
4. Praktikum ze speciální patologie

PATOLOGIE HEPATOBILIÁRNÍ, PANKREATU,
ENDOKRINNÍCH ORGÁNŮ



Základní projevy jaterních poruch

- funkce jater a jaterní testy
 - porucha syntézy plazmatických proteinů (albumin, fibrinogen, protrombin, proteiny koagulační kaskády,...)
 - snížená detoxikace
 - vzrůst hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, ALP, GGT)
- etiologie
 - genetická, metabolická, toxická, imunologická, vaskulární, infekce, ...
- široké spektrum etiologických agens → ale **limitovaný počet reakcí jaterní tkáně na poškození**

Klinické projevy jaterních poruch

- **ikterus**
 - žluté zbarvení tkání (hl. kůže, sliznice, oční bělmo)
 - hyperbilirubinémie nekonjugovaná/konjugovaná/smíšená
 - klinicky se rozlišuje prehepatální/hepatální/posthepatální
- **cholestáza** (viz dále)
- **jaterní selhání**
 - akutně vzniklý stav s poruchou jaterních funkcí (akutně / dekompenzace chronického onemocnění)
 - morfologicky:
 - **Masivní nekróza jater/hepatocytů** – otravy (houby, paracetamol); hepatitidy A,B,E; šokové stavy
 - **Metabolická dysfunkce hepatocytů bez nekrózy** – dekompenzovaný DM, Reyův syndrom
 - **Exacerbace chronického onemocnění** – **nejčastější** – onemocnění vedoucí k jaterní cirhóze

Základní mechanismy poškození jater

- hepatocytární degenerace a/nebo patologická intracelulární akumulace různých substancí (steatóza, cholestáza, Fe...)
- apoptóza, nekróza hepatocytů
 - individuální buňky, přemosťující, zonální, submasivní, masivní
- zánět
- regenerace
- fibróza a cirhóza

Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Vývojové vady

Ciliopatie

- genetické abnormality cilií („antény“ epitelii důležité pro signalizaci – při poruše vznik cyst s retencí obsahu ve vícero systémech)

V játrech zahrnují skupinu **fibrocystických syndromů**:

- biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)
 - malá povrchová léze, světlá, ohraničená
 - pseudotumor (dif.dg. x metastáza)
- polycystóza ledvin a jater
- Caroliho choroba
- kongenitální fibróza

Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Hemochromatóza

Hereditární (primární) hemochromatóza

- nejčastěji na podkladě poruchy genu HFE na 6. chromozomu (→ porucha regulace [hepcidinu](#))
- primární defekt regulace intestinální absorpce železa z potravy → ↑ absorpce Fe
 - variabilní projevy – od asymptomatického průběhu až k rozvoji cirhózy

Sekundární hemosideróza

- opakované transfúze
- nadměrná suplementace Fe
- chronické jaterní choroby (alkoholická hepatitida - ↑ absorpce Fe)

Hemochromatóza

ukládání hemosiderinu

- v játrech, pankreatu, myokardu (hnědé zbarvení orgánů)
 - endokrinních žlázách, kloubech (arthritis)
 - zbarvení kůže
- klinicky tzv. **bronzový diabetes**

chronická hepatitida → mikronodulární cirhóza → HCC

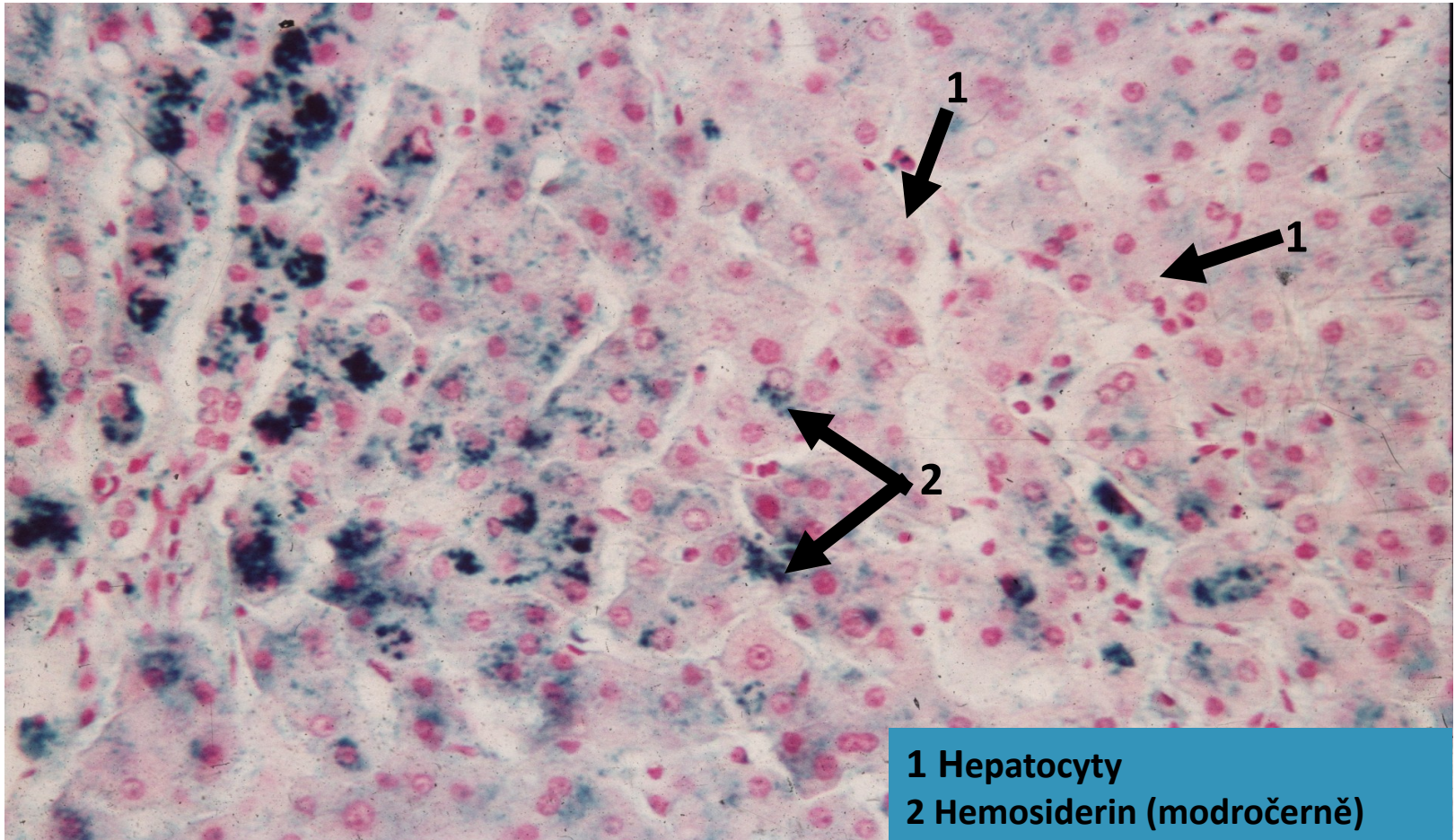
pankreatická intersticiální fibróza + atrofie → DM

terapie – **venepunkce**, dieta, chelátové sloučtiny Fe

Hnědé zbarvení jater, pankreatu, LU u hemochromatózy



Hemochromatóza – barvení Perls



Wilsonova choroba

= AR onemocnění s akumulací mědi v játrech, mozku, očích,...

- mutace genu *ATP7B* kódující ATPázu transportující měď
 - ↓ vazba na ceruloplazmin + ↓ vyloučení přebytečné mědi do žluče
 - volná měď vede k oxidačnímu stresu a poškození tkání
 - velmi variabilní morfologie
 - steatóza s jemnou fibrózou a cholestázou až po rozvoj chronické hepatitidy a cirhózy
 - neurologické příznaky (změny chování, psychotické stavy,...)
 - **Kayser-Fleischerův prstenec** (akumulace mědi v Descemetově membráně oka)

Steatóza

= patologické hromadění lipidů v podobě intracytoplazmatických kapek (vesikul)

bez zánětlivé reakce je **reverzibilní**

malokapénková x velkokapénková

- různá distribuce (difuzní, zonální, ložisková), může přispět k etiologické diagnostice
 - velkokapénková – obezita, DM, alkoholismus
 - malokapénková – toxiny (otrava houbami, alkoholový exces,...)

Steatóza

etiologie:

- hypoxie
- toxické poškození (alkohol, ředidla, houby....)
- záněty (některé genotypy HCV)
- metabolické (non-alkoholická steatóza NASH/NAFLD)
-

Steatóza ze zvýšené nabídky lipidů (**resorpční**) x steatóza z poruchy metabolismu buňky (**retenční**)

- viz POP1

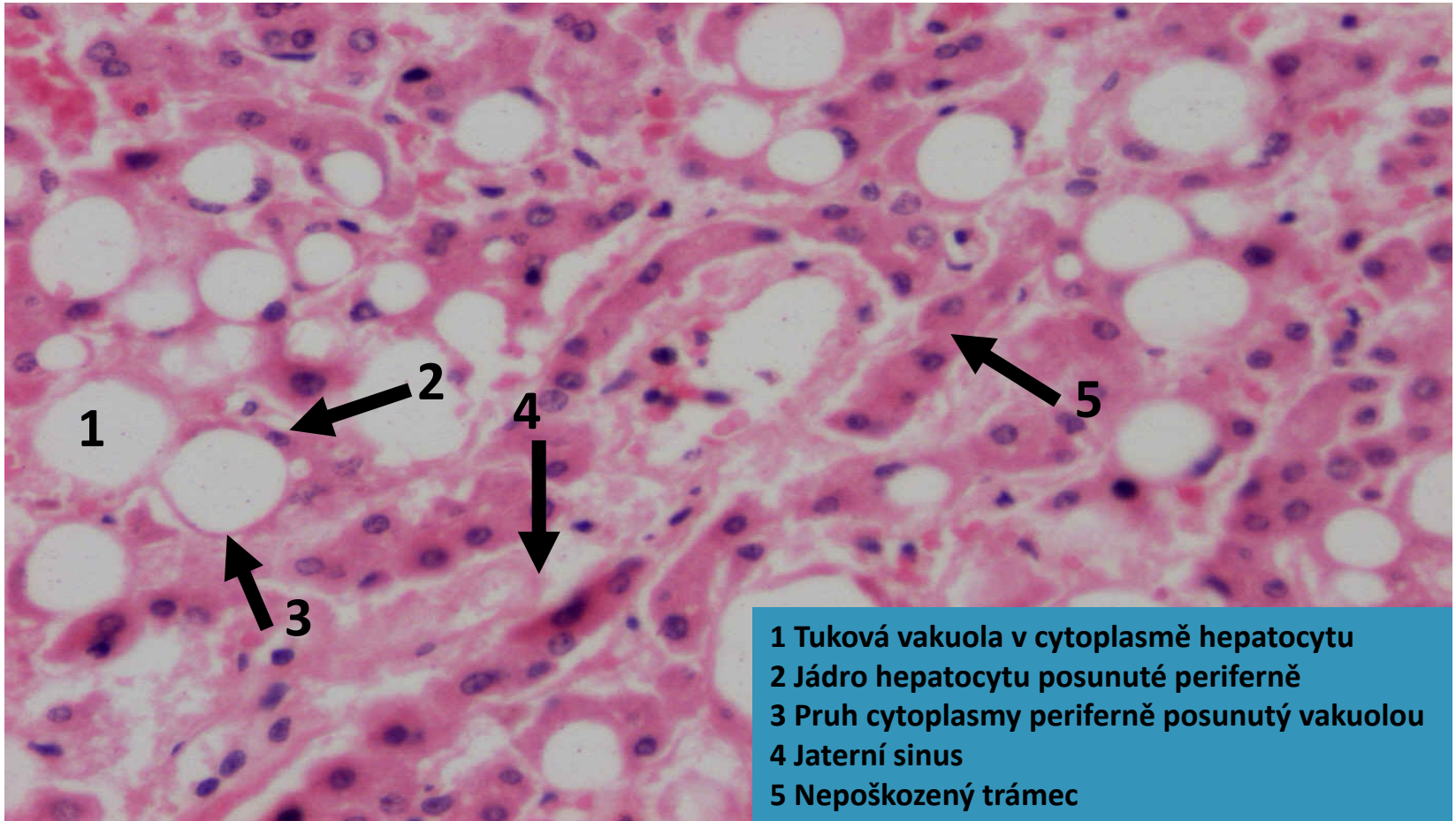
NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)/NASH (non-alcoholic steatohepatitis)

- **nejběžnější jaterní onemocnění**
- může progredovat do steatohepatitidy, fibrózy či cirhózy
 - **nejběžnější důvod vzestupu jaterních testů kryptogenní cirhózy**
 - **pacienti s metabolickým syndromem**
 - obezita „mužského typu“
 - intraabdominální – obvod pasu
 - hyperlipidémie
 - DM II typu, inzulínová rezistence

Masivní steatóza u 30-leté alkoholičky



Makrovezikulární steatóza jater, centrální zóna, detail



Cholestáza (= městnání žluči v játrech)

Příčiny:

- hepatocelulární dysfunkce (vrozená, získaná)
- **biliární obstrukce** (intra- i extrahepatální)

Známky:

- pruritus (↑ žlučové kyseliny v séru)
- hyperlipidémie → kožní xanthomy (fokální akumulace cholesterolu)
- malabsorpce → ↓ vitamínů rozpustných v tucích (A; D; K)
- ↑ ALP (alkalická fosfatáza v séru)

Cholestáza

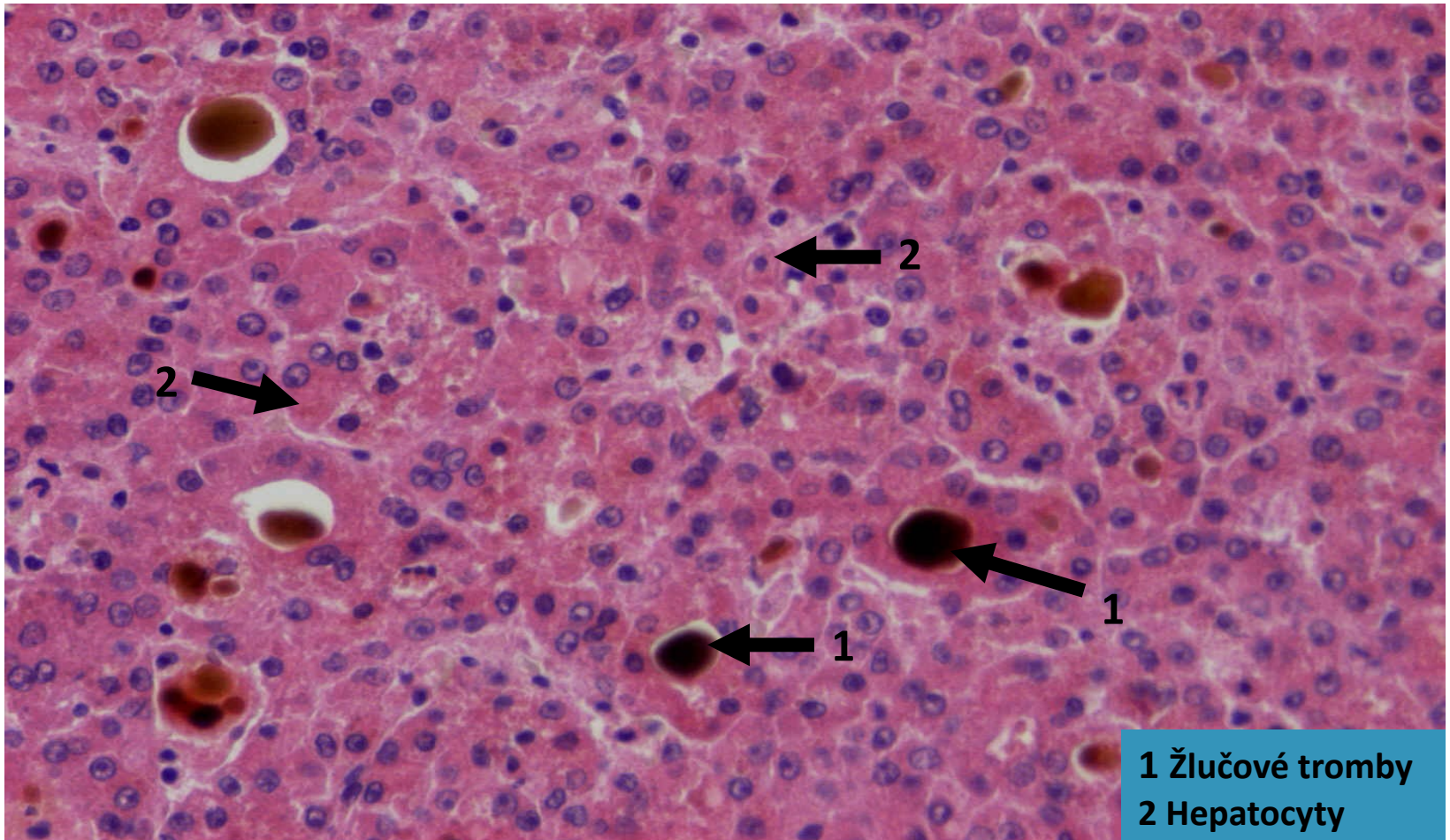
MAKRO:

- hnědozelené zbarvení

MIKRO:

- hromadění žlučového pigmentu v hepatocytech / kanálcích („žlučové tromby“)
- edém, periduktální neutrofilní infiltráty v portálních polích
- chronická obstrukce → portální fibróza → biliární cirhóza
- histochemický průkaz (Fouchet)

Cholestáza v HCC



Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Hepatitidy

infekční (akutní x chronické)

- **virové**
 - nejčastější
 - primárně hepatotropní - viry hepatitid A,B,C,D,E
 - systémové – EBV, CMV, HSV, žlutá zimnice, enteroviry, ...
- **bakteriální**
 - pyogenní bakterie, TBC, salmonely - tyfus, leptospiróza,...
 - riziko jaterního abscesu
- **parazitární**
 - echinokokus, schistosoma, ...
- **protozoární**
 - améby

Hepatitidy

neinfekční (akutní x chronické)

- **autoimunitní (AIH)**
 - průkaz autoprotilátek (antinukleární, proti cytosolu hepatocytů,...)
 - vazba na jiné AI choroby (SLE, RA, IBD,...)
 - ženy mezi 40-50 lety
 - u dětí často současně primární sklerotizující cholangitida – „překryvný syndrom AIH/PSC“
- **metabolické**
 - hemochromatóza, Wilsonova choroba, NAFLD/NASH
- **toxické** (př. alkoholická steatohepatitida) + **polékové**
- **kryptogenní**

Chronická hepatitida

klinicky manifestní i asymptomatická

laboratorní známky pokračující či relabující jaterní choroby (> 6 měsíců)

etiologie:

- viry
 - HBV, HBV+HDV, HCV
- AIH
- metabolické
- toxické
- kryptogenní

Chronická hepatitida

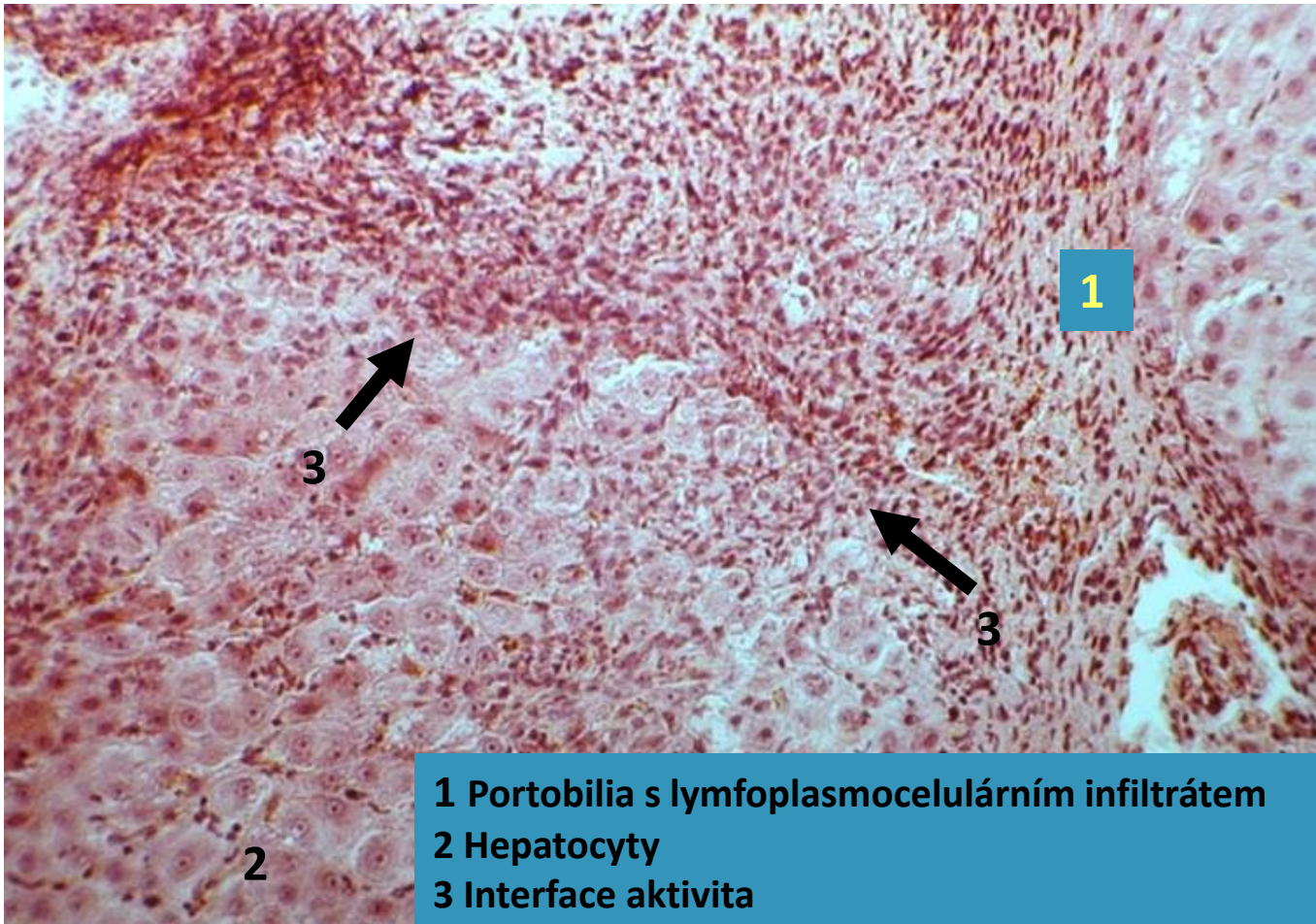
MAKRO:

- necharakteristická, často zvětšená játra, tužší konzistence

MIKRO:

- **aktivita léze:**
 - = **stupeň nekroinflamatorních změn** v portálních polích i lobulech
 - interface aktivita; typ a rozsah nekrózy; rozsah zánětlivého infiltrátu
- **stadium léze:**
 - = **stupeň fibrózy a architektonických změn**
 - rozšíření portálních polí, přemostující fibróza, nodularita → cirhóza

Chronická hepatitida



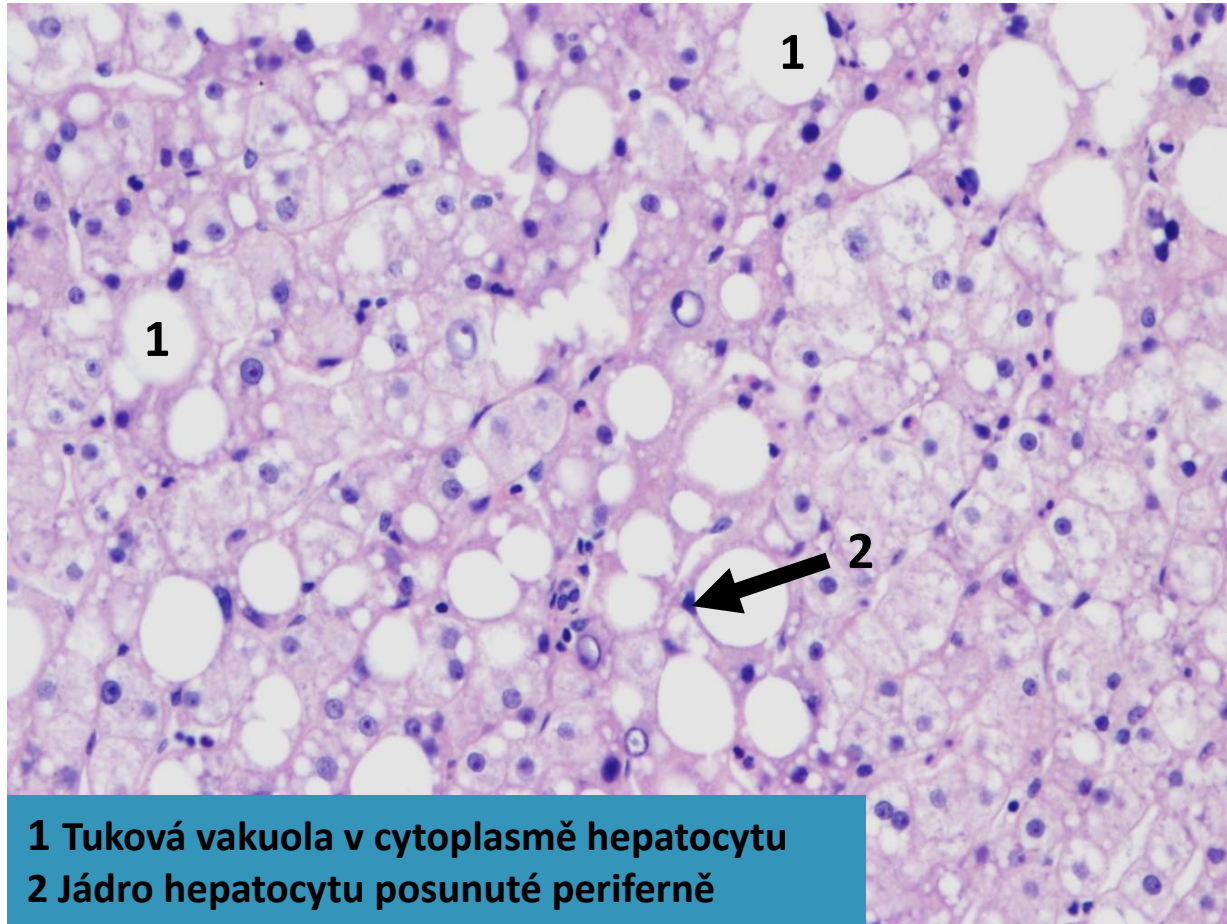
Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Toxické poškození jater

- nejčastější příčiny nemoci jater v rozvinutém světě
- alkohol
 - nejběžnější příčina jaterní cirhózy
 - velkokapénková steatóza → alkoholická steatohepatitida → cirhóza → HCC v terénu cirhózy
 - poškození dalších orgánů (chronická pankreatitida, gastroduodenální vřed, kardiomyopatie; malnutrice (deficit vitamínů B → sideroplastická anémie, Wernicke-Korsakovův syndrom, poruchy paměti, beri-beri))
- léky
 - paracetamol, nesteroidní antiflogistika, atb
- houby
 - muchomůrka zelená (*Amanita phalloides*), aflatoxiny (*Aspergillus species*)

