uzlin**
        - Během invazivního růstu se dostává **perineurálně** (v hilu velké množství nervových vláken)
    - = *tubulární adenokarcinom*
    - KO : ikterus, bolest
    - Riziková skupina – pacienti s **primární sklerozující cholangitidou (PSC)**
        - Nemocní bez PSC jsou starší (60-70 let)

- *Nádory mezi hilem a Vaterskou papilou* – vzácné

- *Nádory Vaterské papily*
    - = společné vyústění ductus choledochus a pankreatického vývodu
    - Nádory v této lokalizaci vedou k **obstrukci vývodu**
    - Projevují se **ikterem**

- Pokud drobný tumor -> benigní (*ampulom*)
- Pokročilejší tumory –> *karcinomy*
- Prognóza lepší než u karcinomů pankreatu
- = *tubulární adenokarcinom*
- Charakteristické **prorůstání do okolních struktur** (duodenum, hlava pankreatu, extrahepatální část žlučovodu)
- Metastazují především **do spádových lymfatických uzlin a do jater**

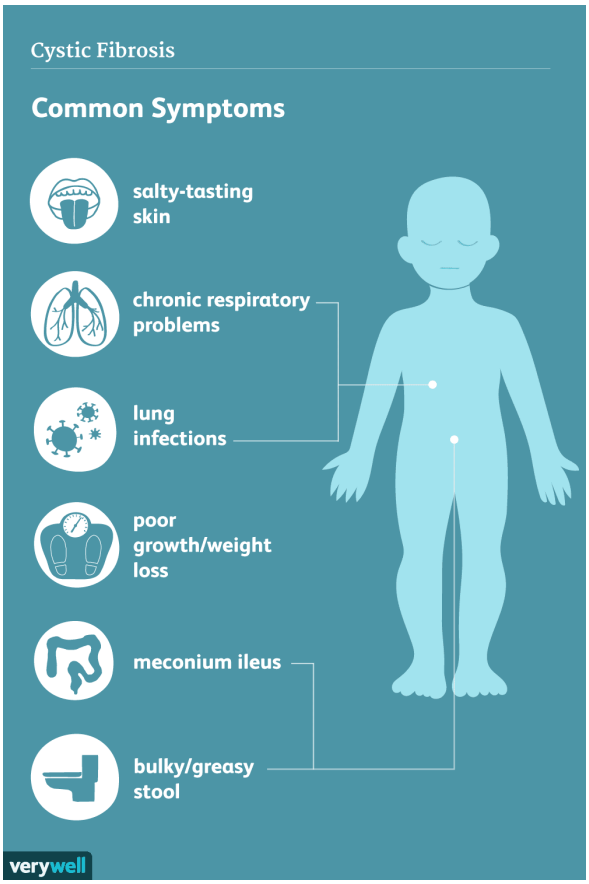


Obr. 30-9. Karcinomy žlučových cest. Výskyt karcinomů žlučových cest se v různých etážích jejich průběhu liší. Nejčastěji jsou karcinomy žlučových cest lokalizované v oblasti hilu jater.
- Karcinom žlučníku – ženy, 1–2 %, incidentální nádory, cholelitiáza.
- Oblast hilu – *Klatskinův tumor* – 75 %, často lokálně pokročilý v době prezentace.
- Intrahepatální karcinom žlučových cest (cholangiolokarcinom) – 10 %, bílé tuhé nádory kvůli stromálnímu vazivu; zvyšující se incidence; polycystóza, paraziti, Lynchův syndrom, HCV.
- Extrahepatální karcinom žlučových cest - PSC, i v mladém věku.
- Nádory Vaterské papily.

144. Cystická fibróza pankreatu

- = ***mukoviscidóza***
- AR dědičné onemocnění, multisystémové
  - Mutace **genu CFTR** – kóduje protein epitelového *chloridového kanálu*
  - Primární defekt : abnormální funkce Cl^- kanálu, regulace činnosti jiných iontových kanálů (např. Na/K) a buněčných procesů podílejících se na transportu ATP, HCO_3^- a na sekreci hlenu
  - U *heterozygotních přenašečů* – vyšší výskyt onemocnění pankreatu a nemocí respiračního traktu
- Vzniká v důsledku poruchy transportu iontů přes membránu epitelových buněk -> produkce **abnormálně viskózních sekretů exokrinních žláz**
- Projevuje se **chronickým** progredujícím **onemocněním dýchacích cest a plic**, **insuficiencí zevní sekrece pankreatu**, **vysokou koncentrací elektrolytů v potu** a **poruchou reprodukce mužů**

- Funkce CFTR je tkáňově specifická
  - ***Potní žlázy*** (zodpovědný za reabsorpci luminálních Cl^- a Na^+) -> ztráta funkce – produkce **hypertonického potu** s vysokým obsahem NaCl
  - ***Dýchací cesty***, ***GIT*** a ***reprodukčním systému*** (aktivní luminální sekrece Cl^-) -> chybění/ snížení sekrece Cl^- do lumina, zvýšená reabsorpce Na^+ + vody -> **zahuštění sekretu** a zvýšení jeho viskozity
- Periciliární tekutina má být hypotonická, u CF je izotonická -> **porucha schopnosti baktericidie** a působení defenzinů
  - -> iniciální *bakteriální kolonizace*
  - Infekce stimuluje buňky k další tvorbě hlenu -> zhoršení obstrukce DC



Postižení pankreatu
- 85-90% pacientů s CF
- *Mírné formy* – **akumulace hlenu** v malých duktech + jejich mírná **dilatace**
- *Těžké postižení* – masivní akumulace vazkého sekretu ve vývodech exokrinního pankreatu, obstrukce a cystická dilatace s následnou atrofií exokrinního pankreatu provázenou progredující fibrotizací
- Výsledkem je **insuficience exokrinního pankreatu** s **chyběním pankreatických enzymů**
    - Těžká **malabsorpce** zejm. tuků (nedostatek lipázy)
        - *Steatorhea* – páchnoucí, mastná stolice
    - Postiženo je vstřebávání vitamínů rozpustných v tucích
        - *Avitaminóza A* – vznik dlaždicové metaplázie epitelu pankreatických vývodů
        - *Hypovitaminóza D* – s CF vázaná metabolická kostní nemoc
- Rozsáhlá fibrotizace vede i k redukci Langerhansových ostrůvků endokrinního pankreatu
    - Následkem je **pokles produkce inzulinu** a rozvoj ***diabetes mellitus*** asociovaného s CF

Postižení GIT
- Tzv. **mekóniový ileus** – viskózní hlenové zátky v tenkém střevu novorozenců mohou být příčinou obstrukce
- **Obstrukce žlučovodů**
    - Může vést k *cholestáze* a k rozvoji *biliární cirhózy*
- **Slinné žlázy**
    - Viskózní **sekret stagnuje** ve vývodech, které cysticky **dilatují** a působí *atrofii* žlázy provázenou *fibrotizací*
    - Epitelová výstelka je často dlaždicově metaplastická
- **Prolaps rekta**

Postižení plic
- Klinicky nejzávažnější
- **Obstrukce** dýchacích cest a jejich **opakované infekce**
- -> těžká **chronická bronchitida**, **bronchiektázie**, recidivující **bronchopneumonie** a **plicní abscesy**
- Nejčastější původci : *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus*
- Oportunní infekce : *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilla*
- Perzistující infekce respiračního traktu s rozvojem **obstrukční plicní choroby (CHOPN)** a **cor pulmonale chronicum** – nejčastější příčina úmrtí pacientů s CF
- Závažné respirační *komplikace* :
    - **Pneumotorax**
    - Hemoptýza
    - **Respirační insuficience**
    - Plicní hypertenze
    - *Cor pulmonale chronicum*

Postižení reprodukčního systému
- **Azoospermie** a **infertilita**
- 95% pacientů s CF, (kteří se dožijí dospělosti)

Postižení potních žláz
- Snížená reabsorpce NaCl z lumina -> zvýšená koncentrace soli v potu (tzv. *slané děti* – ***nemoc slaných dětí***)

Klinický obraz

- KO závisí na věku, ve kterém se objeví první příznaky :
    - *Novorozenci* – typicky mekoniový ileus, protrahovaný ikterus, **neprospívání**, metabolická alkalóza
    - *Kojenci* – **neprospívání** při velké chuti k jídlu, steatorhea, dojem celiakie a intolerance mléka
    - *Větší děti* – **poruchy růstu**, opakované sinusitidy, chybně léčené astma, paličkovité prsty
    - *Dospělý věk* – azoospermie (infertilita), chronický kašel, hemoptýza, bronchiektázie, nosní polypy, hvízdání
    - Další projevy :
        - Dilatační kardiomyopatie
        - Chronické infekce
        - Osteoporóza

145. Záněty pankreatu

Akutní pankreatitida

- = systémová zánětlivá odpověď na samonatrávení (**autodigesci**) pankreatu a peripankreatických tkání vlastním **neadekvátně aktivovaným enzymatickým aparátem**
- *Etiologie* :
  - Biliární, **alkoholická** – nejčastěji
  - Idiopatická

Etiopatogeneze :

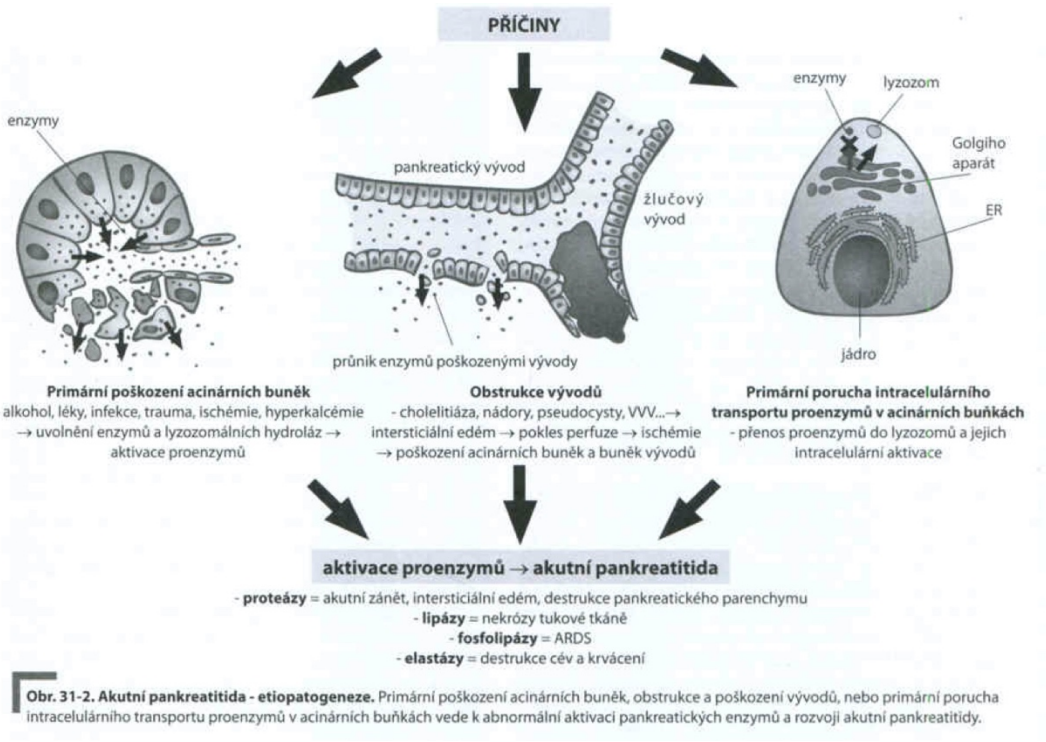
- **Ochranné mechanismy** před samonatrávením :
  - 1) pankreatické enzymy jsou vylučovány ve formě neaktivních **proenzymů/zymogenů** a jsou aktivovány až v duodenu
  - 2) většina proenzymů je aktivovaná **trypsinem**, který je sám aktivován z **trypsinogenu** duodenální enteropeptidázou
  - 3) acinární a duktální epitelie pankreatu secernují **inhibitory proteáz**, které omezují intrapankreatickou aktivitu enzymů

- Sporadické formy – 3 základní spouštěcí mechanismy :
  - **Obstrukce vývodů**
    - Způsobená **litiázou**, nádory, pseudocystami, parazity a vývojovými anomáliemi
    - Zvýšení intraduktálního tlaku -> intersticiální edém -> snížení perfuze a ischémie
    - Aktivace pankreatických enzymů v důsledku biliopankreatického a duodenálního refluxu při obstrukci duktů
  - **Primární poškození acinárních buněk**
    - **Alkoholem** (nejčastěji), léky, infekcí, traumatem, ischémií …
  - Primárné porucha ICT transportu proenzymů v acinárních buňkách (**ICT aktivace lyzozomálními hydrolázami**)

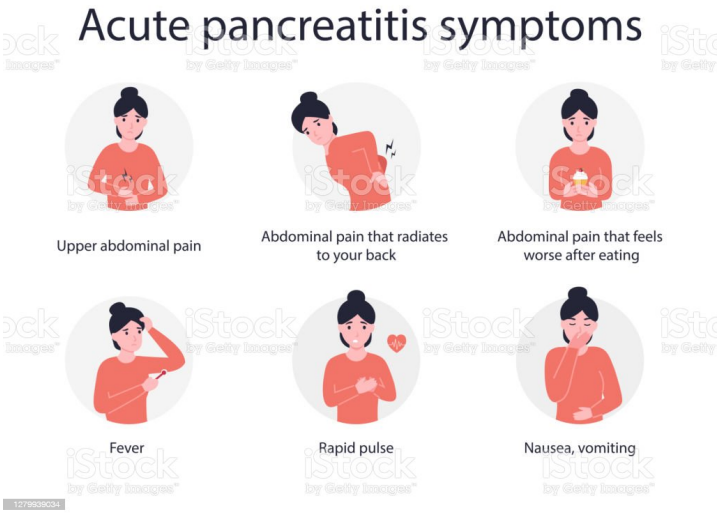
- Klíčovým spouštěčem je **aktivace trypsinogenu**
  - Vede k vyčerpání kapacity antiproteáz a aktivaci elastázy a fosfolipázy
  - Dochází k *poškozování bň. membrán* a *degradací cévní stěny* s následným **krvácením**
  - Aktivní trypsin aktivuje i komplement, kinin-kalikreinový, koagulační a fibrinolytický systém -> rozvoj **DIC** a **šokového stavu**
  - Přímým působením pankreatické lipázy vznikají **nekrózy tukové tkáně**
    - Aktivované pankreatické enzymy jsou *uvolňovány do krevního oběhu* -> nekrózy tukové tkáně nejsou omezeny pouze na pankreas (např. kostní dřeň, podkožní tuk)
  - Aktivované fosfolipázy cirkulující v krvi se interferencí s plicním surfaktantem podílejí na vzniku **ARDS (syndromu respirační tísně)**

Hereditární pankreatitida

- Geneticky heterogenní onemocnění (AR, AD)
- Mutace v genech kódujících pankreatické enzymy či jejich inhibitory
- **Opakované ataky** těžké akutní pankreatitidy (obvykle už od dětství)
- Přechod do *chronické pankreatitidy*



Obr. 31-2. Akutní pankreatitida - etiopatogeneze. Primární poškození acinárních buněk, obstrukce a poškození vývodů, nebo primární porucha intracelulárního transportu proenzymů v acinárních buňkách vede k abnormální aktivaci pankreatických enzymů a rozvoji akutní pankreatitidy.



Morfologické alterace pankreatu :

- Intersticiální **edém**
- **Nekrózy** tukové tkáně
- **Destrukce** pankreatického parenchymu
- Destrukce cév, **krvácení**
- Akutní **zánět**

Formy akutní pankreatitidy

Akutní intersticiální pankreatitida

- *Mírná forma* akutní pankreatitidy
- Mírný zánět, intersticiální edém, fokální nekrózy tukové tkáně pankreatu i peripankreaticky

Akutní nekrotizující pankreatitida

- *Těžší forma*
- Nekrózy tukové tkáně, destrukce exokrinního i endokrinního pankreatu, poškození cévních stěn s krvácením do pankreatické tkáně
- Nekrózy tukové tkáně kolikvují a stávají se hemoragickými
    - Tzv. **Balserovy nekrózy**
    - Žlutobělavá, křídovitá ložiska v pankreatu i peripankreaticky, v omentu, v mezenteriu i extraabdominálně
- V peritoneální dutině – serózní až hemoragický exsudát

Hemoragická pankreatitida

- *Nejtěžší forma*
- Extenzivní nekróza parenchymu provázená rozsáhlým **krvácením**
    - Hemoragie nejsou omezeny na pankreas -> splývají a zasunují se i do okolních tkání
- Nekróze může podlehnout téměř celý pankreas
- Rozsáhlý **hematom** retroperitoneálně

Klinický průběh, komplikace :

- Intenzivní, hluboká a stálá **bolest** v epigastriu a horním mezogastriu
    - Může vyzařovat do zad
- **Anorexie, nauzea, zvracení**
- *Těžší formy* akutní pankreatitidy pod obrazem **NPB**
- Uvolnění enzymů, cytokinů a dalších mediátorů do krevního oběhu -> rozvoj **DIC**, syndromu respirační tísně (**ARDS**) a **šoku**
- Zvýšení hladiny *sérové amylázy* (v prvních 24 hod), pak zvýšená hladina *lipázy* (3-4 dny)
- Může být **glykosurie** (porucha funkce Langerhansových ostrůvků)
- **Hypokalcémie** (precipitace vápenatých mýdel v nerkózách tukové tkáně)
- Resorpcí nekrotické a prokrvácené tkáně pankreatu vznikají **postnekrotické a posthemoragické pseudocysty**
    - Mohou dosahovat velkých rozměrů a projevovat se tlakem na okolní orgány
- U 40-60% dochází k **sekudnární infekci** nekrotických hmot
    - Rozvoj hnisavého zánětu s formací abscesu

Chronická pankreatitida

- **Trvale progredující zánětlivý proces**
- Funkční parenchym je nahrazován vazivovou tkání s rozvojem ireverzibilní **nedostatečnosti exokrinního i endokrinního pankreatu**
    - Predilekčně zanikají acinární buňky, v konečném stádiu destrukce struktur endokrinního parenchym
- *Etiologie* :
    - Vzniká v souvislosti s abúzem alkoholu, kouřením, genetickými vlivy, autoimunitními syndromy (AIP – autoimunitní pankreatitida), anatomickými abnormalitami, obstrukcí vývodného systému, faktory zevního prostředí

ETIOPATOGENEZE. Dle etiologie lze chronické pankreatitidy klasifikovat do 6 skupin:

TIGARO klasifikace chronické pankreatitidy dle etiologických faktorů		
T	**Toxicko-metabolická**	**Alkohol**, nikotin, hyperlipidémie, hyperkalcémie, urémie, léky, toxiny
I	**Idiopatická**	
G	**Genetická**	- hereditární chronická pankreatitida (AD – mutace v genu *PRSS1;* AR – mutace v genu *SPINK1*) - geneticky indukované pankreatitidy (alterace v genech *SPINK1*, *CFTR* představují jeden z rizikových faktorů) - deficit alfa-1antitrypsinu
A	**Autoimunitní**	- ***AIP typ 1*** (součást systémové sklerozující choroby asociované s imunoglobuliny IgG4) - ***AIP typ 2*** (izolované postižení pankreatu; u cca 15 % pacientů bývá ulcerózní kolitida)
R	**Rekurentní**	Rekurentní akutní pankreatitida
O	**Obstrukční**	Obstrukce kamenem nebo nádorem, stenóza Vaterovy papily, pseudocysta utlačující vývod, vývojová anomálie, jizvení po traumatu
	Další příčiny	- Postradiační pankreatitida - Pankreatitida při vrozených anomáliích (např. při pancreas divisum) - Ischemická pankreatitida z vaskulárních příčin

- Dlouhodobý **abúzus alkoholu** je nejčastější příčinou

Patologie :

- Chronická pankreatitida je charakterizovaná **fibrotizací** tkáně, variabilní **dilatací** pankreatických duktů, **atrofií** a vymizením acinů
- Poškození pankreatu je vyvoláno lokální produkcí mediátorů zánětu
- Postižení může být difúzní nebo omezené na určitou část pankreatu
- Běžným nálezem jsou **dilatované dukty** s **kalcifikovaným** obsahem a **pseudocysty**
- Stenóza hlavního pankreatického duktu mívá **postupně se zužující průběh** (na rozdíl od karcinomů – přechod ostrý)

Chronická alkoholická pankreatitida

- Charakterizovaná **dilatací** pankreatických duktů
- Tvorba tzv. **mukoproteinových** (sekrečních) **zátek** a jejich kalcifikace
- Dochází k atrofizaci, ztrátě acinů a fibrotizaci
- Struktury endokrinního pankreatu jsou relativně ušetřeny (až v pokročilém stádiu onemocnění)
- Často se rozvíjí následkem opakovaných akutních pankreatitid pod obrazem recidivující (relabující) pankreatitidy
- Autodigestivní nekrózy a **pseudocysty**

Paraduodenání pankreatitida

- Vzniká v souvislosti s **abúzem alkoholu**
- Zánětlivé, fibrózní a cystické změny predilekčně lokalizovány ve žlábku mezi duodenem a pankreatem a v přilehající pankreatické tkáni
- Predisponující faktor – anatomické abnormality v oblasti malé papily
- Klinické příznaky – v souvislosti se **stenózou duodena**
- Napodobuje karcinom hlavy pankreatu

Hereditární chronická pankreatitida

- **AD dědičná forma**
  - Opakované ataky akutní pankreatitidy – obvykle od dětství s přechodem v chronickou pankreatitidou
  - Vysoké riziko vzniku pankreatického karcinomu
- **AR dědičná forma**
  - Riziko vzniku pankreatického karcinomu je nižší

Autoimunitní pankreatitida (AIP)

- Vzniká v důsledku imunitní dysregulace
- Imituje karcinom pankreatu, dobře reaguje na imunosupresivní terapii
- Nejčastěji je lokalizován **v hlavě pankreatu**
- **TYP 1 AIP** (tzv. *lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida*)
  - Součástí systémové sklerozující choroby asociované s imunoglobuliny IgG4
- **TYP 2 AIP** (tzv. *idiopatická duktocentrická pankreatitida*)
  - Postihuje pankreas obvykle izolovaně
  - Až u 15% současně s ulcerózní kolitidou

Chronická obstrukční pankreatitida

- Při **obstrukci hlavního pankreatického duktu** nejčastěji nádorem, konkrementem, tlakem pseudocysty či v důsledku jizevnaté striktury vývodu po proběhlé akutní pankreatitidě nebo stenóze Vaterské papily

Klinický průběh :

- Variabilní
- Nejčastějším příznakem – **bolest** (stálá, trvající hodiny až dny, klasicky lokalizovaná v okolí pupku s šířením pod oba žeberní oblouky a do zad, dostavuje se záhy po jídle)
- *Hubnutí*
- **Ikterus** (obstrukce intrapankreatické části žlučovodu fibrózami pankreatu)
- *Steatorhea*
- Může být *ascites*
- Pokročilé formy – **nestabilní diabetes**
- Dlouhodobá prognóza není dobrá
- Zvýšené riziko rozvoje **pankreatického karcinomu**
- Autoimunitní pankreatitida často klinicky imituje pankreatický karcinom

146. Nádory pankreatu

Tab. 31-1. Nádory pankreatu v přehledu.

EPITELOVÉ NÁDORY		
Benigní	**Prekurzorové a premalignní léze**	**Maligní**
	Pankreatická intraepitelová neoplázie (PanIN)	Duktální adenokarcinom a jeho varianty
Serózní cystadenom		Serózní cystadenokarcinom
Cystadenom z acinárních buněk		Karcinom z acinárních buněk
	Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN)	IPMN asociovaná s invazivním karcinomem
	Mucinózní cystická neoplázie (MCN)	MCN asociovaná s invazivním karcinomem
		Solidní pseudopapilární nádor
		Pankreatoblastom
		Smíšené nádory (acinární-duktální-neuroendokrinní)
Neuroendokrinní nádory		
Neuroendokrinní tumor (NET G1–3) Neuroendokrinní karcinom (NEC G3, velkobuněčný a malobuněčný typ) Smíšená neuroendokrinní-nonneuroendokrinní neoplázie (MiNEN)		
NEEPITELOVÉ NÁDORY		
Zralý teratom Mezenchymální nádory Lymfomy		
SEKUNDÁRNÍ NÁDORY / METASTÁZY		

Nádory exokrinního pankreatu

- Charakter růstu – **solidní** (95%) či **cystické**
- Nejčastější nádor pankreatu – **duktální adenokarcinom**
  - Jedna z *nejagresivnějších malignit*, velmi nepříznivá prognóza
- *Benigní nádory* pankreatu jsou méně časté

Prekurzorové léze

- Karcinom pankreatu vzniká postupnou progresí z neinvazivních **prekurzorových lézí** = skupina lézí s maligním potenciálem
- Prekurzorové léze :
  - Pankreatická intraepitelová neoplázie **(PanIN)**
  - Intraduktální papilární mucinózní neoplázie **(IPMN)**
  - Mucinózní cystická neoplázie **(MCN)**

- **Pankreatická intraepitelová neoplázie (PanIN)**
  - Nejčastější prekurzor duktálního adenokarcinomu pankreatu
  - Rozlišujeme :
    - *Low grade* léze (PanIN 1 a 2) – většinou neprogredují
    - *High grade* léze (PanIN 3) – vysoké riziko progrese v invazivní karcinom

- Cystické neoplázie typu **intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN)** a **mucinózní cystické neoplázie (MCN)** mohou progredovat v invazivní karcinom
  - Prekurzorové léze invazivního karcinomu makroskopických rozměrů

DUKTÁLNÍ ADENOKARCINOM *pankreatu*

- 85-90% všech *nádorů pankreatu*
- **Vysoce nepříznivá prognóza** (mortalita se téměř rovná incidenci)
  - Absence efektivního screeningu
  - Diagnostika v pozdních stádiích (dlouhý asymptomatický průběh)
  - Možnost radikální resekce, ale i přes to dochází k recidivám u 90% pacientů
- ČR zaujímá celosvětově 1. místo v incidenci
- 4.-5. nejčastější příčina úmrtí na onkologické malignity (v GIT 2. nejčastější po CRC)

- 2/3 jsou lokalizovány **v hlavě pankreatu**
  - Postižení *těla* a *kaudy* je méně časté
  - Karcinomy hlavy pankreatu infiltrují *ductus choledochus* a/nebo *hlavní pankreatický vývod* -> **stenóza** a proximální **dilatace** obou duktálních systémů

- *Šíření* :
  - Nádorový infiltrát se dále šíří do peripankreatických tkání (může infiltrovat stěnu *duodena* a *Vaterskou papilu*)
  - Nádor se propaguje **perineurálně**
    - Dochází k diseminaci po peritoneu -> **karcinóza peritonea**
    - Perineurální šíření je prokazatelné téměř u všech duktálních karcinomů pankreatu
  - *Karcinomy těla a kaudy* pankreatu mohou infiltrovat **slezinu, žaludek** a **levostrannou nadledvinu**
  - Karcinomy metastazují *lymfogenně* do **regionálních lymfatických uzlin**
  - *Hematogenně* metastazují do **jater**, méně často do **plic, kostí a nadledvin**
  - *Duktální karcinom pankreatu* – častá je invaze do krevních a lymfatických cév

- **Rizikové faktory** :
  - **Exogenní**
    - Kouření
    - Alkoholismus (chronická pankreatitida)
    - Strava, obezita
    - Expozice organickým sloučeninám, radiaci
  - **Endogenní**
    - Věk
      - Nejsilnější rizikový faktor
    - Familiární výskyt
    - Hereditární syndromy (*syndrom hereditární pankreatitidy, familiární karcinom prsu a ovaria, familiární atypický mnohočetný melanom*)
    - Chronická pankreatitida (sporadická)
    - Diabetes mellitus

Typický pacient :
- Onemocnění se většinou diagnostikuje kolem **věku 60-80 let**
  - Manifestace v nižším věku – genetické příčiny
  - Riziko rozvoje je vyšší u **kuřáků**
  - **Alkoholismus** – nepřímý rizikový faktor -> způsobuje **chronickou pankreatitidu**
  - Vztah **diabetu mellitu** a karcinomu pankreatu
    - DM je asociován se zvýšeným rizikem karcinomu pankreatu
    - DM může být také následkem (projevem) karcinomu pankreatu – může představovat první klinický projev
    - DM se objevuje náhle, ve vyšším věku a má **atypický průběh** (absence obezity, rychlá progrese, opakující se infekce, hyperglykémie, tendence ke ketoacidóze, kachektizace)

Klinický průběh :
- Časná stádia jsou **asymptomatická**
- **Diabetes mellitus** se rozvíjí u 70% pacientů (může být prvním příznakem)
- Náhle vzniklý nebolestivý **ikterus** (časný iniciální příznak)
  - Karcinom lokalizovaný *v hlavě pankreatu*
- *Karcinomy těla a kaudy* jsou dlouho asymptomatické
- Nevysvětlitelný **váhový úbytek**
- **Břišní dyskomfort**
- **Bolesti** v nadbřišku s propagací do zad
  - Klinická manifestace perineurálního šíření
- Karcinomatóza perionea -> **hemoragické výpotky**

Komplikace :

- Nádorová obstrukce choledochu může být komplikovaná **ascendentní cholangtidiou**
- Rozvoj **akutní pankreatitidy**
- Migrující **tromboflebitidy** a **hluboké žilní trombózy**
- **Portální hypertenze**
  - Při prorůstání nádoru do *v. portae*
- **Jaterní selhání**
  - Při rozsáhlé metastatické nádorové infiltraci jater

CYSTICKÉ NÁDORY *pankreatu*

- Spektrum nádorů různých biologických vlastností
- Téměř výhradně *benigní nádory*
- **Mucinózní nádory**
  - **Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN)**
  - **Mucinózní cystické neoplázie (MCN)**
  - Většinou benigní, časem mohou progredovat do karcinomu = **prekurzorové léze** invazivního karcinomu

Serózní cystické nádory pankreatu

- Multicystické epitelové nádory
- Serózní cystické neoplázie pankreatu – **serózní cystadenomy**
  - Téměř vždy *benigní*
  - Nejčastější je **mikrocystická forma**
    - Častěji u starších *žen* s predilekční lokalizací *v kaudě a těle pankreatu*
  - Méně častá je **makrocystická varianta**
    - Predilekční postižení *mužů* a lokalizací *v hlavě pankreatu*, periampulární
  - Nejčastější pankreatická léze u pacientů se *syndromem von Hippel-Lindau*

Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN)

- *Hlenotvorné nádory* vznikající **v hlavním pankreatickém duktu** nebo v jeho větvích
  - Častý je multicentrický výskyt
- Postižení hlavního pankreatického duktu může být i difúzní
  - Postižený vývod bývá vyplněn **hlenem** a má nepravidelný vlnitý průběh
- Vysoké riziko progrese v **invazivní karcinom** zejména u lézí postihujících hlavní pankreatický vývod
- Vyskytují se nejčastěji u starších *mužů* a jsou lokalizovány *v hlavě pankreatu*

Mucinózní cystické neoplázie (MCN)

- Cystické epitelové neoplázie vyskytující se téměř výhradně u žen
- Bývají lokalizované v kaudě a těle pankreatu

OSTATNÍ NÁDORY *pankreatu*

Nádory z acinárních buněk

- Tvořené *acinárně diferencovanými buňkami* produkujícími pankreatické exokrinní enzymy – nejčastěji **lipázu** a **trypsin**
- Vzácně – cystadenokarcinomy z acinárních buněk a karcinomy smíšené se zastoupením acinárně diferencované komponenty
- Velmi vzácně – benigní cystadenomy
- **Karcinomy z acinárních buněk**
  - U dětí i dospělých
  - Predilekční postižení – *mužské pohlaví*, bez predilekční lokalizace v rámci pankreatu
  - *Agresivní* nádory
  - Metastazují **do regionálních LU, jater a plic**
  - U jedinců mladších 20 let – méně agresivní
  - Multifokální tukové nekrózy (v podpaží, v kostní dřeni či intraabdominální) a polyartralgie

Solidní pseudopapilární nádor pankreatu

- Nádor s nízkým stupněm malignity
- Zejména u *mladších žen* (pod 40 let)
- Nemá v pankreatu predilekční lokalizaci
- Vzácně v retroperitoneu a mezokolon

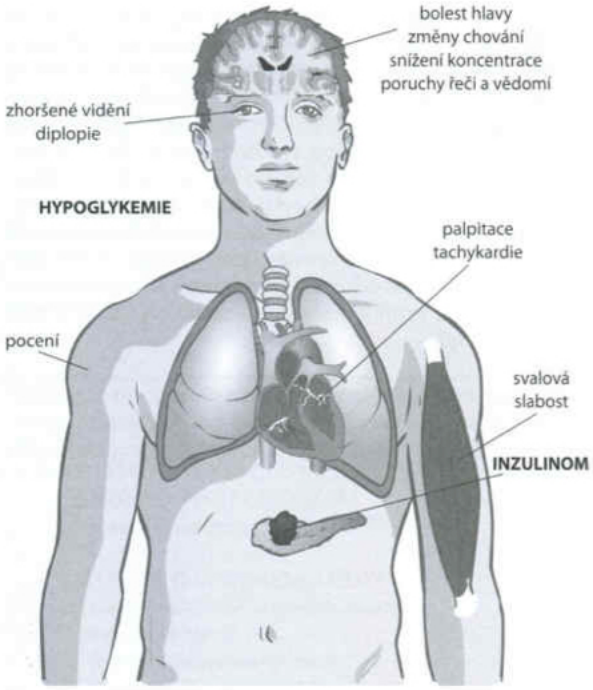
Pankreatoblastom

- Velmi vzácný maligní epitelový nádor pankreatu
- Nejčastěji v dětském věku

Nádory endokrinního pankreatu

- 2% všech pankreatických nádorů
- *U obou pohlaví*, v rozsahu **celého pankreatu** (2/3 *v hlavě pankreatu*) i v **peripankreatických měkkých tkáních**
- Výskyt **v mladším věku** – zejm. u pacientů s genetickou predispozicí (*syndrom mnohotené endokrinní neoplázie-1 = MEN-1, von Hippel-Lindau choroba*)

- *Neuroendokrinní tumory* (**NET grade 1-3**)
- *Nízce diferencované neuroendokrinní karcinomy* (**NEC grade 3**)
- *Smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní neoplázie* (**MiNEN**)
- Přítomnost či absence klinického syndromu podmíněného hormonální hypersekrecí je podkladem klasifikace na **funkční/syndromické a nefunkční/nesyndromické NET**
    - Funkční/syndromické NET jsou podmíněny **hyperesekrecí hormonů** (vlastní pankreatické tkáně – *inzulin, glukagon, somatostatin*, i hormonů secernovaných nádorovými buňkami ektopicky – např. *gastrin, serotonin* atd.)

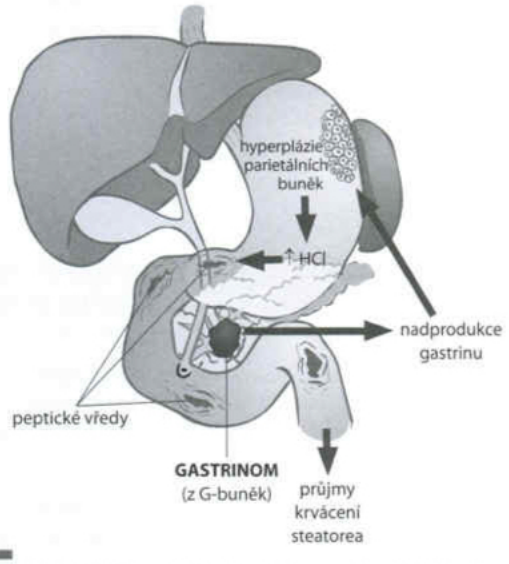


Obr. 31-5. Inzulinom. Inzulin produkovaný beta buňkami inzulinomu je cestou portální vény transportován do jater, kde dochází k jeho částečnému odbourání. Zvýšená hladina inzulinu vede k hypoglykemii, projevující se symptomy dysfunkce centrálního nervového systému a aktivací sympatiku.

Klinické syndromy :

- **Inzulinom** - ***hyperinzulinismus***
    - *Nejčastější* pankreatické neuroendokrinní nádory
    - Mohou být lokalizovány **v rozsahu celého pankreatu**
    - *Benigní* biologické chování
    - KO :
        - Epizody **hypoglykémií** – indukované hladověním a fyzickou námahou
        - Zmatenost, stupor, ztráty vědomí
    - Charakteristická **depozita amyloidu**

- **Gastrinom** – ***Zollinger-Ellisonův syndrom***
    - Nadprodukce **gastrinu** – zapříčiněno nádorem produkujícím gastrin = **gastrinom**
    - Gastronomy mohou být lokalizované v pankreatu, častěji ale v duodenu a peripankreaticky v měkkých tkáních
    - Více než 50% je v době diagnózy lokálně invazivní či již metastaticky diseminovaná
    - Zvýšená sekrece gastrinu je zodpovědná za **hypersekreci kyselých žaludečních šťáv**
        - -> vznik **peptických ulcerací** vícečetně v žaludku, v duodenu či atypicky v proximálním jejunu
    - Pokud postižení jater -> **jaterní selhání** (kratší přežiří)
    - KO : **průjem** – 1. příznak



Obr. 31-6. Gastrinom. Zvýšená produkce gastrinu G buňkami gastrinomu vyvolává hyperplázii parietálních buněk žaludku spolu se zvýšenou produkcí HCl vedoucí ke vzniku peptických vředů v žaludku, duodenu a orální části jejuna.

- **Glukagonom**
    - Zvýšená produkce **glukagonu** nádorovými buňkami
    - Klinicky se projevuje syndromem charakterizovaným mírným *diabetem, anémií* a *migrujícím erytémem*

- **Somatostatinom**
    - Asociován s klinickým syndromem zahrnujícím *DM, cholelitiázu, steatoreu a hypochlorhydrii*

- **VIPom** (tzv. *WDHA syndrom*)
    - Vodnatý průjem, hypokalémie, achlohydrie

- **Karcinoid**
    - Nádory produkující **serotonin** jsou asociované s *atypickým karcinoidovým syndromem*
    - Extrémně vzácné

141. Typy a mechanismy glomerulárního poškození

- **Glomerulonefritida (GN)/ glomerulopatie** = onemocnění glomerulů
- *Příčiny* glomerulárního poškození :
  - *Vaskulární* příčiny (**hypertenze**)
  - *Metabolická* onemocnění (**diabetes mellitus**)
  - *Hereditární* choroby (Alportův syndrom, Fabryho choroba)
  - *Imunitně podmíněná* onemocnění (**proliferativní GN**)
  - *Systémová* onemocnění (infekce, **SLE** atd.)
  - Klonální/ nádorové *choroby plazmatických buněk* (**AL amyloidóza**)

Imunologicky podmíněné procesy

- Patogeneze *většiny* primárních glomerulárních onemocnění
- **Imunitní komplexy** (**imunokomplexy**)
  - Imunokomplexy v glomerulech = **depozita**
  - Depozita atrahují *cirkulující imunitní buňky* (neutrofily a makrofágy)
    - Neutrofily se mohou vázat k depozitům -> uvolnění enzymů granul -> tkáňové poškození
  - Mohou se tvořit v periferní cirkulaci (*cirkulující imunokomplexy*) x mohou vznikat v místě poškození (*in situ imunokomplexy*)
  - **Cirkulující imunokomplexy**
    - Jsou vychytávány v ledvině
    - Antigen – často antigeny virů nebo bakterií
    - Např. **akutní postinfekční GN**
  - ***In situ* imunokomplexy**
    - Antigen je součástí struktur glomerulu
    - Neglomerulární antigen se usadí v glomerulu např. kvůli svému náboji nebo je jeho antigenní determinanta normální složkou glomerulu
    - Např. (typicky) **anti-GBM GN**

- **Autoprotilátky** = imunologické poškození **bez depozit**
  - Protilátky proti cytoplazmě neutrofilů = **ANCA protilátky**
  - Protilátky mohou aktivovat *komplement* -> přímé poškození tkáně
  - Zprostředkují poškození a zánět a destrukci tkáně aktivací a degranulací neutrofilů
    - ANCA vaskulitidy – degradují polynukleárně (polynukleárů), agresivní choroba

Neimunitně podmíněné mechanismy

- Hlavní představitel – **hemodynamické faktory** (hypertenze)
- Dále :
  - Diabetes mellitus
  - Vývojové poruchy GBM (např. Alportův syndrom)
- Tzv. *ablační nefropatie*
  - Úbytek 70% nefronů vede k progresi renálního selhání
  - Musí být zachováno 25-30% nefronů
  - Nastupují ***kompenzatorní změny***
    - Glomeruly vyvinou kompenzatorní *hypertrofii* a jeví známky přetížení
    - Podocyty nejsou schopné zvládnout následnou hyperfiltraci kompenzatorní hypertrofií -> *odlupují se* -> odhalení GBM -> *sklerotizace* -> kompenzatorní *hypertrofie* kapilár
    - Výsledkem je progrese poškození a sklerotizace glomerulů
    - Následuje rozvoj **renální hypertenze**

Z přednášky :

- Cytoskelet podocytů drží dohromady výběžky podocytů
- Problém – dilatace kapilární kličky -> podocyty se nejsou schopné dělit -> **kumulativní ztráty** podocytů
- Dojde ke zkolabování vyběžků podocytů, zhroucení cytoskeletu -> podocyt **se uvolňuje** z vazby -> do moči (pomocí filtračního tlaku) -> dojde k **odkrytí GBM** -> **poškození endotelu** (ochranná funkce podocytů je ztracena) -> **sklerotizace**
  - Přibývá hyperfiltrace s další sklerotizací – nelze zastavit (*kumulace*)
  - Lze ovlivnit pouze pomocí ovlivnění *hypertenze* !
- Ukládání čehokoliv do GBM znamená změnu struktury a změnu funkce GBM
  - Projeví se proteinurií

- *Tubulointersticiální fibróza*
    - K poškození tubulointersticia vede mnoho faktorů :
        - Ischémie
        - Zánět
        - GN
        - Proteinurie

- Poškození ledvin jakékoliv etiologie, pokud přesáhne kompenzatorní možnosti tkáně, bude dále **progredovat**
- Především **hypertenze** jakékoliv etiologie významně akceleruje progresi renálního onemocnění

Základní typy poškození glomerulů :

1) **Proliferace = zánětlivé poškození**
    - Aktivace komplementu -> zánět
    - Zánět v ledvině = proliferace glomerulu
    - Onemocnění s **depozity subendoteliálně** (hematurie, proteinurie, hypertenze, pokles GFR)

2) **Nezánětlivé poškození**
    - **Poškození filtrační bariéry** (proteinurie, NS = nefrotický syndrom, normální renální funkce)
    - **Remodelace BM** (DM, amyloidóza)
        - Ukládání depozit do GBM
    - **Podocytopatie**
    - **Depozita subendoteliálně**
    - Klinika : proteinurie

3) **Nekrózy, srpky a GN se srpky**
    - Glomeruly při akutním poškození jsou často hypercelulární – buď *intrakapilárně* nebo *extrakapilárně*
        - *Extrakapilární* proliferace je tvořena tzv. **srpky** = buněčné elementy v normálně prázdném močovém prostoru
    - Srpek je nejprve epitelový (léčitelné) -> pak fibroepitelový (až jizva)
    - **Ruptury GBM, srpky** (rychlý pokles funkce, hematurie)
    - Typicky **ANCA vaskulitidy**, **anti-GBM** (extrémně raritní)
    - Jiné GN
        - Důvod k ruptuře GBM (mikrotrombóza, při ruptuře mikroaneuryzatu atd.)

4) **Sklerotizace** (jizvení)
    - Ireverzibilní
    - Jizva po předchozím poškození
    - Příčina v glomerulech nebo cévách
    - Klinicky – proteinurie, pokles funkce

Poškození glomerulů v klinice :

- KO: hematurie (HU), proteinurie (PU), akutní selhání, chronická renální insuficience
- Diagnostický přístup :
    - **Klinický** – syndromy – např. NS (nefrotický syndrom)
    - **Morfologický** (MGN, SLE, HCV, autoimunní)

148. Glomerulopatie projevující se proteinurií nebo nefrotickým syndromem

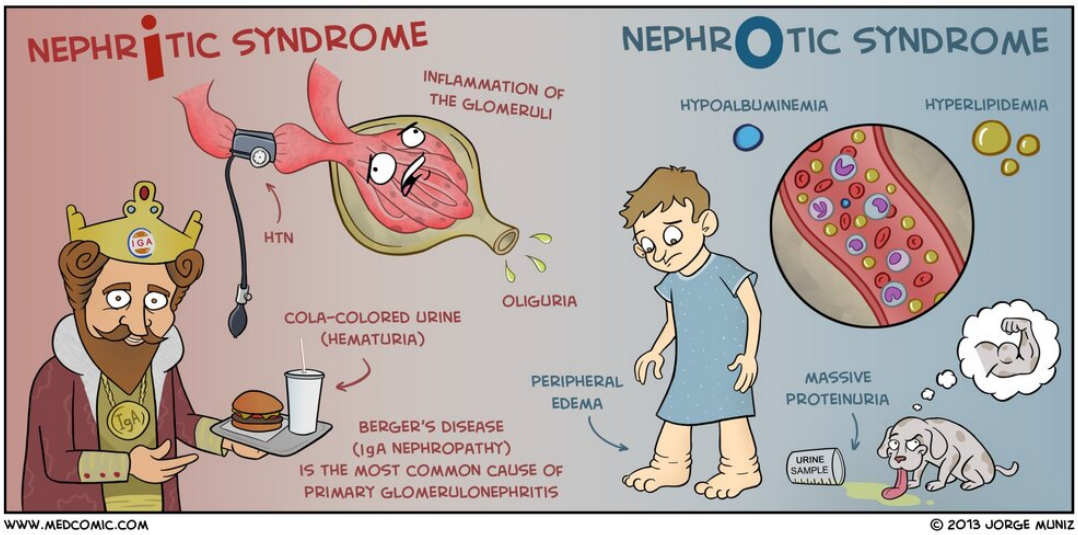
Nefrotický syndrom

- = **NS**
- = stav charakterizovaný *souborem příznaků*, které vzniknou jako důsledek těžké **proteinurie**
- *Rozdílné* příčiny, *stejné* klinické příznaky a laboratorní nálezy !!
- Syndrom charakterizuje :
    - Masivní **proteinurie** (více než 3,5 g/den u dospělých)
    - **Hypoalbuminémie/hypoproteinémie**



        - Při těžké proteinurii se ztrácejí zvl. IgG -> *snížená obranyschopnost* proti infekcím
    - Generalizované **edémy**
        - Přes noc často v obličeji, v oblasti očních víček, na zádech
        - Přes den v oblasti DK
    - **Hyperlipidémie, lipidurie**
        - Dlouhodobě – riziko pro akceleraci aterosklerózy

- Riziko život ohrožujících tromboembolických komplikací při **hyperkoagulačním stavu**
    - Rozvoj :
        - *Ztráta* proteinů koagulační kaskády *močí* (antitrombin III, plasminogen, protein C a S)
        - Hypoalbuminémie -> zvýšená syntéza albuminu a *fibrinogenu* v játrech
        - *Zvýšená viskozita krve* při snaze odstranit vodu a regulovat edémy



Choroby projevující se proteinurií nebo nefrotickým syndromem

- Jsou časté a jejich kategorie se liší podle věku
- Nejčastější *příčina* **nefrotického syndromu** :
    - U **dětí** – *nemoc minimálních změn*
    - U **dospělých** – *diabetická nefropatie*, nemoci doprovázející *klonální onemocnění plazmocytů*, *membranózní GN* a *fokálně segmentální glomerulosklerózu*

Tab. 32-1. Nejčastější GN projevující se proteinurií nebo nefrotickým syndromem.

Dětský věk	Dospělý věk
Nemoc minimálních změn	Diabetická glomerulosklerózа
Fokálně-segmentální glomerulosklerózа (FSGS)	Různé typy amyloidóz a další onemocnění doprovázející klonální onemocnění plazmocytů
Ostatní glomerulární onemocnění (např. GN s dysregulací komplementu, SLE)	Membranózní GN
	Fokálně segmentální glomerulosklerózа (FSGS)
	Nemoc minimálních změn (v souvislosti s užíváním léků)
	SLE
	GN s dysregulací komplementu

GN – glomerulopatie/glomerulonefritida, SLE – systémový lupus erythematodes

NEMOC MINIMÁLNÍCH ZMĚN

- = **MCD** (*minimal change disease*), **MCNS** (*minimal change nephrotic syndrom*)
- *Nejčastější* příčina nefrotického syndromu **u dětí** (ve věku **2-6 let**)
    - Častěji jsou postiženi **chlapci**
    - V dětství jsou jiná onemocnění s manifestací nefrotického syndromu vzácná (indikuje se léčba steroidy bez biopsie x u dospělých)
- **U dospělých** často doprovází užívání *nesteroidních protizánětlivých léků* + pacienti s *lymfoproliferativními chorobami*

- Klinický obraz :
    - **Proteinurie** (rychle vzniklá, významná)
    - **Nefrotický syndrom**
    - **Normální renální funkce**
        - Neprogreduje do selhání ledvin
        - Glomeruly vypadají normálně – neobsahují žádná depozita
    - Může představovat jednu ataku nebo může být relabující s několika atakami a remisemi

- *Etiopatogeneze* :
    - U dětí nejčastěji **náhle vzniklé** onemocnění (obvykle po banální **infekci**)
        - Proteinurie dobře reaguje na léčbu steroidy
    - Tzv. *podocytopatie* (zhroucení cytoskeletu podocytů)

FOKÁLNĚ SEGMENTÁLNÍ GLOMERULOSKLERÓZA

- = **FSGS**
- U dětských pacientu s nefrotickým syndromem, kteří **nereagovali na léčbu steroidy** a progredovali do **renálního selhání**
- 15% případů nefrotického syndromu u dětí, 20% u dospělých
- Postihuje jen některé glomeruly (**fokální**) a jen jejich úseky (**segmentální**)
- Onemocnění **podocytů**
    - Nejvíce postižené podocyty se odloupnou a odhalený úsek GBM je místem, kde se začne sklerotizace vytvářet
- Postižení glomerulů doprovází **intersticiální fibróza** a **tubulární atrofie**
    - Morfologie je součástí všech onemocněních vedoucích k významné redukci nefronů (ageneze ledviny, nízká porodní váha s nevyvinutými ledvinami atd.)
- Nepostižené glomeruly nejeví známky patologických změn (vypadají stejně jako u MCNS)

Etiopatogeneze :

- **Neznámá** příčina (neznámý toxický faktor způsobující podocytopatii)
- **Hereditární** příčiny (mutace proteinů filtrační štěrbiny – nefrin, podocin atd.)
- Všechna **pokročilá onemocnění** ledvin
    - Segmentální sklerotizace je mechanismem, kterým ledvina reaguje na přetížení, pokud dojde k překročení kompenzatorních mechanismů

Klinický průběh :

- Část pacientů vyvine FSGS v průběhu **infekcí** (HIV) nebo při užívání **drog**

MEMBRANÓZNÍ GLOMERULONEFRITIDA

- = **MGN**, (*membranózní nefropatie* = **MN**)
- Běžná příčina nefrotického syndromu u **dospělých** (20-40%), u dětí se vyskytuje vzácně
    - Častěji se vyskytuje u **mužů**
- Klíčový antigen – **receptor pro fosfolipázu A2 (PLA_2R)**
    - Lokalizovaný v membráně podocytů
    - Autoantigen je součástí membrán podocytů
- Poškozeny jsou všechny glomeruly a depozita se vytvářejí na periferii – tj. podél kapilárních kliček v subepiteliální oblasti v celém glomerulu (**difúzně globálně**)
    - Difúzní ztluštění glomerulární kapilární stěny způsobené depozicí imunokomplexů do subepitelového prostoru (mezi podocyty a BM)
- **Autoimunitní** onemocnění (70-80%)
    - = idiopatická *primární* forma MGN
- 20-30% *sekundární* forma – **infekce** (HBV, HCV), **nádorová** onemocnění (karcinom plic, prostaty, hematologické malignity), **systémová autoimunitní onemocnění**, léky
    - U mladých pacientů je třeba vyloučit SLE (zejm. žen), dále infekce nebo sarkoidózu
    - Pacient PLA_2R pozitivní – může mít také nádor (musí být vyloučeno zejména u starších pacientů)
- Průběh onemocnění je variabilní
    - 30% - spontánní remise a vyléčení
    - 30% - dlouhodobá proteinurie
    - 30% - renální selhání

- *Klinický obraz* :
    - Nevýrazné projevy
    - Náhlý vznik otoků DK
    - **Proteinurie** + erytrocyturie
    - **Nefrotický syndrom**
    - Arteriální hypertenze
    - **Porucha renální funkce**

AMYLOIDÓZA LEDVIN

- Heterogenní skupina onemocnění různé etiologie
    - Jsou charakterizovaná **extracelulárním ukládáním** patologické **fibrilární** formy **proteinu** (beta-skládaný list)
- *Systémové (generalizované) amyloidózy* :

  1) **AL amyloidóza**
    - Prekurzorem je produkt plazmatických buněk při **klonálním onemocnění plazmatických buněk** (tj. monoklonální gamapatie, plazmocytární myelom)
    - *Nejčastěji* se vyskytující systémová amyloidóza

  2) **AA amyloidóza**
    - Prekurzorem je **SAA** (sérový amyloid A)

- Při **chronických zánětlivých onemocněních** (např. revmatoidní artritida, IBD)

3) **Hereditární amyloidóza**
- Prekurzorem amyloidu je geneticky vázaná porucha bílkoviny (transthyretin, fibrinogen)
- Hereditární poruchy s nadprodukcí prozánětlivých cytokinů, stavy udržující zánětlivý stav s nadprodukcí SAA (hereditární AA amyloidózy)

- Určení typu amyloidózy je důležité pro volbu správné léčby !
- Postižení ledvin v průběhu amyloidózy je časté
  - Depozita v mezangiu glomerulů, subendoteliálně v přilehlých úsecích GBM, plosně v intersticiu

141. Diabetická nefropatie

- = postižení ledvin v rámci **diabetes mellitus (DM)**
- Onemocnění ledvin v průběhu DM vyvine až 40% pacientů
- Diabetická nefropatie je *nejběžnější* příčinou chronického onemocnění ledvin
  - Je také *nejběžnější* onemocnění ledvin
  - Může být komplikovaná jinými onemocněními (např. jakákoliv forma GN)
- Výsledkem *diabetické glomerulosklerózy* je **terminální selhání ledvin**
  - Většina pacientů zemře dříve na KVS onemocnění nebo na infekční komplikace
- Na počátku se rozvíjí *hyperfiltrace* -> rozvoj **albuminurie** a **proteinurie** -> *pokles GF* a nakonec terminální **renální selhání**

- Rozvoj diabetické nefropatie :
  - Zahrnuje strukturální změny ve všech kompartmentech ledvinné tkáně
  - **Diabetická glomeruloskleróza**
    - První změny – ztluštění GBM a tubulárních bazálních membrán – výsledkem ukládání koncových produktů abnormální glykosylace
    - Změna struktury vede ke změně funkce -> porucha filtrační bariéry s **albuminurií** a posléze s **proteinurií**
    - DM je *nejběžnější* příčinou **nefrotického syndromu** u dospělých **!**
    - Zmnožení mezangiální matrix je nejprve difúzní (*difúzní interkapilární glomerulosklerózа*), později s tvorbou nodulárních formací (tzv. *nodulární interkapilární glomerulosklerózа Kimmelstiel-Wilsonova*)
    - Obě formy jsou běžně přítomné -> vedou k **zániku glomerulů**

  - **Cévní změny**
    - Typické jsou insudativní léze hilových arteriol (*hyalinní arterioskleróza*) se **stenózami** jejich lumin (*ischémie glomerulů a intersticia*)
    - DM vede k **akceleraci aterosklerózy** (stenózy arterií)
    - Značná část diabetiků je obézních -> hypertrofie glomerulů s hyperfiltrací, poškozením podocytů, indukcí prozánětlivého prostředí a další akcelerací aterosklerózy

  - Zánětlivé komplikace **(pyelonefritidy)**

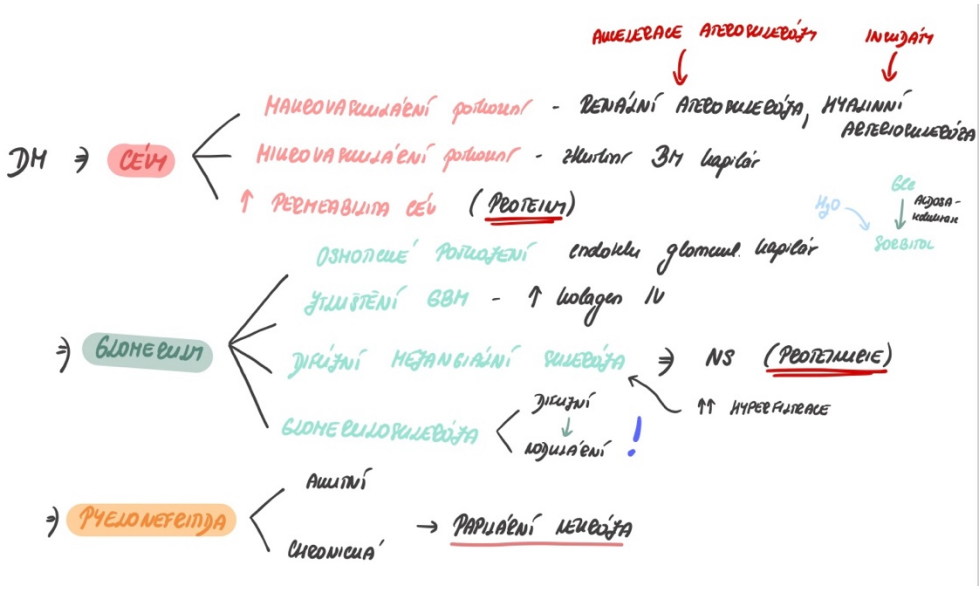
Postižení ledvin u diabetes mellitus

Makroangiopatie
- Postižení velkých tepen (*a. renalis* a její větve až po *aa. arcuatae*) – **ateroskleróza**

Mikroangiopatie
- = **diabetická nefropatie** – postižení arteriol a kapilár glomerula (**diabetická glomeruloskleróza**)

Tubulointersticiální postižení
- **Zánětlivé**
  - Pyelonefritida
  - Hnisavá nekróza papil
- **Dystrofické**
  - Střádání glykogenu v buňkách proximálního tubulu

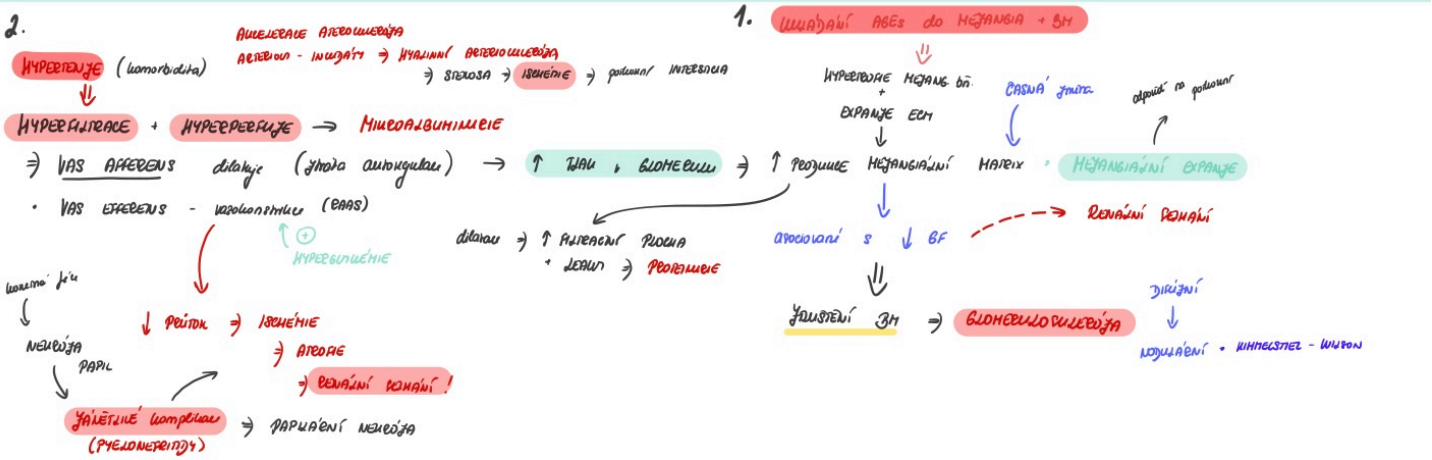
- Funkční důsledky :
  - **Renální hypertenze** – nadprodukce reninu při snížené perfuzi ledvin
  - **Proteinurie** až rozvoj *nefrotického syndromu* s *renálním selháním*



HYPERGLYKÉMIE → nutným glykace PROTEINŮ DM a MEZANGIA

ČASOVÁ POSLOUPNOST (Honjola):

1. EXPANZE ECM • DIABETICKÁ GLOMERULOSKLEROSA
2. ZTLUŠTĚNÍ BM
3. VASKULÁRNÍ ZMĚNY - ischémie
   - pomocné glomerulů → PROTEINURIE → komplikace PN NEFROSKLEROSA
4. POŠKOZENÍ INTERSTICIA
5. NEKRÓZY PAPIL
6. INFEKCE



150.

Glomerulopatie projevující se hematurií a akutním nefritickým syndromem

Nefriticky syndrom

- = postižení při **akutní glomerulonefritidě** s různým stupněm **renálního selhání**
- Výsledkem akumulace zánětu v mezangiu a v kapilárních kličkách
- Léze způsobené nefritickým syndromem mají společné znaky :
    - Proliferace buněk v rámci glomerulu provázené leukocytárním infiltrátem
    - Reakce vznikající v důsledku zánětu destruuje stěny kapilár, erytrocyty unikají do moči
    - Dochází k **poklesu GFR** -> *oligurie, retence tekutin*, *azotemie*
- Může se vyskytnout ***primárně*** (např. postinfekční GN) nebo ***sekundárně*** (SLE)
- Syndrom charakterizuje :
    - **Hematurie** (makroskopická)
    - **Proteinurie**
    - **Oligurie** (nestačí k vyloučení dostatečného množství zplodin)
        - Vede k *azotemii* (= zvýšená hladina močoviny, nitrátů, kreatininu v krvi - v důsledku poklesu GFR) a *minerálové dysbalanci*
    - **Hypertenze**

- Průběh je velmi variabilní
    - *Akutní* -> mírná reverzibilní renální insuficience (např. při akutní postinfekční GN)
    - Může *rychle progredovat* do renálního selhání
    - *Chronický* -> pomalá progrese renálního selhání

Glomerulopatie projevující se izolovanou nebo převažující hematurií

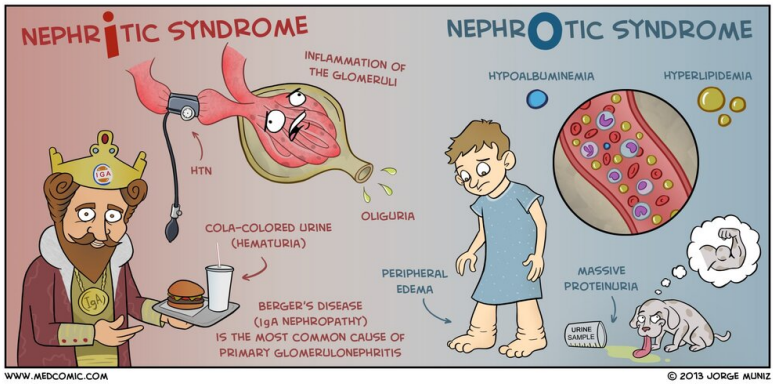
- Izolovanou nebo dominující hematurií se projevuje celá řada chorob
- U pacientů ve vyšším věku by měly být vždy vyloučeny **nádory** ledvin a močových cest !

<u>IgA nefropatie</u>

- = *Bergerova choroba*
- **IgA GN** je *nejčastější* příčinou terminálního renálního selhání
- Poškození je **sekundární** v průběhu onemocnění/ dysregulace, která probíhá **mimo ledviny**
    - **Autoimunitní** proces
- Protilátky mohou být třídy IgA nebo IgG – ovlivňuje velikost imunokomplexů (IgA-IgA, IgA-IgG) a jejich možnost odbourávání v játrech
    - Imunokomplexy **IgA-IgG** jsou posléze „vychytávány“ a deponovány v mezangiu díky své velikosti a náboji, kde vyvolávají proliferaci mezangiálních buněk a **zánět**
- *Morfologie* :
    - Proliferace mezangia různého stupně a depozita IgA v mezangiu
    - V glomerulech dochází ke sklerotizaci
    - Klinicky – proteinurie
    - Jizvení glomerulů doprovází fibróza intersticia
- Nejde primárně o nemoc ledvin
- *Klinický průběh* :
    - Variabilní
    - Typicky – **asymptomatická mikroskopická hematurie**/ epizody **makroskopické hematurie**
        - Obvykle v návaznosti na běžnou respirační infekci
- Pacienti jsou **jakéhokoliv věku** (nejčastěji starší děti a mladí dospělí)

<u>Alportův syndrom</u> (*syndrom tenkých bazálních membrán*)

- Hluchota současně s progredující nefropatií vedla u mužů několika generací k urémii
- Mutace **genu pro kolagen IV**
    - Typický pro struktury BM
    - BM si uchová složení z doby embryonálního vývoje -> náchylná k proteolýze



- AD i AR dědičné onemocnění
- Klinické příznaky se vyvíjejí postupně
  - Většinou se projeví **ve středním věku**
  - Hlavní příznak – **mikroskopická hematurie**
  - **Proteinurie**
  - Progrese do **renálního selhání**
  - **Poruchy sluchu** (vždy *oboustranné*) a **oční abnormality** (kolagen IV je součástí struktur vnitřního ucha a oka)
- Terapie – hemodialýza, transplantace
- **Syndrom tenkých GBM**
  - Ženy přenašečky *X vázaného* Alportova syndromu
  - Mírný klinický průběh (tzv. *benigní familiární hematurie*)

Glomerulopatie projevující se akutním nefritickým syndromem

- **Proliferační glomerulonefritidy (GN)**
- Expanze mezangia a zmenšení prostoru lumin kapilárních kliček trsů = tzv. *mezangiální typ*
- Endokapilární proliferace může být doprovázená tvorbou tzv. *srpků*

Akutní difúzní endokapilární proliferativní glomerulonefritida

- **Post-streptokoková** glomerulonefritida
- **Imunokomplexová** GN
- Příčinou je bakteriální infekce mimo ledviny – po **streptokokové respirační** nebo **kožní infekci**
- ***Difúzní*** = jsou postiženy všechny glomeruly
- ***Endokapilární proliferace*** = zánětlivé změny v kapilárách glomerulů
- Vyskytuje se především **u dětí** (nejběžnější GN u dětí)
  - V posledních letech se vyskytuje více dospělých pacientů – hl. **starých lidí**
  - Rizikové faktory : *diabetes, alkohol, věk*
  - Většina dospělých má stafylokokovou infekci
  - U dospělých se projevuje **dekompenzací srdečního selhávání** (zadržení vody ledvinami a přetížení oběhu)
- Onemocnění začíná mírnou infekcí -> po 5-14 dnech se objeví hematurie a proteinurie
- Klinický obraz :
  - **Asymptomatický** průběh
  - Mikroskopická **hematurie** až plně vyvinutý akutní **nefritický syndrom** s hematurií, proteinurií, hypertenzí a otoky
  - Až akutní **renální selhání**

Membranoproliferativní glomerulonefritidy

- Nesourodá skupina onemocnění
- Nemoci s abnormalitami komplementu
- *Klasifikace* :
  - *Imunokomplexové GN*
  - *C3 nefropatie* (C3 GN, nemoc denzních depozit – DDD)

- **Imunokomplexové GN**
  - Jsou detekovány *imunoglobuliny* (většinou IgG a současně C3)
  - Většinu pacientů tvoří **mladí dospělí**

- **C3 glomerulonefritida**
  - Onemocnění s dysregulací alternativní a terminální cesty komplementu
  - Většina abnormalit je *získaných* a tvoří je *protilátky* (především proti C3 a C5 konvertáze, faktoru H nebo B)
  - Někteří pacienti mají protilátky proti několika komponentám současně
  - Protilátky zvyšují poločas rozpadu normálně krátkodobě aktivních komponent komplementu a tím udržují zánětlivou reakci
  - *Klinické projevy* :
    - Variabilní
    - **Asymptomatická** hematurie a proteinurie
    - Akutní **selhání ledvin**
    - Většina pacientů má v séru **sníženou hladinu C3**

- **Nemoc denzních depozit** (DDD)
  - *Vzácné* onemocnění
  - Depozita C3 dominantně lokalizovaná v GBM
  - Vznikají protilátky proti C3bBb (u 80%)
  - V mnoha znacích se DDD překrývá s C3 GN

151. Rychle progredující glomerulonefritidy a onemocnění ledvin v rámci systémových chorob

Rychle progredujici glomerulonefritidy

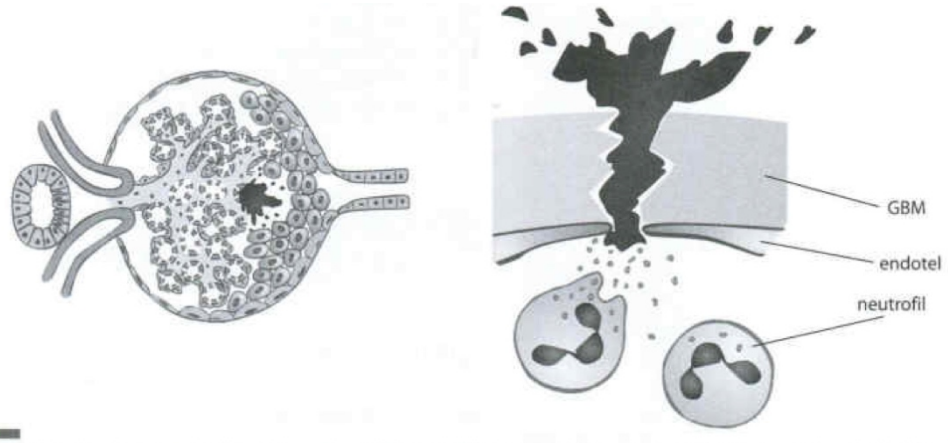
- = **RPGN**
- = klinicko-patologický syndrom charakterizovaný klinickými známkami GN (**hematurie, proteinurie**) s rychlým **poklesem renálních funkcí**
- Morfologická charakteristika :
  - *Epitelové* nebo *fibroepitelové* **srpky** ve většině glomerulů
  - Typickým znakem je **destrukce (ruptura) GBM**
  - Ruptura GBM vede ke úniku obsahu kapilár do močového prostoru + tvorba tzv. **srpku**
    - Srpky jsou nejprve *epitelové* (léčitelné), později se v srpku vytvářejí vazivová vlákna – *fibroepitelový srpek*, a ještě později se srpek změní ve *fibrózní* – tj. ve *vazivovou jizvu* (neléčitelná ireverzibilní změna)
  - Srpek utlačuje glomerulus a glomerulus nemůže filtrovat -> **akutní selhání ledvin**

- Nejčastěji zastoupené :
  - **GN v rámci systémových vaskulitid**
    - ANCA pozitivní GN jsou nejčastější RPGN u dospělých (ve věku nad 60 let – 75% případů akutního selhání ledvin)
  - **Anti-GBM glomerulonefritida**
  - Jakákoliv **GN** – např. IgA GN, postinfekční GN, IgA vaskulitida, GN při SLE atd.

<u>GN v rámci systémových vaskulitid</u> (ANCA-pozitivní GN)

- Skupina onemocnění (systémových vaskulitid) s podobnou morfologií a podobným klinickým obrazem
- Typická je nekrotizující GN se srpky, event. se sklerotizací, v IF bez depozit

- **Granulomatóza s polyangitidou** (**GPA**)
  - Obvykle s *c-ANCA protilátkami*
  - Velmi **agresivní** onemocnění se značným destruktivním potenciálem
  - Nositele ohrožuje <u>nevratným selháním ledvin</u> (nekrózy a srpky se změní na neléčitelné jizvy)
  - Pokud jsou postiženy další orgány, ohrožuje pacienty na životě (vysoká mortalita)
  - *Klinický průběh* :
    - **Nespecifický průběh** (teploty, artralgie, myalgie, únava, hubnutí)
    - Kožní projevy
    - Více než 90% - **postižení HCD** (sinusitidy, purulentní rinitidy, otitis media)
    - Plicní symptomy
    - Abnormální močový nález
  - Většinou se projevuje **akutním renálním selháním**
  - Většina pacientů je **mezi 60-75 lety** se širokým věkovým rozpětím
    - I u mladších pacientů < 25 let
    - I u starších pacientů > 75 let



Obr. 32-9. Rychle progredující glomerulonefritida (RPGN). Srpky doprovázejí ruptury GBM. Ruptury mohou být z nejrůznějších důvodů (prasknutí mikroaneuryzmatu, nekróza za mikrotrombem atd.), nejčastější jsou u ANCA pozitivních vaskulitid, kde degranulace neutrofilů rozpustí struktury GBM. Fibrin se pokouší „zalepit" otvor a reakcí na takové poškození je vznik srpku, což jsou buněčné elementy v močovém prostoru kolem ruptury. Pokud jsou srpky objemné, zcela utlačí glomeruly a znemožní filtraci.

    - Typickým rysem *ANCA-pozitivních vaskulitid* je **fibrinoidní nekróza** stěny arteriol a kapilár
    - Kapilaritida v ledvinách představuje **nekrotizující glomerulonefritidu**
        - Postižení rychle narůstá
        - Postupně nekrotizuje celý trs kapilár, vč. Bowmanova pouzdra
        - Reakcí na ruptury GBM jsou srpky

- **Mikroskopická polyangiitida**
    - Obvykle s *p-ANCA protilátkami*
    - Různorodé orgánové poškození
    - Klinický průběh méně akutní

- **Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou** (*syndrom Churga a Straussové*)
    - Postihuje ledviny vzácně

Anti-GBM glomerulonefritida

- **Autoimunitní** onemocnění charakterizované přítomností protilátek proti tzv. **Goodpastureovu antigenu** (komponenta bazálních membrán – nekolagenní domény kolagenu IV)
- Některé faktory z prostředí (kouření) umožní disociaci a **odkrytí epitopů**
    - Jsou poté rozpoznány jako antigenní determinanty, proti kterým se vytvářejí protilátky
- Navázání anti-GBM protilátek vede k aktivaci komplementu a systému proteáz -> **ruptury GBM**
- *Raritní* onemocnění
- *Morfologie* :
    - Typická intenzivní difúzní globální lineární pozitivita IgG a C3
    - V typických případech je stejné stádium nekrotizující GN se srpky ve většině glomerulů
    - Součást projevů onemocnění je postižení ledvin a plic (**Goodpastureův syndrom**)

Onemocnění ledvin v rámci systémových chorob

Lupusová nefritida

- Systémový **lupus erytematodes (SLE)** je multisystémové autoimunitní onemocnění
- Postihuje především **ženy v produktivním věku**
- V průběhu SLE jsou pravidelně postiženy *ledviny* (více než 80% pacientů)
    - Projevy renálního postižení jsou variabilní
- Onemocnění se člení do **6 tříd** (dle závažnosti postižení, prognózou, léčbou)
    - Klíčem k zařazení do třídy je identifikace depozit v imunofluorescenci
    - *1. třída* – minimální počet depozit (imunokomplexů) v mezangiu, bez zánětu
    - *2. třída* – aktivnější onemocnění (s depozity v mezangiu a s mírnou mezangiální proliferací), mírné postižení
    - *3. třída* a *4. třída* – aktivní závažné onemocnění ledvin s velkým množstvím depozit/imunokomplexů (hl. subendoteliálně)
        - Snadno aktivují komplement a vedou k zánětlivé morfologii
        - Významný pokles renální funkce
    - *5. třída* – depozita z vnější strany GBM (subepiteliálně) – odpovídá morfologii membranózní GN
        - Depozita neaktivují komplement
        - Nezánětlivé onemocnění
        - KO – proteinurie, nefrotický syndrom
    - *6. třída* – neaktivní pokročilé onemocnění se sklerotickými glomeruly

152. Cévní onemocnění ledvin

- Postižení cév ledvin v rámci vaskulárních chorob je běžné
- Především – **hypertenze**, **ateroskleróza**, **vaskulitidy**

Postižení ledvin při arteriální hypertenzi

- Onemocnění ledvin je jednou z běžných příčin arteriální hypertenze (sekundární)
- Současně arteriální hypertenze akceleruje progresi chronických onemocnění ledvin

Hypertenzní nefroskleróza

- Arteriální hypertenze způsobuje v ledvinách změny cév všech kalibrů

- **Benigní** (lépe kompenzovaná !) **hypertenze** -> hypertenzní angiopatie/ hypertenzní nefroskleróza
- Maligní hypertenze je akcelerovaný proces s nekrózami stěn arteriol -> „postižení ledvin při maligní hypertenzi“
- **Systémové hypertenze**
    - Pokud jsou pomalé (kompenzovaná hypertenze) -> mírné poškození struktur, neohrožuje bezprostředně na životě
    - Hlavní morfologickou charakteristikou je poškození arteriol
        - Arterioly nemají souvislou elastiku -> průnik plazmatických bílkovin do stěny = **insudáty** (***hyalinní arterioskleróza***)
        - Insudáty vedou k *ischemizaci* glomerulu -> zánik celého glomerulu
    - Pomalé chronické onemocnění – se zánikem glomerulu je vždy spojena ischémie tubulů a rozvoj fibrózy intersticia = ***hypertenzní nefroskleróza***

- **Maligní hypertenze**
    - Pacient je ohrožen na životě – krvácení do mozku, akutní renální selhání, retinopatie s krvácením, infarkt myokardu
    - Velmi vysoký tlak poškodí endotel ve větším rozsahu
    - V malých cévách tvorba **trombů** spolu s rychlým a razantním průnikem plazmatických proteinů do cévní stěny -> **fibrinoidní nekróza** stěny arteriol
    - Pokud je uzávěr na vstupu (*vas afferens*) -> ischemický kolaps glomerulu
    - Uzávěr *vas efferens* -> hemoragická nekróza glomerulu
    - Svalové arterie mají souvislou elastiku a tak zde maligní hypertenze nezpůsobí fibrinoidní nekrózu, ale rozsáhlý *edém intimy* s poškozením endotelu = tzv. ***mukoidní prosáknutí intimy***
    - Pokud ataku maligní hypertenze pacient přežije, v arteriolách se postupnou fibrotizací vyvine tzv. ***hyperplastická arterioskleróza***
        - V arteriích splaskne edém -> tzv. ***fibroelastóza intimy***
- *Makroskopie* :
    - *Benigní* kompenzovanou *hypertenzi* charakterizují tzv. **vaskulární jizvy**
        - Drobně zrnitý hrbolatý povrch
    - Při náhle vzniklé *maligní hypertenzi* je ledvina zduřelá, na povrchu s červenými tečkami nebo ploškami (odpovídají krvácení do glomerulů nebo infarktům)

Renovaskulární hypertenze
- Důsledek **stenózy renální arterie**, která je ve většině případů způsobená *aterosklerózou*
- Snížený přítok krve do ledviny -> zvýšená produkce reninu -> aktivace RAAS -> angiotenzin 11
- Ledvina postižena chronickou ischémií postupně **atrofuje** (zánik glomerulů, atrofie tubulů, fibrotizace intersticia)
- Druhostranná ledvina je ohrožena vzniklou hypertenzí
- Řešením je odstranění stenózy

Infarkt ledviny
- Běžná komplikace **embolie** nebo **trombózy** v renálním řečišti
- Absence kolaterál v renálním řečišti -> akutní a úplný cévní uzávěr vede k rozvoji **ischemické nekrózy** v zásobované oblasti
- Zdrojem embolie bývá nejčastěji **trombóza v levostranných srdečních oddílech** (trombóza ouška, nástěnná trombóza v síni či komoře, vegetace na mitrální/ aortální chlopni), **trombóza aneuryzmatu** aorty, trombóza komplikující **aterosklerotický plát** v aortě či renální arterii
- *Makroskopie* :
    - *Čerstvé* infarkty jsou tmavě červené
    - *Plně vyvinuté* infarkty jsou jílově žluté kuželovitého tvaru – špičkou směřují do hloubky tkáně
    - Infarkt se hojí jizvou – tzv. **vaskulární jizva**

Trombotická mikroangiopatie
- Skupina onemocnění zahrnující různé typy *hemolyticko-uremického syndromu* a *trombotickou trombocytopenickou purpuru*
- **Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)**
    - **Autoimunitní** onemocnění s protilátkami proti *metaloproteáze*
        - Za normálních okolností štěpí multimery vWF
    - Při poškození endotelu dojde k aktivaci a tvorbě multimerů von Willebrandova faktoru (vWF)
    - Multimery vytvoří v luminech malých cév síť, do které se zachytávají destičky – formují trombus
    - Postihuje převážně **mladé ženy**

- **Hemolyticko-uremický syndrom (HUS)**
  1) *Epidemická forma* HUS
    - Vázaná na **infekci**
    - Obvyklým příznakem je průjem – *diarrhoea-associated HUS*
    - Nejčastější infekcí jsou kmeny ***E. Coli*** produkující tzv. **verotoxin**
    - Pokud střevní obsah kontaminuje tepelně nedostatečně upravenou potravu, po požití toxin adheruje ke střevní sliznici -> do krevního oběhu -> naváže se na receptory endotelu malých cév -> indukuje apoptózu a zánětlivé změny
    - Na poškozeném endotelu se vytvářejí **mikrotromby**
    - Cévy s nejvyšším počtem receptorů jsou v **ledvinách**

- Typicky u **dětí**

2) *Při poruše regulace komplementu*
- Uplatňují se protilátky proti různým komponentám komplementu – především **faktoru H** (faktor H je nedůležitějším regulátorem alternativní cesty komplementu)
- Část pacientů vyvine *trombotickou mikroangiopatii* v souvislosti s užíváním určitých léků

- *Morfologie* :
  - Mikrotromby v arteriolách a někdy též v glomerulech
  - Pokud je postižena *vas afferens*, dojde k **ischemickému kolapsu** glomerulu
  - Pokud je postižena *vas efferens* -> **hemoragická nekróza**
  - V intersticiu jsou známky tubulárního ischemického poškození

Chronická glomerulonefritida (*end stage kidney*)
- *Chronická GN* = označuje **terminální fázi** různých glomerulárních onemocnění
- Téměř každé onemocnění glomerulů představuje chronické onemocnění, které může **progredovat do terminálního selhání** (*výjimky* – nemoc minimálních změn, akutní postinfekční GN u dětských pacientů – hojí se bez následků)
- *Morfologie* :
  - Většina *glomerulů* je **zaniklých** a ve zbývajících jsou **sklerotizace**
  - Postižení *intersticia* s **atrofií** kanálků (ischémie) a **fibrózou** intersticia se zánětlivou celulizací
  - Pravidlem jsou významné vaskulární změny, které odpovídají změnám při hypertenzi

153. Onemocnění tubulů a intersticia

- = **tubulointersticiální nemoci**
- Spadá sem :
  - *Šoková ledvina*
  - *Geneticky* vázaná onemocnění
  - *Infekce* (pyelonefritidy, polyomavirové infekce, tuberkulóza atd.)
  - Postižení při *obstrukci* (např. hyperplázie prostaty, válce při myelomu)
  - *Imunitní choroby* (Sjögrenův syndrom, IgG4 choroba, sarkoidóza)
  - *Metabolická onemocnění* (nefrokalcinóza, urátová nefropatie)
  - *Toxické poškození* (těžké kovy – olovo, rostlinné toxiny – tzv. balkánská nefropatie)

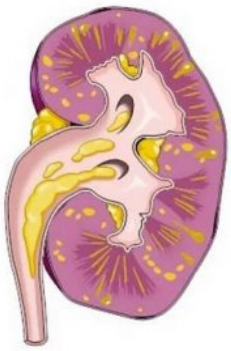
Akutní tubulární poškození/ nekróza

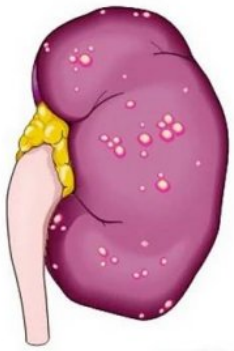
- Velmi běžné onemocnění
- Doprovází všechny stavy, které vedou k *abdominální ischémii* – tj. všechny **šokové stavy**
  - Centralizace oběhu -> ve splanchniku (ledviny) dochází k *hypoxii*
- *Makroskopie* :
  - Ledviny jsou **světlé**
  - V oblasti kůry oteklé (uniká tekutina do intersticia), někdy je překrvená dřeň

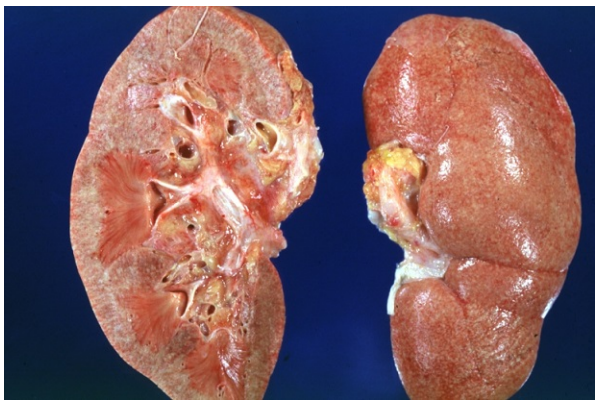
Etiopatogeneze :
- Epitel *proximálních tubulů* je metabolicky velmi aktivní a má vysoké nároky na energii a zásobování kyslíkem
- Pokud dojde k omezení zásobování -> buňky nejsou schopné resorbovat a transportovat z ultrafiltrátu všechny složky do peritubulárních kapilár
  - Dojde ke zvýšení **salinity ultrafiltrátu**
- Morfologicky se projeví nejprve **oploštěním epitelu** a následně jeho uvolněním z vazby (apoptóza, nekróza) a odplavením do lumen tubulů
  - V luminech je ultrafiltrát s vysokou salinitou a buněčný detritus
- **Tamm-Horsfallův protein** v *distálních částech* nefronů je intraluminální tekutina, která obaluje epitel a brání ascendentní infekci
  - Když se setká Tamm-Horsfallův protein s ultrafiltrátem, změní ho vysoká salinita tekutiny v **gel** a spolu s buněčným detritem se vytvoří **válce** (*intrarenální obstrukce*)
- Glomeruly dále filtrují, ale moč neodtéká
  - Stoupá tlak v kanálcích, až zpětně dosáhne do močového prostoru a zastaví filtraci v glomerulech
  - -> takto dochází k **akutnímu selhání ledvin**
- Tento mechanismus se uplatňuje u více příčin, pro které je společné poškození epitelu proximálních tubulů (poškození *lehkými řetězci imunoglobulinů* nebo rozpadovými produkty lyzovaných erytrocytů, při precipitaci myoglobinu z rozpadlých svalových vláken atd.)

Klinický průběh :

- Cca u 1-5% hospitalizovaných, stoupá až k 50% u pacientů po závažných chirurgických operacích
- Stav cév určuje funkční rezervu ledvinné tkáně
- V mírných případech dojde k *poklesu renální filtrace*, v plně vyvinutých stavech je manifestací *akutní renální selhání*
- 3 stádia :
  1) **Iniciální stádium** – doba, kdy dojde ke snížení prokrvení ledvin (chirurgický výkon, šok)
  2) **Oligurické stádium** – snížení tvorby moči
     - Důsledek : *retence soli a vody*, vzestup dusíku močoviny, *hyperkalémie* a metabolická *acidóza*
  3) **Polyurické stádium**
     - Doprovází regeneraci epitelu tubulů
     - Regenerující epitel není plně funkční
     - Množství nekoncentrované moči přesahuje 3 l/den
     - *-> ztráty sodíku, draslíku a vody*





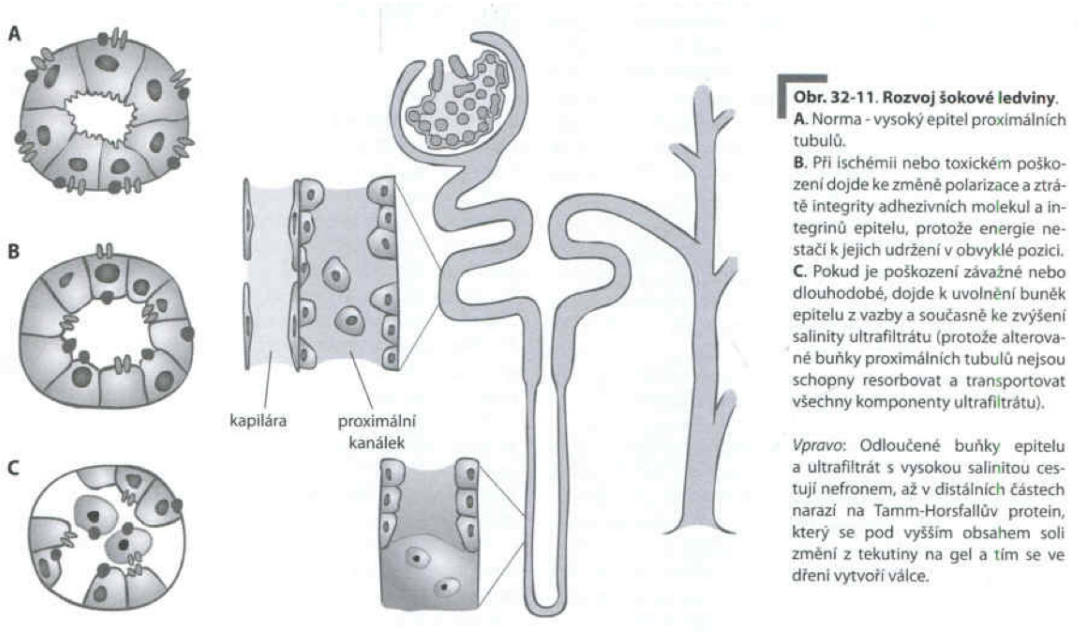


Tubulointersticialni nefritidy

- = **TIN**
- = různorodá skupina onemocnění, pro které je společná zánětlivá reakce v intersticiu a poškození tubulárního epitelu
- *Etiologie* :
  - **Infekce**
    - Bakteriální – akutní pylonefritida, TBC
    - Virové – polyomaviry, hantaviry
  - **Toxické** reakce na léky (antibiotika)
  - **Metabolické** změny (onemocnění s tvorbou krystalů)

Akutní pyelonefritida

- = *hnisavý* zánět ledvin
- Více než 80% případů – **ascendentní infekce**
  - Jako komplikace *zánětu močových cest*
- Vznik pyelonefritidy ***hematogenní cestou*** je raritní
  - Jako komplikace infekční *endokarditidy*
- Nejběžnější infekční agens – *E. Coli*, enterobakterie (*Proteus, Klebsiella*), dále enterokoky, stafylokoky a pseudomonáda
- *Typický pacient* :



Obr. 32-11. Rozvoj šokové ledviny.
A. Norma - vysoký epitel proximálních tubulů.
B. Při ischémii nebo toxickém poškození dojde ke změně polarizace a ztrátě integrity adhezivních molekul a integrinů epitelu, protože energie nestačí k jejich udržení v obvyklé pozici.
C. Pokud je poškození závažné nebo dlouhodobé, dojde k uvolnění buněk epitelu z vazby a současně ke zvýšení salinity ultrafiltrátu (protože alterované buňky proximálních tubulů nejsou schopny resorbovat a transportovat všechny komponenty ultrafiltrátu).

Vpravo: Odloučené buňky epitelu a ultrafiltrát s vysokou salinitou cestují nefronem, až v distálních částech narazí na Tamm-Horsfallův protein, který se pod vyšším obsahem soli změní z tekutiny na gel a tím se ve dřeni vytvoří válce.

    - Vyskytuje se **ve všech věkových kategoriích**
        - Kojenci – vývojové vady (častěji u chlapců, od předškolního věku převažují spíše dívky/ ženy)
        - Ve vyšším dospělém věku přibývá postižení mužů v souvislosti s hyperplázií prostaty
    - K onemocnění jsou **náchylnější** pacienti s obstrukcí močových cest, pacienti po zákroku na močových cestách (např. katetrizace), těhotné ženy, diabetici nebo pacienti s vezikoureterálním refluxem
- Postižena může být jedna nebo obě ledviny
- Morfologická charakteristika – *hnisavý zánět*
    - Dochází k tvorbě **abscesů**
- *Makroskopie* :
    - Různě velká ložiska nažloutlé/ nazelenalé barvy
    - Tkáň je rozpadlá s vytékajícím hnisem
- *Klinický průběh* :
    - **Bolest** v kostovertebrálním úhlu
    - Vysoké **horečky**
    - S odpovídající léčbou má benigní průběh
- *Komplikace* :
    - **Pyonefros** = hromadění hnisu v rozšířených močových cestách při obstrukci
    - Pokud je hnisání rozsáhlé a provalí se do okolí -> **perirenální absces**
    - Ve dřeni ledviny může dojít k sekvestraci papil = **hnisavá nekróza papil**
    - S potlačením infekce se abscesy mohou resorbovat za vzniku **pozánětlivých pseudoxantomů** = tzv. *xantogranulomatózní pyelonefritida*
        - Připomíná světlobuněčný karcinom ledviny
    - **Sepse**

Chronická pyelonefritida
- Vzniká v důsledku protrahované či opakované *akutní pyelonefritidy*
- *Predispozice* : **obstrukce** močového traktu, **vezikoureterální reflux** (tzv. *refluxní nefropatie*)
- Pacient trpí opakovanými atakami akutní pyelonefritidy, po kterých zůstávají jizvy
- S redukcí tkáně ledvin se zvyšuje riziko vzniku **hypertenze** a **chronického renálního selhání**
- Charakteristická je lymfoplazmocytární zánětlivá celulizace v intersticiu s atrofií tubulů, které jsou vyplněny **válci**
    - Tzv. ***tyreoidizace*** – válce připomínají koloid ve štítné žláze

Toxické a léky indukované TIN
- Většinu představují **toxické afekce** (cca 70%) – převážně **léky** (ATB, nesteroidní antiflogistika, sulfonamidy, diuretika, 5-amino-salicyláty – léčba IBD)
- Dále onemocnění s **dysregulací imunitního systému** (*Sjögrenův syndrom, sarkoidóza, IgG4 choroba*)
- Infekce (viry, leptospirové infekce, streptokoky)
- Projevuje se edémem intersticia a různě smíšenou zánětlivou celulizací (často s příměsí eozinofilů)
- U akutních stavů jsou glomeruly normální
- Vynechání léku a podpůrná terapie vede k úpravě renálních funkcí

- **Analgetická nefropatie**
    - U pacientů, kteří užívali velké množství analgetik (zejm. acetaminofen (**paracetamol**) a fenacetinu (denacetinová nefropatie))
    - *Morfologie* – analgetická mikroangiopatie (hyalinóza stěn drobných cév) a nekrózami papil
        - Může dojít ke kalcifikaci nebo k sekvestraci nekrotických papil, které se pak chovají jako močový kámen a mohou způsobit obstrukci a vést k hydronefróze
    - *Komplikace* :
        - Vyšší výskyt **uroteliálního karcinomu** vývodných močových cest

- **Nefropatie indukovaná „léčivými" čaji** a **Balkánská nefropatie**
    - Sdílí totožnou morfologii i etiologii
    - Morfologie – difúzní fibróza intersticia a onemocnění progreduje k renálnímu selhání
    - -> belgické mladé zdravé ženy, které absolvovaly zeštíhlující kúru – pití léčivých čajů
        - Vyvinuly progresivní intersticiální fibrózu ledvin -> renální selhání
        - Zvýšeně se vyskytl karcinom močových cest
    - Příčinou byla toxická příměs v čajích (alkaloidy)

Urátová nefropatie
- U pacientů s *hyperurikémií*
- 3 typy renálního poškození :

  1) **Akutní urátová nefropatie**
    - Precipitace krystalů kyseliny močové v tubulech a sběracích kanálcích
    - Vede k **obstrukci** nefronů a k rozvoji ***akutního renálního selhání***
    - V riziku jsou pacienti s hematologickým nádorovým onemocněním léčení chemoterapií (náhlý rozpad velkého množství buněk)

        - Roste hladina kyseliny močové
        - Tzv. *tumor lysis syndrom*
- 2) **Chronická urátová nefropatie**
    - Součást projevů klasické **dny**
    - Urátové krystaly se ukládají v intersticiu dřeně a vytvářejí tofy
    - Pomalu progreduje do ***chronického renálního selhání***
- 3) **Nefrolitiáza**
    - Asi u 30% pacientů s hyperurikémií

<u>Postižení ledviny při mnohotném myelomu</u>

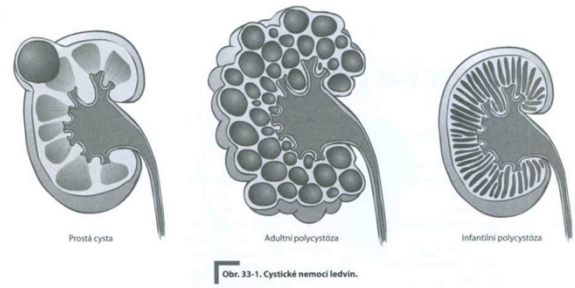
- Klonální onemocnění plazmatických buněk často poškozují ledviny
- Tato onemocnění produkují monoklonální imunoglobuliny nebo lehké řetězce, které mohou způsobovat onemocnění **glomerulů** (*glomerulopatické řetězce*) nebo **tubulů** (*tubulopatické řetězce*)
- Onemocnění *glomerulů* – **AL amyloidóza**, GN které mají monoklonální depozita
- Onemocnění *tubulů* – choroby, kdy jsou lehké řetězce v kapkách nebo krystalech v tubulárním epitelu (**proximální tubulopatie**)
- Stav, kdy se imunoglobuliny nebo lehké řetězce vysráží v místě produkce Tamm-Horsfallova proteinu
    - = **myelomová ledvina**
    - Válce v obou ledvinách vedou k intrarenální obstrukci a akutnímu selhání ledvin

154. Malformace urogenitálního systému

Malformace ledvin

<u>Cystické nemoci ledvin</u>

- Nejčastější vrozená vada ledvin je **adultní polycystóza** (*autozomálně dominantní polycystická nemoc ledvin*)
    - Abnormality v tzv. polycystinových genech (gen PKD 1)
    - *V dětství* **asymptomatické** onemocnění, první klinické projevy okolo **30. roku života**
        - Plné rozvinutí choroby ve 40 letech
    - **Bilaterální** postižení
    - Ledviny jsou **zvětšené** (přes 1 kg a více, norma – 150 g)
    - Parenchym je **cysticky** přestavěn
        - Obdobný ložiskový proces v **játrech**
    - *Komplikace* :
        - **Ztráta funkce** ledvin
        - **Mechanický útlak** retroperitoneálních struktur
        - Krvácení
        - **Infekce**
        - Riziko vzniku **renálních nádorů** (nepotvrzeno)

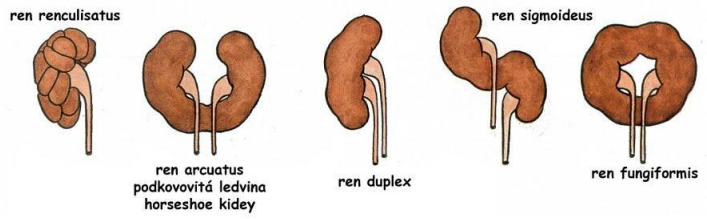


Obr. 33-1. Cystické nemoci ledvin.

