
4. Praktikum ze speciální patologie

PATOLOGIE HEPATOBILIÁRNÍ, PANKREATU,
ENDOKRINNÍCH ORGÁNŮ



ZÁKLADNÍ projevy jaterních poruch

- **funkce jater a jaterní testy**

- porucha syntézy plazmatických proteinů (albumin, fibrinogen, protrombin, proteiny koagulační kaskády,...)
- snížená detoxikace
- vzrůst hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, ALP, GGT)

- **etiologie**

- genetická, metabolická, toxická, imunologická, vaskulární, infekce, ...

- široké spektrum etiologických agens → ale **limitovaný počet reakcí jaterní tkáně na poškození**

KLINICKÉ projevy jaterních poruch

- **ikterus** = žluté zbarvení tkání (hl. kůže, sliznice, oční bělmo)
 - hyperbilirubinémie nekonjugovaná/konjugovaná/smíšená
 - klinicky se rozlišuje prehepatální/hepatální/posthepatální
- **cholestáza** (viz dále)
- **jaterní selhání** = akutní porucha 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** – dekomp. DM, Reyův sy
 - **Exacerbace chronického onemocnění** – **nejčastější** – onemocnění vedoucí k jaterní cirhóze

Základní MECHANISMY POŠKOZENÍ jater

- **degenerace** hepatocytů a/nebo **patologická IC akumulace různých substancí** (steatóza, cholestáza, Fe...)
- **apoptóza, nekróza** hepatocytů
 - **dle rozsahu:** individuální buňky, přemostující, zonální, submasivní, masivní
- **zánět**
- **regenerace**
- **fibróza a cirhóza**

Hepatobiliární patologie

- **VÝVOJOVÉ VADY**
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

VÝVOJOVÉ VADY - Ciliopatie

- genetické abnormality cilií („antény“ epitelii důležité pro signalizaci – při poruše vznik cyst s retencí obsahu ve vícero systémech)
- v játrech zahrnují skupinu **fibrocystických syndromů**:
 - **biliární hamartom** (von Meyenburgův komplex)
 - malá povrchová léze, světlá, ohraničená
 - **pseudotumor** (dif.dg. x metastáza)
 - **polycystóza ledvin a jater**
 - **Caroliho choroba**
 - **kongenitální fibróza**

Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- **METABOLICKÉ VADY**
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Hemochromatóza

Hereditární (primární) hemochromatóza

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

Sekundární hemosideróza

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

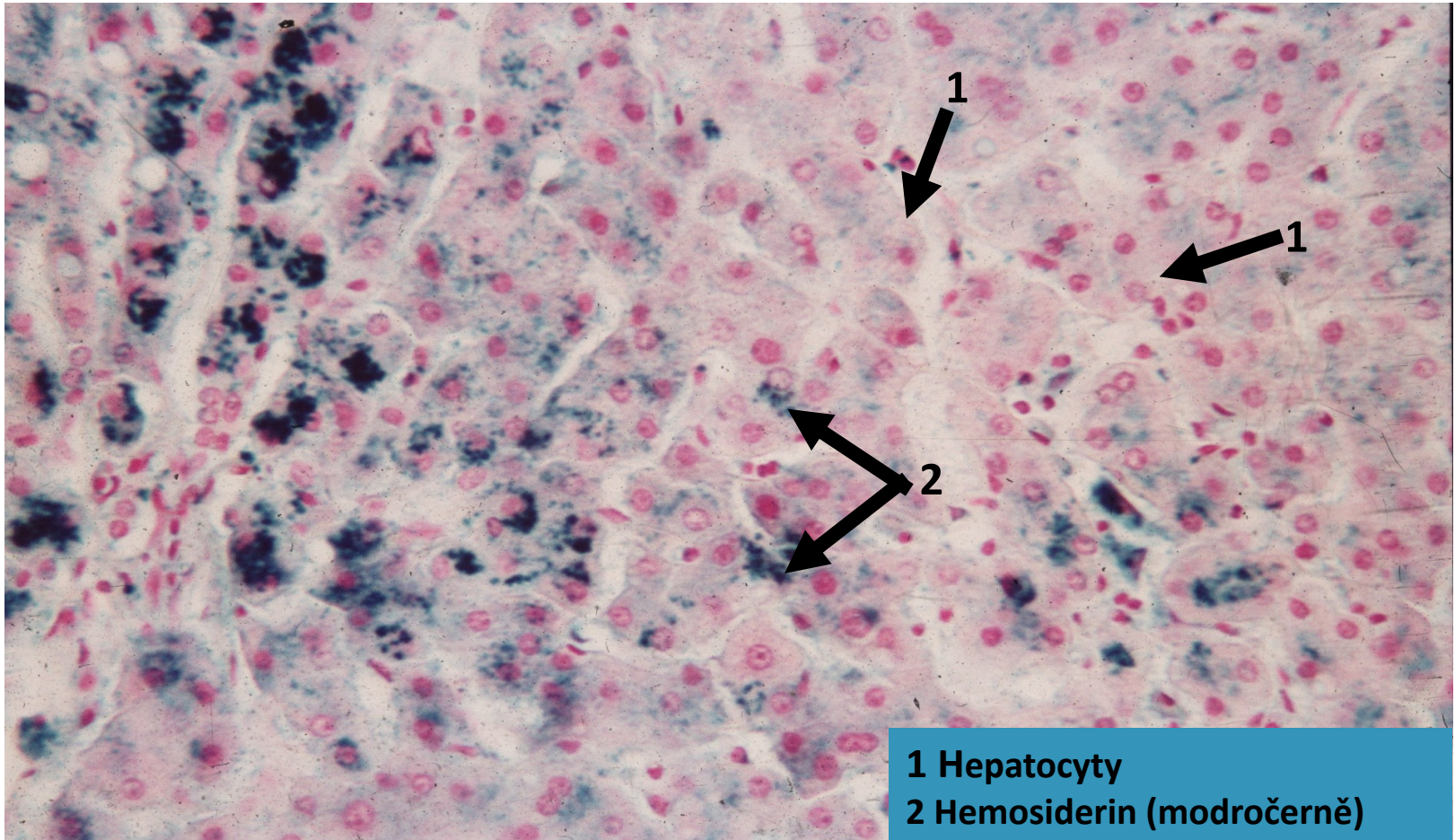
Hemochromatóza

- ukládání hemosiderinu v:
 - **játrech, pankreatu, myokardu** (hnědé zbarvení orgánů)
 - endokrinních žlázách, kloubech (arthritis)
 - zbarvení kůže→ klinicky tzv. **bronzový diabetes**
- **chronická hepatitida → mikronodulární cirhóza → HCC**
- **pankreatická intersticiální fibróza + atrofie → DM**
- terapie – **venepunkce**, dieta, chelátové sloučeniny Fe

Hnědé zbarvení jater, pankreatu, LU u hemochromatózy



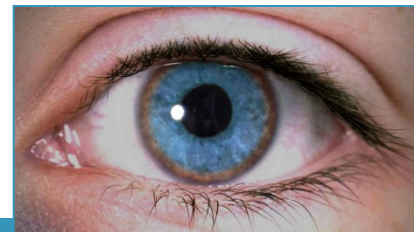
Hemochromatóza – barvení Perls



Wilsonova choroba

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

- mutace genu *ATP7B* kódující ATPázu transportující měď
 - ↓ vazba na ceruloplazmin + ↓ vyloučení přebytečné mědi do žluče
- volná Cu → **oxidační stres + 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 do IC 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

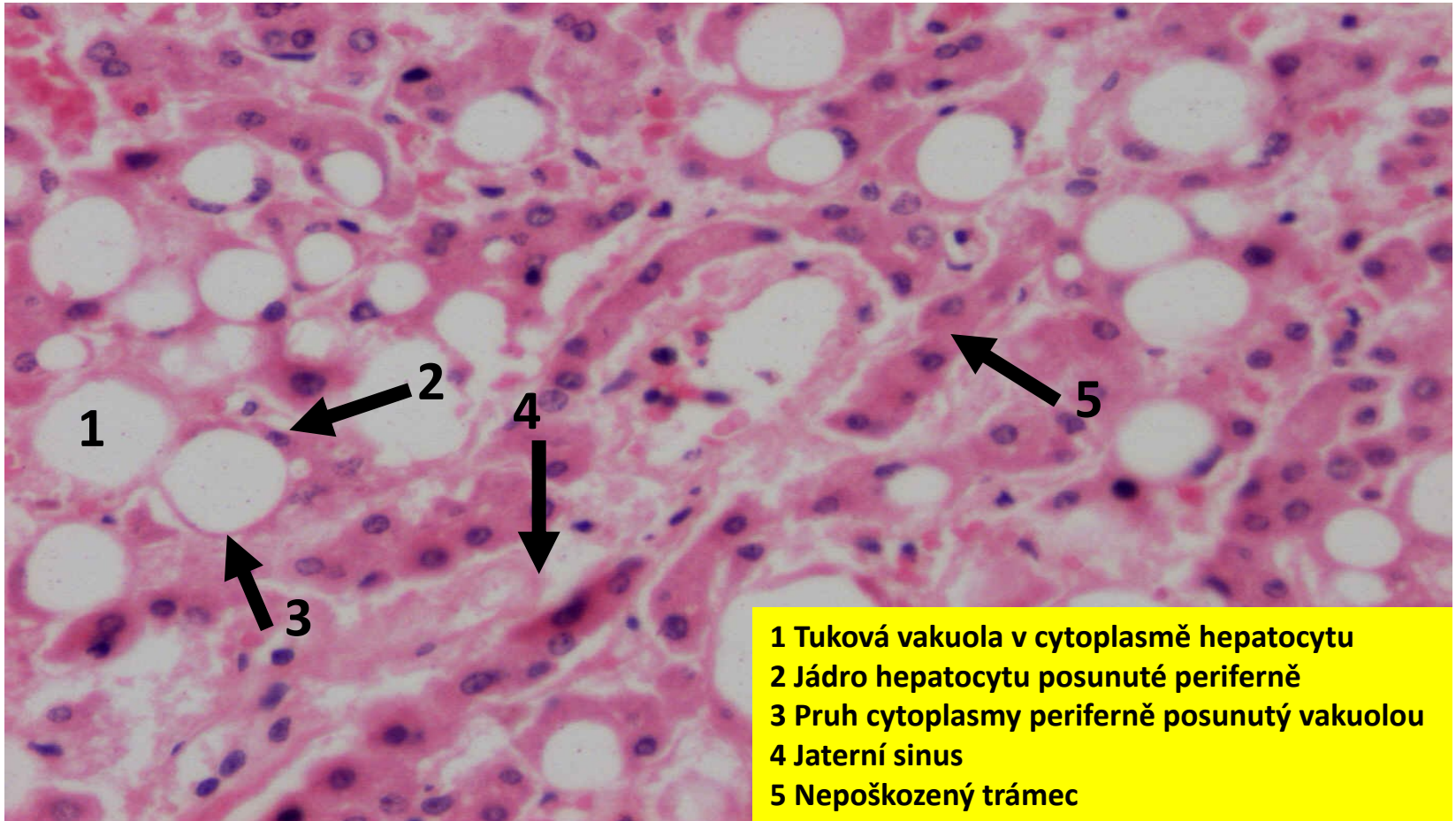
NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)/NASH (non-alcoholic steatohepatitis)

- **nejběžnější** jaterní onemocnění
- **může progredovat** do steatohepatitidy, fibrózy či **cirhózy**
- **nejběžnější** důvod vzestupu jaterních testů a 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

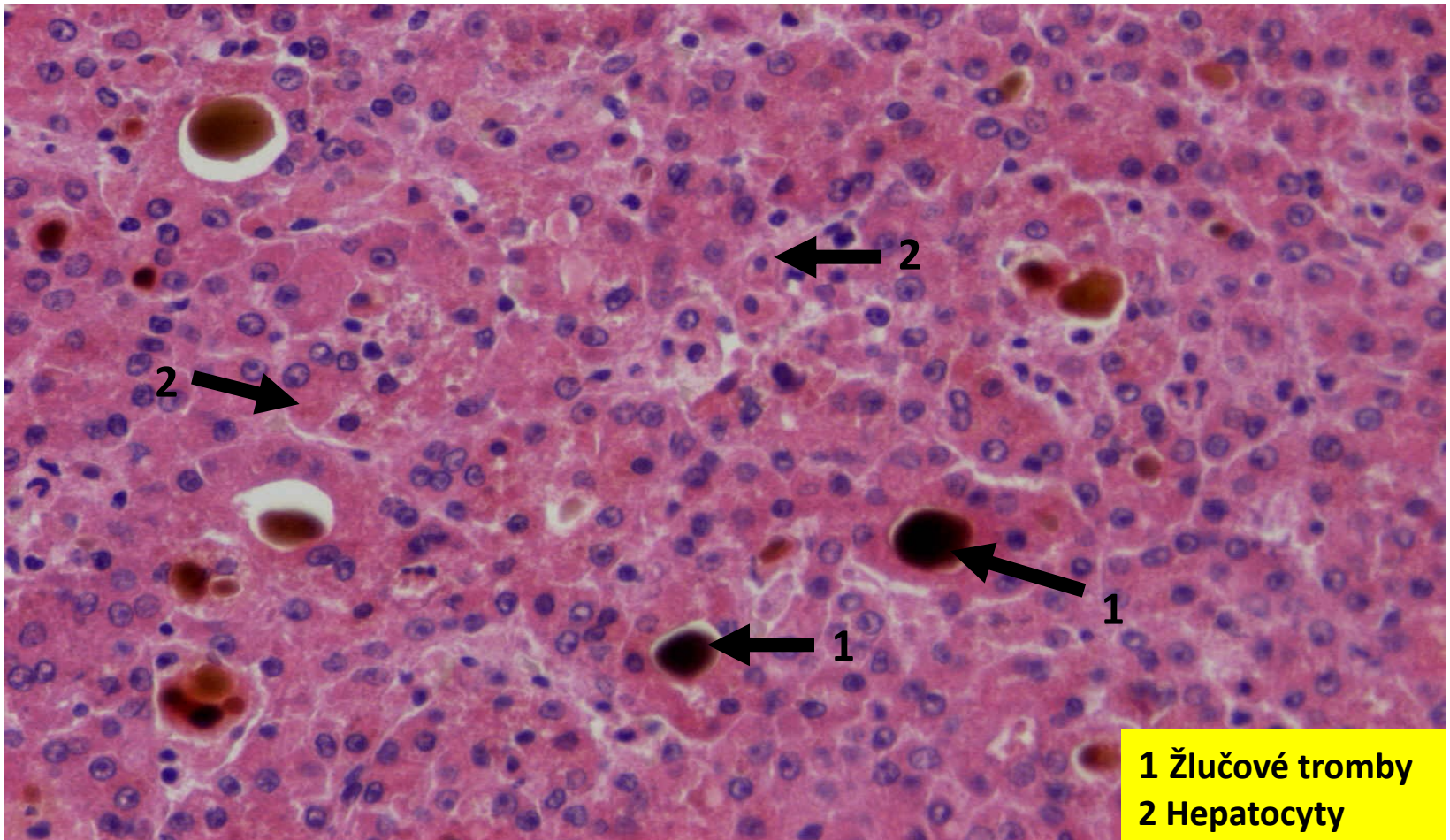
MAKRO:

