
4. Praktikum ze speciální patologie

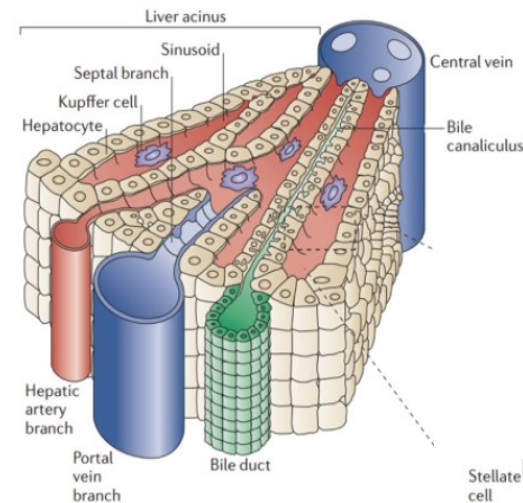
PATOLOGIE HEPATOBILIÁRNÍ, PANKREATU,
ENDOKRINNÍCH ORGÁNŮ

A solid teal horizontal bar spanning the width of the slide at the bottom.

JÁTRA: Patofyziologické zn

Normální formy krevního oběhu

- **portální arterie, portální vény**
- sinusy vystlané fenestrovanými endoteliálními elementy + limitovaný rozsah extracelulární matrix, inkompletní BM: pomalý, nízkotlaký průtok smíšené krve → dostatečný čas pro adekvátní kontakt plazmatických substancí s hepatocyty → fyziologická výměna s resorpcí, exkrecí
- **centrální vény:** nízkotlaká venozní krev



Patologické podmínky s alterací krevního průtoku/odporu → dysfunkce hepatocytů:

- **↑ TK v centrálních vénách** (trombóza, selhání srdeční, aj.) → ↑ TK v sinusech → transformace výstelky, ztráta fenestrace → ↓ výměny metabolitů → dysfunkce hepatocytů
- **zánět** → aktivace buněk prokukujících extracelulární matrix (ECM) → depozice kolagenu mezi endoteliemi a hepatocyty → ↓ výměny metabolitů → dysfunkce hepatocytů
- **zkratový průtok mezi arteriemi a vénami** → bypass lobulů

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 zabarvení 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, přemostující, zonální, submasivní, masivní
- zánět
- regenerace
- fibróza a pokročilá jaterní léze - cirhóza

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 zabarvení orgánů)
- endokrinních žlázách, kloubech (arthritis)
- zbarvení kůže

→ klinicky tzv. **bronzový diabetes**

chronická hepatitida → mikronodulární cirhóza → **HCC**

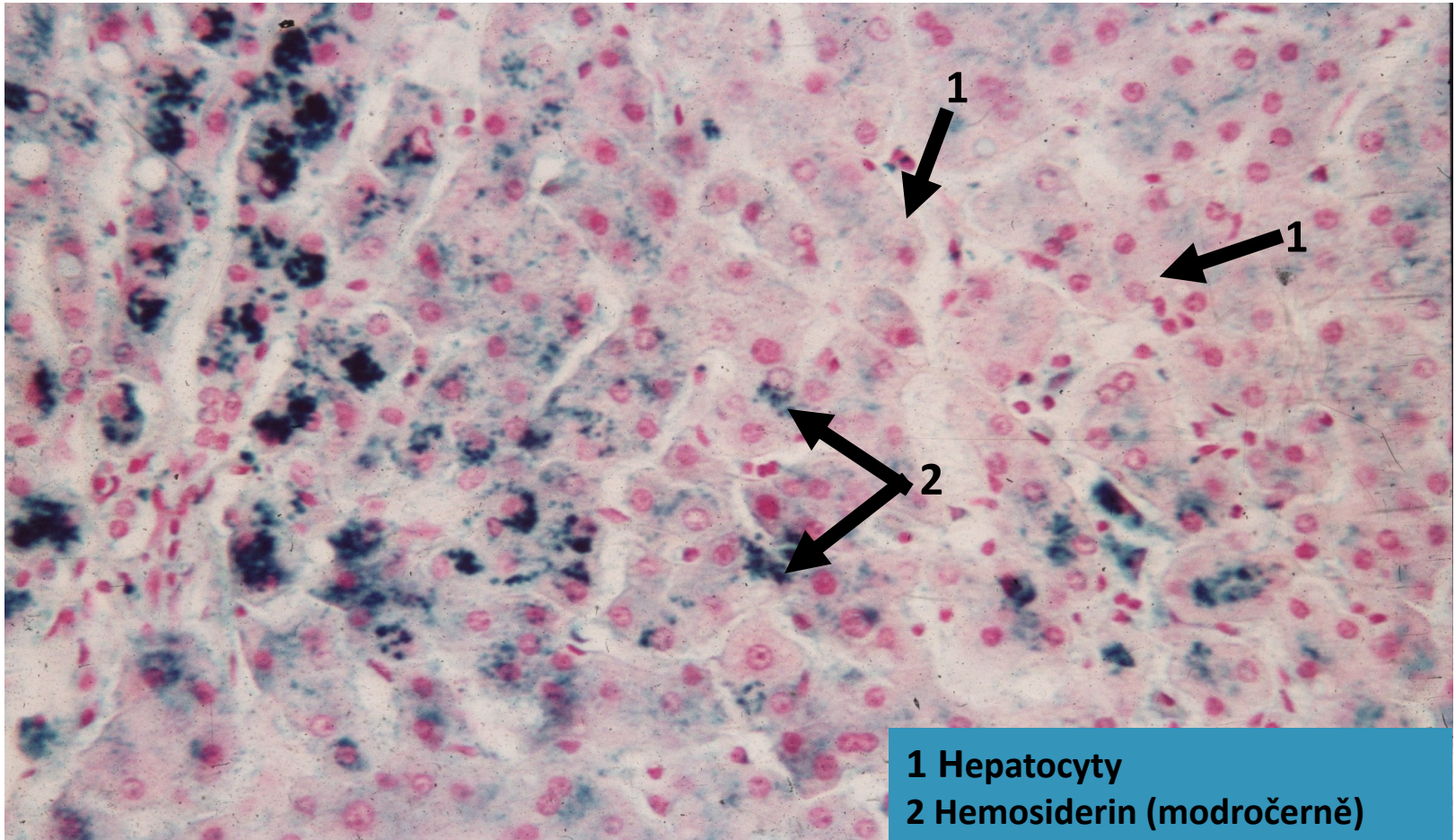
pankreatická intersticiální fibróza + atrofie → **DM**

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

Hnědé zbarvení jater, pankreatu, LU u hemochromatózy



Hemochromatóza – barvení Perls



Jaterní steatóza

= patologické hromadění lipidů v podobě intracytoplazmatických kapek (vesikul)

bez zánětlivé reakce je **reverzibilní**

malokapénková x velkokapénková (dislokace jádra v buňce)

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

Jaterní steatóza

etiologie:

- hypoxie
- toxické poškození (alkohol, ředidla, houby....)
- záněty (některé genotypy HCV)
- metabolické (steatóza asociovaná s metabolickou dysfunkcí MASLD, dř. nealkoholová steatóza NAFLD, viz dále)
-

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

- viz POP1

MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

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

nejčastější jaterní onemocnění

- odhad tč. 30-38 % světové dospělé populace, pravděpodobný nárůst na 56 % v r. 2040

Jaterní součást **syndromu metabolické dysfunkce** – kardiometabolická rizika

- Nadváha /obezita, zvl. „mužského typu“, viscerální
- Pre-diabetes (DM II. typu), inzulinová rezistence
- Arteriální hypertenze
- Dyslipidémie (hypertriacylglycerolémie, snížení HDL)

MASLD (Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)

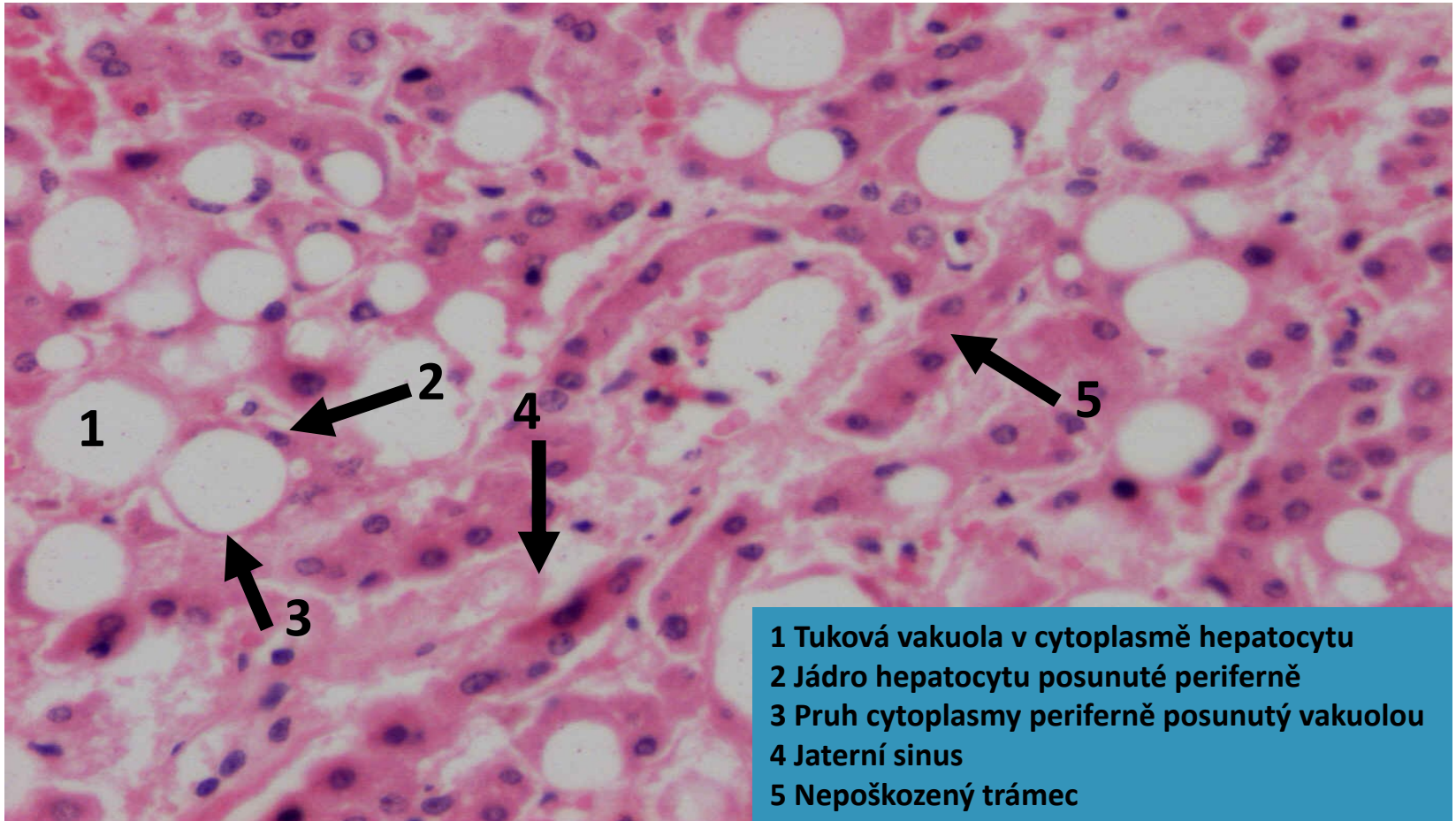
Jaterní steatóza může progredovat do steatohepatitidy (MASH), fibrózy či cirhózy

- **nejběžnější důvod vzestupu jaterních testů**
- **častý důvod tzv. kryptogenní cirhózy**
- téměř 40 % případů hepatocelulárního karcinomu (HCC) vzniká u pacientů s MASLD v necirhotickém terénu (tj. před rozvojem cirhózy, srv. u alkoholové jaterní choroby ALD cca 9 %), mimo screening

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)

Klinické projevy:

- 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

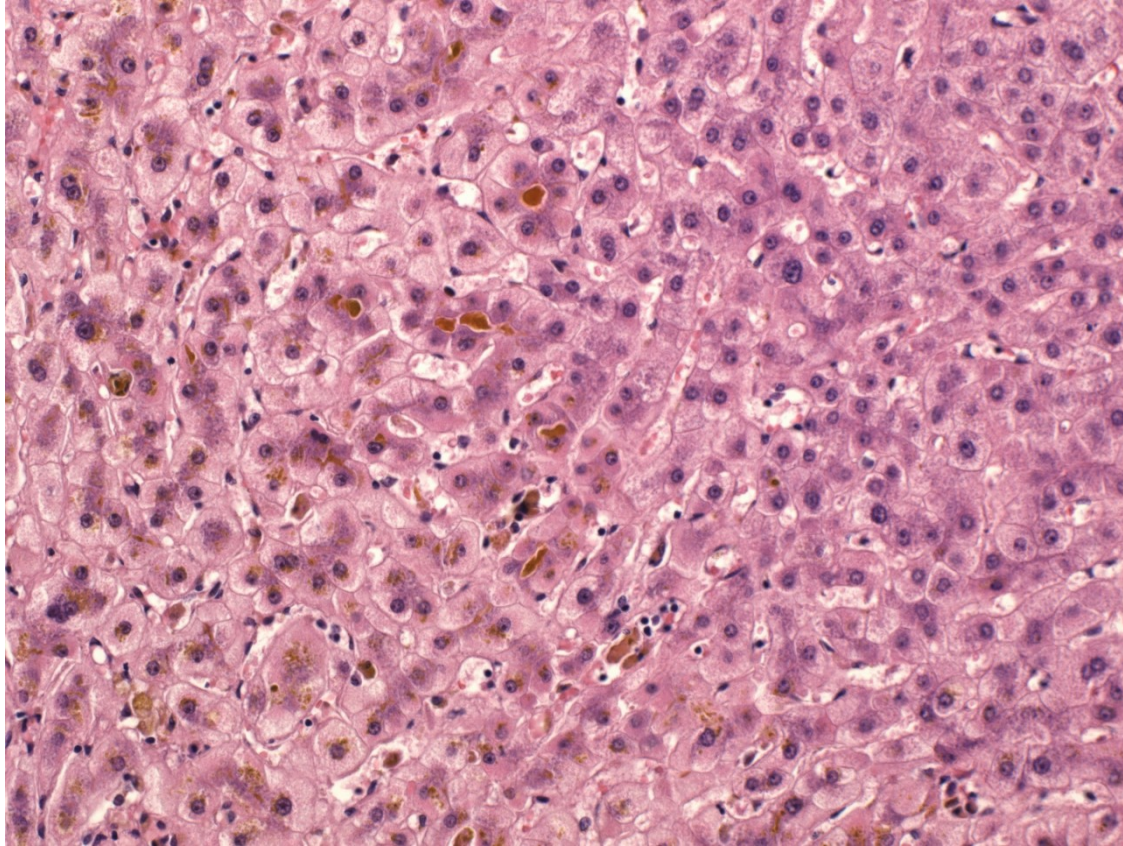
MAKRO:

- 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



Žluč v hepatocytech a kanálcích

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

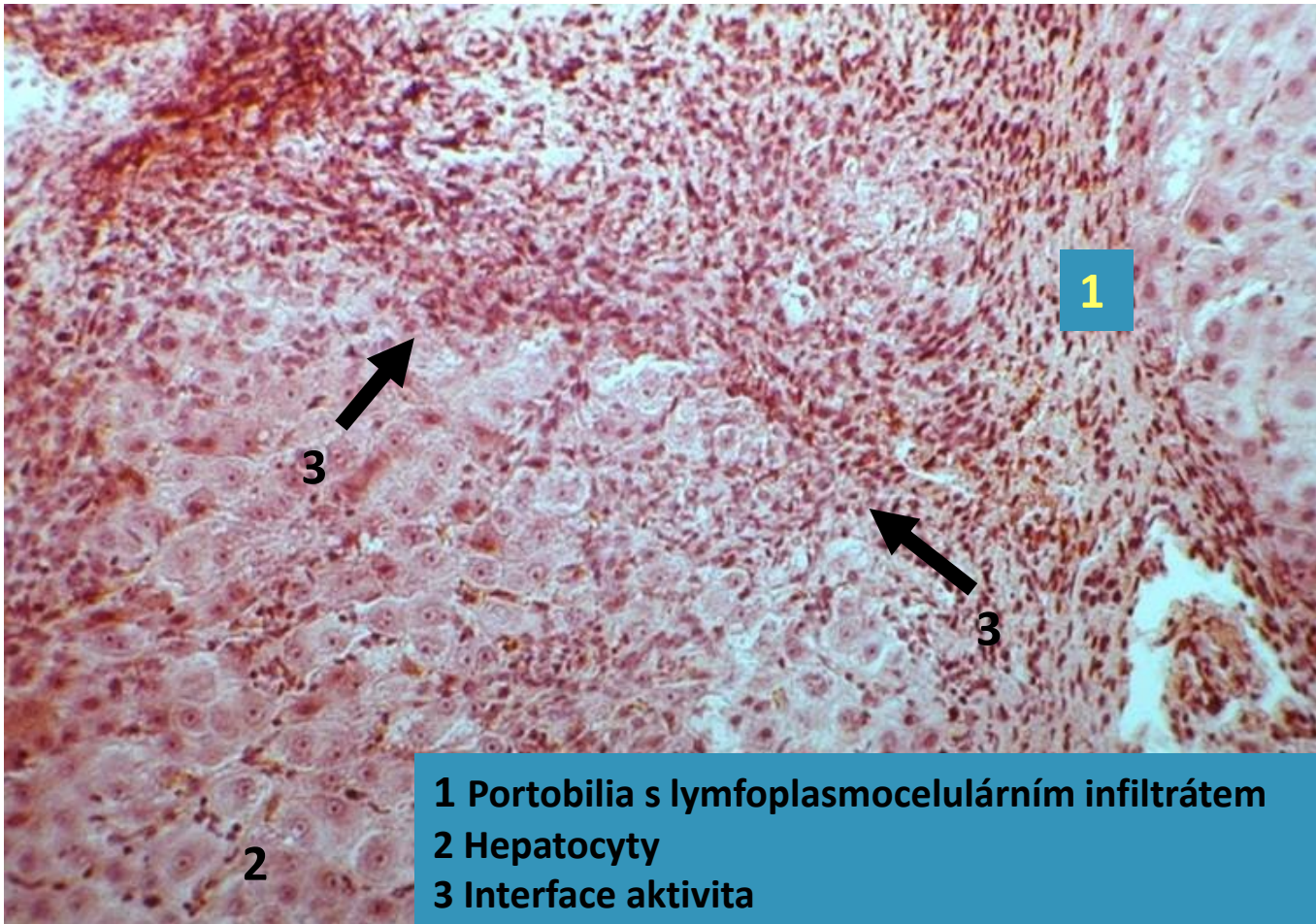
- *interface aktivita*; typ a rozsah nekrózy; rozsah zánětlivého infiltrátu

- **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

- časté příčiny nemoci jater v rozvinutém světě
- alkohol
 - běžná příčina jaterní cirhózy, často s MASLD (viz výše)
 - velkokapénková steatóza → (+/- akutní alkoholická steatohepatitida) → cirhóza → HCC v terénu cirhózy
 - poškození dalších orgánů (chronická pankreatitida, gastroduodenální vřed, kardiomyopatie; malnutrice (deficit vitamínů B → sideroblastická anémie, Wernicke-Korsakov syndrom, poruchy paměti, beri-beri))
- **léky**: paracetamol, nesteroidní antiflogistika, antibiotika
- **rostlinné přípravky, nutriční doplňky**: vysoké dávky extraktu ze zeleného čaje; ploštičník, aj.
- **houby**: muchomůrka zelená (*Amanita phalloides*), aflatoxiny (*Aspergillus sp.*)

ALD – alkoholová jaterní choroba

Steatóza (90%)