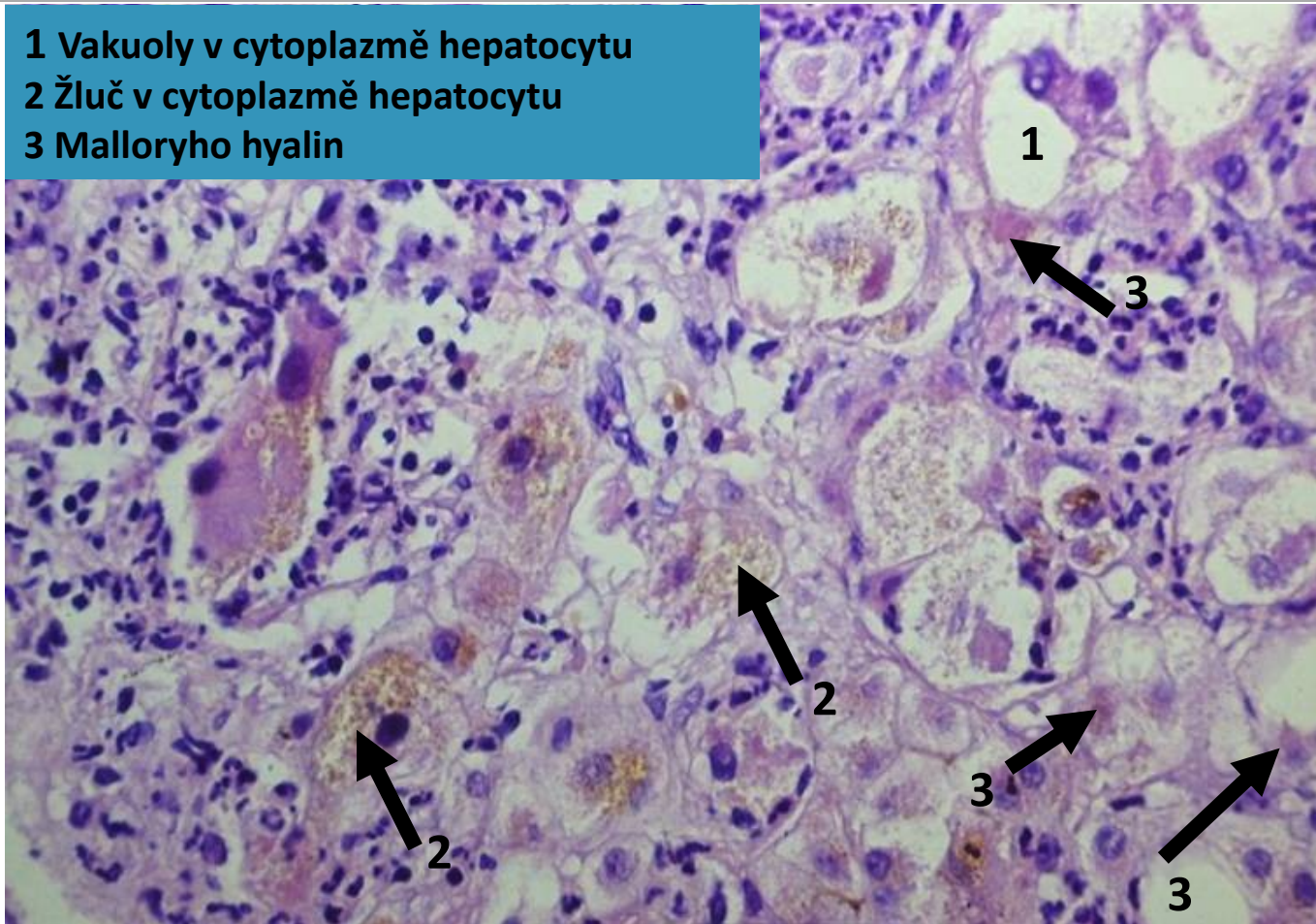
Alkoholická steatóza



Alkoholická steatohepatitida

steatohepatitida, cholestáza, Malloryho hyalin

- 1 Vakuoly v cytoplasmě hepatocytu
- 2 Žluč v cytoplasmě hepatocytu
- 3 Malloryho hyalin



Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Fibróza jaterní

reakce na poškození, probíhající zánět, toxickou noxu

těžká fibróza většinou **ireverzibilní**

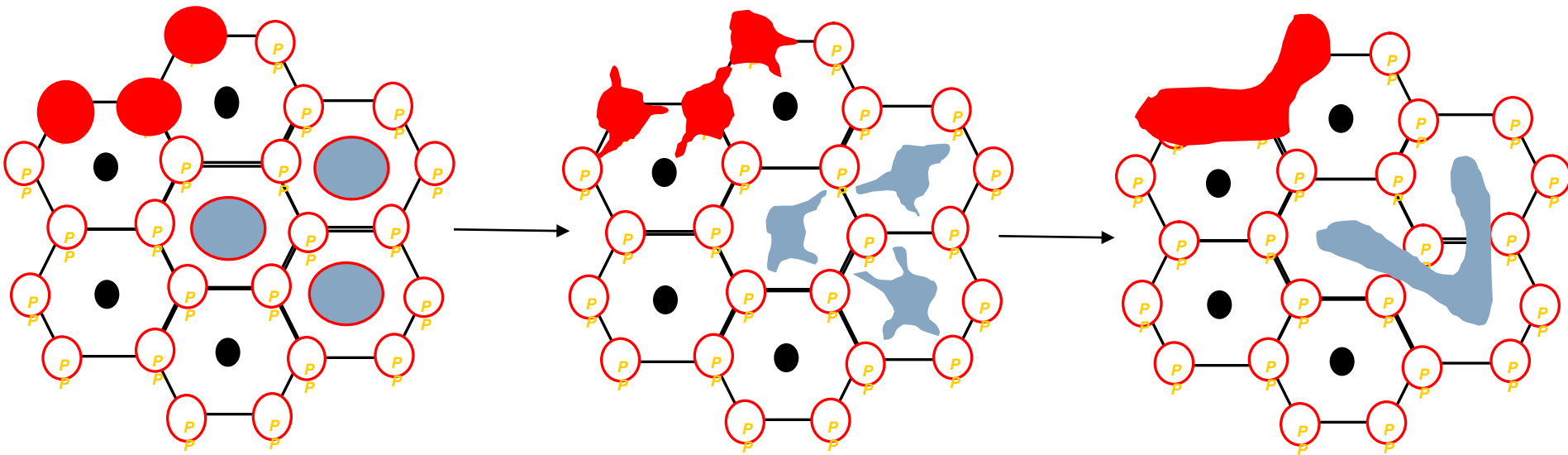
- za příhodných podmínek do určitého stupně reverzibilní – remodelace jaterní tkáně s resorpcí fibrózy

základní lobulární architektura

- částečně zachována

Fibróza jaterní

- fibróza začíná okolo portálních polí či centrolobulárně → postupně se spojuje (= přemostující fibróza) → až vytvoří septa (septální fibróza)



Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Cirhóza

- **terminální stádium chronických jaterních onemocnění**
- následek pokračujícího poškozování parenchymu a fibrózy
- kompletní ztráta původní architektiky
- regenerující skupinky hepatocytů obklopeny fibrózní jizevnatou tkání
- reorganizace vaskulární architektiky (**arteriolizace oběhu**)
 - ↑ krevního tlaku v sinusoidách, novotvorba arteriol v septech navazující na portální pole → shunty obcházející jaterní parenchym → farmakologicky obtížně korigovatelná dilatace splachniku (snaha organismu snížit tlak v arterii na přítoku jater) → hypoperfúze orgánů dutiny břišní vč. ledvin
- změny intrahepatického biliárního traktu, vč. duktulární hyperplazie

Cirhóza

etiologie

- **alkohol** (60-70%)
- virové hepatitidy (10%)
- nemoci žlučového stromu – biliární cirhózy
 - vrozené (atresie)
 - získané: autoimunitní (primární biliární cholangitida, primární sklerozující cholangitida), obstrukční (sekundární biliární cirhóza)
- autoimunitní hepatitidy (10%)
- metabolické hepatitidy (5%)
 - hereditární hemochromatóza
- kryptogenní cirhóza (10%)

MAKRO

- játra většinou zmenšená
 - mikronodulární
 - makronodulární

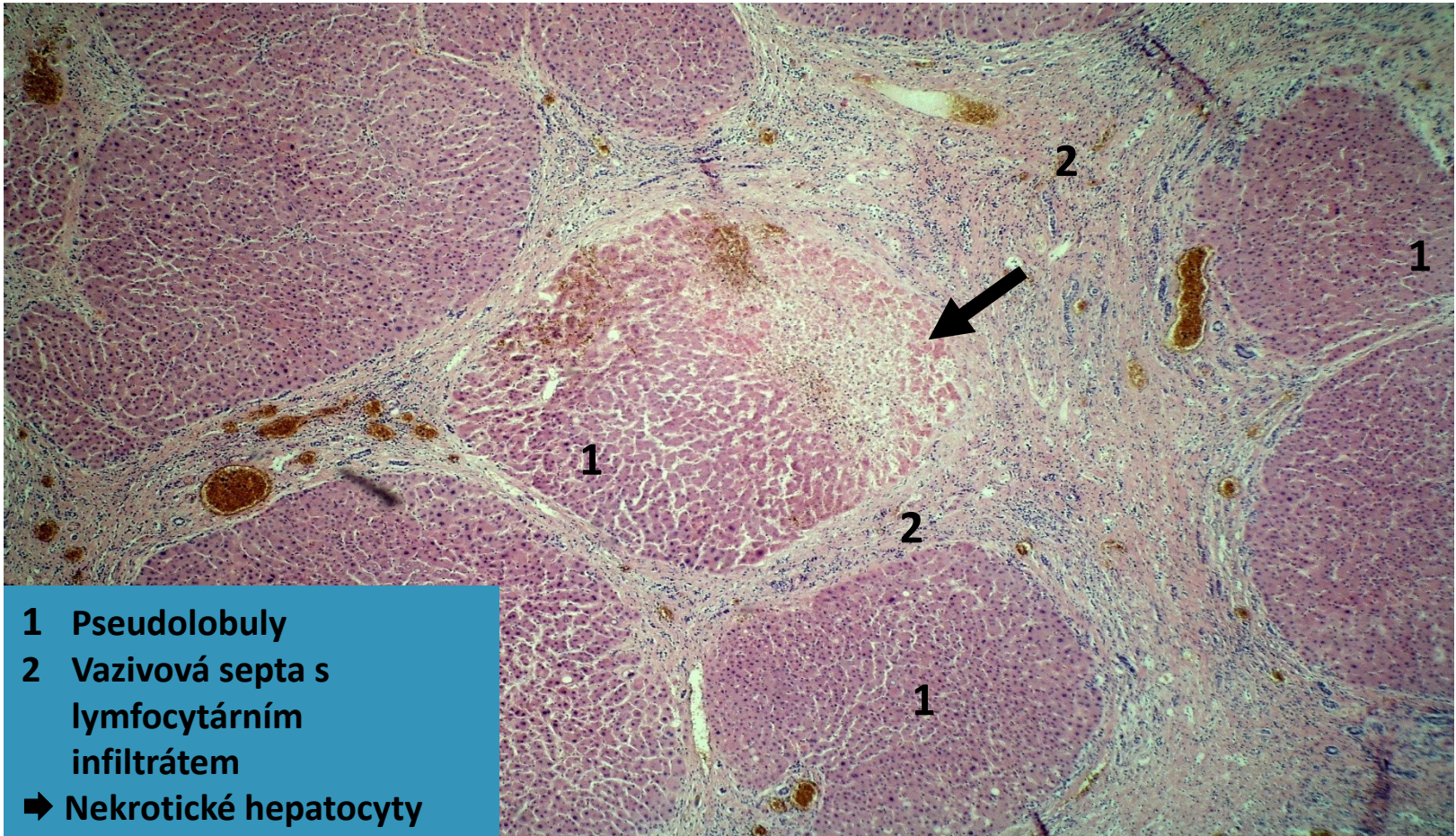
Cirhóza makronodulární



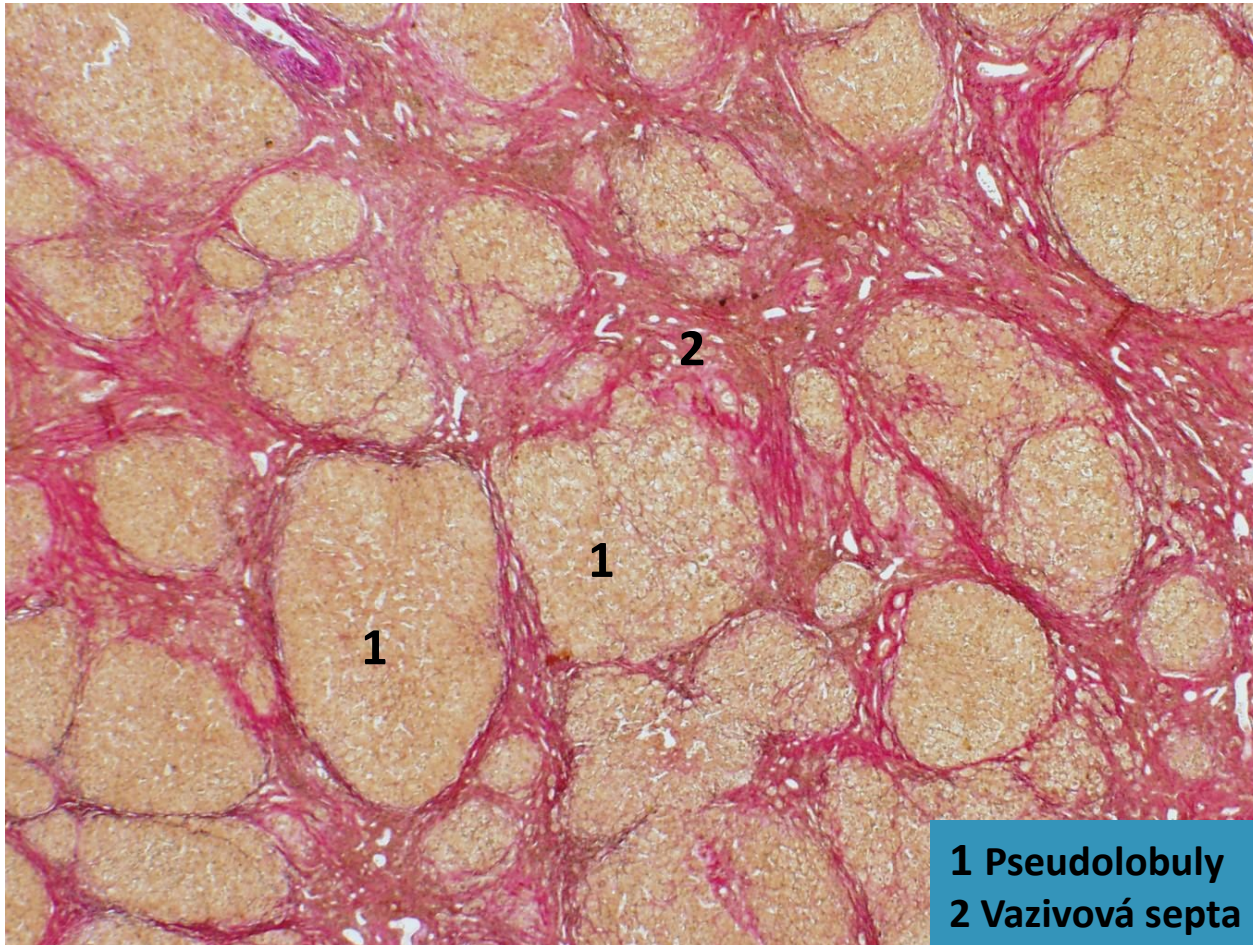
Cirhóza mikronodulární



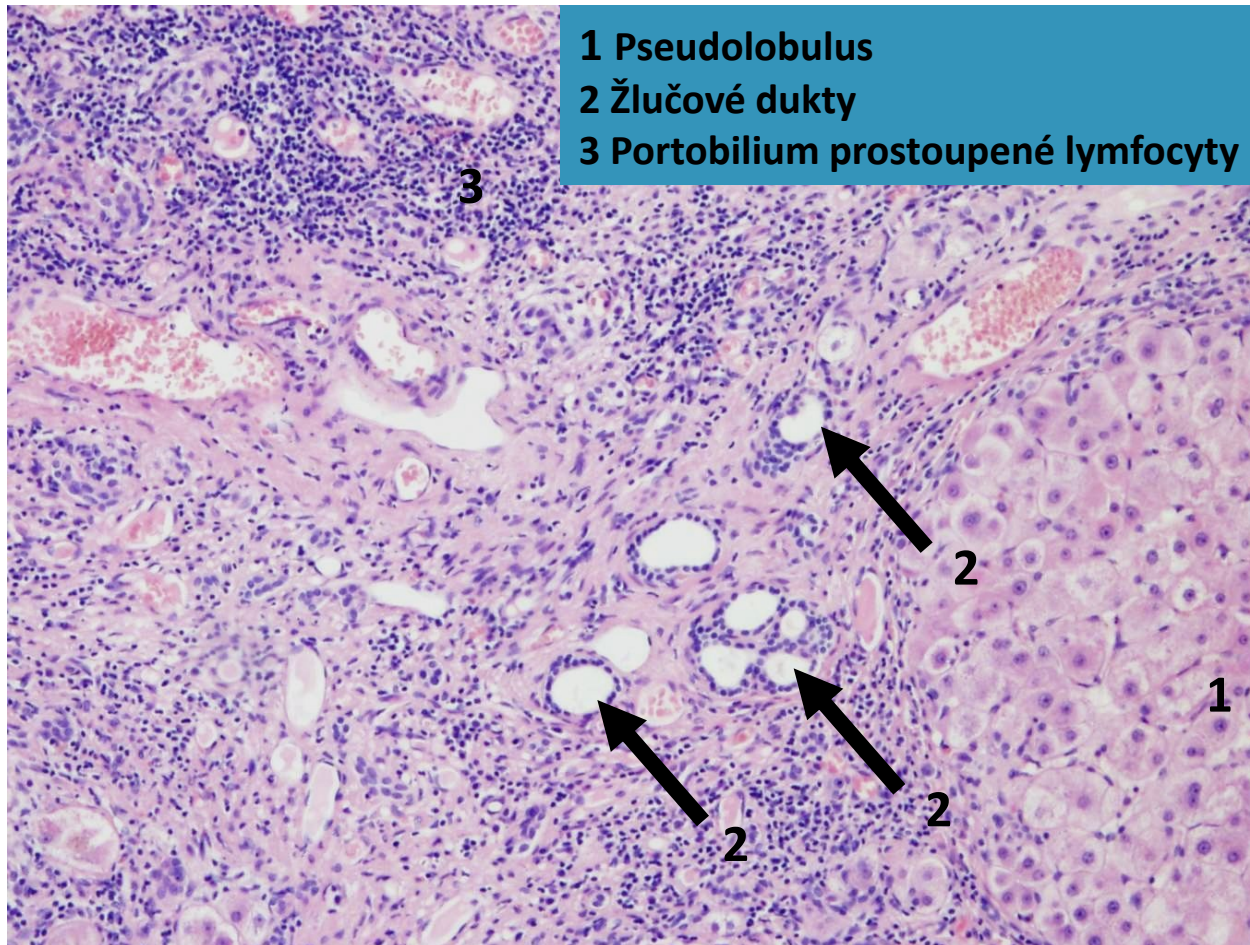
Cirhóza



Cirhóza – vazivo (barvení Van Gieson)



Cirhóza - duktuly



Komplikace cirhózy

selhávání jaterních funkcí

- ↓ syntéza (bílkoviny vč. koagulačních faktorů aj.)
- ↓ detoxikace – **jaterní encefalopatie**

portální hypertenze

- splenomegalie, intestinální venózní kongesce, trombózy vény portae
- ascites
- portokavální anastomózy (**!! jícnové varixy**)
- infekce – indukovaná bakteriální peritonitida
 - bakteriální translokace z překrveného střeva + nerovnováha imunitního prostředí (produkce prozánětlivých cytokinů v játrech)

rozvoj hepatocelulárního karcinomu

Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Ložiskové léze a nádory jater

pseudotumorózní léze

benigní tumory

maligní tumory

- primární, sekundární

Pseudotumorózní léze

- biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)
- fokální nodulární hyperplazie (FNH)
- regenerační uzly
- cysty

Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)

vrozené ložisko dilatovaných ductů

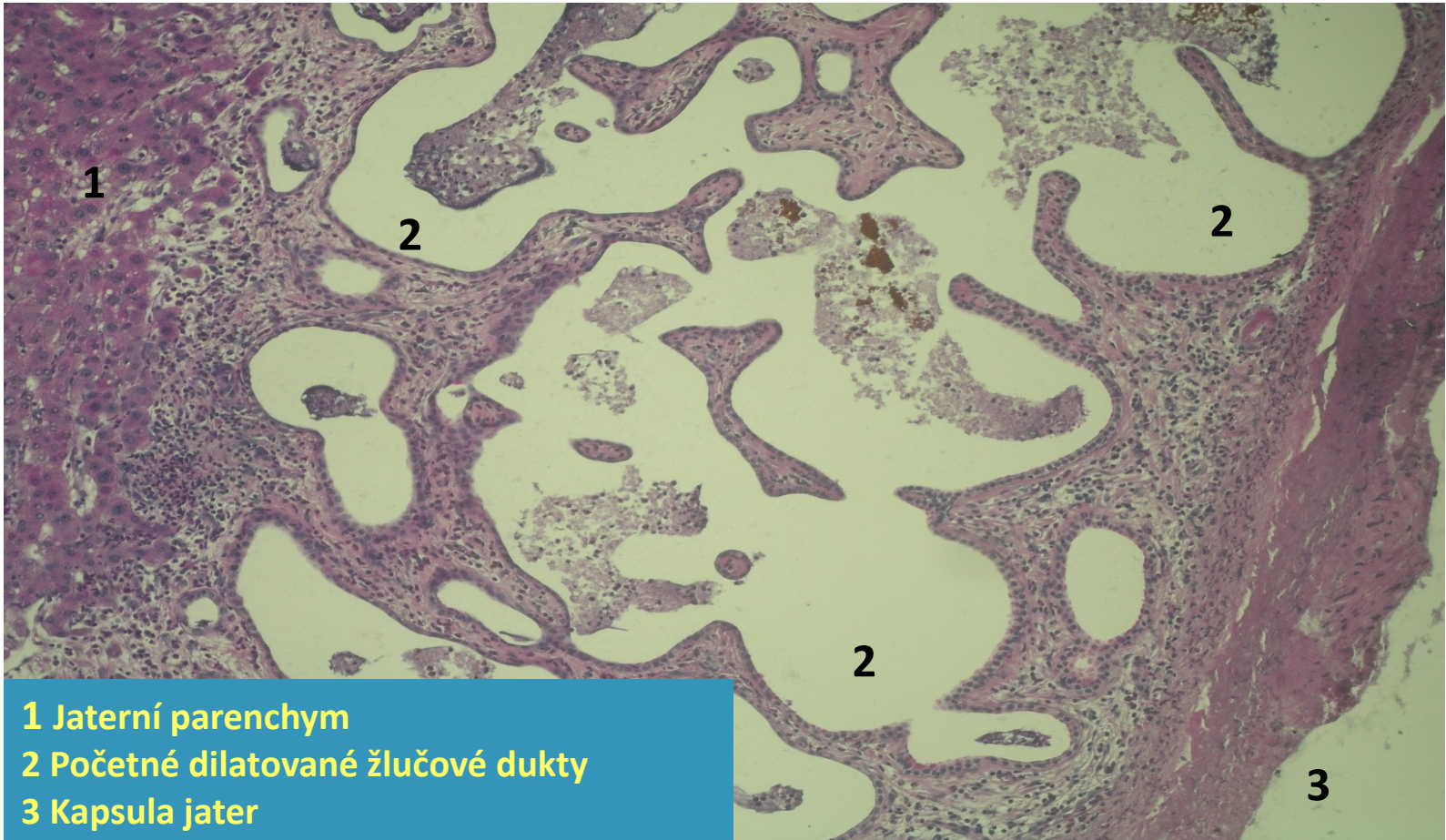
makro:

- subkapsulární, často multiplicitní světlá ohraničená léze

dif. dg.:

- metastatický rozsev karcinomu v játrech

Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)



Fokální nodulární hyperplazie

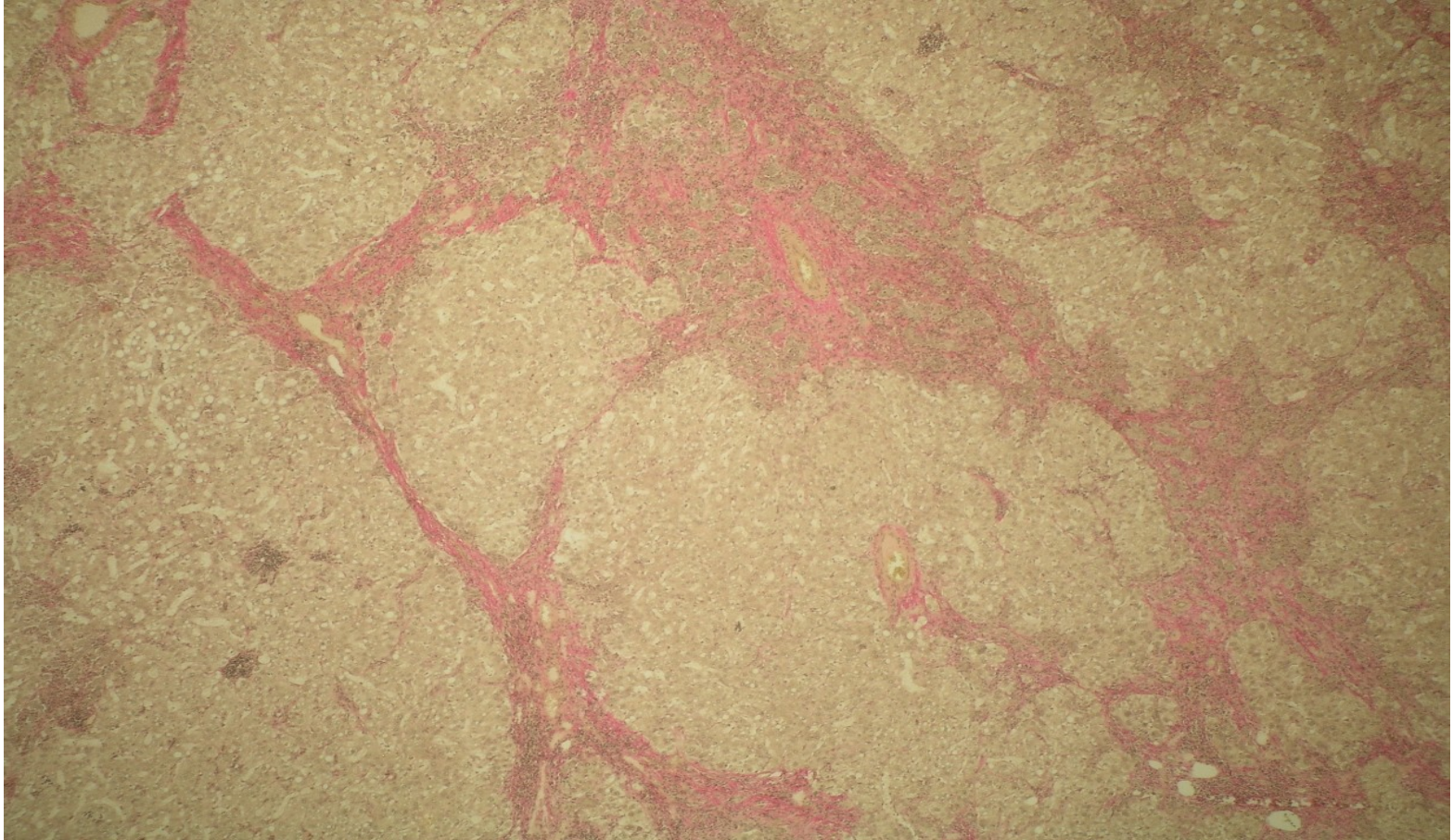
- reaktivní hepatocelulární uzel s centrální vazivovou jizvou
- odpověď tkáně na cévní malformaci
- v diff. dg nutné vyloučit jiné tumory

Fokální nodulární hyperplazie



© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e

FNH – vazivová jizva



Benigní tumory

adenom

- hepatocelulární
 - pravidelné trámce, x HCC
 - mladé ženy, vazba na hormonální antikoncepci
- cholangiocelulární
 - shluk pravidelných drobných duktů, < 1cm, velmi vzácný
- cystadenom
 - mucinózní, vzácný