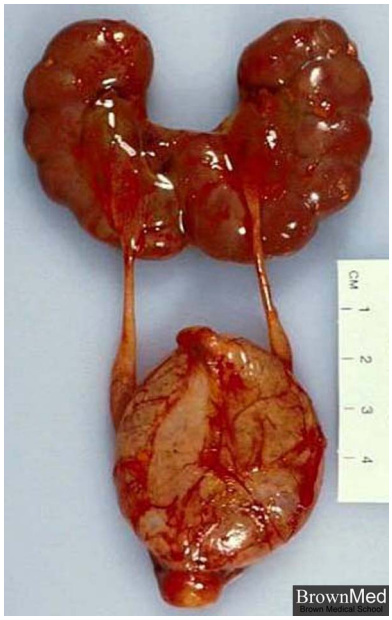
- Vzácnější vrozená polycystóza ledvin – **infantilní polycystóza** (*autozomálně recesivní polycystická nemoc ledvin*)
    - Abnormality v genu pro fibrocystin
    - **Bilaterální** postižení
    - Ledviny jsou menší (100-200 g) x *adultní polycystóze*
    - Oproti fyziologické novorozenecké ledvině jsou výrazně **zvětšené** (novorozenecká ledvina – 30g)
    - Cysty v parenchymu jsou výrazně menší
    - Mohou postihovat i **játra** (funkce jater je zachována)
        - *Komplikace* – jaterní fibróza, portální hypertenze
    - Klinické příznaky se rozvíjejí už **prenatálně**
    - *Komplikace* :
        - **Renální insuficience**
        - **Jaterní fibróza**, **portální hypertenze**

<u>Renální dysplázie</u>

- = **cystická dysplázie ledvin**
- Nejde o nádor ani prekancerózu !
- Vývojová abnormalita
    - Příčinou je poškození vývoje metanephros (budoucí renální parenchym)
- Jednostranná nebo oboustranná



- Obvykle postihuje **celou ledvinu**
  - Masu tvoří **cysty**, které jsou obklopené nezralou mezenchymální tkání, popř. chrupavkou
  - Změněný parenchym je **nefunkční**
- Patří k nejčastějším příčinám *hmatné masy* v abdominální oblasti u dětí (spolu s neuroblastomem a Wilmsovým tumorem)



<u>Abnormality uložení a tvaru ledviny</u>

Renální ektopie

- = stav, kdy je ledvina **uložena mimo *fossa renalis***
- Ledviny většinou fungují normálně
- *Klinické příznaky* :
  - Žádné poruchy
  - Útlak ureteru a vznik **obstrukce** -> následně vznik *hydronefrózy*
- Tzv. **bludná ledvina (ren migrans)**
  - = pokles ledviny v retroperitoneu při náhlém váhovém úbytku
- Rozdílem je <u>pozice renální tepny</u>
  - Pokud je dlouhá a správně odstupuje z aorty -> *ren migrans*
  - Pokud je krátká a odstupuje aberantně -> *renální ektopie*

<u>Renální fúze</u>

- = spojení obou ledvin parenchymovým přemostěním či splynutí obou ledvin
- Nejčastěji podoba tzv. **podkovovité ledviny (ren arcuatus)**
  - Oba orgány jsou spojeny v pólu – obvykle *dolní pól* ledviny
  - Častěji u **mužů**
  - 30% - **přidružené abnormality** genitourinárního traktu, CNS, srdce, kosterní soustavy
  - Bývají **náchylné ke vzniku infekcí** (tubointestinální nefritidy)
  - Vznik obstrukčních příznaků

<u>Hypoplázie a ageneze ledviny</u>

- **Hypoplazie** = stav, kdy je ledvina zmenšena zhruba o 50% a více oproti normálnímu objemu
  - Dysplastické změny nejsou přítomné
  - Ledvina je vyvinuta normálně
- **Ageneze** = situace, kdy ledvina a příslušný močovod nejsou vyvinuty vůbec

Malformace močového měchýře

Ageneze močového měchýře

- Velmi vzácná
- Častěji u **děvčat**
- Často spojena se *sirenomélií* (splynutí dolních končetin v jeden pahýl)

Exstrofie močového měchýře

- Vzácná rozštěpová vada
- Častější u **chlapců**
- Anomálie bývá **spojena s dalšími poruchami** (epispadie, malformace střeva, páteře)
- *Makroskopie* :
  - Močový měchýř je **otevřen na tělní povrch** a sliznice přechází do kůže
- *Komplikace* :
  - Riziko **infekcí, traumat**
- Bez chirurgického řešení pacienti umírají do 20. roku života

Perzistence urachu

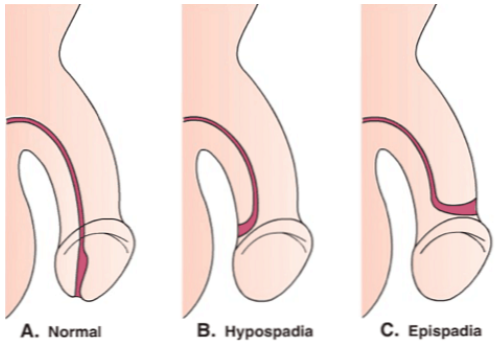
- **Kompletně otevřený urachus**
  - *Vzácná* léze
  - Moč vytéká z pupeční jizvy nebo z odstřiženého pupečníku
  - Nejčastěji se vyskytuje u **mužů**
  - Nemá žádné přidružené abnormality
- **Inkompletně otevřený urachus** = tzv. *umbiliko-urachální sinus, veziko-urachální sinus* = **divertikl**
  - Riziko opakovaných infekcí, vzniku močových kamenů či rozvoje nádorů (adenokarcinomy)

Vezikoureterální reflux

- *Kongenitální* x *získaný*
- *Bilaterální* x *unilaterální*
- **Vrozený (primární) reflux**
  - Špatný vývoj **vezikoureterálního spojení** (obvykle tzv. polygenní typ dědičnosti)
- **Získaný (sekundární) reflux**
  - Následek jiných malformací (např. poruchy splynutí ledvin)
  - U dospělých bývá způsoben litiázou, jizvením, nádorovým bujením, zánětem atd.
- Výsledkem je tzv. **obstruktivní nefropatie**
  - Destruktivní poškození parenchymu je následkem kombinace řady faktorů – zejm. zvýšený tlak moči v dutém systému a aktivní růst mikroorganismů (záněty)

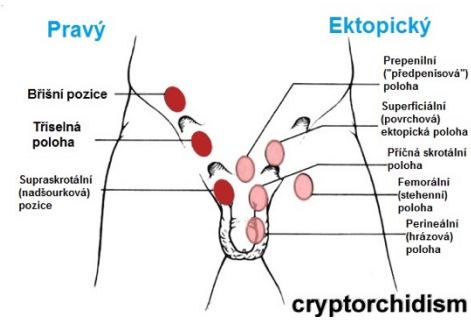
Malformace močové trubice a penisu

- **Hypospadie** = stav, kdy vyústění uretry je lokalizováno na *ventrální* straně penisu
  - Častější
  - Většinou je izolovaná
- **Epispadie** = stav, kdy vyústění uretry je lokalizováno na *dorzální* straně penisu
  - Vzácnější
  - Bývá spojena s **exstrofií** močového měchýře
- *Komplikace* :
  - Opakované **infekce**
  - **Obstrukce** močových cest



Malformace varlete

- **Kryptorchismus** = porucha sestupu varlat do šourku
  - *Nejčastější* vývojová abnormalita mužského genitálu (3% novorozenců)
  - Častější je u **nedonošenců**
  - Následek vadného sestupu varlete inguinálním kanálem do skróta
    - Varle může být umístěno v peritoneální dutině, inguinálním kanálu nebo v horní části skróta
  - *Komplikace* :
    - **Infertilita** (atrofie varlat)
    - Riziko vzniku **germinálních nádorů**



155. Nádory ledvin

- Nádory ledvin dětského věku – zejm. **Wilmsův tumor** = **nefroblastom**
  - Solitární tumor dětského věku (**před 6. rokem**)
  - Maligní nádor ledviny charakterizovaný shluky buněk embryonálního nefrogenního blastému (tvoří struktury podobné embryonální ledvině)
  - **Vysoce maligní**, rychle rostoucí, obvykle prorůstá celou ledvinou do okolí
  - 6. nejčastější nádor u dětí
  - Často sdružen s **kongenitálními vadami** (vady UG traktu, makroglosie, pseudohermafroditismus)
  - Metastazuje hematogenně do plic a jater

Benigní nádory

Papilární adenom

- *Nejčastější* typ renálního tumoru **u dospělých**
- Blízký vztah k ***papilárnímu renálnímu karcinomu***
  - Rozdíl dán velikosti – hranice: 1,5 cm
- Bývají mnohočetné
- Běžně se vyskytují **v atrofických ledvinách** *(„end stage kidney“)*
- Typicky neopouzdřený (oproti papilárnímu renálnímu karcinomu)

Renální onkocytom

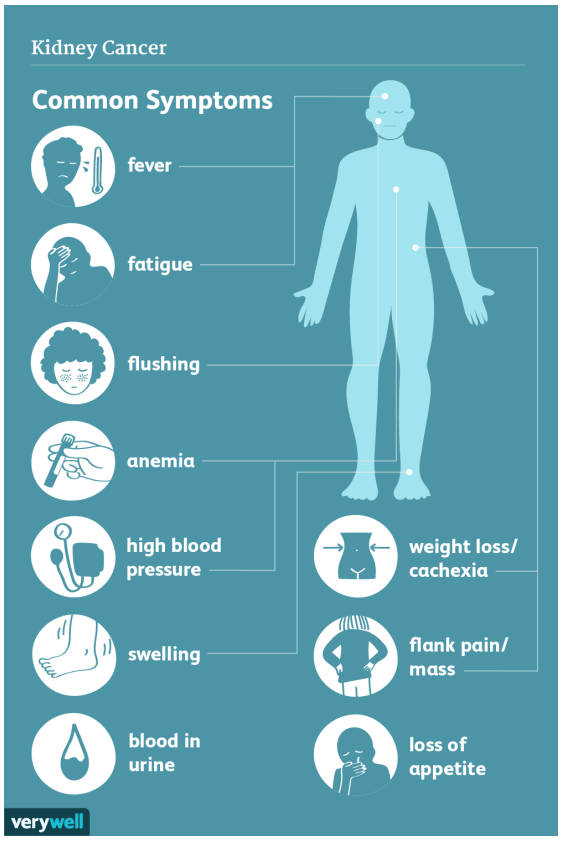
- Benigní nádor známý schopností vyprodukovat nejrůznější morfologické varianty
- 10% renálních nádorů
- Vyskytuje se **ve všech věkových kategoriích**, častěji u **mužů**
- *Makroskopie*: hnědý s centrální loukoťovitou jizvou
- KO: bolest v zádech, dysurie, hematurie, zvětšené břicho

Renální karcinomy (maligní nádory)

- 9. nejčastější malignita u mužů, 14. nejčastější u žen
- Vyskytují se častěji u **mužů**
- U dětí jsou vzácné
- ČR je země s nejvyšší incidencí renálního karcinomu na světě
- Velká část renálních karcinomů je v nízkém stádiu vývoje detekovaná náhodně při sonografickém vyšetření
- *Příčiny vzniku* :
  - **Obezita**
  - **Hypertenze**
  - Kouření – není jistý rizikový faktor (x uroteliální tumory)
  - Drtivá většina vzniká **sporadicky**
  - 3% familiární podklad

- *Rysy/ vlastnosti* :
  - Vychází **z renálního parenchymu** (nikoliv z orgánů vysltaných urotelem)
  - Většina vychází **z renálních tubulů**
  - Nádorové buňky nemusejí připomínat původní struktury ledvin

- *Klinické projevy* renálních karcinomů :
  - **Bolest** v zádech
  - **Hematurie**
  - **Dysurie**
  - Váhový úbytek, únava



Světlobuněčný renální karcinom

- = **Grawitzův tumor**, **hypernefron**
- *Nejčastější* maligní nádor vycházející z renálního parenchymu (adenokarcinom)
- Vyskytuje se v jakémkoliv věku (nejčastěji **po 40. roce**)
  - U mladších je extrémně vzácný
- Zpočátku roste *expanzivně* (odtlačuje okolní parenchym)
  - -> když proniká do oblasti renálního sinusu – rychle vrůstá do cévního systému (agresivní léze)
    - Může *invazivně* růst i do renální pánvičky
  - Dokáží růst do tukového pouzdra ledviny a zde se mohou šířit expanzivně (prognosticky příznivé) nebo infiltrativně (prognosticky nepříznivé)
- Genetický podklad je polymorfní

- *Makroskopie* :
  - Velká variabilita vzhledu
  - **Solitární**, méně často vznikají mnohočetně či bilaterálně
    - **Multifokální** světlobuněčný renální karcinom – spojitost s *von Hippel-Lindauovým syndromem*
  - Typická podoba – **okrově žlutá** s ložisky prokrvácení
  - Složen z řady uzlů s odlišnou strukturou

- *Šíření* :
  - Má metastatický potenciál
  - Nejčastěji metastazuje *hematogenně* **do plic**
  - **Prorůstá do žil** (!) – do *v. cava inferior* -> do pravé síně
  - Může metastazovat do **paraaortálních lymfatických uzlin** nebo do **CNS**
  - Je zvláštní tím, že někdy metastazuje po dlouhé době a že dokáže metastazovat do **kůže a podkoží oblasti hlavy a krku**

Papilární renální karcinom

- *2. nejčastější* karcinom ledviny
- Vyskytuje se **v mladších věkových kategoriích**, může se však vyskytovat i v pokročilém věku
- Podobnost s ***papilárním adenomem*** – větší než 1,5 cm !
- Klinický průběh : 50% - asymptomatický

- ***Typ 1***
  - Papilární či tubopapilární léze
  - Charakteristické přítomností četných hemoragií, pěnitých makrofágů a cholesterolových krystalků
  - *Metastazuje málo* – pokud ano, nejčastěji hematogenně
    - Šíření podobné jako u světlobuněčného karcinomu
  - Méně často rostou invazivně do renálního sinu či do cévních struktur ledviny, spíše tendence se šířit expanzivně
- ***Typ 2***
  - *Agresivnější*

Chromofobocelulární renální karcinom

- = ***renální karcinom z chromofobních buněk***
- *3. nejčastější* typ renálního karcinomu (6% všech renálních karcinomů)
- Většina je **sporadická**
- *Makroskopie* : typicky **solitárně hnědé ložisko**
  - V klasickém případě solidní, bez výraznějších hemoragií či nekróz
- KO: Většina *nemá žádné klinické příznaky*
- Typicky se chovají indolentně, prognóza je příznivá
  - Vzácně se vyskytují metastazující léze
    - Metastazují *do jater*
  - Malá část může prodělat tzv. **sarkomatoidní dediferenciaci** = postupný morfologický přechod *epiteliálního* tumoru do tumoru *mezenchymálního* vzhledu (sarkomu)
    - Všechny tyto léze jsou vysoce agresivní (vždy letální)

Angiomyolipom

- Mezenchymální nádor
- Spadá do skupiny tzv. **PEComů** = nádory hypoteticky vycházející z perivaskulárních epiteloidních buněk
- = tumory složené z *vaskulární* komponenty, z *tukové* komponenty a z *hladkosvalové* komponenty
  - Nejčastěji obsahuje objemnější tukovou tkáň, velmi výrazné silnostěnné cévy a okrajově hladkosvalovou komponentu
- Obvykle se vyskytuje u **dospělých pacientů**, častěji u **žen**
- Může být solitární a sporadický, ale může být i multifokální a spojený se syndromem tuberózní sklerózy
- Mají tendenci k **intravaskulárnímu šíření**, i když jde o ***benigní lézi***
  - Nádory rostou **do renální žíly** a tou mohou dorůst přes *vena cava inf.* až do *srdeční síně* (smrtelné komplikace)
  - Mohou se vyskytnout i v regionálních lymfatických uzlinách (není považováno za metastazování)
- Většina angiomyolipomů se chová **benigně**
  - Velmi vzácně se mohou chovat agresivně (tzv. epiteloidní angiomyolipom)
- Je důležité zvážit možnou souvislost s komplexem **tuberózní sklerózy** !
  - Mladé pacientky, podkožní léze, hamartogenní léze v mozku s epilepsií, multifokálně rostoucí angiomyolipomy, mentální retardace

15b. Nenádorová onemocnění vývodných cest močových

Urolitiáza

- = **přítomnost konkrementů** v močovém měchýři, ureteru, popřípadě renální pánvičce
- *Časté* onemocnění
- **Muži** jsou postiženy častěji než ženy, obvykle okolo **20-30 let**
- Nejčastější typy kamenů :
    - **Fosfátové** či **oxalátové** kameny – ze solí kalcia (75%)
    - Kameny z **amoniových solí kalcia** (15%)
    - **Urátové** kameny (5%)
    - **Cystinové** kameny (méně než 1%)

- *Etiologie* :
    - Zvýšená koncentrace **kamenotvorných substancí** v séru a moči (Ca^{2+}, uráty, oxalát)
        - Podporuje ji **snížená diuréza** (dietní chyba)
    - Vysoké hladiny kalciových iontů v moči jsou typicky u **hyperkalcémie**
    - Další možná příčina – **hyperurikémie** se zvýšenou hladinou kyseliny močové v moči (*urátové kameny*)
    - *Cystinové kameny* bývají nacházeny vzácně u dětí
        - Prakticky vždy spojeny s vrozenou poruchou metabolismu cystinu (*cystinóza*)
    - V případě **obstrukce** -> **městnání moči** v močových cestách (napomáhá vzniku litiázy)
    - **Změny pH moči** (metabolismus, zánět, léky – antacida, sulfonamidy)
    - Nedostatek inhibitorů krystalizace a agregace (citráty, pyrofosfáty, Mg^{2+}, glykoproteiny)

Klasifikace :

- **Nefrolitiáza** = přítomnost kamenů v renální pánvičce
- **Ureterolitiáza** = přítomnost kamenů v močovodu
- **Cystolitiáza** = přítomnost kamenů v močovém měchýři
- **Uretrolitiáza** = přítomnost kamenů v oblasti uretry

- **RTG kontrastní konkrementy** (Ca-oxalát, Ca-fosfát, cystinové)
- **RTG nekonstrastní konkrementy** (urátové, xanthinové)

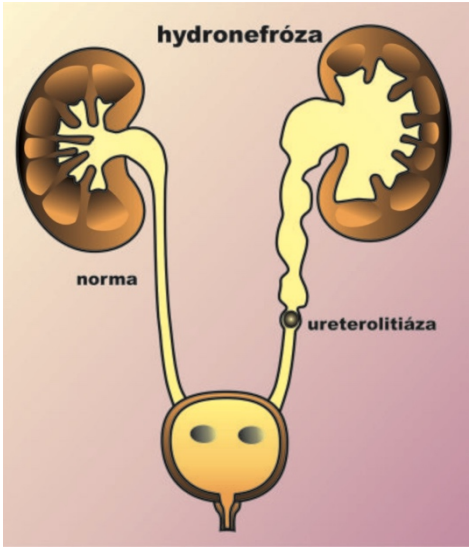
Klinický průběh :

- Může probíhat **asymptomaticky** (nepohyblivé konkrementy)
- **Dysurie, hematurie**
- Vleklé **záněty** (pyelonefritida, cystitida)
- Akutní uzávěr močových cest -> **renální kolika**
    - Náhlá příhoda v urologii
    - **Prudká bolest** vystřelující do beder, případně do inguiny
    - Způsobeno spasmem hladké svaloviny ureteru vyprovokovaným pohybujícím se konkrementem

- V močových cestách dochází během litiázy vždy k tvorbě **chronického zánětu** s akutními exacerbacemi
- V případě kdy dochází k obstrukci močových cest -> vzniká **hydronefróza** (viz níže)
- Větvené kameny v renální pánvičce = **„odlitkové kameny“**
    - Chirurgicky neřešitelné, nelze je rozbít rázovou UZ vlnou
    - Způsobují atrofii ledviny (snížení funkce)
    - Ledvinu je nutné odstranit

Hydronefróza

- = **obstruktivní uropatie**
- = situace, kdy dochází k **obstrukci** odtoku moči z renální pánvičky
    - -> **rozšíření** pánvičky a kalichů ledviny (**d**ilatace **K**alicho-**P**ánvičkového **S**ystému)
    - Při přetrvávání může vést k **atrofii** ledviny
- Lokalizace obstrukce může být kdekoliv ve vývodném systému močovém
    - Při překážce nad močovým měchýřem -> *jednostranná* hydronefróza
    - Překážka distálněji od močového měchýře (v MM, uretře) -> *oboustranná* hydronefróza



- Ve většině případů je **unilaterální**
- Většinou vzniká následkem postupného pomalého uzávěru dutého systému či jeho významné stenózy
- Následkem vzniká **tlaková atrofie** renálního parenchymu
- Vzniká také **chronický zánět** (často je komplikován atakami akutního zánětu – *akutní pyelonefritida*)
- Tzv. *odlitkové nefrolitiázy*
    - = laločnatý kámen lokalizovaný v ledvinné pánvičce
    - Často spolupřítomen akutní hnisavý zánět s tvorbou abscesů v parenchymu ledviny
    - Může dojít k provalení abscesu do tukového pouzdra ledviny, popř. do retroperitonea, kde se může šířit
    - Při zhojení zánětu dochází k jizevnatým přeměnám v parenchymu ledviny -> redukce funkčního parenchymu ledviny, snížení funkce ledviny

- Postihuje **všechny věkové kategorie**
    - *Novorozenci, děti* – morfologické abnormality (stenóza ureteropelvické junkce)
    - *Dospělost* (obvykle **+60 let**) – BHP u mužů, descensus dělohy u žen, nádor, hyperplázie sliznice, stenózy po zánětech, litiáza, krevní koagulum

Etiologie :
- **Primární** (kongenitální) hydronefróza
- **Sekundární** hydronefróza
    - Ureterolitiáza
    - Striktura a stenóza ureteru, uretry
    - Nádory
    - Fimóza

Klinický průběh :
- **Asymptomatický** průběh
- Nefralgie, **bolesti** břicha
- Hematurie, pyurie
- **Dysurie, oligurie, anurie** (úplná obstrukce)
- **Ledvinná kolika**
- Akutní pyelonefritida
- **Infekce** močových cest

Komplikace :
- Polyurie
- **Arteriální hypertenze**
- **Infekční** litiáza vývodných cest močových
- Chronické onemocnění ledvin

Záněty vývodných močových cest

Cystitida = zánět močového měchýře
- Velmi časté
- Nejčastěji způsobena **bakteriemi** (*E. Coli, Proteus spp.*)
    - Popř. virová etiologie (*CMV, polyomvirus*), parazité (*schistosomiáza*)
- Je častější u **žen** (mají kratší močovou trubici)
- Častá je **chronická cystitida** s *akutními exacerbacemi*
- *Etiologie* :
    - **Špatná hygiena**
    - Imunodeficience
    - Celková vnímavost pacienta k infekci
    - Ženy se **sestupem dělohy**
    - Starší muži se **zbytnělou prostatou** (obstrukce uretry)
    - Pacienti s **litiázou**, stentem, trvalým katétrem

- **Akutní cystitida**
    - KO : *dysurie, hematurie, horečka*
    - Prakticky vždy dojde ke zvýšené frekvenci močení a urgencím
    - Sliznice je edematózní a zarudlá, edém, překrvení
- **Chronická cystitida**
    - Komplikovaná *akutními exacerbacemi*

    - Sliznice je makroskopicky zarudlá
- **Intersticiální cystitida**
    - Klinicky charakterizovaná urgencemi, dysurií a výraznou bolestí nereagující na analgetika
    - Postiženy jsou většinou ženy v produktivním věku
    - Dochází k tvorbě vředů na sliznici (tzv. *Hunerův vřed*)
    - Vleklý průběh

Uretritida = zánětlivé onemocnění močové trubice
Ureteritida = zánětlivé onemocnění ureterů
Pyelitida = zánětlivé onemocnění ledvinné pánvičky
Pyelonefritida = přestup pyelitidy do parenchymu ledviny

157. Nádory vývodných cest močových

Nádory vycházející z urotelu

- *Nejčastější* typ nádoru močových cest
    - Celý vývodný systém ledvin je vystlán urotelem
- 7. nejčastější malignita na světě
- 4. nejčastěji diagnostikovaný tumor
- Častější je u **mužů** než u žen – neznámý důvod
    - U mužů vykazují tendenci k horšímu průběhu, (větší počet úmrtí u mužů)
- Obvykle je diagnostikován ve věku **60-70 let**
- Uroteliální karcinomy jsou typické tím, že **dokáží vytvořit jinou diferenciaci** nádoru
    - Může vytvářet struktury vypadající jako adenokarcinom, dlaždicouněčný karcinom, malobuněčný karcinom atd.
    - Vliv na prognózu !
- Velmi časté recidivy (70%)

Etiopatogeneze :
- **Geneticky** podmíněné uroteliální karcinomy – vzácné
- Nejčastější příčina – **kouření** cigaret
    - Týká se zejména uroteliálního karcinomu
- ***Rizikové faktory*** :
    - Expozice nekuřáků aromatickým aminům (pasivní kuřáci, barviva)
    - Infekce **schistosomiázou** (dlaždicobuněčné karcinomy)

Genetické podklady uroteliálních lézí :
1) **Papilární cesta**
    - 80% uroteliálních nádorů
    - Vznikají cestou **uroteliální hyperplázie** – postupně progreduje do *exofytického papilárního karcinomu*
    - Tumory často **recidivují**
    - Vzácně progredují do agresivních uroteliálních nádorů
2) **Nepapilární cesta**
    - Vznikají cestou **uroteliální dysplázie** – *karcinom in situ*
    - Rovnou přecházejí do agresivních invazivních typů

Šíření :
- U pokročilých stádiích ***lymfogenní šíření*** -> do **uzlin malé pánve** a **ilických a paraaosrtálních lymfatických uzlin**
- *Agresivní uroteliální karcinomy* -> mohou metastazovat kamkoliv
- Vzdálené metastazování je *vzácné* (ohrožují pacienta zejména lokálně agresivním růstem)

Klasifikace :
1) **Ploché léze** (dysplázie a karcinom in situ)
    - = tzv. ***uroteliální karcinom in situ***
    - Rychlá progrese a rychlý rozvoj invazivní komponenty
    - Podmíněno geneticky
    - *Dysplastické změny* zahrnují celou výšku urotelu
    - Bez přítomnosti invazivní komponenty a bez komponenty vytvářející papily

2) **Papilární léze (exofytické)**
   - = ***neinvazivní papilární uroteliální nádory***
   - **Low grade papilární léze**
     - Tendence k *recidivám*
     - Málokdy dochází k přeměně do invazivního tumoru
     - Málokdy vytváří metastázy či agresivně rostou do okolí
   - **High grade papilární léze**
     - Mohou se chovat *agresivně*
     - Přechází do *invazivního nádoru*, mohou metastazovat

3) **Invazivní nádory**
   - Mohou vycházet z karcinomu in situ, exofyticky rostoucího papilárního nádoru a nebo odpočátku rostou invazivně
   - Hloubka invaze definuje stage nemoci

Klinický průběh :
- Základní klinický příznak všech karcinomů močového měchýře – **hematurie**
- **Dysurie**
- Biologické chování – dle vývojové cesty (*papilární* x *nepapilární*)

Komplikace :
- Krevní koagula v močovém měchýři mohou způsobit **obstrukci** vývodných cest močových
- Pokročilé nádory mohou **prorůstat do prostaty** u mužů a **do děložního čípku** u žen, ještě pokročilejší nádory -> **do stěny rekta**

Dlaždicobuněčný karcinom močových cest

- Nejsou příliš běžné
- Nejčastěji vzniká na podkladě **metaplázie karcinomu uroteliálního**
- *Vzácněji* může vzniknout jako primární dlaždicobuněčný karcinom
- Vznikají častěji v oblastech s výskytem **schistosomiázy**

Primární adenokarcinomy močového měchýře

- Vzácné
- V oblasti urachu na podkladě **metaplázie** v močovém měchýři

158. Nenádorová onemocnění prostaty, varlat a penisu

Onemocnění penisu

Záněty penisu
- **Sexuálně přenosné choroby**
  - Syfilis (ulcus durum) – *Treponema pallidum*
  - Ulcus molle – *Haemophilus ducreyi*
  - Lymphogranuloma venerum – *Chlamydia trachomatis*
- Nespecifická zánětlivá onemocnění penisu se obvykle vyskytují v oblasti *glans penis* (nejčastěji *praeputium*) = **balanitida/ balanopostitida**
  - Obvykle G+ bakterie
  - Většinou pouze **zarudnutí oblasti glandu**
- U starších pacientů – bakteriální onemocnění tzv. *trichomycosis pubis*
  - Většinou **asymptomatická kolonizace** chlupů v oblasti penisu a skrota korynebakteriemi (nejčastěji *Corynebacterium tenuis*)
- **Furnierova gangréna**
  - Nejtěžší bakteriální zánětlivé onemocnění
  - **Nekrotizující fasciitida** genitální, perianální a perineální oblasti
  - Postižena je oblast perinea, skrota i penisu
  - Vysoká mortalita, rychlé šíření infekce
  - Postihuje imunokompromitované jedince, staré pacienty, pacienty s maligním onemocněním apod.

- Vzácně **mykobakterióza**
  - Nejčastěji *Mycobacterium tuberculosis complex*
  - Vzácně primární postižení
  - Častěji šíření z okolí či hematogenní šíření při generalizované **tuberkulóze**

Virové infekce penisu

- Častým onemocněním je kolonizace oblasti penisu **lidským papilomavirem (HPV)**
  - Nejčastější manifestace – tzv. *genitální bradavice* (**condyloma acuminatum**)
    - Bradavičnaté exofytické léze růžové barvy
  - Nejčastěji u dospělých **v oblasti glandu** a **prepucia** (mohou být přítomny kdekoliv na těle penisu, paraskrotální a perianální oblasti)
  - Sexuálně přenosné onemocnění
  - Nejčastější původci – **HPV 6 a 11** (*low-risk*)
  - Prokazatelný cytopatický efekt – **koilocyty**
- **Infekce HSV**
  - Sexuálně přenosné onemocnění – tzv. **genitální herpes**
  - Velmi drobné křehké **puchýřky**, rychle praskají a vytvářejí bolestivé drobné eroze, bývají spojeny s **lokální lymfadenopatií**

Onemocnění varlete a nadvarlete

Torze varlete

- = **pootočení varlete podél** podélné osy **spermatického provazce**
  - -> vede k **uskřinutí** cévního zásobení
  - Dochází k primárnímu uzávěru venózního toku, dochází ke stagnaci krve ve varleti a k následné ischemické nekróze (**hemoragická infarzace**)
- Testikulární torze zejména u **dětských pacientů**
- Tzv. ***náhlá příhoda v urologii***
  - Těžké poškození parenchymu po 2 hod, kompletní nekróza po 6 hod
- Není zcela jasná příčina (nebývá spojeno s konkrétní fyzickou aktivitou)
  - *Příčina* :
    - Hyperkontraktibilita tuniky dartos
    - Anatomické poměry v oblasti skrota a spermatického provazce
- Klinické projevy :
  - Velmi silná **bolest**
- Tzv. *izolovaná testikulární vaskulitida*
  - Souvislost s nekompletní torzí varlete či podobnou mechanickou příčinou
  - Nutné vyloučení systémových vaskulitid !

Záněty varlete

- Záněty varlete = **orchitida** a nadvarlete = **epididymitida**
  - Prakticky nemožné je od sebe odlišit
- *Etiologie* :
  - Bakteriální
  - Plísňové
  - Parazitární
  - Virové

- **Akutní bakteriální orchiepididymitida**
  - Mladí muži – zánět způsobený *Chlamydia trachomatis* a *Neisseria gonorrhoeae*
  - Starší muži – *E. coli, Klebsiella spec., Pseudomonas spec., Haemophillus spec*.
  - KO : bolest, teplota, edém

- **Virové záněty**
  - Nejčastější je virus *příušnic* či *coxsackie* (vzácnější)
  - V rámci **příušnic** dochází k poškození varlete a nadvarlete (cca u 30-40% dospívajících a dospělých mužů)
    - Komplikace -> infertilita

- **Chronické orchiepididymitidy**
  - U obou věkových skupin (mladí i staří muži)
  - Klinické příznaky nejsou urgentní
  - Obtížné stanovení etiologie
- Zvláštní skupina orchiepididymitidy – v rámci systémových infekcí (např. tuberkulóza, syfilis atd.)

Prostatitida

- = zánět prostaty
- Velmi časté, 3. nejvýznamnější onemocnění prostaty (po hyperplázii a karcinomu prostaty)
- Široké věkové rozmezí (nejčastěji muži **mezi 18 až 50 roky**)

- **Akutní bakteriální prostatitida**
  - Vzácná
  - Je spojena s **infekcí *E. coli***
  - **Akutní klinické příznaky**
    - *Celkové* – horečka, třesavka
    - *Lokální* – nucení na močení, bolest v malé pánvi, rektu a perineu
    - Bakteriurie
- **Chronická prostatitida**
  - Méně urgentní příznaky
    - Chybí celkové příznaky infekce
    - Dysurie, bolest v malé pánvi, nucení na močení, sexuální dysfunkce
- **Granulomatózní prostatitida**
  - Napodobuje *prostatický adenokarcinom*
  - *Příčina* :
    - Může být bakteriální infekce (vč. tuberkulózy a syfilitidy)
    - Mykózy
    - Parazitické onemocnění (schistosomiázy)
    - Virová onemocnění
  - Zvláštní typ – tzv. **BCGitida**
    - Při léčbě pacientů s uroteliálním karcinomem pomocí imunostimulace BCG vakcínou
    - V prostatě – granulomy

Hyperplázie prostaty

- **Benigní hyperplázie prostaty (BHP)** = nemaligní zvětšené prostaty na podkladě zmnožení především stromálních buněk
- *Nejčastější* benigní nádor mužů
- Prevalence se zvyšuje **s věkem**
  - > 60 let – více než 60% mužů
- Etiologie není jasná
  - Možná souvislost s chronickým zánětem, infekcí HPV, dietními návyky (nepotvrzeno)
- Nejčastější patogenetická příčiny – **dysbalance v poměru testosteronu a estrogenu** u starších mužů
  - Sekretorické buňky produkují **5α-reduktázu**, která přeměňuje testosteron na dihydrotestosteron – potenciální stimulátor prostatického růstu
- *Makroskopie* :
  - Prostata je zvětšená, nodulární, tuhá, elastická
  - Hyperplázie zejména v periuretrální (centrální) části prostaty
    - -> dochází k **obstrukci** prostatické části uretry
- Vedlejší nálezy :
  - Tzv. **prostatický infarkt**
    - Vlivem nejspíše trombózy cévního zásobení dojde k ischemické nekróze části prostatické tkáně
    - V okolí těchto ložisek vzniká dlaždicobuněčná metaplázie výstelky žlázek
  - Tzv. bazocelulární hyperplázie = *hyperplázie bazálních buněk prostatických žlázek*
    - Nemá klinický význam
    - Napodobuje prostatický adenokarcinom

- *Klinický průběh* :
  - Soubor příznaků = **prostatismus**
  - Způsobuje časně **obstrukci uretry** s následným městnáním moči v močovém měchýři
  - Dochází k retenci moči v močovém měchýři -> vznik **infekce** ve sliznici močového měchýře
  - Zpočátku – akutní epizody **cystitidy**
  - Později – chronické zánětlivé postižení
  - Příznaky **dysurie** (urgence, slabý proud moči, inkompletní vyprazdňování močového měchýře)
    - Postupný rozvoj
    - Močový měchýř se brání *hyperplázií* a *hypertrofií trabekulární svaloviny* a snaží se kompenzovat obstrukci zvýšeným tlakem stěny močového měchýře při vyprazdňování
    - Neléčená prostatická hyperplázie progreduje, kompenzatorní možnosti močového měchýře se vyčerpají -> **dilatace** -> městnání moči v oblasti ureterů -> dilatace močovodů a ledvinné pánvičky -> vznik **hydronefrózy**

- Šíření zánětlivých procesů z dolní části močových cest do ureteru a do renální pánvičky -> může dojít ke vzniku chronické **tubulointersticiální nefritidy**
- Prediktory progrese BHP jsou vyšší – **prostatický specifický antigen (PSA)**
  - PSA produkují epitelové bň. prostaty
  - Způsobuje zkapalnění semene a umožňuje pohyb spermií
  - *Dif. dg. při zvýšeném množství v krvi* : nádory, BHP

- **Obstrukční příznaky :**
  - Retardace startu močení
  - Močení se zvýšeným úsilím
  - Přerušovaná a prodloužená mikce
  - Ztenčení proudu
  - Postevakuační inkontinence
  - Vznik močového rezidua až retence

159. Nádory penisu

Prekanceróza penisu

- = **penilní intraepiteliální neoplázie (PeIN)**
- Často bývá spojena s invazivním *dlaždicobuněčným karcinomem*
- Diferencovaný PeIN (bez spojitosti s HPV)
  - U **starších pacientů**
  - Na podkladě chronického jizevnatého zánětlivého onemocnění dermis a epidermis
- Nediferencovaný PeIN (spojený s HPB)
  - Postihuje **mladší pacienty**
  - Bývá spíše lokalizovaný na glandu penisu
  - Ploché lehce vyvýšené bělavé či zarudlé skrvny, papuly či plaky
  - *Dysplázie* v dlaždicovém epitelu
  - Exprese p53, průkaz antigenu p16

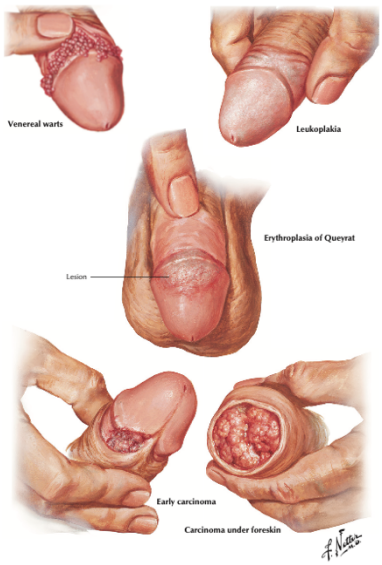


FIGURE 7-11 WARTS, PRECANCEROUS LESIONS, AND CANCER

Venereal warts (condyloma acuminatum, verrucae) caused by human papillomaviruses (HPVs) usually occur around the base of the glans with a phimotic prepuce. **Erythroplasia of Queyrat,** a premalignant lesion of the glans penis, consists of slightly raised, red, velvety plaques composed of hypertrophied epidermis. **Leukoplakia**, a premalignant complication associated with chronic inflammation and glycosuria, can involve the entire prepuce or the glans. It develops as patches of indurated, leathery, blue-white skin. **Early carcinoma of the penis** starts as a

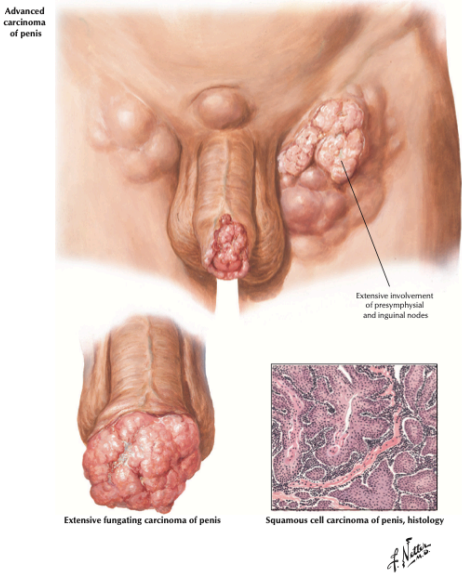
257

Dlaždicobuněčný karcinom penisu

- *Vzácný* v Evropě (x Asie, Afrika, Latinská Amerika)
  - 1% všech zhoubných nádorů u mužů
- Většinou se vyskytuje u **starších** pacientů (věk **60-80 let**)
- Pacienti s obřízkou (pokud byla provedena krátce po narození) mají velmi nízkou incidenci penilního karcinomu (např. židovská populace, muslimové)

- **Rizikové faktory** :
  - Snížená osobní hygiena (**smegma**)
  - Dlouhodobá **fimóza**
    - x protektivní faktor – obřízka
  - **HPV infekce**, (EBV infekce)
  - Dermatózy na penisu (lichen planus)
  - Kouření, tabák, vysoké dávky UVB záření

- *Klasifikace* :
  - Pro prognózu pacientů je zásadní hloubka invaze (*staging*) nádoru
  - A) **Exofyticky rostoucí léze** = tzv. ***verukózní karcinom***
    - Mortalita je nižší než u endofytické léze (mortalita 10%)
  - B) **Primárně invazivní (endofytické) léze**
    - Vyšší mortalita (67%)



URE 7-11 WARTS, PRECANCEROUS LESIONS, AND CANCER (CONTINUED)

ll growth around the corona of the glans penis. The lesion n becomes ulcerated; untreated, it develops into a large gating mass. Almost all penile cancers are **squamous cell carcinomas** (SCCs). At least half of patients have nodal metast at the time of presentation because the initial lesion is painles and may be obscured by a phimotic prepuce.

8

- *Šíření* :
  - Velmi časná **angioinvaze**
  - Šíření do **regionálních lymfatických uzlin** -> jako první **inguinální lymfatické uzliny** (bilaterálně) -> do **retroperitoneálních lymfatických uzlin** -> do **srdce, plic, kostí a jater**

- *Klinický průběh* :
  - Nejčastěji se projevují jako **kožní léze** (indurace, erytém, ulcerace, malý uzlík, exofytický tumor) na **glandu** s téměř vždy zvětšenými tříselnými uzlinami

- Na penisu se mohou vyskytovat i další nádory vyskytující se na kůži (*melanom, adnexální tumory*) nebo nádory měkkých tkání

160. Nádory prostaty

Adenokarcinom prostaty

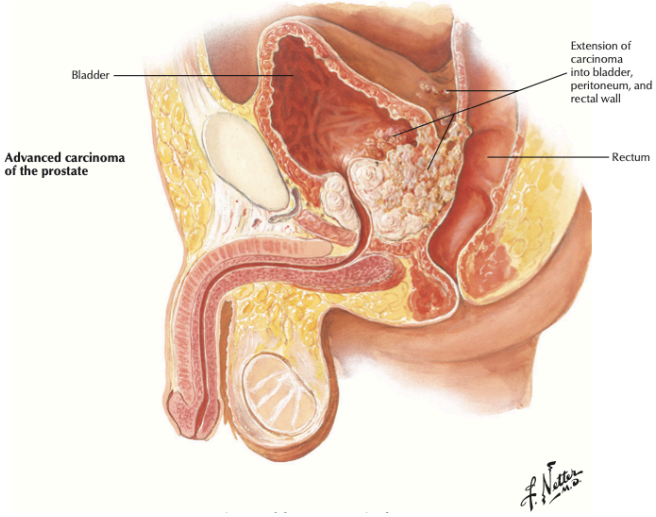
- Pokud hovoříme o „nádoru prostaty", většinou mluvíme o **acinárním adenokarcinomu prostaty**
- Maligní epitelový nádor z prostatických žlázek
- *2. nejčastější* malignita u mužů
- Vzniká u mužů nad **50-60 let**
  - U mladších pacientů jsou zpravidla agresivnější
  - Říká se, že skoro každý muž za život vyvine karcinom prostaty, kdyby žil dostatečně dlouho
- Příčina není známa
  - Vázán na životní styl, zvyky pacienta, dietní režim (konzumace většího množství živočišných tuků a červeného masa, mléčné výrobky)
- **Rizikové faktory** :
  - Věk
  - Genetické faktory
  - Hormonální faktory
  - Dieta, styl života
  - Sexuální aktivita

- *Makroskopie* :
  - Obtížně detekovatelný (není makroskopicky zřetelný)
  - Pokud adenokarcinom palpujeme *per rectum*, jedná se vždy o pokročilý tumor s větším objemem
  - Nejčastěji vzniká **multifokálně** (90%)
  - Typicky vzniká **v zadní a periferní zóně prostaty**
    - Může často vznikat i v přední části prostaty
  - Tuhá, nažloutlá až šedá, neostře ohraničená nádorová masa
  - Normální prostata je velká cca 2 cm (jako kaštan)
  - Karcinom prostaty je často spojen s hyperplázií prostaty (> 2 cm)
- *Mikroskopie* :
  - **Acinární adenokarcinom**
  - *Dobře diferencovaný* x *špatně diferencovaný*
  - Pro diagnózu prostatického acinárního adenokarcinomu je průkaz chybění bazální vrstvy prostatické žlázky

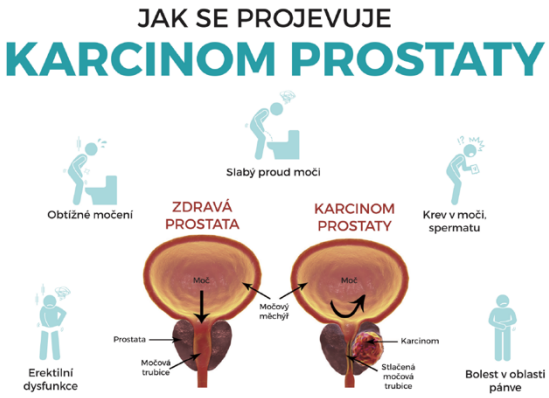
- Stanovení prognózy pacientů – tzv. **Gleasonovo gradovací schéma** (**Gleasonovo skóre**)
  - Gradů je 5
  - Podle architektoniky tkáně (uspořádání žlázek)
  - Používá se standardně na celém světě
  - Skóre je výsledkem součtu dvou stupňů (nejčastější + nejhorší)

- *Šíření* :
  - Velmi často se šíří **perineurálně** a **intraneurálně**
    - (*Perineurálně se šíří také např. nádory pankreatu*)
  - Často přímo **roste přes pseudopouzdro** prostaty do okolí (popř. do semenných váčků)
  - Metastazuje převážně cévní cestou
  - První metastázy – **v lymfatických uzlinách**
  - Pozdní a vzdálené metastázy – nejčastěji **kosti** (žebra, křížová kost)
    - Oproti jiným metastázám do kostí, kdy dochází k destrukci kosti (osteolytická ložiska), prostetický adenokarcinom *stimuluje* kost k růstu -> vytváří denzní kostní útvary = **osteoplastické metastázy**
    - Nutná je **scintigrafie** pro vyšetření kostních metastáz !

- *Klinický průběh* :
  - Zvýšené hladiny **PSA (prostatický specifický antigen)** v krvi
    - Citlivý marker pro detekci i velmi časných stádií karcinomů prostaty
    - Není úplně specifický – zvyšuje se i při BHP, zánětech prostaty (prostatitidy) a nebo po masáži prostaty (např. jízda na kole), (ale také i karcinomy slinných žláz)
      - U karcinomu se zvyšuje výrazně
    - U dediferencovaného karcinomu nedochází ke zvýšení koncentrace PSA (nekróza žlázek)
    - Následuje vyšetření per rectum, MRI, biopsie (odebírá se transanálně – min 10 vzorků)



  - Časné fáze
    - **Asymptomatické**
    - Symptomy – **dysurie, hematurie**, později **hematosperma**, **impotence** (postižení neurovaskulárních pletenců)
    - Nelze odlišit od BHP
  - Pokročilý tumor – **priapismus** (bolestivá erekce), **urémie** (při těžké obstrukci), **potíže při defekaci**
  - Pozdní příznaky – metastatické postižení kostí
    - -> úporné **bolesti zad**
    - Velmi pozdní příznaky – **edémy DK**, **neurologické příznaky** v oblasti DK při útlaku nervů a cév ze zvětšených LU



  - *Symptomy lokální pokročilosti* :
    - Dráždění nebo prorůstání do močových cest
    - Dysurie, nykturie, polakisurie, akutní retence moči, hematurie, erektilní dysfunkce, potíže při defekaci, urémie
  - *Známky generalizovaného onemocnění* :
    - Bolesti z kostních metastáz
    - Paréza dolních končetin
    - Nechutenství, hubnutí, slabost, únava

Diagnostika :
- Vyšetření *per rectum*
- Hladiny PSA v séru
- Hladina prostatické frakce kyselé fosfatázy v krvi
- Biopsie tkáně a histologická klasifikace
- Zobrazovací metody

Terapie :
- Radikální prostatektomie
- Radioterapie, chemoterapie
- Hormonální terapie

Méně časté typy prostatického karcinomu

- **Duktální prostatický adenokarcinom**
  - Agresivnější
  - Rychleji roste mimo prostatu
  - Šíří se **intravaskulárně**
  - Bývá kombinován s *acinárním prostatickým adenokarcinomem*
  - High grade typ nádoru s vyšším maligním potenciálem

- **Uroteliální karcinomy**
  - Prorůstají do prostaty z močového měchýře či z prostatické části uretry

- **Sekundární nádory** prostaty - vzácné

161. Nádory varlat

Dělení nádorů varlat :

- **Nádory germinální** (většina)
- **Nádory ze zárodečné lišty** (*sex-cord tumors*)
- **Ostatní** léze
  - Nejčastější nádory varlat starých mužů – **B lymfomy**

Symptomy :

- **Asymptomatický** průběh
- Asymetrické **zvětšení** varlete
- Rezistence
- **Abdominální diskomfort** (zvětšené abdominální uzliny)

- **Mladí pacienti** -> *germinální* nádory x **starší pacienti** – *lymfomy* (nejčastěji DLBCL)

Klasifikace nádorů varlat : (!!!)

- **Germinální** nádory
  - *Seminomové* (**seminom** – nejčastější, 50%)
  - *Non-seminomové*
    - **Embryonální karcinom**
    - *Somatické* (smíšené) – **teratomy**
    - *Extrasomatické* – **choriokarcinom, nádor ze žloutkového váčku**
- **Non-germinální** nádory
  - Gonadostromální nádory
  - Hematologické nádory
  - Mezenchymální nádory semenného provazce a testikulárních adnex
- **Sekundární** nádory
- **Smíšené** nádory
  - Seminom + non-seminomové nádory
  - Více než 1 komponenta (embryonální komponenta + teratom, nádor ze žloutkového váčku + teratom)
  - Metastázy často již v době diagnózy (LU, plíce, játra, mozek, kosti)
  - Příměs YST, ChCa a ECa nepříznivě ovlivňuje prognózu

Germinální nádory

- *Nejčastější* **maligní** nádory u mužů v období **od puberty do 40 let**
- *Etiologické faktory* :
  - Mutace genu AR či *genu SRY* (jsou známy i další geny)
- *Rizikové faktory* :
  - Pozitivní **rodinná anamnéza**
  - **Germinální nádor** v anamnéze
  - **Neplodnost**, snížená plodnost
  - **Kryptorchismus**
    - Pacienta s anamnézou kryptorchismu je nutné hlídat (biopsie)
    - Může být jednostranný, ale představuje pak riziko rozvoje nádoru v obou varlatech
  - **Mikrolitiáza** (mikrokalcifikace v semenotvorných kanálcích a intersticiu) u neplodných pacientů
  - Expozice *diethylstilbestrolem* v intrauterinním období
  - Zvýšené riziko u hasičů, servisních techniků v leteckém provozu a při užívání marihuany

- Mohou se vyskytovat bilaterálně
- Mohou spontánně zregredovat, ale ve stejnou chvíli **zakládají vzdálené metastázy (*lymfogenní* šíření)**
  - Primárně se vyskytuje **v retroperitoneu, mediastinu** či v **mozku**
    - = v mediální čáře (střední linie těla)
    - Souvisí s migrací primordiálních zárodečných buněk během vývoje
  - Pokud najdeme nádor v retroperitoneu, většinou jde o metastázu ze skrytého nádoru varlete
  - Germinální nádory umí měnit svůj fenotyp – metastáza může být tvořena jiným typem germinálního nádoru než primární léze

- *Markery* :
  - **Lidský choriogonadotropin** (hCG)
    - -> choriokarcinom, (klasický seminom, embryonální karcinom)

- **Alfa fetoprotein** (AFP)
  - **Nádor ze žloutkového váčku !**
  - -> „typický“ pro embryonální karcinom

WHO klasifikace :

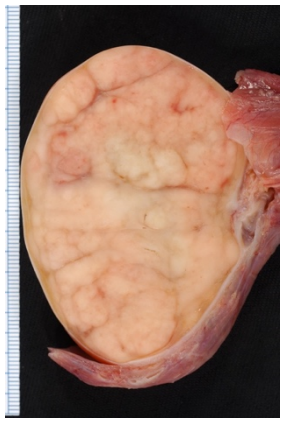
- A) **Germinální nádory vznikající na podkladě *germinální neoplázie in situ***
  - Agresivní nádory
- B) **Germinální nádory vznikající mimo *germinální neoplázii in situ***
  - Biologicky příznivě (možná chirurgická resekce)

1) Germinální nádory vznikající na podkladě *germinální neoplázie in situ*

Germinální neoplázie in situ

- **Izolované germinální neoplázie in situ** (**GCNIS** = *germ cell neoplasia in situ*) – omezen na situace, kdy je varle odstraněno z jiných než nádorových příčin (vedlejší nález), či situace, kdy nacházíme *in situ* germinální neoplázii v okolí jasného germinálního nádoru

Seminom



- *Maligní* nádor
- Až 50% všech germinálních tumorů varlete
- Nejčastěji ve věkovém rozmezí **30-50 let**
  - Nevyskytuje se u prepubertálních dětí
  - Častěji se vyskytuje u pacientů s kryptorchismem, u pacientů s imunodeficitem apod.
- *Makroskopie* :
  - Solidní, homogenní, místy nekrotické, žlutavé či bledě žluté uzly v parenchymu varlete
- Manifestuje se jako **jednostranné zvětšení varlete** s **bolestivostí** spontánní či palpační
- Primárně metastazuje do **retroperitoneálních lymfatických uzlin** podél aorty a odstupu femorální tepny
  - Později do **jater, plic** a do **kostí**
- *Velmi příznivá* prognóza
  - Pouze malé procento pacientů s metastázami v době diagnózy

Embryonální karcinom

- *2. nejčastější* germinální tumor varlete
- *Čistý* embryonální karcinom x *smíšený* germinální tumor
- Typický věk – **25-32 let**
- Nejčastějším místem metastáz jsou **retroperitoneální lymfatické uzliny**
- *Makroskopie* :
  - Tumory **zvětšující varle**
  - Na řezu solidní
  - Mohou být hemoragicky změněné či nekrotické
- Prognóza je vcelku dobrá, pokud je pacient včas léčen
  - Pokročilý nádor -> metastázy v ilických a paraaortálních lymfatických uzlinách, popř. vzdálené metastázy

Nádor ze žloutkového váčku

- Tumor připomínající extraembryonální struktury – *žloutkový váček, allantois, mezenchym*
- Dělení :
  - **Postpubertální typ** (vychází z in situ léze)
  - **Prepubertální typ**
- Většinou je součást **smíšených germinálních tumorů**, (*čistý* nádor ze žloutkového váčku je nesmírně vzácný)
- Vyskytuje se ve věkovém rozptylu **15-40 let**
- *Makroskopie* :
  - Solidní, částečně cystický, šedobělavý na řezu
- Prognóza – dle komponenty smíšeného nádoru
- Metastazuje primárně do **paraaortálních a ilických LU**

Choriokarcinom

- *Maligní* tumor připomínající *buňky trofoblastu*
- *High grade* nádor, nepříznivé klinické chování
- V *čisté* podobě je velmi vzácný
- Obvykle u pacientů **ve 30-40 letech**
- *Makroskopie* :
  - Hemoragická masa
- Typicky zvyšuje hladinu **sérového lidského choriogonadotropinu** (hCG)
- Vzácně způsobuje **gynekomastii** či **tyreotoxikózu**
- Pacienti přicházejí již se vzniklými metastázami

- Metastázy jsou typicky *hemoragické*
- Nejčastější lokalizace – ***hematogenně*** -> **plíce, játra, GIT, mozek, slezina, nadledviny**
- **Rychle** zakládá metastázy !
- Většina pacientů umírá na generalizaci onemocnění či na hemoragické komplikace

Teratom

- **Prepubertální teratomy**
  - Bez asociace s *germinální neoplázií in situ*
  - *Benigní* potenciál
- **Postpubertální teratomy**
  - *Maligní* potenciál, ale *low grade* diferencovaný vzhled
  - Součást smíšeného germinálního tumoru, čistý je poměrně vzácný
  - Makroskopicky – solidní a cystický
  - Metastázy – v lymfatických uzlinách **v paraaortální oblasti**
- Obsahují tkáň odpovídající sliznici respiračního či zažívacího traktu, mohou obsahovat tkáň kosti, mezenchymu, chrupavky, mozkovou tkáň, tkáň odpovídající retině (možné jsou kombinace)

Smíšené germinální nádory

- = nádory, které obsahují více než jednu komponentu tvořenou germinálním nádorem
- Nejčastější kombinace – směs *embryonálního karcinomu*, *teratomu*, *seminomu* či *nádoru ze žloutkového váčku*
- Průměrný věk – **30 let**
- Prognózu určuje komponenta s nejvyšším agresivním potenciálem

2) Germinální nádory nevznikající na podkladě *germinální neoplázie in situ*

Spermatocystický tumor

- = *spermatocystický seminom*
- Maligní vzhled, ale příznivé biologické chování
- Nezakládá metastázy

Prepubertální teratom

- Velmi dobrá prognóza

Nádory ze zárodečné lišty

- = **sex-cord tumory**
- 2-5% testikulárních lézí (nehledě na věk pacientů)
- Velká část je *benigní* (menšina se chová agresivně)

- **Nádor z Leydigových buněk**
  - 1-2% testikulárních tumorů
  - *Nejčastější* nádor ze zárodečné lišty
  - Vyskytuje se **ve většině věkových kategoriích**
  - Vede ke vzniku **gynekomastie** (15%)
  - Tumory jsou typicky ohraničené, homogenní, žlutavé na řezu
  - Většina nevykazuje maligní potenciál

- **Nádor ze Sertoliho buněk**
  - Méně než 1% testikulárních nádorů
  - Není známá příčina, predispozice ani rizikový faktor
  - Většina je klinicky němá
  - Vzácněji se chovají agresivně

162. Nenádorová onemocnění vulvy a vaginy

Onemocnění vulvy

- ***Vulva*** = část ženského genitálu tvořená částečně oblastí ochlupené kůže a částečně i slizniční výstelkou
- Onemocnění *nejčastěji* **zánětlivého původu**
- Benigní a maligní nádory – poměrně vzácné

ZÁNĚTY VULVY

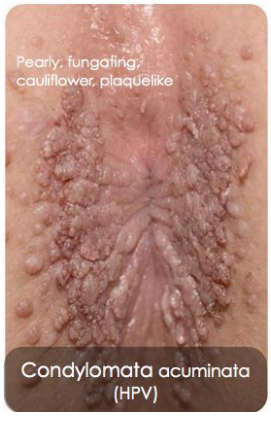
- **Neinfekční** záněty
  - Nejčastěji reaktivní zánětlivá odpověď na **zevní stimulus**
  - Obvykle v oblasti vulvy kryté kůží
  - Záněty **alergického původu**
    - *Kontaktní dermatitida*
    - *Léková erupce*
  - *Psoriáza* (lupénka) – autoimunitní onemocnění kůže, *atopická dermatitida* či *iritační dermatitida* (související např. s inkontinencí moči)
  - Makro : **erytém**, **vysychání** kůže, hyperkeratóza se šupením, případně **eroze** a **ulcerace** (často sekundárně – škrábání)
  - KO : nepříjemné pocity – svědění, pálení

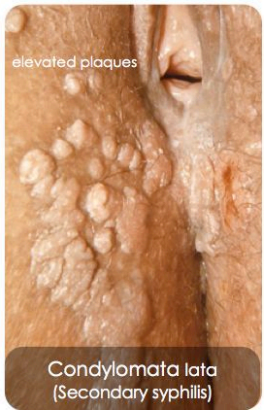
- **Infekční** záněty
  - Významná část – sexuálně přenosná onemocnění
  - **Virové** infekce
    - Často sexuálně přenosné
    - **Infekce lidskými papilomaviry (HPV)**
    - A) **Nízce rizikové** sérotypy HPV
      - Mikroskopie – exofytické léze = ***condyloma acuminatum***
      - Léze jsou papilární, verukózní či papulózní, obvykle vícečetné
      - Oblast vulvy, perianální krajina, vulvární sliznice
      - Nejedná se o prekancerózy, ale *benigní léze* !
    - B) **Vysoce rizikové** sérotypy HPV
      - Může docházet ke vzniku prekanceróz charakteru HSIL (*high grade skvamózní intraepiteliální léze*)

    - **Infekce virem herpes simplex (HSV)**
      - Erytém, drobné puchýřky, bolestivé eroze
      - Infekce může postihovat kůži, sliznici vulvy, vaginu, análního či perianální oblast
  - **Bakteriální** infekce – **syfilis** (*Treponema pallidum*)
    - Primoinfekce – nebolestivý vřed (**ulcus durum**) doprovázený nebolestivou lymfadenopatií (**indolentní bubo**)
    - 2. stádium – **condylomata lata** (široce přisedlé plošné či exofyticky se vyklenující léze – plaky, papuly, mohou napodobovat *condylomata acuminata*)
    - 3. stádium – postižení **KVS** a **nervového systému**, na vulvě mohou vznikat **gummata** (léze tvořené specifickou granulační tkání)
    - Sexuálně přenosné bakteriální infekce :
      - **Granuloma inguinale** (*Klebsiella granulomatis*)
      - **Lymphogranuloma venerum** (*Chlamydia trachomatis*)
      - **Ulcus molle** = měkký vřed (*Haemophilus ducreyi*)
      - **Kapavka** (*Neisseria gonorhoeae*) – vulvitida + vulvogvaginitida

  - **Mykotické** infekce
    - Nejčastější původce – *Candida albicans*
    - Časté jsou vulvovaginitidy (**vulvovaginální kandidóza**)

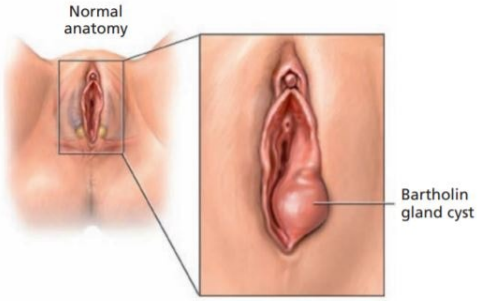
  - **Parazitární** infekce
    - Vzácné
    - **Roupi**





NENÁDOROVÉ EPITELOVÉ LÉZE

- = **vulvární dystrofie**
- = skupina onemocnění charakterizovaná přítomností změn epidermis zahrnující její **atrofii**, **hyperplázii** či tvorbu **puchýřů** (**bul**)
- Na vulvě se mohou nacházet onemocnění stejného typu jako kdekoliv jinde na sliznici či kůži (např. *lichen ruber planus, pamphigus vulgaris* a *jizvící* či *bulózní pemfigoid*)



- Nejčastější je **cysta Bartoloniho žlázy**
  - Léze související z adnexy
  - Typický příklad *retenční cysty*
  - Cysta může být komplikovaná sekundárními zánětlivými změnami a vznikem abscesu

- **Lichen sclerosus (atrophicus)**
  - Charakterizováno výskytem bělavých plošných oblastí = **leukoplakie**, s atrofií epitelu, často i s výskytem **erozí** a **ragád** (bolestivé trhliny kůže)
  - Léze postihují vulvu (neochlupená část) a mohou přecházet na okolní kůži (perianální oblast)
  - Vagina nebývá postižena !
  - Výskyt často předchází vzniku **dysplázie** či **dlaždicobuněčného karcinomu** v rámci *HPV-negativní* cesty kancerogeneze v oblasti vulvy
    - Platí i pro *lichen simplex chronicus* a *lichen ruber planus*
  - Vyskytuje se i u dětí, nejčastěji postihuje **postmenopauzální ženy**
  - *Etiologie* – neznámá (**autoimunitní příčiny**)
  - KO : **svědění, pálení, bolest**
    - Asi 10% pacientek *asymptomatické*
  - *Komplikace* při pokročilém onemocnění :
    - **Srůst labia minora** -> až **stenóza introitu** (introitus – vstup do pochvy, gynekologický termín)



- **Lichen simplex chronicus**
  - Charakterizovaný **hyperplázií (ztluštěním) epitelu**
  - Postižené oblasti vulvy jsou šedobílé či začervenalé
  - KO: úporné **svědění** -> škrábání -> **eroze, regády**
  - V případě postižení labií -> tvarové **deformity** či **stenóza** poševního vchodu
  - Vzniká často sekundárně v terénu *lichen sclerosus*
  - Chronické vulvární dermatózy (na podkladě škrábání, svědění)

- **Lichenifikace** – důsledek *chronického škrábání* a tření kvůli *svědění*
  - Obvykle postihuje kožní část vulvy
  - Klinicky hmatné **ztluštění, zhrubění kůže**, mohou být exkoriace
  - **Primární** – příčina je neznámá – *lichen simplex* chronicus
  - **Sekundární** – v souvislosti s jinou příčinou
    - Atopická či kontaktní dermatitida
    - Chronická mykotická infekce
    - *Lichen sclerosus*
    - *Lichen planus*



Onemocnění vaginy

ZÁNĚTY VAGINY

- = **vaginitida, kolpitida**
- Pokud spojeno se zánětem vulvy = **vulvovaginitida**
- KO:
  - **Svědění, pálení, bolestivost**
  - **Vaginální výtok** („fluor“) – abnormální objemem, charakterem a často zápachem
- Etiologie : obvykle **infekční**
  - **Narušení** normální vaginální **mikroflóry** – doprovázené redukcí až vymizením *Lactobacillus spp.*, změnou pH (norma – kyselé) a přerůstem patogenních či saprofytických mikroorganismů

- **Virové** infekce
  - **Infekce HPV** – obvykle se nejedná o izolované postižení vaginy (postihuje i děložní hrdlo, popř. vulvu)
  - **Infekce HSV** (obvykle 2. typu) – herpetická vaginitida či vulvovaginitida

- **Bakteriální** infekce
  - Mohou být vyvolané původci z GIT
  - Nejčastější tzv. ***bakteriální vaginóza***
    - Dysmikrobie – redukce *Lactobacillus spp*. + výrazné zmnožení jiných bakterií (*Gardnerella vaginalis, Mobiluncus mulieris*)
    - Není sexuálně přenosná choroba
    - RF : promiskuita, nitroděložní tělísko, ATB léčba, vaginální výplachy
  - ***Streptococcus agalactiae***
    - Součást normální vaginální flóry u 20% žen
    - Vzácně vyvolává vaginitidu
    - Vzácná **komplikace gravidity** (aborty, předčasná ruptura plodových obalů) i **porodu** (život ohrožující nákaza novorozence – sepse, meningitida, zápal plic)
- **Mykotické** infekce
  - Typický původce – ***Candida albicans***
  - Jedna z nejčastějších příčin vaginitidy či vulvovaginitidy (u 75% žen za život)
  - U 20% žen jako součást běžné mikroflóry
    - -> infekce pouze v případě narušení normální mikroflóry (např. DM, ATB léčba)
  - Charakteristický je **vaginální výtok** s **bělavými hmotami** (vzhled tvarohu či sraženého mléka)
- **Parazitární** infekce
  - Nejčastější – **trichomoniáza** (*Trichomonas vaginalis*)
    - Sexuálně přenosné onemocnění charakterizované přítomností hojného sekretu šedavé či nazelenalé barvy, zapáchající po rybách
    - Část pacientek asymptomatická (10%)
  - Vzácná – *Entamoeba histolytica*
  - Infekce **roupy** – zejm. u dětí

PSEUDOTUMORY VAGINY

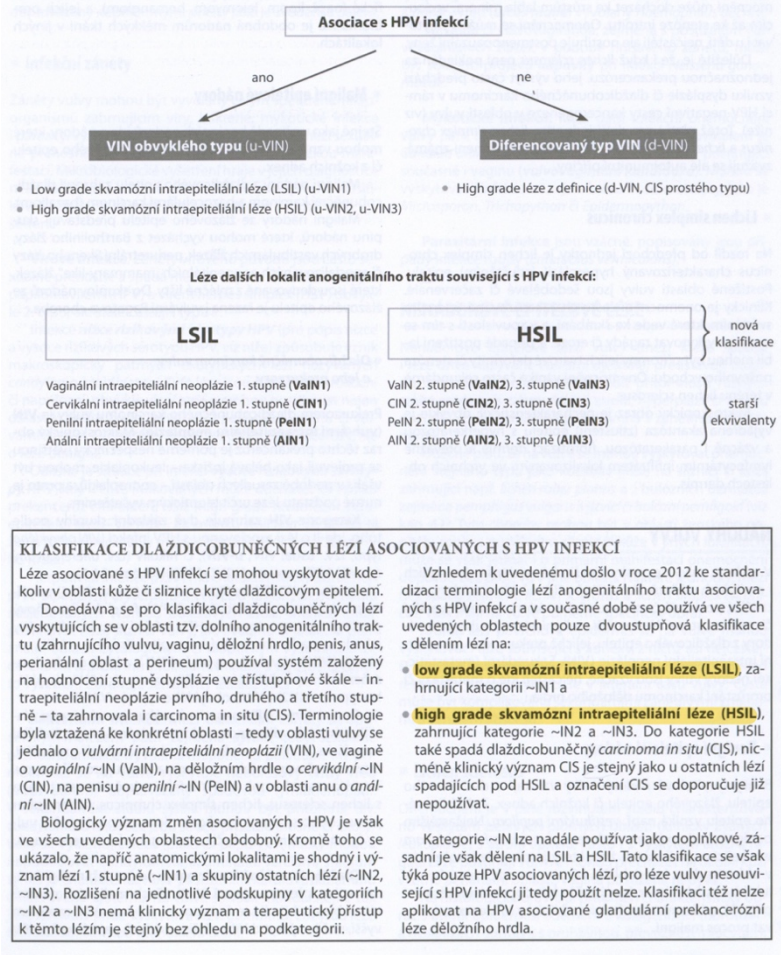
- Nejčastější – **fibroepiteliální (stromální) polyp**
  - = *exofytická* slizniční prominence tvořená variabilně buněčným stromatem
  - Na povrchu kryté *dlaždicobuněčným epitelem*
  - Epitel může jevit známky hyperplázie (reaktivní proces)
  - Nejčastěji se vyskytuje během **gravidity** či v souvislosti s **hormonální terapií**
- Vzácné – vaginální **cysty**
  - Nejčastější jsou ***skvamózní inkluzní cysty***
    - Jsou vystlané dlaždicovým epitelem
    - Vznik v souvislosti s **chirurgickým výkonem** či **traumatizací** během porodu – sekundární původ
    - Nemají maligní potenciál, nejsou prekanceróza
    - Produkce keratinu
- **Endometrióza**
  - **Superficiální** endometrióza – přímá implantace fragmentů endometria do vaginální sliznice
    - Trauma, chirurgický zákrok
  - **Hluboká** endometrióza – postihují např. rektovaginální septum, souvisejí s postižením pánevního peritonea
    - Častější
    - Může být spojena se vznikem **maligního nádoru** (endometriální karcinom, světlobuněčný karcinom, karcinosarkom, ESS = endometriální stromální sarkom)
  - Postižení vaginy je vzácné (asi 2%) – zejm. ovariální (prekurzorová léze)

VAGINÁLNÍ ADENÓZA

- Žlázový epitel se v pochvě postnatálně nevyskytuje (reepitelizace dlaždicobuněčným epitelem)
- = (abnormální) **výskyt žlázového epitelu v pochvě** po narození
- Změny obvykle v horní třetině pochvy
- Vyskytuje se **sporadicky** (asi 5% žen) – současnost
- Častější byla v minulosti přítomna u žen, jejichž matky byly během gravidity léčeny **nesteroidními estrogeny** (DES = *diethylstilbestrol*) – teratogenní efekt
- Je spojena se zvýšeným rizikem vzniku **adenokarcinomu pochvy** (nejčastěji ***světlobuněčného***)
  - Maligní nádor, vysoká mortalita (špatná prognóza)
  - Vaginální adenóza je prekurzorová léze

163. Nádory vulvy a vaginy

Nádory vulvy



- Ve většině případů **nádory epiteliální**
- Časté jsou také **nádory mezenchymální** či **melanocytární**
- *Nejčastější* maligní nádory vulvy – *nádory z dlaždicového epitelu*
    - Prekurzor – **vulvární intraepiteliální neoplázie (VIN)**
- **Sekundární** (metastatické) nádory vulvy jsou *vzácné*
    - Nejčastěji metastázy či prorůstání *karcinomu děložního hrdla*

BENIGNÍ EPITELOVÉ NÁDORY

- Vznikají *z dlaždicového epitelu*, *žlázového epitelu* či *kožních adnex*
- Z dlaždicového epitelu vzniká např. **vestibulární papilom**
- *Nejčastějším* benigním adnexálním nádorem je **papilární hidradenom**
    - Z *apokrinních žláz*
    - Obvykle lokalizován v sulcus interlabialis
    - Může být doprovázen ulcerací přilehlé epidermis s krvácením (může napodobovat maligní proces)

BENIGNÍ MEZENCHYMÁLNÍ NÁDORY

- Nejsou orgánově specifické (např. lipom, leiomyom, hemangiom)

MALIGNÍ EPITELOVÉ NÁDORY

- Z *dlaždicového epitelu, žlázového epitelu* či z *kožních adnex*
- Z dlaždicového epitelu – **dlaždicobuněčný karcinom** a bazocelulární karcinom (**bazaliom**)
- Ze žlázového epitelu

    - Mohou vycházet z Bartoliniho žlázy, drobných vestibulárních žlázek, periuretrální Skeneho žlázy, anogenitální „mammary like" žlázy (derivované z mléčné lišty)
    - **Vulvární Pagetova choroba**

- **Dlaždicobuněčný karcinom** vulvy
    - *Makroskopie* :
        - **Leukoplakie** = bělavá ložiska
        - **Erytroplakie** = zarudlé oblasti
        - Solitární léze rostoucí exofyticky nebo endofyticky, často s ulcerací
    - Prekurzor – **VIN (vulvární intraepiteliální neoplázie)**
        - Léze **asociovaná s HPV infekcí** = VIN *obvyklého typu* (tzv. *usual* VIN) = **u-VIN**
        - **Neasociovaná s HPV infekcí** = *diferencovaný typ* VIN = **d-VIN**
            - Často asociovaná s *lichen sclerosus, lichen simplex chronicus, lichen ruber planus* nebo s chronickými granulomatózními záněty vulvy (*granuloma inguinale, lymphogranuloma venereum*)
    - Současná WHO klasifikace prekurzorů :
        - **LSIL = low grade skvamózní intraepiteliální léze**
            - VIN 1 obvyklého typu (u-VIN 1)
        - **HSIL = high grade skvamózní intraepiteliální léze**
            - VIN2 a VIN3 obvyklého typu (u-VIN2, u-VIN3)
            - d-VIN – high grade léze, dříve označovaná jako carcinoma in situ prostého typu
    - Dlaždicobuněčný karcinom je *nejčastější* maligní léze vulvy (asi 90% všech maligních nádorů vulvy)
    - Frekvence výskytu u-VIN je častější než d-VIN, ale **většina** nádorů naopak **s HPV infekcí nesouvisí** (tedy na podkladě **d-VIN** prekurzorové léze)
    - Zejména u starších **žen** – **60 let**
    - Prognóza časných stádií je výborná, pokročilá stádia s hlubokou invazí a metastazováním do lymfatických uzlin mají horší prognózu

- **Bazaliom** (bazocelulární karcinom)
    - Jeden z nejčastějších kožních nádorů
    - V oblasti vulvy vzácně (5-7% karcinomů vulvy)

- **Vulvární Pagetova choroba**
    - Tzv. **extramamární Pagetova choroba**
    - KO : **svědění** (pruritus), **zarudnutí** (připomíná ekzém či dermatózu)
    - Typický znak – **intraepiteliální šíření**
        - Může postihovat epidermis, kožní adnexa i dlaždicový epitel sliznice
    - Může být primární nebo je manifestací jiného primárního nádoru (karcinom anu, rekta, děložního hrdla, močového měchýře)
        - Vzácněji může být spojena s invazí nebo je projevem primárního adenokarcinomu vulvy
    - Nejčastěji v případě Pagetovy choroby vulvy **jiný primární nádor vulvy nenajdeme** (x *Pagetova choroba prsu*)
    - Prognóza je poměrně dobrá
    - *Diferenciální diagnostika* :
        - Primární x sekundární Pagetova choroba
        - Melanom

MALIGNÍ MEZENCHYMÁLNÍ NÁDORY

- Velmi *vzácné*
- **Leiomyosarom** – nejčastější mezenchymální nádor vulvy
    - Rychle rostoucí léze
- Embryonální **rhabdomyosarkom**
    - Obvykle u dětí do 5 let
    - Typicky v oblasti vaginy, na vulvě je extrémně vzácný
    - Obvykle postihuje labia majora, perineum, hymen
    - *Makroskopicky* :
        - Hroznovité uspořádání

MELANOCYTÁRNÍ NÁDORY (MELANOM)

- V oblasti vulvy je poměrně *častý* (2-10% malignit vulvy)
    - Zejména u bělochů
- *Mikroskopie* :
    - **Nehomogenní pigmentace**, **nepravidelné okraje**

- Pigmentované léze (až 25% je amelanotických)
- **Povrchové léze** – pokročilá stádia

- 3 histologické typy melanomu :
  - 1) SSM = *superficiálně se šířící melanom*
  - 2) *nodulární melanom*
  - 3) *slizniční/akrálně lentiginózní melanom* – nejčastější

Nádory vaginy

- Většina **primárních** nádorů vaginy jsou nádory epiteliální
- **Sekundární** nádory
  - Obvykle šíření nádorů z oblasti děložního hrdla
  - Šíření z jiných lokalit je méně časté (např. z endometria, tlustého střeva či ovaria)

BENIGNÍ EPITELOVÉ NÁDORY

- *Vzácné* nádory
- Vycházejí *z dlaždicového epitelu*
- Typický představitel – **dlaždicobuněčný papilom**
  - Mnohotné drobné papilární výrůstky (mikropapilomatóza)

MALIGNÍ EPITELOVÉ NÁDORY

- **Dlaždicobuněčný karcinom**
  - 80-90% všech primárních maligních nádorů pochvy
  - Prekurzorem jsou léze **asociované s HPV infekcí**
  - *Prekurzory* :
    LSIL (low grade skvamózní intraepiteliální léze)
    - **VaIN 1** – vaginální intraepiteliální neoplázie 1. stupně

    HSIL (high grade skvamózní intraepiteliální léze)
    - **VaIN2 a 3** (vaginální intraepiteliální léze 2. a 3. stupně)
  - Často multifokální léze
    - Mohou být asociované s lézemi na děložním hrdle, méně často na vulvě
  - Většina vzniká **v horní třetině pochvy** (i prekurzory)

- **Adenokarcinomy**
  - V oblasti vaginy jsou *vzácné*
  - Nejčastější – **světlobuněčný karcinom**
  - Na podkladě intrauterinní expozice **diethylstilbestrolu** a následné **vaginální adenózy**
  - Histologicky totožný se světlobuněčným karcinomem vnitřního genitálu
    - Další typy – endometroidní, serózní, mucinózní karcinom (vzácné)

MEZENCHYMÁLNÍ NÁDORY

- *Nejčastější benigní* mezenchymální nádor pochvy – **leiomyom** (i tak vzácná léze)
- *Nejčastější maligní* mezenchymální nádor pochvy – **embryonální rhabdomyosarkom**
  - U **dětí** do 5 let (průměrný věk 2 roky)
  - Polypózní nádor často hroznovitého vzhledu (*sarkoma botryoides*)
  - Může vyhřezat vaginální introitem
- 2. nejčastější sarkom vaginy – **leiomyosarkom**
  - Nejčastější sarkom vaginy **dospělých**

MELANOCYTÁRNÍ NÁDORY

- *Benigní* melanocytární léze jsou velmi *vzácné*
- **Melanom** vaginy je častější (4% primárních maligních nádorů vaginy, i tak nádor vzácný) – špatná prognóza
- Nejčastěji v **dolní třetině vaginy**
- Častá je **ulcerace** přilehlého epitelu

164. Nenádorová onemocnění a prekancerózy děložního hrdla

CERVICITIDA

- = **zánět děložního hrdla**
- Velmi časté
- Mohou být **izolované** či současně se zánětem pochvy (**cervikovaginitida**)

- **Neinfekční** záněty
  - Etiologie obvykle **chemická či mechanická**
  - Nejčastější příčiny – iritace způsobená vaginálními výplachy, traumatizace - IUD, tampóony, pesar, instrumentrace, chirurgický výkon, alergická reakce (např. na latex – kondomy, spermicidní gely)
  - KO: hnisavý výtok, kontaktní krvácení

- **Infekční** záněty
  - Časté
  - Značná část patří mezi sexuálně přenosné choroby
  - Cervicitida může být primárním zdrojem **ascendentní infekce** endometria (**endometritida**), děložní tuby (**salpingitida**), ovaria (**oophoritida**) a případně i pánevního peritonea
    - Komplikované záněty postihující zároveň adnexa a peritoneum = **zánětlivé onemocnění pánve** (**PID**, *pelvic inflammatory disease*)
  - Může být primární **zdroj infekce během gravidity**
    - *Komplikace* : chorioamniitida, předčasný porod, spontánní potrat, intrauterinní úmrtí plodu
  - Klinicky němá infekce je **zdrojem přenosu** na sexuálního partnera či na novorozence během porodu

  - **Virové** infekce
    - Často sexuálně přenosné
    - **Infekce HPV, infekce HSV** (obvykle 2. typu)
  - **Bakteriální** infekce
    - Obvykle postihují endocervix
    - Nejčastěji – streptokoky, stafylokoky, E. coli, anaerobní infekce
    - Největší význam (sexuálně přenosné) – *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorhoeae*
    - *Chlamydia trachomatis* – nejčastější příčina sexuálně přenosné cervicitidy
  - **Mykotické** infekce
    - Nejčastěji *Candida albicans*
    - Obvykle postihují současně i vaginu a případně i vulvu

PSEUDOTUMORY

- **Skvamokolumnární junkce** = hranice mezi dlaždicovým epitelem a žlázovým endocervikálním epitelem
  - Před pubertou obvykle v oblasti zevního ústí endocervixu
- Tzv. **ektopium** (*pseudoeroze*) = přesun endocervikální sliznice (skvamokolumnární junkce) na oblast exocervixu
  - Obvykle pod **vlivem hormonálních změn** (puberta, gravidita, exogenní příjem hormonů)
  - Oblast endocervikální sliznice na exocervixu **je jasně červená** při zevním ústí děložního hrdla – kontrastuje s okolní sliznicí
    - Podobnost s pravou zánětlivou erozí
  - Endocervikální sliznice je vystavena kyselému poševnímu prostředí (pH v endocervixu je vyšší)
  - Často tak dochází k **dlaždicobuněčné metaplázii**
- **Transformační zóna** = oblast sliznice, ve které dochází ke vzniku dlaždicobuněčné metaplázie
  - Je nejčastější lokalizací výskytu **prekanceróz**
  - Po menopauze může v důsledku atrofizace děložního hrdla docházet k přesunu sliznice z oblasti exocervixu do endocervixu -> nepřístupnost aspekci v průběhu kolposkopie
  - Následkem překrytí zóny ústí endocervikálních žlázek metaplastickým epitelem může být porucha odtoku hlenu a jeho kumulace vedoucí ke vzniku *retenčních cyst* endocervikálních žlázek
    - = **ovulóza** (tzv. **ovula Nabothi**)
    - Může docházet k rupturám stěny jednotlivých žlázek s uvolněním sekretu a hlenovitým výtokem či k sekundární infekci obsahu
    - Zabránění odtoku hlenu -> dilatace žlázek -> ovulóza -> retenční cysta
    - Vznik v oblasti *transformační zóny*
    - Vzácně symptomatické

- *Komplikace*: **sekundární infekce**

- *Nejčastější* pseudotumor děložního hrdla – **cervikální polyp**
  - Velmi častá léze tvořená hyperplastickou endocervikální sliznicí často se zánětlivými změnami
  - = **slizniční hyperplázie**
  - Mohou se manifestovat hlenovitým výtokem či krvácením, ale často jsou **klinicky němé**
- **Endometrióza**
  - Obvykle postihuje povrchové vrstvy sliznice
  - Vzácně léze větší doprovázené abnormálním vaginálním krvácením

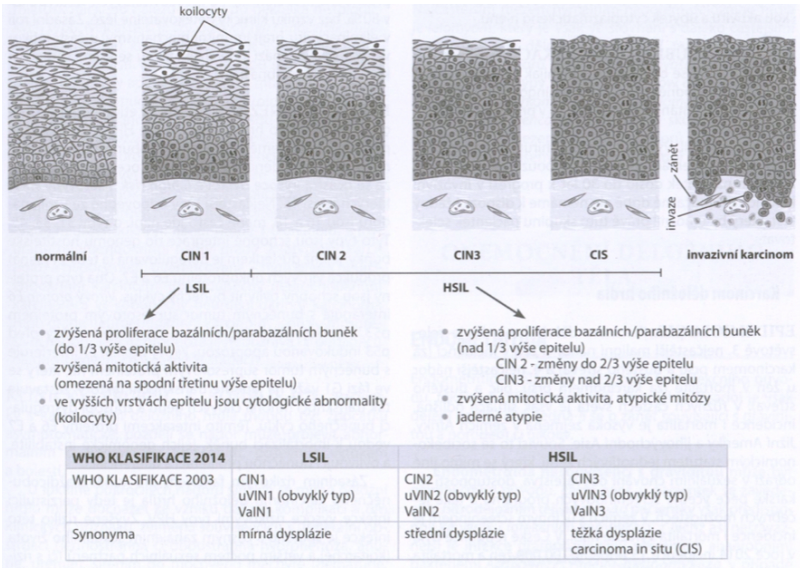
PREKANCERÓZY

- **Primární** nádory děložního hrdla jsou nádory epiteliální
  - Zpravidla maligní
  - Převaha *dlaždicobuněčného karcinomu*, následovaného *adenokarcinomem*
- Dysplastické změny dlaždicového epitelu děložního hrdla související s HPV infekcí :
  - **Low grade** a **high grade** skvamózní intraepiteliální léze (**LSIL, HSIL**)
  - LSIL zahrnuje **CIN 1** (cervikální intraepiteliální neoplázie 1. stupně)
  - HSIL je vlastním prekurzorem *dlaždicobuněčného karcinomu* čípku = **CIN2** a **3** (2. a 3. stupně)

- Léze se *nejčastěji* vyskytují v oblasti dlaždicové metaplázie epitelu **transformační zóny**
- **LSIL**
  - Zvýšená proliferace a mitotická aktivita (omezena na zónu)
  - **Nepřesahuje spodní třetinu výše epitelu**
  - Tzv. ***koilocyty*** = HPV infikované dlaždicové buňky
  - Většina LSIL spontánně regreduje
- **HSIL**
  - Proliferace buněk **přesahuje spodní třetinu výše epitelu**
  - Výraznější atypie a četné i atypické mitózy
  - *Subklasifikace* :
    - **CIN2** – změny do 2. třetiny výše epitelu
    - **CIN3** – změny nad 2. třetinu výše epitelu
    - (toto dělení nemá klinický význam)

- Prekurzorem invazivního adenokarcinomu čípku je **adenocarcinoma in situ** (AIS)

- *Klinický průběh* :
  - Obvykle se klinicky neprojevují (**asymptomatický** průběh)
  - -> jsou zachyceny náhodně v rámci screeningu



WHO KLASIFIKACE 2014	LSIL	HSIL	
WHO KLASIFIKACE 2003	CIN1 uVIN1 (obvyklý typ) VaIN1	CIN2 uVIN2 (obvyklý typ) VaIN2	CIN3 uVIN3 (obvyklý typ) VaIN3
Synonyma	mírná dysplázie	střední dysplázie	těžká dysplázie carcinoma in situ (CIS)

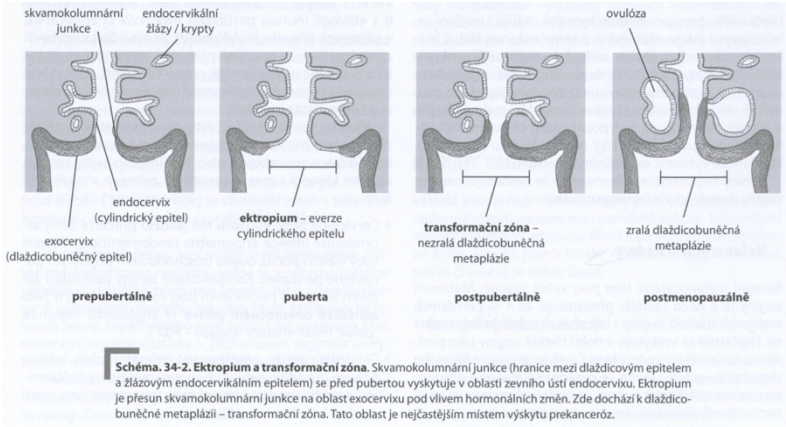


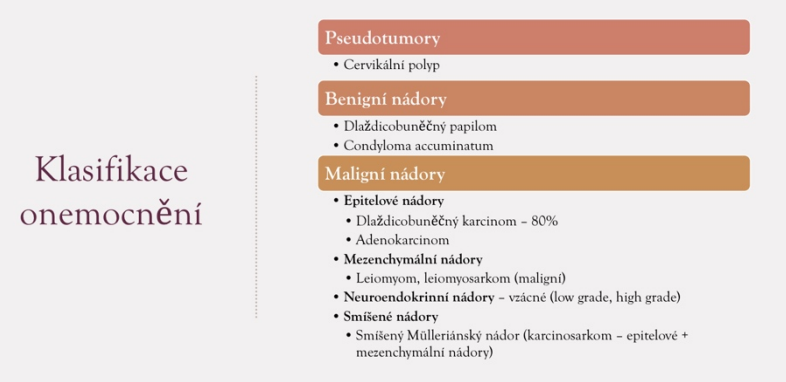
Schéma. 34-2. Ektropium a transformační zóna. Skvamokolumnární junkce (hranice mezi dlaždicovým epitelem a žlázovým endocervikálním epitelem) se před pubertou vyskytuje v oblasti zevního ústí endocervixu. Ektropium je přesun skvamokolumnární junkce na oblast exocervixu pod vlivem hormonálních změn. Zde dochází k dlaždicobuněčné metaplázii – transformační zóna. Tato oblast je nejčastějším místem výskytu prekanceróz.

- **PREKANCERÓZY A KARCINOMY**
  - **Lidské onkogenní viry**
    - Asi 15% maligních nádorů u lidí virového původu
    - Většinu nádorů souvisejících s virovou infekcí přestavují :
      - **HPV** - karcinomy děložního hrdla
        - Nejčastější původce sexuálně přenosných onemocnění
        - High risk a low risk
        - **High-risk HPV** -> karcinomy děl. Hrdla, vaginy, vulvy, anu, penisu, orofaciální oblasti, laryngu ! (nejen děložní hrdlo)
        - Vstupní branou jsou mikrotraumata kůže nebo sliznice
      - **HBV** - karcinomy jater
  - **Kofaktory karcinogeneze**
    - Usnadňují vstup HPV do organismu
    - Podporují perzistenci viru
    - Usnadňují přechod k HSIL lézím a karcinomům
    - Kouření, chlamydie, HSV, chr. Cervicitida, promiskuita, imunosuprese, genetické faktory, nutriční faktory, dlouhodobě užívaná hormonální antikoncepce
  - **HPV infekce**
    - Asi 80% žen během života kontakt s HPV
    - Často mladé dívky, často opakované infekce
    - 80% HR HPV transientní bez vzniku SIL
      - Průměrně 10-15 let od perzistentní HR HPV infekce po vznik invazivního karcinomu
      - Invazivní karcinom vzniká asi 30-50% neléčených lézí H-SIL lézí
    - Příčina > 90-95% dlaždicobuněčných karcinomů
    - Prevence :
      - **Primární** - vakcinace, boj proti kouření, zdravý životní styl (**snížení incidence**)
      - **Sekundární** - screening, osvěta (**snížení mortality**)
    - Klasifikace lézí asociovaných s HPV infekcí :
      - 2stupňová klasifikace používaná pro všechny léze anogenitální oblasti - low grade x high grade
      - V současnosti - LSIL (CIN, VIN, VaIN, PeIN, AIN), HSIL

165. Nádory děložního hrdla

Definice

- = invazivní léze vyvíjející se z prekanceróz
- Mají stejnou příčinu – většinou chronická infekce ***onkogenními HPV*** spojena s *nedostatečnou imunitní odpovědí*
- 75% - spinocelulární karcinomy
- 25% - adenokarcinomy
- Zbylé typy – raritní



- HPV infekce je **častá** (během života se vyskytuje asi u 80% žen)
  - Častěji u mladých žen po nástupu sexuální aktivity
  - Je příčinou vzniku téměř 100% *dlaždicobuněčných karcinomů* a asi 85% *adenokarcinomů*
  - V procesu karcinogeneze se účastní **vysoce rizikové („high risk") sérotypy HPV**
    - Nejčastěji *HPV 16 a 18*
    - -> zvýšená produkce virových onkoproteinů E6 a E7
    - *E6* – zrychluje degradaci p53
    - *E7* – dysregulace buněčného cyklu (interaguje s tumor-supresorovým proteinem Rb)
    - *E6, E7* -> imortalizace buněk, genomická nestabilita
  - **CAVE!** HPV infekce nezpůsobuje pouze karcinom děložního hrdla, ale i další malignity :
    - **Karcinom vulvy, vaginy, anu, penisu, orofaciální oblasti, laryngu**

- Karcinom děložního hrdla je 3. nejčastější nádor u žen v incidenci (po karcinomu prsu a tlustého střeva) a 4. nejčastější nádor u žen v mortalitě (za karcinomem prsu, plic a tlustého střeva)
- Incidence i mortalita je zejména vysoká v zemích **Afriky**, **Jižní Ameriky** a **jihovýchodní Asie**
  - Souvislost se sexuálním chováním (a edukací) obyvatelstva, dostupnosti lékařské péče a screeningových programů, léčebných možnostech

- Základní faktory, které mohou vést ke **snížení incidence** :
  - *Sexuální edukace* (snížení rizikového sexuálního chování)
  - *Vakcinace* proti HPV
  - *Screeningové* programy

Rozdělení

Epitelové nádory

- Naprostá většina epitelových nádorů děložního hrdla jsou maligní nádory
- 1) **Dlaždicobuněčný karcinom**
  - 80% všech karcinomů děložního hrdla
  - Často roste *exofyticky* a je povrchově ulcerovaný
  - Vzácnější je růst *endofytický* (nádor difúzně infiltruje stroma)
  - **HPV asociovaný** (90%) x **HPV independentní**
  - Hlavní prognostický faktor – stádium onemocnění
    - **Časné** – omezeno na děložní hrdlo, dobrá prognóza
    - **Pozdní** – infiltrace pochvy, metastázy do LU, špatná prognóza
- 2) **Adenokarcinom**
  - Heterogenní skupina nádorů charakterizovaných glandulární diferenciací, které jsou ve většině případů (cca 85%) také asociované s HPV infekcí
  - Několik histologických typů
    - Nejčastější – tzv. ***obvyklý typ*** *endocervikálního adenokarcinomu* (90% všech adenokarcinomů děložního hrdla)
    - Vzácnější – *mucinózní, endometroidní, světlobuněčný a serózní karcinom* (nebývají spojeny s HPV infekcí)
  - **HPV asociovaný** x **HPV independentní**
  - Nejdůležitější prognostický faktor – stádium

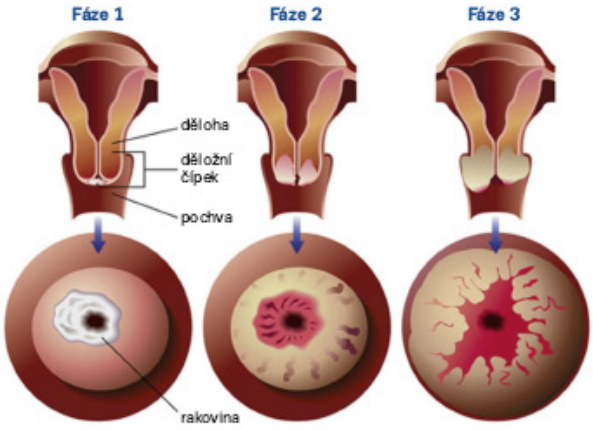
Mezenchymální nádory

- Nejčastější – **leiomyom**
  - Častější je ale leiomyom děložního těla
  - Maligní – **leiomyosarkom**

- Vzácné typy – *low grade* endometriální stromální sarkom, *high grade* endometriální stromální sarkom a *nediferencovaný sarkom*

Neuroendokrinní nádory

- Vzácné
- **Dobře diferencované** nádory
  - *Low grade* neuroendokrinní nádor *grade 1* (karcinoid)
  - *Low grade* neuroendokrinní nádor *grade 2* (atypický karcinoid)
- Nádory **málo diferencované**
  - *High grade* neuroendokrinní karcinomy (malobuněčný neuroendokrinní karcinom a velkobuněčný neuroendokrinní karcinom)
  - Velmi agresivní



Krátce o rakovině děložního čípku:

V děložním čípku dochází k množení buněk tzv. HPV infekcí.

Jde o třetí nejčastější nádorové onemocnění.

U více než 500 000 žen/rok je diagnostikován nádor.

Více než 270 000 žen/rok umírá v důsledku rakoviny děložního čípku.

Smíšené nádory

- Smíšení epiteliálních a mezenchymálních nádorů – *smíšeny Müllerián*ský *nádor* (karcinosarkom) a adenosarkom

Typicky pacient

- Typicky **nižší věk pacientek**
  - Často ekonomicky aktivní mladé ženy, které plánují rodinu nebo mají děti

- **Rizikové faktory** :
  - **Rizikový sexuální život** (promiskuita – více než 6 sexuálních partnerů za život, rizikový partner, časná *koitarché* = první pohlavní styk, hormonální antikoncepce, vysoký počet dětí)
    - Sexuálně přenosné infekce (*chlamydie, HSV-2*), chronická cervicitida
  - **Porucha buněčné imunity** (imunosuprese, imunokompetence, HIV)
  - **Genetické faktory** (rodinná zátěž)
  - **Kouření**
  - **Nezodpovědný přístup k prevenci** (nepravidelné prohlídky u gynekologa, v rámci mamografického screeningu)

Prevence :

- **Primární** (snižuje incidenci) – vakcinace proti HPV, životní styl
- **Sekundární** (snižuje mortalitu) – screening, osvěta o HPV a o bezpečném sexuálním chování

Klinický průběh a komplikace

- Zpočátku **asymptomatické**
- Později se projevuje abnormálním či kontaktním **krvácením**, poševním **výtokem** a **bolestí**
- Komplikace u lokálně pokročilých nádorů šířících se mimo děložní hrdlo :
  - **Ureterální obstrukce** (jednostranná či oboustranná hydronefróza, anurie, urémie)
  - **Šíření do močového měchýře** (hematurie, dysurie, vezikovaginální píštěl)
  - **Šíření do rekta** (rektovaginální píštěl)
  - **Blokáda drenáže lymfy** (lymfedém DK) - vzácné
  - **Obecné šíření do okolních struktur** doprovázených bolestí

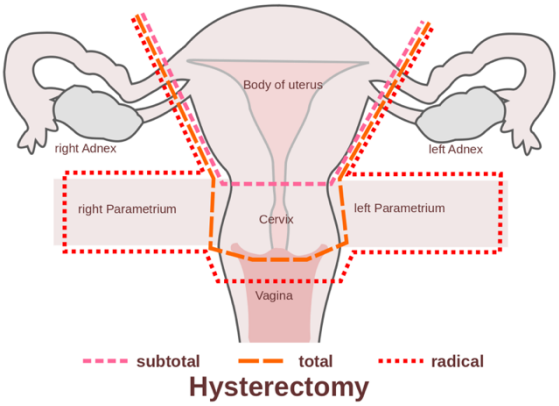
- Metastazování probíhá nejprve **do spádových pánevních lymfatických uzlin**
- U pokročilých nádorů se zvyšuje riziko vzdáleného **metastazování** (zejména do plic, jater, peritoneum, GIT)
- Mohou být komplikovány infekcí anaerobními bakteriemi a vznikem gangrény

S čím pacient za námi přijde ?

- **Krvácení** z pochvy (nesouvisející s menstruačním cyklem, po menopauze)
- **Bolest** během pohlavního styku
- Bolest v pánevní oblasti, břicha
- Zapáchající **výtok** z pochvy
- **Ztráta hmotnosti, únava**

Karcinomy – stádia :
Podle TNM klasifikace nebo podle FIGO klasifikace :

- **T1, FIGO I** – nádor omezený na děložní hrdlo
  - Mají 5leté přežití – 80-90%
- **T2, FIGO II** – nádor šířící se mimo dělohu (ne ke stěně pánevního či do dolní třetiny pochvy)
  - 5leté přežití – 60%
- **T3, FIGO III** – nádor šířící se mimo dělohu (ke stěně pánevní, do dolní třetiny pochvy, či s hydronefrózou)
  - 5leté přežití – 30-35%
- **T4, FIGO IV** – šíření do rekta, močového měchýře, mimo pánev či se vzdálenými metastázemi
  - 5leté přežití – 15%



(Měla jsem referát na nádory děložního hrdla, proto informace níže jsou spíše pro zajímavost, než že by to bylo něco, co umět k patologii ☺)

Léčba :

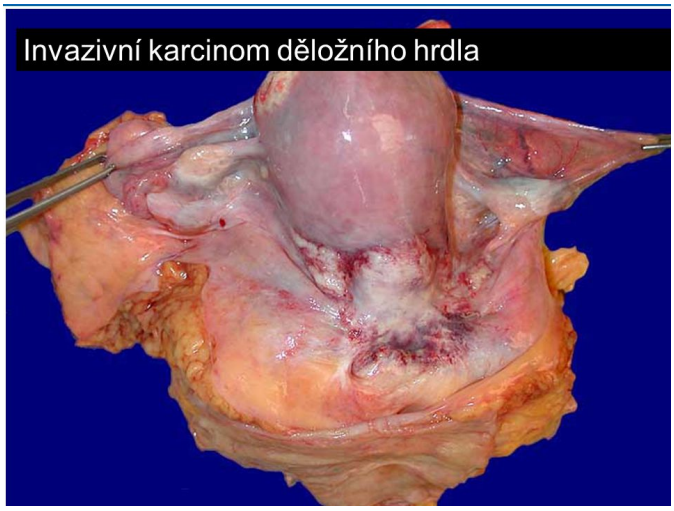
- Podle klinického stádia
- V časných stádiích **léčba chirurgická**, v pokročilých **radioterapie/ chemoterapie**
  - Nádor < 5 mm – indikovaná prostá **hysterektomie**/ fertilitu zachovávající **konizace**
  - Nádor > 5 mm (pouze v děložním hrdle) – radikální hysterektomie s pánevní **lymfadenektomií**/ fertilitu zachovávající konizace
  - Zasahuje-li nádor mimo děložní hrdlo – **radioterapie, chemoterapie**

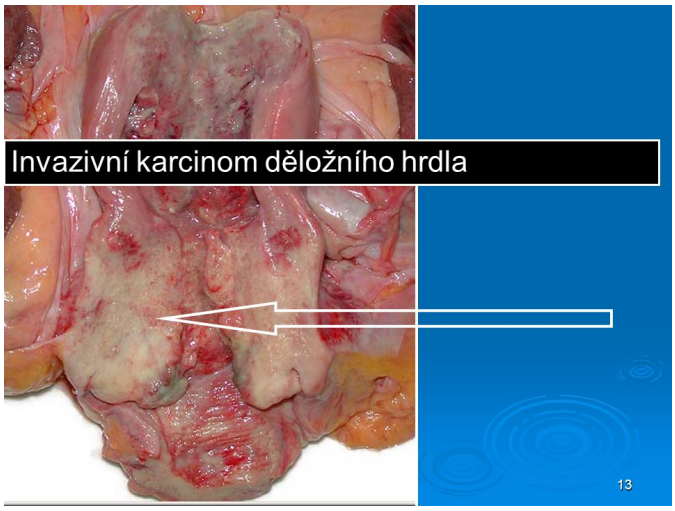
Konizace

- malý gynekologický výkon, během kterého se odstraní část děložního hrdla (má tvar kuželu - konusu)
- provádí se v krátké celkové anestézii (výkon trvá asi 15-30 min), v gynekologické poloze vleže na zádech
- lékař vytne pomocí elektrické kličky/ elektrické jehly/ laseru nebo obyčejného skalpelu část čípku
- součástí výkonu je seškrab části sliznice z kanálu děložního čípku (tzv. endocervikální kyretáž) -> laboratoř

<u>Screening</u>

- Nutnost pravidelných gynekologických prohlídek (od coitarché po 65 let)
- Založen na **onkologické cytologii** z děložního čípku (z endocervixu i z exocervixu – oblast junkce !)
  - Popis kritérií malignity v buňce (buněčné jádro – nejvýznamnější faktor, cytoplazma, rozměry buněk)
  - Odběr buněk se provádí stěrem z exocervicu (např. vatovou štětičkou)
  - Následuje natření na podložní sklíčko a fixace, barvení dle **Papanicolaoua**
- Probiotické metody (onkologická cytologie, kolposkopie)
  - **Kolposkopie** = vyšetřovací metoda, při níž se kolposkopem prohlíží vagina a děložní čípek
    - Do pochvy je zavedeno vyšetřovací zrcadlo a poté lékař prohlíží dělohu, kolposkop před pochvou (mikroskop)





16b. Nenádorová onemocnění děložního těla

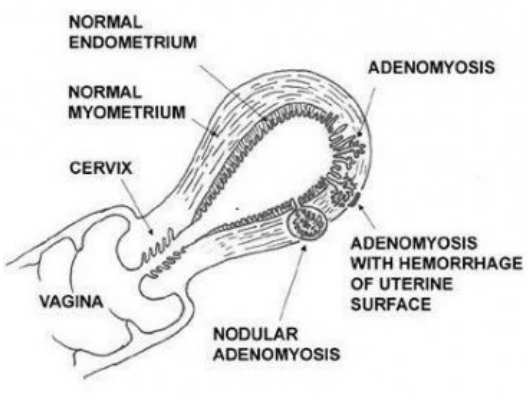
ENDOMETRITIDA

- = **zánět děložní sliznice** (*endometria*)
- Může být infekčního i neinfekčního původu, fokální či difúzní, akutní či chronická
- <u>Endometritida nesouvisející s graviditou</u>
  - **Neinfekční** původ – např. **pacientky s IUD**
    - Predispozice ke vzniku infekčních komplikací
    - Nejzávažnější je infekce G+ anerobními bakteriemi (*Actinomyces israeli* = **aktinomykóza**)
    - V případě šíření zánětu mimo dělohu -> abdominální aktinomykóza
      - Píštěle
  - **Infekční** původ – infekce *Neisseria gonorrhoeae*, obvykle není izolovaná endometritida
    - Infekční endometritida je obvykle **ascendentní**
  - U části pacientek se nepodaří zjistit příčina

- <u>Endometritidy související s graviditou či porodem</u>
  - Po potratu, vaginálním porodu, po císařském řezu
  - Mohou být *aseptické*
  - Vzácněji *infekční* záněty – zejména v minulosti mohly vést ke vzniku tzv. **puerperální sepse** (vysoká mortalita)
    - Při nedodržení hygienických pravidel – např. tzv. kriminální aborty (maďarský lékař *Semmelweis* – horečka omladnic)
      - Vysoká úmrtnost na poporodní komplikace – medici, kteří si nemyli ruce (a chodili na pitevnu) oproti porodním asistentkám

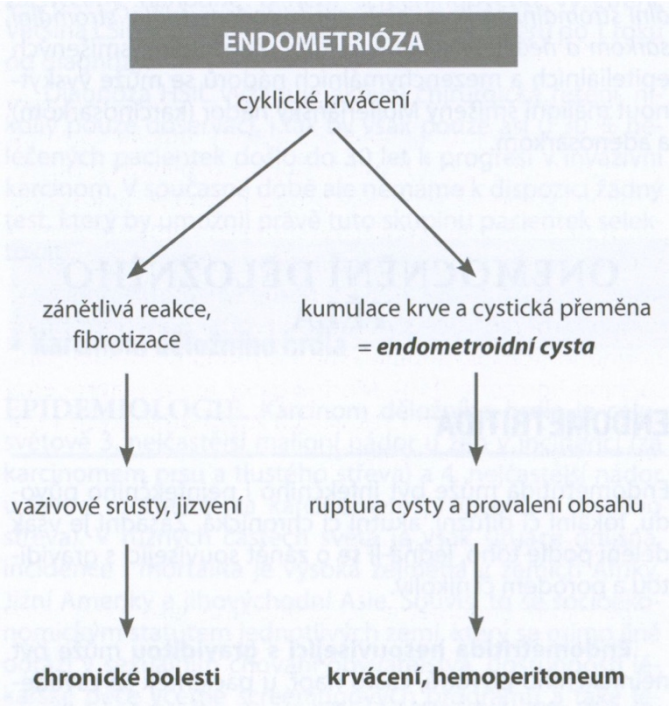
ADENOMYÓZA

- = **vnitřní endometrióza**
- = přítomnost **endometriálních žlázek a stromatu** *v myometriu* v oblasti, kde se normálně nevyskytují
- Stavy, kdy jsou endometriální žlázky a stroma hlouběji v myometriu (alespoň 2,5 mm)
- Velmi častá změna – asi 30% žen
- *Klinický průběh* :
  - **Asymptomatický** průběh
  - Výrazné postižení -> **abnormální krvácení**, bolestivá menstruace (**dysmenorhea**)
- *Makroskopicky* :
  - Rozšíření myometria
  - Drobná hemoragická ložiska, méně často s krví vyplněnými dutinami



ENDOMETRIÓZA

- = stav definovaný **přítomností endometriální tkáně mimo endometrium a myometrium**
- = **zevní endometrióza**
- Postihuje asi 10% žen v produktivním věku
- Opakované krvácení do ložisek endometriózy, která podléhá cyklickým hormonálním vlivům
- Krvácení je často doprovázeno zánětlivou reakcí a fibrotizací
- Může docházet ke kumulaci krve, cystické přeměně endometriózy a vzniku tzv. **endometroidních cyst** (vazkého, hnědého obsahu – tzv. *čokoládové cysty*)
  - Zejména v ováriích
- Nejčastěji postižena jsou **ovaria, děložní vazy**, **rektovaginální septum** a **peritoneum**



- *Klinický průběh* :
  - Většina žen je **asymptomatická**
  - **Dysmenorhea**
  - **Bolesti** zad, pánve, při pohlavním styku
  - Nepravidelné **krvácení**
- *Komplikace* :
  - Častá komplikace – **infertilita** (až u 30%)

- *Etiopatogeneze* :
  - 1) ***Metastatická teorie***
    - Šíření endometriální tkáně do ektopické lokalizace nejčastěji retrográdně při refluxu menstruační krve děložními tubami
    - Fragmenty viabilního endometria se implantují do lokalit (viz výše) + možnost šíření do jizev a peritonea
    - Méně časté je šíření – např. při chirurgickém zákroku či šíření krevním a lymfatickým řečištěm
  - 2) ***Metaplastická teorie***
    - V ektopických lokalizacích cestou metaplázie
    - Méně pravděpodobné

ENDOMETRIÁLNÍ POLYPY

- Časté léze
  - Je tvořena **korporálním endometriem**
    - Funkční endometrium -> tzv. **funkční polyp** – proliferační i sekreční
    - Hyperplastické endometrium bez atypií -> **hyperplastický polyp**
    - Atrofie často doprovázené cystickou dilatací žlázek -> **atrofický polyp**
- Většinou v podobě jednotlivých lézí
- U **premenopauzálních** a **postmenopauzálních žen**
- Etiologie není jednoznačná
  - Souvislost s **hyperestrinismem**
  - Většina vzniká zvýšenou proliferací endometria
- KO : Obvykle způsobují **abnormální děložní krvácení**

Funkční změny endometria, dysfunkční krvácení a hyperplázie endometria

Funkční změny endometria

- Endometrium podléhá cyklickým změnám daným hormonální stimulací v průběhu menstruačního cyklu
  - Délka cyklu – průměrně 28 dnů
- Během každého menstruačního cyklu – proliferační fáze (estrogeny, variabilní délka), sekreční fáze (gestageny, 14 dnů), fáze menstruace (obvykle 4 dny)
- Funkční změny se projevují pouze **v povrchových oblastech** endometria
- **Postmenopauzálně** (menopauza obvykle kolem 50 let) dochází k poklesu hormonální stimulace a *endometrium* je snížené a **atrofuje**
  - Zachovává si ale schopnost reagovat na hormonální stimulaci – zejm. při *hyperestrinismu* (zvýšená hladina estrogenů)

Dysfunkční krvácení

- Abnormální krvácení u premenopauzálních žen, které není vázáno na normální menstruační cyklus
- Krvácení vyplývá z alterace normálních cyklických změn endometria – nejčastěji v souvislosti s **endogenní hormonální dysbalancí**
- Stavy s **poruchou estrogenů** či **gestagenů** (nejčastěji tzv. *anovulační cykly* či *defekty luteální fáze*)
- Nejedná se o krvácení související s organickými změnami endometria
- *Příčiny* :
  - Endometritida
  - Endometriální hyperplázie
  - Atrofie endometria
  - Polypy endometria
  - Submukózní leiomyomy
  - Endometriální karcinom

- **Dysfunkční krvácení související s estrogeny**
  - Nejčastěji v období **menopauzy**, také při nástupu *puberty* a *sporadicky*
  - Souvisí s **anovulačními cykly**

        - Nedochází k ovulaci a vzniku *corpus luteum* (chybí vliv gestagenů)
    - Může se vyskytovat např. při syndromu polycystických ovarií či při zvýšených hladinách endogenních estrogenů (např. obezita, hormonálně aktivní nádory)
    - Krvácení nastává **při atrézii folikulu** a **poklesu hladin estrogenů** či v souvislosti s pokračující vystupňovanou **proliferací endometria** – může přesáhnout kapacitu cévního zásobení -> ischemizace endometria

- <u>Dysfunkční krvácení související s progesteronem (gestageny)</u>
    - Souvisí s **defekty luteální fáze** (tzv. *sekreční insuficience*)
    - Dojde k ovulaci a vytvoření corpus luteum, ale **produkce progesteronu je nedostatečná**
    - Příčiny nejsou jasné
        - Poruchy hypothalamo či hypofyzární regulace s poruchou tvorby gonadotropních hormonů (FSH, LH)

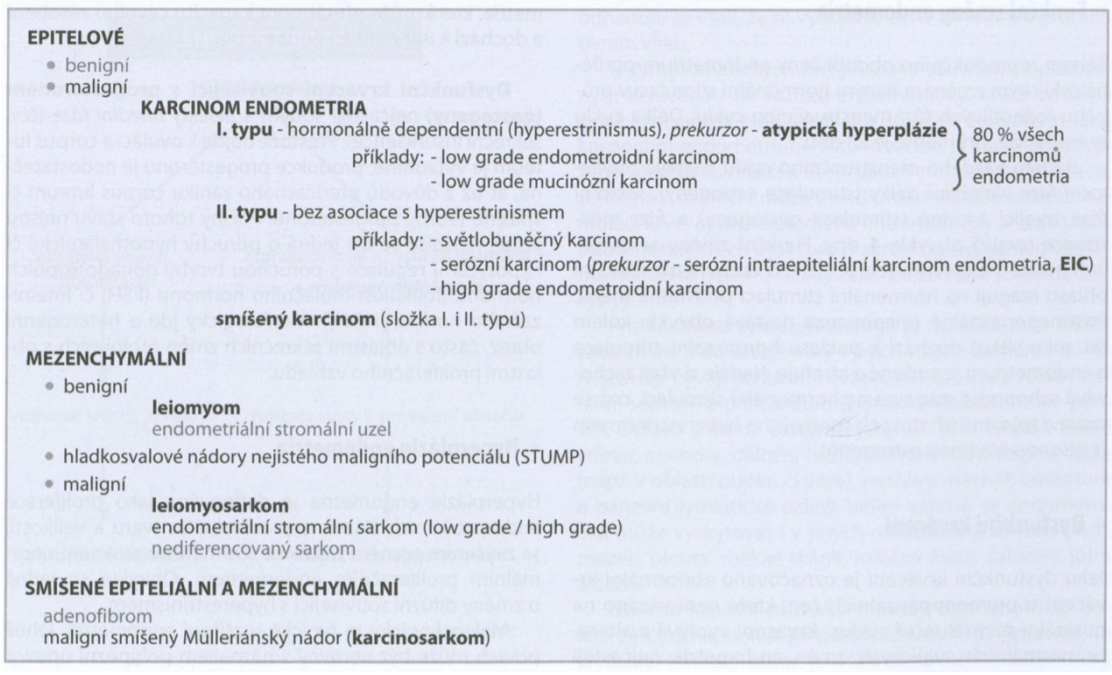
<u>Hyperplázie endometria</u>

- = **proliferace endometriálních žlázek** nepravidelného tvaru a velikosti, se zvýšením poměru žlázek ke stromatu ve srovnání s normálním proliferačním endometriem
- Obvykle souvisí s **hyperestrinismem**
- *Makroskopie* :
    - Rozšíření endometria
    - Povrch může být nerovný
- Riziko progrese v **karcinom endometria** :
    - Vyšší (30%) je u *atypické hyperplázie* oproti *hyperplázii bez atypií* (nízké riziko 1-2%)

- <u>Hyperplázie endometria bez atypií</u>
    - Souvisí s **dlouhodobou stimulací estrogeny bez opozice progesteronu** či jiných gestagenů
    - Nejčastěji **perimenopauzálně**
    - Příčinou jsou i další endogenní i exogenní faktory
    - *Endogenní faktory* :
        - Obezita
        - Zvýšená tvorba estrogenu – hormonálně aktivní nádory
    - *Exogenní faktory* :
        - Terapeutické podávání estrogenů bez opozice gestageny (např. substituční terapie v období menopauzy)

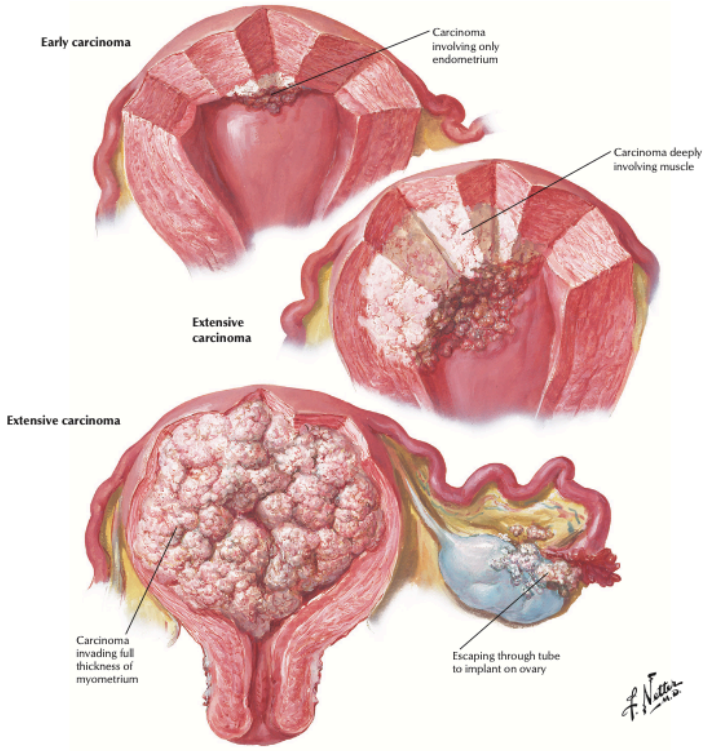
- <u>Atypická hyperplázie endometria</u>
    - Rozdílem je přítomnost cytologických a jaderných atypií
    - Etiologie souvisí s **hyperestrinismem**
    - Vzniká z *hyperplázie bez atypií* při dlouhodobé expozici estrogenům

167. Prekancerózy a nádory děložního těla



KARCINOM endometria

- 5.-6. nejčastější maligní nádor u žen z hlediska incidence
- *Dobrá* prognóza
- Největší výskyt v zemích s vysokým socioekonomickým statusem
    - Souvisí se životním stylem a reprodukčním chováním



<u>1. typ karcinomů endometria</u>

- = **Hormonálně dependentní nádory** obvykle asociované s **hyperestrinismem**
- 80% všech karcinomů endometria
- *Prekurzor* – ***atypická hyperplázie***
- Zahrnují **low grade endometroidní** a **mucinózní karcinom** (grade 1, grade 2)
- Dobrá prognóza, dobře diferencované
    - Většina nádorů diagnostikovaná v časném stádiu
- Obvykle u postmenopauzálních žen (průměrný věk 60 let)
    - I u mladých žen – s hereditární zátěží nebo s výraznou obezitou (před 40. rokem velmi vzácné)
- *Rizikové faktory* :
    - **Obezita** + metabolické stavy (DM, hyperlipidémie)
    - **Vyšší počet menstruačních cyklů** během života (časná menarché, pozdní menopauza, nuliparita)
    - Syndrom **polycystických ovárií**
    - **Věk**
    - **Genetické** predispoziční faktory
        - (AD) **Lynchův syndrom** (HNPCC = hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) – riziko až 60%
        - (AD) **Cowdenův syndrom** – riziko 30%



- *Protektivní faktory* :
    - Vyšší počet porodů, časný věk v době 1. porodu
    - Hormonální substituční léčba
    - Hormonální antikoncepce, IUD
    - Ligace (podvaz) děložních tub
    - **Kouření !**

<u>2. typ karcinomů endometria</u>

- = nádory **bez** jednoznačné **asociace s hyperestrinismem**
- 15-20% případů
- Zahrnují **serózní karcinom, světlobuněčný karcinom a high grade endometroidní karcinom** (grade 3)
- Patogeneze nejasná
- Více zastoupeny u žen, které nejsou obézní, mají atrofické endometrium a spadají do vyšších věkových skupin (**postmenopauzální ženy**)
    - Obvykle v pozdějším věku než 1. typ
- *Rizikovým faktorem* je vyšší **věk**
- Prognóza je horší než u 1. typu
    - High-grade karcinomy
    - Většina nádorů je diagnostikovaná v pokročilých stádiích

Prekancerózy – podle typu karcinomu endometria :

- Prekanceróza karcinomu endometria *1. typu* = **atypická hyperplázie endometria**
- Prekancerózy nádorů *2. typu* – **serózní intraepiteliální karcinom endometria (EIC)**
    - Vlastní prekurzor invazivního serózního karcinomu endometria
    - Není carcinoma in situ, ale *léze s maligním potenciálem* (může metastazovat olučováním nádorových bb a jejich šířením implantační cestou)
- Nejčastější typy karcinomu endometria : *endometroidní, mucinózní, serózní a světlobuněčný karcinom*
- **Smíšený karcinom endometria**
    - = nádor tvořený dvěma nebo více typy karcinomu endometria

    - *Makroskopie* :
        - **Exofytický růst** -může vyplňovat dutinu děložní
        - **Endofytický růst** – může infiltrovat myometrium
        - Častá je **kombinace** obou růstů
    - Při progresi může prorůstat celou šíří stěny dělohy a porušovat serózu, prorůstat do děložního hrdla a šířit se na děložní tuby, ovaria či další okolní tkáně
- **Endometroidní** karcinom
    - *Nejčastější* histologická varianta
- **Mucinózní** karcinom
    - Vzácný typ karcinomu endometria
    - Přítomnost mucinózních buněk (musejí tvořit >50% objemu nádoru)
    - *Low grade* adenokarcinomu
- **Serózní** karcinom
    - 5-10% všech karcinomů endometria
    - Často vznikají v polypu endometria
    - Typická je rozsáhlá invaze do myometria, lymfangioinvaze a extrauterinní šíření
- **Světlobuněčný** karcinom
    - Vzácný
    - 2. nejčastější nádor ze skupiny 2. typu karcinomu endometria
    - V době diagnózy – pokročilé, hluboce invazivní nádory se špatnou prognózou
    - *High grade* nádor

Šíření :

- Zpočátku ***lymfogenní*** do **spádových pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin**
- Může se šířit ***porogenně*** **v dutině břišní**
- Může vzdáleně metastazovat

Klinický průběh :

- V časných fázích – klinicky němé (**asymptomatické**)
- Pokročilé nádory – **abdominální rezistence**, časté močení, bolest břicha, **únavnost** a problémy při defekaci
- *Symptomy* :
    - **Abnormální krvácení**
        - **Metroragie** (vč. postmenopauzálního krvácení) = acyklické nepravidelné děložní krvácení
        - **Dysmenorhea** = bolest + další somatické projevy před menstruačním krvácením
        - **Menometroragie** = velmi silné menstruační krvácení, které dlouho přetrvává (další příčiny: myom, menopauza)
    - **Bolest** (spontánní, během močení či pohlavního styku)

SMÍŠENÉ NÁDORY

epiteliální a mezenchymální

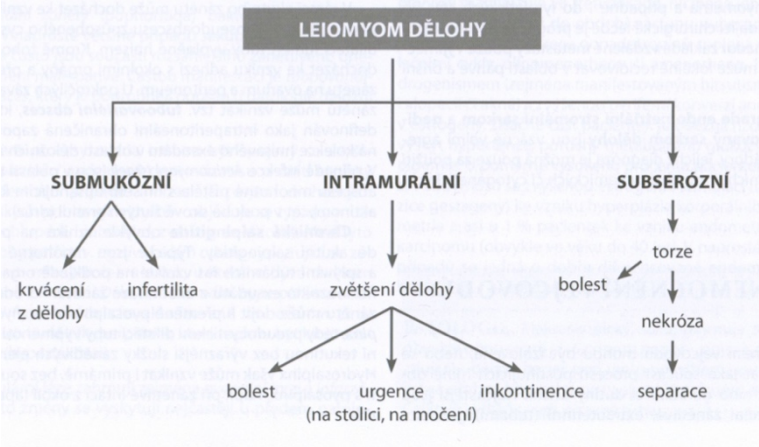
- = skupina nádorů charakterizovaných nádorovou komponentou *epiteliálního* a *mezenchymálního* charakteru
- Zahrnuje vzácné benigní nádory = **adenofibrom**
- Nejčastější nádor – maligní ***smíšený Mülleriásnký nádor*** = **karcinosarkom**
    - < 5% maligních nádorů těla děložního
    - Bifázický nádor – *epitelová komponenta* karcinomu obvykle 2. typu a *mezenchymální komponenta*
    - Může být **homologní** = odpovídá některému ze sarkomů vyskytujících se normálně v děloze (*leiomyosarkom, high grade endometriální stromální sarkom, nediferencovaný sarkom*)
    - **Heterologní** = tvořen komponentou, která se běžně v děloze nevyskytuje (*rhabdomyosarkom, chondrosarkom, liposarkom, osteosarkom*)
    - Ve skutečnosti je původem čistě epitelový – **metaplastický karcinom**
    - Špatná prognóza (v době diagnózy extrauterinní šíření)

Nádory myometria

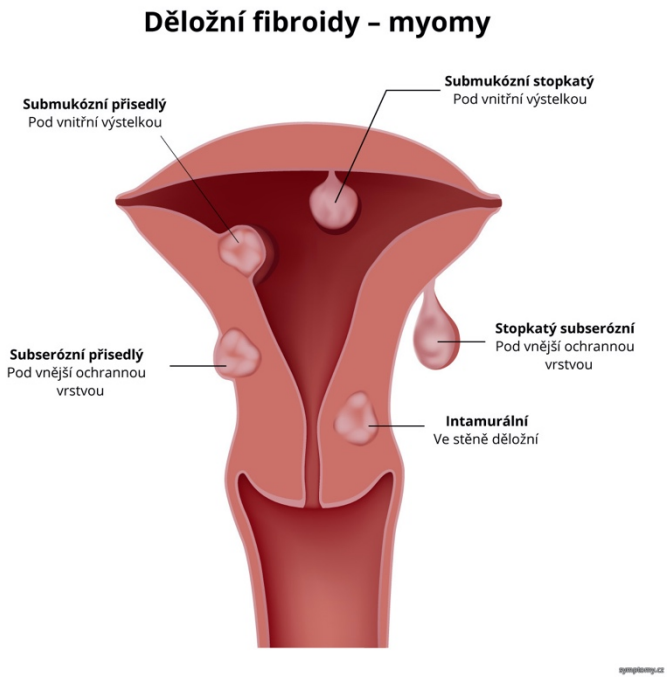
- Naprostá většina **mezenchymových** nádorů děložního hrdla vychází z **hladké svaloviny**

LEIOMYOM

- *Nejčastější* nádory dělohy – *benigní* léze
- Obvykle se vyskytují okolo **30-40 let**
    - Vyskytují se **v produktivním věku**
    - Postmenopauzálně většinou už nové nevznikají a již přítomné přestávají růst



- Vzácněji se vyskytují v souvislosti s hereditárními onemocněními (HLRCC = *hereditární leiomyomatóua a renální karcinom*)
- Klinicky manifestní u 20-30% žen, **asymptomatické** u 75% žen
- Nádory **estrogen-dependentní**
- *Makroskopicky* :
  - Často **vícečetné** (75%) **uzly**
  - Mohou být lokalizované hluboko v myometriu (**intramurálně**), pod sliznicí (**submukózně**) či pod serózou (**subserózně**)
  - Časté jsou **regresivní změny** (fibrotizace, hyalinizace či dystrofická kalcifikace)
  - Akutní regresivní změny (hemoragie, nekrózy) jsou méně časté
    - Potřeba vyloučit možnost *leiomyosarkomu*
  - Vzácně může adherovat k okolním tkáním či orgánům, vytvořit si alternativní cévní zásobení a od dělohy se odloučit = tzv. **parazitický leiomyom**



- Leiomyomy charakterizované neobvyklými rysy :

Mitoticky aktivní leiomyom – vysoká
  - mitotická aktivita
  - *Leiomyom s bizarními jádry* – hogh grade jaderné atypie
  - *Celulární leiomyom* – zvýšená buněčnost
  - = **hladkosvalové nádory nejistého maligního potenciálu**

- *Klinický průběh* :
  - Většina případů asymptomatická
  - Dle lokalizace :
    - *Submukózně* – **krvácení**, **infertilita**
    - *Intramurálně* – **infertilita**
    - *Subserózní* – torze -> **bolestivost**, vznik ischemické nekrózy
  - Symptomy :
    - Poruchy močení
    - Prolaps dělohy
    - Inkontinence
    - Bolest břicha
    - Abdominální rezistence

- Tzv. **růstové varianty liomyomů** :
  - Neobvyklá manifestace leiomyomů
  - Na mikroskopické úrovni mají obvyklou strukturu, ale jsou charakterizovány neobvyklým makroskopickým vzhledem, počtem či lokalizací
  - *Difúzní leiomyomatóza* – velké množství leiomyomů postihujících tělo děložní, které splývají a deformují dělohu
  - *Metastazující leiomyom* – léze vyskytující se plicích obvykle u pacientek s anamnézou hysterektomie
  - *Intravenózní leiomyomatóza* – proliferace v lumen cév myometria

LEIOMYOSARKOM

- *Nejčastější sarkom* dělohy
- Většinou lokalizovaný *intramurálně*
- Často je objemný, s nekrózami a hemoragiemi
- V 10-20% přítomna angioinvaze
- Prognóza je špatná
- Metastázy hl. ***hematogenní cestou*** -> zejm. **do plic**
- **Vznikají *de novo*** (NE na podkladě leiomyomů !)