- 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

- **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

- **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

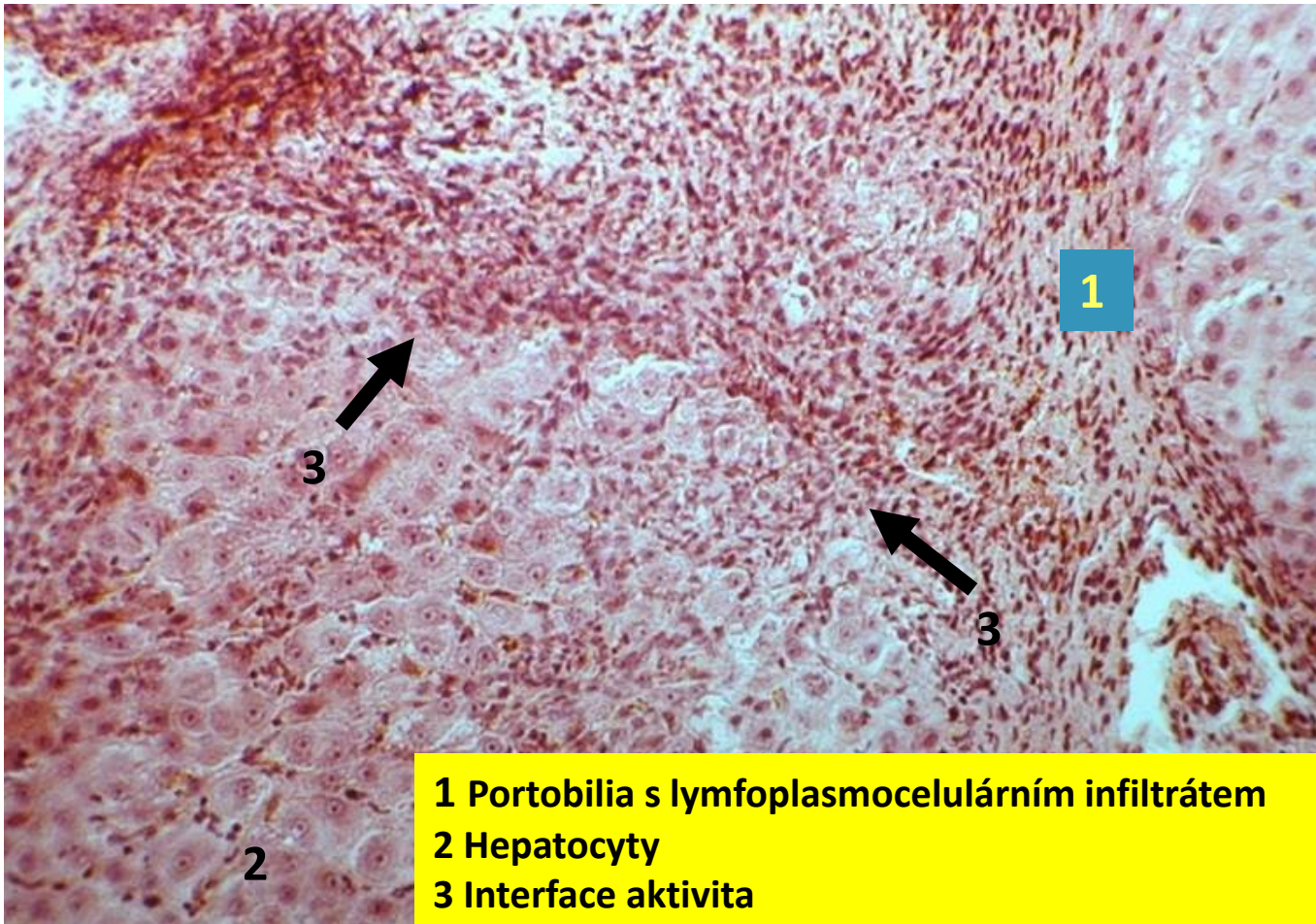
MAKRO:

- často zvětšená játra, tužší konzistence

MIKRO:

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

Chronická hepatitida



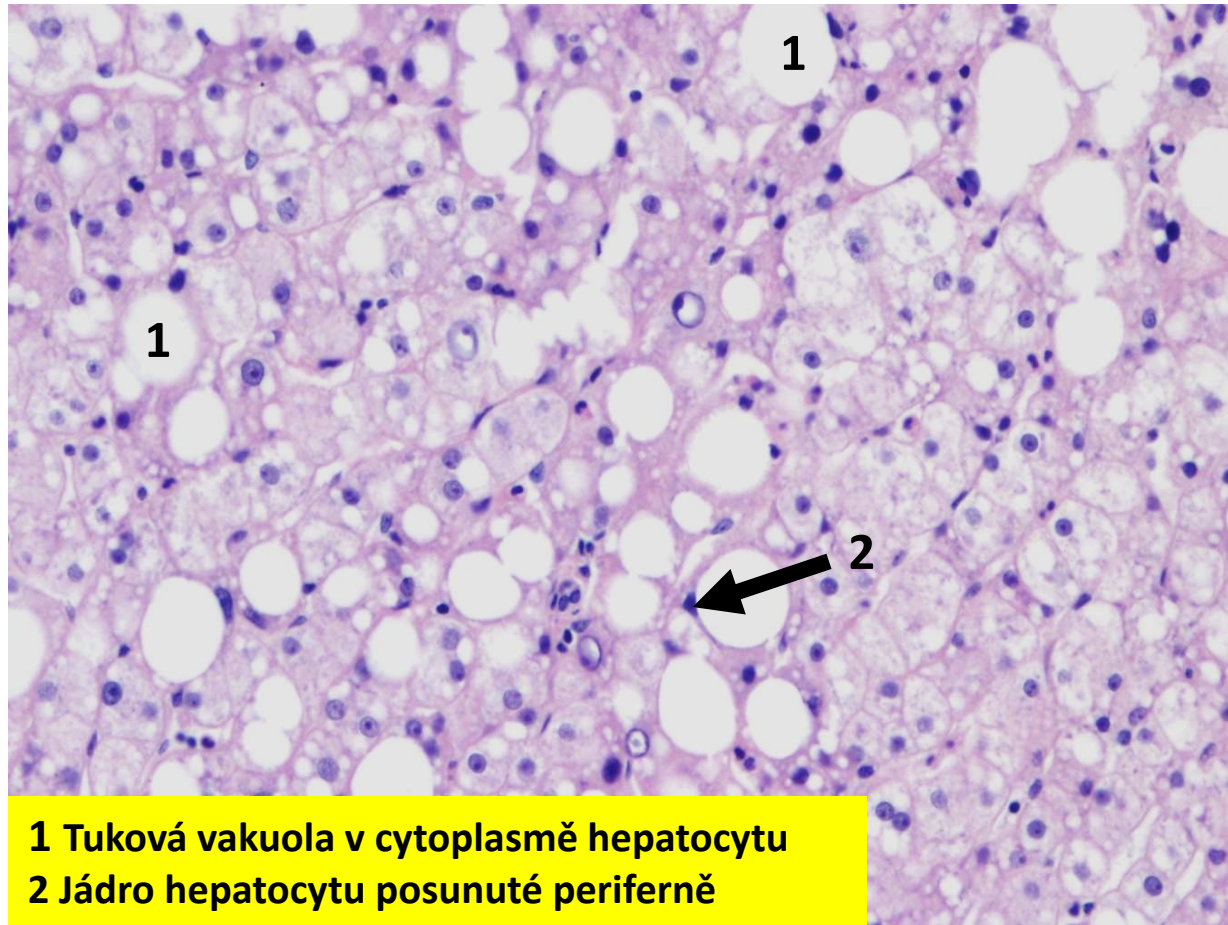
Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- **TOXICKÉ POŠKOZENÍ JATER**
- fibróza
- cirhóza
- pseudotumory a tumory

Toxické poškození jater

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

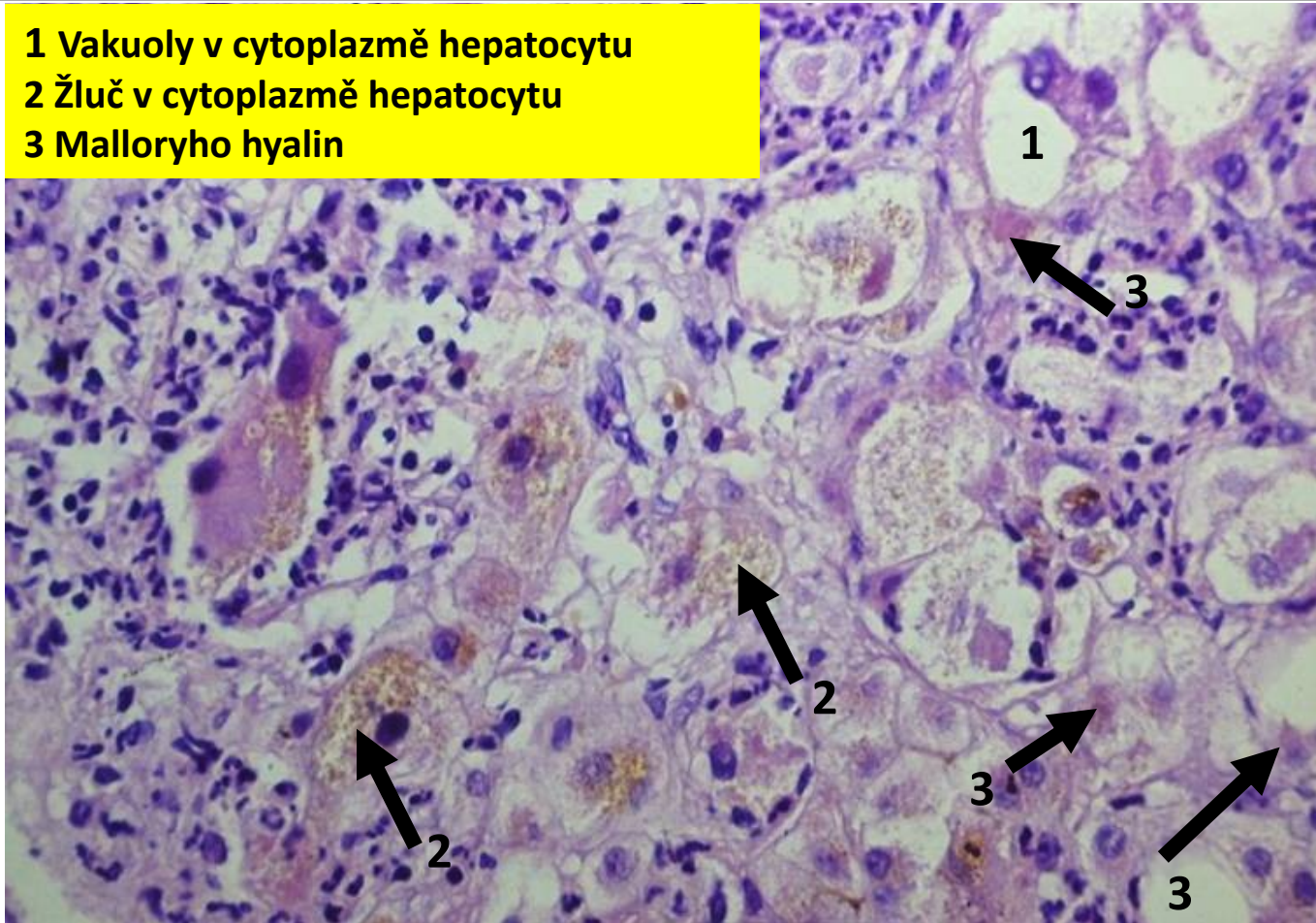
Alkoholická steatóza



Alkoholická steatohepatitida

steatohepatitida, cholestáza, Malloryho hyalin

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



Hepatobiliární patologie

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

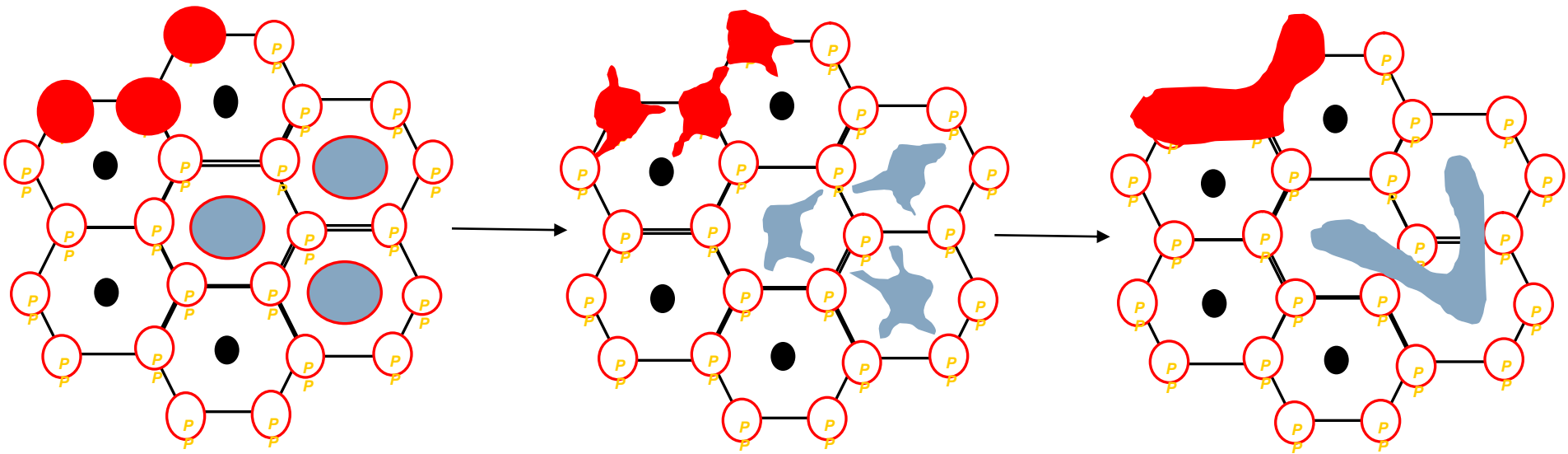
Fibróza jaterní

= **reakce na poškození**, probíhající zánět, toxickou noxu

- **těžká fibróza** většinou **ireverzibilní**
 - za příhodných podmínek do určitého stupně reverzibilní – remodelace jaterní tkáně s resorpcí fibrózy
- základní lobulární architektura
 - částečně zachována