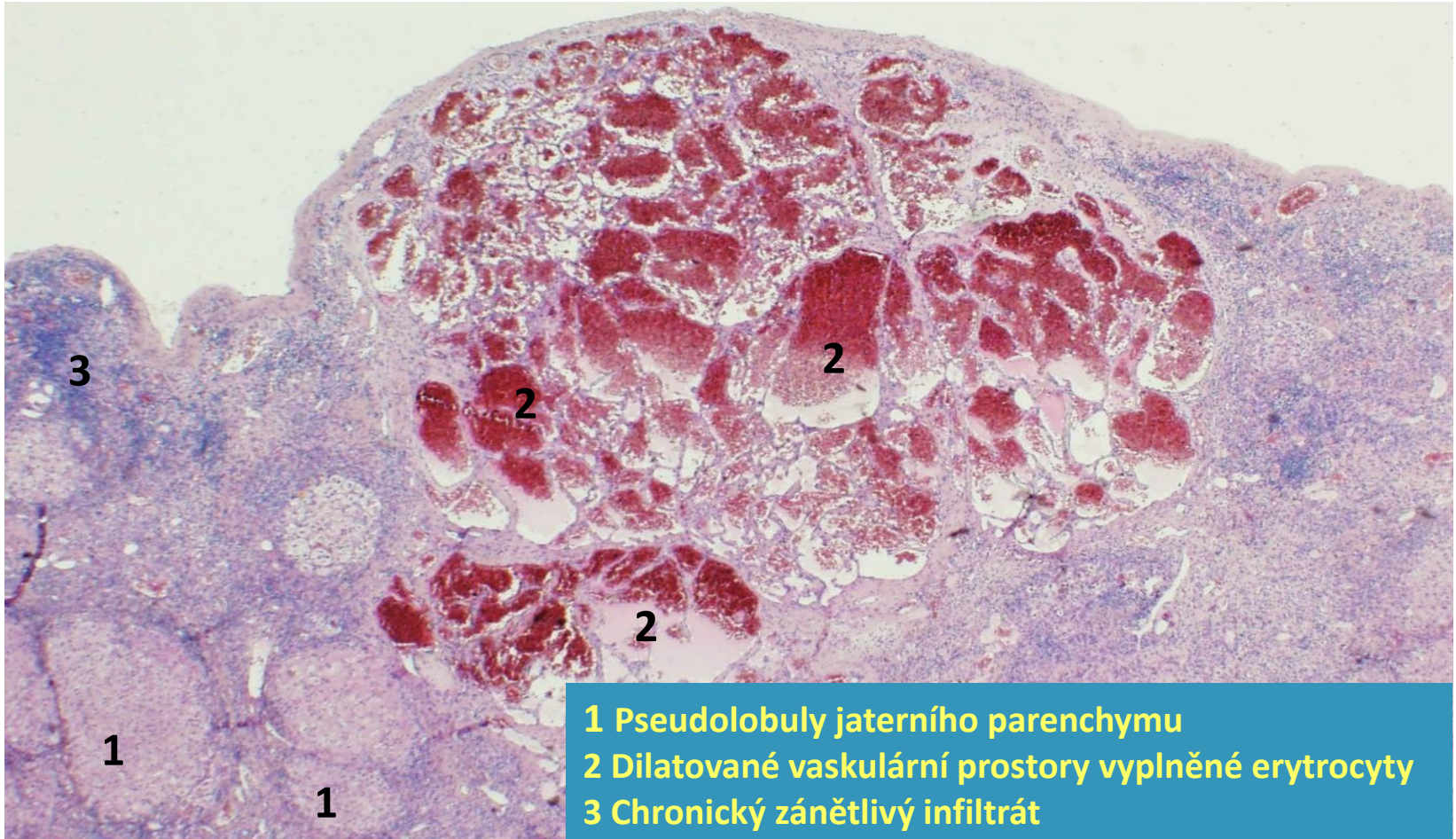
hemangiom

- kavernózní
 - i mnohočetný, mm – cm, riziko ruptury + krvácení

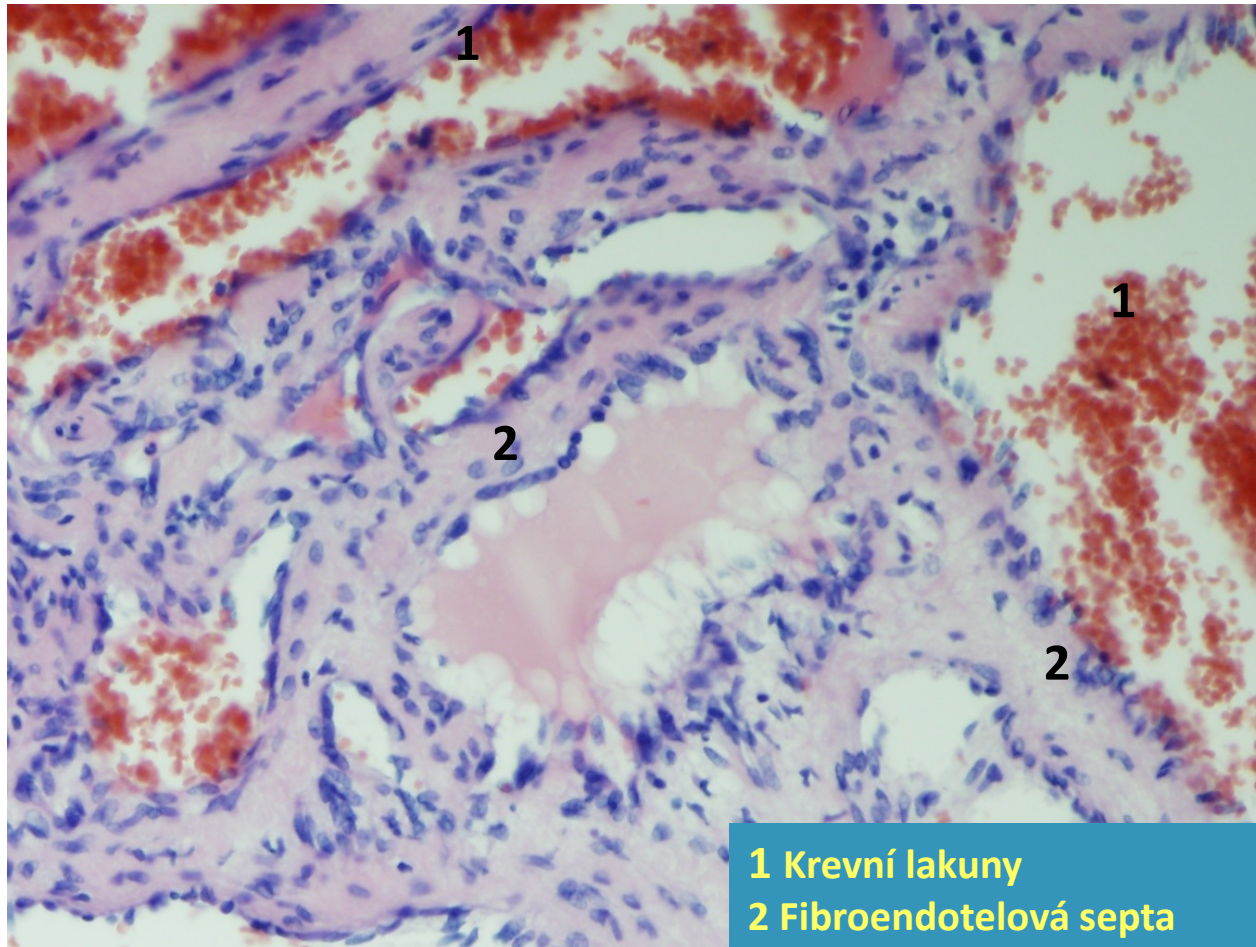
Kavernózní hemangiom

- benigní nádor, i mnohočetný
- 2 mm – 15 cm
- riziko ruptury + krvácení, *syndrom Kasabach-Merritové*
(sekvestrování trombocytů → trombocytopenie)
- časté regresivní změny – atypický obraz UZ, CT
 - dif. dg. x malignita
- tmavé subkapsulární ohraničené ložisko
- vazivová septa + vaskulární prostory

Kavernózní hemangiom (v terénu cirhózy jater)



Kavernózní hemangiom



Maligní tumory

primární

- hepatocelulární karcinom
- intrahepatální cholangiokarcinom
- hepatoblastom
 - děti
- angiosarkom
 - chemické karcinogeny (vinylchlorid, arzén,...)
- smíšené (hepatocelulární-cholangiokarcinom)

Maligní tumory

sekundární

- metastázy karcinomů jiného orgánu
 - **nejčastější maligní tumory v játrech** (GIT, plíce, mamma, ledvina, melanom...)
- přímé prorůstání tumorů z okolí
 - žlučník, pankreas, ...
- neoplázie hemopoetické a lymfatické tkáně
 - leukemické infiltráty, lymfomy

Hepatocelulární karcinom

5. nejčastější maligní nádor mužů, 7. u žen

incidence se liší dle geografie / příčiny

- **vyspělé země:** t.č. nižší incidence, v terénu **cirhózy** (alkohol, NASH/NAFLD, HCV)
- **Asie + Afrika** (HBV, HCV, aflatoxiny) – většina případů

Hepatocelulární karcinom

jeden či více uzlů odlišných od okolí (měkká, světlá, prokrváčená či nekrotická ložiska)

- multifokální vznik, nebo intrahepatální metastázy přes invazi do žil
- uzly > 2 cm lze identifikovat pomocí UZ
- uzly < 2 cm nebo atypické – nutnost bioptické verifikace

angioinvaze

- zvláště venózní

metastázy

- do plic, kostí, LU

léčba

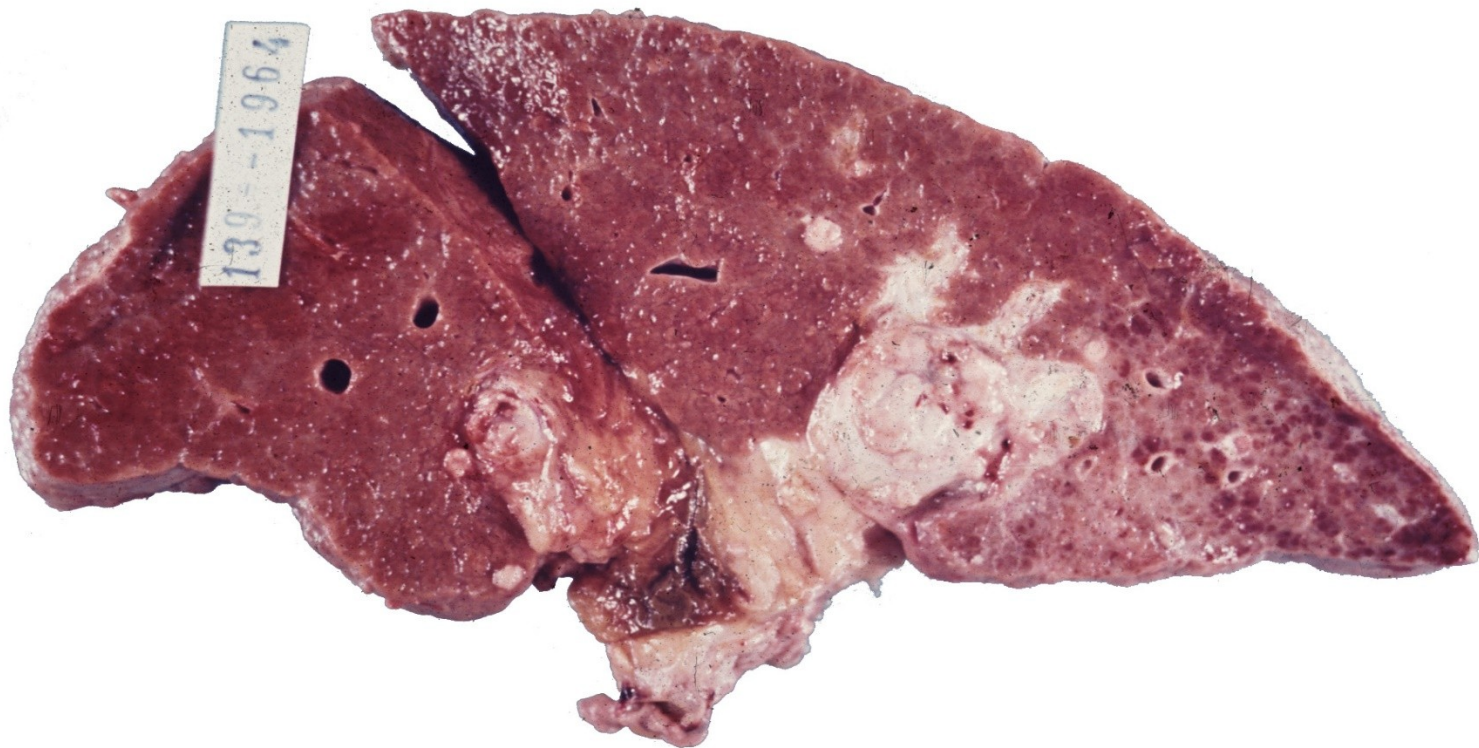
- kompenzovaná cirhóza a menší tumory → **transplantace jater**
- ostatní pacienti → chemoterapie, jiné ablační metody

Hepatocelulární karcinom

MIKRO

- **dobře diferencovaný HCC** s obdobnou architektonikou jako okolní jaterní parenchym
- **HCC s vyšším gradem** morfologicky **pleomorfní** (výrazná rozmanitost typů růstu - trabekulární, acinární +/- pseudoglandulární, solidní; okrsky s dobrou diferenciací a téměř nediferencované okrsky)
- cytoplazma s akumulací různých substancí (proteinové kapky, tukové kapky, žluč,...)

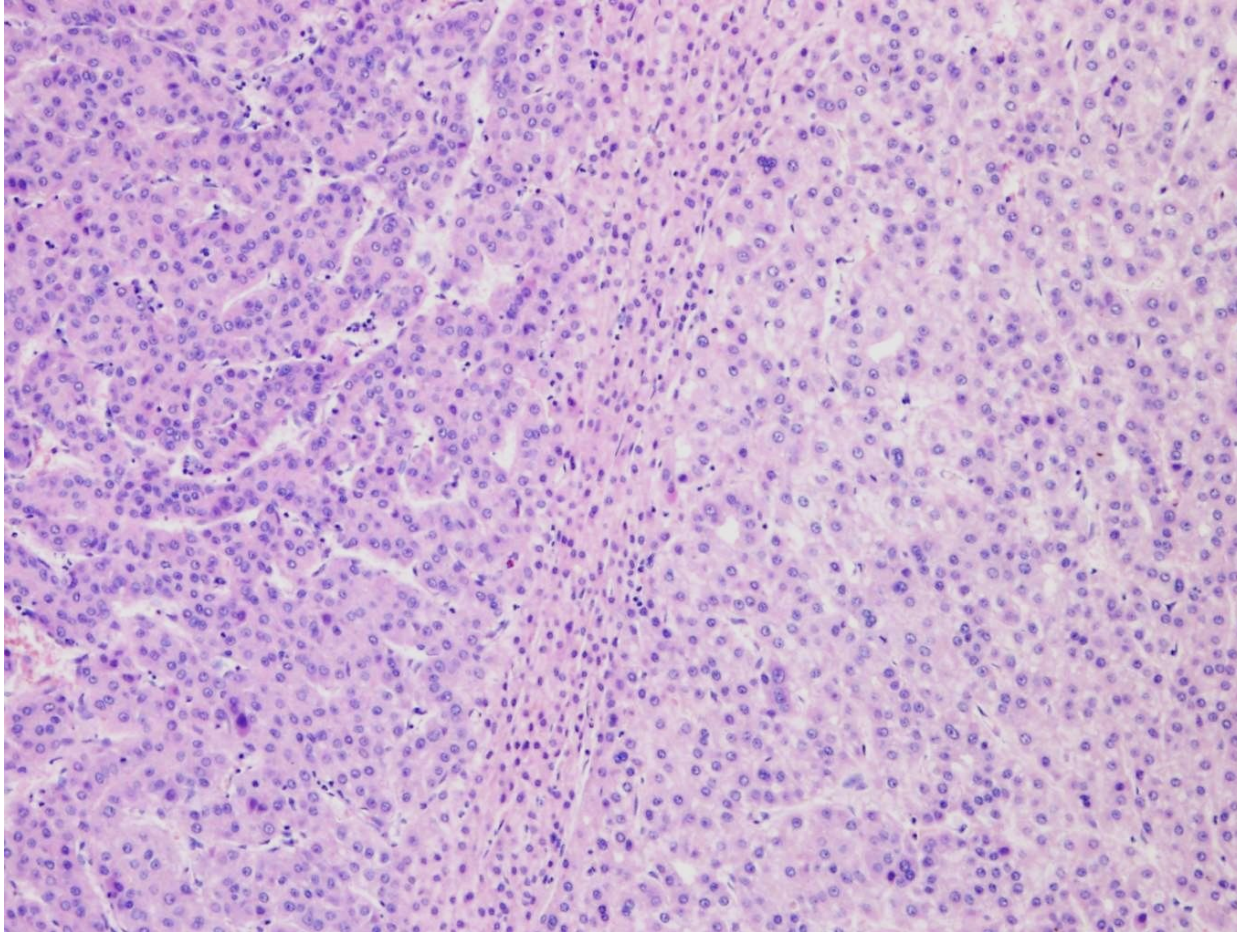
Hepatocelulární karcinom



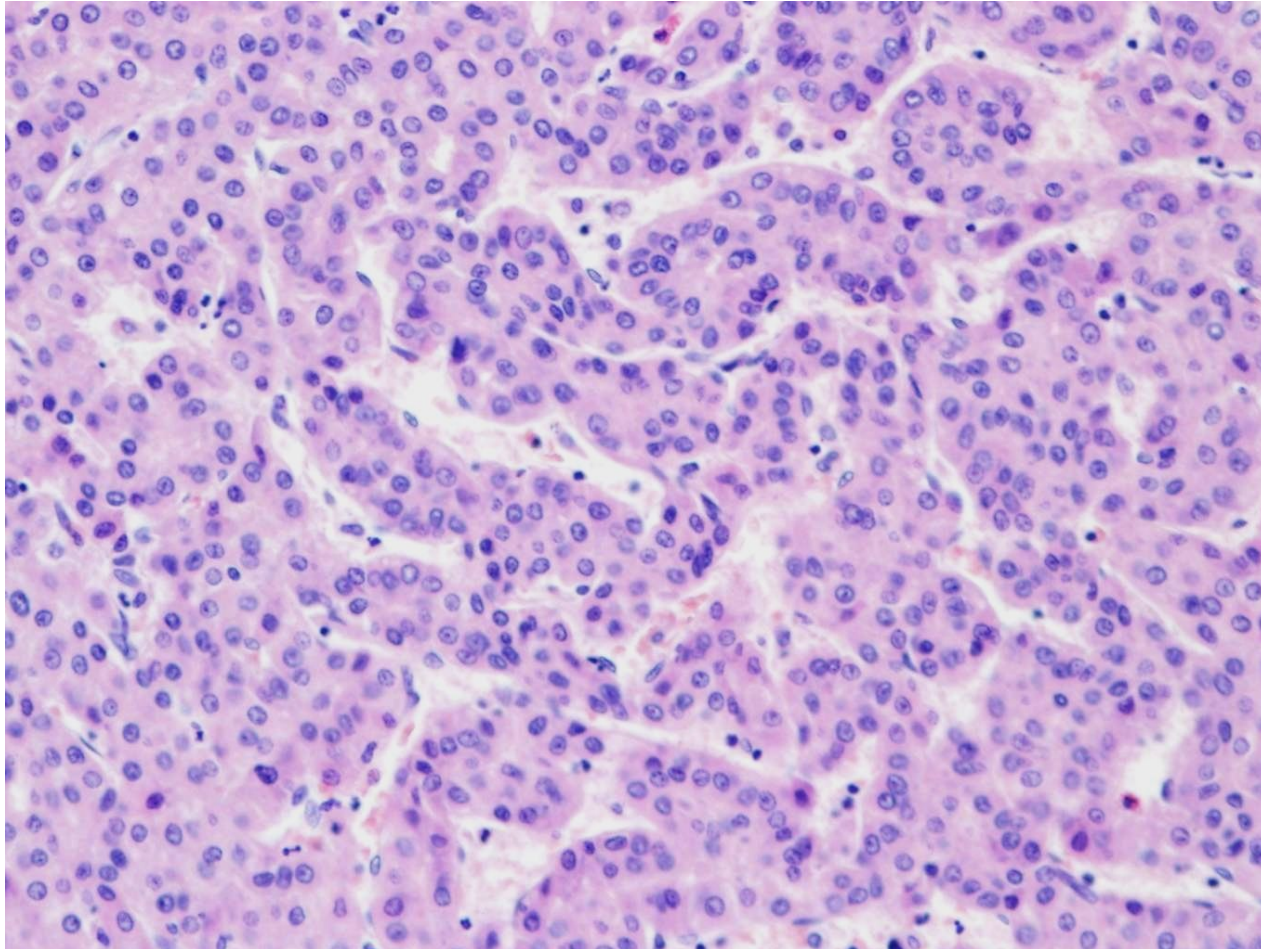
Hepatocelulární karcinom



Hepatocelulární karcinom



Hepatocelulární karcinom



Metastáza kolorektálního karcinomu



1 Tubulární formace kolorektálního adenokarcinomu
2 Jaterní parenchym

Nenádorové onemocnění intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

vrozené defekty – biliární atrézie

cholelitiáza

záněty

- infekce – cholangitida převážně ascendentní
- sekundární biliární cirhóza (při obstrukci extrahepatálních žlučvodů)

chronické zánětlivé léze imunitně zprostředkované

- primární biliární cholangitida (PBC)
- primární sklerozující cholangitida (PSC)

Nádory intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

Cholangiokarcinom

- intrahepatální
- v oblasti hilu jater – **Klatskinův tumor**
 - nejčastější extrahepatální lokalizace cholangiokarcinomu (75%)
 - ikterus + bolest
 - časná angioinvaze a lymfangioinvaze – velice špatná prognóza
- mezi hilem a Vaterskou papilou (vzácné)
- **nádory Vaterské papily** = společný vývod ductus choledochus a pankreatického vývodu
 - benigní (ampulom), maligní (tubulární adenokarcinom)
 - diff. dg. duktální adenokarcinom hlavy pankreatu

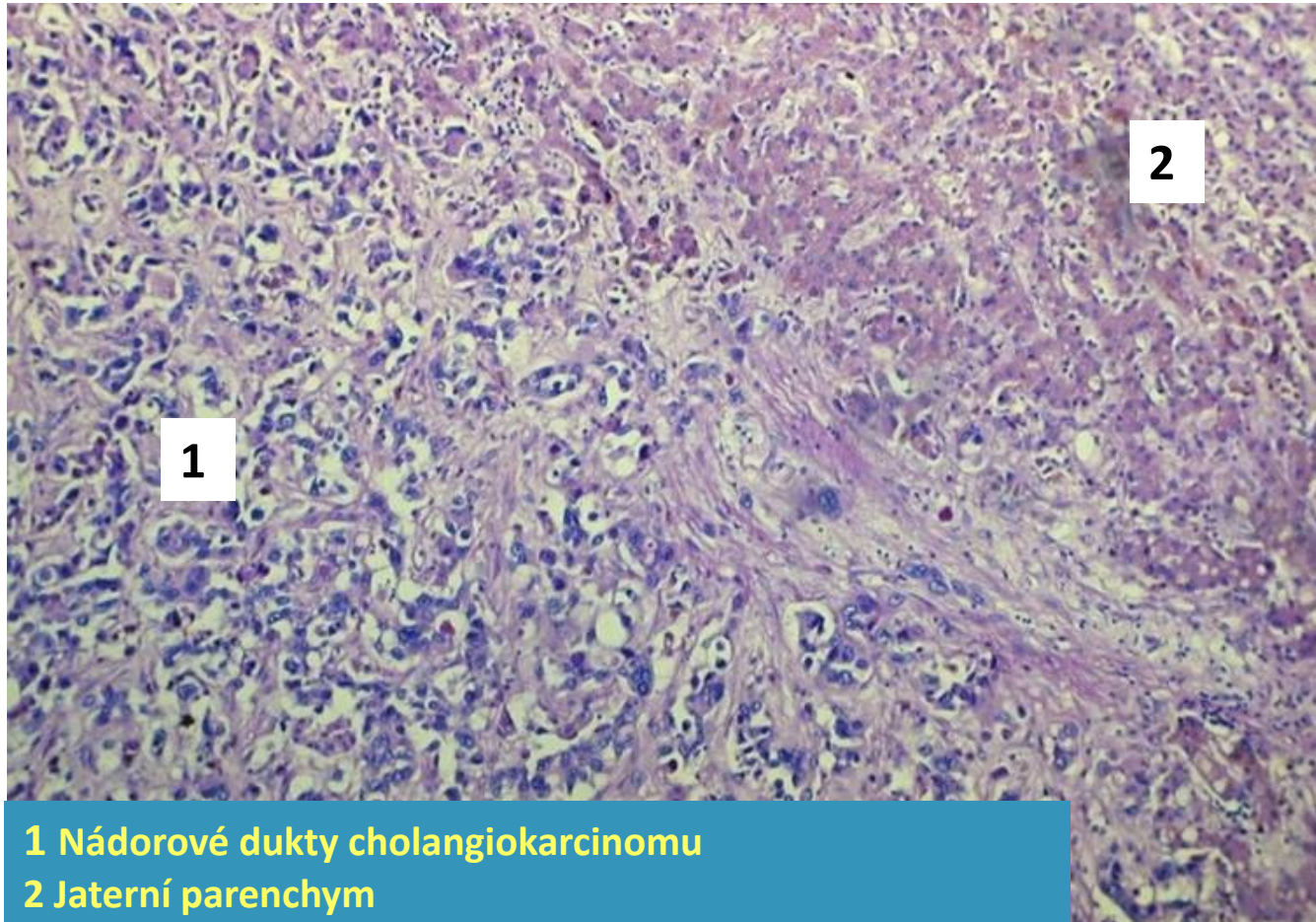
Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom)

- z intrahepatálních biliárních duktů
- ↑ riziko při primární sklerozující cholangitidě
- různé varianty adenokarcinomu (nejčastěji tubulární)
- smíšené hepatocelulární-cholangiokarcinomy
- velmi špatná prognóza

Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom)

