Patologie jater, pankreatu, žlučníku a žlučových cest

MARKÉTA HERMANOVÁ

Exokrinní pankreas

Exokrinní pankreas produkuje trypsin, lipázu, fosfolipázu, amylázu, elastázu…enzymy s vyjímkou lipázy aktivovány z neaktivních proenzymů v duodenu

Většina proenzymů aktivována trypsinem, který sám je aktivován enteropeptidázou z neaktivního trypsinogenu v duodenu

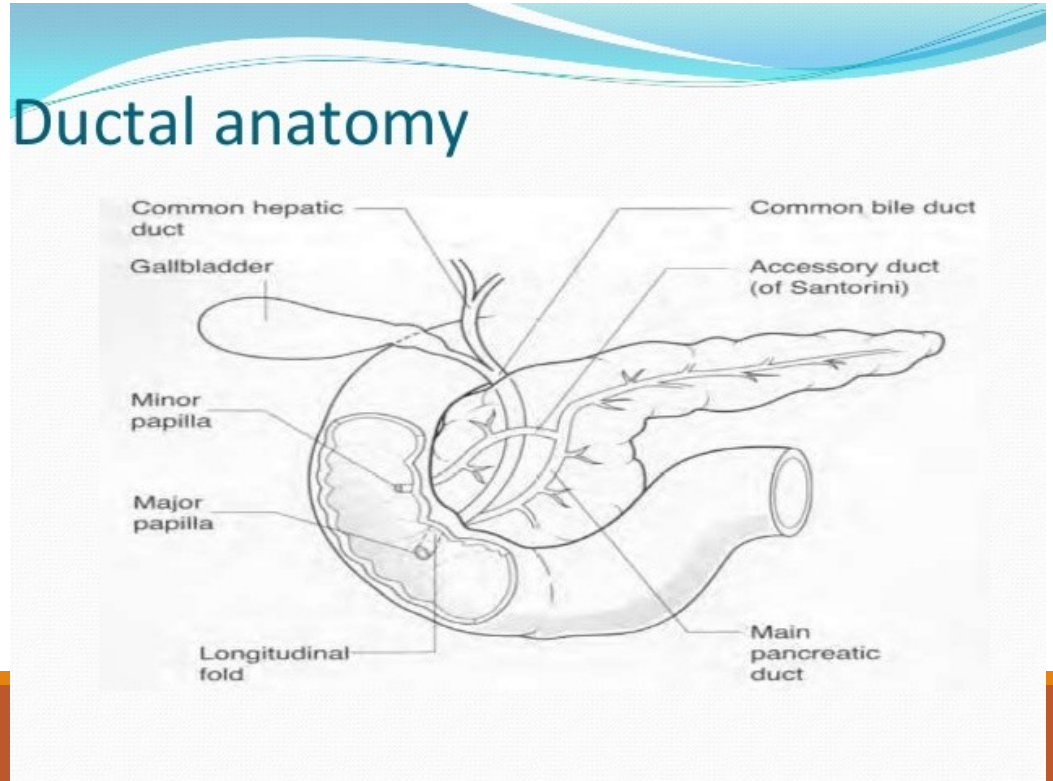
Acinární a duktální epitelie secernují inhibitory proteáz

Kongenitální abnormity pankreatu

Vznikají nejčastěji v důsledku poruchy migrace a splynutí dorzálního a ventrálního základu pankreatu

Mohou působit obstrukci duodena, zvyšují riziko pankreatitidy

- Pancreas annulare
- Pancreas divisum
- Ektopický pankreas (v žaludku, duodenu, jejunu, ..)
- Kongenitální/dysgenetické cysty pankreatu



Cystická (pankreato)fibróza (mukoviscidóza)

- AR dědičné onemocnění, podmíněné mutacemi v CFTR genu (7q 31.2)
- CFTR gen kóduje protein chloridového kanálu, CFTR se podílí i na regulaci jiných iontových kanálů (Na, K) a buněčných procesů (transport ATP, bikarbonátů a na sekreci hlenu)
- Kanalopatie způsobující abnormální transport iontů a vody přes membrány
- Účinek CFTR tkáňově specifický:

- *Potní žlázy:* reabsorpce chloridů i sodíku; ztráta funkce CFTR → hypertonický pot (s vysokým obsahem NaCl – „slané děti“)
- *Epitel dýchacích cest a GIT*: CFTR je cestou pro aktivní luminální sekreci chloridů; ztráta CFTR → snížení luminální sekrece chloridů a zvýšená reabsorpce sodíku a vody z lumen → hustý zvýšeně viskózní sekret ucpávající vývody žláz

Cystická (pankreato)fibróza (mukoviscidóza)

Fenotypicky vysoce variabilní onemocnění

5 tříd mutací CFTR genu:

- kombinace 2 „závažných mutací“ → klinicky závažný fenotyp

- kombinace méně závažných mutací → mírnější postižení

+ modifikující faktory

(např. polymorfismy v genech, jejichž produkty ovlivňují funkci neutrofilů v rámci zánětlivé odpovědi na bakteriální infekci)

Cystická (pankreato)fibróza (mukoviscidóza): orgánové postižení

Postižení pankreatu

- viskózní sekret blokuje dilatující se vývody, atrofie parenchymu, fibróza

- insuficience exokrinního pankreatu (malabsorpce tuku a vitamínů AEDK)

- insuficience endokrinního pankreatu (diabetes asociovaný s cystickou fibrózou)

Postižení plic

- obstrukce DC viskózním sekretem, opakované infekce

- bronchitidy, bronchiektázie, bronchopneumonie, abscesy

- *Pseudomonas aeruginosa, Hamophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia, Strenotrophomonas maltophilia*, atypická mykobakteria

Mekoniový ileus

Obstrukce žlučovodů (s rozvojem biliární cirhózy)

Postižení slinných žláz (analogie pankreatického postižení)

Azoospermie a infertilita (v důsledku bilaterální ageneze vas deferens)

Postižení potních žláz

Pankreatitidy

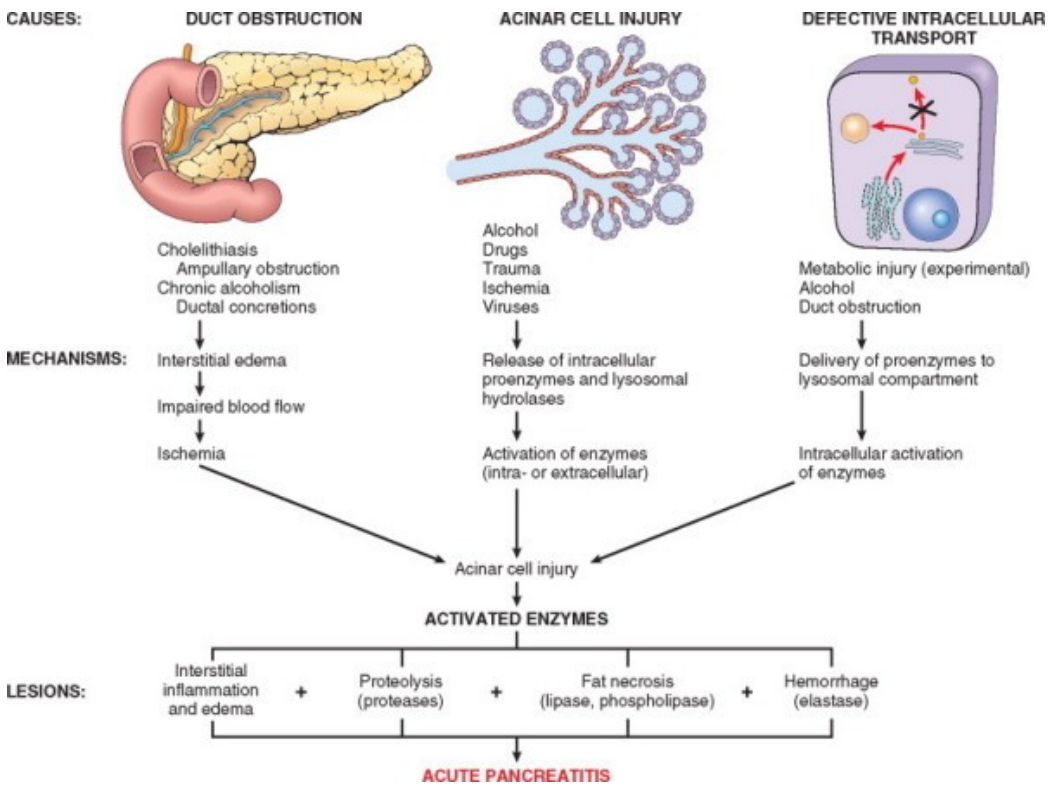
- Akutní

Systémová zánětlivá odpověď na **samonatrávení/autodigesci pankreatu a peripankreatických tkání** vlastním neadekvátně aktivovaným enzymatickým aparátem.