Endometriální stromální nádory

- Vzácné nádory vznikající z endometriálního stromatu
- **Endometriální stromální uzel**
  - *Benigní* nádor

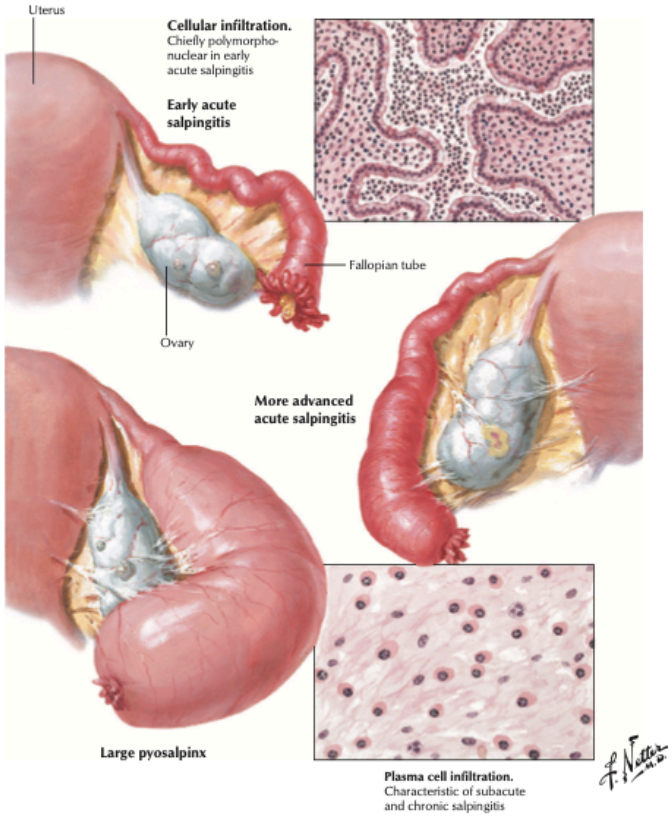
- Charakteristické ostré ohraničení proti okolí
- Většinou intramurální či submukózní (polypózní)

- **Low grade endometriální stromální sarkom**
  - *Benigní* endometriální stromální uzel
  - Invazivní růst v podobě expanzivních jazykovitých výběžků nádoru do okolního myometria, případně i do lymfatických cév
  - Při chirurgické léčbě – příznivá prognóza
  - Zakládá vzdálené metastázy zcela výjimečně
  - Může lokálně recidivovat v oblasti pánve a břišní dutiny
- **High grade endometriální stromální sarkom** a **nediferencovaný sarkom dělohy**
  - Vzácné velmi *agresivní* nádory

168. Onemocnění vejcovodů & mimoděložní těhotenství

Onemocnění vejcovodů

- Mohou být izolovaná nebo se mohou vyskytovat jako součást procesů postihujících i jiné oblasti vnitřního genitálu či dutiny břišní
- Nejčastější jsou zánětlivá onemocnění vejcovodů, extrauterinní (tubární) gravidita a onemocnění postihující paratubární tkáně (paratubární cysty – obvykle paramezonefrické = *hydatis Morgagni)*
- Nádory vejcovodů :
  - Benigní i maligní
  - Nejvýznamnější – *high grade serózní karcinom* a jeho prekurzor *serózní tubární intraepiteliální karcinom*
    - Má vztah k high grade seróznímu karcinomu ovaria



<u>Záněty vejcovodů</u>

- = **salpingitida**
- Většinou *infekčního* původu – obvykle **ascendentní infekce**
- Může se vyskytovat izolovaně nebo jako součást tzv. **zánětlivého onemocnění pánve (PID)**
  - Postihuje i další oblasti – endometrium, myometrium, vaječníky, pánevní peritoneum
- V souvislosti se zánětem mohou vznikat pozánětlivé srůsty -> poruchy průchodnosti děložních tub
  - Salpingitida je nejčastější příčinou **infertility**
  - Predisponuje ke vzniku **tubární gravidity**

- **Akutní salpingitida**
  - Většinou *bakteriálního* původu s primárním fokusem infekce nejčastěji v oblasti děložního hrdla či endometria
  - Obvykle u **mladých sexuálně aktivních žen**
  - Děložní tuba je zvětšená, edematózní s fibrinózně hnisavým exsudátem
  - Typičtí původci – *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis*
    - Často také *E. coli, Bacteroides spp., peptokoky, peptrostreptokoky*
  - Může docházet ke vzniku tzv. **pyosalpinx** = pseudoabsces způsobený cystickou dilatací lumen tuby vyplněné hnisem
  - Může docházet ke vzniku **adhezí** s okolními orgány a přestupu zánětu na *ovarium* a *peritoneum*
  - U pokročilých zánětů – tzv. **tuboovariální absces** = intraperitoneální ohraničená zapouzdřená kolekce hnisavého exsudátu v oblasti děložních adnex

- **Chronická salpingitida**
  - Vzniká na podkladě akutní salpingitidy
  - Typické jsou mnohotné srůsty vzniklé na podkladě organizace fibrinózního exsudátu
  - Po odeznění zánětu může dojít k přeměně pyosalpinx v tzv. hydrosalpinx (= pseudocystická dilatace tuby)

- Může vznikat i primárně – např. při zánětlivé iritaci z okolí (apendicitida)

- **Granulomatózní salpingitida**
  - Nejčastěji vyvolaná Mycobacterium tuberculosis

<u>Nádory vejcovodů</u>
- *Benigní* nádory
  - Vzácné
  - **Leiomyom, adenofibrom**
  - Nejčastější benigní nádor – **adenomatoidní nádor** vznikající z povrchového mezotelu (může se vyskytovat i jinde – v myometriu)
- *Serózní borderline* nádory – velmi vzácné
- *Maligní* nádory
  - Nejčastější **high grade serózní karcinom**
  - Vyskytuje se zde i *endometroidní karcinom* či *maligní smíšený Mülleriánský nádor* (karcinosarkom)
  - Větší část high grade serózních karcinomů ovaria má původ v prekurzoru lokalizovaném v děložní tubě – v serózním tubárním intraepiteliálním karcinomu

Mimoděložní těhotenství

- = **graviditas extrauterina = GEU**
- = **ektopická gravidita**
- Pokud při průchodu tubou dojde k *fertilizaci*, zůstává oplozené vajíčko v tubě 3-4 dny
  - *Morula* se přesouvá do dělohy
  - Po vstupu do děložní dutiny se mění v *blastocystu*, která se 6. den po oplození implantuje do korporálního endometria (*nidace*)
- **Extrauterinní gravidita** = přítomnost plodového vejce mimo děložní dutinu
  - Nejčastěji **v tubě**, na **ovariu** nebo v **abdominální dutině**
- GEU je častá komplikace těhotenství (2% potvrzených gravidit)
  - Incidence stoupá v souvislosti s rozvojem metod asistované reprodukce, vyšším věkem těhotných, s efektivnějšími diagnostickými metodami
- Je zodpovědná za 15% úmrtí v souvislosti s těhotenstvím

Etiopatogeneze :
- Stavy vedoucí k chronickému zánětu v tubě
- Procesy ovlivňující motilitu a průchodnost vejcovodu
- *Rizikové faktory* :
  - Zejména **vyšší věk ženy** (nad 35 let)
  - **Kouření**
  - **Srůsty** na pánevním peritoneu (v souvislosti s PID, chlamydiovými infekcemi a kapavkou, s chirurgickými výkony v malé pánvi a endometriózou)
  - **VVV** vnitřního genitálu (anatomické poruchy)

Tubární gravidita (96%)
- Nejčastější
- Typicky bývá postižena ampulární část tuby

Ovariální gravidita (3%)
- 2. nejčastější

Abdominální gravidita (1%)
- Plodové vejce je přichyceno nejčastěji na pánevním peritoneu

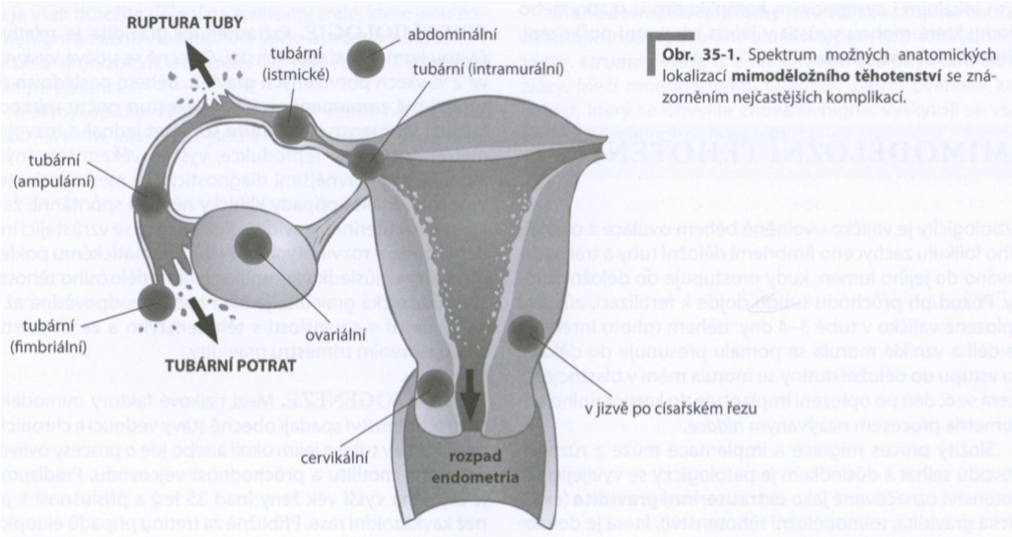
- Výjimečně cervikální těhotenství a gravidita **v jizvě** po **císařském řezu**
  - Incidence stoupá (častější indikace císařského řezu)

Klinický průběh :
- Časné fáze – **asymptomatické** (imituje intrauterinní těhotenství)
- Symptomatické komplikace se projeví zpravidla již v 1. trimestru (6.-8. týden)
- Proliferující trofoblast narušuje okolní tkáně včetně cévních stěn
- GEU může skončit spontánní resorpcí a mít zcela asymptomatický průběh
- Extrémně vzácně dochází k donošení ektopické gravidity

Komplikace :
- **Tubární potrat**
  - Pokus organismu vyloučit plodové vejce ampulárním ústím
  - Krvácení do lumen tuby a do peritoneální dutiny
    - Může vést k tvorbě **hematomu** v *Douglasově prostoru*

- Někdy je klinicky doprovázen mírným **vaginálním krvácením** (dáno rozpadem těhotenského endometria)

- **Ruptura tuby**
  - V důsledku rostoucího plodového vejce
  - Nejčastěji v **proximálním úseku tuby**
  - Rychle progredující stav
  - KO: akutně vzniklá **bolest** v podbřišku, náhlé **krvácení** do dutiny břišní, projevy **hemoragické náhlé příhody břišní**
    - Krevní ztráty mohou být masivní -> **hemoragický šok**
  - Nevyskytuje se vaginální krvácení !



Obr. 35-1. Spektrum možných anatomických lokalizací **mimoděložního těhotenství** se znázorněním nejčastějších komplikací.

169. Ovariální cysty

Onemocnění ovarií

- Nejčastější ovariální léze – **ovariální cysty** a **nádory**
- Ovariální záněty (**oophoritida**)
  - Většinou sekundární při *salpingitidě*, často součástí rozsáhlejšího zánětlivého onemocnění malé pánve
  - Častou manifestací je **tuboovariální absces**
- Některé případy mohou být spojeny se *zvýšenou produkcí androgenů* doprovázenou **virilizací** (rozvojem druhotných mužských pohlavních znaků – typické mužské ochlupení, hlubší hlas, zvětšuje se klitoris)
  - Mezi tyto choroby patří tzv. *masivní edém ovária*, *stromální hyperplázie* a *stromální hypertékóza* (zmnožení stromálních buněk – hyperplázie, které mohou být luteinizované – hypertékóza)
- ***Vaskulární léze***
  - **Ovariální torze**
  - **Infarzace**
  - Vyskytují se u předem patologický změněných ovarií
- Ovarium může být místem **ektopické (extrauterinní) gravidity**
- Tzv. **těhotenský luteom**
  - = nenádorová léze ovaria (pseudotumor) vyskytující se v období gravidity

Ovariální cysty

- Jedny z *nejčastějších* lézí ovaria
- Cystické mohou být i četné **nádory** (vč. maligních)

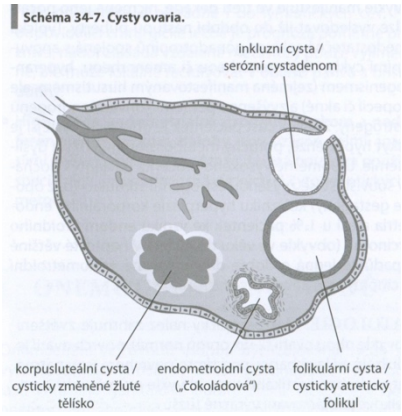
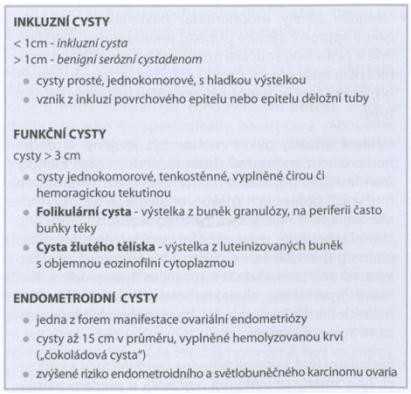


Schéma 34-7. Cysty ovaria.

Nenádorové cysty ovaria :

- **Inkluzivní cysty**
  - Vznikají z inkluzí ovariálního modifikovaného povrchového mezotelu či epitelu děložní tuby
  - **Inkluze** jsou velmi časté
  - Množství **se zvyšuje s věkem**
  - Část inkluzí se do kortexu ovaria dostává v souvislosti s rupturou folikulu během ovulace
  - Na podkladě těchto inkluzí může docházet ke vzniku cyst
  - Nutno odlišit od *benigního serózního cystadenomu*

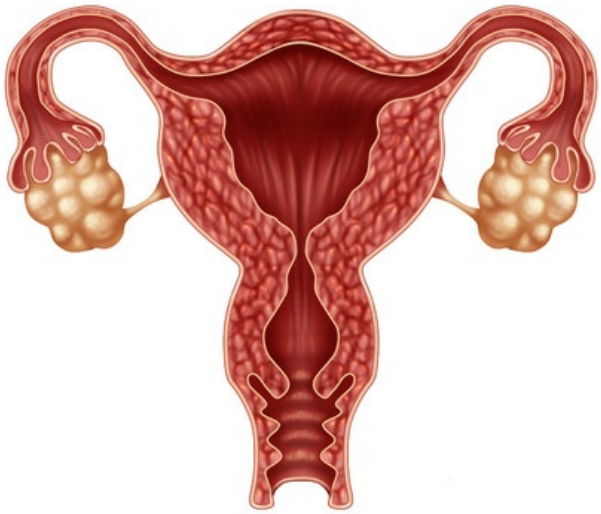


- **Folikulární cysta, cysta žlutého tělíska**
  - *Funkční* cysty
  - Cysty – pouze léze větší než 3 cm
  - Jednokomorové tenkostěnné cysty vyplněné čirou či hemoragickou tekutinou
  - Část je klinicky manifestní
    - Může souviset se zvýšenou produkcí estrogenů
    - -> *pubertas praecox, pseudopubertas praecox*
    - -> **poruchy menstruace** (amenorhea, postmenopauzální krvácení)
    - Hmatná rezistence
    - Vzácně souvisí s rupturou cysty (bolest, krvácení z cysty doprovázené vznikem hemoperitonea)

- **Endometroidní cysta**
  - Jednou z forem manifestace ovariální endometriózy
  - Cysta je vyplněna hemolyzovanou krví
    - Obsah je často hnědé barvy = „čokoládová cysta"
  - Riziko vzniku *endometroidního a světlobuněčného karcinomu ovaria*

Syndrom polycystických ovarií

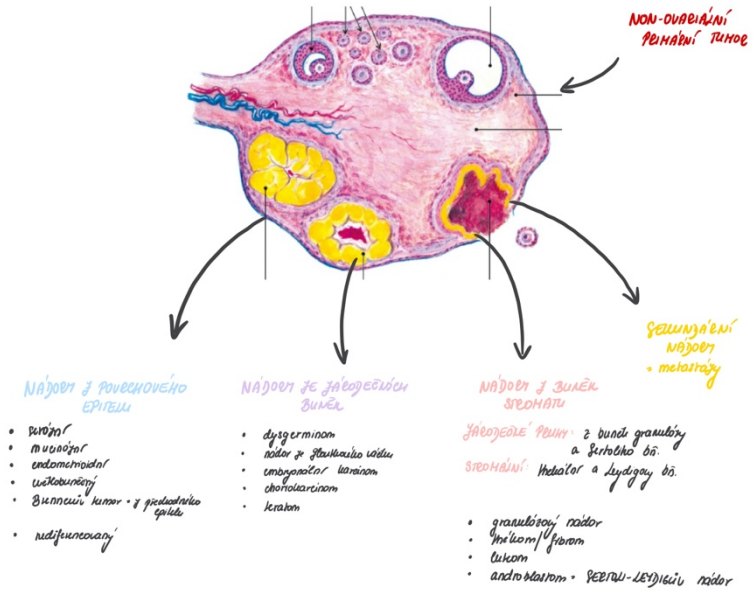
- = *Stein-Leventhalův syndrom*
- **Klinicko-patologický syndrom** způsobený **poruchou hormonálních regulací**
- K diagnóze je potřeba **morfologický obraz** na ovariích + typické **klinické znaky**
- Vysoká incidence – 5-10% žen v produktivním věku (jedna z nejčastějších endokrinopatologií žen)
- *Etiologie* :
  - Příčina není zcela jednoznačná
  - **Hereditární vlivy** (polygenní)
  - Ovariální cysty jsou sekundární – vznikají na podkladě **poruchy hormonální regulace**



- *Klinický obraz* :
  - Souvisí s poruchou hormonálních regulací na hypothalamo-hypofyzární-ovariální ose
  - Obvykle se manifestuje okolo **30 let**
  - Nedostatečná sekrece gonadotropinů -> **anovulační cykly, oligomenorhea, amenorhea, hyperandrogenismus** (hirsutismus, alopecie, akné)
  - Značná část pacientek je **obézní**
  - Častější výskyt **hypertenze**
  - Poruchy metabolismu glukózy a dyslipidémie
  - Zvýšená estrogenní stimulace **-> hyperplázie korporálního endometria**
    - U 1% vede ke vzniku *endometroidního karcinomu*

- *Makroskopie* :
  - **Zvětšení** obvykle obou ovarií
  - Povrch ovarií je ztluštělý, bělavé barvy, pod povrchem jsou patrné četné cysty

110. Epitelové nádory ovaria



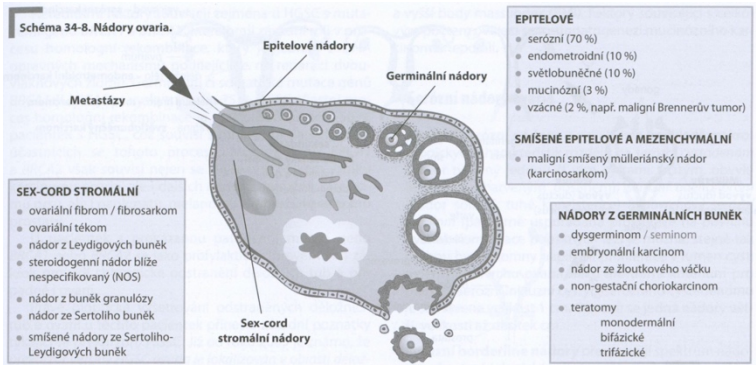
- Ovariální nádory jsou jedny z nejčastějších nádorů u žen
- Nejčastější ***primární*** nádory v ovariích :
  - **Epitelové** nádory
  - **Sex-cord stromální** nádory (tzv. *gonadostromální*, ze stromatu zárodečných pruhů)
  - **Germinální** nádory
- Poměrně časté jsou také ***sekundární*** (metastatické) nádory ovarií
- Etiologie :
  - Faktory související s celkovým počtem ovulací
  - Hereditární faktory (mutace genů BRCA1 a BRCA2, Lynchův syndrom)

Mulleriánský systém a sekundární Mulleriánský systém

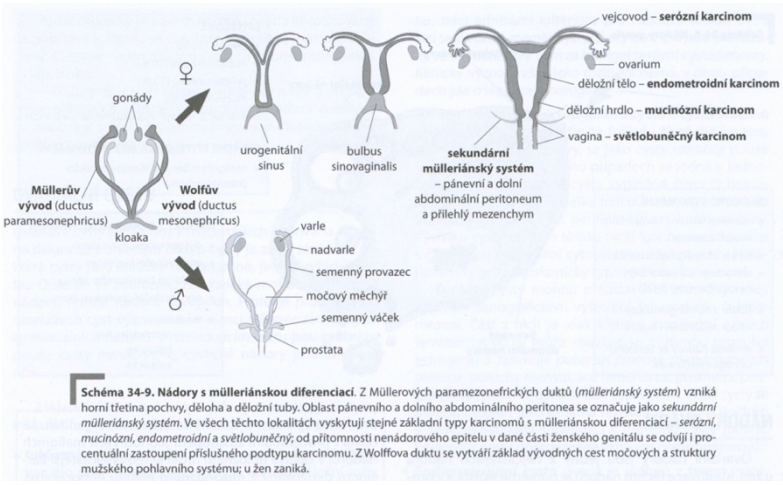
- Horní třetina pochvy, děloha a děložní tuby vývojově vznikají z paramezonefrických Müllerových duktů = **Mülleriánský systém**
- **Sekundární Mülleriánský systém** = oblast pánevního a dolního abdominálního peritonea a přilehlého mezenchymu
- Celá uvedená oblast udržuje potenciál ke vzniku **nádorů s mülleriánskou diferenciací**
  - Spadají sem všechny *základní epitelové nádory* (adenomy, borderline nádory, karcinomy mucinózní, endometroidní, serózní a světlobuněčné)
- *V oblasti děložního hrdla* je nejčastější karcinom derivovaný z **mucinózního** epitelu endocervixu
- *V oblasti děložního těla* – **endometroidní** karcinom (endometrium)
- *V oblasti děložní tuby a ovaria* – **serózní** karcinom (epitel děložní tuby)
- *Ve vagině* dochází k reepitelizaci sliznice horní třetiny pochvy dlaždicovým epitelem z urogenitálního sinu
  - Mülleriánský epitel se normálně v pochvě nevyskytuje
  - V případě tzv. ***adenózy pochvy*** – v pochvě můžeme nalézt mülleriánský epitel -> na jeho podkladě vzniká nejčastěji **světlobuněčný karcinom**

- V oblasti ženského genitálu se ve všech lokalitách vyskytují stejné základní typy karcinomů s mülleriánskou diferenciací :
  - Serózní
  - Mucinózní
  - Endometroidní
  - Světlobuněčný

- Jsou *nejčastější* ovariální nádory
  - Asi 40% benigních a 80-90% maligních ovariálních novotvarů
- Vyskytují se převážně **u žen v reprodukčním věku** a **postmenopauzálně**
  - Před pubertou jsou vzácné
- Karcinomy ovaria mají vysokou mortalitu



- Základní klasifikace :
  - Dle histogeneze :
    - **Serózní** nádory (*nejčastější*)
    - **Mucinózní** nádory
    - **Světlobuněčné** nádory
    - **Endometroidní** nádory
  - Dle biologického chování :
    - *Benigní*
    - *Borderline*
    - *Maligní*



- Z *maligních* nádorů jsou nejčastější (dle četnosti) :
  - 1. **high grade serózní karcinom** (70%) – nejčastější
  - 2. **endometroidní karcinom** (10%), **světlobuněčný karcinom** (10%)
  - 3. **low grade serózní karcinom** (5%)
  - 4. **mucinózní karcinom** (3%)
  - 5. vzácné nádory (zbylé 2%) – např. *maligní Brennerův nádor*
  - Časté jsou také **sekundární** (metastatické) nádory

- Jejich incidence souvisí se životním stylem (zejm. reprodukční chování)
  - **Rizikové faktory** :
    - *High grade serózní, endometroidní* a *světlobuněčný* karcinom :
      - Faktory související s celkovým počtem ovulací (**menstruační a reprodukční** faktory)
      - **Hereditární** faktory
    - *Endometroidní a světlobuněčný* karcinom :
      - **Endometrióza**
    - *Mucinózní* karcinom :
      - **Kouření**
      - Vyšší BMI
    - Tzn. zvýšené riziko u žen s **časnou menarché, pozdní menopauzou**, u **nulipar** či **primipar** v pozdějším věku

  - *Hereditární faktory* :
    - Mutace genů **BRCA1** a **BRCA2**
      -> souvisí se zvýšeným rizikem vzniku *karcinomu ovaria*, ale i dalších nádorů (*karcinom prsu*, *pankreatu, melanom*, u mužů *karcinom prostaty*)
      - U pacientek s prokázanou mutací se profylakticky provádí chirurgické odstranění děložních tub a případně i ovarií
    - U endometroidního a světlobuněčného karcinomu – **HNPCC** (*hereditární nepolypózní kolorektální karcinom*) = **Lynchův syndrom**
      -> zvýšená incidence *karcinomu tlustého střeva, karcinomu ovaria* a *endometroidního karcinomu* dělohy

- *Prekurzor* **HGSC (high grade serózní karcinomu)** ovaria je lokalizovaný v oblasti děložní tuby (zejm. fimbrie)
  - = **serózní tubární intraepiteliální karcinom (STIC)**
  - Neinvazivní léze, má maligní potenciál (může diseminovat cestou implantačních metastáz)
  - Pokud není STIC odstraněn, může se **šířit na ovarium** či **pánevní peritoneum**
  - Část prekurzorů může vznikat i v ovariu na podkladě inkluzních cyst ovariálního povrchového mezotelu
  - HGSC může vznikat i primárně z pánevního peritonea (i u pacientek, které prodělaly bilaterální adnexektomii)

SEROZNÍ nádory ovaria

Benigní serózní nádory

- ***Serózní cysteadenom*** – nádor tvořený jednou či více cystami s čirým, žlutavě zbarveným obsahem
- ***Serózní adenofibrom*** – nádor solidní, tuhé konzistence
- ***Povrchový serózní papilom*** – papilárně uspořádaná proliferace na povrchu ovaria
- Kombinace lézí je možná

Serózní **borderline** nádory

- Spektrum nádorů s různým biologickým potenciálem (nejistá biologická povaha)
- Nádory charakterizované **zvýšenou proliferací** epitelu a **absencí destruktivního invazivního růstu**
  - Nejsou přítomny high grade jaderné atypie ani četnější mitózy
- Asi 1/3 – oboustranné
- Mohou diseminovat ***porogenním*** šířením **po peritoneu v dutině břišní**
- ***Serózní borderline tumor*** (S-BTO)
  - Častým jevem je rozsev na peritoneu
  - Pokud jsou ložiska neinvazivní = implantáty (jejich přítomnost nemění prognózu)
- ***Mikropapilární varianta serózního borderline nádoru*** (= *neinvazivní low-grade serózní karcinom*)
- Jsou **prekurzorem low grade serózního karcinomu** (zejm. mikropapilární varianta)
- Dobrá prognóza

Serózní **karcinomy**

- Skupina 2 velmi odlišných onemocnění (**!**) :
  - *Low grade serózní karcinom* (**LGSC**)
    - Prekurzor – S-BTO
  - *High grade serózní karcinom* (**HGSC**)
    - Prekurzor – STIC (serózní tubární intraepiteliální karcinom)

- **Low grade serózní karcinom** (LGSC)
  - Vzácný
  - Nejčastěji u **žen středního věku** (průměrný věk je kolem **40-50 let**)
  - Často postihuje **obě ovaria**
  - Ve většině případů diagnostikováno **v pokročilých stádiích s peritoneální diseminací** v dutině břišní
  - Časté recidivy (ascites)
  - Prekurzor **S-BTO** (*serózní borderline tumor*)
  - Bez high grade jaderných atypií, negativní p53 !
  - *Klinický průběh* :
    - **Asymptomatický**
    - **Ascites** (peritoneální diseminace, abdominální masa)
    - **Bolest** břicha a abdominální dyskomfort
  - Prognóza v **časných** stádiích dobrá, zhoršuje se u **pozdních** stádií nádorů
  - Nádor nelze chirurgicky kompletně odstranit
  - Nereaguje na chemoterapii

- **Serózní tubární intraepiteliální karcinom** (STIC)
  - Většinou lokalizovaný **v oblasti fimbrií děložní tuby** (méně často v ampulární části)
  - Elementy s high grade jadernými atypiemi a četnými atypickými mitózami
  - Známky invazivního růstu nejsou přítomny

- **High grade serózní karcinom** (HGSC)
  - Často postihuje **obě ovaria**
  - Vyskytuje se u starších žen (**60-70 let**)
  - U většiny pacientek je v době diagnózy (pozdní diagnóza) přítomna **peritoneální diseminace** a postižení **omenta** !
  - Prekurzor – **STIC** (*serózní tubární intraepiteliální karcinom*)
  - High grade jaderné atypie, p53 pozitivní !

  Klinický průběh :
  - Průměrný věk v době diagnózy – cca **60 let**
  - Většina pacientek je diagnostikovaná až v pokročilém stádiu (časná stádia **asymptomatická**)
  - *Klinické příznaky* pokročilého onemocnění :
    - **Nauzea**
    - **Anorexie**, **kachexie**
    - Abdominální dyskomfort, **bolest** břicha a zad
    - **Nadýmání, tenesmy, zácpa**
    - Časté močení

    - Vaginální **krvácení**
    - Zvětšování břicha (**ascites**) + hmatná abdominální rezistence
- Komplikace HGSC souvisí s ***porogenním šířením*** nádoru v oblasti dutiny břišní
- *Vzdálené metastázy* se zakládají až později
- Prognóza **časných** nádorů je dobrá
    - ALE ! většina je diagnostikovaná v **pokročilém** stádiu -> nepříznivá prognóza
    - Nádory s **nejvyšší** mortalitou ze všech nádorů ženského genitálu !
- Často velmi dobře reaguje na chemoterapii (s platinou), ale vždy dochází k relapsům a nakonec vzniká rezistence na léčbu

	LGSC	HGSC
Prekurzorová léze	***S-BTO***	***STIC***
Typický věk	40-50 let	60-70 let
Jaderné atypie	Bez HG jaderných atypií, p53 negativní	HG jaderné atypie, p53 pozitivní
Stádium v době diagnózy	Peritoneální diseminace	Peritoneální diseminace + léze omenta

ENDOMETROIDNÍ *nádory ovaria*

Benigní endometroidní nádory

- ***Endometroidní cystadenom***
- ***Endometroidní adenofibrom***
- Endometroidní benigní i borderline nádory jsou vzácné

Endometroidní karcinom

- *2. nejčastější* typ karcinomu ovaria
- Často s hemoragiemi a hemoragickým obsahem v lumen cyst
- Asi 15% bilaterálně, u 40% endometrióza
    - **Endometrióza** je **prekurzorem** endometroidních karcinomů !
- Prognóza je velmi dobrá (většina je diagnostikovaná v časném stádiu)

MUCINÓZNÍ *nádory ovaria*

Benigní mucinózní nádory

- ***Mucinózní cystadenom*** – většina
- ***Mucinózní adenofibrom*** – vzácné
- Většinou (95%) jsou **jednostranné**
- = cystické léze, často velikosti více než 30 cm
- Potenciálně **největší nádory** v lidském těle

Mucinózní **borderline** nádory

- = léze tvořené mucinózními buňkami gastrointestinálního typu, které vykazují jaderné atypie a známky zvýšené proliferace
- Makroskopicky – **velké léze** (mnohdy větší než 50 cm)
- **Benigní** chování (ve 100%)
- Až 85% pokročilých nádorů je sdruženo s výskytem tzv. ***pseudomyxoma peritonei*** (PMP)
    - = proces charakterizovaný výskytem hlenovitých substancí v dutině břišní
    - Lze prokázat přítomnost nádorových buněk epitelového původu (x karcinóza peritonea)
    - Asociace PMP s nádory GIT (nejčastěji s *low grade mucinózním nádorem apendixu* = LAMN)

Mucinózní karcinom

- Vzácný nádor
- Obvykle **jednostranné** nádory **bez postižení povrchu ovaria**
- Rozlišení primárních mucinózních nádorů ovaria od metastáz je obtížné

SVĚTLOBUNĚČNÉ *nádory ovaria*

Benigní a **borderline** světlobuněčné nádory

- Jsou velmi vzácné

Světlobuněčný karcinom

- Značná část (50-70%) je asociovaná s **endometriózou**
- U některých pacientek – **paraneoplastická hyperkalcémie**
- Prognóza je poměrně dobrá
    - Pokud je diagnostikován v pokročilém stádiu -> špatná prognóza
    - Primárně rezistentní na chemoterapii

SEKUNDÁRNÍ *nádory ovaria*

- Metastázy karcinomů do ovaria jsou poměrně *časté*
- Nejčastěji do ovarií metastazují :
    - Karcinomy **prsu**, **tlustého střeva, žaludku**, **pankreatobiliární oblasti** a **nádory vnitřního genitálu**
- V 70% oboustranné
- **Krukenbergův tumor**
    - = *bilaterální* ovariální metastázy mucinózního adenokarcinomu či adenokarcinomu s primárním zdrojem v **karcinomu GIT** (nejčastěji **žaludku**)
    - Nejedná se o důsledek porogenních metastáz v peritoneální dutině, ale o projev ***lymfogenní*** nebo ***hematogenní*** **diseminace** nádoru !
    - Pro metastatický původ svědčí zejména menší velikost a oboustranné postižení ovarií

SMÍŠENÉ *epitelove a mezenchymalni nádory*

- **Maligní smíšený Mülleriánský nádor (karcinosarkom)**
    - High gade karcinom s metaplastickou sarkomatózní složkou (nikoliv nádor s dvojí komponentou)

111. Germinální a sex-cord stromální nádory ovaria

Sex - cord stromalni nádory

- = nádory vycházející **ze zárodečných provazců** či specializovaného **stromatu gonád**
- = nádory z buněk théky, granulózy, Sertoliho buněk, steroidogenních (Leydigových) buněk a fibroblastů stromálního původu
- Členění :
    - **Čistě stromální** (*nádory ze skupiny tékom-fibrom*, *nádory ze steroidogenních buněk*)
    - **Čistě sex-cord** (*nádory z buněk granulózy* a *nádory ze Sertoliho buněk*)
    - **Smíšené** (smíšené nádory *ze Sertoliho-Leydigových buněk*)

<u>Nádory ze skupiny tékom-fibrom</u>

- Jsou charakterizovány **přítomností buněk théky** a **stromálních fibroblastů** v kontinuálním spektru od nádorů tvořených pouze fibroblasty (fibrom, fibrosarkom) po nádory s převahou buněk théky (tékom)
- Nejčastější nádor – **ovariální fibrom**
    - *Benigní* nádor
    - V případě absence jaderných atypií = ***celulární fibromy*** (nejistá biologická povaha)
    - Může docházet k recidivám
- **Fibrosarkom** ovaria
    - Velmi vzácný nádor
    - Charakterizovaný přítomností jaderných atypií a zvýšenou mitotickou aktivitou
    - Nekrózy a hemoragie jsou časté
- **Tékom**
    - *Benigní* nádor (<1% ovariálních nádorů)
    - Většinou jednostranné léze
    - Často **hormonálně aktivní** (obvykle ***estrogenní***, vzácně androgenní)
    - Časté jsou regresivní změny (hemoragie, nekrózy, kalcifikace)

Nádory ze steroidogenních buněk

- 1) **Nádory z Leydigových buněk**
  - 20% steroidogenních nádorů ovaria
  - Většina je jednostranných – lokalizovaných v oblasti **ovariálního hilu** (zde se nejčastěji vyskytují *steroidogenní* – tzv. *hilové buňky*, ze kterých nádor vzniká)
  - Většinou vznikají **postmenopauzálně**
  - Hormonálně aktivní s produkcí **androgenů** (vzácně produkují estrogeny)
  - KO: *hirsutismus, virilizace*
- 2) **Steroidogenní nádory** blíže nespecifikované (NOS)
  - Benigní i maligní varianta
  - Nejčastější *steroidogenní nádor* ovaria
  - Charakterizované větší velikostí, výskytem nekróz a hemoragií a výrazných jaderných atypií
  - Často **hormonálně aktivní** (obvykle **androgeny**)
  - Vyskytují se v **kterémkoliv věku**

Nádory z buněk granulózy (1-2% všech ovariálních nádorů)

- **Adultní typ** (95%)
  - U **žen středního věku** či **postmenopauzálně**
  - *Nejčastější* hormonálně aktivní nádor obvykle s **estrogenním efektem** (androgenní formy jsou raritní)
  - Typicky spojeny s **hyperplázií endometria**
    - V 5% spojeny s endometroidním karcinomem endometria
  - *Maligní* nádor
  - U 10-50% rekurence – až 20-30 let od iniciální diagnózy
  - Prognózu zhoršuje ruptura (např. během operace)

- **Juvenilní typ** (5%)
  - Vyskytuje se **během prvních 3 dekád života** (do 30 let)
  - 80% spojeno s izosexuální předčasnou pseudopubertou (***pseudopubertas praecox***)
    - Liší se od *pubertas praecox* tím, že sice dochází k **rozvoji sekundárních pohlavních znaků** (růst prsů, pubické a axilární ochlupení, zvětšování pohlavních orgánů, nepravidelné děložní krvácení), ale **nedochází k ovulacím** a gravidita není možná !
  - *Nejisté biologické chování*
  - Maligní chování se projeví do 3 let od diagnózy

Nádory ze Sertoliho buněk a smíšené nádory ze Sertoliho-Leydigových buněk

- **Čisté nádory ze Sertoliho buněk**
  - V ovariu jsou *vzácné*
  - Typicky **jednostranné** léze
  - Obvykle nádory *benigní* (pouze vzácně maligní)

- **Smíšené nádory ze Sertoliho a Leydigových buněk**
  - = *andoblastom, arrhenoblastom*
  - Častější, přesto vzácné (0,5% ovariálních nádorů)
  - = spektrum lézí, které mohou být benigní, nejisté povahy nebo maligní
  - Převážně **jednostranné** nádory
  - Dobře diferencované – benigní
  - Středně a málo diferencované – maligní

Germinální nádory

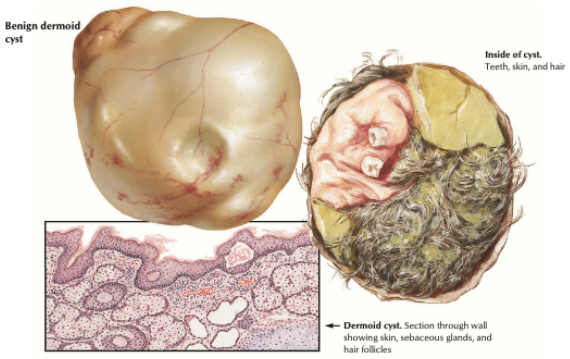
- Asi 30% všech ovariálních nádorů
  - 95% z nich jsou **zralé** cystické **teratomy**
- Heterogenní skupina nádorů vznikajících **ze zárodečných (germinálních) buněk**
- Nádory histologicky identické struktury se vyskytují i ve varleti a v oblasti migrace prvopohlavních buněk (gonocytů) ze stěny žloutkového váčku do plica genitalis
  - Tj. primární nádory z germinálních buněk se mohou vyskytovat *v gonádách, retroperitoneu, mediastinu a CNS*
- Častěji se vyskytují **v prvních 2 dekádách života**
- Jednotlivé nádory se mohou vyskytovat *samostatně*, často se ale vzájemně *kombinují* (tzv. **smíšené nádory z germinálních buněk**)
- Dělení :
  - *Nádory z primitivních germinálních buněk*
  - *Teratomy*

Nádory z primitivních germinálních buněk

- *Maligní* nádory
- Zahrnují + rozdělení dle četnosti :
  - 1. **dysgerminom** (nejčastější)
  - 2. **nádor ze žloutkového váčku**
  - 3. **embryonální karcinom**
- Většina nádorů (80%) se vyskytuje **během prvních 3 dekád** s převahou ve 2. a 3. dekádě
- Značná část nádorů je **smíšených**
  - Nejčastěji kombinace *dysgerminomu* a *nádoru ze žloutkového váčku*
  - Vyskytují se kombinace všech nádorů této skupiny
- Často spojeny s abnormální **enzymatickou či hormonální aktivitou**
  - Markery – beta-podjednotka lidského choriového gonadotropinu (**ß-hCG**), alfa fetoprotein (**AFP**) a laktát dehydrogenáza (**LDH**)

- **Dysgerminom**
  - V 90% postihuje pouze jedno ovarium
  - Často regresivní změny (hemoragie, nekrózy, cystická degenerace)
  - Ve stromatu bohatá lymfocytární celulizace
- **Nádor ze žloutkového váčku**
  - Jeden z nejčastějších ovariálních nádorů dětí a mladých dospělých
  - Vyskytuje se v čisté formě, ale často je součástí smíšených germinálních nádorů
  - Téměř vždy jednostranný
- **Embryonální karcinom**
  - Vzácný
  - Většinou součástí smíšených germinálních nádorů
- **Non-gestační choriokarcinom**
  - Vzácný nádor
  - Obvykle součást smíšených germinálních nádorů
  - Špatná prognóza

Teratomy



- = skupina germinálních nádorů, které mohou být tvořeny tkáněmi jedné, dvou či všech tří zárodečných vrstev (ektoderm, mezoderm, endoderm)
- A) Nádory tvořené zcela či převážně jedním typem tkáně = **teratomy monodermální**
- B) Nádory tvořené deriváty 2 či 3 zárodečných vrstev = **bifázické/ trifázické teratomy**
- **Zralé** teratomy – jsou zcela *benigní* (vzácně mohou sekundárně malignizovat)
- **Nezralé** teratomy – *maligní* potenciál
- Makroskopický vzhled :
  - Velmi heterogenní – v závislosti na zastoupených tkání

- **Zralý teratom**
  - Více než 90% všech teratomů
  - *Benigní* nádor
  - Tvořen zralými **tkáněmi adultního typu** (mohou se vyskytovat všechny typy tkání – často kosti, zuby + čelisti, tkáň štítné žlázy, nervová tkáň, chrupavka, bronchy, choriodální plexy atd.)
  - Tzv. **fetiformní teratom**
    - Napodobuje plod či miniaturní lidskou postavu (homunkulus)
  - Cystické zralé teratomy převážně vystlané epidermis s kožními adnexy = **dermoidní cysta**
    - Nejčastější ovariální teratomy a jedny z nejčastějších nádorů ovaria (asi 20% všech ovariálních nádorů)
  - Vzácně dochází k malignímu zvratu se vznikem maligního nádoru somatického typu (různé karcinomy – nejčastěji dlaždicobuněčný karcinom, sarkomy, melanom)

- **Nezralý teratom**
  - Vzácný *maligní* nádor (<1% ovariálních teratomů)
  - Obsahuje **nezralé tkáně embryonálního typu**
  - Nejčastější je přítomnost nezralé tkáně **neuroektodermální**
  - Především nezralý a vzácněji i zralý teratom mohou být spojeny s rozsevem zralé gliové tkáně na peritoneu = **peritoneální gliomatóza**
    - Nezhoršuje prognózu

- **Monodermální teratomy**
  - Vzácná skupina nádorů zahrnující nádory tvořené jedním typem tkáně
  - Nejčastější je tzv. **struma ovarii** = tj. zralý teratom tvořený tkání štítné žlázy

172. Onemocnění placenty, pupečníku a plodových obalů

PLACENTA

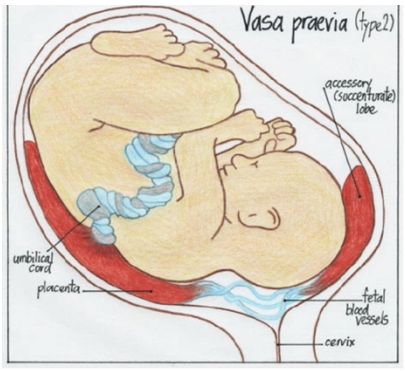
- = *Plodové lůžko*
- Vzniká diferenciací z fetálního základu plodových obalů (především z choria)
  - Zakládá se krátce po nidaci
- *Funkce* (během těhotenství) :
  - **Výživa** plodu
  - **Výměna krevních plynů**
  - **Exkrece** degradačních produktů metabolismu
  - **Imunologická bariéra** (+ transport mateřských protilátek)
  - **Hormonální** produkce (choriový gonadotropin, estrogeny, progesteron)
  - **Ochrana**
  - **Termoregulace**

- Jde o **fetomaternální orgán**
  - *Mateřská* část
    - Tvořena **bazální deciduou** (bazální plotnou) – obsahuje dilatované cévy vč. *spirálních arteriol* (z nich proudí okysličená mateřská krev do volného prostoru mezi choriové klky)
  - *Fetální* část
    - Tvořena **choriovou membránou** (choriovou plotnou), ze které odstupují **choriové klky**, které se větví na volné choriové klky a vytvářejí základní stavební jednotku placenty = ***kotyledon***

- Vlastní výměna plynů, živin, odpadních látek probíhá difúzí na **vaskulosyncytiální membráně** *choriových klků*
  - Membrána zajišťuje fyzické oddělení uteroplacentárního a fetoplacentárního oběhu
  - Nedochází tak ke komunikaci mezi mateřskou a fetální cirkulací
- Na placentu se upíná **pupečník**
  - Obsahuje **2 arterie** (vedou odkysličenou z plodu do placenty) a **1 venu** (vede okysličenou krev z placenty k plodu)
- Zárodek je v **plodovém vaku**, jehož stěna je tvořena **plodovými obaly** (amnion, chorion, decidua)
  - Je vyplněn **amniovou tekutinou** (plodovou vodou)

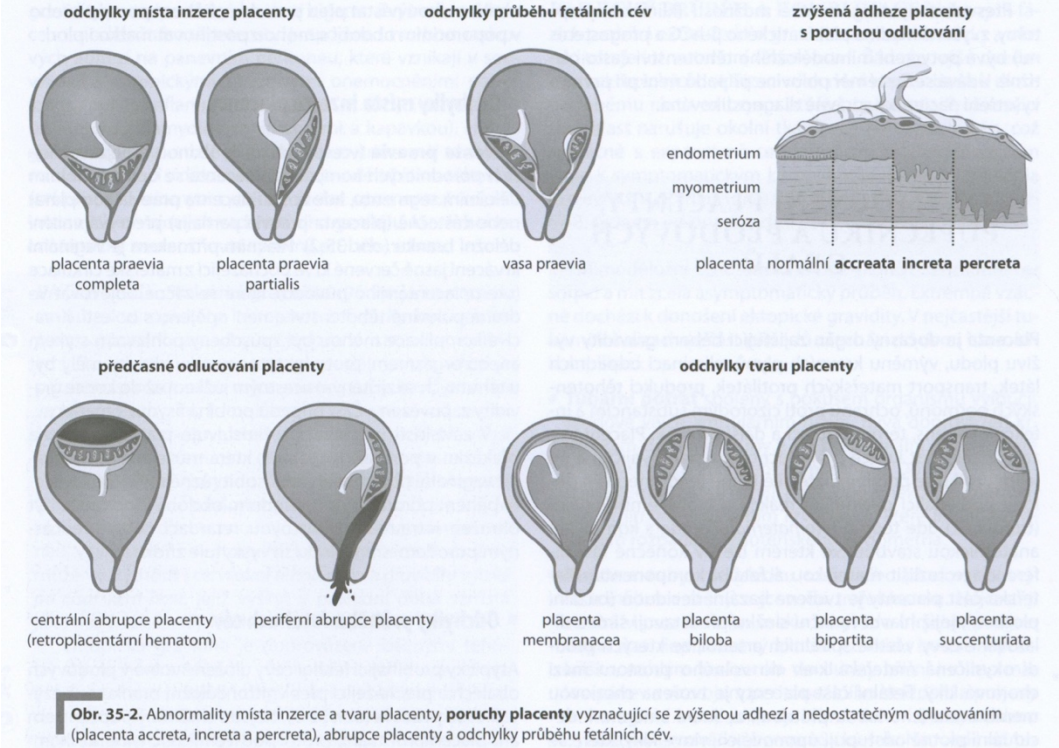
Abnormality placenty

- *Placenta* je za normálních okolností uložena nejčastěji **na zadní stěně fundu dělohy**
  - *Pupečník* se na placentu upíná **centrálně** nebo **paracentrálně**
  - *Plodové obaly* odstupují z jejího okraje
- Velikost, tvar a anatomické uložení placenty a místo úponu pupečníku a plodových obalů je variabilní



<u>Odchylky z místa inzerce placenty</u>

- **Placenta praevia** (*vcestné lůžko*)
  - Jedna z nejzávažnějších porodnických komplikací
  - Placenta se upíná **v dolním děložním segmentu**, kde překrývá vnitřní děložní branku
    - ***Placenta praevia completa*** – zcela
    - ***Placenta praevia partialis*** – částečně
  - Představuje překážku v porodních cestách, která může znemožnit vaginální porod
  - *Klinický průběh* :
    - **Asymptomatický** průběh
    - Vaginální **krvácení** – není spojeno s bolestivostí !
      - Může být způsobeno pohlavním stykem, orgasmem



Obr. 35-2. Abnormality místa inzerce a tvaru placenty, **poruchy placenty** vyznačující se zvýšenou adhezí a nedostatečným odlučováním (placenta accreta, increta a percreta), abrupce placenty a odchylky průběhu fetálních cév.

- *Komplikace* :
  - Rozsáhlé **krvácení** během porodu a v poporodním období
  - Plod může být ohrožen **intrauterinní růstovou retardací**
  - **Předčasný porod**

<u>Odchylky průběhu fetálních cév</u>

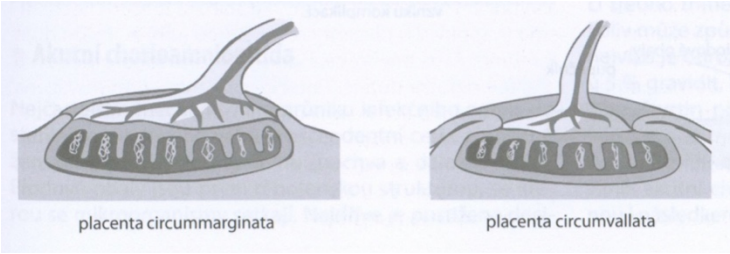
- **Vasa praevia**
  - Atypicky probíhající fetální cévy uložené **volně** v plodových obalech a přecházejí **přes vnitřní děložní branku**
  - Cévy <u>nejsou</u> chráněny pupečníkem -> velmi náchylné ke kompresi, trombóze a poškození při ruptuře plodových obalů během porodu (mohou způsobit masivní krvácení – ohrožuje život plodu)
  - Plod jeví známky **asfyxie** (dušení z nedostatku vzduchu, vede k hypoxii a hyperkapnii) a zpravidla umírá
  - *Klinický průběh* :
    - Vaginální **krvácení** nedoprovázené bolestí !
  - *Komplikace* :
    - **Intrauterinní odumření plodu**
    - **Komprese**, **trombóza** cév
    - **Ruptura** cév -> masivní krvácení během porodu

<u>Zvýšená adheze placenty s poruchou odlučování</u>

- Zvýšená adheze znemožní správný průběh odlučování placenty ve 3. době porodní
- Adheze je způsobena chyběním nebo zeslabením bazální deciduy placenty **v místě předchozího poškození** a **jizvení endometria a myometria**
  - Tzn. v důsledku operačního nebo instrumentálního výkonu (císařský řez, resekce leiomyomu, kyretáž)
- Vede k **přímému kontaktu choriových klků** s hladkou svalovinou **myometria**
  - V závislosti na vztahu choriových klků k myometriu rozlišujeme 3 typy :
  - 1) ***placenta accreta*** (80%) – neprorůstají do myometria
  - 2) ***placenta increta*** (15%) – prorůstají do různé hloubky myometria
  - 3) ***placenta parcreta*** (5%) – prorůstají přes myometrium až na serózu dělohy nebo do okolních orgánů
- Placenta je obvykle lokalizovaná v dolním děložním segmentu na přední stěně dělohy v místě jizev po císařském řezu (typická lokalizace *placenta praevia*)
- *Klinický průběh* :
  - **Asymptomatický**
  - 1. klinická manifestace – **masivní krvácení** s **hemoragickým šokem** ve 3. době porodní
    - Především při pokusu o manuální nebo instrumentální evakuaci placenty
    - Hrozí ruptura stěny dělohy
- *Komplikace* : **embolie plodové vody** s DIC

<u>Retence placenty</u>

- Selhání mechanismu odloučení a vypuzení placenty z dělohy ve 3. době porodní
  - Může dojít k retenci části nebo celé placenty
- Rutinovaná placentární tkáň a plodové obaly **podléhají nekróze**



- Doprovázena poruchou involuce dělohy po porodu, **krvácením** z dělohy v poporodním období, **zánětlivými komplikacemi**

Abrupce placenty

- = **předčasné odlučování placenty** od stěny dělohy
- Je doprovázeno **krvácením**
  - Krvácení z nízkotlakého venózního řečiště v okraji placenty (*periferní abrupce*) – prognosticky příznivé
  - Krvácení z deciduální arterie do bazální plotny placenty mezi choriovými klky a myometriem (*centrální abrupce*) – závažnější krvácení
- V deciduální vrstvě placenty vznikne krevní sraženiny = **retroplacentární hematom**
  - Omezuje proudění krve ze spirálních arteriol do intervilózního prostoru
  - Může vést k *ischémii* placenty a rozvoji **placentárních infarktů**
- *Etiologie* :
  - Preeklampsie, eklampsie
  - Traumatický tupý úder do břicha (automobilová nehoda)
- *Klinický průběh* :
  - Zevní **vaginální krvácení**
  - **Asymptomatický** průběh
- *Komplikace* :
  - **Hemoragický šok** těhotné
  - **Embolie plodové vody**
  - Plod je ohrožen hypoxií, **asfyxií** a intrauterinní **smrtí**, intrauterinní růstová **retardace**
  - **Předčasný porod**

Odchylky tvaru placenty

- **Membranózní placenta** (*placenta membranacea*)
  - Velká tenká placenta
  - **Zvýšená adheze** ke stěně dělohy, až obraz *placenta accreta* s **rizikem retence** po porodu
  - Komplikace : vaginální krvácení během těhotenství

- **Placenta biloba** (*duplex*), **triloba** (*triplex*) nebo **multiloba**
  - = kompletní rozdělení placenty na dvě, tři nebo více částí
  - Komunikují pouze cévami a plodovými obaly
  - Cévní svazky se spojují až těsně před vyústěním do společného pupečníku
    - Zpravidla odstupuje z plodových obalů mezi placentami (*velamentózní úpon*)
  - Cévy nechráněné pupečníkem představují při průchodu přes vnitřní děložní branku ***vasa praevia***
  - Jednotlivé placentární laloky mohou být uloženy v dolním děložním segmentu a chovat se jako ***placenta praevia***
  - Po porodu může dojít k **retenci**

- **Placenta bipartita, tripartita** nebo **multipartita**
  - Nekompletní rozdělení placenty na dvě, tři nebo více přibližně stejně velké části, které komunikují různě širokými můstky tvořenými parenchymem placenty, cévami a plodovými obaly
  - Jednotlivé části placenty nemají samostatné cévní zásobení
  - Pupečník zpravidla odstupuje z místa jejich společného styku
  - Klinicky se neprojevuje

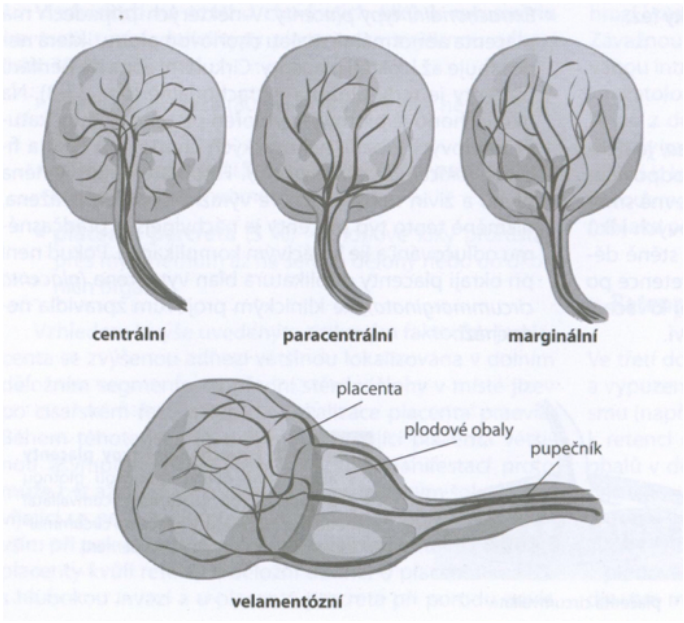
- **Přídatná placenta** (*placenta succenturiata*)
  - = přítomnost **akcesorního laloku** (menší velikosti)
  - Pokud je lokalizován v dolním děložním segmentu -> *placenta praevia*
  - Může vznikat i *vasa praevia*
  - Může dojít k **retenci** v děložní dutině
- **Extrachoriální typy placenty**
  - Placenta má abnormálně malou choriovou plotnu, která nedosahuje až k okraji placenty
  - Cirkulární zóna na periferii placenty je uložena extrachoriálně
  - Na okraji choriové plotny je vytvořen prstenec z duplikatury plodových obalů, nekrotických choriových klků a fibrinu (***placenta circumvallata***)
    - Náchylnější k **předčasnému odloučení** a **krvácivým** komplikacím
  - Pokud není duplikatura blan vytvořena – ***placenta circummarginata***
    - Nedochází ke klinickým projevům

Ložiskové procesy placenty

- Projevem ischemické nekrózy placenty je **placentární infarkt**
  - *Koagulační nekróza*
  - Způsobeno obliterací spirálních arteriol
  - Příčinou může být trombóza, cévní okluze při preeklampsii nebo eklampsii, případně komplikace retroplacentárního hematomu
  - Běžný nález
    - Větší, centrálně uložené placentární infarkty, infarkty v 1. nebo 2. trimestru – cirkulační poruchy placenty
  - *Akutně* vzniklá nekróza
    - Plod je ohrožen **hypoxií**, **asfyxií** a intrauterinní **smrtí**
  - *Postupně* vzniklá nekróza
    - Intrauterinní **růstová retardace** plodu
- **Intervilózní (intraplacentární) trombus**
  - = *intervilózní (intraplacentární) hematom*
  - Krevní sraženina lokalizovaná mezi choriovou a bazální plotnou
  - Vzniká v důsledku fetálního krvácení do intervilózního prostoru po ruptuře vaskulosyncytiálních membrán
  - Menší intervilózní tromby se klinicky neprojevují
  - Běžný nález
  - Větší trombus může vést k **anémii** plodu, intrauterinní **růstové retardaci**
    - Při rychlém vzniku až **smrt** plodu
- **Chorioangiom** (*chorangiom*)
  - Nejčastější nádor placenty – *hemangiom*
  - Naprostá většina probíhá **asymptomaticky**
  - Objemné nádory -> **oběhové přetížení** plodu s rozvojem městnavého srdečního selhání, kardiomegalie a hydropsu

Abnormality pupečníku

- **Odchylky inzerce pupečníku**
  - ***Marginální úpon*** – do okraje placenty (5%)
  - ***Velamentózní úpon*** – do plodových obalů (vzácněji)
  - Abnormální úpon bývá spojen především s cévními poruchami (komprese, ruptura, trombóza, vasa praevia, aplázie umbilikální arterie)
  - Zvýšené riziko **intrauterinní růstové retardace** plodu



- **Uzly pupečníku**
  - ***Pravý uzel***
    - Vzniká nejčastěji ve 2. trimestru těhotenství
    - Predispozice – **dlouhý pupečník, větší objem plodové vody**
    - Může dojít ke kompresi a trombóze umbilikálních cév a k následné asfyxii a intrauterinní smrti plodu
  - ***Nepravé uzly***
    - Lokální **nahromadění Whartonova rosolu** anebo meandrovitě probíhající umbilikální cévy, které mohou způsobit místní rozšíření pupečníku a mohou připomínat uzel
    - Klinicky se neprojevují
- **Torze, strangulace, naléhání** a **prolaps pupečníku**
  - Společným rysem je komprese umbilikálních cév
  - Rotace okolo dlouhé osy pupečníku = **torze**
  - Omotání pupečníku okolo krku, končetiny nebo jiné části těla plodu = **strangulace**
  - Stlačení v porodních cestách při porodu = **naléhání** a **prolaps**
  - Častý důsledek zvýšené morbidity plodu
  - Komprese umbilikálních cév bývá komplikovaná *trombózou* s rizikem **asfyxie** a **smrti** plodu
- **Trombóza umbilikálních cév**
  - Závažná komplikace těhotenství doprovázená vysokou letalitou
  - Může jít o důsledek (uzly, torze, strangulace, naléhání a prolaps)

- **Aplázie a hypoplazie umbilikální arterie**
    - Obsahuje pouze jednu umbilikální arterii, případně je jedna hypoplastická
    - Vrozená vývojová vada
    - Zpravidla se klinicky neprojevují
    - -> VVV plodu, předčasný porod

Zánětlivá onemocnění

Akutní chorioamnionitida

- = **intraamniální infekce**
- = *zánět plodových obalů* (amnion, chorion, decidua)
- Nejčastější původci :
    - Dominují urogenitální mykoplazmata
    - Většinou **polymikrobiální** infekce
- Nejčastější mechanismus průniku infekčního agens do sterilního plodového vaku je ***ascendentní*** **cesta** ***infekce*** z dolního ženského pohlavního systému
    - Vzácně vzniká jako **komplikace** ***invazivních výkonů*** (aminocentéza, odběr choriových klků, odběr fetální krve – kordocentéza)
- Nejprve je postižena decidua a subchoriální vrstva -> vzápětí chorion a amnion
- Akutní *hnisavý flegmonózní* až *abscedující zánět*
    - Může se rozvinout až nekrotizující (*gangrenózní*) zánět
- Kromě plodových obalů je postižena také placenta, pupečník, plod a plodová voda
- Nejčastěji se rozvíjí *na konci 3. trimestru* nebo během *porodu*
    - Časný rozvoj ve 2. trimestru může vyústit ve spontánní potrat
- *Rizikové faktory* :
    - **Přenášení plodu** přes 40. týden gravidity
    - Dlouhotrvající porod
    - **Předčasná ruptura plodových obalů**
    - **Chronické infekce** dolního ženského PS (sexuálně přenosné choroby, Streptococcus agalactiae, bakteriální vaginóza, HIV infekce)
    - DM
    - **Kouření**
    - **Předčasný porod** (může být příčina i následek)
- *Patologie* :

  Matka
    - **Plodové obaly** - infiltrát s flegmonózním šířením nebo tvorbou **abscesů**
        - V pokročilém stádiu – gangréna
        - Makroskopicky jsou plodové obaly prosáklé, zkalené, zelenavě/žlutavě/hnědavé zbarvené, zapáchající
    - **Pupečník** – **umbilikální flebitida** -> přestupuje do Whartonova rosolu (*akutní funisitida*) a na arterie (*umbilikální arteritida*)
        - Závažný stav s rizikem trombózy umbilikálních cév (asfyxie, intrauterinní smrt plodu) !
    - Matka je ohrožena **porodními komplikacemi** (porucha kontraktility myometria)

  Plod
    - Zánětlivé projevy mohou zahrnovat **syndrom fetální zánětlivé odpovědi (FIRS)** (= systémová cytokinová reakce na probíhající infekci hrozící závažným poškozením orgánů)
        - -> bronchopulmonální dysplázie, neurologický deficit (hypoxicko-ischemická encefalopatie)
    - **Adnatální (vrozené) infekce** plodu (pneumonie, meningitida)
    - **Adnatální sepse**

Puerperální infekce

- = akutní zánětlivé stavy rodičky vznikající **v šestinedělí**
    - Mohou se rozvinout i po potratu
- ***Ascendentní*** bakteriální ***infekce*** z dolního ženského PS
- Ve většině případů se jedná o **polymikrobiální** infekci
- Začíná typicky jako *hnisavý flegmonózní* až *abscedující zánět*
    - Může rychle přejít v zánět *gangrenózní*
- Primárně postižené je zejména endometrium dělohy (**endometritida**)
    - Zánětlivé změny se propagují do myometria (**myometritida**), do parametrií = závěsný aparát dělohy (**parametritida**) a děložních adnex (**adnexitida**)
    - Zánět se pak šíří do dutiny břišní (**hnisavá peritonitida**)
        - Vede k **periferní pyémii** a vzdálené *hematogenní diseminaci* zánětu (metastatické abscesy, hnisavá pleuritida, perikarditida a meningitida)
        - Rozvíjí se septický stav = **puerperální sepse** *(„horečka omladnic“)*
            - Byla provázena vysokou letalitou

- *Rizikové faktory* :
  - Dlouhotrvající porod
  - **Chronické infekce** dolního ženského PS (sexuálně přenosné choroby, Streptococcus agalactiae, bakteriální vaginóza, HIV infekce)
  - DM
  - **Kouření**
  - Porod **císařským řezem**
  - **Přítomnost cizorodého materiálu** v děloze (retence placenty, plodových obalů, krevní koagula)
  - **Předchozí akutní chorioamnionitida**
  - **Špatné sanitární podmínky**

Hematogenní (transplacentární) infekce

- ***Hematogenní cesta*** infekce plodového vaku
  - Vzácný mechanismus přenosu
- Predispozice – **akutní** nebo **chronické infekční onemocnění matky**
- Primárně bývají postiženy choriové klky = **vilitida**
- Hnisavý, nehnisavý nebo granulomatózní zánět s akutním nebo chronickým průběhem
  - Může transplacentárně přestoupit na plod

- **Akutní infekční vilitida**
  - Nejčastěji spjata s listeriózou, vzácněji komplikace TBC nebo syfilis
  - Důsledek závažného průběhu akutní chorioamnionitidy
  - Způsobeno agresivními původci – *Streptococcus agalactiae, E. coli*
  - Plod je ohrožen potratem, intrauterinní růstovou retardací, předčasným porodem a rozvojem adnátních infekcí (pneumonie, meningitidy) a adnátní sepse

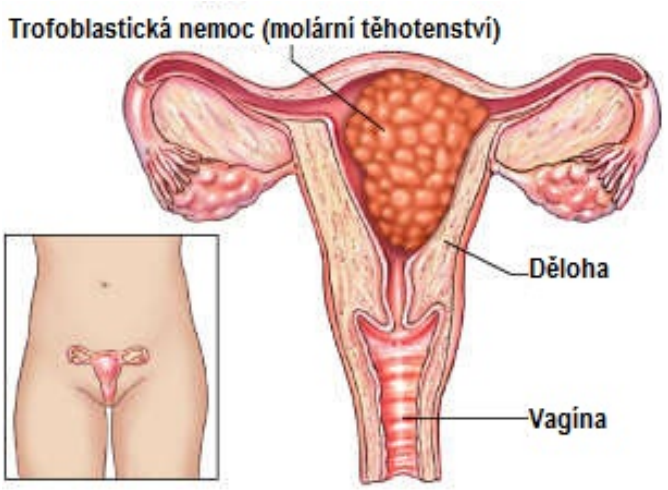
- **Chronická infekční vilitida**
  - Nejčastější původci – **TORCH** (Toxoplasmóza, Others, Rubella, CMV, HSV)
    - **O** = Treponema pallidum, HIV, M. tuberculosis, HAV, HCV, varicella zoster virus, parvovirus B19 atd.
  - Plod ohrožen potratem, intrauterinní růstovou retardací, předčasným porodem a rozvojem adnátní infekce (může být spojena s VVV)

Neinfekční chronická vilitida

- Primární zánětlivé postižení placenty nejčastěji probíhá pod obrazem zánětu choriových klků = **vilitida**
- Většina není spojena s infekcí -> tzv. **vilitida nejasné etiologie**
  - Destruktivní zánět choriových klků způsobený mateřskými CD8+ cytotoxickými T lymfocyty
  - **Imunitní reakce matky proti plodu**
- Ve zvýšené míře u těhotenství z darovaného vajíčka
- Při závažném průběhu je plod ohrožen potratem, intrauterinní růstovou retardací, předčasným porodem a postnatálně neurologickými deficity

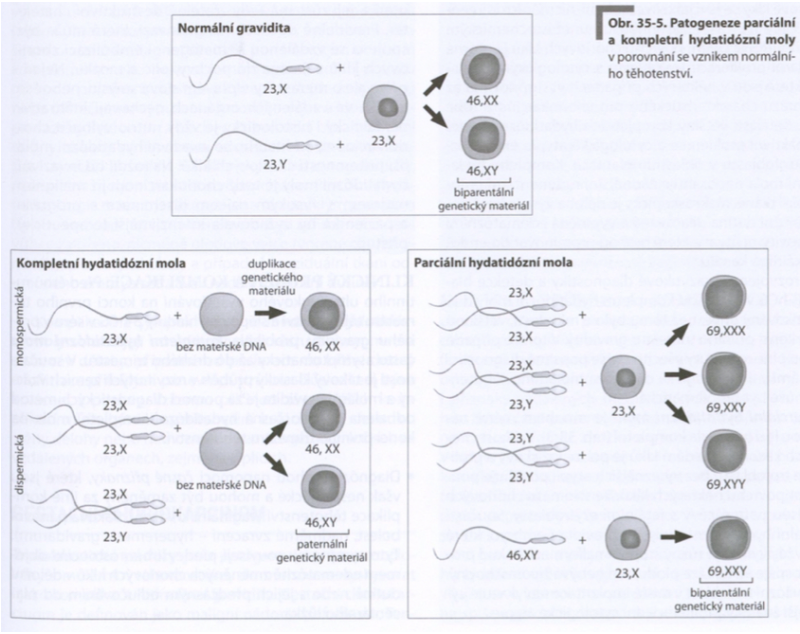
173. Gestační trofoblastická nemoc

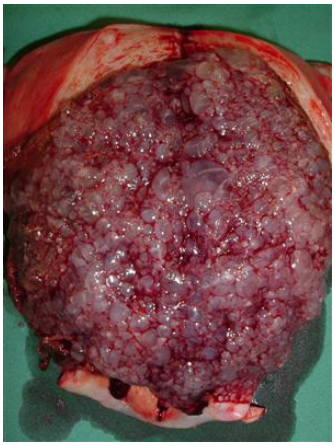
- ***Blastocysta*** je 6. den po oplození připravena k implantaci do endometria
- Skládá se ze 2 základních buněčných linií :
  - 1) **Vnitřní embryoblast** (vznik embrya)
  - 2) **Zevní trofoblast** (vznik placenty)
    - Postupně se diferencuje na **cytotrofoblast**, **syncytiotrofoblast** a **intermediární trofoblast**, ze kterých se formují choriové klky (*vilózní trofoblast*) a placentární lůžko s plodovými obaly (*extravilózní trofoblast*)
    - Proliferace trofoblastu je doprovázena **vzestupem sérové koncentrace β-hCG** (produkován buňkami *syncytiotrofoblastu*)
    - Trofoblast invazivně prorůstá do endometria a myometria
      - Proniká do cév -> hematogenní šíření až do plic a dalších vzdálených orgánů
      - = **trofoblastická invaze**
      - Fyziologický děj, přechodný stav



- Po ukončení těhotenství (porodem, potratem) -> pokles hladiny β-hCG

- Při selhání regulačních funkcí se může rozvinout *gestační trofoblastická nemoc*
- = **patologická proliferace trofoblastu** spojená s probíhajícím nebo ukončeným těhotenstvím
  - Heterogenní skupina histologicky rozdílných nenádorových a nádorových lézí s různým biologickým chováním
- 3 základní skupiny :
  - 1) **Benigní trofoblastické nenádorové léze**
    - Tvořeny proliferací extravilózního trofoblastu
    - Po určité době spontánně regreduje
    - Bez tendence k progresi, bez rizika malignizace
    - Klinicky se většinou neprojevují
  - 2) **Hydatidózní mola** (*mola hydatidosa*)
    - *Nenádorové proliferace* vilózního trofoblastu **s rizikem maligní** nádorové **transformace**
    - *Abnormálně utvořená placentární tkáň*
    - V důsledku poruch při fertilizaci vajíčka
    - Jsou doprovázeny **změnami karyotypu**
    - Menší část se může chovat lokálně invazivně a hematogenně se šířit
    - Spadají sem :
      - **Parciální** hydatidózní mola
      - **Kompletní** hydatidózní mola
      - **Invazivní** hydatidózní mola
    - **Molární těhotenství** = souhrnný termín pro *paricální* a *kompletní* hydatidózní mola
  - 3) **Trofoblastické nádory**
    - Vznikají z vilózního nebo extravilózního *trofoblastu*
    - Většinou jsou **maligní**
    - Rostou infiltrativně do stěny dělohy a okolních anatomických struktur – vč. cév -> riziko vzniku ***hematogenních metastáz***
    - Nejčastější – **gestační choriokarcinom**





- Formy spojené s proliferací syncytiotrofoblastu jsou doprovázené zvýšenou produkcí β-hCG
- Nejčastěji je pozorována **molární gravidita** – 80% všech případů gestační trofoblastické nemoci
  - Parciální hydatidózní mola se vyskytuje častěji než kompletní mola

- *Rizikové faktory* :
  - **Abnormálně nízký** (pod 15 let) nebo **vysoký** (nad 45 let) **věk** těhotné
  - **Předchozí spontánní potrat**
  - Léčba pro infertilitu
  - **Deficit vitamínu A**

Perzistujici trofoblasticka invaze

- Může následovat po normálním těhotenství anebo po potratu
- Není spojeno se zvýšeným rizikem vzniku trofoblastických nádorů
- Definována **nadměrnou infiltrací** endometria a přilehlých partií myometria **trofoblastem**
- Invazivní růst nemá destruktivní charakter
- Zpravidla se klinicky neprojevuje

- Vzniká vždy následkem **patologicky proběhlé fertilizace** vajíčka za vzniku zygoty s **chybným karyotypem**
- Nebývá spojena s normálním těhotenstvím

Tab. 35-3. Klinicko-patologické rozdíly mezi parciální a kompletní hydatidózní molou.

	Parciální hydatidózní mola	Kompletní hydatidózní mola
Edém choriových klků	Ložiskový (část klků)	Difúzní (všechny klky)
Proliferace trofoblastu	Ložisková (na části klků) Segmentární (na části povrchu klku)	Difúzní (na všech klcích) Cirkulární (po celém povrchu klku)
Cytologické atypie trofoblastu	Minimální	Výrazné
Cévy ve stromatu choriových klků	Diferencované	Rudimentární
Přítomnost embryonálních nebo fetálních tkání	Ano (vždy malformace)	Ne
Proliferace a atypie extravilózního trofoblastu v oblasti implantace	Ne	Ano
Riziko vzniku invazivní hydatidózní moly a gestačního choriokarcinomu	Invazivní hydatidózní mola (5 %)	Invazivní hydatidózní mola (15 %) Gestační choriokarcinom (3 %)

- <u>Parciální</u> hydatidózní mola
  - Vzniká oplodněním normálního vajíčka **dvěma spermiemi** nebo výjimečně **2n spermií**
  - Výsledkem je **triploidní (3n) karyotyp** (69 XXX, 69 XXY, 69 XYY)
    - Genetický materiál od obou rodičů (2 chromozomální sady od otce, 1 od matky)
  - *Makroskopie* :
    - Méně nápadlé léze
    - Velikost choriových klků kolísá
    - Součástí moly je zpravidla i embryo, které vykazuje různý stupeň malformací – plod nebývá životaschopný

- <u>Kompletní</u> hydatidózní mola
  - Zpravidla **diploidní (2n)**
  - Může vznikat dvěma mechanismy :
    1) Většinou dojde k oplození **prázdného vajíčka jednou spermií**
       - Po duplikaci vzniká zárodek s karyotypem 46 XX (*monospermický typ*)
    2) Vzácněji je **prázdné vajíčko** oplozeno **2 spermiemi**
       - Výsledný karyotyp 46 XX/ XY (*dispermický typ*)
  - **Veškerý genetický materiál** pochází **od otce**
  - Přítomnost zvýšeného počtu sad otcovských chromozomů vede k zániku nebo poruše vývoje embrya a k chybnému vývoji placenty
  - Diploidní nebo triploidní hydatidózní moly s karyotypem 46 YY a 69 YYY se nevyskytují – zárodek není životaschopný
  - Vzácně se může kompletní hydatidózní mola rozvinout jako AR choroba na základě genových mutací (*familiární rekurentní hydatidózní mola*) v rodinách s historií inbreedingu
    - Biparentální genetický materiál (od obou rodičů)
  - Mají nejtypičtější makroskopický vzhled – *difúzní edém choriových klků*
    - Choriové klky se jeví jako avaskulární
    - Děloha je výrazně *zvětšená*, děložní dutina je dilatovaná a vyplněná edematózními hroznovitými útvary, které mohou prominovat do endocervikálního kanálu

- <u>Invazivní</u> hydatidózní mola
  - Dochází k **destruktivnímu infiltrativnímu růstu** choriových klků do myometria a dalších okolních struktur
  - Pravděpodobnost vzniku z *kompletní* hydatidózní moly se odhaduje až na 15%, u *parciální* moly je riziko nižší (max 5%)
  - *Makroskopie* :
    - Choriové klky se **infiltrativně** šíří do myometria dělohy
    - Může prorůst až na serózu nebo *lig. latum uteri*
    - Růst má destruktivní charakter
    - Dochází k **angioinvazi** -> ***hematogenní embolizace*** choriových klků zejména do **pochvy, plic a mozku**
      - Nejedná se o metastázy ! (ložiska ve vzdálených lokalizacích se nechovají infiltrativně)
  - Klinicky je nutno vyloučit *choriokarcinom* (hydatidózní mola se liší přítomností choriových klků)

Tab. 35-2. Cytogenetické rozdíly mezi normálním těhotenstvím a parciální a kompletní hydatidózní molou.

	Normální těhotenství	Parciální hydatidózní mola	Kompletní hydatidózní mola	
			Monospermická	Dispermická
Ploidita	2n	3n	1n → 2n (duplikace)	2n
Karyotyp	46,XX 46,XY	69,XXX 69,XXY 69,XYY	46,XX	46,XX 46,XY
Původ genetického materiálu	Biparentální (otec:matka = 1:1)	Biparentální (otec:matka = 2:1)	Paternální (otec:matka = 2:0)	Paternální (otec:matka = 2:0)

Klinický průběh :

- Kompletní hydatidózní mola
  - Často probíhají **asymptomaticky** až do 2. trimestru (za pomoci diagnostických metod je odhalena jako časná na konci 1. trimestru)
  - *Časné příznaky* - nespecifické
    - Vaginální **krvácení**
    - Tlaková pánevní **bolest**
    - Nadměrné **zvracení** (*hyperemesis gravidarum*)
  - Tzv. *tradiční příznaky*
    - Důsledek objemného patologického obsahu děložní dutiny, vystupňovaného déletrvajícího krvácení nebo dlouhodobě zvýšené plazmatické hladiny β-hCG
    - V 2. trimestru těhotenství
    - Příznaky :
      - **Abnormální velikost dělohy** neodpovídající gestačnímu věku
      - **Anémie**
      - **Hypertyreóza** (komplikace)
      - **Preeklampsie** (komplikace gravidity)
      - Ovariální theka luteinní cysty (způsobeny patologickou stimulací zvýšenými hladinami β-hCG)
        - -> tlaková **bolest** v malé pánvi

- Parciální hydatidózní mola
  - Není doprovázena zvětšením dělohy ani elevací β-hCG
  - Většinou probíhá nediagnostikovaná **pod** klinickým **obrazem spontánního potratu** na konci 1. trimestru
    - Je doprovázeno **krvácením z pochvy**
  - Parciální hydatidózní mola může být spojena se zamlklým potratem (tzv. *missed abortion*) – embryo zaniká nebo není vůbec založeno
    - Plodové vejce setrvává i nadále v děložní dutině

- Invazivní hydatidózní mola
  - Komplikace a symptomy se odvíjejí od infiltrativního růstu do myometria a do cév dělohy
  - Komplikace – **perforace do břišní dutiny** a infiltrace přilehlých pánevních struktur
  - *Příznaky* :
    - **Krvácení** z pochvy
    - **Intraperitoneální krvácení** při destrukci stěny dělohy
    - **Hemoragie** z hematogenních ložisek ve vzdálených orgánech (zejm. v plicích)

Gestační choriokarcinom

- *Maligní* nádor (zárodečný tumor) **z trofoblastu**
  - Je tvořen proliferací cytotrofoblastu a syncytiotrofoblastu
- Součástí nádoru **nejsou choriové klky**
- Nádorový trofoblast **roste destruktivně** stěnou dělohy
  - Šíří se do cév -> ***hematogenní diseminace*** nádoru
    - Šíří se zejm. do **plic**, další orgány – **vagina, játra, mozek**
- *Makroskopie* :
  - Nádorová tkáň je výrazně *prokrvácená* a *nekrotická*
  - Metastatická ložiska mají také hemoragický charakter

- **Trofoblastické nádory** jsou úzce asociovány s *molárním těhotenstvím*, mohou se vyskytovat i jako komplikace nemolární gravidity
- Nutno odlišit od *germinálního (nongestačního) choriokarcinomu*
  - Vyskytuje se hl. jako složka germinálních nádorů bez vazby na těhotenství – horší prognóza oproti gestační formě

- *Etiopatogeneze* :
  - V ½ případů následuje předchozí *molární těhotenství*
  - Ve ¼ případů je asociován se *spontánním potratem*
  - V další ¼ případů je spojen s *normální graviditou* ukončenou *spontánním porodem* a vzácněji je spojen s ektopickým těhotenstvím

- Variabilní karyotyp
  - Často *aneuploidní*
  - Případy vznikající z kompletní hydatidózní moly jsou geneticky androgenního (paternálního) původu
  - Choriokarcinomy asociované s normálním těhotenstvím mají naopak biparentální genetický materiál

- *Klinický průběh* :
  - Projevuje se hemoragickými komplikacemi lokálního infiltrativního růstu v děloze a jejím okolí
    - **Krvácení** z pochvy

        - **Intraperitoneální krvácení**
    - Příznaky vzdálených metastatických ložisek mohou být prvním projevem
        - **Krvácení do plic, mozku** a **GIT**
    - Choriokarcinom časně a masivně diseminuje krevní cestou
        - Bývá často diagnostikován až v pokročilém stádiu s mnohočetnými orgánovými metastázami

174. Patologie těhotenství

Těhotenství = doba od fertilizace a implantace vajíčka až do porodu

- Průměrná doba trvání – **280 dní** (40 ukončených týdnů, 10 lunárních měsíců)
- **Porod v termínu** – 40 $\pm$ 2 týdny
- **Předčasný porod** – před 38. týdnem
- **Potermínový porod** – po 42. týdnu

Porod = vypuzení nebo vyjmutí plodu z dělohy, který jeví vitální známky (pohyb, křik, tonus, pulzace pupečníku)

- Průměrná hmotnost novorozence – **3-3,5 kg**, průměrná délka – **50 cm** (pupečník by měl být cca stejně dlouhý)
- 1) **1. doba porodní** = otevírací fáze
- 2) **2. doba porodní** = vypuzovací fáze
- 3) **3. doba porodní** = porod placenty, „k lůžku“
- Známky <u>donošenosti plodu</u> :
    - Délka 50 cm, hmotnost 3 kg
    - Vytvořený podkožní tuk
    - Vytvořené obočí, řasy, vlasy
    - Nehty přesahují konce prstů
    - *Chlapci* – sestouplá varlata v šourku
    - *Dívky* – labia majora překrývají labia minora

Potrat = vypuzení nebo vybavení mrtvého plodu (< 500g, < 22. týden), vybavení živého plodu, který nepřežije 24 hod

- ***Missed abortion*** **(zamlklý porod)** = vypuzení nebo vybavení plodového vejce/ zadržení celého odumřelého vejce v děloze
- **Spontánní** abort – nejčastější příčinou je ascendentní infekce
- **Indukovaný** (lékařský) abort – legálně do 12. týdne (resp. do 24. týdne) – první screeningy v těhotenství

GEU = graviditas extrauterina (ektopické, mimoděložní těhotenství)

- Časté (incidence 1:100)
- Pacientka může i zemřít !
- Klasifikace :
    - **Tubární** – nejčastější (80-90%)
    - **Ovariální**
    - **Abdominální**
- Etiologie :
    - Salpingitida, pelveoperitonitida (srůsty)
    - Ruptura tuby -> masivní krvácení do dutiny břišní, peritoneální dráždění, sepse, šok, smrt

<u>Příčiny intrauterinního odumření plodu :</u>

Plod

- Chromozomální aberace (např. trizomie – 13, 18, 21)
- Vrozené malformace (VVV) – rozštěp neurální trubice, anencefalus, rozštěp patra atd.
- Metabolické poruchy …

Matka

- Choroby před těhotenstvím – srdeční vady, VVV, respirační onemocnění, DM, hypertenze, SLE …
- Choroby v těhotenství – (pre)eklampsie, gestační DM, infekce
- Věk
- GEU
- Traumata

Placenta, pupečník, plodové obaly

- *Placenta* – placenta praevia, zvýšená adheze, abrupce …
- *Pupečník* – uzly, strangulace, torze, prolaps, hyperspiralizace, krátký x dlouhý pupečník (měl by být dlouhý jako plod)
- Záněty (např. chorioamniontida)
- Trombóza cév, malperfuze
- Gestační trofoblastická nemoc
- Oligohydramniom, polyhydramnion

Exogenní vlivy

- Traumata
- Toxiny – léky, alkohol, drogy, kouření
- Výživa matky
- Infekce (STORCH)
- Ionizující záření …

(Pre)eklampsie

- = **hypertenzní choroby v graviditě**
- Nejčastější příčiny mateřské a perinatální morbidity a mortality a předčasných porodů
- Poměrně častá komplikace těhotenství (2-8%)
- Nejčastěji ve *3. trimestru*
- **Systémová reakce** organismu na **abnormálně utvářenou placentu**
    - Nedojde k přeměně cévního řečiště s vysokým odporem a nízkou kapacitou na řečiště s nízkým odporem a vysokou kapacitou
    - Cévy v oblasti placentace zůstávají zúžené a nemají schopnost zajistit dostatečné krevní zásobení placenty
        - -> **chronická hypoperfuze** a **placentární ischémie**
        - Oxidativní stres -> vznik ROS
    - Do mateřské cirkulace se uvolňují substance ovlivňující periferní cévní rezistenci, novotvorbu cév a krevní srážlivost -> mohou poškozovat endotel
        - Zvýšená citlivost receptoru pro angiotenzin II
    - Výsledkem je konstrikce muskulárních arteriol -> zvýšení periferního odporu v mateřské cirkulaci a retence vody v organismu
        - -> **systémová hypertenze** a **hypoperfuze** orgánů
    - Endoteliální léze v kapilárních kličkách glomerulů může vést k proteinurii, snížení GF a retenci vody
        - Vznik **edémů** je kombinovaným důsledkem zvýšení kapilární permeability při poškození endotelu, retence vody a hypoproteinémie při proteinurii
    - Sklon k trombózám v cévách malého kalibru, poškození endotelu a zvýšená agregace trombocytů vyústí v **DIC (diseminovanou intravaskulární koagulopatii)**
        - Riziko vzniku ischemických nekróz a hemoragií

- **Preeklampsie** = stav vznikající **v souvislosti s těhotenstvím**, definovaný **systémovou hypertenzí** matky spojenou s orgánovými projevy (především v ledvinách, játrech, mozku a placentě)
    - Klinická symptomatologie (postižení ledvin) -> **hypertenze, proteinurie, edémy**
    - = **EPH gestóza** (edémy, proteinurie, hypertenze)

- **Eklampsie** = stav po neléčené *preeklampsii* projevující se tonicko-klonickými **křečemi** a následným **kómatem**
    - Nastupuje na konci těhotenství nebo při porodu, (vzácně po porodu)
    - Ohrožuje na životě pacientku i plod
    - Varianta hypertenzní encefalopatie
        - Ztráta regulačních mechanismů mozkové perfuze a zvýšená permeabilita cév -> edém mozku, ischemické změny a vznik křečí

- *Komplikace* preeklampsie i eklampsie :
    - Intrauterinní **růstová retardace plodu**
    - **Potrat**
    - **Předčasný porod**
    - Případně až **smrt** plodu

Rizikové faktory :

- **Gynekologické** RF
    - Anamnéza preeklampsie v předchozí graviditě
    - Nulliparita
    - Primigravidita
    - Vícečetná gravidita
    - Molární těhotenství (kompletní hydatidózní mola)
    - Příliš dlouhý/krátký interval mezi následujícími graviditami
    - Těhotenství vznikající s využitím metod asistované reprodukce

- **Obecné** RF
    - Autoimunitní choroby s rizikem trombotických komplikací (SLE)
    - Metabolický syndrom (hypertenze, DM, obezita)
    - Chronická onemocnění ledvin
    - Nutriční vlivy (deficit vitamínů a stopových prvků)

Patologie :

- **Matka**
    - Nejvýraznější nález v *ledvinách*
        - Dominuje poškození endotelu
        - Nekróza kůry ledvin
    - *Mozek, játra, nadledviny, srdce, adenohypofýza*
        - Trombózy v drobných cévách doprovázené ložisky ischemické nekrózy, hemoragiemi
        - Rozvinutá eklampsie – **edém mozku**
    - *Plíce* – **alveolární edém**
    - Generalizované **edémy** (ascites, otoky, výpotky v hrudní dutině)
- **Placenta**
    - Porušená perfuze placenty -> chronické **ischemické změny** choriových klků a vznik **placentárních infarktů**
    - V důsledku může být placenta menší
- **Plod**
    - Plod je ohrožen *potratem*, intrauterinní *růstovou retardací, nízkou porodní hmotností* nebo *předčasným porodem*
    - Může dojít až k *intrauterinní smrti plodu* – zejména v případě závažných komplikací (abrupce placenty, rozsáhlé placentární infarkty, eklampsie)

Klinický průběh :

- **Preeklampsie** – klasická trias :
    - ***Systémová hypertenze*** (> 140/90 mm Hg)
    - ***Proteinurie*** (> 300 mg/den)
    - ***Generalizované edémy***
    - Podmínkou pro diagnózu je vždy hypertenze + známky jakéhokoliv orgánového poškození
    - Varianta preeklampsie = **HELLP syndrom**
        - Vystupňované známky DIC s hemolýzou, trombocytopenií a jaterním poškozením
        - Značně ohrožuje plod a těhotenství může vyústit potrat nebo předčasný porod
- **Eklampsie**
    - Vzniká krátce před porodem nebo během porodu, (vzácně po porodu)
    - Symptomatologie je shodná s preeklampsií + postižení mozku (**tonicko-klonické křeče** následované **kómatem**)

Akutní komplikace těhotenství a porodu u matky

- Život ohrožující systémové komplikace těhotenství a porodu jsou *vzácné*
- Často rychle progredující stavy s vysokou letalitou
- Řadíme sem :
    - Závažné **krevní ztráty** s rizikem hemoragického šoku
    - **Akutní zánětlivé stavy** s rizikem septického šoku
    - **Eklampsie**
    - Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (**DIC**)
    - Plicní **tromboembolie**, **embolie** plodové vody a vzduchová embolie

EMBOLIE PLODOVÉ VODY

- = průnik **amniální tekutiny do mateřské cirkulace**
- Velmi *vzácný* stav
- **Rizikové faktory** :
    - Císařský řez
    - Instrumentrálně vedený a indukovaný porod
    - Patologie placenty
    - (Pre)eklampsie
    - Lacerace porodních cest
    - Ruptura dělohy
- Je vázaná na probíhající porod nebo vzniká těsně po porodu
- Plodová voda se dostává do mateřské cirkulace trhlinami v děložních vénách
- Vede k **multiorgánovému selhání**
- Pacientka rozvíjí rychle akutní **oboustrannou srdeční insuficienci** s *kardiogenním šokem* a vznikem **plicního edému**, **DIC** a **neurologické příznaky** (*křeče, CMP*)
- Plod je ohrožen akutní **hypoxií, asfyxií** (dušení z nedostatku vzduchu) a **smrtí**

- Letalita 20-50%

VZDUCHOVÁ EMBOLIE

- Vzniká v průběhu těhotenství anebo při porodu
- Nejčastější mechanismy vzniku :
    - Průnik vzduchu do venózního systému dělohy
    - Barotrauma plicní tkáně
    - Použití břišního lisu v průběhu porodu
- Závažnost závisí na objemu vzduchu v krevním řečišti
- Vede zpravidla k **akutnímu srdečnímu selhání**
- Při průniku plynu do plicní cirkulace vzniká **kardiopulmonální insuficience**

175. Nenádorová onemocnění prsu

Prsní žláza (glandula mammae)

- **Mamma** (*prs*) = vyklenutí na přední stěně hrudníku ženy, v němž je obsažena **mléčná žláza** (*glandula mammae*)
- Prsní žláza je složena z 15-20 **tuboalveolárních žláz**
    - Každá žláza tvoří samostatný **lalok** (*lobus*)
    - Laloky se skládají z lalůčků, které obsahují aciny a terminální duktuly tvořící tzv. **terminální duktulo-lobulární jednotky (TDLU)**
    - Osu každého laloku tvoří **lobární vývod** (*ductus lactiferus*), jeho koncová část se rozšiřuje v **sinus lactiferus**, který se v oblasti bradavky zužuje a ústí na povrch jako **porus lactiferus**
    - Ductus lactiferus se větví v **interlobulární vývody**

- Aciny i intralobulární vývody mají dvojvrstevnou výstelku (**epitel** obklopený **myoepiteliemi**)
- TDLU obsahují **hormonálně dependentní intralobulární stroma**, které v průběhu menstruačního cyklu mění svůj charakter
    - Mohou vyvolat falešný pohmatový dojem přítomnosti patologického ložiska ve žláze
- Secernované mléko je odváděno rozvětveným systémem **intralobulárních** a **interlobulárních vývodů** až do jednotlivých mlékovodů ústících na prsní bradavce
- K proliferaci vývodů a vzniku zárodků TDLU dochází až v důsledku ovariálních hormonů v souvislosti s menarché
    - U mužů k tomu nedochází
    - K plnému rozvoji TDLU dochází v souvislosti s těhotenstvím a laktací

Změny vzhledem k věku :

- **Před pubertou**
    - Mléčnou žlázu tvoří *ductus lactiferus* a pár *interlobulárních vývodů*
- **Puberta**
    - Větvení ductus lactiferus a interlobulárních vývodů -> vznikají **intralobulární vývody** – základem **lobulů** (typický znak mléčné žlázy dospělé ženy)
- **Těhotenství**
    - Proliferace buněk intralobulárních vývodů -> vznik **alveolů**
    - Každý alveolus je obklopen myoepitelovými buňkami
    - Mléko je produkováno buňkami alveolů, shromažďuje se v luminu alveolů a v luminu ductus lactiferi
- **Po skončení laktace**
    - Většina alveolů **degeneruje**
    - Myoepetilové buňky a bazální lamina nedegenerují (pro další těhotenství)
- **Menopauza**
    - **Involuce** žlázy, atrofie sekrečních oddílů i vývodů

Přehled patologie mléčné žlázy :

- **VVV**
- **Regresivní změny** (nekróza, traumata)
- **Záněty**
- **Nenádorové ložiskové změny** (fibrocystické změny, cysty, radiální jizva, adenóza atd.)
- **Nádory**
- **Patologie mužského prsu** (gynekomastie)

Záněty prsu

- = **mastitidy**
- **Akutní hnisavá mastitida**
  - Vzniká téměř výhradně **v poporodní době** (v puerperiu) = ***puerperální mastitida***
  - Zpravidla v souvislosti **se zahájením kojení**
    - Kůže bradavky je traumatizovaná při kojení – snadný vstup bakteriální infekce (nejčastější agens – *stafylokoky*)
  - Dochází k rychle se rozvíjející **flegmóně**
  - Zánět má tendenci k tvorbě **abscesů**
  - *Klinický průběh* :
    - Prs je zarudlý, teplý, velmi bolestivý
    - Zánětlivé ložisko je zatvrdlé
  - Důležité je odlišení od tzv. zánětlivého (inflamatorního) karcinomu



- **Chronická mastitida**
  - Zpravidla v okolí dilatovaných vývodů (tzv. *duktektazie*)
  - = sterilní (**neinfekční**) zánětlivá reakce na **stagnující sekret**
  - Nemá žádné výraznější klinické příznaky

- **Granulomatózní záněty**
  - Tzv. ***idiopatická granulomatózní mastitida***
    - Granulomatózní zánět neznámé etiologie
    - Častěji se vyskytuje v souvislosti s těhotenstvím, kojením či užíváním hormonální antikoncepce
    - Granulomy jsou nejvíce vázány na terminální duktulo-lobulární jednotky = **lobulární mastitida**
  - Může palpačně a RTG imitovat karcinom prsu
  - Tendence k recidivování při neúplném odstranění

Nenádorové léze

<u>Fibrocystické změny</u>

- Jedna z nejčastějších lézí prsní žlázy
- = *„dysplázie prsní žlázy, fibrózní/ fibrocystická mastopatie, fibrocystické onemocnění“*
- Prosté fibrocystické změny <u>nejsou</u> prekanceróza !
- Postihuje více než 2/3 populace **postmenopauzálních žen**
- Zpravidla **bez klinických příznaků**
- Zpravidla vznikají **v perimenopauzálním věku** či **postmenopauzálním věku**
  - Souvisí s nepravidelnou involucí (atrofií) žlázového parenchymu
- Dochází ke zmnožení vaziva -> tvoří **hmatné uzly**
  - Dochází k cystické dilataci vývodů a stagnaci sekretu
  - Výstelka cyst nabývá apokrinního vzhledu = **apokrinní metaplázie**
  - Někdy dystrofické kalcifikace

- Může dojít ke zvýšené proliferaci epitelu *vývodů* = **duktální hyperplázie** či *lobulů* = **lobulární hyperplázie** v důsledku nerovnováhy v hormonální stimulaci (převaha estrogenu nad gestageny v období menopauzy)
  - Pokud bez atypií = **typická hyperplázie**
  - Pokud dojde k proliferaci izolovaného buněčného klonu = tzv. **atypická hyperplázie** (duktální či lobulární)
    - <u>Prekancerózní stav</u>
- Výhradně mikroskopická diagnostika

<u>Další nenádorové léze prsu</u>

Adenóza

- Častá *benigní* proliferativní léze
- Vzniká typicky ve **30-40 letech**
- Žláza si zachovává původní mikroskopické uspořádání
- Dochází ke zmnožení acinárních struktur a k celkovému architektonicky neuspořádanému růstu
- Objemnější ložiska mohou být hmatná = tzv. **adenózový tumor**
  - *Pseudotumorózní* léze
  - Často sdružena s mikrokalcifikacemi
- *Makroskopie* :
  - Nenápadné ložisko (často nelze identifikovat)
  - Větší ložiska – neohraničená, elastické konzistence, odlišné od karcinomu
- *Mikroskopie* :

- Podtypy adenózy : sklerozující (nejčastější), tubulární, mikroglandulární, apokrinní
  - Neliší se od sebe klinicky ani prognosticky

Radiální jizva

- = radiální či komplexní **sklerozující léze**
- Relativně častý *benigní* proliferativní proces prsní žlázy
- Nemá prekancerózní potenciál
- Většina případů je **mikroskopické velikosti** (do 3 mm)
  - Hmatné případy jsou vzácné
- *Makroskopie* :
  - Zpravidla nelze rozeznat v terénu fibrózně změněné žlázy
  - Větší léze – ohraničené, cípaté, tužší konzistence, žlutavé barvy, neodlišitelné pouhým okem od karcinomu
  - Imituje karcinom prsu

Lipofagický granulom

- Není onemocnění vlastní žlázy
- Regresivně reaktivní změny v tukovém stromatu prsu
- Pokud dojde k ložiskové nekróze tuku (trauma), vznikají **pseudocysty** vyplněné tukem = tzv. *olejové cysty* (ALE! nejsou cysty, ale pseudocysty)
  - Nekróza se hojí fagocytózou tukových kapének s následnou akumulací lipofágů a jizvením
  - Časté jsou dystrofické kalcifikace
- Benigní povaha
- *Makroskopie* :
  - **Palpačně hmatný**
  - Mammograficky napodobuje ložisko karcinomu (nebolestivé centrálně zjizvené neostré či cípaté ložisko s mikrokalcifikacemi)
    - Vyžaduje histologické ověření

Infarkt prsní žlázy

- Vzácné
- **Spontánně** – žláza se velmi rychle zvětšuje (těhotenství, laktace)
- *Makroskopie* :
  - Tuhé, neostře ohraničené ložisko, většinou bolestivé
- Klinicky se podobá rychle rostoucímu karcinomu
- Může vznikat **v souvislosti s léčbou** (pacientky s defektem proteinu C, které začnou užívat warfarin)