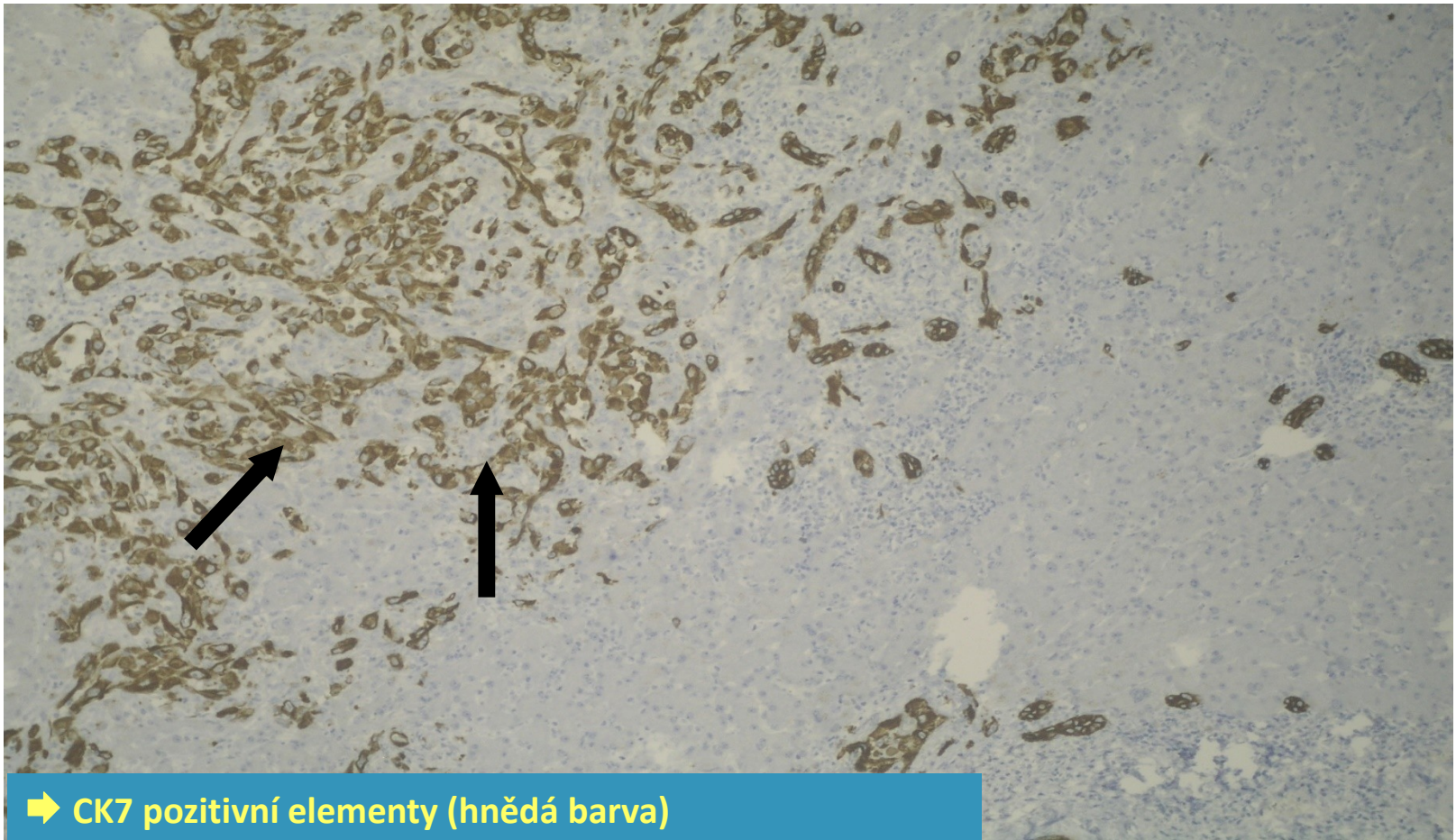


1 Nádorové dukty cholangiokarcinomu

2 Jaterní parenchym

Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom) IHC CK7



➔ CK7 pozitivní elementy (hnědá barva)

Patologie žlučníku

- cholesterolóza sliznice („jahodový žlučník“)
- cholecystolitiáza
- záněty
- nádory

Cholelitiáza

cholesterolové kameny (80%)

- ↑ sekrece cholesterolu do žluči
- Ž > M
- obezita, incidence stoupá s věkem

pigmentové kameny (20%) – bilirubinát vápníku

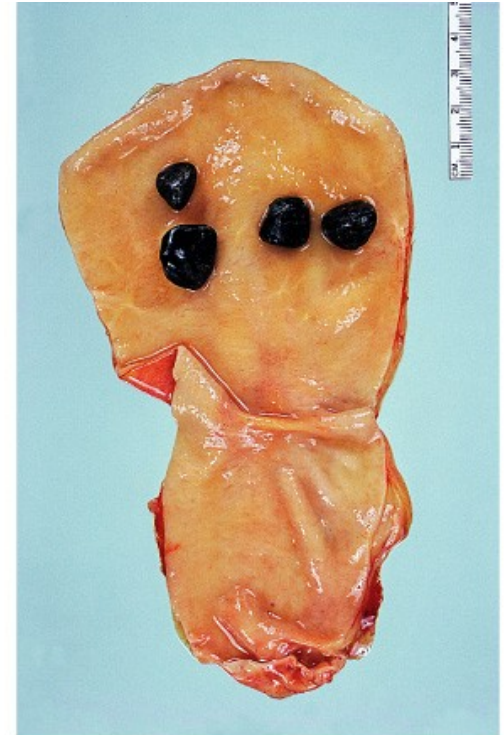
- častější u Asiatů než Evropanů
- chronické hemolytické syndromy (hemolytické anémie, srpkovitá anémie)

Cholelitiáza

- asymptomatické
- biliární kolika
- cholecystitida
- perforace, fistula
- obstrukce střeva, ileus
- akutní hemoragická nekróza pankreatu

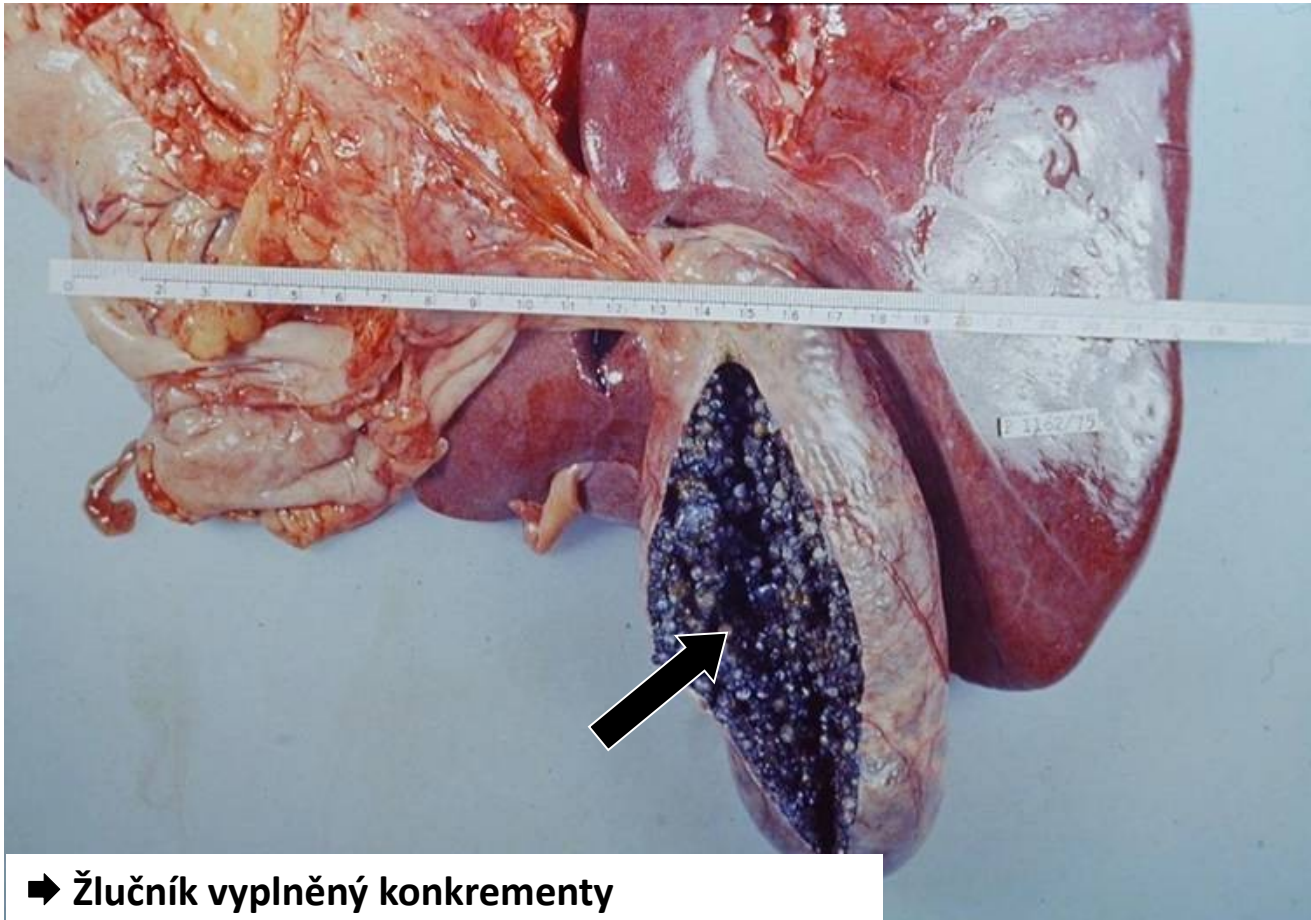


© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e



© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e

Cholecystolitiáza



➔ Žlučník vyplněný konkrementy

Cholecystitida

akutní kalkulózní

- obstrukce krčku žlučníku nebo cystiku
- místní bolest vyzařující do pravého ramene (spasmy stěny při pohybu ramene)
- horečka, nausea, leukocytóza
- často nutný chirurgický zákrok

empyém žlučníku

gangrenosní cholecystitida

Cholecystitida

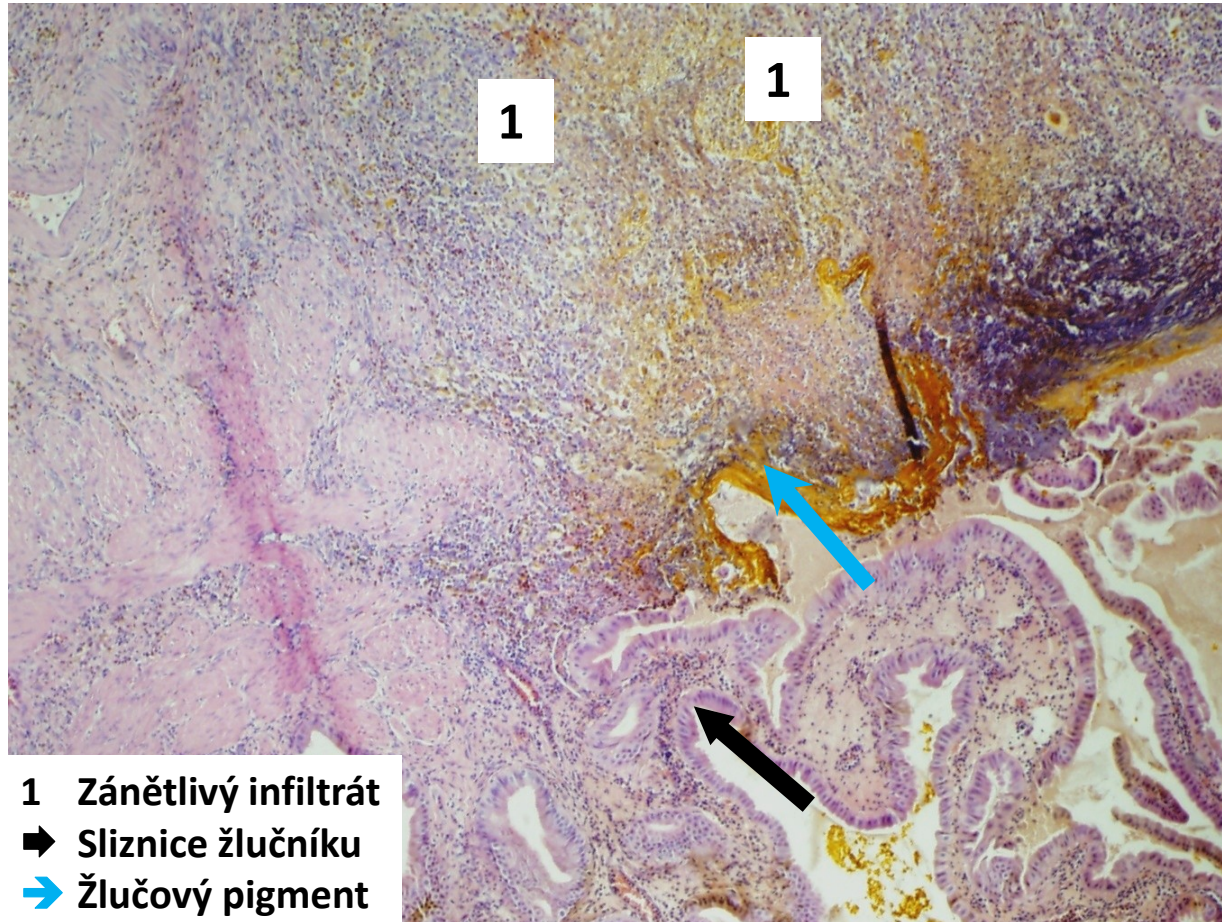
akutní akalkulózní

- vzácná, při MODS (trauma, popáleniny, sepse,...)

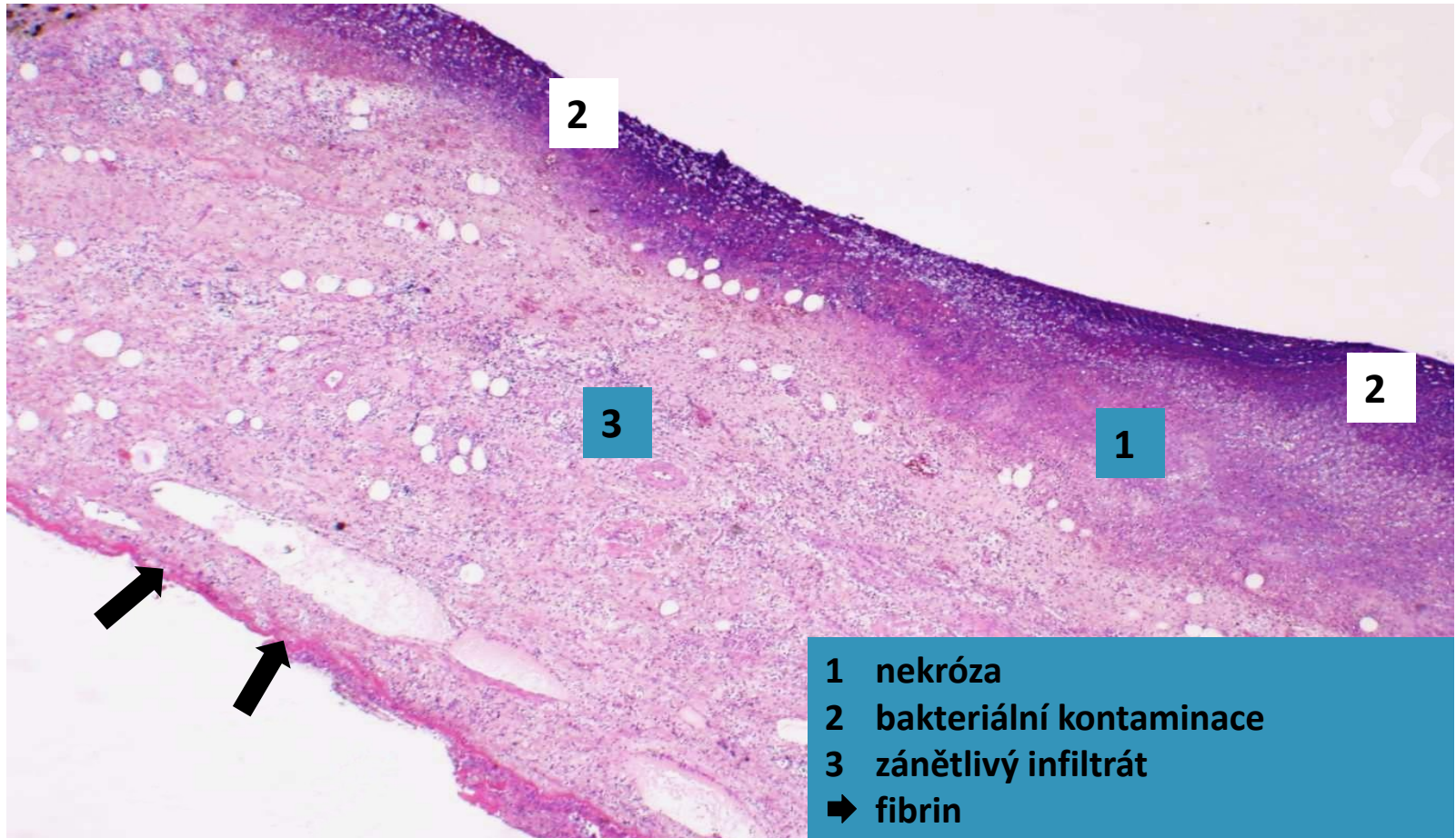
chronická

- opakované ataky akutní cholecystitidy / asympt. při cholecystolitiáze
- rekurentní záchvaty bolesti
- nausea +/- zvracení
- exacerbovaná tučnými jídly aj.

Cholecystitida



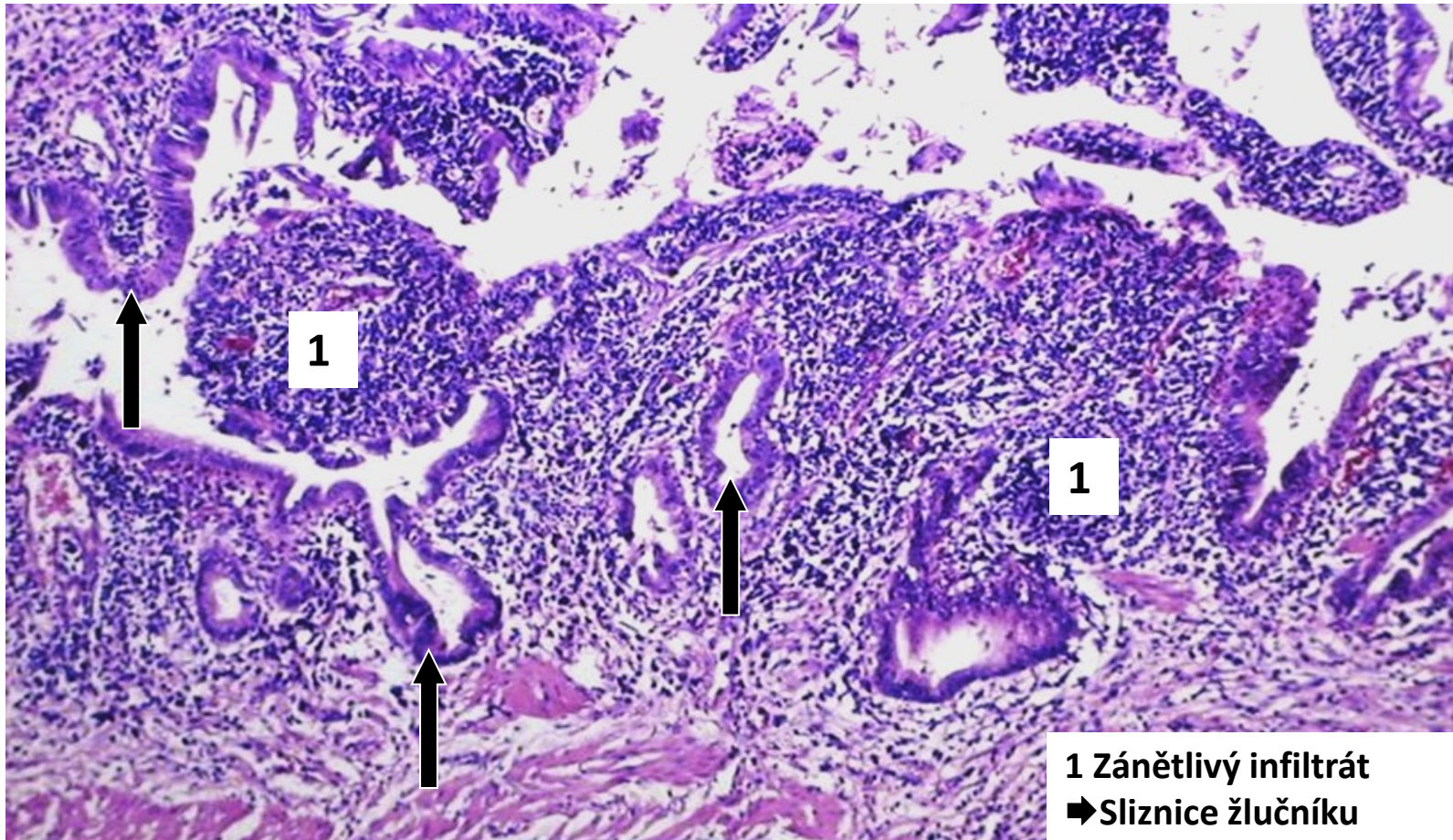
Gangréna žlučníku



Chronická cholecystitida

- fibroprodukce
 - zesílení stěny, adheze, dif. dg. karcinom žlučníku
- chronická zánětlivá infiltrace
- reaktivní atypie a metaplázie epitelu
- možná dysplázie
 - riziko rozvoje karcinomu
- dystrofická kalcifikace („porcelánový žlučník“)
- hydrops žlučníku (hlenovitá tekutina v žlučníku po vstřebání žluče)

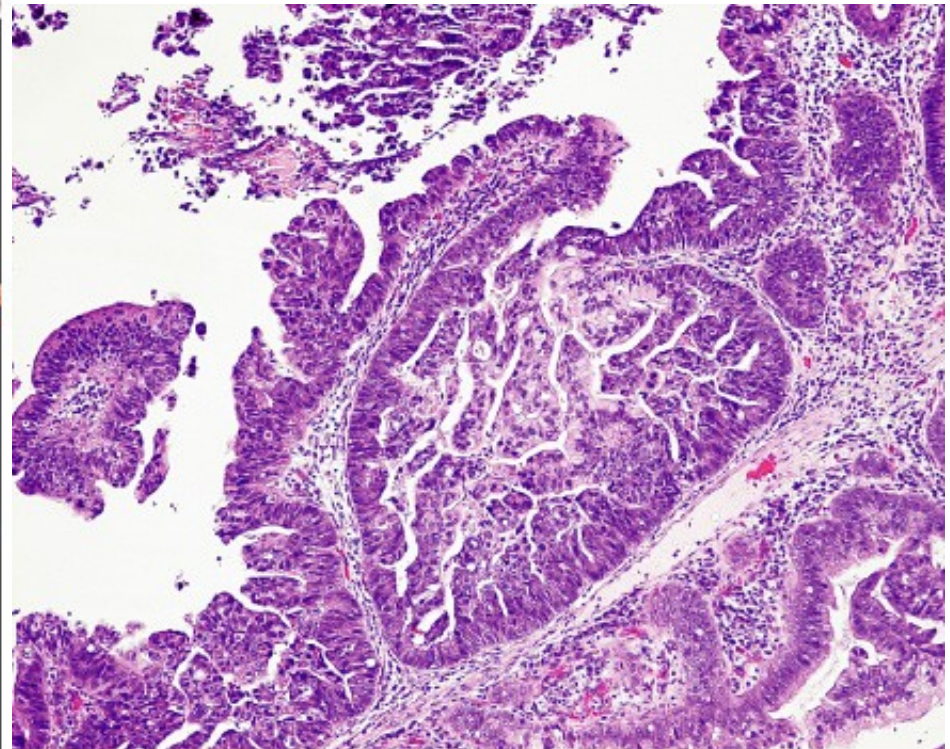
Chronická cholecystitida



Karcinom žlučníku

- 7. dekáda
- Ž > M
- často náhodný nález v pozdním stadiu při CHCE
- adenokarcinom, vzácně dlaždicobuněčný karcinom
- místní šíření
 - do jater, cystiku, portálních LU
- špatná prognóza
 - lepší, pokud náhodou zachycen v CHE v počátečním stadiu

Karcinom žlučníku



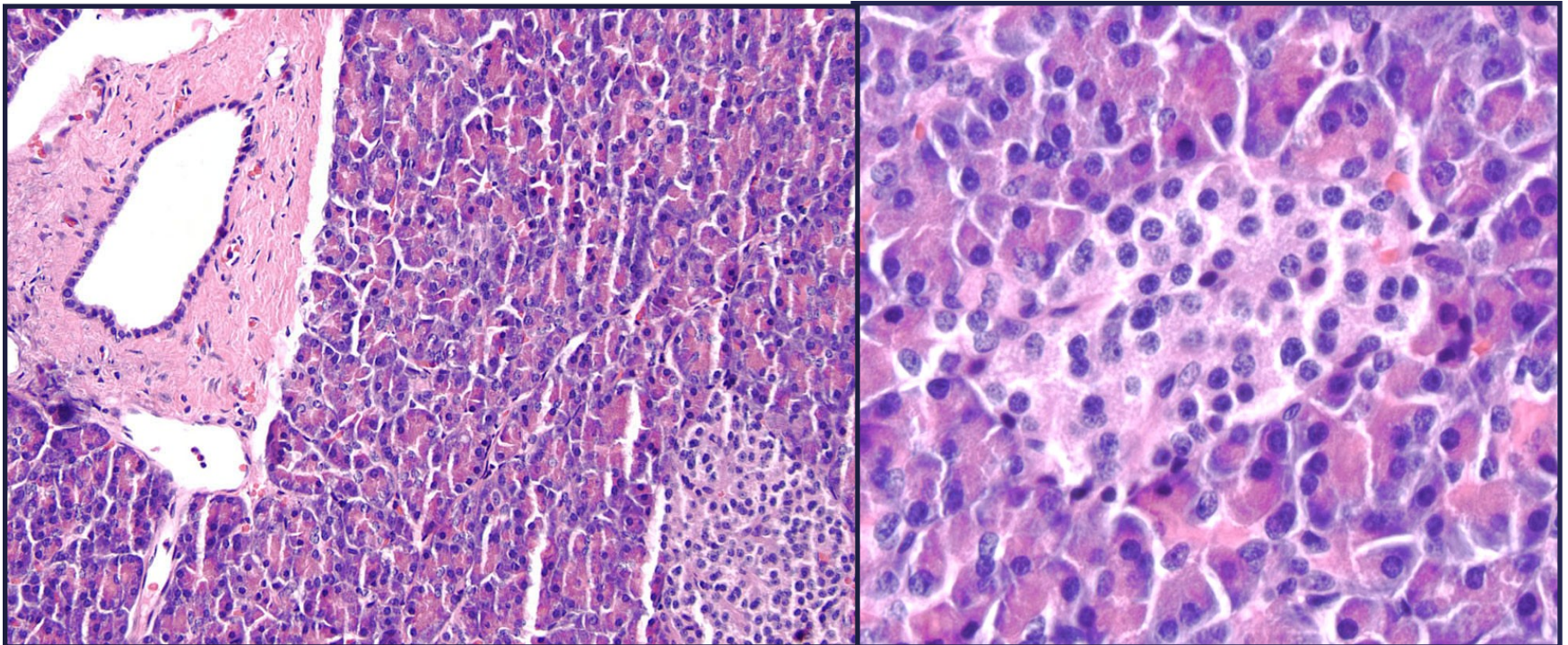
© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e

© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e

PATOLOGIE PANKREATU

exokrinní složka

endokrinní složka



Cystická fibróza

- AR onemocnění s produkcí **abnormálně viskózních sekretů exokrinních žláz** (incidence 1/2500 osob)
- Způsobeno mutacemi v *CFTR* genu → abnormální funkce chloridového kanálu v epitelových buňkách + vliv na funkci jiných iontových kanálů (Na, K) a buněčných procesů (transport ATP, bikarbonátů, sekreci hlenu,...)
- **funkce *CFTR* tkáňově specifická** → vliv mutací v *CFTR* je tkáňově specifický
 - **potní žlázy** – produkce hypertonického potu s vysokým obsahem NaCl („slané děti“)
 - **epitel GIT a dýchacích cest** – chybějící/snížená sekrece chloridů do lumina + zvýšená reabsorpce Na a vody → zahuštění sekretu se zvýšenou viskozitou

Cystická fibróza - klinické projevy

- **pankreas** – 85-90% pacientů, akumulace viskózního hlenu ve vývodech pankreatu s obstrukcí a cystickou dilatací → atrofie a fibrotizace exokrinního pankreatu → **malabsorpce** hl. tuků se steatoreou; **hypo- až avitaminóza** vitamínů rozpustných v tucích (A,D,E,K); **rozvoj DM**
- **plíce** – **obstrukce a opakované infekce DC** – bronchiektázie, chronická bronchitida, recidivující bronchopneumonie s abscesy; infekce *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*; **perzistující infekce + obstrukční plicní choroba + cor pulmonale = nejčastější příčina úmrtí pacientů s CF**
- **obstrukce žlučovýchodů** – cholestáza, biliární cirhóza
- **azoospermie a infertilita** – až 95% dospělých
- **tenké střevo u novorozenců** – mekóniový ileus
- **slinné žlázy** – cystická dilatace + atrofie žlázy