- Chronické

Trvale progredující zánětlivý proces, při kterém je funkční parenchym pankreatu postupně nahrazován vazivovou tkání, s rozvojem ireverzibilní nedostatečnosti exokrinního a později i endokrinního pankreatu.

Etiologie akutní pankreatitidy



Klíčový spouštěč:

Předčasná a masivní aktivace trypsinogenu.

Aktivace elastázy a fosfolipázy → poškození buněčných membrán a krvácení, ARDS (fosfolipázy interagují se surfaktante)

Aktivace ostatních enzymů, komplementu, kalikrein-kininového systému, koagulačního a fibrinolytického systému → DIK, šok (mortalita 2-4 %)

Spouštěcí mechanismy neadekvátní aktivace enzymů:

- obstrukce duktů
- primární poškození acinárních buněk
- primární porucha intracelulárního transportu proenzymů

Nejčastější **etiologie biliární a alkoholická**.

Akutní pankreatitida

Mezi základní morfologické alterace pankreatu patří:

- **interstitiální edém** způsobený poruchou mikrocirkulace
- **nekrózy tukové tkáně** způsobené lipázami
- **akutní zánět**
- **destrukce pankreatického parenchymu** proteolytickými enzymy
- **destrukce cév** způsobená elastázou **a krvácení.**

Klinické příznaky:

Bolest v epigastriu a horním mezogastriu, anorexie, nauzea, zvracení; těžké formy pod obrazem NPB

DIK, ARDS, šok

Hypokalcémie, zvýšená sérová amyláze a lipáza

Postnekrotické pseudocysty, sekundární infekce, absces

Klinicko-patologické formy akutní pankreatitidy

- **Akutní interstitiální pankreatitida**

mírný zánět, intersticiální edém a fokální nekrózy tukové tkáně pankreatu i peripankreaticky

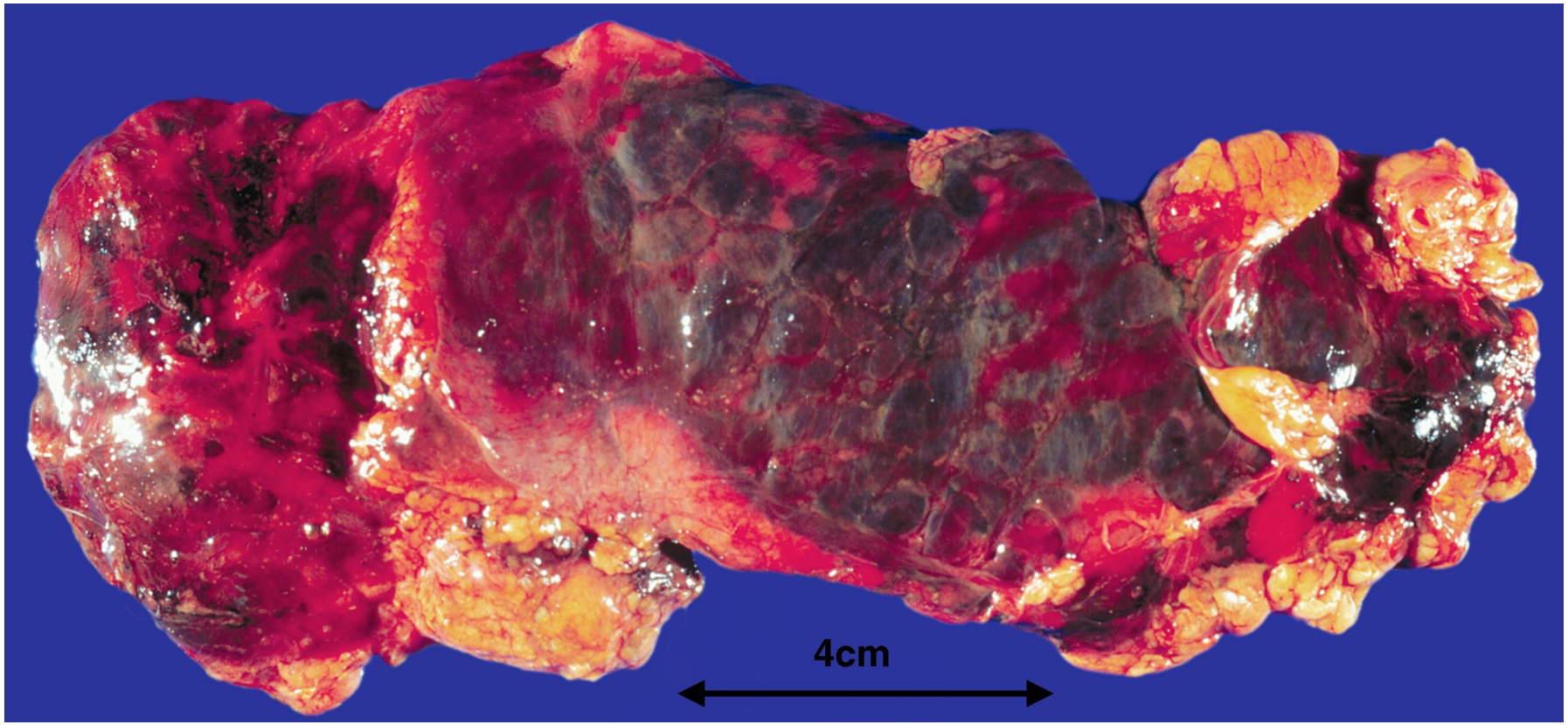
- **Akutní nekrotizující pankreatitida**

nekrózy tukové tkáně pankreatu i paripankreaticky (Balserovy nekrózy, vážou Ca, v krvi hypokalcémie), kolikvace nekróz, destrukce acinárních a duktálních struktur exokrinního pankreatu i struktur endokrinního pankreatu, krvácení do pankreatické tkáně