Alkoholická steatohepatitida

Alkoholická cirhóza

▼ Hepatocelulární karcinom

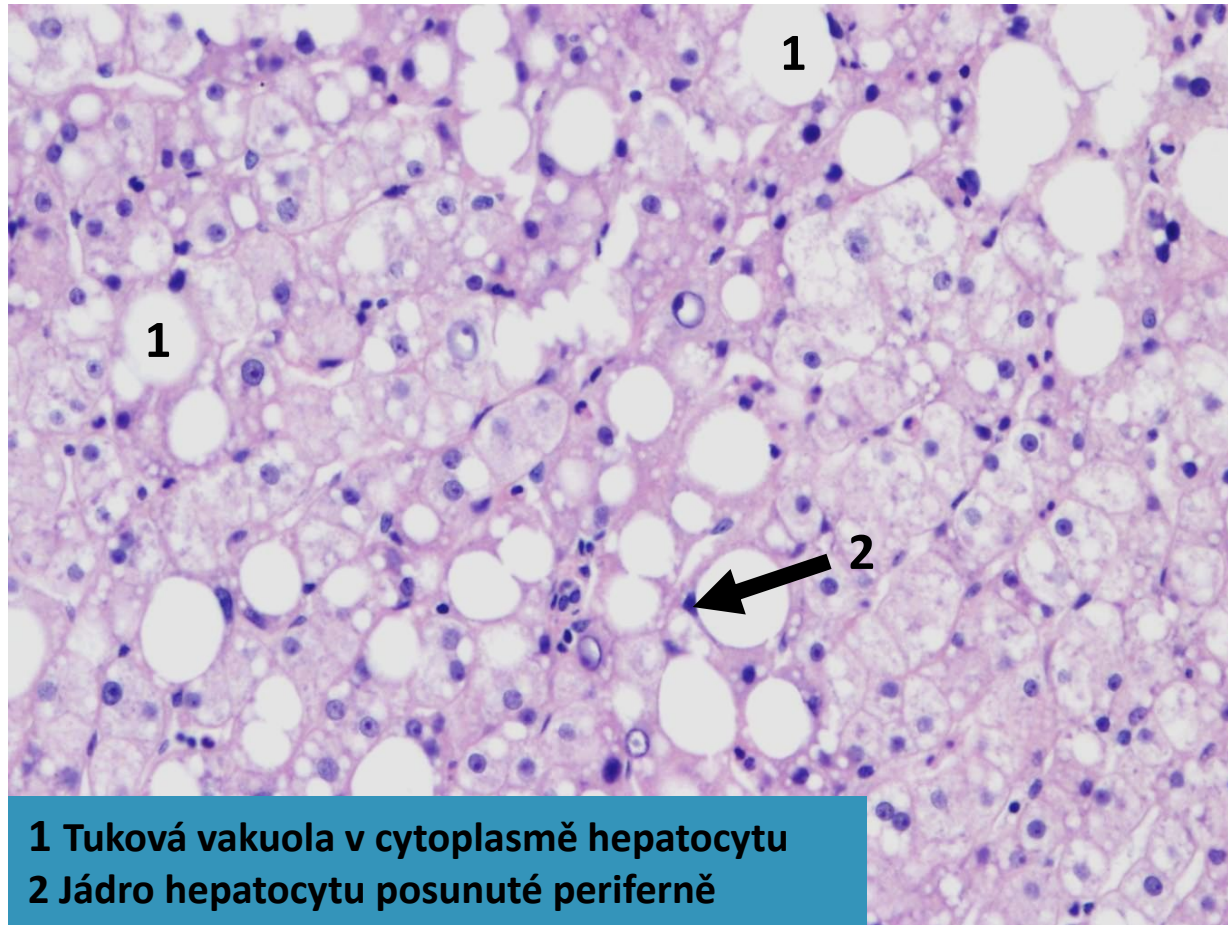
Diff. dg: MASLD/MASH (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease/ metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), viz dále

Kombinace MASLD + nadhraniční příjem alkoholu = MetALD, viz výše

Neexistuje bezpečná dávka alkoholu

Prokazatelně škodlivý příjem tč. $\geq 200\text{g}$ alkoholu týdně, uváděné množství se neustále snižuje

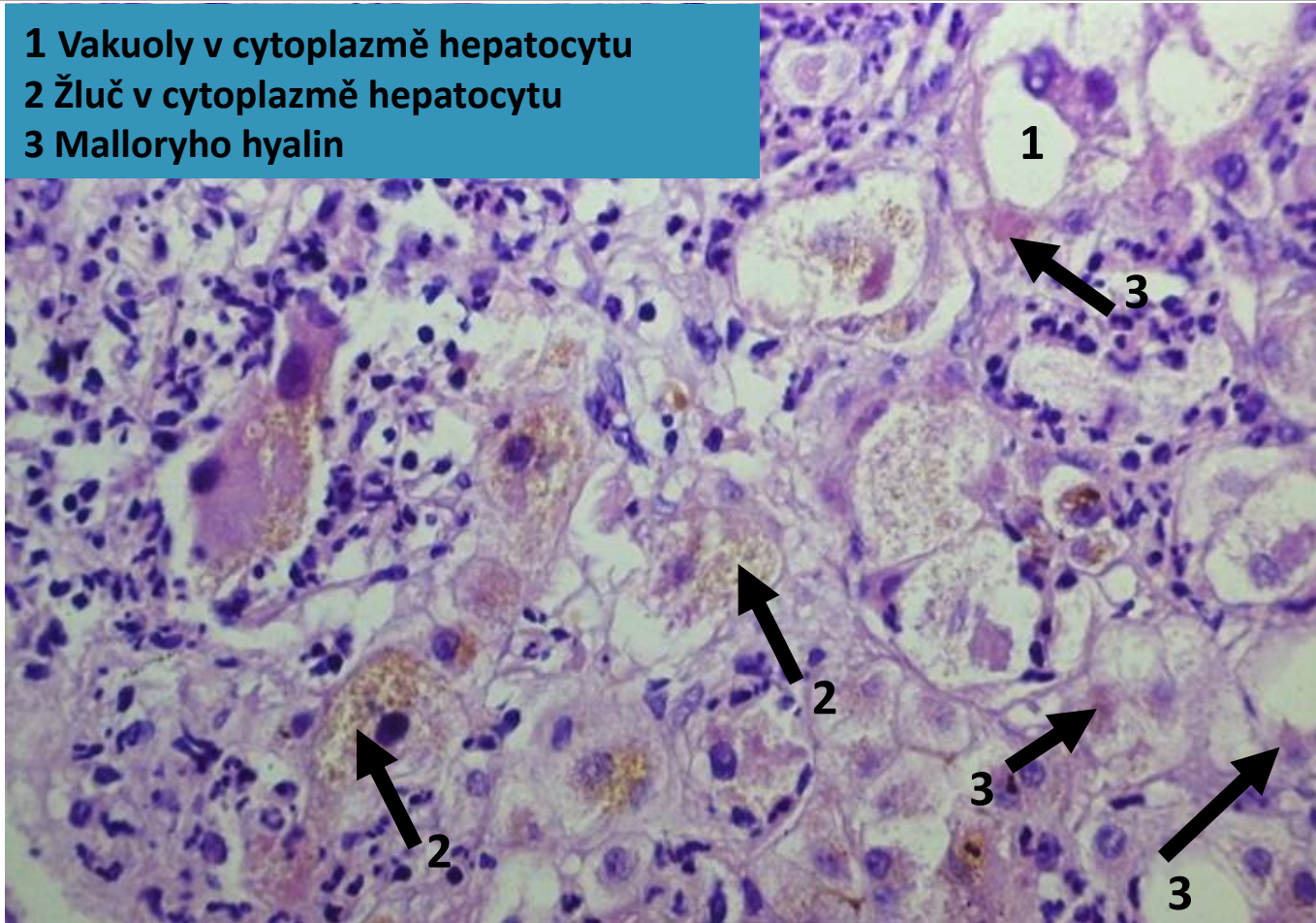
Alkoholová steatóza



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

nejedná se o samostatnou chorobu, ale pokročilejší stadium některých jaterních nemocí

reakce na poškození, probíhající zánět, toxickou noxu

těžká fibróza většinou **ireverzibilní**

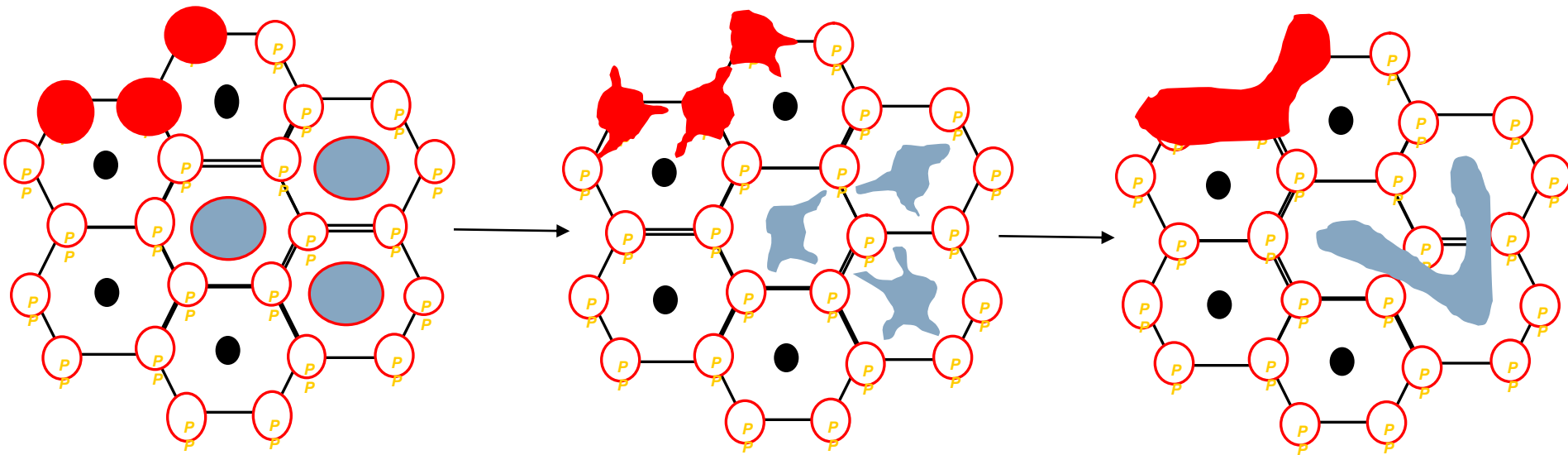
- za příhodných podmínek do určitého stupně reverzibilní – remodelace jaterní tkáně s resorpcí fibrózy

základní lobulární architektonika

- 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**
- není neměnné, pokračující remodelace
- následek pokračujícího poškozování parenchymu a fibrózy
- **kompletní ztráta původní architektoniky**
- regenerující skupinky hepatocytů obklopeny fibrózní jizevnatou tkání
- reorganizace vaskulární architektoniky (**arteriolizace oběhu**)
 - ↑ krevního tlaku v sinusoidách, novotvorba arteriol v septech navazující na portální pole → shuntů 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 +/- MASLD** (60-70%)
- virové hepatitidy (10%, ↓, terapie)
- 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 – nemá zásadní význam, obraz se mění

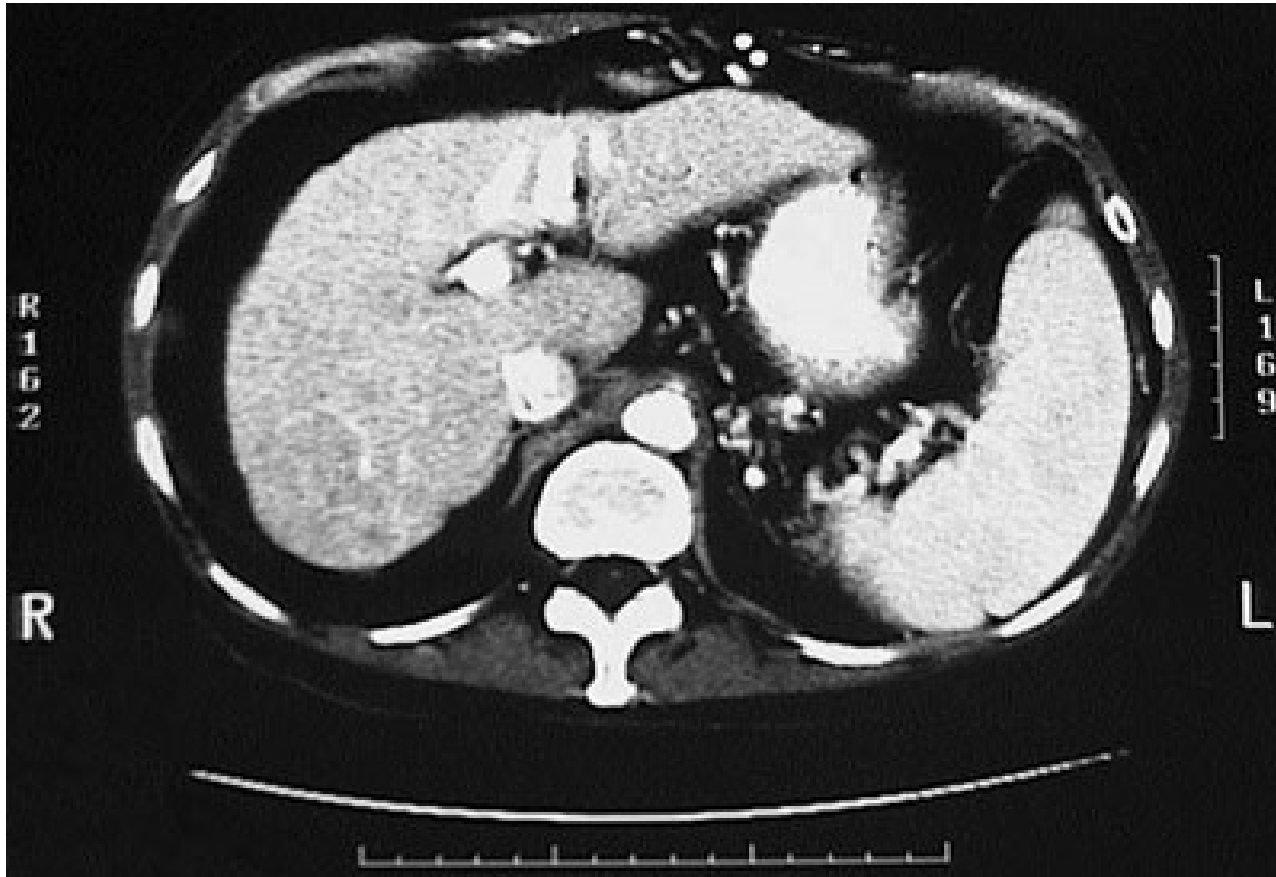
Cirhóza, makronodulární obraz



Cirhóza, mikronodulární obraz

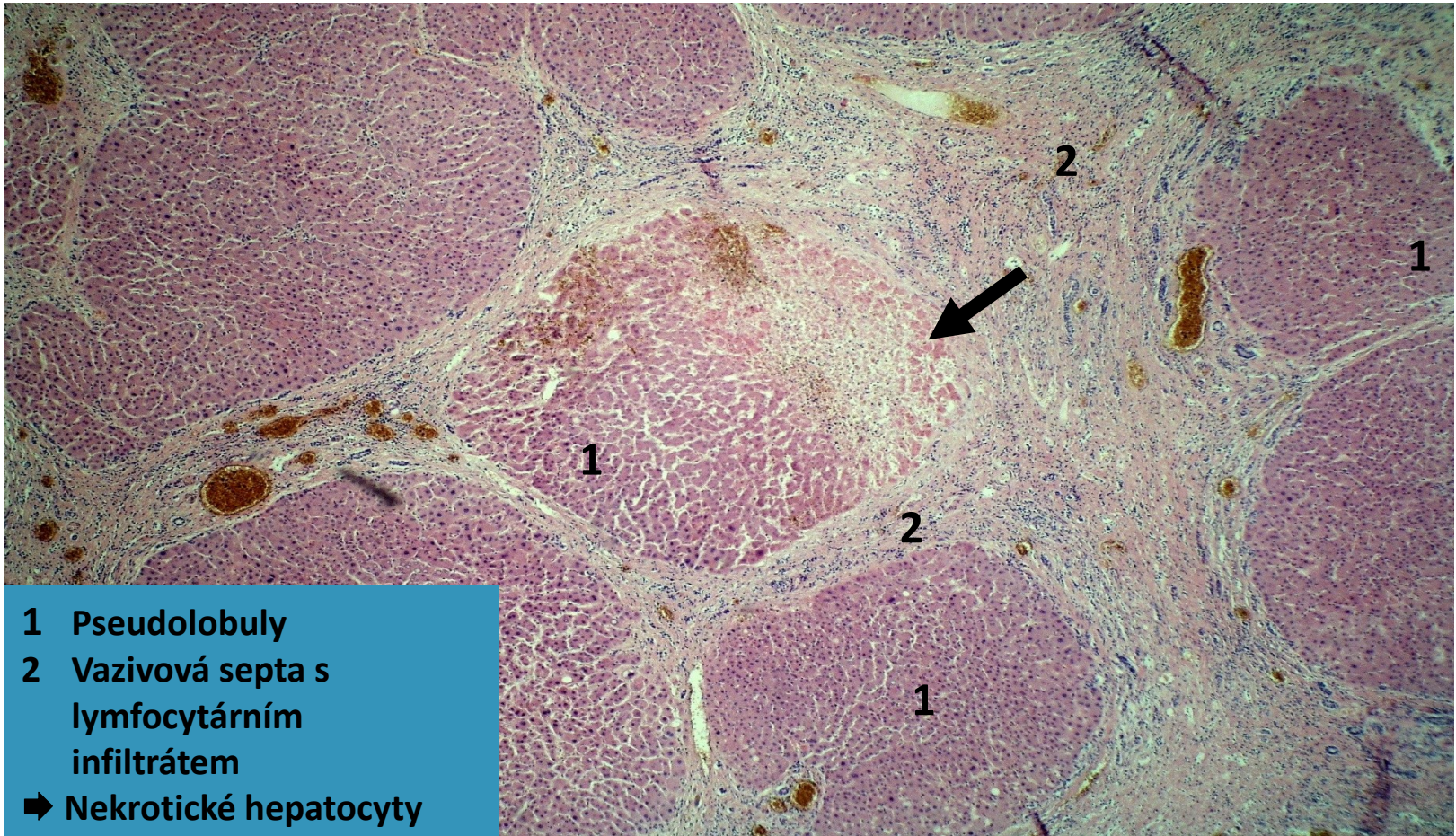


Cirhóza

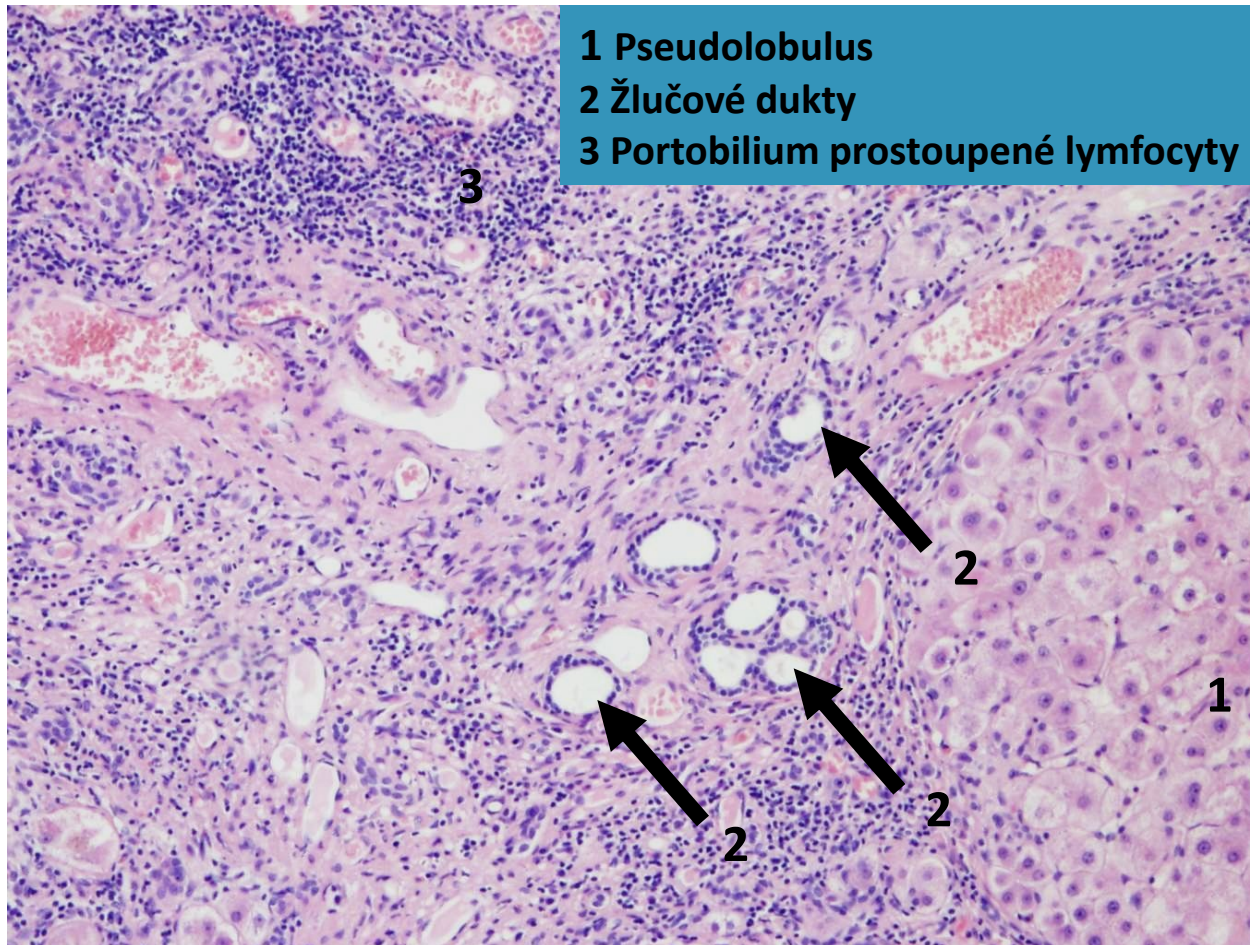


CT břicha: zmenšená játra se zrnitou strukturou - cirhóza. Splenomegalie při portální hypertenzi.