Akutní pankreatitida

= systémová zánětlivá odpověď na samonatrávení pankreatu a peripankreatických tkání vlastním neadekvátně aktivovaným enzymovým aparátem

- primární poškození acinárních buněk s uvolněním a aktivací proenzymů
 - obstrukce vývodů s poklesem perfúze a ischemií
 - primární porucha intracelulárního transportu proenzymů v acinárních buňkách s jejich aktivací lysozomálními hydrolázami
- Klíčový spouštěč → předčasná a masivní aktivace trypsinogenu → aktivace proenzymů
- proteázy – rozvoj zánětu, intersticiální edém, destrukce parenchymu
 - lipázy – nekrózy peripankreatické tukové tkáně
 - fosfolipázy – ARDS v plicích
 - elastázy – destrukce cév, krvácení
 - DIC a šokový stav (aktivace komplementu, koagulačního a fibrinolytického systému)

Akutní pankreatitida

etiologické faktory:

- **metabolické**
 - **alkohol**
 - hyperlipoproteinémie (typ I a V)
 - hyperkalcémie (hyperparatyreoidismus)
 - léky
 - genetika
- **mechanické**
 - **obstrukce (lithiáza)**, spasmy
 - iatrogenní poškození (ERCP, perioperační)
- **vaskulární, ischemické**
 - šok, trombózy, embolie
- **infekční**
 - spalničky
 - coxsackieviry
 - mycoplasma pneumoniae

Akutní pankreatitida

klinický obraz

- bolest v epigastriu/horním mezogastriu, zvracení – náhlá příhoda břišní
- DIC
- šok, multiorgánové selhání, ARDS, selhání ledvin
- elevace sérových amyláz a lipáz, hypokalcémie
- infekční komplikace
- pseudocysty

Akutní pankreatitida

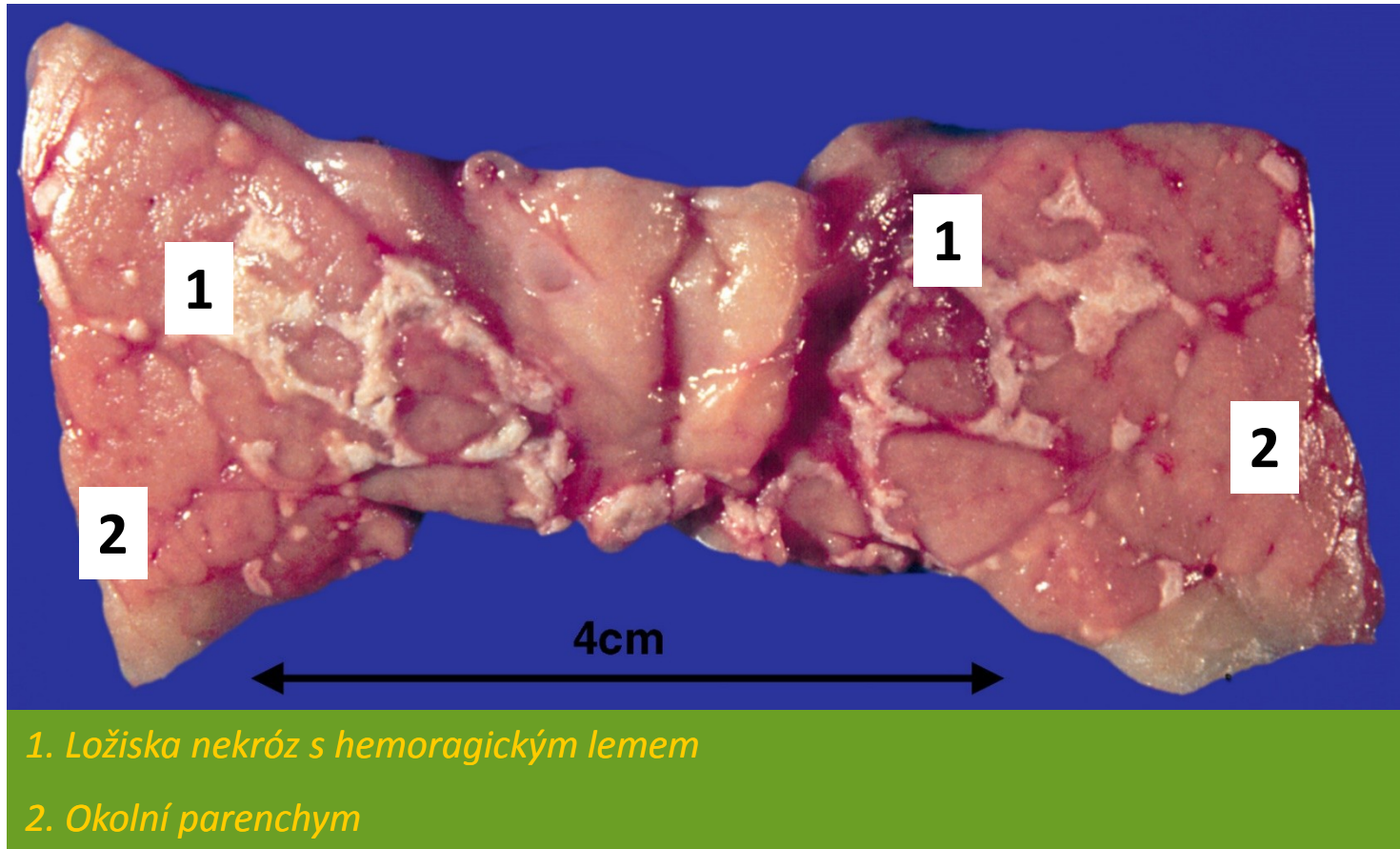
morfologie

- intersticiální edém způsobený poruchou mikrocirkulace
- destrukce pankreatického parenchymu proteolytickými enzymy
- destrukce cév způsobená elastázou a krvácení
- akutní záněť
- Balserovy nekrózy tukové tkáně
 - žlutobělavá ložiska křídovitého vzhledu s kalcifikacemi

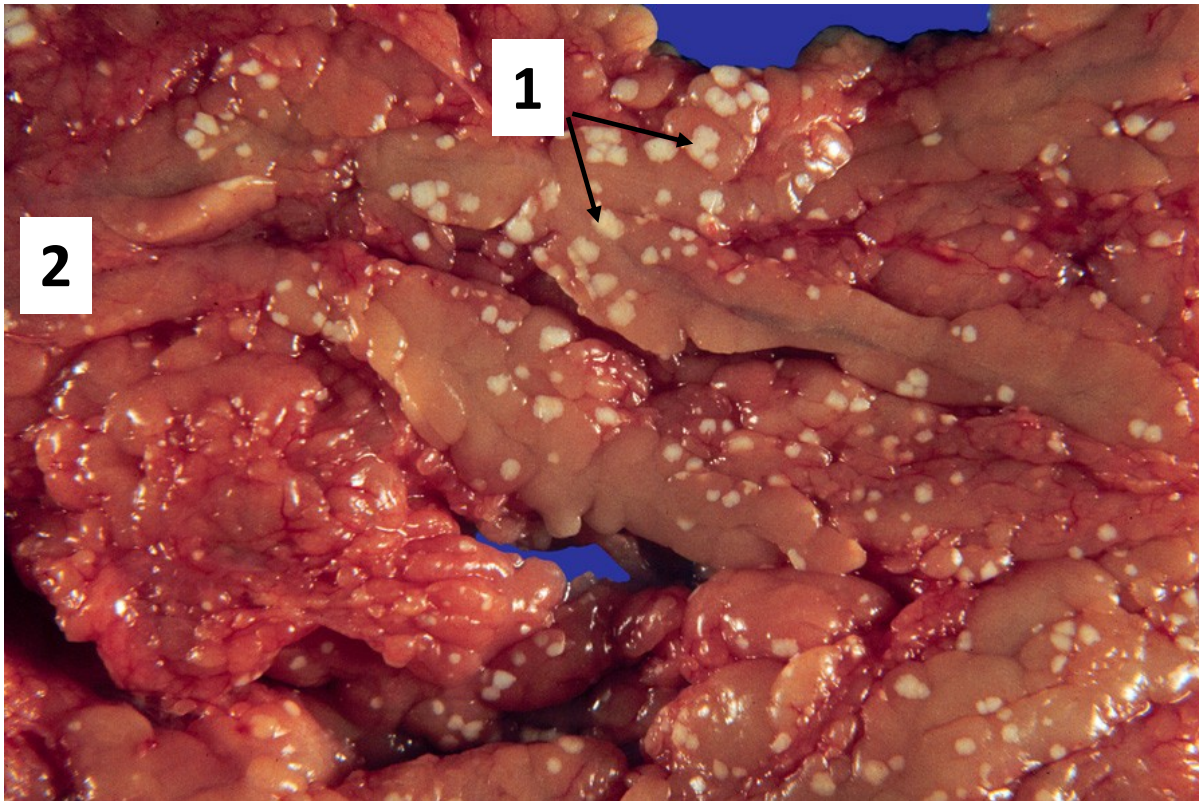
dle závažnosti

- **akutní intersticiální** pankreatitida
- **akutní nekrotizující** pankreatitida
- **hemoragická** pankreatitida

Akutní pankreatitida



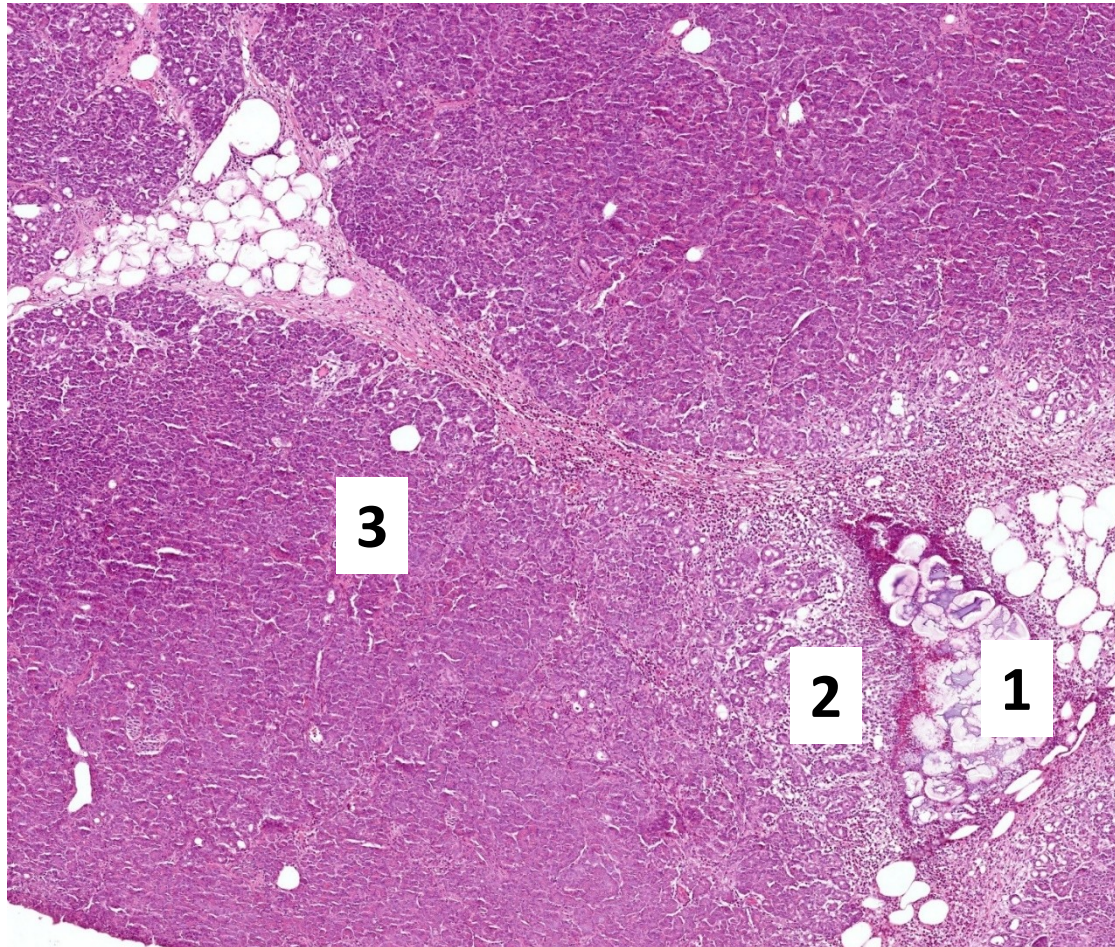
Balserovy nekrózy tukové tkáně



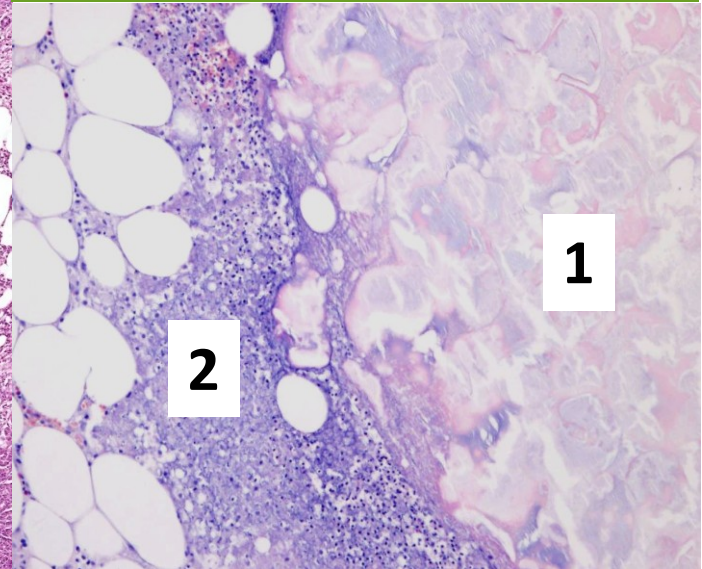
1. Ložiska Balserových nekróz tukové tkáně

2. Okolní tuková tkáň

Akutní pankreatitida



- 1. Ložisko nekrózy
- 2. Demarkační lem neutrofilů
- 3. Okolní tkáň pankreatu



Chronická pankreatitida

Klasifikace **TIGAR-O** (2001):

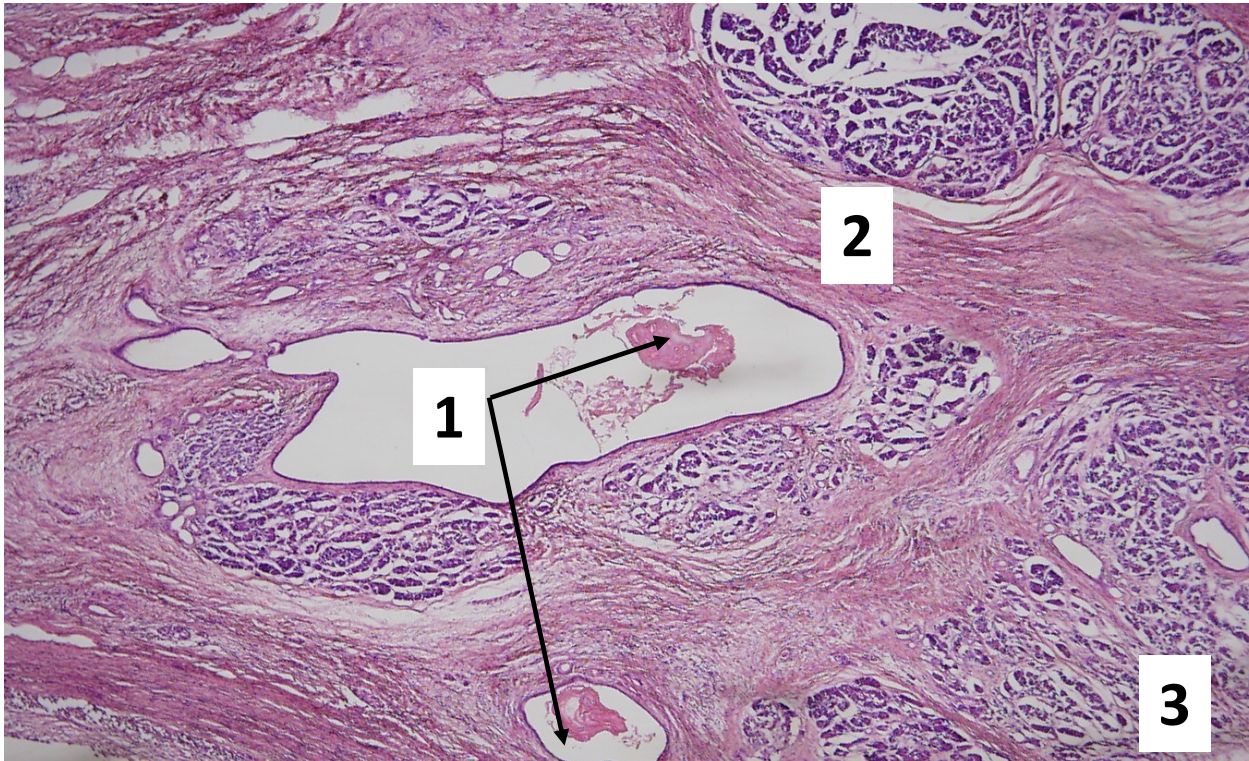
- **T**oxicko-metabolická (alkohol, urémie, léky)
- **I**diopatická
- **G**enetická (hereditární)
- **A**utoimunitní
- **R**ekurentní
- **O**bstrukční

Chronická alkoholická pankreatitida

histologické znaky:

- chronická kalcifikující pankreatitida
- fibrotizace pankreatu zejména perilobulární
- přítomnost **autodigestivních nekróz a postmalatických pseudocyst**
- **dilatace vývodů**, vývody nepravidelné
- **inspisace sekretu** ve vývodech, **kalcifikace**
- hyperplázie a metaplázie duktálního epitelu
- zvýšené riziko rozvoje karcinomu pankreatu

Chronická alkoholická pankreatitida



1. Dilatace nepravidelných vývodů, inspisace sekretu
2. Perilobulární fibrotizace
3. Lobulárně formovaný pankreas

Obstrukční pankreatitida

histologické znaky

- difúzní perilobulární a intralobulární fibróza
- dilatace ductů bez obstrukce, nepravidelností a známek destrukce ductálního epitelu
- bez známek inspisace sekretu v luminech ductů a kalcifikací
- hyperplazie ductálního epitelu
- nekrózy a pseudocysty nepřítomny

Autoimunitní pankreatitida

- imituje klinicky/radiologicky/makroskopicky karcinom pankreatu
- asociace s jinými autoimunními chorobami
- imunosupresivní léčba
- **Typ 1 – lymfoplazmocyární sklerotizující pankreatitida**
 - častá asociace s jinými sklerozujícími lézemi ve vztahu k IgG4
- **Typ 2 – idiopatická duktocentrická pankreatitida**
 - neutrofilní infiltrace epitelu pankreatických ductů
 - obvykle izolovaně (u 15% současně s UC)

NÁDORY PANKREATU

epitelové

neepitelové – zralý teratom, mezenchymální nádory, lymfomy

sekundární - metastatické

EPITELOVÉ NÁDORY PANKREATU

Benigní	Prekurzorové a premaligní 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 asociovaná s invazivním karcinomem
		Solidní pseudopapilární nádor
		Pankreatoblastom
		Smíšené nádory (acinární- duktální-neuroendokrinní)
Neuroendokrinní nádory		

Prekurzové léze karcinomu pankreatu

pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN)

- prekurzor PDAC mikroskopických rozměrů

mucinózní cystická neoplazie (MCN)

intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

- cystické prekurzorové léze makroskopických rozměrů

Pankreatická intraepitelová neoplázie

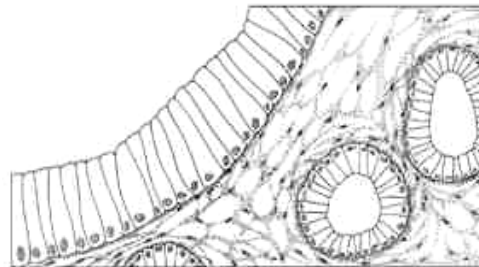
Low grade PanIN

- PanIN-1 a 2
 - dříve odlišování PanIN 1A a 1B

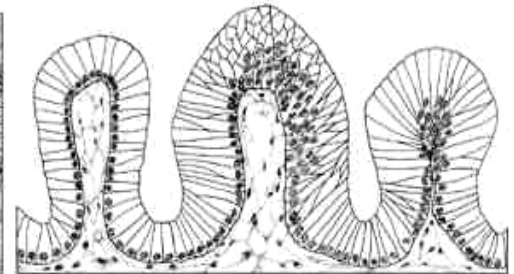
High grade PanIN

- PanIN 3

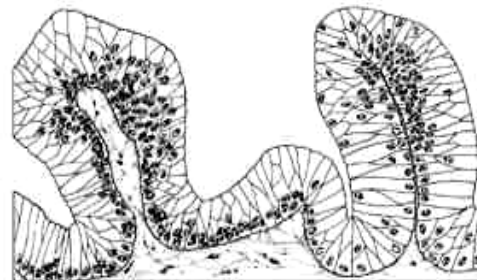
PanIN-1A



PanIN-1B



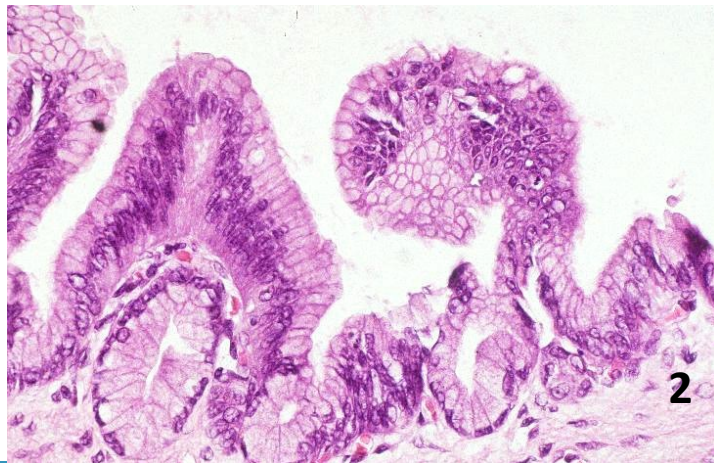
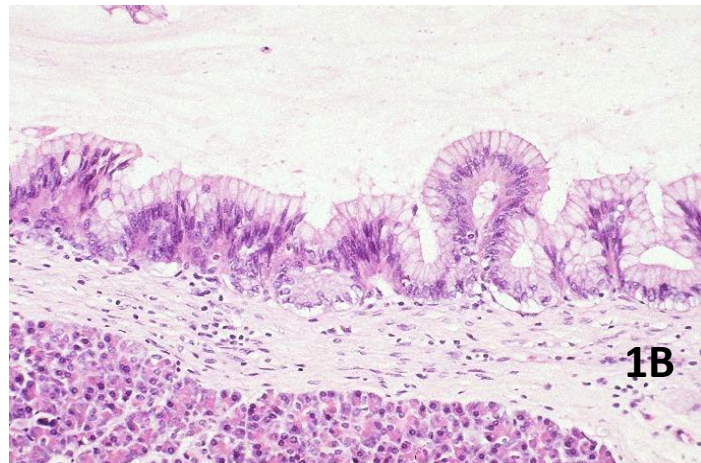
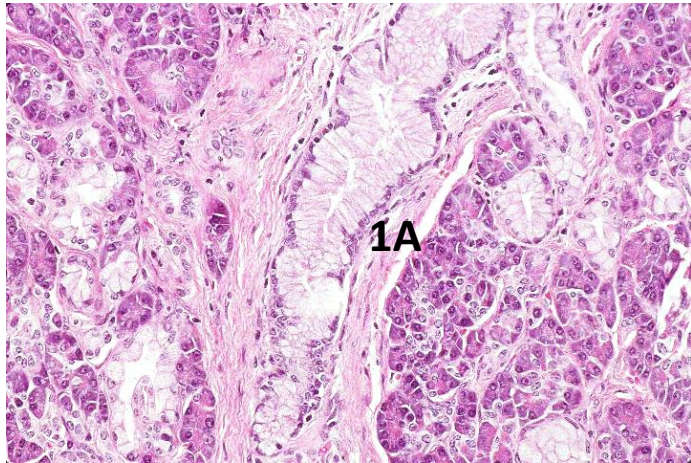
PanIN-2



PanIN-3



Pankreatická intraepitelová neoplázie



Karcinom pankreatu

duktální adenokarcinom tvoří 85-90% všech pankreatických neoplázií s **vysoce nepříznivou prognózou** (absence screeningu, dg. v pozdních stádiích, agresivní chování)

- **4.-5. nejčastější příčina úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním**
 - GIT 2. po kolorektálním karcinomu

rizikové faktory

- vyšší věk (60-80 let)
- genetické faktory
- faktory životního stylu:
 - **kouření** (2-3x), dieta s vysokým obsahem tuku, obezita a nízká fyzická aktivita, expozice chemikáliím
- chronická pankreatitida (hereditární i sporadická); (CP)
- diabetes mellitus (1,5-2x)
- alkohol nepřímo (indukuje vznik CP)

Duktální adenokarcinom

klinika

- lokalizace v hlavě pankreatu (60-70%)
- dlouhý asymptomatický interval
- **náhle vzniklý nebolestivý ikterus**
- bolest břicha či dyskomfort až v pozdních stádiích!
- ztráta hmotnosti
- pruritus, diabetes mellitus
- migrující tromboflebitida
- příznaky vyplývající z metastáz a postižení okolních orgánů

Duktální adenokarcinom

biologické chování:

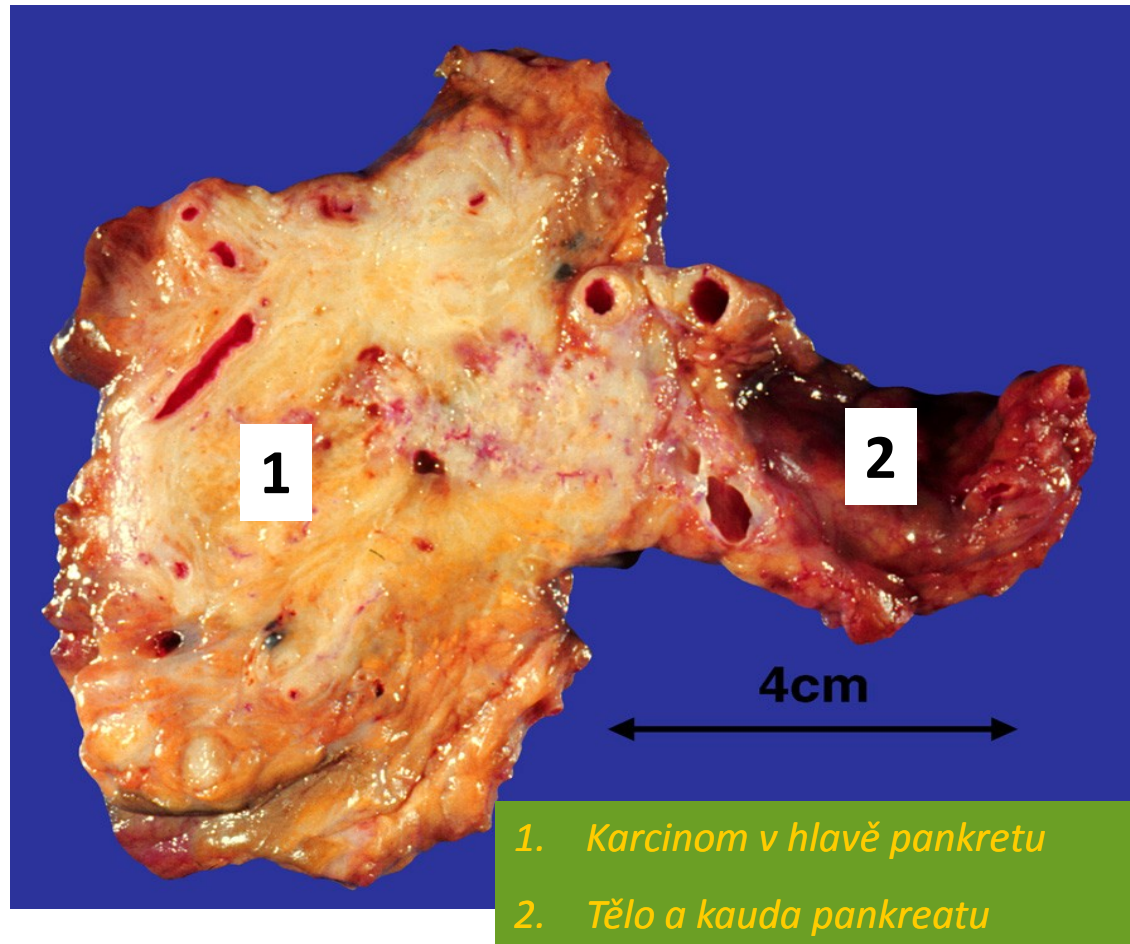
- metastázy lymfogenní do regionálních lymfatických uzlin
- hematogenní metastázy v játrech, plicích, kostech
- karcinomatóza peritonea
- perineurální propagace, šíření podél velkých cév