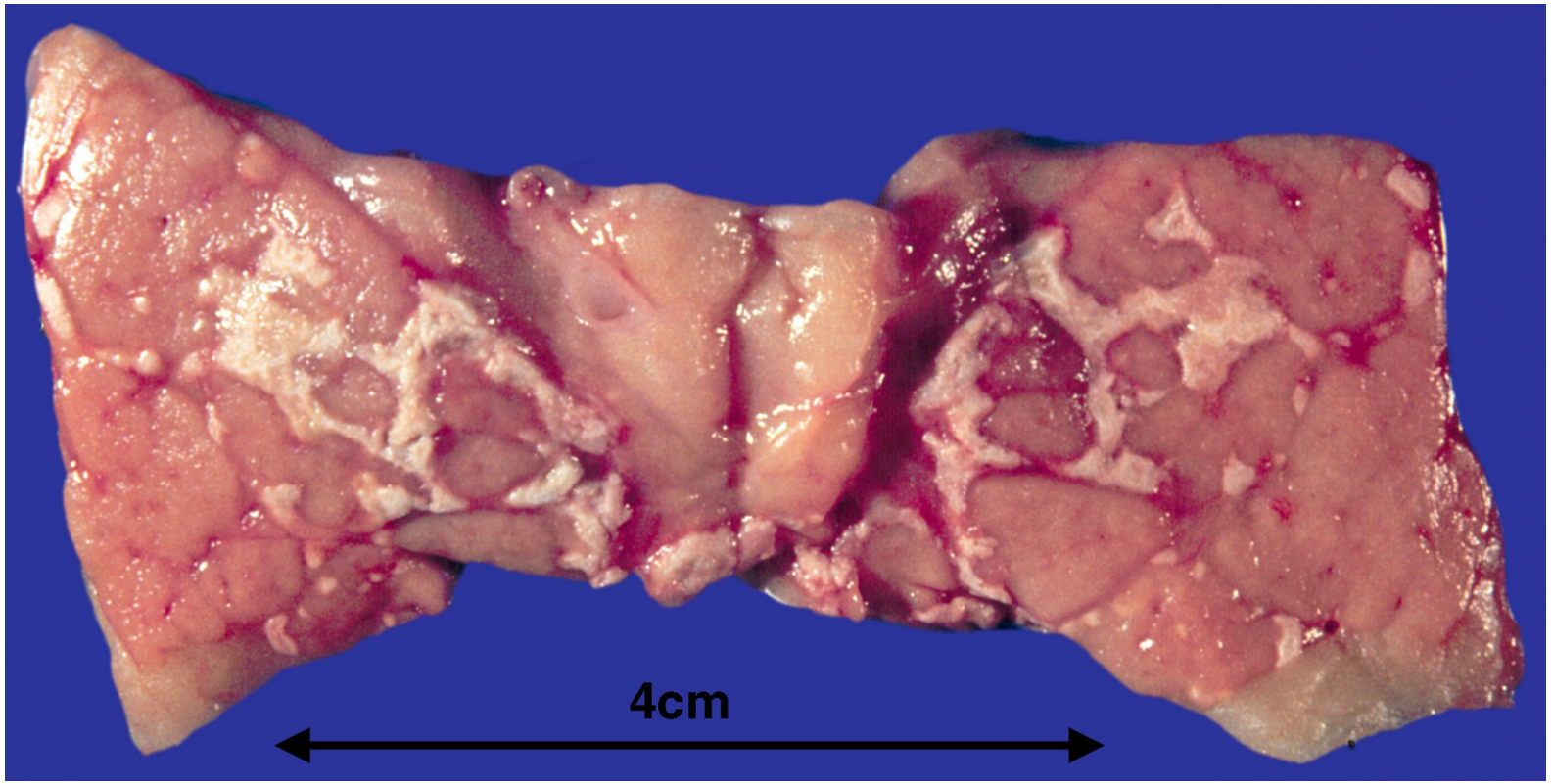
- **Hemoragická pankreatitida**

extenzivní nekróza parenchymu pankreatu, krvácení

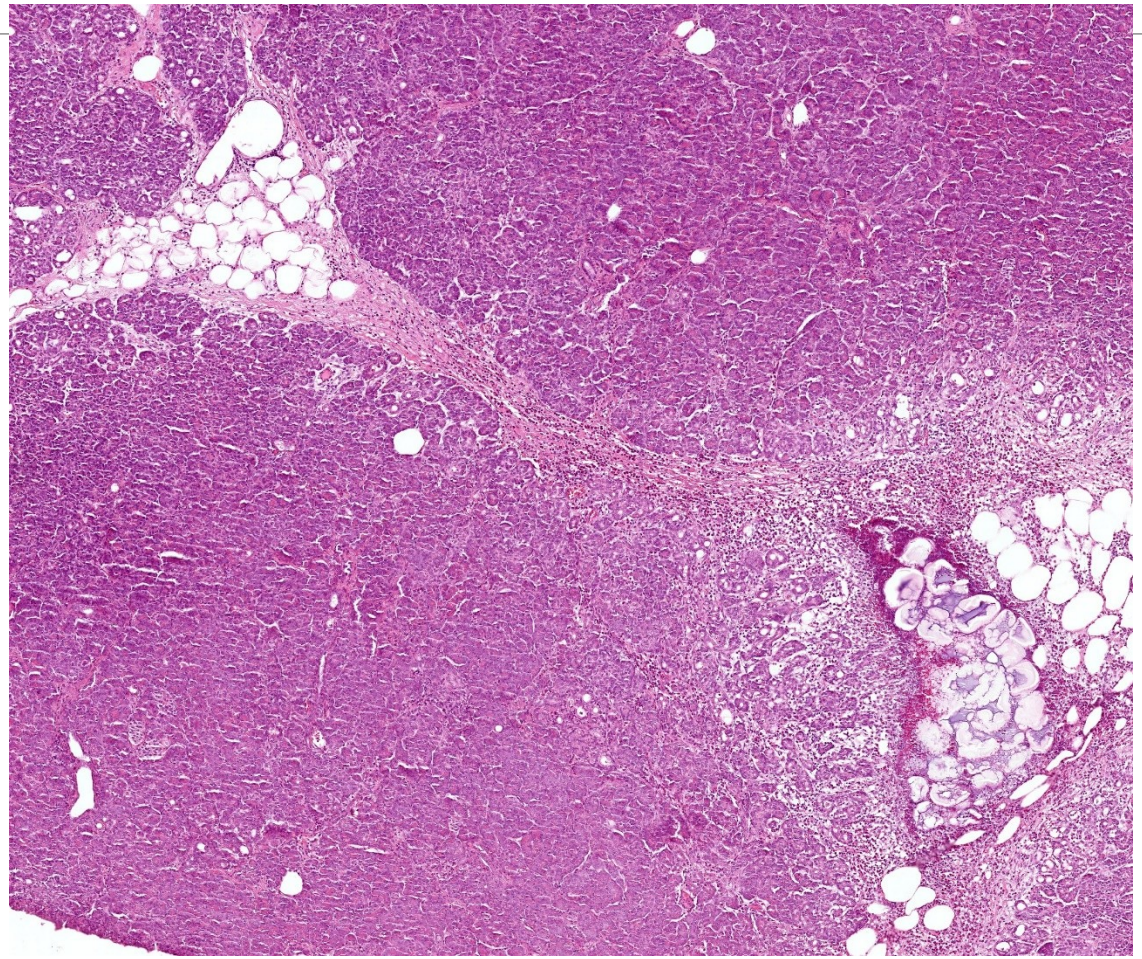
Akutní pankreatitida



Akutní pankreatitida, nekrotizující



Akutní pankreatitida, nekrotizující



Nekrózy tukové tkáně omenta

Etiologie chronické pankreatitidy – klasifikace TIGARO

Toxicko-metabolická (alkohol, nikotin, hyperlipidémie, léky, urémie, toxiny…)

Idiopatická

Genetická

- hereditární pankreatitida, AD (mutace v genu *PRSS1* (trypsinogen 1)), vysoké riziko karcinomu pankreatu
- geneticky indukované pankreatitidy (alterace v genech *CFTR*, *SPINK1* (inhibitor trypsinu),…)
- deficit alfa-1 antitrypsinu))

Autoimunitní (imituje karcinom!)

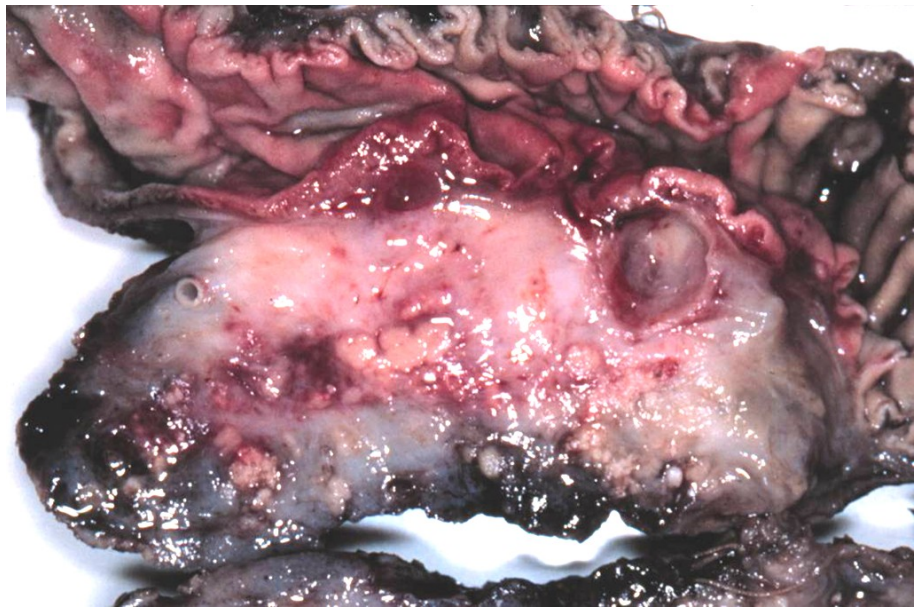
Rekurentní (ataky akutní pankreatitidy)