Fibróza jaterní

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



Hepatobiliární patologie

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

Cirhóza

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

Cirhóza

etiologie

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

MAKRO

- játra většinou zmenšená
 - **mikronodulární**
 - **makronodulární**

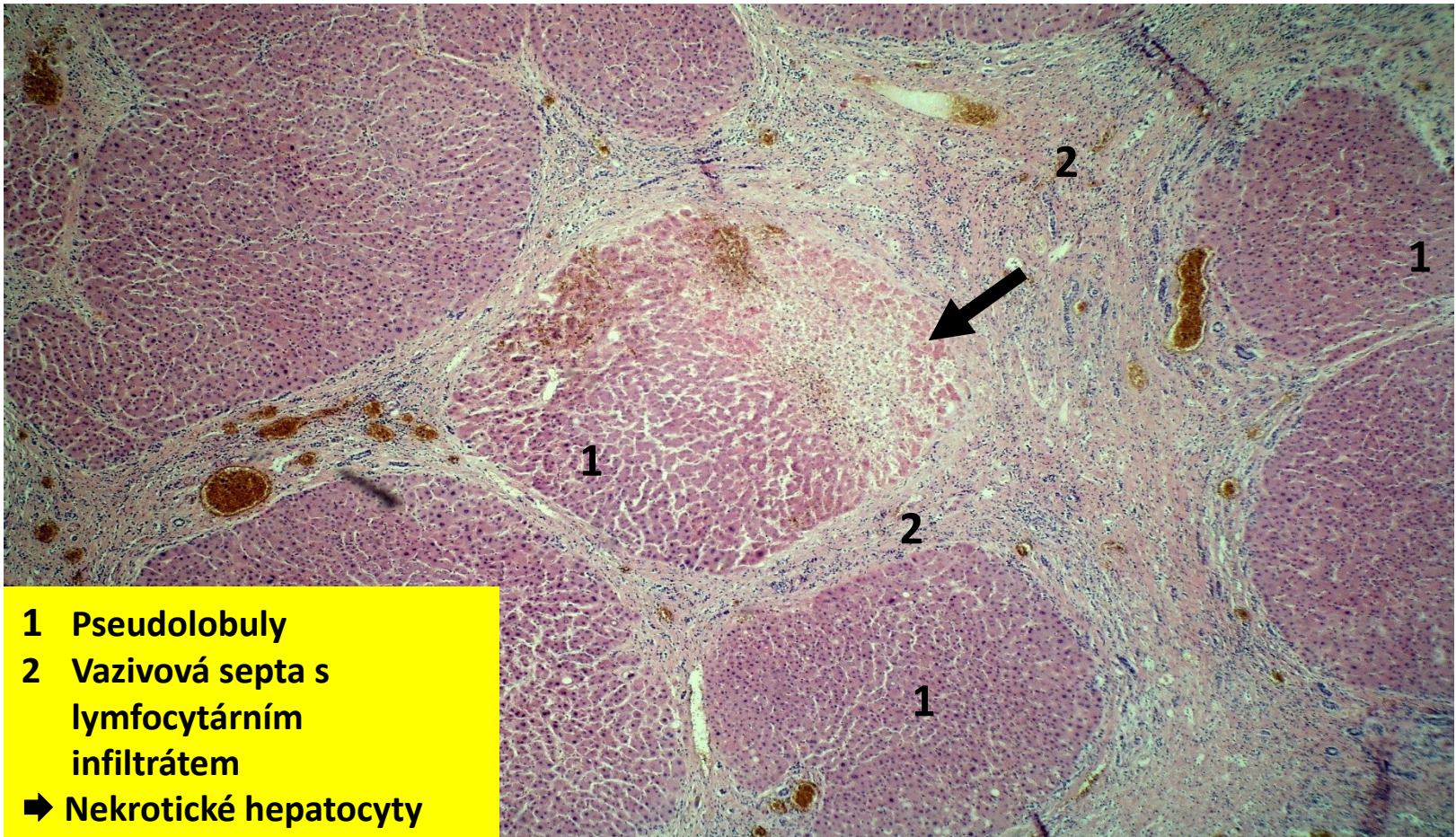
Cirhóza makronodulární



Cirhóza mikronodulární



Cirhóza

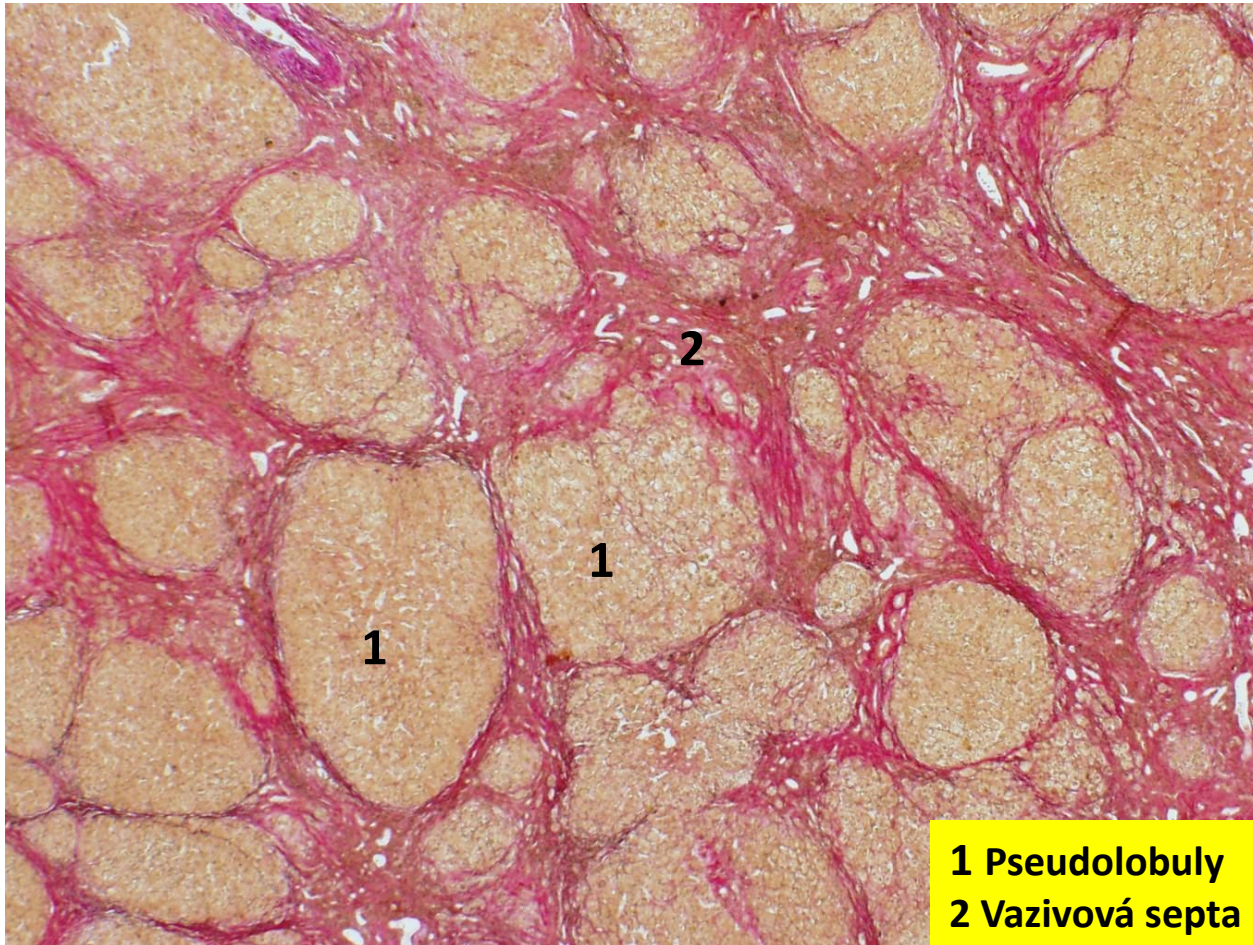


1 Pseudolobuly

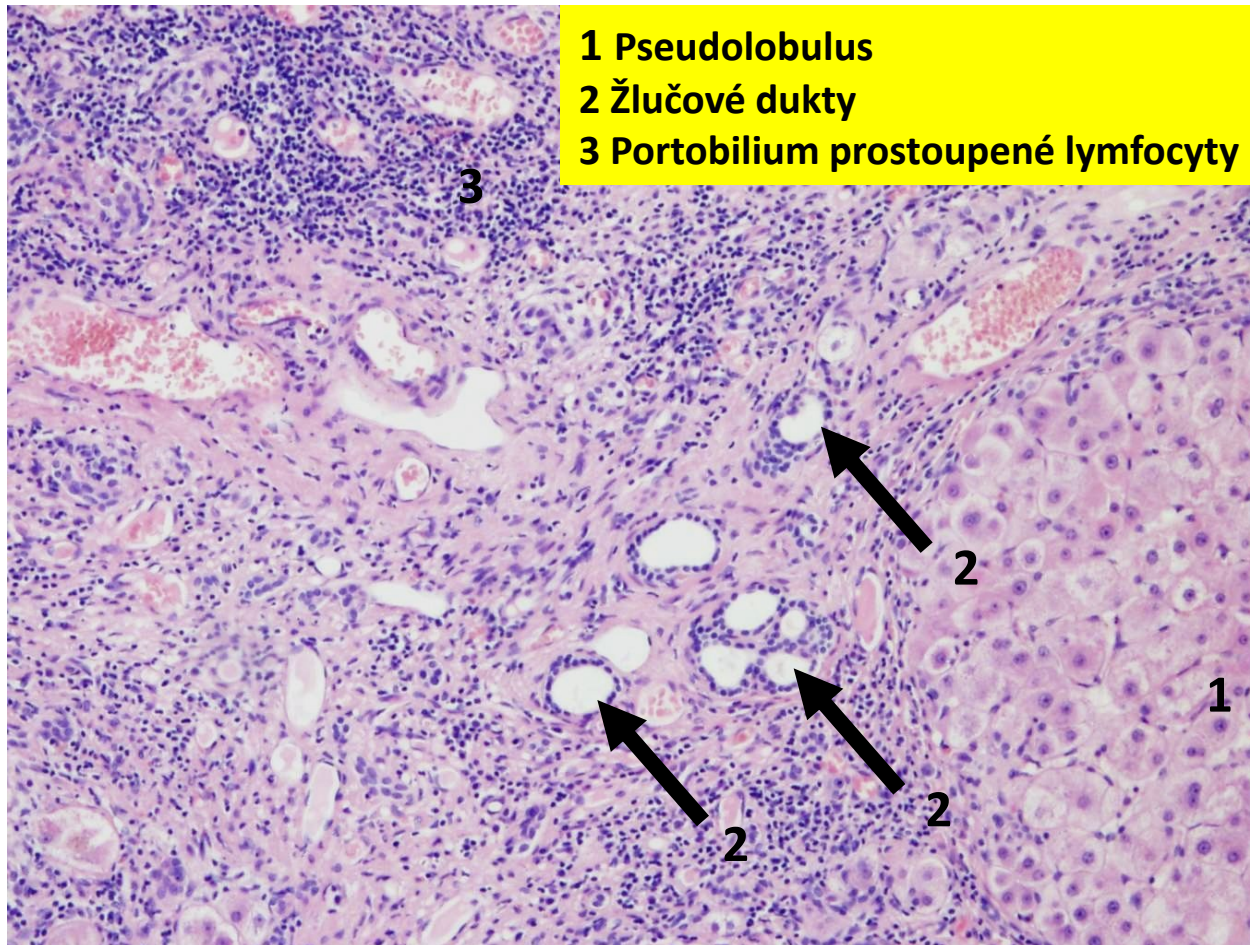
2 Vazivová septa s
lymfocytárním
infiltrátem

➔ 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
- portokavální anastomózy (!! **jícnové varixy**)
- infekce – indukovaná bakteriální peritonitida
 - bakteriální translokace z překrveného střeva + nerovnováha imunitního prostředí (produkce prozánětlivých cytokinů v játrech)

rozvoj hepatocelulárního karcinomu

Hepatobiliární patologie

- vývojové vady
- metabolické vady
- záněty
- toxické poškození jater
- fibróza
- cirhóza
- **PSEUDOTUMORY A TUMORY**

Ložiskové léze a nádory jater

- **pseudotumorózní léze**
- **benigní tumory**
- **maligní tumory**
 - primární, sekundární

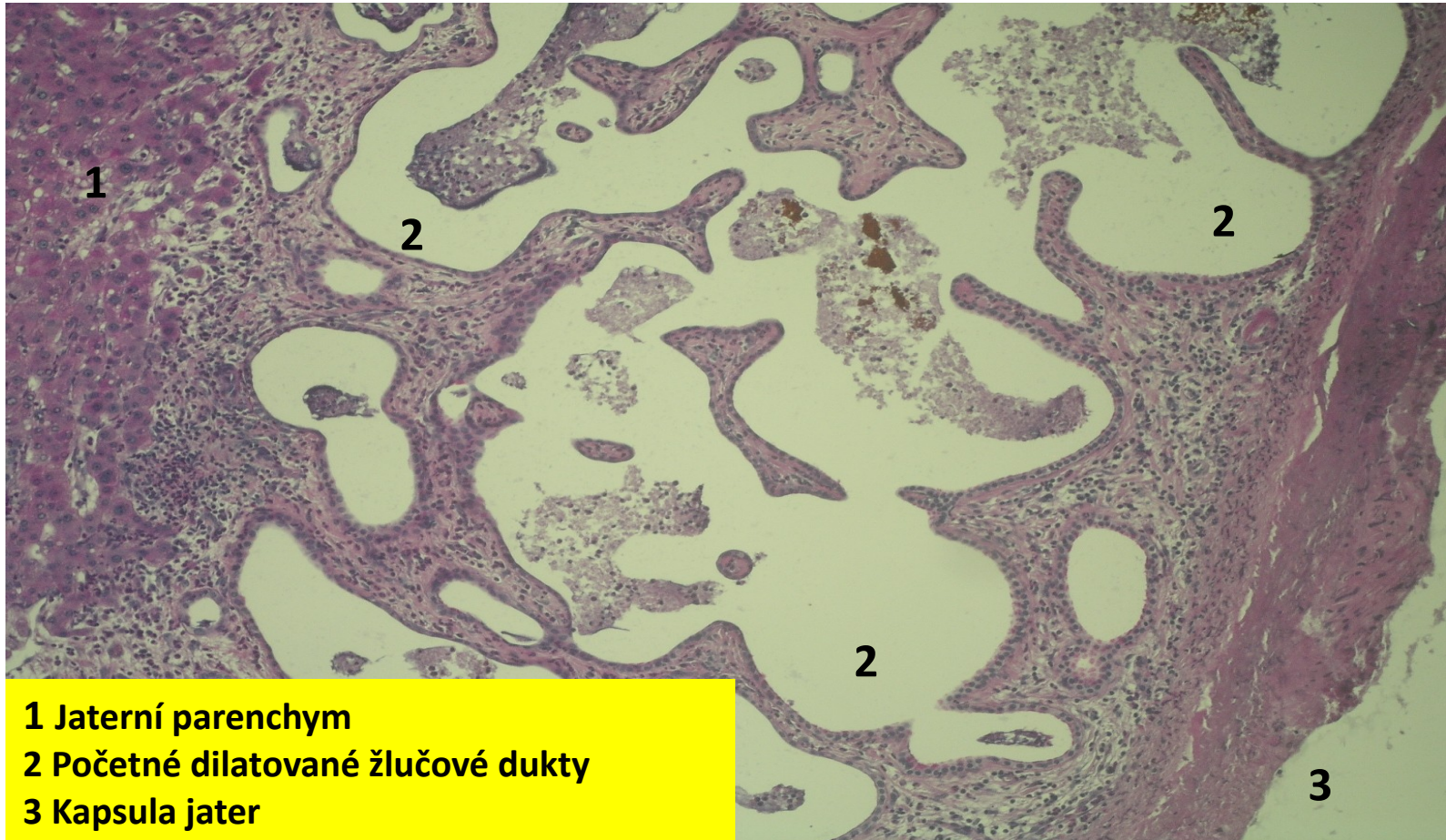
Pseudotumorózní léze

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

Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)

