# 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 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, 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“ epitelií 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 zabarvení orgánů)
- endokrinních žlázách, kloubech (artritis)
- zbarvení kůže

→ klinicky tzv. bronzový diabetes

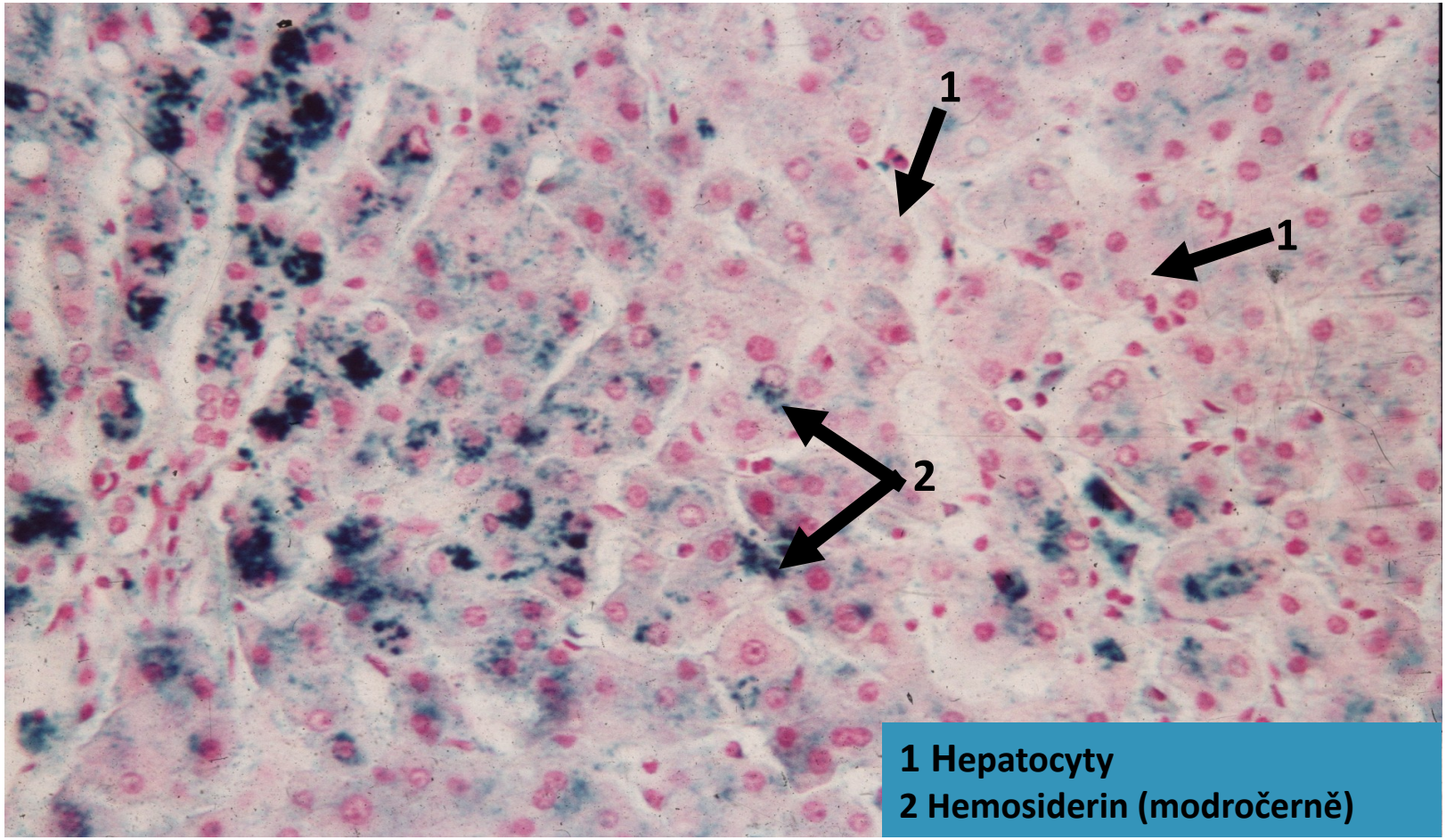
chronická hepatitida → mikronodulární cirhóza → HCC

pankreatická intersticiální fibróza + atrofie → DM

terapie – venepunkce, dieta, chelátové sloučetiny 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* kódojující 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

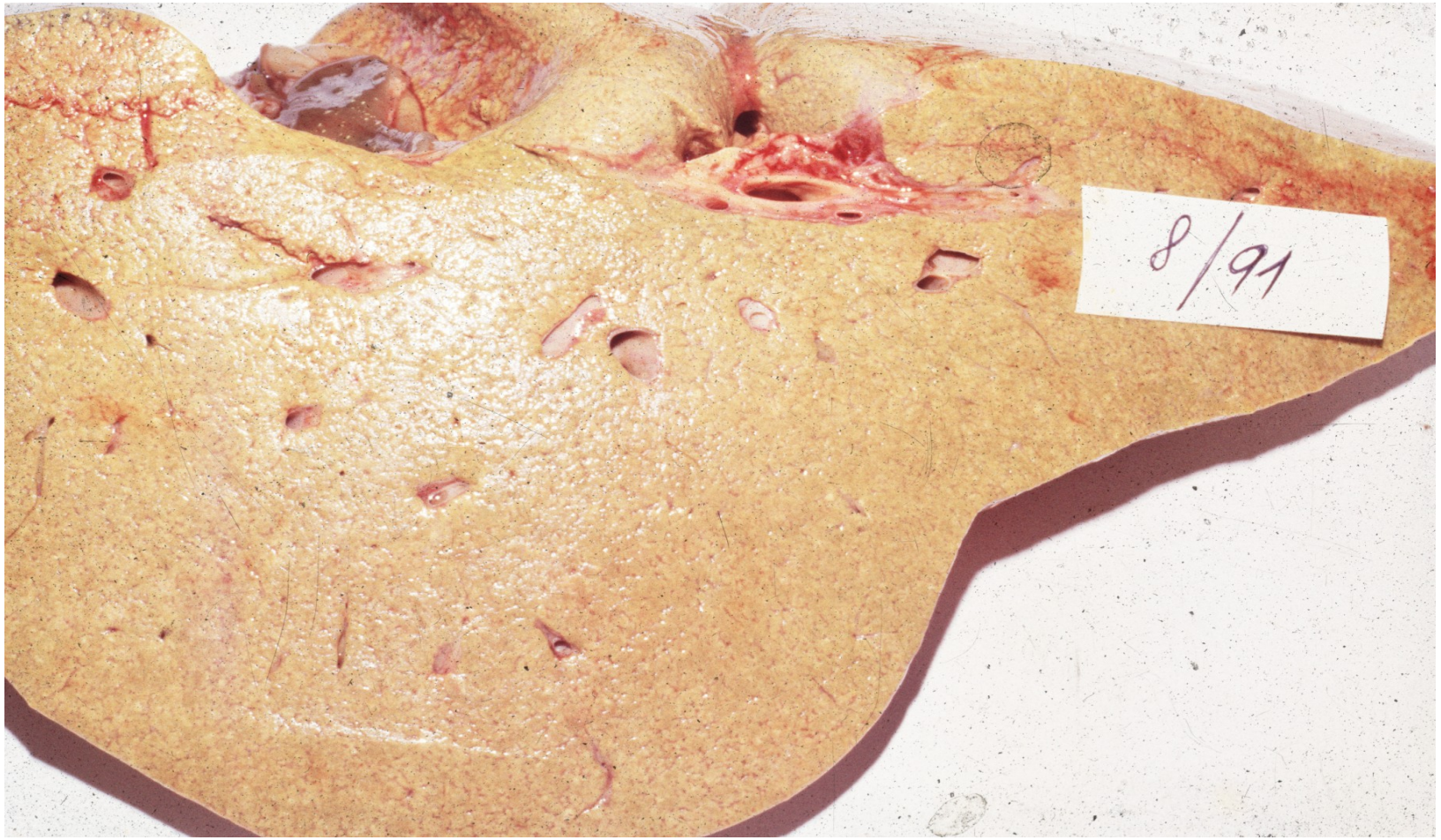
# NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)/NASH (non-alcoholic steatohepatitis)

- nejběžnější jaterní onemocnění

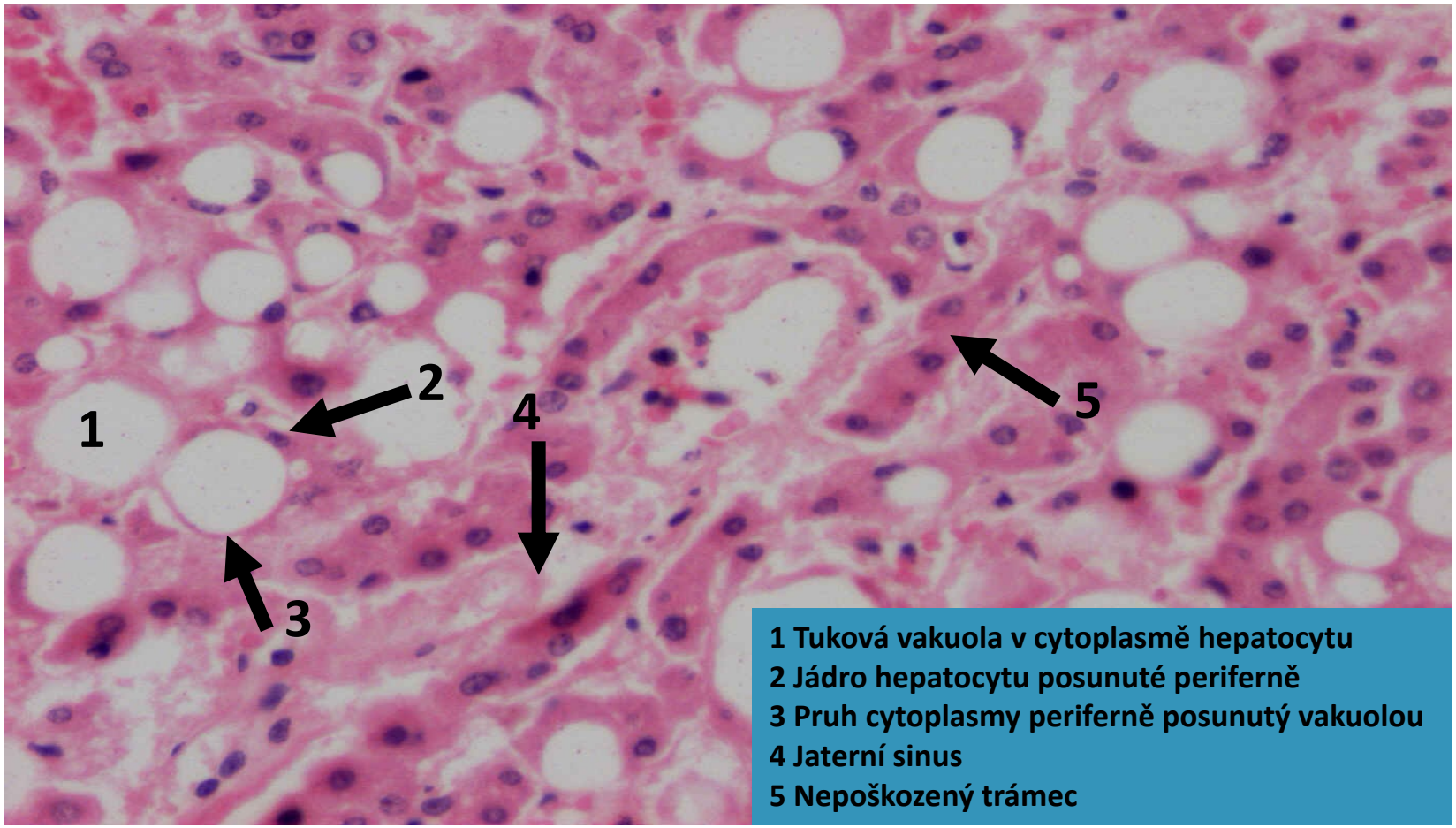
- může progredovat do steatohepatitidy, fibrózy či cirhózy

- 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:

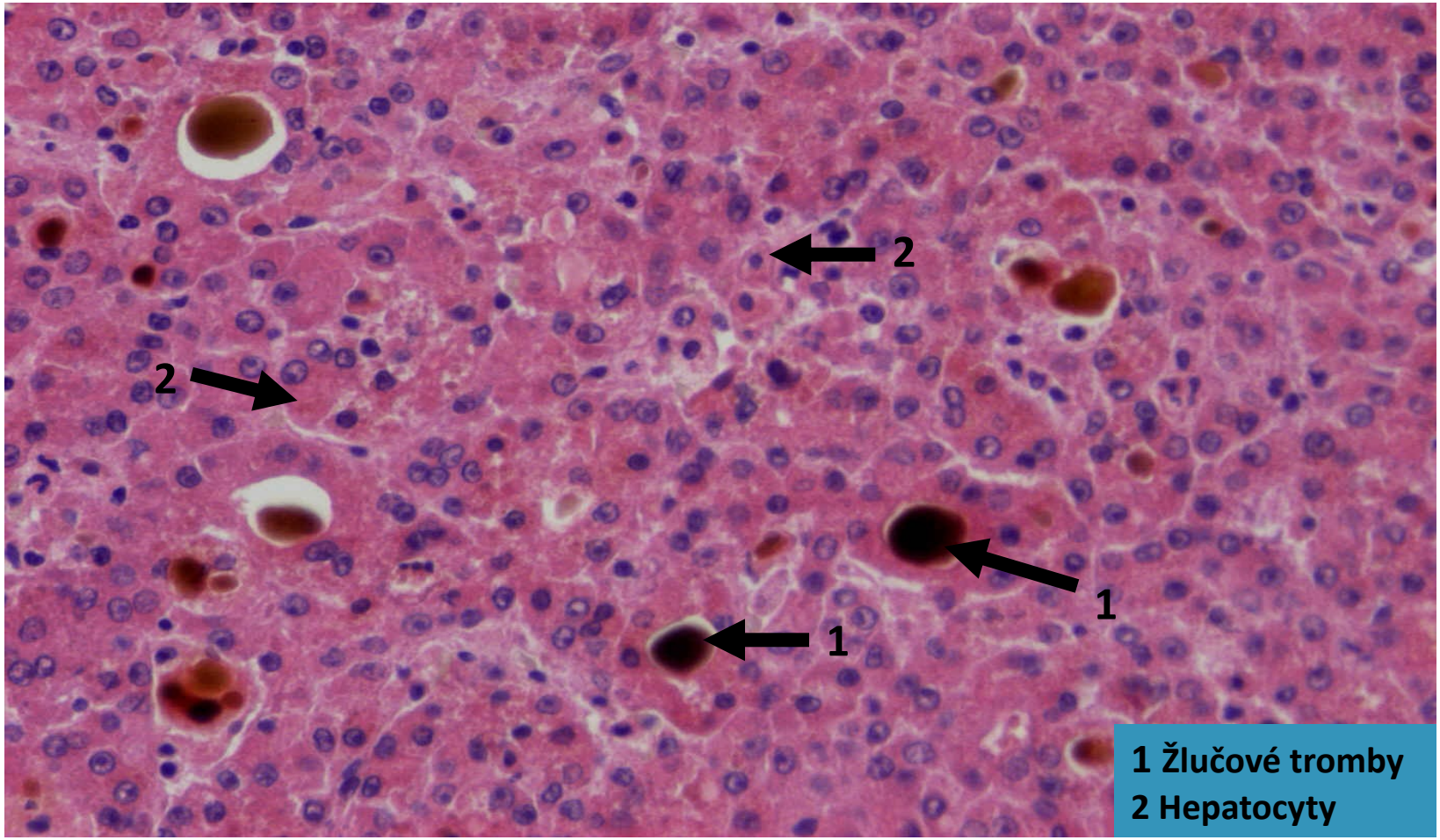
- hnědozelené zbarvení

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:

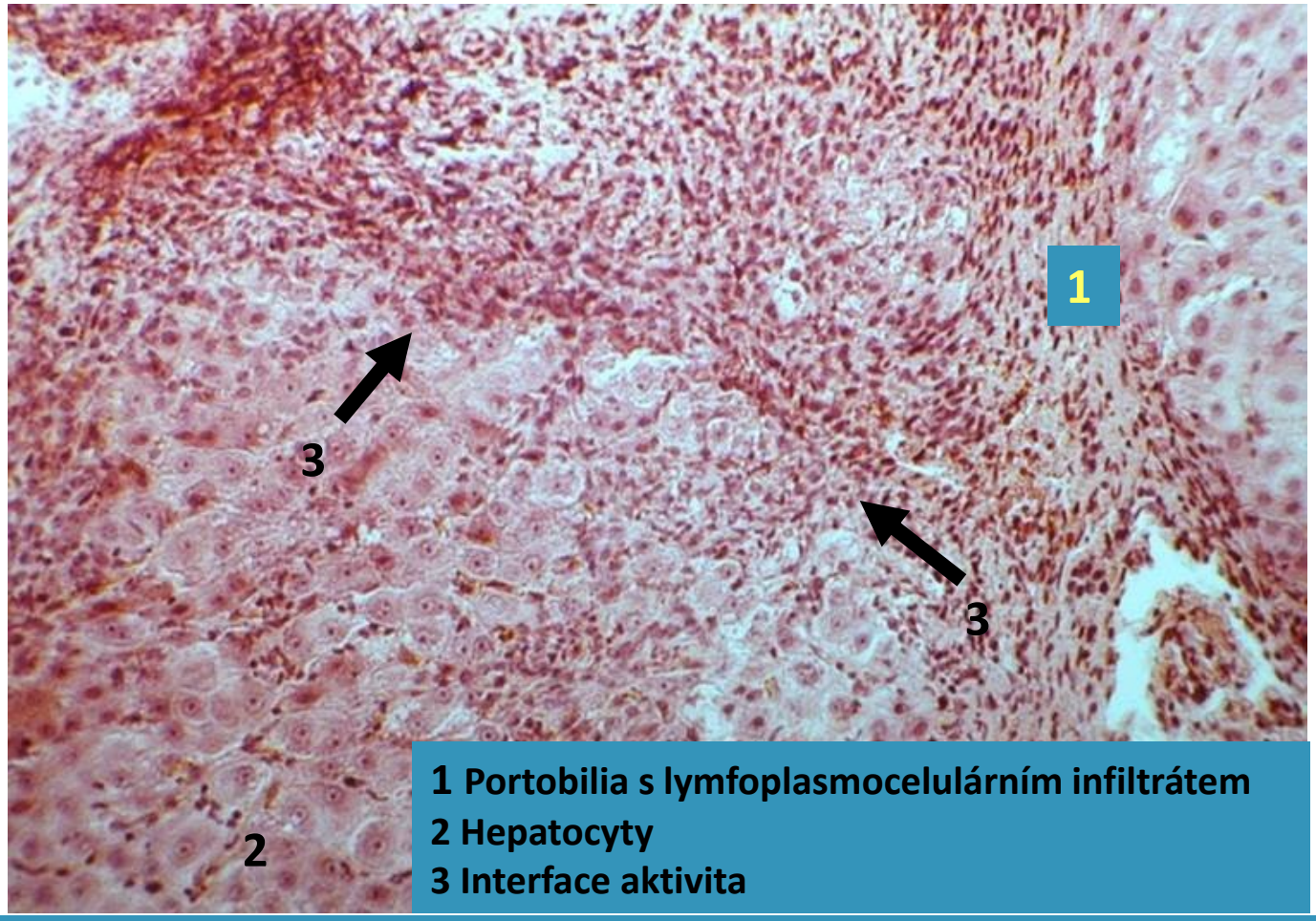
  = stupeň nekroinflamatorních změn v portálních polích i lobulech

  - interface aktivita; typ a rozsah nekrózy; rozsah zánětlivého infiltrátu
- stadium léze:

  = stupeň fibrózy a architektonických změn

  - rozšíření portálních polí, přemosťující fibróza, nodularita → cirhóza

# Chronická hepatitida




**1 Portobilia s lymfoplasmocelulárním infiltrátem**
**2 Hepatocyty**
**3 Interface aktivita**

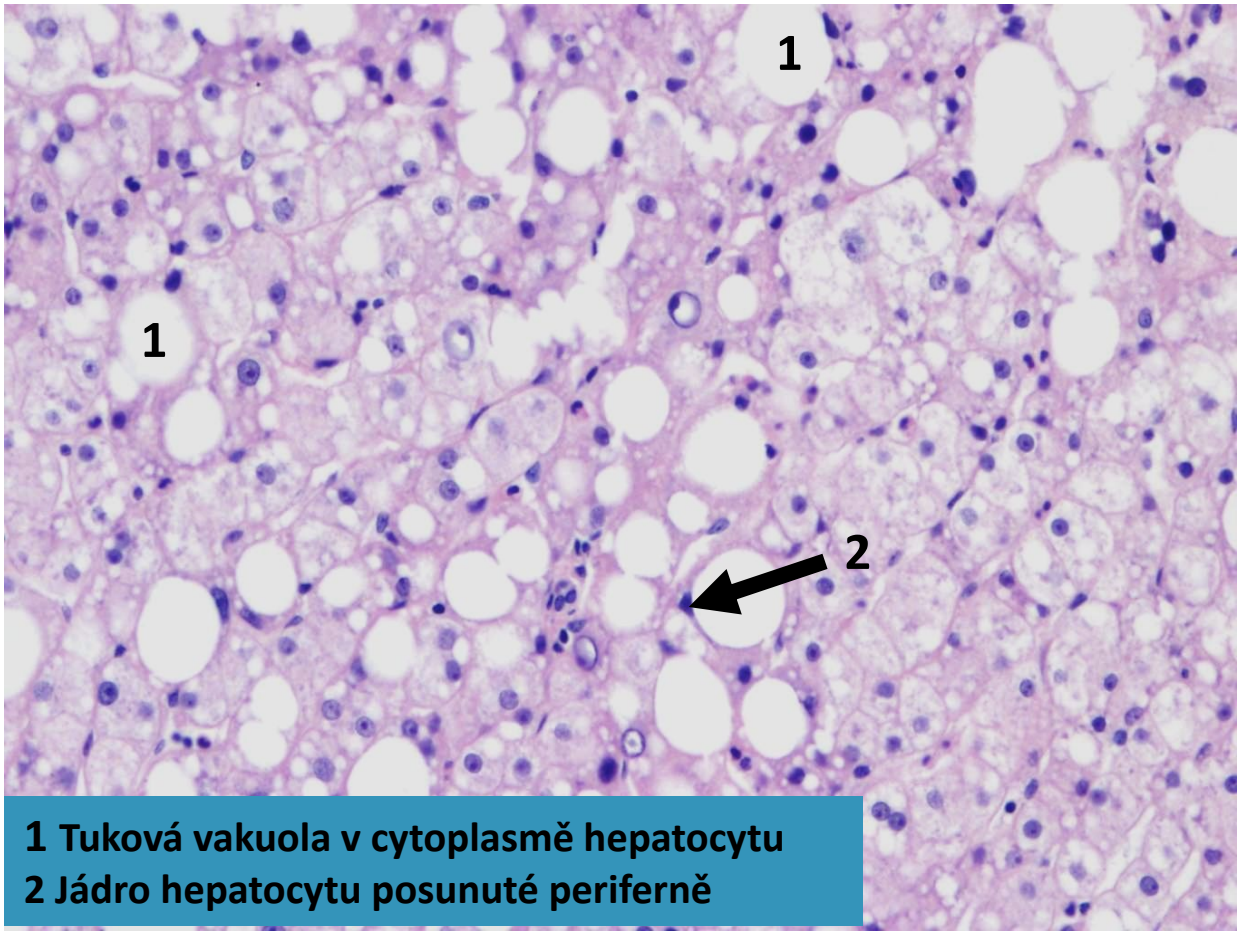
# Hepatobiliární patologie

- 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 → sideroblastická anémie, Wernicke-Korsakův syndrom, poruchy paměti, beri-beri))
- léky
  - paracetamol, nesteroidní antiflogistika, atb
- houby
  - muchomůrka zelená (*Amanita phalloides*), aflatoxiny (*Aspergillus species*)

