

PATOGENEZE HODGKINOVA LYMFOMU

z pohledu patologa a klasifikace lymfoproliferací

Jan Stříteský

Ústav patologie 1. LF UK a VFN Praha

Eiseltův večer 22. 10. 2012

1. HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

1832 - 2012

Nemoc pohlcovacích žláz, Hodgkinova nemoc,
tuberkulóza / nádor, maligní lymfogranulom,
Hodgkinův lymfom

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Thomas Hodgkin (1798-1866)

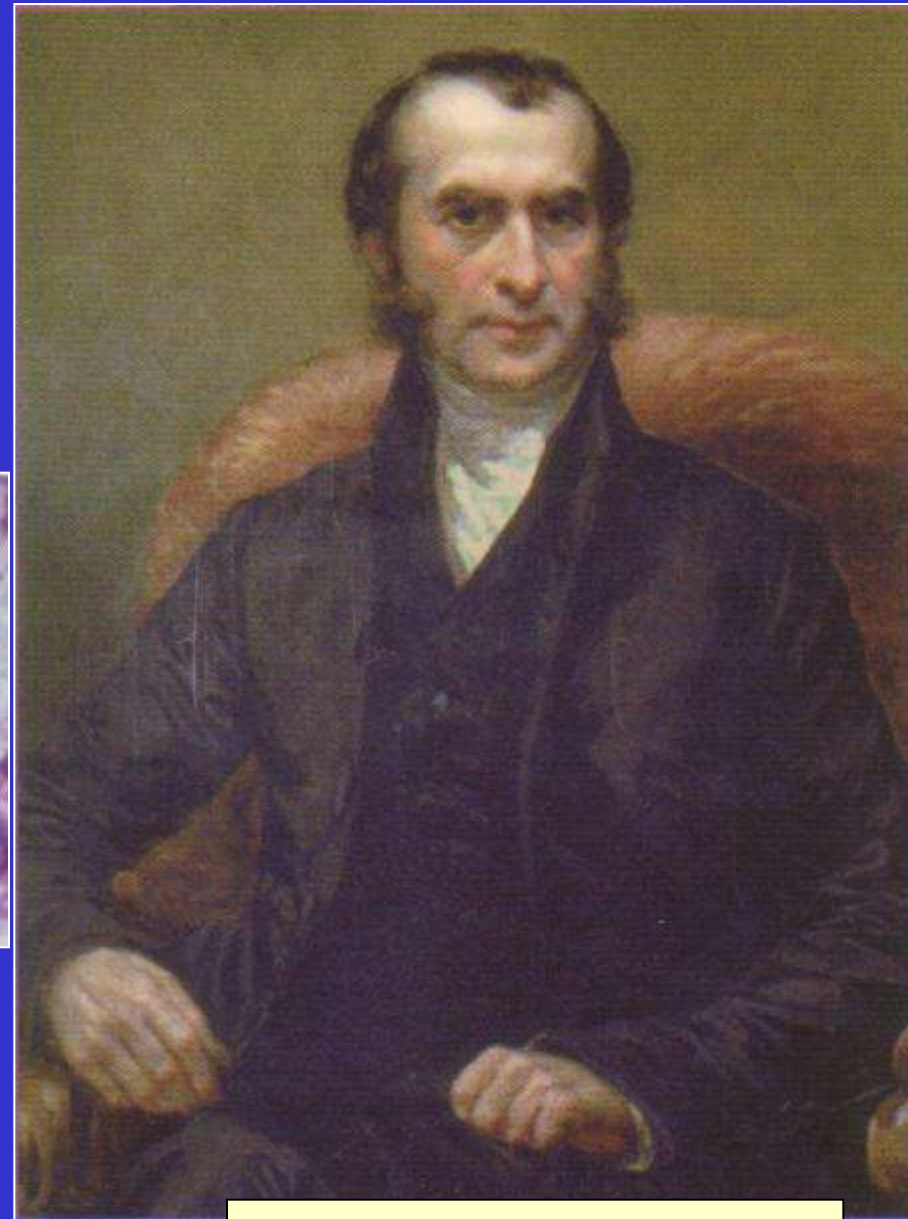
Kurátor muzea Guy's Hospital,
Londýn

*Hodgkin T.: On some morbid appearances
of the absorbent glands and spleen.
Med Chir Trans 1832; 17: 68-114*



Hodgkinův případ
(HE, 1832)

*Wilks S.: Cases of enlargement of the
lymphatic glands and spleen (or,
Hodgkin's disease), with remarks.
Guys Hosp Rep 1865; 11:56-67*



Thomas Hodgkin (1798-1866)

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Unikátní buňky Hodgkinovy nemoci

Sternberg C.: *Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates.*
Ztschr Heilk **1898**; 19: 21-90

Reed D.M.: *On the pathological changes in Hodgkin's disease with especial reference to its relation to tuberculosis.*
Johns Hopkins Hosp Rep **1902**; 10: 133-196

„Diagnostické“ buňky (RS-b.)

Velké blasty

Amfofilní cytoplazma

Symetrické jádro

Inkluziformní eozinofilní jadérka

Nejsou diagnostické

Chronická lymfocytární leukémie, virózy (EBV, CMV),
antiepileptika, vakcinace, systémový lupus erytematodes

Strum S.B., Park J.K., Rappaport H.: Observation of cells resembling Sternberg-Reed cells in conditions other than Hodgkin's disease.
Cancer **1970**; 26: 176-190



Buňka Reedové-Sternbergova

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Typy Hodgkinovy nemoci dle kliniky a morfologie (Rye, N.Y. 1965)

Lukes R., Butler J., Hicks E.: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture.

Cancer 1966; 19: 317-344

Typ I.

Lymfoc. predominance

Periferní LU

Muži 30-50 r., příznivý

Nodulární, difúzní

L/H b., lymfocyty

Typ II.