- vrozené ložisko dilatovaných duktů
- 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

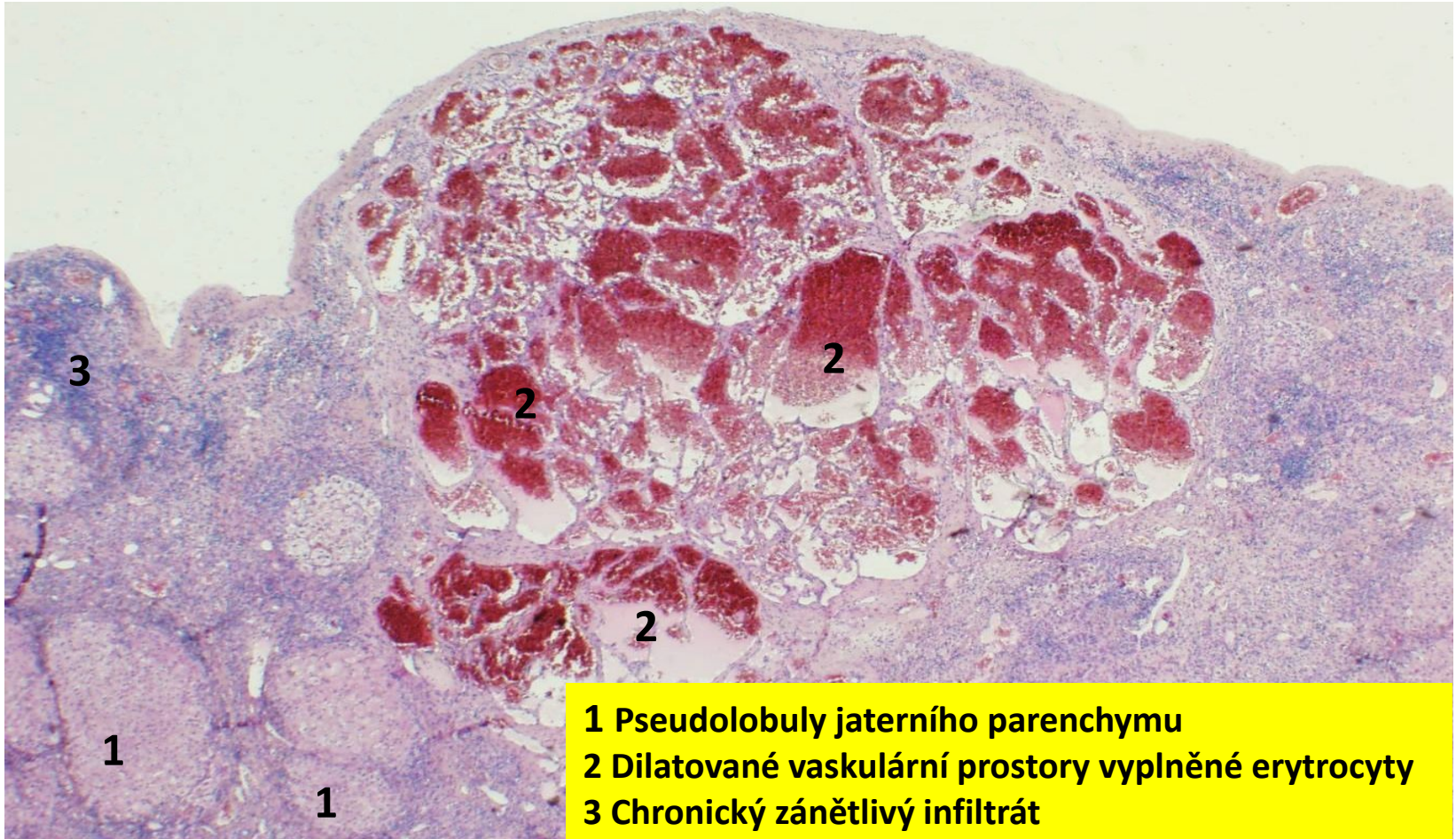


© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e

Kavernózní hemangiom

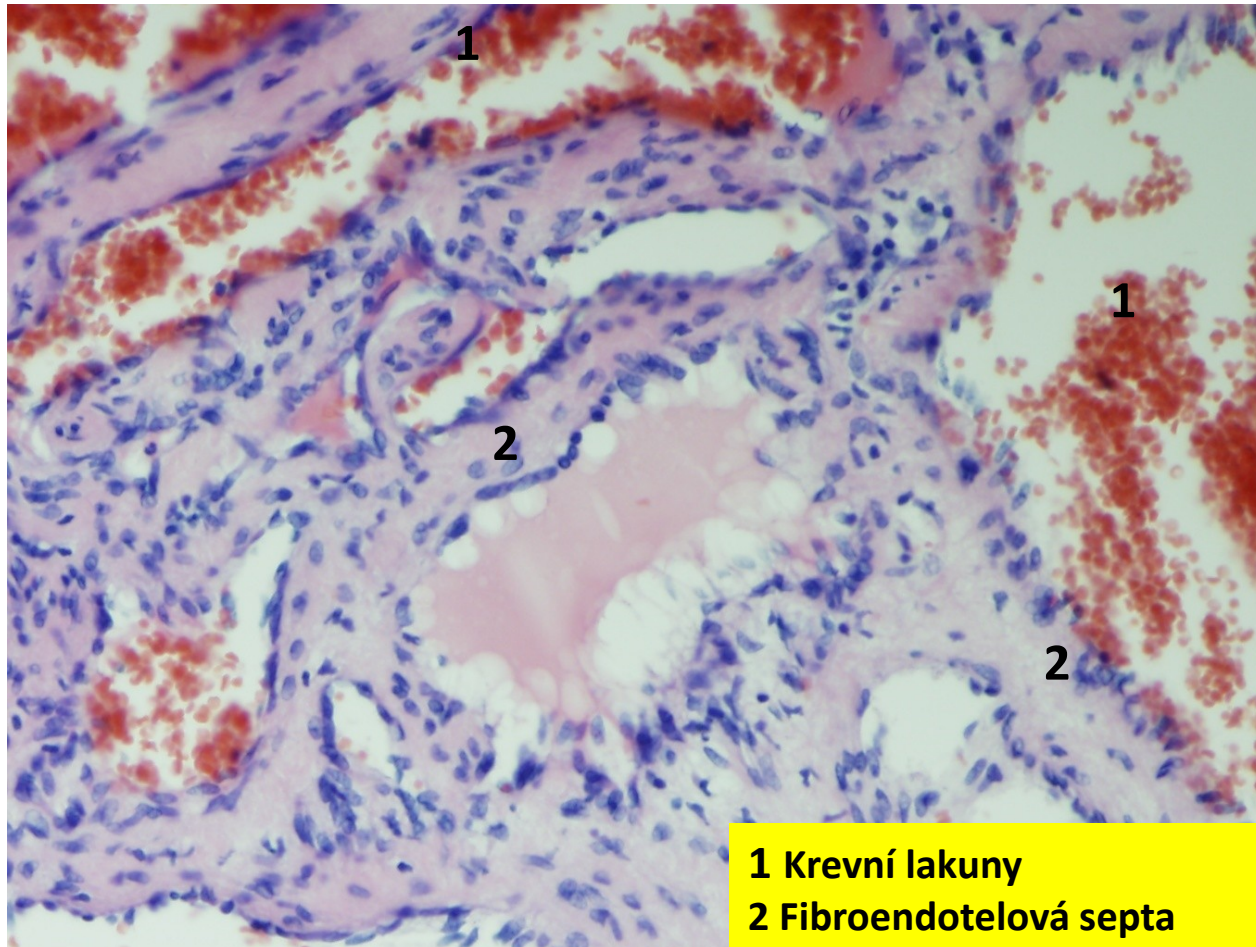
- benigní nádor, i mnohočetný
- 2 mm – 15 cm
- riziko ruptury + krvácení, *syndrom Kasabach-Merritové* (sekvestrování trombocytů → **trombocytopenie**)
- časté regresivní změny – atypický obraz UZ, CT
 - **dif. dg.** x malignita
- tmavé **subkapsulární** ohraničené ložisko
- vazivová septa + vaskulární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

Kavernózní hemangiom (v terénu cirhózy jater)



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

Kavernózní hemangiom



Maligní 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 (HCC)

- 5. nejčastější maligní nádor mužů, 7. u žen
- incidence se liší dle geografie / příčiny
 - **vyspělé země**: t.č. nižší incidence, v terénu **cirhózy** (alkohol, NASH/NAFLD, HCV)
 - **Asie + Afrika** (HBV, HCV, aflatoxiny) – většina případů

Hepatocelulární karcinom

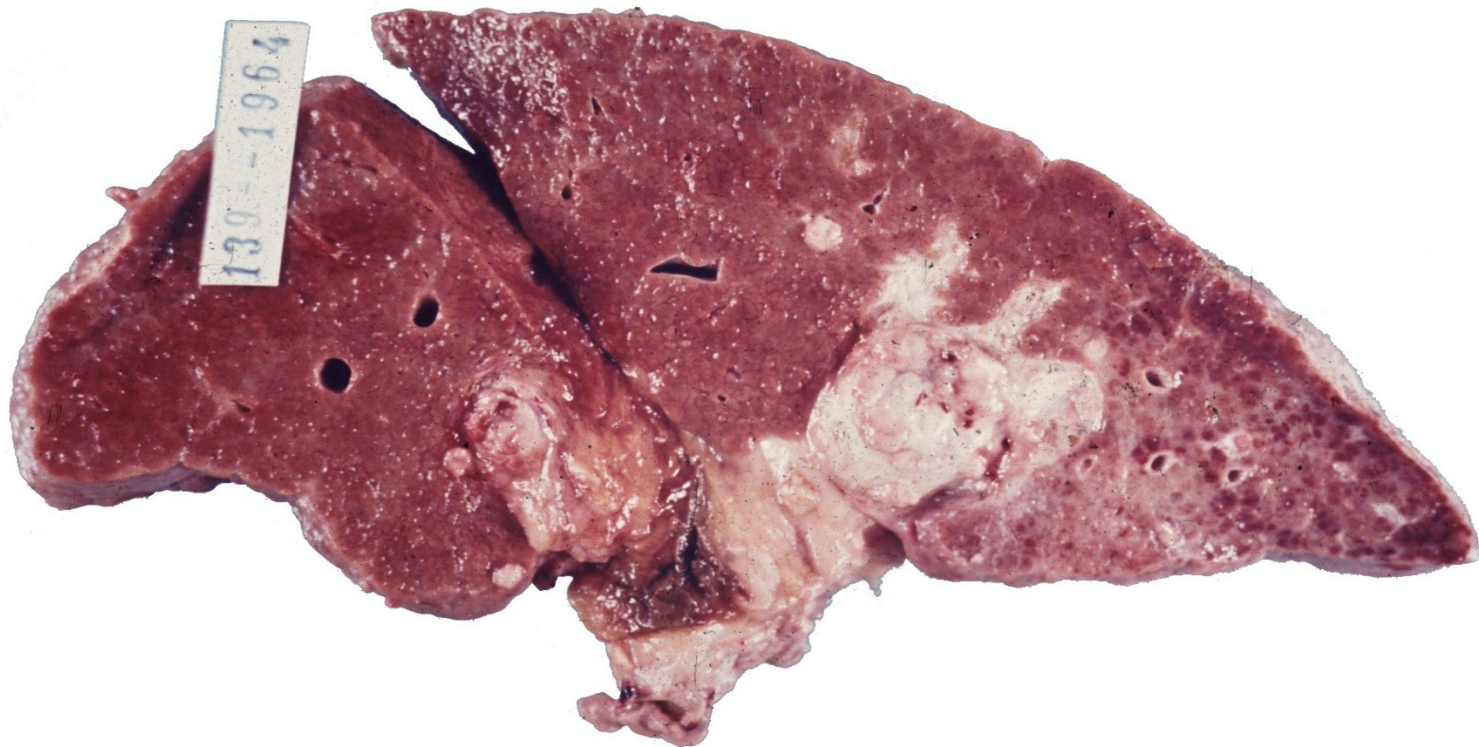
- jeden či více **uzlů odlišných od okolí** (měkká, světlá, prokrváčená či nekrotická ložiska)
 - multifokální vznik, nebo intrahepatální metastázy přes invazi do žil
 - uzly > 2 cm lze identifikovat pomocí UZ
 - uzly < 2 cm nebo atypické – nutnost bioptické verifikace
- **angioinvaze** – zejm. venózní
- **metastázy**
 - plíce, kosti, LU
- léčba
 - kompenzovaná cirhóza a menší tumory → **transplantace jater**
 - ostatní pacienti → chemoterapie, jiné ablační metody

Hepatocelulární karcinom

MIKRO

- **G1 HCC** s obdobnou architektonikou jako okolní jaterní parenchym
- **HCC s vyšším gradem** morfoloicky **pleomorfní** (výrazná rozmanitost typů růstu - trabekulární, acinární +/- pseudoglandulární, solidní; okrsky s dobrou diferenciací a téměř nediferencované okrsky)
- cytoplazma s akumulací různých substancí (proteinové kapky, tukové kapky, **žluč**,...)