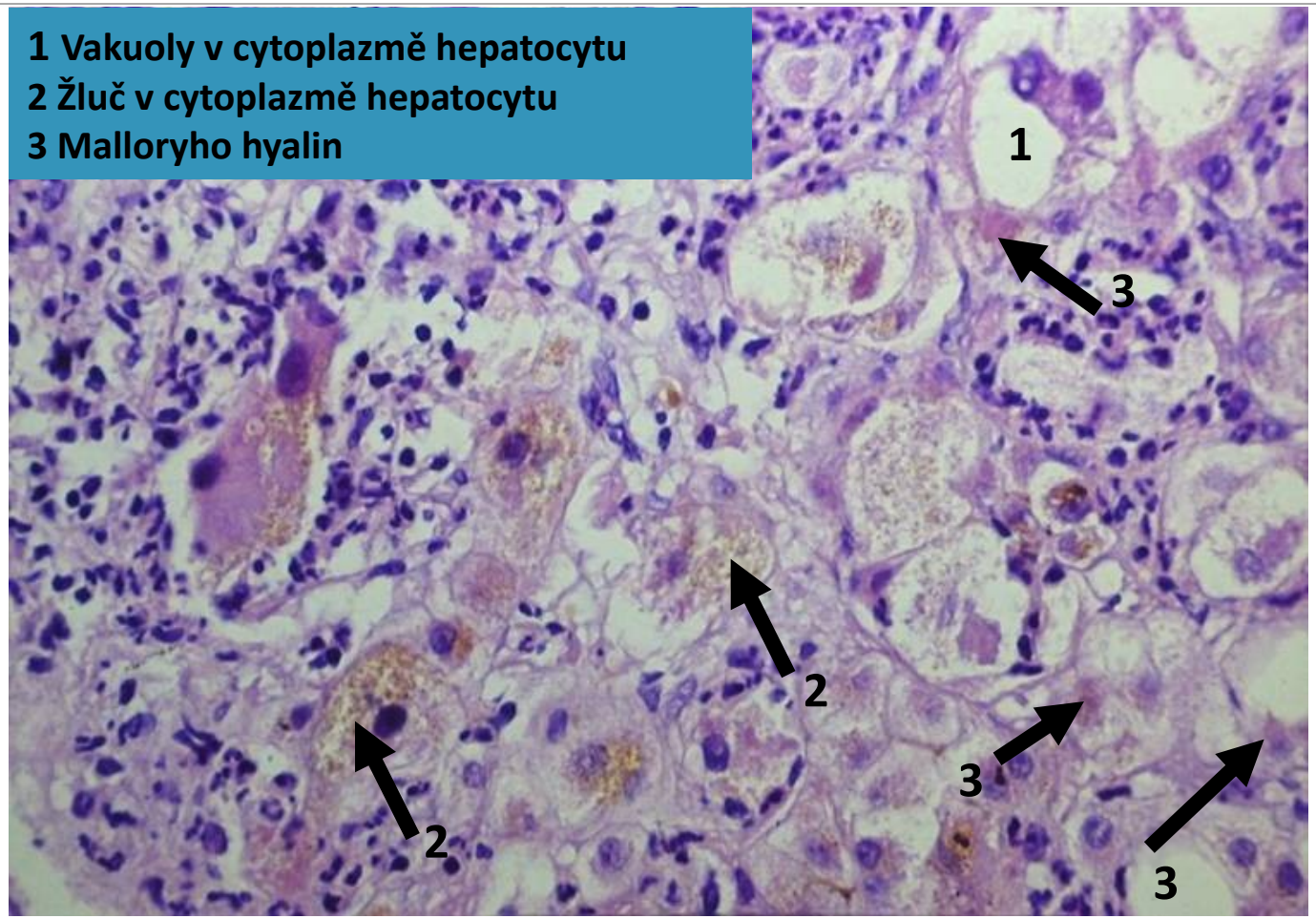
# Alkoholická steatóza




**1 Tuková vakuola v cytoplasmě hepatocytu**
**2 Jádro hepatocytu posunuté periferně**

# Alkoholická steatohepatitida

## steatohepatitida, cholestáza, 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

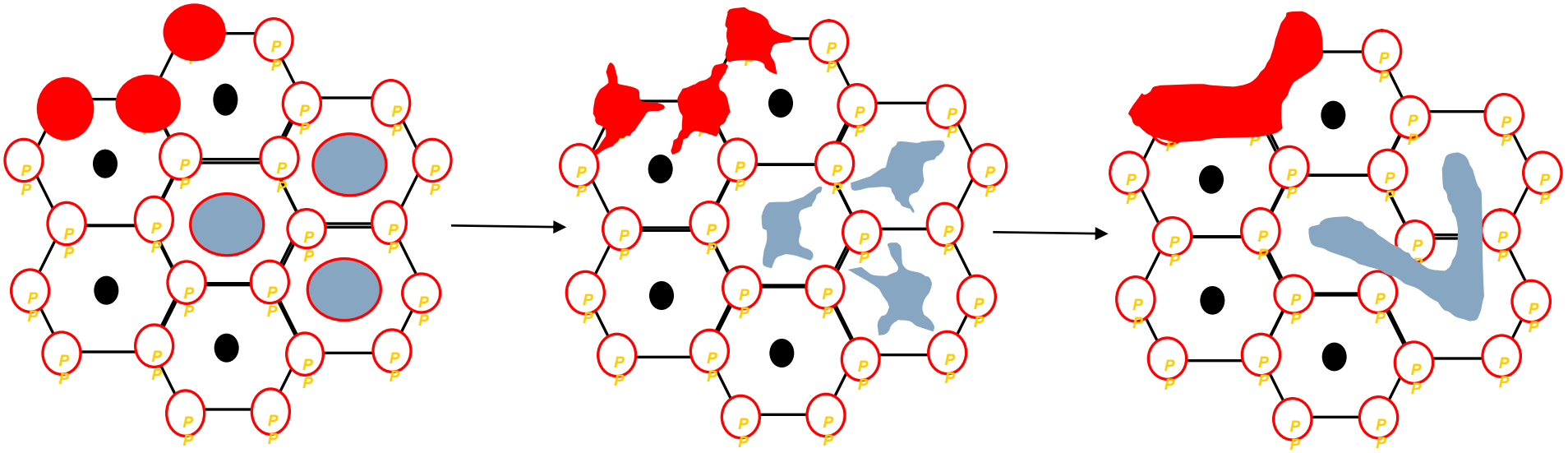
- za příhodných podmínek do určitého stupně reverzibilní – remodelace jaterní tkáně s resorpcí fibrózy

základní lobulární architektonika

- částečně zachována

# Fibróza jaterní

- fibróza začíná okolo portálních polí či centrolobulárně → postupně se spojuje (= přemosťující 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 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 → shunty obcházející jaterní parenchym → farmakologicky obtížně korigovatelná dilatace splanchniku (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: autoimmunitní (primární biliární cholangitida, primární sklerozující cholangitida), obstrukční (sekundární biliární cirhóza)
- autoimunitní hepatitidy (10%)
- metabolické hepatitidy (5%)
  - hereditární hemochromatóza
- kryptogenní cirhóza (10%)

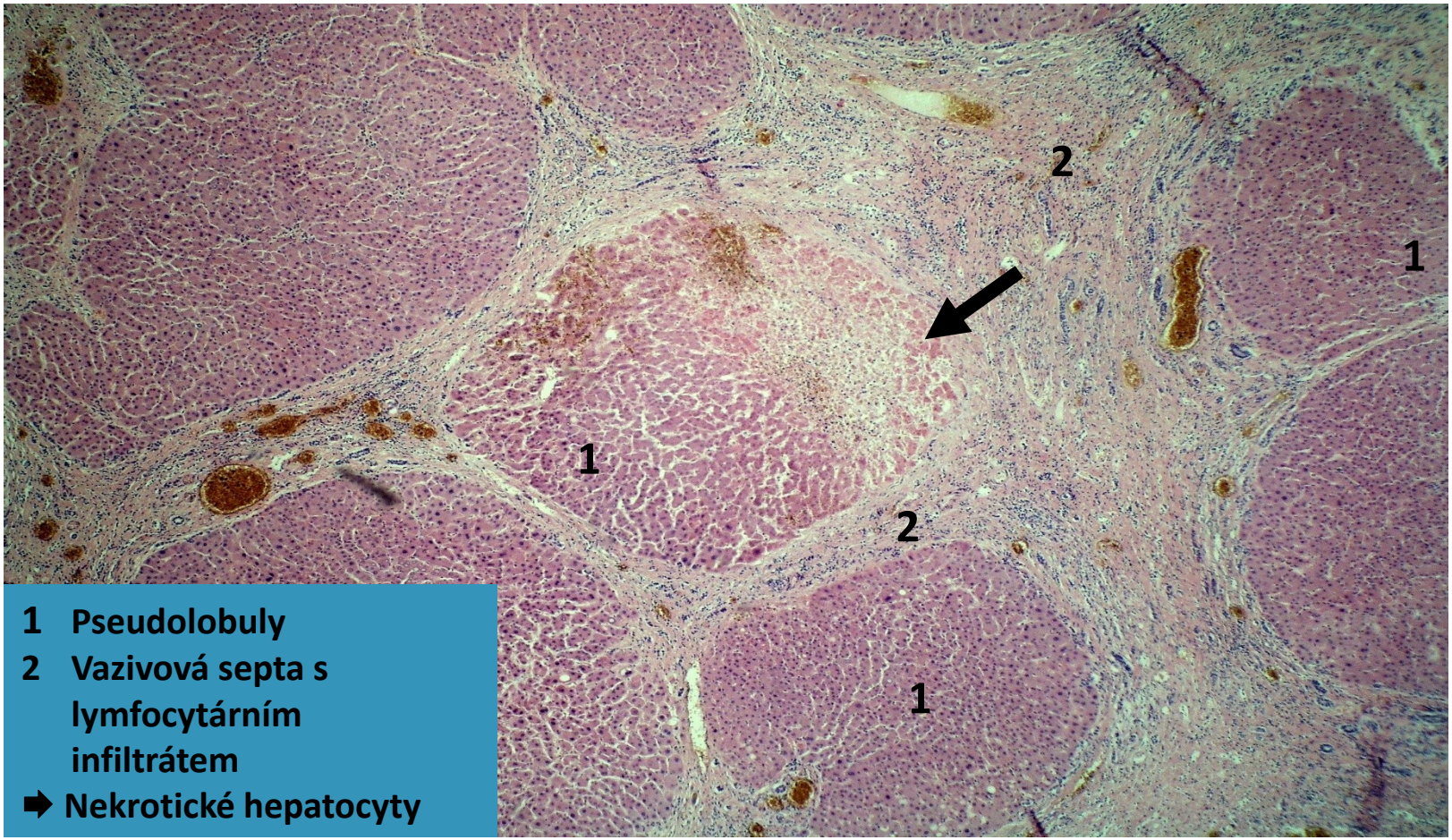
## MAKRO

- játra většinou zmenšená
  - mikronodulární
  - makronodulární

# Cirhóza makronodulární

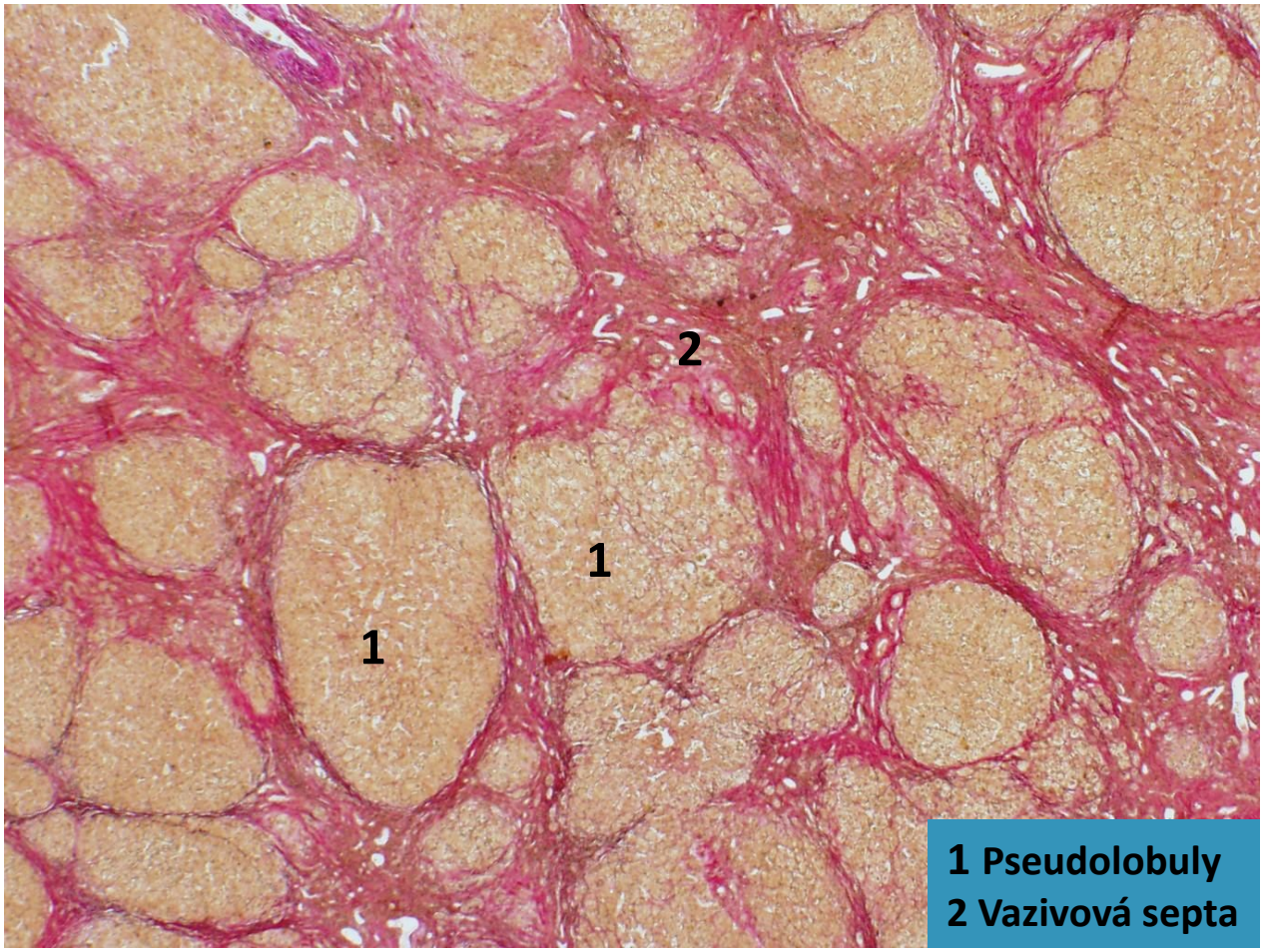
# Cirhóza mikronodulární

# Cirhóza

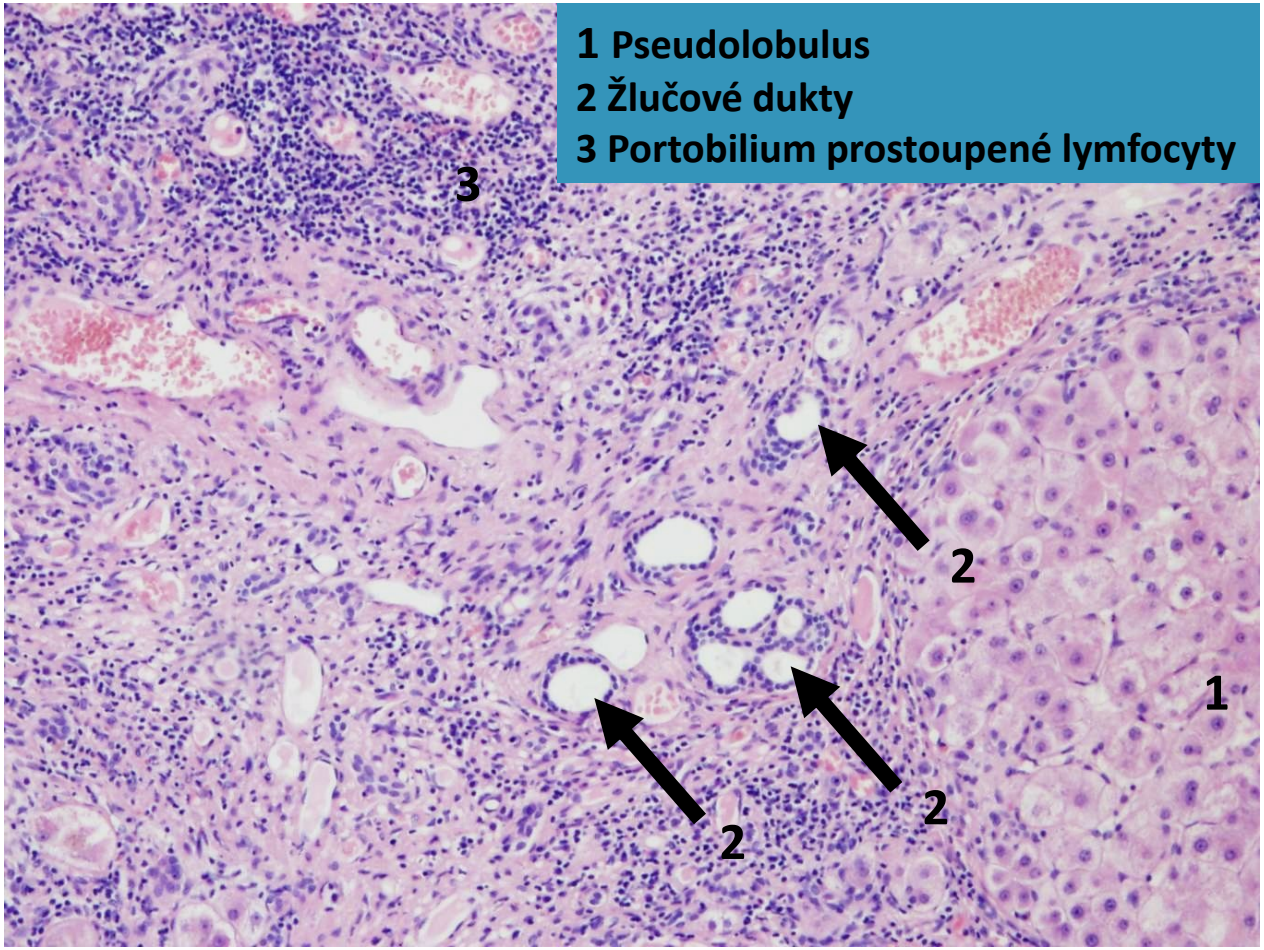



1 Pseudolobuly
2 Vazivová septa s lymfocytárním infiltrátem
➡ Nekrotické hepatocyty

# 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
- portokaválním anastomózy (!! jícnové varixy)
- infekce – indukovaná bakteriální peritonitida
  - bakteriální translokace z překrveného střeva + nerovnováha imunitního prostřední (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)**
- **regeneratorní uzly**
- **cysty**

# Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)

vrozené ložisko dilatovaných duktů

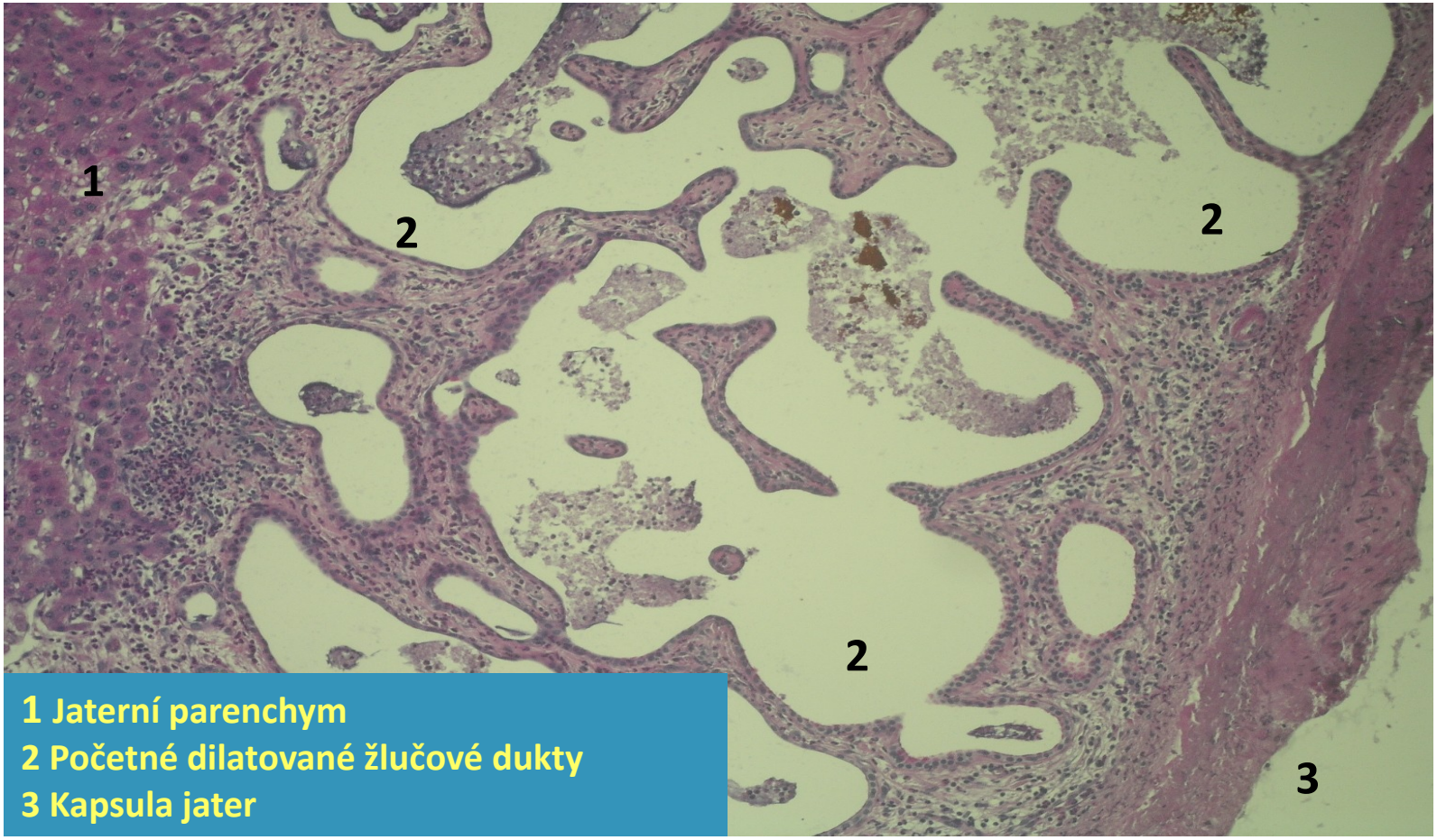
makro:

- subkapsulární, často multiplicitní světlá ohraničená léze

dif. dg.:

- metastatický rozsev karcinomu v játrech

# Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)

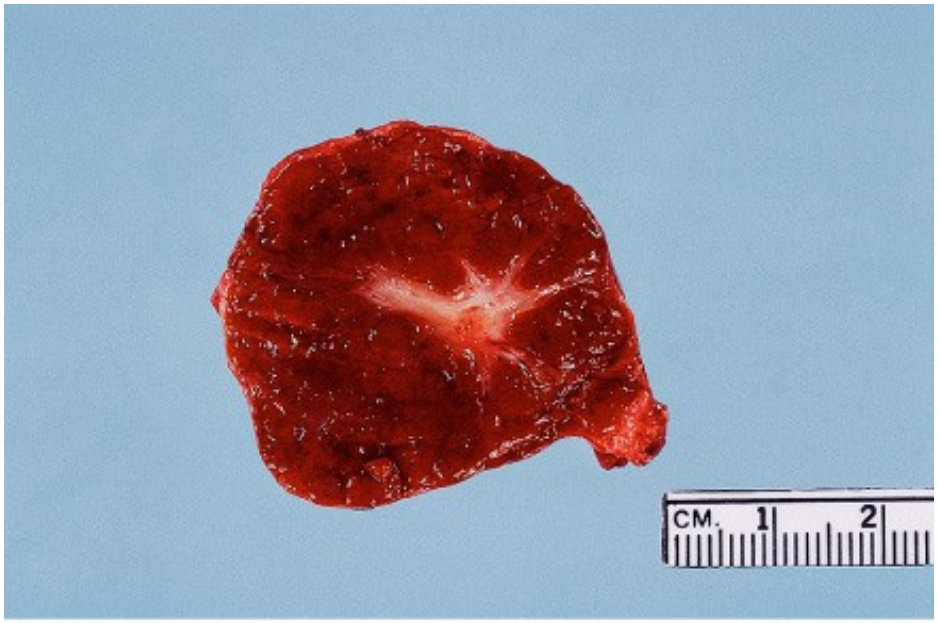


# Fokální nodulární hyperplazie

- 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




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

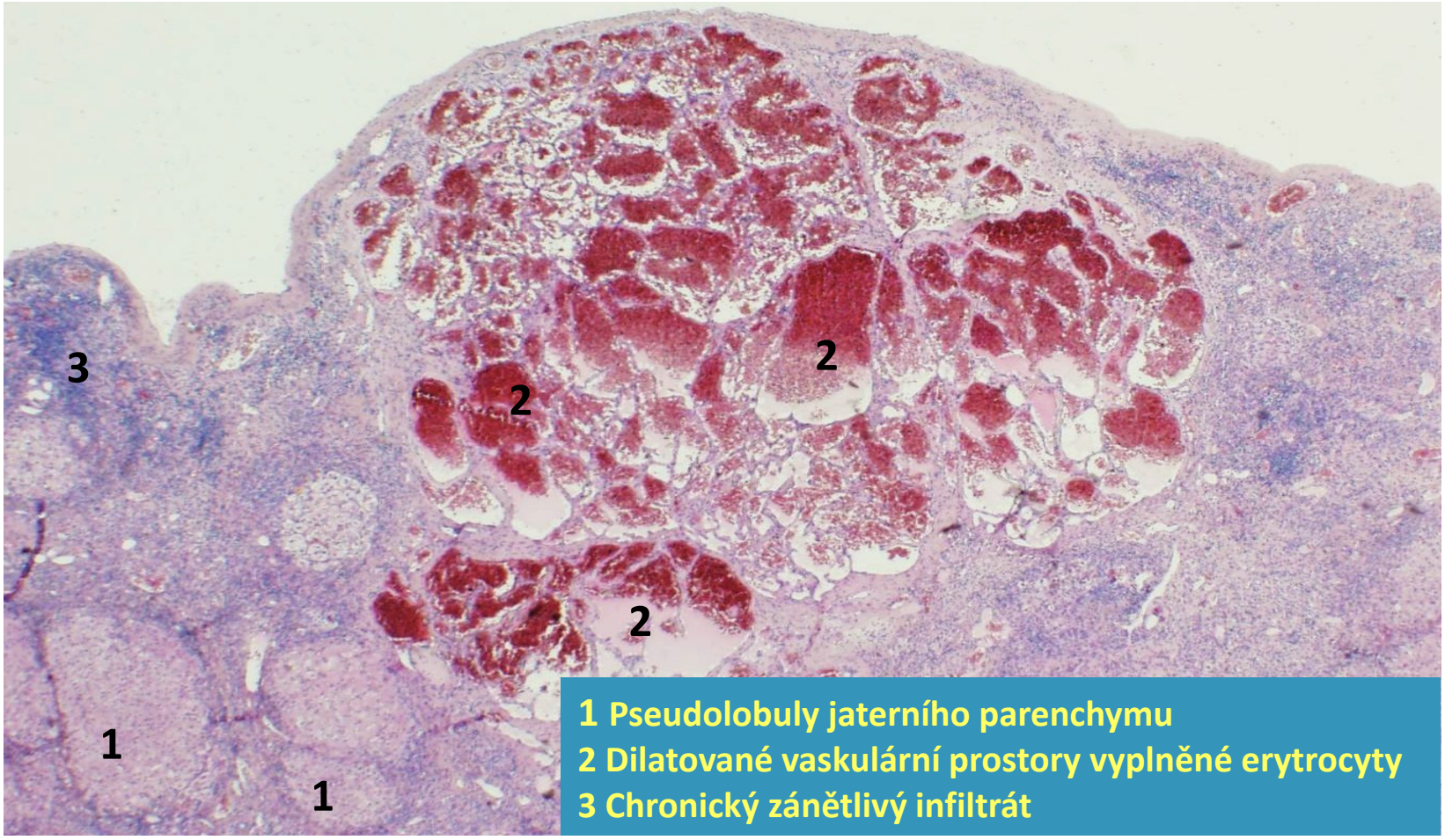
# Kavernózní hemangiom

- benigní nádor, i mnohočetný
- 2 mm – 15 cm
- riziko ruptury + krvácení, *syndrom Kasabach-Merritové*