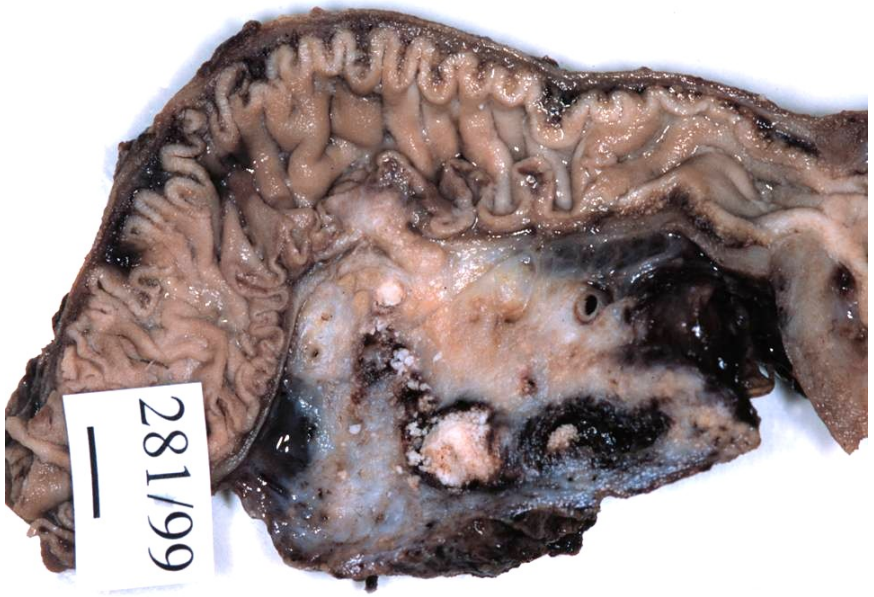
Obstrukční (obstrukce kamenem, nádorem,…..)

Následky a klinika:

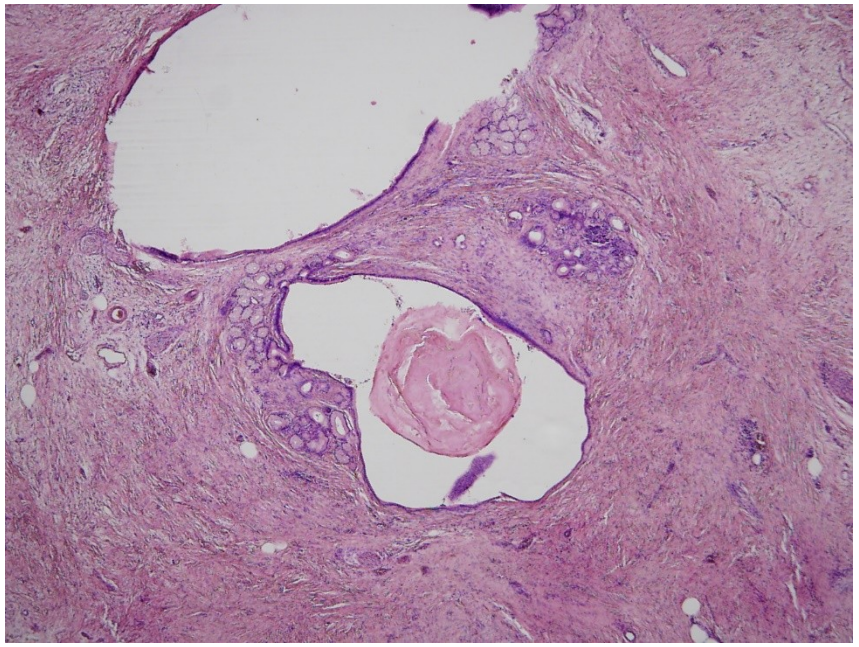
Atrofie a nedostatečnost exokrinního a endokrinního pankreatu, fibrotizace.
Bolesti, hubnutí, ikterus
Pankreatogenní malabsorpční syndrom
Zvýšené riziko vzniku karcinomu

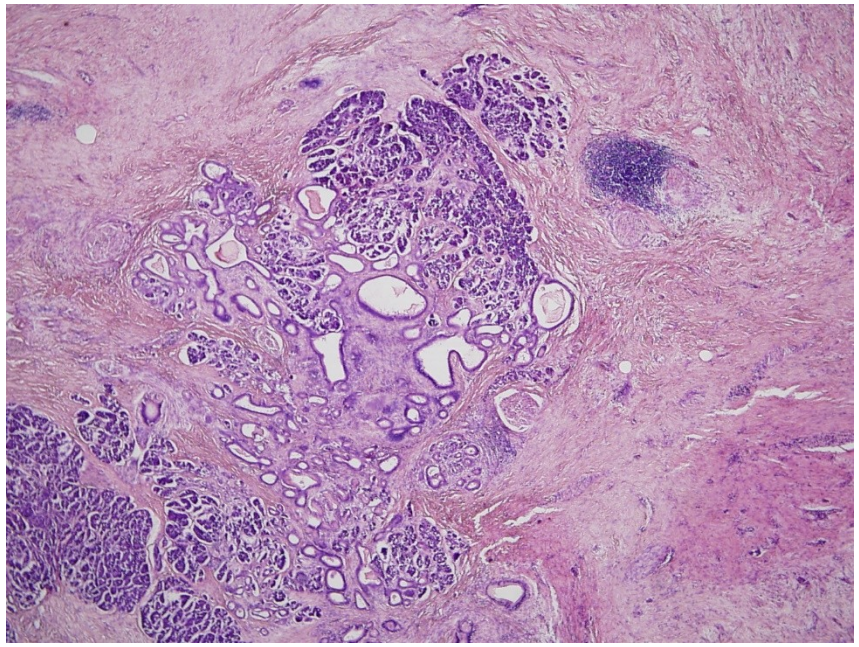
Alkoholická (kalcifikující) chronická pankreatitida v resekátu





Alkoholická chronická pankreatitida





Autoimunitní pankreatitida

2 druhy histopatologických a klinických nálezů:

- **lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida (LPSP, typ 1)**
  - častá asociace s jinými sklerozujícími lézemi ve vztahu k IgG4
- **idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP, typ2)**
  - označovaná též jako AIP s granulocytárními epiteliálními lézemi
  - vyskytuje se obvykle izolovaně
    - výjimečně v asociaci s ulcerózní kolitidou
  - denzní periduktální zánět asociovaný s destrukcí duktálního epitelu neutrofilními granulocyty
  - absence nebo nízký počet IgG4+ plazmocytů

Klinické známky AIP

obstrukční ikterus

vágní bolesti břicha

zobrazovací metody – difúzní či fokální zvětšení pankreatu

ERCP – difúzně iregulární hlavní pankreatický vývod se strikturami a striktury ductus choledochus

klinická odpověď na imunosupresivní terapii

Sklerozující léze ve vztahu k IgG4

Autoimunní pankreatitida

Sklerozující cholangoitida

Lymfoplasmocytická sklerozující cholecystitida

Sklerozující sialoadenitida (Küttnerův tumor)

Idiopatická retroperitoneální fibróza (M. Ormond)

Inflamatorní pseudotumor jater, plic a hypofýzy

Tubulointerstitiální nefritida ve vztahu k IgG4

Interstitiální pneumonie ve vztahu k IgG4

Sklerozující prostatitida

Sklerozující tyreoiditida

Hypofysitis

Pachymeningitis

Sklerozující dacryoadenitis (Mikuliczova choroba)…….