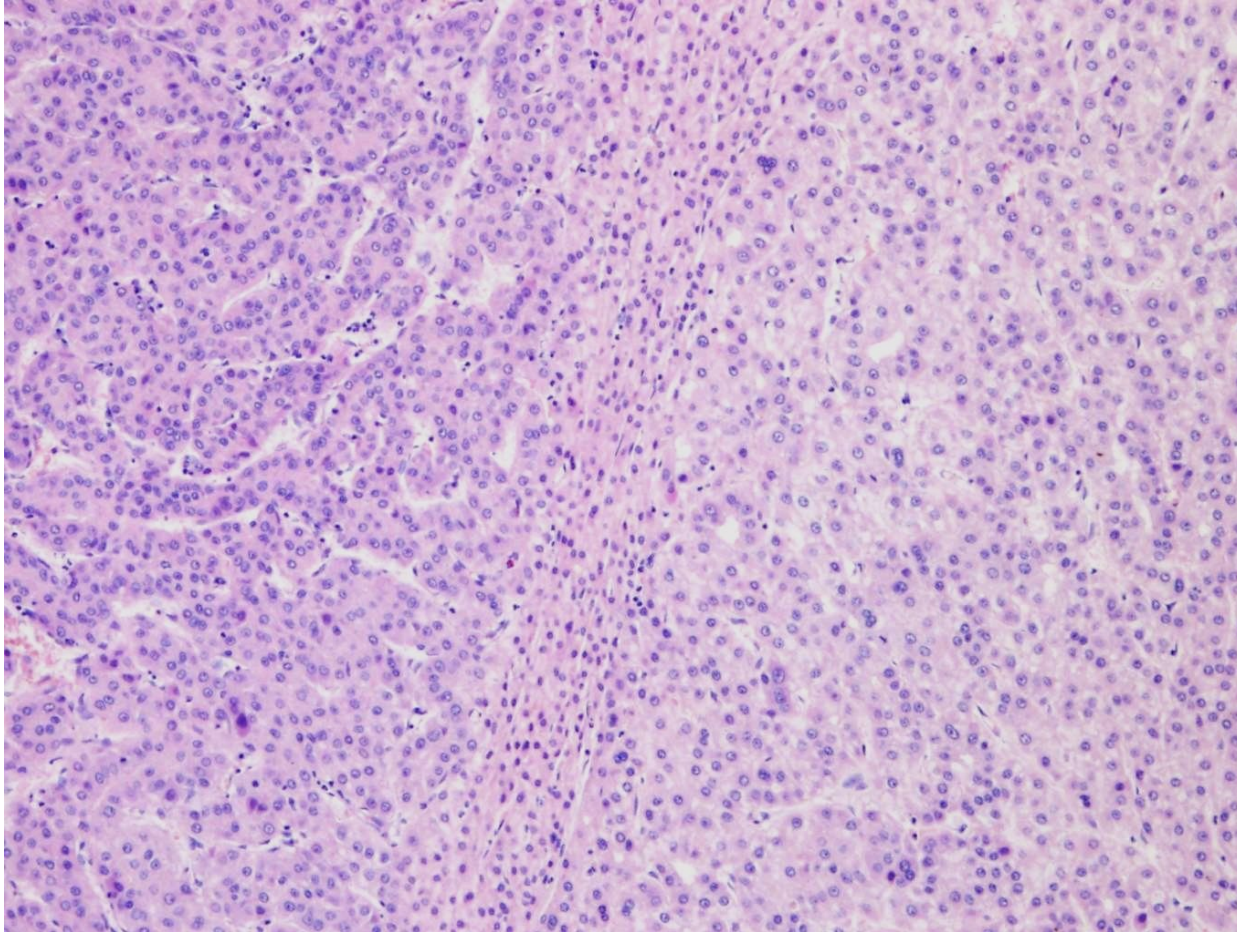
Hepatocelulární karcinom



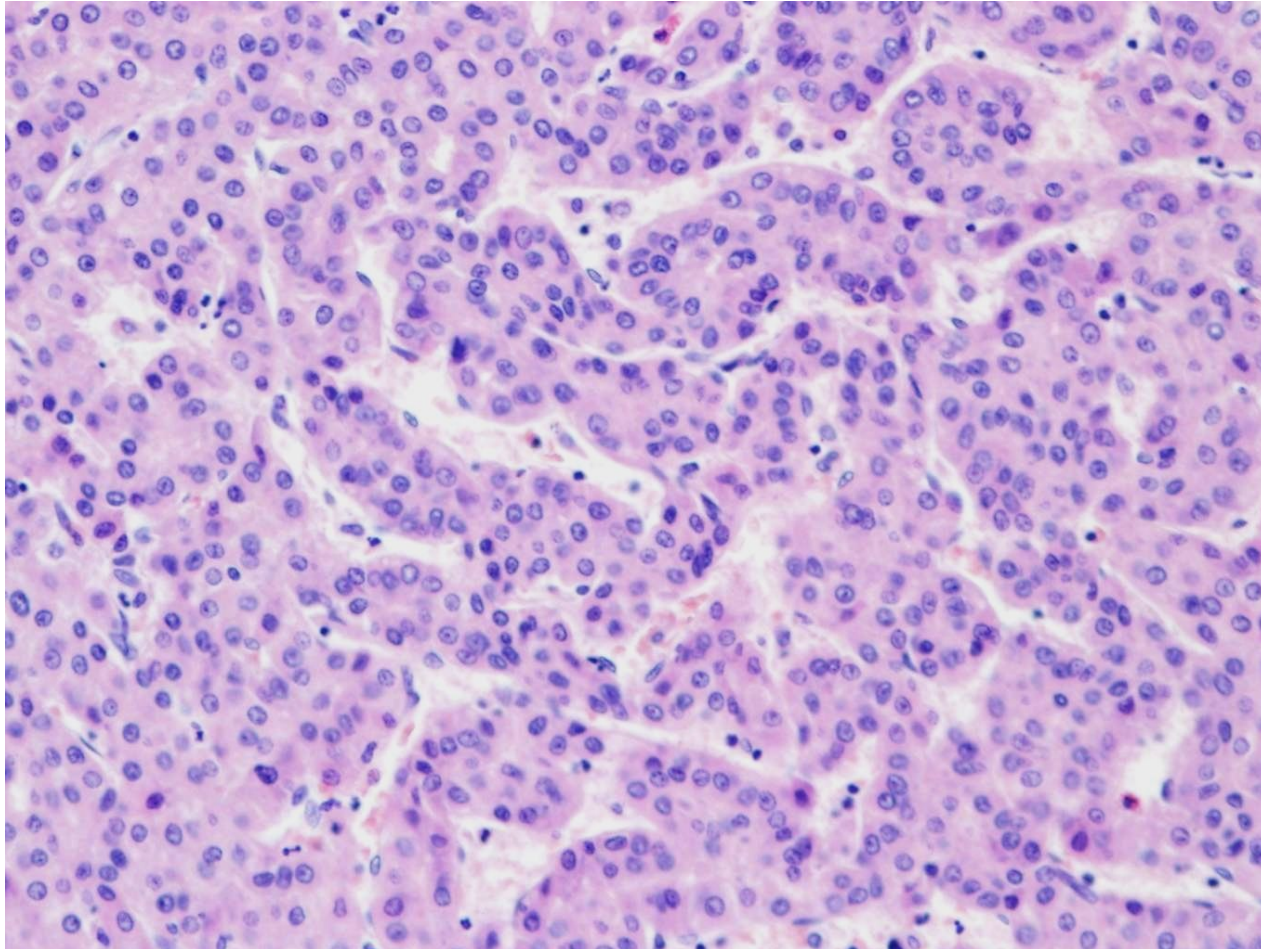
Hepatocelulární karcinom



Hepatocelulární karcinom



Hepatocelulární karcinom



Metastáza kolorektálního karcinomu



1 Tubulární formace kolorektálního adenokarcinomu
2 Jaterní parenchym

Nenádorové onemocnění intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

- vrozené defekty – **biliární atrézie**
- **cholelitiáza**
- **záněty**
 - infekce – **cholangitida** převážně ascendentní
 - **sekundární biliární cirhóza** (při obstrukci extrahepatálních žlučvodů)
- **chronické zánětlivé léze imunitně zprostředkované**
 - **primární biliární cholangitida (PBC)**
 - **primární sklerozující cholangitida (PSC)**

Nádory intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

Cholangiokarcinom

- **intrahepatální**
- **v oblasti hilu jater** – **Klatskinův tumor**
 - nejčastější extrahepatální lokalizace cholangiokarcinomu (75%)
 - ikterus + bolest
 - časná angioinvaze a lymfangioinvaze – velice špatná prognóza
- **mezi hilem a Vaterskou papilou** (vzácné)

NÁDORY VATERSKÉ PAPILY = společný vývod ductus choledochus a pankreatického vývodu

- benigní (**ampulom**), maligní (**tubulární adenokarcinom**)
- **diff. dg.** duktální adenokarcinom hlavy pankreatu

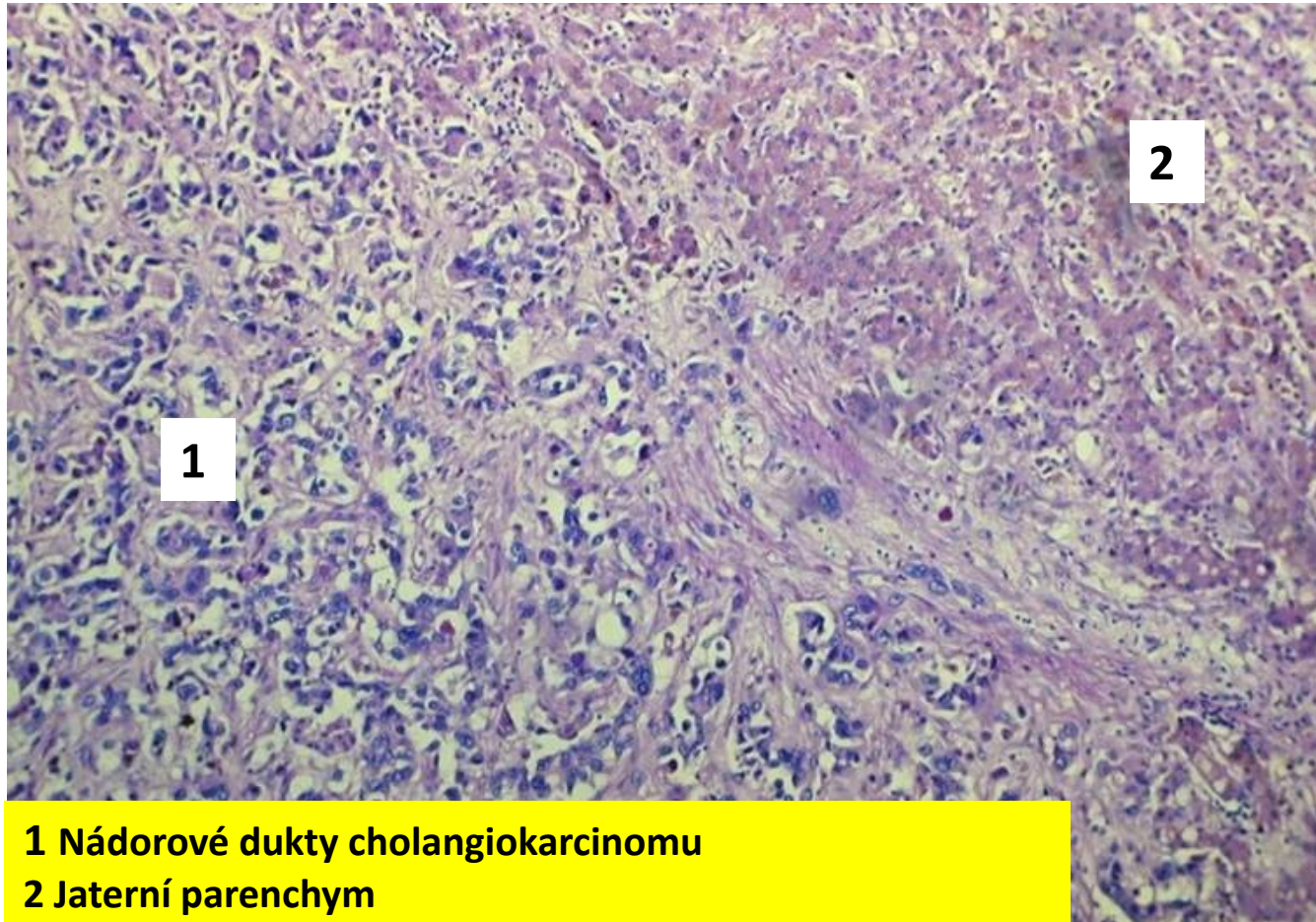
Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom)

- z intrahepatálních biliárních duktů
- RF: **primární sklerozující cholangitida**
- různé varianty adenokarcinomu (nejčastěji tubulární)
- smíšené hepatocelulární-cholangiokarcinomy
- **velmi špatná prognóza**

Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom)

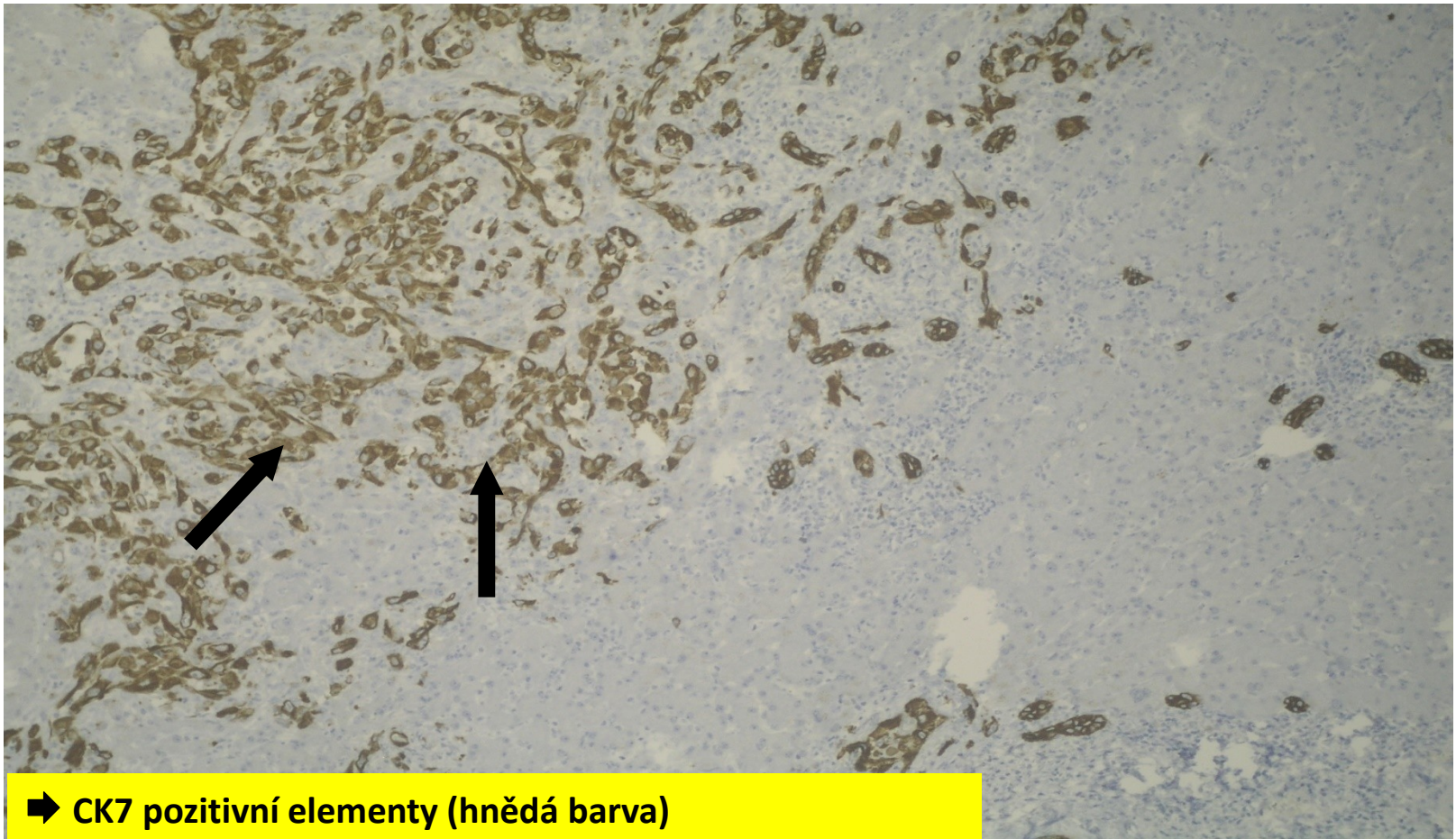


1 Nádorové dukty cholangiokarcinomu

2 Jaterní parenchym

Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom) IHC CK7



➡ CK7 pozitivní elementy (hnědá barva)