Iatrogenní změny po zavedení prsních implantátů

- Obsah implantátu může vyvolávat *obrovskobuněčný granulomatózní zánět* následovaný jizvením se vznikem tuhé vazivové slupky (tzv. **kapsuly**)
- Někdy se může vytvořit prostor mezi implantátem a kapsou ve tkáni
  - Prostor se vyplní tkáňovým mokem
  - Implantát se v prostoru může pohybovat -> chronické mechanické dráždění stěny -> vznik tzv. **synoviální metaplázie**
- Kapénky silikonového oleje drénované do spádových lymfatických uzlin vyvolávají výrazné **zvětšení uzlin** s přítomností obrovských mnohojaderných buněk (tzv. **silikonová lymfadenopatie**)

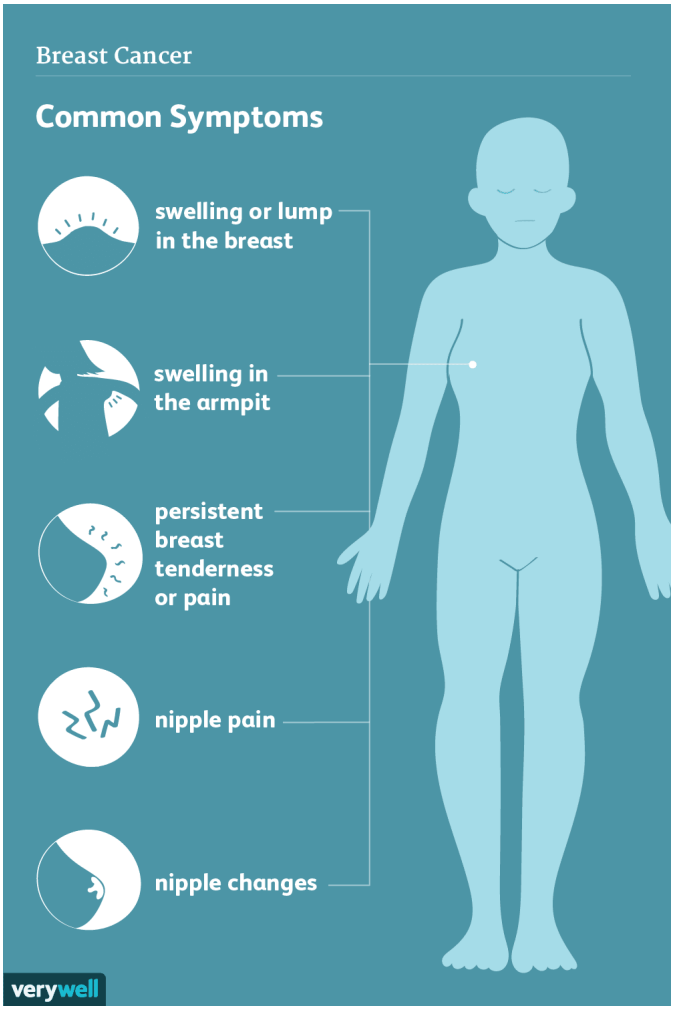
116. Nádory prsu

Benigní nádory

Fibroadenom a tubulární adenom prsu

- *Nejčastější* benigní nádor prsu, **bifázický** (fibroepiteliální)
- Vychází **ze struktur terminální duktulo-lobulární jednotky**
- Vyskytuje se nejčastěji u **žen** během **fertilního věku** (většina vzniká **před 30. rokem** života)
- *Makroskopie, klinika* :
  - Pomalu rostoucí **nebolestivé** ložisko
  - Volně **pohyblivé** vůči okolí
  - Většinou nepřesahuje velikost 3 cm (méně často vícečetná větší ložiska)
  - Dobře ohraničený, může být opouzdřený, s hladkým povrchem, bělavé barvy, **elastické** konzistence
  - U déletrvajících nádorů – *hyalinizace*, *dystrofická kalcifikace* -> nádor je kamenně **tuhý** (benigní nádory jsou tuhé ale elastické x maligní nádory – tvrdé)

- *Mikroskopie* :
  - A) ***Intrakanalikulární fibroadenom*** (štěrbinovité prostory lemované výstelkou z myoepitelií a buněk výstelky vývodů, stroma vyplňuje prostory mezi epiteliálními pruhy)
  - B) ***Perikanalikulární fibroadenom*** (tubulární struktury obdobné úpravy, stroma roste cirkulárně kolem)
  - **Tubulární adenom** = převaha/ výhradní výskyt čistě tubulárně uspořádaných partií
- Při nekompletním odstranění může fibroadenom lokálně **recidivovat**
- Maligní transformace se nevyskytuje
- Tzv. ***komplexní fibroadenomy***
  - Obsahují okrsky proliferativních změn
  - Nádory s okrsky atypické hyperplázie mohu mít prekancerózní charakter



Laktační adenom prsu

- U *fibroadenomu* či *tubulárního adenomu* může během těhotenství a laktace dojít k tzv. **laktační přeměně**
  - = luminální buňky vykazují sekretorické rysy a produkují sekret odpovídající mléku
- Nádor se zpravidla zvětší, stává se palpačně citlivým
- Riziko maligní transformace se nezvyšuje

Papilom prsu

- *2. nejčastější* benigní nádor prsu
- Charakterizován přítomností dvou vrstev nádorových buněk
- Mohou vznikat **v jakémkoliv věku** (nejčastěji **40-50 let**)
- Vznikají v prsu buď **centrálně** (ve velkých vývodech) nebo **periferně** (v menších vývodových větvích)
- Centrální papilomy
  - **Hmatné** ložisko často *s regresivními změnami* (nekróza, fibróza)
  - Může být zdrojem krvácení do vývodu
  - Častý příznak – serózní, serosanguinolentní či krvavá **sekrece z bradavky**



- Periferní papilomy
  - Menší, nehmatné ložisko
  - Přítomnost sekrece z bradavky je vzácná
- V papilomech často dochází k **regresivním změnám**
  - Častá je dlaždicobuněčná metaplázie povrchového epitelu, mikrokalcifikace
  - Tzv. *pseudoinvaze* = stav, který mikroskopicky napodobuje pravý invazivní růst
- Prognóza je příznivá
  - K maligní transformaci dochází vzácně (zpravidla z nich vzniká *duktální karcinom in situ = DCIS*)
  - Maligní varianta papilomu = ***papilokarcinom*** vzniká téměř výhradně *de novo*

Vzácnější benigní nádory prsu

- *Vzácné* léze bez maligního potenciálu !
- ***Epitelové*** nádory (např. adenom bradavky, adenomyoepiteliom, pleomorfní adenom)
- ***Mezenchymální*** nádory (např. lipom, hemangiom, myofibroblastom)
- ***Neuroektodermální*** nádory (např. neurofibrom, neurinom)
- ***Hematogenní*** nádory (např. tzv. pseudolymfom bradavky)

Maligní nádory

Karcinom prsu

- *Nejčastější* **epitelová** malignita žen v rozvinutých zemích (cca ¼ všech malignit u žen)
  - Incidence výrazně stoupá s věkem
  - Vliv enviromentálních faktorů
- Etiologie je **multifaktoriální**

Rizikové faktory :

- **Familiární výskyt** (genetické faktory)
  - 15-20% případů (*skoro každý nádor má cca 10%)*
  - Zárodečná mutace **genu BRCA1, BRCA2** (ale existuje celá řada dalších genů – PTEN, TP53 atd.)
- **Západní styl života** (dieta, nedostatek pohybu)
- **Obezita**
  - Ženy s vysokým BMI **v premenopauze** mají nižší výskyt karcinomu prsu
    - Obézní ženy mají častější anovulační cykly -> nižší koncentrace pohlavních hormonů
  - Obézní ženy **v postmenopauzálním věku** mají lehce zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu
- **Kouření, alkohol**
- **Expozice pohlavním hormonům**
  - *Endogenní* původ (estrogeny)
  - *Exogenní* původ
  - Vliv prodlužování expozice prsní žlázy hormonům -> prodloužený reprodukční cyklus (**časná menarché, pozdní menopauza, nulliparita**) zvyšuje riziko vzniku karcinomu prsu
  - Hormonální antikoncepce má minimální efekt na zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu
- **Prekancerózní stavy**
  - Většina karcinomů prsu vzniká na podkladě prekanceróz
  - -> ***atypická duktální/ lobulární hyperplázie***
  - -> ***lobulární/ duktální karcinom in situ***
  - U části dochází k dystrofickým kalcifikacím (možné diagnostikovat na mammografu – pouze malá část)
  - Nehmatné léze
- **Styl života** (nízká fyzická aktivita, reprodukční chování …)

Klinický průběh :

- **Vpáčení bradavky** (retrakce)
- **Výtok** z bradavky
- Zarudnutí
- „Pomerančová kůže“
- **Palpační nález** (samovyšetření prsu)
- **Axilární lymfadenopatie**
- **Asymetrie** prsů
- **Bolest** prsů či bradavky
- Pozdní příznaky – *únava, nechutenství, hubnutí …*

Diagnostika :

- **Mamografie** (RTG)
  - Jednou za 2 roky ženy nad 40 let – screening
  - Hledání mikrokalcifikací
- Mladší pacientky – **sonografie**
- **MRI**
- **Biopsie** tkáně (provádí se pod UZ)

Odběr vzorku tkáně (peroperačně)/ terapie :

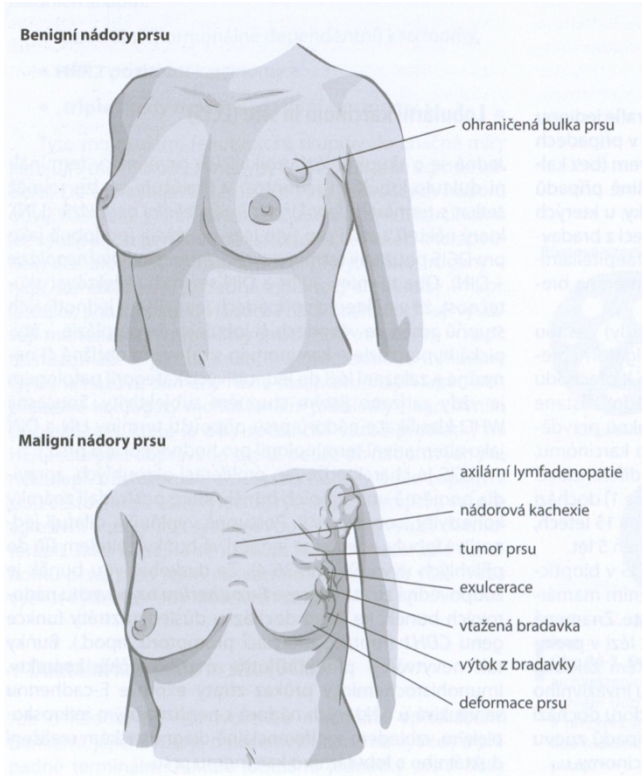
- Prs šetřící výkon = PŠV (lumpektomie, segmentektomie)
- Mastektomie

Prekurzorové léze :

- **Karcinom in situ** – duktální x lobulární
  - **DCIS** = *duktální karcinom in situ*
  - **LCIS** = *lobulární karcinom in situ*
- = prekurzorové léze pro **všechny karcinomy prsu** ! (neplatí, že z DCIS vzniká pouze duktální karcinom a naopak)

2 základní skupiny karcinomu prsu :

- **Intraduktální/ intralobulární karcinom (*carcinoma in situ*)**
  - Nádorové elementy jsou lokalizované výhradně v preformovaných prostorech vývodů
  - Nemohou metastazovat
- **Karcinom invazivní**
  - Průnik nádorových bň. **skrz bazální membránu** do okolního stromatu
  - Přístup ke krevním i lymfatickým cévám -> **metastatické šíření**
  - ***Lymfogenní metastazování*** -> do nejbližších spádových regionálních lymfatických uzlin
    - První uzlina v této dráze = **sentinelová uzlina**
    - -> zejména **axilární uzliny**
    - Nádory blízko střední čáry -> **parasternální uzliny**



        - Mohou pronikat i do krevního oběhu
    - ***Hematogenní metastazování*** (bez předchozího postižení LU) -> nejčastěji do **plic, kostí, jater** a **mozku**

    - ***Porogenní šíření*** – v případě sekundárního postižení plic -> diseminace po **pleuře** (*karcinomatózní pleuritida, perikarditida*)

Molekulární subtypy karcinomu prsu

- Nádorové buňky mohou exprimovat (jako normální bň. prsní žlázy) ***hormonální receptory*** – **estrogenové a progesteronové**
    - Pokud *pozitivní* (> 1%) -> **hormonální léčba**
    - *Negativní/ nízká exprese* (< 1%) - **chemoterapie**
- Nádor může exprimovat membránový **receptor Her-2/neu (HER2)**
    - Patří do skupiny receptorů pro *epidermální růstový faktor* (EGFR)
    - Je zvýšeně exprimován asi u 15% invazivních nádorů
    - Vede k trvalé aktivaci signálních drah, které jsou zodpovědné za rychlou proliferaci, nesmrtelnost nádorových buněk, angiogenezi atd.
    - HER2 pozitivní karcinomy jsou zřetelně agresivnější
    - Amplifikace HER2 -> zablokování receptoru
    - Imunohistochemické vyšetření, cytogenetické vyšetření (FISH)
    - Léčba : monoklonální protilátka (např. trastuzumab)
    - Prognóza horší, ale dobrá reakce na léčbu
- *Prediktivní markery* – ER, PR, MIB, HER2

- 3 základní skupiny invazivních karcinomů prsu dle exprese hormonálních receptorů a HER2 :
    - 1) **Luminální** (**hormonálně-dependentní**) karcinomy
        - *Terapie* : blokace estrogenních receptorů (antiestrogeny)
    - 2) **HER2 pozitivní** karcinomy
        - *Terapie* : protilátky proti HER2 receptoru
    - 3) **Triple (trojitě) negativní** karcinomy
        - Rychle proliferující, vysoce agresivní
        - *Terapie* : chemoterapie

DUKTÁLNÍ KARCINOM IN SITU

- = **DCIS**
- = *duktální intraepiteliální neoplázie* (**DIN**)
- = nenádorová léze tvořená malignímí epiteliálními buňkami, jejichž růst je omezen výhradně na vývody a případně na terminální duktulo-lobulární jednotky prsní žlázy („kancerizace lobulů“)
    - **Nedochází** k průniku nádorových buněk přes bazální membránu do stromatu

- Na základě přítomnosti výrazných jaderných atypií rozlišujeme :
    - 1) **High- grade DCIS** (**DCIS grade 3**) – DCIS s nízkým stupněm diferenciace
        - Agresivní s vysokou tendencí přechodu do invazivního karcinomu
    - 2) **Non-high grade DCIS**
        - Bez jaderných atypií, příznivější prognóza
        - **DCIS grade 1** (bez centrální nekrózy)
            - Extrémně nízké riziko invaze
        - **DCIS grade 2** (s nekrózou – tzv. *komedonekróza* -> mikrokalcifikace)
- *Makroskopie* :
    - Téměř vždy **nehmatná léze** (mammografie je jediná metoda, jak jej prokázat)
    - Může postihovat velké vývody -> **sekrece z bradavky**
    - Vzácně kožní změny bradavky (prorůstání intraepiteliálně do epidermis) = **Pagetova choroba bradavky**
- DCIS představuje zpravidla časnou formu karcinomu prsu = tzv. **non-obligatorní prekurzor**
    - V některých případech k přechodu do *invazivního karcinomu* vůbec nedojde
    - U nádorů dobře diferencovaných (grade 1) dochází k přechodu do invazivního karcinomu po zhruba 15 letech, u nízce diferencovaných DCIS je interval kratší (cca 5 let) -> *čím nižší grade, tím lepší prognóza*
- Při nedostatečném odstranění nádoru dochází **k lokální recidivě**
    - V ½ případů charakter DCIS, zbytek tvoří invazivní karcinomy

LOBULÁRNÍ KARCINOM IN SITU

- = **LCIS**
- *Lobulární intraepiteliální neoplázie* (**LIN**)
- = skupina lézí vznikajících primárně **v terminální duktulo-lobulární jednotce**
- Pro diagnózu je zásadní, že nikde nesmí být zachycen průnik nádorových buněk přes bazální membránu
- Je charakterizován proliferací buněk, které **postrádají** známky **kohezivity (soudržnosti)**
    - Buňky postupně vyplňují a dilatují jednotlivé lobuly
    - Později se šíří do přilehlých vývodů
    - Za dyskohezivitu buněk je zodpovědná **ztráta exprese E-cadherinu** na povrchu nádorových buněk
        - V důsledku ztráty funkce *genu CDH 1*
- *Makroskopie* :
    - **Nehmatná** léze
    - Většinou není sdružená s mikrokalcifikacemi (není možné zachytit na mammogramu) -> většinou jako náhodný nález v punkční biopsii či chirurgickém resekátu
- Příznivá prognóza
- Pacientky mají **zvýšené riziko** vzniku **invazivního karcinomu prsu** = tzv. **indikátorová léze**

INVAZIVNÍ KARCINOM PRSU

- Je charakterizován **infiltrativním** růstem čepů nádorových buněk ve stromatu
- Nádor získává přístup ke krevním a lymfatickým cévám -> možnost **metastazovat**
- *Makroskopie* :
    - V nádorech dochází k tvorbě reaktivního vazivového (tzv. desmoplastického) stromatu
    - Neostré ohraničení nádoru
    - Pohmatově **tuhá** konzistence, **fixace** k okolní tkáni, **vtažení kůže** nad nádorem, **retrakce** (inverze) **bradavky**

- Tzv. **zánětlivý (inflamatorní) karcinom prsu**
    - Málo častý typ, extrémně agresivní
    - Nádor **nevytváří solidní ložisko**
    - Masivně **postihuje lymfatické cévy** (*karcinomatózní lymfangiopatie*) -> **edém prsu, zarudnutí**
        - Vzhled napodobuje *akutní mastitidu* (nereaguje na ATB léčbu -> nutná biopsie – možno zachytit pouze v LU, netvoří ložisko)
    - Zpravidla *HER2 pozitivní*
    - Nepříznivá prognóza (agresivní, pokročilý v době diagnózy)

Klasifikace :

1) **Invazivní duktální karcinom**
    - = **karcinom NST** (*no special type*)
    - 70% všech invazivních karcinomů – *nejčastější*
    - Prognostické ukazatele – grade, stage, exprese hormonálních receptorů a HER2 (+ rozhoduje o léčbě)
    - *Šíření* – lymfogenní, hematogenní, porogenní
        - Intraepiteliální šíření **– Pagetova choroba bradavky**

2) **Invazivní lobulární karcinom**
    - 2. nejčastější (10-15% invazivních karcinomů)
    - Typická je **exprese E-cadherinu** na povrchu nádorových buněk, které pak rostou ve stromatu **dyskohezivně, infiltrativním způsobem**, často v jednobuněčných řadách („***fenomén husího pochodu***“)
        - Přístup ke krevním a lymfatickým cévám -> metastázy
    - Nízká kohezivita je zodpovědná za *metastazování* (sliznice **GIT, endometria, mozkových plen** atd.)

3) **Vzácnější typy**
    - Jsou *prognosticky příznivé*
    - **Tubulární karcinom** – hormonálně dependentní, pomalu rostoucí, pozdně metastazující
    - **Mucinózní karcinom** – typicky u starších žen, hormonálně dependentní
    - **Papilární karcinom** – tvořen výhradně epiteliálními bň.
    - *Prognosticky nepříznivý* vzácnější karcinom :
        - Tzv. **medulární karcinom** – heterogenní skupina nádorů zahrnující karcinomy se sarkomatoidní diferenciací, chondroidní či dlaždicobuněčnou diferenciací
            - Triple negativní nádory s vysoce agresivním chováním

Pagetova nemoc bradavky

- V naprosté většině případů jde o způsob **šíření duktálního karcinomu prsu**
  - Ve více než ½ případů jde o *invazivní duktální karcinom* (většinou nízce diferencovaný)
  - Dalších cca 30-40% - *high grade DCIS*
  - Méně než 10% - bez prokazatelného karcinomu

- *Klinický obraz* :
  - Nehojící se změny na **kůži dvorce a bradavky**
  - Kůže je **zarudlá**, s **erozemi**, krustami či rohovými šupinami (*makroskopicky* – drolivé krusty)
  - Napodobuje mnoho měsíců trvající *ekzém* či *dermatitidu* doprovázenou **svěděním** a **krvácením**
  - V některých případech lze pod bradavkou hmatat tuhé nádorové ložisko

- Podstatou kožních změn je **intraepiteliální (intraepidermální) šíření** buněk duktálního karcinomu !
  - Nádorová infiltrace vede k reaktivním změnám epidermis (hyperkeratóza) a její ulceraci
  - Vzhledem k přítomnosti nádorové infiltrace se defekty nehojí
- U více než 80% lze prokázat **expresi HER2**
- Nutno indikovat mamografii -> vyloučení karcinom prsu !

Phyllodes tumor

- **Bifázický fibroepiteliální nádor** napodobující *intrakanalikulární fibroadenom* s **epitelovou složkou** (vždy benigní) a **stromální mezenchymální složkou** (její charakter rozhoduje o biologickém chování)
  - Smíšený fibroepiteliální nádor (stejná skupina s fibroadenomem – benigní nádor)
  - Může být **benigní, border-line** i **maligní**
- *Vzácný* nádor
- Typicky se vyskytuje u žen mezi **40-50 lety**
- **Rostou** zpravidla **rychle**, jsou **nebolestivé**, pohmatově elastické konzistence
- *Makroskopie* :
  - Přítomnost **štěrbinovitých prostor** mezi uzly vaziva
    - Někdy mohou svým tvarem připomínat cévní kresbu na javorovém listu
- Dochází k lokální **recidivě** (zejm. při neúplném odstranění)
- Metastázy jsou *vzácné* (v maligních případech)
  - Téměř se nesetkáváme s metastazováním do uzlin
  - Šíření je <u>výhradně</u> ***hematogenní*** -> nejčastěji do **plic** a **kostí**



Patologie mužského prsu

<u>Gynekomastie</u>

- Relativně *běžné* nenádorové onemocnění mužské prsní žlázy
- Vyskytuje se **v kterémkoliv věku** (častěji **v pubertě** a pak v **60-70 letech**)
- *Hyperplázie stromatu a epitelu vývodů*
  - Reaktivní proces
  - Nepředstavuje zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu
- **Reverzibilní** léze (většinou vymizí spontánně)
  - V případech kdy přetrvává či dělá klinické obtíže (bolest, kosmetický defekt), je postižená žláza odstraněna
- Příčinou je **hormonální dysbalance**
  - Častěji se proto vyskytuje v pubertě, u **pacientů s jaterní cirhózou**, u hormonálně léčených pacientů
  - Častější je výskyt u kuřáků marihuany a u sportovců užívajících anabolické steroidy
- *Makroskopie* :
  - Prsní žláza je **zvětšená**, tužší, pružné konzistence, neohraničená

<u>Karcinom mužského prsu</u>

- Je *vzácný*, histologicky identický s ženským karcinomem prsu
- Nejčastěji jde o **invazivní duktální karcinom** (NST), případně **papilokarcinom**
  - Invazivní lobulární karcinom je velmi vzácný (stejně jako ostatní histologické typy)
- Většina je **hormonálně dependentní** (s expresí estrogenových a progesteronových receptorů)
- Vyskytuje se v průměru **ve vyšším věku než u žen** (**67 let** vs. 61 let u žen)
  - Vyšší výskyt u **obézních mužů**, u mužů s **kryptorchismem** a s poškozením varlat v rámci virové orchitidy (příušnice) nebo traumatem
  - Častěji jsou postiženi **muži s jaterní cirhózou**, diabetem a hypotyreózou, také pacienti léčení hormonálními přípravky (např. terapie karcinomu prostaty)

- Vyšší výskyt u **mužů s gynekomastií**

- *Etiologie* :
  - *Geneticky podmíněných* je asi 20% případů (BRCA1/2, Klineferterův syndrom)
  - Vliv hormonů
  - Faktory zevního prostředí
- *Makroskopie* :
  - **Unilaterální** tuhé neostře ohraničené bělavé ložisko, nepohyblivé
  - Často **fixované ke kůži**, případně ke svalu
  - Oboustranný výskyt je velmi vzácný
- KO : **krvavá sekrece z bradavky**
- Prognóza se určuje dle stádia (TNM) a grade nádoru
  - Většinou *nepříznivá* (pozdní diagnóza)

* **Angiosarkom prsu**
- Vzniká *extrémně vzácně*
- Většinou se jedná o následek ozáření prsní tkáně (terapie karcinomu prsu)

177. Edém mozku, hydrocefalus, nitrolební hypertenze

Edém mozku

- = zvýšená **akumulace tekutin v mozkové tkáni**
- Projevuje se **zvýšením nitrolebního tlaku** (*nitrolební hypertenze*)
- Fyziologicky je množství tekutin v mozkové tkáni striktně regulováno hematoencefalickou bariérou (HEB)
- Tekutina může do mozkové tkáně pronikat nekontrolovaně pokud je HEB poškozena nebo jsou ve tkáni přítomné silné osmotické síly

- 2 základní patogenetické typy :

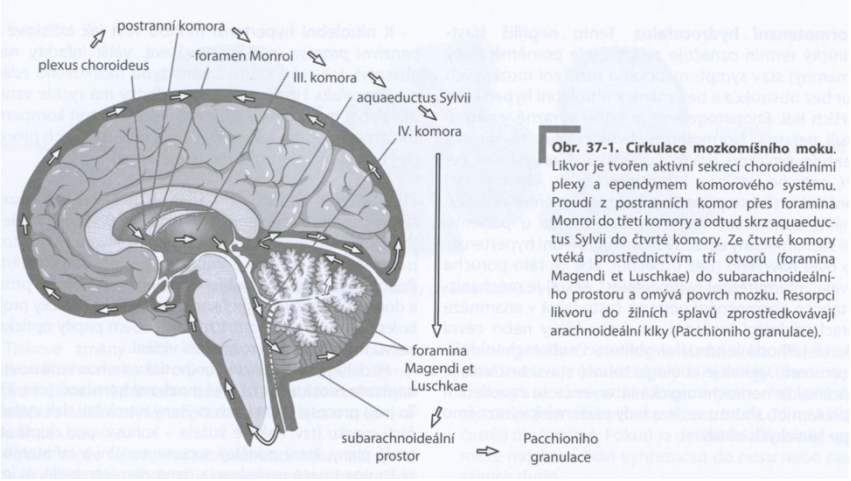
  1) **Vazogenní edém**
     - Nejčastější typ
     - Příčiny :
       - **Neúplně vyvinutá** HEB (*nádory, abscesy*, hojící se *krvácení*)
       - **Toxické poškození** HEB (*otravy* olovem)
     - Ustupuje po podání kortikostesteroidů (zlepšují integritu HEB)

  2) **Cytotoxický edém**
     - Buňky nervové tkáně nejsou schopny udržovat osmotickou homeostázu
     - Příčiny : **hypoxie, otravy**
     - Tekutina proudí do tkáně podle koncentračního gradientu až do nastolení osmotické rovnováhy
- Je možná kombinace obou typů edému

  3) **Intersticiální edém**
     - Stav, kdy při hydrocefalu mozkomíšní mok pod tlakem přestupuje přes ependymální výstelku do komorového systému
     - Nemá klinický korelát
     - Vyšetření MRI -> příznak zvýšení tlaku v komorovém systému (rozvíjející se hydrocefalus)
- *Patologie* :
  - Edém mozku může být **difúzní** (např. při *ischémii, otravách*) nebo **ložiskový** v okolí expanzivní léze (tzv. *perifokální edém*)
  - Edematózní mozková tkáň je **změklá**
  - *Makroskopie* :
    - **Oploštění gyrifikace**
    - **Zúžený komorový systém**
    - Ložiskové procesy -> přetlačení středočárových struktur mozku směrem k nepostižené straně (tzv. *midline-shift*)
    - **Asymetrie** hemisfér

Hydrocefalus

- = stav, při kterém zvýšené množství mozkomíšního moku v komorovém systému vede k jeho **dilataci** a ke vzniku **nitrolební hypertenze**
- Je příznakem jiné choroby mozku !
- 2 základní typy :



Obr. 37-1. Cirkulace mozkomíšního moku. Likvor je tvořen aktivní sekrecí choroideálními plexy a ependymem komorového systému. Proudí z postranních komor přes foramina Monroi do třetí komory a odtud skrz aquaeductus Sylvii do čtvrté komory. Ze čtvrté komory vtéká prostřednictvím tří otvorů (foramina Magendi et Luschkae) do subarachnoideálního prostoru a omývá povrch mozku. Resorpci likvoru do žilních splavů zprostředkovávají arachnoideální klky (Pacchioniho granulace).

  1) **Obstrukční (nekomunikující) hydrocefalus**
    - *Nejčastější* typ
    - Dochází k hromadění likvoru a dilataci komorového systému v důsledku zúžení nebo obstrukce v mokových cestách
    - Nejnáchylnější jsou přirozeně nejužší místa :
      - **Foramina Monroi** (mezi laterálními komorami a 111. komorou)
      - **Aquaeductus Sylvii** (spojuje 111. a 1V. komoru)
      - **Foramina Magendi a Luschkae** (spojuje 1V. komoru se subarachnoideálním prostorem)
    - *Příčiny* obstrukce :
      - **Nádory**
      - **Krvácení**
      - **Abscesy**
      - **Adheze** v subarachnoideálním prostoru (např. po zhojení meningitidy)
    - *Makroskopie* :
      - **Dilatace** komorového systému nad obstrukcí
      - Pokud vzniká před uzávěrem lebečních švů – zvětšení hlavy dítěte a vyklenutí fontanel



  2) **Komunikující hydrocefalus**
    - Porucha resorpce likvoru v Pacchioniho granulacích = tzv. ***hyporesorpční*** **hydrocefalus**
      - Příčiny :
        - Poškození Pacchionských granulací **jizvením** (reparace hnisavých zánětů v plenách)
        - **Nádorová infiltrace**
    - Výrazná nadprodukce moku přesahující resorpční kapacitu systému = tzv. ***hypersekreční*** **hydrocefalus**
      - Hypersekrece je *vzácná*
      - Příčiny :
        - **Benigní nádory** (papilomy) choroideálního plexu

- **Hydrocephalus e vacuo**
  - U **degenerativních procesů**, které vedou k **atrofii** mozkového parenchymu (např. *Alzheimerova choroba*) -> postupný úbytek mozkové tkáně
  - Mozkové komory jsou dilatované
  - Nitrolební hypertenze nevzniká

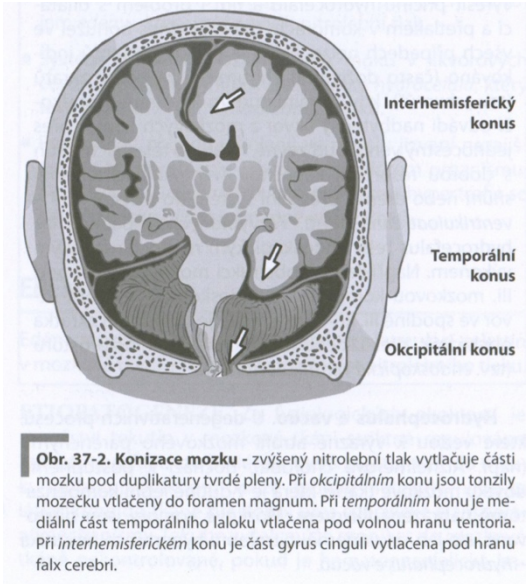
- **Normotenzní hydrocefalus**
  - Rozšíření mozkových komor **bez obstrukce** a **bez** známek **nitrolební hypertenze** u starších lidí
  - Etiopatogeneze nejasná
  - Klinická prezentace – *progresivní demence, poruchy chůze, inkontinence moči* (typická trias)
  - V anamnéze často subarachnoideální krvácení po úrazu hlavu nebo CMP

Nitrolební hypertenze

- Po uzavření fontanel zůstává obsah dutiny lební uzavřený v pevné kostěné schránce -> minimální rezervní objemová kapacita
- *Příčiny* :
  - Ložiskové **expanzivní procesy** (nádory, krvácení, infarkty, abscesy)
  - Sekundární změny – **edém, hydrocefalus**
- *Důsledky* :
  - Časné fáze – kompenzováno snížením objemu likvoru
    - **Komory** jsou **komprimovány** do úzkých štěrbin
    - Je **redukován objem subarachnoideálních prostor**
    - Dochází k **oploštění gyrifikace**

        - KO: *bolest hlavy, nevolnost, rozostřené vidění* (edém papily optického nervu)
    - Pokročilé fáze – tzv. **konizace mozku** (***mozkové herniace***)
        - = procesy při kterých zvýšený nitrolební tlak vytlačuje části mozku (tzv. tlakové kužele – konusy) pod duplikatury tvrdé pleny

- **Okcipitální konus** (*tonzilární herniace*)
    - Při expanzivních procesech **v zadní jámě lební**
    - Tonzily mozečku vtlačeny do foramen magnum
    - Dochází ke stlačení vitálních center prodloužené míchy -> **apnoe, smrt !**
        - Kontraindikace lumbální punkce při nitrolební hypertenzi (došlo by k tlakovým změnám, které by vedly k okcipitální konizaci), před lumbální punkcí je vhodné provést vyšetření očního pozadí (tzv. městnavá papila) + zobrazovací metody (CT, MRI)
- **Temporální konus** (*transtentoriální herniace*)
    - Mediální část temporálního laloku je vtlačena pod volnou hranu tentoria
    - Dochází k útlaku *n. oculomotorius* -> **porucha okulomotorických svalů** (oftalmoplegie, mydriáza)
    - **Hemiparéza** na stejné straně jako je léze
    - Může dojít ke **kompresi** *a. cerebri posterior* -> ischémie okcipitálních laloků s výpadkem zorného pole
    - Tzv. ***Duretovy hemoragie*** = drobné proužkovité hemoragie v mozkovém kmeni
- **Interhemisferický konus** (*subfacinní konizace*)
    - Expanze jedné hemisféry
    - Nejnebezpečnější je **komprese** *a. cerebri anterior* -> ischémie



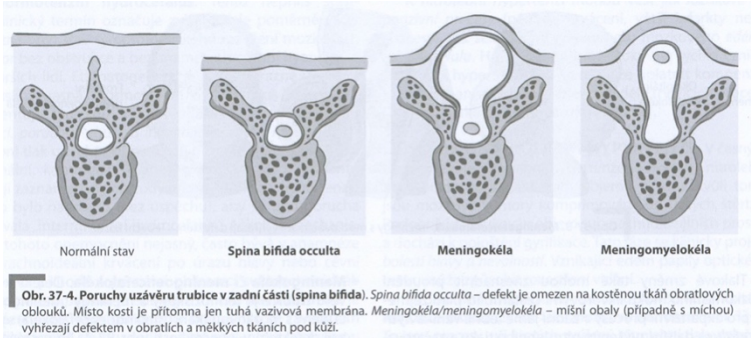
Obr. 37-2. Konizace mozku - zvýšený nitrolební tlak vytlačuje části mozku pod duplikatury tvrdé pleny. Při *okcipitálním* konu jsou tonzily mozečku vtlačeny do foramen magnum. Při *temporálním* konu je mediální část temporálního laloku vtlačena pod volnou hranu tentoria. Při *interhemisferickém* konu je část gyrus cinguli vytlačena pod hranu falx cerebri.

- Tlakové změny mohou znesnadnit proudění mozkomíšního moku likvorovými cestami
    - Zejména v zadní jámě lební
    - Vzniká **hydrocefalus** s dalším zvýšením nitrolebního tlaku
- Pokud dojde ke zvýšení nitrolebního tlaku nad systolický arteriální tlak, dochází k zástavě mozkové cirkulace -> rozvoj globální hypoxicko-ischemické encefalopatie a **mozkové smrti**

178. Poruchy neurogeneze, neurokutánní syndromy, traumata CNS

Poruchy neurogeneze

- Příčiny – *genetické* a *enviromentální* faktory
- Poruchy mohou nastat v různých stádiích vývoje CNS



Obr. 37-4. Poruchy uzávěru trubice v zadní části (spina bifida). *Spina bifida occulta* – defekt je omezen na kostěnou tkáň obratlových oblouků. Místo kosti je přítomna jen tuhá vazivová membrána. *Meningokéla/meningomyelokéla* – mišní obaly (případně s míchou) vyhřezají defektem v obratlích a měkkých tkáních pod kůží.

<u>Poruchy uzávěru nervové trubice</u>

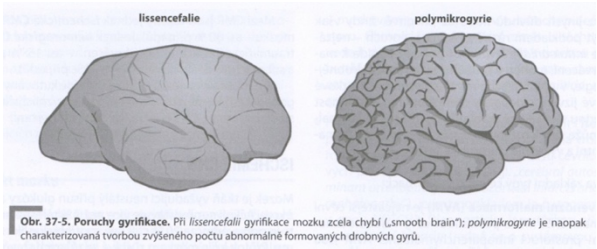
- Nervová trubice se vyvíjí vchlipováním dorzálního neuroektodermu
- Porucha vývoje nervové trubice a jejího uzavírání -> vznik malformací (tzv. **dysrafie**)
    - Postihují nervovou tkáň, meningy, kost, měkké tkáně a kůži
- <u>Poruchy uzávěru na předním konci trubice</u>
    - **Anencefalie**
        - Nevytvoří se mozek ani mozkové obaly
        - *2. nejčastější* malformace CNS
        - Stav **neslučitelný se životem**
        - Lze detekovat pomocí ultrasonografie a zvýšeného α-FAP v séru matky
    - **Meningokéla, meningoencefalokéla**
        - Ložiskový defekt (meningy – meningokéla, pleny + mozková tkáň – meningoencefalokéla)
        - Meningy nebo mozková tkáň vyhřezávají defektem v lebeční kosti
        - *Nejčastěji* **okcipitálně**
        - Pokud vpředu -> může vyhřeznout do nosu nebo paranazálních dutin

- Poruchy uzávěru trubice v zadní části
  - Většinou *lumbosakrálně* – tzv. **spina bifida**
  - **Rhachischisis posterior**
    - Páteř je změněna na zející kanál bez vytvořené míchy
  - **Meningokéla/ meningomyelokéla**
    - Míšní obaly (popř. s míchou) vyhřezají defektem v obratlích a měkkých tkáních pod kůží
  - **Spina bifida occulta**
    - Defekt je omezen na kost obratlových oblouků
    - Může imponovat jako *lipom*
    - Často dlouho asymptomatické, mohou se projevit při traumatu lumbosakrální oblasti
- *Klinický průběh* :
  - **Obrny** končetin
  - **Porucha citlivosti** dolní poloviny těla
  - **Inkontinence**

Poruchy vývoje telencefala

- Po uzávěru nervové trubice dochází k vývoji koncového mozku (telencefala) s tvorbou hemisfér, komorového systému a mozkové kůry
- Poruchy vývoje telencefala
  - Nedojde k rozdělení hemisfér a vytvoření laterálních komor = tzv. **holoprosencefalie**
    - V koncovém mozku buď zcela chybějí laterální komory nebo je koncový mozek vakovitý s jednou komorovou dutinou v centru
  - Nejtěžší formy – tzv. **kyklopie** – středové kraniofaciální defekty
  - Mírnější formy holoprosencefalie – např. izolované chybění čichového mozku = **arhinencefalie**

- Poruchy tvorby mozkových gyrů
  - Pokud dojde k teratogennímu inzultu -> je narušena migrace neuroblastů je porušená
  - Všechny poruchy se projevují **mentální retardací**
  - **Polymikrogyrie** – tvorba zvýšeného počtu abnormálně formovaných drobných gyrů
  - **Pachygyrie** – snížený počet výrazně rozšířených gyrů
  - **Lissencefalie** – gyrifikace zcela chybí



Obr. 37-5. Poruchy gyrifikace. Při *lissencefalii* gyrifikace mozku zcela chybí („smooth brain"); *polymikrogyrie* je naopak charakterizovaná tvorbou zvýšeného počtu abnormálně formovaných drobných gyrů.

- Porucha vývoje mozkové kůry
  - Nedoprovází je mentální retardace, ale **epilepsie**
  - **Neuronální heterotopie** – okrsky ektopických neuronů v bílé hmotě
  - **Fokální kortikální dysplázie** (FCD)
    - Ložiskové malformace mozkové kůry
    - Nejde o skutečnou dysplázii
    - ***FCD 1. typu*** – poruchy migrace neuronů
      - Velmi diskrétní, nejsou zřetelné ani na MRI, pouze mikroskopicky – porucha cytoarchitektoniky
    - ***FCD 11. typu*** – poruchy migrace a diferenciace neuronů
      - Poruchy cytoarchitektoniky, jsou zřetelné makroskopicky i na MRI
  - Vzácně může porucha migrace a diferenciace neuronů postihovat část nebo celou mozkovou hemisféru (tzv. **hemimegalencefalie**)
    - Projeví zvětšením postižené hemisféry



Obr. 37-3. Meningoencefalokéla - meningy s mozkovou tkání vyhřezají defektem v lebeční kosti.

Poruchy vývoje v zadní jámě lební

- Většinou vedou k patologickému umístění nebo chybění mozečku a rozvoji *hydrocefalu*
- **Arnold-Chiariho malformace**
  - Abnormálně malá zadní jáma lební s dislokací mozečku a mozkového kmene do páteřního kanálu
  - Vzniká *obstrukční hydrocefalus*
  - Téměř vždy spojena s lumbosakrální *meningomyelokélou*
- **Dandy-Walkerova malformace**
  - Zvětšená zadní jáma lební s kompletní nebo parciální agenezí mozečku, s cystickou dilatací 1V. mozkové komory a obstrukcí foramina rhombencephali

Malformace míchy

- Izolované malformace míchy (bez postižení přilehlých kostí a kůže)
- Při dilataci centrálního kanálu míchy = tzv. **hydromyelie**

Traumata CNS

- Poměrně častá
- Nejčastější příčiny – dopravní nehody, pády, následky násilí
- **Fraktura lebky**
  - Mohou být lineární (fisura), tříštivé (kominutivní) nebo vpáčené (impresivní)
  - V temporální krajině -> poranění *a. meningea media* -> **epidurální krvácení**
  - Baze lební -> nebezpečí **poranění hlavových nervů** a **cév** mozkové spodiny
  - Otevřená poranění lebky jsou rizikové z hlediska **infekcí**
- **Mozková komoce** (tzv. *lehké mozkové poranění*)
  - = reverzibilní krátkodobá funkční porucha bez morfologického korelátu ve tkáni
  - Porucha funkce RF mozkového kmene
  - KO: krátkodobá **ztráta vědomí**, ztráta paměti (**amnézie**), **bolest** hlavy, nauzea
  - Většinou nemá trvalé následky
  - Tzv. **postkomoční syndrom** – chronické bolesti hlavy a závratě
- **Difúzní axonální poškození**
  - Difúzní poranění mozku
  - Následek střižného pohybu při náhlém zrychlení či zpomalení mozku vůči zbytku těla
  - Nejčastěji při **dopravních nehodách**
  - Makroskopicky nejsou patrné žádné změny
  - Mikroskopicky – postižení axonů na hranici struktur různé hustoty (např. rozmezí bílé a šedé hmoty)
  - Hlavní příznak – **bezvědomí**
- **Mozková kontuze**
  - Intenzivnější traumata způsobující nárazy mozku o lebeční kosti (tupé údery, pády)
  - Dochází k prokrvácení, edému či až nekróze tkáně v místě úderu, ale i na protilehlé straně mozku
  - Nejčastěji jsou postiženy baze frontálních laloků a přední póly temporálních laloků
  - KO :
    - **Poruchy vědomí**
    - **Neurologické příznaky**
    - **Epilepsie** (hojení gliovým jizvením)
    - Poruchy kognitivních funkcí (vícečetné opakované drobné kontuze)
- **Lacerace mozkové tkáně** – zejm. při střelných poraněních
- **Traumatické krvácení**
  - Epidurální krvácení, subdurální hematom, (subarachnoideální krvácení)

Neurokutánní syndromy

- = *fakomatózy*
- = skupina genetických **neurovývojových poruch s predispozicí k rozvoji nádorů**
  - Vznikají mutací některého z tumor supresorových genů
- Porucha vývoje buněčného základu tvořeného z neuroektodermu
  - -> charakteristické kombinované postižení **nervového systému, oka** a **kůže**
- Nejčastěji autozomálně dominantní (AD)
- Dochází často k rozvoji mnohočetných *hamartogenních lézí* či *benigních nádorů*
  - Dojde-li k mutaci i druhé alely tumor supresorového genu (ztráta heterozygozity = LOH), může dojít k rozvoji maligních nádorů

<u>Neurofibromatóza 1. typu</u>

- = NF1, **von Recklinghausenova choroba**
- Způsobena mutací *genu NF1* pro *neurofibromin*
  - Negativní regulátor onkoproteinu Ras
  - Mutace vede k hyperaktivitě dráhy Ras/MAPK
- Dominantním postižením u NF1 je přítomnost **mnohočetných kožních** i **orgánových neurofibromů**
  - Mozek – **gliomy optiku, gliomy**
  - Kůže – hyperpigmentované *makuly* barvy bílé kávy
  - Oko – *hamartomy* duhovky
  - Abnormality skeletu, cévní poruchy
  - Obvykle nejsou přítomny všechny příznaky najednou
- Vysoká tendence k *maligní progresi* – zvýšené riziko rozvoje dalších malignit (např. akutní myeloidní leukémie)

<u>Neurofibromatóza 2. typu</u>

- = NF2, **centrální neurofibromatóza**
- Vzácnější než NF1
- Vzniká mutací *genu NF2* pro *schwannomin (merlin)*
- Jsou typické **schwannomy statoakustického nervu** (často oboustranně) a **vícečetné meningiomy**

- V CNS – gliové nádory, **míšní ependymomy**

<u>Tuberózní skleróza</u>

- = **TSC**
- AD onemocnění – mutace *genu TSC1 a TSC2*
- Nejvýznamnější manifestace – **hamartomy mozku** (tzv. **tubery**)
    - Ložiskové ohraničené léze mozkové kůry
    - Makroskopicky – ztluštění mozkové kůry
- V mozku :
    - *Neuronální heterotopie* v bílé hmotě
    - Astrocytární nádor – tzv. *subependymální obrovskobuněčný astrocytom* (SEGA)
- *Hamartomy* (benigní nádory) mohou vznikat i v dalších orgánech :
    - V obličeji – **angiofibromy**
    - V srdci – **rhabdomyom**
    - V ledvinách – **angiomyolipomy**
- Hlavní klinická manifestace – **epilepsie**, **poruchy intelektu**

<u>Vaskulární syndromy = angiomatózy</u>

- **Sturge-Weberův syndrom**
    - Vyskytuje se sporadicky
    - Podkladem je kongenitální cévní malformace (**hemangiomy** – *naevus flammeus*) postihující obličej, leptomeningy a chorioideu oka
    - KO: **poruchy zraku, epilepsie**
- **Syndrom von Hippel-Lindau**
    - Typicky se vyskytují *benigní vaskulární nádory* – **hemangioblastomy** v mozečku, v míše i v sítnici
    - Mohou se objevit mnohočetné cysty v pankreatu, játrech a ledvinách
    - Vysoké riziko rozvoje **karcinomu ledvin** a **feochromocytomu**
- **Ataxia teleangiectasia**
    - Na podkladě chromozomální instability
    - Projeví se **mozečkovými příznaky** (ataxie), početnými **teleangiektáziemi** spojivky a kůže, **imunodeficitem** (opakované infekce)
    - 40% vyvine během života maligní nádor (nejčastěji leukémie, lymfom)

Syndromy s dominantní poruchou proliferace a migrace melanocytů:

- **Neurokutánní melanocytóza**
- **Syndrom kongenitálních névů**

171. Cerebrovaskulární onemocnění

Cévní malformace

- Nejzávažnější je *intrakraniální krvácení*
    - Drobnější hemoragie – v rámci reparace vzniká v mozkové tkáni gliové jizvení s depozity *hemosiderinu*
        - Přítomnost hemosiderinu působí iritačně -> může vést k rozvoji **epilepsie**

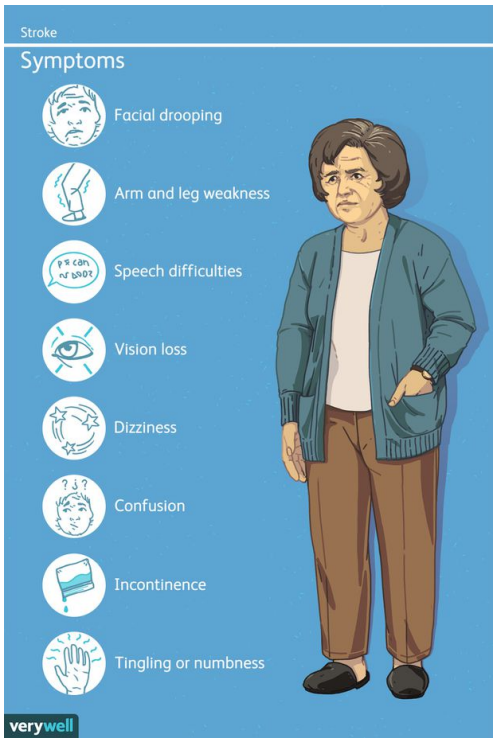
- 2 základní typy cévních malformací :

  1) **Arteriovenózní malformace (AVM)**
    - *Nejčastější* cévní malformace CNS
    - Může postihnout cévy v **subarachnoideálním** prostoru i **intraparenchymatózně**
    - Vzniklá arteriovenózní komunikace je *pod vysokým tlakem* a má tendenci k **ruptuře** a ke **krvácení**
    - Vzniká častěji u **mužů**, ve věku **10-30 let** (ve formě intraparenchymatózního nebo subarachnoideálního krávcení, případně epilepsie)
    - Nejčastěji v povodí *a. cerebri media*

  2) **Kavernózní hemangiom** („kavernom“)
    - Vzácnější než AVM
    - Je tvořen široce dilatovanými krevními prostorami oddělenými vazivově endotelovými přepážkami, bez vmezeřené mozkové tkáně
    - Bývají většinou **asymptomatické**

- Méně často se vyskytuje **venózní angiom** a **teleangiektázie** mozkových cév, (jsou většinou asymptomatické)
- Důležitou cévní malformací jsou vakovitá **aneuryzmata cév Willisova okruhu**

CÉVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA



- = **CMP, iktus, mrtvice**
- Akutní neurologický stav cévní etiologie
- 3. nejčastější příčina úmrtí (po KVS a onkologických onemocněních)
- Nejčastější příčina invalidity v dospělé populaci
- Mezi CMP jsou řazeny **ischemické CMP** (infarkt mozku, 80%) a **hemoragické CMP** (netraumatické intracerebrální krvácení – 15% a subarachnoideální krvácení – 5%)

ISCHÉMIE CNS

- Mozek – 20% celkové spotřeby kyslíku organismu
  - Průtok krve zůstává stabilní díky autoregulaci rezistence mozkových cév
- **Encefalomalacie =** nekróza mozkové tkáně ischemické etiologie se reparuje **pseudocystou** !!!
- Ischémie :
  - *Globální* – topení, srdeční, respirační selhání
  - *Ložisková*

- <u>Globální hypoxicko-ischemická (posthypoxická) encefalopatie</u>
  - Globální ischémie mozku vzniká při výrazné **redukci průtoku krve celým mozkem** (zejm. při *srdeční zástavě, šoku, těžké hypotenzi*)
  - Klinické následky se odvíjejí dle délky trvání
  - Krátká epizoda -> obnova funkcí, ale u některých pacientů může vyvolat poškození neuronů, které jsou zvýšeně citlivé k ischémii (tzv. **selektivní neuronální nekróza**)
    - Hl. **pyramidové neurony** v hipokampu a v 3. a 5. vrstvě mozkové kůry, dále **Purkyňovy buňky** mozečku
    - Mechanismus poškození – *excitotoxicita glutamátu*
  - Dlouhotrvající globální ischémie -> **nekrózy neuronů** (i mimo oblasti zvýšené citlivosti)
    - Pokud pacient přežije, může mít těžké **neurologické následky** nebo může zůstat v tzv. **perzistujícím vegetativním stavu**
    - Pacienti mohou rozvinout kvůli edému mozku *nitrolební hypertenzi* se zástavou intrakraniální cirkulace krve a s vymizením reflexů -> nastává **mozková smrt**
    - Jsou-li pacienti i nadále uměle ventilováni -> mozková tkáň *autolyzuje* = tzv. ***respirátorový mozek*** (postmortální změny, edém mozku + nastupující autolýza)

  - *Patologie* :
    - Rozvoj cytotoxického **edému mozku**
    - **Gyry** jsou **oploštělé** a rýhy zúžené
    - Do tkáně exsudují neutrofily
    - Později proužkovitá nekróza kůry – **laminární nekróza kůry**
    - Hemodynamické faktory mohou vést k tvorbě interteritoriálních **infarktů** (na hranicích mezi dvěma arteriálními povodími)

- <u>Infarkt mozku</u>
  - Okluze tepen vede nejprve k rozvoji **ložiskové ischémie** a následně k rozvoji *infarktu*
  - Infarkt v mozku = **encefalomalacie**
  - Mozek má k dispozici kolaterální cévní zásobení
    - Důsledky ischémie jsou závažnější v oblastech, kde kolaterální zásobení prakticky chybí (např. bazální ganglia, thalamus, capsula interna)
  - Predisponující faktory : **ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění**

  Etiologie :
  - **Embolie**
    - Nejčastějším zdrojem jsou nástěnné (murální) tromby v srdci (fibrilace síní), na endokardu nad IM
    - Další zdroje – ateroskleróza vnitřních karotid, trombóza nad aterosklerotickým plátem v aortálním oblouku, tromboembolus z hlubokých žil DK (tzv. paradoxní embolie – perzistence foramen ovale)
    - Nejčastěji je postižena oblast a. cerebri media (přímé pokračování vnitřní karotidy)
  - **Trombóza**
    - Vzniká nad aterosklerotickým plátem, zejména v oblasti karotické bifurkace nebo a. vertebralis
    - Může dojít k embolizaci do distální mozkové cirkulace
  - **Vaskulitidy**
    - Vzácnější
    - Zejména autoimunitní vaskulitidy

        - Polyarteriitis nodosa -> trombotický uzávěr zánětlivě změněné cévy a rozvoj infarktu
        - Vzácná autoimunitní primární angitida CNS
            - Postihuje malé nebo středně velké cévy v mozkovém parenchymu i v subarachnoideálním prostoru
            - Chronický lymfocytární zánět vede k destrukci cévní stěny – s tvorbou granulomů (granulomatózní angitida nervového systému), dochází k cévnímu uzávěru
    - **Hereditární podklad**
        - Vrozená choroba malých cév – CADASIL
        - Systémová porucha s průkazem PAS pozitivních depozit v cévní stěně
    - **Disekce** extrakraniálních arterií (velmi vzácně)
    - Užívání **drog** (amfetamin, heroin)

Typy infarktů :

- **Nehemoragický infarkt** (*bílý, blandní infarkt*)
    - Vzniká **akutním cévním uzávěrem**
    - Může být léčen trombolytickou terapií
    - Etiologie : trombóza
- **Hemoragický infarkt** (*červený infarkt*)
    - Trombolytická léčba je kontraindikovaná
    - Vzniká **reperfuzí ischemické tkáně**

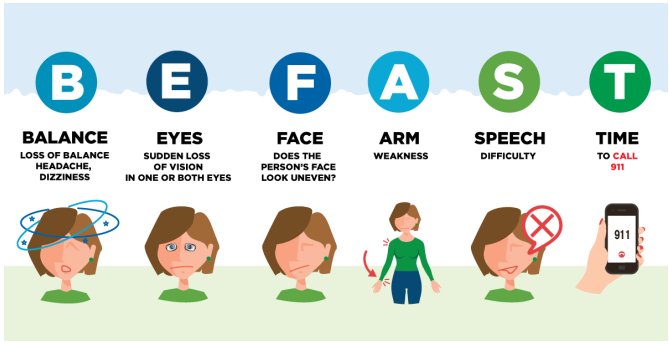
Makroskopie :

- V prvních hodinách – makroskopicky nerozeznatelný, ložiskový **edém**
- Po 2-10 dnech – rozvolnění struktur, ohraničená od nepostiženého mozku
- Po 10. dni – **kolikvace** nekrotické tkáně
- V místě infarktu zůstává **postmalatická pseudocysta** (hojení)

Klinický průběh (CMP) :

- **Hemiparéza**
- Centrální **paréza n. facialis**
- Motorické a senzorické deficity
- **Porucha řeči** (náhle vzniklá)
- Vedlejší klinické příznaky :
    - **Poruchy zraku** (náhle vzniklé)
    - **Poruchy rovnováhy** (náhle vzniklé)
    - **Porucha čití** (na jedné straně těla)
    - Náhle vzniklá **porucha vědomí**
    - Příznaky možného subarachnoidálního krvácení (velmi prudká **bolest hlavy** - atypická, **ztuhlost šíje**)

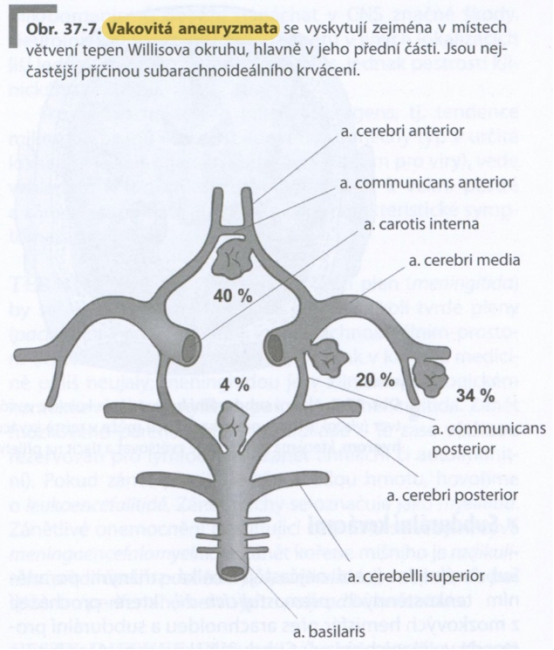
- Mnemotechnická pomůcka : **BE FAST**
    - **B** (*balance*) – porucha rovnováhy
    - **E** (*eyes*) – diplopie, výpadek zorného vizu, amauróza, rozostřené vidění
    - **F** (*face*) – pokleslý koutek, asymetrický úsměv, nevycení zuby, nezapíská
    - **A** (*arm*) – pokles končetin – vyšetřuje se předpažením se zavřenýma očima
    - **S** (*speech*) – porucha řeči (nedokáže zopakovat jasně větu)
    - **T** (*time*) – nutné je rychle jednat



- Ischémie mozku může být jen přechodná – tzv. **tranzitorní ischemická ataka (TIA)**
    - Ischemický deficit trvá méně než 24 hod
    - Varovný předinfarktový stav

- Příčina úmrtí :
    - Destrukce důležitých mozkových center
    - Zvýšení nitrolebního tlaku s výrazným perifokálním edémem

- Krvácení v dutině lební – 4 typy :
  - Krvácení **traumatického** původu
    - *Epidurální* krvácení
    - *Subdurální* krvácení
  - **Spontánní** krvácení na podkladě cévních poruch
    - *Subarachnoideální* krvácení
    - *Intraparenchymatózní* (*intracerebrální*) krvácení
  - **Intracerebrální** = intraparenchymatózní
  - **Extracerebrální** – subarachnoideální, subdurální, epidurální
- **Hemocefalus** = výron krve do mozkových komor
- **Hematomyelie** = krvácení do míchy
- **Hemorhachis** = krevní výron v epidurálním prostoru páteřního kanálu
- **Apoplexie** = tříštivé krvácení (např. *apoplexia cerebri*)



<u>Intraparenchymatózní (intracerebrální) krvácení</u>

- Spontánní (tj. netraumatické) krvácení vzniká nejčastěji ve **středním a pozdním dospělém věku** s vrcholem výskytu kolem **60 let**
- *Etiopatogeneze* :
  - Nejvýznamnější rizikový faktor a zároveň nejčastější příčina – systémová hypertenze (80%)
- **Hypertonické intracerebrální krvácení**
  - Typicky v oblasti bazálních ganglií, thalamu a capsula interna (65%), méně často v pontu (15%) a mozečku (5%)
  - Chronická hypertenze poškozuje mozkové arterioly insudací a hyelinizací (tzv. *lipohyalinóza*)
  - Vede k tvorbě **Charcot-Bouchardových aneuryzmat** (ruptura je zdrojem krvácení)
- **Cévní malformace**
  - Méně často zdrojem krvácení
  - Arteriovenózní malformace a kavernózní hemangiomy
- **Nádory** a metastázy
- **Hemoragická infarzace** při trombóze mozkových splavů
- Tzv. **cerebrální amyloidová angiopatie**
  - Ve stěně meningeálních a korových cév se deponují amyloidogenní peptidy ($\alpha\beta$ amyloid)
  - Oslabení stěny -> riziko krvácení
  - Vzniká v bílé hmotě hemisfér
  - = **lobární intracerebrální krvácení**
  - Mohou koexistovat současně s *Alzheimerovou chorobou*
- **Hereditární angiopatie** (např. CADASIL)

Patologie :

- Čerstvé intracerebrální krvácení tvoří hematom s kompresí a edémem okolní tkáně
- Hojení – **posthemoragická pseudocysta**
  - Depozita *hemosiderinu* v důsledku rozpadu erytrocytů (x postmalatická pseudocysta) -> stěna má rezavou barvu

Klinický průběh :

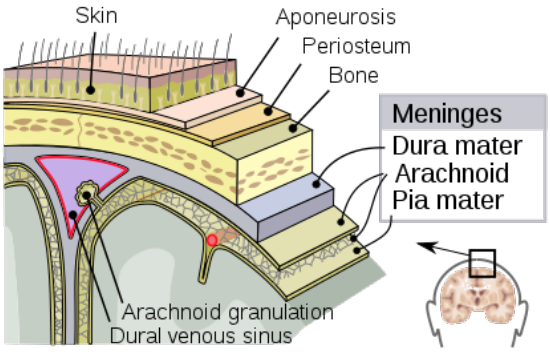
- Může být smrtelné svou destruktivní povahou či nitrolební hypertenzí
- Nebezpečná smrtelná komplikace – provalení hematomu do *komorového systému* = **hemocefalus**

<u>Subarachnoideální krvácení</u>

- Krvácení do subarachnoideálního prostoru
- Nejčastěji vzniká **rupturou aneuryzmatu** cév Willisova okruhu
- Je spojena s **náhlým vzestupem nitrolebního tlaku** (např. při rozčilení, defekaci, zvednutí těžkého břemene, během pohlavního styku, traumaticky)
- Typy aneuryzmat :

  Vakovité (*berry*) aneuryzma
  - *Nejčastější* příčina subarachnoideálního krvácení
  - **Vývojová porucha** médie arteriální stěny
  - Může být **asymptomatické**
  - Zejm. v místech větvení tepen Willisova okruhu (hl. v jeho přední části)

  Aterosklerotické (fusiformní) aneuryzma
  - V průběhu větších mozkových cév (*a. vertebralis, a. basilaris, a. carotis interna*) – nejvýraznější **ateroskleróza**
  - Bývají větší, mívají <u>menší</u> tendenci k ruptuře (spíše dochází ke <u>kompresi</u> okolních struktur)
  - Aneuryzma *a. basilaris* může **komprimovat VIII. hlavový nerv** -> *vertigo, hluchota*



- Komplikace : **trombotický** uzávěr a jeho **embolizace** do mozkového oběhu za vzniku mozkové ischémie

Infekční (tzv. mykotické) aneuryzma
- Septické emboly v rámci centrální pyémie se mohou vzácně uchytit ve vasa vasorum větších mozkových tepen, (komplikace infekční endokarditidy)
- Vede k destrukci a tvorbě *aneuryzmatu*
- Vzniká spíše v zadní části Willisova okruhu nebo v *a. cerebri media*
- Může způsobit i krvácení intracerebrální
- Častější komplikace centrální pyémie je vznik metastatických **mozkových abscesů**

Traumatické aneuryzma
Disekující aneuryzma

- Nejčastější příčina aneuryzmatu – vrozená vada ve stěně cévy

Klinický průběh :
- Nejčastěji **kolem 50. roku života !**
  - Mladí pacienti (po 20. roce)
  - Souvisí se zvýšením TK
- Projeví se **náhle** vzniklou **intenzivní ostrou bolestí hlavy** s **rychlou** progresí do **kómatu** (často po fyzické námaze)
- Narůstající **nitrolební hypertenze** a rozvoj **ischemického postižení mozku**
- Hojení – fibrotizace plen, může vést k poruše cirkulace mozkomíšního moku a k rozvoji *hydrocefalu*

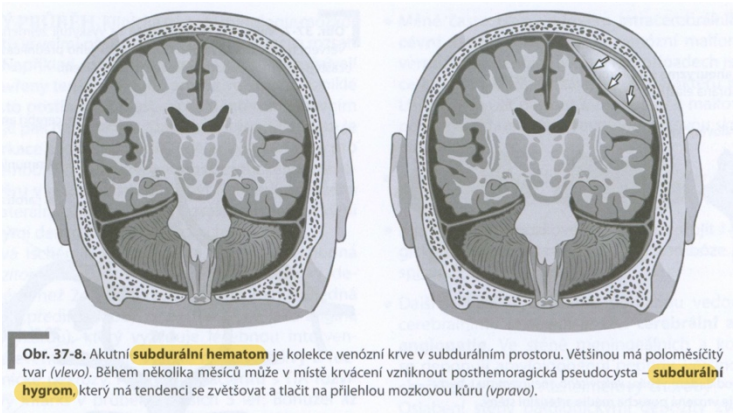
<u>Subdurální krvácení</u>
- Nejčastěji vzniká **střižným poraněním** tenkostěnných **přemosťujících žil**, které procházejí z mozkových hemisfér přes arachnoideu a subdurální prostor do venózních splavů
  - Stačí malý náraz (např. pád)
- Zejména **u starých lidí** a u **novorozenců** (porodní trauma)
- **Akutní subdurální hematom** = kolekce venózní krve v *subdurální prostoru*
  - Většinou má **poloměsíčitý tvar**
  - **Venózní krvácení** pod nízkým tlakem (může být tlakem z okolí samovolně zastaveno)
  - Dojde k resorpci a postupné organizaci hematomu granulační tkání
- V místě krvácení může vzniknout <u>posthemoragická pseudocysta</u> = **subdurální hygrom** *(„chronický subdurální hematom“)*
  - Obsah hygromu má vyšší osmolaritu a pseudocysta má tendenci nasávat tekutinu z okolí -> zvětšuje se
  - Hemolýza -> granulační tkáň -> organizace trombu

Klinický průběh :
- Méně bouřlivý průběh než u arteriálních hemoragií
- Většinou se projevuje <u>v průběhu 48 hod od poranění</u>
- KO :
  - Lokalizované **neurologické příznaky**
  - **Bolest hlavy**
  - **Zmatenost**

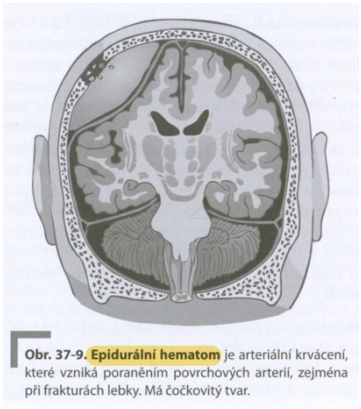
<u>Epidurální krvácení</u>
- = kolekce arteriální krve mezi tvrdou plenou mozkovou (dura mater) a kostmi lebky (periost)
- Krvácení které vzniká **poraněním povrchových arterií** (nejčastěji *a. meningea media*) – zejm. při **frakturách lebky**
- *Mikroskopie* :
  - **Čočkovitý tvar** (bikonvexní)
  - Vysoký tlak arteriálního krvácení -> separace dury od kosti -> <u>rychle</u> rostoucí hematom komprimuje přilehlý mozek a zvyšuje nitrolební tlak
- *Akutní* příhoda
  - Není-li krvácení zastaveno, je **smrtelné**

Komplikace :
- Znemožnění toku likvoru -> obstrukční **hydrocefalus**
  - Organizace granulační tkáně – vznik obstrukce

- Systémová hypertenze způsobuje lipohyalinózu hlubokých penetrujících arterií a arteriol s tvorbou Charcot-Bouchardových aneuryzmat, které mohou být zdrojem masivního intracerebrálního krvácení
- **Chronické změny** :
    - V povodí hlubokých penetrujících arteriol (bazální ganglia, thalamus, periventrikulární oblasti) vznikají **infarkty** (lakunární infarkty)
        - Mohou být asymptomatické
        - Je-li jich více (tzv. **status lacunaris**), mohou se podílet na rozvoji **vaskulární demence**
- **Akutní hypertenzní encefalopatie**
    - Popisuje akutní neurologické komplikace maligní hypertenze
    - Může způsobit fibrinoidní nekrózu malých arterií a arteriol, drobné hemoragie a vazogenní edém
    - KO : **bolest hlavy, nitrolební hypertenze** (narůstající edém), **kóma** až **smrt**
    - Typicky se rozvíjí krvácení do **bazálních ganglií** (typická lokalizace) !



Obr. 37-8. Akutní **subdurální hematom** je kolekce venózní krve v subdurálním prostoru. Většinou má poloměsíčitý tvar *(vlevo)*. Během několika měsíců může v místě krvácení vzniknout posthemoragická pseudocysta – **subdurální hygrom**, který má tendenci se zvětšovat a tlačit na přilehlou mozkovou kůru *(vpravo)*.



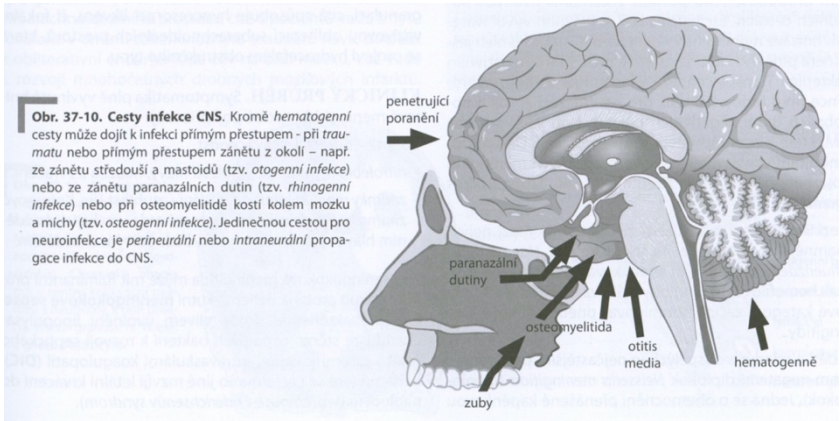
Obr. 37-9. Epidurální hematom je arteriální krvácení, které vzniká poraněním povrchových arterií, zejména při frakturách lebky. Má čočkovitý tvar.

180. Neuroinfekce

- **Tropismus** = tendence mikroorganismů infikovat konkrétní buněčný typ či určitou lokalizaci (charakteristické pro viry)
- *Klasifikace* :
    - **Meningitida** = zánět mozkových plen
    - **Pachymeningitida** = zánět v okolí tvrdé pleny
    - **Leptomeningitida** = zánět v subarachnoideálním prostoru
    - **Encefalitida** = zánět mozkového parenchymu
    - **Leukoencefalitida** = zánět bílé hmoty mozkové
    - **Myelitida** = zánět míchy
    - **Meningoencefalomyelitida** = zánět celého CNS
    - **Radikulitida** = zánět míšního kořene (při difúzním poškození *polyradikulitida*, ve spojení s postižením periferního nervu = *polyradikuloneuritida*)
    - Klinicky *meningitidou* je většinou myšlena *leptomeningitida*

Cesty infekce :

- **Hematogenní** cesta
- **Přímý přestup** (při traumatu, iatrogenně, z okolí)
    - Ze zánětu středouší = otogenní infekce
    - Ze zánětu paranazálních dutin = rhinogenní infekce
    - Při osteomyelitidě = osteogenní infekce
- **Perineurální** nebo **intraneurální propagace** (virus herpes simplex, varicella-zoster virus, vzteklina)



Obr. 37-10. Cesty infekce CNS. Kromě *hematogenní* cesty může dojít k infekci přímým přestupem - při *traumatu* nebo přímým přestupem zánětu z okolí – např. ze zánětu středouší a mastoidů (tzv. *otogenní infekce*) nebo ze zánětu paranazálních dutin (tzv. *rhinogenní infekce*) nebo při osteomyelitidě kostí kolem mozku a míchy (tzv. *osteogenní infekce*). Jedinečnou cestou pro neuroinfekce je *perineurální* nebo *intraneurální* propagace infekce do CNS.

Obecné spektrum infekcí :

- **Bakterie** -> hnisavé záněty
- **Viry**
    - Infikují parenchym
    - Způsobují nehnisavé encefalitidy, meningitidy
    - Serózní/ lymfocytární charakter

- **Mykotické** infekce
  - U imunosuprimovaných pacientů
  - Charakter hnisavého zánětu
  - Mykotické vaskulitidy (postižení cév)
- **Parazitární** infekce
- **Prionózy**

Meningitida

- = **zánět mozkových plen**
- Kolekce hnisu v okolí tvrdé pleny (*pachymeningitida*) – **epidurální absces** a **subdurální empyém**
- Komplikace kraniocerebrálních traumat
- Záněty v subarachnoideálním prostoru (*leptomeningitida* = meningitida) mohou probíhat akutně i chronicky

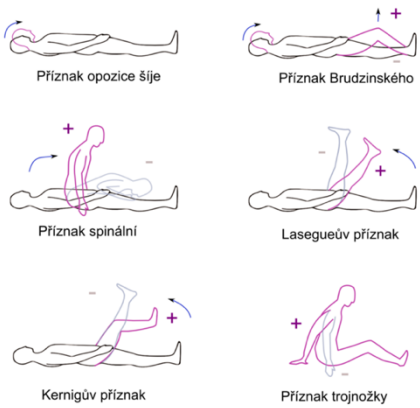
Hnisavá (bakteriální) meningitida

- Etiologie je závislá na věku pacienta (většinou **bakteriální** původ)
- **Novorozenci** – *E. Coli, S. agalactiae*
  - Během protrahovaného porodu v kontaminovaných porodních cestách
  - pro neutralizaci E. coli jsou potřeba IgM protilátky, které nepronikají placentou
- **3. měsíc – 3. rok** – *Haemophilus influenzae, S. pneumoniae*
- **Děti a mladí dospělí** – *Neisseria meningitidis* (meningokok)
- **Starší pacienti** – *S. pneumoniae* (komplikace pneumokokové pneumonie, přímý přestup po úrazech lebky)
- **V každém věku** – *Listeria monocytogenes* (většinou novorozenci, starší pacienti, imunitně oslabení pacienti)

- *Patologie* :
  - Mozkové pleny jsou pokryté **žlutozeleným hnisavým exsudátem**
  - Povrchové cévy mozku jsou **překrvené**
  - Hnisavý exsudát se šíří podél cév do nepostižených oblastí
  - *Mikroskopie* – neutrofily, fibrin

- *Komplikace* :
  - **Sepse** a septický šok
  - Vznik **abscesu mozku**
  - **Hnisavá tromboflebitida** splavů
    - Brání odtoku krve -> *hemoragická infarzace*
  - Hojení hnisavého exsudátu může způsobit **hydrocefalus**
    - Zjizvení Pachionských granulací
    - Fokální vazivová obliterace subarachnoideálních prostorů

- *Klinický průběh* :
  - Sepse – **horečka**, schvácenost
  - Nitrolební hypertenze – **bolesti hlavy**, **nauzea**, **zvracení**
  - **Známky meningeálního dráždění** – (dráždění hlavových a míšních nervů)
  - **Kožní projevy** – *petechie*, krvácení do kůže
  - Fulminantní průběh během akutní meningokokové sepse
    - Bakteriémie -> rozvoj septického šoku s DIC, během které se rozvíjí letální krvácení do nadledvin (**Waterhouse-Friderichsenův syndrom**)
  - *Diagnostika* – odběr likvoru lumbální punkcí (neutrofily, zvýšené proteiny, snížená glukóza)



Virová meningitida

- Nejčastěji se vyskytující forma akutní neuroinfekce
- Nejčastěji doprovází běžné **respirační virózy** nebo jsou **primárně** vyvolané enteroviry (echoviry, coxsackievirus B)
- Zánět serózní nebo lymfocytární
- KO: mírná **bolest hlavy** (zvýšený nitrolební tlak) se zvýšenou teplotou

Chronické meningitidy

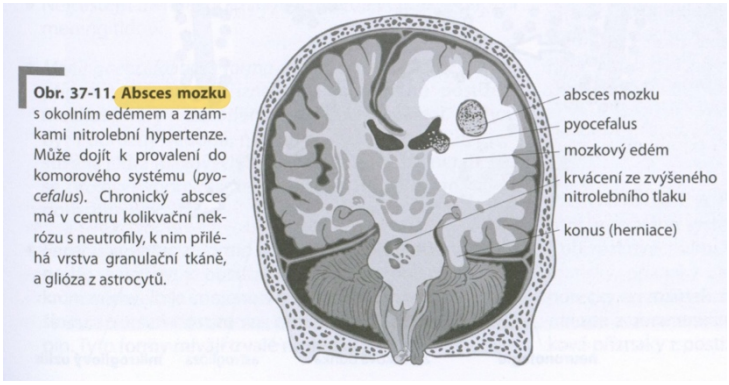
- **Tuberkulóza**
  - Většina případů vzniká reaktivací solitárního metastatického ložiska v CNS v dospělosti při imunodeficitu
  - 2 obrazy :
    1) **Bazilární meningitida**

        - V subarachnoideálním prostoru zejména na bazi mozku vzniká exsudát – hustý a gelatinózní -> obstrukce subarachnoideálního prostoru -> **hydrocefalus**
        - *Obliterativní endarteriitida* cév na bazi mozku -> rozvoj drobných **mozkových infarktů**
        - Poškození nervů na mozkové bazi
        - Asymetrická **obrna hlavových nervů**
        - Neléčená je fatální
    2) **Tuberkulom**
        - Intraparenchymatózní granulomatózní léze s rozsáhlou kaseifikační nekrózou
        - Většinou v mozečkových hemisférách

- **Neurosyfilis**
    - V rámci *terciálního stádia syfilis*
    - Tabes dorsalis, progresivní paralýza, meningovaskulární postižení
    - Obliterativní endarteriitida, mozkové infarkty

Absces mozku

- Častá komplikace jiného onemocnění
    - **Přímo** z *hnisavé meningitidy* nebo hnisavého zánětu okolí
    - **Hematogenně** (typicky při *infekční endokarditidě*)
- = ohraničené ložisko s centrální **hnisavou kolikvací**
    - Chronický absces má v centru kolikvační nekrózu s neutrofily
- Destruktivní proces
- *Klinický průběh* :
    - Známky akutního zánětu – **horečka**
    - Známky zvýšeného nitrolebního tlaku – **bolest hlavy**, **nauzea**
    - **Neurologické příznaky**
- *Komplikace* :
    - Provalení abscesu do subarachnoideálního prostoru -> **hnisavá meningitida**
    - Provalení abscesu do komorového systému = tzv. **pyocefalus** (fatální -> **smrt**)



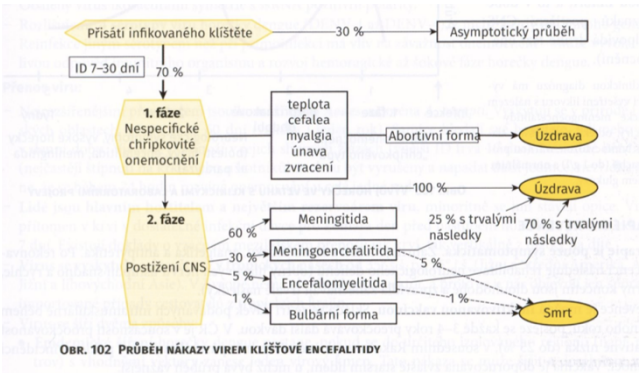
Obr. 37-11. Absces mozku s okolním edémem a známkami nitrolební hypertenze. Může dojít k provalení do komorového systému (*pyocefalus*). Chronický absces má v centru kolikvační nekrózu s neutrofily, k nim přiléhá vrstva granulační tkáně, a glióza z astrocytů.

Virové encefalitidy

- Je postižen mozek, mozkové obaly a mícha (*meningoencefalitidy, meningoencefalomyelitidy* – přesněji, ale klinicky se užívá zkráceně „encefalitida“)
- Heterogenní skupina onemocnění
- **Selektivní působení virů** pouze v některém buněčném typu nebo lokalizaci
    - -> velmi pestrý klinický průběh
- Některé viry mohou mít **teratogenní efekt** -> malformace CNS (zarděnky, CMV)
- *Patologie*:
    - Typicky **lymfocytární zánět**
        - ! CAVE – herpetické encefalitidy mají **hemoragicko-nekrotický charakter** (výjimka)
    - *Mikroskopie* :
        - Lymfocytární infiltrát – akcentovaný kolem cév = **perivaskulární lymfocytární pláště**
        - Regresivní změny a nekrózy neuronů
        - Hromadění fagocytů (hl. mikroglie, astrocyty) = tzv. **neuronofagie**
        - Po resorpci zůstává gliová jizvička = tzv. **mikrogliový uzlík**
        - Přítomnost intranukleárních nebo intracytoplazmatických **virových inkluzí**

<u>Arbovirové encefalitidy – středoevropská klíšťová encefalitida</u>

- V oblasti střední a východní Evropy je jedna z *nejčastějších* infekčních chorob <u>postihujících CNS</u>
- Způsobena **virem klíšťové encefalitidy** (*flavivirus*)
- *Rezervoárem* jsou savci, šelmy, kopytníci a domácí zvířata
    - **Klíště** (*vektor*) se infikuje saním krve infikovaného zvířete a virus přežívá v jeho slinách
    - Člověk je nakažen po **přisátí infikovaného klíštěte**, možný je přenos konzumací **nepasterizovaného mléka** infikovaných zvířat
- *Prevence* – očkování
- *Klinický průběh* :
    - Typicky **dvoufázový průběh**
    - Inkubační doba -> 1. fáze onemocnění -> asymptomatické období (2-5 dnů) -> 2. fáze onemocnění



OBR. 102 PRŮBĚH NÁKAZY VIREM KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDY

- 1. fáze (první virémie) – necharakteristické příznaky (flu-like) – **horečka, bolesti hlavy, bolesti svalů a kloubů, malátnost**
  - U 2/3 dochází k uzdravení
- 2. fáze (druhá virémie) – **horečka, postižení CNS**
- Virus může v CNS infikovat mozkové pleny i parenchym mozku a míchy
  - Má tropismus k <u>šedé hmotě mozkové</u>
- <u>Formy onemocnění</u> :
  - ***Meningitická*** *forma* – nejčastější, serózní meningitida
  - ***Meningoencefalitická*** *forma* (30%)
    - Příznaky zánětlivého poškození mozkové kůry – **dezorientace, poruchy spánku, poruchy vědomí, paměti** či **afázie**
    - Postižení hlavových nervů (nejčastěji n. V11) – **hypomimie**
    - Postižení mozečku – **poruchy rovnováhy**
  - ***Encefalomyelitická*** *forma* (5%) – postižení předních rohů hl. krční míchy -> rozvoj chabých **obrn**, trvalé následky
  - ***Bulbocervikální*** *forma* – nejméně častá, ale nejtěžší forma
    - Postižení krční a prodloužené míchy -> postižení vegetativních center -> **smrt**
- *Prognóza* – většinou probíhá mírně nebo asymptomaticky

<u>Herpetické encefalitidy</u>

- HSV a CMV

1) **Encefalitidy vyvolané virem herpes simplex (HSV)**
   - Život ohrožující onemocnění !
   - Postihuje obě pohlaví, není pozorována sezónní závislost
   - Nejvyšší incidence – **60-65 let**, mladší **20 let**
     - Primoinfekce u mladých pacientů, častěji reaktivace latentní infekce u starších pacientů
     - *Děti a dospělí* – častěji **HSV-1** (95%)
     - *Novorozenci* – typicky **HSV-2** (nákaza v porodních cestách)
   - Encefalitida je lokalizovaná většinou **v temporálním laloku**, (méně častěji *ve frontálním* nebo *parietálním* laloku)
     - HSV-1 má afinitu k limbickým strukturám (poruchy chování, dezorientace)
   - ! **CAVE** - Zánět má **hemoragicko-nekrotický charakter** ! (na rozdíl od většiny virových encefalitid)

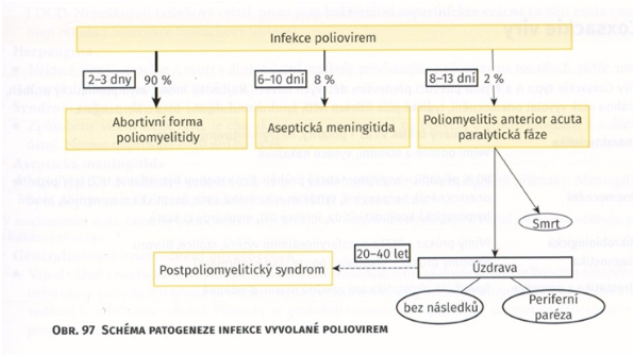
   - *Makroskopie* :
     - Temporální laloky jsou **prokrvácené** a **nekrotické**, okolní tkáň je **edematózní**
   - *Mikroskopie* :
     - **Hemoragie, nekrózy**
     - **Perivaskulární lymfocytární pláště**
     - V neuronech a glii jsou charakteristické **intranukleární eozinofilní inkluze** (lze v nich prokázat virový protein)
   - *Hojení* :
     - Glióza s depozity hemosiderinu
     - Často tvorba pseudocyst
     - Podklad pro pozdější rozvoj *epilepsie*

   - *Klinický průběh* :
     - KP je dramatický, vzniká z plného zdraví
     - *Horečka*
     - **Známky nitrolební hypertenze** – *bolest hlavy, nauzea, zvracení, zmatenost*
     - **Příznaky z postižení temporálního laloku** – *epilepsie, poruchy paměti*
     - **Příznaky z postižení frontálního laloku** – verbální *agresivita, změna osobnosti*
     - Až 20% končí **úmrtím** (progrese nitrolební hypertenze)
     - Přeživší mají **trvalé následky** – *farmakorezistentní epilepsie, poruchy paměti, změna osobnosti*

2) **Cytomegalovirová encefalitida**
   - Nejčastěji postihuje fetální mozek v rámci transplacentární infekce
   - Má afinitu k periventrikulárním oblastem s neuroblasty
     - Zde vzniká rozsáhlý nekrotizující zánět s destrukcí parenchymu
     - Nekrotická tkáň kalcifikuje -> mikrocefalie
   - Méně často se může projevit v rámci systémového onemocnění při reaktivaci infekce u těžce imunosuprimovaných dospělých pacientů (projeví se nekrotickou retinitidou)

<u>Poliomyelitis anterior acuta = přenosná dětská obrna</u>

- Polioviry (ze skupiny enterovirů) predilekčně postihují <u>motorické neurony předních rohů míšních</u> a <u>kmene</u>



OBR. 97 SCHÉMA PATOGENEZE INFEKCE VYVOLANÉ POLIOVIREM

- Zdrojem nákazy je člověk vylučující virus stolicí – **fekálně-orální přenos**
- *Klinický průběh* :
  - V 90% probíhá zcela **asymptomaticky**
  - 5% - **chřipkové příznaky** (flu-like)
  - 2% - **serózní meningitida**
  - 1% - **paralytická forma** – nejzávažnější
    - Vede k destrukci motoneuronů v míše -> **periferní parézy**
    - Může dojít k postižení motoneuronů mozkového kmene (tzv. bulbární postižení) -> **paralýza dýchacích svalů** -> **smrt**
    - Neurologické následky – tzv. **postpoliomyelitický syndrom**
- U nás díky očkování eradikováno

- **Formy poliomyelitidy**:
  - **Abortivní forma**
    - Nástup: 2–3 dny od infekce. Probíhá jako nespecifická chřipková infekce, bez výraznějších symptomů.
    - Tvoří 90 % všech případů.
  - **Aseptická meningitida**
    - Nástup: 6–10 dní od infekce. Virus se šíří z krve přes plexus choroideus k meningům, způsobuje aseptickou meningitidu. Většinou samoúzdravné onemocnění.
    - Tvoří 4–8 % případů.
  - **Paralytická forma (poliomyelitis anterior acuta)**
    - Nástup: 8–13 dní od infekce. Vzniká invazí viru do CNS. Virus postihuje přední rohy míšní (nejčastěji motorické neurony dolních končetin) a vzácně i mozkového kmene (pak mluvíme o bulbární formě).
    - 2–4 % případů.
  - **Postpoliomyelitický syndrom**
    - Jedná se o pozdní komplikaci infekce poliovirem.
    - Rozvíjí se 20–40 let po proběhlé paralytické formě poliomyelitidy. Vzniká z přetížení a z dysfunkce zbylých motoneuronů předních rohů míšních. Projevuje se svalovou únavou, slabostí a bolestí i v dříve nepostižených segmentech.

Vzteklina (*rabies, lyssa*)

- = virové infekční neurologické onemocnění způsobující **akutní encefalitidu**
- Typická je **dlouhá inkubační doba** a **100% úmrtnost** (jakmile se manifestují příznaky -> smrtelná, není žádná léčba)
- Převážně v tropických oblastech – nejčastějším zdrojem nákazy jsou zde *psi*
  - V Evropě nejčastějším rezervoárem jsou *lišky* a drobní savci – *netopýři* (v ČR se považuje za vymýcenou díky vakcinaci zvířat)
- *Přenos* : **kontaminace rány** infekční **slinou** nebo **škrábnutím** od nakaženého zvířete, (vzácně nákaza **ze vzduchu** v jeskyních, kde žijí netopýři)
- V místě vstupu se virus pomnoží a vstoupí přes acetylcholinový receptor do nervových zakončení
  - **Intraaxonální transportem** se retrográdně šíří do CNS, kde dojde k masivní replikaci (v tento moment neléčitelné a smrtelné)
  - Nejvýrazněji bývá postižen mozkový kmen, bazální ganglia a mícha
- Charakteristické intracytoplazmatické eozinofilní inkluze = tzv. **Negriho tělíska**
- K virémii nedochází -> virus je intraaxonálně chráněn před imunitním systémem
- *Klinické příznaky* :
  - Nemoc propuká v momentě, kdy virus začne napadat mozkové buňky
  - Nejprve nespecifické – *bolest hlavy, zvýšená teplota, nepříjemný pocit v místě kousnutí*
  - Později – neuropatická *bolest, parestézie* v oblasti vstupu infekce
  - Po dosažení CNS – **křeče**, **hydrofobie** (nadměrná produkce slin, postižení polykacích svalů), **behaviorální změny** (*agresivita, absence strachu*), **kóma**
  - Smrt nastává v důsledku **respiračního** či **srdečního selhání**
- *Léčba* :
  - Vydezinfikování rány
  - **Očkovací** vakcína proti vzteklině (nutno podat 6 dávek, musí se aplikovat včas – nejlépe ihned, nejpozději týden od incidentu) + **antirabické sérum**

Mykotické infekce CNS

- Zpravidla oportunní infekce postihující imunosuprimované pacienty
- Většinou vyvolávají **granulomatózní zánět** nebo **absces** (mykotické abscesy)
- Častá je afinita ke krevním cévám = **mykotické vaskulitidy** s nekrózou stěny, trombotizací a ischémií
- Nejčastěji **kandidové** a **aspergilové** infekce (hematogenní šíření)
  - *Mukormykóza* – začíná infekcí v dutině nosní nebo paranazálních sinusech (tzv. **rhinocerebrální mukormykóza**)
  - *Cryptococcus neoformans* – vniká inhalací (zdrojem ptáci) – nejprve vzniká pneumonie -> hematogenní šíření

Parazitární infekce CNS

- **Toxoplazmóza**
  - Vrozená forma – transplacentární infekce plodu (dochází k nekrotizujícímu zánětu)
    - Typická **Sabinova trias** – hydrocefalus, periventrikulární kalcifikace, chorioretinitida
  - U dospělých komplikace těžké imunosuprese (AIDS)
- **Amebiázy**
  - *Naegleria spp*. – stojaté teplé vody (přírodní bazény)
    - Proniká dutinou nosní přes olfaktorický systém do mozku
    - Nekrotizující zánět
  - *Akantaméby* – chronický granulomatózní zánět u imunosuprimovaných pacientů
- **Neurocysticerkóza** („boubel“)
  - Infekce tasemnicí *Taenia solium*

- Cystická forma v mozku a subarachnoideálních prostorech
- Klinicky – epilepsie

HIV encefalopatie

- **HAND** = *HIV-associated neurologic disease*
- HIV – *„AIDS-dementia complex"*
- Může zahrnovat poškození tkání působením *oportunních infekcí*
- EBV-asociovaný primární velkobuněčný B lymfom CNS
- Přímý cytopatický efekt viru – tzv. *HIV encefalitida*
  - Postupná atrofie mozkového parenchymu
- Klinicky – **kognitivní deficit, demence**, případně parkinsonismus

181. Prionózy, metabolické a toxické encefalopatie

Prionózy

- = **transmisibilní spongiformní encefalopatie (TSE)**
- Skupina chorob !
- *Patogeneze* :
  - Kombinace neurodegenerativního procesu, který způsobuje **šíření proteinu s patologickou konformací** (tj. patologický prion), který je **přenosný**
  - = **proteinopatie** (*protein misfolding*)
  - K šíření dochází mechanismem tzv. **řetězové konformační reakce** (amplifikace)
    - Patologická forma prionu má vysokou afinitu k prionu fyziologickému a dokáže změnit i jeho konformaci na patologickou
  - Patologický prion je nedegradovatelný -> hromadí se v buňkách a působí jejich vakuolární degeneraci a zánik apoptózou
- Vakuolizace mozkového parenchymu = **spongiformní encefalopatie**
- *Etiopatogeneze* :
  - **Prionový protein (PrP)** – běžný protein, který se vyskytuje nejen v neuronech, ale exprimuje ho celá řada buněk
  - K onemocnění dochází, pokud PrP projde **konformační změnou** ze své fyziologické konformace bohaté na α*-helix* (**PrP^C = celulární**) na izoformu β*-skládaného listu*
  - -> protein se stává extrémně **stabilní**, **nedegradovatelný**, **není imunogenní** (nemění se primární sekvence AMK)
- *Příčiny* :
  - **Genetické (familiární) formy** prionóz – mutace genu pro PrP (gen PRPN)
  - *Exogenní* příjem patologické formy prionu – **v rámci potravního řetězce**
    - Kanibalismus – onemocnění *kuru*
    - Přenos BSE (*bovinní spongiformní encefalopatie*) na lidi – *nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby* (pozření masa nemocného dobytka, přenos krevní cestou)
  - **Iatrogenní přenos**
    - V minulosti při používání nekroptických hypofýz pro léčbu hypopituitarismu, při transplantaci rohovky, při přenosu nekroptických tvrdých plen
  - **Sporadické formy** – nejčastější

Makroskopie :

- Na mozku je patrná **atrofie** – často nápadná
  - U případů vCJD není skoro vyjádřena

Mikroskopie :

- Tzv. **spongiformní transformace šedé hmoty** mozkové (zejména kůry mozku, bazálních ganglií, thalamu, mozečku atd.)
- V některých případech (kuru, vCJD) mohou extracelulární depozita patologického prionu vést k formaci tzv. **amyloidních plak**
- Zánětlivá odpověď ve tkáni chybí

Diagnostika :

- **Imunohistochemický** průkaz
- Patologický prionový protein je rezistentní k natrávení *proteinázou K*
  - Fyziologický PrP je odstraněn, zůstávají pouze patologické formy – jsou rozpoznány protilátkou
- Familiární formy se potvrdí průkazem mutace v *genu PRNP*

Klinické formy :

- **Kuru** – přenosné kanibalismem
- **Creutzfeldt-Jakobova choroba** (sporadická CJD, familiární CJD, iatrogenní formy, tzv. nová varianta CJD)
- **Gerstmann-Strässler-Scheinkerův syndrom**
- **Fatální familiární insomnie**

Creutzfeldt-Jakobova choroba (CJD)

- Projevuje se jako **velmi rychle** progredující **demence**
  - Typicky je interval od prvních příznaků (poruchy paměti) po rozvoj demence *kratší než 1 rok*
- Nejčastější jsou **sporadické** formy
  - Postihují pacienty typicky kolem **70 let**, vyskytnout se můžou **v jakémkoliv věku**
- 15% - **familiární** formy – mohou se manifestovat **u mladších jedinců** s atypickými klinickými příznaky

- Nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby (vCJD)
  - Postižení jsou většinou **mladí dospělí** (průměrně 26 let)
  - **Progrese** je **pomalejší** s atypickými příznaky
  - Postižení primárně v *thalamu* a *bazálních gangliích*
  - Specifické tzv. **floridní amyloidní plaky**
  - Přenos požitím masa nemocného dobytka + krevní transfuze

Metabolické a toxické encefalopatie

Vrozené poruchy metabolismu CNS

- Mohou se manifestovat v časné postnatální době nebo později během vývoje
- Čím *dříve* se porucha projeví, tím *rychlejší* a *agresivnější* průběh onemocnění mívá
- 3 skupiny chorob :
- 1) **Neuronální střádavá onemocnění**
  - Převážně AR dědičná onemocnění
  - Způsobují deficity enzymů zapojených v katabolismu sfingolipidů (*Tay-Sachsova choroba, Niemann-Pickova choroba*) nebo mukopolysacharidů (*nemoc Hurlerové*)
  - *Neuronální ceroidlipofuscinóza* – v neuronech se hromadí lipopigmenty
  - Principem je střádání deficientního enzymu v neuronálních lyzozomech s následným zánikem neuronů
- 2) **Leukodystrofie**
  - Skupina vrozených poruch metabolismu na podkladě deficitu enzymů zapojených do syntézy či katabolismu myelinu
- 3) **Mitochondriální encefalomyopatie**
  - Skupina poruch oxidativní fosforylace vzniklých *mutacemi* v mitochondriálním nebo jaderném *genomu*
  - Mozek bývá postižen v rámci syndromů **MELAS** (mitochondriální myopatie, encefalopatie, laktátová acidóza, iktu podobné příhody) a syndromu **MERRF** (myoklonická epilepsie a „ragged-red fibers“)
  - Mitochondriální poruchy v CNS selektivně postihují neurony a šedou hmotu
- Skupina vrozených poruch metabolismu s výrazným funkčním postižením, ale bez strukturálních změn ve tkáni
  - **Fenylketonurie, galaktosemie**

- **Wilsonova choroba**
  - = *hepatolentikulární degenerace*
  - Vzácné AR dědičné onemocnění
  - Příznaky jsou způsobeny **akumulací mědi** v různých tkáních a orgánech (zejména v **játrech, mozku** a **rohovce**)
    - Měď je pro tkáně toxická -> zvýšení tvorby ROS
  - Hlavním místem depozit mědi a degenerace v CNS jsou **bazální ganglia**
  - První příznaky se obvykle objevují ve **20-30 letech** (později než u *čisté hepatální formy*, která typicky začíná v dětství)
  - **Neurologické projevy** – nejčastěji připomínají Parkinsonův syndrom
  - Nejtypičtější oftalmologický příznak – **Kayserův-Fleischerův prstenec** (ukládání mědi v descemetské membráně rohovky)

Získané poruchy metabolismu CNS

- **Deficit vitamínu B1**
  - Nejčastěji se vyskytuje v rámci chronického alkoholismu a u kachektických starých pacientů, vzácněji u pacientů s poruchami žaludku nebo po dlouhotrvajícím zvracení
  - = ***beri-beri*** (systémové projevy)
  - Neurologické projevy :
    - Akutní stav se *zmateností, ataxií* a *abnormálními očními pohyby* či *oftalmoplegií* (**Wernickeho encefalopatie**)
    - Může vyústit do kómatu a smrti nebo do chronického ireverzibilního stádia s výraznými *poruchami paměti* s *konfabulacemi* (**Korsakův syndrom**)
  - Drobná ložiska hemoragií v oblasti corpora mamillaria, periakveduktální šedi a v hypothalamu

- U **chronických alkoholiků** dochází k celkové **atrofii** mozkové kůry (rozvoj demence) a k atrofii mozečku s úbytkem Purkyňových i granulárních buněk

- **Deficit vitamínu B12**
  - **Perniciózní anémie**
  - Změny v míše – **subakutní kombinovaná míšní degenerace**
    - Degenerace a demyelinizace ascendentních i descendentních míšních drah
  - Projevuje se *ataxií, svalovou slabostí*, někdy *kompletní paraplegie*

- **Sekundární metabolické encefalopatie**
  - Nejzávažnější – **hypoglykémie, hyperglykémie**, hypoamonémie při selhání jaterních funkcí (tzv. **hepatální encefalopatie**)
  - Může vyústit v **kóma** a **smrt** pacienta
  - Nebývají výrazné strukturální změny v mozku

Intoxikace CNS
- Hlavní neurotoxické látky :
  - **Kovy** – olovo (difúzní encefalopatie), arsen, rtuť
  - **Průmyslové chemikálie** – organofosfáty (pesticidy), metanol (slepota)
  - **Oxid uhelnatý** (hypoxie, selektivní poškození globus pallidus)
  - Ethanol (**alkohol**)

Něco navíc (WikiSkripta) :
Jaterní encefalopatie
- = soubor **vratných neuropsychických příznaků**
- Vzniká při **akutních jaterním selhání** (porucha jaterní detoxifikační fce)
- Vzniká také při **chronickém jaterním selhání** (nejčastěji *jaterní cirhóza*)
- Příčinou je zvýšená koncentrace **metabolitů** (působí v CNS inhibici nervového přenosu) – např. **amoniak**, neurosteroidy, fenoly, merkaptany
- *Klinické příznaky* :
  - 1. stádium – zmatenost, poruchy spánku a chování
  - 2. stádium – poruchy osobnosti a myšlení
  - 3. stádium – somnolence, dezorientace
  - 4. stádium – kóma
  - Specifické – *foetor hepaticus, flapping tremor*

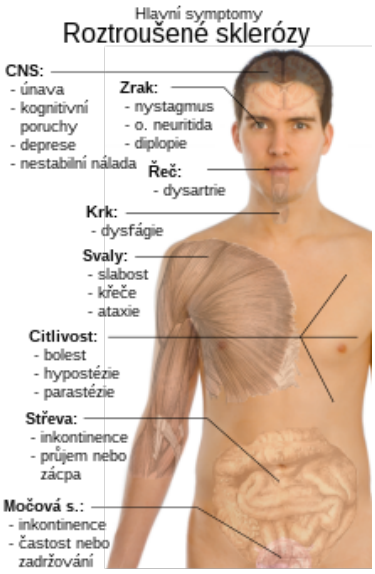
182. Demyelinizační onemocnění

- Myelin se **v CNS** utváří *oligodendroglií* x **v periferii** je vytvářen *Schwannovými buňkami*
- -> Demyelinizační onemocnění postihující mozek a míchu nepostihují periferní nervy (a obráceně)
- Dominantní je postižení **bílé hmoty mozku**

Mechanismy poruchy myelinizace :
- **Autoimunitní destrukce** myelinu a oligodendroglie
  - Sem patří nejvýznamnější a nejčastější demyelinizační onemocnění – *roztroušená skleróza, neuromyelitis optica, akutní demyelinizační encefalomyelitida* (ADEM)
- **Virová infekce** oligodendroglie
  - -> *progresivní multifokální leukoencefalopatie* (PML)
- **Vrozené poruchy** s mutací genů pro strukturální proteiny myelinu = tzv. **leukodystrofie**

Roztroušená skleróza

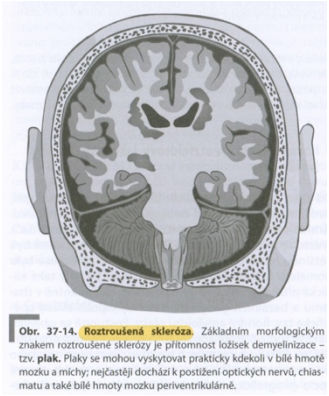
- = **RS**
- Chronické **autoimunitní** demyelinizační onemocnění CNS charakterizované tvorbou ložisek demyelinizace v bílé hmotě mozku (tzv. **demyelinizační plaky**)
- Primárně onemocnění bílé hmoty !
- *Nejčastější* demyelinizační onemocnění CNS
- *Nejčastější* neurologické onemocnění osob **mladého a středního věku**
- Může vést k trvalé invaliditě !
- Obvykle se manifestuje mezi **20.-40. rokem** věku



- Výjimečně dříve nebo i po 50. roce
- **Ženy** jsou postiženy častěji
- **Rizikové období** :
  - Puberta
  - Menarché, menopauza
  - Poporodní období
  - Stres

Etiopatogeneze :

- **Autoimunitní** destrukce myelinu
- **Imunitní** faktory
  - Spouštěcím mechanismem *autoimunitního* procesu může být virová nebo bakteriální infekce, příp. dlouhotrvající stres
  - Buněčně zprostředkovaná destrukce myelinu (CD4+ T lymfocyty, B lymfocyty)
- **Genetické** faktory (predispozice)
  - *Polygenní* dědičnost
- **Infekční** a enviromentální faktory
  - Kouření
  - Deficit vitamínu D
  - Zkřížená reakce s některými virovými infekcemi (spalničky, zarděnky, EBV, HSV)


Obr. 37-14. Roztroušená skleróza. Základním morfologickým znakem roztroušené sklerózy je přítomnost ložisek demyelinizace – tzv. **plak.** Plaky se mohou vyskytovat prakticky kdekoli v bílé hmotě mozku a míchy; nejčastěji dochází k postižení optických nervů, chiasmatu a také bílé hmoty mozku periventrikulárně.