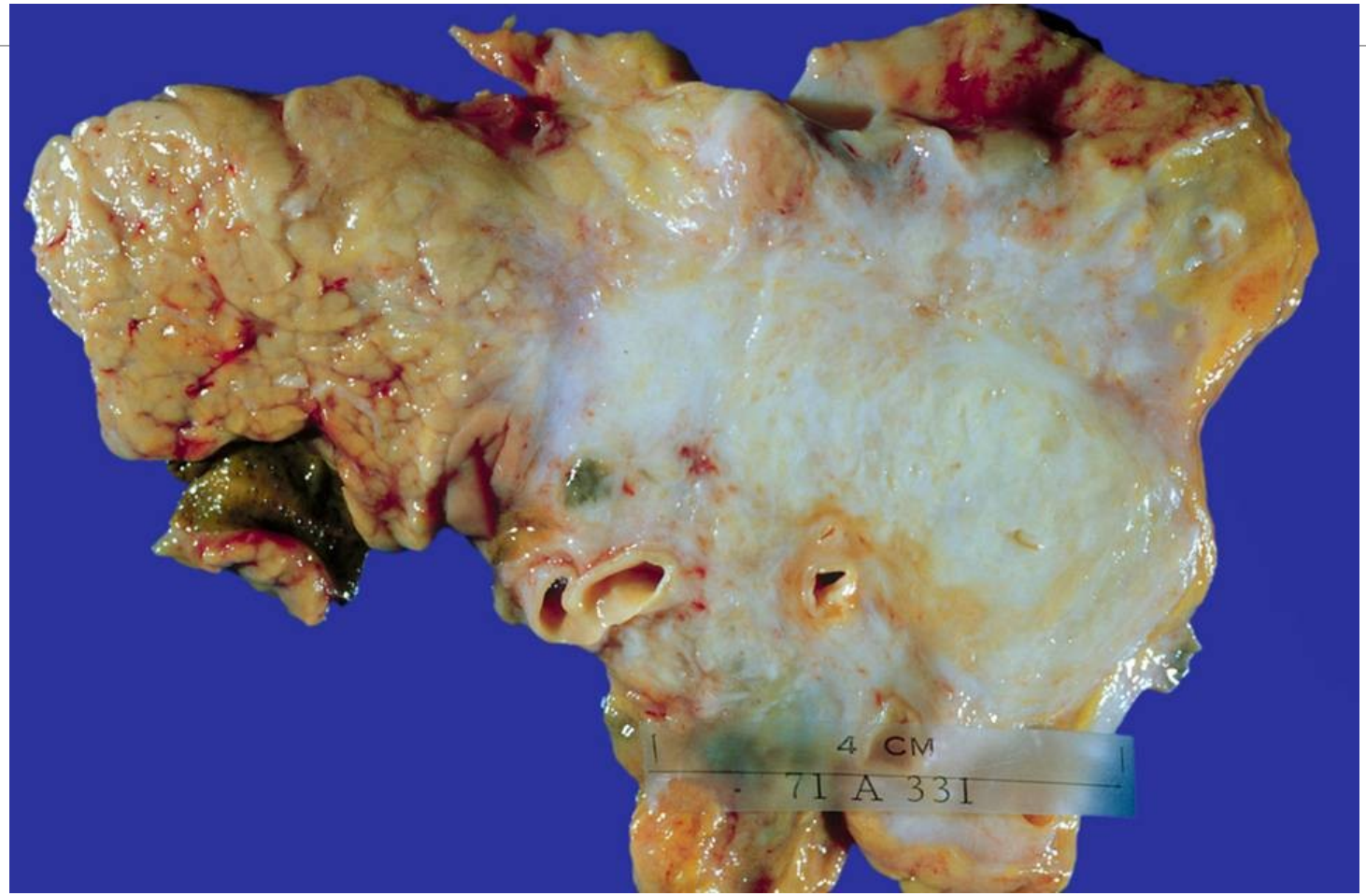
- M>F; odpověď na kortikoidy, lymfadenopatie; imitují neoplastické léze
- sklerozující léze s difúzní lymfoplazmocytární infiltrací, iregulární fibrotizací, někdy s přítomností eosinofilů, známkami obliterující flebitidy a a s přítomností četných IgG4 pozitivních plazmocytů.
- vyšší riziko rozvoje maligního lymfomu

Nádory pankreatu dle četnosti, lokalizace a charakteru růstu.

Typ nádoru	Četnost	Lokalizace	Charakteristiky
Duktální adenokarcinom (PDAC)	**85-90 %**	**H>K**	**Solidní, neohraničný, desmoplastické stroma** **Vysoce agresivní**
Intraduktální papilární mucinózní neoplazie	3-5 %	H>K	Cystický, intraduktální, progreduje v karcinom
Neuroendokrinní neoplazie (NEN)/ nádory endokrinního pankreatu	1-2 %	H=K	Solidní, pseudocystický*, různý stupeň malignity, viz klasifikace NEN GIT; funkční/hormonálně aktivní
Mucinózní cystická neoplazie	1-2 %	K>>H	Cystický, nekomunikující s dukty, u žen, progreduje v karcinom
Serózní cystadenom	1-2 %	H=K	Cystický, nekomunikující s dukty, benigní
Karcinom z acinárních buněk	1-2 %	H=K	Solidní, pseudocystický*, agresivní
Solidní-pseudopapilární nádor	1-2 %	H=K	Solidní, pseudocystický*, mladé žen, nízce maligní
Pankreatoblastom	<1 %	H=K	Solidní, u dětí, maligní

H, hlava; K - kauda; * často s pseudocystickou degenerací

Duktální adenokarcinom hlavy pankreatu (PDAC)



Rizikové faktory karcinomu pankreatu

Exogenní rizikové faktory	Endogenní rizikové faktory
Věk	Familiární výskyt
Kouření	Hereditární syndromy
Alkoholismus*	Chronická pankreatitida
Dietní návyky, obezita	Diabetes mellitus
Expozice organickým sloučeninám a radiaci	

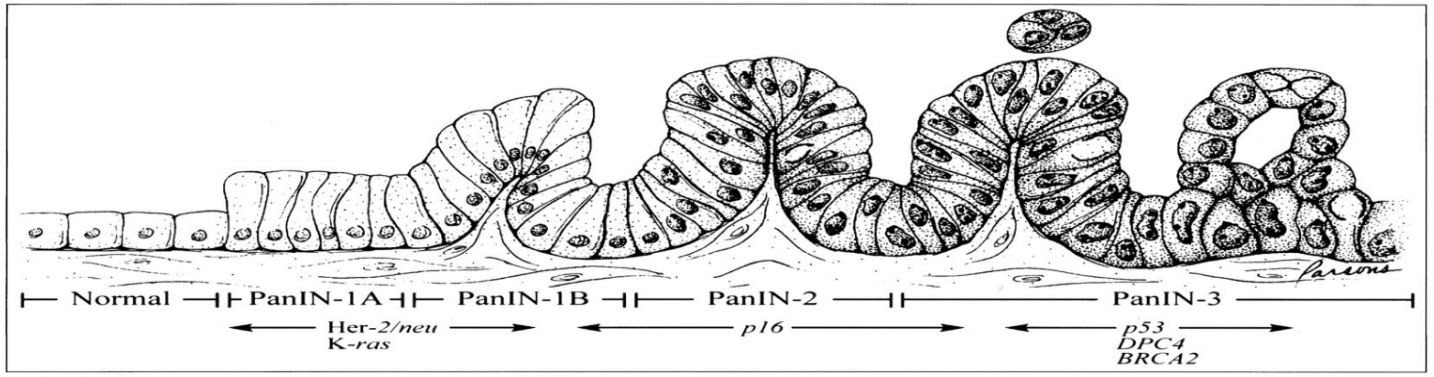
*nepřímý vliv způsobující chronickou pankreatitidu

Genetické syndromy asociované s PDAC

Syndrom	Typ dědičnosti	Gen
Lynchův sy (hereditární nepolypózní CRC)	AD	*MSH2, MLH1,…*
Familiární karcinom prsu; geny Fanconiho anémie	AD	*BRCA2, PALB2, FANCC, PANCG, (BRCA1)*
Familiární karcinom pankreatu	AD	Není znám
Syndrom familiárního melanomu (FAMMM)	AD	*CDKN2A* (p16)
Hereditární pankreatitida	AD (*PRSS1*) AR (*SPINK1*)	*PRSS1* *SPINK1*
Peutz-Jeghersův sy	AD	*STK11*