PATOLOGIE ŽLUČNÍKU

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

Cholelitiáza

cholesterolové kameny (80%)

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

pigmentové kameny (20%) – bilirubinát vápníku

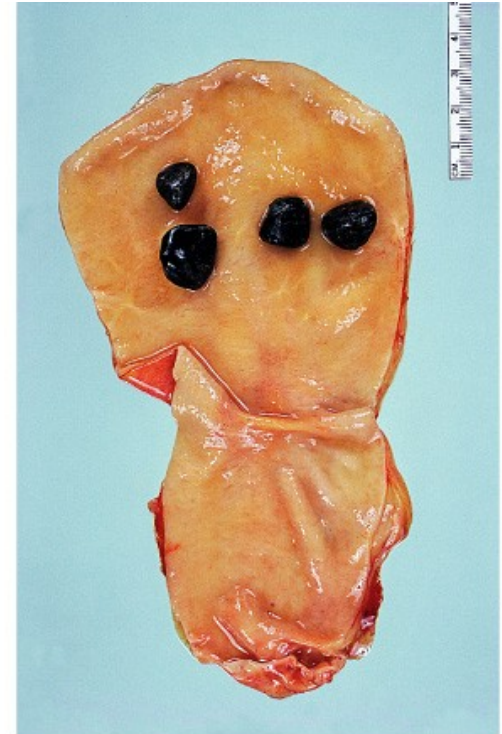
- častější u Asiatů než Evropanů
- chronické hemolytické syndromy (hemolytické anémie, srpkovitá anémie)