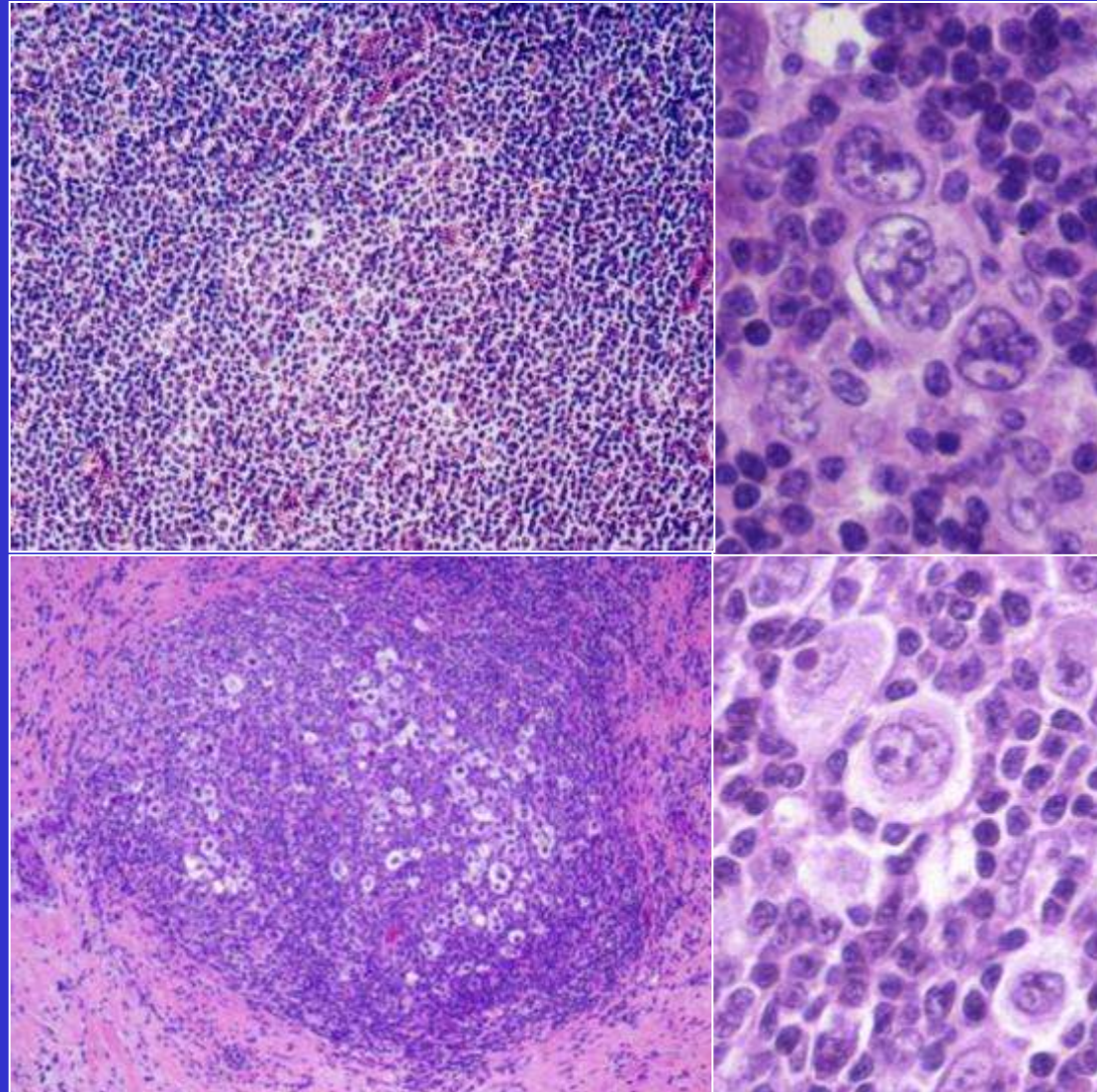
Nodulární skleróza

Mediastinální LU

15-34 r., příznivý

Nodulární, skleróza

Lakunární b., směs



HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Typy Hodgkinovy nemoci dle kliniky a morfologie (Rye, N.Y. 1965)

Lukes R., Butler J., Hicks E.: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture.

Cancer 1966; 19: 317-344

Typ III.

Smíšená buněčnost

Periferní LU, slezina

Muži 40 r., nepříznivý

Difúzní

RS b., směs

Typ IV.