Cirhóza



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 ca, méně i cholangiocelulárního ca

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 duktů (viz ciliopatie)

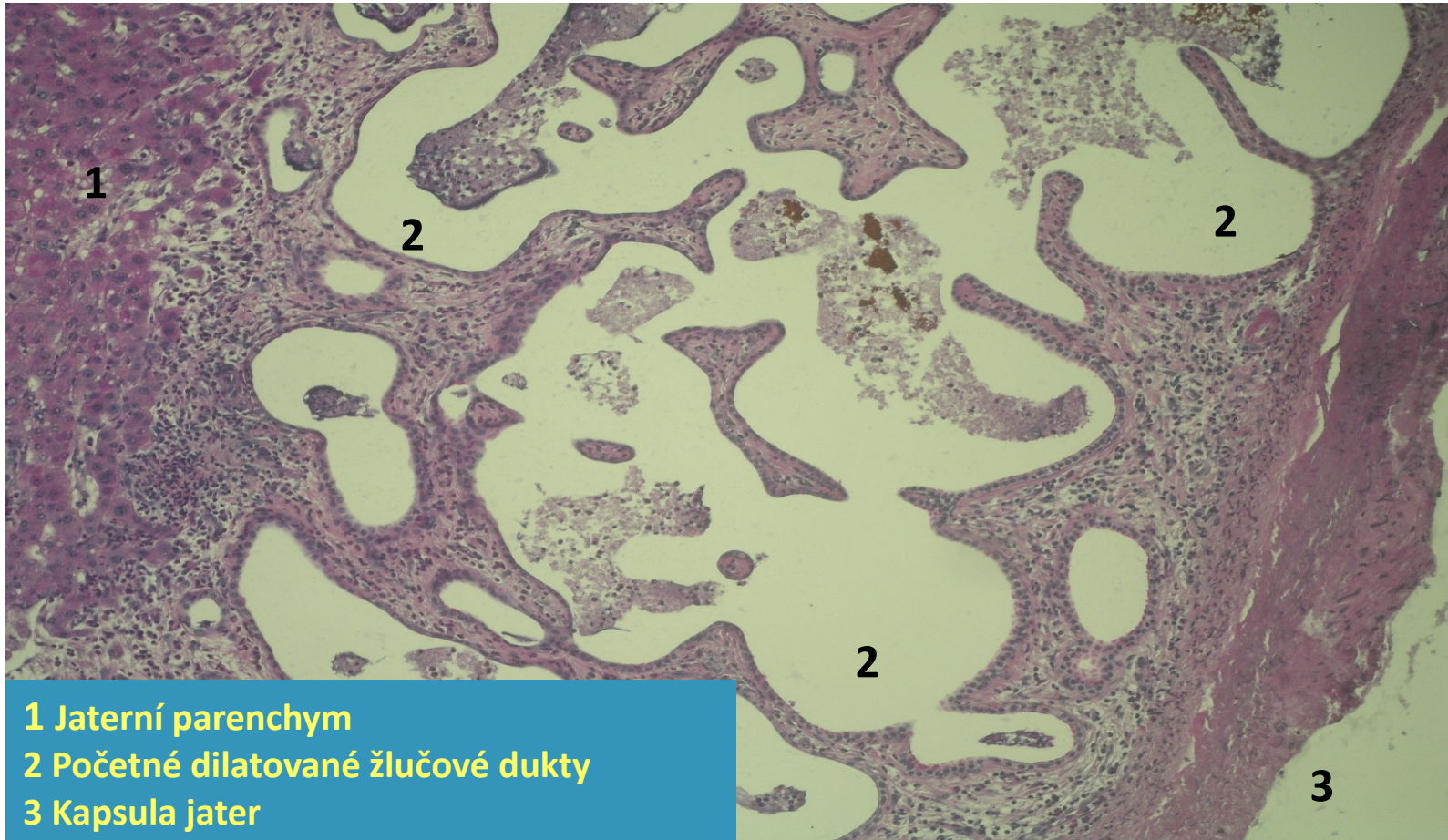
makro:

- **subkapsulární**, často multiplicitní světlá ohraničená léze

dif. dg.:

- metastatický rozsev karcinomu v játrech

Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)



Fokální nodulární hyperplazie

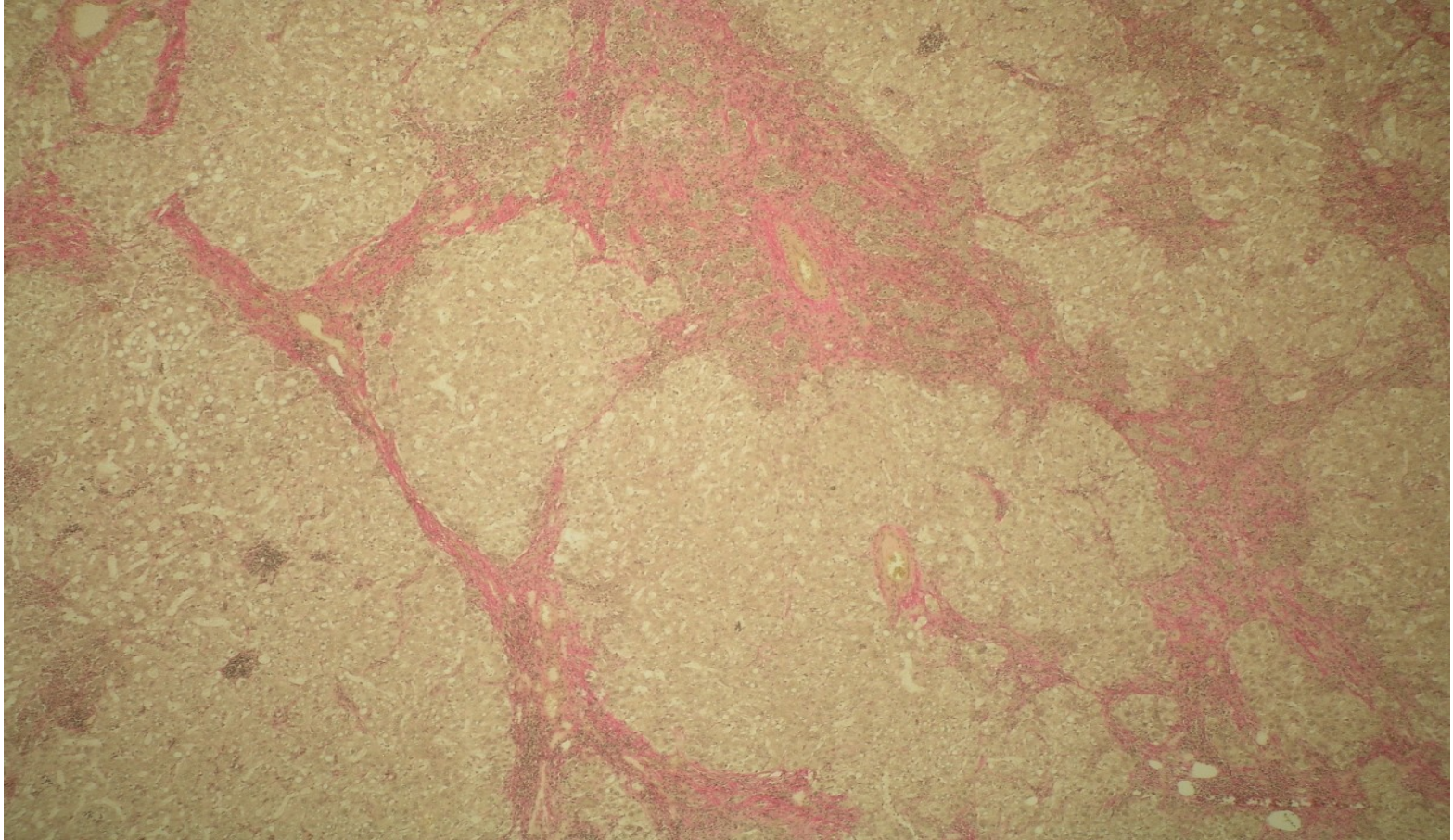
- reaktivní multinodulární hepatocelulární uzel s centrální vazivovou jizvou (obraz „ložiskové cirhózy“)
- odpověď tkáně na cévní malformaci nebo patologické cévní zásobení
- v diff. dg nutné vyloučit jiné tumory

Fokální nodulární hyperplazie



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

FNH – vazivová jizva



Benigní tumory

adenom

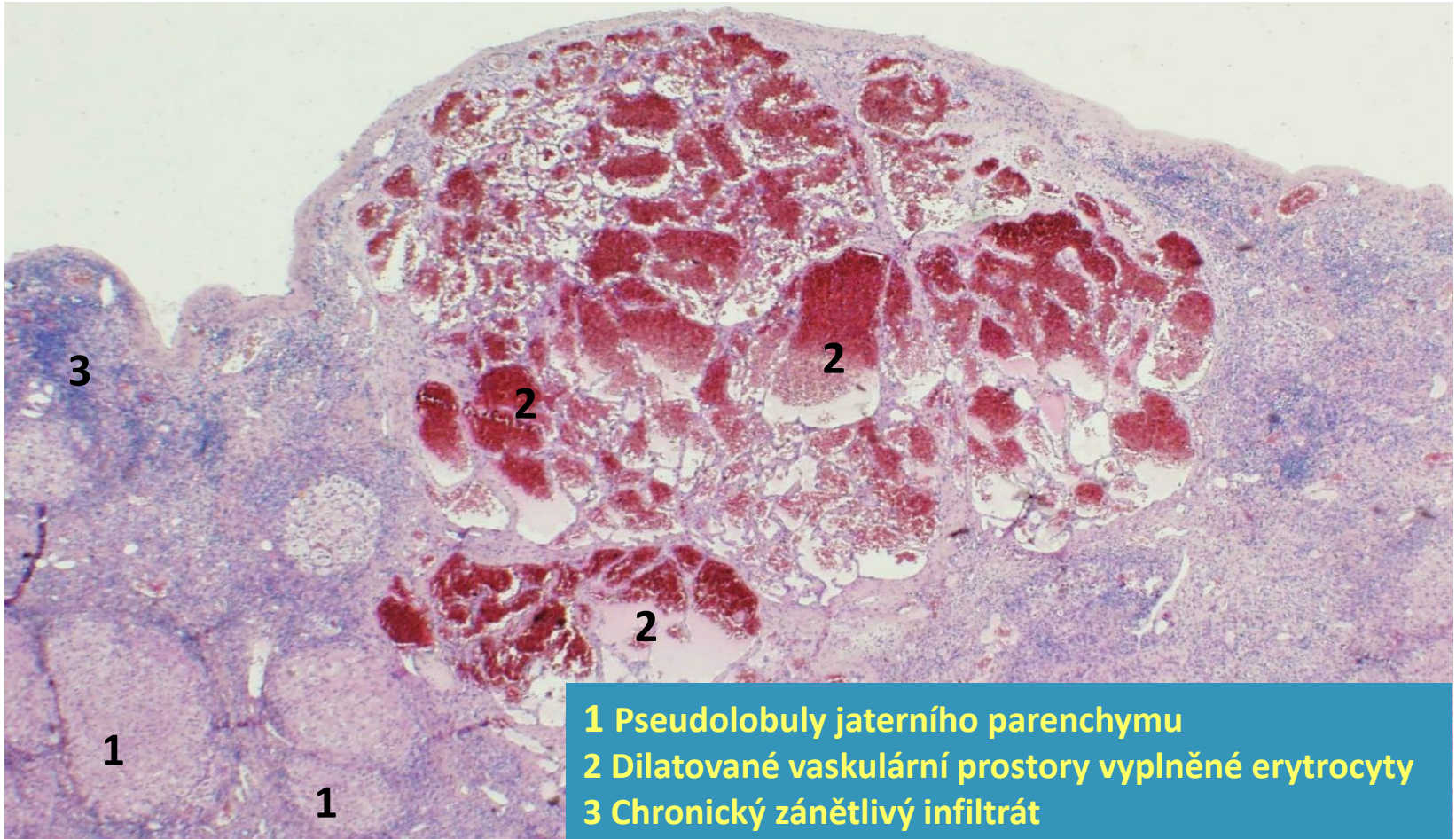
- **hepatocelulární**
 - pravidelné trámce, x HCC
 - častěji mladé ženy, vazba na hormonální antikoncepci
- **cholangiocelulární**
 - shluk pravidelných drobných duktů, < 1cm, velmi vzácný
- **cystadenom**
 - mucinózní, vzácný

hemangiom

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

Kavernózní hemangiom

(v terénu cirhózy jater)



Maligní tumory

primární

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

Maligní tumory

sekundární

- metastázy karcinomů jiného origa
 - **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, MASLD, HCV)
- **Asie + Afrika** (HBV, HCV, aflatoxiny) – většina případů
- preventabilní příčiny by mohly umožnit výrazné snížení incidence HCC (očkování proti HBV, terapie HCV, zdravý životní styl, nekontaminované potraviny, aj.)

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, angioCT
- uzly < 2 cm nebo atypické – nutnost bioptické verifikace

angioinvaze

- zvláště venózní

metastázy

- do plic, kostí, LU

léčba

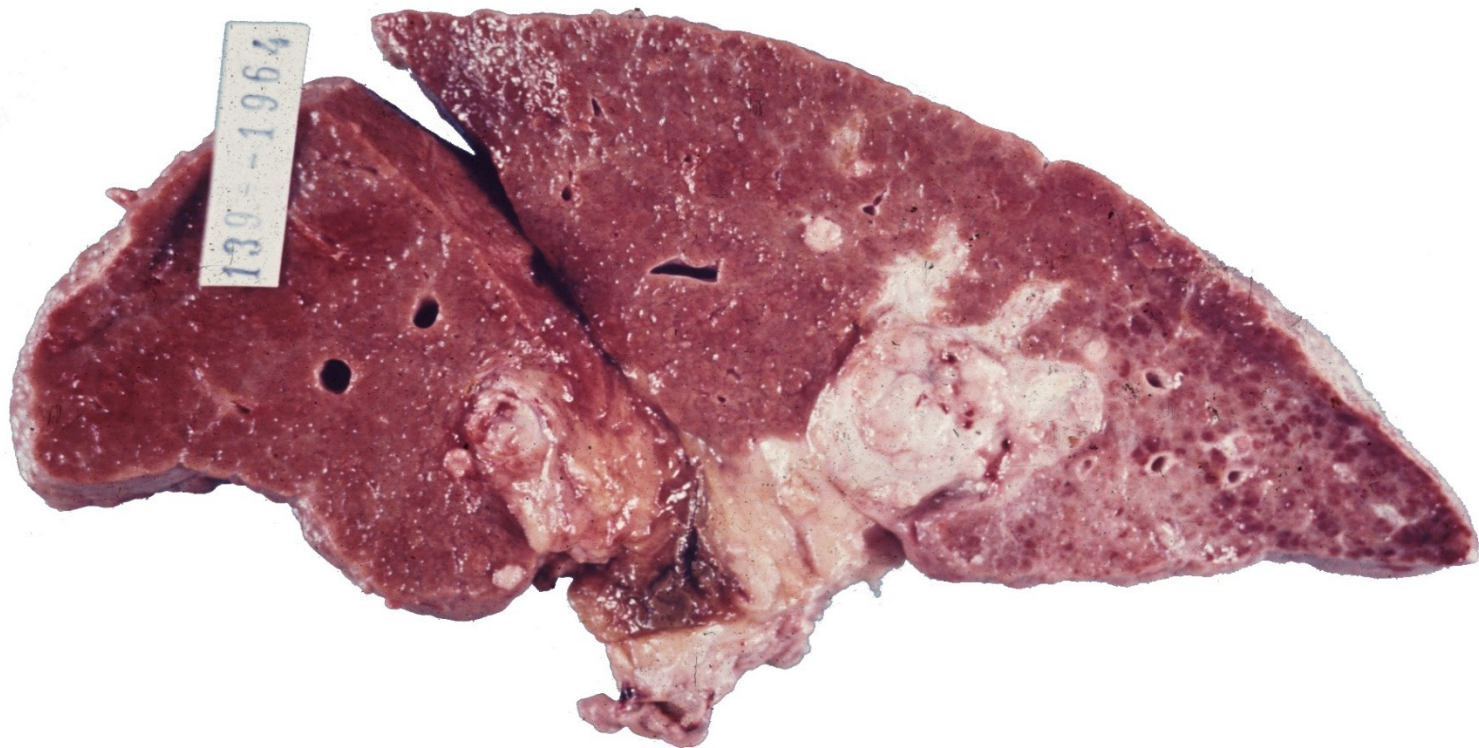
- kompenzovaná cirhóza a menší tumory → **transplantace jater**
- ostatní pacienti → chemoterapie, ablační metody

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**,...)

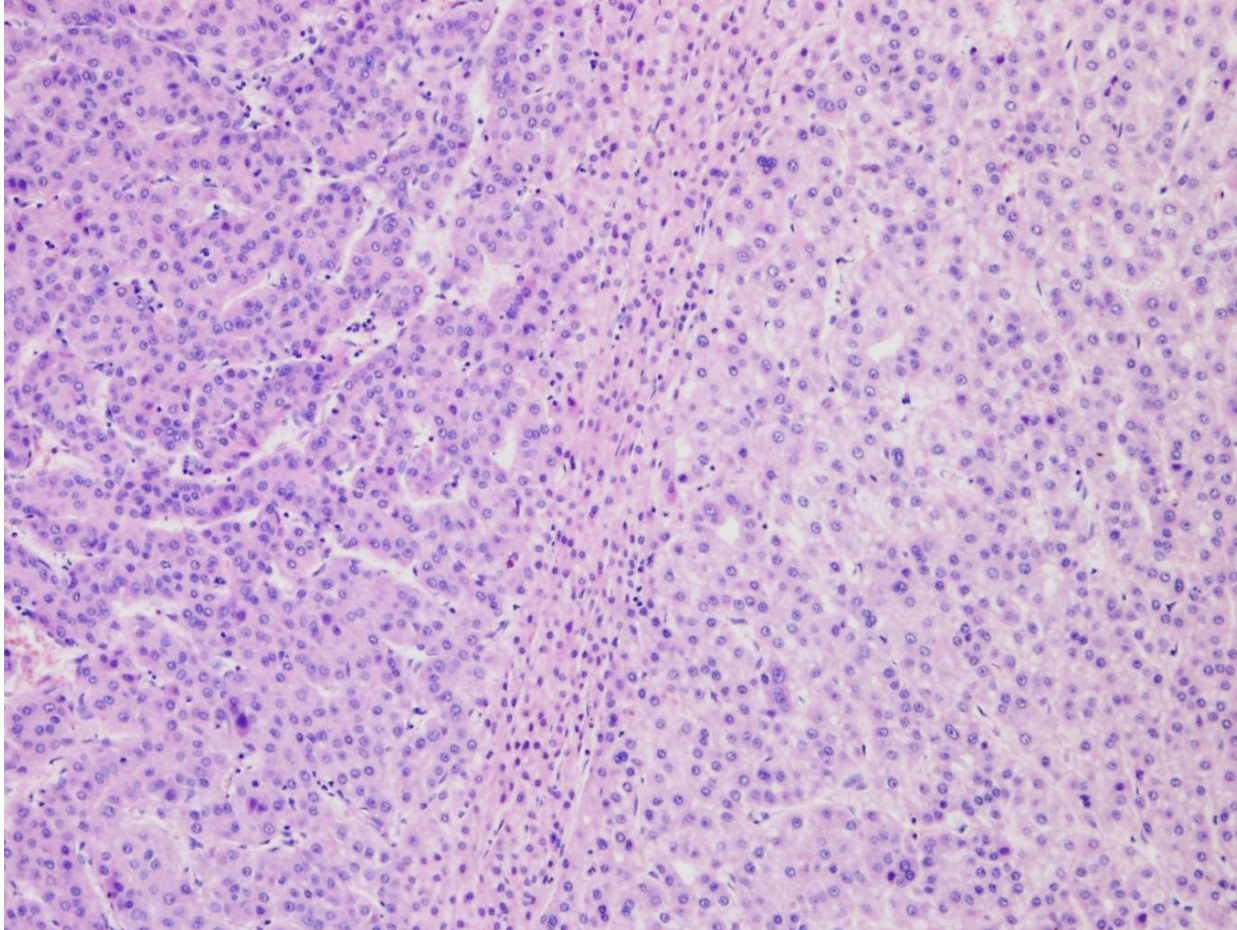
Hepatocelulární karcinom



Hepatocelulární karcinom



Hepatocelulární karcinom G1



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)**

Cholangitida infekční

- nejčastěji **ascendentní bakteriální infekce** žlučového traktu
- choledocholitiáza → **obstrukce** → cholangitida
hepatobiliární tumory → obstrukce → cholangitida
- **endoskopické/chirurgické zákroky** na biliárním traktu – častá příčina cholangitid