Cholelitiáza

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

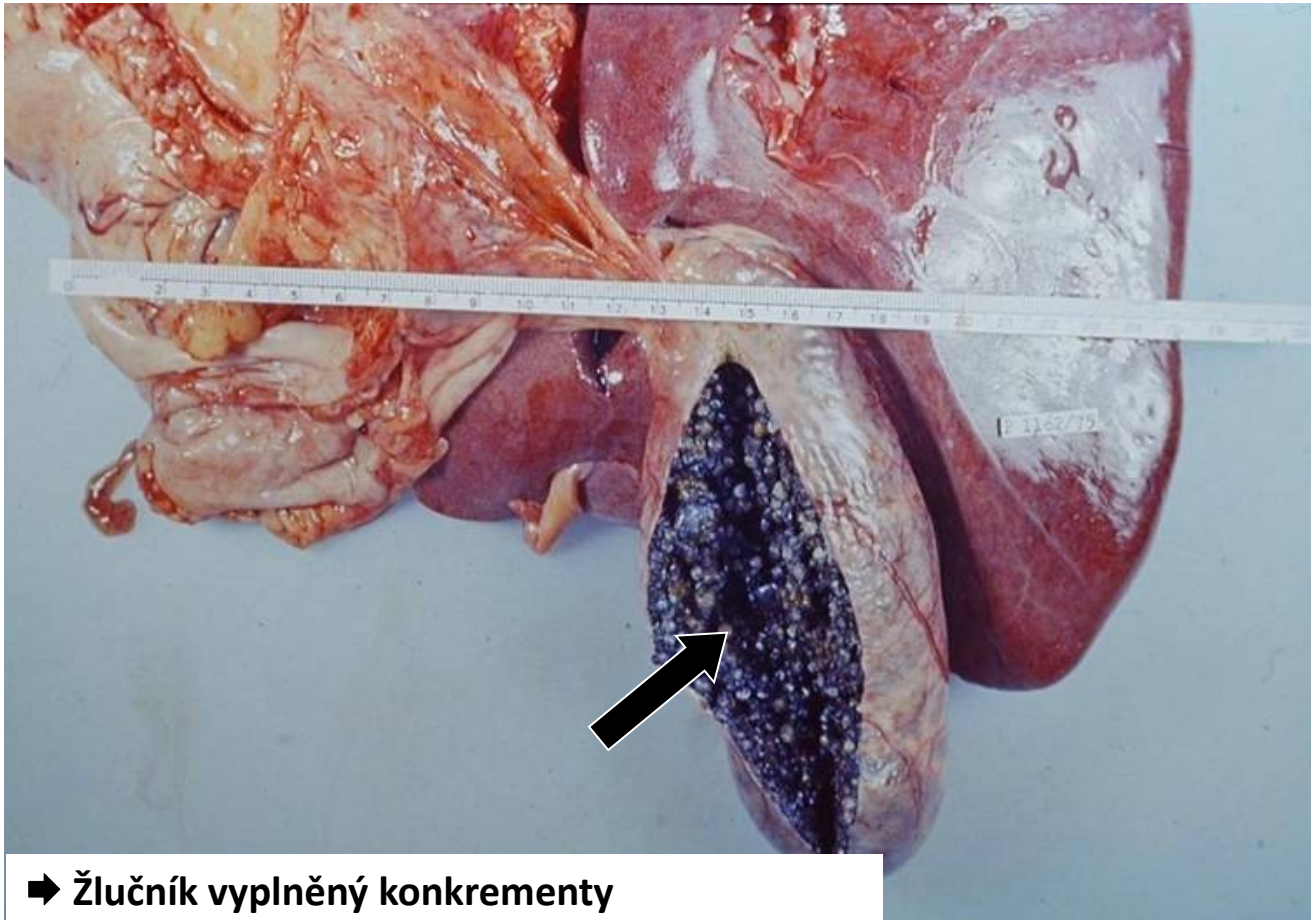


© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e



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

Cholecystolitiáza



➔ Žlučník vyplněný konkrementy

Cholecystitida

akutní kalkulózní

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

empyém žlučníku

gangrenosní cholecystitida

Cholecystitida

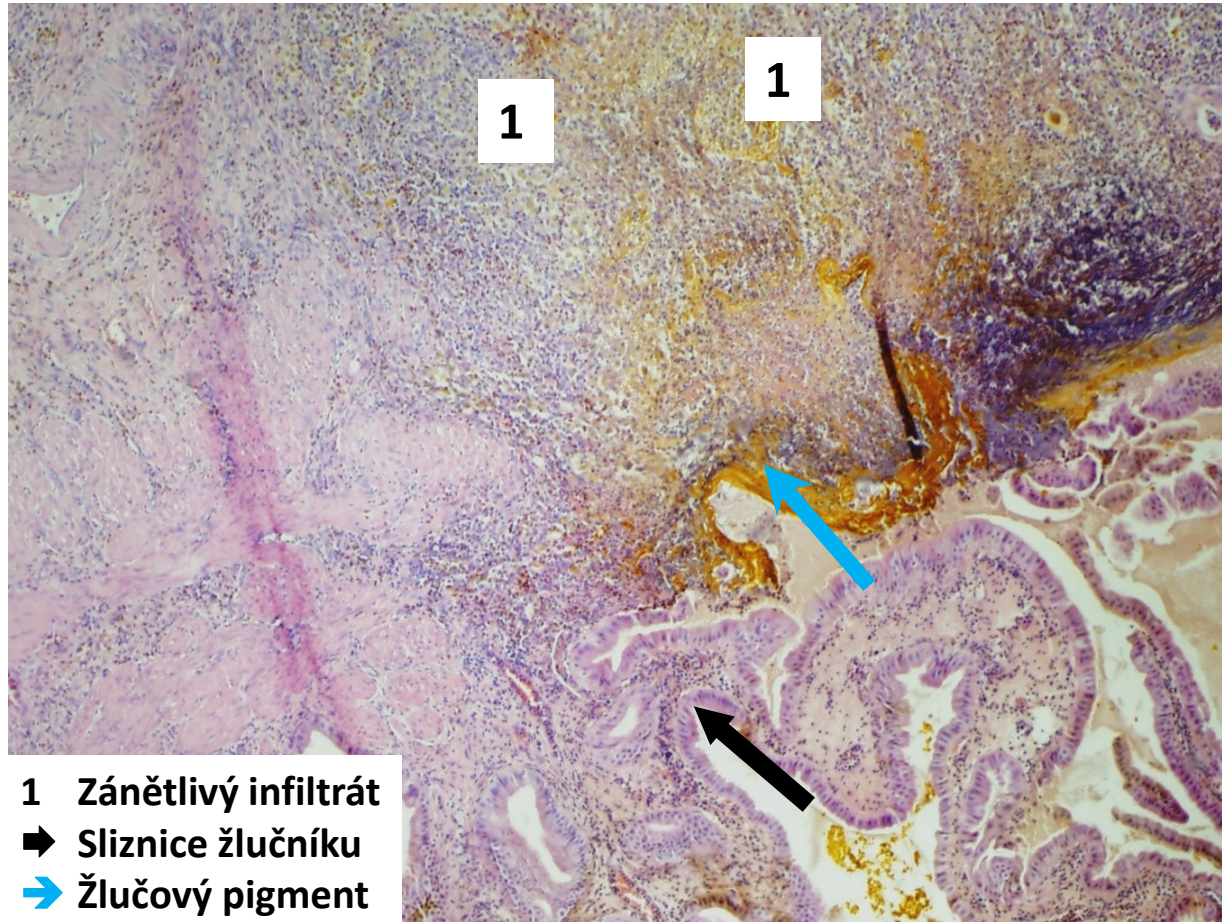
akutní akalkulózní

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

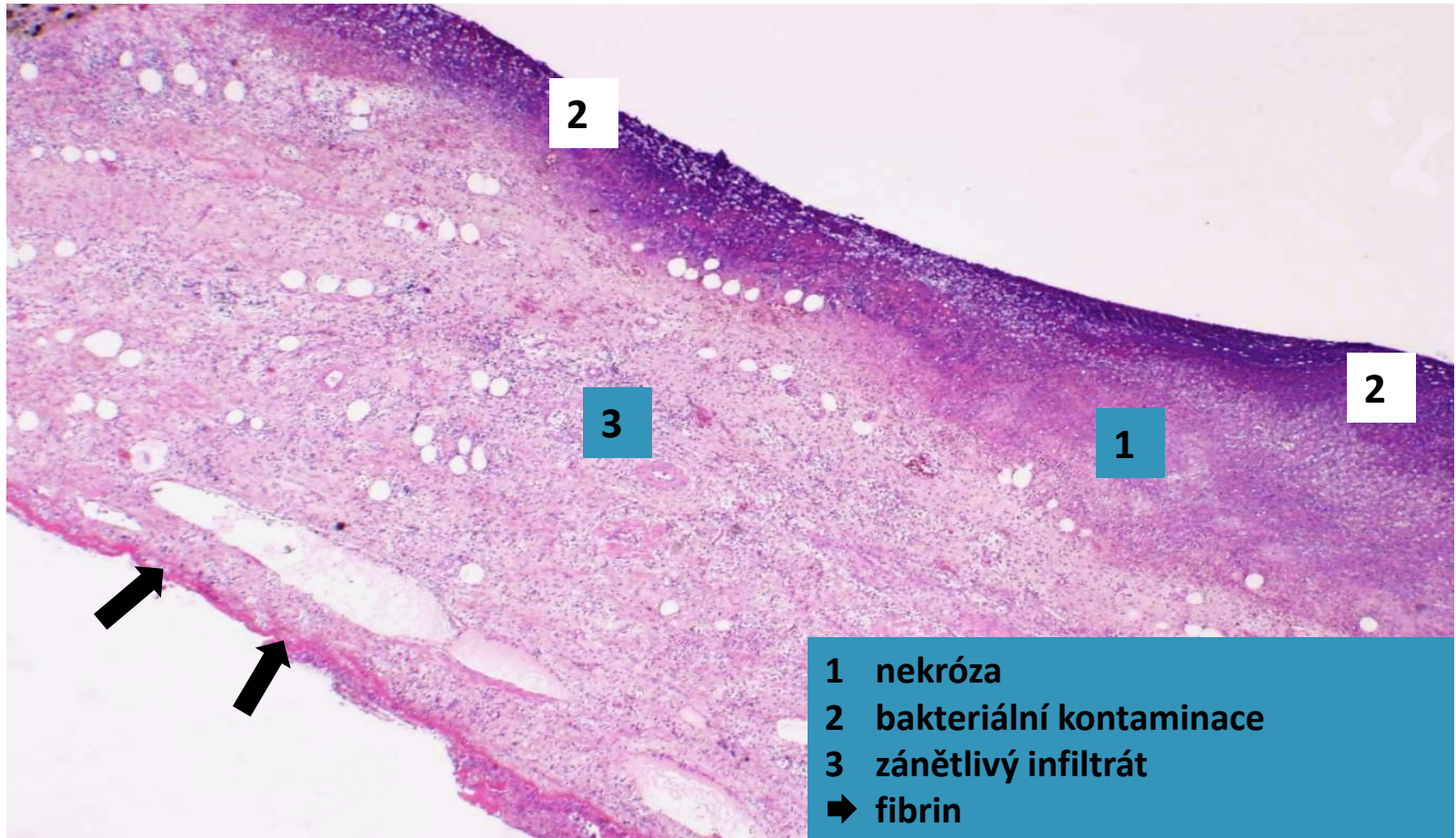
chronická

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

Cholecystitida



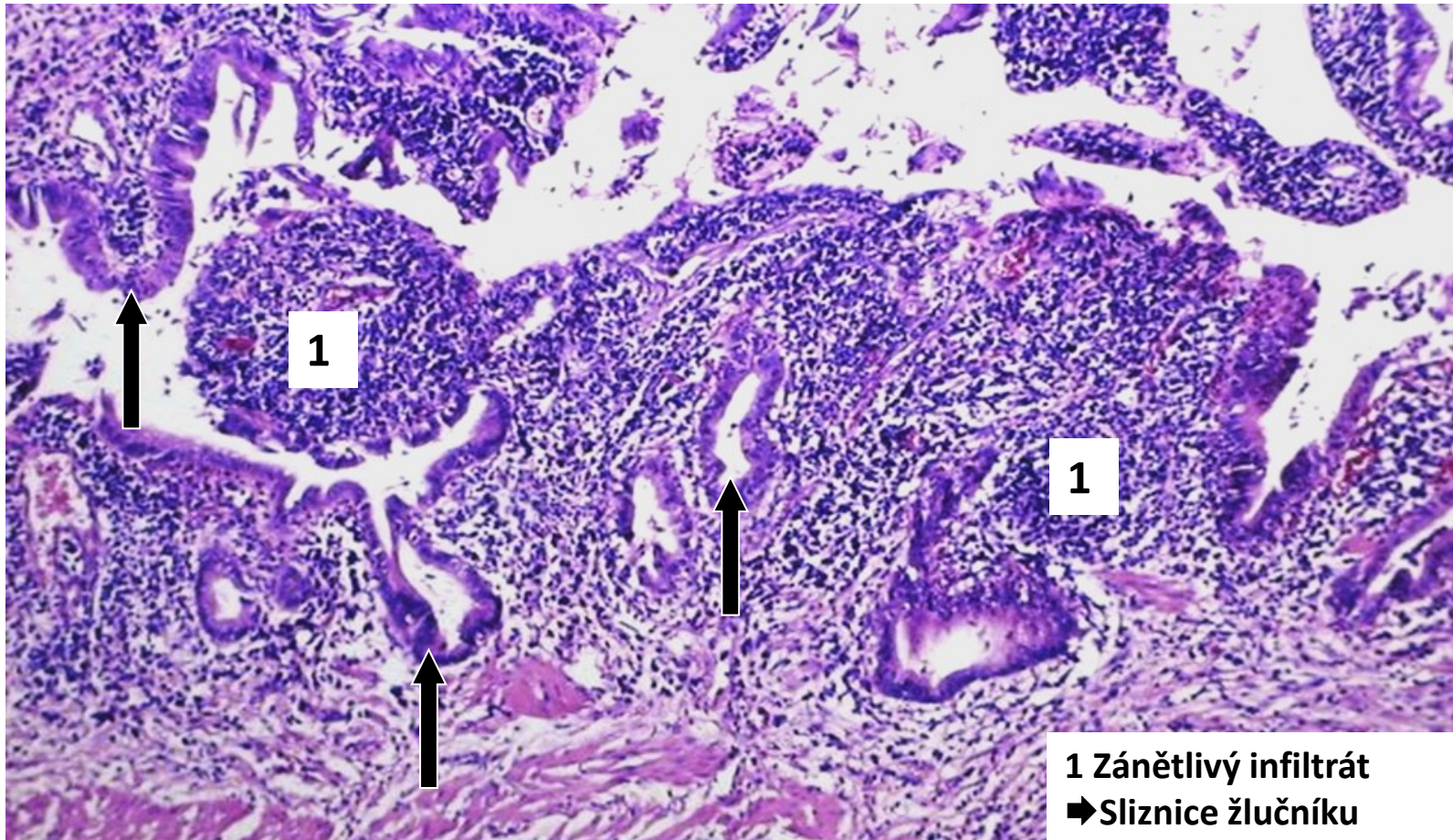
Gangréna žlučníku



Chronická cholecystitida

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

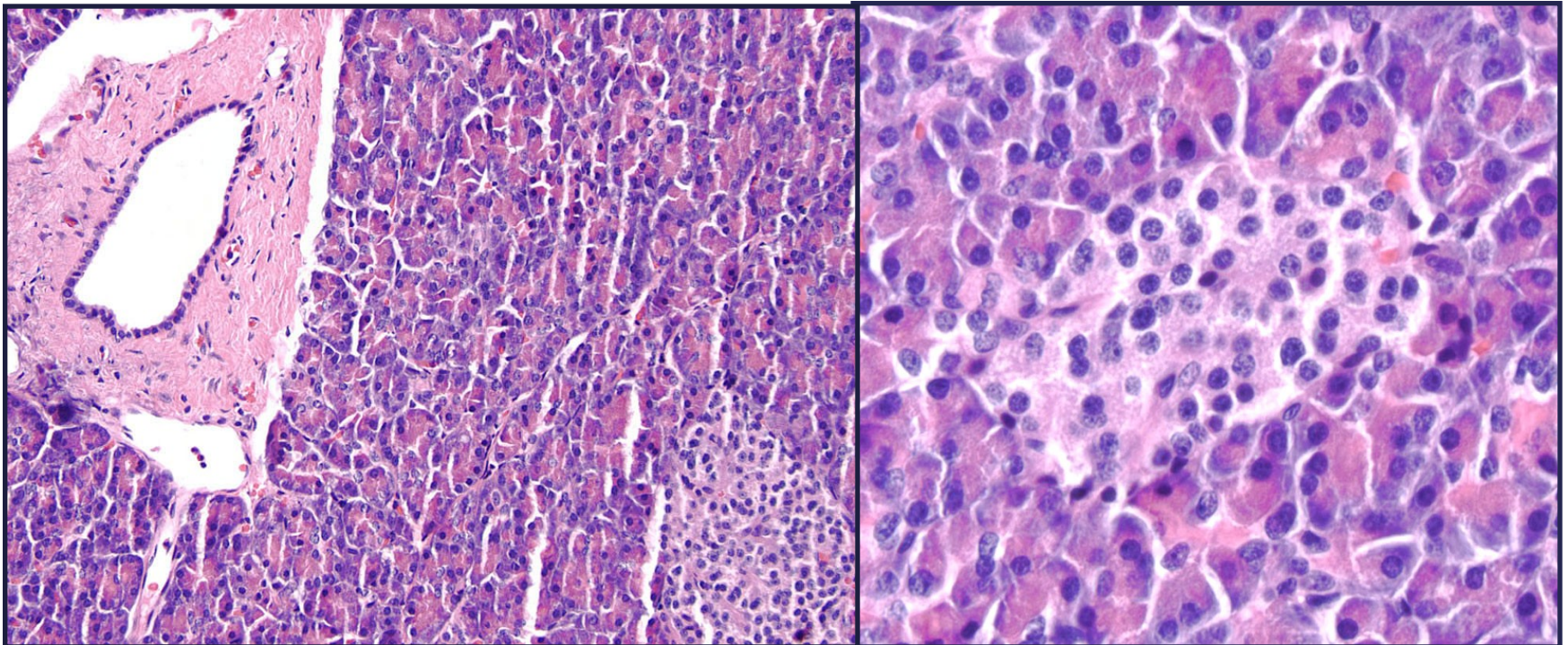
Chronická cholecystitida



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,...)
- **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 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**

Cystická fibróza - klinické projevy

- obstrukce žlučvodů – cholestáza, biliární cirhóza
- azoospermie a infertilita – až 95% dospělých
- tenké střevo u novorozenců – mekóniový ileus
- slinné žlázy – cystická dilatace + atrofie žlázy

Akutní pankreatitida

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

← **primární poškození acinárních buněk** → uvolnění a aktivace proenzymů

← **obstrukce vývodů** → ↓ perfúze a ischémie

← **primární porucha intracelulárního transportu proenzymů v acinárních buňkách** s jejich aktivací lyzozomálními hydrolázami

Akutní pankreatitida – ETIOLOGICKÉ fa

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

Akutní pankreatitida - PATOFYZIOLOGIE

- **předčasná a masivní aktivace trypsinogenu → aktivace proenzymů:**
 - **proteázy** → zánět, 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)**

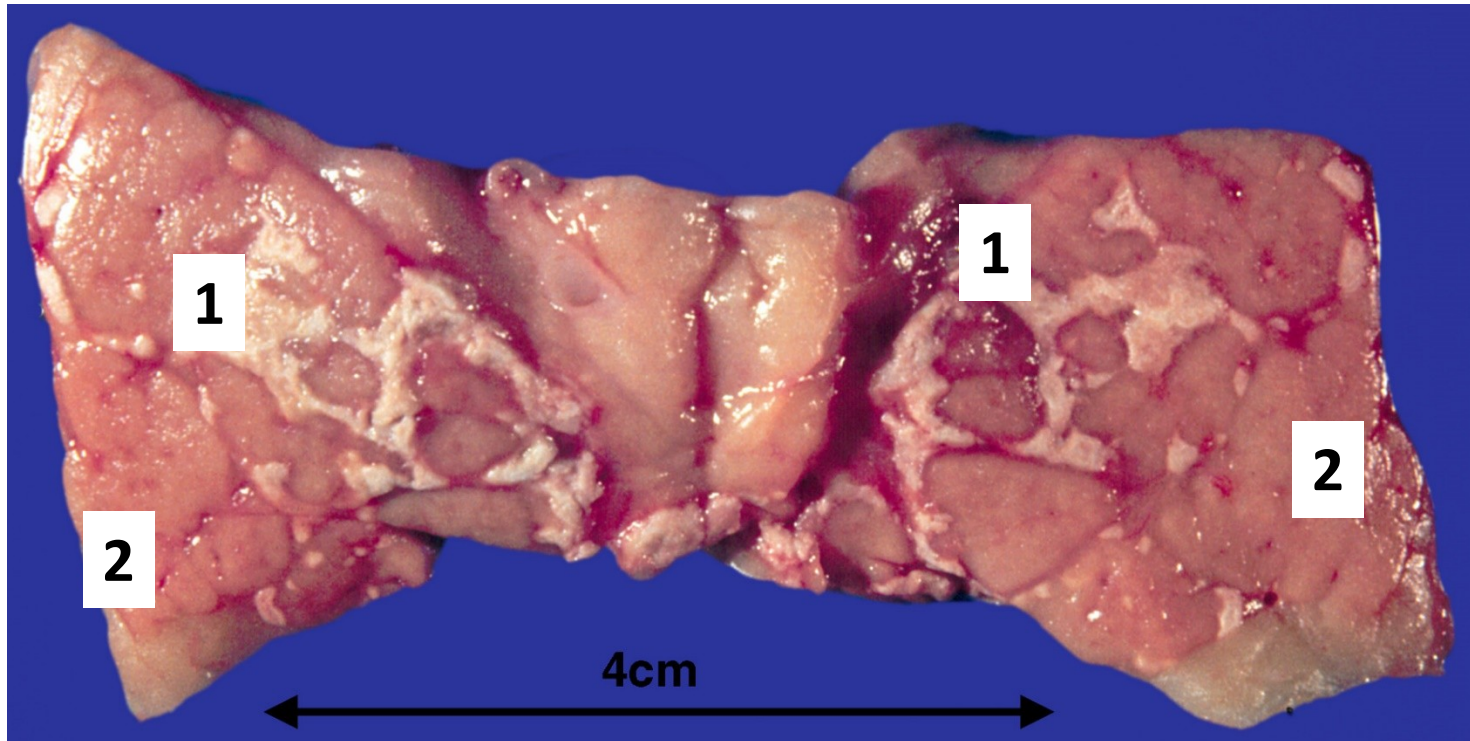
Akutní pankreatitida - KLINICKÝ OBRAZ

- prudká 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

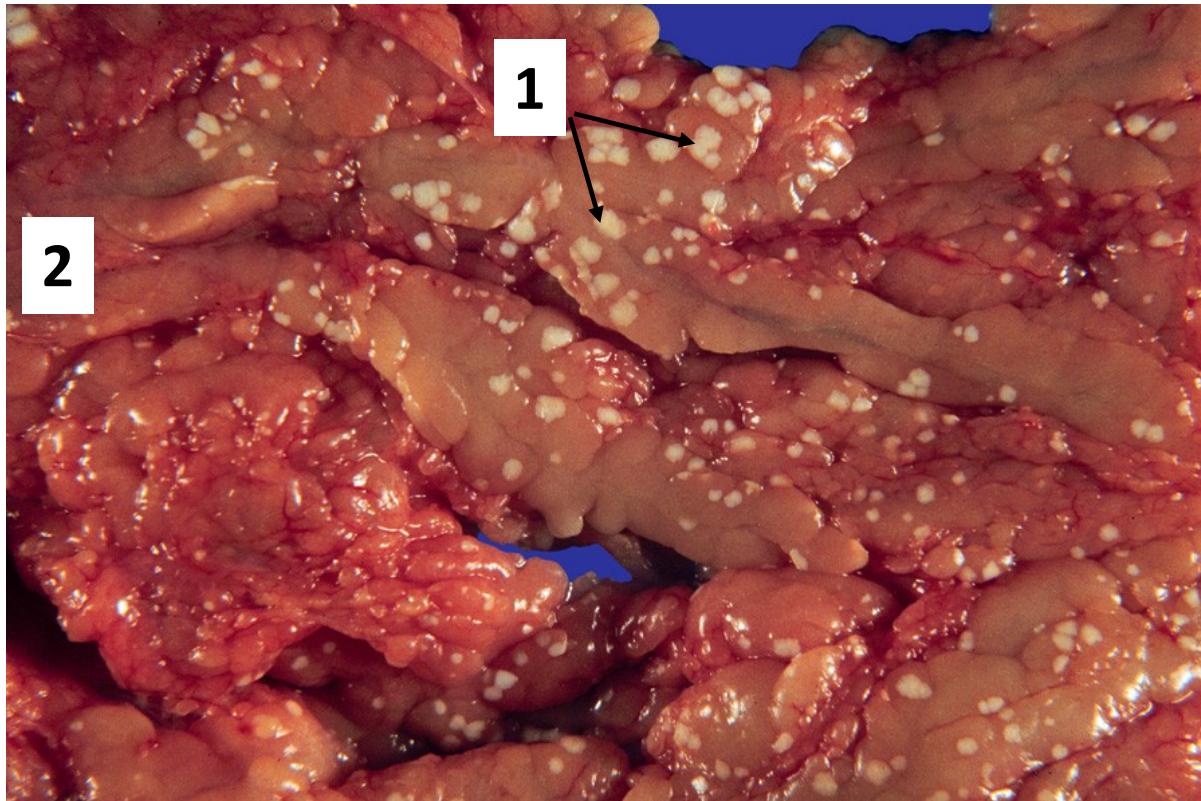
- **intersticiální edém** ← porucha mikrocirkulace
- **nekróza parenchymu** ← proteolytické enzymy
- **destrukce cév + krvácení** ← elastáza akutní zánět
- **Balserovy nekrózy tukové tkáně** ← lipázy
 - ≈ žlutobělavá ložiska křídovitého vzhledu s kalcifikacemi
- dle závažnosti
 - **akutní intersticiální** pankreatitida
 - **akutní nekrotizující** pankreatitida
 - **hemoragická** pankreatitida