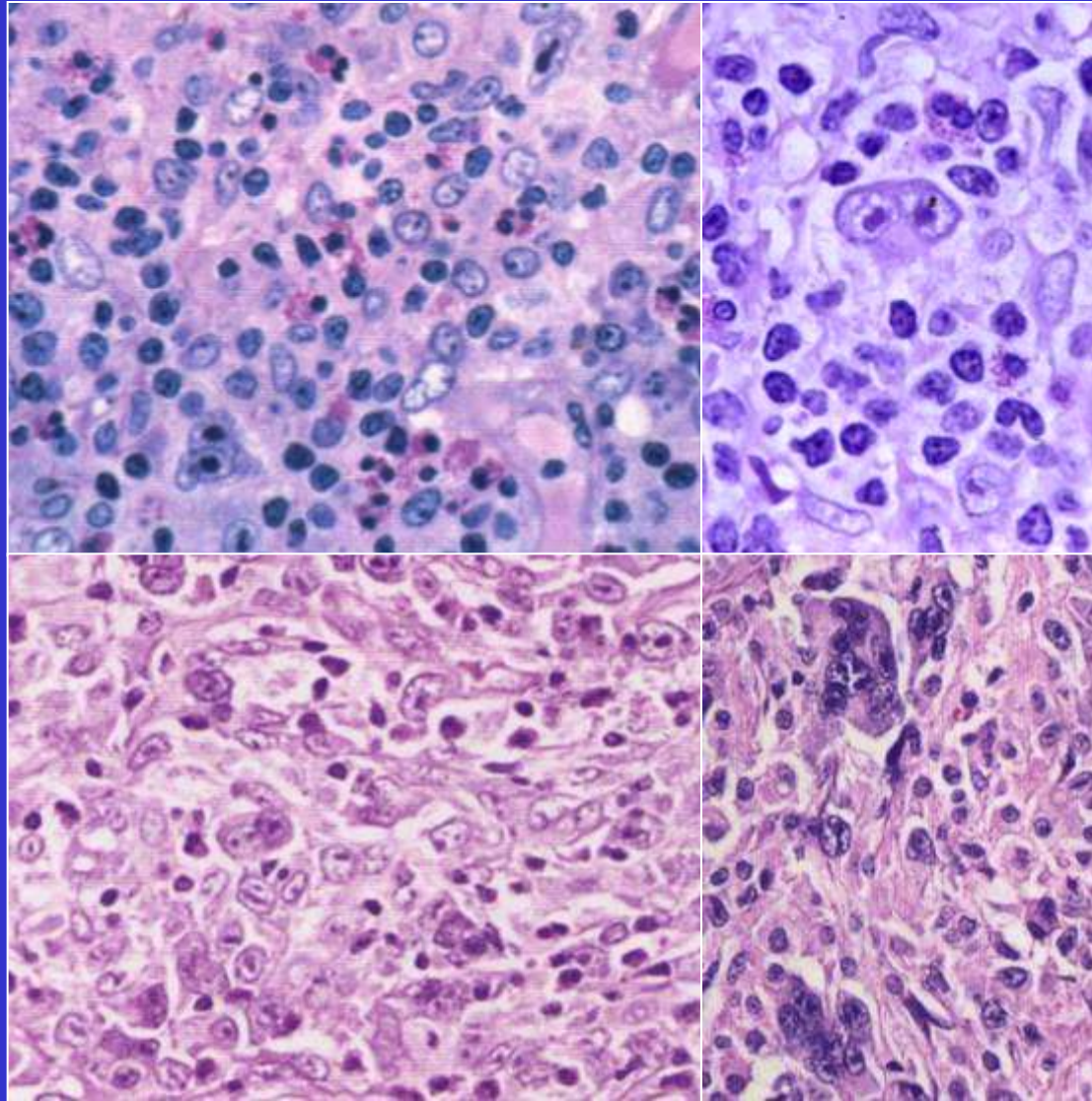
Lymfoc. deplece

Retroperit, břicho, dřeň

Muži 40 r., agresivní

Difúzní, event. fibróza

RS b., polymorfie



HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

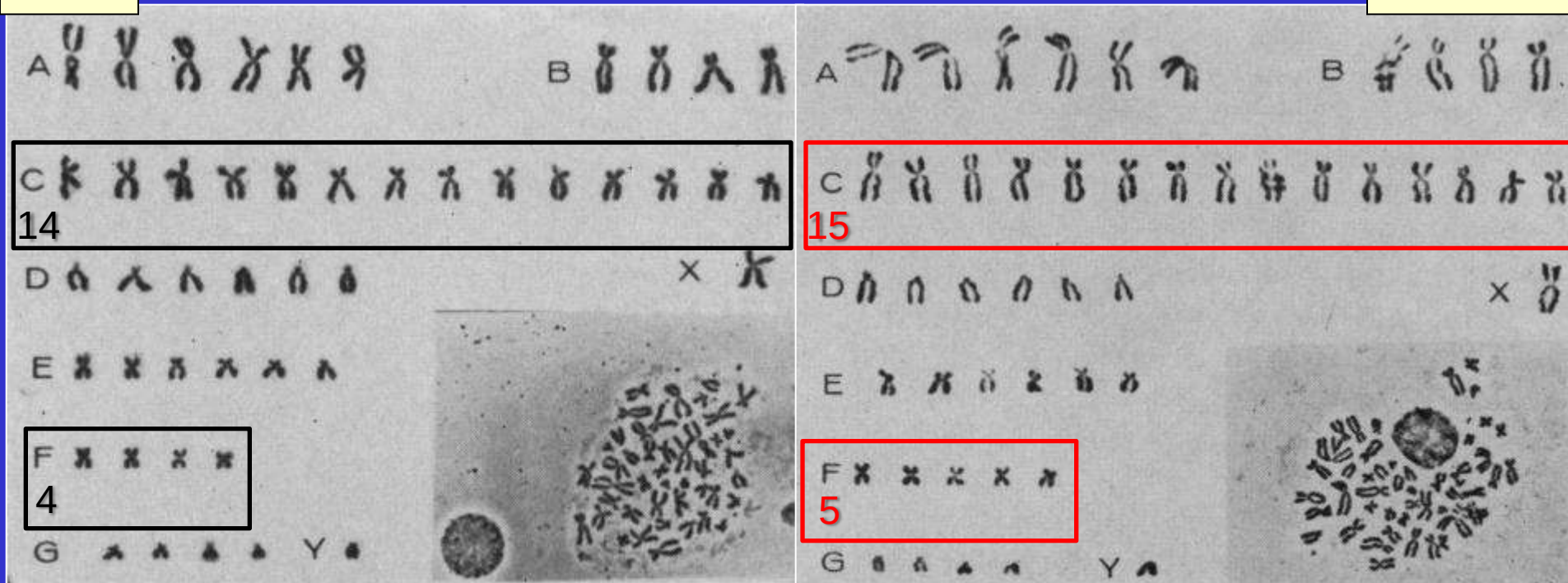
Hodgkinova nemoc je maligní

Opakující se cytogenetické změny v malém nádorovém klonu, normální cytogenetika nenádorových buněk (85-90%)

Seif G.S., Spriggs A.I.: Chromosome changes in Hodgkin's disease
J Nat Cancer Inst 1967, 39: 557-570, erratum 793

Norma

Abnormální



Kaplan H.S.: Hodgkin's disease and other human malignant lymphomas: advances and prospects – G.H.A. Clowes Memorial Lecture
Cancer Res 1976, 36: 3863-3878

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Imunohistochemie Hodgkinovy nemoci (≥ 1980)

Typ I. Lymfocytární predominance

Nádorové buňky

B-buňky zárodečného centra

CD45+/CD20+/BOB1+/Oct2+/Pax5+
CD30-/CD15-/LMP1-

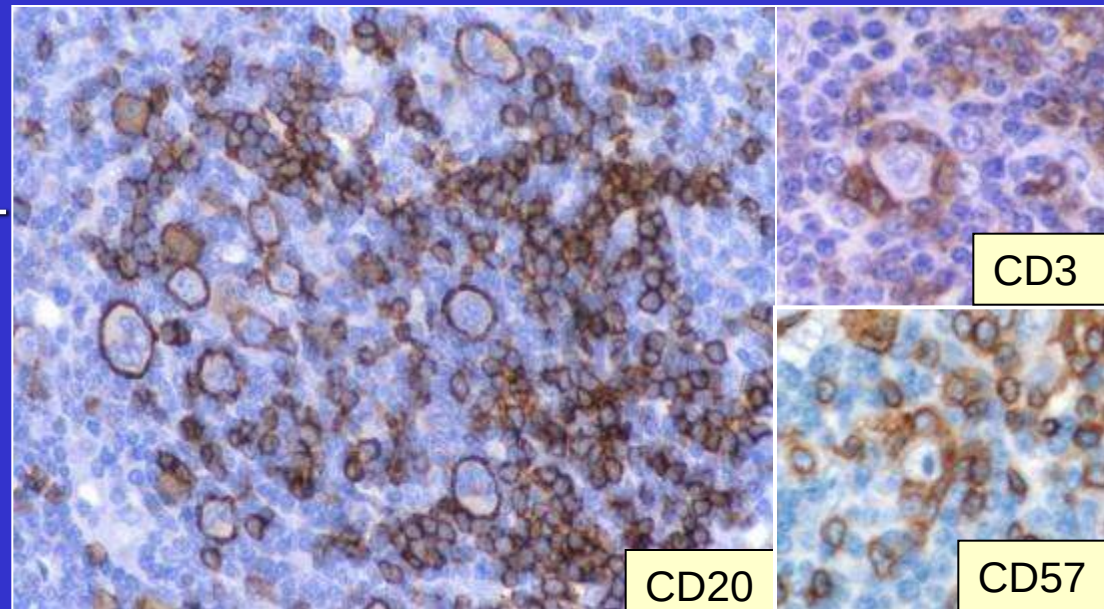
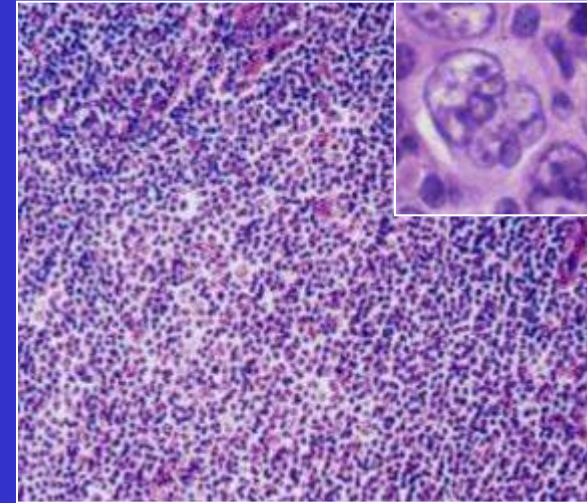
Nenádorové buňky zárodečného centra

Folikulární dendritické buňky

B-lymfocyty

T-lymfocyty

CD4+/CD57+/bcl6+



HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Imunohistochemie Hodgkinovy nemoci (≥ 1980)