Nádory intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

Cholangiokarcinom

- Intrahepatální (dif. dg. x metastázy adenokarcinomů)
- 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**)
 - dif. dg. duktální adenokarcinom hlavy pankreatu

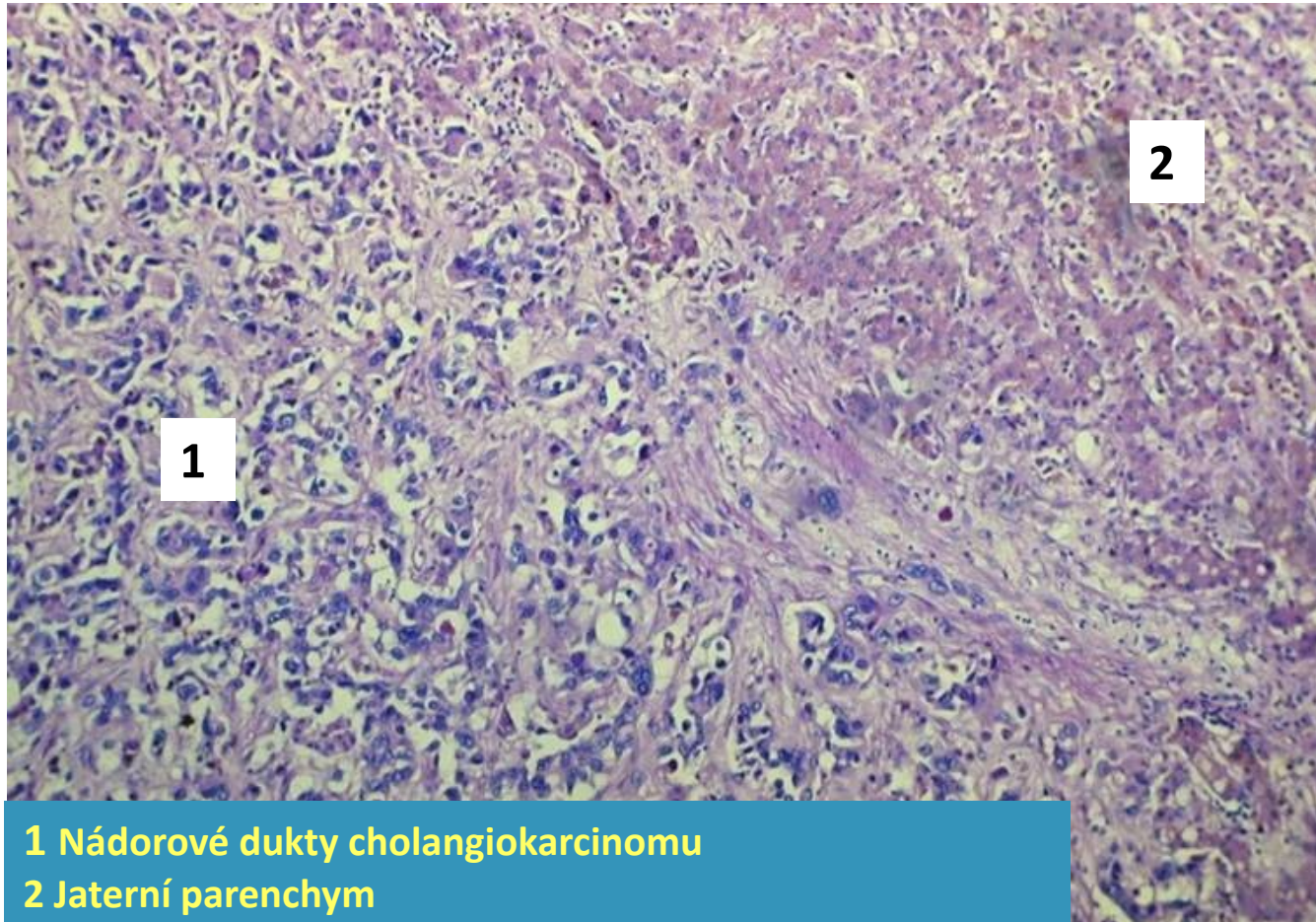
Intrahepatální cholangiokarcinom

(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)



Patologie žlučníku

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

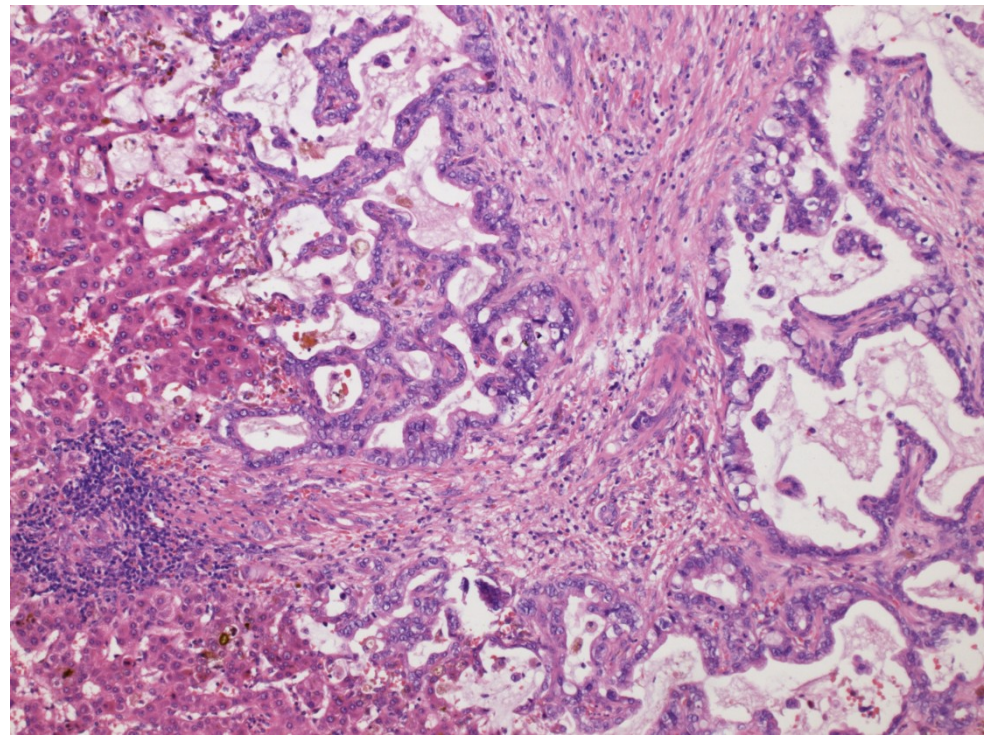
Gangréna žlučníku



Karcinom žlučníku

- 7. dekáda
- $\text{Ž} > \text{M}$
- 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

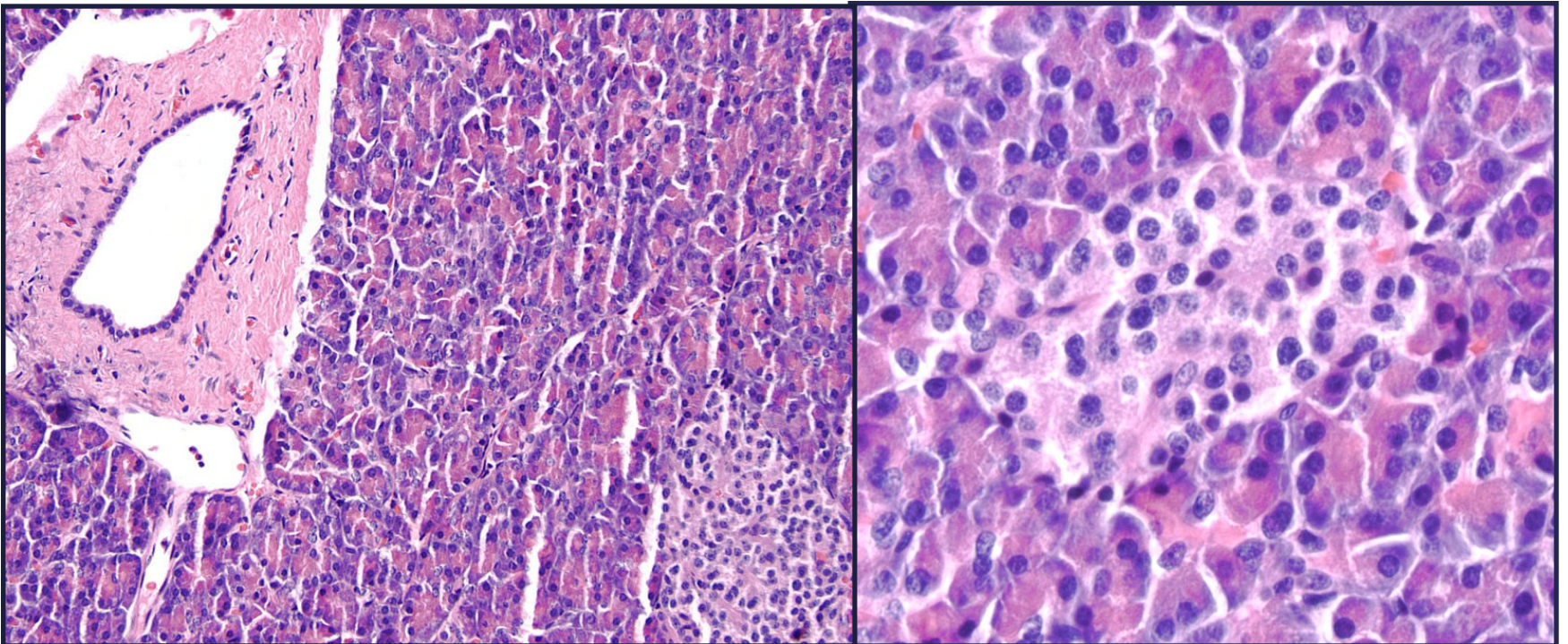
Karcinom žlučníku



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 žlučovodů** – cholestáza, biliární cirhóza
- **azoospermie a infertilita** – až 95% pacientů s CF, bilaterální ageneze vas deferens u CF
- **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 interstitiálním edémem, poklesem perfúze a ischemií
- **primární porucha intracelulárního transportu proenzymů v acinárních buňkách** s jejich aktivací lyzozomálními 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

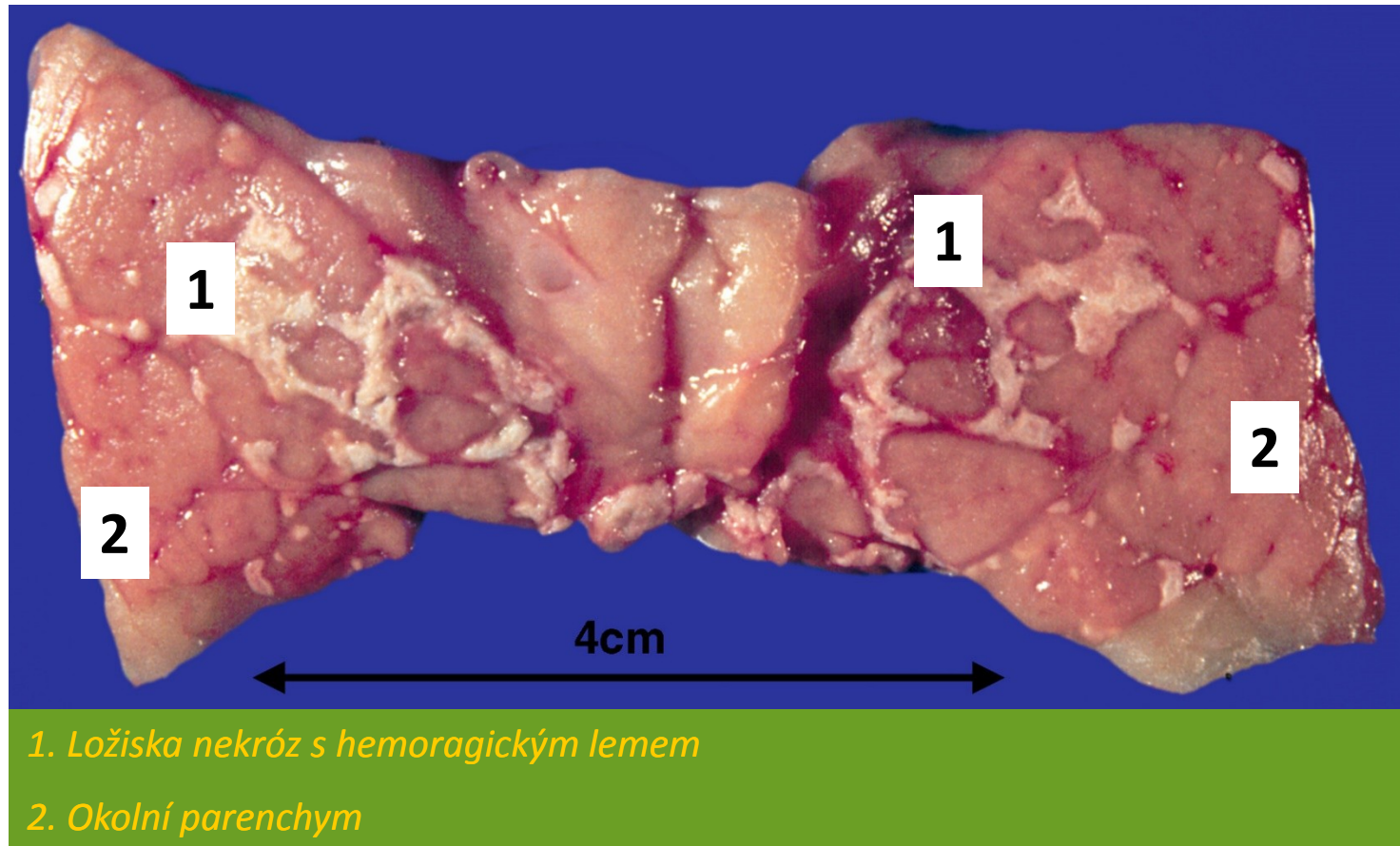
morfologie

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

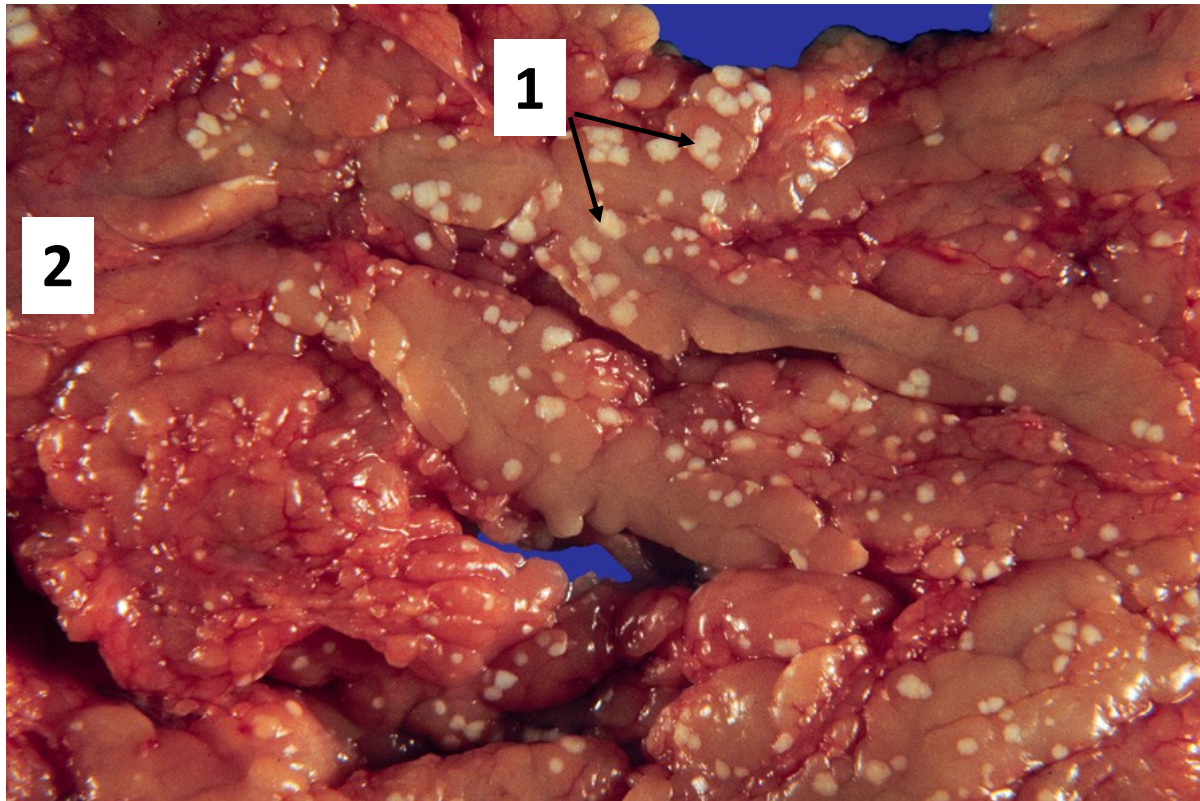
dle závažnosti

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

Akutní pankreatitida



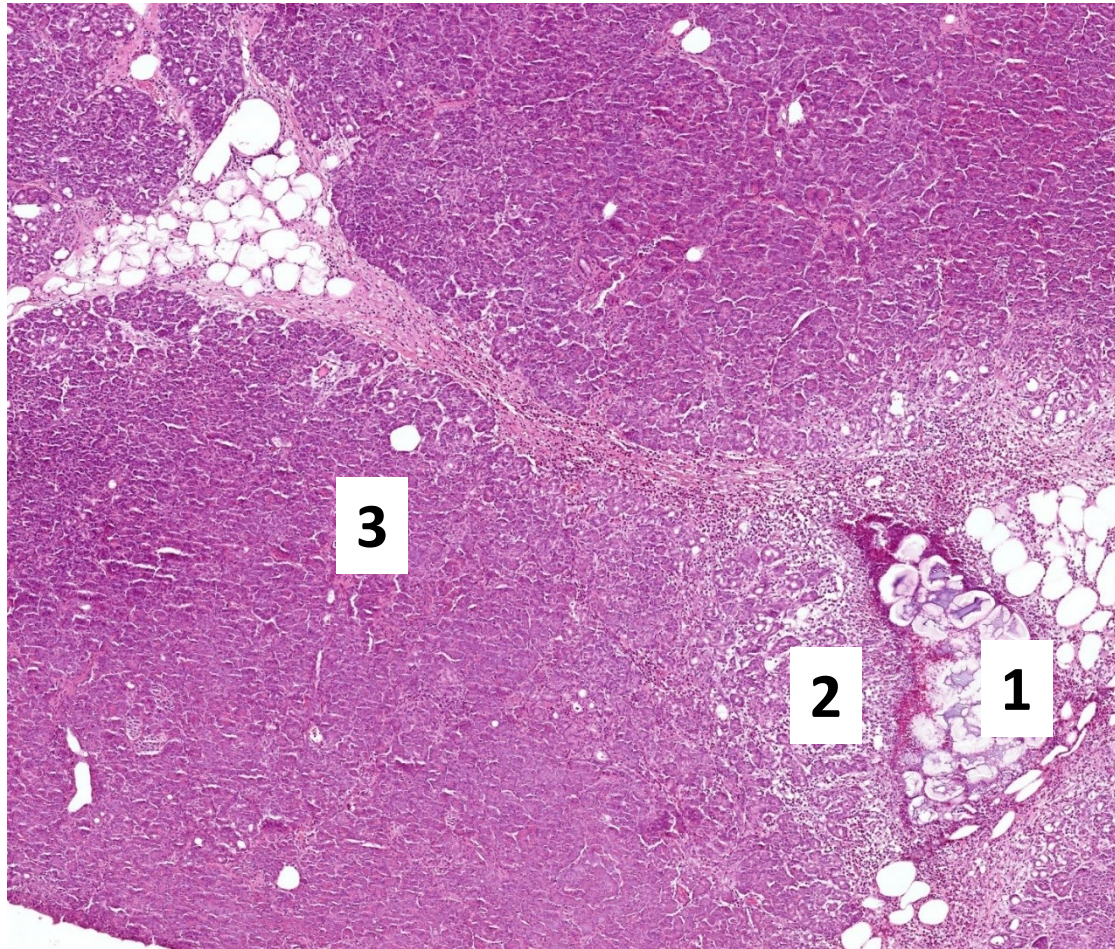
Balserovy nekrózy tukové tkáně



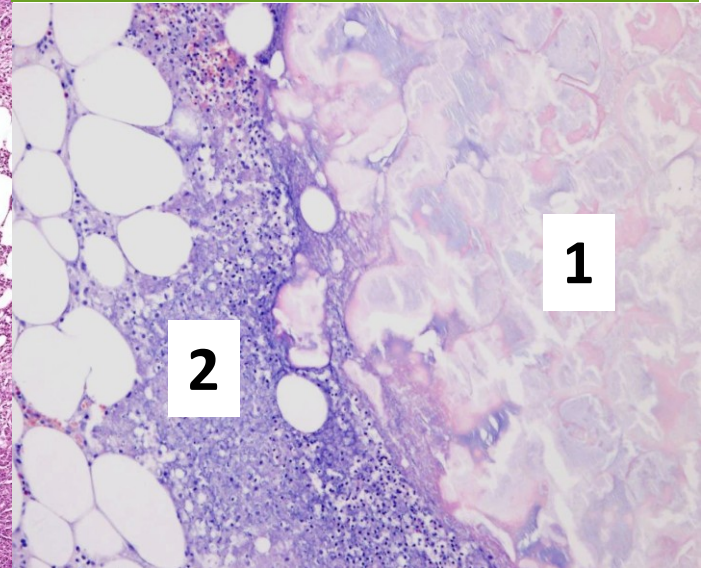
1. Ložiska Balserových nekróz tukové tkáně