Patologie :

- Základní morfologický znak RS – ložiska demyelinizace = tzv. **plaky**
  - Mohou se prakticky kdekoliv v bílé hmotě mozku a míchy
  - *Predilekce* k postižení **optických nervů, chiasmatu** a bílé hmoty mozku **periventrikulárně** nebo v blízkosti **mozkové kůry**

- *Mikroskopie* :
  - V ***akutní*** fázi onemocnění – tzv. **aktivní plaka**
    - Infiltráty T a B lymfocytů
    - Destrukce myelinu – fagocytován makrofágy (zrnéčkové buňky)
  - Po odeznění zánětlivé ataky mizí zánětlivý infiltrát i makrofágy = ***chronická*** fáze
    - V postižené oblasti zůstává jen minimum myelinu či žádný
    - Rozvíjí se *glióza* = tzv. **inaktivní plaka**
    - **Glióza** = zmnožení buněk glie (hl. astrocytů), reakce na poškození nervové tkáně

Klinický průběh :

- Většina pacientů zpočátku má ***relabující a remitující průběh*** RS (tj. období atak a remisí)
  - Malá část má již od počátku průběh bez atak a remisí s pozvolným narůstáním invalidity = ***primárně progresivní RS***
- O klinických příznacích rozhoduje lokalizace
- Nejčastější první příznak – zánět očního nervu (*retrobulbární neuritida*)
  - Projeví se **rozostřeným viděním** nebo **výpadkem části zorného pole**
  - Retrobulbární **bolest**
- Další typický projev – **paréza končetin** (léze v průběhu pyramidové dráhy)
- Pokročilá stádia RS – tzv. ***stádium sekundární progrese***
  - Neurodegenerativní procesy s postupným zhoršováním neurologického nálezu
  - **Poruchy paměti, deprese**, narůstá **invalidita**

Ostatní získaná demyelinizační onemocnění

Akutní demyelinizační encefalomyelitida (ADEM)

- *Vzácné* **difúzní akutně** probíhající **autoimunitní** demyelinizační onemocnění
- Následuje **po virové infekci** (plané neštovice, spalničky, zarděnky), vzácněji **po očkování**
- Většinou postihuje **děti**
- V bílé hmotě (prakticky v celém CNS) vznikají **mnohočetná** drobná **ložiska demyelinizace**
  - Ložiska jsou **vícečetná**
  - Léze mají **v čase stejný vzhled** (onemocnění probíhá v jedné fázi)
  - Nejsou přítomny lokalizované neurologické příznaky (x RS)
- *Klinický průběh* :
  - **Bolest hlavy**
  - **Letargie**
  - **Kóma**

- Průběh je velmi rychlý
- Pokud pacient přežije, dochází k regeneraci myelinových pochev a k návratu funkcí

Neuromyelitis optica (morbus Devic)
- **Chronické autoimunitní** demyelinizační onemocnění postihující bilaterálně **optické nervy a míchu**
- Humorálně zprostředkovaná autoimunitní reakce s přítomností *autoprotilátek* proti *akvaporinu-4* (součást membránového vodního kanálu gliových buněk)

Centrální pontinní meylinolýza
- *Vzácná* **akutní** demyelinizace v centrální oblasti pontu, která vzniká po nadměrně rychlé **korekci hyponatrémie** (zejm. u alkoholiků a diabetiků)
- Imunitní systém není zapojen

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)
- Fokální zánětlivé postižení bílé hmoty mozku vyvolané **polyomavirovou infekcí** (JC virus)
- Ložiska demyelinizace hlavně v parietálních a okcipitálních lalocích
- Typická oportunní infekce pacientů s **AIDS**, s hematologickými malignitami, pacienti léčení biologickou léčbou

Vrozené poruchy myelinizace

- = **leukodystrofie**
- Heterogenní skupina **geneticky podmíněných** progresivních onemocnění spojených s poruchou myelinizace
- Podkladem jsou *mutace genů*, které jsou zapojené v syntéze nebo katabolismu myelinu
  - Některá onemocnění způsobují poruchy lyzozomálních enzymů (např. **metachromatická leukodystrofie, Krabbeho choroba**)
  - Jiné zase poruchy peroxizomálních enzymů (např. **adrenoleukodystrofie**)
- Vzácná **Alexandrova choroba** – vrozená mutace genu pro IMF astrocytů
- Dědičnost je převážně AR
- Většina má infaustně probíhající *infantilní formy*, ale mírněji probíhající *formy adultní*
- Čím dříve se projeví, tím větší je enzymatický deficit a závažnější prognóza

- *Morfologie* :
  - Difúzní postižení bílé hmoty
  - Mozek atrofuje
- *Klinický průběh* :
  - Postupný **úbytek kognitivních funkcí**
  - **Epilepsie**
  - **Postižení zraku a sluchu**

183. Neurodegenerativní onemocnění

- = heterogenní poruchy charakterizované progresivním **zánikem funkčně propojených neuronálních populací** mozku buď *globálně* (např. Alzheimerova choroba) nebo *predominantně* v některých oblastech (např. Parkinsonova nemoc)
- Výskyt se zvyšuje s rostoucím věkem dožití
- Společným patogenetickým mechanismem je **patologická agregace** a **akumulace proteinů** (v neuronech se vyskytují fyziologicky) ve formě ***inkluzí***
  - Patologicky změněné proteiny mají změněnou konformaci (struktura β skládaného listu) – *proteinopatie*
  - Postiženy jsou pouze orgány CNS
  - Agregáty proteinů jsou rezistentní k fyziologickým mechanismům degradace a jsou toxické pro neurony
  - Agregáty se mohou chovat podobně jako priony -> porucha se tak dokáže šířit v mozku („prion-like vlastnosti“)
    - Není prokázáno že neurodegenerativní procesy jsou přenosné (jako prionózy)
  - Přítomnost patologických proteinových agregátů vede v postižené buňce k **apoptóze**
- U většiny neurodegenerativních onemocnění hrají velkou roli **genetické predispozice**

Klasifikace :
- Symptomatické/anatomické dělení
  - Neurodegenerace postihující hl. **mozkovou kůru**
    - Klinicky se projeví jako **demence**
    - *Demence* = globální porucha intelektu, paměti a osobnosti vznikající až po ukončení rozvoje kognitivních funkcí (po 2. roce života)

        - KO: poruchy krátkodobé paměti, poruchy orientace v čase a prostoru (bloudění), narušení chápání, schopnosti učení, řeči a úsudku …
    - Neurodegenerace postihující hl. **bazální ganglia**
        - **Poruchy koordinace motoriky** (tzv. extrapyramidové syndromy)
        - Např. *parkinsonismus, chorea*
    - Selektivní postižení **motorických neuronů**
        - Vedou ke **svalové slabosti** (neurogenní atrofie kosterní svaloviny)
    - Neurodegenerace postihující **mozeček** a **míchu**
        - **Mozečkové příznaky** – zejm. *ataxie* (porucha stoje, chůze, rovnováhy), *asynergie* (porucha koordinace vzdálených svalových skupin), *dysmetrie* (porucha stíhání cíle), *adiadochokinéza* (neschopnost provádět alterující pohyby), *hypotonie* svalů, *třes* při cílených pohybech
- Patogenetické dělení – podle typu proteinových inkluzí a molekulárních abnormalit
    - **Tauopatie** – obsahují tau protein
    - **Synukleinopatie** – α-synuklein
    - **Onemocnění s opakováním tripletů** (např. Huntingtonova ch., Friedrichova ataxie)
    - Alzheimerova choroba – tauopatie + amyloidopatie

Kortikální neurodegenerace

Alzheimerova choroba

- *Nejčastější* příčina **demence**
- Má většinou **sporadický výskyt**
    - 5% - **hereditární** (familiární) **výskyt**
    - Výskyt vzrůstá s věkem (u pacientů mladších 65 let je vzácná) – cca **75 let a více**
- *Patogeneze* :
    - Patologická akumulace dvou proteinů – **Aβ amyloidu** a **tau proteinu**
    - Součástí buněčné membrány neuronů je **protein APP** (*amyloidový prekurzorový protein*)
    - Štěpení APP dává vznik vysoce amyloidogenním *Aβ peptidům*
        - Amyloidová angiopatie
        - **Aβ amyloid** se stává jádrem tzv. ***neuritických plak*** v mezibuněčném prostoru nebo se deponuje ve stěnách mozkových cév
        - *Mutace genu pro APP* jsou podkladem AD dědičných familiárních forem Alzheimerovy choroby
    - Fyziologický **tau protein** se podílí na udržování integrity cytoskeletu neuronů a na intraneuronálním transportu
        - U Alzheimerovy choroby vytváří nerozpustné neurofibrilární agregáty (tzv. klubka – ***tangles***) = **senilní drúzy**
        - Vede k poruše axonálního transportu a neuronální dysfunkci (poškozuje skelet mikrotubulů neuronů)
    - Genetickou predispozicí pro rozvoj Alzheimerovy choroby je polymorfismus genu pro **apolipoprotein E**
        - Zejména homozygotní stav zvyšuje riziko rozvoje Alzheimerovy choroby – často v mladším věku než je obvyklé
    - **Poruchy cholinergního systému**
        - Pokles aktivity a koncentrace enzymů nutných pro syntézu a degradaci acetylcholinu v mozkové kůře nemocných
        - Terapie – zvýšení koncentrace acetylcholinu, inhibice acetylcholinesterázy
    - Pravděpodobně jsou v rozvoji zapojeny i **zánětlivé procesy**

- *Patologie* :
    - Mozek je výrazně **atrofický**
    - *Hydrocefalus e vacuo*
    - **Gyry** jsou **zúžené**, **rýhy rozšířené** (zejm. ve frontálních, temporálních a parietálních lalocích)
        - Nejvýrazněji bývá postižen *gyrus parahippocampalis*
    - *Mikroskopie* :
        - **Neuritické plaky** (tzv. *senilní drúzy*)
            - Extracelulární ložiska obsahující jádro z *Aβ amyloidu* (barvení kongo červení) a degenerovanými neuronálními výběžky (tzv. dystrofické neurity – prokazatelné impregnací stříbrem)
        - **Kongofilní angiopatie**
            - Přítomnost *Aβ amyloidu* ve stěnách mozkových a meningeálních cév
        - **Neurofibrilární klubka (*tangles*)**
            - Agregáty spirálních vláken
            - Hlavní komponenta je hyperfosforylovaný *tau protein*
    - Změny se nejprve vyskytují v **entorhinální kůře**, potom v **parahipokampálním gyru**, v **amygdale** a **temporální kůře**
    - Progrese -> difúzní změny

- *Klinický průběh* :
    - Onemocnění se rozvíjí potupně během několika let
    - 3 klinická stádia :

      1) **Presymptomatické stádium**
        - Pacient nemá známky kognitivních poruchy

- Lze prokázat depozita Aβ amyloidu

2) **Mírná kongitivní porucha** (MCI)
- Postižení kognice, které ale nemocného neomezuje v denních činnostech

3) **Rozvinutá Alzheimerova choroba**
- Plně rozvinuté příznaky demence
- Poruchy orientace (vyskytují se mezi prvními), poruchy paměti, řeči, apraxie, poruchy prostorových funkcí, omezování soběstačnosti
- V průběhu 7-10 let od prvních příznaků

<u>Frontotempotální lobární degenerace</u>

- = **FTLD**
- Heterogenní skupina onemocnění, která je charakterizovaná relativně izolovanou progresivní **atrofií frontálních** a/nebo **temporálních laloků** mozku
- Srovnání s Alzheimerovou chorobou :
  - Onemocnění se manifestuje dříve – obvykle **před 65. rokem věku**
  - Kratší doba přežití a **rychlejší progrese**
  - Častější **familiární výskyt**

- *Klinický průběh* :
  - 1) Formy začínající postižením *frontálních laloků*
    - Na počátku – **porucha osobnosti**, **chování** (apatie, ztráta společenského taktu)
  - 2) *Temporální formy*
    - Na počátku – výrazné **postižení řeči** (progresivní afázie)
  - Tyto příznaky předcházejí rozvoji demence
  - Pozdní stádia – **demence** (rozdíly se stírají)

- Patologie :
  - *Makroskopie* :
    - Selektivní **atrofie** frontálních a/nebo temporálních laloků
    - Extrémně **atrofické gyry** (jako ostří nože nebo listu)

<u>Demence s Lewyho tělísky</u>

- *2. nejčastější* příčina demence
- Klinicky se projevuje jako **demence** převážně **frontálního typu**
  - Další projevy – **extrapyramidový syndrom**, zrakové či sluchové **halucinace**
- Patří mezi tzv. **synukleinopatie**
  - Znakem onemocnění jsou intraneuronální inkluze – tzv. **Lewyho tělíska** (obsahují depozita α-*synukleinu*)

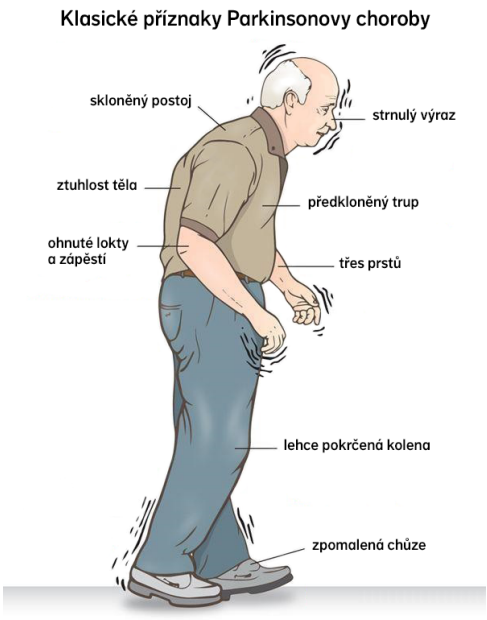
Neurodegenerace bazálních ganglií

- Vedou k poruchám řízení motoriky – tzv. **extrapyramidové syndromy**

<u>Parkinsonova choroba</u>

- Klinický syndrom ch. klidovým třesem, rigiditou, bradykinezou a posturální instabilitou (tj. poruchou stoje a chůze)
- V rámci onemocnění dochází k **poškození dopaminergních neuronů** *substantia nigra*
  - Příznaky vznikají při poškození dopaminergních neuronů, které projikují ze *substantia nigra* do *striata*
- Nejčastěji se rozvíjí mezi **40-70 lety** (maximum **60 let**)
  - Mírně častěji postihuje **muže**
- *Patogeneze* :
  - Přesný mechanismus nebyl dosud zcela objasněn
  - Většina případů vzniká sporadicky
  - Existují i familiární formy (AD dědičnost) – mutace genu pro α-synuklein

- *Makroskopie* :
  - Ztráta pigmentace *substantia nigra* a *locus coeruleus*
- *Mikroskopie* :
  - Zřetelný úbytek neuronů a melaninové pigmentace
  - Reaktivní astroglióza
  - Lewyho tělíska
- *Klinický průběh* :
  - **Klidový třes, rigidita**, **hypokineze** a **posturální poruchy**



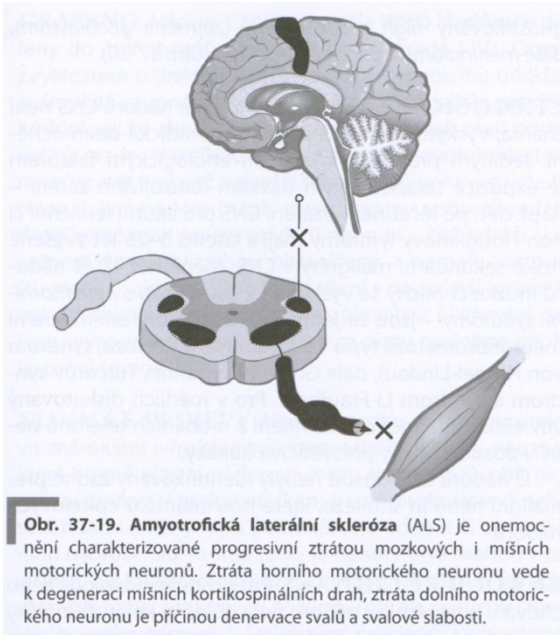
- Časné projevy – mikrografie, hypomimie, hypofonie, ztráta synkinezí při chůzi
  - Rigidita se projevuje zvýšením klidového tonu a ztuhlostí svalů
- Typický parkinsonský třes je **klidový akrální třes** s nízkou frekvencí
  - Ustupuje při volním pohybu
- Pozdější projevy – **flekční držení trupu, šouravá chůze** drobnými kroky, zárazy a náhlé pulzy vedoucí k **pádům**
- Vegetativní poruchy – zácpa, seborhoea, **deprese**
- **Demence**, psychotické projevy

<u>Huntingtonova choroba (chorea)</u>

- AD dědičné onemocnění způsobené **neurodegenerací *striata*** (*ncl. caudatus* a *putamen*)
  - Podmíněno mutací *genu HTT* – kóduje protein **huntingtin**
    - Patologický huntingtin je toxický pro **GABAergní interneurony striata**, které postupně mizí
  - Mutací dochází k abnormálnímu zmnožení trinukleotidových **repetic CAG** (kodon pro glutamin)
    - Kritická hranice je 40 a více repetic
    - Čím vyšší počet repetic, tím horší průběh + tím dříve se projeví
- Projevuje se **mimovolními pohyby** (hyperkinetický extrapyramidový syndrom), **choreou, psychickými poruchami a demencí**
- Typický věk nástupu prvních příznaků – mezi **35.-50. rokem** věku
- Průměrná doba přežití je zhruba 15-20 let
- *Makroskopie* : **atrofie** striata
- *Mikroskopie* : agregáty *huntingtinu* v neuronech
- *Klinický průběh* :
  - Nepravidelné náhodné **mimovolní pohyby** různých částí těla – obvykle kroutivého rázu (**chorea**)
  - **Psychické poruchy**
  - **Demence**

Onemocnění motorických neuronů

- = nemoci motorických neuronů = **MND**
- *Vzácná* heterogenní skupina neurodegenerativních onemocnění
- Vyskytují se :
  - **V dětství** (zejm. SMA)
  - **V dospělosti** (zejm. ALS)



Obr. 37-19. Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je onemocnění charakterizované progresivní ztrátou mozkových i míšních motorických neuronů. Ztráta horního motorického neuronu vede k degeneraci míšních kortikospinálních drah, ztráta dolního motorického neuronu je příčinou denervace svalů a svalové slabosti.

<u>Amyotrofická laterální skleróza</u>

- = **ALS**
- *Vzácné* onemocnění
- Onemocnění charakterizované progresivní **ztrátou mozkových** a **míšních motorických neuronů**
- <u>Ztráta dolního motorického neuronu</u> – příčina denervace svalů a jejich **atrofie** a **svalové slabosti**
- <u>Ztráta horního motorického neuronu</u> – degenerace míšních kortikospinálních drah -> **hyperreflexie**, spasticita
- Čistě motorická porucha
- *Etiologie* :
  - 95% - **sporadická** forma
  - 5% - **familiární** forma
    - Mutace genu pro *superoxid dismutázu-1* (*SOD-1*)
    - Mutovaný enzym má tendenci tvořit proteinové agregáty
  - Příčina ani mechanismus rozvoje není jasný
- Postiženi jsou mírně častěji **muži**, manifestuje se nejčastěji v **60-70 letech**
- *Patologie* :
  - Nejvýraznější změny jsou **v předních rozích míšních**, které jsou **atrofické**
  - Kosterní svalstvo jeví známky těžké *neurogenní* **atrofie**
    - Postupně je nahrazováno vazivově tukovou tkání
  - *Mikroskopie* :
    - Úbytek až chybění motorických neuronů v předních rozích míšních, v mozkovém kmeni a motorické kůře mozku
- *Klinický průběh* :
  - Hlavní klinický příznak – progresivní **slabost** kosterního **svalstva** (vč. bránice a dýchacích svalů)
  - Začátek onemocnění je pozvolný (postižení pouze určité svalové skupiny – nejčastěji HK)
    - Méně často *dysartrie, dysfagie*
  - Nejčastější příčinou smrti je **respirační selhání** a ventilační komplikace (zejm. *bronchopneumonie*)

Spinální muskulární atrofie

- = **SMA**
- Skupina AR dědičných onemocnění dětského věku
  - Je způsobeno mutací *genu SMN*
- Je charakterizováno **selektivní degenerací a úbytkem alfa-motoneuronů v předních rozích míšních**
- Nejčastější forma – **SMA 1. typu** = ***Werdig-Hoffmanova choroba***
  - Projevuje se již během 1. roku života, smrt do konce 2: roku života
- *Klinický průběh* :
  - **Hypotonie**
  - Progresivní **svalová slabost**
  - **Smrt** -> respirační selhání, pneumonie

Spinocerebelární degenerace

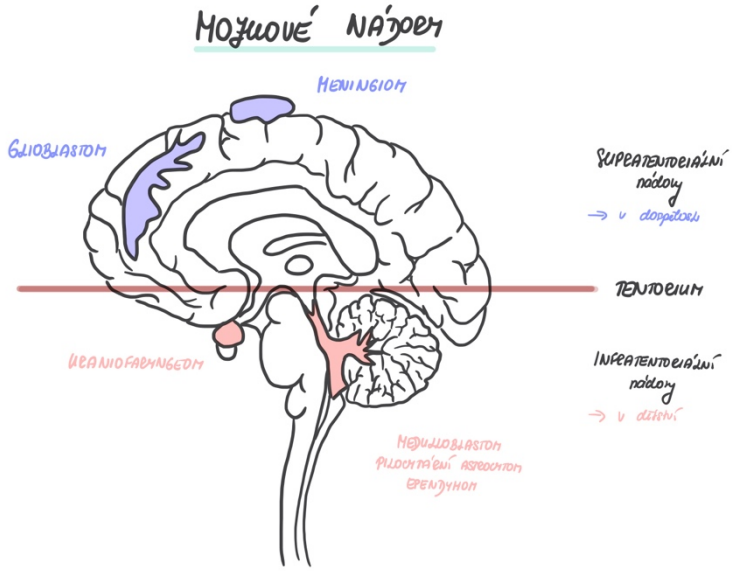
- Vzácné choroby postihující mozeček, míchu a periferní nervy
- Hlavní příznaky – ataxie, spasticita a periferní neuropatie
  - **Ataxie** = poruchy koordinace vůlí ovládaných pohybů (přestřelení/ nedosažení cíle)
  - **Spasticita** = zvýšené napětí svalů
  - **Periferní neuropatie** = poškození periferních nervů

Friedreichova ataxie

- AR dědičné onemocnění
- *Nejčastější* mozečková ataxie **dětí** a **dospělých**
- Maximum změn je vyjádřeno v mozečku, míše a v zadních kořenech míšních a v periferních nervech
- *Klinický průběh* :
  - První příznaky se objevují v pubertě, případně později
  - Poruchy chůze s **ataxií**
  - Narůstající **spasticita**
  - **Dysartrie**
  - Senzitivní **polyneuropatie**, skolióza, kardiomyopatie

184. Nádory CNS

- Primární nádory CNS jsou poměrně *vzácné* (nejčastějším nádorem CNS v dospělém věku jsou metastázy)
- **V dětském věku** jsou nádory CNS 2. nejčastější po hematologických malignitách
  - Jsou nejčastější příčinou úmrtí dětí v důsledku nádorového onemocnění
- 2 fázový věkový výskyt
  - *1. vrchol* – **v dětství** (pod 5 let)
  - *2. vrchol* – v pozdní dospělosti s maximem **po 65. roku**
- **V dětství** jsou nádory častěji lokalizované **infratentoriálně** (v zadní jámě lební a míše)
  - Nejčastější nádory v dětství – *pilocytární astrocytom, meduloblastom, ependymom*
- **V dospělosti** jsou nádory častěji lokalizované **supratentoriálně** (v mozkových hemisférách)
  - Nejčastější nádory CNS dospělého věku jsou *metastázy* z primárního zdroje mimo CNS
    - Primární nádory – *high grade gliomy* (hl. *glioblastom*), *meningiomy* a *oligodendrogliom*



- *Etiologie* :
  - Většinou **sporadický výskyt**
    - Expozice terapeutickým dávkám ionizujícího záření (jediný prokázaný zevní etiologický faktor)
  - Méně než 10% - **hereditární výskyt**
    - *Neurokutánní onemocnění* (neurofibromatóza typu 1 a 2, tuberózní skleróza, syndrom von Hippel-Lindau)
    - *Gorlinův syndrom*
    - *Turcotův syndrom*
    - *Syndrom Li-Fraumeni*
  - Nebyly identifikovány žádné premaligní nebo in situ léze !

Biologické chování :

- Důležitým kritériem je **lokalizace v CNS**
  - I pomalu rostoucí (benigní) nádory mohou infiltrovat důležité struktury CNS a mohou tak vést k závažným neurologickým poruchám až ke smrti
- Prakticky **nikdy** nádory CNS **spontánně nemetastazují mimo dutiny CNS**
  - Rozsev nádoru může nastat likvorovými cestami v rámci CNS nebo iatrogenním zavlečením mimo CNS
- WHO klasifikace – 4 grady malignity (*grade 1-1V*)

Klinické projevy :

- Známky nitrolební hypertenze – **bolest hlavy, nauzea**
- *Iritační příznaky* – např. **epilepsie**
- *Zánikové příznaky* – **obrny**, **poruchy** smyslového **vnímání** apod.
- **Změny chování** a **osobnosti** (nádory ve frontální lokalizaci)

Klasifikace :

- **Gliové nádory** (gliomy) – nejčastější primární nádory CNS
- **Embryonální nádory** – agresivní nezralé nádory zejména dětského věku
- **Glioneuronální nádory** *(„long term epilepsy-associated tumors")*
  - Pacienta ohrožují farmakorezistentní epilepsií
- **Nádory mozkových a míšních plen** (zejm. meningiomy)
- **Ostatní nádory** (např. **lymfomy**)

Gliomy

- *Nejčastější* primární nádory CNS
- Heterogenní skupina nádorů s diferenciací astrocytární, oligodendrogliální a ependymální, nádory choroideálního plexu

Difúzní astrocytom (*WHO grade 11-1V*)

- *Nejčastější* gliomy **dospělého věku**
- Vyskytují se se v kterémkoliv věku (nejčastěji mezi **40-70 lety**)
- Většinou vznikají v **mozkových hemisférách**, mohou být lokalizovány kdekoliv v CNS
- 3 skupiny malignity :
  - *Grade 11* – **difúzní astrocytom**
  - *Grade 111* – **anaplastický astrocytom**
  - *Grade 1V* – **glioblastom** (nejčastější)

- *Difúzní astrocytomy* mají tendenci ke spontánní maligní progresi (tzv. **upgrade**)
  - Neléčený se transformuje do *anaplastického astrocytomu* a ten bez léčby do *glioblastomu* = tzv. **sekundární glioblastom**
  - Naprostá většina glioblastomů vzniká *de novo* = tzv. **primární glioblastom**
    - Má horší prognózu než sekundární glioblastom
- **Vysoce infiltrativní** nádory (tzv. *high grade gliomy*)
  - Může infiltrovat (nádorové bb) daleko od makroskopicky zřetelné nádorové masy -> obtížná resekabilita

- *Makroskopie* :
  - Neohraničená šedobílá masa měkké (gelatinózní) konzistence s edémem
  - Rozsah infiltrace bývá často obrovský

Pilocytární astrocytom (*WHO grade 1*)

- Gliomy **dětského věku**
- **Expanzivní** chování (neinfiltrují okolní tkáň)
  - Většinou dobře ohraničené nádory
  - Nádor bývá bohatě vaskularizovaný
- Nejčastěji se vyskytují **v mozečku, v hypothalamu** a v oblasti **optického nervu** či **chiasmatu** (tzv. *gliom optiku*)
- Je-li diagnostikován včas -> lze jej chirurgicky odstranit (velmi dobrá prognóza)
  - Pokud není včas diagnostikován – pacient může oslepnout (v případě optického gliomu), problémy s endokrinní regulací při hypothalamické lokalizaci

Oligodendrogliom

- Objevují se **v dospělosti**
- Rostou většinou **v mozkových hemisférách**
- **Infiltrativní** nádory
- Intersticium je bohatě kapilarizované
  - -> časté sekundární **hemoragie** do nádoru

    - Typická je přítomnost mikrokalcifikací
- Typicky je přítomna mutace genu pro **izocitrát dehydrogenázu**, **kodelece 1p/19q** (současně – lepší prognóza)

Ependymom
- Nádory zejména **dětského věku**
- Vznikají typicky v oblasti ependymální výstelky **komor** (hlavne ve *1V. komoře mozkové*) a v **míše**
    - Nádorová masa může vyplňovat celou komoru
    - Obstrukcí komory vzniká ***hydrocefalus***
- 2 stupně malignity
    - *Grade 11* – **ependymom**
    - *Grade 111* – **anaplastický ependymom**
- Prognóza je závislá na možnostech chirurgického odstranění nádoru
    - V zadní jámě lební – horší prognóza x v laterálních komorách a míše

Nádory choroideálního plexu
- Častěji se vyskytují **u dětí v laterálních komorách** ve formě květákovité masy
- Většinou se jedná o **papilom** choroideálního plexu (grade 1)
- Vzácně existují i agresivní varianty – **karcinom** choroideálního plexu (grade 111)
    - Často u pacientů se *syndromem Li-Fraumeni*
- Nejčastěji se projeví **hydrocefalem**

Vzácné gliové nádory :
- **Difúzní středočárový gliom** (*diffuse midline glioma, DIPG = difúzní intrinsický pontinní gliom*)
    - Roste v mozkovém kmeni v dětském věku (fatální)
- **Gliomatosis cerebri**
    - Nevytváří makroskopickou nádorovou masu, ale spíše rozsáhle infiltruje mozkové struktury

Embryonální nádory

- Vysoce maligní nádory **dětského** věku z nezralých buněk
- Mají vždy **vyšší stupeň malignity** – *grade 1V*

Meduloblastom
- Vzniká **v mozečku**
    - Obvykle vychází z *vermis mozečku* a vrůstá do *1V. komory mozkové*
    - **U dospělých** – spíše v *mozečkových hemisférách*
- Vzniká v kterémkoliv věku – nejčastěji mezi **2-8 lety**
- **Leptomeningeální rozsev** v dutinách CNS
- Výrazně hypercelulární

Atypická teratoidní/ rhabdoidní nádor (AR/RT)
- Definován inaktivací genu pro *protein INI 1*
- Nádor **časného dětského věku**
- Může se vyskytovat **v mozečku, v hemisférách**
- Často dosahuje obrovských rozměrů
- Vysoce **maligní** nádor

Smíšené glioneuronální nádory

- Skupina nádorů **s nízkým maligním potenciálem** (*grade 1*), **bez infiltrativního chování**
- Jsou tvořeny směsnou populací gliových buněk a nádorových neuronů
- Vyvolávají **epilepsii**
- Bývají většinou menší, lokalizované *povrchově* (kortikálně, sub-kortikálně) a často **v temporálním laloku**
- Neohrožují pacienta svým růstem, ale spíše farmakorezistentní epilepsií
- 2 zástupci – *gangliom*, *dysembryoplastický neuroepiteliální tumor* (DNET)

Nádory mozkových a míšních plen

- *Nejčastějším* nádorem mozkových plen – **meningiom**
- Mohou se zde vzácně vyskytnout prakticky všechny typy mezenchymálních nádorů
- Klinicky se označují jako tzv. *extraaxiální nádory*

Meningiom (meningeom)
- **Pomalu rostoucí** nádor z meningoteliálních buněk arachnoidey
- Nádory **dospělého věku**

- Tuhý útvar nasedající na mozkové obaly a vtlačující se do přilehlé mozkové tkáně ! (svým chováním se tak může stát nebezpečný – *maligní*)
- Prakticky se může vyskytovat kdekoliv na mozku a míše, i v komorách mozku
  - Nejčastěji nad konvexitami v blízkosti žilních splavů
- Naprostá většina je **benigní** (*grade 1*) – povrchová lokalizace, nemetastazuje (snadno chirurgicky odstranitelné)
  - Vzácné jsou agresivnější varianty – infiltrativní chování a nepříznivá prognóza (tzv. **anaplastický meningiom**, *grade 111*)
- Klinická symptomatologie vzniká z útlaku mozkové tkáně a z lokalizace nádoru

Ostatní primární nádory CNS

- **Hematologické** malignity
  - Hl. **difúzní velkobuněčný B lymfom** (DLBCL) – primární
  - **Leukémie** – sekundární postižení
- **Nádory epifýzy**
  - Nádory s pineocytární diferenciací (*pinealocytom, pinealoblastom*)
- **Germinální** nádory
- **Kraniofaryngeom**
- **Nádory intrakraniálních nervů** (hl. *schwannomy*)

Kraniofaryngeom

- Derivovaný ze zbytků Rathkeho výchlipky
- Supraselární masy **utlačující optické chiasma, hypothalamus a hypofýzu**
- KO: **poruchy zraku, poruchy endokrinních regulací**
- **Benigní** nádory (*grade 1*)
  - Problematická je lokalizace v blízkosti vitálních struktur (omezení resekability)

Mozkové metastázy

- Více než ½ nádorů mozku a míchy **v dospělém věku**
  - Většina metastáz jsou **karcinomy** (nejčastěji plic, prsu, GIT a ledvin) nebo **melanomu**
  - Často na rozhraní mezi bílou hmotou a mozkovou kůrou
- **V dětském věku** je metastatické postižení méně časté
  - Hl. u **leukémií**

Nádory z periferních nervů

Schwannom = neurinom

- **Vestibulární** – z pochvy periferních nervů vestibulokochleárního nervu
- Pokud bilaterální -> *neurofibromatóza 2. typu*
- KO: hypakuze, vertigo, tinitus, mozečkové příznaky

Mozkové cysty

- Nenádorové cysty – *arachnoideální cysta* (epidermoidní cysta), *cysta z Rathkeho výchlipky, koloidní cys*ta …
- Jsou většinou **asymptomatické**

Paraneoplastické syndromy

- Autoprotilátky proti některým nádorovým antigenům, které zároveň reagují s antigeny v mozkové tkáni
- Vzniká **autoimunitní proces** – může být symptomatický
- 2 hlavní třídy **antineuronálních protilátek**
  - Proti intracelulárním antigenům
  - Proti povrchovým antigenům neuronů

Subakutní cerebelární degenerace

- Autoimunitní destrukce Purkyňových buněk
- Mozečkové příznaky

Limbická encefalitida

- Klinicky se projeví epileptickými záchvaty
- Rychle progredující demence a deteriorace
- Nejčastěji spojeny s malobuněčným karcinomem plic a germinálními nádory varlat

Encefalitida s anti-NMDA protilátkami

- Může být vyvolána benigním teratomem ovaria

185. Patologie oka

Onemocnění očních víček

Změny postavení víček a jejich degenerativní změny

- **Ptóza** = pokles horního víčka
- **Ektropium** = vyvrácení okraje víčka (obvykle dolního) *od* bulbu
- **Entropium** = vtočení okraje víčka *dovnitř*
  - Řasy jsou stočeny proti bulbu – chronické dráždění může způsobit až vřed rohovky
- **Lagoftalmus** = neschopnost uzavřít oční štěrbinu
- **Xanthelasma**
  - Projevuje se jako nažloutlé ztluštění kůže
  - Kosmetický význam

Záněty očních víček

- **Blefaritida** = záněty očních víček
- **Dakryoadenitida** = zánět slzné žlázy
- **Dacryocystitida** = zánět slzného vaku
  - Pokud se šíří dále do očnice -> orbitocelulitida až flegmóna očnice
- **Hordeolum** (*„ječné zrno“*) = hnisavý zánět v místě řasového folikulu
  - KO: bolestivost, zarudnutí, edém
  - Nejčastější původce – *S. aureus*
  - Abscedující zánět
- **Chalazion** (*„vlční zrno“*) = chronické granulomatózní zánětlivé onemocnění Meibomovy žlázy
  - Vedou k pseudotumoru víčka
- **Endokrinní orbitopatie** – u pacientů s poruchami štítné žlázy

Onemocnění očního bulbu

Dystrofická (vrozená) a degenerativní (získaná) onemocnění

- **Pterygium**
  - Vzniká vlivem zvýšené expozice ultrafialovému záření a dalším iritujícím faktorům
  - = aktivně rostoucí **fibrovaskulární tkáň spojivky**, která přerůstá přes limbus na rohovku
- **Keratokonus**
  - Obvykle **oboustranné** onemocnění **rohovky**
  - Postupné konické vyklenování a ztenčování rohovky
  - Manifestuje se poklesem zrakové ostrosti (vidění) **v období puberty** nebo **později**
  - Nelze dobře korigovat běžnými brýlemi
- **Katarakta** (***šedý zákal***)
  - Nejčastější příčina zhoršeného vidění u starších pacientů
  - Onemocnění **čočky** – zakalení (chemické změny proteinů)
  - Projeví se zešednutím či zbělením prostoru zornice
  - Pacienti mají **pocit zamlženého vidění**
  - Etiologie – **multifaktoriální** (komplikace DM, nitroočních zánětů atd.)

- **Létající mušky** (*muscae volitantes*)
  - Drobné poletující zákalky různých tvarů
  - Benigní proces související s degenerativními změnami **sklivce**
  - Často v souvislosti s odchlípením zadní plochy sklivce
  - Může dojít ke vzniku trhliny sítnice a následnému **odchlípení sítnice** (*rhegmatogenní amoce*)
    - Narušení výživy fotoreceptorů
    - Hrozí trvalé poškození zraku

- **Věkem podmíněná makulární degenerace**
  - Způsobena změnami retinálního pigmentového epitelu
  - Má za následek **zhoršení výživy fotoreceptorů** makuly a jejich **atrofii**
  - Zhoršení zrakové ostrosti

- **Pigmentová degenerace sítnice**
  - Heterogenní skupina vrozených poruch

- Progresivní **úbytek fotoreceptorů** oka postupně **z periferie sítnice směrem k makule** -> rozvoj tunelovitého vidění

- Retinopatie nedonošených
  - *Nejčastější* příčina vrozené slepoty
  - Etiopatogenetickým faktorem je **ischémie** nezralé periferní sítnice a její oxidační poškození

Záněty očního bulbu

- **Konjunktivitida** = zánět spojivky
  - Nejčastěji alergického původu *(„senná rýma“)*
  - KO: červené oko
- **Keratitida** = zánět rohovky
  - Často spojen se zánětem spojivky (**keratokonjunktivitida**)
  - Nebezpečné jsou záněty vyvolané herpetickými viry a purulentními bakteriemi
  - Může vznikat na rohovce **vřed** (*ulcus corneae*) a jizvení s následnou poruchou zraku
- **Uveitida** = zánět uveální tkáně (*duhovky, ciliárního tělesa a chorioidey*)
  - Přední uveitida – v přední části oka (*iritis*, *cyklitis* – corpus ciliare, dohromady **iridocyklitida**)
  - V zadním oku – *chorioiditida*, často spojeno s retinou – **chorioretinitida**
  - Častěji vznikají jako součást systémových autoimunitních onemocnění
  - Komplikace – *katarakta*, sekundární *glaukom*
- **Endoftalmitida** = těžká forma nitroočního zánětu
  - V prostoru sklivce a v přední komoře
  - **Infekční** etiologie
    - Infekce se dostává do oka hematogenní cestou nebo exogenně (pooperační, posttraumatická)
  - **Neinfekční** etiologie (např. reakce na uvolnění hmoty čočky)

Oftalmologické projevy systémových onemocnění

- Hypertonická angiopatie a retinopatie
  - V důsledku nekorigované nebo špatně korigované hypertenze
  - Dochází ke změnám cév
  - Při delším trvání -> exsudace tekutiny do okolní sítnice, hemoragie, ischémie, ukládání lipoidních substancí
- Diabetická retinopatie
  - Nejčastější příčina slepoty ve vyspělých zemích
  - **Ischemizace** sítnice
    - Nervová tkáň reaguje uvolňováním **angiogenních faktorů** (hl. *VEGF*)
    - Vede k proliferaci novotvořených abnormálních kapilár v oblasti ischémie a k fibrotizaci -> odchlípení sítnice (tzv. **trakční amoce**)
    - Novotvořené cévy se mohou šířit do přilehlého sklivce -> sklivcové hemoragie až vznik masivního krvácení (*hemoftalmus*)
  - Zvýšení permeability kapilár s exsudací, **mikrohemoragie**
- Revmatologická onemocnění
  - Systémová onemocnění pojiva
  - Chronické záněty povrchu oka, příznaky uveitidy

Glaukom

- = **zelený zákal**
- *2. nejčastější* příčina slepoty
- Heterogenní skupina chorob vedoucí k chronické, progresivní **neuropatii optického nervu** s nevratným poškozením zrakových funkcí
- Má mnoho příčin
  - Obvykle spojen se **zvýšením nitroočního tlaku** (často v důsledku poruchy cirkulace komorového moku = *humor aquaeus*)
  - V některých případech může být tlak normální – **porucha krevního zásobení** (*normotenzní glaukom*)
- Dochází k postupné **atrofii**

Poranění oka

- **Tupá poranění** oka zpravidla nevedou k perforaci oka, ale ke **krvácení** do spojivky, přední komory, duhovky nebo sklivce
- Poranění **ostrým předmětem** vede k poškození oka **perforací** s destrukcí jeho struktur, často s rozsáhlým **krvácením**
- *Pozdní komplikace* :
  - Potraumatický **šedý zákal**
  - **Glaukom**
  - **Odchlípení sítnice (amoce)**

- Vzácně rozvoj autoimunitního zánětu, který může poškodit i druhé nezraněné oko (tzv. sympatická oftalmie)

Nádory oka

- Intraokulární nádory jsou *vzácné*
- *V dospělosti* – **metastázy**, **melanom** (nejčastěji postihuje choroideu)
- *V dětském věku*
  - Nejčastější primární nádor – **retinoblastom**
  - Intraorbitálně – **gliom optiku**
    - V 70% vztah k *neurofibromatóze 1. typu*
  - Nejčastější maligní nádor očnice – **embryonální rhabdomyosarkom**

Refrakční (dioptrické) vady oka

- **Myopie** = krátkozrakost
- **Hypermetropie** = dalekozrakost
- **Astigmatismus**
- Vznikají nepoměrem mezi celkovou lomivostí rohovky, komorové vody, čočky a sklivce, a délkou oka
- **Presbyopie** = vetchozrakost
  - Výsledek stárnutí čočky a jejího závěsného aparátu
  - Čočka ztrácí pružnost a tím i schopnost akomodace

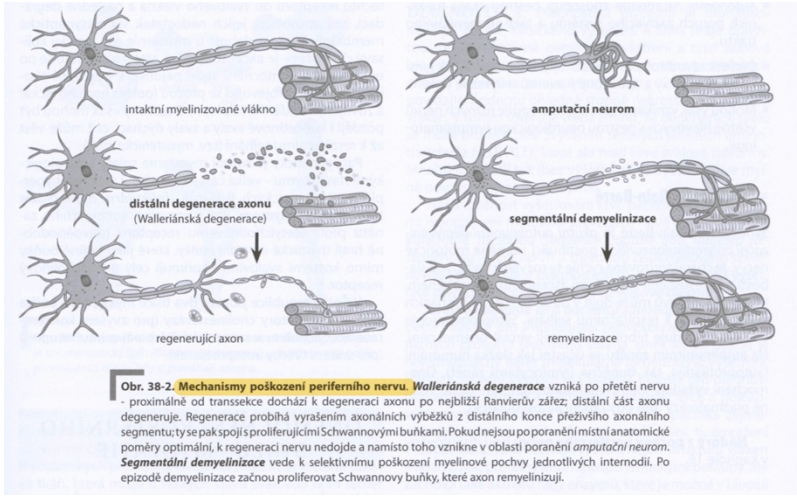
18b. Neuromuskulární patologie

- **Motorická jednotka** = základní jednotka neuromuskulárního systému
  - Tvoří ji dolní *motoneuron, periferní axon, neuromuskulární ploténka* a vlákno *kosterního svalu*

Periferní neuropatie

Mechanismy poškození periferního nervu

- **Walleriánská degenerace**
  - Vzniká po **přetětí nervu** (stejný efekt – ischemická nekróza – např. při vaskulitidách)
  - *Proximálně* dochází k **degeneraci axonu po nejbližší Ranvierův zářez**, *distální* část **degeneruje celá**
    - Regenerace – vyrašení **axonálních výběžků**, které se snaží spojit (rychlost až 1 mm za den)
    - Pokud nejsou anatomické poměry optimální -> k regeneraci nedochází = tzv. **amputační neurom** (*traumatický neurom*)
      - Bolestivý pseudotumor
- **Axonální degenerace**
  - Vzniká, když noxa **selektivně poškozuje axony** nervu
  - Axony postupně zanikají -> snížení počtu axonů v periferním nervu
  - -> *alkoholická, amyloidová* neuropatie, *vaskulitidy*, *hereditární* neuropatie
- **Segmentální demyelinizace**
  - **Selektivní zánik myelinové pochvy** jednotlivých internodií
  - Po epizodě demyelinizace začnou proliferovat *Schwannovy buňky*, které axon **remyelinizují**
  - Novotvořený myelin je tenčí a má kratší internodální úseky
  - Nejčastěji autoimunitní zánět nebo vrozené poruchy struktury myelinu (hereditární demyelinizační neuropatie)



Obr. 38-2. Mechanismy poškození periferního nervu. ***Walleriánská degenerace*** vzniká po přetětí nervu - proximálně od transsekce dochází k degeneraci axonu po nejbližší Ranvierův zářez; distální část axonu degeneruje. Regenerace probíhá vyrašením axonálních výběžků z distálního konce přeživšího axonálního segmentu; ty se pak spojí s proliferujícími Schwannovými buňkami. Pokud nejsou po poranění místní anatomické poměry optimální, k regeneraci nervu nedojde a namísto toho vznikne v oblasti poranění *amputační neurom*. ***Segmentální demyelinizace*** vede k selektivnímu poškození myelinové pochvy jednotlivých internodií. Po epizodě demyelinizace začnou proliferovat Schwannovy buňky, které axon remyelinizují.

Terminologie :

- **Mononeuropatie** = postihuje jeden periferní nerv
- **Mononeuropathia multiplex** = postihuje několik nervů

- **Polyneuropatie** = difúzní poškození
- Podle převládajícího mechanismu – **axonální, demyelinizační** nebo **smíšené**

Klinické projevy :

- **Motorická** neuropatie
  - Projevují se neurogenní **atrofií** svalové skupiny
  - **Svalová slabost** s **poruchou hybnosti**, postižení dechových funkcí
- **Senzitivní** neuropatie
  - Jsou-li postižena *tenká* myelinizovaná vlákna a nemyelinizovaná vlákna = tzv. ***nemoc tenkých vláken*** – **porucha vnímání bolesti a teploty**
  - Postižení *tlustých* vláken -> **porucha vnímání polohy a vibrací**
- **Autonomní** neuropatie
  - **Vegetativní dysfunkce** (hypotenze, arytmie, poruchy motility GIT, inkontinence moči, sexuální dysfunkce)

Klasifikace – etiologická :

- **Hereditární** neuropatie
  - Jsou *nejčastějším* geneticky podmíněným nervosvalovým onemocněním
  - *Hereditární motorické a senzitivní neuropatie* (HMSN)
  - *Choroba Charcot-Marie-Toothova* (CMT)
  - Mohou být demyelinizační i axonální
  - Typický příznak – pomalu progresivní **svalová slabost** s atrofií svalstva na **končetinách**, distální **porucha citlivosti**

- **Získané** neuropatie
  - *Nejčastější* – **diabetická neruopatie**
  - **Autoimunitní povaha** (*syndrom Guillain-Barré*, CIDP – *chronická inflamatorní demyelinizační polyneuropatie*)
  - V rámci **systémových onemocnění** (např. vaskulitidy, amyloidóza)
  - **Toxická povaha** (např. alkohol, olovo, léky)
  - **Nutriční deficience** (např. avitaminóza B1 u alkoholiků)

Diabetická neuropatie

- DM je *nejčastější* příčinou periferní neuropatie
- Vede k **axonálnímu poškození** i **demyelinizaci**, částečně z vaskulárních příčin (*diabetická mikroangiopatie*)
- Hyperglykémie vede k neenzymatické glykosylaci proteinů
  - Vznikají **AGEs** (*pokročilé produkty neezymatická glykace*) -> vedou k **axonální degeneraci**
- Intracelulární hyperglykémie ve Schwannových bň. způsobuje zvýšenou osmolaritu -> intercelulární **edém** -> poškození Schwannových bň. volnými kyslíkovými radikály
- *Formy* :

  1) **Distální symetrická senzorimotorická neuropatie**
     - *Nejčastější* forma
     - Senzitivní formy jsou poškozeny více než motorické
       - **Parestezie** = porucha čití, může se projevovat brněním, mravenčením apod.
       - **Dysestezie** = pocity bolestivého brnění, mravenčení, pálení
       - **Porucha vnímání bolesti**
     - Predispozice pro rozvoj tzv. **diabetické nohy** (komplikace DM)
  2) **Autonomní neuropatie**
     - Projevuje se funkčními poruchami GIT a urogenitálního traktu
  3) **Diabetické radikulopatie**
     - Postihuje branchiální a lumbosakrální plexy
     - Způsobuje výrazné bolesti
  4) **Mononeuropatie**

Syndrom Guillain-Barré

- = akutní **autoimunitní demyelinizační polyradikuloneuritida** postihující zejména **motorické nervy**
- Charakterizován rychle se rozvíjející **svalovou slabostí** a **parestéziemi** s typickým ascendentním průběhem
- U závažných stavů – obrny dýchacích svalů -> **respirační selhání**
- Obvykle následuje nejčastěji virové onemocnění

Onemocnění nervosvalové ploténky

- Společný příznak – porucha přenosu vzruchu z nervového zakončení na sval
- Způsobuje **svalovou slabost** a nebo **křeče** (tetanie)
- *Příčiny* :
  - **Porucha uvolňování acetylcholinu** (autoprotilátky proti Ca^{2+} kanálům)
    - *Lambert-Eatonův syndrom* (většinou ve spojení s karcinomem plic)

    - **Mutace genů** pro proteiny nervosvalové ploténky = *kongenitální myasthenické syndromy*
    - **Neurotoxiny** *Clostridium tetani* a *Cl. botulinum*
- Nejčastější a nejvýznamnější poruchou je ***myasthenia gravis***

Myasthenia gravis

- **Autoimunitní** onemocnění způsobené **autoprotilátkami proti acetylcholinovému receptoru** na postsynaptické membráně neuromuskulární ploténky
- Rozvoj je spjat s patologickými stavy thymu
    - Velká část pacientů má reaktivní hyperplázii intrathymických B buněk (**folikulární hyperplázie thymu**) nebo **thymom**
- *Klinický průběh* :
    - Nejprve – **postižení okohybných svalů**
        - **Ptóza** (pokles horního víčka)
        - **Diplopie** (zdvojení vidění)
    - Později končetinové svaly a svaly dýchací
    - **Svalová slabost** s typicky **kolísavým průběhem** – akcentovaná po zátěži a zlepšuje se po odpočinku
    - Smrt nastává v důsledku **respiračního selhání** při postižení dýchacích svalů (tzv. *myastenická krize*)

Onemocnění kosterního svalu

- = **myopatie** (primární onemocnění kosterního svalu)

Obecné rysy :

- *Vzácná* onemocnění
- Společný klinický příznak – **svalová slabost**
    - Projevuje se kolébavou chůzí, bederní lordózou, potížemi při vstávání z dřepu (tzv. **Gowersovo znamení** – pomáhají si rukama, *myopatický šplh*), potáže při chůzi do schodů
    - Málokdy svalové bolesti (*myalgie*)

- **Neurogenní svalové atrofie**
    - Přítomnost denervovaných atrofických svalových vláken
    - Postupně dochází k seskupování typů svalových vláken a následně k tzv. *skupinové atrofii*
- **Myopatické změny**
    - Projeví se atrofií svalových vláken = **myodystrofické změny**
    - V atrofické svalové tkáni má tendenci bujet intersticiální tuková tkáň, která může svalovou tkáň téměř nahradit (tzv. „*end-stage muscle*“)

Diagnostika :

- Klinické vyšetření
- Laboratorní vyšetření
    - Hl. sérová **kreatinkináza** (CK)
    - Může se projevit zvýšením sérových jaterních **aminotransferáz (ALT, AST)** – svalové izoformy
- EMG
- Molekulárně genetické vyšetření
- Svalová biopsie

Klasifikace myopatií – klinicko-patologická :

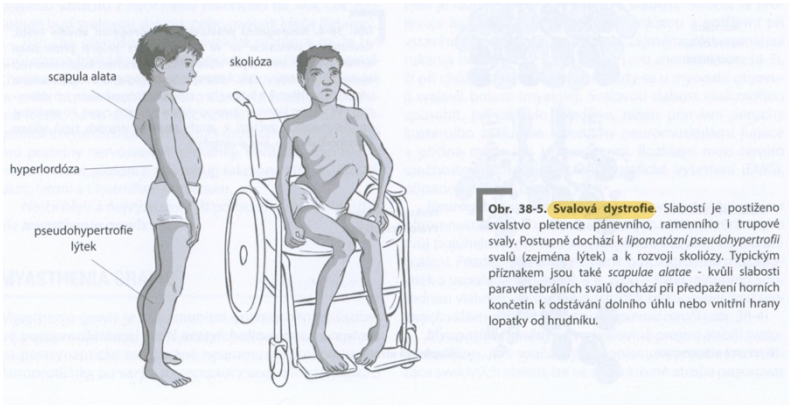
- *Svalové dystrofie*
- *Kongenitální myopatie*
- *Autoimunitní myopatie* (myozitidy)
- *Metabolické myopatie*
- *Kanalopatie a myotonické poruchy*

SVALOVÉ DYSTROFIE

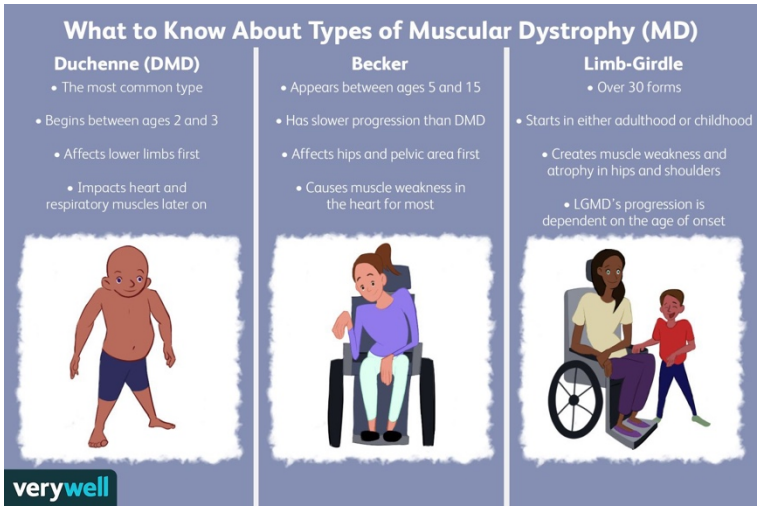
- = **myodystrofie**
- **Dědičné** choroby, u nichž je přítomna **mutace genu** pro některý ze *strukturálních proteinů svalového vlákna*, které stabilizují vlákno při kontrakci (*proteiny dystrofin-glykoproteinového komplexu*)
- Postupně dochází k **úbytku svalové tkáně** a její **náhradě vazivově tukovou tkání**
- Onemocnění většinou není manifestní po porodu, projeví se až v průběhu života

Klasifikace :

- Nejčastější X-vázaná myodystrofie – **dystrofinopatie** (*Duchenneova a Beckerova choroba*)
- Autozomálně přenosné myodystrofie = **pletencové svalové dystrofie** (**LGMD** = *limb girdle muscular dystrophy*)
    - AD – LGMD 1. typu, LGMD-D
    - AR (častější) – LGMD 2. typu, LGMD-R
- Dystrofie, charakterizované kontrakturami svalů a postižením myokardu, vznikají mutací genů pro proteiny jaderné membrány svalového vlákna = **Emery-Dreifussova myodystrofie**
- Geneticky podmíněné myopatie – tzv. **kongenitální svalové dystrofie**
    - Manifestují se svalovou slabostí už **v novorozeneckém nebo kojeneckém věku**
    - Často se kombinují s postižením mozku a oka



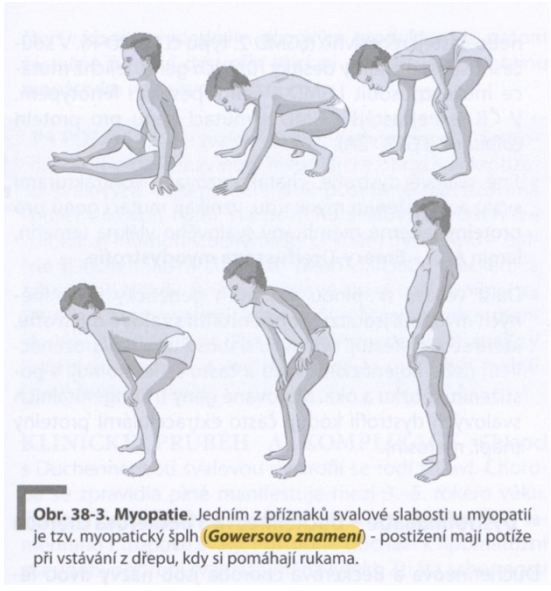
Obr. 38-5. Svalová dystrofie. Slabostí je postiženo svalstvo pletence pánevního, ramenního i trupové svaly. Postupně dochází k *lipomatózní pseudohypertrofii* svalů (zejména lýtek) a k rozvoji skoliózy. Typickým příznakem jsou také *scapulae alatae* - kvůli slabosti paravertebrálních svalů dochází při předpažení horních končetin k odstávání dolního úhlu nebo vnitřní hrany lopatky od hrudníku.



<u>Dystrofinopatie</u>

- = **Duchenneova** a **Beckerova choroba**
- *2 fenotypické varianty* jedné svalové dystrofie způsobené mutací genu pro **dystrofin** (*dystrofinopatie*)
- *X-vázaná* choroba, (až 30% vzniká ale de novo mutací)
    - Ženy jsou přenašečky (jsou asymptomatické)
- **Duchenneova svalová dystrofie**
    - *Nejčastější* typ svalové dystrofie v dětském věku
    - Mutace s posunem čtecího rámce
    - Produkce <u>nefunkčního</u> dystrofinu
- **Beckerova svalová dystrofie**
    - Mírnější mutace – zachovává čtecí rámec
    - Produkce <u>částečně funkčního</u> dystrofinu

- *Patologie* :
    - Myopatický obraz s **nekrotizací** svalových vláken, která jsou **nahrazována tukovou tkání**
    - Imunohistochemicky lze prokázat **chybění dystrofinu** (úplné – *Duchenneova choroba*, parciální – *Beckerova choroba*)


Obr. 38-3. Myopatie. Jedním z příznaků svalové slabosti u myopatií je tzv. myopatický šplh (***Gowersovo znamení***) - postižení mají potíže při vstávání z dřepu, kdy si pomáhají rukama.

- *Klinický průběh* :
  <u>Duchenneova svalová dystrofie (DMD)</u>
    - **Chlapci** se rodí zdraví
    - Choroba se prvně manifestuje kolem **3.-5. roku věku**
    - Je postiženo <u>svalstvo pletence pánevního, ramenního i trupové svaly</u>
    - Dochází k lipomatózní pseudohypertrofii svalů (zejm. lýtek)
    - Postupně dochází ke **ztrátě schopnosti samostatné chůze** (kolem 10. roku života)
    - Dochází ke vzniku **kontraktur**, rozvoji **skoliózy** a k opakovaným **respiračním infekcím**
    - Smrt nastává v důsledku **respiračního selhání** (obvykle kolem 20 let věku)
    - Dystrofin se vyskytuje také v kardiomyocytech a mozku
        - -> rozvoj **dilatační KMP** (často s arytmiemi)
        - -> výraznější postižení mozku je vzácné

- <u>Beckerova svalová dystrofie (BMD)</u>
    - První příznaky se objevují později – **kolem 10-15 let** věku
        - Celková **tělesná slabost** (nízká fyzická výkonnost)
        - Svalové křeče
    - V období dospívání se příznaky stupňují
        - Obtíže **při rychlé chůzi**, **chůzi do schodů**, běhu, při zvedání těžkých břemen
        - **Ztráta svalové hmoty** (oblast ramen, HK, DK)
        - Ochabnutí svěračů -> **inkontinence** moči, stolice
        - Ochabnutí mimických a žvýkacích svalů
        - **Neschopnost chůze** od 40.-50. roku věku
        - Respirační potíže, srdeční problémy – **ochabnutí hladké svaloviny**

KONGENITÁLNÍ MYOPATIE

- = **vrozené** myopatie
- Vznikají *mutací genů* pro proteiny kontraktilního aparátu svalového vlákna – pro **sarkomerické proteiny** (myozin, aktin, tropomyozin, troponin atd.)
    - Může být mutován gen pro *ryanidový receptor* SER -> riziko rozvoje *maligní hypertermie*
- Hlavní poruchou je **dysfunkčnost kontraktilního aparátu**
    - Porucha funkce je patrná už při narození (popř. *in utero*) ve formě **svalové hypotonie**
- Nemá tendenci k výraznější progresi !
- Řadíme sem :
    - **Central core disease**
    - **Tyčinková (nemalinová) myopatie**
    - **Centronukleární myopatie**

AUTOIMUNITNÍ MYOPATIE

- = **myozitidy**
- Rozvíjí se poměrně **rychle** – většinou **z plného zdraví**
- Heterogenní skupina onemocnění s rozdílnými mechanismy autoimunitního poškození :
    - **Polymyozitida** – buněčná autoimunita (CD8+ T lymfocyty)
    - **Dermatomyozitida** – vaskulitida/ kapilaritida
    - **Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM)** – autoprotilátky humorální reakce

Polymyozitida

- Rozvoj cytotoxického autoimunitního lymfocytárního zánětu proti svalovým vláknům
- Často součástí tzv. ***antisyntetázového syndromu*** (intersticiální plicní choroby, artritidy)

Dermatomyozitida

- *Dětská forma* = **juvenilní dermatomyozitida** – méně častá
- *Adultní forma* – mnohem častější, často je **paraneoplastická**
- U všech nemocných je nutné pátrat (i po malém, klinicky němém) **nádorovém onemocnění** (často nádory plic, prsu, ovarií, prostaty)
- Může být součástí různých *překryvných syndromů* společně s jinými autoimunitními chorobami (SLE, sklerodermie)
- Charakteristický je *kožní exantém* = tzv. **heliotropní raš** (kožní kapilaritida)
    - Zčervenání kůže, edém – v obličeji a dekoltu
- Přítomna **vaskulitida** – perivaskulární lymfocytární pláště z B lymfocytů a CD4+ buněk
- Dochází k **nekrotizaci** a degenerativním změnám **svalových vláken** – zejm. na periferii fasciklu svalových vláken

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

- = IMNM
- Charakteristická rozsáhlou **humorálně indukovanou nekrózou** svalových vláken, bez účasti buněčné složky (vyvolává ji řada různých autoprotilátek)
    - Nejdůležitější – **autoprotilátky proti HMGCR** (*hydroxy-methyl-glutaryl koenzym-A reduktáza*)
        - U malé části pacientů léčených pro hypercholesterolémii pomocí *statinů* (inhibitory HMGCR)

- Volně do skupiny myozitid můžeme řadit i **myozitidu s inkluzními tělísky (IBM)** – pomalu progredující myopatie

METABOLICKÉ MYOPATIE

- **Vrozená** onemocnění
- Svalová slabost nezvniká v důsledku poruchy struktury svalových vláken, ale kvůli **nedostatku energetického substrátu** pro kontraktilní aparát či v důsledku **poškození kontraktilního aparátu *defektní autofagií***
- Patří sem :
    - **Mitochondriální myopatie**
    - **Glykogenózy** – střádavá onemocnění (zejm. glykogenóza 11. typu = *Pompeho nemoc*, V. typu = *McArdleho choroba*)

- **Pompeho choroba** (*glykogenóza 11. typu*)
    - Jediná lyzozomální glykogenóza
    - Porucha autofagie s tvorbou vakuol vyplněných glykogenem

- **Získané** metabolické myopatie – **toxické myopatie** (látky endogenní – např. tyroxin, exogenní – alkohol, léky)

MYOTONICKÉ PORUCHY A KANALOPATIE

- Podkladem je funkční **porucha přenosu signálu** ve svalovém vlákně způsobená **poruchou iontových kanálů**
- Projevy – *myotonie, periodická paralýza*
    - **Myotonie** = porucha svalového tonu
        - Nedochází k dostatečné relaxaci svalů po volní kontrakci
        - Nejčastější je **myotonická dystrofie** (dědičné systémové onemocnění)
        - -> svalová slabost, ztuhlost, myalgie, šedý zákal, poruchy srdečního rytmu, endokrinologické poruchy
    - **Periodické paralýzy** = **tzv. kanalopatie** – poruchy struktury iontových kanálů SER
        - -> porucha přenosu vzruchu, svalová slabost

187. Osteoporóza

- Jedna z *nejčastějších* chorob kostí
- = definovaná **úbytkem kostní hmoty** a porušenou architektonikou kosti *(„řídnutí kostí")*
    - Vede k **vyšší tendenci ke zlomeninám** (fraktury předloktí, krčku femuru, kompresivní zlomeniny obratlů atd.) – zvýšení *kostní fragility*
- Incidence **se zvyšuje s věkem**
    - Po dosažení **70 let** – 50% žen, 40% mužů
    - **Ženy** jsou postiženy 2x častěji než muži
- V diagnostice se využívá ***denzitometrie*** – měří hustotu kostní hmoty pomocí rozdílné absorpce paprsků RTG záření

Rizikové faktory :

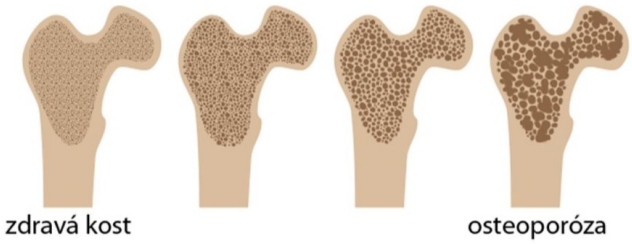
- **Nedostatečný příjem kalcia** potravou
    - Především adolescentní dívky – zvýšená sekrece parathormonu -> zvýšená aktivita osteoklastů
- **Nedostatek vitaminu D**
- Poruchy střevní resorpce
- **Věk** (vyšší věk)
- **Pohlaví** (ženské pohlaví)
- Rasa (bílá rasa)
- Pozitivní rodinná anamnéza (výskyt fraktur u starších členů rodiny)
- **Sedavý způsob života**, nedostatečný pohyb
    - Pro prevenci jsou doporučované silové cviky
- Kouření
- Chronický příjem alkoholu

Etiopatogeneze :

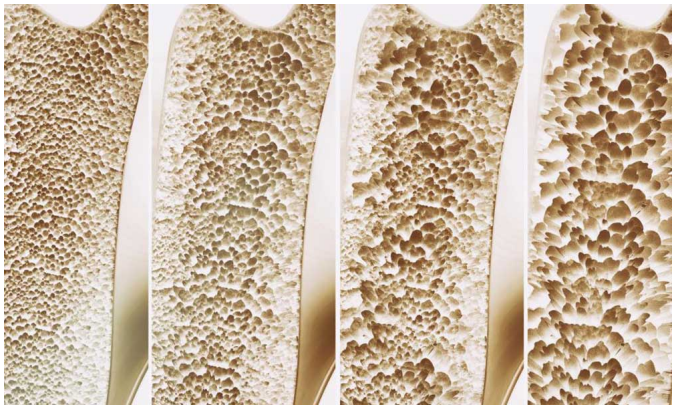
- Kost podléhá neustále (cca každých 10 let) **remodelaci**
    - -> zajišťuje optimální mechanické vlastnosti kosti, umožňuje opravovat mikrotraumata
    - Pokud by se kost neremodelovala, mikrotraumata by se šířila po kosti -> kost pak praská po zátěži = tzv. ***pochodová zlomenina, únavová zlomenina*** = **patologické faktury**
        - Např. sportovci, vojáci při dlouhodobých pochodech bez odpočinku a výživy
- Po dosažení maximálního objemu kostní hmoty (během adolescence a časné dospělosti), dochází v důsledku snížené aktivity osteoblastů k pozvolnému úbytku kostní tkáně (cca 0,5% za rok)
- 2 mechanismy vzniku – **nedostatečná činnost osteoblastů** nebo **zvýšená aktivita osteoklastů**
    - Převažují *osteoklasty* -> **osteoporóza**
    - Převažují *osteoblasty* -> **osteopetróza** (kosti jsou masivnější, ale jsou křehké)
- Rychlý **pokles hladiny estrogenů** – typicky v **menopauze** stimuluje cirkulující monocyty a buňky kostní dřeně k produkci *prozánětlivých cytokinů* (IL-1, IL-6, TNF atd.)
    - Tím jsou ve vyšší míře aktivovány osteoklasty -> zrychlený úbytek kostní hmoty (až 9% za rok)

Klasifikace :

1) Generalizovaná osteoporóza
    - Postihuje **celý skelet**
    - ***Primární***
        - A) **Osteoporóza 1. typu** (*postmenopauzální*) – u žen v souvislosti s **menopauzou** (55-65 let)
        - B) **Osteoporóza 2. typu** (*senilní*) – u obou pohlaví stejně často, ve věku **nad 70 let**
    - ***Sekundární*** – v souvislosti s jiným onemocněním či léky
        - Predispozice : **endokrinopatie** (*zvýšená sekrece PTH,* dysbalance *hormonů ŠŽ*, snížené hladiny estrogenu a testosteronu, DM 1. typu, nádory adenohypofýzy), jaterní cirhóza, nádorová onemocnění, anémie, alkoholismus, imobilizace, **léky**, **nádory** atd.



2) <u>Lokalizovaná osteoporóza</u>
   - Mívá **přechodný** charakter
   - Typicky se vyvíjí např. v kostech **dlouhodobě imobilizované** končetiny
   - Tzv. *Sudeckova atrofie* (*Sudeckův syndrom*)
     - Vzniká poruchou autonomní sympatické inervace s následnou porušenou mikrocirkulací
     - Většinou v souvislosti s poraněním či operací (zejm. končetin)
     - KO: *úporné bolesti, otok, změny barvy kůže, zvýšené pocení v postiženém místě*
   - Další příčina – **revmatoidní artritida** (zrychlená resorpce kostní tkáně v blízkosti kloubů s aktivní synovitidou)



Patologie :
- **Redukce** počtu i objemu trámců **spongiózní kosti**
- **Ztenčení kortexu**
- Mineralizace kosti zůstává normální !
- Ke změnám dochází hlavně *ve spongióze*, kortikální kost je dlouho nezměněná
- *Makroskopie* :
  - Patrná až při úbytku cca 40% objemu kostní tkáně

Klinický průběh a komplikace :
- **Asymptomatický** průběh
- První projev – **patologické fraktury** (*komplikace*)
  - -> následně bolest, snížení hybnosti
  - Kompresivní charakter u obratlů
- Postupná **deformace postavy**
  - Zvětšuje se zakřivení páteře, výška postavy se zmenšuje

* Další příčiny **patologických fraktur** :
- Osteoporóza – nejčastější
- Metabolické choroby
- Osteomalacie
- Nádorová onemocnění (osteosarkomy, chondrosarkomy, metastázy, mnohočetný myelom)
- Genetické vlivy
- Výživa (malnutrice)
- Infekce
- Endokrinní vliv (sekundární osteoporóza)
- Pagetova choroba

Osteoporóza
- Více tkáně se rozkládá, než se doplňuje
- Kostní vazivo je nahrazováno normálním, které se nemůže mineralizovat (hydroxyapatitem)

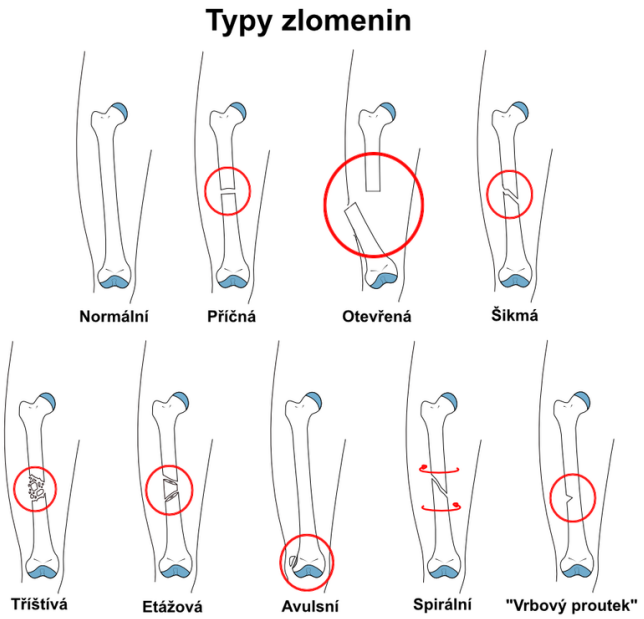
Osteomalácie
- Nedostatek kalcitriolu (aktivovaný vit D)
- Aktivují se tak osteoklasty

188. Zlomeniny kostí a osteonekróza

Zlomeniny kosti

- **Fraktura** = ztráta kontinuity kostní tkáně, která vzniká v důsledku působení mechanických sil přesahujících pevnost kosti

Klasifikace :
- Fraktury **úplné** = souvislost kosti je zcela porušená (vč. periostu)
  - Linie lomu může probíhat příčně, šikmo, podélně či spirálově
- Fraktury **neúplné** = souvislost kosti není porušená zcela, jsou charakterizované infrakcí a kompresí



- **Infrakce** = nalomení kosti
- **Komprese** = vpáčení, stlačení kosti

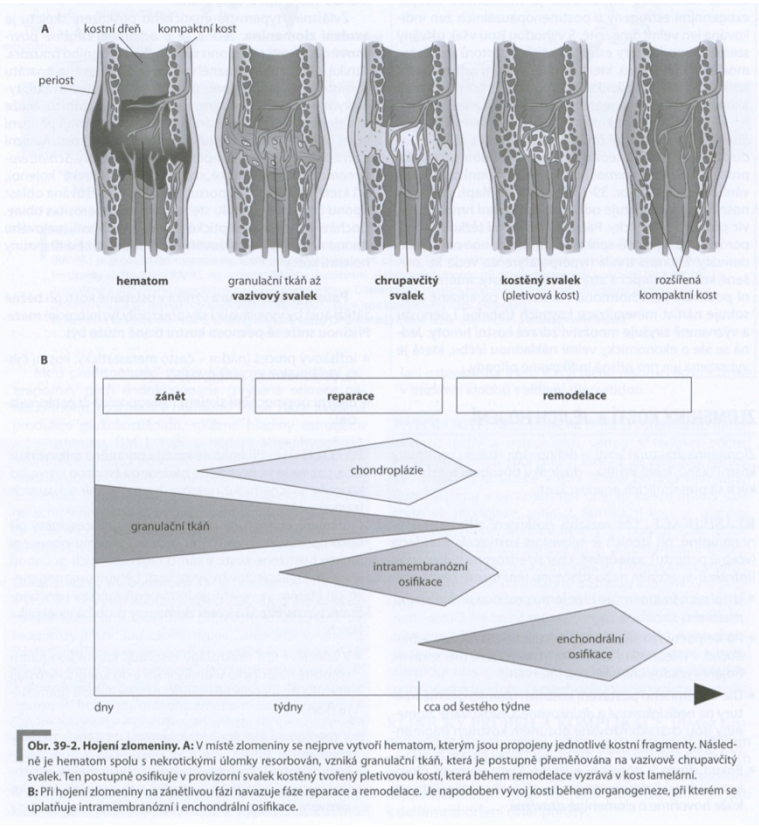
- Fraktura **otevřená** = s porušením kožního krytu kostním úlomkem
- Fraktura **uzavřená** = při zachování celistvosti kůže
- Podle počtu lomných linií :
  - Zlomeniny **jednoduché, vícečetné**, **tříštivé**
- Podle vzájemného postavení kostních úlomků :
  - Fraktury **nedislokované** a **dislokované**
    - *Dislokované* zlomeniny – charakterizované posunem kostních fragmentů v úhlu, stranou nebo otočením kolem podélné osy

Etiopatogeneze :

- Většina zlomenin vzniká v souvislosti s **traumatem** v důsledku jednorázového nadměrného mechanického přetížení
- Při chronickém neúměrném zatěžování dolních končetin (zejm. u vojáků po dlouhých pochodech, u sportovců) dochází ke vzniku **únavové zlomeniny** (*„stress fracture“*)
  - V kostech chodidla, bérce či femuru se tvoří mikrofraktury, které postiženou kost oslabují
- **Avulzní zlomenina**
  - = odlomení drobné povrchové části kosti při úponu svalu nebo kloubního pouzdra
  - Vzniká v důsledku **výrazného přetížení svalového aparátu** (v místě svalového úponu při prudké kontrakci svalu) – typicky u **vrcholových sportovců** a mladších jedinců
  - Postiženy bývají <u>pánevní kosti, oblast kyčelního kloubu či metatarzální kosti</u>
  - Může být komplikací tzv. *Osgoodovy-Schlatterovy nemoci* („skokanské/ běžecké“ koleno“)
    - U výrazně sportujících dětí
    - Je přetěžována oblast úponu *m. quadriceps femoris* na *tuberositas tibiae*
    - Dochází ke vzniku aseptické nekrózy
    - Při dalším zatěžování hrozí odtržení celé drsnatiny tibie

Patologická fraktura

- Vzniká v oslabené kosti <u>při běžné zátěži</u> aniž by vyvolávající síly překročily fyziologické meze
- *Příčiny* :
  - **Ložiskový proces**
    - **Nádor** – osteosarkom, chondrosarkom, kostní metastázy, mnohočetný myelom
    - Kostní cysta
    - Osteonekróza
    - **Zánět = osteomyelitida** (hnisavá)
  - **Difúzní onemocnění skeletu** (osteoporóza – nejčastější příčina, osteomalacie, genetické vlivy)
    - *Osteoporóza* = více tkáně se rozkládá než se doplňuje
    - *Osteomalacie* = nedostatek kalcitriolu
  - **Malnutrice**
  - **Endokrinní vlivy** (sekundární osteoporóza)
  - **Léky** (kortikoidy – blokace imunitního systému, osteoporóza, bisfosfonáty – blokují tvorbu kostního svalku)
  - **Poruchy metabolismu** (osteoporóza …)



Obr. 39-2. Hojení zlomeniny. A: V místě zlomeniny se nejprve vytvoří hematom, kterým jsou propojeny jednotlivé kostní fragmenty. Následně je hematom spolu s nekrotickými úlomky resorbován, vzniká granulační tkáň, která je postupně přeměňována na vazivové chrupavčitý svalek. Ten postupně osifikuje v provizorní svalek kostěný tvořený pletivovou kostí, která během remodelace vyzrává v kost lamelární. **B:** Při hojení zlomeniny na zánětlivou fázi navazuje fáze reparace a remodelace. Je napodoben vývoj kosti během organogeneze, při kterém se uplatňuje intramembranózní i enchondrální osifikace.

Patologie :

- Poranění mikrocirkulace -> **krvácení** s následnou tvorbou krevního **koagula** a **ischemické nekróze** kostní dřeně
- **Hojení zlomeniny** :
  - Při nekomplikovaném průběhu vede k *úplnému obnovení* funkce postižené kosti
  - Hojení trvá **dlouhodobě** (cca min 6 týdnů)
  - Probíhá v několika fázích :

    1) **Zánětlivá fáze**
    - Makrofágy resorbují krevní koagulum a drobné nekrotické úlomky kosti
    - Do koagula vrůstají fibroblasty a endotelie tvořící **nespecifickou granulační tkáň** (vyzrává do vaziva)

2) **Reparativní fáze**
   - Aktivace nezralých mezenchymálních buněk, které se diferencují v chondroblasty schopné produkovat chrupavčitou matrix
   - Granulační tkáň je postupně nahrazovaná pevným vazivem
   - Vzniká **vazivově-chrupavčitý svalek**, který osifikuje a mění se na **provizorní kostěný svalek** (= osteoid + nezralá pletivová kost)

3) **Fáze remodelace**
   - Přestavba provizorního kostěného svalku – pletivová kost je postupně resorbovaná osteoklasty a nahrazena kostí lamelární = **definitivní kostěný svalek**
   - Vytvoření plnohodnotné spongiózní a kortikální kosti

- Pro nekomplikované hojení je nezbytná **rigidní fixace** kostních úlomků, jinak hrozí opakující se drobná mikrotraumata novotvořených nezralých cév granulační tkáně, opětovné krvácení a prodloužená reparativní fáze (zejm. chondroplázie)
  - Pokud není fraktura dobře stabilizovaná -> vytvoření **pakloubu** (tzv. *pseudoartróza*) – nezralá chrupavčitá tkáň neosifikuje, ale zahušťuje se a vyzrává do podoby artikulární hyalinní chrupavky
- U otevřených zlomenin je nutno předejít **infekci**
- Fraktury dlouhých kostí a pánevního kruhu mohou být komplikovány **tukovou embolií**

Komplikace :
- Vznik **pakloubu**
- **Infekce, sepse**
- Tuková **embolie**, embolie kostní dřeně
- **Poruchy hojení** zlomenin (prodloužené hojení, pakloub, malunion)
  - *Malunion* = zhojení v nesprávném postavení
  - *Pakloub* – nedochází ke kostěnému srůstu
- **Atrofie** (dlouhodobá imobilizace)

Osteonekróza

- = *aseptická/ avaskulární* **kostní nekróza**
- Je způsobená odumřením kostní tkáně a kostní dřeně v důsledku **lokální ischémie**
- Bývá lokalizována **v metafýze dlouhých kostí** nebo v povrchové části **epifýzy** (nejčastěji hlavice **femuru**)

Etiopatogeneze :
- Nejčastěji v důsledku lokální ischémie **traumatického původu** (v místě zlomenin či chirurgických zákroků)
- **Netraumatické příčiny** :
  - Dlouhodobá léčba kortikosteroidy
  - Radioterapie
  - *Komprese cév* při osteomyelitidě
  - *Okluze cév* (trombus, trombembolus, tuková embolie, bublinky dusíku – kesonová nemoc, polycytémie, srpkovitá anémie)

- **Idiopatické aseptické kostní nekrózy**
  - Postihují specifickou oblast skeletu
  - **Perthesova choroba**
    - Nekróza proximální epifýzy femuru
    - Typicky u dětí (častěji chlapců) ve věku 4-12 let
    - Mohou být symetricky postiženy obě stehenní kosti
    - KO: *bolest* kyčle zprvu vázaná na *výraznější pohybovou aktivitu*, přechází do *bolesti klidové*, pohyb kyčelního kloubu je *omezen*
    - Při dalším zatěžován vzniká subchondrální fraktura a hrozí subluxace kyčelního kloubu

  - **Osteochondritis dissecans**
    - Způsobena odtržením drobného úlomku nekrotické kosti i s částí kloubní chrupavky z povrchu laterálního kondylu femuru
    - Úlomek se poté v kloubní dutině volně pohybuje – tzv. kloubní myška

  - **Köhlerova nemoc**
    - Aseptická nekróza navikulární kosti
    - Postihuje batolata a děti < 10 let
    - Pacienti při chůzi přetěžují zdravou končetinu, přenáší váhu na laterální stranu postiženého chodidla

Patologie :
- Ischemické změny se nejdříve projeví v kostní dřeni
- *Hojení* :

    - Je zdlouhavé
    - Proliferace granulační tkáně, která prorůstá mezi nekrotické kostní trámce a umožňuje revaskularizaci a postupnou fibrotizaci
    - Odumřelé kostní trabekuly jsou částečně resorbovány osteoklasty
    - Na povrchu zbývajících nekrotických kostních trámců se tvoří vrstva pletivové kosti, která postupně vyzrává v kost lamelární

Klinický průběh :

- Všechny kostní infarkty znamenají oslabení stability a pevnosti kosti – na jejich podkladě dochází k **patologickým zlomeninám**
- Aseptická nekróza (zejm. v oblasti diafýzy a metafýzy) může dlouho být **asymptomatická**
- Postižení epifýz a subchondrálních oblastí bývá spojeno se značnou **bolestivostí**, **obtížnějším hojením** a vysokým rizikem *pozdějších komplikací*
    - Během resorpce nekrotické kosti může u subchondrálních infarktů dojít k prolomení kloubní chrupavky
        - Může vést dlouhodobě k sekundární **osteoartróze** a ke vzniku **deformit** postižené kosti i sousedního kloubu
- V terénu starých osteonekróz mohou vzácně vzniknou maligní nádory, např. *nediferencované sarkomy*

189. Metabolické osteopatie

- Mohou vznikat v důsledku porušené homeostázy minerálů (kalcia a fosfátů) a při hypovitaminóze C
    - **Hypokalcémie, hypofosfatémie** – snížená mineralizace kosti
    - **Hypovitaminóza C** – porušená syntéza kolagenu (nižší produkce osteoidu a chrupavky)

Rachitida (křivice) a osteomalacie

- Choroby projevující se **demineralizací kostní tkáně** s obdobnou etiopatogenezí, které se od sebe liší věkovou distribucí
    - **Rachitida** – u dětí v období růstu
        - Vzniká v důsledku porušené mineralizace kostní tkáně
    - **Osteomalacie** – postihuje výrazně dospělé
        - Souvisí s demineralizací původně normálně utvořených kostí a nedostatečným ukládáním minerálních látek

Etiopatogeneze :

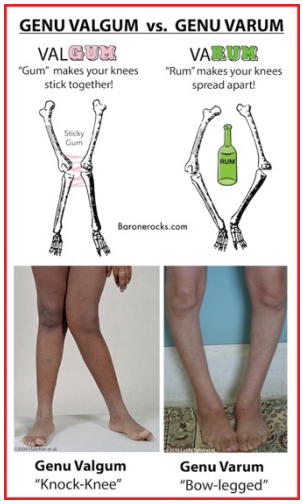
- **Hypokalcémie** -> snížená mineralizace kostní tkáně
    - Typicky souvisí s **nedostatkem vitamínu D**
    - V rozvinutých zemích je těžká hypovitaminóza D dnes vzácná (zde se vyskytují tzv. *vitamín D-rezistentní osteopatie* – mohou být způsobené hypofosfatémií)
- **Vitamín D-dependentní** rachitida/ osteomalacie
    - Příčina – **nedostatek vitamínu D**
    - Může být způsoben nedostatečným příjmem v potravě, nízkou úrovní slunečního svitu nebo porušeným vstřebáváním vit D a tuků v GIT
- **Vitamín D-rezistentní** rachitida/ osteomalacie
    - = tzv. *hypofosfatemické osteomalacie*
    - Dochází ke **ztrátám fosfátů** i **kalcia** močí
    - Při vrozené mutaci -> snížená mineralizace kosti + výrazná fosfaturie způsobená omezenou reabsorpcí fosfátů v proximálních tubulech ledvin
    - Nebo zvýšenou sekrecí *fosfaturického faktoru* některými **nádory** (*onkogenní osteomalacie*)
- Porušenou mineralizaci kostní tkáně také způsobuje zvýšená koncentrace hliníku (Al), hořčíku (Mg), fluoru (F) nebo některá léčiva (např. cisplatina)

Patologie :

- Kosti jsou **měkké** a **ohebné**
- Zvýšené množství **nemineralizovaného osteoidu**
    - U zdravých jedinců množství nemineralizovaného osteoidu nepřekračuje 2% celkového objemu kostní hmoty (u pacientů s osteomalacií je mnohonásobně zvýšena)
- *Rachitida*
    - Výrazně je porušena růstová ploténka – *dezorganizovaná enchondrální osifikace*

Klinický průběh :

- Rachitida se projevuje mnohočetnými **deformitami**
    - Nejvíce postihují kosti s akcelerovaným růstem
- U kojenců dochází k **opožděnému uzavírání švů** a **fontanel**
    - Vzniká *caput quadratum* (tzv. hranatá hlava)
    - Deformity lebečních kostí – nejvýraznější **frontální a parietální kosti**
- **Hrudní koš** má **nálevkovitý** nebo **ptačí** tvar



- Obraz tzv. *rachitického růžence* (uzlovité zduření přechodu chrupavčité a kostěné části žeber)
- Zápěstí, kotníky a kolena jsou rozšířeny
  - Dlouhé kosti jsou deformovány
  - ***Genua et coxa vara/ valga*** (klouby jsou vybočené – tj. do písmene O/ nebo vbočené – tj. do písmene X)
- Páteř – **hrudní kyfoskolióza**, **lumbální lordóza**
- Těžké formy – deformity skeletu typu vpáčeného hrudníku, kyfoskoliózy a předozadního oploštění pánve

Komplikace :

- Hrozí vznik **infrakcí**
- **Patologické zlomeniny**
- Komplikované hojení zlomenin

<u>Möller-Barlowova choroba</u>

- = **infantilní skorbut**
- Vzniká při **hypovitaminóze C** (*kurděje*) **v období růstu**
- Nedostatek vitamínu C vede k defektní syntéze prokolagenu (snížení hydroxylace prolinu a lysinu)
  - Fibroblasty a osteoblasty produkují méně kolagenu, který je důležitou součástí osteoidu a chrupavky
  - <u>Mineralizace zůstává normální</u>
- **Fraktury** subepifyzárních oblastí mohou vést k dislokaci epifýz doprovázené lokálním **krvácením**
  - Organizace subperiostálního hematomu – pod obrazem reaktivní osteoplázie (*periostitis ossificans*), při které je kontura kortikální kosti výrazně rozšířená
- Hypovitaminóza C také způsobuje :
  - Krvácení do sliznic a spojivek
  - Nechutenství
  - Častější infekce
  - Prodloužené hojení

<u>Fibrózní osteodystrofie</u>

- = *von Recklinghausenova nemoc*
- Souvisí s **primární hyperparatyreózou**
  - Vysoké koncentrace **parathormonu (PTH)** – nejčastěji produkované *adenomem příštítného tělíska*
  - -> způsobuje stimulaci osteoklastů (**osteolýza**)
  - -> rozvíjí se výrazná **hyperkalcémie** většinou spojená s **hypofosfatémií**
- Kosti ztrácejí svou pevnost a vznikají **deformity**
- Pokročilé případy – mnohočetná nádorovitá *osteolytická ložiska* = tzv. **hnědé tumory**
  - Nejčastěji postihují diafýzu dlouhých kostí, čelisti a lebku
- Probíhá v několika fázích :
  - 1) Nejprve je **vystupňovaná osteoklastická resorpce**
    - Zvýšené odbourávání kosti je zpočátku doprovázeno zmnožením osteoblastů
    - Osteoplázie však nedokáže úbytek kostní tkáně nahradit
  - 2) *Fibrózní fáze*
    - Rozšiřují se intertrabekulární prostory, které jsou postupně vyplňovány novotvořenou **vazivovou tkání**
    - Nezralá pletivová kost není kvalitně mineralizovaná
    - Postižená **kost ztrácí pevnost**
  - 3) *Cystická fáze*
    - Organizace vzniklých hematomů -> tvoří se tak **pseudocysty**, které ještě více oslabují kost
    - Hrozí rozsáhlejší fraktury
    - Prostor mezi cystickými dutinami je vyplněn buněčným fibrovaskulárním stromatem
    - Dochází k drobným hemoragiím a k ukládání hemosiderinu – vzniká *pseudotumor* – tzv. **hnědý nádor**
  - V pokročilých případech je patrná **prořídlá struktura spongiózy**, **kortikální kost** je **ztečená**
  - Kosti jsou lehké a nezvykle pružné

Klinický průběh :

- Těžká hyperkalcémie se projevuje :
  - **Bolest kostí**
  - **Svalová slabost**
  - **Změny stavu vědomí** (zmatenost, letargie, stupor, kóma)
  - **Hyporeflexie**
  - **Nauzea, zvracení**
- Ledviny jsou postiženy **nefrolitiázou** a **polyurií** -> pacienti trpí dehydratací, metastatickými kalcifikacemi a bradykardií

- V oslabených kostech hrozí **patologické zlomeniny**

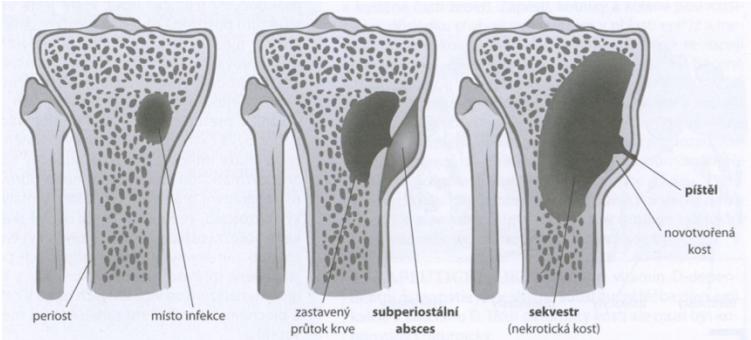
<u>Renální osteodystrofie</u>

- Vzniká při **sekundární hyperparatyreóze**, která je důsledkem ***chronického renálního selhání***
- Poškození renálních funkcí výrazně negativně ovlivňuje metabolismus kalcia, vitamínu D a fosfátů
    - **Retence fosfátů**
    - Ztráta schopnosti koncentrovat ionizovaný vápník
    - Porušena hydroxylace 25-hydroxy-vitamínu D -> dochází ke **snížené resorpci kalcia** ve střevě
        - -> vzniká **hypokalcémie**
        - Za normálních okolností 25-hydroxy-vitamín D blokuje funkci příštítných tělísek -> při jeho nedostatku se rozvíjí *sekundární hyperparatyreóza*

110. Osteomyelitida, TBC kostí, Pagetova choroba

Osteomyelitida

- = **zánět kosti** a kostní dřeně, nejčastěji *infekčního* původu
- Zánětlivé změny mohou být přítomny **v okolí kostních nádorů** ! (dif.dg. je nutné myslet na dg. Ewingova sarkomu !)
- Na zobrazovacích metodách imituje nádorový proces
- *Predispozice* :
    - Děti
    - Traumata
    - Imunodeficience
    - Metabolické choroby (např. *diabetes mellitus*)



Obr. 39-4. Osteomyelitida. V místě se zpomaleným průtokem krve dochází k uchycení bakterií a hnisavé exsudaci. V důsledku narůstající lokální ischémie kostní trámce nekrotizují a purulentní zánět se šíří do dřeňové dutiny i pod periost. Vzniká subperiostální absces, následně se může vytvořit píštěl, kterou jsou na kožní povrch drénovány nekrotické kostní úlomky (sekvestry).

<u>Hnisavá osteomyelitida</u>

- Je vyvolána **pyogenními bakteriemi** (stafylokoky, streptokoky, hemofily)
- Formy šíření :
- 1) **Hematogenní cestou**
    - Hlavně **u dětí** při *bakteriémii, pyémii, sepsi*
    - Postiženy bývají **metafýzy dlouhých kostí** (zpomalený průtok krve v metafyzárních kapilárních kličkách)
    - U dospělých je hematogenní infekce méně častá (většinou souvisí s imunosupresí či metabolickou chorobou)
        - Typicky se vyskytuje **v obratlích** (pomalý průtok krve)
        - Často se vyskytuje také **v krátkých kostech dolních končetin**

- 2) **Přímým přestupem**
    - Převážně **u dospělých**
    - *Příčiny* :
        - **Diabetes mellitus** – komplikace diabetické nohy (zánět přestupující z podkoží na kost)
        - **Traumata** (komplikované a otevřené fraktury)
        - **Operace**
        - **Zuby** (extrakce, záněty, zubní kaz), progredující sinusitidy – postihuje obličejové kosti

<u>Fáze hnisavé osteomyelitidy :</u>

- ***Akutní fáze*** (iniciální)
    - Hromadění hnisavého exsudátu
    - -> má za následek **kompresi cévních struktur** a rozvoj **ischemické nekrózy** kosti (poškození cirkulace kosti)
        - Kost nemá výživu -> ischémie, nekróza
    - Zánět se šíří a proniká pod periost = **subperiostální absces**
    - Nahromaděný hnisavý exsudát „roztaví“ periost (destrukce kortikální kosti), což vede k provalení hnisu na kůži = **píštěl**

- ***Subakutní*** a ***chronická fáze***
    - Zánět se ohraničuje nespecifickou granulační tkání -> **pyogenní membránou**

        - Ohraničení nekrotické kosti
    - Granulační tkáň rozrušuje kostní trámce -> dochází k uvolnění nekrotického ložiska ve formě sekvestrů
    - **Sekvester** = nekrotická kost, která se uvolnila od zbytku kosti !
        - Mohou se vylučovat píštělí spolu s hnisem na kožní povrch nebo jsou pevně obklopeny reaktivní osteoplázií
        - Dochází tak k zapouzdření nekrotického fragmentu = tzv. *zarakvení sekvestru* (*involucrum*)
    - V případě pomalu probíhající osteomyelitidy je zánět ohraničen novotvořenou kostní tkání = tzv. **Brodieho absces**
        - = sekvestr se ohraničí novotvořenou kostí
    - V důsledku nedostatečné léčby přechází osteomyelitida do tzv. *chronické hnisavé osteomyelitidy*
        - Probíhá pomaleji x akutní, úbývá množství hnisavého exsudátu

Klinický průběh :

- **Lokální projevy** – *bolest, zarudnutí, edém*, zápach, hnisavý exsudát
- **Systémové projevy** – *zvýšená teplota*, únava, CRP, leukocytóza

Komplikace :

- **Sepse**
- **Patologické fraktury** (kazuistika – *muž po extrakci zubu kvůli zánětu + jezení tvrdých oříšků -> fraktura čelisti*)
- **Přestup zánětu** na sousední kloub (akutní hnisavá artritida)
- U dětí – **poškození růstové chrupavky** -> zpomalený růst, deformity
- **AA amyloidóza** (chronické případy)
- Primární **dlaždicobuněčný karcinom v kosti**
    - Dlouhodobá zánětlivá iritace kosti i kůže v okolí píštěle vystlané dlaždicobuněčným epitelem
- **Brodieho absces, píštěle**

Tuberkulóza kosti

- U cca 1% pacientů s primární TBC se rozvinou muskuloskeletální komplikace v důsledku hematogenní propagace
- *Ve vyspělých zemích* se s tuberkulózou kostí setkáváme **prakticky pouze u pacientů s imunosupresí**, intravenózních narkomanů a u pacientů s AIDS (reaktivace metastatického ložiska při hematogenní diseminaci primární TBC)
- Běžně se vyskytuje **v rozvojových zemích**
- Typicky postihuje pacienty **mladší 30 let**, nejčastěji **děti** !
- *Lokalizace* : ve více než ½ případů postihuje **obratlová těla**
    - Zejm. thorakolumbální oblast
    - Méně často dlouhé nebo krátké kosti končetin

Patologie :

1) **Proliferativní forma**
    - Charakterizovaná tvorbou **tuberkulózních uzlíků** – tj. *granulomů* z epiteloidních buněk a obrovských mnohojaderných buněk Langhansova typu s tendencí ke **kaseifikační nekróze**
    - Působí destruktivně – **osteolýza**
    - Za příznivých okolností vede k zhojení (tj. sklerotizaci ložiska)
        - Zhojená TBC osteomyelitida může být zdrojem latentní infekce

2) **Exsudativní forma**
    - Je charakterizovaná **kolikvací** kaseifikačně nekrotických hmot
    - Rozvoj tzv. **studených abscesů**
        - Jejich vznik není provázen septickými teplotami („*studený*“)
    - Kolikvovaný TBC exsudát se může šířit pod periost a **píštělí** se může vyprázdnit až na kožní povrch
    - Postižení obratlových těl -> riziko propagace podél páteře (kolem podélných ligament) -> zasažení svalstva

Klinický průběh :

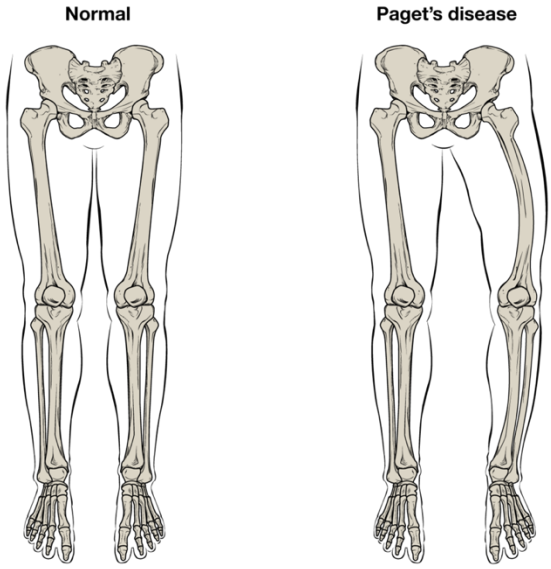
- Nejčastější forma – **spinální osteomyelitida** (*malum Potti*)
    - Zprvu je postižena meziobratlová ploténka
    - Dochází k destrukci disku a šíření procesu do okolních obratlových těl
    - Makroskopicky zprvu nevýznamná deformita
    - Zborcení disku způsobuje utlačení příslušného nervového kořene
        - Provázeno **neurologickými příznaky** (bolest, parestézie)
    - Další progresí dochází ke kolapsu sousedních obratlových těl a vzniká nápadná **deformita** = **úhlová kyfóza** (tzv. *gibbus*)
        - Nejčastěji **distální úsek hrudní páteře**
    - Výrazné vychýlení obratlových těl dorzálním směrem způsobuje **kompresi míchy** s následným neurologickým deficitem (až paraplegie)
    - Může dojít k **přímému šíření zánětu** na měkké tkáně podél páteře i na míšní obaly -> další progrese míšním kanálem
        - Někdy se může šířit podél *m. psoas* až do pánve (tzv. **sběhlý absces**)

- *Hojení :*

- Postižené obratlové segmenty srůstají -> trvalá **deformita**
  - V hrudní oblasti -> rozvoj **kardiorespiračního selhání**
- Hrozí vznik **patologické zlomeniny**, kožní **píštěle** a zejména **šíření na okolní kloub** s postupným rozvojem ankylózy

Pagetova choroba

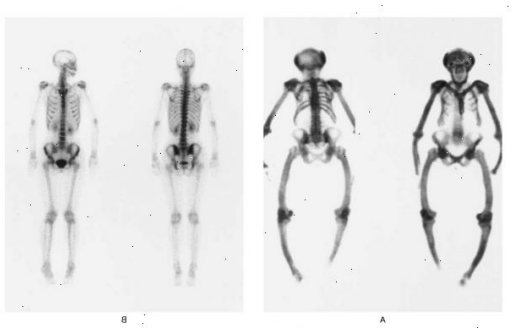
- = *osteitis deformans*
- Chronicky probíhající onemocnění charakterizované **ložiskově zrychlenou remodelací kostí** (akcelerovanou osteoklastickou resorpcí a současně zvýšenou osteoplázií)
- Postihuje **dospělé** (většinou **po 45. roce** věku)
- Pozvolný a vleklý průběh
- *Etiopatogeneze* :
  - **Nejasná etiologie**
  - Heterogenní vlivy dědičné a enviromentální
  - Vyskytuje se spíše **sporadicky**, vzácně familiárně



- **Monoostotická** forma = postihuje pouze jednu kost
- **Polyostotická** forma = postihuje více kostí současně
- *Lokalizace* :
  - Typicky v **axiálním skeletu** (*páteř, pánev, lebka*)
  - Méně často **dlouhé kosti** (začíná v epifýzách a šíří se do diafýzy)

Stádia onemocnění :

- Makroskopie se v průběhu onemocnění mění
- 1) **Iniciální lytická fáze**
  - *Ztenčení* kortexu
  - Je charakterizovaná destrukcí trámců kostní dřeně i kortexu vystupňovanou aktivitou osteoklastů (nápadné vysokým počtem jader)
- 2) **Osteoblastická fáze**
  - *Narůstá objem* postižené kosti, která se mnohdy **deformuje**
  - Aktivují se osteoblasty a převažuje novotvorba kosti nad její resorpcí
  - Vznikají abnormální objemné kostní trámce – tzv. ***mozaiková kost***
  - Vzniká kost, která je sice objemnější, ale křehčí !
- 3) **Klidová (inaktivní) fáze**
  - Aktivita osteoklastů i osteoblastů se utlumuje, což je provázeno sklerotizací kosti
  - Snižuje se denzita cév



Klinický průběh :

- 2/3 pacientů – **asymptomatický** průběh (náhodná diagnóza)
- **Bolest**
- Pomalu progredující **deformita** postižené oblasti (podmíněno postupným zvětšováním příslušné kosti)
  - **Lukovité ohnutí** femuru a tibie, nárůst objemu kalvy

Komplikace :

- **Komprese nervů** (při postižení obratlů a lebky), případně mozku, cév
- **Fraktury**
- V sousedním kloubu se často vyvíjí **artritida**
- **Pagetův sarkom**
  - High grade sarkom
  - *Osteosarkom* - nejčastěji, fibrosarkom, chondrosarkom, nediferencovaný sarkom
  - Velmi špatná prognóza

111. Pseudotumory, cysty a nádory kostí

Pseudotumory a cysty kosti

- Většinou vznikají v důsledku *ložiskových reparativních* a *degenerativních změn* kosti
- Klinicky probíhají buď **asymptomaticky** nebo **bolestí** či **patologickou zlomeninou**

Fibrózní dysplázie
- *Benigní* onemocnění charakterizované **ložiskovou poruchou osifikace**
- Fibroblastické stroma s nepravidelnými trámečky nezralé pletivové kosti
- *Monoostotická* forma – postihuje jednu kost
- *Polyostotická* forma – postihuje více kostí najednou
- Typicky postihuje jedince **mladší 20 let**
- Může být lokalizovaná v kterékoliv kosti – nejčastěji ve **femuru** a v **kraniofaciálním skeletu**
- *Etiopatogeneze* :
    - Ve většině případů – mutace genu pro G-protein
        - Ovlivňuje diferenciaci příslušné tkáně
- *Klinický průběh* :
    - **Monoostotická** forma
        - **Asymptomatický** průběh
        - **Deformity** postižené oblasti
        - Hrozí vznik **patologické fraktury**
        - Progreduje v období růstu skeletu, po pubertě dochází ke stabilizaci onemocnění
    - **Polyostotická** forma
        - Součástí **genetických syndromů** (*McCuneův-Albrightův syndrom, Mazabraudův syndrom*)
- *Komplikace* :
    - **Maligní transformace** – velmi vzácně
    - -> high grade sarkom, častěji polyostotická forma, velmi špatná prognóza

Metafyzární kostní defekt
- = **neosifikující fibrom**
- Postihuje mladé jedince s neuzavřenou růstovou ploténkou
- Typicky v **metafýze dlouhých kostí**
- Nenádorový proces

Subunguální (Dupuytrenova) **exostóza**
- Reaktivní léze histologicky podobná *osteochondromu*
- Typicky vyrůstá **pod nehtem distálního článku prstu**, nejčastěji **palce**
- Postihuje zejména **adolescenty** a **mladé dospělé**

Aneuryzmatická kožní cysta
- = **AKC**
- Rychle rostoucí, *expanzivní*, výrazně *destruktivní*, multilokulární **pseudocysta** vyplněná krví
- Může postihovat **kteroukoliv kost**
- Většinou u pacientů **mladších 20 let**
- Vzniká buď v důsledku intraoseálního krvácení nebo se jedná o pravý nádor (chromozomální translokace)
- Druhotně vzniklá cystoidní přeměna – **sekundární AKC** u některých kostních nádorů
    - *Prekurzorové léze* – obrovskobuněčný kostní nádor, chondroblastom, fibrózní dysplázie, metafyzární kostní defekt, high grade osteosarkom

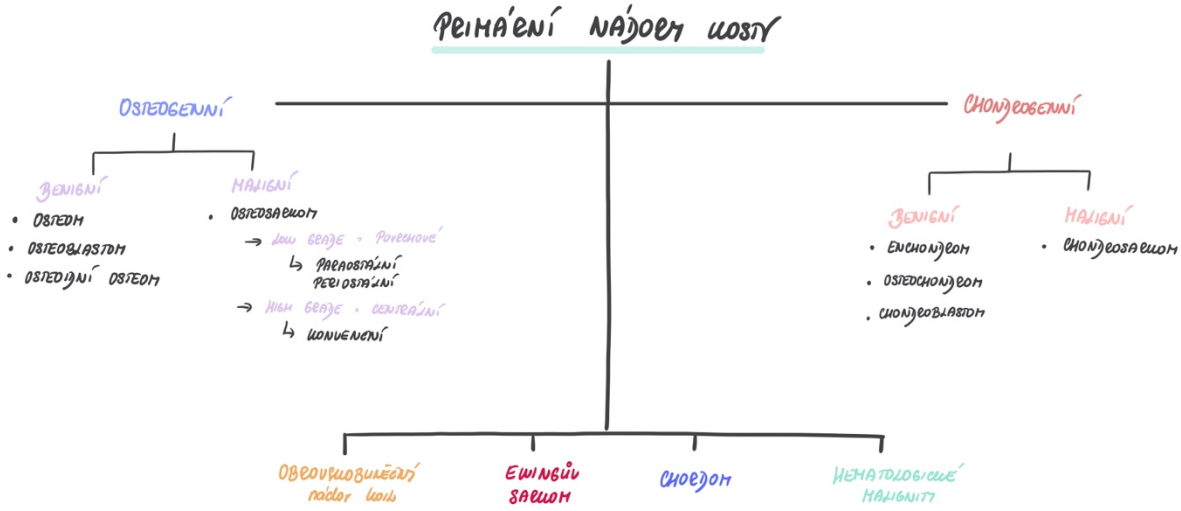
Solitární kostní cysta
- Charakter jednokomorové dutiny vyrůstající v kostní dřeni metafýzy dlouhých kostí u mladých jedinců
- Je vyplněna serózní tekutinou

Ganglionová kostní cysta
- *Juxtaartikulární* cysta
- V sousedství velkých kloubů, v subchondrální oblasti, v místech s degenerativně poškozenou artikulární chrupavkou
- Defektem v kloubní chrupavce vniká synoviální tekutina do fokálně nekrotické kostní tkáně a vzniká *pseudocysta*
- **Ganglion** = získaná porucha mezibuněčné hmoty a vaziva
    - Ložiskové zmnožení GAG (hl. kyselina hyaluronová) v měkkých tkáních
    - = rosolovité zduření, při delším trvání se opouzdří (*cystické ganglion*)
    - Etiologie je nejasná (pravděpodobně opakované traumatizace a přetěžování)

- Lokalita – kolem kloubů a šlach (ruce, nohy)

Ostatní tumoriformní léze :

- Reaktivní periostitidy
- Hnědý tumor při hyperparatyreóze
- Dnavé tofy



Nádory kosti

- *Nejčastějšími* nádory kostí jsou **sekundární nádory** (metastázy)!
  - **Osteolytické** – světlobuněčný karcinom ledviny
  - **Osteoplastické** – adenokarcinom prostaty
- **Primární nádory** kostí jsou zejména **benigní**
  - Relativně *časté* tumory
  - Bývají klinicky němé (**asymptomatické**)
  - ***Sarkomy*** (maligní nádory) kostí jsou *vzácné* !
  - Většina z primárních maligních nádorů kostí má svou typickou věkovou predilekci, anatomickou lokalizaci i charakteristický RTG obraz
  - Etiopatogeneze sarkomů kostí není většinou známa, pouze u části lze identifikovat některý **predispoziční faktor** :
    - *Preexistující léze* (např. Pagetova choroba, enchondromatóza)
    - Ozáření (radioterapie)
    - Chronické osteomyelitidy
    - Kostní infarkt
    - *Genetické predispozice* (např. Li-Fraumeni syndrom)

Rozdělení :

- **Primární** nádory
  - **Osteogenní nádory**
    - Benigní – *osteom, osteoidní osteom, osteoblastom*
    - Maligní – *osteosarkom*
  - **Chondrogenní nádory**
    - Benigní - *enchondrom, osteochondrom, chondroblastom*
    - Maligní – *chondrosarkom*
  - **Ewingův sarkom**
  - **Hematologické malignity**
  - **Chordom**
  - **Obrovskobuněčný tumor kosti**

- **Sekundární** nádory (metastázy) :
  - **Karcinomy** (acinární adenokarcinom prostaty, světlobuněčný karcinom ledviny, karcinom prsu, karcinom plic)
  - **Sarkomy**
  - **Melanom**

OSTEOGENNÍ NÁDORY

- Vznikají proliferací **osteoblastů**
- Mezi nejčastější osteogenní benigní tumory patří *osteom* a *osteoidní osteom*
- *Osteosarkom* patří k nejzhoubnějším nádorovým onemocněním vůbec

Osteom

- Roste na povrchu kostí (zejm. kosti lebky) nebo ve dřeňové dutině dlouhých kostí, pánve a v obratlích
- Je ohraničený, neprogreduje
- Mnohočetný výskyt – součást AD dědičného *Gardnerova syndromu* (tj. familiární adenomatózní polypóza)

Osteoidní osteom

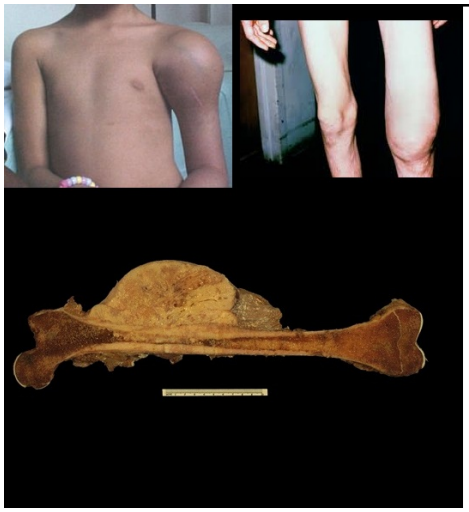
- Malý tumor, který **typicky** postihuje **děti** a **adolescenty**
- Může být lokalizován v kterékoliv kosti (nejčastěji v kortexu)
- Projevuje se výraznými **nočními bolestmi**

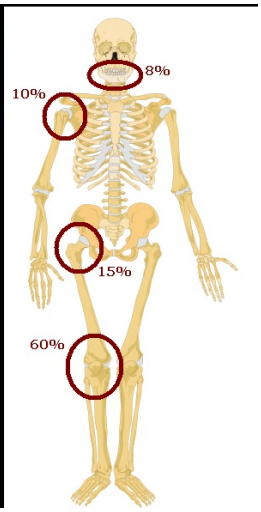
Osteoblastom

- *Velmi vzácný* benigní kostní tumor
- Podobná věková predilekce a histologická stavba jako osteoidní osteom, od kterého se liší vyšším růstovým potenciálem -> bývá **větší**
- Bývá také provázen nočními bolestmi

Osteosarkom

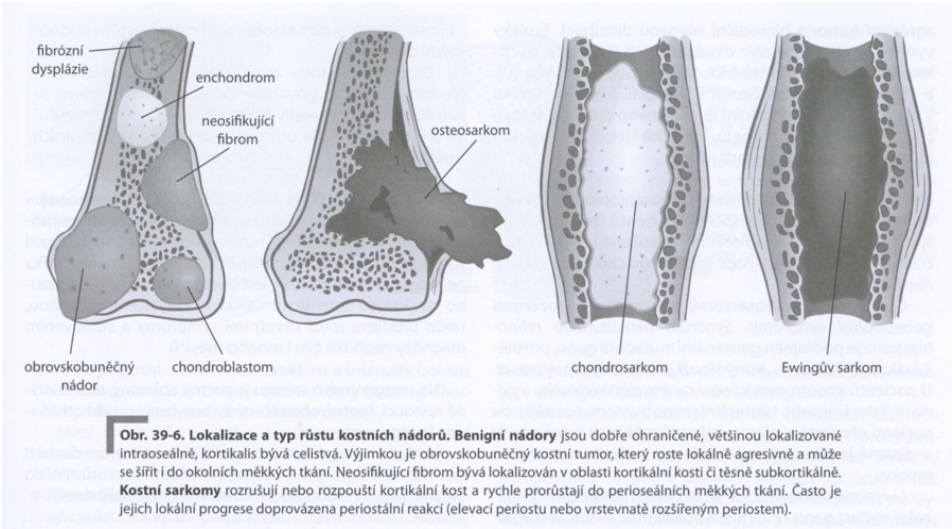
- *Nejčastější* primární *maligní* nádor kostí
- Definován **produkcí nádorové kostní matrix** maligními osteoblasty (osteosarkom vychází z osteoblastů)
- Vyskytuje se u **adolescentů** a **mladých dospělých** !
- Nejčastěji vzniká kolem **kolenního kloubu**
- Rozdělení :
  - **Low grade** (povrchové) nádory
  - **High grade** (centrální) nádory





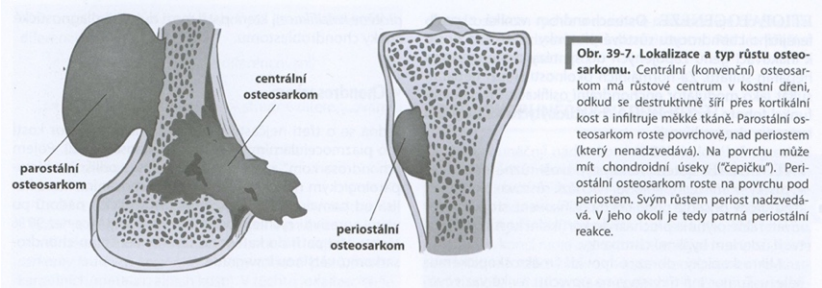
Konvenční (centrální) osteosarkom

- *2. nejčastější* primární malignita kostí (po plazmocelulárním myelomu)
- Vysoce agresivní tumor
- Typicky vyrůstá **ve dřeni metafýz dlouhých kostí** v období zrychleného růstu skeletu
  - Nejvíce v **pubertě** (10-15 let), častěji u **chlapců**
    - 1/3 postihuje pacienty starší 40 let
  - Většinou vzniká v oblasti **kolene** či v proximální části **humeru**
- *Etiopatogeneze* :
  - **Příčinu většinou nelze zjistit**
  - *Preexistující léze* (např. Pagetova choroba, kostní infarkt)
  - Vrozené *genetické syndromy* (např. *syndrom hereditárního retinoblastomu, Li-Fraumeni syndrom*)
  - Předchozí radioterapie postižené oblasti



Obr. 39-6. Lokalizace a typ růstu kostních nádorů. Benigní nádory jsou dobře ohraničené, většinou lokalizované intraoseálně, kortikalis bývá celistvá. Výjimkou je obrovskobuněčný kostní tumor, který roste lokálně agresivně a může se šířit i do okolních měkkých tkání. Neosifikující fibrom bývá lokalizován v oblasti kortikální kosti či těsně subkortikálně. **Kostní sarkomy** rozrušují nebo rozpouští kortikální kost a rychle prorůstají do perioseálních měkkých tkání. Často je jejich lokální progrese doprovázena periostální reakcí (elevací periostu nebo vrstevnatě rozšířeným periostem).