(sekvestrování trombocytů → trombocytopenie)

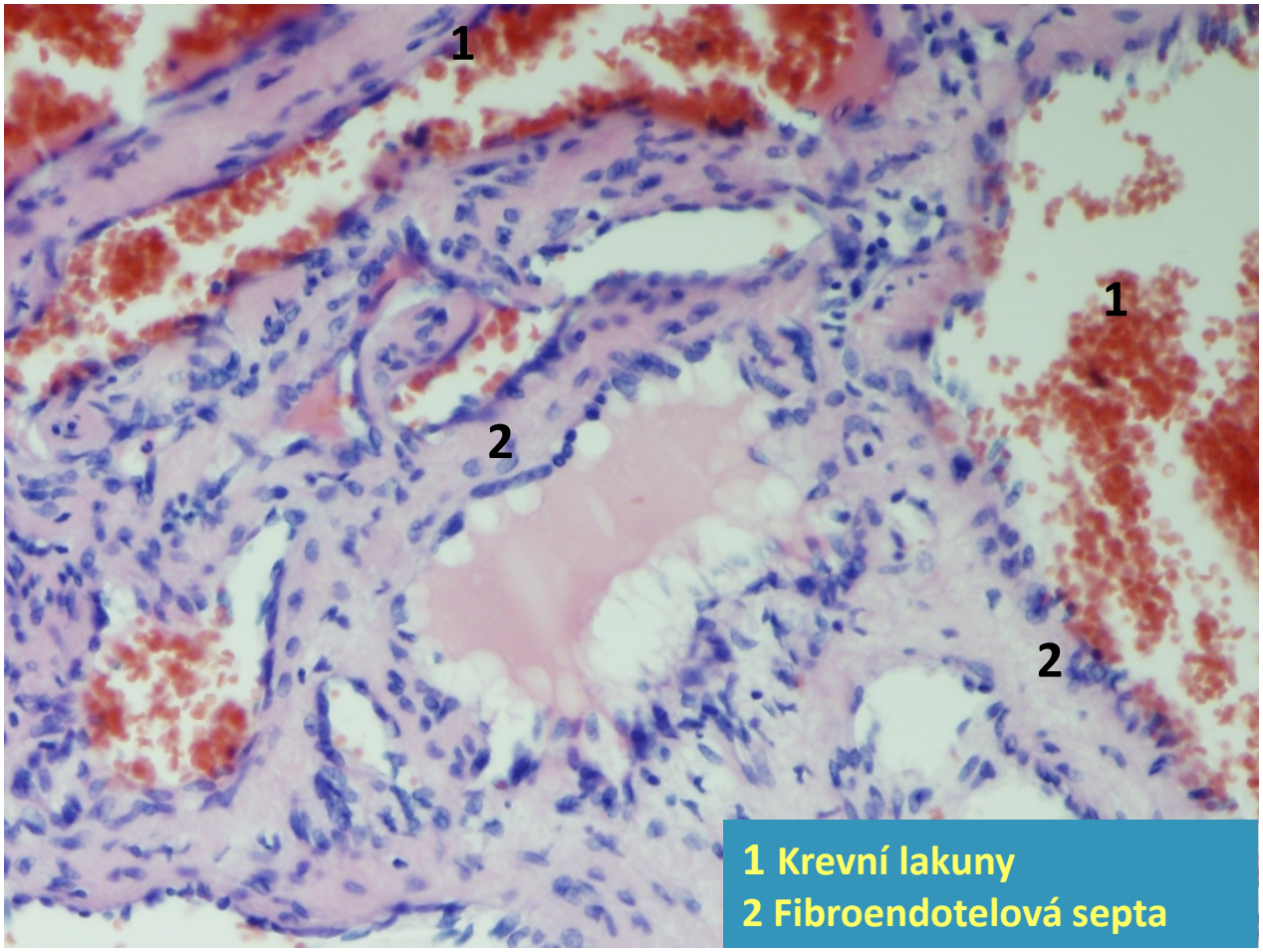
- časté regresivní změny – atypický obraz UZ, CT
  - dif. dg. x malignita
- tmavé subkapsulární ohraničené ložisko
- vazivová septa + vaskulární prostory

# Kavernózní hemangiom
## (v terénu cirhózy jater)




1 Pseudolobuly jaterního parenchymu
2 Dilatované vaskulární prostory vyplněné erytrocyty
3 Chronický zánětlivý infiltrát

# Kavernózní hemangiom



# Malignní tumory

primární

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

# 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, NASH/NAFLD, HCV)
- Asie + Afrika (HBV, HCV, aflatoxiny) – většina případů

# Hepatocelulární karcinom

jeden či více uzlů odlišných od okolí (měkká, světlá, prokrvácená 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

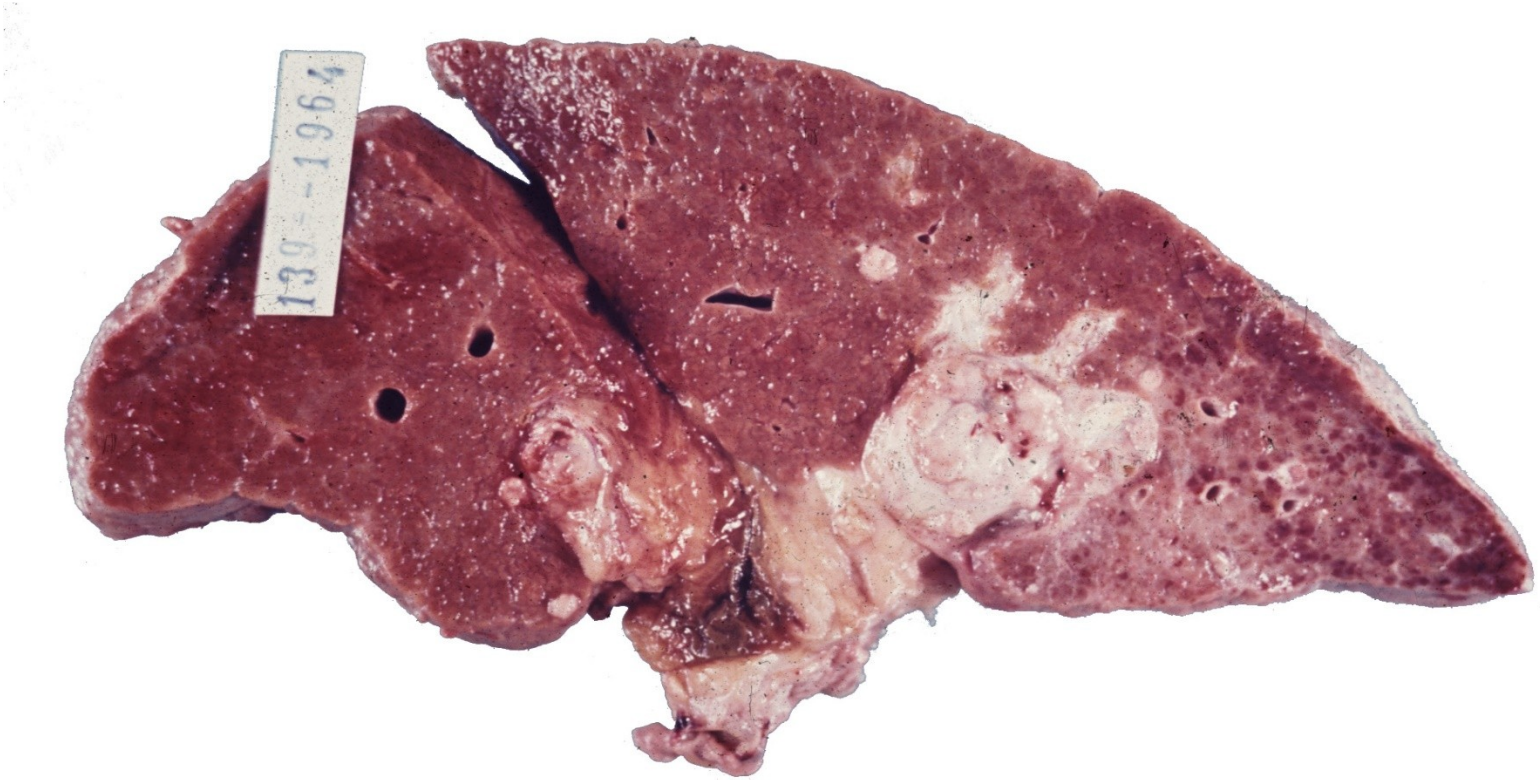
- kompenzovaná cirhóza a menší tumory → transplantace jater
- ostatní pacienti → chemoterapie, jiné ablační metody

# Hepatocelulární karcinom

MIKRO

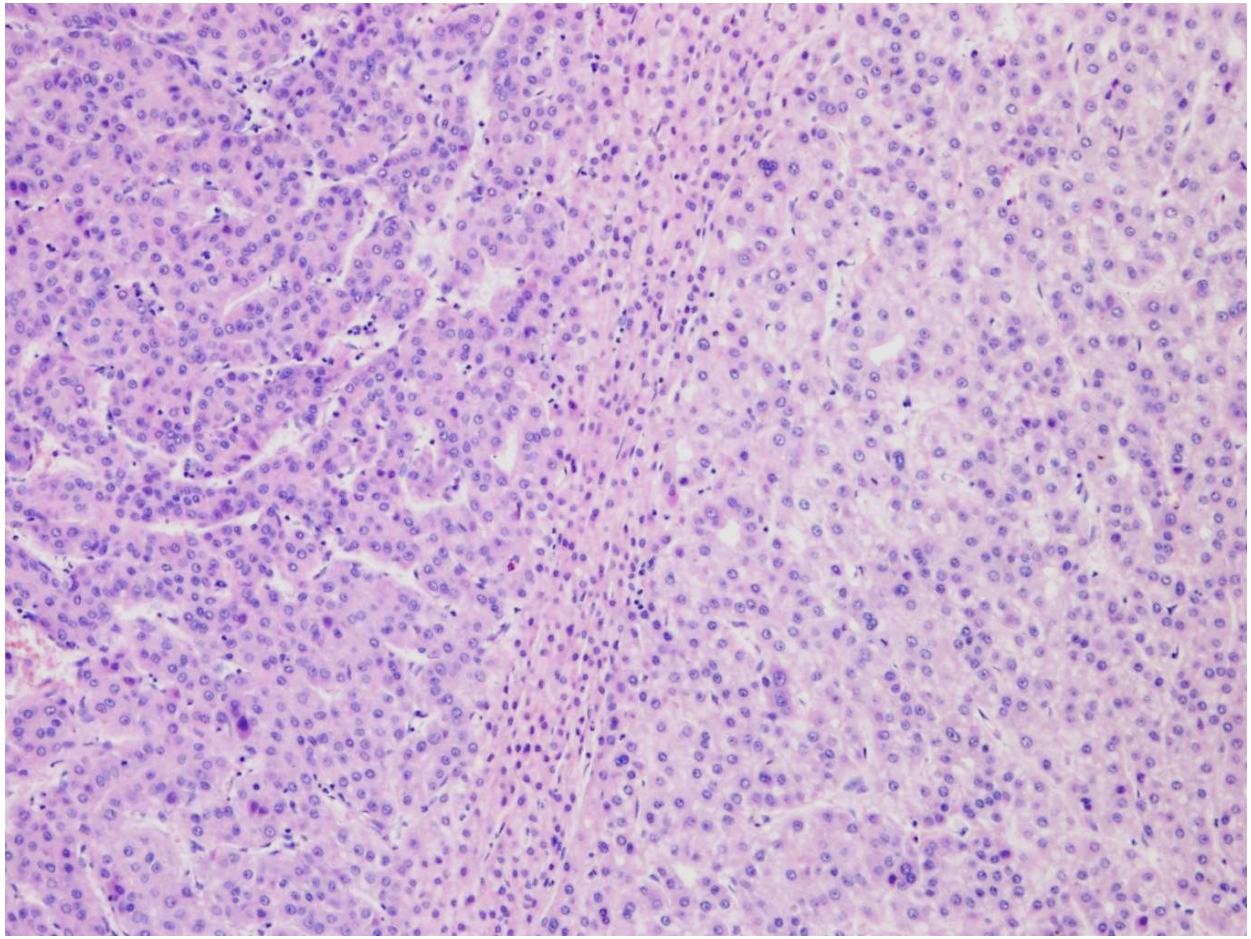
- dobře diferencovaný HCC s obdobnou architektonikou jako okolní jaterní parenchym
- HCC s vyšším gradem morfologicky pleomorfní (výrazná rozmanitost typů růstu - trabekulární, acinární +/- pseudoglandulární, solidní; okrsky s dobrou diferenciací a téměř nediferencované okrsky)
- cytoplazma s akumulací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

# Hepatocelulární karcinom

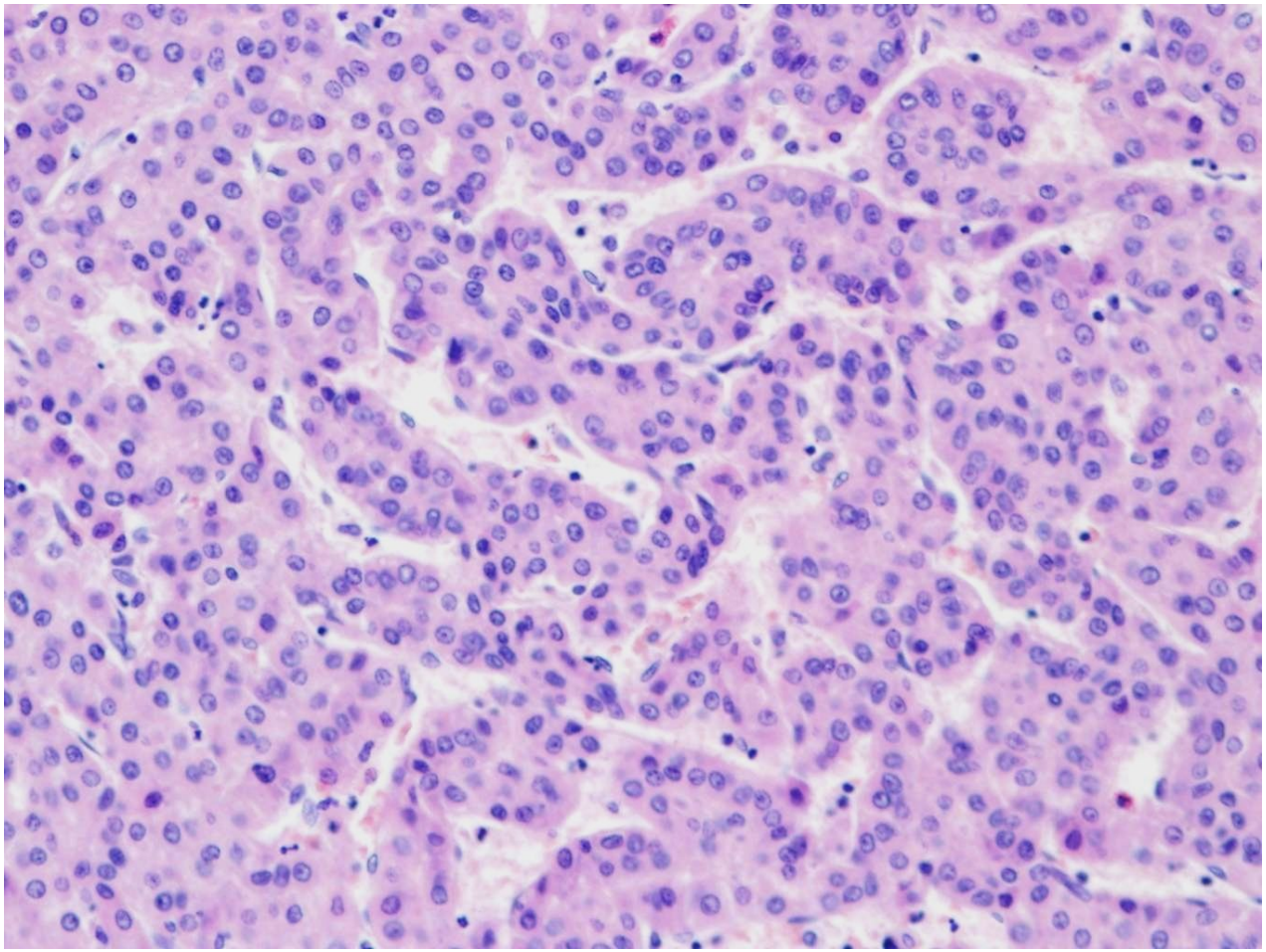


# Hepatocelulární karcinom

# 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 žlučovodů)

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)

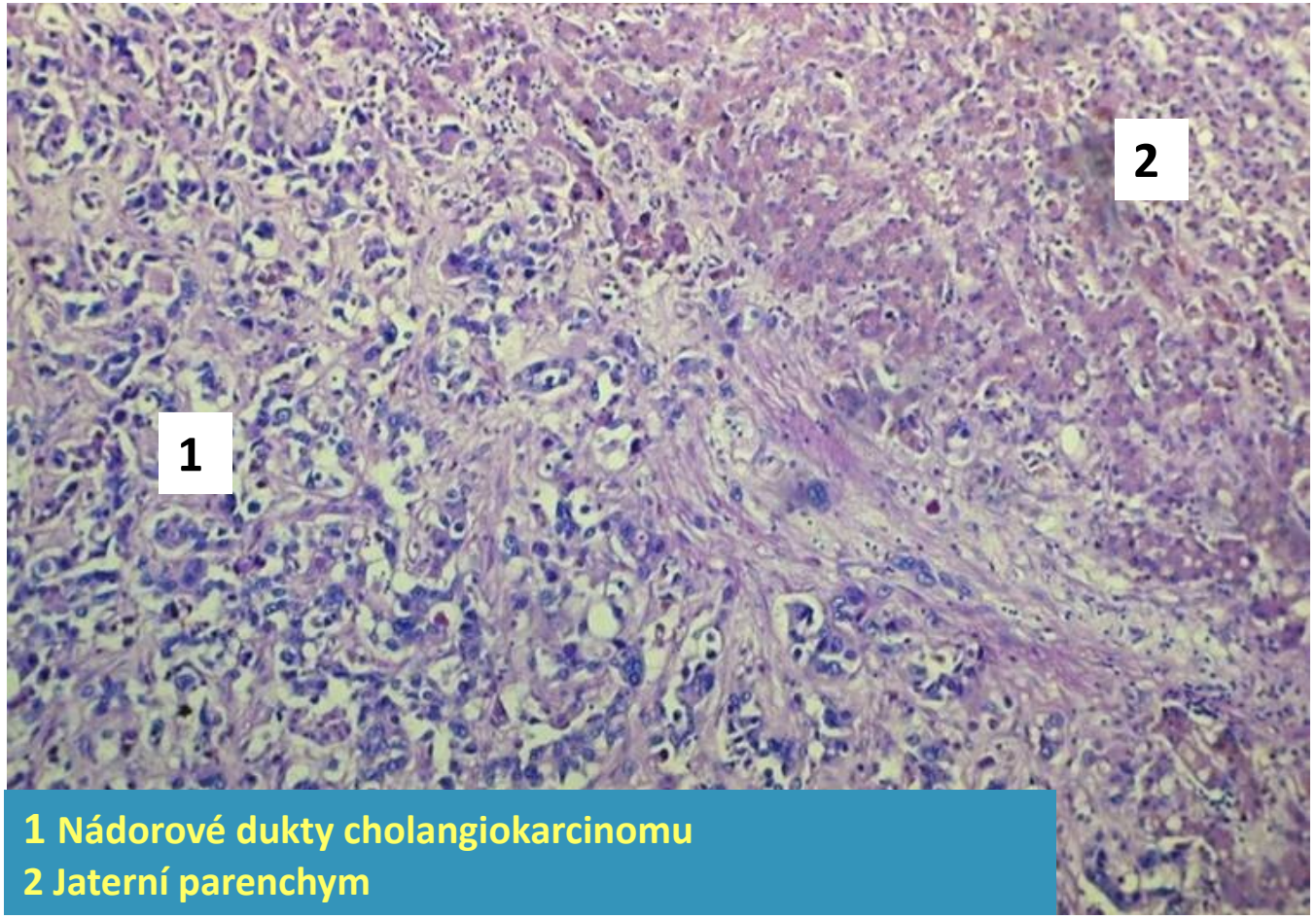
- nádory Vaterské papily = společný vývod ductus choledochus a pankreatického vývodu
  - benigní (ampulom), maligní (tubulární adenokarcinom)
  - diff. dg. duktální adenokarcinom hlavy pankreatu