2. Okolní tuková tkáň

Akutní pankreatitida



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



Chronická pankreatitida

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

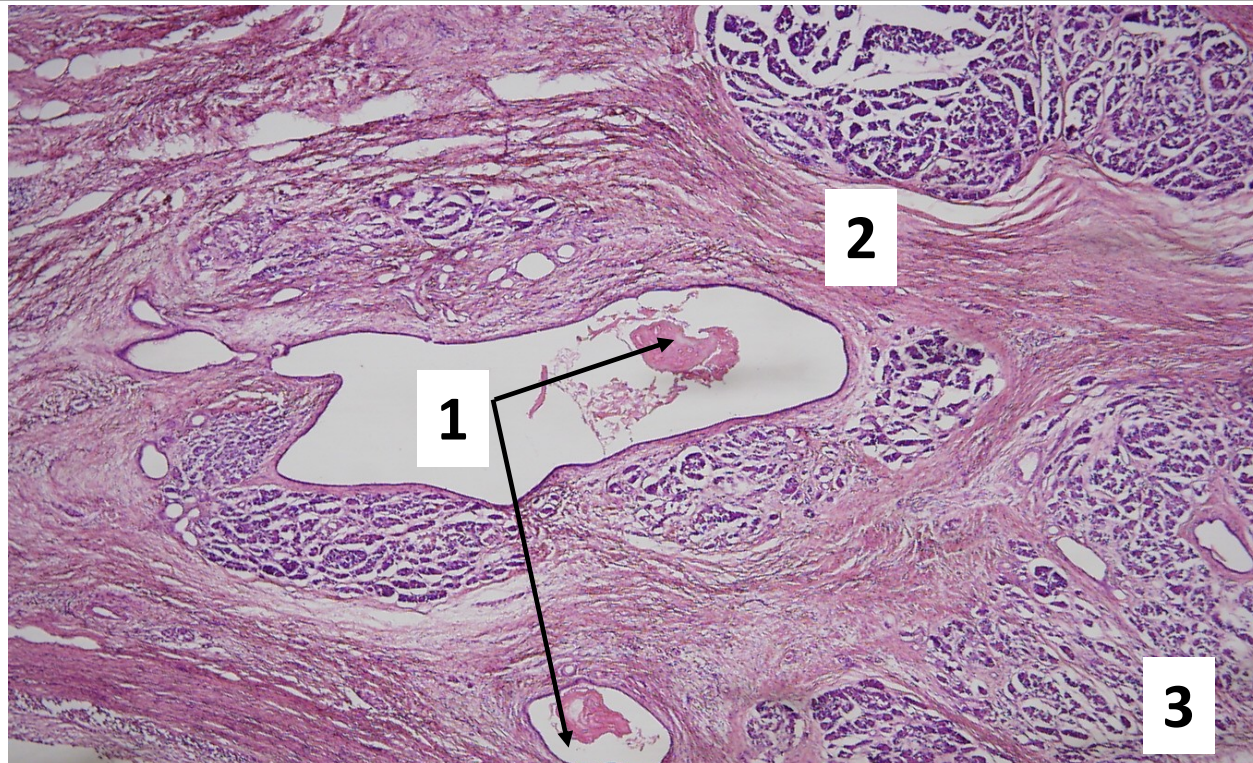
- **T**oxicko-metabolická (alkohol, urémie, léky)
- **I**diopatická
- **G**enetická (hereditární)
- **A**utoimunitní
- **R**ekurentní
- **O**bstrukční

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** distálně od stenózy
- 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 – lymfoplazmocytní sklerotizující pankreatitida**
 - součást systémové sklerozující choroby asociované s imunoglobuliny IgG4, častá asociace s jinými sklerozujícími lézemi ve vztahu k IgG4
- **Typ 2 – idiopatická duktocentrická pankreatitida**
 - neutrofilní infiltrace epitelu pankreatických ductů
 - postihuje pankreas 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
		Karcinom z acinárních buněk
	Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN) Intraduktální onkocytární papilární neoplázie (IOPN) Intraduktální tubulopapilární neoplázie (ITPN)	IPMN, IOPN, ITPN asociovaná s invazivním karcinomem
	Mucinózní cystická neoplázie	MCN asociovaná s invazivním karcinomem
		Solidní pseudopapilární nádor
		Pankreatoblastom
		Smíšené nádory (acinární-duktální-neuroendokrinní)
Neuroendokrinní nádory Neuroendokrinní tumory (NET G1-3), neuroendokrinní karcinomy (NEC; malobuněčný, velkobuněčný), smíšené neuroendokrinní-nonneuroendokrinní neoplázie (MiNEN)		

PREKURZOVÉ LÉZE karcinomu pankreatu

pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN)

- prekursor PDAC mikroskopických rozměrů

mucinózní cystická neoplazie (MCN)

intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

Intraduktální onkocytární papilární neoplázie (IOPN)

Intraduktální tubulopapilární neoplázie (ITPN)

- cystické prekursorové léze makroskopických rozměrů

Pankreatická intraepitelová neoplázie

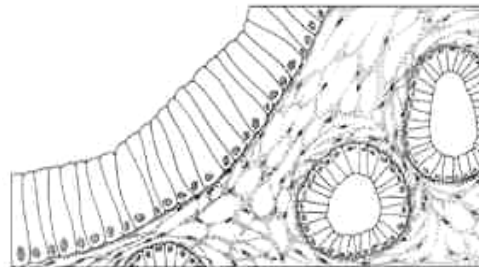
Low grade PanIN

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

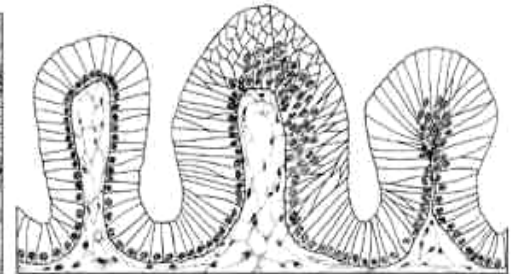
High grade PanIN

- PanIN 3

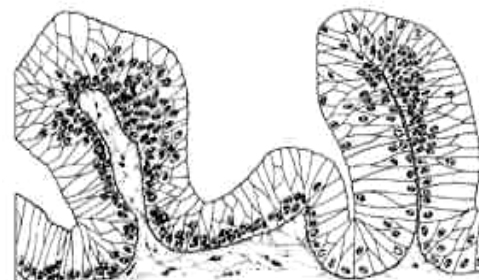
PanIN-1A



PanIN-1B



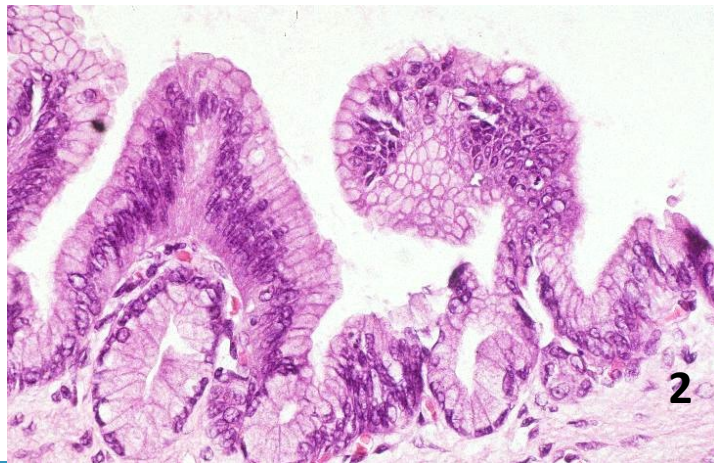
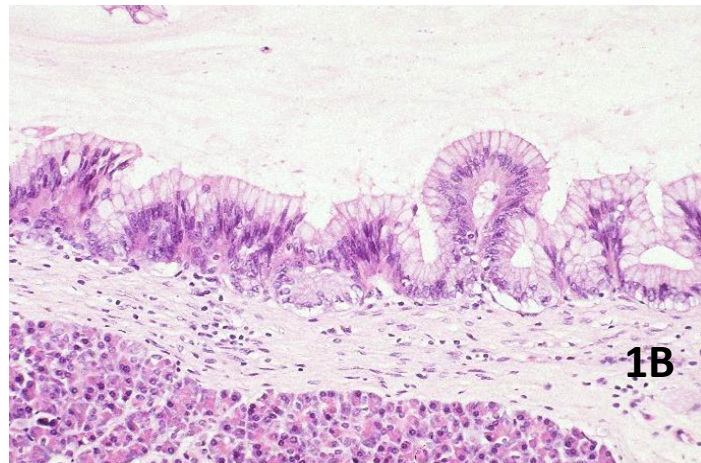
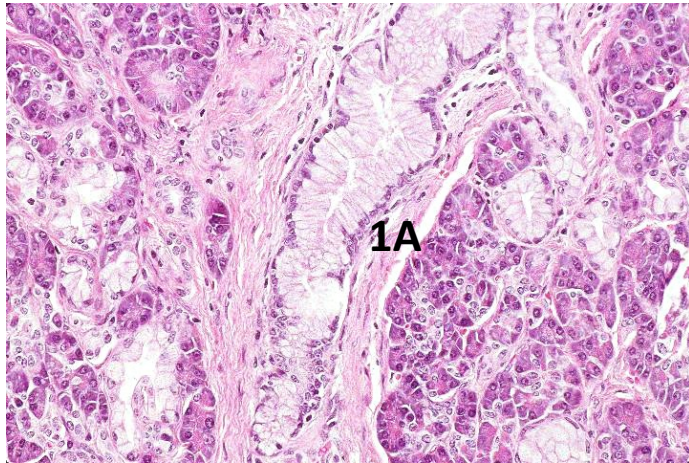
PanIN-2



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

RF:

- 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); alkohol nepřímo (CP)
- diabetes mellitus (1,5-2x)

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:

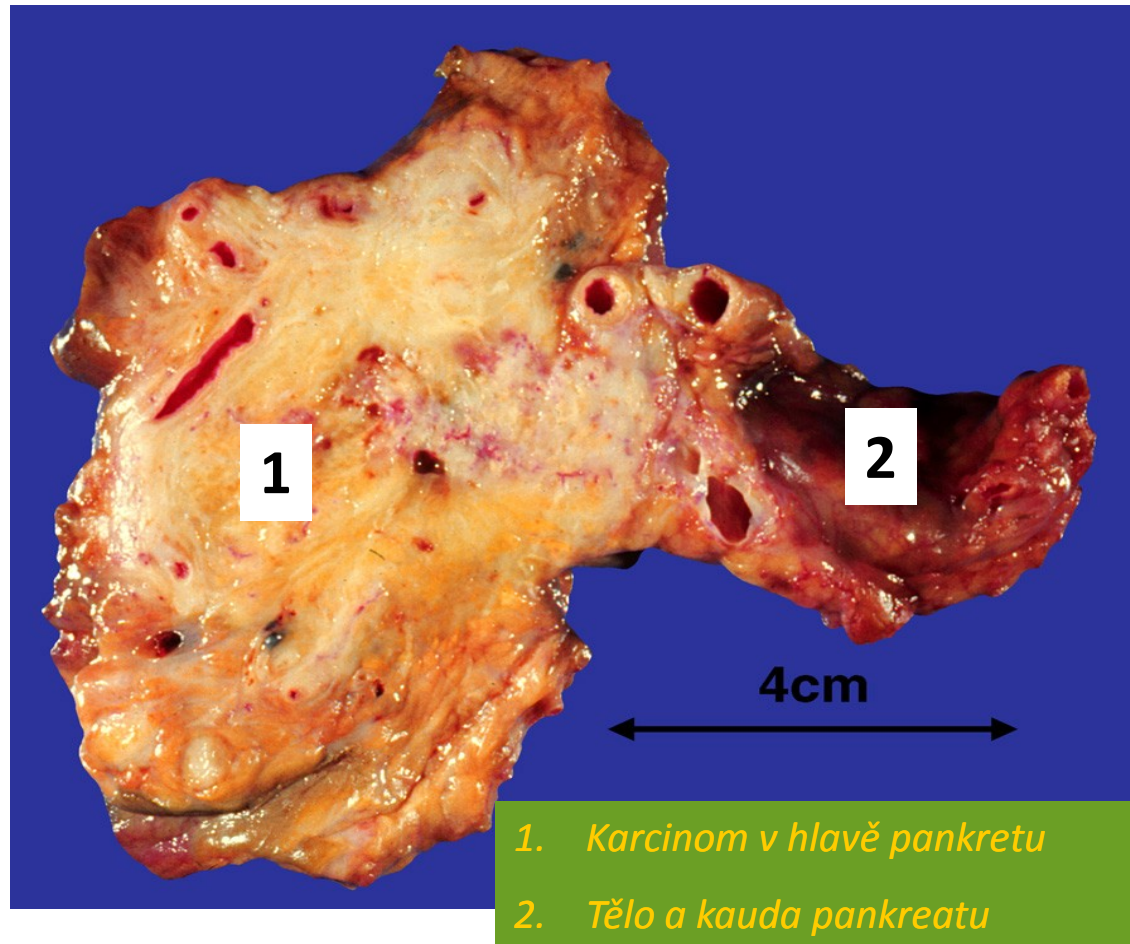
- metastázy lymfogenní do regionálních lymfatických uzlin
- hematogenní metastázy v játrech, plicích, kostech
- karcinomatóza peritonea
- perineurální propagace, šíření podél velkých cév