Prekurzorové léze karcinomu pankreatu

Pankreatická intraepiteliální neoplazie (PanIN) – prekurzor PDAC



Mucinózní cystická neoplazie (MCN)

Intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

- vícestupňový proces histologické a genetické progrese v invazivní karcinom
- odlišné klinicko-patologické a genetické charakteristiky

Charakteristiky PDAC

- představuje 85-90 % všech nádorů pankreatu
- vysoce nepříznivá prognóza, 5leté přežití nepřesahuje 5 %, mortalita se téměř rovná incidenci
- vzrůstající incidence, Česká republika zaujímá celosvětově první místo v incidenci této choroby
- v zemích západního světa je 4.-5. nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s onkologickým onemocněním, v gastrointestinálním traktu 2. nejčastější po kolorektálním karcinomu
- příčiny tohoto nepříznivého stavu:

absence efektivního screeningu

diagnostika v pozdních stádiích onemocnění vzhledem k dlouhému asymptomatickému průběhu onemocnění

vlastní molekulárně-biologické vlastnosti duktálního adenokarcinomu pankreatu

- radikální resekce - příznivě ovlivňuje přežití pacientů; v době diagnózy resekabilních pouze 10-15 % duktálních adenokarcinomů pankreatu, u 70 % pacientů je přítomno metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin. I přes radikální resekci dochází k recidivě tohoto onemocnění do dvou let až u 90 % pacientů.

Klinické příznaky PDAC

Nejčastější lokalizace v hlavě pankreatu (2/3)

Bolest břicha, ztráta hmotnosti, náhle vzniklý bezbolestný ikterus, pruritus

Migrující tromboflebitida

Příznaky vyplývající z metastáz a postižení okolních orgánů

Onkomarkery (CA 19-9, CEA,…nejsou specifické)

DM asociovaný s PDAC (atypický)

- vznikající náhle ve vyšším věku
- absence obezity, rychlá progrese k inzulinoterapii
- opakující se infekty včetně mykotických
- nestabilita vnitřního prostředí s opakujícími se hyperglykémiemi a tendencí ke ketoacidóze a kachektizaci

Šíření PDAC

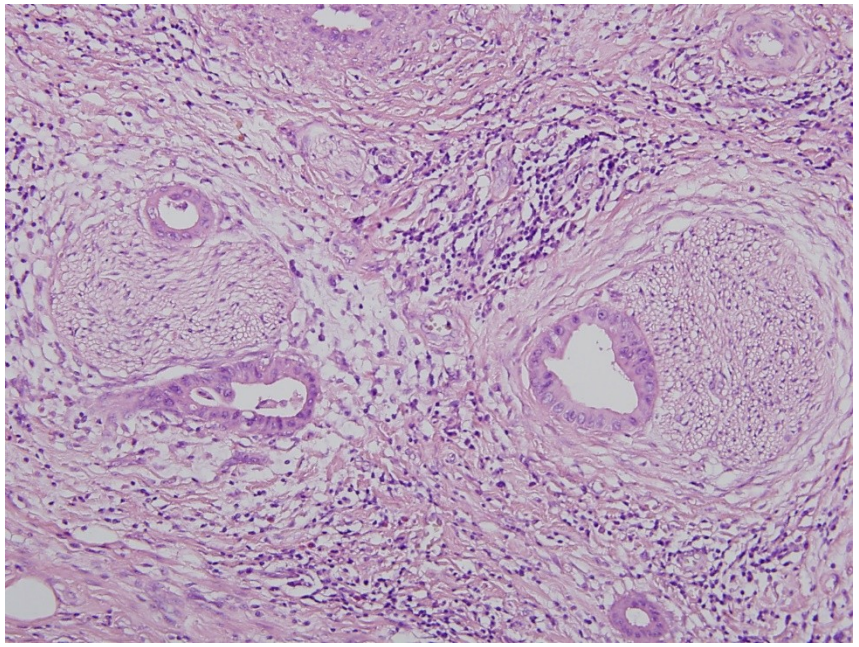
Metastázy lymfogenní do regionálních lymfatických uzlin

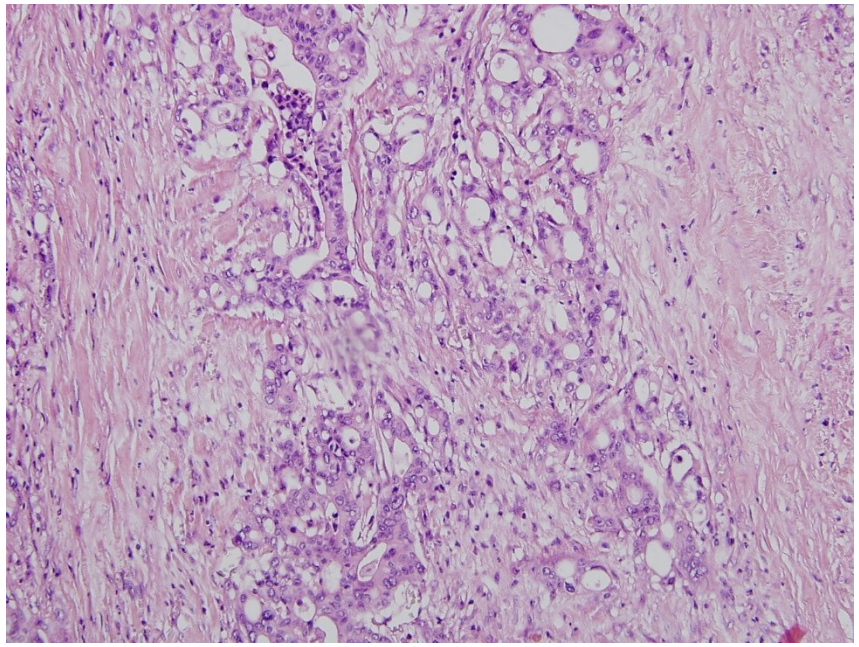
Hematogenní metastázy v játrech, plicích, kostech

Karcinomatóza peritonea

Perineurální propagace

Duktální adenokarcinom a perineurální propagace





Cystické nádory pankreatu

Mucinózní cystické nádory

Mucinózní cystické neoplazie (MCN)

Intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

Benigní, mohou progredovat v karcinom.

Serózní cystické nádory

Téměř vždy benigní; u některých asociace s VHL chorobou.

Klasifikace neuroendokrinních neoplazií GIT:
platná i pro nádory endokrinního pankreatu

Neuroendokrinní tumor - NET G1/G2/G3

dobře diferencované neuroendokrinní neoplazie; low grade (G1/G2) a high grade (G3) malignity

(dříve karcinoidy a atypické, maligní karcinoidy)

Neuroendokrinní karcinom - NEC G3

nízce diferencované neuroendokrinní neoplazie

(neuroendokrinní karcinomy, high grade malignity)

- malobuněčný (ovískový) neuroendokrinní karcinom
- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

Smíšené neuroendokrinní a nonneuroendokrinní neoplazie (MiNEN)

(dříve MANEC)

WHO 2010: NET G1/G2; NEC; MANEC)
WHO 2017: NET G1/G2/G3; NEC; MiNEN)

Klinické syndromy asociované s funkčními neuroendokrinními tumory

1) **Insulinom/hyperinzulinismus**…..hypoglykémie

2) **Gastrinom/ZollingerEllisonův syndrom**……peptické ulcerace v atypických lokalizacích