# 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

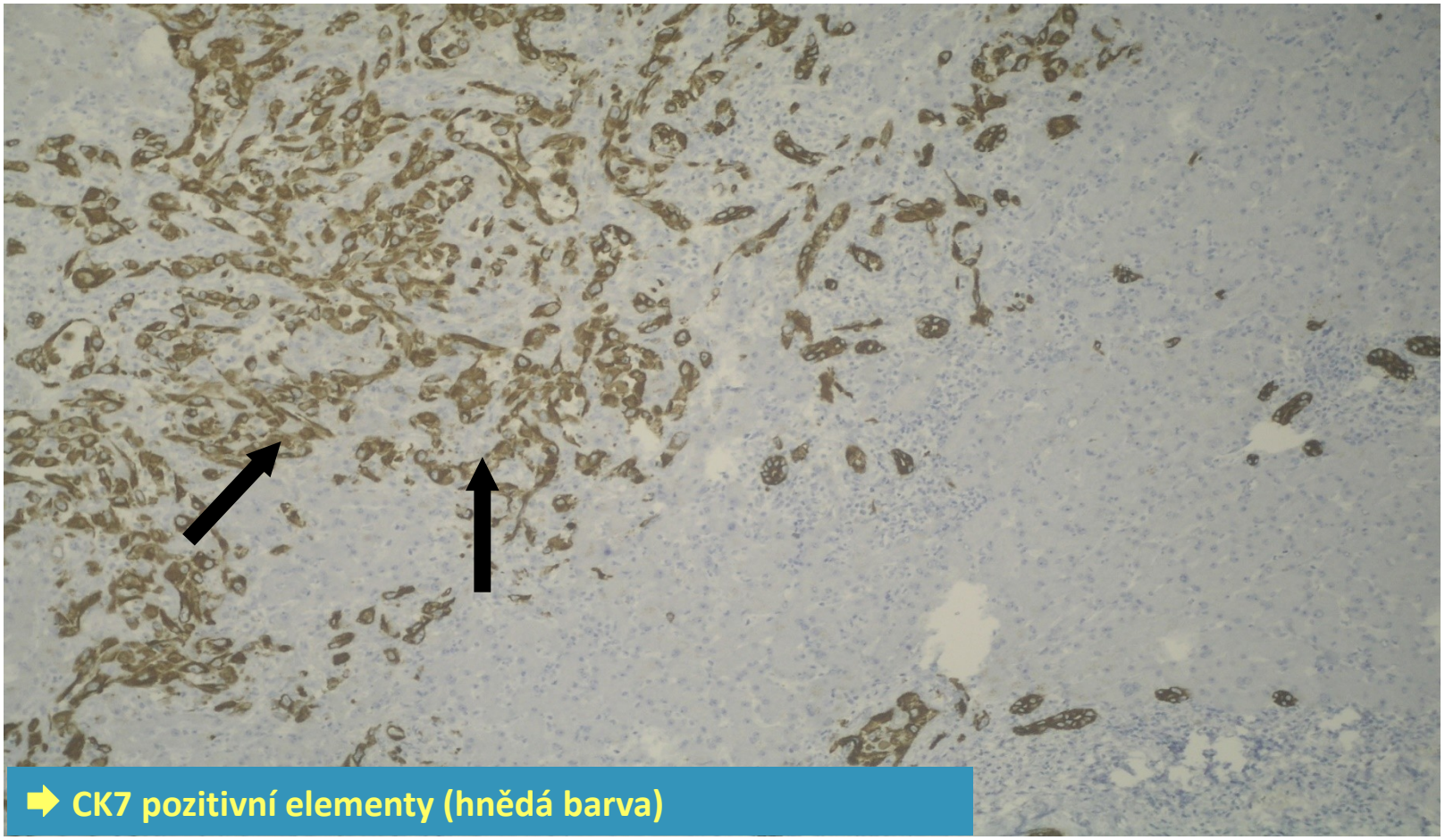
(dříve cholangiocelulární karcinom)




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)

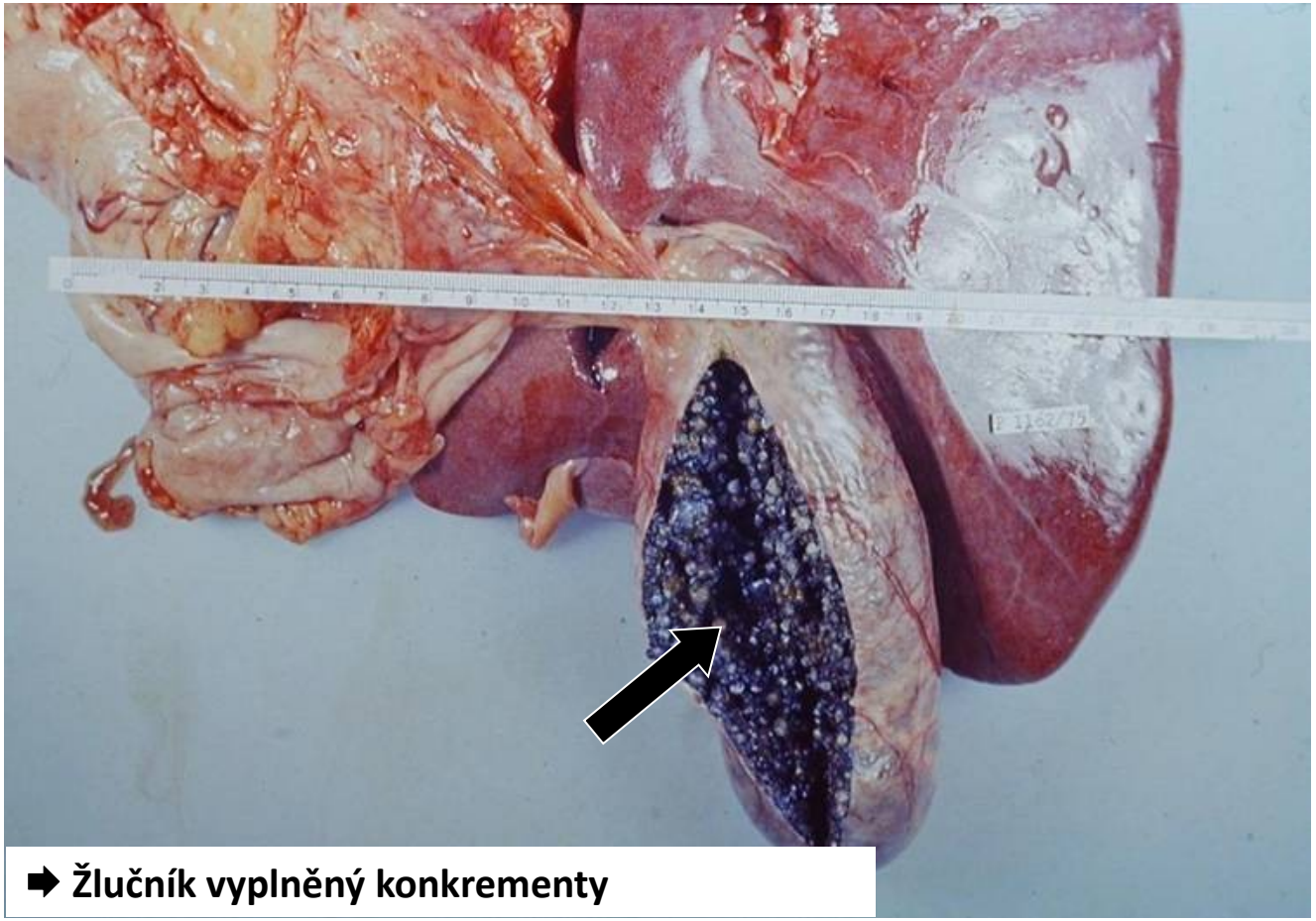
# Cholelitiáza

- 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

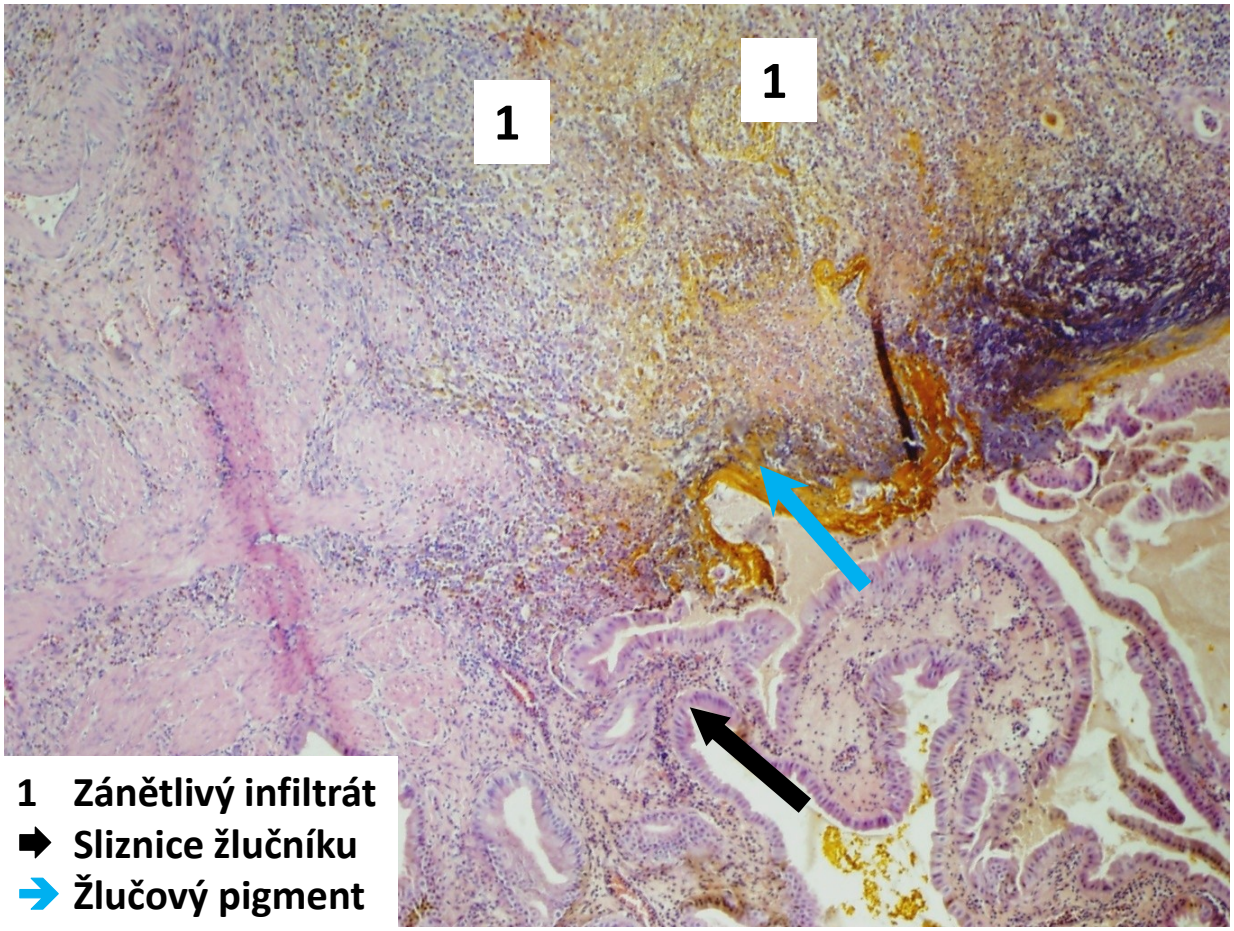
## akutní akalkulózní

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

## chronická

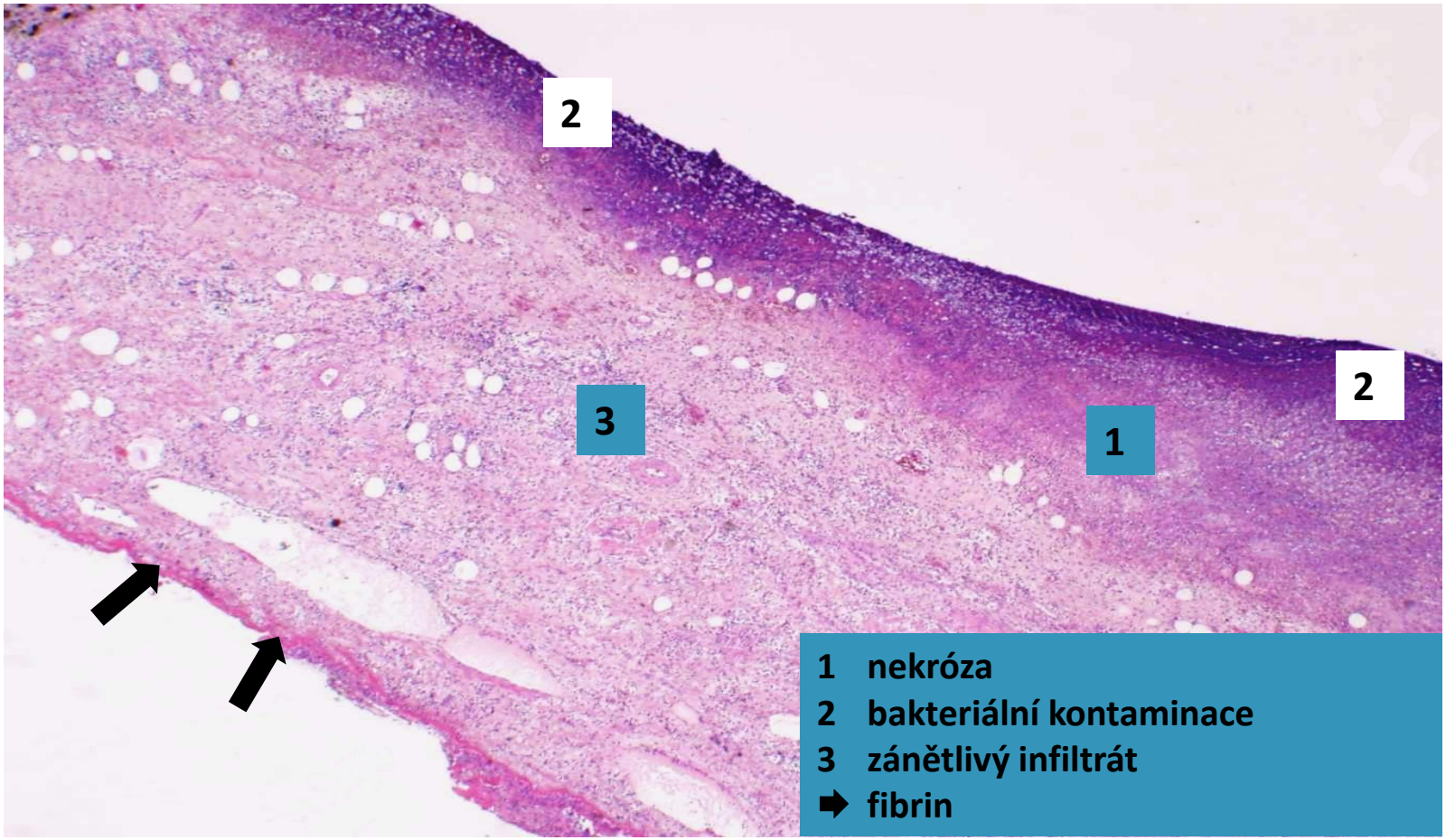
- opakované ataky akutní cholecystitidy / asympt. při cholecystolitiáze
- rekurentní záchvaty bolesti
- nausea +/- zvracení
- exacerbovaná tučnými jídly aj.

# Cholecystitida




1 Zánětlivý infiltrát
➡ Sliznice žlučníku
➔ Žlučový pigment

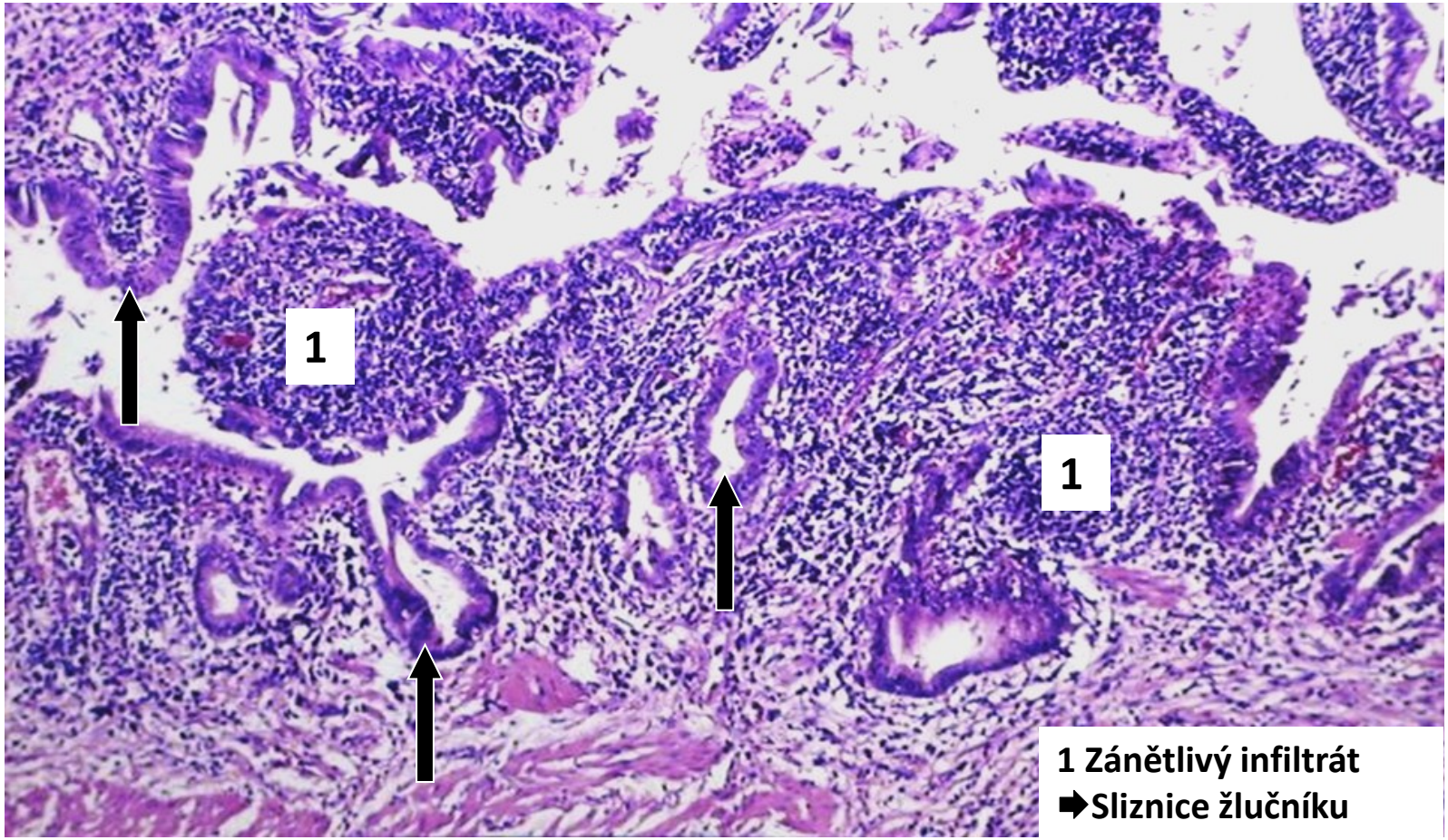
# Gangréna žlučníku



# 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

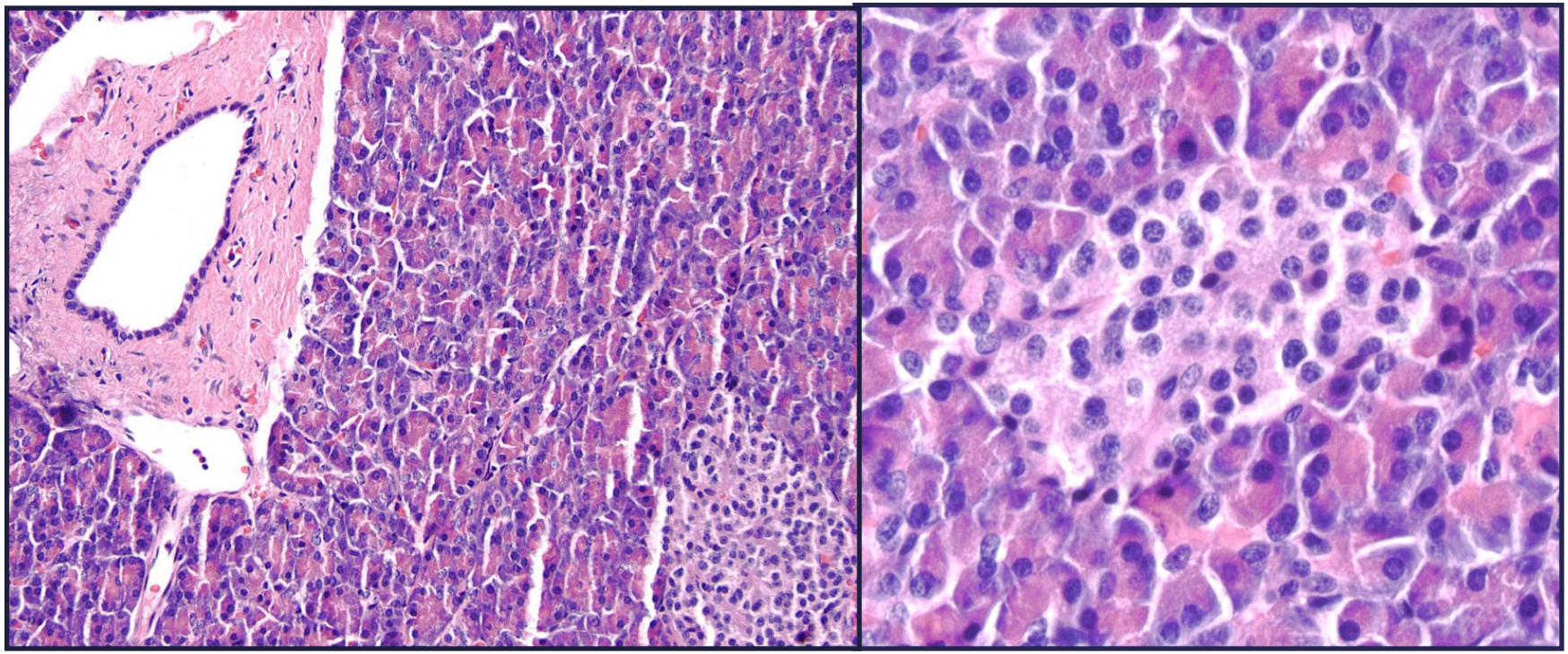



**1 Zánětlivý infiltrát**
**➡Sliznice žlučníku**

# PATOLOGIE PANKREATU

exokrinní složka

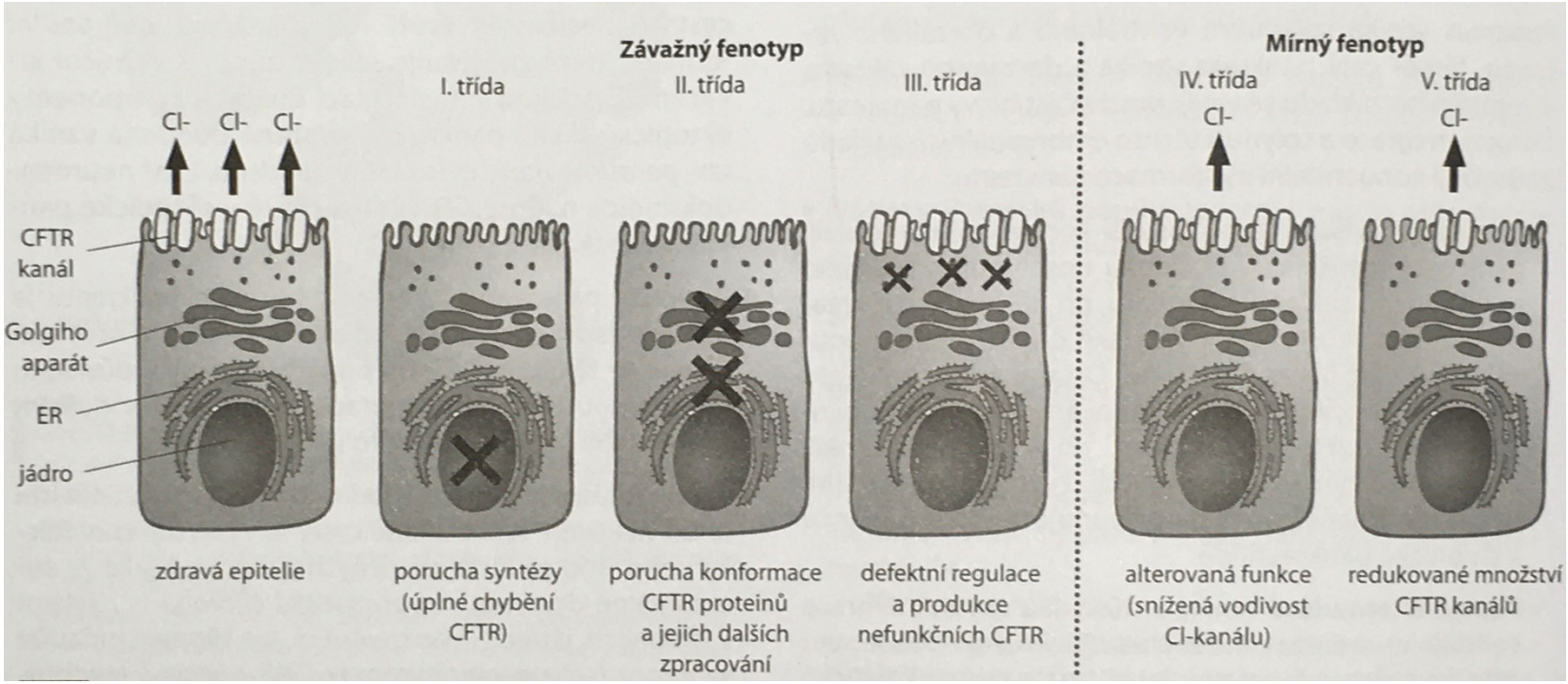
endokrinní složka



# Cystická fibróza

- AR onemocnění s produkcí abnormálně viskózních sekretů exokrinních žláz (incidence 1/2500 osob)
- Způsobeno mutacemi v *CFTR* genu → abnormální fuknce 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 - genetika




- kombinace dvou „závažných“ mutací obvykle asociována s klasickým klinicky závažným fenotypem CF

zdroj: ZÁMEČNÍK, Josef, ed. Patologie. Praha: LD Prager Publishing, 2019. ISBN 978-80-270-6457-1.