Duktální adenokarcinom

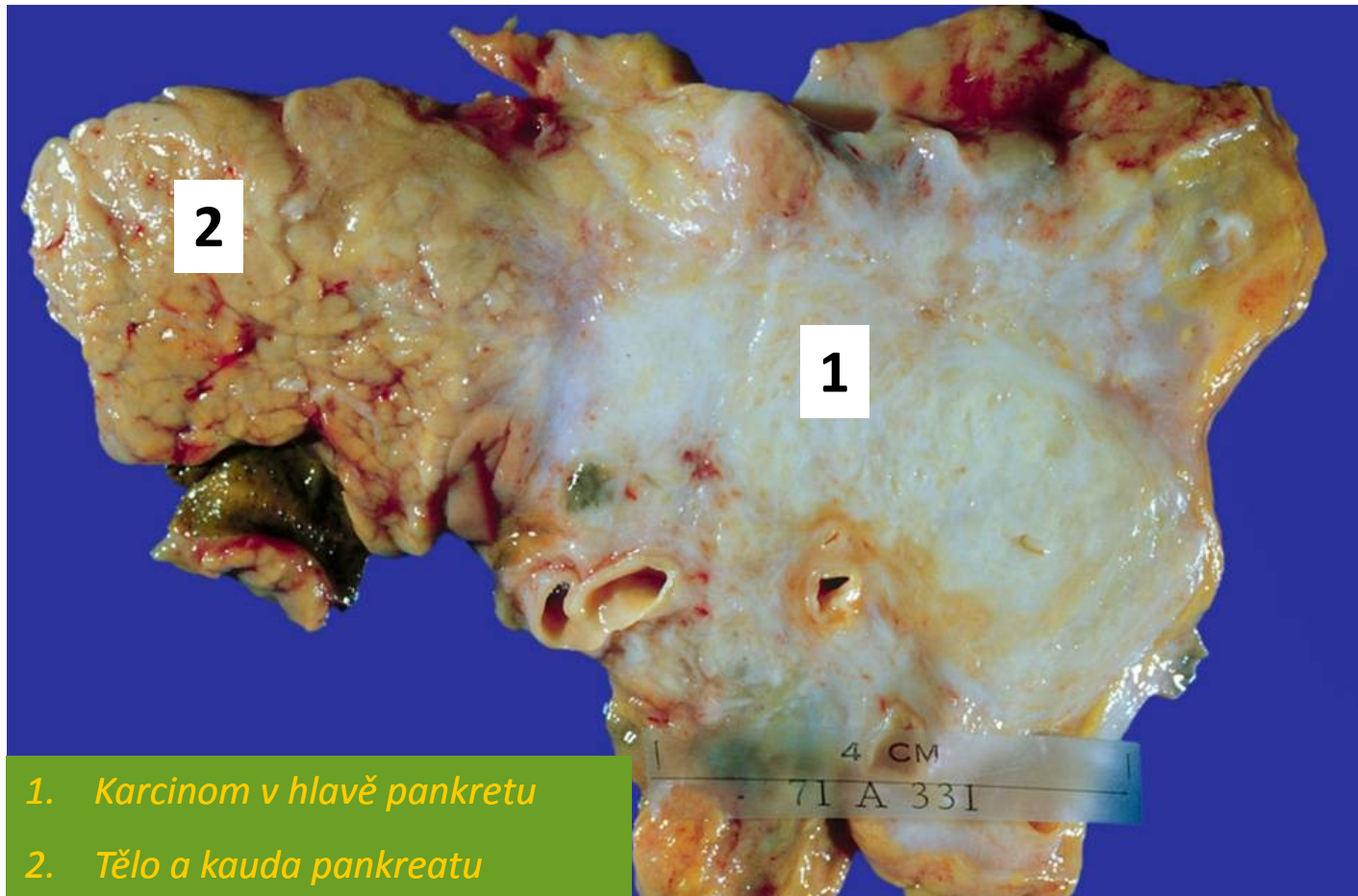
MAKRO

- 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**

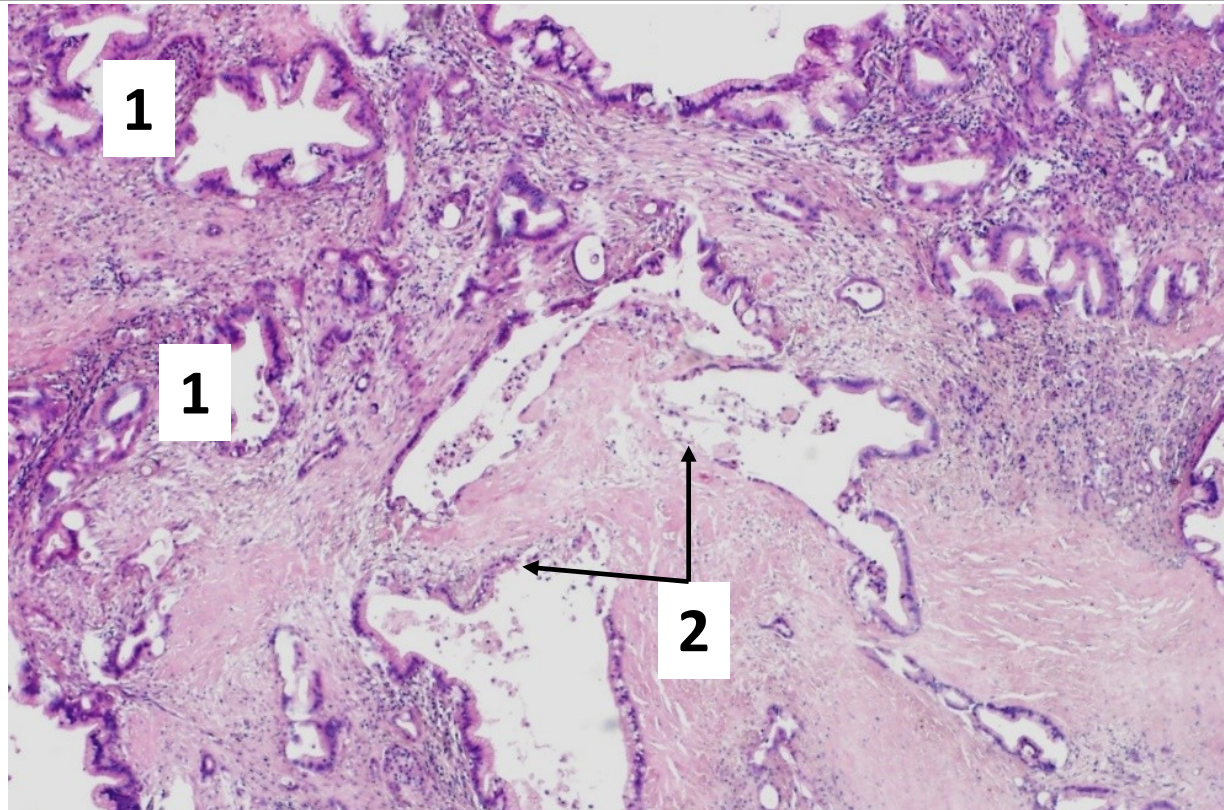
Karcinom hlavy pankreatu



Karcinom hlavy pankreatu



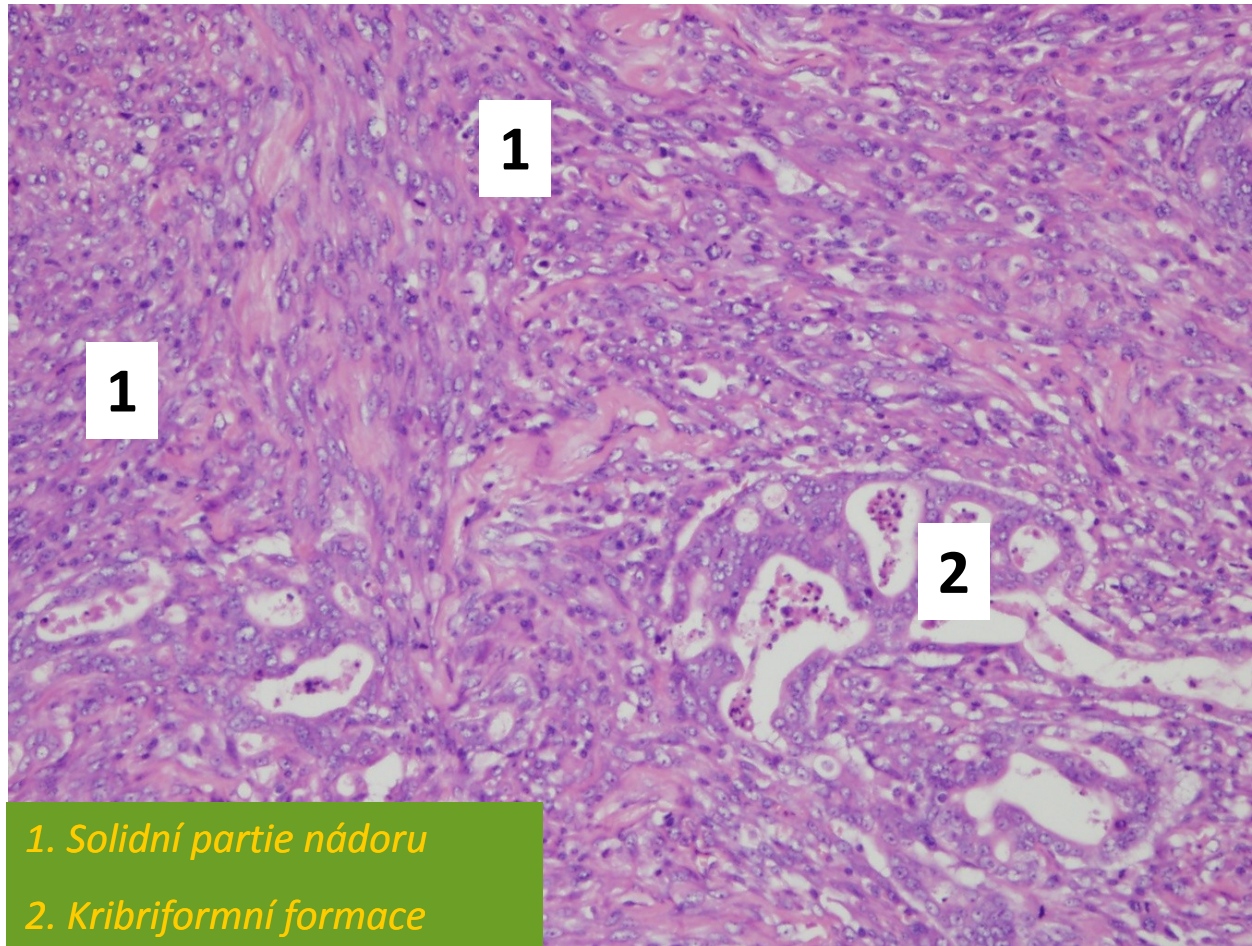
Duktální adenokarcinom



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

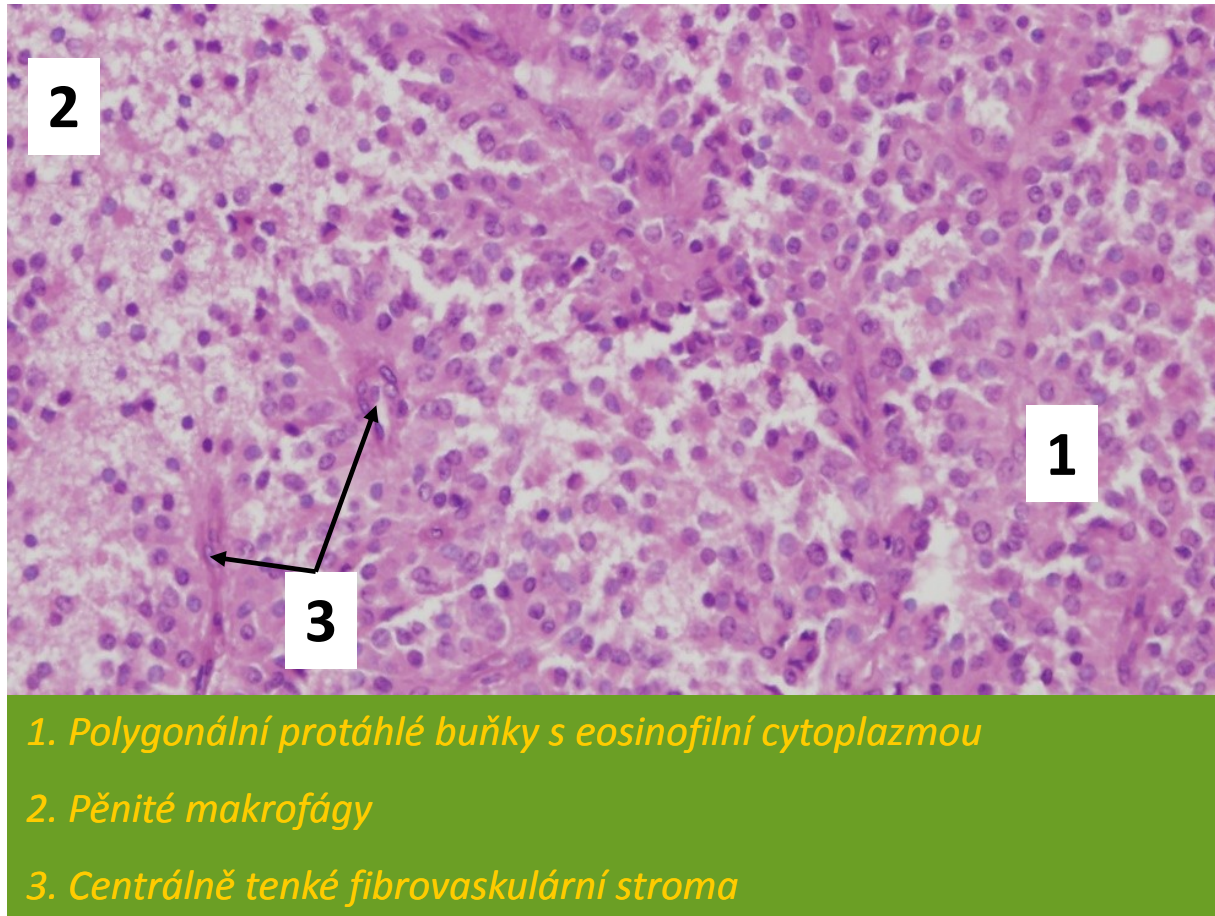
Solidní pseudopapilární TU pankreatu

- **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-pseudocystické změny, vazivová pseudokapsula
- variabilní exprese epiteliálních, mesenchymálních a endokrinních markerů

Solidní pseudopapilární tumor pankreatu



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

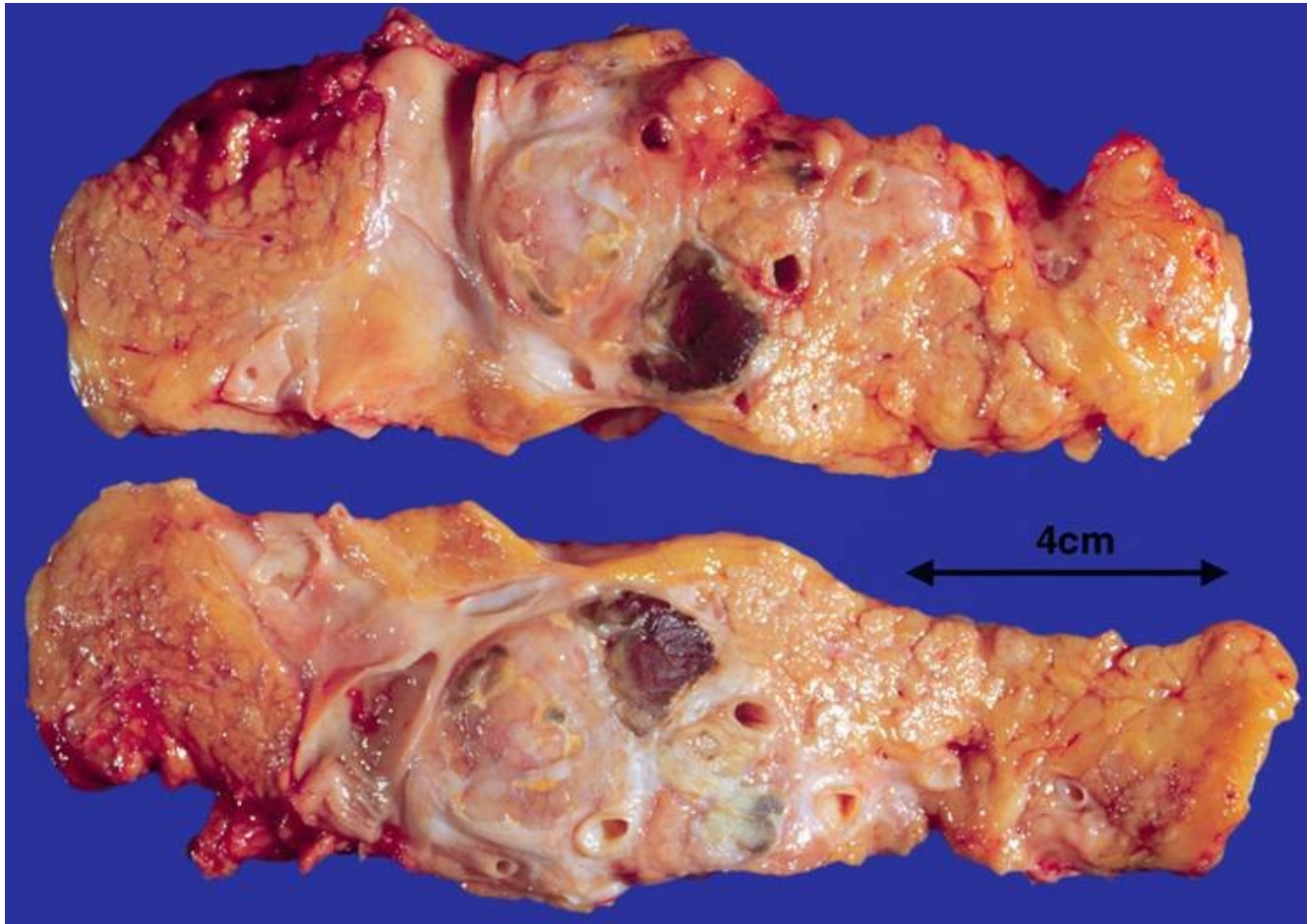
- částečně nebo zcela opouzdřené
- různé barvy (v závislosti na množství stromatu, cév a lipidů):
 - šedé, hnědé, červené, žluté
- rovnoměrná distribuce v jednotlivých částech pankreatu

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

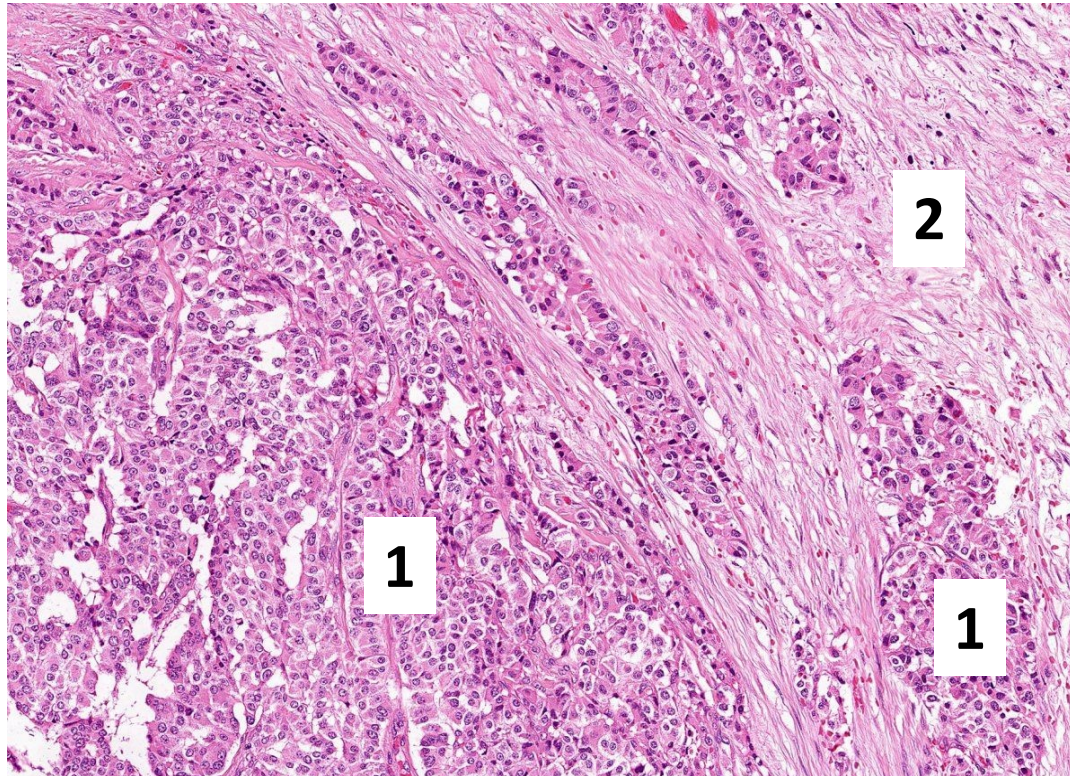
MIKRO

- 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

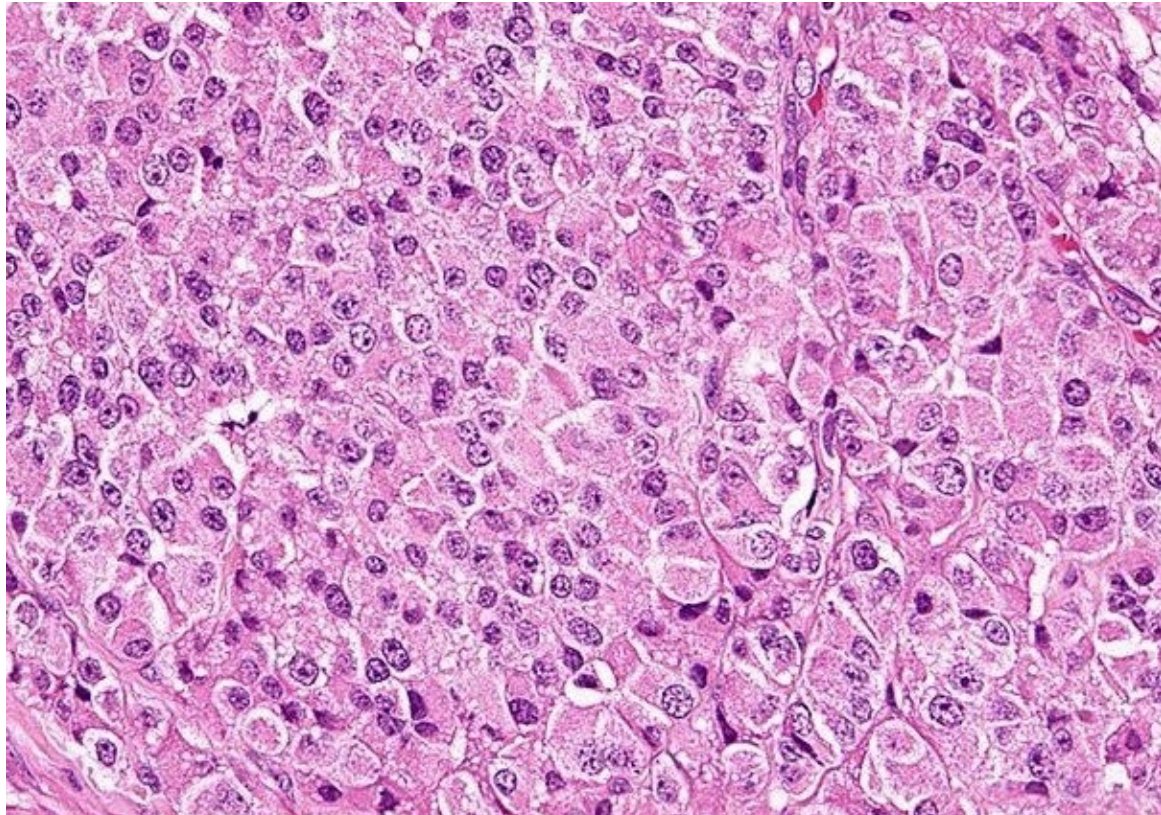


Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



1. *Trabekulární formace nádoru*
2. *Denzní 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., nodozní struma
- hyperfunkční tumor
 - adenom, ca
- incipientní autoimunitní tyreoiditida
- 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

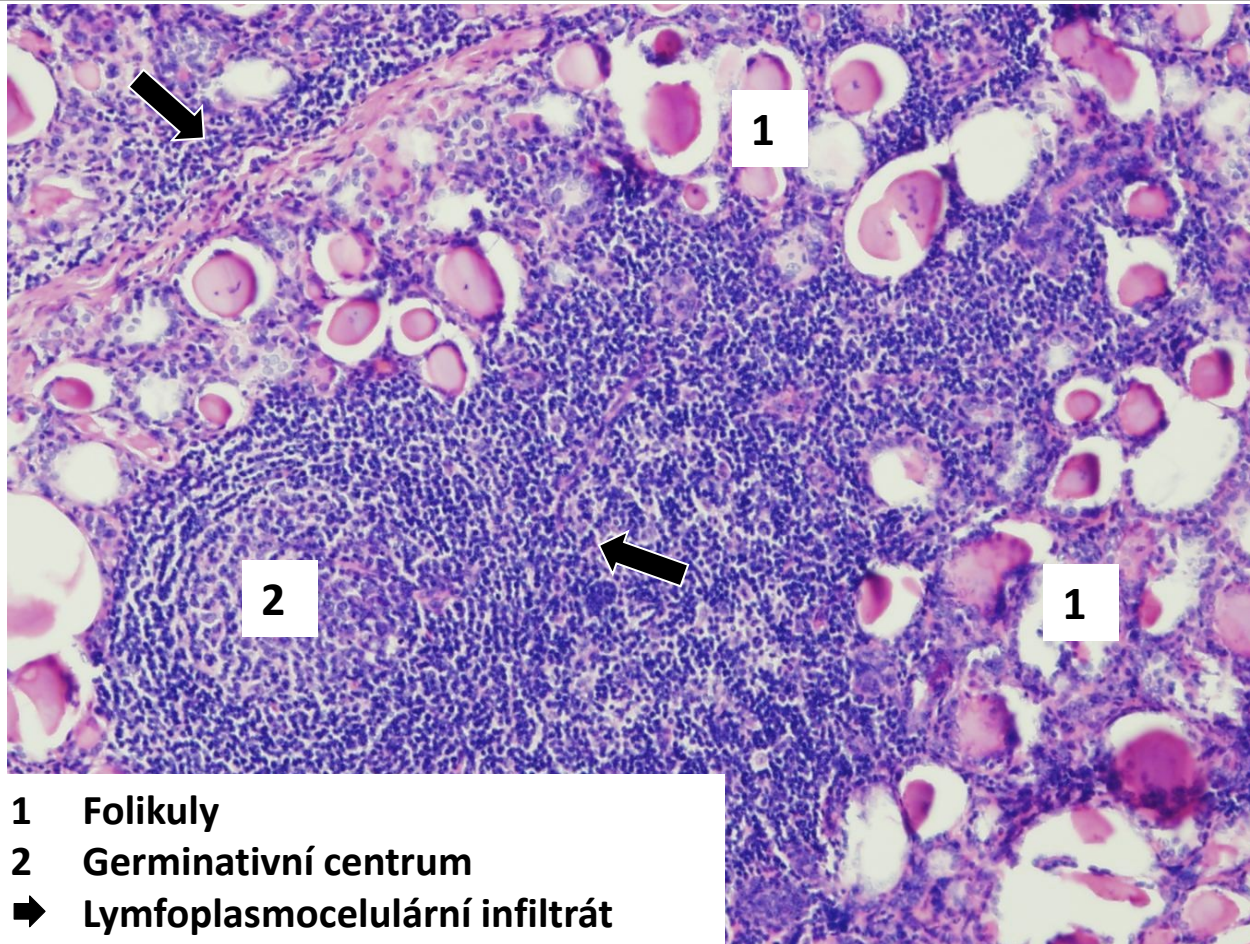
- **denzní lymfoplazmocytní infiltrát, novotvorba lymfatických folikulů**
- **onkocytní transformace epitelů folikulů („Hürtleho buňky“)**
 - oxyfilní cytoplazma, větší jádro, nápadnější jádérko
- různý stupeň **fibrotizace**

Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



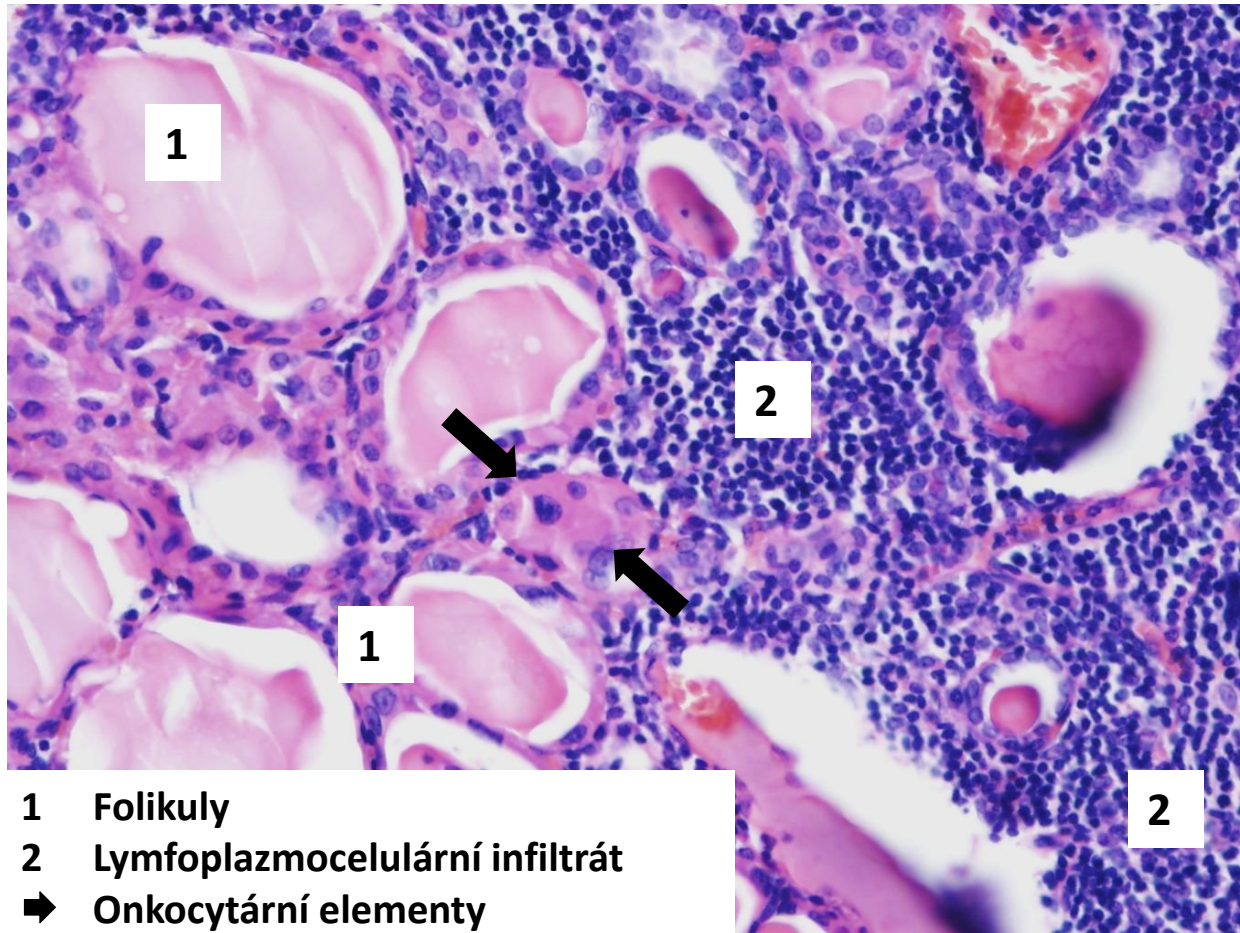
Chronická autoimunitní thyreoiditida

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 nudozní strumy, neopouzdržené, někdy obtížně odlišitelné od adenomu

Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

MAKRO

- symetrické difuzní zvětšení, červenohnědá, „masitá“

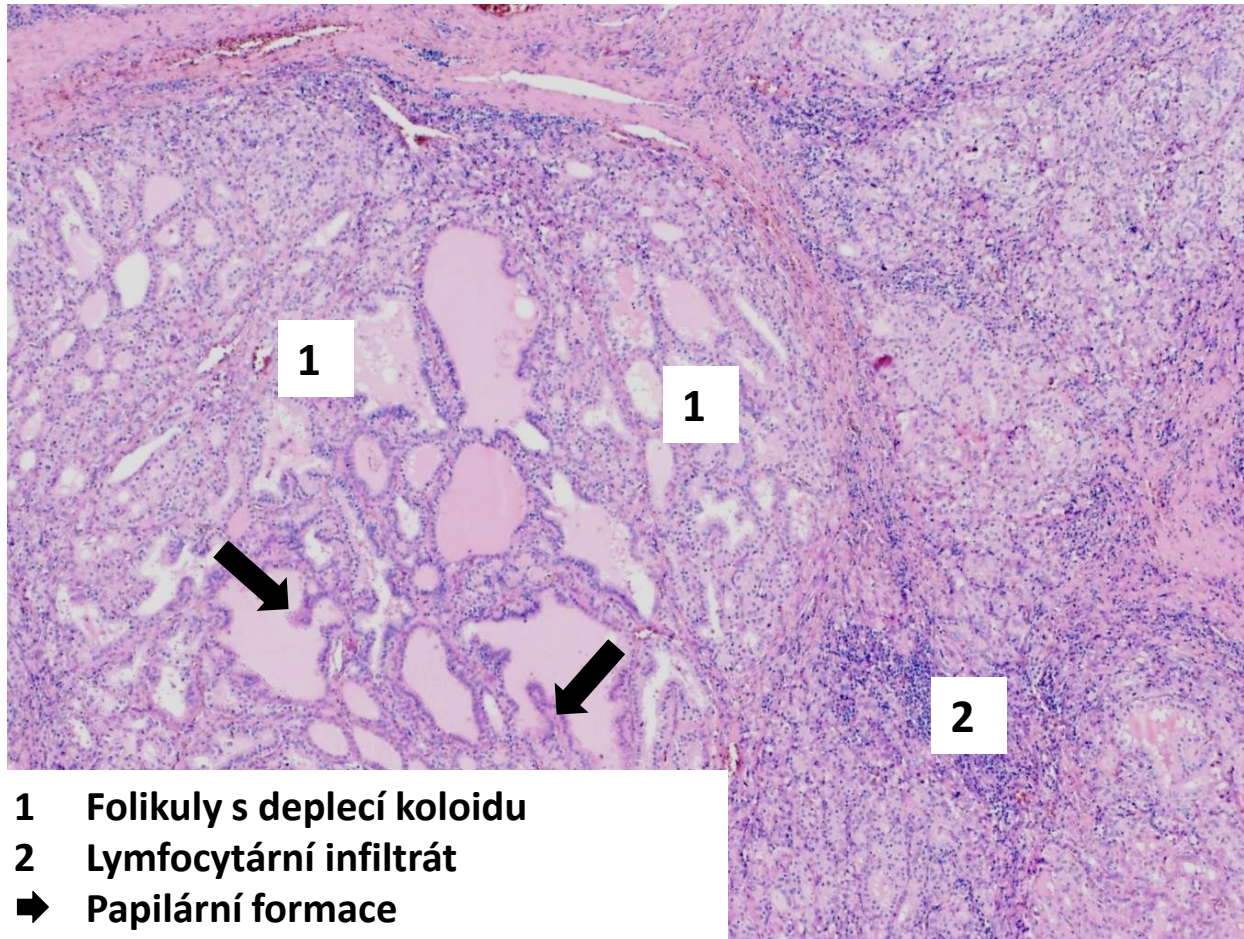
MAKRO

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

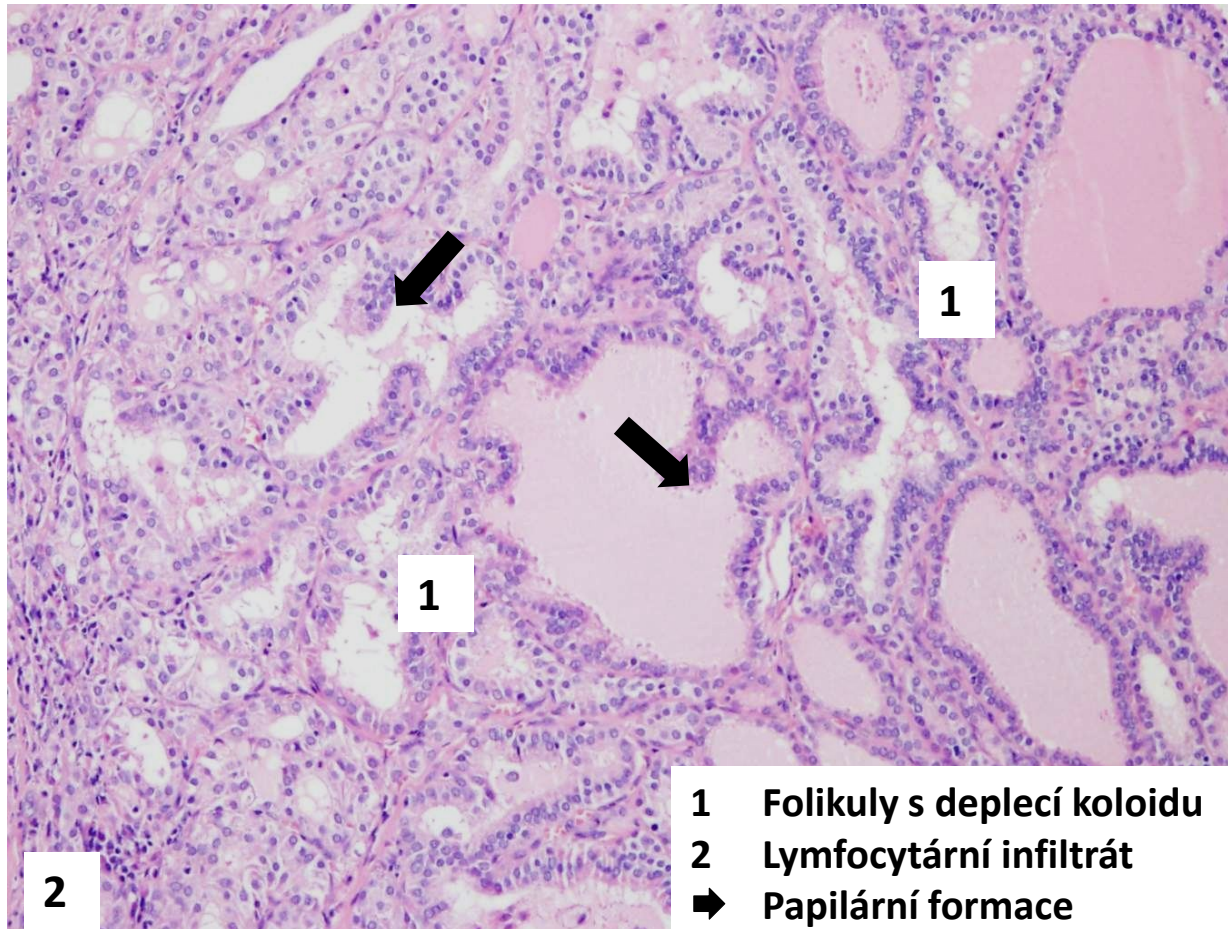
Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



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*

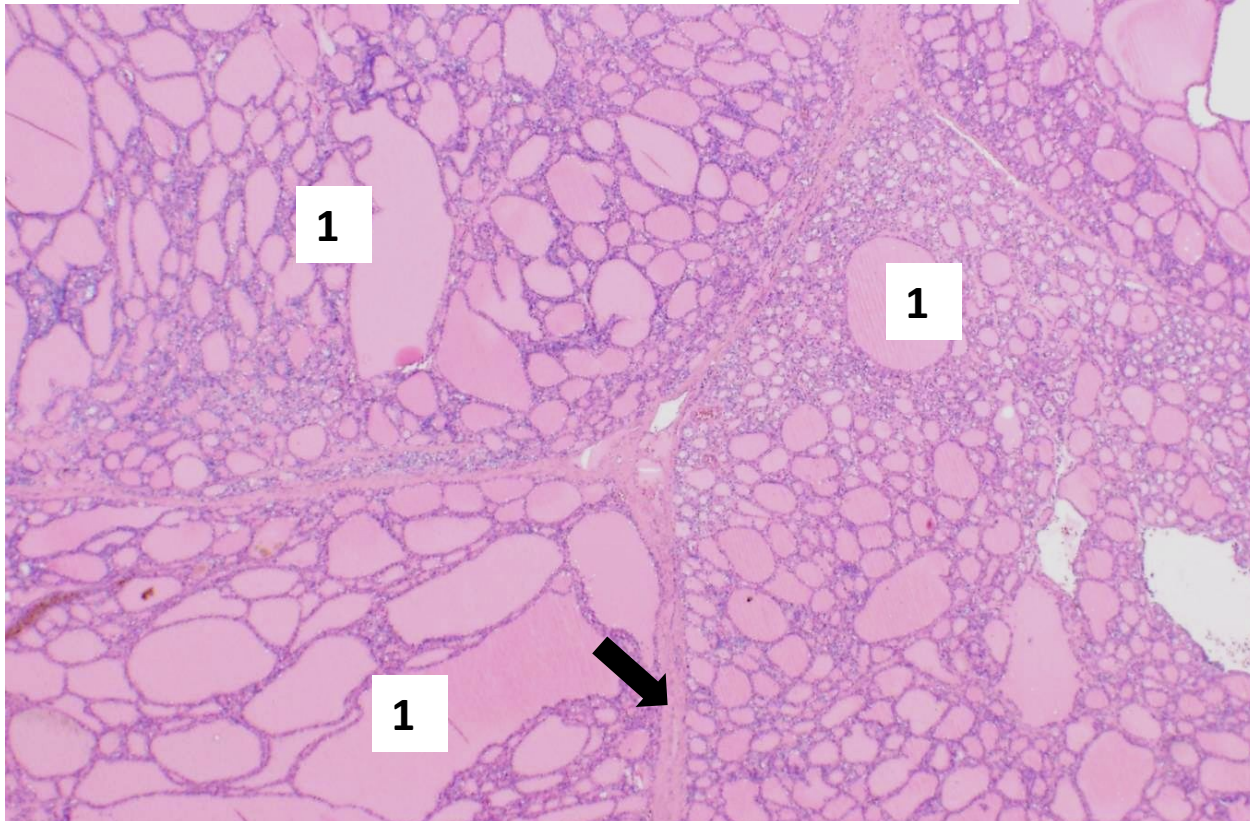


Hyperplazie štítné žlázy

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

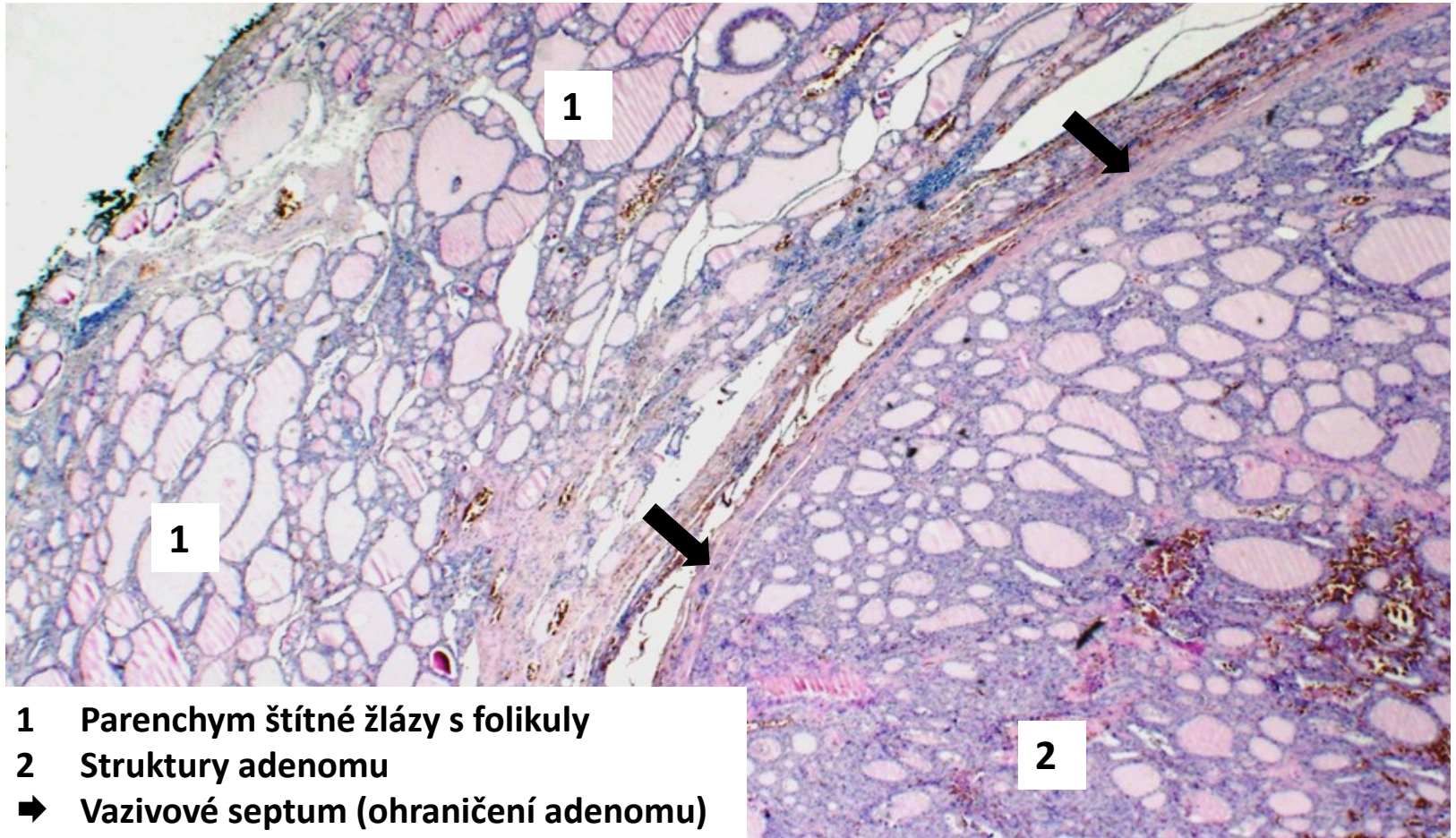
nádory z Hürthleho buněk (onkocytární)