Duktální adenokarcinom

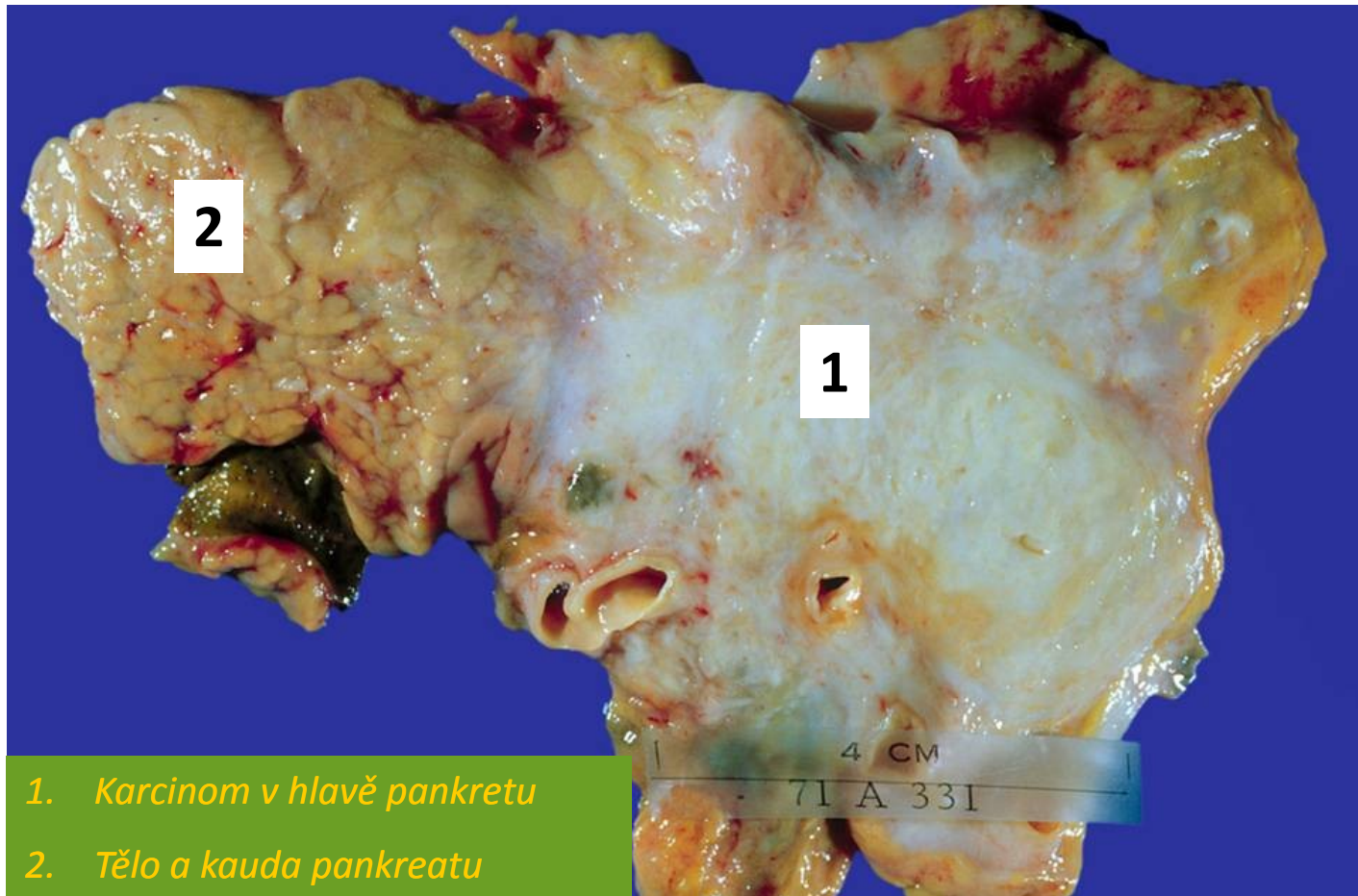
MAKRO

- ve většině případů solidní, neostře ohraničené ložisko v hlavě pankreatu
- nejčastěji průměr 2-3cm
- stenóza ductus choledochus
- nekrózy nejsou typické
- bez přítomnosti kalcifikací či pseudocyst

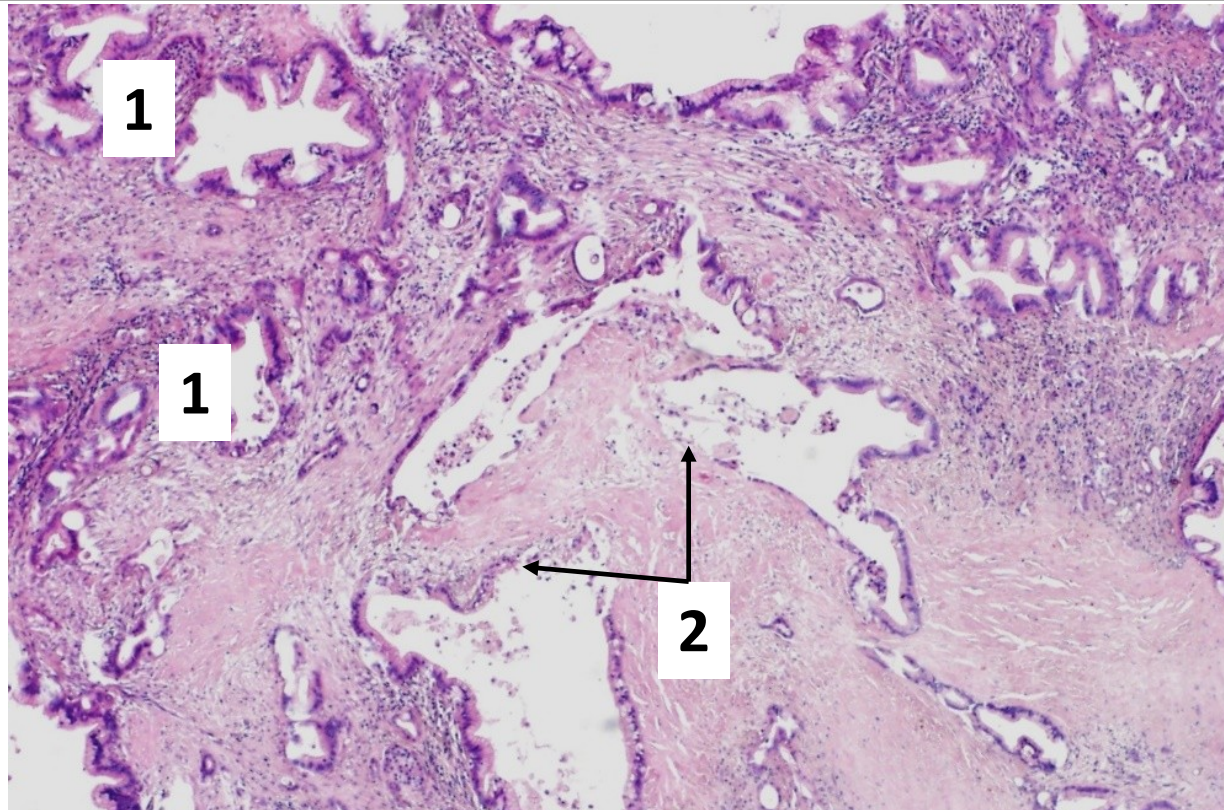
Karcinom hlavy pankreatu



Karcinom hlavy pankreatu



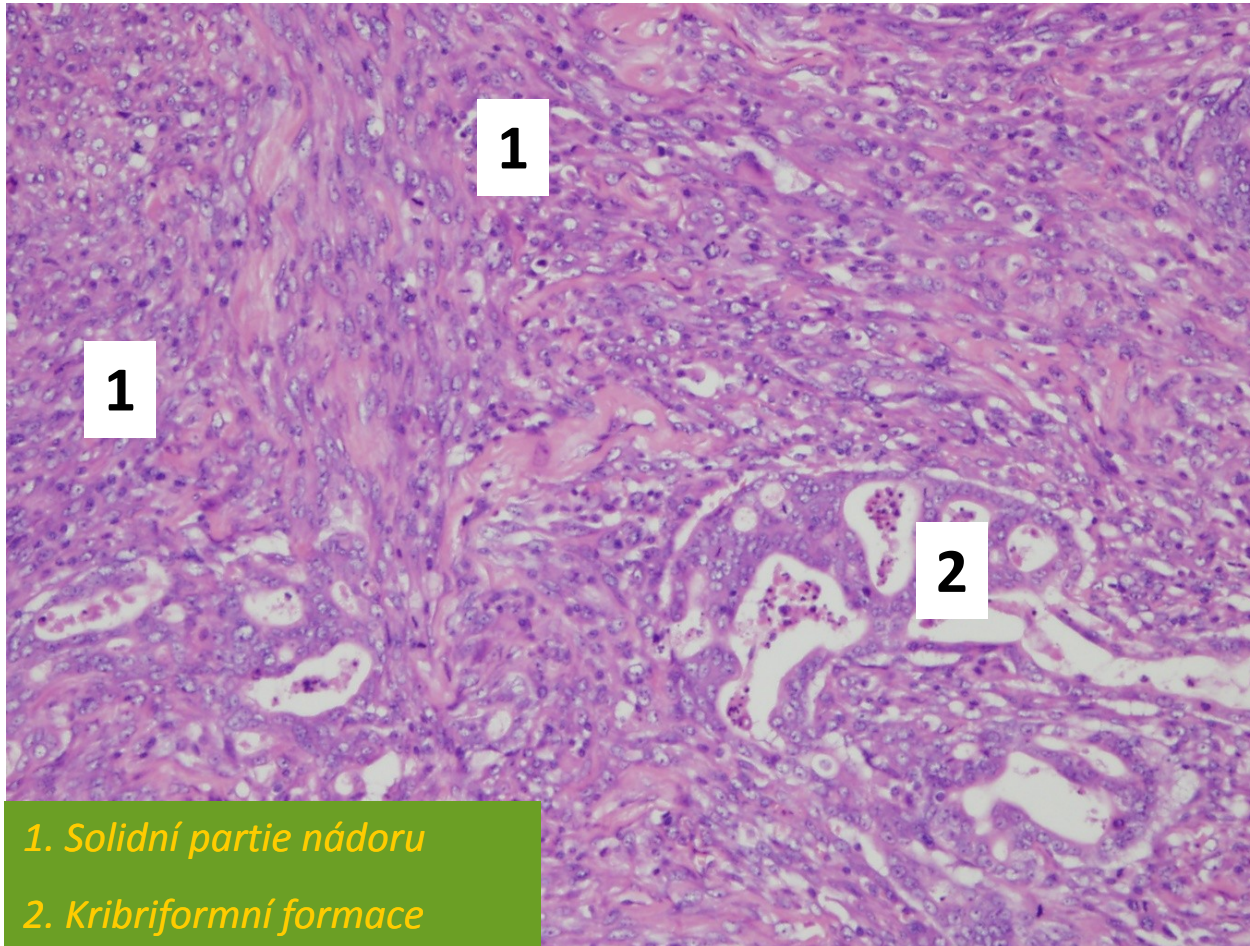
Duktální adenokarcinom



1. Neoplastické duktální formace

2. Fokálně ruptura duktů s makrofágy a detritem intraluminálně

Duktální adenokarcinom – nízce diferencovaný (G3)



Diferenciální diagnóza duktálního adenokarcinomu a chronické pankreatitidy – klinické faktory

adenokarcinom

- starší pacienti
 - vzácně před 40 rokem věku
- anamnesticky bez známek pankreatitidy či alkoholismu
- náhlý bezbolestný ikterus

chronická pankreatitida

- často u mladších pacientů
- anamnesticky:
 - dlouhodobé obtíže
 - relabující akutní pankreatitida
 - abúsus alkoholu
- ikterus až po několika letech onemocnění

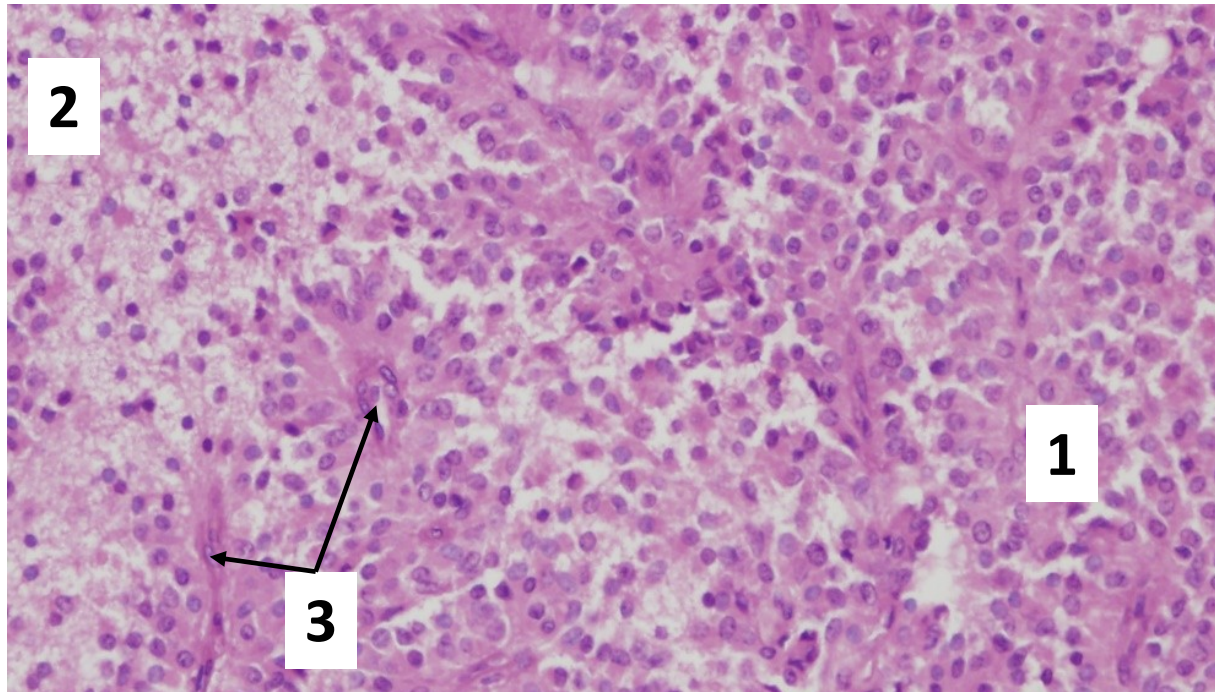
Solidní pseudopapilární tumor pankreatu

- low-grade maligní neoplázie
- mladé ženy
- u pacientů pod 40 let představuje třetinu nádorů pankreatu
- chirurgická resekce léčebnou modalitou

MIKRO

- monomorfní populace buněk, solidní a pseudopapilární uspořádání, hemoragicko-cystické změny, vazivovité pseudopouzdro
- variabilní exprese epiteliálních, mesenchymálních a endokrinních markerů

Solidní pseudopapilární tumor pankreatu



1. Polygonální protáhlé buňky s eosinofilní cytoplazmou
2. Pěnité makrofágy
3. Centrálně tenké fibrovaskulární stroma

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

2 % pankreatických tumorů

3.-6. decénium

- Mladší s genetickou predispozicí
 - syndrom mnohotné endokrinní neoplázie -1 (MEN-1) a von Hippel-Lindauova choroba

klasifikace:

- **neuroendokrinní tumor (NET)**
 - **NET G1**
 - **NET G2**
 - **NET G3**
- **neuroendokrinní karcinom (NEC grade 3)**
 - **velkobuněčný NEC**
 - **malobuněčný NEC**
- **smíšené neuroendokrinní-neonneuroendokrinní nádory (MiNEN)**
 - obsahují vždy nejméně 30% z každé komponenty

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

funkční (hormonálně aktivní)

- insulinom
- glukagonom
- somatostatinom
- gastrinom
- VIPom
- serotonin secernující tumor
- jiné – secernující ektopické hormony (ACTH, calcitonin,...)

nefunkční (klinicky němé bez asociace s příslušným hormonálním syndromem)

tumory menší než 0,5 cm:

- mikroadenomy
- zpravidla klinicky němé

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

MAKRO

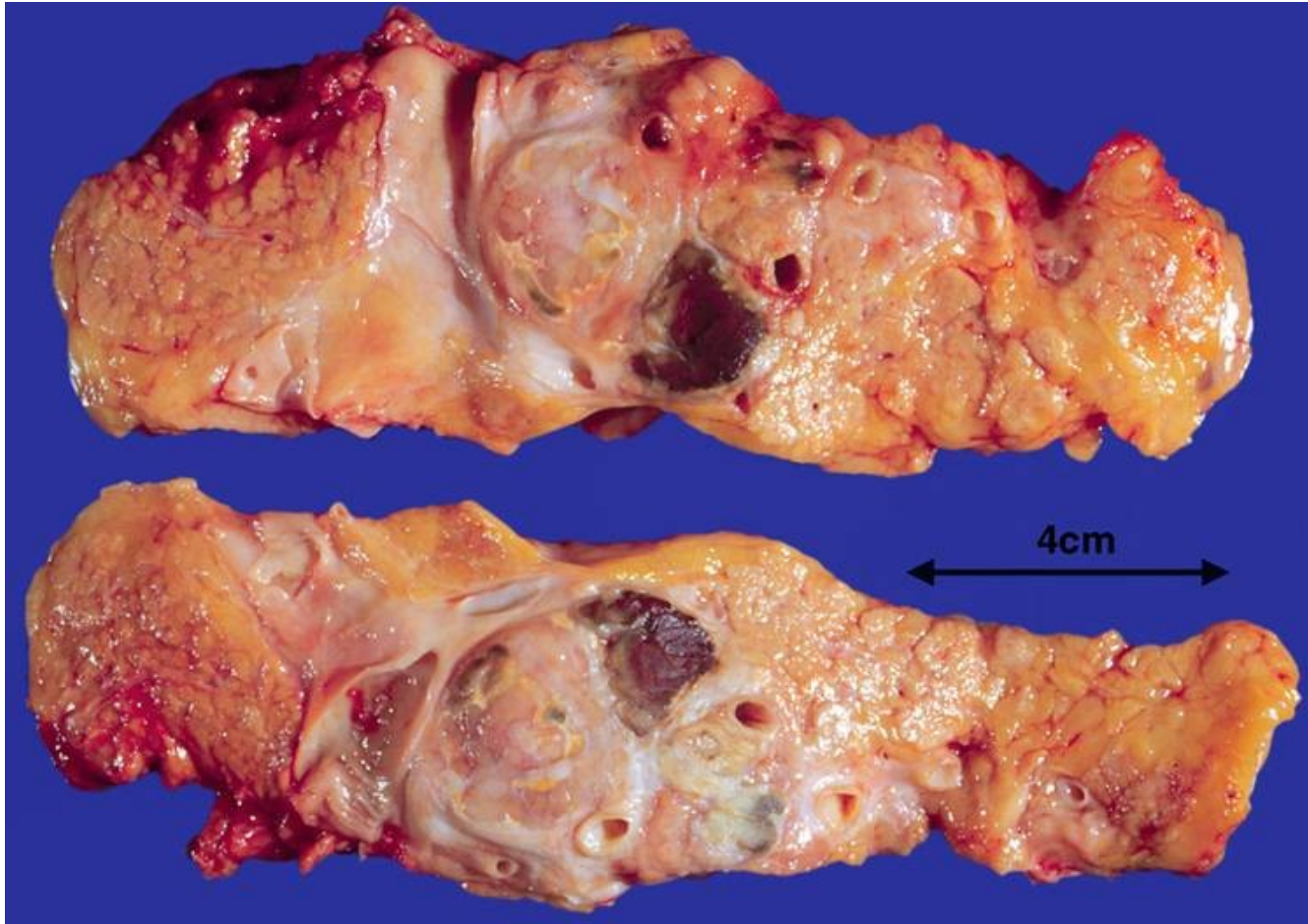
- částečně nebo zcela opouzdřené
- různé barvy (v závislosti na množství stromatu, cév a lipidů):
 - šedé, hnědé, červené, žluté
- rovnoměrná distribuce v jednotlivých částech pankreatu

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

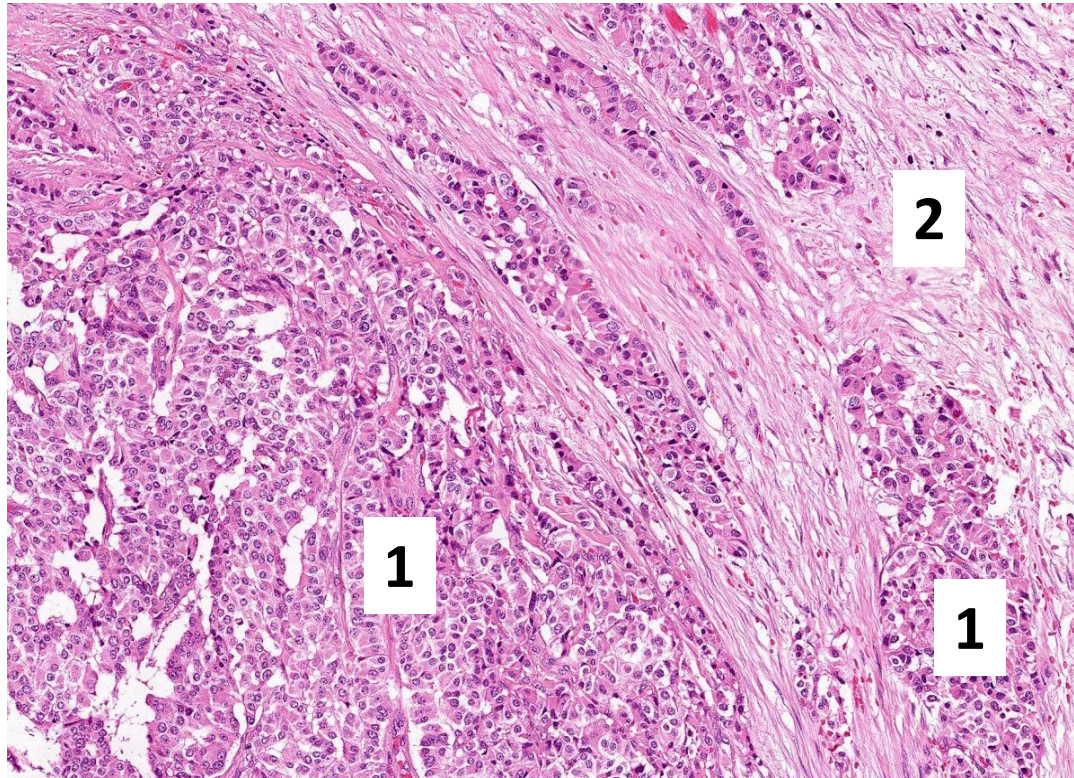
MIKRO

- Trabekulární a insulární (= v solidních hnízdech) uspořádání
- uniformní kulaté či polygonální buňky se světlou až eosinofilní cytoplazmou
- jádra se zrnitým chromatinem („sůl a pepř“)
- množství stromatu velmi variabilní
- IHC:
 - **synaptophysin, chromogranin**, CD56, NSE
 - průkaz příslušných hormonů:
 - **insulin, glukagon, serotonin, somatostatin, gastrin**

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



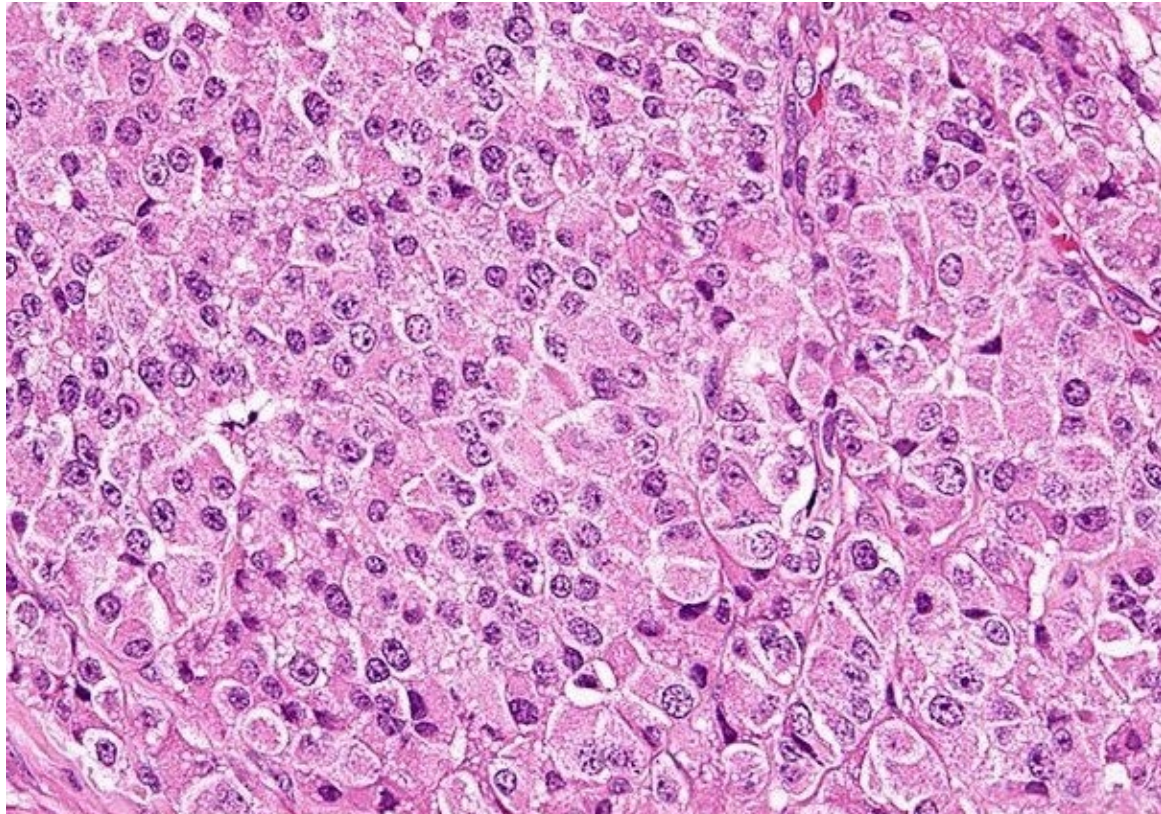
Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



1. *Trabekulární formace nádoru*

2. *Denzí vazivové stroma*

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



Polygonální buňky s granulární světle eosinofilní cytoplazmou, kulatými jádry se zrnitým chromatinem

Štítná žláza

HYPERTHYREÓZA:

- nadprodukce, ↑ sekrece do krve, extrathyreoidální sekrece
- hyperplazie
 - Graves-Basedowova ch., nodózní struma
- hyperfunkční tumor
 - adenom, ca
- incipientní autoimunitní thyreoiditida
- dysregulace endokrinní osy

Štítná žláza

HYPERTHYREÓZA:

↑ tonus sympatiku a metabolismus

- exoftalmus; chybí souhyb víčka při pohledu dolů (Graefeho příznak)
- hubnutí, průjmy, třes, nervozita, nespavost
- tachykardie, palpitace, atriální fibrilace („uštvané srdce“), hypertenze
- teplá kůže, pocení, nesnášenlivost tepla
- osteoporóza
- možná tyreotoxická krize, selhání oběhu

Štítná žláza

HYPOTHYREÓZA:

forma vrozená (**kretenismus**)

forma získaná/adultní (**myxedém**)

Kretenismus:

- nedostatek jódu (**kr. endemický**), faktory individuální - hypoplázie, ektopie, enzymatický defekt (**kr. sporadický**)
- porucha diferenciacie a vyzrávaní fce tyreoid. hormonů ve fetálním období → poruchy vývoje mozku s neurologickými defekty
- tupý výraz s hypomimií, velký jazyk, poruchy dentice, růstu (thyreoidální trpaslictví), sexuální retardace

Štítná žláza

MYXEDÉM:

M:Ž 1:10

- akumulace mukosubstancí v korigu (i v myokardu, endokardu, cévách), hypercholesterolemie, akcelerace AS
- suchá, chladná pokožka, tupý výraz, hrubý hlas
- nesnášenlivost chladu, svalová hypotonie, slabost, sekundární oligo- až amenorea
- myxedémové kóma, kardiovaskulární insuficience

Thyreoiditida

akutní záněty - vzácné

- abscedující bakteriální, tbc

subakutní granulomatózní thyreoiditida (**de Quervainova**)

- bolestivé zvětšení, mikro smíšená zánětlivá celulizace + obrovskobuněčná reakce
- pravděpodobně virového původu (rozvoj po proběhlé respirační infekci)

chronická sklerozující (invazivní) thyreoiditida (**Riedelova struma**)

- většinou v rámci IgG4 asociovaných nemocí
- denzní fibrotizace přestupující přes pouzdro do okolních struktur
- dif. dg. x ca (anaplastický)

Chronická autoimunitní thyreoiditida

Hashimotova thyreoiditida

- orgánově specifický autoimunitní zánět
 - různé protilátky
 - proti peroxidáze, thyreoglobulinu, aj.
 - časná fáze zvětšení + hyperfunkce („hashitoxikóza“)
 - později hypofunkce
- ↑ riziko malignit
- MALT lymfomy, papilární karcinom štítnice

Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida

MAKRO

- nehomogenní, tužší, se světlými úseky

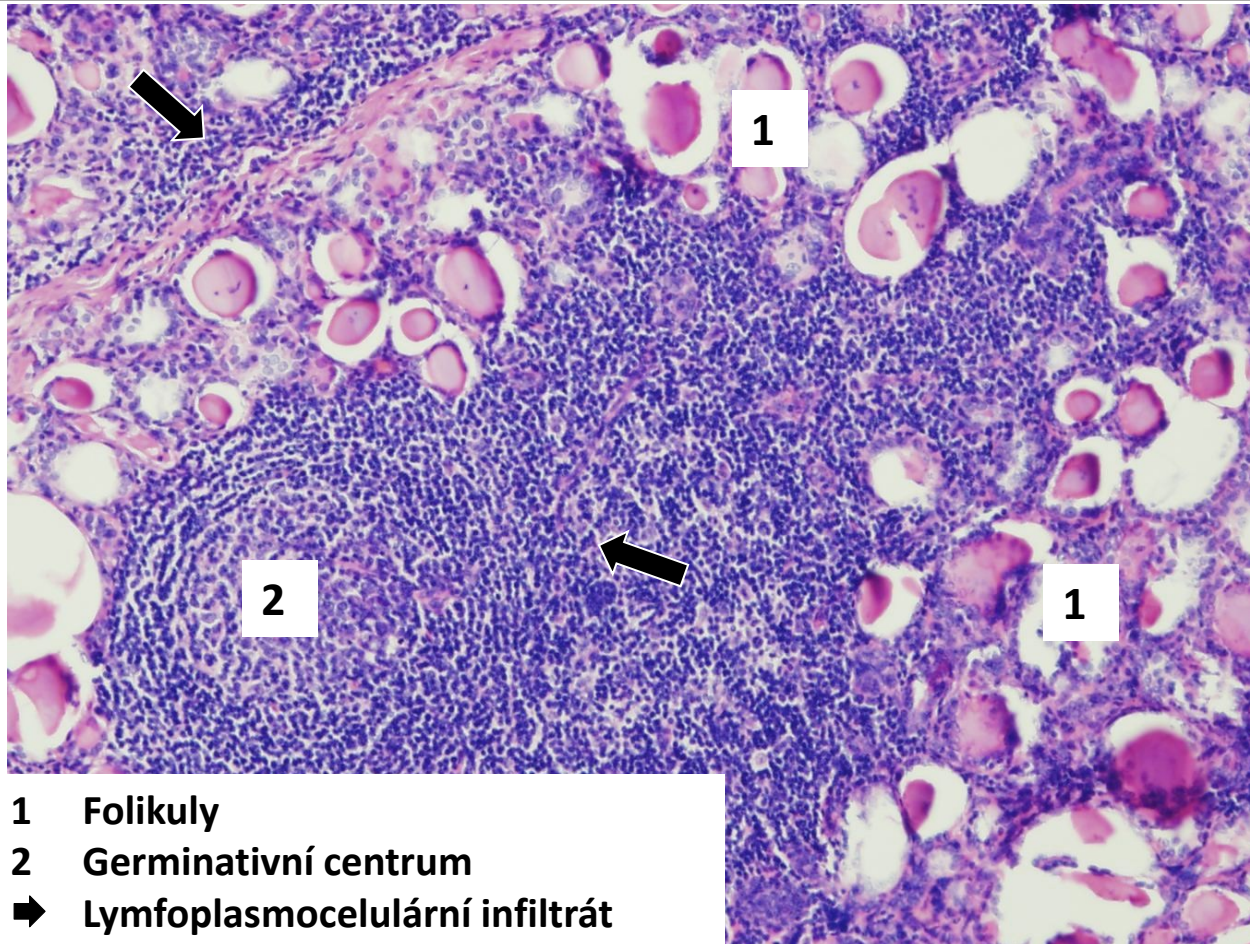
MIKRO

- denzní lymfoplazmocytní infiltrát, novotvorba lymfatických folikulů
- onkocytní transformace epitelů folikulů („Hürtleho buňky“)
 - oxyfilní cytoplazma, větší jádro, nápadnější jádérko
- různý stupeň fibrotizace

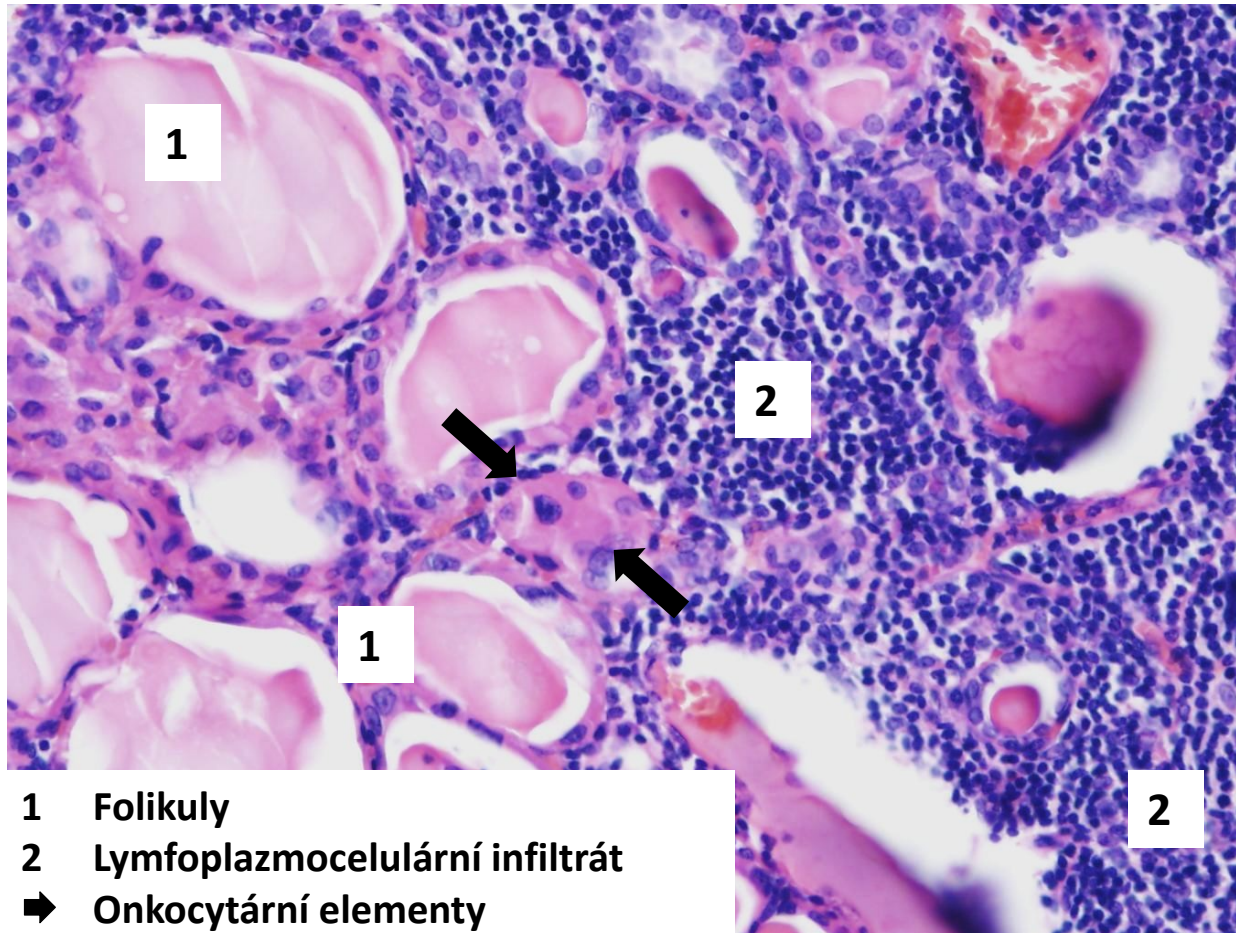
Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

- autoimunitně zprostředkovaná **Graves-Basedowova choroba**
- difuzní parenchymatózní toxická struma (struma > 60g, převaha tkáně)
- IgG autoproti látka („TRAK“) se váže na receptor pro TSH – LATS (long-acting thyroid stimulator)

adenomatoidní uzly

- v terénu nodozní strumy, neopouzdřené, někdy obtížně odlišitelné od adenomu

Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

MAKRO

- symetrické difuzní zvětšení, červenohnědá, „masitá“

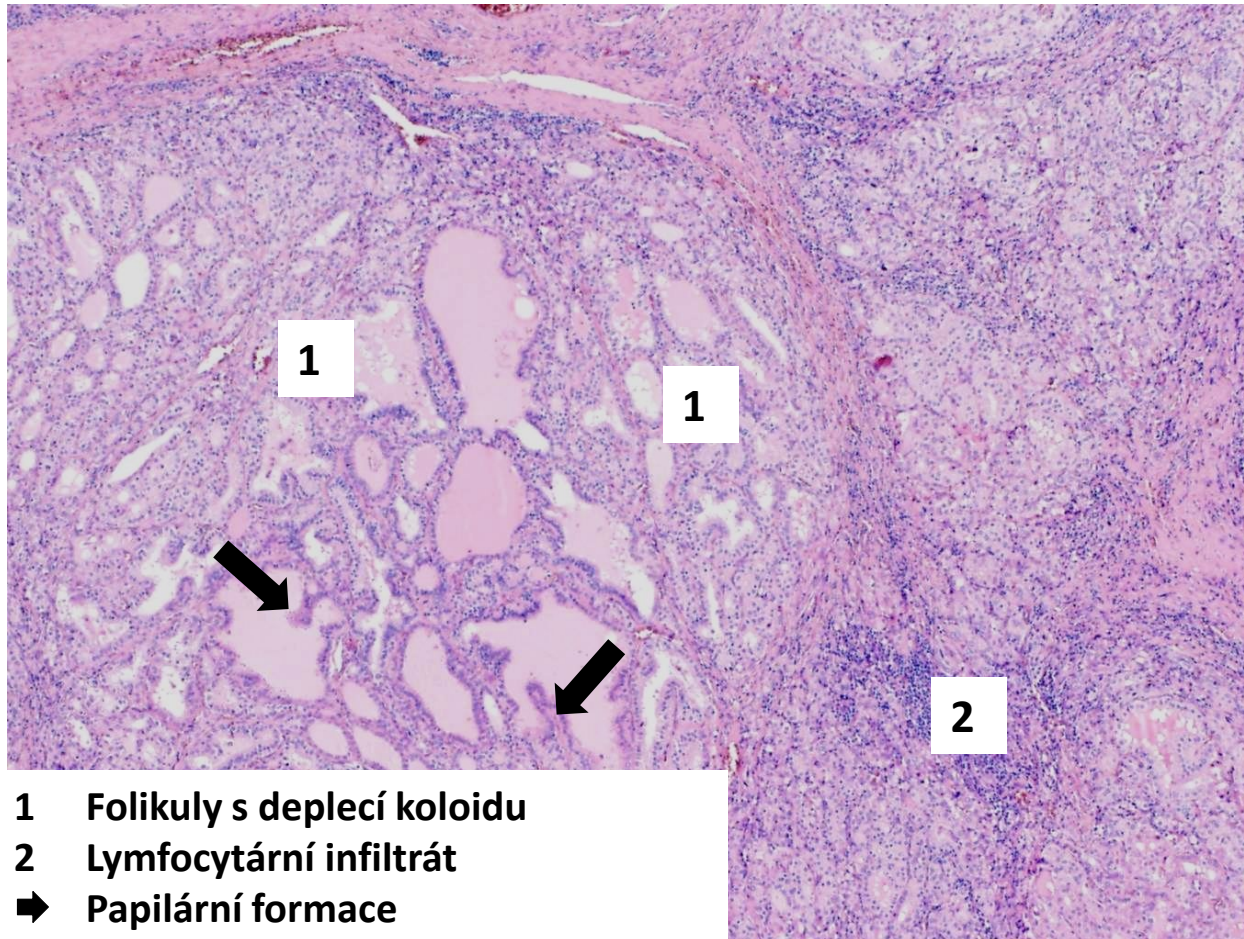
MAKRO

- vysoké hyperplastické folikulární bb., papilární formace, ↓ množství koloidu, četné resorpční vakuoly, ložisková lymfocytární infiltrace

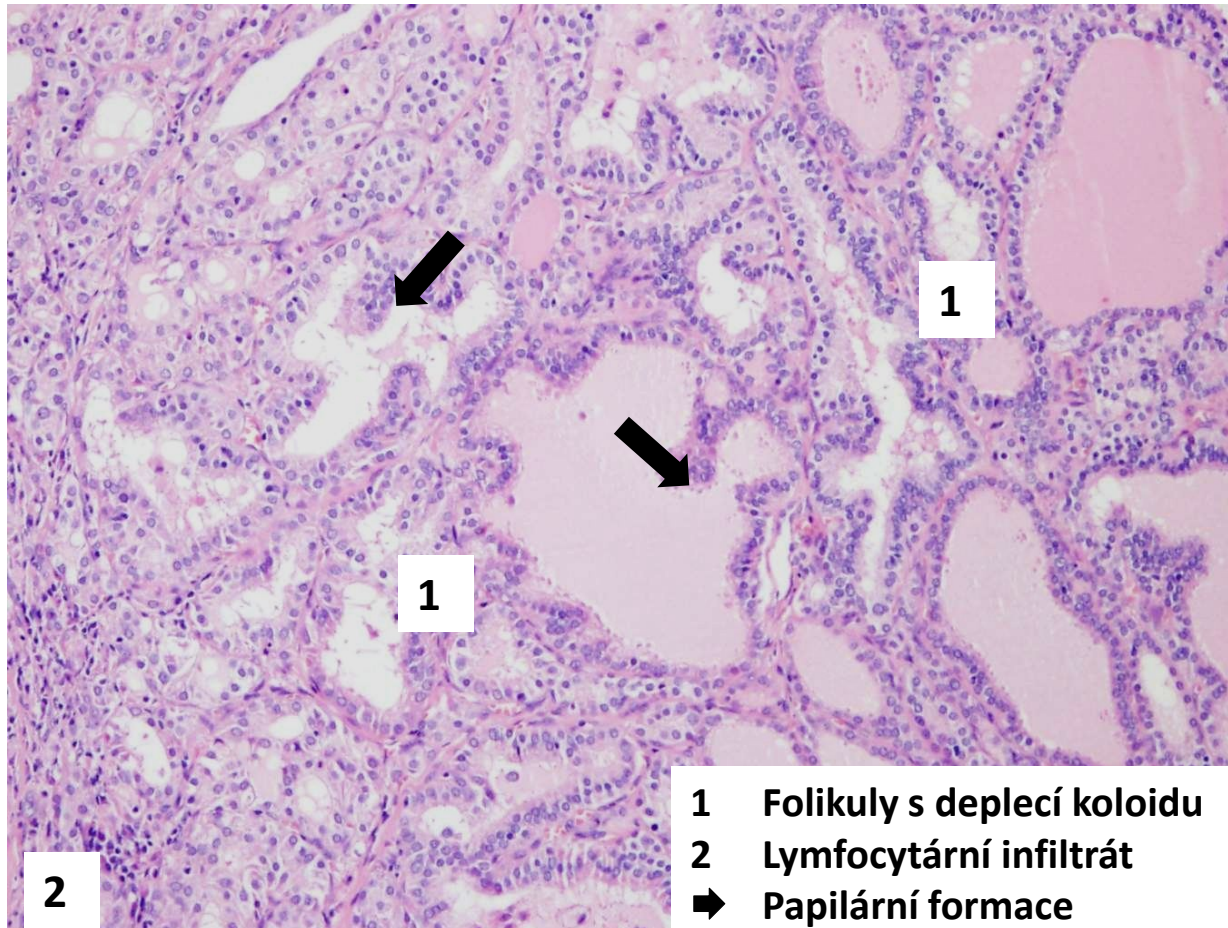
Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



Hyperplazie štítné žlázy

nodózní koloidní struma

- nedostatek jódu, strumigeny aj. → aktivace hypothalamo-hypofyzárně-thyreoidální osy
- nepravidelná aktivace, reaktivní a regresivní změny
- nodózní transformace
- převážně eu- či mírně hypofunkční

Hyperplazie štítné žlázy

nodózní koloidní struma

MAKRO

- nepravidelně uzlovitá, zrnitá, nažloutlá (dilatované folikuly – „medová“ struma),
- četné regresivní změny – hemoragie, cysty, fibrotizace, kalcifikace

MIKRO

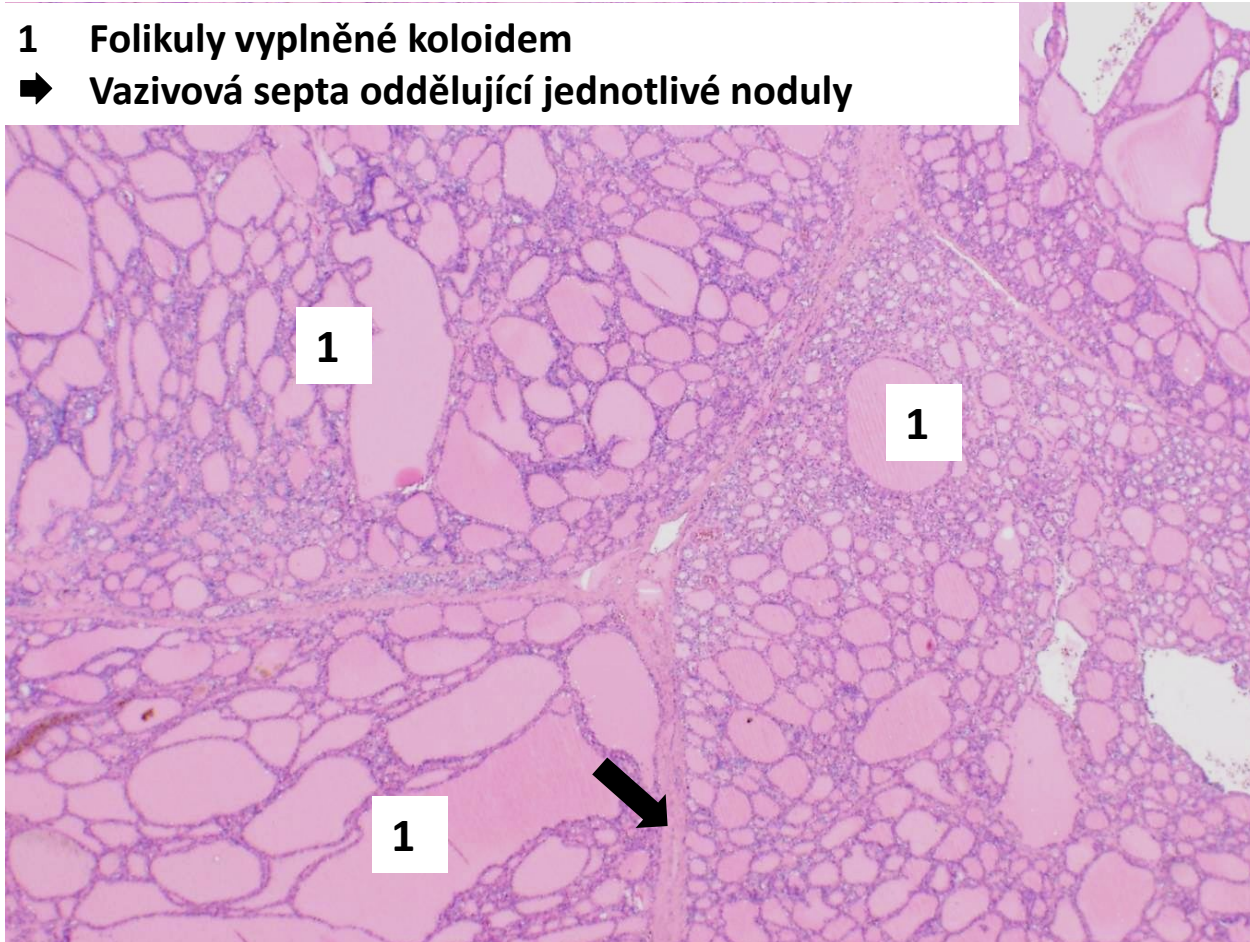
- dilatované folikuly vyplněné koloidem, minimum resorpčních vakuol, oploštělé epitelie

Hyperplazie štítné žlázy *nodózní koloidní struma*



Hyperplazie štítné žlázy *nodózní koloidní struma*

- 1 Folikuly vyplněné koloidem
- ➔ Vazivová septa oddělující jednotlivé noduly



Nádory štítné žlázy

adenom

- folikulární

karcinomy

- papilární, folikulární, medulární (z parafolikulárních C-buněk), anaplastický

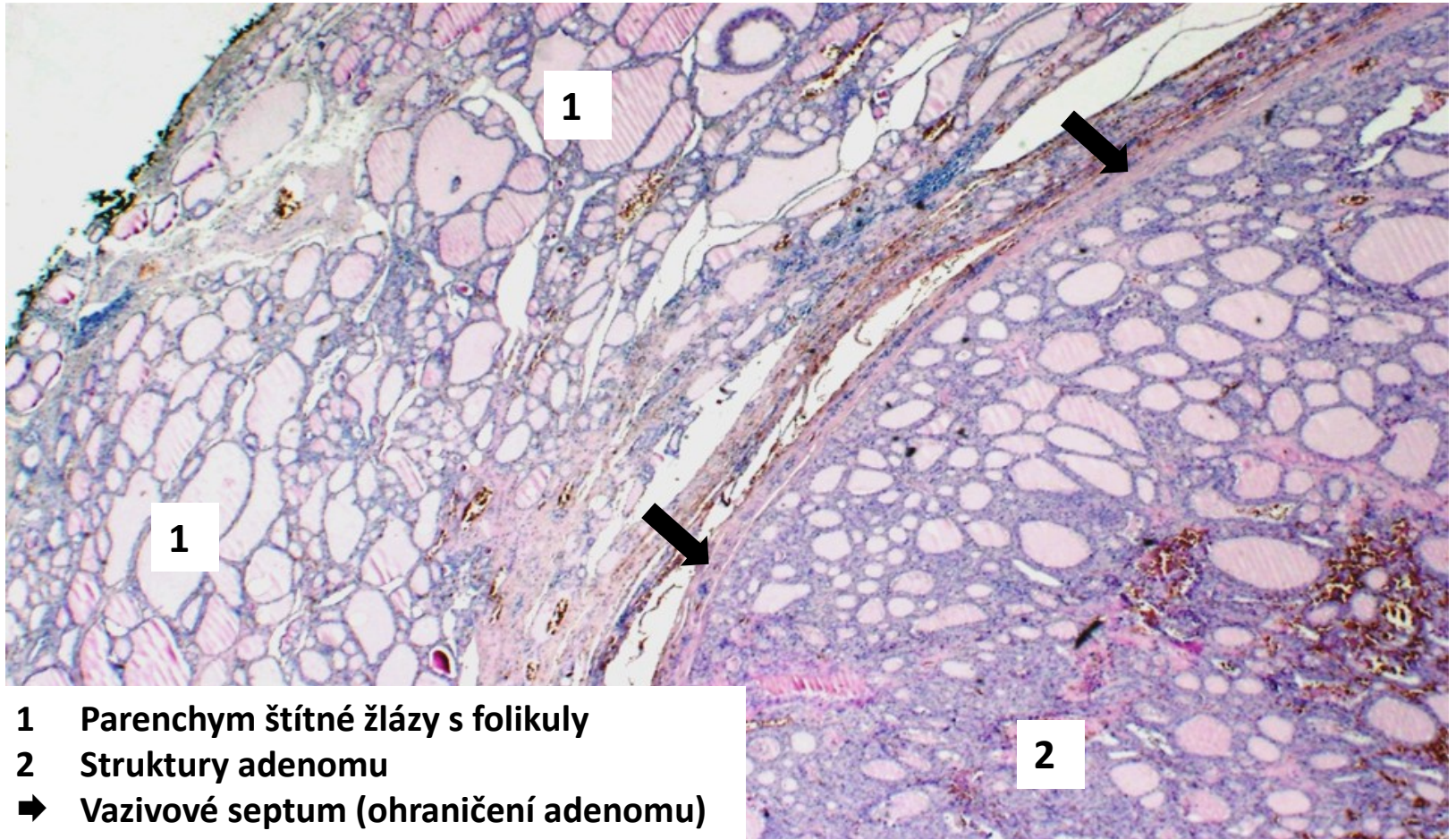
nádory z Hürthleho buněk (onkocytární)

maligní lymfomy, sekundární tumory, aj.