# Cystická fibróza - klinické projevy

- pankreas – 85-90% pacientů, akumulace vazkého 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% 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 uvolnění a aktivací proenzymů
- obstrukce vývodů s poklesem perfúze a ischémií
- 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 plících
  - ➢ 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

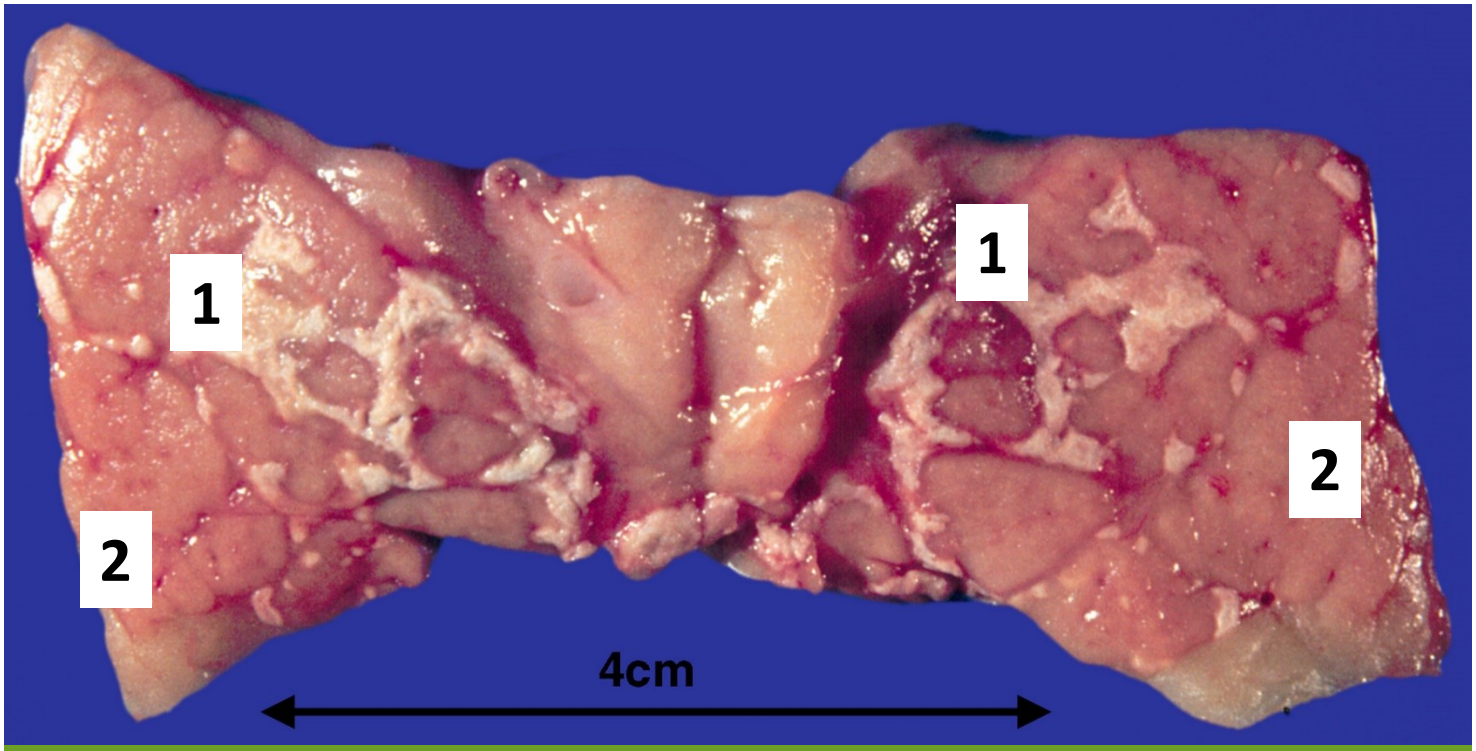
## morfologie

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

## dle závažnosti

- akutní intersticiální pankreatitida
- akutní nekrotizující pankreatitida
- hemoragická pankreatitida

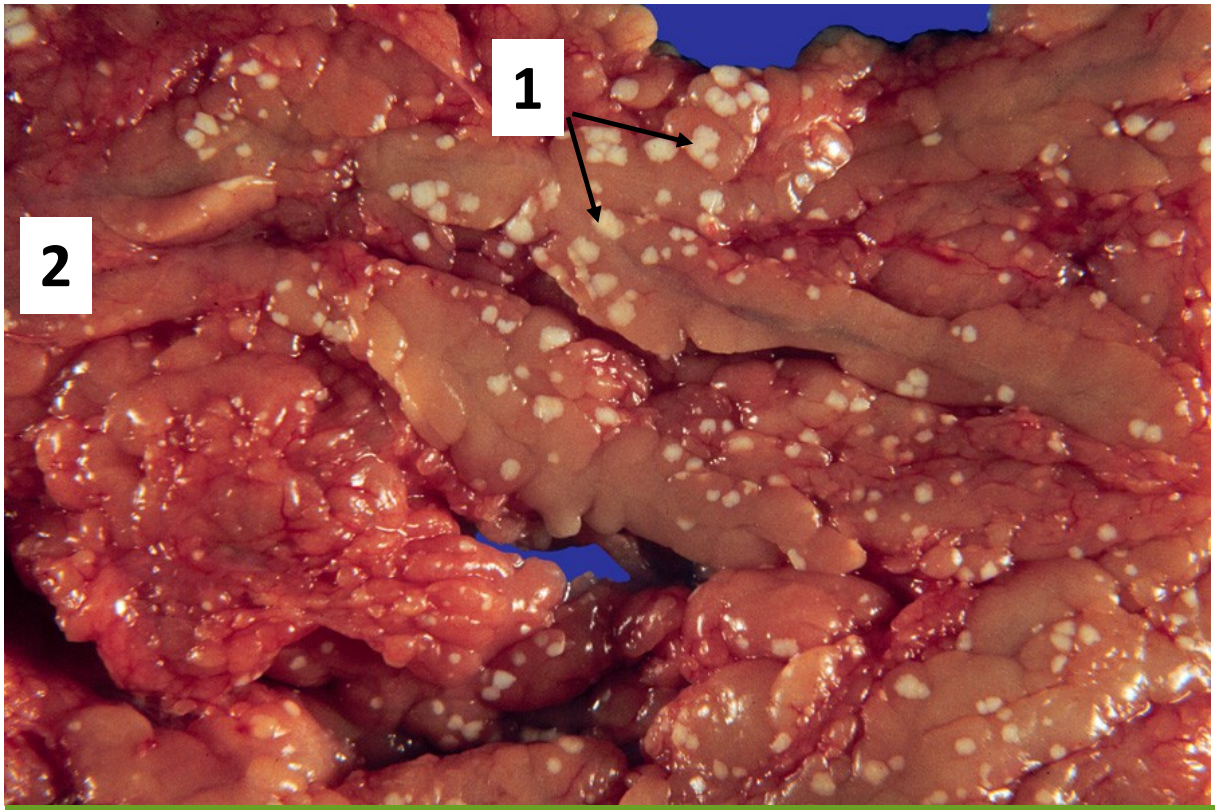
# Akutní pankreatitida




*1. Ložiska nekróz s hemoragickým lemem*

*2. Okolní parenchym*

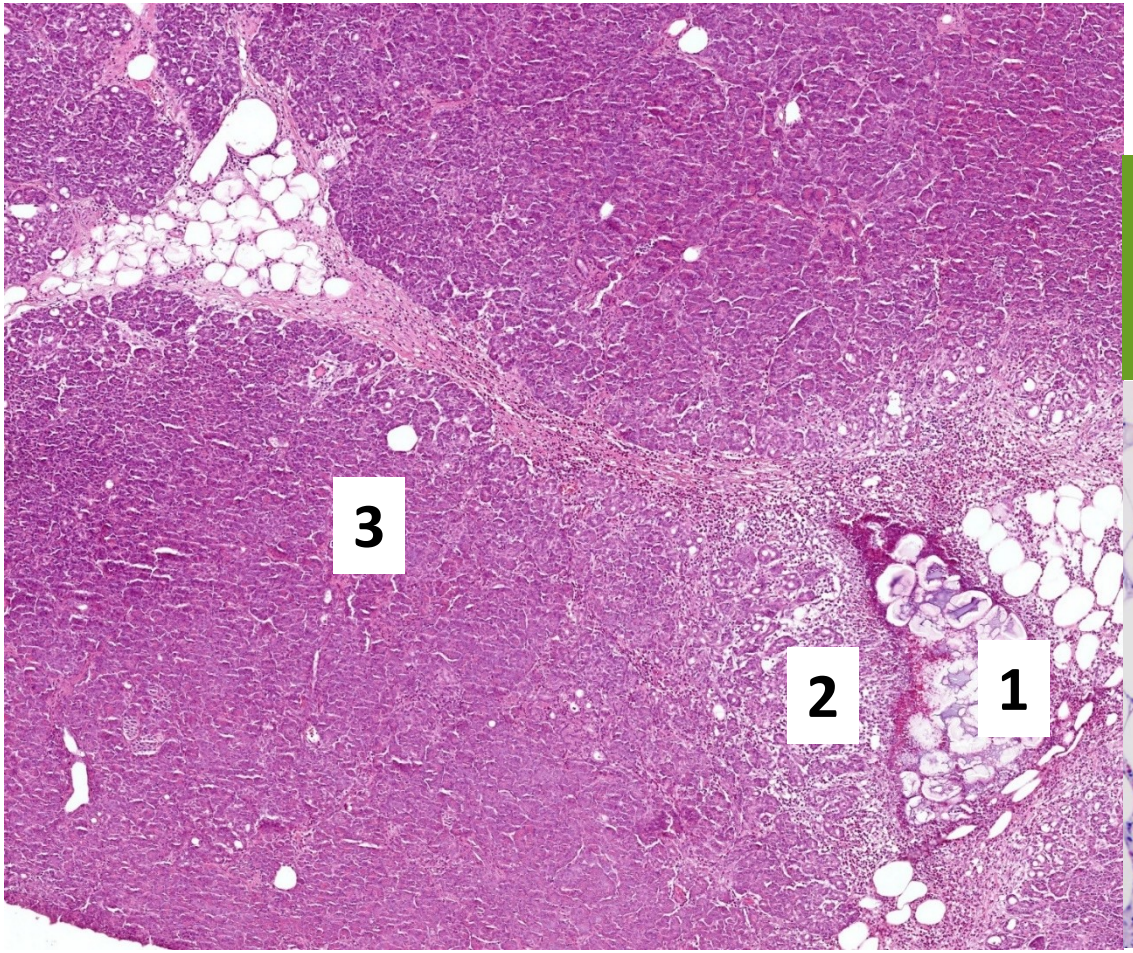
# Balserovy nekrózy tukové tkáně




*1. Ložiska Balserových nekróz tukové tkáně*

*2. Okolní tuková tkáň*

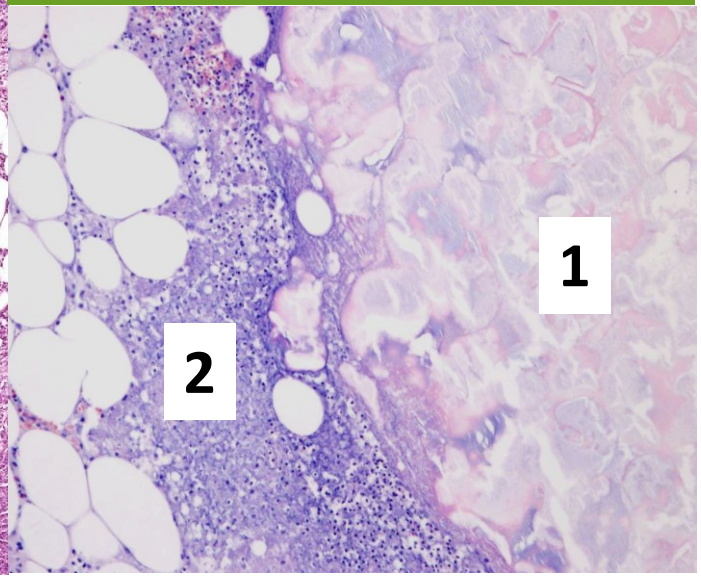
# Akutní pankreatitida




*1. Ložisko nekrózy*

*2. Demarkační lem neutrofilů*

*3. Okolní tkáň pankreatu*



# Chronická pankreatitida

Klasifikace TIGAR-O (2001):

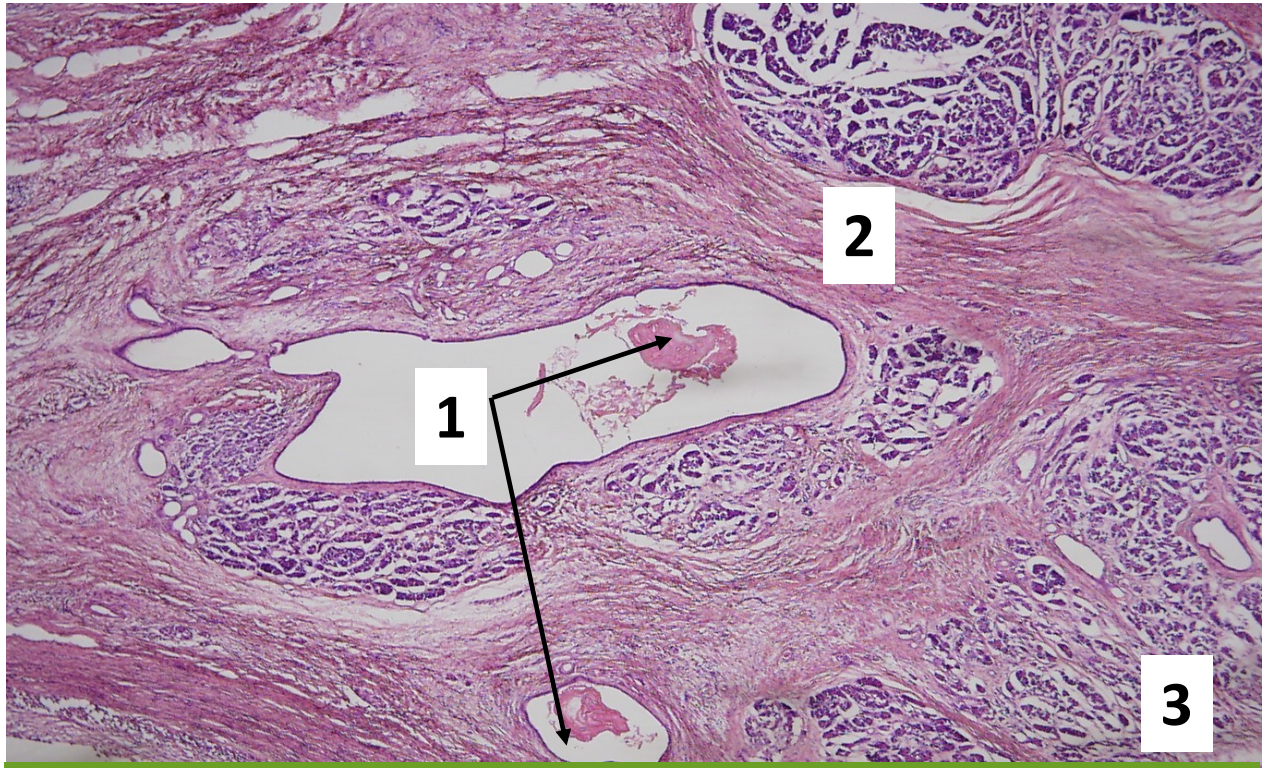
- Toxicko-metabolická (alkohol, urémie, léky)
- Idiopatická
- Genetická (hereditární)
- Autoimunitní
- Rekurentní
- Obstrukční

# 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 duktů bez obstrukce, nepravidelností a známek destrukce duktálního epitelu
- bez známek inspisace sekretu v luminech duktů a kalcifikací
- hyperplazie duktálního epitelu
- nekrózy a pseudocysty nepřítomny

# Autoimunitní pankreatitida

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

# NÁDORY PANKREATU

epitelové

neepitelové – zralý teratom, mezenchymální nádory, lymfomy

sekundární - metastatické

# EPITELOVÉ NÁDORY PANKREATU

| Benigní | Prekurzorové a premalignní léze | Maligní |
|---|---|---|
| | Pankreatická intraepitelová neoplázie (PanIN) | Duktální adenokarcinom a jeho varianty |
| Serózní cystadenom | | Serózní cystadenokarcinom |
| Cystadenom z acinárních buněk | | Karcinom z acinárních buněk |
| | Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN) | IPMN asociovaná s invazivním karcinomem |
| | Mucinózní cystická neoplázie | MCN 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

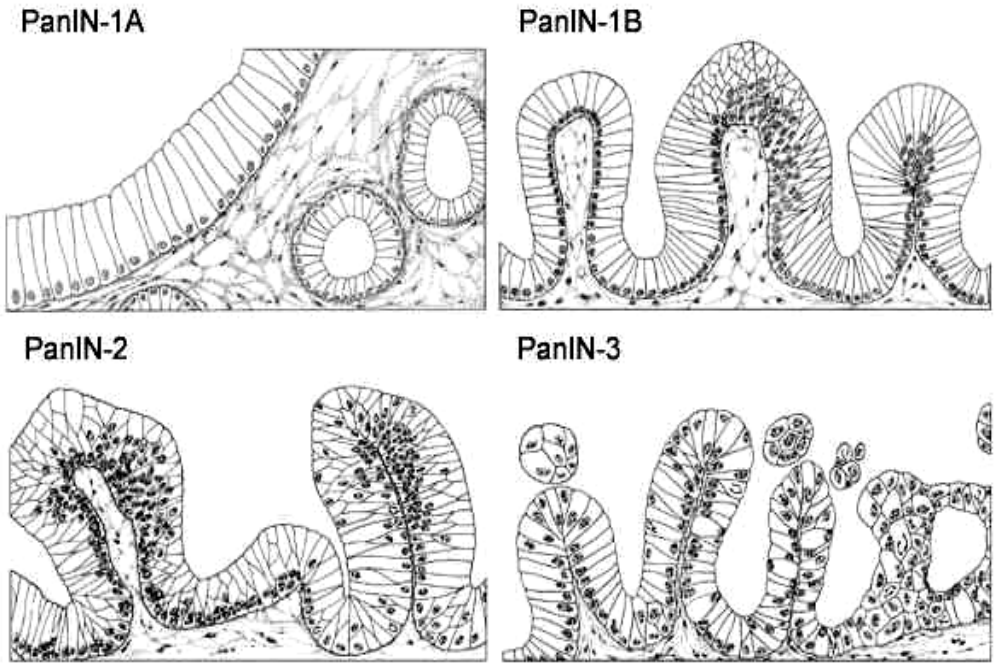
# Pankreatická intraepitelová neoplázie

Low grade PanIN

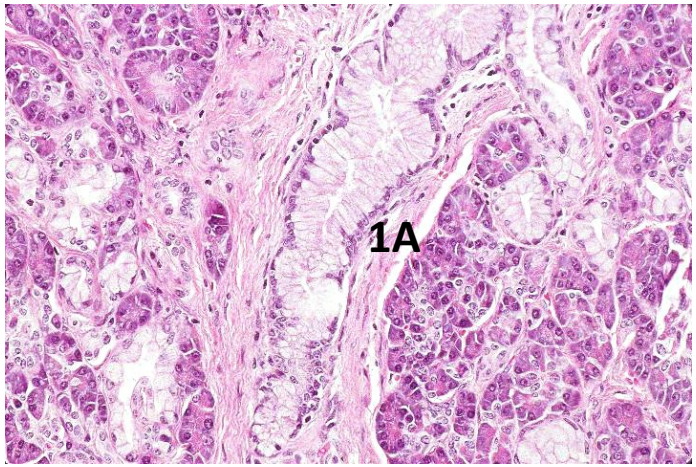
- PanIN-1 a 2
  - dříve odlišování PanIN 1A a 1B

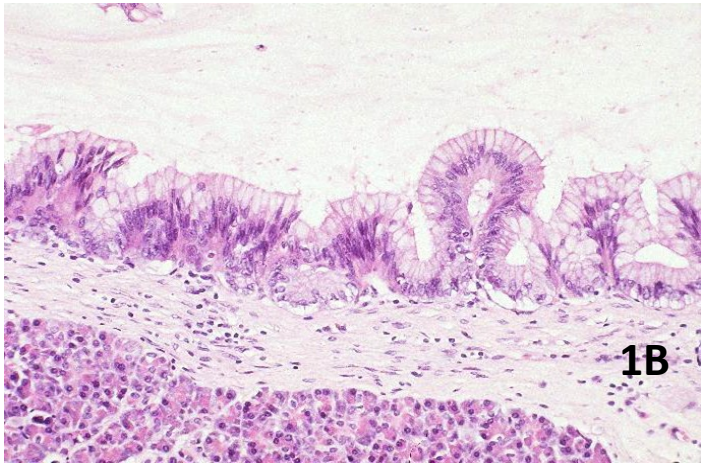
High grade PanIN

- PanIN 3



# 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:

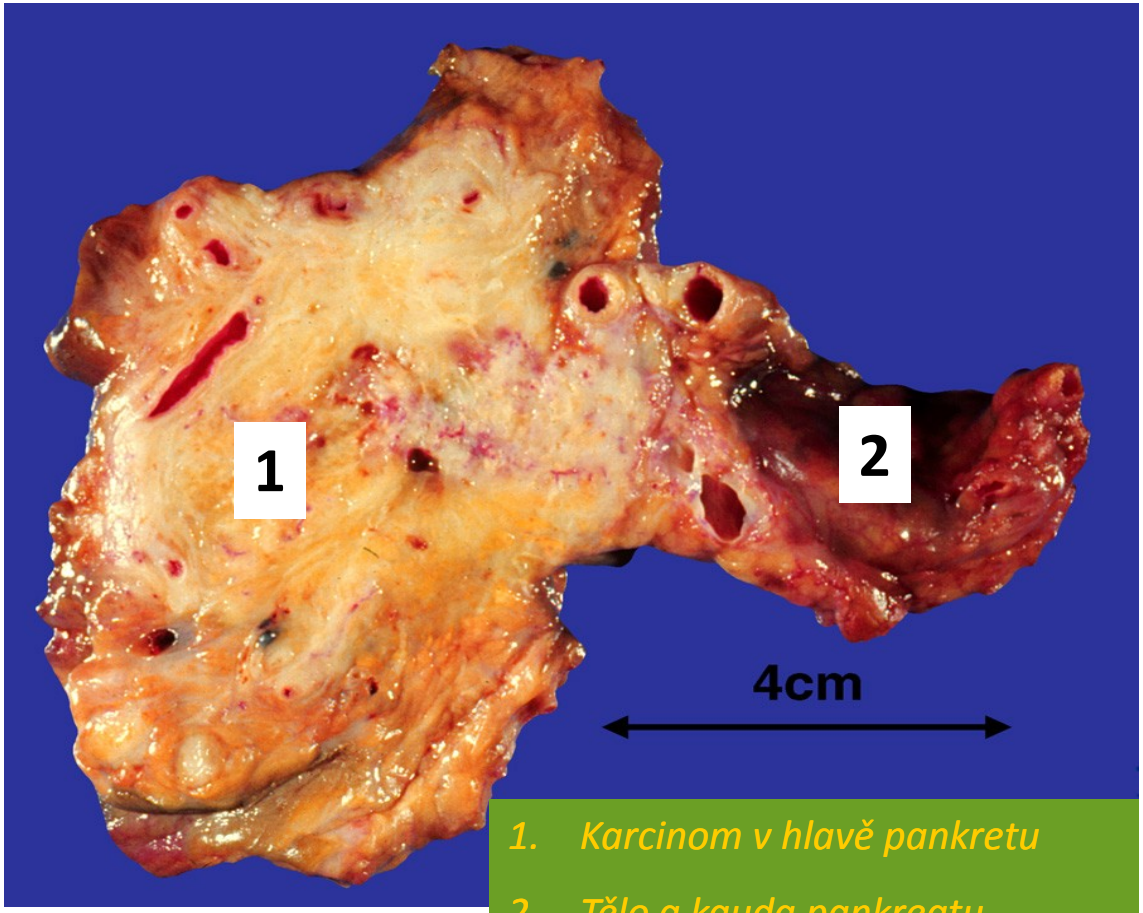
- metastázy lymfogenní do regionálních lymfatických uzlin
- hematogenní metastázy v játrech, plicích, kostech
- karcinomatóza peritonea
- perineurální propagace, šíření podél velkých cév