Typ II. Nodulární skleróza / Typ III. Smíšená buněčnost

Nádorové buňky

Minimální znaky B-buněk

CD45-/CD20-/BOB1-/Oct2-/Pax5+

MUM1+

CD30+/CD15 $\pm$ /LMP1 $\pm$

Nenádorové buňky

B-lymfocyty

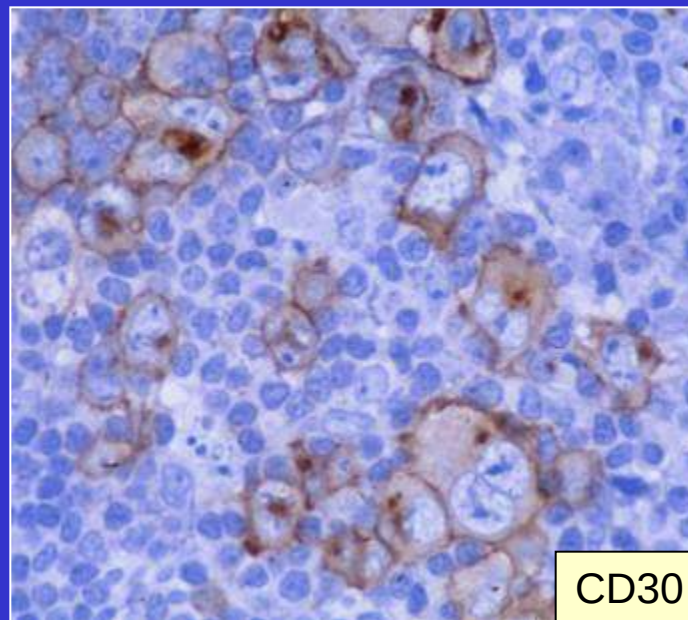
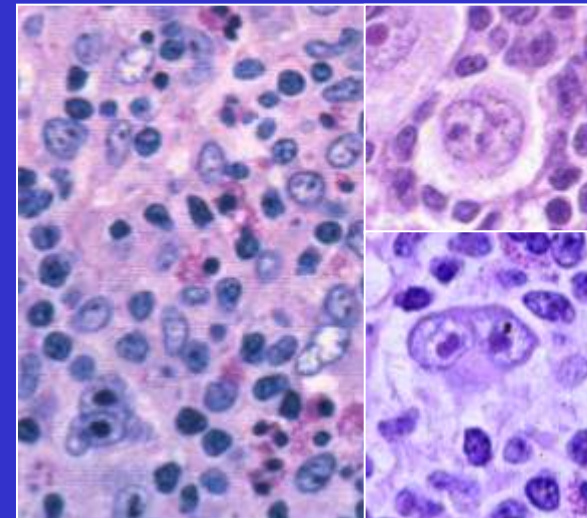
T_H2-lymfocyty

Plazmocyty

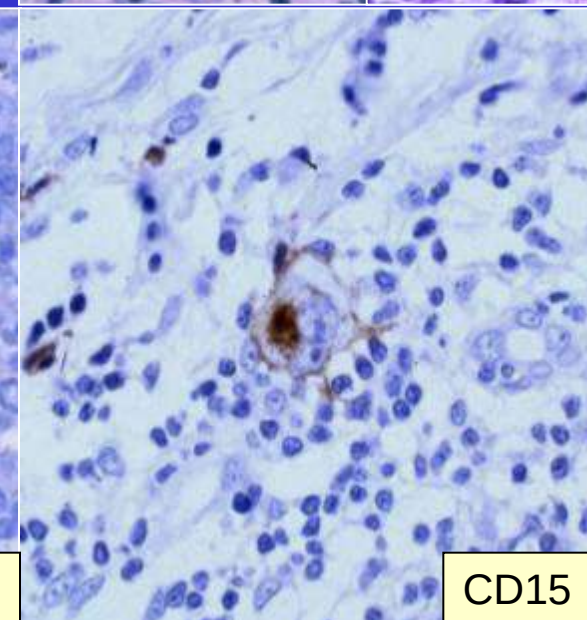
Granulocyty

Histiocyty

Fibroblasty



CD30



CD15

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Klasifikace Hodgkinova lymfomu Rye (1965-66) → WHO 2008

Rye (1965-66)	WHO 2001 / 2008
1. Lymfocytární predominance	Nodulární lymfocytárně predominantní HL (NLPHL, CD30-/CD20+) Klasický HL (CHL, CD30+/CD20-): Var. Klasický HL bohatý na lymfocyty (LRCHL)
2. Nodulární skleróza	Var. Nodulárně sklerotický CHL (NSHL)
3. Smíšená celularita	Var. Smíšeně buněčný CHL (MCHL)
4. Lymfocytární deplece	Var. Lymfocytárně depleční CHL (LDHL)

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Revize Hodgkinových případů

*Dawson P.J.: The original illustrations of Hodgkin's disease.
Ann Diagn Pathol 1999, 3: 386-393*

Muzejní materiál Guy's Hospital

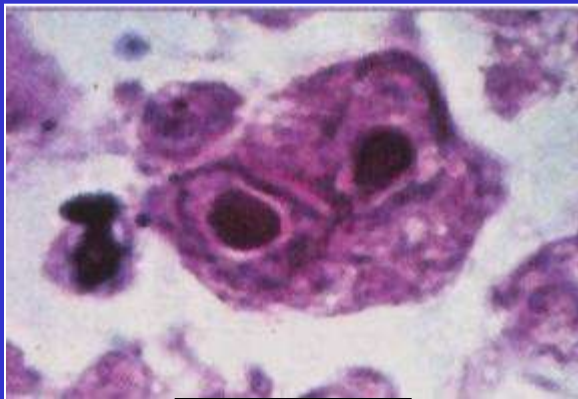
Dohledány 4 / 7 Hodgkinových případů

Uchovány v alkoholu

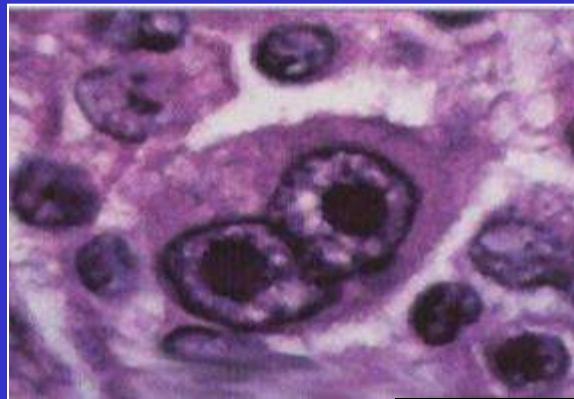
2 / 4 Hodgkinův lymfom

1 / 4 Non-Hodgkinův lymfom

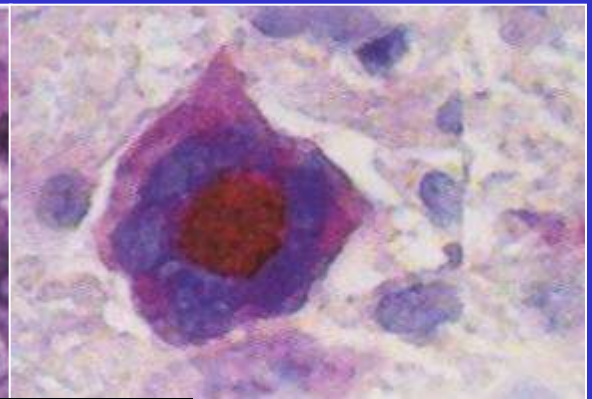
1 / 4 Zánět (tbc?)