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



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

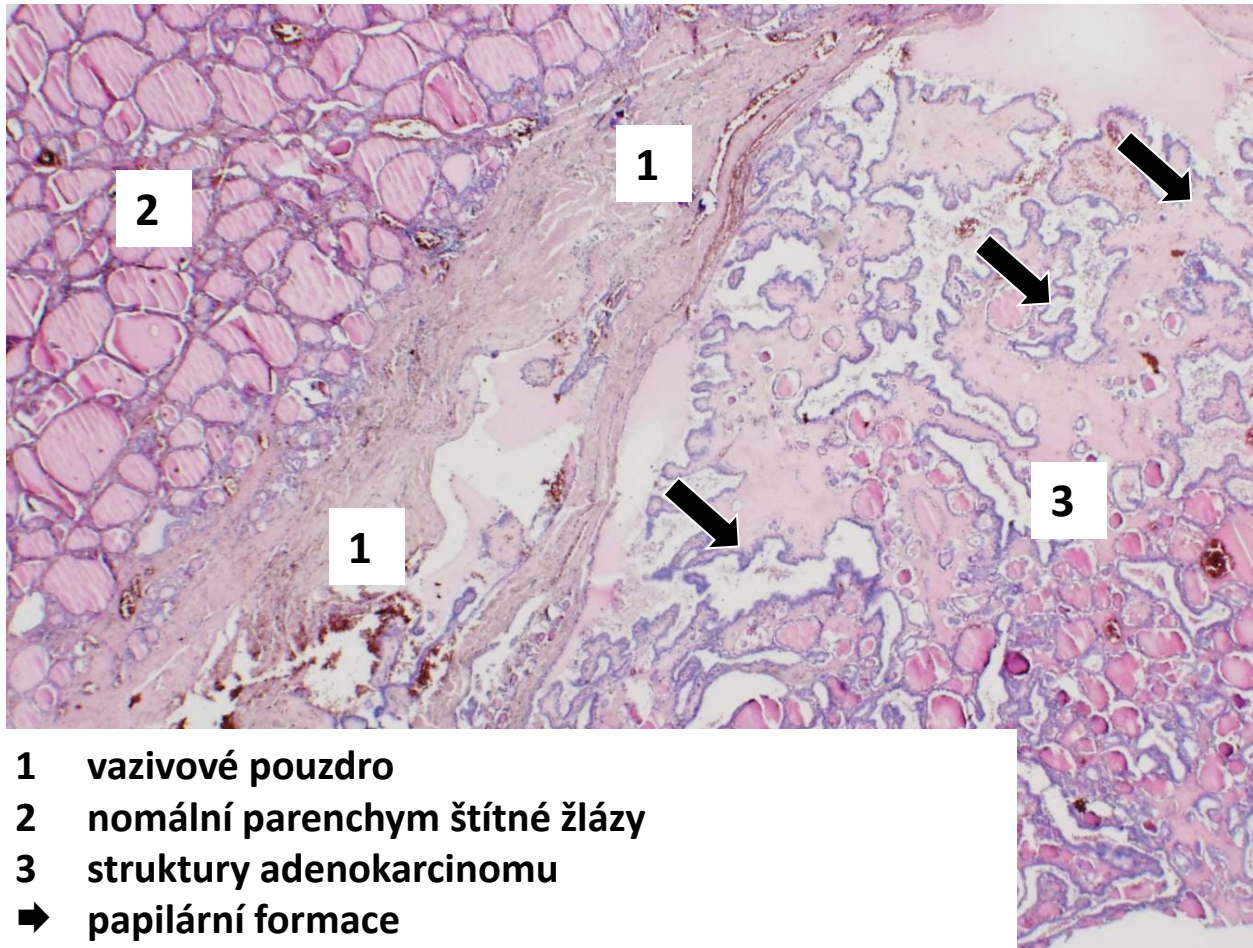
- u mužů
- starších pacientů
- karcinom se šířením mimo štítnou žlázu

metastázy do regionálních LU, plic

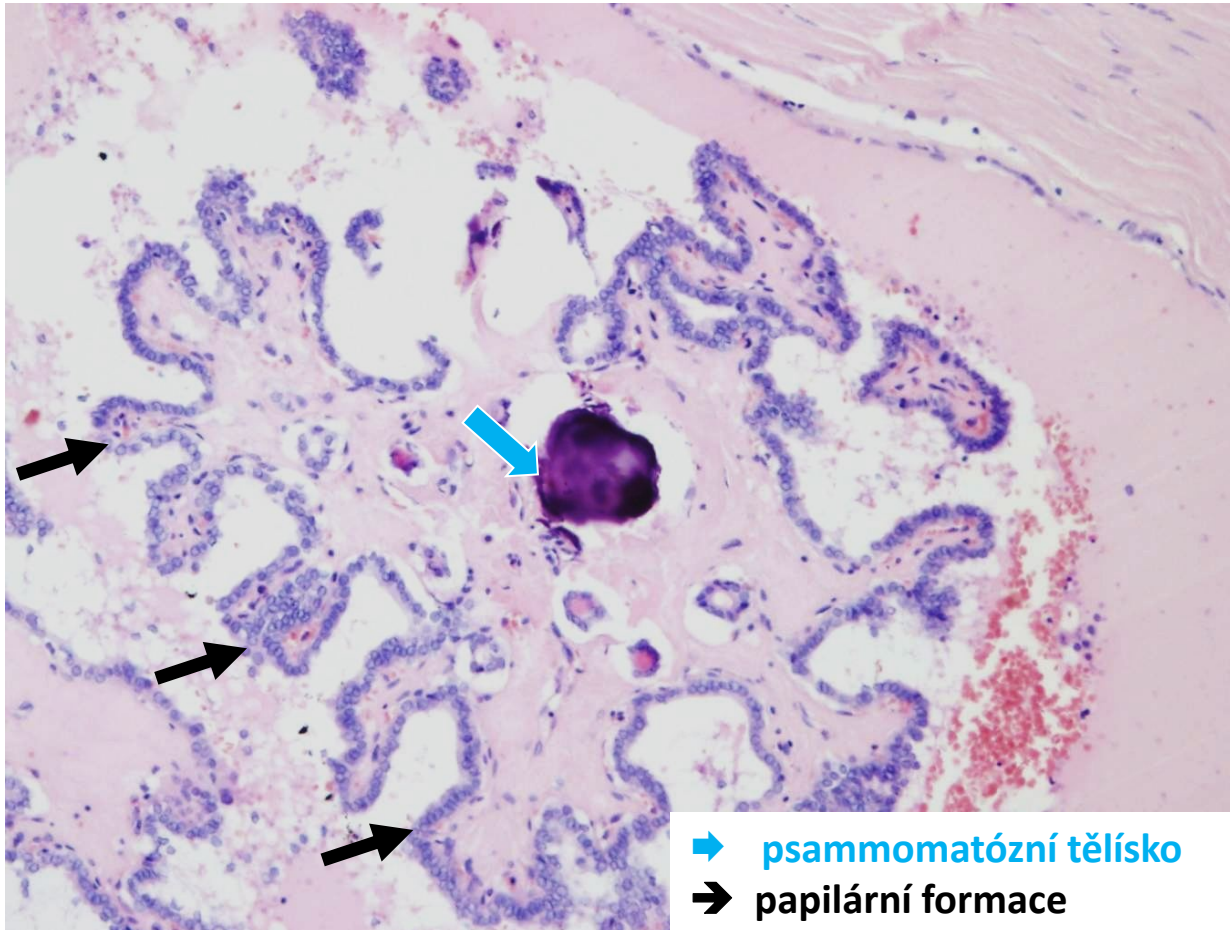
Papilární karcinom



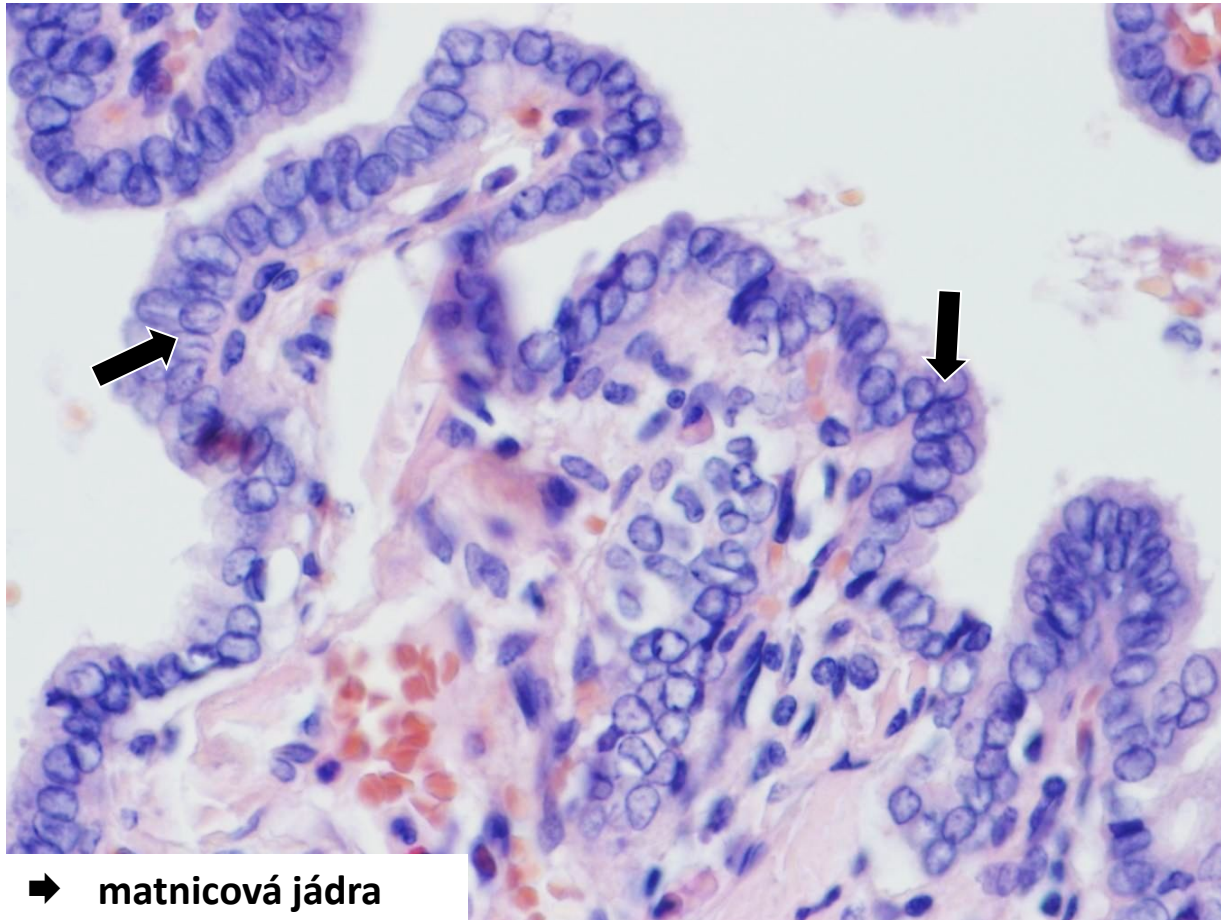
Papilární karcinom



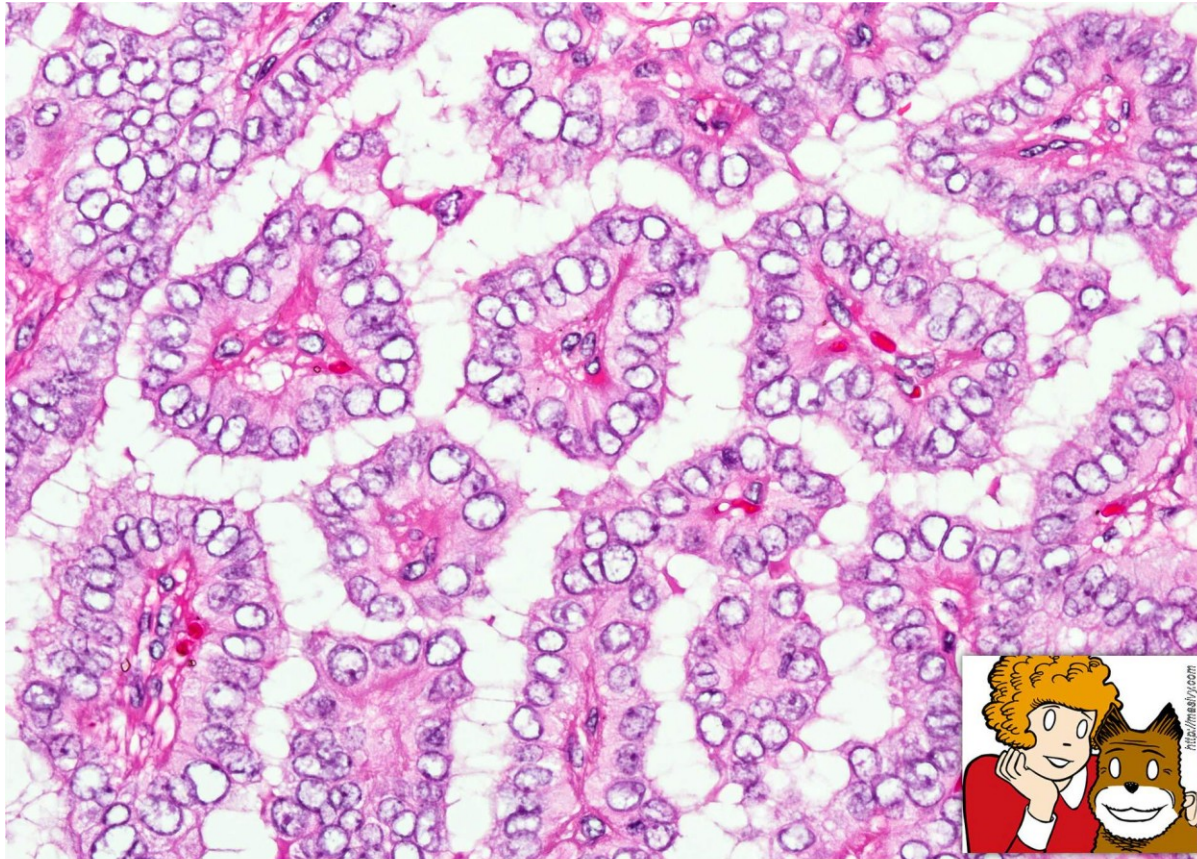
Papilární karcinom



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

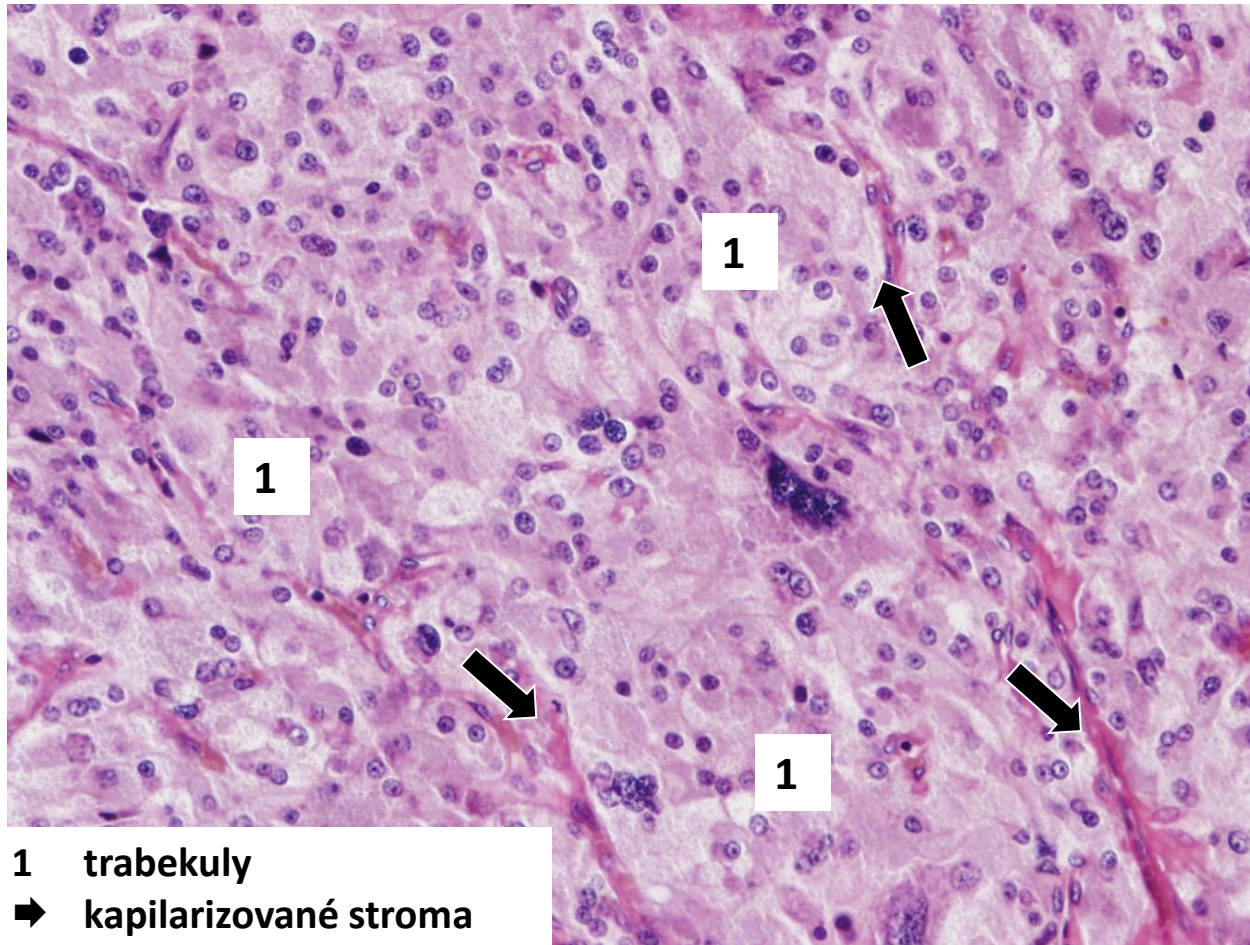
- ohraničené světlé ložisko různé velikosti (30-50 mm), možné regresivní změny (hemoragie, nekrózy)

MIKRO

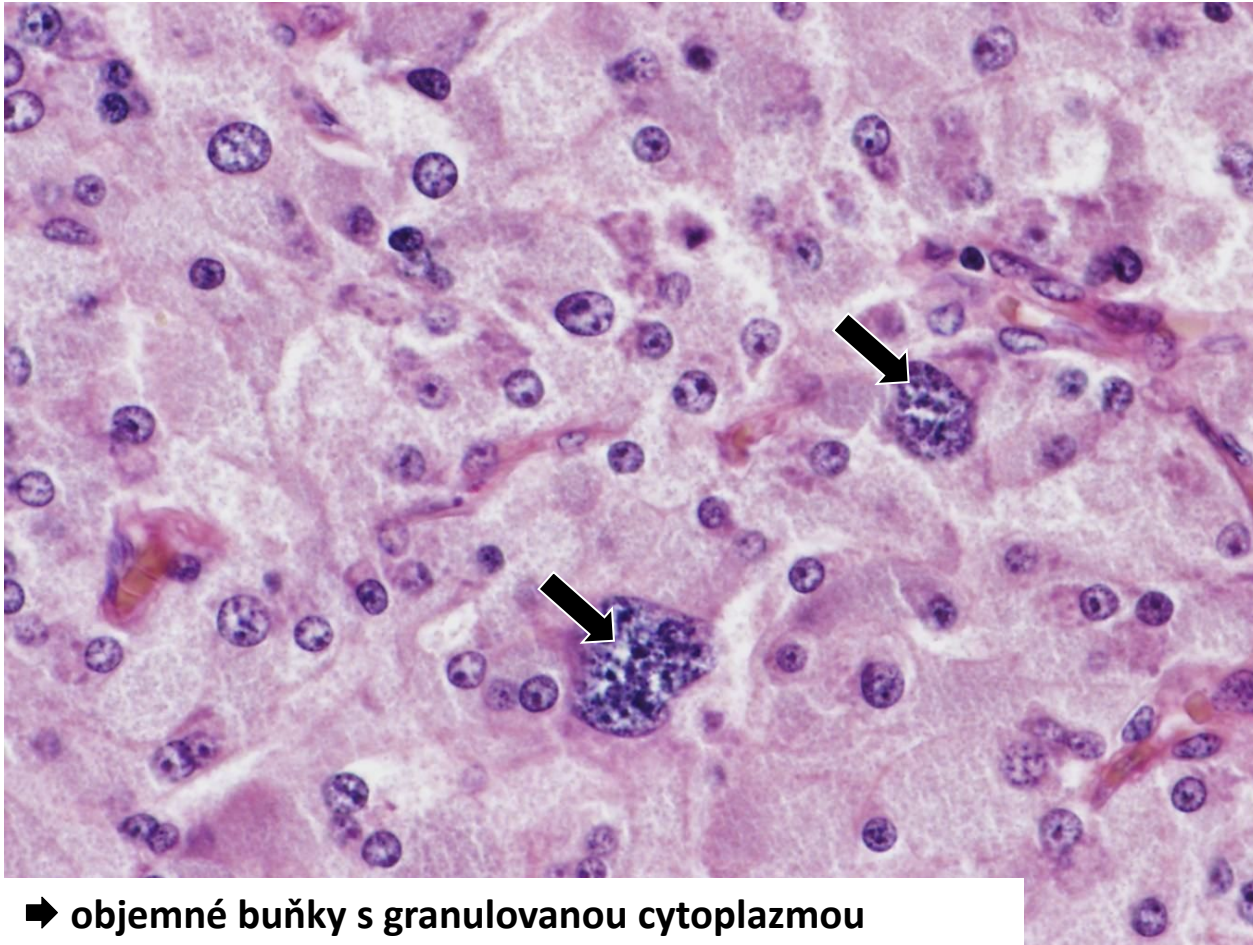
- jemné kapilarizované stroma
- trabekuly, solidní aciny
- **objemné bb. s granulovanou cytoplasmou**, neurosekreční granula
- invaze přes pouzdro a do cév, nekrózy, mitózy a nukleární atypie napomáhají stanovit biologický potenciál tumorů bez zřejmých metastáz

jednoznačná malignita až s metastázami

Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



➡ objemné buňky s granulovanou cytoplazmou

Děkuji za pozornost...