# Duktální adenokarcinom

MAKRO

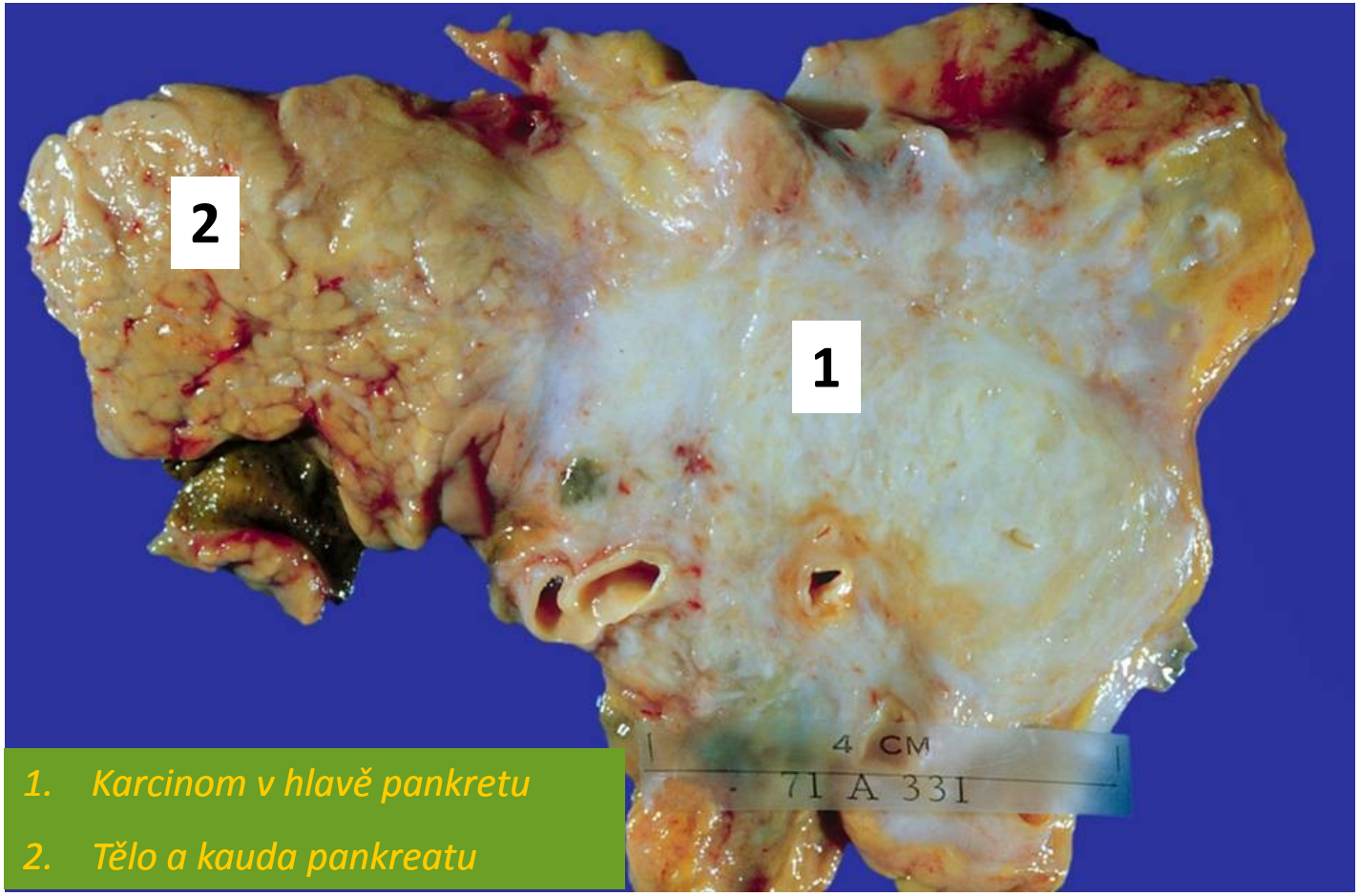
- ve většině případů solidní, neostře ohraničené ložisko v hlavě pankreatu
- nejčastěji průměr 2-3cm
- stenóza ductus choledochus
- nekrózy nejsou typické
- bez přítomnosti kalcifikací či pseudocyst

# Karcinom hlavy pankreatu



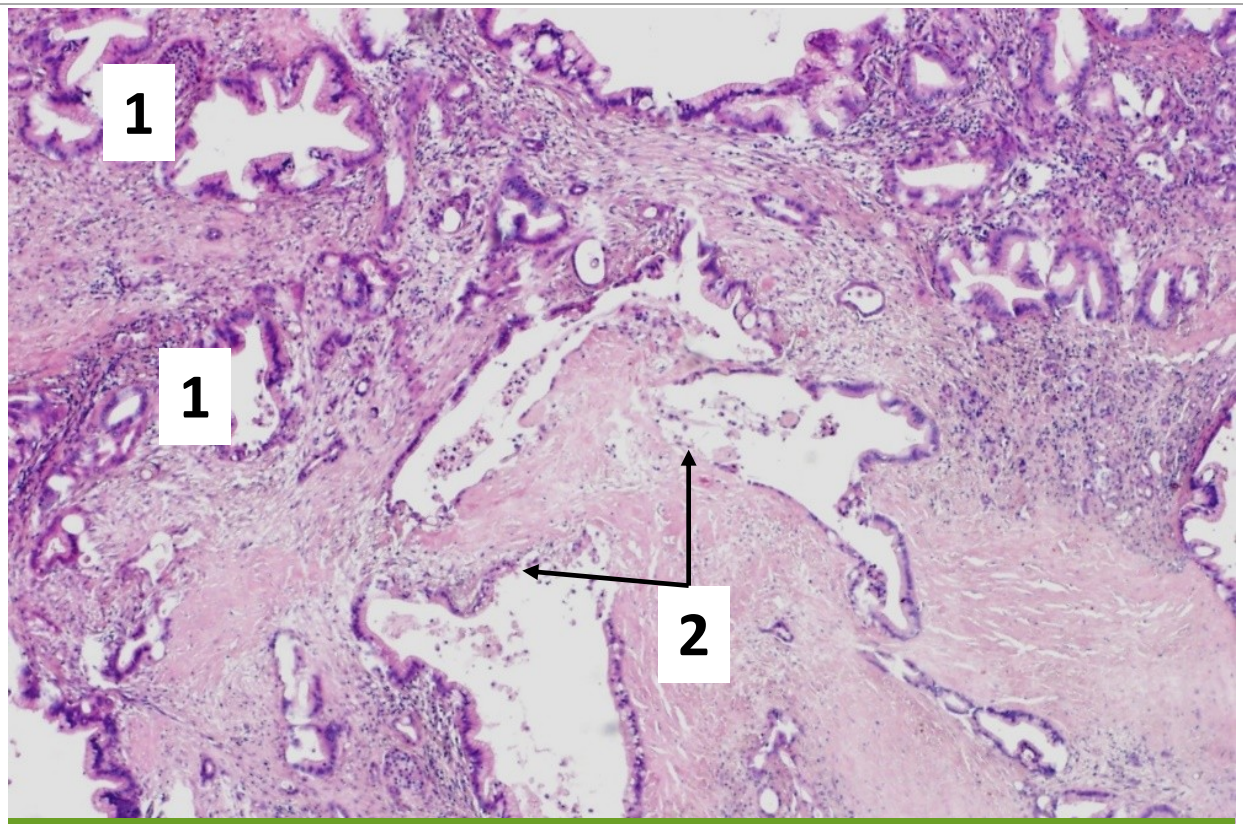

1. *Karcinom v hlavě pankretu*
2. *Tělo a kauda pankreatu*

# Karcinom hlavy pankreatu




1. *Karcinom v hlavě pankretu*
2. *Tělo a kauda pankreatu*

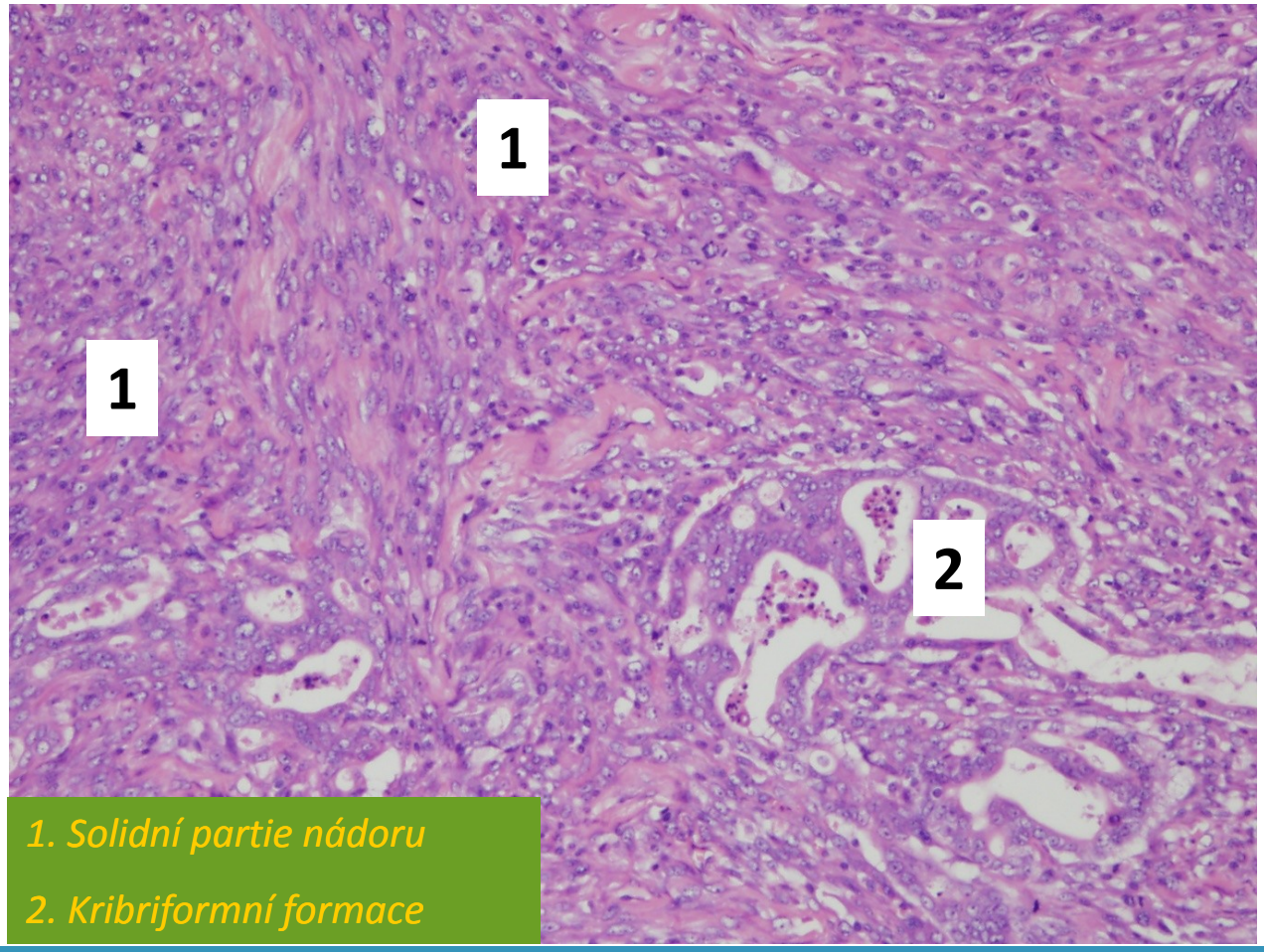
# Duktální adenokarcinom




*1. Neoplastické duktální formace*

*2. Fokálně ruptura duktů s makrofágy a detritem intraluminálně*

# Duktální adenokarcinom – nízce diferencovaný (G3)




*1. Solidní partie nádoru*

*2. Kribriformní formace*

# Diferenciální diagnóza duktálního adenokarcinomu a chronické pankreatitidy – klinické faktory

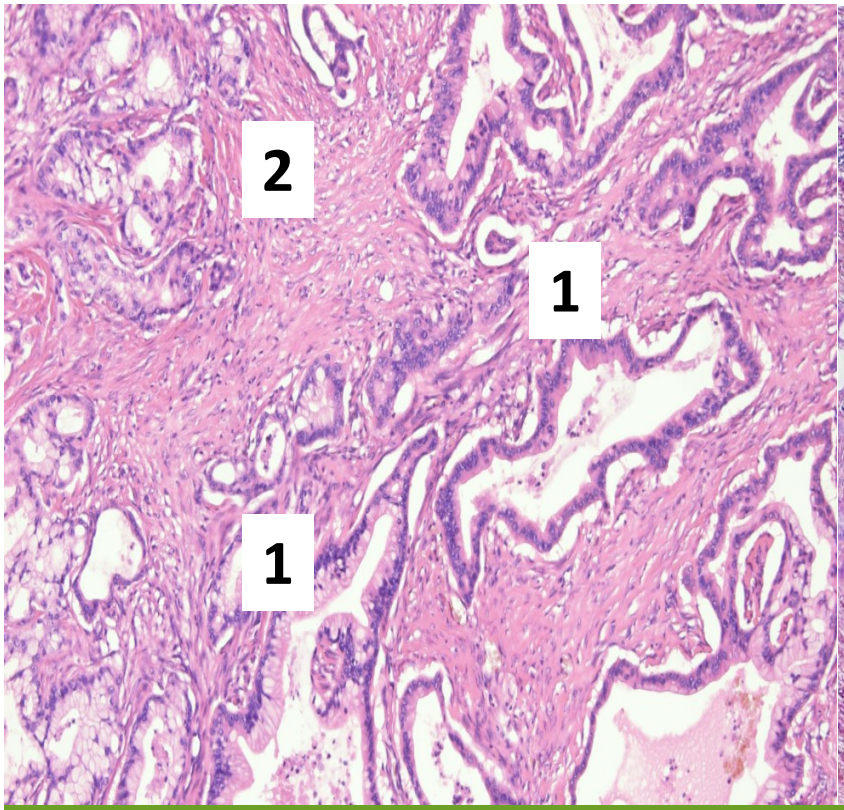
adenokarcinom

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

chronická pankreatitida

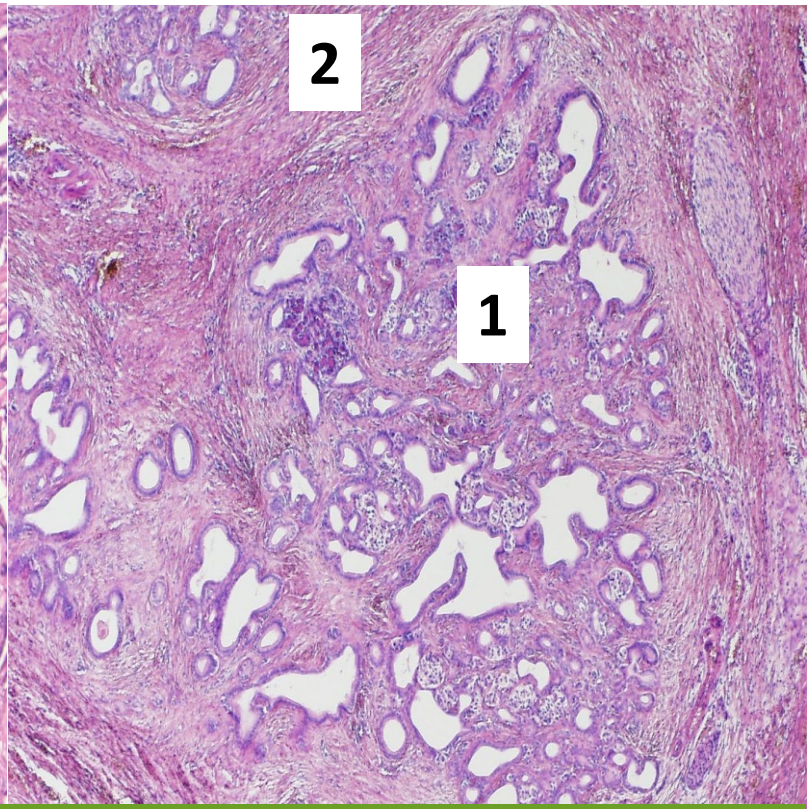
- často u mladších pacientů
- anamnesticky:
  - dlouhodobé obtíže
    - relabující akutní pankreatitida
  - abúsus alkoholu
- ikterus až po několika letech onemocnění

# Diferenciální diagnóza duktálního adenokarcinomu a chronické pankreatitidy – mikroskopické nálezy




*1. Nepravidelné iregulární dukty*

*2. Stromální dezmoplázie*




*1. Lobulární uspořádání*

*2. Denzní hyalinizované stroma*

# 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

# 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

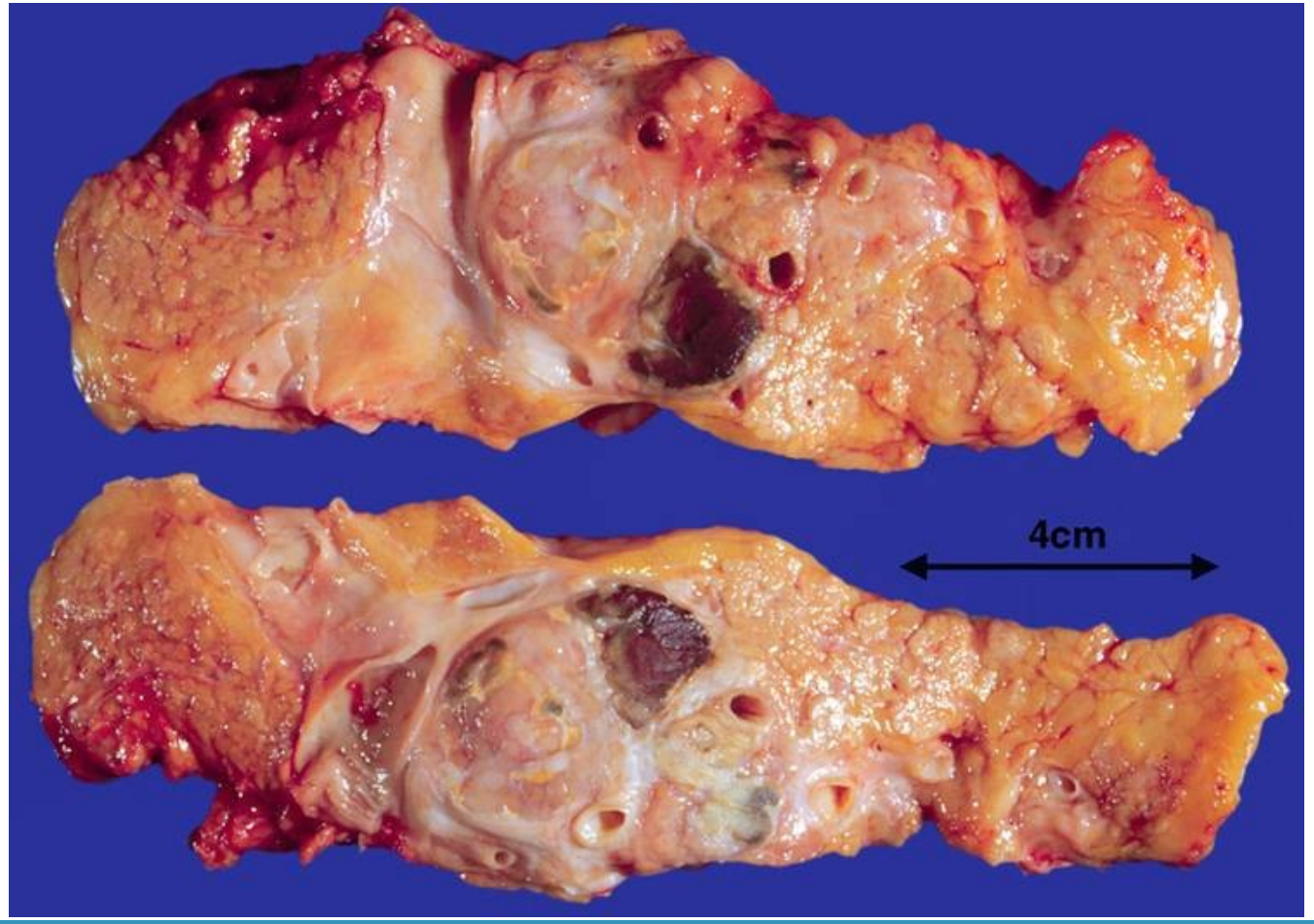
- částečně nebo zcela opouzdřené
- různé barvy (v závislosti na množství stromatu, cév a lipidů):
  - šedé, hnědé, červené, žluté
- rovnoměrná distribuce v jednotlivých částech pankreatu

# Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

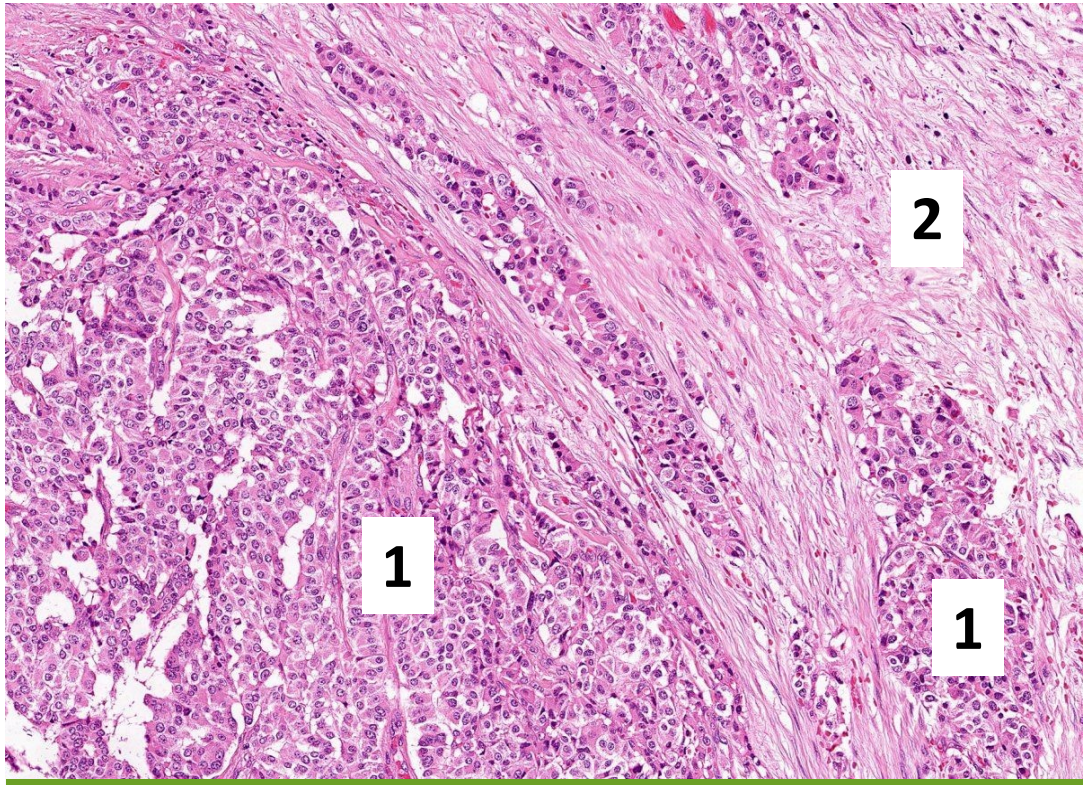
MIKRO

- 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

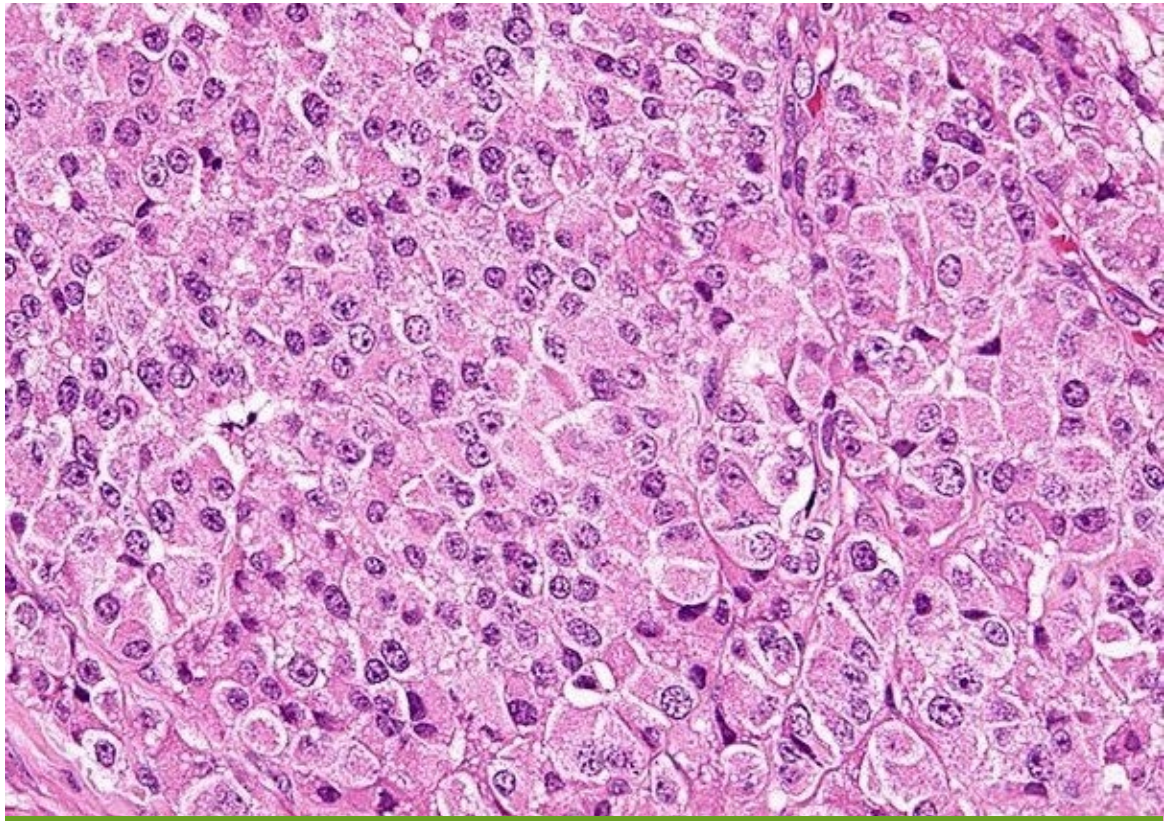


# Neuroendokrinní neoplázie pankreatu




1. *Trabekulární formace nádoru*
2. *Denzní vazivové stroma*

# Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



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

# Diabetes mellitus

= chronické onemocnění vznikající v důsledku absolutního či relativního nedostatku inzulinu → chronická hyperglykemie (> 5,6 mmol/l)