Folikulární adenom

- převážně solitární
- kompletně opouzdřený
- tlaková atrofie okolního parenchymu
- dif. dg. x folikulární karcinom
 - histologická struktura obdobná, **nutný průkaz transkapsulární invaze do okolní tkáně štítnice a/nebo angioinvaze**
- diagnóza pouze z kompletní biopsie
- cytologie – dobře diferencovaná folikulární neoplázie

Folikulární adenom



- 1 Parenchym štítné žlázy s folikuly
 - 2 Struktury adenomu
- ➔ Vazivové septum (ohraničení adenomu)

Papilární karcinom

- nejčastější maligní nádor štítné žlázy (85%)
- ženy 25-50 let, i u dětí, adolescentů
- ↑ incidence (lepší diagnostika)
- solitární i multifokální
- subtypy dle histologické struktury
 - papilární, folikulární, enkapsulovaný, aj.
- diagnostika dle cytologické morfologie (pozn: dle Bethesda klasifikace)

Papilární karcinom

MAKRO

- světlé opouzdřené/neopouzdřené ložisko

MIKRO

- **matnicová jádra** (v angličtině ground-glass/Orphan Annie eye nuclei)
 - světlejší, excentrické drobné jadérko, často „naštípnutá“ jádra (kávové zrno), překrývání jader
- papilární formace s oj. mikrokalcifikacemi

Papilární karcinom

mikrokarcinom

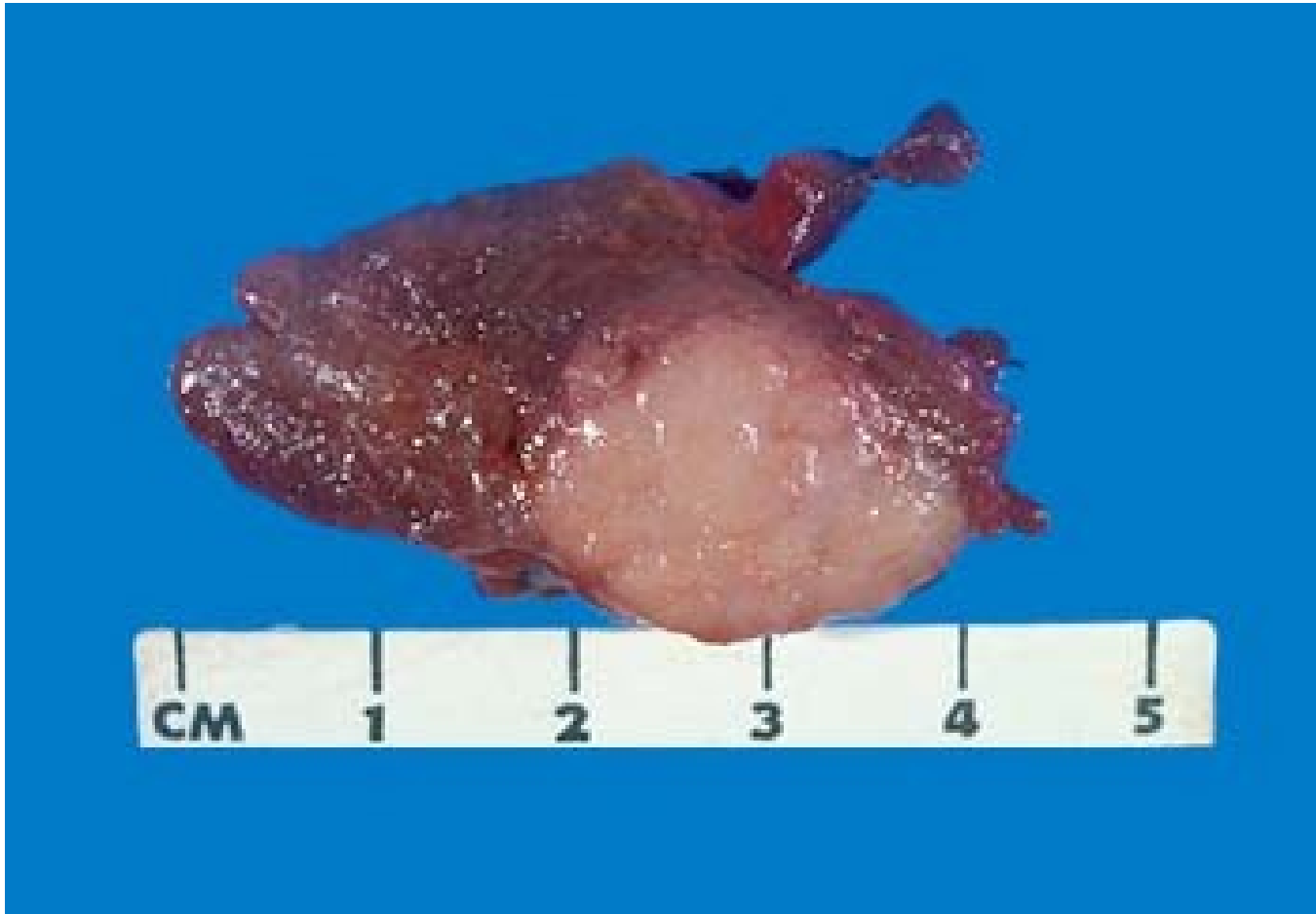
- náhodně zachycený, < 1 cm, velmi dobrá prognóza

horší prognóza

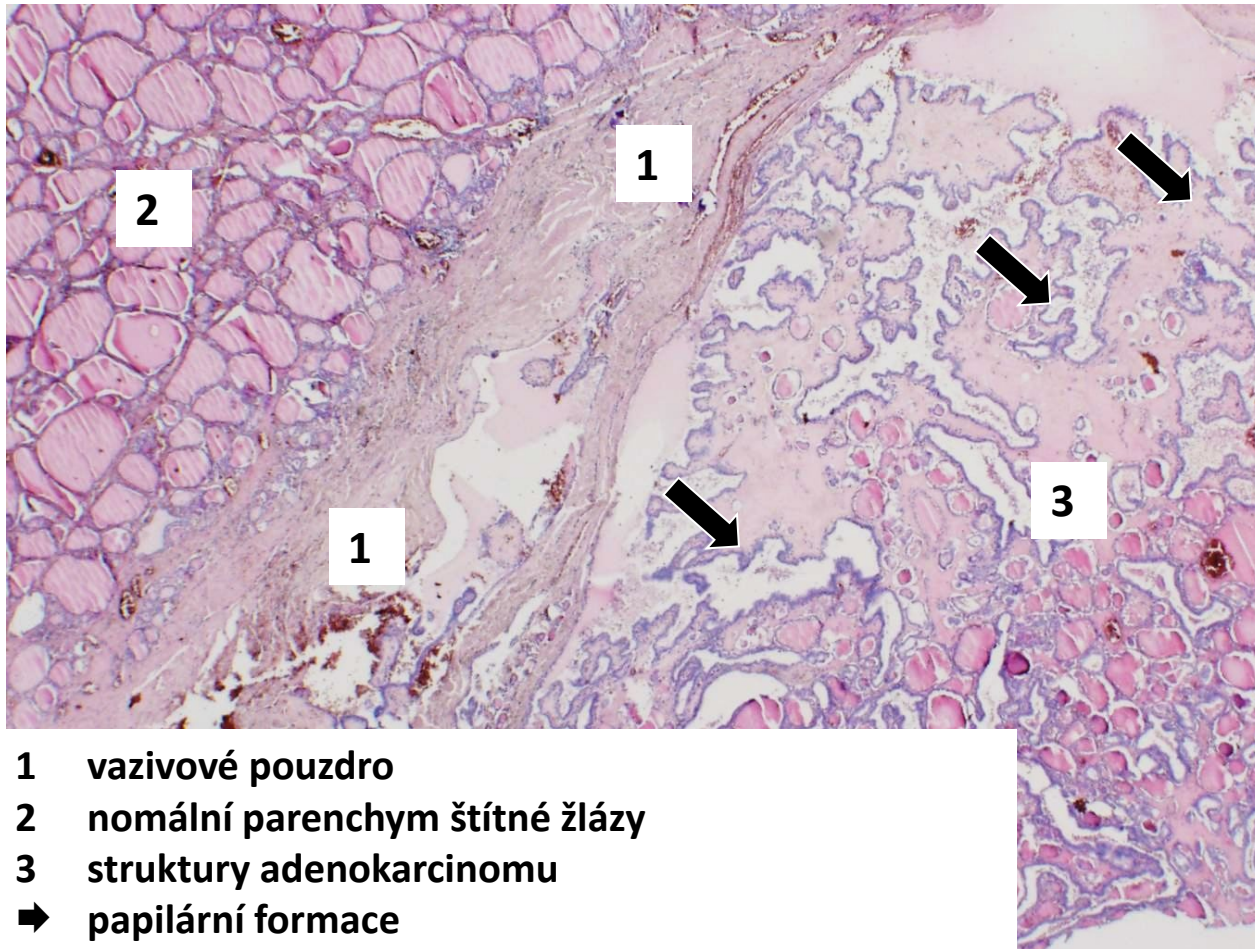
- u mužů
- starších pacientů
- karcinom se šířením mimo štítnou žlázu

metastázy do regionálních LU, plic

Papilární karcinom

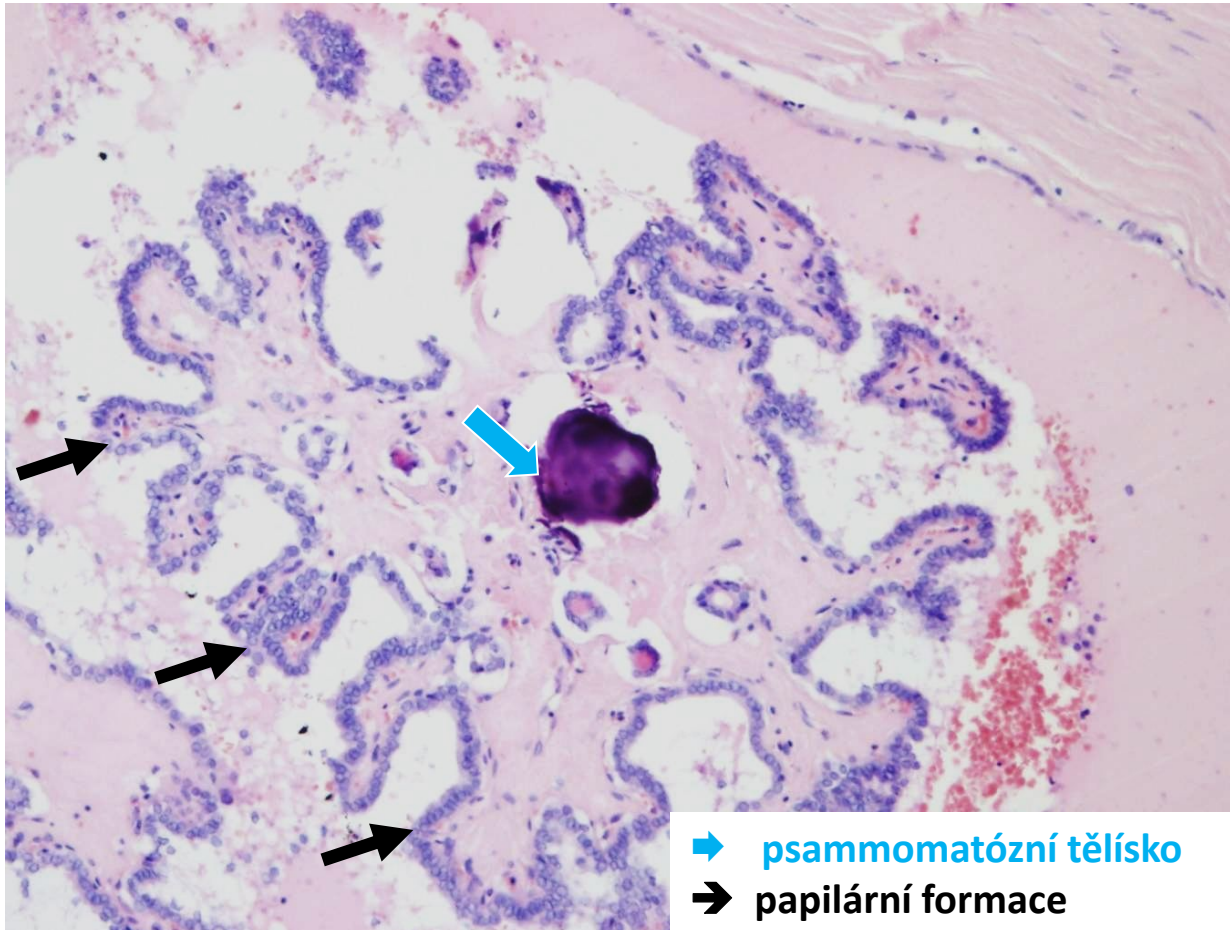


Papilární karcinom

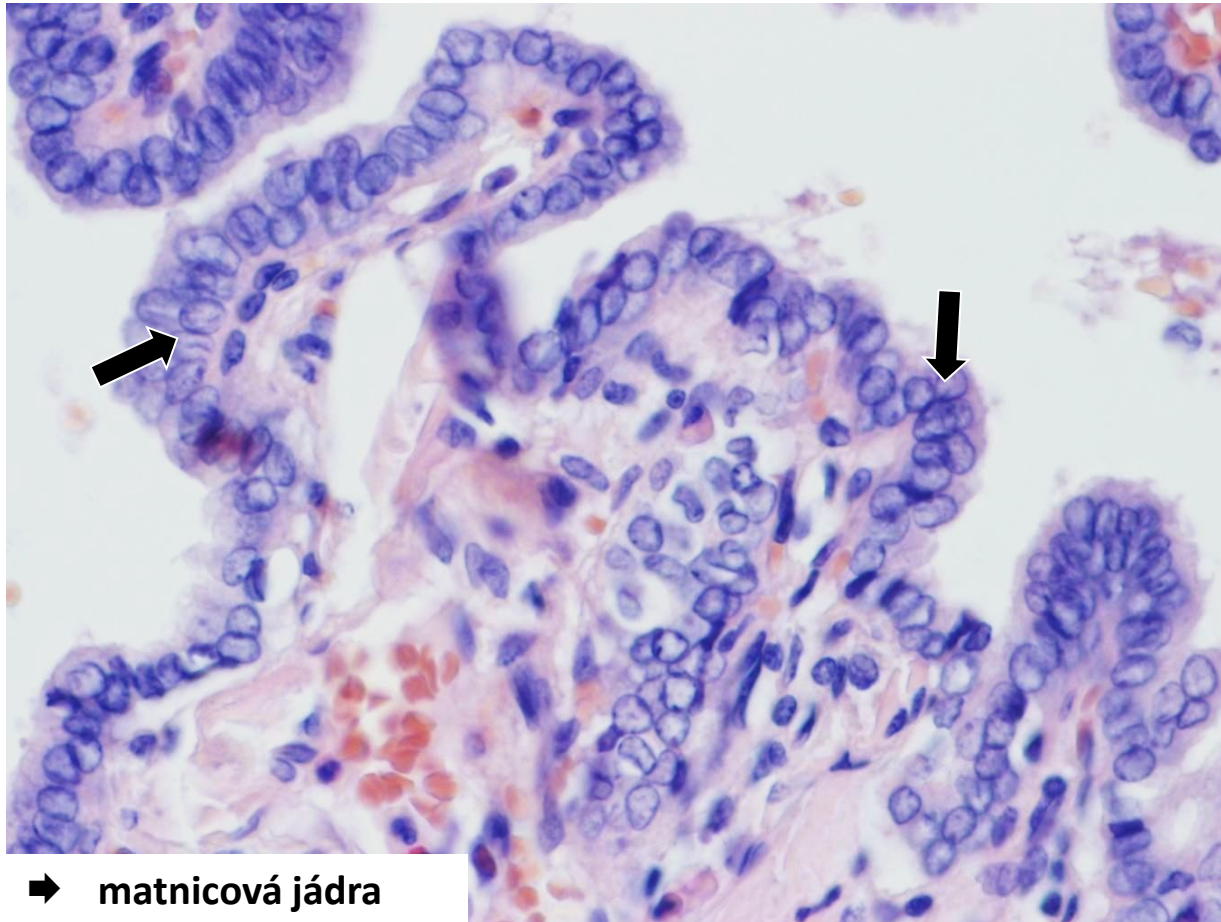


- 1 vazivové pouzdro
- 2 nomální parenchym štítné žlázy
- 3 struktury adenokarcinomu
- ➔ papilární formace

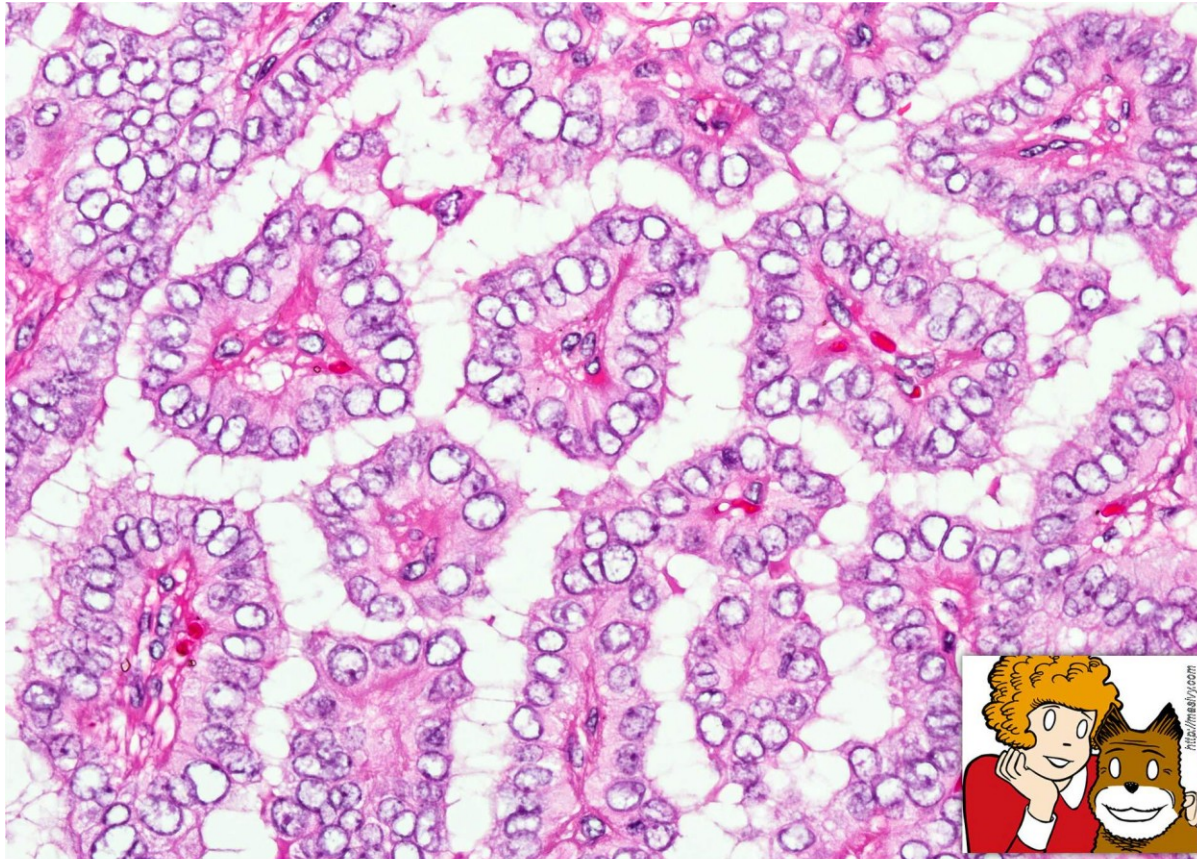
Papilární karcinom



Papilární karcinom



Papilární karcinom „Orphan Annie eye“



Papillary thyroid carcinoma with Orphan Annie eye nuclei:
optically clear (empty, ground-glass) nuclei with thick nuclear membrane (H&E, ×40)

Patologie kůry nadledvin

- hypofunkce (**Addisonova choroba**) – hl. oboustranné postižení
 - metastázy ca plic, mammy, CRC,...
 - nekróza při krvácivých stavech, **Waterhouse-Friderichsenův sy** (DIC v rámci meningokokové sepse)
 - záněty (dříve tbc, nyní AI epinefritida)
 - poškození hypofýzy (Sheehanův sy, útlak nádorem, nitrolební hypertenze)
- hyperfunkce (hyperkortizolizmus, hyperaldosteronismus, adrenogenitální syndromy)
 - primární nádory kůry nadledvin
 - benigní (adenomy)
 - primární maligní (adrenokortikální karcinom)
 - hyperplazie (difuzní, nodulární)

Patologie dřeně nadledvin

- hyperplazie (u MEN 2 sy)
- nádory
 - neuroblastom
 - ganglioneurom
 - feochromocytom

Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)

- z chromafinních buněk dřeně nadledvin
 - produkce katecholaminů
- symptomy:
 - hypertenze (i záchvatovitá), tachykardie, bledost, pocení, bolesti hlavy
- riziko mozkové hemoragie
- častější 4.-5. dekáda, lze i u dětí
- 90% benigní chování („nádor 3x10%“)
 - v 10% oboustranně, v 10% v extraadrenálních lokalitách, v 10% maligní chování

Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)

MAKRO

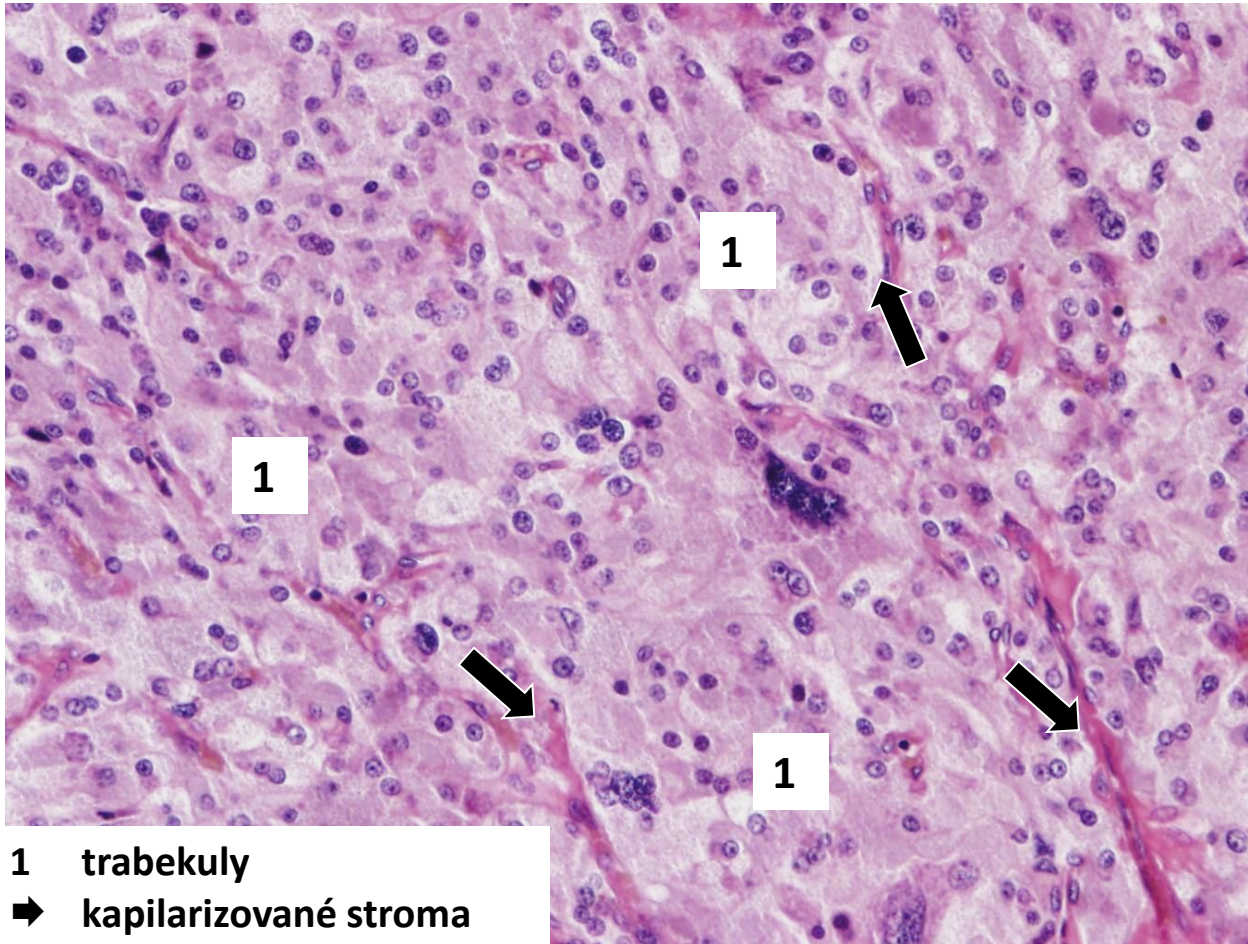
- ohraničené světlé ložisko různé velikosti (30-50 mm), možné regresivní změny (hemoragie, nekrózy)

MIKRO

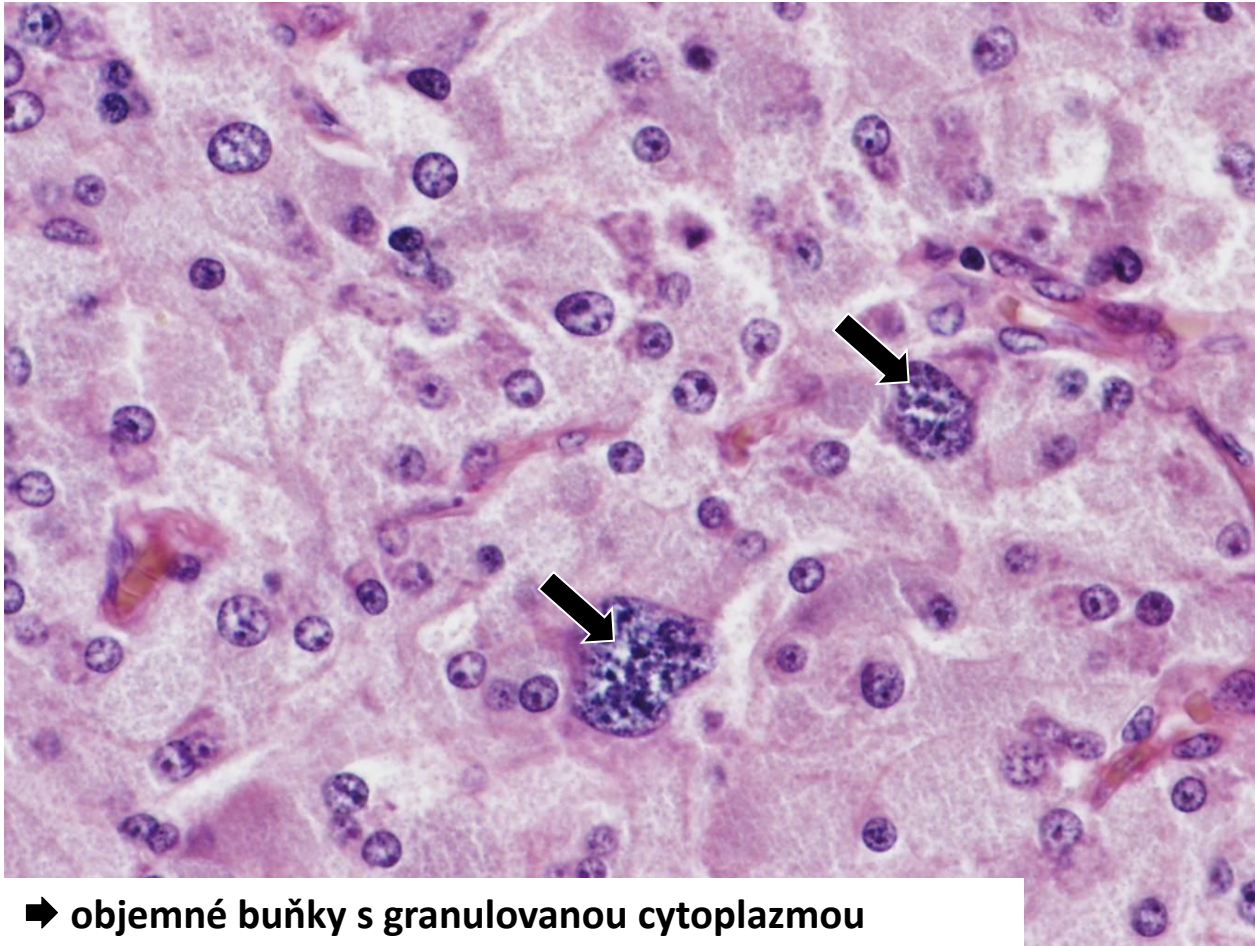
- jemné kapilarizované stroma
- trabekuly, solidní aciny
- objemné bb. s granulovanou cytoplasmou, neurosekreční granula
- invaze přes pouzdro a do cév, nekrózy, mitózy a nukleární atypie napomáhají stanovit biologický potenciál tumorů bez zřejmých metastáz

jednoznačná malignita až s metastázami

Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



➡ objemné buňky s granulovanou cytoplazmou

Děkuji za pozornost...