- *Patologie* :
  - V době diagnózy bývá konvenční osteosarkom objemný
  - Maligní osteoblasty produkují tzv. **krajkový osteoid** nebo trámečky částečně mineralizované nádorové kosti
    - Nádorové buňky jsou schopné produkovat i chrupavčitou nebo vazivovou matrix a napodobovat tak jiný typ primárního kostního sarkomu
    - Dle převládající extracelulární komponenty dělíme *konvenční osteosarkomy* na :
      - A) **osteoblastické**
      - B) **chondroblastické**
      - C) **fibroblastické**
      - Vzácně – *teleangiektatická varianta* (tvořená krevními prostory)
  - Osteosarkom **roste agresivně**
    - Vzniká ve dřeni a prorůstá přes kortikální kost -> odtud šíření do okolních měkkých tkání
    - **Infiltruje** mezi trámce zdravé kosti
    - Kost eroduje -> možné prorůstání **do okolních měkkých tkání**
    - Bez včasné léčby dochází k rychlé progresi – tj. lokálnímu prorůstání do okolních tkání i **metastatickému rozsevu** (nejčastěji **do plic, mozku, skeletu**)
    - Tzv. **skip metastáza** = přeskočí část zdravé intaktní kosti



Obr. 39-7. Lokalizace a typ růstu osteosarkomu. Centrální (konvenční) osteosarkom má růstové centrum v kostní dřeni, odkud se destruktivně šíří přes kortikální kost a infiltruje měkké tkáně. Parostální osteosarkom roste povrchově, nad periostem (který nenadzvedává). Na povrchu může mít chondroidní úseky ("čepičku"). Periostální osteosarkom roste na povrchu pod periostem. Svým růstem periost nadzvedává. V jeho okolí je tedy patrná periostální reakce.

- *Klinický průběh, komplikace* :
  - Progresivně narůstající **bolest**
    - Souvisí s úrazem nebo fyzickou námahou
  - Pokročilé případy – **hmatná rezistence**, **omezená pohyblivost** sousedních kloubů (nejčastěji kolene, ramene)
  - Komplikace – **patologické faktury**
- Léčba : iniciální chemoterapie -> resekce -> chemoterapie
  - Endoprotéza, amputace končetiny

Povrchové osteosarkomy

- Málo nebo středně agresivní tumory, **pomalejší růst**
- Postihují **mladé dospělé** (nejvíce v období okolo **20-30 let**)
- V průběhu lokální progrese **deformují povrch kosti**
- Low-grade povrchové osteosarkomy mohou *dediferencovat* do vysoce maligních tumorů (nejčastěji *high grade osteosarkom* nebo *nediferencovaný sarkom*)
  - Klinicky se projeví **změnou intenzity bolesti**, **omezením pohyblivosti**
- *Low-grade povrchové osteosarkomy* :
  - **Perostální osteosarkom**
    - Typicky na zadní ploše distální části femuru
  - **Periostální osteosarkom**
    - Středně agresivní tumor
    - Nejčastěji roste na povrchu diafýzy femuru nebo tibie

CHONDROGENNÍ NÁDORY

- Vyznačují se **produkcí chrupavčité matrix** nádorovými buňkami
- Benigní chondrogenní nádory mají širokou věkovou distribuci
- *Chondrosarkomy* postihují dospělé starší 20 let (typicky starší 50 let)

Enchondrom

- Poměrně častý benigní tumor tvořený chrupavčitou tkání
- Nejčastěji postihuje krátké kosti horních a dolních končetin, méně často v dlouhých kostech
- KO: zduření postiženého prstu/ metakarpu/ metatarsu
  - V dlouhých kostech asymptomatický průběh

Enchondromatóza (Ollierova choroba)

- = mnohočetný výskyt lézí vzhledu *enchondromů* v různých kostech skeletu nenádorového původu
- Vývojová porucha *enchondrální osifikace* = **dyschondroplázie**
- Pokud v kombinaci s vícečetnými hemangiomy kůže, měkkých tkání a orgánů = **Maffucciho syndrom**
- Manifestuje se **v dětském věku**
  - Může způsobit disproporční růst dlouhých kostí

    - Málo kdy patologické zlomeniny
- V terénu enchondromatózy může v dospělosti vzniknout sekundárně *chondrosarkom*

Osteochondrom

- *Nejčastější* benigní kostní tumor !
- Vychází z kosti i chrupavky
- Diagnostikován bývá u **dětí** a mladých dospělých, častěji u **chlapců**
- Může postihovat kteroukoliv kost – typicky **metafýzy dlouhých kostí** (nejvíce **koleno**)
- *Etiopatogeneze* :
    - Vznik z proliferujícího **chondrocytu růstové ploténky**, u kterého došlo k inaktivaci genů zapojených do syntézy proteoglykanu (*heparan sulfát* – norma – modulátor enchondrální osifikace)
- *Patologie* :
    - Různě nápadné **výrůstky** v místech, kde se nachází růstová ploténka
    - Hyalinní chrupavka tvoří „čepičku“
- *Klinický průběh* :
    - Osteochondromy **se zvětšují v období růstu** skeletu, poté se jejich velikost **nemění**
    - Mnohé zůstávají **klinicky němé**
    - Objemnější osteochondromy se projevují **zduřením**, případně **palpační citlivostí** okolních měkkých tkání
        - Při fraktuře stopky odlomená hlavička nádoru dráždí měkké tkáně v blízkosti kloubu -> **zánět**
    - Vzácně může dojít k **maligní transformaci** chrupavčité čepičky -> *sekundární chondrosarkom* (vzácně)
        - Pokud velikost chondrogenní čepičky přesáhne 2 cm

Chondroblastom

- *Vzácný* benigní nádor
- Ojediněle může metastazovat do plic
- Postihuje adolescenty a mladé dospělé
- Typicky roste **v epifýzách dlouhých kostí** (nejčastěji **koleno**)
    - Většinou v těsném sousedství kloubní plochy
    - V pokročilých případech hrozí **zborcení kloubu** s následnou těžkou deformující **artrózou**

Chondrosarkom

- *3. nejčastější* primární *maligní* nádor kostí (po plazmocelulárním myelomu, osteosarkomu)
- Zahrnuje skupinu lézí s odlišným biologickým chováním
- Více než 90% - tzv. **konvenční chondrosarkom** (většinou low grade)
- Vzniká u **starších pacientů** ! (x *osteosarkomy* – adolescenti) !

Konvenční chondrosarkom

- Typicky se vyskytuje **v kostech trupu** (**pánev, žebra**), **dlouhých kostech** končetin nebo v **lopatce**
- Vyskytuje se **u dospělých pacientů** (většinou **+50 let**)
- Grade je nejdůležitější prognostický ukazatel
- *Etiopatogeneze* :
    - Vzniká většinou *de novo* (**primární chondrosarkom**)
    - Vzácně **sekundární chondrokarcinomy**
        - Na podkladě *preexistující benigní chrupavčité léze* (enchondrom, enchondromatóza)
        - Vzácněji *malignizace* chrupavčité čepičky *osteochondromu*
        - Obvykle postihuje mladší jedince (x primární chondrosarkom)
    - Část pacientek s estrogen-pozitivním karcinomem prsu má zvýšené riziko vzniku konvenčního chondrosarkomu
- *Patologie* :
    - Makro – splývající noduly chrupavčité tkáně lesklé bělavé barvy a modravými odlesky
    - Důležité je zhodnotit vztah nádoru ke kortikální kosti (destrukce kortikalis, invaze do kortikální kosti)
    - *Stupně diferenciace* :
        - **G1** (low-grade) – dobře diferencovaný
        - **G2** – středně diferencovaný
        - **G3** (high-grade) – nízce diferencovaný

- *Klinický průběh :*
    - **Bolest** – typicky **přerušovaná**, vystupňovaná **v noci**
    - Při lokalizaci v lopatě kosti kyčelní – chondrosarkom narůstá do velkých rozměrů -> **rezistence v dutině břišní**
    - Dlouhé kosti – **patologické fraktury**, omezení hybnosti kloubu
    - U recidivujících lézí – tendence k postupnému zvyšování stupně malignity
        - Low-grade chondrosarkomy se postupně transformují do high-grade nádorů

- **Dediferencovaný chondrosarkom**
    - Vysoce maligní
    - Bifázický – low-grae chondrosarkom + high-grade maligní nechrupavčitý tumor (nejčastěji *nediferencovaný sarkom* nebo *osteosarkom*)
    - Rychle a masivně metastazuje do plic
    - Nekrózy, hemoragie

OBROVSKOBUNĚČNÝ NÁDOR KOSTI

- = **OBN**
- **Lokálně agresivní** tumor tvořený směsnou populací jednojaderných nádorových buněk a obrovských mnohojaderných buněk typu *osteoklastů*
- **Nádor nejistého biologického chování** !
    - Málokdy metastazuje, ale roste lokálně agresivně (osteolýza)
- Relativně *vzácný* tumor
- Typicky v **epifýzách dlouhých kostí**
    - Zejména oblast **kolenního kloubu**, dále v distálním konci radia a proximální epifýze humeru
    - Často je zde umístěn *excentricky*
- Postihuje **dospělé pacienty** – nejčastěji okolo **30 let**
- Vzácně může zakládat sekundární ložiska v plicích (v souvislosti s chirurgickým zákrokem)
- *Etiopatogeneze* :
    - Nádorové buňky produkují mediátor pro diferenciaci a aktivaci osteoklastů -> indukce osteoklastogeneze
- *Klinický průběh* :
    - **Bolest, zduření** a **omezení pohybu** v sousedním kloubu
    - Vzácně **patologické fraktury**
    - Agresivním lokálním růstem dochází k rozšíření kontury postižené části kosti + **prorůstání do okolních měkkých tkání** (není známka malignity)
    - Asi u 1% dochází ke skutečné malignizaci tumoru

<u>OBROVSKOBUNĚČNÝ NÁDOR ŠLACHOVÉ POCHVY</u>

- Upíná se na šlachu - pohybuje se se šlachou
- Lokálně destruuje tkáně, většinou nemetastazuje
- Důležité je kompletní chirurgické odstranění

EWINGŮV SARKOM

- (Čti *„Juvingův“ sarkom*)
- **Vysoce maligní** mezenchymální kostní nádor z malých modrých buněk
- Může primárně vyrůstat i v extraskeletálních měkkých tkáních
- Typicky postihuje **děti** a **adolescenty**
    - Zde *3. nejčastější* malignita kostí (po ALL, osteosarkomu)
- Může se vyskytovat v kterékoliv části skeletu
    - Nejčastěji **diafýzy dlouhých kostí** a **pánevní kosti**
    - Typicky postihuje **dřeňovou dutinu kosti**
- *Etiopatogeneze* :
    - Vznik z nediferencované mezenchymální buňky, která má potenciál k částečnému vyzrávání neuroektodermálním směrem
- *Patologie* :
    - Špatně ohraničený destruktivní proces v dřeňové dutině
    - Nádorová infiltrace má kašovitou konzistenci a makroskopicky napodobuje hnis
    - Tumor bývá částečně nekrotický a prokrvácený
    - Makroskopicky může připomínat **hnisavou osteomyelitidu** !!! (dif. dg.: *hnisavá osteomyelitida*)
- *Klinický průběh, komplikace* :
    - Výrazná **bolestivost** postižené kosti
    - Často spojeno se **zvýšenou teplotou**
    - Pokročilé případy – **propagace do extraoseálních měkkých tkání**
    - Extrémně agresivní tumor s vysoce metastatickým potenciálem a tendencí k lokálním **recidivám** !
        - Metastázy **do plic a kostí** (u ¼ pacientů v době diagnózy)
    - Prognóza se odvíjí od mnoha faktorů (70% pacientů dlouhodobě přežívá)

CHORDOM

- *4. nejčastější* primární maligní nádor kostí charakterizovaný notochordální diferenciací
- Postihuje dospělé pacienty **starší 40 let**
- Většinou vyrůstá v **sakrokokcygeální oblasti**, v **kostech lebeční báze** nebo v **obratlových tělech**
- *Etiopatogeneze* :
    - Pravděpodobně vyrůstá z embryonálních zbytků notochordu
    - Většinou vzniká **sporadicky**
- *Patologie* :
    - Makroskopicky – gelatinózní hlenovité oblasti a úseky chondroidního vzhledu

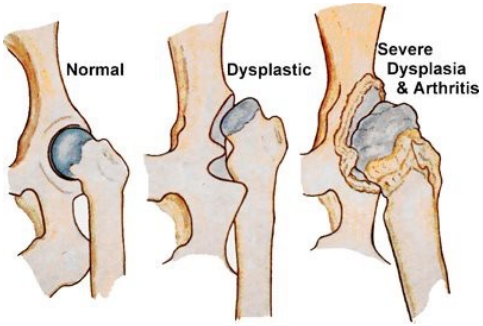
- *Klinický průběh, komplikace* :
    - Chordom roste pomalu, ale **lokálně agresivně**
    - Symptomy vyplývají z primární lokalizace nádoru – **bolest**
    - Příznaky způsobené útlakem okolních struktur – **neurologický deficit, diplopie, poškození fyziologických funkcí** (zácpa, dysurie)
    - Mohou **metastazovat do plic, kostí, LU** a do **podkoží**
    - Úmrtí většinou nastává v důsledku lokálního poškození vitálních struktur (zejm. v oblasti lební baze)

SYNOVIÁLNÍ SARKOM (SySa)

- *Archaický název !* (nemá nic společného se synovií - ale jako první se diagnostikoval kolem kloubů)
- Nádor **nejisté histogeneze**
- Asi 10% všech sarkomů
- Lokalizace : měkké tkáně končetin, **v okolí velkých kloubů** - kolenní kloub, hrudní stěny, plíce …
    - Kterákoliv lokalita (může se vyskytovat i v plicích)
- **Mladí dospělí** pacienti - 20-40 let
- Mikro - bifázický a monofázický
- Prognóza :
    - Agresivní nádor
    - Často hematogenní metastázy

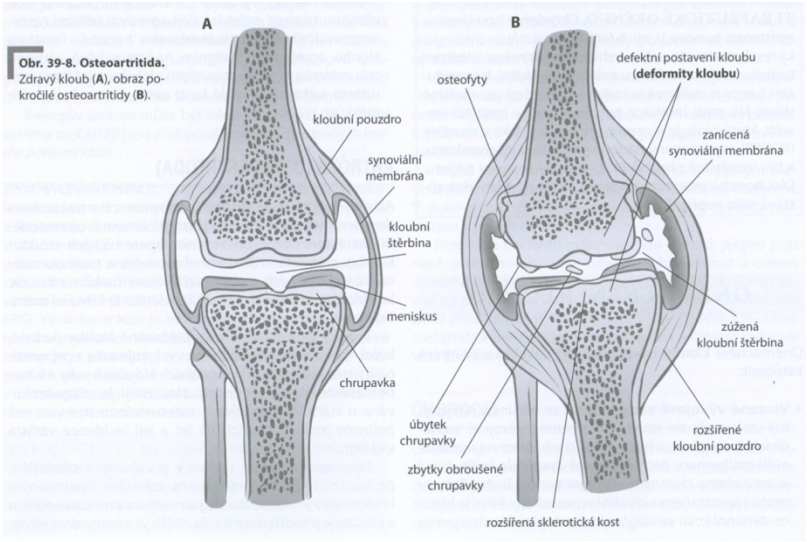
112. Artróza, spondylóza a spondylartróza

- Onemocnění kloubů můžeme rozdělit do kategorií :
    - **Vrozené vývojové vady** kloubů
        - Většinou se nevyskytují izolovaně, ale souvisí s defektním vývojem sousedních kostí, ligament, šlach
        - Nejvýznamnější – vývojová **dysplázie kyčelního kloubu**
            - Způsobeno chybným vývojem proximálního femuru spolu s acetabulem a kloubním pouzdrem
            - Kloubní jamka je příliš malá, není dostatečně vytvořený tzv. střížka
            - Neléčená vede k rozvoji sekundární artrózy
        - **Talipes** = skupina defektů v oblasti talokrurálního kloubu
            - Tzv. **koňská noha** (*pes equinovarus*) – chodidlo je vbočené dovnitř, možné našlapovat pouze na zevní hranu
            - Tzv. **hákovitá noha** (*pes calcaneus*) – vystupňovaná dorzální flexe, možné našlapovat pouze na patu
    - **Poranění** kloubů
        - Je rizikovým faktorem pro vznik a urychlení artrotických změn
    - **Zánětlivá** a **degenerativní onemocnění** kloubů
        - Zejm. *osteoartritida* („artróza“), *spondylartritida*
        - Dále záněty s infekční a imunitně podmíněnou etiologií (zejm. *revmatoidní artritida*) či záněty způsobené metabolickou poruchou (hl. *dna*)
    - **Nádory** kloubů
        - **Primární** nádory jsou většinou benigní nebo lokálně agresivní (*difúzní typ tenosynoviálního obrovskobuněčného tumoru*)
        - Postižení kloubu maligním nádorem bývá většinou **sekundární** v souvislosti s lokálním růstem sarkomů přilehlé kosti nebo okolních měkkých tkání





- = **osteoartritida** (artróza je nepřesný termín)
- = *osteoarthrosis deformans, osteoarthritis degenerativa*
- Nejčastější kloubní onemocnění charakterizované **poškozením anatomických struktur kloubu** (zejm. **kloubní chrupavky**) s tvorbou ***osteofytů*** (tj. kostěných a chrupavčitých výrůstků v místech, kde kloubní chrupavka přechází v kost)
- Typicky postihuje **velké přetěžované klouby** (koleno, kyčel, méně rameno)
    - Běžně se vyskytuje v proximálních a distálních *interfalangeálních kloubech ruky* a v *karpometakarpálních kloubech*
- Nejčastěji je diagnostikovaná **u starších dospělých** (cca **65 let**)
    - Incidence vzrůstá s věkem
- Vzniká v souvislosti s předešlým poškozením kloubu (trauma, zánět, krvácení) = **sekundární osteoartróza**
    - Postihuje **mladší pacienty** (v časné dospělosti)



Etiopatogeneze :

- Dochází k **degeneraci hyalinní kloubní chrupavky** s následným poškozením kosti, synoviální membrány, menisků, ligament i periartikulárních tkání
- **Degenerativní** onemocnění
    - Degenerace výrazně souvisí se **zánětem kloubních tkání** (zejm. synovie, nitrokloubních vazů)
    - Proto je preferován termín *osteoartritida*
    - V důsledku zánětu dochází k porušení rovnováhy mezi syntézou a degradací komponent chrupavčité matrix, je omezena tvorba kolagenu typu 11 -> **chrupavka ztrácí pružnost** a **měkne**
- Spouštěcí faktor není objasněn (zejm. u primární osteoartritidy)
    - Vyšší věk, nadváha, nadměrné přetěžování kloubů vedou k progresi onemocnění, nikoliv k počátku
- **Rizikové faktory** sekundární osteoartritidy :
    - Trauma
    - Operační výkon
    - Infekce, diabetes mellitus
    - Vrozené malformace
    - Chronická onemocnění kostí (např. Pagetova choroba, postradiační změny kosti)



Makroskopie :

- Rozvláknění artikulární chrupavky – fibrilace povrchové vrstvy a vznik trhlin = **fisur**
- Vlivem eroze **se chrupavka ztenčuje**, až nakonec v nejvíce přetěžovaných oblastech zcela **vymizí** -> odhalí se kost epifýzy
- Pokračující mechanická zátěž vede k aktivaci osteoblastů -> vytvoří sklerotický lem kosti v místech, kde chrupavka chybí = **eburneace** („ztvrdnutí do podoby slonovinové kosti“)
- V poškozené kosti může vzniknout **pseudocysta**
    - V důsledku fokální ischemické osteonekrózy
- Podél vnitřního okraje kloubu se tvoří chrupavčité výrůstky, které postupně osifikují = tzv. **osteofyty**
    - Obrušováním osteofytů vznikají volná nitrokloubní tělíska – tzv. *kloubní myšky*, které dráždí kloubní tkáně -> progrese zánětu
- V pokročilé fázi onemocnění je kloubní hlavice výrazně deformovaná, artikulární chrupavka je ztenčena, místy vymizelá, kost je sklerotická a meniskus je buď výrazně poškozený nebo zcela chybí, kloubní štěrbina je zúžená

Klinický průběh :

- **Progrese** bývá většinou **pomalá** (v řádu let)
- První příznak – **bolest** vázaná na přetížení kloubu
- Postupně dochází k **omezování rozsahu pohybu** a ke hlasitým krepitacím provázejícím pohyb v kloubu
- Bývá přítomna **ranní ztuhlost** (odeznívá do 30 min)
- Postižený kloub může být prosáklý **otokem**
    - Může být přítomen **nitrokloubní výpotek**
    - Chybí zarudnutí a zvýšená teplota kůže !
- Pokročilé stádium – **deformace** kloubu a atrofie okolních svalů

Spondylóza a spondyloartóza (spondyloartritida)

- **Spondyloartróza** (*spondyloartritida*) – analogie *osteoartritidy* kloubů končetin
  - Postihuje kloubní výběžky (pedikly) oblouku obratlového těla
- **Spondylóza**
  - Zprvu převažují patologické změny intervertebrálních disků, na které navazuje poškození paravertebrálních ligament a vznik vícečetných osteofytů po okraji obratlových těl
  - Postupně se přidružuje postižení apofyzeálních (facetových) kloubů

<u>Spondylóza</u>

- Velmi časté onemocnění
- Postihuje dospělé pacienty **kolem 50 let**
  - Incidence stoupá s věkem
- Onemocnění začíná postižením **meziobratlové ploténky**
  - Je tvořena centrální gelovitou hmotou – *nucleus pulposus*, která je obklopena koncentrickými lamelami kolagenních vláken – tzv. *anulus fibrosus*
  - Voda je nestlačitelná -> vertikální zatížení se šíří z obratle na obratel, radiální síly jsou absorbovány napětím vazivového prstence
  - Zatížení intervertebrálního disku souvisí **s polohou těla**

- Intervertebrální disk může být postižen 2 patologickými procesy :
  - Vzhled intervertebrálního disku **se mění s věkem**
  - Vlivem postupné dehydratace se gelové centrum pozvolna svrašťuje a měkne
  - Degenerativní změny vedou ke ztenčení a rozvolňování kolagenních lamel vazivového prstence

- 1) **Herniace** (vyhřeznutí) *nucleus pulposus*
  - Při akutním přetížení zejm. **u mladších jedinců**
  - Při současné torzi a kompresi páteřního segmentu (typicky při zvedání těžkého přemene z předklonu) vzniká **traumatická lacerace** vláken *anulus fibrosus* s následnou dislokací části gelového obsahu *ncl. puplosus*
  - I v **pozdějším věku** v důsledku oslabení a opakovaných mikrotraumat vazivového prstence vzniká **prolaps disku**
  - Dle směru patologických sil :
    - *Vertikální* herniace
    - *Horizontální* herniace
  - Vyhřeznutí ploténky vertikálním směrem vede v sousedních obratlových tělech k tvorbě tzv. **Schmorlových uzlů** (uzlovité útvary v kostní tkáni obratlového těla tvořené materiálem meziobratlové ploténky)
    - Vznik uzlů má stejné důsledky jako progredující *osteochondróza*

- 2) **Osteochondróza** (tj. degenerativní ztenčení celé ploténky)
  - Způsobena degenerativními změnami meziobratlové ploténky, postupně jsou však postiženy i okolní tkáně
  - Ztenčuje se intervertebrální prostor
  - Při delší progresi degenerativních změn je tkáň meziobratlové ploténky postupně resorbovaná a částečně nahrazena novotvořenou kostí
  - V konečném stádiu dochází k fúzi (*ankylóze*) sousedních obratlových těl – vzniká obraz tzv. **spondylosis deformans**

Klinický průběh :

- **Omezená hybnost** a **bolest**
- Zúžení meziobratlového prostoru vede k přetížení facetových kloubů
  - -> rozvoj *spondyloartritidy* -> může dojít k ankylóze sousedních obratlových těl
- Vyhřeznutí ploténky posterolaterálně je provázeno **neurologickou symptomatologií** vyplývající z útlaku míšního kořene (*prudká bolestivost, parestézie*) v příslušném kořenovém okrsku (dermatomu)
  - Příznaky jsou způsobeny mechanickým útlakem míšních kořenů meziobratlovou ploténkou, ale také lokálním edémem vaziva páteřního kanálu
- Degenerativní **spondylolistézy**
  - Dochází k vzájemnému posunu obratlových těl (posun ventrálně) a tím k zúžení páteřního kanálu

113. Záněty a nádory kloubů

Záněty kloubů

- = **artritidy**
- Vyskytují se *v kterémkoliv věku*
- **Monoartritida** = zánět v jednom kloubu
- **Polyartritida** = postižení více kloubů
- Klinický obraz :
    - **Bolest**
    - **Omezená hybnost** kloubu
    - Nitrokloubní **výpotek**

- Klasifikace dle etiologie :
    - *Osteoartritida*
    - *Infekční artritidy*
    - *Imunitně podmíněné* záněty
    - *Artritidy sdružené s metabolickým defektem*

Infekční záněty kloubů

- **Hnisavá artritida**
    - Časté infekční záněty **novorozenců a batolat**
    - Nejčastěji postihuje **koleno, kyčel** a **rameno**
    - *Etiopatogeneze* :
        - Původci – *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae*, (klostridie, pseudomonády)
        - Pyogenní bakterie mohou infikovat kloub ***hematogenní cestou*** (tzv. septická artritida) nebo mohou do kloubu proniknout ***přímo*** při progresi hnisavé osteomyelitidy či v důsledku traumatu nebo operačního výkonu
    - *Patologie* :
        - Kloub je **oteklý, teplý, zarudlý**
        - Kloubní dutina je vyplněna **hnisem**
    - *Klinický průběh* :
        - Prudká **bolest**
        - Výrazně **omezená hybnost** kloubu
        - Kloub je oteklý
        - Hnisavý výpotek musí být co nejdříve evakuován (hrozí destrukce chrupavky)
            - Pokud není punktován -> zdlouhavé hojení
    - *Komplikace* :
        - Sekundární **osteoartritidy** (tj. *artrózy*)
        - Sekundární **osteomyelitidy**
        - Vznik **píštělí** a provalení exsudátu navenek + **přestup zánětu na okolní tkáně**
        - Tzv. ***vazivová ankylóza*** – nově vznikající vazivo může zcela vyplnit kloubní dutinu a způsobit znehybnění kloubu (při nevypunktování výpotku)
            - Případnou osifikací vzniká ***kostěná ankylóza***

- **Tuberkulózní artritida**
    - Mykobakteriální infekce se může projevit **v jakémkoliv věku**
    - Vyskytuje se hlavně v rozvojových zemích
        - TBC pohybového ústrojí se zde vyskytuje zejména **u dětí**
    - Postižení bývá zejména **páteř** – obratlová těla, intervertebrální disky
    - *Etiopatogeneze* :
        - *Mycobacterium tuberculosis, M. avium, M. kansaii, M. terrae, M. marinum*
    - *Patologie* :
        - Kloub je **oteklý**
        - Chybí zarudnutí = „**tumor albus**“
        - Infekce kloubu je mnohdy spojena se zánětem epifýzy sousední kosti

Imunitně podmíněné záněty kloubů

- **Revmatická artritida**
  - Spadá mezi sterilní následky streptokokových nákaz (*revmatická horečka*)
  - Mívá charakter **migrující polyartritidy**
    - Preferenčně jsou postiženy **velké klouby**
  - Projevuje se **otokem, zarudnutím** a značnou **bolestí**
  - Většinou se vyhojí bez následků (sterilní následek)

- **Revmatoidní artritida (RA)**
  - Progresivní, kauzálně neléčitelné onemocnění
  - Nesouvisí s infekcí β hemolytickým streptokokem
  - Chronické systémové **autoimunitní** zánětlivé onemocnění **nejasné etiologie**
  - Je charakterizována **perzistující symetrickou polyartritidou**
  - Může se manifestovat v jakémkoliv synoviálním kloubu
    - Nejčastěji postihuje **malé klouby končetin**
  - Typicky u **žen středního věku** (cca 40-60 let)
  - Postupně vede k destrukci kloubů, vzniku deformit a výraznému snížení hybnosti kloubů + extraartikulární projevy

  - *Etiopatogeneze* :
    - Příčina není známá
    - Možná je genetická predispozice, která je potencovaná zevními vlivy (kouření, infekce, traumata, hladiny pohlavních hormonů – častější u žen)
    - Poškození kloubů je způsobeno **imunologickými mechanismy**
    - Aktivované B lymfocyty produkují autoprotilátky (IgM) proti Fc části IgG = tzv. **revmatoidní faktory**
    - Vznikají imunokomplexy, které se ukládají do synoviální membrány a tak zesilují zánětlivou reakci

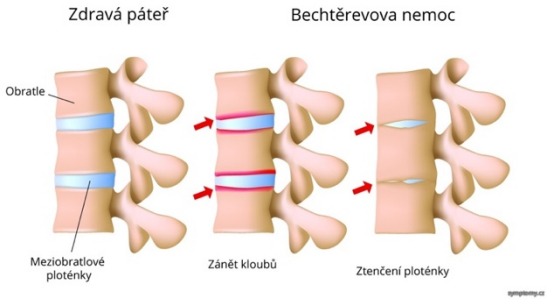
  - *Patologie* :
    - Charakteristický rys – zbytnění zánětlivě změněné synoviální membrány, která postupně vrůstá do dutiny kloubu (jazykové prominence = **pannus**)
    - Ischémie + proteolytické enzymy postupně destruují artikulární chrupavky
    - U ¼ pacientů – **revmatoidní uzly** v podkoží na extenzorové straně předloktí

  - *Klinický průběh* :
    - V séru lze prokázat **revmatoidní faktor (RF)** – u 80%, není specifický
    - Dále lze prokázat *protilátky proti cyklickým citrulinovaným peptidům* (**anti-CCP, ACCP protilátky**) – více specifické
    - Typické symptomy – **bolest, deformity**, **omezená hybnost** poškozených kloubů
    - *Extraartikulární projevy* :
      - Anémie
      - Zvýšená náchylnost k infekcím
      - Osteoporóza
  - *Komplikace* :
    - Rozvoj **sekundární osteoartritidy**
    - Vazivová/ kostěná **ankylóza** (proliferující *pannus* může vyplnit zcela kloubní dutinu a vazivově se přeměnit) -> znehybnění postiženého kloubu
    - Rozvoj **extraartikulárních projevů** RA (vaskulitida, postižení plicního intersticia a perikardu, splenomegalie, lymfadenopatie, autoimunitní myozitida …)

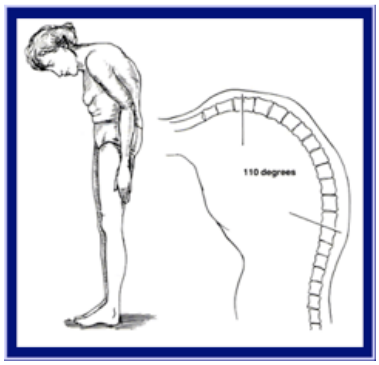
Revmatická artritida	Revmatoidní artritida
Sterilní následek poststreptokokové infekce	Autoimunitní onemocnění
Migrující polyartritida	*Perzistující symetrická polyartritida*
Postižení **velkých kloubů**	Postižení hl. **malých kloubů**
Hojí se bez následků (**sterilní následky**)	Hojí se **ankylózou**

- **Seronegativní artritidy**
  - = imunitně podmíněné záněty kloubů, u kterých v séru nejsou opakované prokázány protilátky asociované s RA (RF, anti-CCP)
  - Preferenčně postihují **axiální skelet, periferní klouby** a **šlachy** – zejména v místě úponů = ***entezopatie***
  - *Extraartikulární projevy* – uveitidy, IBD (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)

1) **Ankylozující spondylartritida** (Bechtěrevova nemoc)
  - Typický zástupce seronegativních artritid
  - Bolestivé, chronické zánětlivé onemocnění
  - Primárně se projevuje **sakroiliitidou** a **spondylitidou**



- Častěji se vyskytuje u **mužů**
  - První symptomy – u jedinců mladších 30 let
- Postiženy jsou zejména **úpony ligament ke kosti** (konkrétně úpony podélných vazů k obratlovým tělům a meziobratlové ploténky)
- Dochází k postupné **fibrotizaci** a **osifikaci vazů** a **intervertebrálních disků**
  - Pokročilá stádia – páteř se mění v jeden kostěný útvar připomínající bambusovou tyč
- *Klinický průběh* :
  - Začíná **ranní ztuhlostí** a **bolestí bederní části zad**, která se zhoršuje již při mírné fyzické zátěži a neustupuje v klidu
  - Oblast sakroiliakálních kloubů je **citlivá na pohmat**
  - Dochází k **omezení hybnosti**
  - Pokročilé fáze – vymizení lumbální lordózy, zvýraznění thorakální kyfózy, atrofie stehenních svalů
- Komplikace :
  - **Restrikční plicní choroba** – způsobeno deformitami hrudníku
  - Progrese do stádia **nepohyblivé páteře** se srostlými obratli (vzácně)



2) **Reiterův syndrom**
- Reaktivní artritidy, kterým většinou předchází **střevní nebo urogenitální infekce**
- Možné patogeny – *Chlamydia trachomatis, Ch. pneumoniae, Campylobacter, Salmonella, Shigella*
- Postiženi bývají mladí dospělí
- Klinicky se typicky projevuje tzv. **Reiterovou triádou** (uretritida, konjunktivitida, migrující oligoartritida)
  - Bolest bederní páteře

3) **Psoriatická artritida**
- Záněty kloubů a periartikulárních šlach postihující až ¼ pacientů s kožními projevy **psoriázy**
- Může napodobovat *revmatoidní artritidu* nebo se projevuje **asymetrickým zánětem malých kloubů ruky**, nejčastěji **palce** (připomíná dnu)
- Má tendenci k destrukci kloubní chrupavky a okolních tkání – spojeno s omezenou funkcí kloubu

4) **Seronegativní revmatoidní artritida**
- Klinicky se projevuje téměř identicky s revmatoidní artritidou, ale průběh bývá mírnější

5) **Juvenilní idiopatická artritida**
- Typicky postihuje velké klouby, v dětském věku

Artritidy sdružené s metabolickým defektem

- **Dnavá artritida (dna)**
  - = *pakostice, podagra*
  - Patří k nejčastějším zánětlivým kloubním onemocněním **mužů starších 40 let**
    - Ženy jsou postiženy méně a většinou v pozdějším věku
  - V důsledku **hyperurikémie** dochází k ukládání krystalů urátu sodného do tkání (typicky ledviny, klouby)
  - Postižení kloubů se klinicky projevuje **akutními epizodickými záchvaty** (často manifestující se v jednom kloubu) = **akutní monoartritida**
    - Většinou v **metatarsofalangeálním** nebo metakarpofalangeálním **kloubu palce**
  - Dlouholetý průběh onemocnění s opakovanými akutními záchvaty – **chronická polyartritida**
    - Bývá provázeno vznikem uzlovitých ložisek = **dnavé tofy** (v blízkosti poškozených kloubů)



  - *Etiopatogeneze* :
    1) **Primární dna**
      - **Vrozený** defekt metabolismu purinů (zvýšená tvorba kyseliny močové, snížení vylučování urátů ledvinami)
      - Většinou spojena s chybnými **dietními návyky** a metabolickým syndromem
    2) **Sekundární dna**
      - Vyvolaná masivním uvolňováním nukleových kyselin při **masivním rozpadu buněk** (onkologická léčba, renální insuficience, otrava olovem, léky – diuretika atd.)
  - Nadbytečná kyselina močová se ukládá do tkání, ve kterých precipituje do podoby jehlicovitých krystalů
    - Nejvýraznější v periferních kloubech
    - Působí chemotakticky na neutrofily -> zánět -> poškození kloubu





- *Patologie* :
  - **Akutní dnavá artritida** – charakter *akutní synovitidy*
    - Projeví se otokem, zarudnutím, kloubním výpotkem
  - **Chronický zánět**
    - Depozita urátu se ukládají do hlubokých tkání = **dnavé tofy**
- *Klinický průběh* :
  - Začátek dny je náhlý charakterizovaný **intenzivní bolestí, otokem, zarudnutím** a lokálně **zvýšenou teplotou**, (**citlivostí na dotyk** na daném místě)
  - *Chronická fáze* – typický výskyt **dnavých tofů** v periartikulárních měkkých tkáních a v ušním boltci
- *Komplikace* :
  - Chronická artritida poškozuje kloubní tkáně, predispozice pro rozvoj **sekundární osteoartritidy**
  - Nejzávažnější – **postižení ledvin** (akutní urátová nefropatie, intersticiální urátová nefropatie, urátová nefrolitiáza)

- **Pseudodna** (*chondrokalcinóza*)
  - Způsobena ukládáním krystalů *kalcium-pyrofosfát dihydrátu* do kloubních a periartikulárních měkkých tkání
  - Etiopatogeneze není objasněna (většinou **idiopatická**)
  - Podobá se dně
    - Klinicky se manifestuje **náhlou prudkou bolestí** jednoho kloubu způsobenou precipitací krystalů
    - Na rozdíl od dny se vyskytuje častěji u **starších žen**
    - Primárně postihuje **kolenní kloub, rameno, loket, zápěstí nebo kyčel** (malé periferní klouby nejsou postiženy)
    - Pseudodně nelze předcházet změnou diety
  - Vyšší riziko mají pacienti s hyperparatyreózou, hemochromatózou nebo anamnézou úrazu v oblasti velkého kloubu

Nádory kloubů

- Kloubní tkáně a juxtaartikulárně – **mezenchymální nádory**
  - Nejčastěji *hemangiomy, lipomy, schwannomy, neurofibromy*
- Nitro kloubů raritně zasahují **kostní tumory** (např. *chondroblastom, obrovskobuněčný kostní tumor*)
- Primární postižení synoviální membrány vzácné (*difúzní typ tenosynoviálního obrovskobuněčného tumoru*)

Tenosynoviální obrovskobuněčný tumor (difúzní typ)

- = *„pigmentovaná vilonodulární synovitida“*
- Lokálně destruktivní proliferace histologicky identická s obrovskobuněčným nádorem kostí
- Typicky v **kolenním nebo kyčelním kloubu**
- U jedinců **mladších 40 let**
- Synoviální membrána je ztluštělá s uzlovitými výběžky, fokálně bývá patrná hnědá hemosiderinová pigmentace
- KO: **bolest, zduření, omezení pohybu** kloubu
- Hrozí recidivy a rozvoj sekundární osteoartritidy

Synoviální chondromatóza

- Není pravý nádor – **difúzní chrupavčitá metaplázie** z nejasných příčin
- Postihuje šlachové pochvy a nitkokloubní tkáně
- Typicky roste v oblasti **velkých nosných kloubů** (nejčastěji **kolene**)
- Synoviální membrána je deformovaný mnohočetnými uzlíky, které se postupně odlučují a uvolňují se do nitra kloubu
- KO: **bolest, zduření** a **omezená hybnost** kloubu
- Komplikace :
  - Trvalé poškození kloubních struktur
  - Rychle progredující **osteoartritida**
  - Vzácně **malignizace** -> infiltrace do okolních tkání vč. kosti

114. Patologie hypofýzy

Hypofýza

- Centrální orgán endokrinního systému (společně s hypothalamem) = **hypothalamo-hypofyzární osa**
- Je uložena v *sella turcica* klínové kosti (ve *fossa hypohysialis*), za *chiasma opticum*
- Je zavěšena na stopce – **infundibulum**, kryta **diafragmou**
- Skládá se ze 2 částí :
    - **Adenohypofýza** (přední lalok) – ektodermový původ
    - **Neurohypofýza** (zadní lalok) – neuroektodermový původ, buňky pituicyty

- *Adenohypofýza*
    - Acidofilní buňky – somatotropin (**STH**), prolaktin (**PRL**)
    - Bazofilní buňky – thyreotropní hormon (**TSH**), folikuly stimulující hormon (**FSH**), luteinizační hormon (**LH**), adrenokortikotropní hormon (**ACTH**)
    - Melanocyty stimulující hormon (**MSH**)
- *Neurohypofýza*
    - Hormony se zde nevytváří (v hypothalamu), ale pouze sekretují !
    - **Antidiuretický hormon** (ADH, vazopresin) – v *ncl. supraopticus*
    - **Oxytocin** – v *ncl. paraventricularis*

Antidiuretický hormon (ADH, vazopresin)

- *Podněty k sekreci* : pokles objemu ECT (pokles TK), vzestup osmolarity
    - Registrováno osmoreceptory v hypothalamu, pokud je osmolarita vysoká -> vystupuje voda z osmoreceptorů, které tak změní svou konformaci -> depolarizace -> stimulace receptorů pro ADH
- *Účinky* :
    - Zvyšuje **zabudování aquaporinů**
        - Distální tubulus – zpětná resorpce vody
    - Zvyšuje **resorpci vody a Na^+**
    - Zvyšuje permeabilitu buněk sběracího kanálku **pro močovinu**

Oxytocin

- *Podněty k sekreci* : dilatace krčku dělohy v 1. porodní době, po porodu stimulace nervových zakončení v prsní žláze (kojení)
- *Účinky* :
    - Zvyšuje **kontrakce hladké svaloviny dělohy** při porodu
    - Navozuje **kontrakce hladké svaloviny** ve vývodech **mléčných žláz** -> ejekce mléka
    - Kontrakce hladké svaloviny (u muže vývodných cest, u ženy dělohy) při orgasmu
    - Vliv na **chování** (mateřské chování)

Nenádorová onemocnění hypofýzy

Hyperpituitarismus

- = stavy **se zvýšenou funkcí hypofýzy**, zpravidla s **nadprodukcí** jednoho z **hormonů** (nejčastěji *prolaktinu*), méně obvykle s nadprodukcí kombinovanou (nejčastěji PRL + STH)
    - Důsledky :
        - PRL – *galaktorea* = tvorba a vylučování mléka mléčnou žlázou mimo laktaci, (obvykle spojeno s amenorheou)
        - STH – *gigantismus, akromegalie*
- Nejčastější příčina – **nádory** (hl. *adenom*) hypofýzy

Hypopituitarismus

- = **výpadek tvorby hormonů adenohypofýzy**
- Potenciálně život ohrožující stav způsobený rozsáhlou destrukcí hypofýzy
- *Příčiny* :
    - **Šokový stav** při porodu s velkou krevní ztrátou = ***Sheehanův syndrom***
        - Efekt fyziologické těhotenské hyperplázie hypofýzy, která při šokové hypoperfuzi propadá rozsáhlé nekróze (může být kombinované s DIC)
    - **Nitrolební hypertenze** (příčiny – *zánět, trauma, expanzivní procesy*)
    - Vzácně tzv. ***syndrom prázdného sedla***
        - V tureckém sedle se nachází pouze likvor a minimální tkáňové zbytky
        - Původ nejčastěji pozánětlivý, případně postradiační nebo postnekrotický
        - ***Simmondsova kachexie***

- ***Sheehanův syndrom***
  - Projeví se výpadkem funkcí periferních regulovaných žláz (tzn. *nedojde k zahájení laktace* - PRL, *neobnoví se menstruační cyklus* po porodu – FSH, LH)
  - Pokud pacientka přežívá delší dobu – *oslabení/vymizení sekundárních pohlavních znaků*, *hypotyreóza*, *bledost* (chybí sekrece MSH), *vypadávání vlasů + řídnutí ochlupení*
  - Život ohrožující je chronická **adrenokortikální nedostatečnost !**

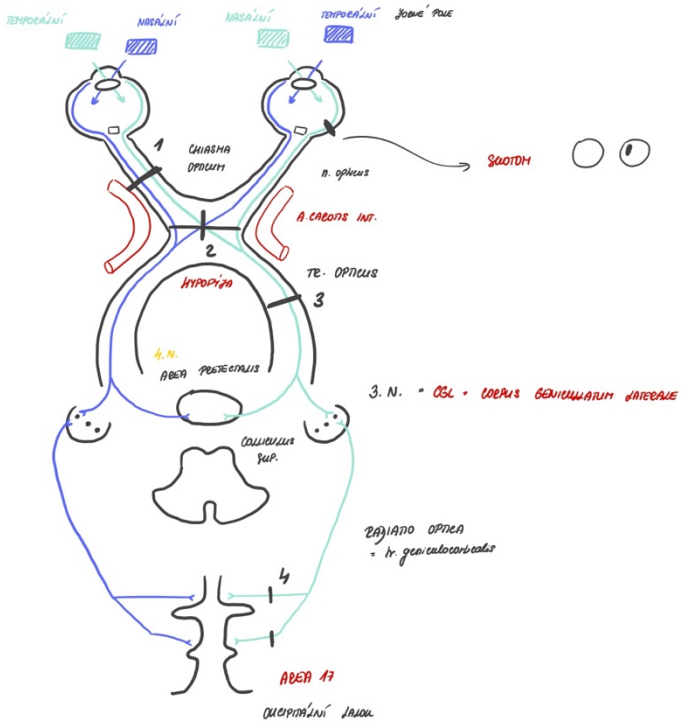
Nekróza hypofýzy :

- **Patogeneze :**
  - Nitrolební hypertenze
  - Ischémie (ateroskleróza, vazospasmus, tromby)
- Hojení jizvou (možné fokální regeneráty)

Nádory hypofýzy

Adenomy hypofýzy

- Benigní nádor z hormony produkujících bň. adenohypofýzy
- U dospělých – až 15% intrakraniálních nádorů, u dětí jsou vzácnější (tzn. jsou to **nádory** spíše **dospělého věku**)
- Klinicky se projevují příznaky **hormonální hyperfunkce**
  - Existují ale i tzv. ***afunkční/ nesekreční adenomy*** – neprodukují hormony, ale mohou dorůstat větších rozměrů -> tlaková atrofie hypofýzy -> hypofunkce hypofýzy (výpadek zpravidla všech hormonů = **panhypopituitarismus**)
- **Mikroadenomy** – vymezené velikostí do 10 mm
  - Většina se intravitálně neprojeví a zůstává ***asymptomatická*** (bez biologicky aktivní sekrece, bez významných tlakových účinků na okolní tkáň)
- **Makroadenomy** – nádory větší než 10 mm
  - Většina z nich je nesekrečních a projeví se ***panhypopituitarismem***
  - **Obrovské adenomy** – nad 40 mm (v průměru) -> způsobují útlak chiasma opticum
    - Příznakem je ***bitemporální hemianopsie*** = **tunelové vidění**
    - Může způsobovat bolesti hlavy (**nitrolební hypertenze**), hyperprolaktinémii, vzácněji diabetes insipidus
- **Adenomy z nulových buněk** = imunohistochemicky neprokážeme žádnou přítomnost z hypofyzárních hormonů (klinicky se neprojevuje endokrinopatií x *afunkční adenom* – detekovatelné zvýšené hladiny hormonu)
- *Makroskopie* :
  - Šedorůžové měkké tumory
  - Na ZM – remodelace nebo destrukce tureckého sedla
  - Některé klinicky manifestní adenomy mohou růst lokálně agresivně a vést k destrukci tureckého sedla = **atypické adenomy**



- *Klinické příznaky* :
  - **Asymptomatický** průběh
  - *Galaktorea, amenorea* (PRL)
  - *Gigantismus, akromegalie* (STH)
  - *Hyperkortikolismus* (ACTH)
  - Komprese chiasma opticum (**tunelové vidění**)
  - **Hypopituitarismus** (z nádorového útlaku)



- *Klasifikace* :
  - Nejčastější jsou *prolaktinomy*, *adenomy s nadprodukcí STH* a adenomy s *kombinací* (STH + PRL)
  - Hormonálně aktivní tumory lze lokalizovat pomocí MRI
  - Případně „*acidofilní/ bazofilní adenomy*“

1) Prolaktinomy

- *Nejčastější* hormonálně aktivní adenomy hypofýzy (30%)
- Projevy : **amenorea** u žen, **gynekomastie** u mužů, porucha libida (nutno se cíleně ptát), **sterilita**, **galaktorea** (u obou pohlaví)

- Léčba – dopaminergní agonisté

2) **Adenomy s produkcí růstového hormonu (STH)**

Projevy :

- **Gigantismus** – v období dětství
- **Akromegalie** – po ukončení růstového období
  - Zvětšení akrálních partií (ruce, nohy, brada, nadočnicové oblouky, hrtan)
  - *Splanchomegalie* (makroglosie, hypertrofie srdce)
  - V játrech vede zvýšená hladina STH k nekontrolované produkci *IGF-1* -> zvyšuje **riziko nádorového onemocnění** (zejm. karcinomy GIT), **porucha glukózové tolerance**, svalová slabost, **hypertenze**, **osteoporóza** (zvýšené riziko patologických fraktur – typicky pak kompresní fraktury obratlů)

3) **Adenomy s produkcí ACTH**

- Vyvolávají ***Cushingovu nemoc*** (hyperkortizolismus)
  - Z jiné příčiny – ***Cushingův syndrom*** (periferní, iatrogenní, ektopický)
- Pacienti se projeví **obezitou** v oblasti trupu a hlavy (faciotrunkulrní obezita), ukládáním tuku v zátylku (*býčí šíje*) a nad klíčními kostmi, **měsíčkovitým obličejem** (*facies lunata*), atrofií kůže se **striemi**, ekchymózami až sufuzemi i při minimálních traumatech v důsledku hypertenze
- *Komplikace* :
  - **Hypertenze**
  - Steroidní **diabetes**
  - **Osteoporóza** (patologické fraktury)
  - **Imunosuprese**
- *Klasifikace* :
  - Exogenní (iatrogenní)
  - Endogenní
    - ACTH-dependentní (80%)
    - ACTG-independentní – adrenální adenomy

Vzácnější nádory :

4) **Adenomy s produkcí TSH**
   - Jsou vzácné
   - *Hypertyreóza* z této příčiny je také vzácná
5) **Adenomy gonadotropní**
6) **Plurihormonální adenomy**

Další nádory hypofýzy a tureckého sedla

- **Kraniofaryngeom**
  - Velmi *vzácný* nádor tureckého sedla
  - Vychází z embryonálních zbytků dlaždicového epitelu faryngeální výchlipky
  - 2 vrcholy výskytu – 1.) 5-15 let 2.) ve středním dospělém věku
  - Často se šíří extraselárně a vede k **poruchám zraku**
  - U dětí – endokrinologické poruchy (výpady adenohypofyzárních hormonů – zejm. STH, kognitivní poruchy, hypothalamické – hyperfagie, obezita)
  - **Lokálně agresivní** nádor
  - Maligní trasformace je vzácná

- **Metastatické nádory**
  - Bývají většinou v neurohypofýze s přímým cévním zásobením z *a. carotis interna*
  - Zdroj :
    - **Karcinomy** – plic, mléčné žlázy, ledvin, GIT, prostaty
    - **Melanom**
    - **Hematologické malignity**

Karcinomy hypofýzy

- Jsou extrémně vzácné !
- Až ¾ mají prokazatelnou hormonální produkci
- Pro kvalifikaci adenohypofyzárního tumoru jako karcinomu je jediným kritériem **přítomnost metastáz** (nejčastěji v likvorových prostorách) !
  - Mohou se objevit v játrech, plicích, kostech a cervikálních LU

- Neurohypofýza secernuje hypothalamické hormony – ADH a oxytocin

Poruchy sekrece ADH

- Snížená sekrece – ***diabetes insipidus***
  - Projevuje se polyurií, polydipsií, v krajním případě i dehydratací
  - Zamezení koncentrování moče v ledvinách
- Nadměrná sekrece – **SIADH** = ***syndrom nepřiměřené sekrece ADH***
  - = *syndrom hyponatrémie Schwartz-Bartterův*
  - Zpravidla sekrece mimohypofyzární – nejčastěji **paraneoplastická** při plicním karcinomu (vzácněji i u jiných nádorů)
  - Tzv. *„otrava vodou“*
  - Projevuje se **nauzeou, zvracením, svalovou slabostí**, **psychickými změnami**, **ztrátou chuti k jídlu**
  - V těžších případech – bulbární paralýza, křeče, kóma
  - Neléčená hyponatrémie ohrožuje pacienta zejména edémem mozku !!

Nádory neurohypofýzy

- Jsou vzácnější než nádory adenohypofýzy
- Vychází z gliových buněk – tzv. *pituicytomy* nebo z hvězdicovitých folikulárních buněk – tzv. *vřetenobuněčné onkocytomy* a *nádory z granulárních buněk*
  - Nově jsou řazeny do společné skupiny jako *TTF-1 pozitivní vřetenobuněčné nádory hypofýzy*

Hypofyzární syndromy

- **Hypofunkční**
  - Panhypopituitarismus
  - Selektivní hypofunkce
- **Hyperfunkční**
  - Monohormonální
  - Kombinované

195. Poruchy funkce nadledvin

Nadledviny (*glandula suprarenalis*)

- Párové endokrinní žlázy na horním pólu ledvin
- Jsou složeny z kůry a dřeně
  - ***Kůra*** – mezodermový původ, produkuje steroidy (glukokortikoidy, mineralokortikoidy)
    - *Zona glomerularis* – **mineralokortikoidy** (hl. aldosteron)
    - *Zona fasciculata* – **glukokortikoidy** (hl. kortizol)
    - *Zona reticularis* – **androgeny**
  - ***Dřeň*** – neuroektodermový původ, produkuje **katecholaminy** (adrenalin, noradrenalin)
    - Modifikované postgangliové neurony sympatiku = *feochromocyty*
    - *A-buňky* -> **adrenalin** (secernován na základě nervových podnětů – tzv. poplachová reakce)
    - *N-buňky* -> **noradrenalin**

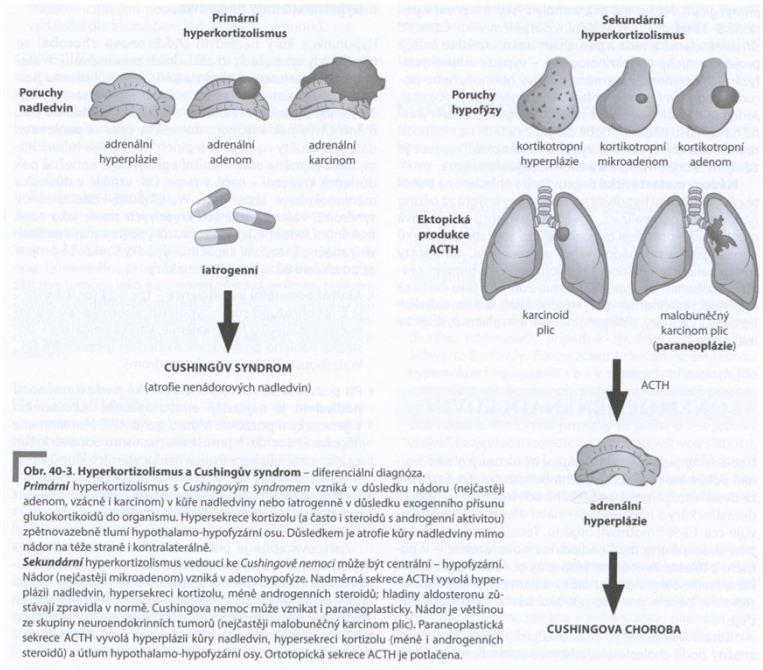
Aldosteron

- Sekrece se zvyšuje vlivem **hyperkalémie** a **angiotenzinu 11** (RAAS systém)
- Mírný pokles sekrece je způsoben *hypernatrémií*
- Pro sekreci je nezbytná přítomnost **ACTH** (*adrenokortikotropní hormon*)
- Účinky :
  - Působí hlavně v ledvinách (distální tubulus)
    - Podporuje **resorpci Na^+** -> **resorpce vody** po osmotickém gradientu -> **zvýšení objemu ECT** -> **zvýšení krevního tlaku**
    - Stimuluje **exkreci K^+**
  - Dále působí v potních a slinných žlázách a ve střevě

Kortizol

- Jeho produkce je regulovaná **ACTH** (*adrenokortikotropní hormon*) z adenohypofýzy
- Účinky :
  - *Imunitní systém* – protizánětlivé cytokiny, snížení imunitní odpovědi
  - *Svaly* – **proteolýza** (zdroj AMK pro glukoneogenezi)
  - *Játra* – **glukoneogeneze, glykogenolýza**
  - Tuková tkáň – **lipolýza**

- *Kardiovaskulární systém* – zvýšení MSV, zvýšení TK
- Zvyšuje hladinu **erytropoetinu** (jeho produkci)



Obr. 40-3. Hyperkortizolismus a Cushingův syndrom – diferenciální diagnóza.
Primární hyperkortizolismus s *Cushingovým syndromem* vzniká v důsledku nádoru (nejčastěji adenom, vzácně i karcinom) v kůře nadledviny nebo iatrogenně v důsledku exogenního přísunu glukokortikoidů do organismu. Hypersekrece kortizolu (a často i steroidů s androgenní aktivitou) zpětnovazebně tlumí hypothalamo-hypofyzární osu. Důsledkem je atrofie kůry nadledviny mimo nádor na téže straně i kontralaterálně.
Sekundární hyperkortizolismus vedoucí ke *Cushingově nemoci* může být centrální – hypofyzární. Nádor (nejčastěji mikroadenom) vzniká v adenohypofýze. Nadměrná sekrece ACTH vyvolá hyperplázii nadledvin, hypersekreci kortizolu, méně androgenních steroidů; hladiny aldosteronu zůstávají zpravidla v normě. Cushingova nemoc může vznikat i paraneoplasticky. Nádor je většinou ze skupiny neuroendokrinních tumorů (nejčastěji malobuněčný karcinom plic). Paraneoplastická sekrece ACTH vyvolá hyperplázii kůry nadledvin, hypersekreci kortizolu (méně i androgenních steroidů) a útlum hypothalamo-hypofyzární osy. Ortotopická sekrece ACTH je potlačena.

Poruchy funkce nadledvin

Hypofunkce kůry nadledvin

- = **Addisonova choroba**
- Dochází ke **snížené tvorbě hormonů** (*aldosteron, kortizol*)
- Příčinou jsou oboustranné destruktivní procesy
  - Nejčastěji **nádory** (zejm. metastázy karcinomu plic, kolorekta, prsu či pankreatu)
  - **Záněty** nadledvin (*epinefritida*, zejm. autoimunitní)
    - Dříve častá TBC epinefritida
  - **Krvácení** – např. v rámci DIC v důsledku meningokokové sepse (tzv. *Waterhouse-Friderichsenův syndrom*)
- Výpadek funkce se projeví až po zničení 80% parenchymu kůry
- Zpětnovazebně je aktivována hypothalamo-hypofyzo-adrenální osa a zvyšuje se sekrece **proopiomelanokortinu**
  - Štěpením vzniká **ACTH** a **MSH** (*melanostimulační hormon*) -> **hyperpigmentace**



40-5-a **Prokrvácení nadledvin.** Pravá nadledvina s krvácením. Bylo oboustranné u 67letého pacienta s nádorovou duplicitou (karcinom tlustého střeva a karcinom ledviny) a poruchou srážlivosti.

- **Akutní adrenální insuficience** = tzv. *addisonská krize*
  - Život ohrožující stav s hypotenzí, slabostí svalů a arytmiemi v důsledku hyperkalémie
  - Nejčastěji v důsledku náhlého prokrvácení nadledvin (tzv. *Waterhouse-Friderichsenův syndrom*)
- **Chronická nedostatečnost nadledvin**
  - Nejčastěji **autoimunitní** etiologie s genetickým pozadím
  - Rozvíjí se pozvolna
  - Vzniká vysoká tendence k autoimunitním zánětů, které často postihují více žláz = ***autoimunitní polyendokrinní syndrom***
    - Z důvodu poruchy mechanismu eliminace autoagresivních lymfocytárních klonů v thymu
- Pokud se nedostatečnost nadledvin rozvíjí v důsledku výpadku hypothalamo-hypofyzární osy = **sekundární adrenokortikální insuficience**
  - Např. poškození hypofýzy útlakem **nádorem** nebo působením **nitrolební hypertenze**
  - Nadledviny jsou **atrofické**
  - Nevyvíjí se hyperpigmentace ! (tzv. *bílý Addison*)
  - Částečně je zachovaná mineralokortikoidní sekrece na hypofyzární regulaci

Atrofie nadledviny

- *Sekundární* – pokles kortikotropní stimulace
- *Iatrogenní* – dlouhodobá léčba kortikosteroidy
- *Vaskulární*
- *Pozánětlivá*

Hyperfunkce kůry nadledvin

- Vznikají v důsledku nadprodukce adrenálních korových hormonů – *hyperkortizolismus, hyperaldosteronismus* a *adrenogenitální syndrom*
- Etiopatogeneze :
  - **Nádor** kůry nadledvin
  - Méně často – **hyperplázie** kůry nadledvin při poruše regulace na úrovni hypofýzy a hypothalamu
- ***Hyperkortizolismus***
  - *Nádory hypofýzy* – adenom (**Cushingova nemoc**)
  - *Hyperkortizolismus z ostatních příčin* (**Cushingův syndrom**)
    - Funkční **nádor kůry nadledviny** (adenom, karcinom)
    - Ektopická produkce ACTH v rámci **paraneoplastického syndromu** (nejčastěji plicní karcinom)
  - *Patologie* :
    - Nadledviny jsou **symetricky hyperplastické** (zvýšené hladiny ACTH)
    - U *hyperfunkčního kortikálního adenomu* je kůra obou ledvin naopak **atrofická** (zpětnovazebný útlum sekrece ACTH)

- *Etiologie* :
  - Nejčastěji **iatrogenní** – u pacientů léčených kortikosteroidy !
  - -> ukončení nesmí být nikdy náhlé – atrofické nadledviny nejsou schopny zajistit vlastní produkci glukokortikoidů!
  - Dále **paraneoplastická etiologie**
  - Nadledviny jsou **atrofické**

- *Klinický průběh* :
  - Disproporční obezita hlavy a trupu
  - **Obličej** je **měsíčkovitý** (tzv. *facies lunata*), vznik charakteristické býčí šíje
  - Atrofie tkání bohatých na bílkoviny (svaly, kosti)
  - Kůže je tenká se **striemi** a modřinami
  - Oportunní kožní infekce (zejm. mykotické)
  - **Osteoporóza** a **svalová atrofie** – hubené končetiny při současné obezitě trupu (tzv. *pavoučí obezita*)
  - **Hypertenze**, retence vody, vzestup tělesné hmotnosti

- ***Hyperaldosteronismus***
  - **Primární** – vyvolán *adenomem* (***Connův syndrom***)
  - **Sekundární** – vzniká aktivací RAAS :
    - Snížená renální perfuze (např. ateroskleróza)
    - Hypovolémie, kardiální selhání, cirhóza, nefrotický syndrom
    - Fyziologicky v těhotenství
  - *Klinický průběh* :
    - Odvíjí se od retence sodíku a zvýšených ztrát draslíku
    - Retence sodíku -> zadržování vody, **edémy**, **hypertenze**
    - Hypokalémie – **únava, arytmie**

- ***Adrenogenitální syndromy (AGS)***
  - Adrenální androgeny jsou regulovány **ACTH** (součástí *Cushingova syndromu* je u žen často i. virilizace)
  - Zdroj – **tumor kůry nadledvin** (častěji karcinom > adenom)
  - V dětství se klinicky projeví jako *pubertas praecox*, v dospělosti virilizací u žen
  - Genetické formy AGS – tzv. **kongenitální adrenální hyperplázie = CAH**
    - AR dědičné onemocnění – enzymatický defekt – nejčastěji deficit *21-hydroxylázy*
    - Klinicky se projeví u holčiček těsně po narození sporným zevním genitálem
    - U chlapečků odhalen opožděně – důsledky retence sodíku a hypertenze

Něco navíc z hodiny :

<u>Hyperplázie kůry nadledviny</u>

- **Získané**
  - Nenádorové zvětšení tkáně nadledviny
  - 1) ***Difúzní***
    - Při **nadprodukci ACTH** (hypofýza, karcinom plic)
    - Mikronodulární hyperplázie (uzlíky nepřesahují tloušťku kůry)
  - 2) ***Nodulární***
    - **Nezávislá na hladině ACTH**
    - Uzly jsou větší než kůra
    - KO: asymptomatický, možný hyperfunkční syndrom
    - Výskyt častější u hypertoniků, DM, chronického srdečního selhání, chronických infekcí

- **Kongenitální** (kongenitální adrenální hyperplázie = **CAH**)
  - AR dědičné onemocnění
  - Vrozený defekt enzymů nezbytných k syntéze kortizolu z cholesterolu
    - Nejčastěji deficit ***21-hydroxylázy*** (90%)
  - *Patogeneze* :
    - Málo kortizolu -> stoupne ACTH -> oboustranná hyperplázie kůry nadledvin -> zvýší se tvorba steroidů
    - ↓ aldosteron, kortizol, ↑ androgeny
  - *Makro* : difúzní hyperplázie kůry
  - *Klinika* :
    - *Adrenogenitální syndrom* u dětí (možná manifestace i v dospělosti)
    - Malformace genitálu, u žen maskulinizace genitálu, akné, virilizace, poruchy menstruačního cyklu u žen, urychlené zrychlení zrání kostí, porucha metabolismu minerálů

<u>Waterhouse-Friderichsenův syndrom</u>

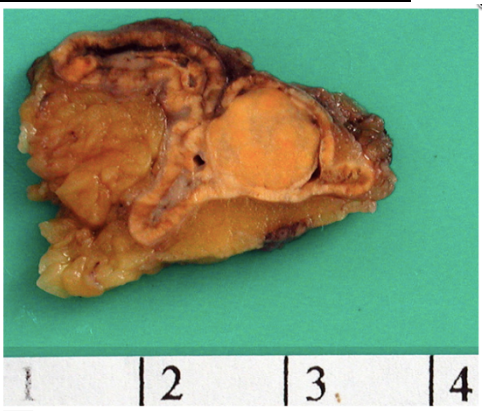
- Závažný život ohrožující stav
- Je charakterizován sepsí, šokem, hypoglykémií, DIC, kožními hemoragiemi, bilaterální adrenální hemoragií (akutní selhání nadledvin)

- Patogeneze : hl. infekce Neisseria meningitidis (meningokoková sepse, bakteriémie)
    - Méně často viry, bakterie (stafylokoky, hemofily, streptokoky), houby
    - Neinfekční příčiny – porodní trauma, těhotenství, chirurgický zákrok …

11b. Nádory nadledvin

Nádory kůry nadledvin

Adenomy, karcinomy



40-8-a **Adenom kůry nadledviny.** Makroskopicky jsou adenomy nadledviny oválné či kulaté útvary, vazivově opouzdřené, na řezu homogenně žluté barvy. Klinicky byl u 54letého pacienta vyjádřen Connův syndrom.

- V kůře nadledvin vznikají **adenomy** a **karcinomy** (karcinomy jsou vzácné – častější jsou metastázy)
- *Typický věk/ pacient*:
    - ***Adenomy*** se vyskytují zpravidla **od 30 let věku** s narůstající incidencí (s věkem)
    - Adrenokortikální ***karcinomy*** mají 2 vrcholy výskytu :
        - **Do 20 let** věku
        - Kolem **70 let** věku
- Klinicky zřejmou hormonální aktivitu mají zpravidla tumory *větší než 25 mm* v průměru
    - *Adenomy* nejčastěji secernují **kortizol** a **aldosteron**, někdy s doprovodnou produkcí **androgenů**, (výjimečně estrogenů)
    - Hormonální aktivita je běžná i u *karcinomů* kůry nadledvin
- *Makroskopie* :
    - *Adenomy* jsou oválné či kulaté, vazivově opouzdřené, na řezu homogenně **žluté** – **okrová barva**
    - *Karcinomy* jsou rovněž **žluté**, ale jsou **větší** (velikost přesahuje 50 mm v průměru)
        - Vykazují často **lokálně invazivní růst** do okolních orgánů (**ledviny, játra**)
        - Regresivní změny – nekrózy, hemoragie
    - V *dif. dg*. je nutno odlišit *feochromocytom*, případně *metastázy* (z karcinomu plic, ledvin) !

- Většina adrenokortikálních tumorů vzniká **sporadicky**
    - Pouze malý díl vzniká jako součást vzácných **syndromů** (*syndrom von Hippel-Lindau* – hemangiomy, hemangioblastomy, karcinom ledvin, feochromocytom, *Li-Fraumeni syndrom* – sarkomy měkkých tkání, karcinom prsu)
- Prognóza závisí na stádiu

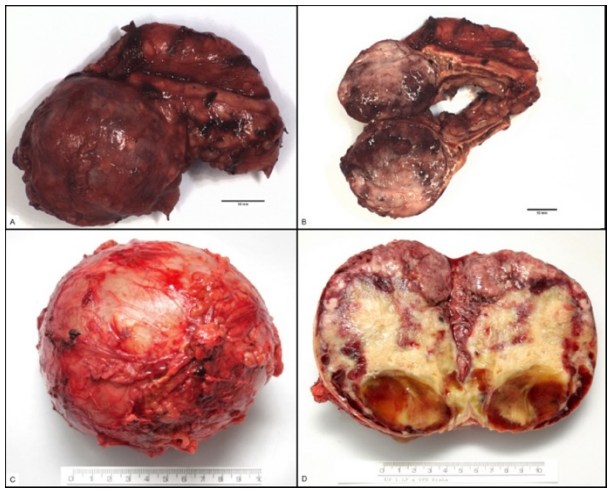

40-9-a **Myelolipom nadledviny.** Myelolipom je benigní mezenchymový nádor kůry nadledviny středního a staršího věku. Klinicky zůstává obvykle němý. Makroskopicky je nádor dobře ohraničený, na řezu žluté barvy, někdy již makroskopicky lze pozorovat hnědočervenou složku krvetvorby. Mikroskopicky sestává ze zralých adipocytů s ostrůvky hemopoézy.

Myelolipom

- *Benigní* mezenchymový nádor kůry nadledviny středního a staršího věku
- **Klinicky** zůstává **němý**
- Může dorůst velkých rozměrů -> projevuje se pak **útlakem okolních orgánu (klinicky manifestní)**, **nekrózou**, krvácením
- Černé (hnědočervené) okrsky – **hemopoéza**
- *Komplikace* : ruptura, krvácení

Nádory dřeně nadledvin

Feochromocytom



- = *intraadrenální sympatický paragangliom*
- Neuroektodermální nádor
- Většinou **sporadický** tumor **středního věku**
    - 10-30% - **familiární výskyt** (manifestace v mladším věku) – *syndrom von Hippel-Lindau, neurofibromatóza 1. typu*
- *„Nádor 3x10%“* (4x10%)
    - V 10% se vyskytuje oboustranně
    - V 10% může vznikat extraadrenálně = **paragangliom**
    - V 10% se chová maligně (v 90% je benigní)
    - (V 10% u dětí)
- *„Nádor 90%“* – v 90% benigní a v 90% asociovaný s hypertenzí
- *Makroskopie* :

    - Šedorůžový, měkký, někdy prokrvácený uzel, vazivově opouzdřený
    - Pokud je větší – regresivní změny (hemoragie, jizvení, pseudocystická přeměna)
- *Klinický průběh :*
    - Odráží **nekontrolovatelnou produkci** katecholaminů (hl. **noradrenalinu**)
    - **Hypertenze**
        - Častěji *kontinuální*, klinicky nápadnější
        - Hypertenze záchvatovitá (*paroxyzmální*) – bolesti hlavy
    - Život ohrožující komplikace :
        - **Mozkové hemoragie**
        - **Kardiální selhání**
        - Mohou být i prvním projevem !

- **Maligní feochromocytom**
    - Makroskopicky bývá větší než benigní forma
    - Může vykazovat známky lokálního **invazivního růstu**
    - Metastazuje nejčastěji do **LU, jater, kostí a plic**
    - Špatná prognóza

Neuroblastom

- Maligní málo diferencovaný **neuroektodermální** tumor
- Nejčastěji **ve dřeni nadledviny**
    - Může se vyskytnout i *extraadrenálně* v břišní nebo hrudní dutině
    - Vzácný nádor ve stropu dutiny nosní – tzv. *olfaktorický neuroblastom*
- Vzniká **u malých dětí**
    - 40% - během 1. roku života
    - 10% - po 5. roce života
- Klinicky imponuje jako **masa v retroperitoneu**
- Dif. dg. – *nefroblastom (Wilmsův tumor,* dětský věk*)* – dle věku
- *Makroskopie* :
    - Bělavý, často s regresivními změnami (nekrózy, hemoragie, pseudocystická přeměna, dystrofické kalcifikace)

111. Nenádorová onemocnění štítné žlázy a tyreoidální syndromy

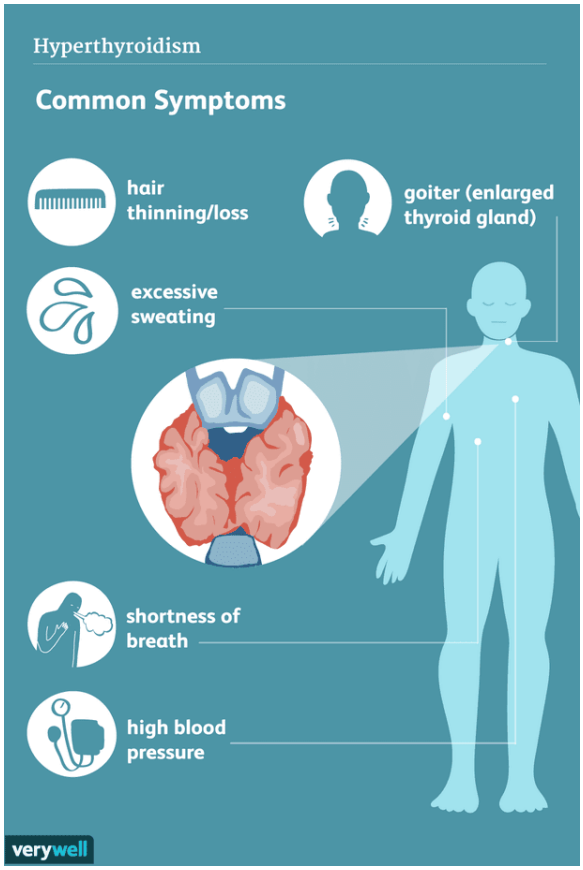
Štítná žláza (glandula thyroidea)

- Endokrinní orgán motýlovitého tvaru lokalizovaný na přední straně krku (**po bocích hrtanu** a **trachey**)
- Ve velikosti a hmotnosti ŠŽ jsou rozdíly dle pohlaví, věku a také **geografické rozdíly** (žláza se zvětšuje se stoupající nadmořskou výškou)
- *Mikroskopická stavba* :
    - Žláza je tvořena **folikuly**, jejichž stěnu tvoří **folikulární buňky** (kubické bň.)
        - Buňky se mohou s hypofunkcí žlázy oplošťovat (ploché bň.) a s hyperfunkcí se mění v cylindrické bň.
    - Folikuly vyplňuje **koloid** = viskózní tekutina obsahující zejména glykoprotein *tyreoglobulin*
        - Tyreoglobulin obsahuje prekurzory T_3 a T_4 (jejich syntéza probíhá v koloidu)
    - **Parafolikulární buňky** (C-buňky) – produkují *kalcitonin*

- Hormony štítné žlázy :
    - Hlavní hormon (90%) – **tyroxin** (**tetrajodtyronin, T_4**)
        - Je biologicky aktivnější než T3
    - **T_3, trijodtyronin** (9%)
    - 1% tvoří inaktivní **reverzní rT_3** (při hladovění, pomalé odbourávání zásob)
    - **Kalcitonin** (parafolikulární buňky)

Účinky hormonů štítné žlázy :

- **Tyroidní hormony (T3, T4)**
    - *Metabolismus*
        - Zvyšuje metabolickou aktivitu buněk (zvyšuje bazální metabolismus)
        - Zvyšuje produkci tepla
        - Růst (kostí do délky, těla)



- Vývoj CNS
- Sacharidy – zvýšené vychytávání glukózy, zvýšený glykolýza
- Lipidy – zvýšená syntéza MK
- Proteiny – proteosyntéza
- Zvyšují citlivost tkání k pohlavním hormonům

- *Kardiovaskulární systém*
  - Zvyšuje MSV
  - Zvýšení erytropoézy (EPO)
  - Snížení periferního odporu
  - Snižuje trvání diastoly (lusitropní účinek)
  - Pozitivně chronotropní, dromotropní a ionotropní účinek
- *Dýchací systém*
  - Zvýšení minutové ventilace (MV)

- **Kalcitotnin**
  - *Kosti* – inhibuje aktivitu osteoklastů – **zvyšuje ukládání Ca^{2+} v kostech**
  - *Ledviny* – **snižuje resorpci Ca^{2+} i fosfátů**
  - Vede ke *snížení kalcémie !*

Poruchy funkce štítné žlázy

- Poruchy funkce štítné žlázy (zejm. snížení funkce) jsou nejčastějšími patologickými stavy endokrinního systému vůbec

<u>Hypertyreóza a tyreotoxikóza</u>

- = hypermetabolické stavy kvůli zvýšeným hladinám volného cirkulujícího T_3 a T_4
- ***Tyreotoxikóza*** = hyperfunkce štítné žlázy se zvýšenými účinky tyreoidálních hormonů z exogenního zdroje nebo při expozici velkým dávkám jódu (léky), příp. přechodné aktivace štítné žlázy (záněty)
  - **Tyreotoxické příznaky :**
    - *Celkové příznaky* – urychlení metabolismu, úbytek hmotnosti, kůže je teplá, opocená, pacient nesnáší teplo
    - *Psychická dráždivost* – neklid, nesoustředěnost, nespavost, hyperaktivita, hypomanie, nervozita, emoční labilita, chybí souhyb víčka při pohledu dolů (Grafeho příznak)
    - *Postižení GIT* – průjmy, malabsorpce
    - *Postižení KVS* – tachykardie, palpitace, arytmie (riziko fibrilací)
    - *Neuromuskulární postižení* – svalová slabost, třes
    - Neléčená tyreotoxikóza může vyústit v nebezpečnou **tyreotoxickou krizi** s poruchami <u>srdečního rytmu</u> (až selhání oběhu)

Morfologické projevy :

- Chudé
- Komplex změn zejména v myokardu = **tyreotoxická KMP**, v kosterním svalu = **tyreotoxická myopatie**

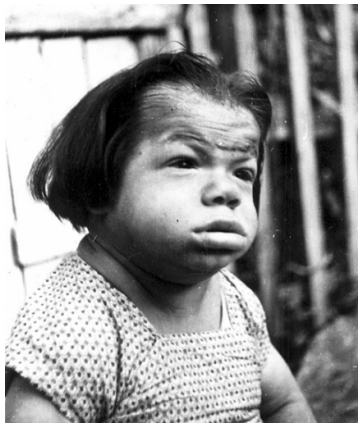
Příčiny tyreotoxikózy :

- Většinou se týkají štítné žlázy – difúzní toxická struma (*Graves-Basedowova nemoc*), *toxický adenom*, *toxická víceuzlová struma*, jód, záněty

- Diagnostikuje se zejména pomocí **hladiny TSH** – u tyreotoxikózy je <u>snížena</u> (až k nule)
  - Výjimka – TSH secernující *hypofyzární adenom*

<u>Hypotyreóza</u>

- = **snížená funkce** štítné žlázy
- Dětská forma – *kretenismus*
- Dospělá forma – *myxedém*



Kretenismus (*vrozená hypotyreóza*)

- **Endemický** kretenismus – způsoben faktory prostředí (hl. nedostatek jodu)
- **Sporadický** kretenismus – individuální faktory (vrozený enzymatický defekt, ageneze, hypoplazie)
- *Klinický průběh* :
  - Vyústí zejména v poruchy vývoje mozku s neurologickými defekty (slaboduchost, hluchoněmota)
  - Charakteristický rys tváře – tupý výraz s hypomimií
  - Často se vyskytuje umbilikální hernie
  - Poruchy růstu (tyreoidální trpaslictví)

- Retardace sexuálního vývoje

Myxedém (*adultní hypotyreóza*)

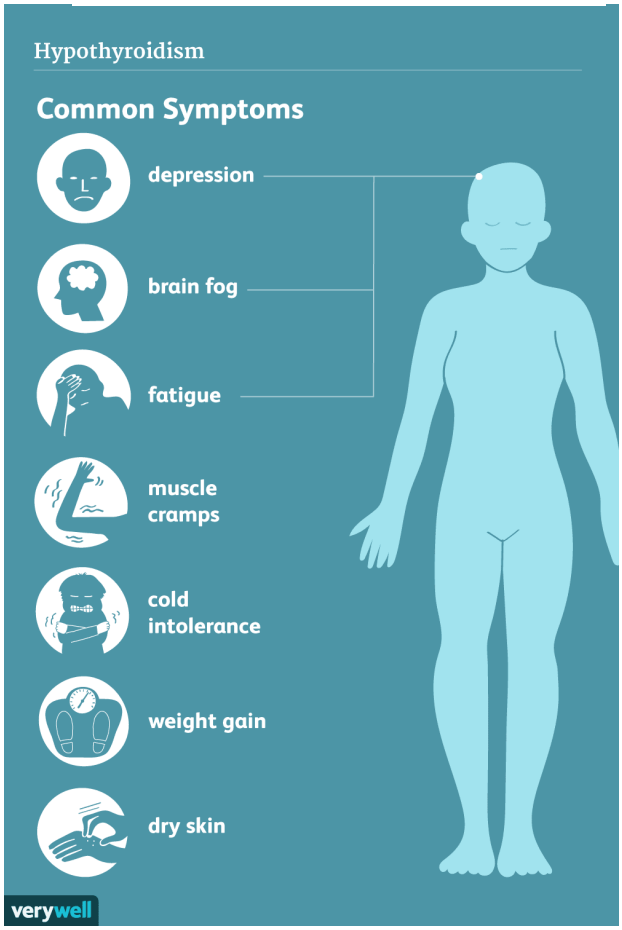
- Vyskytuje se častěji **u žen**
- *Etiologie* :
  - V minulosti byla častá příčina **nedostatek jódu v potravě**
  - Dnes – **chirurgické/ radiační odstranění žlázy** (pro karcinom, strumu či hypertyreózu) s nedostatečnou substitucí tyreoidálních hormonů, chronická **autoimunitní tyreoiditida**
- Je provázen hromaděním mukopolysacharidových substancí v koriu kůže, také v myokardu, endokardu, cévách

Myxedém typicky vzniká na rukou, obličeji nebo na nohou. Otoky mají těstovitý charakter.





CS.MEDLICKER.COM



- Dochází ke snížení metabolismu s **hypercholesterolémií** a **akcelerací aterosklerózy**
- *Klinický průběh* :
  - *Únava, spavost, nevýkonnost*
  - Poruchy paměti, deprese – *psychické zpomalení*
    - Má reverzibilní charakter
  - Nesnášenlivost chladu
  - *Bradykardie*, snížení MSV
  - *Svalová slabost, hypotonie*
  - U žen – sekundární oligomenorea až amenorea
  - Neléčený myxedém může vyústit v **myxedémové kóma** s hypotermií a obehovým selháním

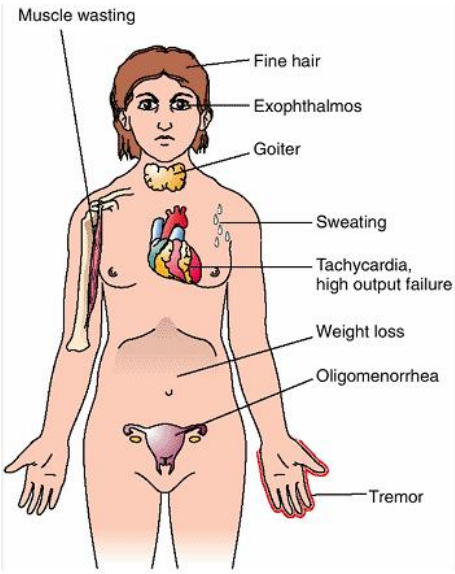
Hyperplázie štítné žlázy

- = zvětšení štítné žlázy nad normu (u žen nad 18 ml, u mužů nad 22 ml) = **struma** (vole)
  - Příčiny strumy – hyperplázie ŠŽ, amyloidová struma, zánětlivá struma, nádorová struma
- *Klasifikace* :
  - Dle architektonického uspořádání :
    - **Difúzní** struma
    - **Uzlovitá** struma (nodózní)
  - Dle poměru parenchymu a koloidu :
    - **Parenchymatózní** struma (převažuje tkáň)
      - Např. *Graves-Basedowova choroba*
    - **Koloidní** struma (převažuje koloid)
      - Častěji uzlovitá (nodózní)
  - **Retrosternální struma** – pokud je ŠŽ natolik zvětšená, přesahuje-li do mediastina



Graves-Basedowova choroba

- **Autoimunitní** nejčastější příčina hypertyreózy
- Nejčastěji postihuje **ženy** okolo **30-40 let** (**středního věku**)
- *Etiopatogeneze* :
  - Příčiny vzniku nejsou zcela objasněny
  - Rozvíjí se v důsledku přítomnosti **autoprotilátek proti TSH receptoru**
  - Na rozvoji se předpokládá i působení virů spolu. S patologickou expresí MHC antigenů 11. třídy
  - Je často sdružena s jinými autoimunitními chorobami
- *Makroskopie* :
  - ŠŽ je symetricky **difúzně** zvětšená
  - Na řezu je hnědočervená, *masitého vzhledu* (difúzní **parenchymatózní** struma)
- *Klinický průběh* :
  - Triáda příznaků :
    - 1) **tyreotoxikóza** – vždy přítomna
    - 2) **tyreotoxická orbitopatie** s *exoftalmem*, (*Grafeho příznak*, lagoftalmus, diplopie …)
    - 3) **pretibiální myxedém** (tj. hromadění mukopolysacharidů v podkoží -tzv. *infiltrativní dermatopatie*) – vzácně



- KO :
  - **Difúzní struma** – měkká, vaskularizovaná, mohou být slyšet *šelesty*
  - Příznaky **tyreotoxikózy** (*nervozita*, nesoustředěnost, *pocení*, *intolerance tepla*, *tachykardie*, dysrytmie, hypertenze, *jemný třes rukou*, osteoporóza, myopatie …)
  - **Exoftalmus** (otok měkkých tkání za bulbem)
  - **Grafeho příznak** – vázne pohyb víčka dolů (zvýšený tonus *m. levator palpebrae sup.)*
  - **Lagoftalmus** (nedovírání víček)
  - **Myxedém** (pretibiální) – vzácně
- CAVE ! zvýšené riziko vzniku **karcinomu štítné žlázy** !

<u>Nodózní koloidní struma</u>

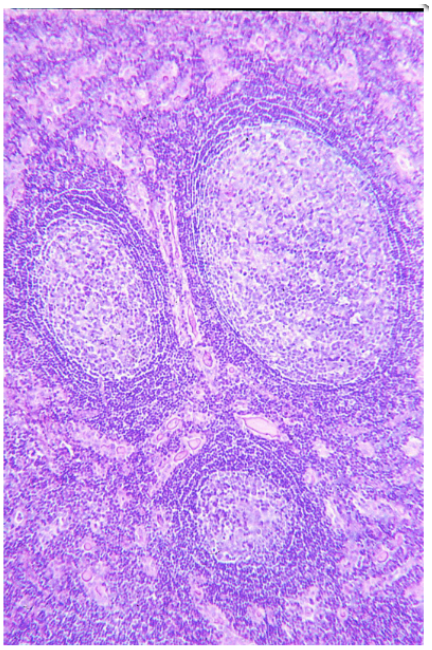


- *Etiopatogeneze* :
  - Vzniká **hyperplázií ŠŽ** vlivem aktivace hypothalamo-hypofyzo-tyreoidální osy
  - ŠŽ na zvýšenou stimulaci TSH reaguje hyperplázií
  - První z důvodů – **nedostatek jodu** v potravě (*endemická struma*)
- **Ženy** jsou postiženy častěji – **starší** populace
- *Makroskopie* :
  - **Uzlovitá struma** (může dosáhnout hmotnosti až 1 kg -> *retrosternální struma*)
  - Může vyvolat příznaky <u>komprese hrudních orgánů</u> (zejm. jícen, krční žíly)
- *Klinický průběh* :
  - Může být struma hypofunkční, eufunkční i hyperfunkční (může se stát toxickou)
  - Potenciální riziko rozvoje **tyreotoxikózy** u pacientů, kteří jsou při případné antiarytmické léčbě (*amiodaron*) vystaveni vysoké zátěži jodem

Záněty štítné žlázy

- = **thyroiditidy**
- Heterogenní skupina onemocnění
- Nejvýznamnější je skupina chronických *autoimunitních tyreoiditid*

<u>Chronická autoimunitní tyreoiditida = **Hashimotova tyreoiditida**</u>



40-15-a **Hashimotova tyreoiditida.** Mikroskopicky je žláza nahrazena organoidně upravenou lymfatickou tkání, v níž zvětšené lymfatické folikuly téměř zcela nahrazují původní struktury. Folikuly štítné žlázy jsou přítomny pouze místy.

- = ***chronická lymfocytární tyreoiditida***
- Postihuje převážně **ženy** (nejčastěji **mladšího** a **středního věku**)
  - Může postihovat i děti
- *Etiopatogeneze* :
  - Rozvíjí se u predisponovaných jedinců působením **autoprotilátek** (autoimunitní onemocnění)
  - Protilátky jsou cíleny nejčastěji proti *mikrozomům* (peroxidáze), méně často proti *tyreoglobulinu* nebo proti T_4/ T_3
  - Mnozí pacienti mají i protilátky proti TSH receptoru (funkci stimulující účinky)
- *Makroskopie* :
  - ŠŽ je zpravidla parenchymatózní, hnědá s drobnými bělavými ložisky
- *Mikroskopie* :
  - Žláza je **nahrazena lymfatickou tkání** (zvětšené lymfatické uzly téměř zcela nahrazují původní struktury)
- *Klinický průběh* :
  - Onemocnění většinou probíhá po léta, (část se spontánně vyhojí)
  - Někdy se projeví *strumou*, případně přechodně zvýšenou funkcí
  - Typický příznak – **hypofunkce** ze ztráty funkčního parenchymu, (může být doprovázeno fibrotizací)
  - **CAVE!** - pacienti jsou výrazně často postiženi **primárním B (MALT) lymfomem** !

<u>Subakutní granulomatózní tyreoiditida (**de Quervainova**)</u>

- Velmi pravděpodobně virového původu
- KO: bolestivé zduření ŠŽ, ŠŽ je (asymetricky) zvětšená
- Postiženy jsou hl. ženy středního věku (zejména **po proběhlé virové infekci**, nejčastěji respirační)
- Většinou odezní spontánně, (ale má tendenci k recidivám)
- Přechodná hypofunkce se po odeznění zánětu upravuje k normě

<u>Chronická sklerozující (invazivní) tyreoiditida (**Riedelova**)</u>

- *Raritní fibrotizující zánět*

- Postižený úsek je nahrazen tuhým vazivem
- Může postihovat jen část žlázy, většinou však **přestupuje** přes pouzdro **na okolní struktury** (zejm. krční cévy)
- KO: nebolestivý, tuhý až kamenně tvrdý infiltrát (imituje nádorový proces)
  - Průběh může být komplikován parézou *n. recurrentis*, stenózou průdušnice a rozvojem hypotyreózy

118. Nádory štítné žlázy

- Nejčastější nádory celého endokrinního systému
- Nejčastější jsou **epitelové**, z většiny mají **benigní** povahu
- Klinickou manifestací je nejčastěji **solitární uzel**

Klasifikace :

- *Benigní* nádory :
  - **Folikulární adenom**
  - **Onkocytární adenom**

- *Maligní* nádory :
  - **Karcinom** štítné žlázy
    - Papilární – 85%
    - Folikulární (5%)
    - Medulární (5-10%)
    - Nediferencovaný (anaplastický)
    - Z folikulárních bň. – *papilární karcinom, folikulární karcinom*
    - Z parafolikulárních bň. – *medulární karcinom*
  - **Lymfom**
  - **Metastázy** (karcinom ledvin, plic, prsu, melanom …)



40-16-a **Folikulární adenom štítné žlázy.** Opouzdřený solitární uzel štítné žlázy (histologicky zjištěn adenom).

Folikulární adenom

- *Makroskopie* – ostře ohraničený solitární uzel
- Často jsou v adenomu vyjádřeny regresivní změny
- Klinicky se adenom může projevit *hypertyreózou* (tzv. **toxický adenom**)
  - Většinou bývá afunkční
- Zvláštní jednotka - **onkocytární adenom**

Karcinomy štítné žlázy

- Vznikají z :
  - Folikulárních bň. – *folikulární, papilární, onkocytární karcinom*
  - Parafolikulárních bň. – *medulární karcinom*
- *Etiopatogeneze* :
  - Faktory prostředí + hormonální + genetické faktory
- Jsou častější u **žen** (mohou se vyskytovat i v dětském věku)
- V oblastech **s jodovým deficitem** se kvůli aktivaci hypothalamo-hypofyzo-tyreoidální osy zvyšuje podíl *folikulárních karcinomů*
- V oblastech **s vysokým příjmem jodu** převažují *papilární karcinomy*
- Při **Hashimotově tyreoiditidě** a **Graves-Basedowově tyreotoxikóze** vznikají častěji *papilokarcinomy*



40-17-b **Papilární karcinom štítné žlázy.** Papilární karcinom štítné žlázy s prorůstáním přes pouzdro laloku (pT3).

Papilární karcinom

- Nejčastější typ karcinomu ŠŽ (85%)
- *Patogeneze* :
  - Vysoký příjem jodu
  - Přestavba genu
  - Radiace
- Vyskytuje se převážně **u mladých žen**
  - Mohou se vyskytovat již v 1. dekádě života, ale většinou jsou postiženy ženy **středního věku**
- **Mikrokarcinomy** – nádory do průměru 1 cm
  - Často *asymptomatické*, ale přesto již mohou **metastazovat lymfatickou cestou**
  - Často je víceložiskový

- *Makroskopicky* :
  - Bělavý ohraničený (opouzdřený) uzel, jindy neohraničený, popř. cystický útvar vyplněný koloidem (medová barva)
  - Definujícím znakem pro diagnózu je přítomnost tzv. matnicových jader !

Folikulární karcinom

- Patogeneze není zcela známá
  - Může vznikat **maligním zvratem *folikulárního adenomu*** !
    - Liší se od něj pouze invazí přes celou šíři pouzdra a/nebo do cév a případnou přítomností metastáz (jinak jsou od sebe nerozeznatelné)
- *3 kategorie* :

  1) **Minimálně invazivní bez angioinvaze** (pouze s průnikem přes pouzdro)
     - Indolentní chování, metastazuje raritně
  2) **Minimálně invazivní s angioinvazí**
  3) **Široce invazivní**
     - Nejagresivnější
     - Prorůstá do okolí, proniká do céva často metastazuje
- Metastázy vznikají téměř výhradně ***hematogenně*** – zejména **do kostí, plic a mozku**
- Nádor si zachovává produkci tyreoidálních hormonů a akumuluje jod

Nediferencovaný (anaplastický) karcinom

- Agresivní, maligní karcinom
- Různorodá morfologie -> může imitovat jiné nádory
- Převážně se vyskytuje **ve vyšším věku (70-80 let)**
- Vzniká nejčastěji dediferenciací preexistujícího *papilokarcinomu* či (vzácněji) *folikulárního karcinomu*
- Rychle lokálně progreduje a časně **metastazuje** (lymfogenně i hematogenně)
- Makro – nápadně tuhý, často s nekrózami a hemoragiemi

Medulární karcinom

- Jako jediný vzniká *z parafolikulárních buněk* (C-buňky), které produkují **kalcitonin**
- **Sporadické** formy
- **Familiární** formy – izolovaně ve formě **familiárního medulárního karcinomu** ŠŽ nebo v rámci mnohotné endokrinní neoplázie (**MEN 2**)
  - Často multifokální
- Vznikají **kolem 50 let**
- Makro – šedavý nádor
- Mikro – obsahuje amyloid hormonálního původu
- *Klinický průběh* :
  - Hypokalcémie, průjmy, oběhové poruchy
  - Dána hormonální produkcí *kalcitoninu*
  - Prognóza sporadických forem je příznivá (generalizace výjimečná, metastazování pozdní)
  - Formy sdružené se syndromy mnohočetné endokrinní neoplázie (zejm. MEN 2B) mají agresivnější průběh

Ostatní nádory

- **Primární lymfomy** štítné žlázy
  - Prakticky vždy **non-Hodgkinovy lymfomy** (nejčastěji B lymfom typu **MALT**)
  - Může dojít k transformaci do agresivní formy B non-Hodgkinova lymfomu (nejčastěji **DLBCL**)

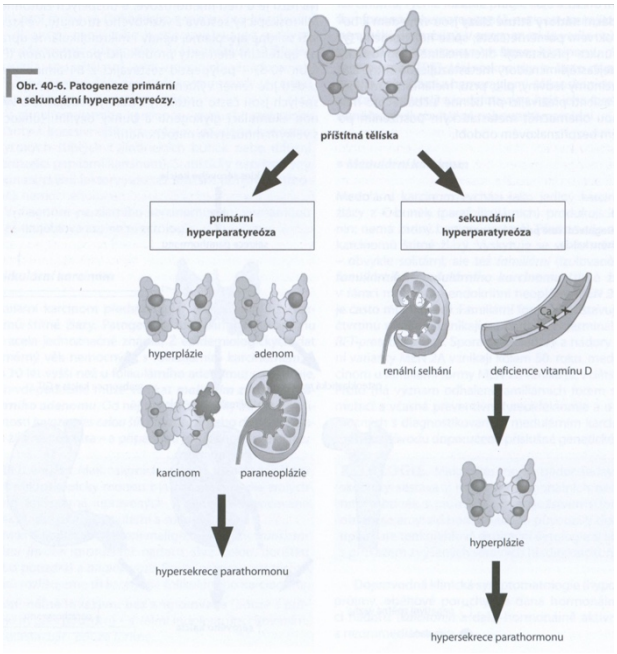
- **Sekundární nádory** štítné žlázy (metastázy)
  - Vzhledem k bohatému prokrvení poměrně časté
  - Nejčastějšími nádory metastazující do štítné žlázy – *karcinomy ledviny, plic, prsu, melanom* a maligní *lymfomy*

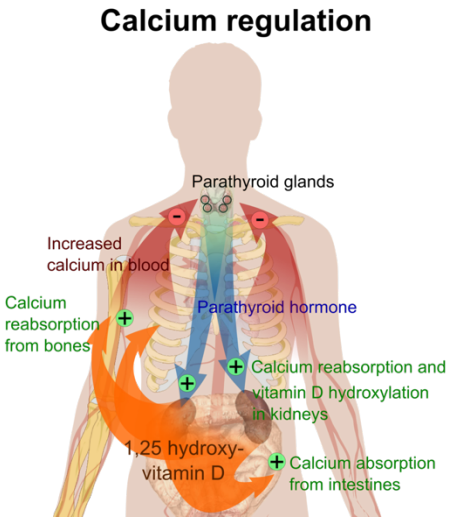
111. Onemocnění příštítných tělísek

Příštítná tělíska (*glandulae parathyroideae*)

- Vícečetná (nejčastěji 4) endokrinní žláza naléhající dorzálně na pouzdro štítné žlázy
- Vyvíjí se z entodermu 3. a 4. žaberní štěrbiny
- Skládají se z **hlavních buněk** a **oxyfilních buněk**
    - *Hlavní bň.* – produkují parathormon (PTH)

- **Parathormon (PTH)**
    - Jeho sekreci stimuluje **hypokalcémie**, (*hyperkalcémie* naopak inhibuje syntézu PTH)
        - Sekreci také inhibuje *kalcitriol* (aktivovaný vitamin D = *1,25-dihydroxycholekalciferol*)
    - Účinky :
        - Zvyšuje propustnost buněk pro vápenaté a fosfátové ionty
        - ***Kosti*** - stimuluje odbourávání kosti (**osteolýza**) – zvyšuje aktivitu osteoklastů
        - ***Ledviny***
            - **Inhibuje vylučování Ca^{2+}** ledvinami, **brání** zpětné **resorpci fosfátů**
            - Podporuje **exkreci HCO_3^-**
            - Podporuje tvorbu ***kalcitriolu***
        - Ve výsledku **zvyšuje kalcémii**, **snižuje fosfatémii**, vede k mírné **acidóze**





Hypoparatyreóza

- = porucha charakterizovaná **hypokalcémií z nedostatečné sekrece PTH** (snížené hladiny PTH)
- Tzv. ***pseudohypoparatyreóza*** = hypokalcémie při zvýšených sérových hodnotách PTH -> necitlivost cílových orgánů na PTH
- Převládá **získaná hypoparatyreóza**
    - Pooperační stavy v důsledku nechtěného odstranění/ poškození příštítných tělísek (komplikace *tyreoidektomie*)
    - Ozáření orgánu
    - Autoimunitní záněty

- **Geneticky podmíněné formy** jsou součástí syndromů nebo jsou i izolované
    - Např. *DiGeorgův syndrom*, kombinace s Addisonovou nemocí a kandidózou (u *polyendokrinního autoimunitního syndromu*)

- *Klinický průběh* :
    - **Parestézie** = porucha čití (mravenčení, brnění)
    - **Zvýšená neuromuskulární dráždivost** (až tetanie)
    - **Arytmie**
    - Psychická labilita
    - Děti – **stridor** (v důsledku křečí hrtanu)

Hyperparatyreóza

- = **zvýšená sekrece PTH** doprovázená **hyperkalcémií**
- Fyziologicky se funkce příštítných tělísek zvyšuje v ***těhonteství***
- *Klasifikace* :
    - **Primární** hyperparatyreóza
        - V 90% způsobena ***adenomem* příštítných tělísek**
        - Méně často *primární hyperplázii*, vzácně *karcinomem příštítného tělíska* (popř. jiným nádorem s paraneoplastickou produkcí PTH – např. *renální, ovariální karcinom*)
        - **Ženy** jsou postiženy častěji (zpravidla **po 50. roce** věku)
    - **Sekundární** hyperparatyreóza
        - Je vyvolána **reaktivní (kompenzatorní) hyperplázií** příštítných tělísek v důsledku **hypokalcémie** – nejčastěji z důvodu *renální insuficience*, popř. při *malabsorpci*
    - **Terciální** hyperparatyreóza
        - Stav při déletrvající sekundární hyperparatyreóze -> vznikne *adenom tělíska* v terénu hyperplázie

- **Kvartérní** hyperparatyreóza – *adenom* -> hyperkalcémie -> poškození ledvin -> sekundární hyperparatyreóza -> zhoršení hyperkalcémie (*bludný kruh*)

- *Klinický průběh* :
    - Zvýšená hladina vápníku v krvi – *hyperkalcémie*
    - **Bolesti kostí**, zvýšené riziko **patologických fraktur**
        - Demineralizace lebečních kostí, osteolytická ložiska (tzv. *hnědé tumory*)
        - Kostní změny jsou popisované jako tzv. ***fibrózní osteodystrofie***
    - Dochází ke zvýšenému vylučování vápníku z kostí -> tvorba kamenů (**litiáza**)
        - Nefrolitiáza – **renální koliky**
        - Cholelitiáza – **žlučové koliky**

Adenom a karcinom příštitného tělíska

Adenom příštitného tělíska
- Ve většině případů je solitární
- *Makroskopie* – bělavý, vazivově opouzdřený, ovoidní nebo ledvinovitý útvar
    - Ve větších adenomech – hemoragie, jizvení

Karcinom příštitného tělíska – velmi vzácný
- Lokálně agresivní nádor (1/3 tvoří vzdálené metastázy)

Syndromy mnohočetné endokrinní neoplázie

- Vzácné **familiární formy** některých endokrinních nádorů (geneticky podmíněná onemocnění)
- = *syndromy mnohočetné endokrinní neoplázie* (**MEN**)
- Společný rys – současný nebo následný výskyt **vícečetných** a často **multifokálních tumorů**
    - Jsou diagnostikovány **v mladším věku** (x sporadické formy)
    - Častěji vykazují **maligní chování**

MEN 1
- AD dědičné onemocnění
- Klinicky se nejčastěji projeví až **ve středním věku hyperparatyreózou** z *hyperplázie* nebo *adenomu příštitných tělísek*
- Obraz je doplněn hypofyzárním **prolaktinomem**, někdy se současnou produkcí růstového hormonu (akromegalie) a **nádory endokrinního pankreatu**
    - Nádory endokrinního pankreatu jsou metastazující s život ohrožujícími komplikacemi (z hormonální produkce – hyperinzulinémie, produkce gastrinu – *Zollinger-Ellisonův syndrom* – výskyt peptických vředů -> krvácení)

MEN 2
- AD dědičné onemocnění
- Jeho součástí je **medulární karcinom štítné žlázy**
    - Vzniku předchází *hyperplázie C-buněk* se zvýšenými hladinami sérového *kalcitoninu*
    - Prevence – tyreoidektomie
- Další součástí je *hyperplázie adrenální dřeně*, **feochromocytomy**
- Může se objevit v dětském věku
- Formy :
    - **Syndrom MEN 2A** – doprovázen **primární hyperparatyreózou** na podkladě *hyperplázie* nebo *adenomu příštitných tělísek*
    - **Syndrom MEN 2B** – hyperparatyreóza přítomná není, *slizniční neuromy* (uzlovitá zduření periferních nervů)

200. Diabetes mellitus

- = **chronické onemocnění** vznikající v důsledku absolutního či relativního **nedostatku inzulinu**
- Glukóza není optimálně transportovaná z krve do buněk a přetrvává v extracelulární tekutině
    - Hlavním projevem je **chronická hyperglykémie**
- K rozvoji DM mohou vézt dvě patologické situace (nebo kombinace) :
    1) **nedostatečná produkce inzulinu**
        - Dysfunkce β-buněk
        - Absolutní či relativní inzulinopatie
    2) **nedostatečný efekt inzulinu ve tkáních**
        - Tzv. *periferní inzulinová rezistence*

Účinky inzulinu :

- Základním účinkem inzulinu je umožnění vstupu glukózy do buněk pomocí **glukózových transportérů (GLUT)**
  - Jsou nezávislé na inzulinu
  - **GLUT4** – transportér glukózy do **svalových buněk** a **adipocytů** (je závislý na inzulinu)
- **Hepatocyty** – blokuje zde glukoneogenezi (udržení normální hladiny glykémie nalačno)
- Inhibuje lipolýzu (šetří energii uloženou v zásobách v podobě tuků)
  - Chybí-li tento účinek -> nadměrné uvolňování volných mastných kyselin (*FFA = free fatty acids*) z adipocytů do oběhu
- Umožňuje **vstup draslíku do buňky**
- Podporuje **proteosyntézu** (anabolický efekt)
- Zvyšuje aktivitu sympatiku, zvyšuje resorpci sodíku v distálních tubulech ledvin

Sekrece inzulinu :

- Probíhá ve 2 fázích :
  - Trvale = **bazální sekrece**
  - **Postprandiální sekrece** = po stimulaci jídlem

Epidemiologie :

- Celosvětově rostoucí prevalence (zejména DM 2. typu) – označeno jako „pandemie“
- Polygenně podmíněná onemocnění s výrazným podílem faktorů zevního prostředí
- V rozvinutých zemích DM postihuje přibližně 10% populace a výskyt postupně narůstá
- DM 1. typu asi 7% všech diabetiků
  - Převážně většina diabetiků dětského věku, dospívajících a mladých dospělých
- DM 2. typu – až 92%
  - Typické onemocnění dospělých a staršího věku
  - Spojen s nadváhou a stoupající inzulinovou rezistencí

Typy diabetu

- Patogeneticky heterogenní skupina onemocnění
- Společný znak – **chronická hyperglykémie** (normální glykémie nalačno – 3,4-5,6 mmol/l)
- Současná klasifikace zahrnuje 4 skupiny diabetu a 2 skupiny mírnějších poruch (*prediabetes* – hraniční poruchy glukózové homeostázy)
- **Prediabetes**
  - Porušená glukózová tolerance
  - Zvýšená glykémie po zátěži glukózou, ale nedosáhne ještě hodnot diagnostických pro DM
  - Zvýšená glykémie nalačno

- **DM 1. typu**
  - 10% případů
  - Absolutní **nedostatek sekrece inzulinu** způsobený destrukcí β-buněk pankreatických ostrůvků (autoimunitní podklad)
  - Pacient je životně závislý na léčbě inzulinem

- **DM 2. typu**
  - 80-90% případů
  - Progresivní porucha v sekreci inzulinu na pozadí **inzulinové periferní rezistence** (tj. poruchy působení inzulinu v cílových buňkách)

- Ostatní **specifické typy diabetu**
  - Několik geneticky podmíněných syndromů vedoucích k hyperglykémii (tzv. **monogenní diabetes**)
  - Mutace genů ovlivňujících funkci β-buněk (tedy produkci inzulinu) nebo jeho účinek ve tkáních
  - **Sekundární diabetes** = DM způsobený chorobami jiných orgánů :
    - *Onemocnění exokrinního pankreatu* (chronická pankreatitida, cystická fibróza, hemochromatóza)
    - *Endokrinopatie* (Cushingův syndrom, akromegalie)
    - *Infekční choroby* se sekundární destrukcí β-buněk (cytomegaloviry, kongenitální rubeola)
    - *Polékové* (kortikosterodidy – steroidní diabetes, hormony štítné žlázy, některé β-blokátory)

- **Gestační diabetes**
  - Vyvolán přechodným nárůstem periferní inzulinové rezistence tkání v graviditě
  - Po porodu by měl zcela vymizet
  - Matky s anamnézou gestačního diabetu mají vyšší riziko vzniku DM 2. typu v budoucím životě

Diabetes 1. typu

Etiopatogeneze

- **Destrukce β-buněk** Langerhansových ostrůvků pankreatu -> **absolutní deficit inzulinu** v organismu
- Buňky jsou zničeny autoimunitním zánětem = tzv. ***autoimunitní inzulitida***
    - Spouštěcí mechanismy :
        - *Virové infekce* (viry Coxsackie B, viry příušnic, spalniček, viry chřipky)
            - V důsledku virové infekce dojde ke spuštění autoimunitního zánětu
        - *Změny střevního mikrobiomu* (nestabilita, menší diverzita)
        - Odchylky v mechanismech *přirozené imunity* s úzkým vztahem ke střevní mikroflóře
- U většiny pacientů bývají jako markery autoimunitní inzulitidy v séru autoprotilátky – proti *glutamátdekarboxyláze* (GADA protilátky) nebo *tyrozinfosfatáze* (AI2 protilátky), i *proti inzulinu* (IAA protilátky)
    - Protilátky jsou prokazatelné ještě před manifestací diabetu
- **Genetické predispozice**
    - Geny pro HLA molekuly II. třídy
- DM 1. typu je **nejčastější u dětí** a **mladistvých**, může se vyskytnou ve všech věkových kategoriích
- Diabetes **LADA** = *latent autoimmune diabetes in the adults*
    - Pozvolný a mírný průběh autoimunitně podmíněné destrukce β-buněk v dospělosti (vede k podezření na DM 2. typu)
- Sníží-li se počet β-buněk na 10-20%, objevují se první projevy
    - Obvykle k tomu dochází při zvýšené zátěži organismu (např. infekční onemocnění, psychická zátěž)

Klinické projevy :

- **Hyperglykémie** vede k **osmotické diuréze**
    - Vzniká *polyurie*
    - Rozvíjí se dehydratace s pocitem žízně a *polydypsií*
- Nedostatek inzulinu **nestačí blokovat lipolýzu**
    - Mastné kyseliny jsou zvýšeně uvolňovány z tukové tkáně do krevního oběhu a transportovány do jater
    - Přítomnost ketokyselin se zvýšené lipolýzy vede k metabolické acidóze = **ketoacidóza**
    - Při prohloubené acidóze dochází ke stimulaci dechového centra v prodloužené míše, dechová frekvence se zvyšuje a dechy se prohlubují = tzv. **Kussmaulovo dýchání**
    - V dechu může být cítit **aceton** (tzv. *foetor acetonaemicus*)

Terapie :

- **Substituce chybějícího inzulinu** – inzulinové analogy podávané s cílem napodobit přirozenou sekreci
    - Potřeba *bazální sekrece* se zajišťuje střednědobě nebo dlouhodobě působícím inzulinem
    - Je přidáván *preprandiální* rychle působící inzulin
- Další snahy : transplantace pankreatu nebo Langerhansových ostrůvků
    - Omezeno nedostatečným množstvím dárců a komplikacemi souvisejícími s transplantací

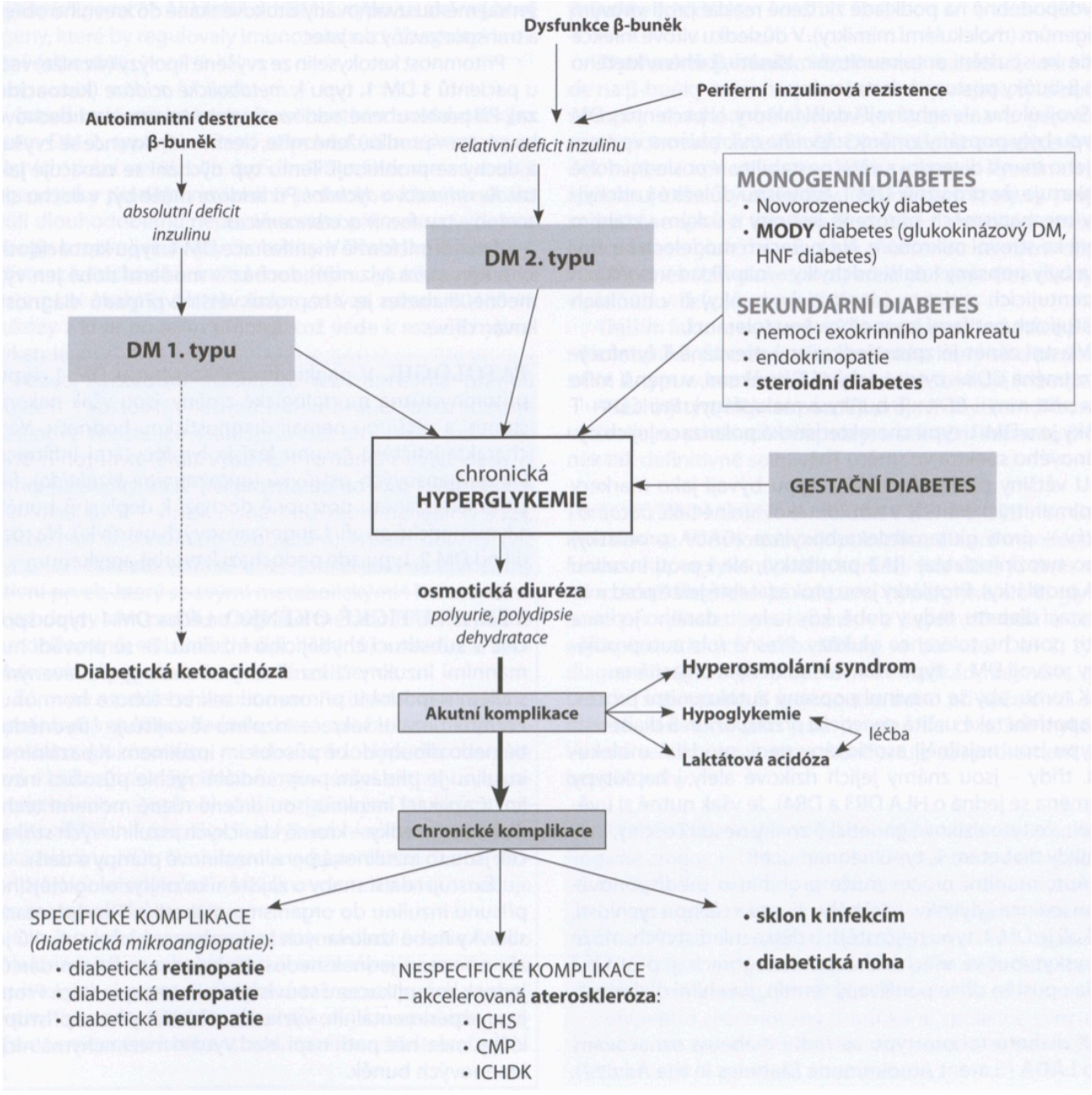
Diabetes 2. typu

Etiopatogeneze :

- Vzniká spolupůsobením 2 patogenetických faktorů :
  - 1) *rezistence periferních buněk* k inzulinu
  - 2) *dysfunkce β-buněk* (nedostatečná postprandiální sekrece inzulinu vyčerpanými bň.)