- nedostatečná produkce inzulinu (dysfunkce β-buněk)
- nedostatečný efekt inzulinu ve tkáních (tzv. periferní rezistence k inzulinu)

- polygenně podmíněné onemocnění s podílem faktorů zevního prostředí
  - existují i monogenně podmíněné typy (vzácnější)

# Diabetes mellitus - typy

- Prediabetes = hraniční poruchy homeostázy glc
  - porušená glukózová intolerance (IGT - “impaired glucose intolerance“)
  - zvýšená glykémie nalačno (IFG – “impaired fasting glucose“)
- DM 1. typu (10 % případů, mladší, absolutní nedostatek inzulínu)
- DM 2. typu (80-90%, starší, porucha sekrece inzulinu + inzulinová rezistence)
- „Ostatní specifické typy“
  - monogenní diabetes (novorozenecký, MODY diabetes – nejčastěji glukokinázový diabetes, MODY 2)
  - sekundární diabetes (onemocnění pankretu, endokrinopatie, infekce, polékové formy – steroidní diabetes)
- Gestační DM

# Akutní komplikace diabetu

- diabetická ketoacidóza – hl. DM 1.typu
  - absence inzulinu → zvýšená lipolýza → mastné kyseliny oxidovány na ketolátky → acidóza
  - hyperglykémie → osmotická diuréza → dehydratace, hypokalémie
- hyperosmolární syndrom – hl. DM 2.typu
  - hyperglykémie → dehydratace + hyperosmolarita plazmy
  - bez acidózy (inzulin v těle přítomen → blokáda ketogeneze)
  - u starších osob pozor na komorbidity a léky (diuretika)!
- hypoglykémie – nerovnováha mezi příjmem cukrů a hypoglykemizující léčbou („pacient se zapomněl najíst“)
- laktátová acidóza – DM 2. typu s léčbou biguanidy (Metformin) při nedodržení jejich kontraindikací

# Chronické komplikace diabetu

- Specifické – změny na úrovní tkáňové mikrocirkulace (diabetická mikroangiopatie)
  - Diabetická nefropatie
  - Diabetická retinopatie
  - Diabetická neuropatie
- Nespecifické – akcelerace aterosklerózy (diabetická makroangiopatie)
  - ICHS, CMP, ICHDK
- sklon k infekcím
- rozvoj diabetické nohy – kombinace výše uvedených

# Patologie dalších endokrinních orgánů

hyperfunkce

hypofunkce

neoplázie (+ případné funkční změny)

# Štítná žláza

## HYPERTHYREÓZA:

- nadprodukce, ↑ sekrece do krve, extrathyreoidální sekrece
- hyperplazie
  - Graves-Basedowova ch., nodozní struma
- hyperfunkční tumor
  - adenom, ca
- incipientní autoimuitní 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 diferenciace a vyzrávání 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 koriu (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

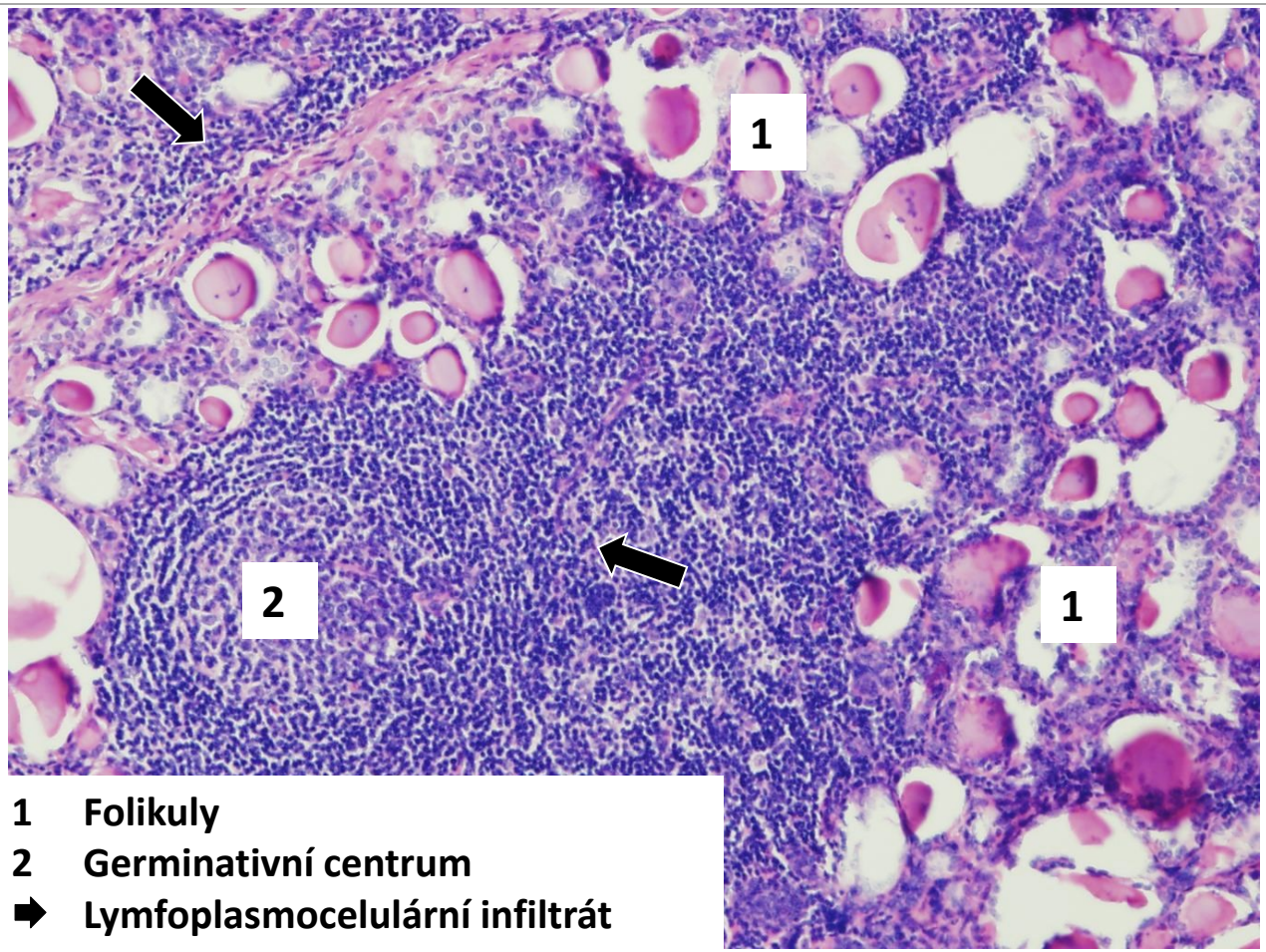
- nehomogenní, tužší, se světlými úseky

## MIKRO

- denzní lymfoplazmocytární infiltrát, novotvorba lymfatických folikl
- onkocytární transformace epitelií folikulů („Hürtleho buňky“)
  - oxyfilní cytoplazma, větší jádro, nápadnější jadérko
- různý stupeň fibrotizace

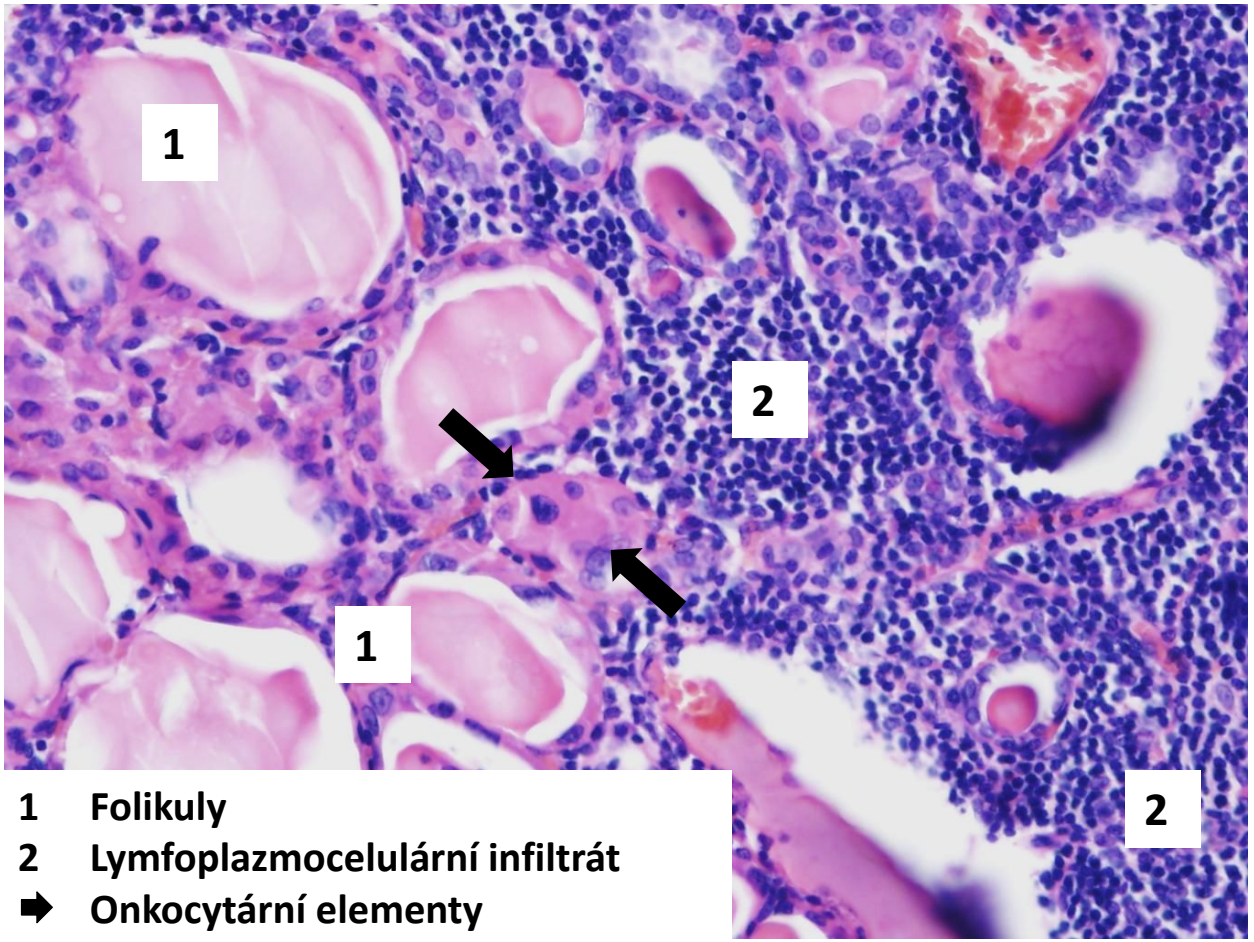
# Chronická autoimunitní thyreoiditida
# Hashimotova thyreoiditida

# Chronická autoimunitní thyreoiditida
# Hashimotova thyreoiditida




1 Folikuly
2 Germinativní centrum
➡ Lymfoplasmocelulární infiltrát

# Chronická autoimunitní thyreoiditida
# Hashimotova thyreoiditida




1 Folikuly
2 Lymfoplazmocelulární infiltrát
➡ Onkocytární elementy

# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

- autoimunitně zprostředkovaná Graves-Basedowova choroba

- difuzní parenchymatózní toxická struma (struma > 60g, převaha tkáně)

- IgG autoprotilátka („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

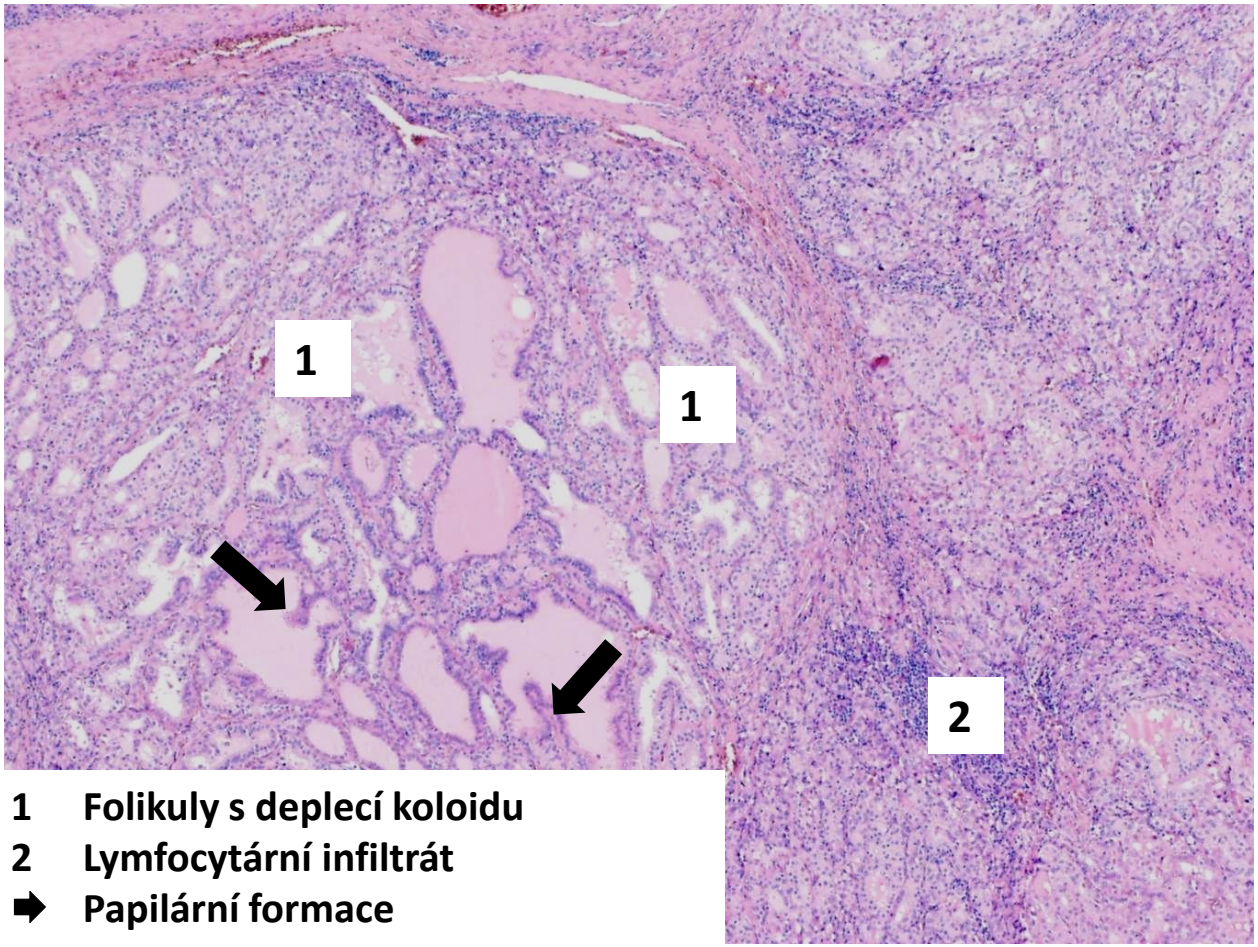
- symetrické difuzní zvětšení, červenohnědá, „masitá“

MAKRO

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

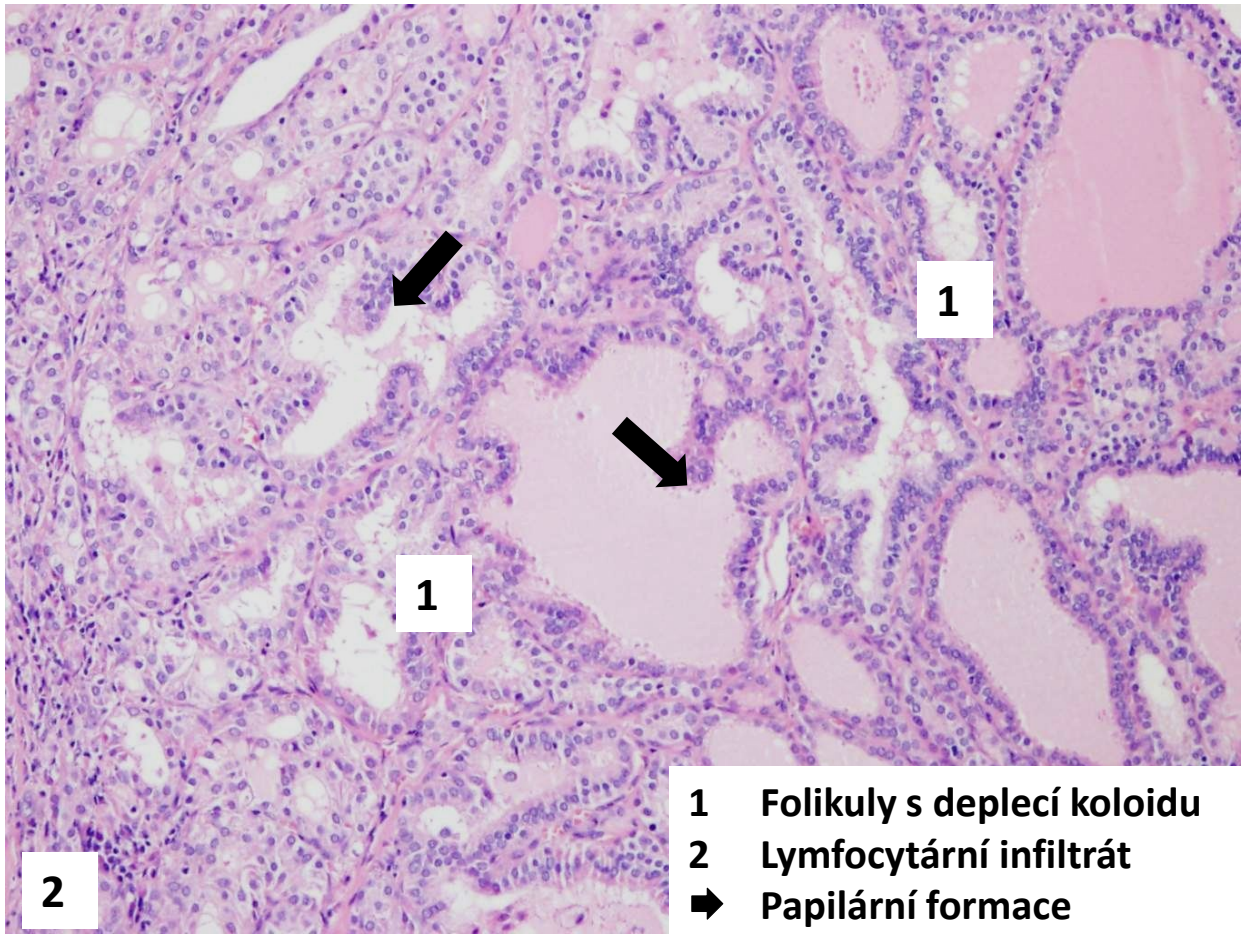
# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*




**1** **Folikuly s deplecí koloidu**
**2** **Lymfocytární infiltrát**
➡ **Papilární formace**

# 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

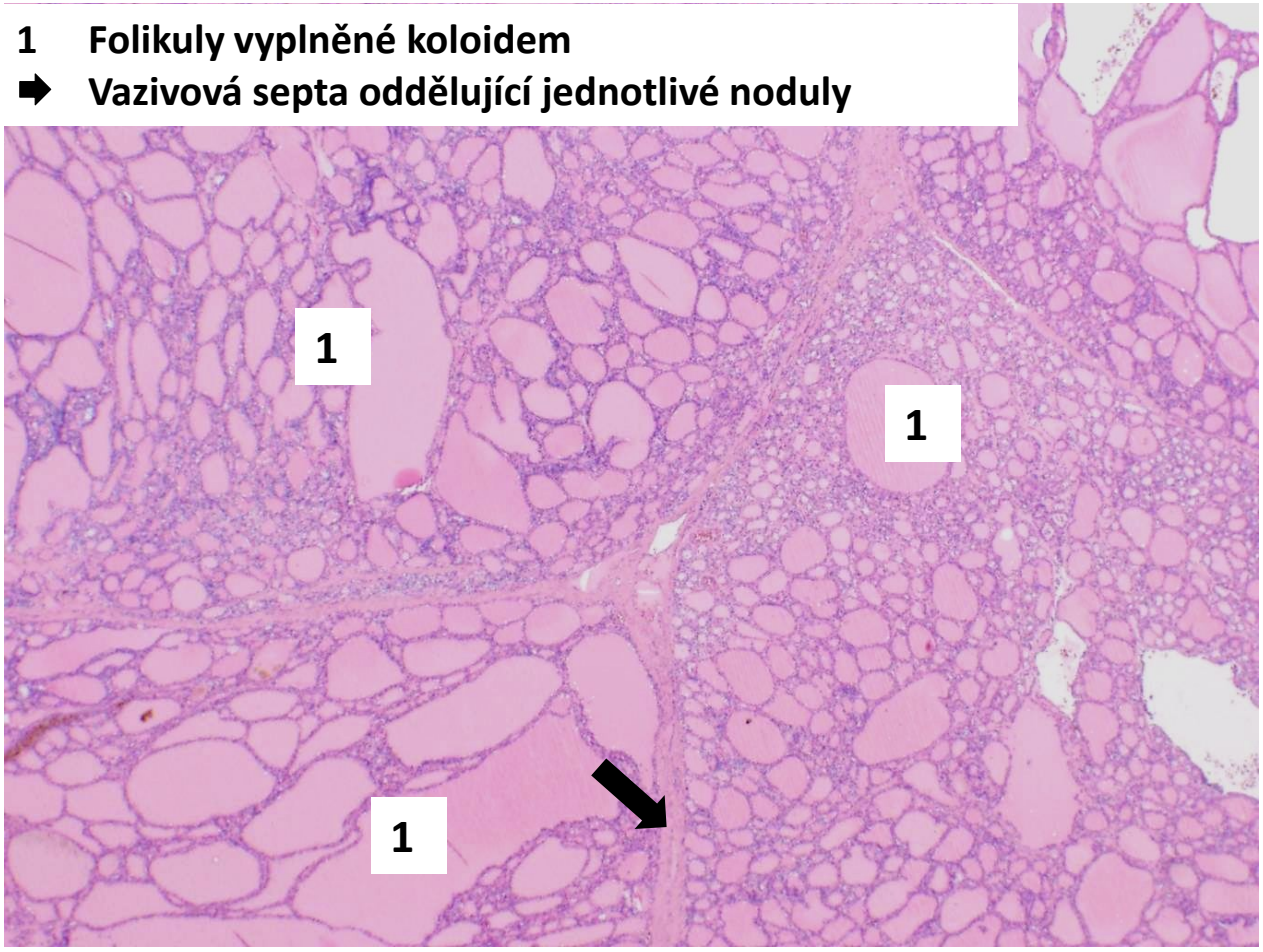
- dilatované folikuly vyplněné koloidem, minimum resorpčních vakuol, oploštělé epitelie