3) **Glukagonom**….diabetes, migrující erytém, anémie

4) **Somatostatinom**…diabetes, cholelitiáza, steatorhea, hypochlorhydrie

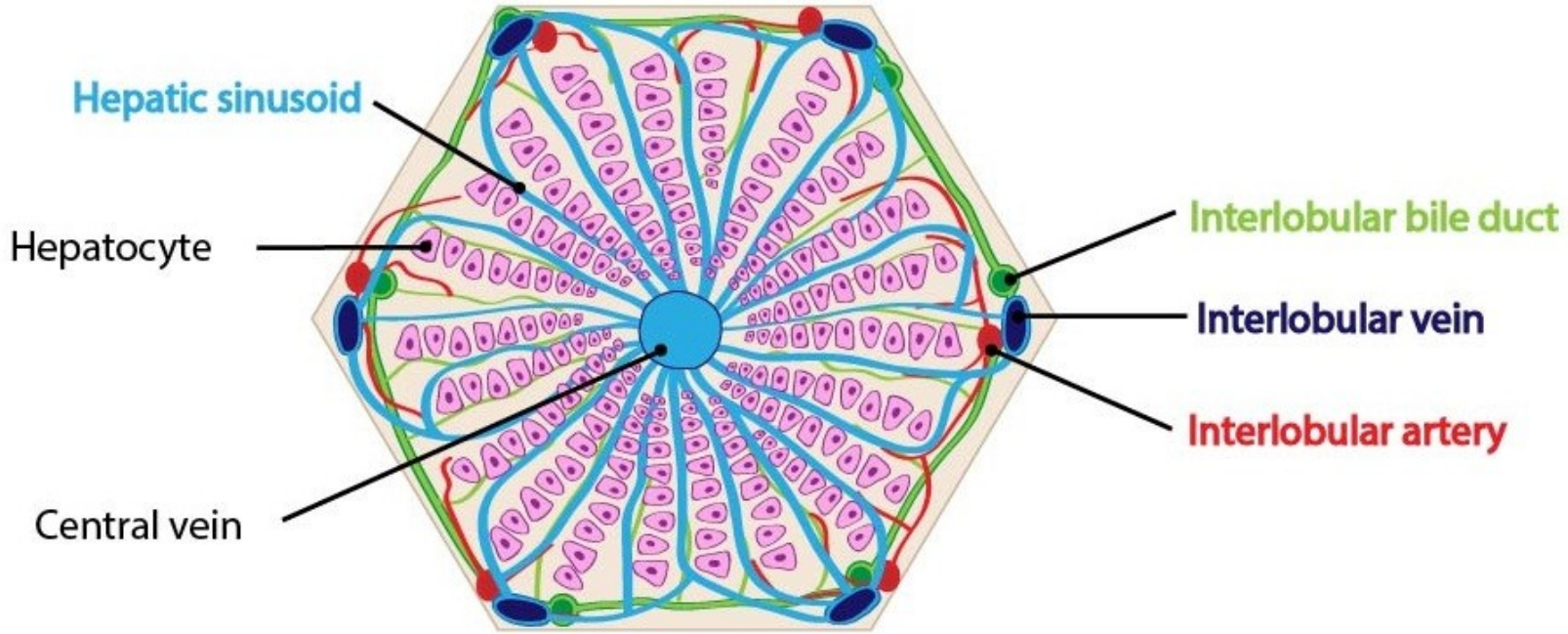
5) **VIPom/WDHA syndrom**….(„watery diarrha, hypokalémie, achlorhydrie)

6) **Karcinoid/karcinoidový syndrom**

+ nádory s ektopickou produkcí ACTH..Cushingův syndrom, MSH..hyperpigmentace, ADH..diabetes insipidus

Patologie jater a žlučových cest

Struktura jater



Jaterní nemoci

Příznaky	Patologický základ
Ikterus/žloutenka (žluté zbarvení kůže a sliznic, ↑bilirubin)	**Hemolytický** (↑hemolýza, nekonjugovaná hyperbilirubinémie) + hereditární nekonjugovaná hyperbilirubinémie (vrozené poruchy glukuronizačních enzymů, lehké i těžké formy) **Hepatální** (u jaterních onemocnění, alterovaná konjugace a/nebo exkrece žluči, konjugovaný a nekonjugovaný) **Posthepatální/obstrukční/konjugovaný** (při obstrukci žlučovodů (nádorem, kamenem, stikturou,..) + vrozená porucha sekreční fce hepatocytů (př. AR Dubinův-Johnsonův syndrom)
Tmavá moč	U konjugované hyperbilirubinémie
Acholická stolice	U obstrukčního ikteru
Pavoučkovité névy, gynekomastie	Sekundárně, u hyperestrinismu
Edémy	Při snížení onkotického tlaku při hypoalbuminémii
Xanthelazmata	Kožní depozita u hypercholesterolémie při chronické obstrukci
Steatorhea	Malabsorpce tuků v důsledku absence žluči ve střevě při obstrukčním ikteru
Pruritus/svědění	Při obstrukčním ikteru
Ascites; splenomegalie	V důsledku hypoalbuminémie a portální hypertenze; při portální hypertenzi
Hemoragická diatéza	Při nedostatečně tvorbě protrombinu a dalších koagulačních faktorů v játrech
Hepatomegalie	Zvětšená játra v důsledku inflamace (u hepatitid), při steatóze a steatohepatitidách a nádorové inifltraci
Encephalopatie	Při jaterním selhán, v důsledku toxického poškození mozku amoniakem, který krví nejde do jater ale přímo do systémového oběhu, falešné neurotransmitery
Hematemeza	Při ruptuře jícnových varixů - portokaválních anastomóz

Jaterní selhání:

- v návaznosti na akutní či chronické poškození, resp. na akutní inzult při chronické poškození

A: Acetaminophen, hepatitida A, autoimunitní hepatitida

B: Hepatitida B

C: Hepatitida C, + „cryptogenic“

D: Drugs/toxins, hepatitida D

E: Hepatitida E, „ezoterické“ příčiny (Willsonova choroba, Budd-Chiari sy (trombóza jaterních žil))

F: „fatty“ změny (steatóza a steatohepatitida (alkoholická i nealkoholická (u metabolického syndromu), těhotenství, valproát, tetracyklin, Reyův sy)

Reyův syndrom:

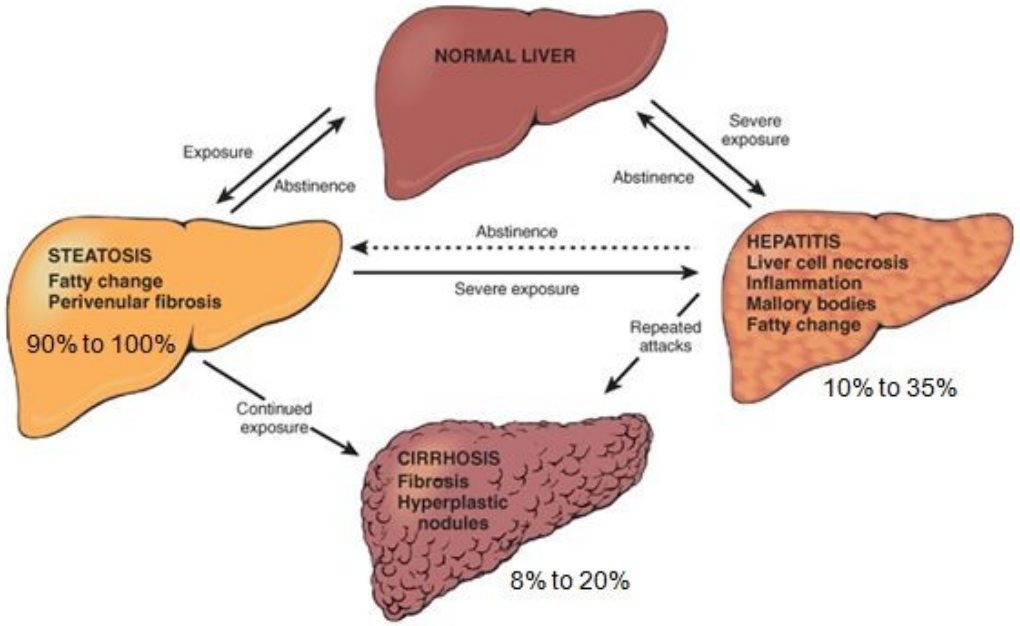
- Nasedá na virózu
- Poškození mitochondrií → steatóza jater, ledvin, srdce + edém mozku
- Chorobu spouští léčba salicyláty (+ genetická predispozice).