1832 (HE)



1999 (HE, CD15)



HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Definice Hodgkinova lymfomu (WHO 2008)

Monoklonální lymfoidní nádory

Malá menšina nádorových buněk (0,1-10%)

Dvě nozologické entity

Liší se klinicky, chováním, morfologicky, imunofenotypem

Nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom

Nádor z dělicích se B-buněk zárodečných center (**centroblast**)

Klasický Hodgkinův lymfom

Nádor z **diferencujících se B-buněk zárodečných center**,
velmi vzácně ze **zralých T-buněk**

Overexprese cytokinů / chemokinů a jejich receptorů
nádorovými buňkami → zánětlivý infiltrát, fibróza,
Th2-lymfocyty

4 podtypy (varianty)

Liší se **morfologicky, klinicky, vztahem k EBV**

HODGKINŮV LYMFOM V PROMĚNÁCH ČASU

Neklasifikovatelné lymfomy s intermediárními vlastnostmi mezi Hodgkinovým lymfomem a lymfomem jiným („šedá zóna“)

Anaplastický velkobuněčný
lymfom ALK1-
CD30+/CD15-/cytotox+/CD20-

B-lymfom velkobuněčný
Mediastinum, anaplast
CD30+/CD15-/CD20+

Klasický Hodgkinův lymfom
CD30+/CD15±/CD20-(+)/LMP1±

Velkobuněčný B-lymfom
bohatý na T lymfocyty
/ histiocyty
CD30-/CD15-/CD20+
CD3+/CD8+/CD57±/TIA1+*

Nodulární lymfocytárně predominantní
Hodgkinův lymfom
CD30-/CD15-/CD20+
CD3+/CD4+/CD57+/TIA1-*

2.

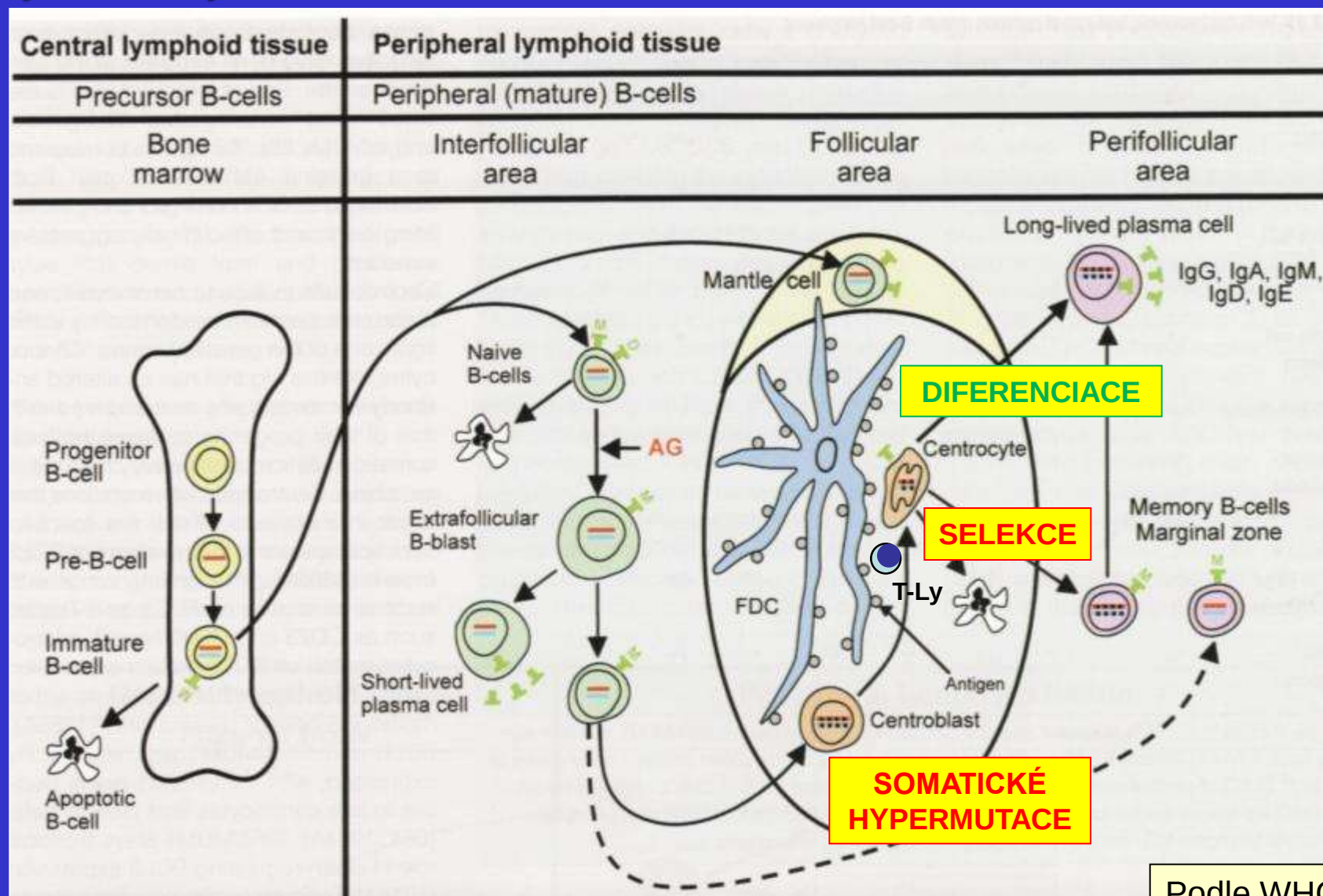
PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