# 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

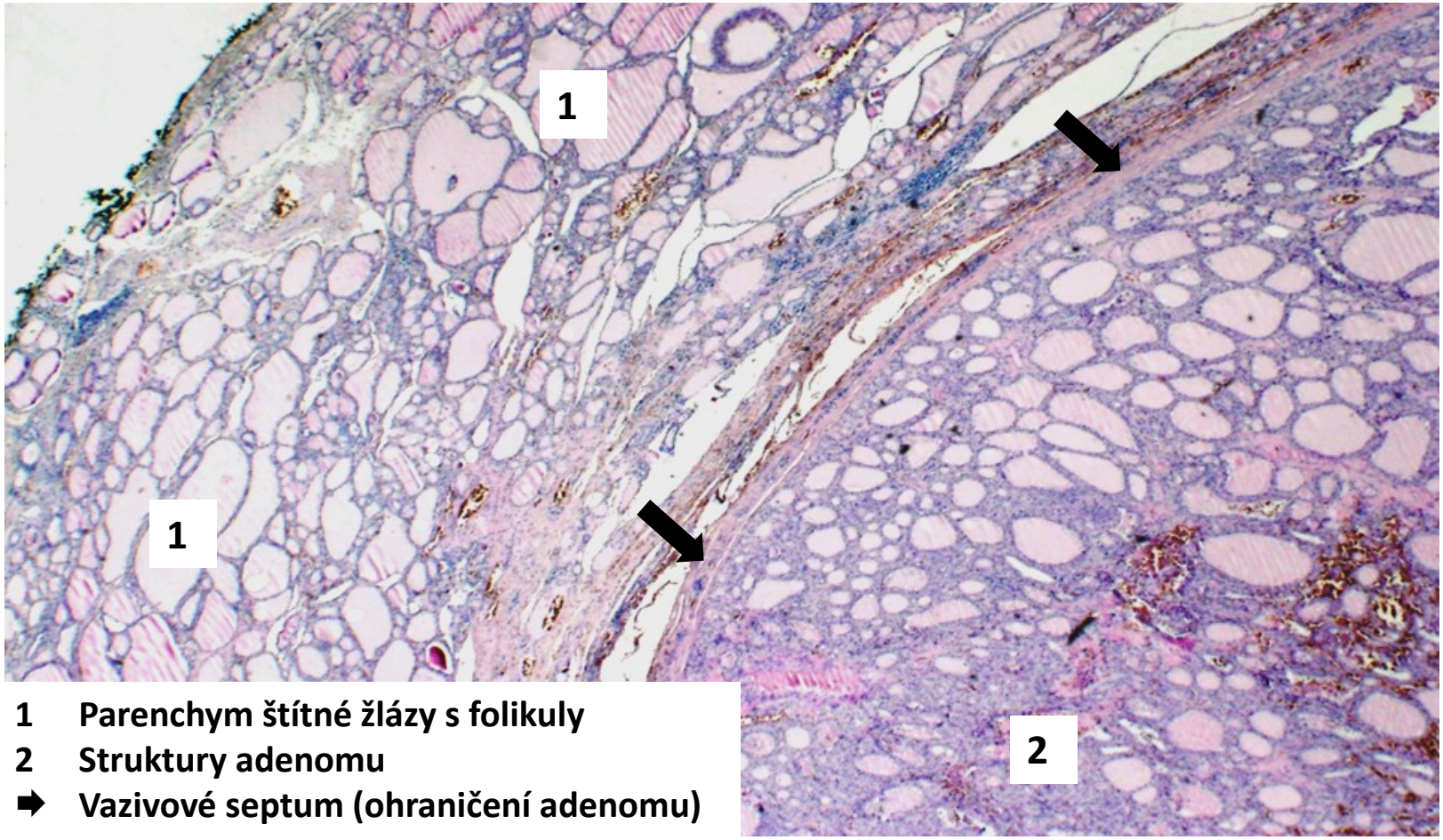
nádory z Hürthleho buněk (onkocytární)

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

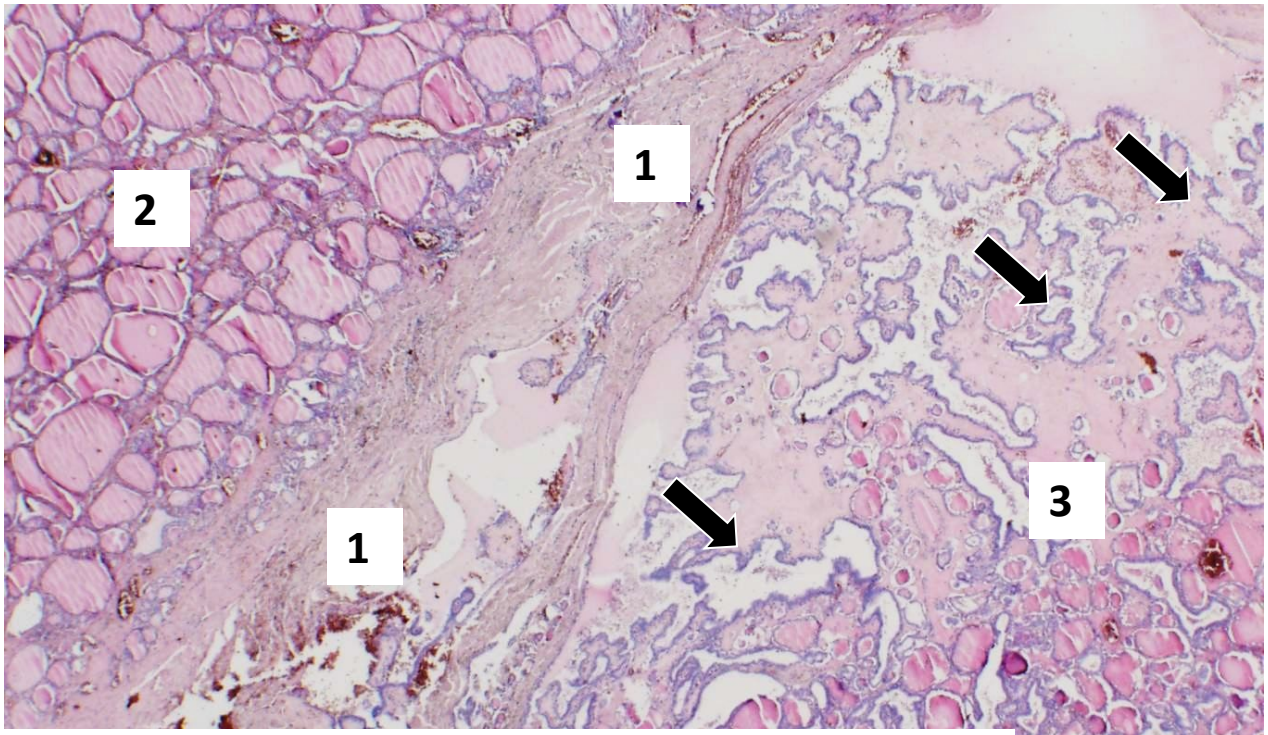
horší prognóza

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

metastázy do regionálních LU, plic

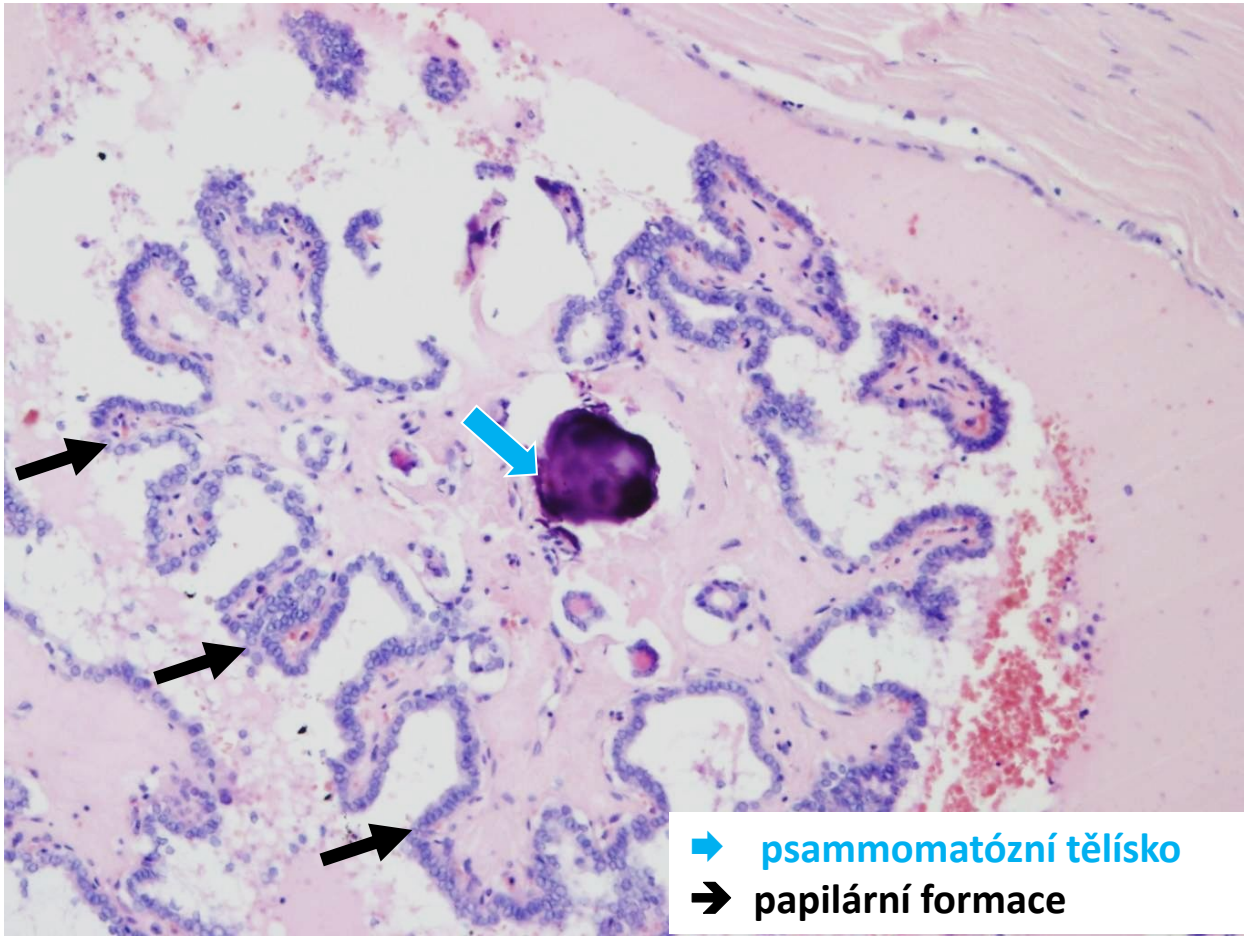
# Papilární karcinom

# Papilární karcinom

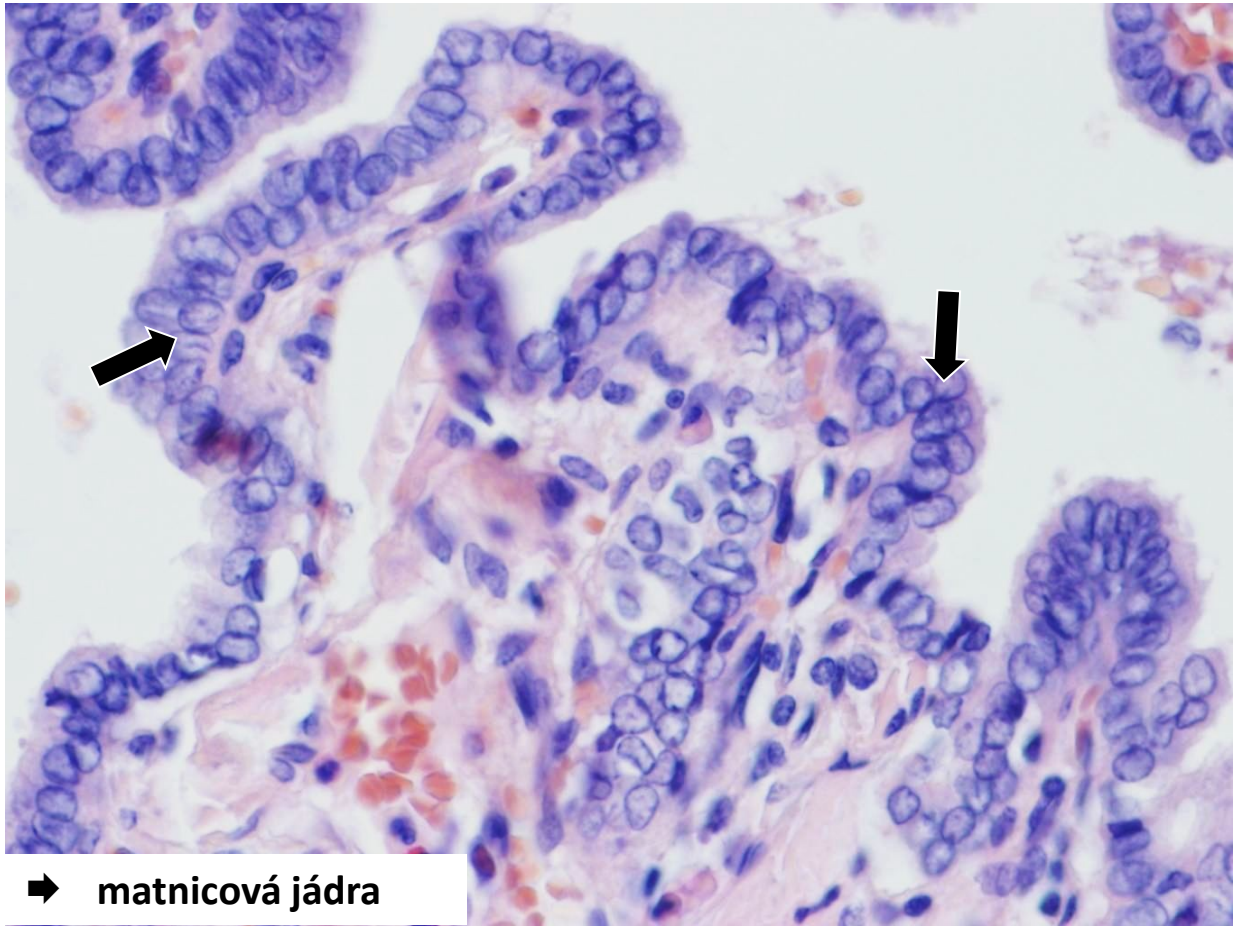



1 vazivové pouzdro
2 nomální parenchym štítné žlázy
3 struktury adenokarcinomu
➡ papilární formace

# Papilární karcinom

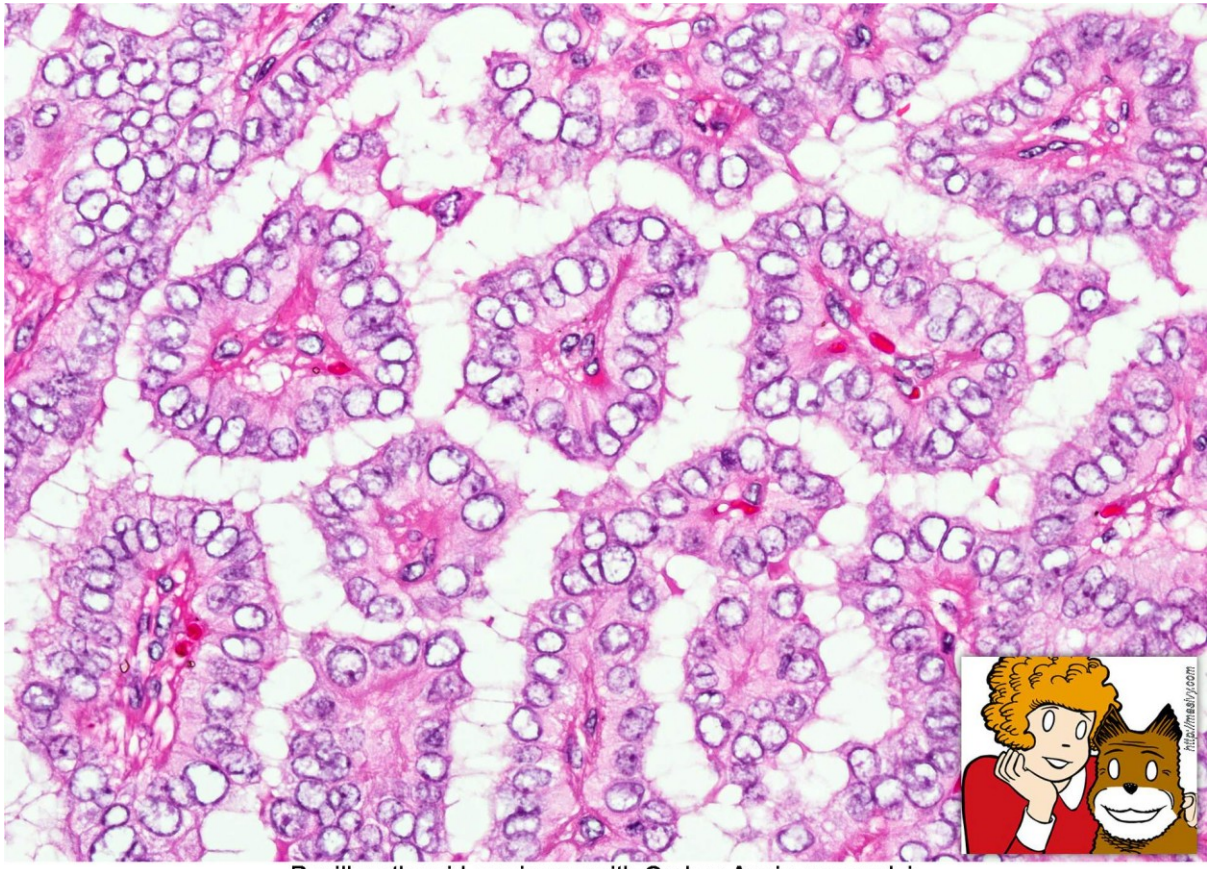


# Papilární karcinom



➡ **matnicová jádra**

# 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)

Zdroj: http://www.pathologyoutlines.com/imgau/thyroid/thyroidpapillaryBychkov08.jpg

# 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

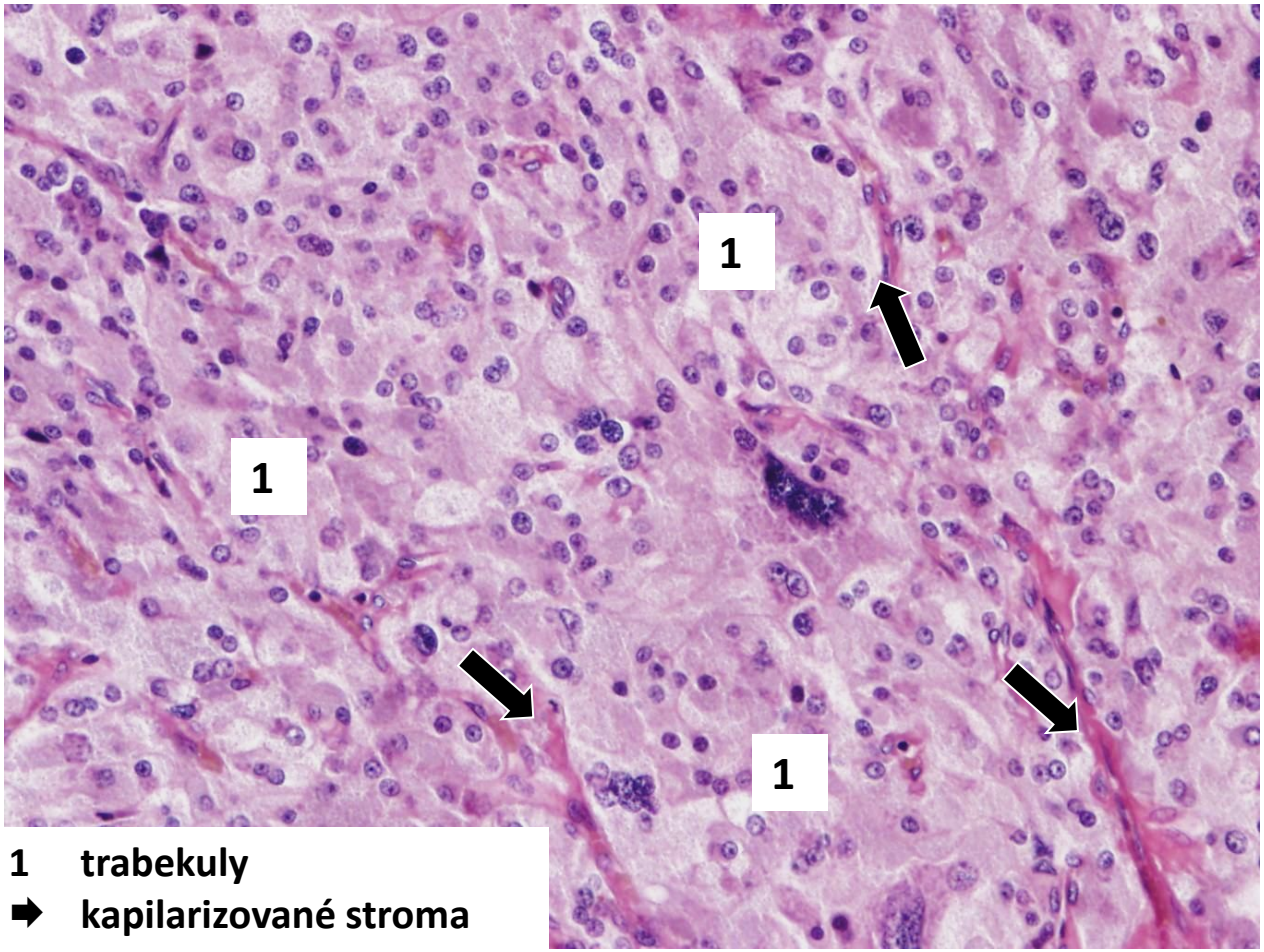
- ohraničené světlé ložisko různé velikosti (30-50 mm), možné regresivní změny (hemoragie, nekrózy)

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

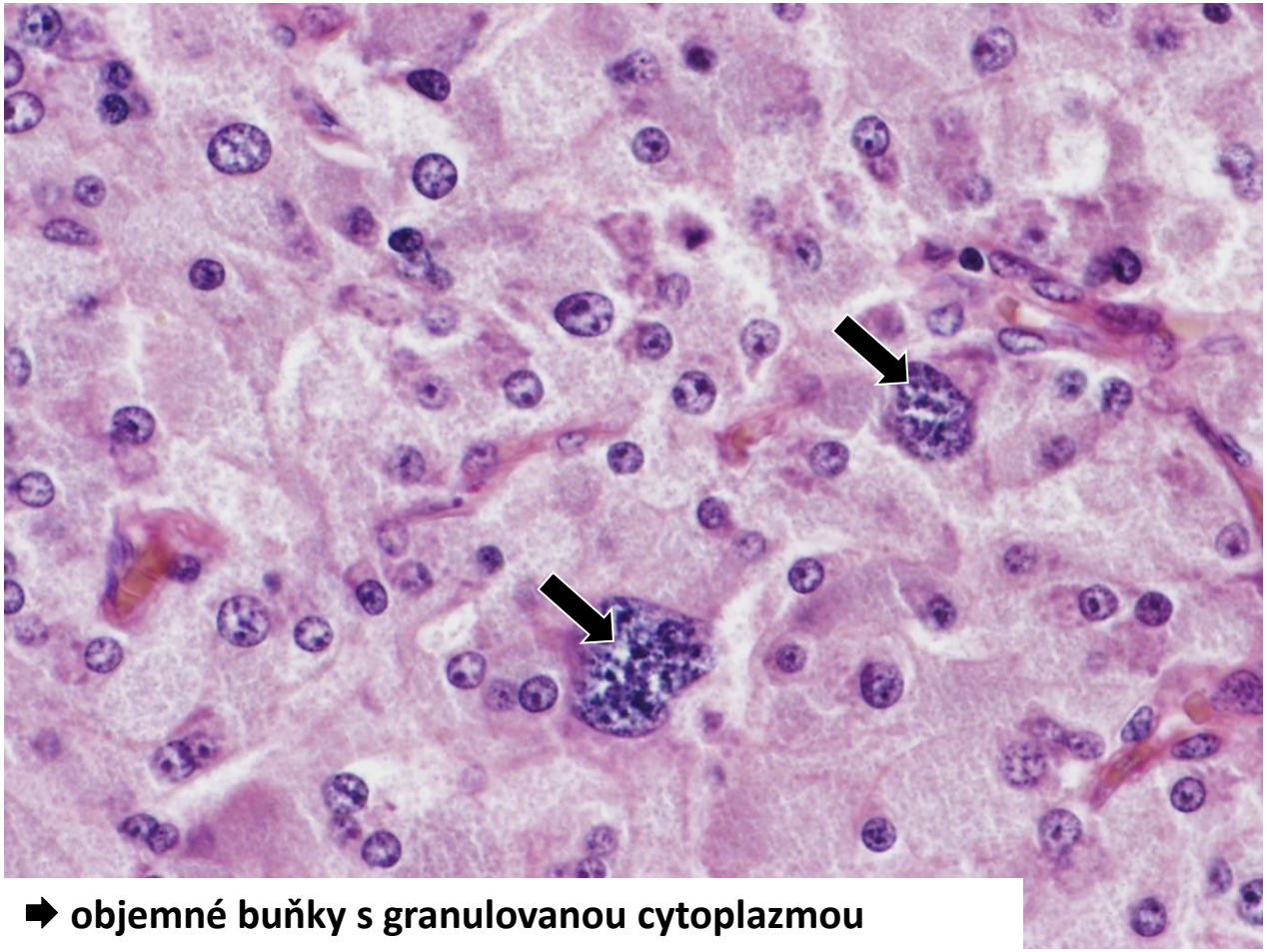
# Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)




**1 trabekuly**

**➡ kapilarizované stroma**

# Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



➡ **objemné buňky s granulovanou cytoplazmou**

*Děkuji za pozornost…*