Virové hepatitidy

Virus	Typ viru	Inkubační doba (týdny)	Klinika	Chronicita/ ↑HCC	Sérologie	Přenos
HAV	RNA	2-6	Obvykle mírná, nízká mortalita	Ne	IgM anti-HAV Ab	Fekálně-orálně
HBV	DNA	2-26	Možný fulminantní průběh, ↑riziko chronické HBV, cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (HCC)	Ano (5-10 %)	HBsAg, HBcAg, HBV DNA	Krev, krevní produkty, jehly, pohlavním stykem
HCV	RNA	4-26	Fluktuující; ↑riziko chronické hepatitidy, cirhózy a hepatocelulárního karcinomu (HCC)	Ano (>80 %)	anti-HCV Ab, HCV RNA	Krev, krevní produkty, jehly, pohlavním stykem
HEV	RNA	4-5	Nízké riziko chronické HEV*, obvykle plné uzdravení, v těhotenství vysoká mortalita.		anti-HEV Ab	Fekálně-orálně

+HDV: defektní RNA virus, parenterální superinfekce chronických nosičů HBV

Alkoholické poškození jater



1. Alkoholická steatóza

2. Alkoholická steatohepatitida

3. Alkoholická cirhóza

Další chronická onemocnění jater

Chronické hepatitidy

Hemochromatóza

- Zvýšené vstřebávání železa, ukládání Fe ve tkáních, cirhóza
- Hereditární hemochromatóza a sekundární hemochromatóza (hemosideróza)

Wilson´s disease

- Vrozená porucha metabolismu Cu s akumulací v játrech, mozku a rohovce; defekt přenašeče mědi - ceruloplazminu

Alpha-1 antitrypsin deficiency

- Kongenitální defekt syntézy antiproteázy, plicní emfyzém a cirhóza jater

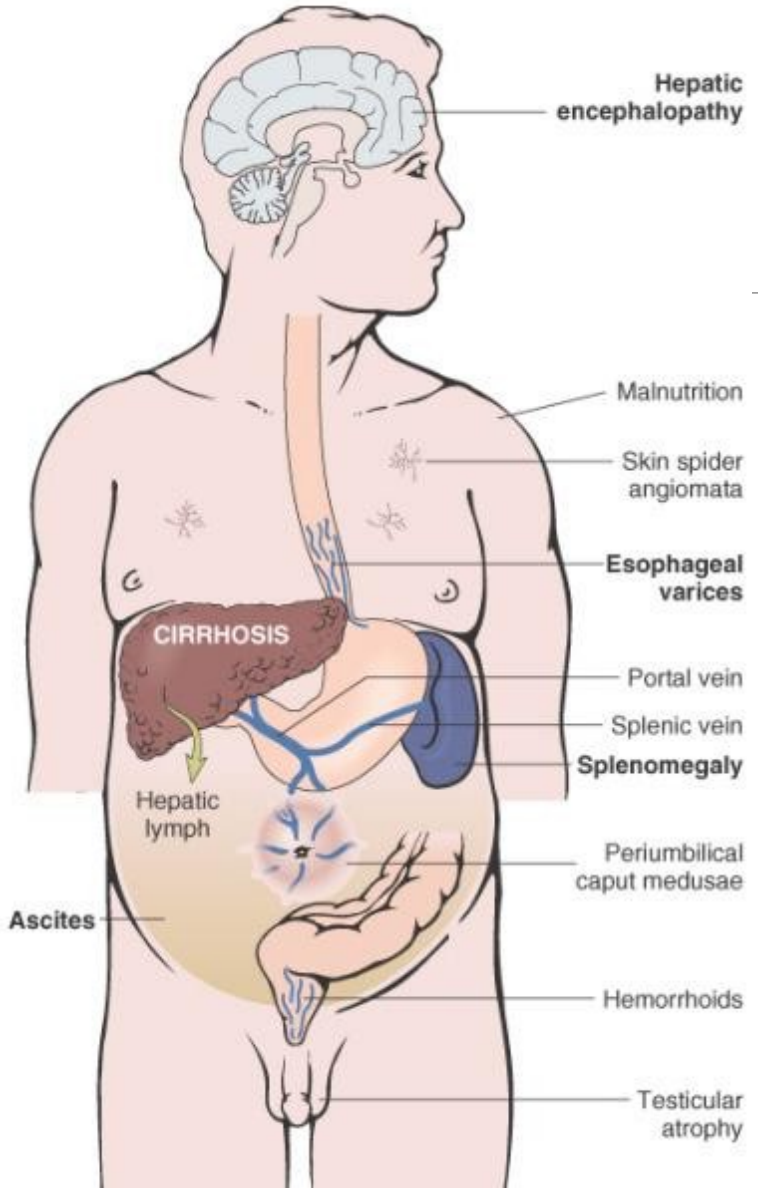
Autoimunitní nemoci jater

- Autoimunitní hepatitida
- Primární biliární cirhóza (antimitochondriální Ab)
- Sklerozující cholangoitida (často asociace s IBD/UC)

Toxická poškození jater (poléková a jiná)

Sekundární biliární cirhóza při obstrukci žlučových cest

Schopnost progrese v cirhózu!



Cirhóza jater

Klinické konsekvence portální hypertenze

- difúzní uzlovitá přestavba jater
- rozsáhlý zánik hepatocytů – fibrotizace – uzlovitá hyperplazie zachovalého parenchymu
- mikronodulární a makronodulární

Konsekvence:

- portální hypertenze

portokavální anastomózy (jícnové varixy, caput meusae, hemoroidy)

ascites

splenomegalie

venostáza ve sliznicích GIT

- snížená obranyschoplnost
- krvácivost
- ikterus

Pavoučkovité névy

Selhání jater (hepatocerebrální a hepatální)

Nádory jater

Benigní

- Hepatocelulární adenom (při užívání kontraceptiv)
- Cholangiocelulární adenom
- Hemangiom

Maligní

- Primární

Hepatocelulární karcinom (téměř vždy v terénu cirhózy, nejčastěji v souvislosti s HCV)

Cholangiocelulární karcinom

Angiosarkom

Hepatoblastom (u dětí)

- Sekundární – metastatické

Nemoci žlučníku: cholelitiáza

Cholelitiáza

- cholesterolové konkrementy (solitární, při ↑cholesterolu ve žluči či poruše sekrece žlučových solí játry)
- pigmentové konkrementy (mnohočetné, bilirubin+kalcium)
- smíšené (mnohočetné, v zánětlivě změněném žlučníku)

Klinika: bezpříznakové nebo nauzea, zvracení, bolesti v pravém epigastriu, nesnášenlivost tučné stravy

Komplikace cholelitiázy:

- žlučová kolika při průchodu kamene
- uzávěr choledochu, dilatace žlučovodů, cholestáza, ascendentní infekce (cholangoitidy-cholangitické abscesy jater-cholangiogenní sepse)
- akutní pankreatitida!
- cholecystitida, perforace žlučníku
- karcinom žlučníku

Nemoci žlučníku: cholecystitida

Akutní kalkulózní (90 %)

Akutní akalkulózní (10 %, při bakteriémii, komplikace šokových stavů, operací; u salmonelózy, cholery)

Chronická

Záněty flegmonózní a gangrenózní; empyém žlučníku (=žlučník vyplněný hnisem).

Komplikace: perforace žlučníku, peritonitida

Nádory žlučníku a extrahepatálních žlučových cest

Karcinom žlučníku

- častěji u žen

- v souvislosti s cholelitiázou a chronickou cholecystitidou

- nejčastěji ve fundu a krčku žlučníku

- formy infiltrující stěnu i exofytické/polypózní

- adenokarcinomy, vzácněji adenoskvamózní, skvamózní/dlaždicobuněčné, karcinosarkomy

- obvykle pozdní diagnostika při dlouhém bezpříznakovém průběhu, špatná prognóza

Karcinomy extrahepatálních žlučovodů

- perihilózně lokalizované tzv. Klatskinovy tumory

- karcinomy choledochu

- adenokarcinomy

- *komplikace:*

obstrukční ikterus

cholangoitidy, sepse

akutní pankreatitida

- *prognóza:* nepříznivá

Děkuji za pozornost….