- Rozvoj je značně **závislý na způsobu života**
- Rozvíjí se u **geneticky predisponovaných** jedinců
  - Liší se od DM 1. typu
  - Predispozice v různých tzv. *„diabetogenních genech"* – nejedná se o geny, které by regulovaly imunotoleranci či regulaci imunitní odpovědi

- 1) Inzulinová rezistence
  - Snížená odpověď (až rezistence) periferních tkání na inzulin
  - Rozvíjí se u **geneticky predisponovaného jedince**, u kterého došlo k rozvoji **nadváhy** nebo **obezity**
  - Dochází ke sníženému příjmu glukózy zejména kosterními svaly -> rozvoj **hyperglykémie**
  - Rozvoj *syndromu inzulinové rezistence* má přímou spojitost s rostoucí tělesnou hmotností
    - Rostoucí obvod pasu či poměr pas/boky (souvisí s viscerální akumulací tuku)
    - V riziku jsou osoby s tzv. androidním (viscerálním, centrálním) typem obezity
  - Zároveň s periferní inzulinovou rezistencí vzniká kompenzatorní **hyperinzulinémie**
    - Dává vzniku dalším rizikovým faktorům rozvoje pozdějších komplikací (zvýšená hladina TAG, nízká hladina HDL-cholesterolu a hypertenze) = **metabolický syndrom**



        - Dlouhodobá hyperinzulinémie vede ke snížení počtu periferních inzulinových receptorů, k rozvoji relativního nedostatku inzulinu
    - Mění se **metabolismus lipidů**
    - Zvyšuje se hladina volných mastných kyselin (FFA) -> podílí se na rozvoji inzulinové rezistence
        - FFA vstupují do svalových buněk – aktivují tvorbu ROS, vedou k abnormální fosforylaci inzulinového receptoru -> vede k inhibici receptorové signalizační kaskády -> snížení transportu glukózy do inzulin-dependentních buněk
        - FFA jsou **toxické** pro β-buňky

- 2) <u>Dysfunkce β-buněk</u>
    - Inzulinová rezistence klade na β-buňky zvýšené sekreční nároky – buňky je nejsou schopny dlouhodobě vyrovnávat
    - Dlouhodobá expozice β-buněk zvýšené koncentraci volných mastných kyselin způsobuje toxický efekt (tzv. **lipotoxicita**) -> snížení sekrece inzulinu
    - Chronicky zvýšená koncentrace glukózy vyvolává zhoršenou sekreční odpověď β-buněk (tzv. **glukotoxický efekt glukózy**)
    - K poruše β-buněk mohou vézt také depozita **amyloidu** v ostrůvcích
        - Fibrilární složka – *amylin* (secernovaný β-buňkami)

<u>Klinické projevy :</u>
- Akutní manifestace – hyperglykemické kóma
- **Hyperglykémie** či **glykosurie**
- Diabetická **neuropatie** či **retinopatie**
- Kožní a slizniční záněty (pyodermie, kožní mykózy)
- Vzácně *syndrom diabetické nohy*

<u>Terapie :</u>
- Léčby hyperglykémie, hypertenze, dyslipidémie a obezity
- Nefarmakologická dieta a režimová opatření
- Perorální *antidiabetika* (pro konkrétního pacienta)
    - Přípravky, které zvyšují sekreci vlastního inzulinu a zlepšují jeho účinek (deriváty *sulfonylurey, glinidy*)
    - Léky, které zvyšují citlivost k vlastnímu inzulinu a blokují novotvorbu cukru v játrech (*biguanidy* – hl. *metformin*)

Monogenní diabetes

- Naprostou většinu diabetu dětského věku představuje DM 1. typu na podkladě autoimunitní inzulitidy
- Až 5% případů vzniká vrozenou mutací některého z genů = tzv. ***monogenní diabetes***
    - Pacient <u>není</u> životně závislý na inzulinu !
- 2 nejdůležitější skupiny :
    - *Novorozenecký diabetes*
    - *MODY diabetes*

Novorozenecký diabetes
- Vzniká těžkou poruchou sekrece inzulinu do půl roku věku po narození
- Velkou část lze léčit deriváty *sulfonylurey*
- Děti nepotřebují injekční inzulin

MODY diabetes
- = *Maturity Onset Diabetes of the Young*
- = „**diabetes dospělého typu objevující se u mladých**“
- <u>Autozomálně dominantní</u> dědičnost
- Časný začátek a častý rodinný výskyt
- Vyvolán **defekty β-buněk**
- **Heterogenní** onemocnění
    - Jednotlivé typy se liší ve věku manifestace, tíží symptomů, typem terapie i prognózou
- Nejčastěji diagnostikovaný monogenní diabetes je DM na podkladě mutace genu kódujícího *glukokinázu* = tzv. **glukokinázový diabetes, MODY 2**
    - β-buňky zahajují sekreci inzulinu až při vyšších glykémiích
- **Diabetes transkripčních faktorů = HNF diabetes**
    - HNF = *hepacytární nukleární faktor*
    - Způsobují ho mutace v genech pro transkripční faktory β-buněk
    - Závažnější forma monogenního diabetu s velkým rizikem chronických komplikací diabetu

Komplikace diabetu

Akutní komplikace

- Život ohrožující akutní komplikace

Diabetická ketoacidóza

- Při významnějším deficitu inzulinu (hlavně u **DM 1. typu**)
- Je vystupňovaná **tvorba ketolátek** v játrech (výrazný nedostatek inzulinu nedokáže blokovat lipolýzu)
    - Mastné kyseliny jsou pak zvýšenou měrou uvolňovány do oběhu a transportovány do jater, kde jsou oxidovány v mitochondriích na ketolátky
    - Konečný produkt : *acetyl-CoA*
        - Není utilizován a kondenzací jeho molekul vznikají silné organické kyseliny – **acetoacetát** a **2-hydroxybutyrát**

- **Hyperglykémie** je příčinou vystupňované **osmotické diurézy** vedoucí k **hypovolémii** a extrémní **dehydrataci**, která společně s metabolickou acidózou vede ke *kómatu*
- **Minerálová dysbalance** (deficit draslíku)
    - Deficit je maskován díky přestupu draslíku z intracelulárního do extracelulárního prostoru
- Ke ketoacidóze může docházet i u již léčených diabetiků, ale jen při závažných režimových chybách (opomenutí aplikace inzulinu, ucpání kanyly inzulinové pumpy či při její poruše) či při výrazné hyperglykémii (v rámci akutních situací – těžší infekce, úrazy, operace – zvýšené vyplavování stresových hormonů (*kortizol*))

- Klinické projevy :
    - *Hyperglykémie* vede ke *glykosurii*, *osmotické diuréze* a těžké *dehydrataci* organismu, což se projeví *polyurií, polydypsií* a *hypotenzí*
    - Dehydratace vede k hyperosmolaritě plazmy, což může vézt až k poruše vědomí a kómatu (diabetické **hyperglykemické ketoacidotické kóma**)
    - Ketonémie vede k **metabolické acidóze** s hyperventilací (*Kussmaulovo dýchání* – snaha vyloučit kyselé valence plícemi), zvracením a bolestí břicha

Hyperosmolární (neketoacidotický) syndrom

- Akutní komplikace především **DM 2. typu**
- Extrémní **hyperglykémie** s těžkou **dehydratací** a **hyperosmolaritou plazmy** (riziko vznik prerenálního selhání ledvin s poruchou vědomí)
- Ketoacidóza není přítomna
- Deficit inzulinu je pouze **relativní**
    - Zbytková inzulinová sekrece dokáže inhibovat lipolýzu
- Vyskytuje se hlavně u starších osob (u seniorů je navíc snížené vnímání pocitu žízně)

- Klinické projevy :
    - Plně rozvinutému stavu předchází **pocit žízně** (dlouhodobý) a **polyurie** s postupnou **dehydratací** a různými poruchami vědomí
    - Terminálně je pacient v kómatu = **hyperosmolární neketoacidotické kóma**
        - V období před tím bývá pacient somnolentní
        - Mohou se objevit křeče a neurologické příznaky
        - Příznaky se dají snadno zaměnit s příznaky cévní mozkové příhody
    - Nemocný mývá **snížený turgor kůže**, **suché** a lepkavé **sliznice** v důsledku dehydratace
    - Dochází k **tachykardii** a arteriální **hypotenzi** -> může vyústit v oběhové selhání
    - Extrémní **hyperglykémie** (hlavní příčinou spolu s dehydratací hyperosmolarity krve)

Hypoglykémie

- Nežádoucí komplikací zejména u **DM 1. typu**
- Vzniká nervovnováhou mezi příjmem sacharidů a hypoglykemizující léčbou
- Je doprovázena **poruchou pozornosti** nebo až ztrátou vědomí, může navíc přivodit zranění nebo smrt
- Klinické projevy :
    - V první fázi poklesu glykémie se snaží organismus sám vyrovnat hodnotu glykémie -> **zvýšená aktivita sympatiku** (neklid, třes, pocení, tachykardie, pocit hladu, psychické změny se zvýšenou agresivitou)
    - Při pokračujícím poklesu glykémie se rozvíjejí symptomy z porušené funkce CNS (pokles psychomotorických funkcí, poruchy vědomí až kóma = **hypoglykemické kóma**)
        - Bývají při něm přítomny i **křeče**
    - V extrémním případě může dojít až ke smrti

Laktátová acidóza

- Vzácnější komplikace – zejména u **DM 2. typu** léčených perorálními antidiabetiky na bázi *biguanidů* (při nerespektování kontraindikací)

- **Nespecifické příznaky** – nevolnost, zvracení, dezorientace, oběhová nestabilita a hyperventilace
- Pokud není včas rozpoznána, rozvíjí se těžká alterace celkového stavu, **metabolická acidóza** se vzestupem **laktátu**

Chronické komplikace

- DM je příčinou až 1/3 případů **chronického selhání ledvin** léčeného v chronickém hemodializačním programu
  - Podílí se na patogenezi většiny **kardiovaskulárních poruch** i cévních mozkových příhod, patří k nejčastějším příčinám získané **slepoty** v dospělosti
  - Je také jednou z nejčastějších příčin **amputace** dolní končetiny

- Chronické komplikace diabetu se dělí do několika skupin :
  - Tzv. **specifické komplikace** DM
    - Přímým důsledkem dlouhodobé hyperglykémie (tj. vznikají jen u diabetiků)
    - Změny struktury a funkce pojivových tkání (např. mikrocirkulace – tzv. **diabetická mikroangiopatie**)
    - V důsledku *mikroangiopatie* vznikají :
      - Diabetická retinopatie
      - Diabetická nefropatie
      - Diabetická neuropatie

  - Tzv. **nespecifické komplikace** DM
    - Komplikace nejsou specifické pouze pro diabetiky, u diabetiků se ale objevují častěji
    - **Diabetická makroangiopatie** = *akcelerovaný rozvoj ateroskleózy*
      - Vede k projevům ischemické choroby srdeční, k cévním mozkovým příhodám a k ischemické chorobě dolních končetin

  - Diabetici mají také sklon k **infekcím** (zejména infekce močových cest, pyodermie, mykózy)
  - Typická chronická komplikace špatně kompenzovaného DM je tzv. **diabetická noha**

Patogeneze chronických komplikací DM :
- Toxický efekt dlouhodobé hyperglykémie v organismu
- Jsou známy minimálně *3 základní metabolické pochody*, kterými se glukotoxický efekt hyperglykémie v organismu projevuje :

1) Neenzymatická glykosylace proteinů
   - Glukóza se při dlouhodobé hyperglykémii kovalentně váže na aminoskupiny intracelulárních i extracelulárních proteinů ve tkáních
   - Vznikají stabilní a ireverzibilní komplexy = *konečné produkty pokročilé glykosylace* (**AGE**), které trvale mění strukturu i funkci postižených proteinů
   - AGE se váží na specifické receptory = **RAGE**, které v organismu exprimují zánětlivé buňky (makrofágy, T-lymfocyty), endotel a hladkosvalové buňky cévní stěny
   - Aktivace kaskád AGE-RAGE vede ke škodlivým následkům :
     - *Makrofágy* zvýšeně produkují cytokiny a RF
     - *Endotelové buňky* generují ROS
     - Zvyšuje se prokoagulační aktivita endotelových buněk a makrofágů
     - *Hladkosvalové buňky* cévní stěny zvýšené proliferují
   - AGE dokáží přímo zesíťovat proteiny extracelulární matrix pomocí nefyziologických meziproteinových vazeb -> změna struktury a funkce bazální membrány arteriol a kapilár

2) Aktivace polyolové cesty
   - V buňkách tkání, které nemají transport glukózy závislý na inzulinu (Schwannovy buňky, buňky oční čočky, ledvin a cév), dochází k **intracelulární hyperglykémii**
   - Rozvoj intracelulárního edému
   - Nadmíra glukózy je metabolizována na **sorbitol**
     - Reakce vyžaduje jako kofaktor NADPH – nutný při regeneraci redukovaného glutathionu (antioxidant) -> **oxidativní stres**

3) Aktivace proteinkinázy C (PKC)
   - Hyperglykémie stimuluje produkci *diacylglycerolu* a tím spouští **aktivaci PKC**
   - Zvýšení exprese proangiogenních molekul (*VEGF = vaskulární endotelový RF*) k novotvorbě cév při diabetické retinopatii
   - Dále vzniká TGF-β (*transformační růstový faktor* β)
   - Aktivace PKC přispívá k rozvoji **oxidativního stresu**
   - Vedle oxidačního stresu hyperglykémie rozvíjí i **nitrační stres** (vznik reaktivních forem dusíku)
     - -> rozvoj diabetické retinopatie, dysfunkce endotelu

- Hyperglykémie zvyšuje riziko vaskulárních změn také působením hemokoagulačních změn (zvyšuje agregaci destiček, snižuje fibrinolýzu) -> nežádoucí **prokoagulační stav**

Specifické komplikace

- Způsobeny změnami na úrovni mikrocirkulace (**diabetická mikroangiopatie**)
  - Ztluštění bazálních membrán drobných cév a kapilár

- <u>Diabetická nefropatie</u>
  - Časté komplikace **DM 1.** a **2. typu**
  - Nejčastější příčina *chronického renálního selhání*
  - Rozvíjí se až u 20% případů DM 2. typu
  - Patogeneticky se na ní podílí **mikroangiopatie** glomerulárních kapilár vedoucí ke *glomerulopatii*, změny na větších cévách (podkladem je **makroangiopatie**)
  - Postižení ledvin při diabetu je komplexní :
    - *Větší arterie* – ateroskleróza, atrofie ledvin
    - *Glomerulární postižení* – diabetická glomeruloskleróza
    - *Arterioly* – hyalinní arterioskleróza aferentních i eferentních arteriol glomerulu
    - *Intersticium* – atrofie tubulů a fibrotizace
    - Zvýšené riziko *pyelonefritidy*

  - Časným projevem je *mikroalbuminurie*, která progreduje v **proteinurii**
    - Může vyústit až do **nefrotického syndromu**
  - Konečným stádiem je **chronické renální selhání** (nutnost dialýzy či transplantace ledviny)

<u>Diabetická retinopatie</u>
- U diabetiků s délkou trvání choroby nad 30 let (prevalence až 90%)
- Může vézt až k úplné **slepotě**
- Vlivem **diabetické mikroangiopatie** stěny retinálních arteriol a kapilár dochází k **ischemizaci sítnice**, ke zvýšení permeability retinálních kapilár s exsudací přes jejich stěnu a k **mikrohemoragiím**
- Při ischémii sítnice se lokálně uvolňují *proangiogenní faktory* (VEGF) -> novotvorba cév a fibrotizace
- Zapříčiňuje u rozvinutého onemocnění odchlípení sítnice od retinálního pigmentového epitelu (tzv. *trakční amoce*)

<u>Diabetická neuropatie</u>
- K postižení axonu i Schwannových buněk dochází z vaskulárních příčin (**diabetická mirkoangiopatie**), částečně kvůli změnám metabolismu buněk periferního nervu při **chronické hyperglykémii**
- Intracelulární hyperglykémie ve Schwannových buňkách navíc způsobuje jejich zvýšenou osmolaritu s **intracelulárním edémem**
- Poškození Schwannových buněk **volnými kyslíkovými radikály**
- Může mít *senzitivní, motorický* i *vegetativní* charakter :
  - **Senzomotorická neuropatie**
    - Nejčastější forma
    - Senzitivní nervy bývají poškozeny více než motorické
    - Klinicky dominují *parestézie* (porucha čití – brnění, mravenčení), *dysestézie* (bolestivé parestézie) a *poruchy vnímání bolesti*
    - *Noční neuropatické bolesti* zejména dolních končetin
    - Při postižení motorických nervů – svalová atrofie

  - **Autonomní neuropatie**
    - *V kardiovaskulárním systému* vede např. k srdečním arytmiím, bezbolestnému průběhu infarktu myokardu, posturální hypertenzi
    - *V GIT* -> zhoršuje evakuaci žaludku, změna frekvence defekace, zhoršuje vyprazdňování žlučníku (stáze žluči)
    - *V urogenitálním systému* -> zpomaluje vyprazdňování močového měchýře -> vyšší riziko infekce močových cest, erektilní dysfunkce

- Dále existují bolestivé **diabetické radikulopatie**, případně **mononeuropatie** různých nervů včetně hlavových

Nespecifické komplikace

- Podkladem je akcelerace aterosklerózy = **diabetická makroangiopatie**
- Komplikace aterosklerózy tepen :
  - *Ischemická choroba srdeční*
  - *Cévní mozkové příhody*
  - *Ischemická choroba dolních končetin*

- Incidence aterosklerózy u diabetiků je vyšší a klinická manifestace časnější a výraznější než u nediabetiků

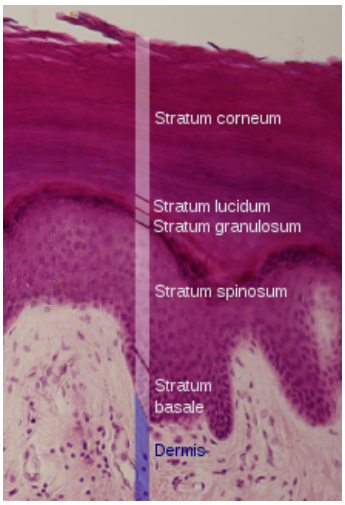
<u>Diabetická noha</u>

- *Syndrom tzv. diabetické nohy* = ulcerace nebo destrukce tkání na nohou (distálně od kotníku) diabetiků v důsledku infekcí, diabetické neuropatie a ischemické choroby dolních končetin
- Patogeneze :
  - Vzniká především v důsledku **diabetické neuropatie** na tonus svalstva udržujícího nožní klenbu -> dochází k poklesu klenby
    - Prsty nohou se dostávají do drápovitého postavení
  - Hyperstézie s vyšším rizikem nerozpoznání traumatu a porucha pohyblivosti kloubů
- K ischemizaci přispívá **diabeticka makroangiopatie** (*ischemická choroba dolních končetin*) a porucha mikrocirkulace (**diabetická mikroangiopatie** – postihuje vasa vasorum)
- Na místech, kde kost tlačí na ztenčenou kůži, se vytvářejí otlaky = **ulcerace**
  - Často hluboké, zasahují až ke kostem -> přestup infekce do kosti, rozvoj osteomyelitidy
  - Důsledkem je i flegmóna až gangréna prstů či celých akrálních částí končetin
- Je jednou z nejčastějších příčin hospitalizace diabetiků (amputace dolní končetiny)

201. Neinfekční dermatitidy

Patologie kůže

- Kůže se skládá ze 3 základních částí :
  - *Epidermis* (pokožka)
  - *Dermis* (korium, škára)
  - *Tela subcutanea* (subkutis, podkoží)



Epidermis

- Skládá se z 5 vrstev **keratinocytů** (*stratum basale, spinosum, granulosum, lucidum a corneum*) – pomůcka: ***C**alifornias **L**ike **G**irls in **S**tring **B**ikini*
  - Dohromady vytvářejí **vícevrstevnatý dlaždicový rohovějící epitel**
  - ***Keratin*** = odumřelé keratinocyty
- Další buňky :
  - **Melanocyty** (produkují melanin, ochrana před uv zářením)
  - **Langerhansovy buňky** (APC)
  - **Merkelovy buňky** (mechanoreceptory)
- Přechod mezi epidermis a dermis tvoří tzv. **dermoepidermální junkční zóna**
  - Výběžky epidermis do dermis = **epidermální lišty**
  - Výběžky dermis do epidermis = **dermální papily**

Dermis

- Hlavní komponentou je **vazivo** (kolagenní a retikulární vlákna) s **krevním a nervovým zásobením**
- **Kožní adnexa** (vlasové folikuly, mazové žlázy, apokrinní (velké potní) a ekrinní (malé potní) žlázy)
  - *Apokrinní žlázy* – v axile, anogenitálně, na prsních areolách
  - *Ekrinní žlázy* – rozptýleny po celém povrchu těla

Tela subcutanea

- Pochází z mezodermu
- Skládá se z **tukové tkáně** a vazivových sept

<u>Funkce kůže :</u>

- Udržení integrity těla
- Ochrana
- Absorpce a exkrece tekutin
- Termoregulace
- Absorpce UV záření
- Metabolismus vitamínu D
- Detekce senzorických stimulů

Dermadromy = kožní projevy interních onemocnění (umět)

- Kožní projevy, které mohou probíhat současně s některými onemocněními vnitřních orgánů

- Např. *DM, Cushingův syndrom/choroba, Addisonova choroba*, SLE, RA, IBD (*Crohnova choroba, ulcerózní kolitida*), onemocnění jater a žlučníku, onemocnění ledvin, *vaskulitidy*

Paraneoplastické dermatózy (syndromy) = vzácné nemetastazující kožní projevy v souvislosti s viscerálními *nádory* a *lymfomy*
- -> paraneoplastické pemfigy

Makroskopické projevy

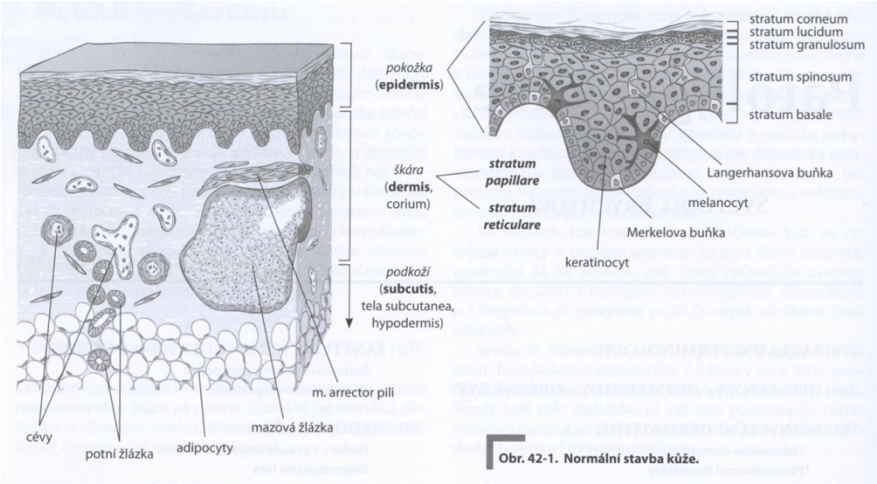
- **Eflorescence** = kožní projevy onemocnění
  - Mohou splývat do tzv. *chorobných ploch*
  - *Primární* – znak daného onemocnění
  - *Sekundární* – sekundární změny primárního onemocnění
- **Exantém** = soubor **kožních** eflorescencí
- **Enantém** = projevy na **sliznicích**
- Kožní léze – popis :
  - *Velikost, barva, umístění, distribuce, konzistence, tvar, povrch*



Primární eflorescence :
- **Makula** (*skvrna*) = ploché ložisko odlišného zabarvení v úrovni kůže
- **Papula** (*pupen*) = malá kožní prominence (vyvýšená skvrna)
- **Tuber** (*hrbol*) = papula větším rozměrů (nad 1 cm)
- **Vezikula** (*puchýřek*) = dutina < 1 cm vyplněná čirou tekutinou
- **Bula** (*puchýř*) = dutina > 1 cm vyplněná čirou tekutinou
- **Pustula** (*neštovička*) = puchýř vyplněný hnisem
- **Pomfus** (*kopřivový **pupen**, urtica*) = narůžovělý pupen podmíněný edémem koria, obvykle svědí (např. kopřivka, bodnutí hmyzem)
- **Nodulus** (*uzel*) = tužší okrouhlý útvar (může být palpovatelný pod povrchem kůže/ může být vyvýšený)
- **Cysta** = dutina obsahující tekutinu nebo semitekutý materiál (např. *akné*)

Sekundární eflorescence – spojené s progresí onemocnění/ škrábáním, traumatem nebo léčbou:
- **Eroze** = povrchní defekt zasahující jen část tloušťky epidermis
- **Exkoriace** (*oděrka*) = povrchové mechanické poškození kůže se stržením epidermis
  - Nejčastěji vzniká škrábáním svědivých kožních onemocnění
- **Ulkus** (*vřed*) = hluboký defekt kůže, vždy zasahuje do koria nebo hlouběji
- **Squama** (*šupina*) = destička odlupující se rohoviny
- **Krusta** (*strup*) = vzniká na povrchu eflorescencí zaschnutím tekutých sekretů
- **Ragáda** (*trhlina*) = lineární přerušení kontinuity kůže

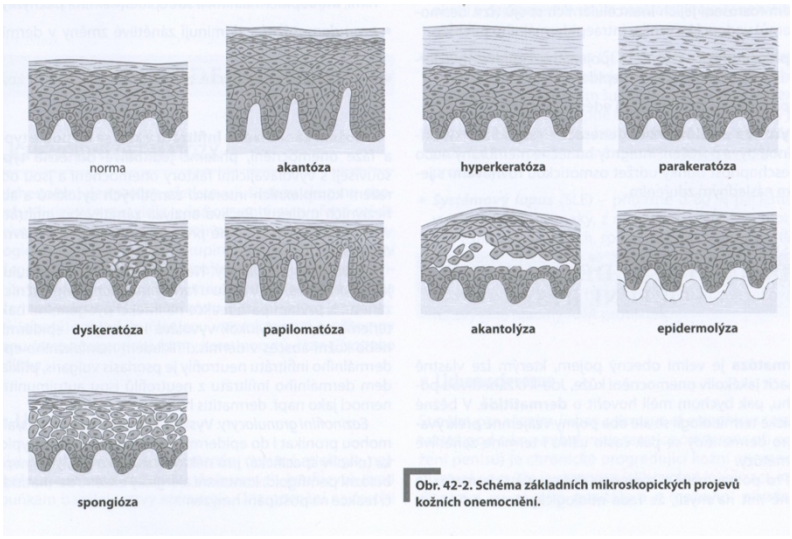
Další termíny :
- **Erythema** (*erytém*) = červené zbarvení kůže
- **Madidatio** (*mokvání*) = plošné prýštění tkáňového moku
- **Cicatrix** (*jizva*) = zmnožení kolagenních vláken
  - Vzniká přeměnou granulační tkáně
  - Čerstvá je růžová, starší je bělavá
  - Může být *atrofická, hypertrofická* či *keloidní*
- **Lichenifikace** = zhrubění a zvýraznění kožního reliéfu (tzv. *políčkovatění*)
  - Na podkladě dlouhodobého dráždění kůže



Obr. 42-1. Normální stavba kůže.

Mikroskopické projevy

- **Akantóza (hyperplazie)** = čepovité rozšíření epidermis podmíněné zmnožením buněk *stratum spinosum* s prodloužením epidermálních výběžků vůči dermis
- **Hyperkeratóza** = rozšíření *stratum corneum*
- **Paraketatóza** = nedokonalé rohovění se zachováním jader keratinocytů ve *stratum corneum* (povrchová vrstva keratinocytů by neměla obsahovat jádra)
    - V podstatě hyperkeratóza + přítomnost jader
- **Dyskeratóza** = předčasná nebo abnormální maturace (rohovění) jednotlivých buněk ve *stratum spinosum* (chybný vývoj keratinocytů)
- **Nekróza keratinocytů** (u *erythema multiforme*)
- **Papilomatóza** = prstovité protažení dermálních papil nad úroveň okolní epidermis
- **Akantolýza** = ztráta soudržnosti keratinocytů důsledkem rozrušení jejich intracelulárních spojů (tzv. desmozomů)
    - Vede ke vzniku **intraepidermálního puchýře** (např. *pemphigus vulgaris*)
    - V závislosti na lokalizaci ztráty soudržnosti vzniká puchýř (intra x subepidermální)



Obr. 42-2. Schéma základních mikroskopických projevů kožních onemocnění.

- **Epidermolýza** = rozrušení spojení mezi epidermis a dermis vedoucí ke vzniku **subepidermálního puchýře** (např. *pemfigoid*)
- **Spongióza** = intracelulární edém epidermis
    - Edém intercelulární (mezi buňkami) x intracelulární (uvnitř buněk)
- **Cytolýza** a **balónová degenerace** = rozpad buňky
    - Příčinou bývá porušení integrity buněčné membrány nebo neschopnost buňky udržet osmotickou rovnováhu s jejím následným zduřením
    - *Balónová degenerace* = intracelulární edém, typicky u herpetické infekce

Obecné rysy dermatozy/ dermatitidy

- **Dermatóza** = jakékoliv onemocnění kůže
- **Dermatitida** = zánětlivé poškození kůže

Typ tkáňového poškození

- **Lichenoidní** = poškození **bazální membrány** s vakuolární degenerací a apoptózou buněk v epidermis (např. lichen *ruber planus*)
- **Psoriaziformní** = **akantóza** - rovnoměrné protažení epidermálních lišt (např. *psoriáza*)
- **Spongiotické** = **spongióza**, intracelulární edém v epidermis (např. *ekzém*)
- **Puchýřnaté** (*vezikulobulózní*) = subkorneální, intraepidermální a supepidermální puchýřky
- **Granulomatózní** = zánětlivé změny v dermis s tvorbou granulomů
- **Vaskulární** = změny primárně v kožních cévách

Složení zánětlivého infiltrátu

- **Neutrofily**
    - V epidermis, koriu
    - Infekční záněty – infekce pyogenními bakteriemi (např. stafylokok)
    - Neinfekční záněty – *psoriasis vulgaris*, autoimunitní onemocnění
- **Eozinofily**
    - Typicky v dermis
    - Typická (ne specifická) pro některá onemocnění (např. *bulózní pemfigoid*, *kontaktní alergický ekzém/dermatitida*, reakce na poštípání hmyzem)
- **Lymfocyty**
    - U většiny převažují CD4+ T lymfocyty
- **Histiocyty**
    - Větší akumulace u kožních granulomatózních onemocnění
    - Infekční příčiny – *TBC*, atypické mykobakteriózy, *mykózy*, paraziti
    - Systémová onemocnění – *sarkoidóza*
- **Plazmatické buňky** (*syfilis, borelióza*)
- **Žírné buňky** (*kopřivka*)

Distribuce zánětlivého infiltrátu

- *Superficiální* (většinou akcentace perivaskulárně)
- *Hluboká*
- Centrovaná kolem folikulů (**folikulitida, perifolikulitida**)

- **Panikulitida** – postižení podkožní tukové tkáně

Kožní onemocnění - klasifikace

- **Etiologie**
  - Infekční (*virové vyrážky u dětí, zarděnky …*)
  - Imunologické (*atopická dermatitida*)
  - Idiopatické (*lupénka*)
  - Nádorové
  - Vrozené (*melanocytární névus*)
  - Fyzikální a chemické vlivy (*popáleniny*)
- **Doba trvání**
  - *Akutní*
  - *Chronické* – pokračování akutních chorob
    - Bez jasného počátku a konce (např. lupénka)
- **Distribuce**
  - *Lokalizované* – např. bakteriální folikulus
  - *Generalizované* – např. SLE, virové infekce (spalničky)
- **Histologie**
  - Nález nutné kolerovat s klinickými údaji (*klinicko-patologická diagnóza*)
  - 1) epidermis
  - 2) junkční zóna mezi epidermis a dermis
  - 3) povrchové hluboké cévy
  - 4) pojivová tkáň dermis
  - 5) podkoží
  - 6) kožní nádory

Neinfekční dermatitidy

- **Imunologické** kožní choroby
  - **Alergické** – reakce na exogenní alergeny
  - **Autoimunitní** – abnormální imunitní reakce na endogenní antigeny (některé doposud neidentifikované)
- **Idiopatické** kožní choroby
  - *Psoriasis vulgaris*
  - *Erythema multiforme*
  - *Erythema nodosum*
  - *Pytiriasis rosea*
  - *Seborroická dermatitida*

- **Hypersenzitivní reakce** (umět !)
  - **Typ 1** (atopická) = reakce **antigenu s IgE** na povrchu žírných buněk
    - ŽB degranulují histamin
    - Vzniká **pupen** (např. vosí bodnutí), spongióza – *atopická dermatitida*
  - **Typ 11** (cytotoxická) – zprostředkovaná **protilátkami** proti **antigenům** na povrchu epidermálních buněk (*pemfigus vulgaris*) nebo na BM epidermis (*bulózní pemfigoid*)
    - Vznikají **buly** (puchýře)
  - **Typ 111** – na podkladě ukládání cirkulujících preformovaných **imunokomplexů** (antigen-protilátka) podél BM epidermis (SLE) nebo stěn cév (hypersenzitivní vaskulitidy)
  - **Typ 1V** – reakce T lymfocytů aktivovaných **cizím tělesem** (*kontaktní dermatitida*), tvorba **granulomů** (*TBC, sarkoidóza*)

Lichenoidní dermatózy

- Klinicky – *exantémy* tvořené svědivými růžově zbarvenými plochými papulami
- Pod epidermis vzniká zánět, který se šíří směrem k epidermis



Lichen ruber planus

- Onemocnění nejasné etiologie
- Nejčastěji postihuje jedince **středního věku**
- Kožní léze jsou mnohočetné, symetricky distribuované
- *Makro*: **svědivé**, ploché, polygonální, lesklé červenohnědé papuly, hyperpigmentace
  - Svědí -> další traumatizace (sekundární eflorescence)
- *Lokalizace*: typicky **volární strana zápěstí**, **křížová krajina**, penis, **nárty**, hlezna, plosky, dlaně
  - 70% - **dutina ústní** (bolestivé eroze, jizvení, bělavé plochy imitující leukoplakii)



Lupus erythematodes (LE)

- **Autoimunitní** onemocnění s tvorbou **imunokomplexů** (podél bazální membrány epidermis)
- Iniciováno exogenními faktory (**expozice uv záření**)
- Typicky u **žen středního věku**
- 3 hlavní formy:
  1) ***Diskoidní lupus*** (DLE)
     - Chronická **kožní forma** lupusu
       - Postihuje **obličej** – **motýlovitý exantém**
     - Nejsou identifikovatelné autoprotilátky v séru
     - *Lokalizace*: kolem šíje, tváře, skalpu, uší
     - *Makro*: nafialovělý papulózní exantém s hrubými šupinami keratinu na povrchu (typicky diskoidní tvar), krusty a šupiny - NEBOLÍ !
     - Nesvědí ani nebolí
  2) ***Subakutní kožní lupus*** (SCLE)
     - **Kožní projevy**, může (ale nemusí) postihovat i **muskuloskeletální systém** a **ledviny**
     - *Makro*: papulomatózní šupinatý načervenalý exantém -> postupně se rozšiřuje a splývá
     - *Lokalizace*: hrudník, horní část zad, extenzory paží
     - 70% pacientů – *anti-Ro (ss-A)* a *ANA protilátky*
  3) ***Systémový lupus*** (SLE)
     - 80% - **kožní příznaky**
     - Nejtypičtější je **motýlovitý exantém** na tvářích (vystavených uv záření), společně s glomerulonefritidou a polyartritidou
     - Exantém se často vyvíjí po **expozici UV záření**



Lichen sclerosus

- = *lichen sclerosus et atrophicus*
- Chronické progredující kožní onemocnění, které se může vyskytnout v libovolné lokalizaci
  - Predispoziční lokalita – **zevní genitál**
- Etiopatogeneze není známa
- Makro: bělavá ložiska porcelánového vzhledu, postupně splývají a objevují se ragády
- V terénu *genitálního lichen sclerosus* může vzniknout tzv. **skvamózní intraepiteliální neoplázie** (**SIL** = vulvární/ penilní) diferencovaného typu – prekanceróza

PSORIAZIFORMNÍ DERMATÓZY

- Charakterizuje je **ztluštění epidermis** s **akantózou** a papilomatózou
- Nejdůležitější zástupce – *lupénka (psoriáza)*

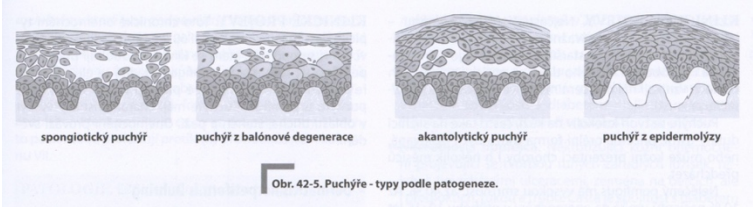


Psoriasis vulgaris (lupénka)

- Častá chronická dermatóza (postihuje asi 3% populace)
- **Začíná** většinou **mezi 10.-13. rokem** života, ale může se manifestovat **v jakémkoliv věku**
- Multifaktoriální **autoimunitní** onemocnění (není přenosné)
  - Podílí se genetická predispozice a vnější faktory (infekce, stres, kouření, léčiva)
  - Etiologie je neznámá
- *Mikro* – epidermis je **ztluštělá** (**akantóza**)
- *Klinické projevy* :
  - *Makro* – dobře ohraničené růžové plaky pokryté odlupujícími se stříbřitými šupinami
    - Drolivá, suchá kůže, vysoké dermální papily
  - *Lokalizace* – nejčastěji **extenzorové strany** končetin (**lokty, kolena**), lumbosakrální krajina, **vlasová část hlavy**, **dlaně, plosky nohou**
    - 30% - nehty (častěji DK)
  - Při traumatizaci ložiska dochází k narušení kapilár a objevuje se tečkovité krvácení = tzv. **Auspitzův fenomén**
    - Při snaze odstranění šupin vzniká krvácení z kůže (kvůli akantóze)
  - **Koebnerův fenomén** = tendence výskytu na traumatizovaných místech (kolena, lokty)
  - **Munroovy mikroabscesy =** *stratum corneum* je infiltrováno polymorfonukleáry, které tvoří mikroabscesy
  - Asi u 10% se vyvíjí **psoriatická artritida** (ruce)
  - Terapie : slunění, kortikosteroidy

SPONGIOTICKÉ DERMATITIDY

- **= ekzém**
- Často **alergický podklad**
- Lokální projevy – výrazně **svědivý erytém** a papuly, někdy vezikuly s mokváním a tvorbou krust
    - Olupování vede k *exkoriacím* a sekundární *lichenifikaci*



Obr. 42-5. Puchýře - typy podle patogeneze.

<u>Ekzém-dermatitidy</u>

- **Ekzém** – široký klinický pojem, zahrnuje podobné kožní změny různé etiologie
- *Makro* – svědivé, splývající červené papuly, někdy puchýřky, někdy deskvamace povrchu a vznik krust
    - Starší léze – vyvýšené plochy s povrchovými šupinami
- *Klasifikace* – klinické typy ekzémů :

1) **Alergická kontaktní dermatitida**
    - Hypersenzitivní imunitní reakce T lymfocytů na alergeny

2) **Iritovaná kontaktní dermatitida**
    - Reakce na expozici *chemickým a fyzikálním činitelům* přímo poškozujícím kůži (např. mýdlo, průmyslové oleje)

3) **Atopický ekzém**
    - IgE hypersenzitivní reakce kůže, často *geneticky podmíněná*
    - Podstata – porucha kožní bariéry a kůže se stává citlivější ke spouštěcím faktorům

4) **Seborická dermatitida**
    - Nejasná etiologie
    - Onemocnění postihuje především tzv. **seboroické lokalizace** (= okrsky kůže bohaté na přítomnost mazových žláz – <u>kštice, obočí, čelo, tváře, intertrigiózní oblasti</u>)
    - *Makro* – erytematózní papuly a plaky s mastnými žlutavými šupinami na povrchu
    - *Predispoziční faktory* – zvýšená činnost mazových žláz, hormonální vlivy (androgeny), klimatické faktory (zimní období), obezita, DM, srdeční selhání
    - Patří k nejčastějším **kožním manifestacím AIDS**
    - Je častá i u dětí (v prvních 3 měsících života)

5) **Mikrobiální ekzém**
    - Mechanismus není znám
    - Předpokládá se *přecitlivělost* na *produkty bakteriální flóry* (nejčastěji stafylokoky) či látky uvolněné působením infekce na postižené tkáně (tzv. **autosenzibilizace**)
    - **Neinfekční** nepřenosné zánětlivé onemocnění kůže
    - *Makro* – kulaté, šupinaté léze ve tvaru mince, později splývají a vytvářejí rozsáhlejší mokvací plochy
    - *Lokalizace* – na kterékoliv části těla
        - Nejčastěji – **ruce, bérce** (typicky v terénu bércových vředů), **hýždě**, okolí **chronických ran a ulcerací**
    - Průběh je chronický s opakovanými recidivami

6) **Nummulární ekzém-dermatitida**
    - Chronické onemocnění s tvorbou solitárních nebo početných načervenalých ložisek – typicky ve tvaru mince, někdy s puchýřky
    - *Lokalizace* – nejčastěji **dolní končetiny, předloktí**, **dorzální strany rukou**
    - Stav se zhoršuje v zimních měsících
    - Etiopatogeneze nejasná

7) **Fotodermatitida**
    - Přehnaná kožní reakce na **ozáření UV paprsky**
    - Vede k přecitlivělosti na světlo
    - Je třeba odlišit ***solární dermatitidy*** (normální reakce kůže na nadměrné vystavení se slunci)

Klinické projevy :

- *Akutní* – červený, svědivý až pálivý exantém, často s vezikulami a bulami
- *Chronické* – hrubé, lichenifikované ložiska s povrchovými šupinami

PUCHÝŘNATÉ DERMATITIDY

- = **vezikulobulózní**
- Jsou charakterizované tvorbou **intraepidermálních** a **subepidermálních** puchýřů, subkorneálních
- Mohou vznikat v důsledku infekce (např. *herpetické infekce*), alergie (*ekzém-dermatitidy*), autoimunitní poruchy (např. *pemfigus, bulózní pemfigoid, dermatitis herpetiformis*) i z hereditárních příčin (např. *epidermolysis bullosa*)
- Klasifikace puchýřů :
    - **Spongiotické puchýře** – vznikají vystupňováním spongiózy (tj. intracelulární edém epidermis)
        - Např. *akutní ekzém-dermatitida*
    - **Puchýře z balónové degenerace** – vznikají vystupňovaným intracelulárním edémem s následným rozpadem keratinocytů
        - Např. *herpetické infekce*
    - **Akantolytické puchýře** – typicky intraepidermální, vznikají ztrátou kohezivity keratinocytů způsobenou rozrušením desmozomálního spojení
        - Např. skupina *pemfigů*
    - **Puchýře z epidermolýzy** – lokalizované subepidermálně následkem porušení dermoepidermálních adhezí
        - Např. *bulózní pemfigoid*

	Pemphigus vulgaris	Bullous pemphigoid
Appearance		
Age	Younger	Older
Mucous membrane involvement	Yes	Rare
Autoantibodies	Against desmoglein 3	Against hemidesmosomes
Blister location	Intraepidermal (superficial)	Subepidermal (deep)
Blister quality	Flaccid, rupture easily	Tense and firm
Nikolsky's sign	Nikolsky **positive**	Nikolsky **negative**
Prognosis	Poor	Favorable

Pemfigus (intraepidermální)

- Skupina *vzácných* **autoimunitních** onemocnění s tvorbou IgG autoprotilátek proti intracelulárním **desmozomálním proteinům** epitelu kůže a sliznic (proti *desmogleinům*)
    - -> dochází k destrukci adhezí -> akantolýza -> suprabazální bula (intraepidermální)
- Existuje genetická predispozice
- Klasifikace :
    - *Pemphigus foliaceus* – puchýře subkorneálně
    - *Pemphigus vulgairs* – suprabazálně (nejčastější)
    - *Paraneoplastický pemfigus* – velmi agresivní, provází hematoonkologická onemocnění
- Puchýře vznikají na podkladě akantolýzy
- Klinické projevy :
    - *Pemphigus vulgaris* postihuje jedince **středního** a **staršího věku (40-70 let)**
        - Kůže je velmi fragilní, působením mírného tlaku vznikají velké puchýře (Nikolského příznak)
    - Puchýře se tvoří **kdekoliv na kůži**, často také na **sliznici dutiny ústní**
        - Kůže – trup
        - Sliznice – dutina ústní, nosohltan, jícen, vagina
    - Puchýře **snadno praskají**, kůže je fragilní, snadná **superinfekce**
    - ***Nicholského příznak*** = tah a tlak na kůži či sliznici normálního vzhledu -> puchýř
    - ***Tzanků test*** = otiskový preparát ze spodiny puchýře – akantolytické keratinocyty
    - Neléčený má **vysokou úmrtnost** (až 40%)
        - Příčinou smrti bývá ztráta elektrolytů a sekundární infekce, sepse
        - Horší než pemfigoid !

Bulózní pemfigoid (subepidermální)

- **Autoimunitní** puchýřnaté onemocnění, je *častější* než pemfigus
- Puchýře jsou způsobené depozicí cirkulujících **autoprotilátek** proti antigenům *lamina lucida* **bazální membrány** (BP-1 v hemidesmosomech) -> dojde k aktivaci komplementu -> poškození BM -> subbazální štěrbiny (subepidermální buly)
    - Následně se aktivují leukocytární proteázy -> degranulace mastocytů -> tvorba **subepidermálních puchýřů**
    - Puchýře jsou vyplněny eozinofily, neutrofily a lymfocyty
- *Klinický průběh* :
    - Typicky postihuje jedince **starší 60 let**
    - Puchýře se podobají puchýřům pemfigu, ale mají **pevnější kryt** a **praskají méně snadno**
    - Lokalizace :
        - Kůže - oblast **břicha, stehen a paží**
        - Sliznice – gingiva, nos, oko, hrtan, hltan, jícen, genitál
    - Onemocnění provází **svědění**

Dermatitis herpetiformis Duhring

- **Autoimunitní** onemocnění postihující spíše mladší jedince (tvoří se IgA depozita)
- Často asociované s ***celiakií*** !!
- *Makroskopie* – intenzivně **svědící papuly a puchýřky**
    - Puchýřky se mohou seskupovat a imitovat tak herpetickou infekci („*herpetiformis*“)

    - Po puchýřích zůstávají drobné jizvy
- *Lokalizace* – predilekčně **kolena, lokty a hýždě**

Epidermolysis bullosa congenita

- = **EBC**
- = „**nemoc motýlích křídel**“
- Heterogenní skupina **hereditárních** onemocnění, kde se puchýře tvoří **rozvolněním struktury bazálních keratinocytů**
    - Příčinou je mutace genů kódujících *cytokeratiny* a *proteiny BM* zodpovědné za mechanickou stabilitu epidermis
- Velmi vzácné vrozené a dědičné onemocnění, nevyléčitelné
- *Makroskopie* – výrazně fragilní kůže a sliznice, tvorba **puchýřů** (vznikají i po drobném působení tlaku či tření)
- Existuje i vzácná **získaná forma**
    - Postihuje často až dospělé osoby
    - Tvoří se protilátky proti *kolagenu VII*
- *Patologie* :
    - *Intraepidermální/ epidermolytická EB (EB simplex)*
        - AD dědičná forma
        - Hojí se bez jizev a kožní atrofie
    - *Junkční EB*
        - AR dědičná forma
        - Po zahojení vzniká atrofie kůže
    - *Dermolytická EB* (dystrofická)
        - Hojí se jizvami a kožní atrofií
- *Klinický průběh* :
    - Variabilní
    - **Puchýře** se objevují krátce po narození („*congenita*“), typicky **po minimálním traumatu**
    - V těžších případech vzniká **jizvení** kůže a sliznic, u těžkých forem jizvení vnitřních orgánů (dochází ke srůstu prstů, tuhnutí kloubů, osteoporóze, dysfagii, obtížnému vyprazdňováním)
    - Častá je hypochromní anémie
    - *Komplikace* – **spinocelulární karcinom**

GRANULOMATÓZNÍ DERMATITIDY

- **Granulomy** = ložiskové akumulace epiteloidních makrofágů v reakci na nerozpustné/ intracelulární antigeny
- **Sarkoidóza**
    - Systémové onemocnění neznámé etiologie
    - Může postihovat jakýkoliv orgán
    - Variabilní klinická manifestace
        - Nejčastěji načervenalé papuly a noduly
    - Sarkoidní granulomy epiteloidního typu, bez kaseifikační nekrózy
- **Granuloma annulare**
    - Časté indolentní onemocnění charakterizované tvorbou palisádovitých nekrobiotických granulomů v kůži
    - **Nekrobióza** (*kolagenolýza*) = ložisková degenerace kolagenních vláken dermis
    - *Lokalizace* – nejčastěji na dorzech rukou a nohou
    - *Makro* – načervenalé prstenčité plaky
    - Etiologie je neznámá (může vznikat v souvislosti s DM, nemocemi štítné žlázy, dyslipidémií, u pacientů s boreliózou)
- **Necrobiosis lipoidica**
    - Nekrotizující kožní onemocnění projevující se tvorbou tuhých zarudlých ložisek, někdy s povrchovými ulceracemi
    - *Lokalizace* – zejména na bércích, ale i předloktích, rukou a trupu
    - Častá je **spojitost s DM** nebo s **RA**
    - Tvorba může být iniciována lokální traumatizací
- **Erythema nodosum**
    - Vícečetné tužší bolestivé zarudlé podkožní uzly
    - *Lokalizace* – nejčastěji na bércích
    - Etiologie je nejasná (imunitní reakce na řadu antigenů zahrnujících bakterie, viry, léky atd.)
        - **Spojitost s ulcerózní kolitidou** a **Crohnovou chorobou**
    - Postiženy jsou hlavně **ženy středního věku**
    - Léze spontánně regredují

Kožní tuberkulóza

- V souvislosti s BCG vakcinací
- 2 formy :
    - **Skrofuloderma**
        - *Kolikvační forma* TBC
        - Vzniká postižením kůže přestupem infekce per continuitatem, nejčastěji z přilehlých LU

        - Typicky na krku (podkožní uzly, později píštěle a vředy – skrofulóza)
    - **Lupus vulgaris**
        - *Proliferativní forma* TBC
        - Pigmentované skrvny, později různě hluboké, až ulcerace (nejčastěji v obličeji)

Granulomatózní kožní záněty kolem cizorodého materiálu

- Léze které se tvoří kolem exogenního i endogenního materiálu se vznikem bolestivých uzlů
- Často je doprovází zánět s přítomností neutrofilů a lymfocytů

VASKULÁRNÍ NEMOCI KŮŽE

- Někdy jsou prvním příznakem systémového onemocnění
- Na kůži se projeví jako onemocnění :
    - *Periferních tepen* (chronická ICHDK způsobená aterosklerózou, diabetická angiopatie)
    - *Žilního systému* (varixy s chronickou žilní insuficiencí, tromboflebitidy, bércové vředy)
    - *Kapiláry* (teleangiektázie)
- Krvácení do kůže je důležitým příznakem mnoha onemocnění s hemoragickou diatézou

Kopřivka

- Projevuje se vystouplou svědivou zarudlou **vyrážkou**
    - Je charakterizované výsevem lokalizovaných nebo generalizovaných pomfů, angioedémem nebo kombinací obojího
- Často je vyvolaná *alergickou reakcí*
- *Nealergenní příčiny* – chlad, horko, léky, tlak, strava, cvičení, stres
- Patogeneze – degranulace **mastocytů** s uvolněním vazoaktivních mediátorů -> zvýšená cévní permeabilita a edém

Kožní alergická vaskulitida

- = *leukocytoklastická vaskulitida*
- **Vaskulitida** malých cév vyvolaná cirkulujícími **imunokomplexy**, které se usazují ve stěně cév
    - Dochází k poškození endotelu
    - V cévách a okolo cév jsou četné neutrofily, které se často rozpadají (patrné drobné fragmenty jader = *leukocytoklazie*)
- Změny bývají pouze kožní, bez orgánových projevů
- Vyvolávací faktor je často neznámý (většinou reakce na infekční onemocnění)
- *Makro* – symetrická palpovatelná purpura, spíše na DK

Zánětlivé nemoci dermis a podkoží

Systémová onemocnění pojiva

- Systémové autoimunitní záněty se změnami vaziva (***kolagenózy***)
- Hlavní představitelé – **lupus erythematodes (LE), sklerodermie, dermatomyozitida**

- **Sklerodermie**
    - Skupina chronických **autoimunitních** nemocí
    - Dochází k zánětem indukované **fibrotizaci** v kůži a někdy i v jiných orgánech
    - Může se projevit jako *lokalizované onemocnění* kůže (morfea, lineární sklerodermie) nebo jako *systémové onemocnění – difúzní forma* (systémová sklerodermie)
    - Lokalizovaná forma – postižení kůže (kůže není poddajná, fibrotizuje – je rigidní, tuhá, vyhlazená)
    - Systémová forma – postižení kůže + viscerálních orgánů (nejčastěji jícen, plíce, ledviny)
        - Postižení jícnu může být prvním příznakem (dysfagie – jícen je ztluštělý)
    - **Morfea**
        - Nejčastější forma
        - *Lokalizace* – kůže **trupu, prsou, končetinách**
        - *Makro* – bělavá tuhá ložiska s nafialovělými okraji
        - Atrofie a fibróza mohou vést k **deformitám** kůže
        - Postihuje zejména **děti** a **mladé dospělé**, častěji **ženy**
    - **Lineární sklerodermie**
        - *Makro* – lineární pruhy
        - *Lokalizace* – **trup, končetiny, hlava** - frontoparietálně
        - Připomíná jizvu po ráně šavlí
    - **Systémová sklerodermie**
        - Méně častá varianta
        - Projevuje se ztuhnutím a ztluštěním kůže, případně i postižením **vnitřních orgánů** (ledviny, plíce, jícen, myokard)

- **Dermatomyozitida**
  - Systémové **autoimunitní** onemocnění postihující zejména **kůži a svaly**
  - Postihuje hl. **dospělé** mezi **40-60 roky věku**, vzácně děti < 10 let (tzv. *juvenilní dermatomyozitida*)
  - Kožní nález předchází svalovému postižení
  - Akutní fáze – tzv. ***heliotropní erytém*** (červenofialový otok víček)
    - Později – erytémy na trupu a končetinách
    - Postupně se tvoří atrofické plaky, dochází k ukládáním kalcia, může vést k ulceracím

<u>Zánětlivé nemoci podkoží</u>

- Jsou sem řazeny záněty podkožní tukové tkáně = **panikulitidy**
  - ***Septální*** – zánět je centrovaný na septa tvořené pojivovou tkání
    - *Erythema nodosum*
  - ***Lobulární*** – zánět zejm. v oblasti lobulu, méně v septech
    - *Chladová panikulitida* – při expozici chladu
    - *Pankreatická panikulitida* – při zánětech a nádorech pankreatu
    - *Posteroidní panikulitida* – komplikace systémové kortikosteroidní terapie …

202. Infekční dermatitidy a zánětlivé nemoci dermis a podkoží

Infekční dermatitidy

- Mohou být vyvolané širokým spektrem patogenů – bakterie (stafylokoky, streptokoky), viry (HSV, HPV), mykózy (candida spp.), parazity, roztoče (např. svrab) i hmyz
  - **Viry** – HSV1 (*labialis*), HSV2 (*genitalis*), Varicella zoster, HHV-8

BAKTERIÁLNÍ INFEKCE

- Povrchové hnisavé infekce (např. *impetigo, záněty pilosebaceózní jednotky*)
- Hlubší dermální abscesy – způsobené pseudomonádami či anaeroby (zejm. v důsledku bodných poranění)
- Hnisavé záněty potních žláz (hl. *hidradenitis suppurativa*)
- Hnisavé háněty nehtového lůžka (*paronychium*)



<u>Impetigo</u>

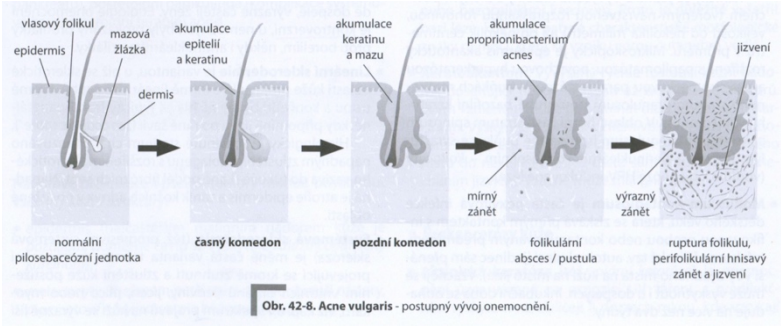
- **Povrchová** (intraepidermální) **infekce** způsobená *stafylokoky* nebo *streptokoky* (*Staphylococcus aureus*)
- Nejčastěji u **dětí** (většinou v návaznosti na drobné porušení kůže)
  - U dospělých – na podkladě kožních změn, které poškozují ochranný povrchový film kůže
- *Makroskopie*: rozsáhlé, ploché, **medově zbarvené** kožní eroze, místy s **krustami** na povrchu
- *Mikroskopie*: akumulace <u>neutrofilů</u>
- *Lokalizace*: typicky na **obličeji, rukou** a **pažích**
- Většinou se hojí *ad integrum* (bez jizvení)



<u>Bakteriální záněty pilosebaceózní jednotky</u>

- **Folikulitida**
  - = hnisavý zánět **vlasových (chlupových) folikulů**
  - Nejčastěji způsobeno *stafylokoky*
  - *Etiologie* – na podkladě **traumatizace folikulů** (např. holení, iritace oděvem, potem, kosmetikou)
  - *Komplikace*:
    - Může přejít v intersticiální abscedující zánět = **furunkl**
    - Či v rozsáhlejší abscedující zánět = **karbunkl** (splývání furunklů)

- **Acne vulgaris**
  - Onemocnění **pilosebaceózní jednotky**, etiologie je multifaktoriální
  - Časté **androgen-dependentní onemocnění** postihující kůži v **seboroických oblastech** (mazové žlázy)
    - Excesivní hormonálně indukovaná tvorba mazu a abnormální rohovění folikulárního epitelu -> vede k cystické dilataci folikulů = vznik komedonů



Obr. 42-8. Acne vulgaris - postupný vývoj onemocnění.

- **Komedon** = uzavřené ústí vlasového folikulu a mazové žlázky
  - Primární nezánětlivé afekce
  - Jsou buď *zavřené* (na povrchu **bílé**) nebo *otevřené* (**černé**)
- Tak se tvoří optimální podmínky pro **sekundární infekci** – *Propionibacterium acnes* -> rozvoj hnisavého zánětu (pustula) -> ruptura folikulu -> perifolikulární abscedující zánět

- Nejčastěji se vyskytuje **v době dospívání (puberta)**
- *Makroskopie*:
  - Papuly, pustuly, noduly, cysty
  - Pak reparativní jizvení
  - **Aknekeloid** = splývající projevy akné na šíji s tvorbou keloidních jizev

- **Celulitida**
  - Difúzní hnisavá infekce dermis a podkoží
  - Často způsobeno původcem *Streptococcus pyogenes*
  - Rychle se šíří podkožím
- **Erysipel (růže)**
  - Povrchová celulitida s postižením LU
  - *Streptococcus pyogenes*
- **Hydradenitis suppurativa**
  - Nejčastěji způsobeno *SA*
  - Infekce apokrinních žláz
  - Průběh horší u obézních pacientů, kuřáků



- **Rosacea** (*růžovka*)
  - Chronické zánětlivé onemocnění kůže **střední části obličeje** (zejm. **nos a tváře**)
  - Postihuje obě pohlaví, častěji **ženy** středního až staršího věku (**40-60 let**)
  - Etiopatogeneze je nejasná (kombinace genetických faktorů, typu kůže, vliv onemocnění GIT, hypertenze, saprofytická bakteriální flóra atd.)
  - Průběh zhoršují různé zevní faktory :
    - **Překrvení obličeje** (horké nápoje, destiály, UV záření)
  - *Makroskopie* :
    - Nejmírnější forma – *přechodný erytém*, postupně vznik *teleangiektázií* v kůži
    - Později – *papuly, papulopustuly*
    - Nález připomíná akné, ale nebývají zde přítomny komedony !
    - Poslední stupeň – *zánětlivé noduly*, infiltráty (hyperplázie mazových žlázek a fibróza -> zhrubění kůže zejm. na nose – tzv. *rhinophyma* – nos připomíná květák)



MYKÓZY

- Mohou signalizovat vážné poškození celkové či lokální imunity

Povrchové mykózy = ***dermatomykózy***

- Často způsobené poruchou kožního mikroprostředí (např. užívání kortikosteroidů, DM, excesivní pocení)
- Podle etiologie je dělíme na :

1) **Dermatofyózy** (*tinea*)
   - Dělí se dle lokalizace :
     - *Tinea capitis* – kštice, *tinea corporis* (trup, šíje, paže, nohy), *tinea manus* a *tinea pedis* (ruce, nohy), *tinea unguinum* (**onychomykózy**)
   - Nejčastější příčina – *Microsporum canis, Microsporum species, Trichophyton*
2) **Kandidózy**
   - *Candida albicans, C. parapsilosis, Trichosporon mucoides*
   - V teplých oblastech a ve vlhkém prostředí – tzv. **místa vlhké zapářky**
   - Častá je manifestace v blízkosti orificií
3) **Keratomykózy**
   - Postihují pouze rohovou vrstvu epidermis
   - Nejčastější – ***pityriasis versicolor***
     - Přenáší se mezilidským kontaktem, užitím infikovaného prádla
     - Predispozice – hyperhidróza (nadměrné pocení), těsný oděv, poruchy imunity
     - *Makro*: světle hnědé makuly na nepigmentované kůži, bílé makuly na pigmentované kůži

Hluboké mykózy

- Vzácné
- Často provázejí těžké imunodeficientní stavy
- Mikroorganismy typicky infiltrují dermis hematogenní nebo lymfogenní diseminací (nejčastěji z plic, méně často traumatickou inokulací)
- KO: bolestivé dermální uzly

VIROVÉ INFEKCE

- Jsou časté
- Lokální infekce – reaktivace latentní infekce HSV (opar), virové bradavice
- Generalizované infekce – spalničky, zarděnky, plané neštovice, pátá a šestá dětská nemoc
- **Verruca vulgaris** (*bradavice*)
    - Způsobena infekcí keratinocytů **nízkorizikovými typy HPV (HPV 1, 2)**
        - Přenosná infekce !
    - Benigní dlaždicobuněčná proliferace kůže
    - Lokalizace: mohou se vyskytovat kdekoliv
        - Zejména ruce (*verruca palmaris*), na ploskách nohou (*verruca plantaris*)
        - *Condylomata accuminata* – anogenitální bradavice
    - *Makroskopie*: vyvýšené hrbolky s drsným povrchem tvořeným navrstvenou rozpraskanou rohovinou
        - Suché, drolivé
    - Léčba: vypalování dusíkem

- **Molloscum contagiosum**
    - Častá **poxvirová infekce dětského věku** (vzácněji i v dospělém věku)
    - Přenosné **přímým kontaktem** s infikovanou osobou nebo kontaminovaným předmětem
        - Infekce se šíří tzv. **autoinokulací** (jedinec sám přenáší viry z jednoho místa na kůži na jiné)
    - *Lokalizace*: nejčastěji **na obličeji, víčkách, v podpaží** a na **stehnech** a v **anogenitální oblasti**
        - Může se vyskytnout kdekoliv na kůži
    - *Makroskopie*: mnohočetné papuly s centrální vkleslinou, při jejich zmáčknutí lze vytlačit bělavou hmotu

203. Epitelové léze a nádory kůže

Nádory kůže

- Nádorové proliferace i pseudotumory mohou postihnout :
    - **Epidermis** (nejčastější – *bazaliom, dlaždicobuněčný karcinom*)
        - Merkelovy buňky -> *karcinom z MB*
        - Langerhansovy buňky -> *Langerhans cell histiocytosis*
    - **Melanocyty** (*melanom*, pigmentové *névy*)
    - **Kožní adnexa** (vzácnější, *sebaceózní karcinom*)
    - **Mezenchymální struktury** kůže (*hemangiomy, dermatofibrom*)
- V kůži se vyskytují i **hematologické malignity** (primární kožní lymfomy, sekundární postižení kůže při jiném hematoonkologickém onemocnění)
- Kožní nádory jsou **časté** – kůže je vystavena mnoha exogenním faktorům (např. uv záření – hlavní rizikový faktor)

Nádory a pseudotumory epidermis

Benigní nádory a pseudotumory

- **Seberoická keratóza** (*seboroická veruka, senilní veruka*)
    - Častá **kožní infekce** zejména starších paceintů **neznámé etiopatogeneze** („*senilní*“ – u pacientů staršího věku +70 let)
    - *Lokalita* : v **libovolné lokalizaci** (kromě *dlaní a plosek*)
        - **Obličej, trup**
    - Tmavě pigmentované vyvýšené bradavičnaté papuly s nepravidelnými okraji a hrubým povrchem
        - Veruky s drolivým mastným povrchem, šupinami, tmavé (hnědé), tužší



        - Může imitovat maligní procesy (melanom) na makroskopické úrovni (lze rozpoznat dermatoskopem dermatologem)
    - Klinicky většinou nemají větší význam (kosmetický význam)
    - Náhlý výskyt **vícečetných** seboroických keratóz může být projev sdružen s některými malignitami (*adenokarcinom žaludku*)

- **Cornu cutaneum** („kožní roh“)
    - Kožní kuželovitý výrůstek z rohoviny – podobá se *zvířecímu rohu*
    - Lokalizovaný především **na obličeji starších osob**

- **Keratoakantom**
    - Maligní (dle nynější definice WHO!) nádor kůže – ***dobře diferencovaný SCC*** (občas bráno jako synonymum pro *keratoakantom*)
    - Vyvýšený **rychle rostoucí** kožní nádorek
        - Centrálně ulcerace (prohloubenina), na periferii navalité okraje epidermis kolem ulcerace, rohovění
    - Vzhledem *připomíná dlaždicobuněčný karcinom*
    - Vyskytuje se **v pokročilém věku** na kůži exponované UV záření (zejména **v obličeji**)
    - Velmi **rychle rostoucí** tumor (během 3 týdnů), může i **regredovat**
    - **Nemetastazuje** – dobrá prognóza
    - Po období rychlého růstu do několika měsíců často sám ustupuje se zanecháním jizvičky
    - *Vzácně* může malignizovat



Prekancerózy kůže

- **Aktinická keratóza** (*solární keratóza*)
    - Premaligní léze ! – pro **epiteliální léze !**
    - *Etiologie* : chronické onemocnění úzce vázané na **expozici UV záření** (slunění, solária)
    - Výskyt na **obličeji** a **dorzech rukou, záda, ramena, hlava** (při alopecii)
    - *Makroskopie* – červeno-šedo-hnědá ložiska se šupinami keratinu na povrchu, drolivé
        - Kůže vypadá starší – degradace elastických vláken
    - Keratinocyty vykazují architektonické i cytologické atypie (**dysplázie**) !
    - Léze mohou být stabilní, někdy i regredovat
    - *Důsledek* : možná **progrese do SCC** (*dlaždicobuněčný karcinom*)
        - Opakované iritace kůže -> vznik dysplázie (LG -> HG) -> vznik invazivního SCC



- **Bowenova choroba**
    - **= dlaždicobuněčný karcinom *in situ***
    - Častěji se vyskytuje **u starších lidí** (zejména na kůži **dolních končetin, hlavy** a **krku**)
    - Zarudlá nebo červená plocha, často mokvající

- **Arzénová keratóza** (v souvislosti s expozicí arzenem)
- **PUVA keratóza** (u pacientů s dlouhodobou terapií UV-A zářením a psoraleny)

BAZOCELULÁRNÍ KARCINOM (BAZALIOM)

- = **BCC**
- *Nejčastější* maligní kožní nádor
- Karcinom z bazáloidních buněk (pluripotentních buněk **bazální vrstvy epidermis**) interfolikulární dermis a/nebo **vlasového folikulu**
- Typicky se vyskytuje především u **bělochů**, především u **starších jedinců** (dlouhodobá expozice uv záření)
- *Chování* :
    - Typicky jen **lokálně agresivní**
        - Může způsobit významné destrukce – ***ulcus rodens*** (zvředovatělý bazaliom)
    - Metastazuje zcela raritně (usmrcuje vzácně)
- *Etiologie* : **expozice UV záření**
- *Lokalizace* : vyskytuje se **na sluncem poškozené kůži**, často v obličeji, zvláště **u starších jedinců** se světlou kůží
- *Typy bazaliomu* :
    - **Superficiální** bazaliom
        - Načervenalá, šupinatá, ostře ohraničená ložiska
    - **Nodulární** bazaliom
        - S tvorbou nad povrch vyvýšených uzlů (papula s perleťovým leskem, cévami)
    - **Morfeiformní** bazaliom





        - Hladké lehce vyvýšené neostře ohraničené ložisko žluté nebo bělavé barvy připomínající jizvení (někdy s krustami na povrchu)
    - **Pigmentový** bazaliom
        - V buňkách bazaliomu může být přítomen melanin (napodobuje melanom)
- Jediná léčba – (včasná) resekce
    - Ozařování (záleží na lokalizaci)

DLAŽDICOBUNĚČNÝ KARCINOM

- = *spinocelulární karcinom* (**SCC**), *spinaliom*
- 2. nejčastější maligní nádor kůže (po *bazaliomu*)
- Nádor **z keratinocytů** (spinální vrstvy) s různým stupněm diferenciace
    - **CAVE** ! melanom – neuroektodermová diferenciace (tzn. není **karcinom** – nevychází z epitelové buňky) !
- *Etiologie* :
    - **UV záření**
    - Chronická **imunosuprese**
    - **HPV infekce** (penis, vagina, děložní čípek …)
    - Expozice chemickým karcinogenům (arzen, dehet), ionizujícímu záření
    - **Chronické záněty** kůže
    - Premaligní léze – ***aktinická keratóza***
- *Lokalizace* :
    - Zejména v oblastech kůže **exponované UV zářením** – na **obličeji** (**rty**), **uších** (ušní lalůčky) a **dorzech rukou** starších jedinců
- *Makroskopie* : ulcerace na povrchu, krusta (mokvavá – opakovaně), na periferii rigidní (tuhá) léze
    - Tuhé, infiltrované ložisko na kůži, někdy s hrbolatým povrchem
    - Někdy může být povrch exulcerován nebo je zde hyperkeratóza

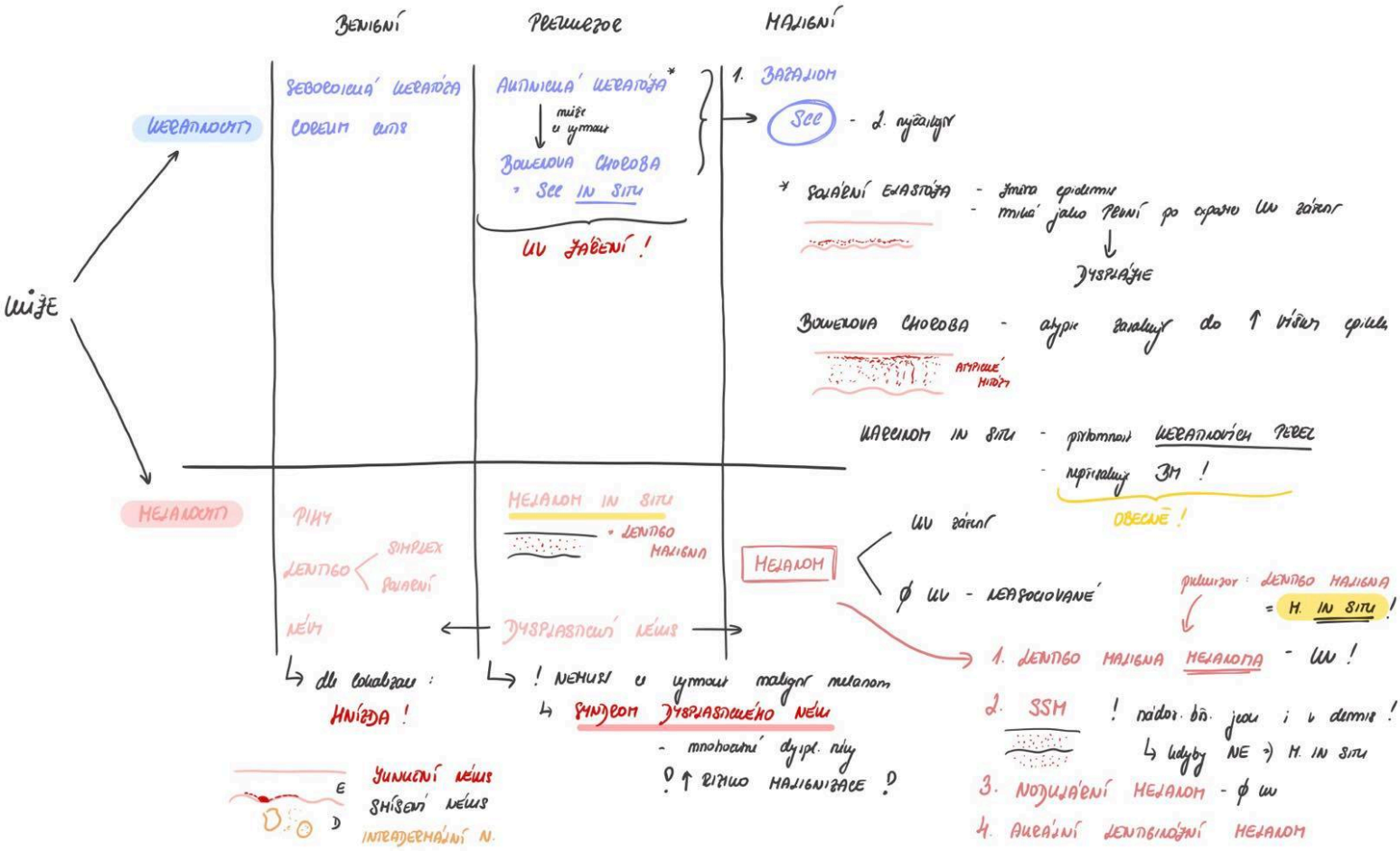
- 3 formy – **difúzně rostoucí**, **ulcerózní** a **exofytický**
- Často ***asymptomatické*** (tj. nebolestivé, nesvědící)
- *Histologicky*
    - Proliferace dlaždicobuněčného epitelu – invaduje přes bazální membránu **do dermis**
    - Často přítomny tzv. *keratinové perly*
    - U agresivních forem – **angioinvaze** či **perineurální** propagace nádoru
- Na rozdíl od bazaliomu má **tendenci k metastazování lymfatickou cestou** do **regionálních lymfatických uzlin** (k *hematogenní* generalizaci vzácně – **plíce, kosti, CNS, játra**)
    - Jakmile invaduje do dermis, může metastazovat (jsou zde přítomny cévy)
- *Komplikace* : může vrůstat do kosti a způsobit patologickou frakturu

Karcinom z Merkelových buněk

- *Vzácný* **neuroendokrinní nádor** epidermis
- Je v naprosté většině případů sdružen s infekcí *Merkel cell molymavirem* s integrací sekvencí virové DNA do buněčného genomu
- Solitární červenofialový uzel – nejčastěji **v oblasti hlavy a krku**
- Hlavní etiologický faktor – **dlouhodobá expozice ultrafialovému záření**
    - Také u mladších imunosupresovaných jedinců v důsledku virové infekce, autoimunitního oněmocnění, po orgánové transplantaci
    - U těchto pacientů velmi agresivní průběh
- Velmi **špatná prognóza**

Histiocytóza z Langerhansových buněk (histiocytóza X)

- *Histiocytózy* jsou heterogenní skupina onemocnění, charakterizovaná nádorovu proliferací histiocytů (makrofágy ve stromatu LU, jsou součástí retikuloendotelového systému)
- = **LCH**
- = monoklonální **proliferace Langerhansových bň.** (speciální dendritické buňky kůže – APC)
- Nejčastěji mezi 1.-3. rokem života
- Etiologie je *nejasná* (předpokládá se virový původ, primární imunodeficit nebo malignita)
- Dochází k proliferaci Langerhansových buněk, ke které normálně nedochází + migrují do dalších orgánů
- Klinicky – osteolytické kostní léze, postižení kůže (papuly), hepatopatie …



204. Mezenchymální nádory kůže

- Mezenchymální nádory kůže jsou *časté*
  - Nejčastější – **lipom, neurinom, neurofibrom**

Mezenchymální nádory specifičtější pro kůži :

<u>Fibroepitelový polyp</u>



- *„pendulující fibrom“, „akrochordon“*
- Častý polypózní, někdy stopkatý benigní útvar
- Lokalizace: **krk, obličej – víčka, axila**
- Početné polypy bývají asociovány s **těhotenstvím, DM** nebo **obezitou**

<u>Dermatofibrom</u>

- Častý benigní nádor tvořený fibroblasty a histiocyty
- Příčina vzniku je neznámá
- *Makro*: tuhý uzel nebo ploška okrouhlého tvaru
  - Většinou je vystouplý nad povrch
  - Růžová nebo hnědá barva
- *Lokalizace*: kdekoliv – nejčastěji **končetiny**



Actas Dermosifiliogr. 2012;103:762-77

<u>Dermatofibrosarcoma protuberans</u>

- Nádor nejistého maligního potenciálu (nejisté biologické chování)
- Pomalu rostoucí uzel nebo plaky
- *Lokalizace*: nejčastěji **trup, končetiny**
- Vyskytuje se hl. u **mladých dospělých**
- Riziko opakovaných recidiv
- V 10% metastazuje (typicky do **plic**)

<u>Hemangiomy</u>



- Časté mezenchymální nádory kůže
- ***Kapilární hemangiom*** je v této lokalizaci nejčastější
- *Makro*: tmavě červené, ostře ohraničené kupulovité ložisko
- *Lokalizace*: kdekoliv – nejtypičtěji v oblasti **hlavy, krku** a **trupu**
- Rychle roste, podléhá regresi a involuci bez jizev
- Obvykle přítomen již při narození nebo se objeví během prvních 2-3 měsíců života
- ***Třešňovitý hemangiom*** – na trupu a končetinách jedinců středního a staršího věku

<u>Pyogenní granulom</u>

- *„lobulární kapilární hemangiom“*
- Benigní nádor
- Rychle rostoucí, prokrvácený, často exulcerovaný uzel
- *Lokalizace*: predilekčně na **prstech, na hlavě a krku**
  - Také na sliznicích nosu a dutiny ústní
- Může lokálně recidivovat

<u>Kaposiho sarkom</u>



- Vaskulární maligní nádor u **imunodeficientních stavů** (pacienti s AIDS)
- Etiologie: infekce lidským herpetickým virem 8 (**HHV-8**)
- Vyvíjí se mnoho let
  - Nejprve forma červených makul – *stádium skrvn*
  - Později ve formě uzlů až rozsáhlých infiltrátů – *stádia plaků a nodulů*
- Lokalizace: hl. na **dolních končetinách**
  - Později i jinde na těle a **sliznicích**
  - U viscerální formy je riziko smrtelného krvácení !
- V pozdějších stádiích **metastazuje do plic**

<u>Kožní angiosarkom</u>



- Nejčastěji vzniká **na sluncem poškozené kůži starších lidí** nebo jako následek **radioterapie**
- *Lokalizace*: **kůže prsu** či hrudní stěny pacientek s karcinomem prsu po ozařování nebo v terénu dlouhodobého lymfedému
- Agresivní nádor s častými recidivami a metastázami (**plíce, lymfatické uzliny**)

205. Melanocytární léze a nádory kůže

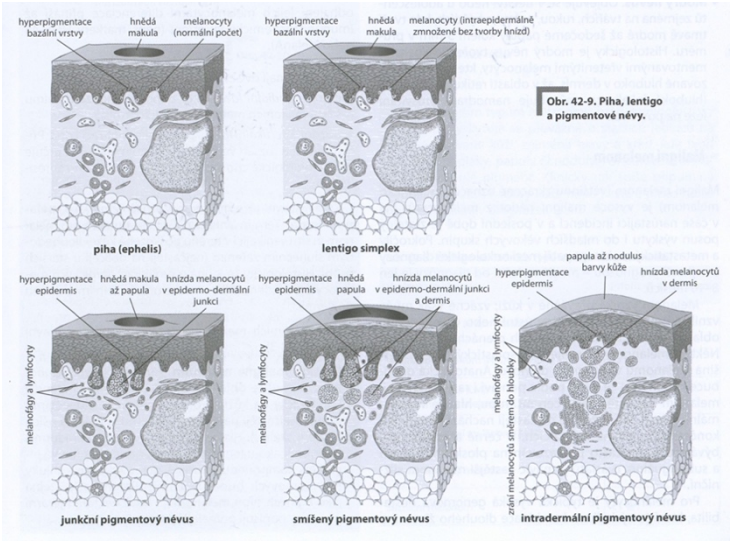
Melanocytární léze

- *Benigní* melanocytární léze – **névy**, **pihy, lentigo simplex**
  - NEPLÉST ! névus = hyperproliferace, piha = hyperpigmentace !!!
- *Maligní* melanocytární léze – **melanom**

- **Lentigo simplex** (*prosté lentigo*)
  - Malá pigmentovaná skvrna na kůži způsobená lineárním **zmnožením** jednotlivých **melanocytů** v bazální vrstvě
    - Hyperpigmentovaná
    - <u>Nedochází</u> k tvorbě melanocytárních hnízd – typické pro pigmentové névy
  - Lentigo musíme odlišit od **pihy** (*ephelis*), jejíž příčinou je <u>lokální zmnožení melaninu</u> (normální počet melanocytů)

- *CAVE* – lentigo a piha vypadají makroskopicky stejně

- **Pigmentové névy** (*melanocytární névy*)
  - Hamartomy složené z melanocytů
  - **Benigní nádory** z melanocytů (neoplastická proliferace névoidních buněk)
    - *Névoidní bň. = névocyty* – typ melanocytu, který je větší, často obsahuje pigment
  - Léze odvozené z **melanocytů** (za normálních okolností v bazální vrstvě epidermis)
  - Melanocyty (tzv. *névové buňky = névocyty*) se seskupují do **hnízd**
    - *Makroskopicky* – ohraničená okrouhlá (homogenně) hyperpigmentovaná ložiska na kůži, (zpravidla < 5 mm v průměru)
    - Nemusí se vyskytovat pouze v kůži



Obr. 42-9. Piha, lentigo a pigmentové névy.

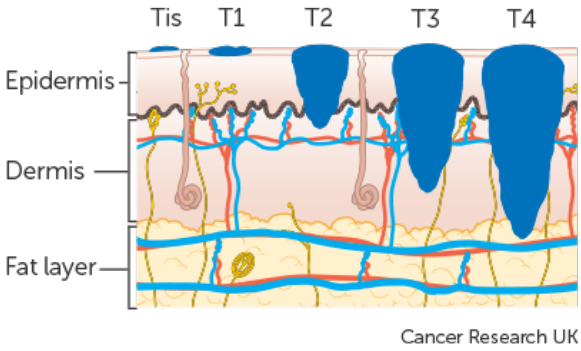
Maturace :
- **Junkční** *pigmentové névy* – v dermoepidermální junkci (junkční zóna)
- **Smíšené** *pigmentové névy* – část névových buněk je v oblasti dermoepidermální junkce a část v dermis (dermis, junkční zóna)
- **Intradermální** *pigmentové névy* – v dermis

- 1) K proliferaci névocytů dochází zprvu **v oblasti junkce** (***junkční névy*** mají vzhled drobných pigmentových makul nebo mírně vyvýšených papul)
- 2) Névocyty postupně migrují do koria za vzniků ***névů smíšených*** (jsou větší, elevované, často světlejší barvy, s nepravidelně zhrubělým povrchem)
- 3) Poslední stádium – ***intradermální névy*** – tvoří na povrch vyvýšené noduly barvy kůže (produkují už jen malé množství melaninu)
  - Intradermální névy mohou také regredovat
  - **Dysplastický** névus
    - Névus s aberantním ložiskovým růstem
    - Bývá větší s nepravidelnými okraji
    - Névocyty vykazují **architektonické atypie** (fokální nepravidelné splývání junkčních hnízd) i **cytologické atypie** (buňky mají větší atypická jádra)
    - Může se transformovat v ***melanom*** (prekurzorová léze) !!
      - Riziko vzniku – 30%

Méně časté typy pigmentových névů :
- **Kongenitální** névus
  - Asi u 1% narozených dětí
  - Mohou být drobné, ale častěji tvoří **rozsáhlé hyperpigmentované plochy**
  - Hnízda névocytů mohou dosahovat až do subkutis
  - U **velkých** kongenitálních névů je *vyšší riziko maligní transformace* do melanomu
- **Névus Spitzové (Reedové)**
  - Melanocytární léze tvořená vřetenovitými nebo epiteloidními melanocyty
  - Typický výskyt u **dětí a adolescentů**, méně u mladých dospělých
  - Rychle rostoucí, vyvýšený, kulatý, narůžovělý uzlík
  - Léze může *mikroskopicky napodobovat maligní melanom*
- **Modrý** névus
  - V **dětství, u adolescentů**
  - Zejména na tvářích, rukou, nohou a hýždích, kde tvoří **tmavě modré** až **šedočerné** papuly
  - Hluboká lokalizace (v podkoží) způsobuje **namodralé prosvítání léze** na povrchu

MALIGNÍ MELANOM (MELANOM)

- **MM** = maligní melanom
- Vysoce **maligní nádor** z **melanocytů** (neuroektodermální původ)
- Má v čase narůstající incidenci a v poslední době je zřetelný posun výskytu i do mladších věkových skupin
- Onkologická diagnóza s **nejhorší prognózou** (medián přežití od diagnózy je jen 8-10 měsíců)
- Vznik převážně **v kůži**, vzácně i **na sliznicích** (*dutina ústní, nosní, anorektální přechod*), **v sítnici** nebo **v měkkých plenách mozkových**
  - *Muži* – nejčastěji na trupu (hlavně v proximální oblasti zad)
  - *Ženy* – na dolních končetinách (bérec)
  - *Černá a asijská rasa* – na ploskách, dlaních a subunguálně
  - *Asiati* – melanom slizniční
- Některé se vyvíjejí **z dysplastických névů**, většina melanomů vzniká *de novo*
- Vysoká genomová nestabilita



- Působení UV záření -> mutace genů
- Rizikové faktory :
  - **Expozice UV záření** – zejména excesivní expozice slunečnímu záření *v dětství*, bulózní dermatitida po spálení sluncem v dětství a vyšší citlivost na sluneční záření
  - **Věk nad 50 let**
  - Zvýšený počet *dysplastických névů* nebo velký *kongenitální névus*
  - **Rodinný výskyt** melanomu
  - Imunosuprese
  - Užívání **solária**



- Melanomy jsou tvořeny proliferací atypických melanocytů
  - Někdy ztrácejí schopnost produkce melaninu (tzv. **amelanotické melanomy**) !!
- Diagnostické odhalení – *imunohistochemické vyšetření*

- Fáze růstu :
  - 1) *časná* – **radiální fáze**
    - Horizontální šíření maligních melanocytů v epidermis
    - -> *lentigo maligna melanom, SSM, akrální lentiginózní melanom*
  - 2) *pozdní* – **vertikální fáze**
    - Infiltrace koria
    - Určuje biologické chování melanomu, přímo koreluje s jeho agresivitou
    - -> *nodulární melanom*
  - Preinvazivní léze melanomu = **melanom *in situ***
  - **Lentigo maligna** – **melanom *in situ*** vznikající v terénu poškozené kůže dlouhodobým slunečním zářením (nejčastěji na obličeji u starších osob)
    - Histologicky – proliferace atypických melanocytů **v epidermis** (bez invaze přes bazální membránu)

- 4 hlavní typy invazivních melanomů :
  - 1) **Lentigo maligna melanom** (*Hutchinsonova melanotická skvrna*) – 5%
    - Zejména na **obličeji starých osob**
    - Typicky na kůži chronicky **vystavěné slunečnímu záření** (nejčastěji na hlavě a šíji, u mužů dále na uších a lysém skalpu)
    - Vzniká z ***lentigo maligna*** – *in situ* léze
  - 2) **Superficiálně se šířící melanom** (SSM – „*superficial spreading melanoma*“) – 75%
    - Nejčastější forma
    - Šíří se pouze v epidermis – radiální růst (později se nahrazuje vertikálním růstem)
    - **Hnízda atypických melanocytů** hlavně v epidermis s jejich intraepidermálním pagetoidním šířením
    - **Kdekoliv na kůži** – nejčastěji v oblastech intermitentně vystavených **slunečnímu záření** (nohy, záda, ramena)
  - 3) **Nodulární melanom** – 15%
    - Melanom s převažující *vertikální fází* růstu, (chybí epitelová radiální fáze růstu)
    - Většinou je diagnostikován ve formě různě velkého uzlu v koriu, bez zastižené iniciální radiální fáze
    - Charakterizován **agresivním chováním** a vysokou tendencí k **metastazování**
  - 4) **Akrální lentiginózní melanom** – 2-3%
    - Na **ploskách a dlaních** a v oblastech **nehtů**
    - Častější u tmavých ras, u bílé rasy vzácný
    - Etiologie není jasná (akrální oblasti nebývají vystavěny UV záření)
    - Patogeneze – trauma, stres, macerace či jiná iritace
    - Prognóza je špatná – je horší než u melanomů jiných typů podobného stádia

- K vzácnějším typům melanomu patří *desmoplastický melanom*
  - Převážně **u starších jedinců** na **slunci vystavěné kůži** (hlava, krk)
  - Plaky, papuly, noduly
  - Asi polovina případů neobsahuje pigment

Staging melanomu

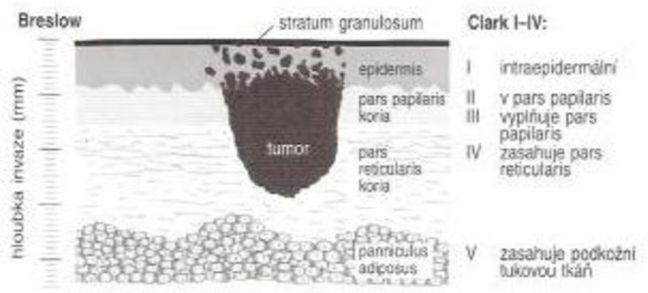
- **Hloubka invaze** je nejdůležitějším prognostickým znakem !
- Dnes se využívá klasifikace ***podle Breslowa*** (tj. měření největší hloubky invazivní komponenty melanomu od *stratum granulosum*) – v mm
  - *Breslow* predikuje prognózu pro pacienta
  - Nejhorší stádium – nad 4 mm (Breslow 4)
  - Je přesnější (měří se přesně v mm)

Klasifikace

- Dříve klasifikace ***dle Clarka*** (tj. hloubka prorůstání melanomu ve vztahu k jednotlivým anatomickým vrstvám kůže a podkoží udávaná ve stupních I-V)
- K dalším prognostickým faktorům – přítomnost ulcerace, mitotická aktivita v dermální komponentě, nádorová invaze krevních a lymfatických cév a perineurální šíření

- Další prognostické faktory :
  - **Ulcerace**
  - **Angioinvaze**
  - TNM – pokročilé stádium
  - Vysoký mitotický index
  - Postižení LU

- dle Breslow, Clark



- TNM klasifikace, UICC, 7. vydání

Šíření :

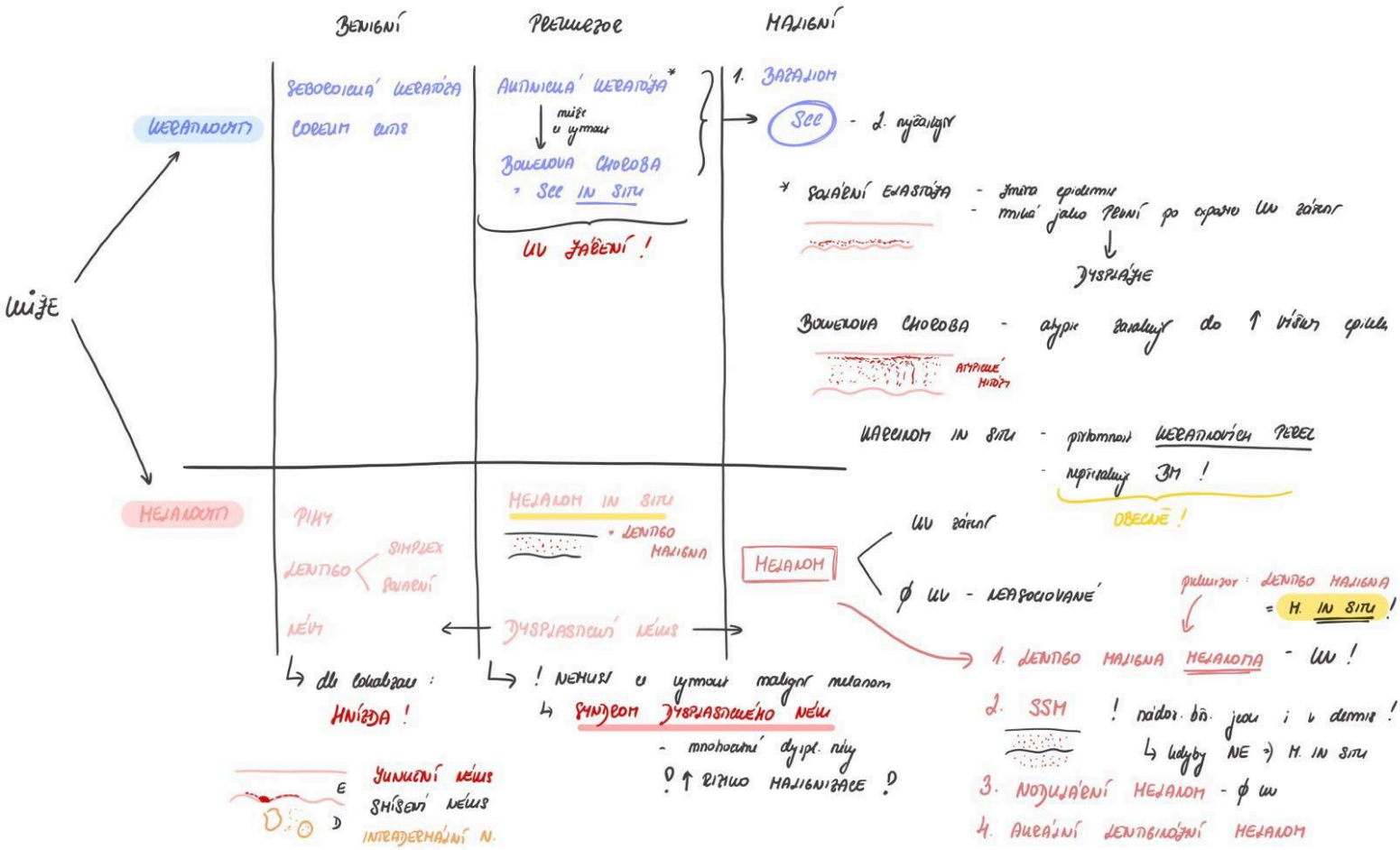
- **Iniciální léze** – maligní melanom in situ (*lentigo maligna*)
- **Intraepidermální růst** – šíření v epidermis (*SSM*)
- **Vertikální růst** – invazivní, šíří se do dermis (*nodulární melanom*)

Průběh a prognóza

- **Agresivní maligní nádor** s rozsáhlým **časným metastatickým** rozsevem v organismu (prakticky kamkoliv) – *kdykoliv, kdekoliv, kamkoliv*
- Typické jsou **pozdní metastázy** (i po mnoha letech od odstranění primárního onemocnění)
  - Zejména **do lymfatických uzlin, jater, plic, kostí**, **CNS**, do **kůže**

- *Klinicko-patologické znaky* – tzv. **ABCDE kritéria**
  - **A**symmetry – nepravidelný tvar
  - **B**order – ohraničení, krvácení (**b**leeding)
  - **C**olor – zbarvení (hyperpigmentace, hypopigmentace, nehomogenní)
  - **D**iameter – průměr větší než 6 mm
  - **E**volving/ **e**levation – postupný rozvoj léze
- Mikroskopické potvrzení diagnózy je nezbytné pro definitivní určení diagnózy
- Prognózu zhoršuje přítomnost **ulcerací** !

- Důležitými znaky malignity melanocytární léze je i rychlost změn pigmentace, velikost a ohraničení preexistujcího pigmentovaného névu, svědění či bolestivost léze
- Přibližně u 20% primárních kožních melanomů dochází ke spontánní **regresi** (většinou parciální, vzácně kompletní) !
- Léčba – závislá na stádiu onemocnění
  - Základem je **radikální resekce** s bezpečnostním lemem (společně se spádovou LU)
  - **Radioterapie** – v případě nedostatečné resekce nebo u metastáz, které nelze chirurgicky odstranit
  - **Chemoterapie** – u metastatického onemocnění
  - **Cílená biologická léčba**, **imunoterapie**, vakcinace



206. Nezralost novorozenců a patologie plodu před a při porodu

Nezralost novorozenců a patologie plodu před porodem

- Nezralost novorozenců je hlavní příčinou perinatální mortality
- Čím vyšší je nezralost, tím vyšší je mortalita
- Zralost novorozence po porodu se klasifikuje podle délky gestace a hmotnosti plodu
    - **Donošený plod** – gestační věk *38-42 týdnů*, hmotnost *2,5-4 kg*, délka *48-52 cm*
    - **Nedonošenec** – nedokončí *37. gestační týden*, nižší porodní hmotnost
        - Způsobeno **předčasným porodem**
        - *Příčiny* :
            - Předčasná ruptura plodových blan
            - Intrauterinní infekce
            - Poruchy placenty a dělohy (např. abrupce placenty, insuficience děložního hrdla)
            - Vícečetná těhotenství
        - *Rizikový faktor* – **kouření** během gravidity

Tab. 43-1. Zralost a délka gestace, hmotnost a délka novorozence.