Zárodečné centrum v normě a při vzniku
Hodgkinových lymfomů

Mezibuněčná signalizace

PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

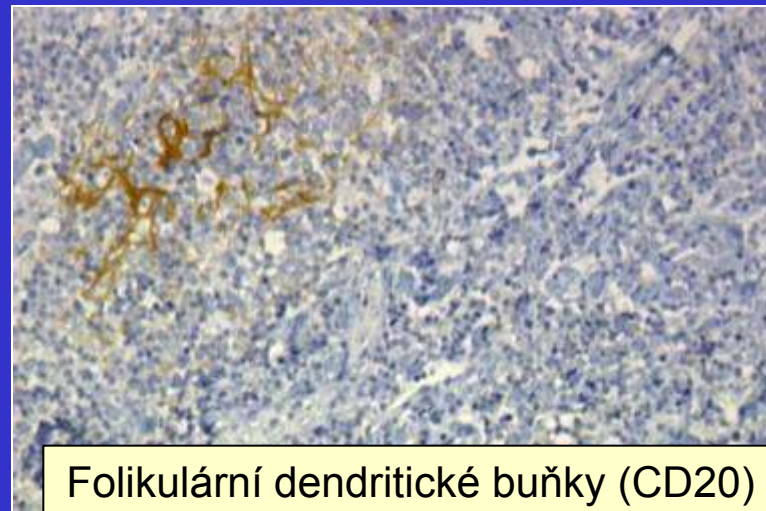
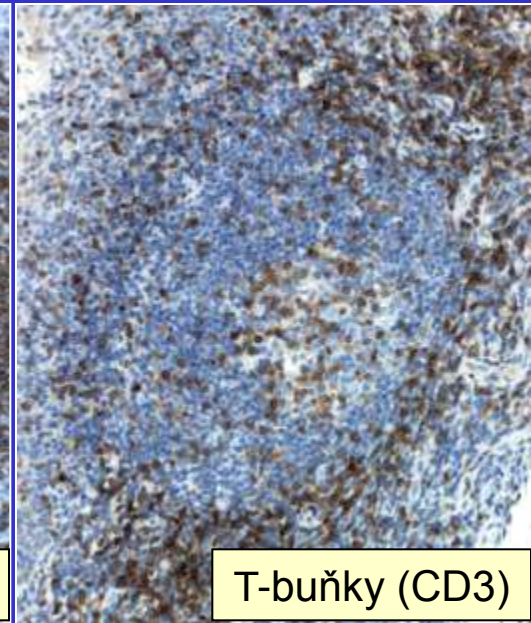
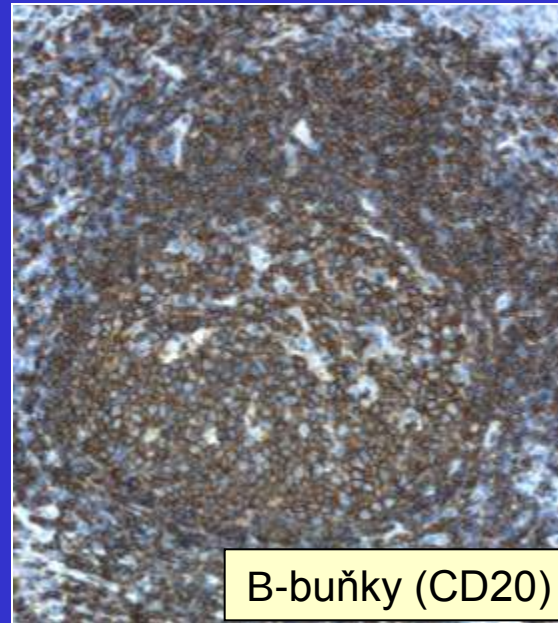
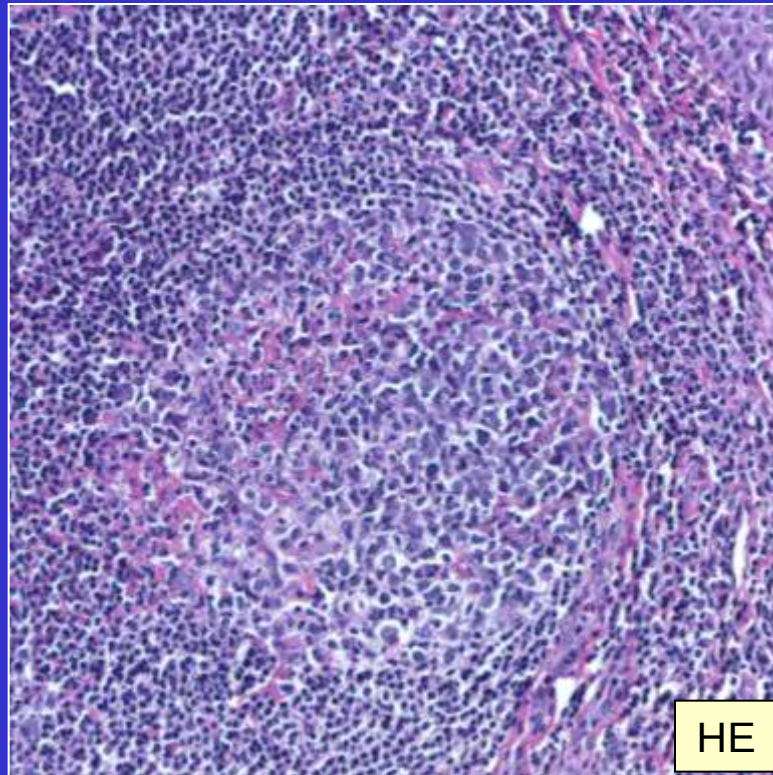
Lymfatický folikul v normě



Podle WHO 2008

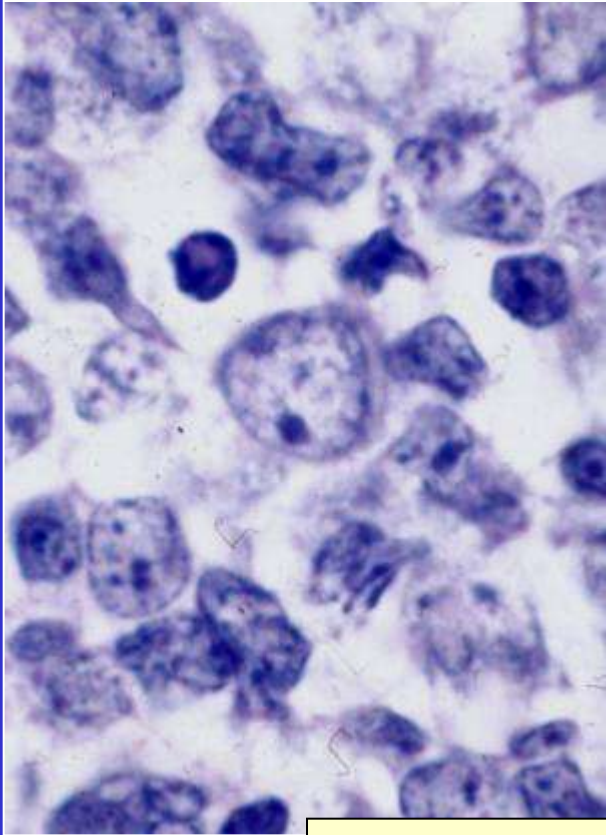
PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

Lymfatický folikul v normě

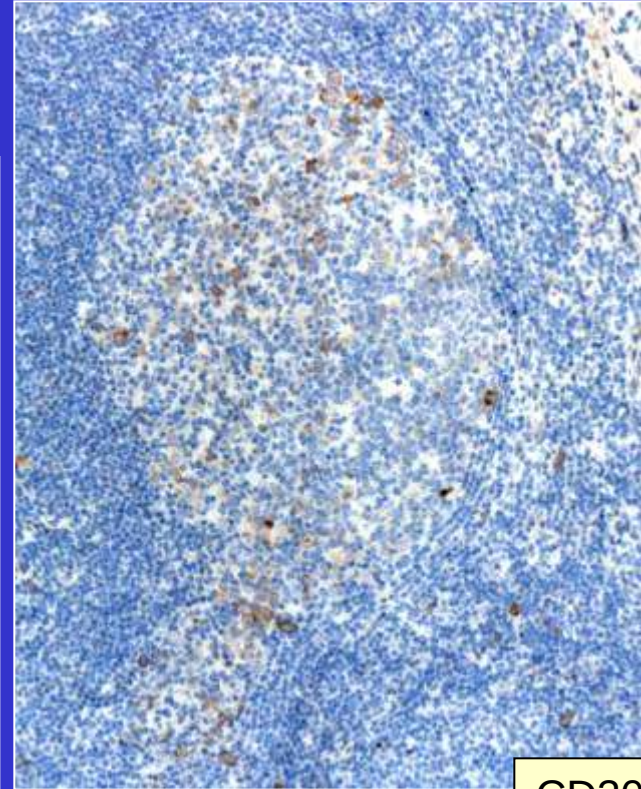
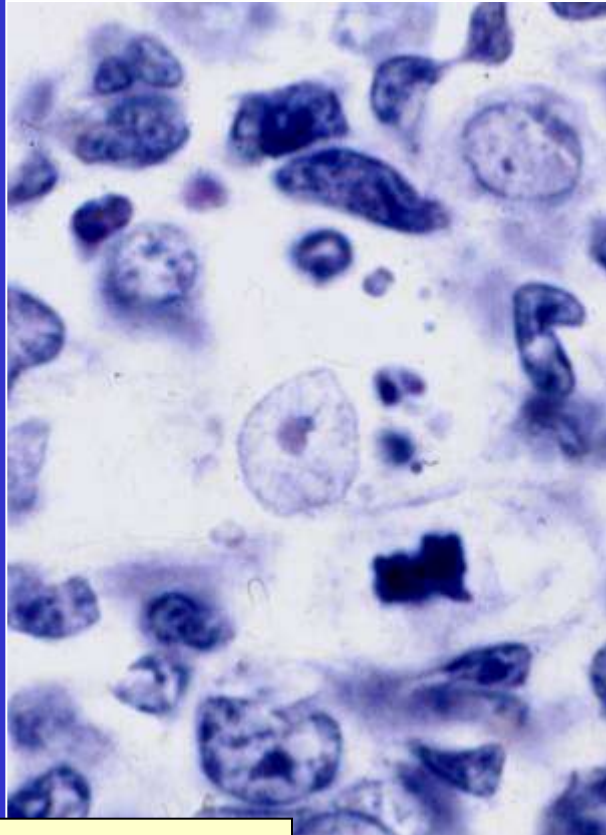


PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

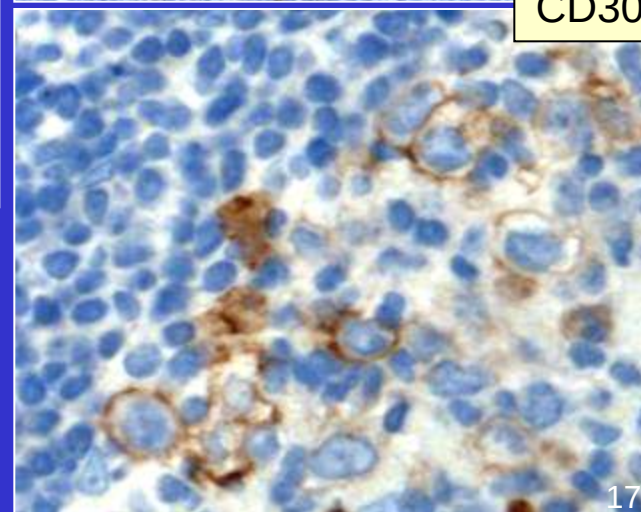
Lymfatický folikul v normě



Zárodečné centrum (Giemsa)

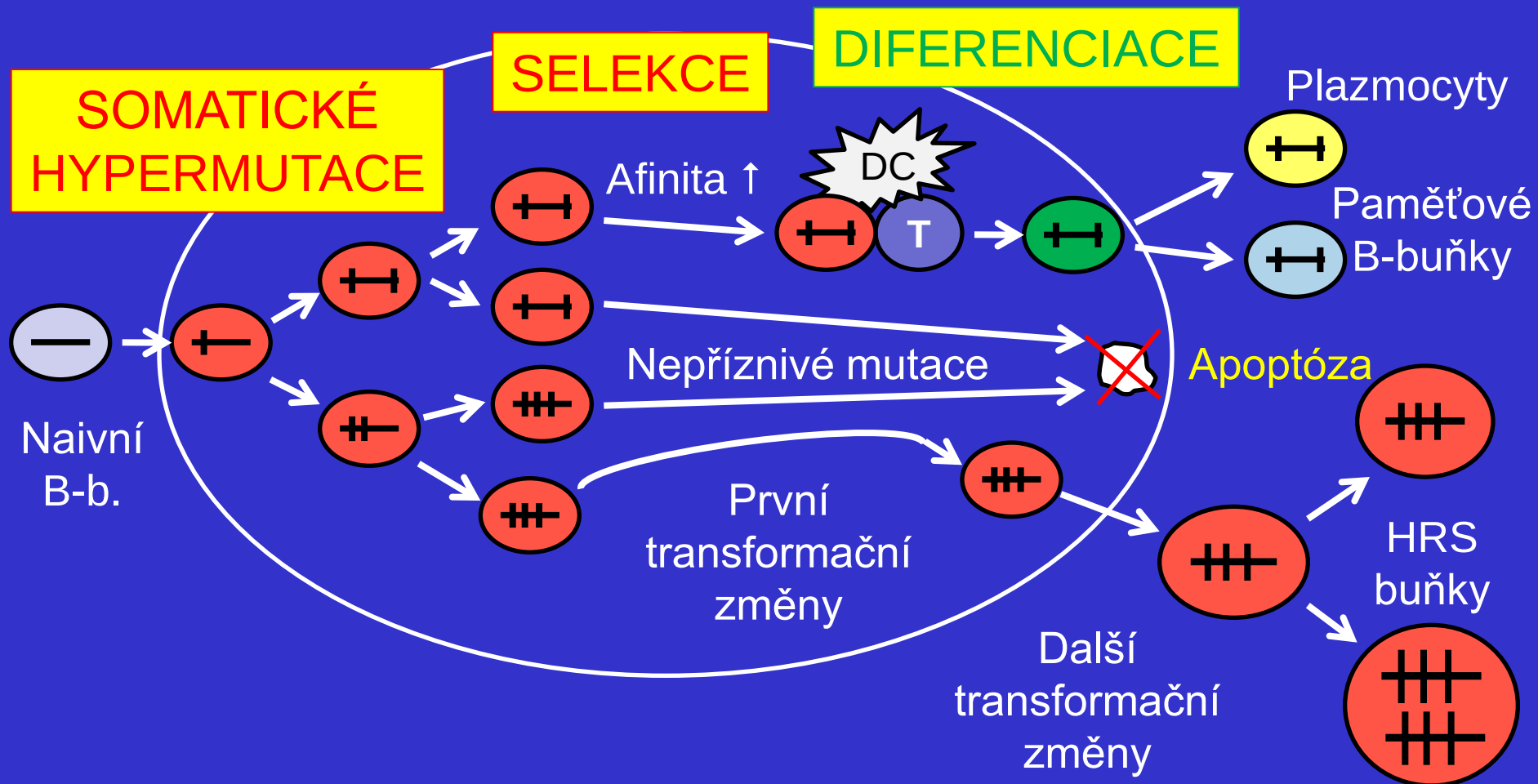


CD30



PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

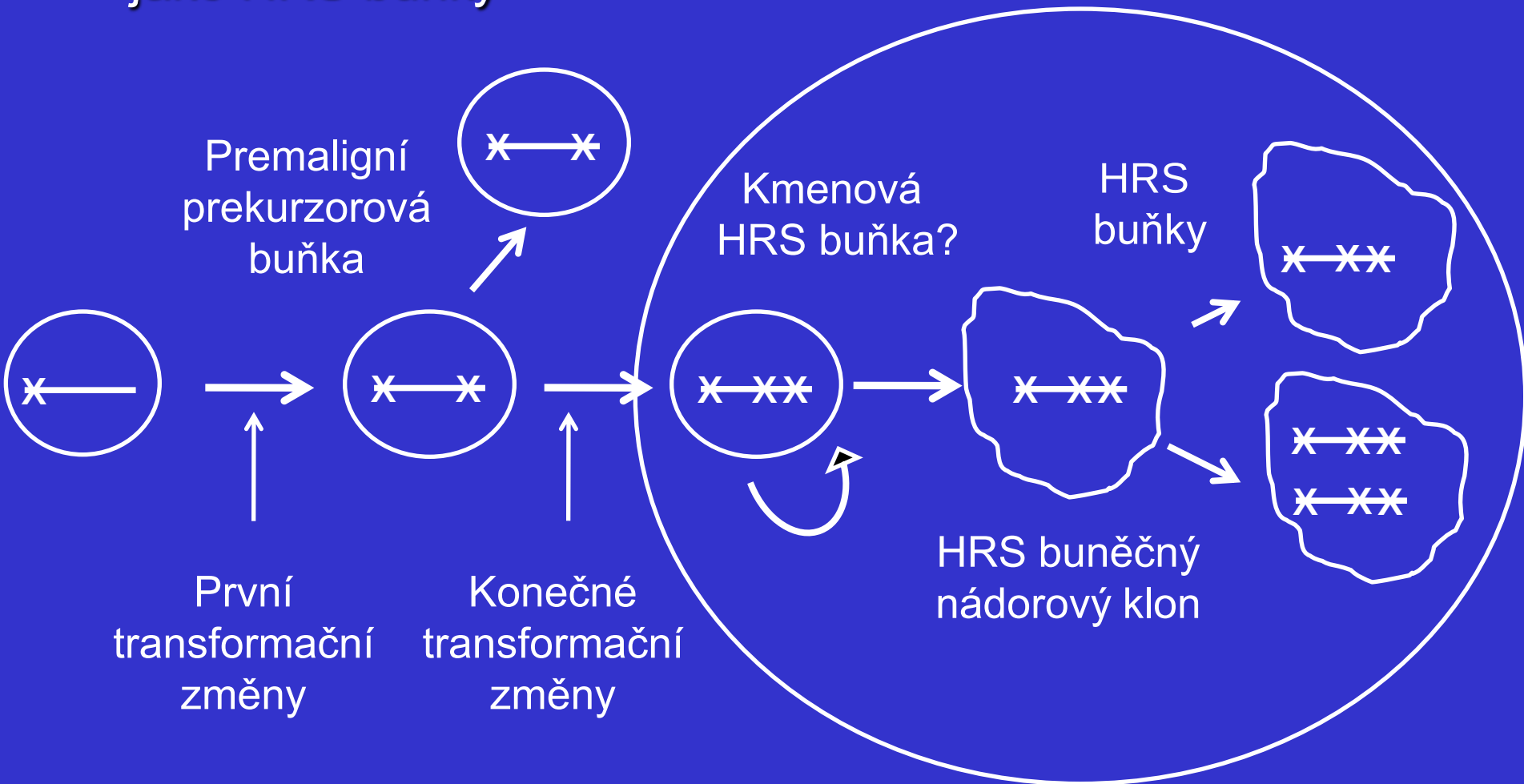
Přestavby genů IgVH v buňkách Hodgkin-Reed-Sternbergových
Stabilní mutační obraz bez intraklonální diverzity



PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

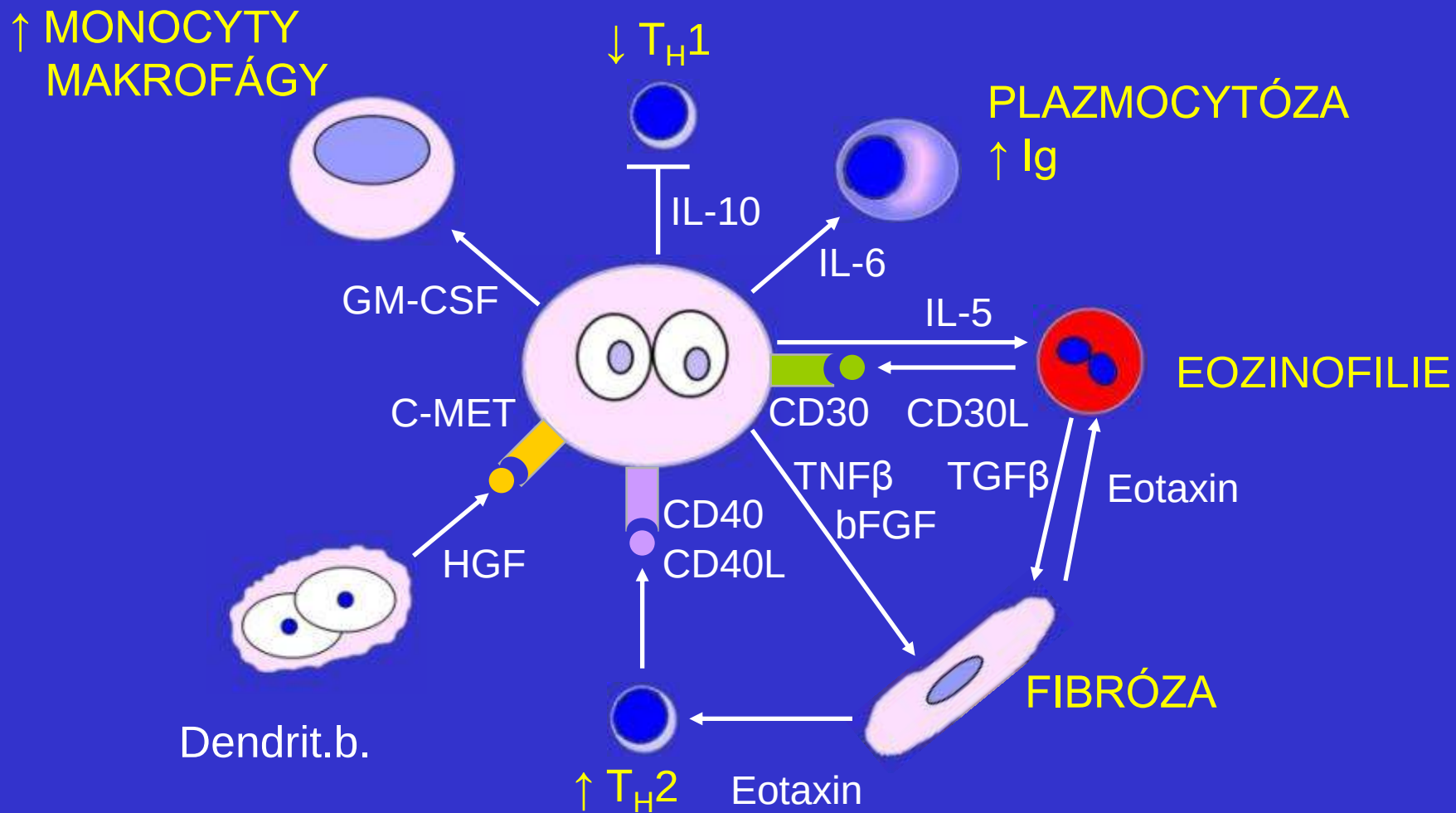
Nádorové kmenové buňky klasického Hodgkina lymfomu

Klonogenní buňky – stejné transformace a přestavba IgVH jako HRS buňky



PATOGENEZE HODGKINOVÝCH LYMFOMŮ

Signalizace nádorových a nenádorových buněk klasického Hodgkina lymfomu



SOUHRN

1. **Hodgkinovy lymfomy jsou mimořádné** svými morfologickými, biologickými a klinickými vlastnostmi
2. Představují **složité buněčné systémy** s bohatou intercelulární signalizací
3. Podaří se **zúžit „šedou zónu“** definováním nových diagnostických kritérií / nozologických entit ?
4. **Kolik je Hodgkinových lymfomů** (vztah k EBV, různé chování tzv. typů) ?
5. Máme před sebou spíše **kontinuální spektrum buněčných systémů, které se mohou měnit a přecházet** v sebe navzájem ?

Otázky, poznámky,
připomínky

DĚKUJI ZA
POZORNOST