Zralost	Nezralý *Fetus immaturus*	Zralý *Fetus maturus*	Přezrálý *Fetus permaturus*
Délka gestace	Nedonošený *Méně*	Donošený **38.–42. týden**	Přenášený *Více*
Hmotnost	Nízká *Méně*	Normální **2500–4000 g**	Vysoká (makrosomie) *Více*
Délka	*Méně*	**48–52 cm**	*Více*

- **Přenášený plod** – *po 42. týdnu*, vyšší porodní hmotnost a velikost (**makrosomie**)
  - Jsou ohroženy nepoměrem své velikosti k porodním cestám (tzv. *kefalopelvický nepoměr*) + komplikacemi při porodu (hl. porodní traumata)

<u>Intrauterinní retardace růstu</u>

- Porovnání hmotnosti plodu s gestačním věkem :
  - *Eutrofický* plod – přiměřená hmotnost k věku
  - *Hypotrofický* plod – nižší hmotnost k věku
  - *Hypertrofické* plod – vyšší hmotnost k věku

- **Hypotrofické plody**
  - Hmotnost je oproti gestačnímu věku nižší
  - Přirozeně malí jedinci, ale i plody s intrauterinní retardací
  - Rizikové zejména v kombinaci s nedonošeností
  - **Hypotrofie proporcionální** (*symetrická, s normálními tělesnými proporcemi*)
    - Vzniká v časnější fázi těhotenství (např. genetické, VVV, časná intrauterinní infekce)
  - **Hypotrofie disproporicální** (*asymetrická, s nepoměrem tělesných částí*)
    - Vzniká v pozdní fázi těhotenství
    - Např. zhoršení placentárních funkcí, malnutrice matky
    - Mají relativně větší hlavu

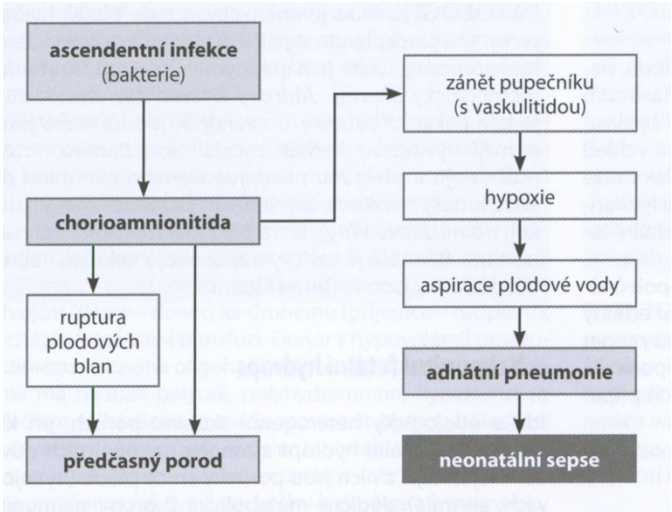
- **Hypertrofické plody**
  - Abnormálně velké ke gestačnímu věku
  - Příčiny – např. gestační DM, obezita matky

<u>Příčiny intrauterinních poruch plodu</u>

- **Plod**
  - Genetické chromozomální aberace, VVV
- **Pupečník**
  - Vyšší riziko u abnormálně dlouhého pupečníku (norma – 50 cm u donošeného plodu)
    - Může se vytvořit uzel pupečníku, který se může omotat kolem části plodu -> **zaškrcení** (**strangulace**)
  - **Anomálie** – např. patologicky zvýšené vinutí cév, aplázie jedné z umbilikálních arterií nebo poruchy úponu pupečníku (např. marginální úpon do okraje placenty, velamentózní úpon do plodových blan)
- **Placenta**
  - Funkčně je nejvíce zatížena ve 3. trimestru těhotenství (růst plodu)
  - Ke snížení uteroplacentárního průtoku může dojít např. při **infarktech** placenty, při jejím **odlučování**, při poruchách **inzerce** (placenta praevia)
- **Matka**
  - **Infekční** choroby
  - **Neinfekční** choroby (např. DM, hypertenze)
  - **Toxiny** (např. abúzus nikotinu, alkoholu, narkotik, ale i léky – např. cytostatika)
  - **Vyšší věk matky**
  - Patologické **změny dělohy** (např. nádory, VVV)

<u>Intrauterinní infekce</u>

- **Ascendentní infekce**
  - *Častější*
  - Většinou bakteriální původ
  - Infekce se porodními cestami dostane na plodové obaly = **chorioamnionitida**
  - Plodová voda je zakalená, plodové obaly jsou překrvené s hnisem
  - *Komplikace* :
    - **Ruptura plodových obalů** -> **předčasný porod**
    - Přechod zánětu na pupečník -> hnisavá vaskulitida -> *hypoxie* plodu -> plod aspiruje infikovanou plodovou vodu -> vznik **adnátní pneumonie**, popř. **novorozenecké sepse**



- **Hematogenní (transplacentární) infekce**
  - **TORCH** (**t**oxoplasma, **o**statní – parvovirus B19, varicela, syfilis a další, **r**ubeola, **C**MV, **h**erpes virus)
  - Zánětlivě mohou být postiženy různé orgány (např. mozek, játra, plíce, myokard, oko) -> porucha vývoje (zejm. v časném těhotenství)

- Typicky dochází k :
  - Hydrocefalus, mikrocefalie, mikroftalmie
  - Srdeční vývojové vady
- *Komplikace* :
  - **Retardace růstu**
  - Fetální hydrops
  - **Předčasný porod**
  - Po porodu **opožděný psychomotorický vývoj**

FETÁLNÍ HYDROPS



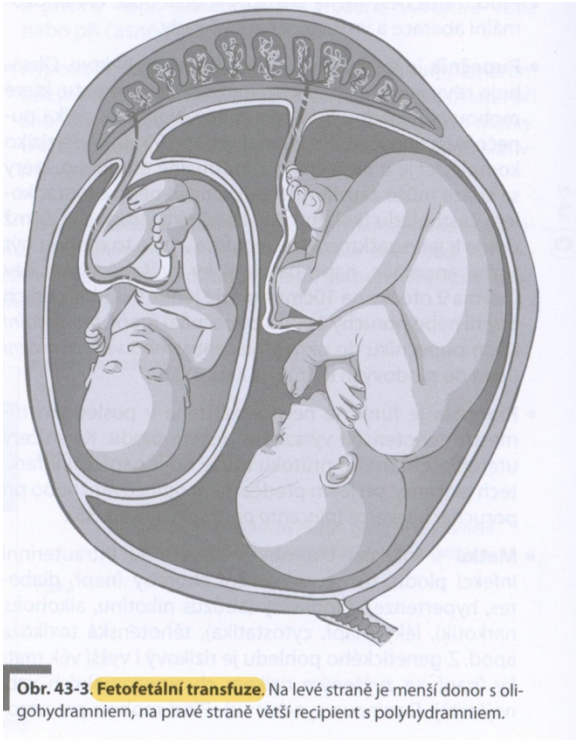


- = **těžké edematózní prosáknutí plodu**
  - Termín se používá u rozvinutých případů, které končí často smrtelně
- Maximum podkožního edému je lokalizováno v oblasti **šíje**
  - Edém má až tumoriformní vzhled – tzv. ***hygroma colli***
  - Edémy se snadno propagují (zejm. v podkoží)
- Následky :
  - **Srdeční selhání**
  - Kardiální **edémy**
  - **Transsudáty** v tělních dutinách

- **Imunitní fetální hydrops**
  - = *fetální hydroblastóza, morbus haemolyticus neonatorum*
  - Je způsobený **inkompatibilitou krevních skupin** matky a plodu
  - V rozvinutých případech dochází k **selhání srdce**, **hypoalbuminémii** a následnému **hydropsu**
  - Dnes již vzácná
  - Patogeneze :
    - IgG protilátky překonávají transplacentární bariéru -> hemolýza fetálních erytrocytů
    - Časná kompenzace hemolýzy – zvýšení extramedulární krvetvorby (v játrech, slezině, LU, ledvinách, plicích a dalších orgánech)
    - Pak přestanou kompenzatorní mechanismy stačit
    - Do krve se vyplavují nezralé erytrocyty = **„fetální erytroblastóza"**
    - Dochází k anémii a hypoxii plodu -> srdeční selhání
    - V játrech se sníží tvorba proteinů -> hypoproteinémie -> hydrops s edémy
  - Patologie :
    - Plod je anemický, bledý, hydropický, s hepatosplenomegalií
    - **Žloutenka** (hemolytický ikterus)
    - **Jádrový ikterus** – komplikace žloutenky u nezralých plodů (nevyvinutá hematoencefalická bariéra, prostup bilirubinu zejm. do bazálních ganglií)
      - Bilirubin je toxický – nekróza neuronů

- **Neimunitní fetální hydrops**
  - Heterogenní skupina poruch
  - Nejčastější příčiny :
    - **Poruchy srdce** plodu (VV, arytmie)
      - VVV vznikají buď samostatně nebo jako součást syndromů (Downův syndrom, Edwardsův syndrom, Turnerův syndrom)
      - neimunitní anémie – dědičný původ (thalasémie), infekce (parvovirus B19)
    - **Dědičné metabolické choroby**
    - Neimunitní **anémie**
    - **Fetofetální transfuze**

  - **Fetofetální transfuze**
    - Nebezpečná komplikace těhotenství u jednovaječných monochoriálních dvojčat, která sdílí společnou placentu
    - Drobné arteriovenózní anastomózy mezi cirkulací obou plodů
    - Pokud převažují anastomózy s průtokem jedním směrem, tj. od jednoho z dvojčat (dárce-donor) ke druhému (příjemce-recipient), dochází k fetofetální transfuzi
    - **Donor (dárce)**
      - Hypovolémie, snížení diurézy
      - Oligohydramnion
    - **Příjemce (recipient)**



Obr. 43-3 Fetofetální transfuze. Na levé straně je menší donor s oligohydramniem, na pravé straně větší recipient s polyhydramniem.

        - Hypervolémie, polyurie
        - Polyhydramnion
        - Hypertenze, srdeční selhání
        - Může se rozvinout hydrops
    - Dochází k **asymetrickému růstu** – recipient je větší, u donora přítomna intrauterinní růstová retardace
    - Úmrtím jsou ohrožena obě dvojčata

Poškození plodu při porodu

- Plod je při porodu ohrožen zejména porodní **asfyxií** a porodními **traumaty**

PORODNÍ ASFYXIE



- **Asfyxie** = dušení
- Definovaná kombinací *hypoxie* a *hyperkapnie* a *metabolické acidózy*
- Asfyxie během porodu = *porodní asfyxie* (**časný asfyktický syndrom**)
- *Etiopatogeneze* :
    - Při porodních kontrakcích je omezen uteroplacentární oběh, obnovuje se v období mezi kontrakcemi
    - Při normálním porodu k asfyxii nedochází
- Úrovně příčin porodní asfyxie :
    - **Porod**
        - Komplikované prodloužené porody, nadměrné kontrakce, vícečetná těhotenství
    - **Plod**
        - Patologické plody (zejm. hypoxické)
    - **Pupečník**
        - Zejm. strangulace pupečníku
    - **Placenta**
        - Abrupce placenty, placentra praevia, rozsáhlé placentární infarkty
    - **Matka**
        - Hypotenze, šok, těhotenská gestóza, útlum anestezií
- Patologie :
    - Obraz je podobný *intrauterinní hypoxii*
    - Typická jsou drobná tečkovitá krvácení na serózách (zejm. pleura, epikard)
    - Orgány jsou **překrvené**
    - V plicních alveolech – **aspirace plodové vody**
        - Aspirace je způsobena předčasnými dechovými pohyby (dráždění dechových center z důvodu hypoxie)

Tab. 43-2. Skóre podle Apgarové.

	0	1	2
Srdeční akce	žádná	< 100/min	> 100/min
Dýchání	žádné	chabé, nepravidelné	pravidelné, křik
Svalový tonus	těžká hypotonie, extenze končetin	snížený tonus, nevýrazná flexe	normální, flexe končetin
Reakce na podráždění	žádná	chabá grimasa	křik
Barva kůže	celková cyanóza nebo bledost	akrocyanóza	růžová

- *Klinický průběh* :
    - Postnatální vitalita a adaptabilita je klinicky hodnocena skórem *podle Apgarové* (**Apgar skóre**)
        - Hodnotí se 5 parametrů : *srdeční akce, dýchání, svalový tonus, reakce na podráždění* a *barva kůže*
        - 0-10 bodů
    - **Asfyktický novorozenec** má nízké skóre
        - Je *cyanotický*
        - Má poruchy dýchání, chabý tonus, sníženou reaktivitu a poruchy srdeční akce
        - Metabolická acidóza s nízkým pH v pupečníkové krvi
        - V dalším průběhu vzniká **multiorgánové selhávání** (zejm. srdce, ledviny)
        - Při postižení CNS – **neurologické poruchy** (křeče, kóma)

<u>Syndrom aspirace mekonia</u>

- Některé plody vyloučí předčasně smolku do plodové vody (většinou k tomu dochází těsně před porodem/ při porodu)
- Více jsou ohroženy **donošené** a **přenášené plody**
- Může souviset s hypoxií plodu, která je příčinou **aspirace plodové vody s mekoniem**
- Po porodu aspirovaný materiál omezuje dýchání a prohlubuje hypoxii
    - Mekonium dráždí plicní tkáň -> dochází k degradaci surfaktantu a k zánětu plic
- *Makroskopie* :
    - Nazelenalé zbarvení plodové vody, obalů i plic plodu
- *Mikroskopie* :

- Tzv. **mekoniová tělíska** – hrudky žlutavě nazelenalé barvy

Hypoxicko-ischemická encefalopatie

- = **HIE**
- = poškození mozku plodu **hypoxií** a **ischémií**
- Může vzniknout v celém perinatálním období – před porodem (**intrauterinní hypoxie**), během porodu (**porodní asfyxie**), i po porodu (**respirační nebo kardiální selhávání**)
- *Patologie* :
  - Mozek – edém, nekróza, gliová reakce, pseudocystická přeměna
  - Distribuce je často vázaná na předělové oblasti mezi arteriemi, kde je hladina kyslíku nižší, nebo na oblasti citlivější na hypoxii
  - **Bílá hmota**
    - U nezralých plodů je poškozena převážně bílá hmota -> vzniká tzv. **periventrikulární leukomalacie**
    - Poškození v hraniční oblasti mezi arteriolami centripetálními (od korového povrchu do bílé hmoty) a centrifugálními (od povrchu ventrikulárního)
  - **Šedá hmota**
    - Na hypoxii jsou nejcitlivější neurony mozkové kůry
    - Kromě kůry může být poškozena i šedá hmota bazálních ganglií a mozkového kmene
  - **Následky hojení** :
    - U menších kortikálních lézí jsou ložiska s poruchami laminace a drobné gliové jizvy
    - **Ulegyrie** odpovídá většímu postižení jizvením a atrofií (makroskopicky – zprohýbání a zúžení závitů)
    - Velká nekrotická ložiska se hojí **pseudocystickou přeměnou**
    - Pokud je rozsáhlá – celý mozek je prostoupen dutinami = **multifokální cystická encefalopatie**
    - Někdy může defekt penetrovat celou šíří hemisféry (**porencefalie**), případně může hemisféra chybět, místo ní je přítomná dutina = **hydranencefalie**

- *Klinické následky* :
  - Vysoká perinatální mortalita
  - HIE je hlavní příčinou **dětské mozkové obrny (DMO)** s motorickým postižením
  - K dalším následkům patří **mentální retardace** a **epilepsie**
  - Lehčí postižení – hyperkinetické poruchy, nesoustředěnost, hyperaktivita

TRAUMATA PLODU ZA PORODU

- Poranění vznikají při **patologických polohách plodu**, nepoměru mezi velkým plodem a úzkými porodními cestami (***kefalopelvický nepoměr***)
  - Např. při makrosomii, vývojových anomálií
- Poranění mohou vznikat i při **použití porodnických nástrojů** (kleště)
- Vzhledem k převaze porodů hlavičkou je nejčastější trauma v oblasti hlavy a krku

Poranění měkkých pokrývek lebky

- **Caput succedaneum**
  - *Nejčastější* porodní trauma
  - Vzniká i při fyziologickém porodu
  - = edematózní prosáknutí podkožní kštice, často s krvavou příměsí
  - Je lokalizované v místě nasedání hlavičky na porodní kanál, nejčastěji v oblasti temene
  - Po zmáčknutí se v něm utvoří důlek
  - Rychle a spontánně se vstřebává

- **Superiostální hematom (kefalhematom)**
  - Lokalizovaný mezi šupinou lebeční kosti (zejm. parietální) a periostem
  - Na periferii je ohraničený lebečními suturami a nešíří se přes okraj kosti
  - Kůže nad ním není červeně zabarvená, na pohmat je pružný, po zmáčknutí se netvoří důlek
  - Hamatom se resorbuje během několika týdnů
  - Klinicky je nutné vyloučit frakturu lebky

- **Subgaleální hematom**
  - Vzácný rozsáhlý hamatom lokalizovaný mezi galea aponeurotica a periostem
  - Krev se zde může šířit od orbit až do okcipitální oblasti
  - Může být zdrojem významných krevních ztrát, může vést k anemizaci a hyperbilirubinémii

Fraktury lebky

- Vznikají při komplikovaných porodech – zejm. instrumentálních
- Fraktura nejčastěji postihuje **parietální kost**, může být skrytá pod kefalhematomem
- U novorozence může dojít ke **vpáčení** (připomíná otlak po míčku)
- Pokud nejsou rozsáhlé a spojené s nitrolebním krvácením, jejich prognóza je dobrá (spontánně se zhojí)

Intrakraniální krvácení

- **Extracerebrální krvácení** do plen (subarachnoideální i subdurální)
  - Mohou souviset s posunem lebních šupin v oblasti švů při porodu
  - Vznikají nejčastěji **nad hemisférami** natržením povrchových mozkových vén
    - Masivní krvácení vzniká při natržení Galenovy žíly
  - Dále dochází k rupturám splavů v duplikaturách tvrdé pleny
  - Masivní krvácení se propagují do subdurálních prostor zadní jámy lební s nebezpečím komprese mozkového kmene

- **Intraventrikulární krvácení**
  - Typicky u *nezralých novorozenců*
  - Krvácení vzniklé periventrikulárně snadno perforuje ependym a přechází do postranní mozkové komory -> šíří se dále komorovým systémem až do subarachnoideálních prostor
  - Komory jsou dilatované, vyplněné hematomem
  - Dochází k **nitrolební hypertenzi** (průběh je smrtelný)
  - U jedinců, kteří přežijí – **obstrukční hydrocefalus**

Další příklady porodních poranění :

- **Paréza n. facialis**
  - Zhmoždění nervu – komprese mezi obličejovými kostmi novorozence a pánevními kostmi matky
  - Prognóza je dobrá (spontánně regreduje)

- **Fraktura klíční kosti**
  - Nejčastější porodní zlomenina
  - Rychle se hojí, prognóza je dobrá
- **Paréza bronchiálního plexu**
  - Většina se zhojí bez neurologických následků

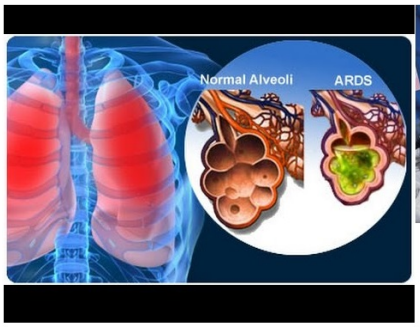
- **Subkapsulární hematom jater**
  - Nejčastější poranění vnitřních orgánů
  - Může být zdrojem krvácení a hemoperitonea

201. Poruchy postnatální adaptace

- Novorozenec se po porodu musí adaptovat na okolní prostředí – to může být narušeno nezralostí orgánů (zejména plic – zásadní událostí je nástup dýchání)

Nemoc hyalinních membran

- = **syndrom hyalinních blanek**
- = **dětský syndrom respirační tísně** (*infant respirátory distress syndrome* = **IRDS**)
- = **pozdní asfyktický syndrom** (starší název)
- *Etiopatogeneze* :
  - Po porodu se plíce rozepnou s prvním nádechem a dále setrvávají v rozepjatém stavu díky přítomnosti surfaktantu
  - Patogeneze – **nedostatek surfaktantu**
    - Jeho produkce se rozvíjí zejm. **po 35. týdnu těhotenství**
    - Onemocnění typicky postihuje **nedonošence**
    - Syntéza surfaktantu je stimulovaná zejm. *kortizolem*
    - *Klasický porod* multifaktoriálně stimuluje produkci surfaktantu
  - Při nedostatku surfaktantu se po porodu plíce sice rozepnou, ale po výdechu mají tendenci **kolabovat** (novorozenec musí usilovněji dýchat)
  - Plicní kolaps snižuje funkční kapacitu plic s následnou hypoventilací a hypoperfuzí, poškozením endotelu
    - Alveolární výstelka je také poškozena – nekrotizuje -> přestup kyslíku do krve je snížen
- *Rizikové faktory* :
  - Porod **císařským řezem**
  - **Gestační diabetes** (inzulín snižuje syntézu surfaktantu)





Syndrom dechové tísně novorozence ARDS

- *Makroskopie* :
    - Minimální vzdušnost plic
    - Překrvený parenchym
    - Někdy až obraz hepatizace
- *Mikroskopie* : charakteristický obraz **hyalinních membrán**

- *Klinický průběh* :
    - Novorozenec dýchá obtížně, chrčí při výdechu, dochází k apnoickým pauzám a cyanóze
    - Neléčené má vysokou mortalitu (závisí na zralosti a porodní váze)
        - Prevence a léčba zlepšuje prognózu

Bronchopulmonální dysplázie

- Vzniká v terénu **nezralých plic** jako **následek léčby umělou plicní ventilací** a **oxygenoterapií**
- Plicní parenchym nedostatečně vyzrává = ***dysplázie*** („chybně vytvořený“)
    - Dysplázie v rámci prekanceróz jsou zcela jiné procesy
- V dnešní době je modifikováno do mírnější formy („*nová*“)
    - Alveoly nedozrají do plně vyvinuté podoby
- „*Klasická*“ forma (dnes se téměř nevyskytuje)
    - Těžké poruchy plicní vzdušnosti (jizvení, atelektázy, emfyzém), plicní hypertenze

Retinopatie nedonošenců

- = **ROP** (*retinopathy of prematurity*)
- Komplikace **oxygenoterapie**
- Rozvíjí se ve 2 fázích – při nasazení léčby a pak při vysazení
- Během fetálního vývoje probíhá vaskularizace sítnice z centra do periferie (do úseků s nižší hladinou kyslíku)
    - Výrazné *zvýšení koncentrace kyslíku* způsobí **zástavu vaskularizace** a regresivní změny v cévách
    - Při ukončení léčby vznikne náhlé *snížení koncentrace kyslíku* -> **překotná proliferace cév**, které vrůstají i do sklivce a mohou krvácet
        - Neovaskularizace je provázena **jizvením**
- Může způsobit odchlípení sítnice a **těžké poruchy zraku**

Nekrotizující enterokolitida

- Vyskytuje se zejména u **nedonošenců**
- Je způsobena poruchami postnatální adaptace střeva
- Příčiny jsou **multifaktoriální** a souvisí s *nezralostí střeva*
    - Nedostatečně vyvinutá slizniční bariéra se poškodí při **postnatální zátěži** (zahájení perorální výživy, osidlování střevními bakteriemi)
    - Střevo novorozenců je citlivé na ischémii – postiženi mohou být i donošení novorozenci **po porodní asfyxii**
    - Snadno dochází k přestupu bakterií do střevní stěny
- Nejvíce je postiženo **terminální ileum** a **kolon** (zejména **pravostranný tračník**)
    - Překrvácené úseky s ulceracemi, perforací a peritonitidou
- *Klinický průběh* :
    - **Nafouklé bříško** a **krvavá stolice**
    - Charakteristický nález na ZM – *pneumatosis intestinorum*
    - Prognóza je špatná, vysoká úmrtnost
- *Komplikace* :
    - *Perforace* střevní stěny -> **pneumoperitoneum**, **peritonitida**, **šok** s cirkulačním kolapsem, **smrt**

Novorozenecká sepse

- **Novorozenec** (zejm. **nedonošený**) nemá plně rozvinutý imunitní systém
- Je tedy ohrožen infekcemi, které mohou progredovat do **neonatální sepse** s vysokou úmrtností
    - Pneumonie jsou častými projevy infekce
        - *Adnatální pneumonie* vzniká intrauterinně aspirací plodové vody při hnisavé chorioamnionitidě
    - *Neonatální leptomeningitidy*



- = **SIDS** (*Sudden Infant Death Syndrome*)
- = „**syndrom zalehnutí dítěte**“ (v historii se předpokládala jako příčina zalehnutí dítěte matkou ve spánku)
- = „**postýlková smrt**“ (typicky smrt nastává v nočních hodinách, častěji ve spánku na břiše)
- = **náhlé úmrtí** u dětí **do věku 1 roku bez vysvětlitelné příčiny** (záhadná smrt)
- *Rizikové faktory* :
  - **Předčasně narozené děti** (nedonošenci), častěji **chlapci** (typicky ve věku 2-4 měsíců)
  - Spíše v zimním období
  - Úmrtí často předchází **banální infekce HCD** (neodpovídá vlastní příčině úmrtí)
  - Děti mladších matek, děti ze sociálně slabších rodin
- Etiopatogeneze není objasněna – **multifaktoriální**
- Patologický nález je nespecifický – stanovuje se jako „*diagnosis per exclusionem*“ (diagnóza z vyloučení)
- *Prevence* :
  - Polohování dítěte při spánku na záda, používání dudlíku
  - Vyvarovat se : spánku na břiše, společnému spánku s matkou, přetopené místnosti, kouření matky během těhotenství, spánek v zakouřené místnosti, abúzus alkoholu a drog u rodičů

208. Nádory dětí a dospívajících

Pozn.: Omlouvám se, pokud touto otázkou někoho zklamu, ale níže jsem uvedla pouze takový „výtah“, který jsem si myslela, že je důležitý pro tuto otázku umět. Proto bych Vám doporučila si danou kapitolu projít v Zámečníkovi a případně se zeptat svého kroužkového vyučujícího, co je to nejzásadnější umět k této otázce podle něj jakožto podle patologa. (Přišlo by mi totiž kontraproduktivní přepisovat slovo od slova celou kapitolu ze Zámečníka, která je na jednu otázku opravdu hodně obsáhlá a v hodinách se jí nevěnuje ani jedna lekce).

- Přehled nejčastějších nádorů dětského věku :
  1. **Hematologické malignity**
     - Zejména ***leukémie*** – nejčastěji *ALL*
     - ***Lymfomy*** – non-Hodgkinovy lymfomy (NHL): *Burkittův lyfom*, Hodgkinův lymfom (nejčastěji varianta *nodulární sklerózy*)
  2. **Nádory CNS**
     - *Infratentoriální* nádory – pilocytární astrocytom (gliom), meduloblastom, ependymom, kraniofaryngeom
  3. **Germinální nádory**
     - Nejčastěji **teratomy** a maligní germinální nádory (smíšené)
     - Seminom varlete se u dětí nevyskytuje !
     - Germinální nádory – ***gonadální*** (varlata, ovaria) x ***extragonadální*** (sakrokokcygeální, malá pánev, retroperitoneum, mediastinum, středočarové struktury hlavy a krku)
       - Nejčastěji **sakrokokcygeální teratomy** !
         - Mohou být překážkou v porodních cestách
         - Mohou způsobit srdeční selhání, hydrops plodu až intrauterinní odumření plodu
         - Musí být po narození kompletně odstraněn i s kostrčí
         - Může malignizovat – vzestup AFP
  4. **Nádory kostí**
     - Maligní nádory – *Ewingův sarkom, osteosarkom*

Specifické nádory :
Embryonální nádory = nádory nediferencované – ***„nádory z malých modrých kulatých buněk“***
- Zejm. *alveolární rhabdomyosarkom, Ewingův tumor, neuroblastom, dětské leukémie a lymfomy*
- ***Blastém*** = rychle se dělící populace malých modrých kulatých buněk (např. nefroblastom, retinoblastom, hepatoblastom)

A) **Nádory měkkých tkání** – rhabdomyom, rhabdomyosarkom, hemangiom, fibromatóza
B) **Neuroblastické nádory** – neuroblastom
C) **Nádory ledvin** – nefroblastom
D) **Nádory oka** - retinoblastom
E) **Nádory jater** – hepatoblastom (maligní), kavernózní hemangiom (benigní)

Rhabdomyosarkomy
- Neohraničené **destruktivní** procesy ! – vždy závažná onemocnění

- Dělení – dle něj prognóza a léčba:
  - A) **Embryonální (ERMS)**
    - Často ze svalové tkáně nevycházejí
    - Lokalizace: urogenitální ústrojí, paranazální dutiny, očnice, retroperitoneum
    - Vyvolává obstrukci a poškození funkce orgánů/ části těla
    - Zvýšeně rizikové v oblasti **očnice** a **paranazálních dutin** – riziko progrese do nitrolebí (nepříznivá prognóza) !
  - B) **Alveolární (ARMS)**
    - Lokalizace: měkké tkáně – trup, končetiny
    - Velmi agresivní onemocnění (často v době diagnózy generalizované – metastazuje hematogenně i lymfogenně – plíce, játra, kostní dřeň, např. i do srdce)
  - C) **Vřetenobuněčný/sklerozující (V/SRMS)**
    - Děti, dospělí
    - Lokalizace: děti- kolem chámovodu, dospělí – hlava, krk, děti i dospělí – končetiny
      - Horší prognóza při lokalizaci v retroperitoneu
  - D) **Pleomorfní** – starší dospělí

Rhabdomyomy

- 1) **Srdeční rhabdomyom**
  - Velmi často (90%) spojen s výskytem **tuberózní sklerózy**
  - KO: **arytmie, srdeční selhávání**
  - Uzly v levé komoře a mezikomorovém septu (mohou se vyklenovat do lumen)
- 2) **Fetální rhabdomyom**
  - *Klasická* forma – v oblasti hlavy a krku (u dětí i dospělých)
    - Lokalizace: dutina ústní, nazofarynx, očnice, zevní ucho
  - *Juvenilní* forma
  - *Genitální* forma – u žen středního věku, pochva + vulva, vzácně

Juvenilní hemangiom

- Nejčastěji v kůži a podkoží typicky **v oblasti hlavy a krku**, (může se vyskytovat i ve svalovině nebo v orgánech – játra)
- Makro – tmavě červená laločnatá léze, často vystupující nad niveau
- Mohou regredovat

Fibromatóza

- *Infantilní digitální firbomatóza*
  - Uzlovité fibroblastické léze na prstech rukou a nohou (kromě palců) – na dorzální či laterální straně
  - Příznivá prognóza (regredují, případně chirurgická léčba)
- *Infantilní fibromatóza*
  - Především v oblasti hlavy a krku

Neuroblastom

- Vzniká z primitivních buněk neurální lišty (rozvoj sympatických ganglií a dřeně nadledvin)
- *Nejčastější* extrakraniální solidní nádor dětí
- Nejčastěji se vyvíjí **v sympatických plexech retroperitonea** (40% - dřeň nadledvin) !
- Často **rozměrný** nádor (větší nádory rostou invazivně), často **jednostranný**
- Často jsou při diagnóze **metastaticky postižené i okolní lymfatické uzliny**, někdy může **prorůstat do páteřního kanálu**
- Dle stupně diferenciace :
  - *Nediferencovaný* neuroblastom
  - *Nízce diferencovaný* neuroblastom
  - *Diferencující se* neuroblastom
- KO :
  - Nespecifické příznaky – neprospívání, zvýšená teplota, anémie, bolesti končetin, někdy hypertenze, průjem
- Šíření :
  - Do **kůže a podkoží** – mnohočetné modravé uzlíky
  - Mnohotně do **lymfatických uzlin** a krevní cestou do **kostí, jater a kůže**, infiltruje **kostní dřeň**
  - Nemetastazuje do plic ! (neobvyklé)

Nefroblastom = Wilmsův tumor

- Většinou vzniká sporadicky -> **jednostranný** výskyt
- Ojediněle v retroperitoneu a v oblasti semenného provazce
- Tkáň v okolí nádoru podléhá tlakové *atrofii*

- Tzv. ***nefrogenní rezidua*** = nevyzrálé vývojové struktury v ledvině
  - Mohou regredovat, ale mohou také růst (*hyperplastická rezidua*) a transformovat se tak v nefroblastom
- Šíření :
  - Může vrůstat do *v. renalis*
  - *Lymfogenně* do **regionálních lymfatických uzlin**
  - *Hematogenně* **do plic, někdy i do mozku**, (nemetastazuje do skeletu !)
- KO :
  - **Vyklenutí břicha**
  - Bolest, hematurie, hypertenze
  - Při spontánní ruptuře – NPB

Retinoblastom

- Nejčastější maligní nádor oka u dětí
- ***Sporadický*** (bez mutace Rb genu) – častější, **jednostranný** výskyt, v průměru kolem 3. roku
- ***Vrozený*** (mutace *Rb genu*) – většinou oboustranný, v průměru kolem 1,5. roku
- *Šíření* :
  - **Endofytický růst** (nejčastější) – prorůstání **do sklivce**
  - **Exofytický růst** (infiltrativní) – **do subretinální tkáně**, do **chorioidey**, případně do **skléry**
  - V pokročilejších stádiích **do *n. opticus*** -> možnost šíření *per continuitatem* **do mozku**
- KO :
  - ***Leukokorie*** („kočičí oko“) – bílý odlesk při osvitu
  - Strabismus, snížený visus, glaukom
- Prognóza je při včasném záchytu a léčbě příznivá, *nepříznivá* pokud nádor roste exofyticky nebo invaduje do n. opticus nebo při vrozené formě (vznik dalších nádorů – osteosarkom, lymfomy, melanom atd.)

Hepatoblastom

- Nejčastější maligní nádor jater u dětí, ale i přesto poměrně *vzácný*
- Častější u **chlapců**
- *Sporadický* nebo spojen s *familiární adenomatózní polypózou*
- Nevzniká v terénu předchozího poškození jater (x HCC)
- Obvykle postihuje **pravý lalok jater**, (pokud je objemný, zasahuje i do levého laloku) – tvoří solitární uzel
- KO :
  - **Zvětšení bříška**
  - Nechutenství, neprospívání, ztráta hmotnosti
  - Trombocytémie
  - Asi 1/5 má v době diagnózy metastatické postižení – nejčastěji **do plic**
  - Zvýšen AFP v laboratorním vyšetření
- Prognóza :
  - *Fetální* hepatoblastom – příznivá prognóza
  - *Embryonální* a *nediferencovaný/malobuněčný* hepatoblastom – nepříznivá prognóza

Kavernózní hemangiom

- Do 1 roku věku nejčastější nádor jater u dětí
- Většinou postihuje **pravý lalok** jater – ostře ohraničený solitární uzel
- Častěji postihuje **dívky**
- *Příznivá* prognóza
  - Do 1 roku se nádor zvětšuje, pak se ale růst zastavuje a může až regredovat
  - Velké nádory mohou vyvolávat konzumpční koagulopatii

201. Infekce herpetickými viry a virové exantémy

Infekce viry herpes simplex

- *Viry herpes simplex* (HSV-1 a HSV-2) jsou geneticky příbuzné a způsobují podobné spektrum infekcí
- Viry HSV-1 a HSV-2 jsou celosvětově rozšířeny (prevalence v naší populaci 20%)
- Infekce jsou **přenosné z osob** s primární či recidivující infekcí (většinou s asymptomatickým průběhem)
- Cesta nákazy se u jednotlivých herpetických virů liší
    - **HSV-1** – *kontaktem* (sliny, slinami potřísněnými předměty)
    - **HSV-2** – *sexuálně přenosné choroby*, případně nákaza *při porodu* z matky na dítě (neonatální herpes)
- Oba viry se replikují v epitelových buňkách kůže nebo sliznic v místě vstupu (obvykle dutina ústní, spojivky, kůže a sliznice genitálu)
- Efekt virové infekce je nejvýraznější v bazálních vrstvách epitelu, ve kterých dochází k nekróze a k následnému vzniku puchýřků = **vezikulózní zánět**
    - Po prasknutí dávají vznik strupům na kůži nebo slizničních aftů

Formy onemocnění :

- **Primoinfekce**
    - Může se rozvinout lokalizovaná vezikulózní (aftózní) **gingivostomatitida** a **keratokonjuktivitida** (nebo vezikulózní zánět v oblasti kůže a sliznic genitálu)
    - Závažná primoinfekce HSV je **eczema herpeticatum**
        - U pacientů s atopickým ekzémem nebo u pacientů léčených dlouhodobě imunosupresivní léčbou
        - = generalizovaný *vezikulózní zánět kůže a sliznice* s těžkou alterací celkového stavu
    - Nejtěžší obraz – **herpetická sepse s meningoencefalitidou**
        - Novorozenci (zejm. předčasně narození)
        - Dochází k diseminaci infekce s rozsáhlým orgánovým postižením
        - Zdrojem nákazy je matka s aktivní *vulvovaginální herpetickou infekcí*

- **Latentní infekce**
    - Z místa primární infekce se virus po pomnožení dostává retrográdně intraaxonálně i periaxonálně do spádových senzorických ganglií, kde latentně perzistuje
    - Odtud dochází později k rekurenci onemocnění (poruchy imunity, fyzikální, hormonální, emoční, infekční a další impulzy)

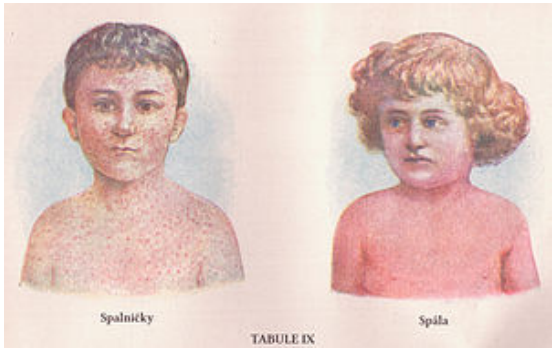
- **Reaktivace**
    - Nejčastěji v podobě *lokalizovaného vezikulózního zánětu* v oblasti inervované postiženým senzorickým gangliem – **labiální nebo genitální opar**
    - Může mít i obraz pro zrak nebezpečné keratokonjunktivitidy (**okulární herpes**)
    - Někdy se prezentuje jako neuralgie trigeminu
    - V některých případech reaktivace nedojde k rozvoji zánětu v dermatomu, ale virus postupuje směrem do CNS -> ***herpetická encefalitida***
        - Má hemoragicko-nekrotický charakter s postižením primárně frontálních a temporálních laloků
        - Bez antivirové terapie vysoká smrtnost i chronické následky

- U pacientů s výraznou imunosupresí (vč. onkologických pacientů) může dojít k rozvoji **diseminované herpetické infekce**
    - Diseminované kožní projevy
    - Postižení dalších orgánů – ***herpetická ezofagitida***
        - Často po odloučení slizničních puchýřů vede k tvorbě slizničních vředů, které mohou krvácet nebo se superinfektují
    - ***Herpetická pneumonie***
    - ***Herpetická hepatitida***

Virové exantémy

- **Exantém** = rychlý výsev (akutní) + na více lokalizacích
- Jsou horečnatá onemocnění převážně dětského věku, které mají některé společné rysy – **febrilie**, **vyrážky** (*exantém*)
- Jednotlivé jednotky se však liší průběhem a komplikacemi
- Několik forem :
    - **Makulopapulózní exantém**
        - Drobné červené plošné skvrny (*makula*) nebo skvrny prominující nad povrch kůže (*makulopapula*)
        - K tvorbě puchýřků nedochází
        - Typický pro spalničky a zarděnky a pátou a šestou dětskou nemoc, u spály
    - **Vezikulopustulózní exantém**
        - Přechází po stadiu makuly a papuly do puchýřku (*vezikula*), který se zakalí (*pustula*) a praskne za vzniku strupu (*krusta*)
        - Charakteristický pro plané neštovice a pásový opar, (pravé neštovice – dříve)
        - Způsobují ho i infekce enteroviry (tzv. *hand foot mouth disease – syndrom ruka-noha-ústa*)
    - **Petechiální exantém**
        - Drobné petechiální hemoragie do kůže

Spalničky (*morbilli*)



- Onemocnění předškolních dětí
- Spalničkový virus *(RNA paramyxovirus*) se šíří **vzdušnou cestou** (respiračním aerosolem nebo sekrety) z člověka na člověka
- Přirozeným hostitelem je **výhradně člověk** !
- Mají vysokou nakažlivost (nemocní jsou infekční už v prodromálním stádiu)
- V zemích, kde není zavedeno očkování, jsou stále častým život ohrožujícím onemocněním
- Místo vstupu infekce je v epitelu dýchacích cest – vzniká *katarální zánět*
    - Projevuje se **zvýšenou teplotou** a **rýmou** (*rinitida*), **bolestí v krku** (*faryngitida*) nebo **kašlem**
- Virus se dále šíří **lymfaticky** do lokálních lymfatických uzlin, které zduří (*lymfadenopatie*) a **do krve** (*virémie*)
    - V uzlině lze pozorovat i cytopatický efekt virové infekce – tzv. *Warthin-Finkeldeyovy buňky* = obrovské mnohojaderné buňky s jadernými nebo cytoplazmatickými eozinofilními inkluzemi
- Za 4 dny od prvních příznaků dochází k výsevu **makulopapulózního exantému**
    - Hrubý, plochý, sytě červený, místy prokrvácený, místy splývající, kraniokaudální výsev
    - Podobná u infekční mononukleózy
    - Začíná typicky za ušima, odkud se šíří přes obličej na trup a končetiny
    - Podkladem rozvoje je hypersenzitivní reakce T-lymfocytů
- Další prodromální příznaky :
    - **Konjunktivitida** („obraz uplakaného dítěte“)
    - **Enantém** – ***Koplikovy skrvny*** (zmokvané bílé skvrny na bukální sliznici v blízkosti vývodu příušní žlázy, na jazyku) -> následuje výsev vyrážky
- Exantém ustoupí přibližně za týden, kdy také mizí infektivita nemocného
- Onemocnění neohrožuje pacienta na životě, ale jeho závažné komplikace ano :
    - **Imunosuprese** – vznik dalších infekcí (hl. bakteriálními pneumonie, záněty středouší)
    - **Spalničkové intersticiální (nehnisavé) pneumonie** – zejm. u imunitně kompromitovaných pacientů přejít do obrazu ARDS s rozvojem šokové plíce
    - **Akutní diseminovaná leukoencefalitida** (ADEM)
        - Mnohočetná ložiska demyelinizace v CNS
        - Subakutní sklerozující panencefalitidy (SSPE), pomalé neurodegenerativní onemocnění CNS
        - S očkováním prakticky vymizela

Zarděnky (*rubeola*)



- Řada podobných rysů jako spalničky – typ přenosu, místo vstupu, iniciální příznaky (subfebrilie, katarální zánět dýchacích cest, lymfadenopatie, konjunktivitida), rozvoj *makulopapulózního exantému* i doživotní imunitu
- Onemocnění s **nižší nakažlivostí** a **mírným průběhem**
- Komplikace jako u spalniček se u zarděnek rozvíjejí jen extrémně vzácně
- Důležitá **komplikace** :
    - U těhotných se infekce může přenést *transplacentárně*
    - Výrazný **teratogenní efekt** na plod (plod je nejvíce ohrožen v 1. trimestru těhotenství)
    - Intrauterinní infekce plodu se projeví **kongenitální zarděnkový syndrom** (*Greggův syndrom*)

        - Klasické projevy – VVV srdce, oka (vrozená katarakta, mikroftalmus) a hluchota, mikrocefalie s psychomotorickou retardací, kongenitální hepatitida s ikterem či anomálie zubů
    - K poškození plodu dochází pouze u neimunní ženy, která nebyla proti zarděnkám očkovaná nebo jimi dosud neonemocněla

Pátá a šestá dětská nemoc

- Velmi časté dětské infekce, které se obvykle projevují **horečkou** a výsevem prchavého **exantému**
- Nebývají doprovázené závažnějšími systémovými komplikacemi
    - Někdy se mohou objevit *febrilní křeče*
- **Pátá dětská nemoc** (*erythema infectiosum*)
    - Způsobuje ji *parvovirus B19*
    - Přenos **kapénkovou cestou**
    - Výskyt bývá sezónní v jarních a podzimních měsících
    - Postiženy bývají zejm. školní děti
    - V první fázi vzniká **motýlovitým erytém** v obličeji (obraz **„zfackované tváře“**)
    - V průběhu několika dní – velkoskvrnný (mapovitý/ girlandiformní) **exantém v oblasti trupu, hýždí a na končetinách**
    - Exantém většinou během několika dní až málo týdnů mizí
    - Parvovirus B19 napadá také prekurzorové buňky červené krevní řady
    - Může velmi vzácně vyvolat u nemocných s chronickými hemolytickými anémiemi aplastickou krizi

- **Šestá dětská nemoc** (*exanthema subitum, roseola infantum*)
    - DNA viry z čeledi lidských herpesvirů (**HHV-6**, HHV-7)
    - Časté nezávažné infekční exantémové onemocnění
    - Postihuje zejména kojence a batolata
    - Infekce se přenáší kapénkově
    - Rubeoliformní vyrážka

Plané neštovice a pásový opar

- *Virus varicella/zoster* (VZV – 3. herpetický virus – HHV-3) patří mezi herpetické viry
- Má tendenci po primární infekci (**plané neštovice, varicela**) zůstávat v organismu po dlouhou dobu v latentní formě a později způsobovat další onemocnění (**pásový opar, zoster**)
- Je jedním z *nejnakažlivějších* onemocnění
    - Stačí poměrně krátký kontakt
    - Zdrojem infekce je **nemocný** varicelou (kapénky, sekret z čerstvé eflorescence), výjimečně i osoba s pásovým oparem (obsah prasklých vezikul)
- VZV se velmi snadno šíří **vzdušnou cestou**
- Jedno z nejčastěji hlášených infekčních onemocnění v těch zemích, kde se proti varicele rutinně neočkuje
- Onemocnění probíhá ve dvou fázích (primoinfekce – *plané neštovice*, projevy reaktivace viru – *pásový opar*)
    - Plané neštovice (*varicela*)
        - Bránou vstupu VZV je epitel sliznice horních cest dýchacích, případně epitel spojivky, kde vzniká katarální zánět
        - **Lymfatickými cestami** se virus dostává do lymfatických uzlin, odkud **hematogenně** diseminuje (fáze *virémie*)
        - 2týdenní inkubační doba (10-23 dnů) dochází k rozvoji **hořečnatého onemocnění** s výsevem výrazně **svědivého exantému**
        - Exantém má **vezikulopapulózní charakter**
        - Kožní a slizniční výsev je polymorfní (vzhledem, v čase) – vysévá se v několika vlnách – tzv. ***polymorfní mutlifazický vezikulopapulózní exantém***
        - První morfy se objevují na hlavě a na trupu
        - Puchýř je lokalizovaný intraepidermálně, bazální membrána je zachovaná a pokud nedojde k mechanickému přenosu infekce (např. škrábáním) hlouběji, hojí se většina lézí regenerací epitelu *ad integrum* (tj. bez jizvy)
        - Komplikace :
          - hlavní komplikací je přeměna intraepidermálního vezikulózního zánětu na hlubší formy zejm. zanesením druhotné hnisavé infekce do lézí (**impetignizace**)
          - komplikace vedou k hojení jizvením za vzniku tzv. *neštovice*
          - vzácně může dojít k rozvoji flegmóny až nekrotizující fasciitidy
          - ve vzácných případech (zejm. u imunokompromitovaných jedinců) *intersticiální pneumonie, cerebelitida, hemoragicko-nekrotická encefalitida, postinfekční leukoencefalitida*
          - v některých případech *VZV vaskulitida* – jedna z nejčastějších příčin ischemického positžení CNS v dětském věku

    - Pásový opar (*zoster*)
        - Po prodělání primární infekce perzistuje VZV v latentním stavu v satelitních buňkách a neuronech dorzálních spinálních ganglií
        - U některých jedinců (při poklesu specifické imunity) může dojít k reaktivaci infekce -> **pásový opar** v průběhu senzitivního nervu v příslušném dermatomu
        - Kožní projevy jsou histologicky identické s varicelou – **vezikulopapulózní exantém**
        - Výsev doprovází **bolest** v oblasti kůže a sliznice inervované z příslušného senzitivního ganglia

- Bolestivost je podmíněna *exantémem* na kůži a sliznicích s rizikem impetiginizace, ale zejm. *lymfocytární radikuloneuritidou*
- Bolestivost bývá extrémní při postižení n. trigeminus, může dojít až k periferní obrně (např. lícní nerv)
- Postižen může být libovolný dermatom (nebezpečné jsou postižení oblasti inervované n. opthalmicus)

Exantém = rychlý výsev (akutní) + na více lokalizacích

Rozdělení :

1) **Makulopapulózní exantém**
   - Podkladem je makula + papuly (pupínek)
   - *Skarlatiniformní* (spála)
   - *Rubeoliformní* (zarděnky)
   - *Morbiliformní* (spalničky)
   - *Nezařazený* – nerovnoměrně velký (např. pátá nemoc)
2) **Vezikulopustulózní exantém**
   - Puchýřek se zakaleným obsahem
   - Např. varicela
3) **Petechiální (hemoragické) exantémy**
   - Drobná krvácení do kůže (krvácení nelze vytlačit)
   - Např. petechie u meningokokové meningitidy
   - Petechie, sufuze (nad 3 mm)
4) *Urtikariární exantém*
5) *Nezařazené exantémy*

Skarlatiniformní exantém

Infekční

- **Skarlatina (spála)**
  - Makulopapulózní exantém (dropný)
  - Erytém v obličeji, vynechává ústa
  - Malinový jazyk – charakteristický
  - Typicky u dětí (ne u dospělých)
- **Syndrom toxického šoku**
  - Zejména u dospělých
  - Makulopapulózní exantém (drobný) + bílý dermografismus
  - Často diskrétní
- **Kawasakiho syndrom**
  - Syndrom mukokutánně-lymfonodální
  - Postihuje děti do 5 let (zejm. asijské děti)
  - Podobá se spále, ale závažnější
  - Horečka, exantém, konjunktivitida, edém, lymfadenitida
  - Streptokoková/ stafylokoková infekce
- **Febris Dengue (horečka Dengue)**
  - Onemocnění tropických oblastí

210. Respirační virové a bakteriální infekce

Respirační virové infekce

- Celé spektrum virových agens – *rhinoviry, koronaviry, chřipkové viry (influenza), parainfluenza, adenoviry nebo respirační syncytiální virus* (RSV)
- Viry infikují respirační epitelie, které pak uvolňují **mediátory** (zejm. *bradykinin*) -> vyvolávají ve sliznici **katarální zánět** (edém, hypersekrece hlenu)
- 2 skupiny :
  1) Virové infekce **horních cest dýchacích**
     - = *nemoc z nachlazení*
     - Nejčastější virové infekce

- Katarální zánět sliznic vede k typickým příznakům **akutní rinofaryngitidy** (edém sliznice nazofaryngu, rýma, bolest v krku, obstrukce Eustachovy trubice)
- Komplikace : přechod zánětu do okolních struktur = *sinusitida* a zánět středouší = *otitis media*, bakteriální *superinfekce*

2) Virové infekce **dolních cest dýchacích**
- Klinická symptomatologie – tracheitida, bronchitida, bronchiolitida
- x *bakteriální infekce* – postihují jen omezenou oblast dýchacích cest
- Virové infekce – **víceetážové** s překryvnou klinickou symptomatologií (např. akutní laryngotracheobronchitida)
- Nejnebezpečnější je *postižení plicního intersticia* ve formě **intersticiální nehnisavé pneumonie** (klinicky tzv. *atypická pneumonie* projevující se dušností)
  - Poškození pneumocytů
  - Možnost komplikace rozvojem **syndromu dechové tísně** (ARDS)
- Další komplikace – bakteriální *superinfekce*, rozvoj bakteriální *bronchopneumonie*

- Kromě postižení dýchacích cest se mohou respirační virózy komplikovat rozvojem **myokarditidy** (nutnost dodržovat klidový režim při léčbě)

Respirační bakteriální infekce

Hemofilové infekce

- *Haemophilus influenzae* – G- bakterie přenášená kapénkovou cestou ze zdroje (infikovaný jedinec)
  - Závažná (invazivní) onemocnění působí zejména **opouzdřené kmeny** *H. influenzae*
  - Ostatní typy či **neopouzdřené kmeny** *H. influenzae* působí většinou **respirační onemocnění** nebo jsou nalézány ve zdravé populaci (bez onemocnění)
- Hemofily způsobují lokalizované **hnisavé slizniční záněty** v místě vstupu (dýchací cesty), ale i **systémové** (invazivní) **infekce**
  - *H. ducreyi* způsobuje sexuálně přenosné onemocnění – **ulcus molle** (*ulcus durum* – syfilis)
- **Lokální** hemofilové infekce
  - Dominují *infekce horních cest dýchacích* s rozvojem hnisavé *otitidy* a *sinusitidy*
  - Může dojít k infekci dolních cest dýchacích s rozvojem *bronchopneumonie*
    - Hemofily jsou nejčastějším původcem pneumonií u pacientů s CHOPN
- **Invazivní** hemofilové infekce
  - Způsobují je pouze **opouzdřené** kmeny *H. influenzae*
  - Mohou probíhat buď pod obrazem *hnisavé meningitidy, sepse* nebo *flegmonózní epiglotitidy*

Difterie (záškrt)

- Je způsobeno G+ bakterií *Corynebacterium diphteriae*, jejímž jediným zdrojem je nemocný člověk
- Přenáší se **kapénkovou infekcí**
- Závažnost infekce je vázaná na produkci **difterického exotoxinu**
  - Blokuje proteosyntézu v postižených buňkách -> buněčná smrt
  - Toxin může být krví diseminován na vzdálená místa, kde vede také k nekróze buněk (kardiomyocytů – *kardiotoxin*, Schwannovy bň. – *neurotoxin*)
- Místem vstupu infekce je typicky oblast **sliznic horních cest dýchacích**
  - Existuje i *kožní forma*
- Reakce organismu na toxin – výrazná exsudace fibrinu za vzniku **pseudomembrány**
- Difterický **pseudomembranózní zánět**
  - Nejčastěji v **nazofaryngu** (*difterická angína*), **laryngu** nebo **trachey**
  - Tlusté šedobělavé pablány na sliznici se mohou odloučit za vzniku vředů a krvácení (vzácně může dojít k aspiraci pablán)
  - Infekci typicky doprovází **krční lymfadenopatie** („*collum caesareum*“)
- Vlastní infekce nebývá invazivní
- Ojediněle může docházet k *systémové distribuci exotoxinu*
  - Nejčastěji vyvolává zánět myokardu – *alterativní myokarditida*
  - Nebo postižení myelinu periferního nervu za vzniku *demyelinizační polyradikuloneuritidy*, často s obrnami hlavových nervů
  - Vzácně poškození jiných parenchymatózních orgánů (ledvin, jater)

Pertuse (černý kašel)

- Je způsoben G- bakterií *Bordetella pertussis*
- Přenáší se **kapénkovou infekcí**
  - Po kontaktu s nakažlivým jedincem onemocní až 90% vnímavých neočkovaných osob
- Infekce začíná adhezí bakterie k řasinkám respiračního epitelu
  - Bakterie poté produkuje **pertusový toxin** -> smrt buněk respiračního epitelu
  - Sliznice tak ztrácí ochranný mukociliární kryt a je v riziku superinfekce jinou bakterií a rozvoje bakteriální bronchopneumonie
  - Systémový efekt uvolňovaného exotoxinu vede k výrazně *lymfocytóze* v krvi a k charakteristickému **paroxyzomálnímu kašli** (dráždění center CNS)
- Sliznice dýchacího traktu jeví známky **katarálního zánětu** s tvorbou **katarálních vřídků**
- Většinou (u neočkované populace) postihuje děti do 10 let
- 3 stádia :

- **Katarální** stádium – rýma
- **Paroxyzmální** stádium
  - Typické záchvaty kašle (ve vrcholu záchvatu může docházet k apnoickým pauzám)
  - Současná hypoxie, cyanóza
- Stádium **rekonvalescence** – ústup příznaků

- Komplikace :
  - Subkonjuktivní hemoragie, epistaxe, subarachnoideální a intraventrikulární krvácení v CNS
  - *Superinfekce* (poškození respirační sliznice)
  - Zvýšení intrathorakálního a intraabdominálního tlaku -> *atelektázy plic*

	Etiologie	ATB léčba	Alternativa při alergii
Akutní rhinitida, akutní nasofaryngitida	*nejčastěji rhinoviry (50 – 85 %) a coronaviry (cca 20 %).*	NENÍ INDIKOVANÁ	
Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (virová)	*adenoviry (hlavně typ 1, 2, 3, 5 a 7), coronaviry, rhinoviry, viry influenzy a parainfluenzy, RSV, enteroviry, EBV, CMV, HSV, HIV*	NENÍ INDIKOVANÁ	
Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (bakteriální)	*Streptococcus pyogenes*	Penicilin	Klaritromycin
	Arcanobacterium haemolyticum	Klaritromycin	Dle výsledků citlivosti
	Corynebacterium diphtheriae	Klaritromycin	Penicilin G
	Neisseria gonorrhoeae,	Ceftriaxon	Dle výsledků citlivosti
	Listeria monocytogenes	Amoxicilin; ampicilin	Kotrimoxazol
Peritonzilární, retrofaryngeální a parafaryngeální absces	*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, smíšená anaerobní flóra*	Penicilin+metronidazol Amoxicilin/klavulanát; ampicilin/sulbaktam	Klindamycin
Akutní sinusitida (virová a bakteriální)	*viry vyvolávající rhinitidu a faryngitidu (obě jednotky jsou alespoň po částečnou dobu svého trvání rhinosinusitidou či faryngosinusitidou;*	NENÍ INDIKOVANÁ	
	Streptococcus pneumoniae	Amoxicilin; ampicilin	Klaritromycin; doxycyklin
	Haemophilus influenzae	Amoxicilin; ampicilin; amoxicilin/klavulanát; ampicilin/sulbaktam	Doxycyklin, kotrimoxazol
	Moraxella catarrhalis	Amoxicilin/klavulanát; ampicilin/sulbaktam	Klaritromycin
Otitis media	*viry vyvolávající rhinitidu a faryngitidu*	NENÍ INDIKOVANÁ	
	Streptococcus pneumoniae	Amoxicilin; ampicilin	Klaritromycin; doxycyklin
	Haemophilus influenzae	Amoxicilin; ampicilin; amoxicilin/klavulanát; ampicilin/sulbaktam	Doxycyklin, kotrimoxazol
	Moraxella catarrhalis	Amoxicilin/klavulanát; ampicilin/sulbaktam	Klaritromycin
Akutní epiglotitida	*viry – CMV, VZV, HSV, EBV*	NENÍ INDIKOVANÁ	
	Haemophilus influenzae	Amoxicilin/klavulanát; ampicilin/sulbaktam; cefalosporin 3. generace	Chloramfenikol
Akutní laryngitida, akutní laryngotracheitida (virová)	*viry parainfluenzy, influenzy, adenovirus, rhinovirus, RSV, virus spalniček a HSV*	NENÍ INDIKOVANÁ	

Adámková V. Mikrobiologická diagnostika v pneumologii. In Dětská pneumologie. Mladá fronta.2019

	Etiologie	Klinicky validní materiál	Pomocná vyšetření
Akutní rhinitida, akutní nasofaryngitida	nejčastěji rhinoviry (50 – 85 %) a coronaviry (cca 20 %).	běžně se nevyšetřuje	běžně se nevyšetřuje
Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (virová)	adenoviry (hlavně typ 1, 2, 3, 5 a 7), coronaviry, rhinoviry, viry influenzy a parainfluenzy, RSV, enteroviry, EBV, CMV, HSV, HIV	obvykle se nevyšetřuje; pokud je třeba, pak výtěr z krku a nosu, výplach, exsudát; u susp. herpangíny stolice; moč; krev na sérologii u podezření na EBV, CMV, HSV	CRP, FW, jaterní testy, KO+dif.
Akutní faryngitida, akutní tonzilitida (bakteriální)	*Streptococcus pyogenes, Arcanobacterium haemolyticum, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae, Listeria monocytogenes*	výtěr z krku	CRP, FW
Peritonzilární, retrofaryngeální a parafaryngeální absces	*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*, smíšená anaerobní flóra	obsah abscesu	FW, CRP, zobrazovací metody
Akutní sinusitida (virová a bakteriální)	viry vyvolávající rhinitidu a faryngitidu (obě jednotky jsou alespoň po částečnou dobu svého trvání rhinosinusitidou či faryngosinusitidou; bakterie - *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*	pouze pro průkaz bakteriálního původce – tekutina získaná punkcí z paranazálních dutin	CRP, FW, RTG, KO, CT paranasálních dutin
Otitis media	viry vyvolávající rhinitidu a faryngitidu; bakterie – *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*, vzácně *Streptococcus pyogenes*	tekutina ze středouší; výtěr ze zvukovodu po tympanocentéze	otoskopické vyšetření
Akutní epiglotitida	viry – CMV, VZV, HSV, EBV, bakterie – *Haemophilus influenzae*	bakteriologie – krev na hemokultivaci; Výtěr z krku je kontraindikován pro nebezpečí obstrukce dýchacích cest!	CRP, KO

Adámková V. Mikrobiologická diagnostika v pneumologii. In Dětská pneumologie. Mladá fronta.2019

211. Infekce vyvolané G+ bakteriemi

Stafylokokové infekce

Původci : *SA, koaguláza negativní stafylokoky, S. saprophyticus*

Staphylococcus aureus (SA)

- Součástí **kožní a slizniční flóry**
- Zdrojem infekcí bývá člověk
- *Predispozice* :
    - Porucha bariérových funkcí (porušení kůže, popáleniny, cizí tělesa v ráně)
    - Celkové oslabení imunity (DM, cirhóza)
    - Stavy snížené imunitní kompetence
- Nejzávažnější jsou **MRSA** (*methicilin-rezistentní SA*) a **VRSA** (*vankomycin-rezistentní SA*) kmeny
- Vyvolává hnisavý zánět ve tkáních
    - Tendence k vytvoření ohraničené formy hnisání = **absces**
- *Infekce* :
    - Povrchové (kožní) infekce = **pyodermie**
        - Hnisavá kožní infekce
        - Infekce vlasového folikulu = **folikulitida** (vznik intersticiálního hnisání – **furunkl**, **karbunkl**)
        - Infekce potních žláz = **axilární hidrosadenitida**
        - Infekce nehtového lůžka = **paronychium**, flegmonózní záněty měkkých tkání prstů = **panaricium**
        - **Impetigo** – povrchová infekce postihující subkorneální epidermis
            - Ložiska pokrytá medově žlutými krustami
            - Pokud dojde k infekci stafylokoky produkujícími exfoliativní toxiny -> onemocnění s tvorbou čirých puchýřů = **bulózní impetigo**

    - **Bronchopneumonie**
        - Superinfekce respirační sliznice poškozené předchozím virovým onemocněním

    - **Systémové infekce**
        - Stafylokok může být zanesen do krevního oběhu pomocí katetrizace či i.v. aplikací léků (či drog u narkomanů)
        - Vzniká *sepse*, *infekční endokarditida* a *hnisavá osteomyelitida* či *artritidy*

    - **Toxikózy**
        - **Alimentární enterotoxikózy**
          - zdrojem je nejčastěji člověk v potravinářském průmyslu s hnisavým ložiskem na rukou
          - termostabilní enterotoxin se může do těla dostat prostřednictvím kontaminované potravy
          - KO: nauzea, zvracení, křeče v břiše, průjem

        - **Syndrom toxického šoku** (TSS)
          - způsobeno *toxinem syndromu toxického šoku 1* (TSST-1)
          - toxiny působí jako **superantigeny** – aktivují velké množství T lymfocytů -> vyplavení velkého množství cytokinů
          - dochází ke generalizované poruše mikrocirkulace, které se klinicky projeví **šokovým stavem** a **multiorgánovým selháním**
          - nejčastěji v souvislosti s používáním hygienických pomůcek během menstruace

        - **Toxická epidermolýza**
          - exfoliativní toxin je příčinou onemocnění zv. *exfoliativní dermatitida*
          - generalizovaná forma = ***syndrom opařené kůže*** (SSS) – onemocnění novorozenců a malých dětí, dochází ke generalizované tvorbě odlučujících se puchýřů

Streptokokové infekce

- Původci : *Streptococcus pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae, viridující streptokoky*
    - *S. agalactiae* – kolonizuje ženský pohlavní systém, může být zdrojem sepse a meningitidy novorozenců, případně chorioamniitidy v těhotenství
    - *S. pneumoniae* (pneumokok) – onemocnění respiračního systému, meningitid
    - *Viridující streptokoky* – součást flóry dutiny ústní, mohou vyvolávat infekční endokarditidu
        - *S. mutans* – zubní kaz

Streptococcus pyogenes

- Důsledky :
  - A) ***Hnisavé záněty***
    - Většinou v místě vstupu do organismu – *faryngitida, hnisavé kožní záněty, pneumonie*
    - Tendence k tvorbě neohraničených invazivních forem intersticiálního hnisání – tj. **flegmóny**
  - B) ***Imunologické (sterilní) následky***
    - Vznikají ve vzdálených orgánech zkříženou imunologickou reakcí (*revmatická horečka*) nebo depozicí imunokomplexů (*akutní glomerulonefritida*)

- **Primární infekce** *S. pyogenes*
  - **Infekce orofaryngu**
    - Nejběžnější primární infekce – streptokoková *tonzilofaryngitida* = **angina**
    - Produkuje-li *erytrogenní toxin*, doprovází faryngitidu výsev drobnoskvrnitého exantému a tzv. malinový jazyk = **spála**

  - **Kožní a měkkotkáňové infekce**
    - **Pyodermie** = kožní hnisavé infekce
    - **Erysipel** (*růže*)
      - postihuje převážně jedince s oslabenou imunitou a diabetiky
      - branou vstupu jsou poranění, vředy na DK, ragády
      - k onemocnění predisponuje venostáza a lymfostáza na končetinách
      - začíná prudkým *vzestupem teplot* se *zimnicí a třesavkou*
      - později kožní projevy – plošné, *ostře ohraničené zarudnutí* a *edém* v místě infekce, které se do okolí šíří jazykovitými výběžky
      - podkladem je hnisavá lymfangitida
      - kromě DK postihuje i obličej (víčka, uši), může postihnout i zevní genitál
      - časté komplikace : nekróza a gangréna
    - **Nekrotizující fasciitida**
      - rychle progredující flegmonózní až nekrotizující zánět, který se rychle šíří podél svalových fascií (původ z infekce drobných ran u oslabených jedinců)

  - **Bronchopneumonie**
  - **Puerperální sepse** (*horečka omladnic*) – ascendentní infekce dělohy (endometritida) navazující na porod/ potrat

- **Sekundární infekce** *S. pyogenes*
  - **Bakteriémie** -> *infekční endokarditida, hnisavá meningitida, hnisavá osteomyelitida* a *artritida*

- **Sterilní poststreptokokové následky**
  - Pozdní následky streptokokových nákaz
  - **Revmatická horečka** (*febris rheumatica*)
    - 2-4 týdny po neléčené angíně vyvolané některými kmeny hemolytických streptokoků skupiny A
    - **Autoimunitní** choroba pojivové tkáně
    - **Zkřížená imunitní reakce**
    - S. pyogenes s revmatogenním potenciálem (*M proteinem*) – v průmyslových zemích se už téměř nevyskytuje
    - Projevuje se zejm. jako horečnatý fibrinózní/ fibrinoidní zánět srdce = **pankarditida** (postižení endokardu chlopní, myokardu i perikardu)
    - Vede k tvorbě jizvení (*myofibróza, perikardiální srůsty*) a hl. **deformity srdečních chlopní**
    - Postiženy mohou být i klouby (p*olyarthritis migrans*), vzácněji bazálních ganglií (*chorea minor* – tanec svatého Víta), postižení kůže (*erythema marginatum*) nebo podkožní revmatické uzly

  - **Akutní poststreptokoková glomerulonefritida**
    - **Imunokomplexové** onemocnění
    - Projevuje se *nefritickým syndromem*

Streptococcus pneumoniae (pneumokok)

- Zejména u **osob starších 65 let** a u **rizikových skupin** (imunodeficience, alkoholismus, HIV)
- Většinou **endogenní infekce** – zejména při oslabení imunity
  - Méně často se šíří kapénkovou infekcí a těsným kontaktem

- **Lokální pneumokokové infekce**
  - **Infekce sliznice HCD**
    - Odtud se infekce propaguje do okolních struktur – **hnisavé otitidy, sinusitidy, vzácně hnisavé meningitidy** (šíření z hnisavé otitidy *per continuitatem*)
  - **Pneumonie**
    - Nejčastější původce komunitních pneumonií

        - Může mít obraz *lobární (krupózní) pneumonie* nebo *bronchopneumonie*
- Invazivní pneumokokové onemocnění
    - **Bakteriémie** – buď zánětlivá reakce organismu nebo hnisavé infekce na vzdálených místech
    - -> *artritidy, peritonitidy, endokarditidy, meningitida*

212. Infekce vyvolané G- bakteriemi

Meningokokové infekce

- Původce : *Neisseria meningitidis*
- Jediným přirozeným zdrojem meningokokové infekce je člověk
- *Přenos* : **kapénkovou cestou**
- Postiženy mohou být osoby **v kterémkoliv věku** (nejčastěji kojenci, batolata a adolescenti)
- Často probíhají **velmi prudce** (50% - smrt pacienta)
    - Nutno na tuto diagnózu myslet u malých dětí s bolestí hlavy a teplotou ! (je **nutné** vyšetřit meningeální příznaky – budou pak pozitivní)
- *Patogeneze* :
    - Patogenní meningokoky po infekci nosohltanu (***katarální faryngitida***) pronikají přes slizniční povrch a vstupují do krevního řečiště -> vzniká **invazivní meningokokové onemocnění**
- *2 obrazy* :

  1) ***Meningokoková sepse***
    - Vzniká při bakteriémii a masivním uvolnění endotoxinu
    - Má vysokou úmrtnost !
    - KO: *endotoxinový šok*, rozvoj *DIC*
        - Typicky dochází ke gangrénám akrálních oblastí těla, vaskulitida s trombózami často vede k *hemoragické nekróze nadledvin* = **Waterhouse-Friderichsenův syndrom** !!

  2) ***Hnisavá meningitida***
    - Při přestupu meningokoků hematoencefalickou bariérou na mozkové pleny

  3) ***Kombinované*** formy (sepse s meningitidou)

- *Komplikace* :
    - **Amputace** akrálních částí těla (gangréna)
    - **Poškození CNS** – smyslové poruchy, poruchy psychomotorického vývoje, poruchy HN, epilepsie, hydrocefalus

Kapavka (*gonorrhoea*)

- V Evropě *2. nejčastější* bakteriální sexuálně přenosná infekce (po chlamydiové infekci)
- Původce : *Neisseria gonorrhoeae*
- *Přenos* : **přímým kontaktem** s infikovanou sliznicí nemocného (např. pohlavní styk)
- *Patogeneze* :
    - Bakterie adheruje na povrch buněk pomocí pili (adherují povrchově nebo jsou minimálně invazivní)
    - Adherence vede k masivní exsudaci neutrofilů -> vzniká typický slizniční **hnisavý exsudát**
    - Hojení – organizace hnisavého exsudátu -> vznik **srůstů**

- *Klinický průběh* :

  Muži
    - Nejčastěji se projeví jako ***hnisavá uretritida*** s charakteristickým hnisavým výtokem
    - 10% - **asymptomatický** průběh (riziko přenosu !)
    - 25% - mírný serózní výtok z uretry, ráno před mikcí se objevuje „ranní kapka“
    - **Ascendentním šířením** může vzniknout ***hnisavá prostatitida*** nebo ***epididymitida***
        - Může vést kvůli pozánětlivému jizvení k **neplodnosti**

  Ženy
    - Nejčastěji – ***hnisavá uretritida*** a ***hnisavá cervicitida***
    - Objevuje se typický žlutavý/ běložlutavý výtok (**fluor**)
    - V graviditě představuje zvýšené riziko zánětlivých komplikací po porodu nebo potratu
    - KO: *dysurie, výtok*
        - 50% - **asymptomatický** průběh
    - Komplikace :
        - Vniknutím do Bartoliniho žláz může vzniknout **absces Bartoliniho žlázy**
        - **Ascendentní šíření** infekce (menstruace, porod, potrat – RF) -> ***hnisavá endometritida*** a ***salpingitida***
        - Riziko vzniku **infertility**, **extrauterinní gravidity** či **chronických bolestí** podbřišku (vazivové adheze)
        - Vzácně dochází k přestupu na ovaria (***oophoritida, perioophoritida*** – **tuboovariální absces**) a k šíření na přilehlé peritoneum – ***peritonitidy***

Extragenitální kapavka

- **Gonokoková proktitida**
  - Vznik - sekundární kontaminace genitálním sekretem, análním pohlavním stykem či provalením parauretrálního abscesu či abscesu Bartoliniho žlázy do rekta
  - KO:
    - **Asymptomatický** průběh
    - Perianální pruritis
    - **Rektální bolesti, tenezmy**, **obstipace**
- **Orofaryngeální kapavka**
  - Přenáší se výhradně orogenitálním kontaktem
  - 90% - **asymptomatický** průběh
    - KO: bolest v hrdle, mírné zarudnutí, projevy tonzilitidy
- **Novorozenecká gonokoková konjunktivitida**
  - Nejčastější infekce během porodu
  - Bez léčby – **poškození rohovky** (ulcerace, perforace), může dojít k sekundárnímu glaukomu a až k oslepnutí

Metastatická kapavka

- = *diseminovaná gonokoková infekce* (0,5% onemocnění)
- Častější je u žen, nejčastější formou je **hnisavá artritida** (nejčastěji jsou postiženy klouby rukou a zápěstí)
- Velmi vzácně – oční komplikace (*skleritida, iridocyklitida*), ke kardiálnímu postižení (*endokarditida, myokarditida, perikarditida*)
- Vzácné komplikacemi – *gonokoková meningitida* či *osteomyelitida*

Oportunní a nozokomiální infekce

Infekce vyvolané enterobakteriemi

- ***Klebsiella pneumoniae***
  - Až 10% všech **nozokomiálních infekcí**
  - *Predispozice* (nutná) – **snížení imunity** u hospitalizovaných těžce nemocných pacientů, **invaze** pomocí **katetrů**
  - Vzniká zánět s tendencí k **ascendentnímu šíření** – většinou jde o **hnisavý zánět** s **nekrotizující** složkou
  - Dochází k rozvoji *abscedující bronchopneumonie* nebo nekrotizující *lobární pneumonie*
  - Katetrizace žlučových cest -> *hnisavá cholangitida*
  - Katetrizace močových cest -> *hnisavá pyelonefritida*
  - *Infekce ran*
  - Všechny formy může komplikovat vznik **G- sepse** (fulminantní, často smrtelná)
- *Multirezistentní enterobakterie* – **ESBL** (produkující beta-laktamázy), **CRE** (enterobakterie rezistentní vůči karbapenemům)

Infekce způsobené **pseudomonádami** a komplexem ***Burkholderia cepacia***

- *Burkholderia cepacia* a *Pseudomonas aeruginosa* se běžně vyskytují v okolním prostředí (přirozeným rezervoárem je voda a půda)
- **Oportunní patogeny**
  - Infekci předchází *oslabení imunity* (trauma, invazivní výkony)
  - V souvislosti s cystickou fibrózou
- Dlouhodobě zavedený PMK -> *hnisavá pyelonefritida*
- Mohou způsobovat těžké *nekrotizující bronchopneumonie*

- Mikroskopie :
  - *Pseudomonády* – invaze do stěny cév -> mikrotrombózy -> ischemizace tkáně -> nekrotický charakter
  - V bronších u pacientů s CF má devastující účinek na stěnu bronchu -> vznik bronchiektázie -> lokální udržování infekce

- *Pseudomonas aeruginosa* může infikovat i **rány** (**popáleniny, bércové vředy**) nebo způsobit **G- sepsi** (často končí septickým šokem s rozvojem DIC)
- Mají schopnost rychle vyvinout rezistenci (i v průběhu léčby)

Legionelóza

- Původce – *Legionella pneumophila*
- Vzniká nejčastěji **inhalací vodního aerosolu** kontaminovaného legionelami (klimatizace, nebulizátory, vířivky, sprchy …), nákaza může být i nozokomiální
- Může probíhat jako život ohrožující *atypická pneumonie* (**legionářská nemoc**) nebo jako *nepneumotická forma* (**Pontiacká horečka**), někdy může probíhat i **asymptomaticky**
- V ohrožení jsou zejm. **starší oslabení pacienti** (chronické plicní onemocnění, alkoholici, onkologicky nemocní)

213. Primárně enteropatogenní bakteriální infekce

Kampylobakteriózy

Nejčastěji hlášené bakteriální **průjmové** infekce
Campylobacter jejuni
Zdroj onemocnění je nedostatečně tepelně upravené drůbeží maso
Symptomy jako *salmonelóza*

Salmonelózy

Salmonella enterica
Zdroj kontaminovaná vejce, výrobky studené kuchyně, nedostatečně tepelně upravené maso
Nákaza může být i přímo od zvířat (plazi)
Různě těžká **febrilní katarální enteritida** s **bolestmi** břicha, hlavy a početnými **vodnatými stolicemi**, může vzniknout **dehydratace**

Shigelóza

Vysoce nakažlivé onemocnění s interhumánním přenosem
Kolitický či *dyzenterický syndrom*
Patologické změny v tlustém střevě – **bacilární dyzentérie** – až **pseudomembranózní kolitida**
Systémové komplikace vzácně, může se vyskytnout **hemolyticko-uremický syndrom (HUS)**

Yersinióza

Yersinia enterocolitica
Zejména v zimních měsících, přenos vepřovým masem a kontaminovaným mlékem
Hlavně **děti a mladiství**
Katarální enteritida s vodnatými **průjmy**
Působení bakterie je **terminální ileum**, po vstupu do lymfatik pomnožení v makrofázích v uzlinách a rozvoj granulomatózně hnisavého zánětu – **mezenteriální lymfadenitida**

Cholera

Profuzní **průjmové** onemocnění působením *cholerového toxinu*

Kolibacilární infekce

Epidemiologie
Escherichia coli – běžná součást střevní flóry – **fekálním znečištěním do vody**
Nákaza – kontaminované potraviny
Mimostřevní onemocnění – endogenní infekce ze střeva nebo nozokomiální nákaza u oslabených jedinců
Patogeneze a morfologické změny
Průjmová onemocnění - do střev **alimentární** cestou

Enterotoxigenní E.Coli (ETEC)

Nejčastější vyvolateli **cestovních průjmů** (tropy, subtropy)
Produkce *termostabilní i termolabilní enterotoxinu*
Většinou nekomplikovaný průjem s potenciální dehydratací
Pro těžší průběh – *cholera-like disease*

Enteropatogenní E.Coli (EPEC)

Dříve častí původci **průjmů u novorozenců a malých kojenců**, teď *vzácně*
Afinita k mikroklkům enterocytů **tenkého střeva** a po adhezi indukují jejich destrukci
Katarální enteritida – profúzní průjem, dehydratace již během několika hodin – až fatální
Podobné účinky i nedávno rozpoznanými – *enteroagregativní E.Coli (EAEC*) → *Enteroinvazivní E.Coli (EIEC)*
Podobné *shigelám* – schopnost **invazivně pronikat do sliznice tlustého střeva**
Vředovité defekty často kryté *fibrinovou pablánou*
Pseudomembranózní kolitida – jako úplavice
Horečnaté průjmovité onemocnění s bolestivými tenezmy, krví a hlenem ve stolici

Enterohemoragické E.Coli (EHEC)

Pseudomembranózní kolitida (EIEC) + navíc tvoří toxin, který se podobá shigelovému
Označují se jako *shigatoxin* tvořící E.Coli (STEC) či *verotoxigenní kmeny E.Coli (VTEC)*
Toxin se vstřebává ze střeva a může vést k rozvoji **hemolyticko-uremického syndromu**

Extraintestiální infekce – mimo zažívací trakt

Infekce **močových cest** u žen, hnisavý charakter, může být až *pyelonefritida*
Kolonizace porodních cest – novorozenecká *pyelonefritida*
Orofarynx – vdechnutí – *bronchopneumonie* s vysokou mortalitou
Gram-negativní sepse u oslabených jedinců

Břišní tyfus
- *Epidemiologie*
  - Výlučně z **rozvojových zemí**
  - *S. Enterica, Salmonella Typhi a Salmonella Paratyphi A-C*
    - Zdrojem nákazy tyfu a paratyfu je **člověk** – zpravidla **asymptomatický bacilonosič**
    - Vehikulum nákazy – kontaminovaná voda, syrová zelenina, kostky ledu (S. odolná chladu)
- *Patogeneze a morfologické změny*
  - Spíše **systémové horečnaté onemocnění** než střevní choroba
  - Infekce *makrofágů*
- Několik stádií:
  - Inkubace
    - Několik dní až týdnů
    - Po vstupu do těla **adheruje bakterie ke klkům tenkého střeva**, **invaduje** do sliznice a tudy do slizniční lymfatické tkáně (Peyerovy pláty)
    - *Horečka* a *bolest hlavy*
  - Bakteriémie
    - Zhruba týden
    - **Bakterie infikuje makrofágy**, ve kterých se množí a je jimi roznášen v organismu
      - ***Tyfové buňky*** – shluky makrofágů se mohou objevit v kostech mozku apod.
      - Bakterie se žlučí dostane **do žlučníku** – základ pro vznik **dlouhodobého bacilonosičství**
    - *Zvětšení lymfatických uzlin, hepatomegalie*
    - *Horečka* až 41°C – nejdřív vzestupná a pak kontinuální
  - Fastigium
    - Zhruba týden
    - **Toxická fáze** onemocnění s celkovou *schváceností organismu*
    - Z bakteriální stěny se uvolňuje *endotoxin*, který způsobuje *horečku*
    - Může vést až k **endotoxickému šoku a smrti**
  - Lysis
    - Zhruba týden
    - Pokud pacient přežije, dochází ke stupňovitému *ústupu horečky i celkových příznaků*
    - Kvůli mikrotrombotizaci v tenkém střevě dochází k **ischemizaci** a vzniku **hlubokých vředů** ve sliznici
    - Může způsobovat **krvácení do GIT** a **perforaci** střeva
  - Rekonvalescence
    - Několik týdnů až měsíců

214. Klostridiové a chlamydiové infekce, zoonózy a onemocnění přenášená hmyzem

Klostridiové infekce

Clostridium – **anaerobní** baktrie, produkují **toxiny**
- **Neurotoxiny** – *C. botulinum, C. tetani*
- **Histotoxiny** – *C. perfringens, C. novyi a C. difficile*

Botulismus
Botulotoxin – *klobásový jed*, patří mezi nejsilnější toxiny
- Do organismu nejčastěji přes GIT – ***alimentární botulismus***

Spory C. botulinum se mohou vyskytnout jak v čerstvých, tak v průmyslově zpracovaných **potravinách** – nedostatečně sterilizované masové konzervy
- Spory přežívají i několikahodinový var

Traumatický botulismus
- Toxin vyprodukovaný **v ráně kontaminované sporami**

Toxin se v GIT aktivuje proteolytickými enzymy, štěpí se a nabývá toxicity
Odolnost vůči nízkému pH a proteolytickým enzymům v tenkém střevě – resorpce
Poté do krve – dále k cholinergním synapsím, kde **inhibuje uvolnění acetylcholinu na nervosvalových synapsích** a blokádou způsobuje **obrny**
Symetrická sestupná paralýza (od hlavy ke krku, do paží, hrudníku a nohou)
Začátek onemocnění – **postižení hlavových nervů**
Následná obrna dalších svalu vede k **respiračnímu selhání a smrti**

Tetanus
C. tetani – neurotoxin ***tetanospasmin***
Dnes celoplošné očkování, v ČR prakticky není
Bakterie se vyskytují **v GIT některých zvířat**, jejich **spory v půdě** několik let
Vstup – **poraněná tkáň**
V anaerobním prostředí zhmožděné tkáně a ischemické tkáně se spory mění na vegetativní formy
Příznaky vyvolává *neurotoxin* – do CNS z periferních nervových zakončení se dostává retrográdním axonálním transportem
Cílové místo – **presynaptická zakončení motoneuronů**, zejména na úrovni míchy a mozkového kmene – **blokuje** zde **uvoňování inhibičních neurotransmiterů** – *kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a glycinu*
Trvalá aktivita motoneuronů a vznik **svalových spasmů**
U *generalizované formy* – první projev **spasmus žvýkacích svalů** – *risus sardonicus*
Dále svaly krku a břišní stěny
U *rozvinuté formy* – generalizované křeče a **opistotonus** (obloukovité prohnutí těla)
Nedochází k poruchám vědomí – pacient vnímá
Letalita až 90% - příčina úmrtí – **postižení dýchacích svalů a kardiorespirační selhání**

Postantibiotická pseudomembranózní enterokolitida způsobená *C.difficile*
C. difficile – nejčastější původce **nozokomiálních střevních infekcí**
Předcházející **ATB terapie** – *střevní dysmikrobie*
Dále onemocnění střeva, oslabení imunity
Pablánová kolitida - závažné
CDAD (C. difficile associated disease/diarrhoea), **CDI** (C.difficile infection)
Pseudomembranózní kolitida–nejtěžší forma (toxický megakolon)
C. difficile – **kolonizace střeva**, adheruje na sliznici – produkce toxinů
Toxin A (enterotoxin)
Toxin B (cytotoxin)
Průnik do enterocytu, komplexní interakce se signálními proteiny – alterace buněčné signalizace, rozpad cytoskeletu, narušení proteosyntézy, edém buňky, apoptóza
Uvolnění celé řady prozánětlivých cytotoxinů – zánětlivá odpověď sliznice – tvorba fibrinových pablán

Měkkotkáňové infekce způsobené klostridiemi
Kostridia jsou **součást střevní mikroflóry** u lidí i zvířat, s výkaly se dostávají **do půdy**
Branou vstupu je **poranění**, operační rána – časté komplikace operací GIT, amputací
Predispozice – tkáňová nekróza, hypoxie způsobená lokální ischemií, cizí těleso v ráně
Klostridia uvolňují *kolagenázu* a *hyaluronidázu* – degradace proteinů extracelulární matrix a přispívají k invazivitě mikrobů
Faktory virulence – ***exotoxiny***
C. perfringens - **α-toxin = myotoxin**
Působí jako *fosfolipáza C* – degraduje lecitin, hlavní složku buněčných membrán (ničí ery, leu, svalové buňky) – výrazně nekrotizující zánět
Působí jako *sfingomyelináza* – poškození pochev periferních nervů
Patologie
Klostridiová flegmóna = celulitida
Postižení kůže a podkoží
Otok s **krepitacemi** kůže při palpaci
Produkce plynů v místě infekce bakteriálních fermentací je malá
Klostridiová nekrotizující fascitida a myonekróza – plynatá gangréna
Enzymatická nekrotizace rychle se šířící kůží a podkožím (i další struktury – fascie)
Tuhý edém, z rány vytéká řídká hemoragická tekutina
Kůže je nejdříve bílá, poté ztmavne, vyvíjí se puchýře a černá ložiska nekrózy
Při pohmatu mírná **krepitace**, obnažený sval je bělavý
Rychlá progrese – může nastat toxický šok – smrt
V tkáni výrazná nekróza s paradoxně minimální reaktivní exsudací neutrofilů

Klostridiové enterotoxikózy
α-enterotoxin C. perfringes typu A
Nejběžnější příčiny bakteriálních otrav z jídla na světě
Akutní vodnaté průjmové onemocnění, méně než 24h, mírný průběh

Spory jsou všudypřítomné, přežívají vaření a anaerobní prostředí – vede ke vzniku vegetativních stádií klostridií – potravinu kontaminují enterotoxinem

β-enterotoxin C. perfringes C

Nekrotizující enteritida – někdy fatální průběh

Chlamydiové infekce

Chlamydia trachomatis sérotyp D-K – nejčastější

Sexuálně přenosné infekce – **NGU (negonokoková uretritida)**

Hodně společné rysy s kapavkou – hnisavá epididymitida, prostatitida, hnisavé cervitidy, endometritidy, salpingitidy, nákazy novorozence – konjuktivitidy...)

Rozdíl menší intenzita hnisavého zánětu

Chlamydia trachomatis sérotyp L1-3

Sexuálně přenosné onemocnění **lymphogranuloma venereum**

V místě vstupu na penisu nebo vulvě – drobný **puchýřek** – většinou praskne a zvředovatí

Infekce se také dostává **do lymfatických uzlin**, které se zvětší – *granulomatózně hnisavý zánět* – hojení jizvením

Možnost rozvoje **elefantiázy** genitálu a jizvení v anorektální oblasti – **blokádou lymfatické drenáže**

Chlamydia trachomatis sérotyp A, B a C

Trachom– infekční onemocnění **oka** (*chronická folikulární keratokonjuktivitida*)

Nejčastější příčina infekčního oslepnutí

Výskyt v oblastech se **špatnou úrovní hygieny**

Přenáší se **přímým kontaktem** sekrety nebo hmyzem

Neomezené a opakované infekce vedou k jizvení s vchlípením víček (entropium) a postupnému zkalení rohovky

Zoonózy a onemocnění přenášená hmyzem

Onemocnění se zvířecím rezervoárem nebo hmyzím vektorem

Lymeská borelióza

Epidemiologie

Borrelia burgdoferi sensu lato

Po přisátí klíštěte

Záleží na délce přisátí, u pár procent dojde ke klinickým projevům

Rezervoárem infekce jsou drobní savci, plazi, ptáci, člověk je náhodný hostitel

Patogeneze a morfologické změny

Stadium – **časně lokalizované**

Erythema migrans – erytém na kůži

Pomalu zvětšující se skvrna, větší jak 5 cm, ovál/kruh

Nebolestivá, nesvědí, ostře ohraničená, od centra bledne

Perzistuje po dobu 2-3 týdnů

Po několika dnech až týdnech od přisátí klíštěte

Po pár hodinách – zčervenání – není onemocnění, ale přecitlivělost

Méně časté – **chřipkovité příznaky a lymfadenitida**

Stadium – **časná diseminace**

Inkubační doba – týdny - měsíce

Rozvoj zánětlivých změn – *lymfocytární zánět* v různých orgánech

Postižení pohybového aparátu – **tendovaginitidy, migrující artritidy**

Postižení nervového systému – **obrny hlavových nervů** (n. facialis), **lymfocytární menigomyeloradikuloneuritida** – Banwarthův syndrom)

Postižení srdce – **arytmie** (AV blokády)

Stadium – **pozdní diseminace**

Měsíce – roky

Postižení velkých kloubů (koleno, loket, rameno)

Leptospiróza

Epidemiologie

Chronická destruktivní artritida – jako revmatoidní artritida – s tvorbou pannu, destrukcí chrupavky a následnou kloubní ankylózou

Chronická atrofická akrodermatitida – chronické postižení kůže, nejdříve dochází k začervenání kůže především na akrech HK a DK, poté dochází k úbytku elastických vláken – zranitelnější, tenčí

Celosvětové rozšíření

Chronická infekce ledvin rezervoárových zvířat, které vylučují leptospiry močí

Hlodavci (potkani a myši)

Branou vstupu je kůže, intaktní sliznice

Často importováno z tropů

Patogeneze a morfologické změny → Většinou **asymptomaticky** → Symptomaticky dvě formy

Bláťácká horečka (aniktericá leptospiróza)

Horečka se zimnicí a třesavkou, bolesti hlavy a svalů

Příznaky bakterémie a serózní meningitidy

Několik dní, pak vymizení příznaků

Weilova nemoc

Jen u 10% nakažených, imunopatologický podklad

Cholestatická hepatitida a nehnisavá tubulointersticiální nefritida (TIN) – hepatorenální selhávání, ikterus

Trombocytopenie – někdy vyústí do hemoragické diatézy – smrtelné krvácení do CNS

Listerióza

Epidemiologie

Listeria monocytogenes – gram-pozitivní

Život ohrožující onemocnění u novorozenců, těhotných, osob vyššího věku, pacienti po transplantacích, s poruchami imunity

Přes hospodářská zvířata do potravy lidí (mléčné výrobky, měkké zrající sýry...)

Schopnost množit se při teplotě 4°C (lednička)

Patogeneze a morfologické změny

Vstup – GIT

Většinou **asymptomatické**, vzácně **katarální enteritida** (průjem)

Listérie se snaží proniknou do buněk – makrofágy, hepatocyty, epitelie, některé CNS buňky

Po fagocytóze rozrušují stěnu fagosomu pomocí fosfolipáz a hemolyzinu (listeriozin O), následně dojde k uvolnění do cytoplazmy

Intenzivní množení, přestavba aktinových filament – vytváří prstovité výběžky – pronikání do dalších buněk + jsou chráněni pře extracelul. prostředím a imun. syst.

Tkáňová reakce – **hnisavý zánět** – početné makrofágy, tvorba granulomů u starších lézí

Oslabená imunita – hematogenní a lymfatickou cestou do jater, kde další množení

Afinita listérií k CNS, placentální a fetální tkáni – může vzniknout postižení - *hnisavá meningitida (50% letalita)*

Infekce gravidních žen – transplacentární přenos (potrat, porod mrtvého plodu, projev granulomatosis infantiseptica)

Mnohočetné mikroabscesy vnitřních orgánů, většinou smrt

Při aspirační infekci novorozence - hnisavá meningitida

Tularémie

Epidemiologie

Francisella tularentis – gram-negativní

Zaječí nemoc – zajíci, hlodavci, člověk infikován sekundárně

Vstup – kožní oděrky, sliznice spojivky, sliznicí dýchacího traktu nebo GIT

Přímé sekrety, tělní tekutiny nebo vektory (klíšťata, komáři ovádi)

Patologie

Infekce makrofágů

V místě průniku nekrotické (ulcerózní) léze

V lymfatických uzlinách – **nekrotizující granulomatózní zánět**

Celkové příznaky – **septická horečka, schvácenost** (cytokiny aktivované monocyto- makrofágovým systémem)

Ulceroglandulární forma

Kožní vstup do těla – v místě vstupu vzniká bolestiví vřídek, zduří spádová uzlina, přítomnost horečky 482

Okuloglandulární forma

Přes **spojivku** – bolestivá hnisavá až ulcerózní konjunktivitida a regionální nekrotizující granulomatózní lymfadenitida

Pneumonická forma

Aspirace – nekrotizující pneumonie, i sekundárně vzniklá

Tyfoidní forma

Generalizovaná forma se systémovými zánětlivými příznaky

Aktivace monocyto-makrofágového systému a sepse, hepatosplenomegalie, výskyt nekrotizujících granulomů v mnoha orgánech

Brucelóza

Epidemiologie

Rod ***Brucella***

Přenos – **kontakt s infikovanými tkáněmi zvířat** nebo **konzumací** kontaminovaných potravin

Často **profesní nákaza (**farmáři, veterináři, myslivci)

V ČR brucelóza **zajíců**, lidi výjimečně

Patogeneze a morfologické změny

Infekce **makrofágů**

Vstup – oděrka, spojivka, vdechnutí

Poté do krve – po infekci makrofágu vyvolává systémovou aktivaci monocyto- makrofágového systému – septický stav s undulující horečkou

Febris undulans – Bangova choroba

Masivní hepatosplenomegalie a generalizované lymfadenopatie
Tkáňová reakce - nekrotizující granulomatózní zánět – v postižených orgánech

Mor

Yersinia pestis

Antropozoonóza přenášená na člověka **blechami** z hlodavců (krysy)
Lidské blechy – z člověka na člověka
Rozvinutý mor (plicní forma) – *kapénková forma*
Intracelulární infekce makrofágů
Dvě podoby u lidí :

Bubonická forma
Po nákaze do lymfatických uzlin, rozvoj nekrotizující granulomatózní lymfadenitidy s výraznou hemoragickou složkou

Pneumonická forma
Hemoragicko-nekrotická pneumonie

Obě formy doprovází **sepse** a **endotoxický šok** – bez léčby do několika hodin smrtelný

Antrax

Slezinná sněť, uhlák

Bacillus anthracis

Hlavně dobytek, vytváří endospory – odolné
Vysoce infekční a přenáší se alimentární cestou, kožními oděrky a skrz dýchací soustavu
V místě vstupu – nekrotizující záněty – těžká sepse s výraznou splenomegalií
Častorozvoj DIC
Faktor virulence – toxin

215. Mykózy

Infekce vyvolané *mikroskopickými houbami*, časté
Většinou méně závažné **onemocnění kůže nebo sliznic**
Vzácně závažné ***hluboké invazivní mykózy*** postihující **vnitřní orgány** (oslabení imunity)
Mikromycety – kvasinkové a vláknité houby

Kandidóza

Epidemiologie

Candida - kvasinkové infekce, endogenní charakter
Nejčastěji **sliznice dutiny ústní**
Nozokomiální mykózy – i exogenní přenos rukama

Patologie

Velmi pestrá morfologie – kvasinky, pseudohyfy a hyfy
Tkáňová reakce se liší podle hloubky

Povrchové kandidózy

Na sliznicích, dochází ke tvorbě **šedobílých pablán – pseudomembranózní zánět**
Výrazné překrvení, někdy i hnis
V pabláně i v nekrotické oblasti sliznice lze PAS barvením prokázat kvasinky
Pro imunitní odpověď u povrchových mykóz je důležitá správná funkce makrofágů a T lymfocytů
Těžké formy u pacientů s T buněčnými imunodeficity

Hluboké viscerální kandidózy

Mykotický absces – tvoří ho nekrotická tkáň s exsudací neutrofilů
Při delším trvání – *granulomatózní reakce*
Častěji u pacientů s **neutropeniemi**

Formy onemocnění

Liší se podle stavu imunitního systému hostitele

U zdravých pacientů je kandida běžným komenzálem GIT a onemocnění **nevyvolává**
U oslabených pacientů s diabetem mellitus, u pacientů na dlouhodobé terapii kortikosteroidy, ale také u HIIV pozitivních – *povrchové infekce*

Nejčastěji **v dutině ústní** – akutní zánět jako **soor**
Bělavé pablány na jazyku a měkkém patře
I na **vulvovaginální sliznici** – kandidová *vulvovaginitida*
Nejčastěji během těhotenství
U mužů glans penis – *balanitida, balanopostitida*
Na **kůži** *intertrigo* – mokvající erytematózní plochy lokalizované nejčastěji v tříslech nebo intergluteální oblasti
Infekci nehtové ploténky – **onychomykóza**
Kandidové ezofagitida – nejčastější v GIT
U pacientů s těžkými *neutropeniemi* (po chemoterapii, po leukémii, AIDS) - hluboké invazivní kandidózy
Kandidémie – hematogenní infekce s rozvojem mykotické endokarditidy, endoftalmitidy, meningitidy nebo mykotických abscesů v různých orgánech
Ledviny, myokard, játra, mozek, plíce
Někdy sepse

Aspergilóza a zygomykóza

Vláknité houby
Ubikvitně se vyskytují v přírodě a přenášejí se **nepohlavními sporami** (konidie) **vzduchem**
Typické **oportunní infekce** u těžce **imunokompromitovaných pacientů**
Nejrizikovější jsou hematologické choroby, neutropenie a dlouholetá terapie kortikosteroidy
Patologie
Tendence k **invazi do cévní stěny**, která reaguje zánětem
Tkáňová reakce na jejich přítomnost – **mykotická vaskulitida** – často vede k **trombotizaci**
Nekrotizující zánět ve tkáních – **mykotický absces**
Při déle trvající infekci – *granulomy* kolem mykotických vláken

Aspergilóza

Kolonizující aspergilóza

U lehce oslabených pacientů mohou osídlit preformované dutiny zejména v **dýchacím systému** (bronchiektázie, kaverny po tuberkulóze, ale také paranazální sinusy)
Může vytvořit tumoriformní **aspergilom**
Nemusí činit obtíže, plicní aspergilom – někdy hemoptýza

Invazivní
U těžkých **imunodeficiencí**– *fungémie*
Aspergilová endokarditida, mykotické abscesy (v plicích, myokardu, ledvinách mozku)
Aspergilus může vyvolat onemocnění i u pacientů bez výraznějšího imunodeficitu
Hypersensitivní reakce na antigeny aspergilu – přítomné v bronších – *alergická bronchopulmonární aspergilóza* (farmářská plíce)
Může vyústit až do intersticiálního fibrotizujícího procesu plic

Zygomykóza

Mukormykózy – vzácná, často fatálně končící onemocnění imunokompromitovaných pacientů způsobená vláknitými houbami (*Mucor, Rhizopus, Rhizomucor*)
Patogeneze podobná aspergilové – nejčastěji postiženy **plíce**
Bronchopneumonie, endobronchiální zygomykóza, mycetom
Dále paranazální dutiny s případnou invazí do mozkové tkáně – rinocerebrální zygomykóza

Pneumocystóza

Pneumocystis jirovecii
Řada specifických rysů, které nejsou podobné s žádným dosud známým druhem hub
Rezistence vůči fungicidním lékům
Většinou **v prvních letech života**, primoinfekce u jedinců bez poruchy imunity – **asymptomatické**
Imunodeficity, AIDS, imunosupresivní léčba, malignity – rozvoj **pneumocystové pneumonie** (intersticiální)
Patologie
V **plicích** – progresivní konsolidace plicního parenchymu
Mikroskopicky – alveoly obsahují pěnovitý eozinofilní materiál, složený z alveolárních makrofágů, parazitárních cyst i trofozoitů P. jirovecii
Může dojít ke vzniku hyalinních membrán a k hypertrofii pneumocytů 2. typu
Intersticium je edematózní – může obsahovat lymfoplazmoctární zánětlivý infiltrát
Prognóza – bez terapie infaustní (nepříznivá), při léčbě se letalita pohybuje mezi 10-20%

Časté méně závažné mykózy

Dermatofyta

Nejčastější původci **povrchových mykotických infekcí**
Utilizují keratin – onemocnění **kůže a adnex** - ***tinea capitis, tinea corporis, tinea pedis***
Vícečetná, okrouhlá světle červená, ohraničená ložiska, často pokrytá šupinami epidermis
Postižení vlasů – olupující se ložiska, infekce vousů, *onychomykóza*

Kryptokokóza

Torulóza, evropská blastomykóza

Cryptococcus neoformans

Velmi často u **imunokomrpomitovaných osob** – AIDS, hematologické malignity

Agens většinou v půdě – **trus ptáků**

Přenos inhalační cestou

Primární ložisko většinou v plicích – **nekrotizující pneumonie**

Hematogenní šíření – do CNS – kde **kryptokoková meningitida** – až granulomatózní charakter, nebo ložiskové procesy v mozku

Histoplazmóza

Histoplasma capsulatum

Inhalace, přirozený rezervoár – půda znečištěná trusem ptáků a netopýrů

Primární infekty–většinou asymptomatické

Masivní infekce – febrilní stav, příznaky jako chřipka, až oboustranná pneumonie

Projevy a průběh podobné tuberkulóze – jizvení a tvorba tenkostěnných dutin

Histologicky – nekrotizující *granulomy*

Postiženy jsou i **mediastinální uzliny** – které se mohou hojit fibrotizací ústící do **fibrotizující mediastinitidy**, která někdy vede k syndromu horní duté žíly

Mimoplicní postižení je vzácné (jen imunokompromitovaní)

21b. Protozoární nákazy a helmintózy

Protozoární nákazy

Toxoplazmóza

- Původce: *Toxoplasma gondii*
- Definitivním hostitelem je kočka (kočkovitá šelma), mezihostitelem se může stát člověk
  - Promořenost lidské populace je až 80%
- *Přenos* :
  - 1) **Získaná** toxoplazmóza (*perorální*)
    - Člověk se nakazí kontaminovanou potravou (nedostatečně tepelně upravené maso), popř. z trusu koček
  - 2) **Vrozená** toxoplazmóza (*transplacentární*)
- Několik forem :
  - Vegetativní formy – tzv. ***tachyzoiti*** – zodpovědné za akutní fázi onemocnění, rychle se množí
  - Postupně je parazit „zatlačován" do různých tkání, kde se transformují do ***tkáňových cyst***
  - Sexuálním stádiem je ***oocysta***
- *Klinický průběh* :

1) **Získaná toxoplazmóza**
   - Více než 95% - **asymptomatický** průběh (vznik celoživotní latentní infekce)
   - Symptomatický průběh je vzácný
     - Tzv. akutní uzlinová forma – postihuje zejména nuchální LU = **toxoplazmová lymfadenitida** (výrazná hyperplázie uzliny, tvorba epiteloidních granulomů)
   - Po primoinfekci vzniká latentní infekce
   - **Reaktivace latentní toxoplazmózy** se může rozvinout při oslabení imunity (HIV)
     - Nejčastější forma reaktivace – **nekrotizující toxoplazmová encefalitida** (multifokální nekrotizující proces v CNS)

2) **Vrozená toxoplazmóza**
   - Přenos probíhá transplacentárně od matky, která prodělává akutní formu onemocnění
   - Čím dříve, tím větší poškození plodu nastává (spontánní potrat, narození mrtvého plodu, porod postiženého dítěte)
   - **Sabinova trias** – *hydrocefalus, mozkové kalcifikace, chorioretinitida*
     - V mozku postiženého dítěte vzniká **nekrotizující encefalitida** (hydrocefalus, dystrofická kalcifikace)
     - **Nekrotizující chorioretinitida** (může vést až ke slepotě)
   - Častěji se dítě může rodit zdánlivě zdravé, onemocnění se začne projevovat později (2.-5. rok věku – *chorioretinitida, ložisková epilepsie, psychomotorická retardace*)

Malárie

- Nejvýznamnější tropická nákaza (do Evropy je importována z Afriky, případně z Asie)
- Nejčastější forma – ***tropická malárie*** (*Plasmodium falciparum* - napadá všechna vývojová stádia erytrocytů)
  - Třídenní malárie – *Pl. vivax* a *ovale*
  - Čtyřdenní malárie – *Pl. malariae*
- *Přenos* : sání krve samiček **komára** rodu *Anopheles*

- *Životní cyklus* :
    - Infekční sporozoity se dostávají do krevního oběhu, po pomnožení **v játrech** se uvolňují do krevního oběhu
    - Napadají **erytrocyty**, které **hemolyzují** a uvolňují do krve další parazity a hemoglobin
    - Adherují k endotelu kapilár -> poškozují mikrocirkulaci -> systémová cytokinová odpověď
    - Dochází k **malarickému záchvatu**
- *Klinický průběh* (malarického záchvatu) :
    - Horečky (nad 39°C), zimnice, třesavka, bolest hlavy
    - Hepatosplenomegalie
    - Trombocytopenie
    - Šokový stav s ARDS
    - Selhání ledvin
    - Mozkové postižení s kómatem a DIC

<u>Amébové nákazy</u>
- Původci :
    - *Entamoeba histolytica* – v tlustém střevě
    - *Naegleria fowleri, Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris* – v okolním prostředí
- **Amébová dyzentérie**
    - *Entamoeba histolytica* se šíří **kontaminovanou vodou** a **potravinami** (tropy, subtropy)
    - Zdroj nákazy : **nakažený člověk**
    - Vzniká nekrotizující zánět s hlubokými vředy krytými na povrchu fibrinovou pablánou (obraz *pseudomembranózní kolitidy*)
    - *Komplikace* :
        - **Perforace** střeva
        - **Superinfekce** vředů
        - Vznik ***amébových abscesů*** jater (vzácně i jiných orgánů – mozek – tzv. *sekundární amébová meningoencefalitida*)

- **Primární amébová meningoencefalitida (PAM)**
    - Původce : *Naegleria fowleri*
    - *Šíření* : ve sladkovodním prostředí – **bazény s teplou vodou**, v termálních pramenech a vodních tocích v letních měsících
    - K nákaze dochází při koupání
    - Bránou vstupu je čichová oblast nosní sliznice -> améba proniká přes *lamina cribrosa* přes *bulbus olfactorius* do sucharachnoideálního prostoru a do mozkové tkáně
    - Vzniká **akutní hnisavá meningoencefalitida**
    - Smrtelné onemocnění

- **Granulomatózní amébová encefalitida (GAE)**
    - Původce : *Balamuthia mandrillaris*
    - Vzácné onemocnění
    - Je smrtelná sekundární hematogenní infekcí
    - Rozvíjí se po postižení plic, kůže nebo očí
    - Většinou u chronicky nemocných, oslabených nebo imunodeficientních pacientů

- **Amébová keratitida**
    - Rizikový faktor – nošení **kontaktních čoček** (špatná hygiena nebo příprava roztoků pro kontaktní čočky s použitím kontaminované vody)
    - Vzniká **ulcerující keratitida** (bez léčby vede ke slepotě)

<u>Giardióza (lamblióza)</u>
- Nejčastější **střevní** parazitární nákaza
- Původce : *Giardia intestinalis (G. lamblia)*
- Není schopna pronikat do sliznice, žije v lumen tenkého střeva
- Infekce může být **asymptomatická** nebo se projevovat **průjmy**
- *Přenos* : **alimentární, fekálně-orální cesta** (fekální znečištění pitné vody)

<u>Trichomoniáza</u>
- Původce: *Trichomonas vaginalis*
- Často v kombinaci s dalšími venerickými chorobami (kapavka, chlamydiová infekce)
- Vyvolává záněty urogenitálního traktu s typickým výtokem a svěděním

<u>Leishmanióza</u>
- Původce: *Leishmania*
- Přenos : bodavým **hmyzem** (komárci)
- Vyskytuje se v tropických a subtropických oblastech
- Dochází k infekci makrofágů
- **Kožní** leishmanióza – vředovité léze
- **Viscerální** forma (*černá nemoc*) – horečnatá hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, pancytopenie

Trypanozomiáza

- Původce : *Trypanosoma*
- Přenos : **hmyzem**
- **Africká** forma – ***spavá nemoc***
- **Americká** forma – ***Chagasova nemoc***

Helmintózy

Nematodózy

- **Střevní nematodózy**
  - V tropických oblastech a v oblastech s nižším hygienickým standardem
  - Nákaza **nematody** (oblými červy) dochází **fekálně-orální cestou** kontaminovanou potravou nebo vodou, (je možná i *autoinfekce*)
    - Patří sem infekce :
      - **Roupem** (*Enterobius vermicularis*)
      - **Škrkavkou** (*Ascaris lumbricoides*)
      - **Tenkohlavcem** (*Trichuris trichiura*)
  - Člověk může být infikován i **perkutánní cestou** (průnik infekčních larev neporušenou kůží)
    - **Měchovec** (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus*)
    - **Háďátkem střevním** (*Strongyloides stercoralis*)
  - Klinický průběh :
    - Většinou **asymptomatické**
    - **Gastrointestinální obtíže** (bolest břicha, průjem, nevolnost, zvracení, bolesti hlavy)
    - Enterobióza – perianální/ pergenitální pruritus
  - Komplikace – vzácné :
    - **Migrace červů orgány** a **plícemi** (může se projevit horečkou, kašlem)
    - **Obstrukce** žlučovodů, pankreatických vývodů
    - Apendicitida
    - Obstrukční ileus

- **Tkáňové nematodózy**
  - **Larvární toxokaróza** (***larva migrans visceralis***) – nejčastější tkáňová helmintóza u nás (nejčastější příčina výrazné eozinofilie)
    - Původce : zvířecí **škrkavky** (*Toxocara canis, cati*)
    - Nákaza je **perorální** – vajíčky/ kontaminovanou potravou
      - Nejčastěji u dětí – pojídání hlíny
    - Většina je **asymptomatická** (popř. mírné nespecifické příznaky – *bolest břicha, nechutenství, malátnost*)
  - Závažná je **oční forma** (***larva migrans ocularis***) !
    - Vyvolává *chorioretinitidu* -> může vést až ke slepotě
  - **Trichenilóza** (infekce **svalovci** – *trichinella spiralis*)
    - Přenos : pozření **kontaminované potravy** (nejčastěji masa)
    - **Střevní fáze** – zvracení, průjmy
    - **Svalová fáze** – migrace larev do svalů a vnitřních orgánů -> horečka, slabost, bolest svalů (zvl. žvýkacích)

Infekce vyvolané motolicemi

- Většina **motolic** (trematoda) vyvolává střevní onemocnění
- Přenos : **alimentární cestou, kůží** (tropy)
- **Schistozomózy** (*bilharziózy*)
  - Vyvolány několika druhy schistozom
  - Přenos – přímý průnik larev (cerkárií) **neporušenou kůží**
  - Cerkárie se uvolňují ze skladkovodních plžů a člověk se nakazí při koupání či mytí kontaminovanou vodou
  - KO: *makulopapulózní dermatitida*, celkové projevy (*horečka, zimnice, eozinofilie*)
  - Onemocnění přechází do chronické fáze s orgánově specifickými projevy :
    - A) **Střevní** schistosomózy – průjmy s krví/ hlenem
    - B) **Močové** schistosomózy – bolesti v podbřišku, hematurie, dysurie
    - C) **Hepatální** forma – jaterní cirhóza
    - Ve sliznici vede ke vzniku dlaždicobuněčné metaplázie urotelu a zvyšuje riziko dlaždicobuněčného karcinomu močového měchýře !!

Infekce vyvolané tasemnicemi

- Vajíčka tasemnic odcházejí s články stolicí -> kontaminují zevní prostředí -> infekční pro *mezihostitele* (prasata, hovězí dobytek, kaprovité ryby, bezobratlí)
- Člověk se nakazí pozřením **nedostatečně tepelně upraveného masa** (*taeniózy*)
- Infekce jsou charakteristické tvorbou tzv. *parazitárních cyst* = **boubelů** v orgánech
  - Nejčastěji podkoží, svaly (vč. jazyka), i oko, CNS, vnitřní orgány

    - S výjimkou CNS většinou probíhá **asymptomaticky**

- 2 formy :
- 1) Člověk může být definitivním hostitelem **dospělého parazita**, který osidluje tenké střevo
    - Klinicky nezávažné – většinou zcela **asymptomatické**
    - Mohou se projevit zažívacími obtížemi (*nevolnost, nadýmání, průjem*)
- 2) Infekce **larválními stádii**
    - Závažnější
    - Člověk se nakazí potravou nebo kontaminovanou vodou s vajíčky
    - *Taenia solium* (**cysticerkóza**) či *Echinococcus granulosus* (**cystická echinokokoóza**) a *Echinococcus multilocularis* (**alveolární echinokokóza**)
    - **Cystická** echinokokóza – cystické léze nejčatěji v játrech a plicích
    - **Alveolární** echinokokóza – může imitovat až nádor jater

Přeji Vám pevné nervy při učení a hodně štěstí u zkoušek ! ☺