Akutní pankreatitida



- 1. Ložiska nekróz s hemoragickým lemem**
- 2. Okolní parenchym**

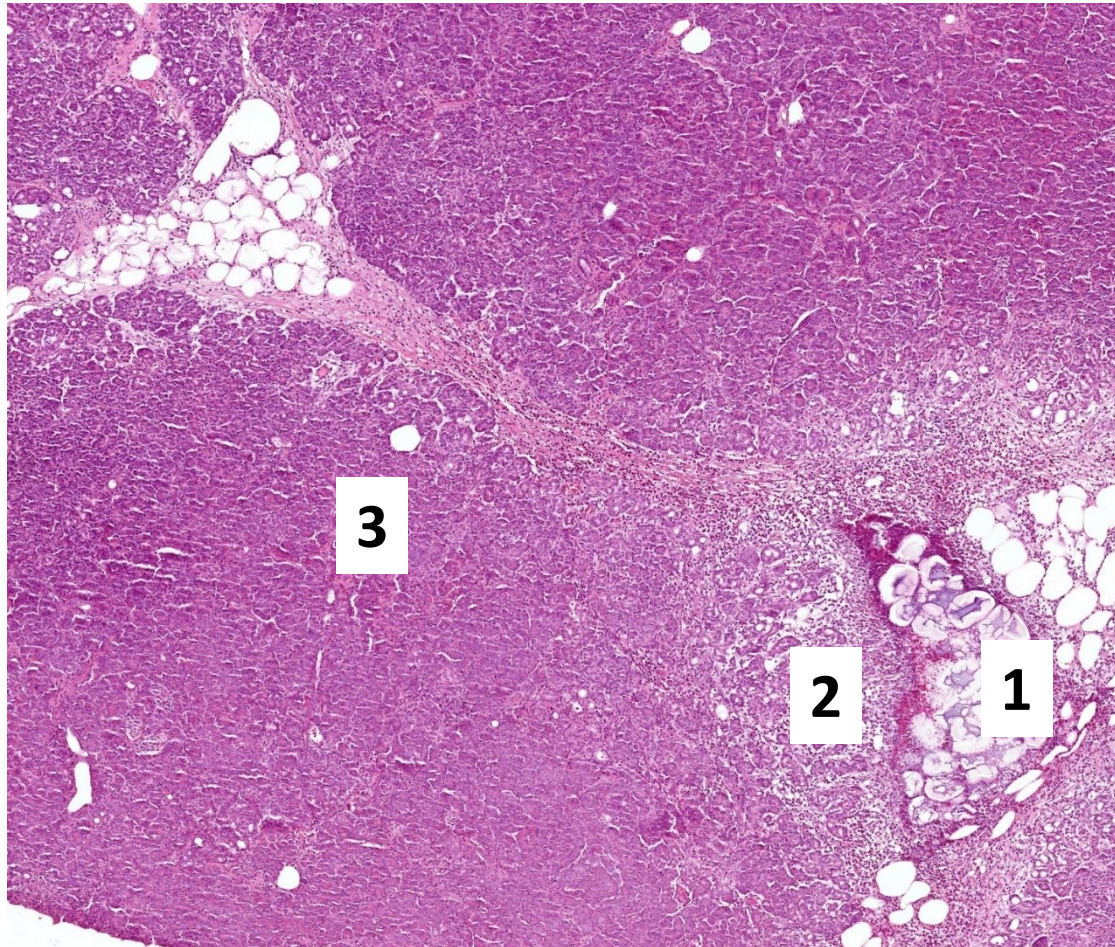
Balserovy nekrózy tukové tkáně



1. Ložiska Balserových nekróz tukové tkáně

2. Okolní tuková tkáň

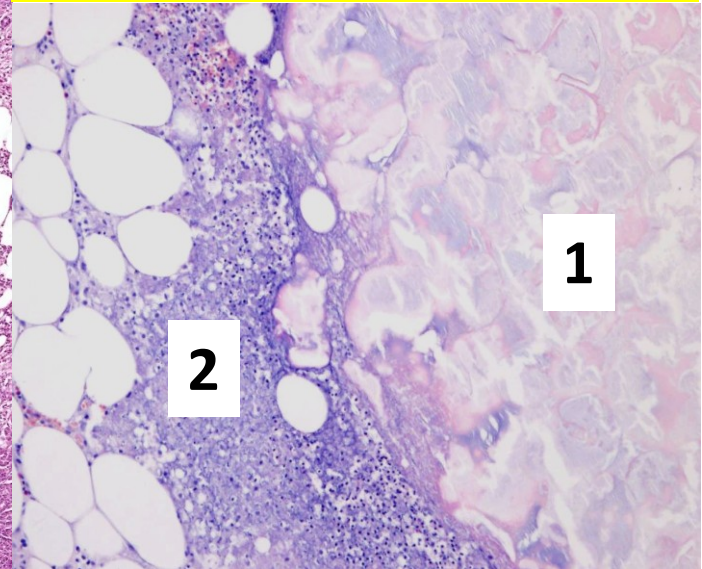
Akutní pankreatitida



1. Ložisko nekrózy

2. Demarkační lem neutrofilů

3. Okolní tkáň pankreatu



Chronická pankreatitida

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

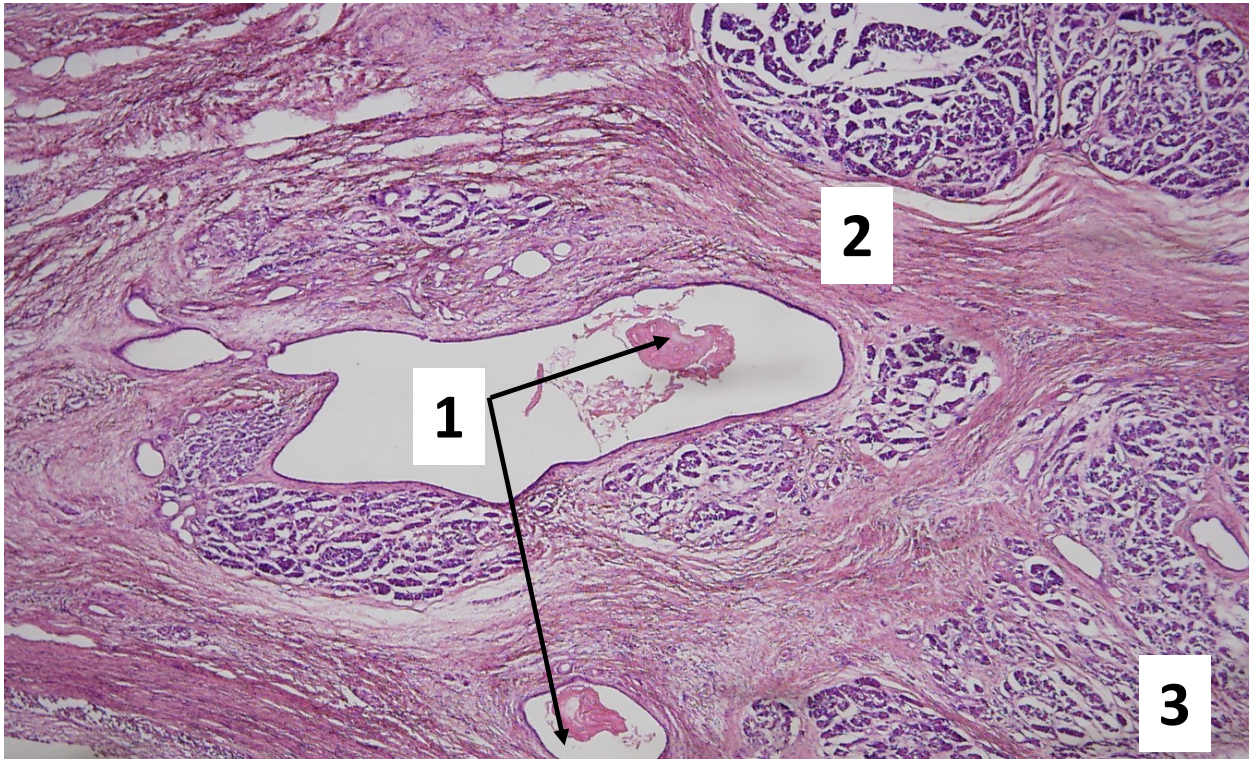
- **T**oxicko-metabolická (**alkohol, urémie, léky**)
- **I**diopatická
- **G**enetická (hereditární)
- **A**utoimunitní
- **R**ekurentní
- **O**bstrukční

Chronická alkoholická pankreatitida

histologické znaky = **chronická kalcifikující pankreatitida:**

- **fibrotizace** pankreatu perilobulárně
- **autodigestivní nekrózy** a **postmalatické pseudocysty**
- **dilatace vývodů**, vývody nepravidelné
- **inspisace sekretu** ve vývodech, **kalcifikace**
- hyperplázie a metaplázie duktálního epitelu
- **zvýšené riziko rozvoje karcinomu pankreatu**

Chronická alkoholická pankreatitida



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

Obstrukční pankreatitida

histologické znaky

- difúzní perilobulární a intralobulární **fibróza**
- **dilatace ductů** bez obstrukce, nepravidelností a známkem destrukce ductálního epitelu
- lumen vývodů bez sekretu či kalcifikací
- **hyperplazie ductálního epitelu**
- nekrózy a pseudocysty nepřítomny

Autoimunitní pankreatitida

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

NÁDORY PANKREATU

epitelové

neepitelové – zralý teratom, mezenchymální nádory, lymfomy

sekundární - metastatické

EPITELOVÉ NÁDORY PANKREATU

Benigní	Prekurzorové a premaligní léze	Maligní
	Pankreatická intraepitelová neoplázie (PanIN)	Duktální adenokarcinom (PDAC) a jeho varianty
Serózní cystadenom		Serózní cystadenokarcinom
Cystadenom z acinárních buněk		Karcinom z acinárních buněk
	Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN)	IPMN asociovaná s invazivním karcinomem
	Mucinózní cystická neoplázie	MCN asociovaná s invazivním karcinomem
		Solidní pseudopapilární nádor
		Pankreatoblastom
		Smíšené nádory (acinární- duktální-neuroendokrinní)
Neuroendokrinní nádory		

Prekurzové léze karcinomu pankreatu

- **pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN)**
 - **prekurzor PDAC** mikroskopických rozměrů
- **mucinózní cystická neoplazie (MCN)**
- **intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)**
 - **cystické prekurzorové léze** makroskopických rozměrů

Pankreatická intraepitelová neoplázie

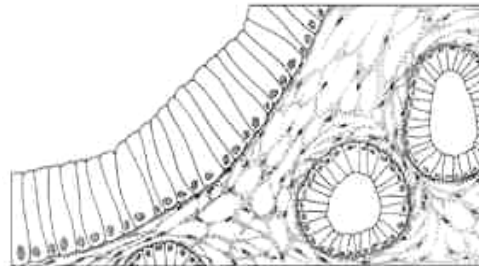
Low grade PanIN

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

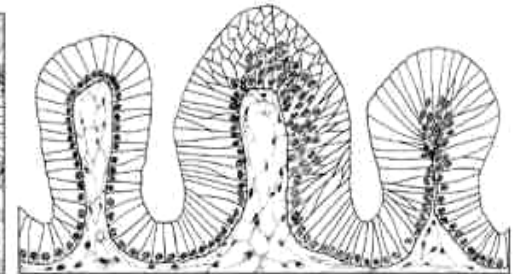
High grade PanIN

- PanIN 3

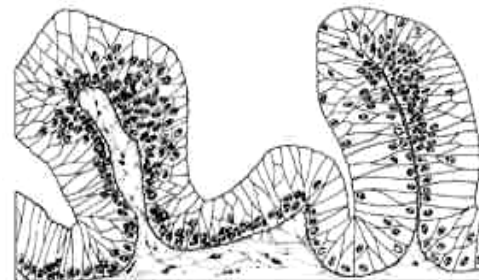
PanIN-1A



PanIN-1B



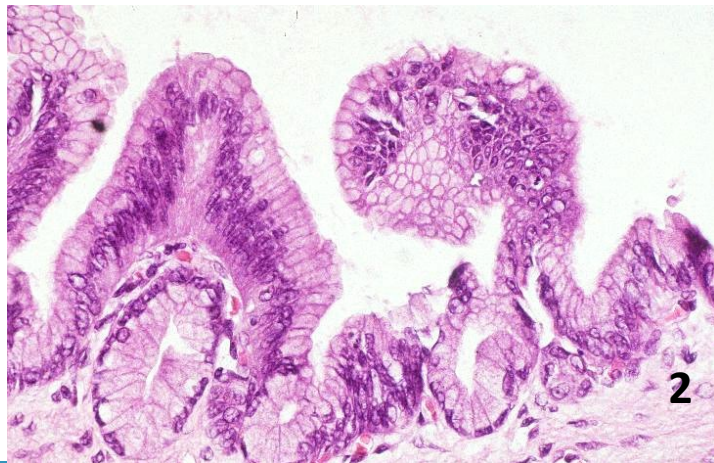
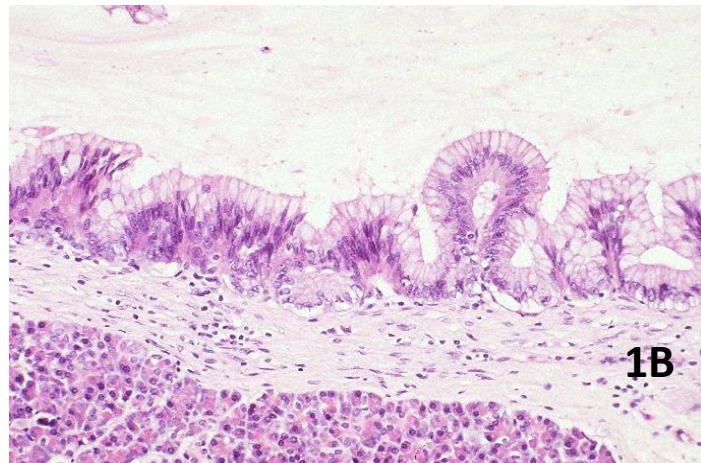
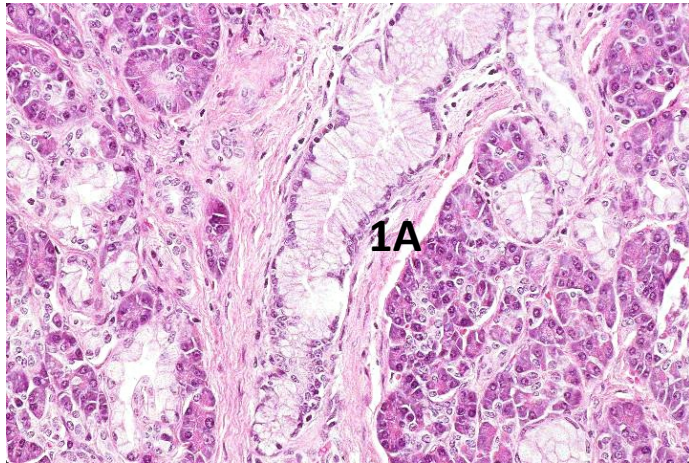
PanIN-2



PanIN-3



Pankreatická intraepitelová neoplázie



DUKTÁLNÍ KARCINOM PANKREATU !

- ≈ 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** (v GIT 2. po kolorektálním CA)
- **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)
 - diabetes mellitus (1,5-2x)
 - **alkohol nepřímo** (indukuje vznik chron. pankreatitidy)

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

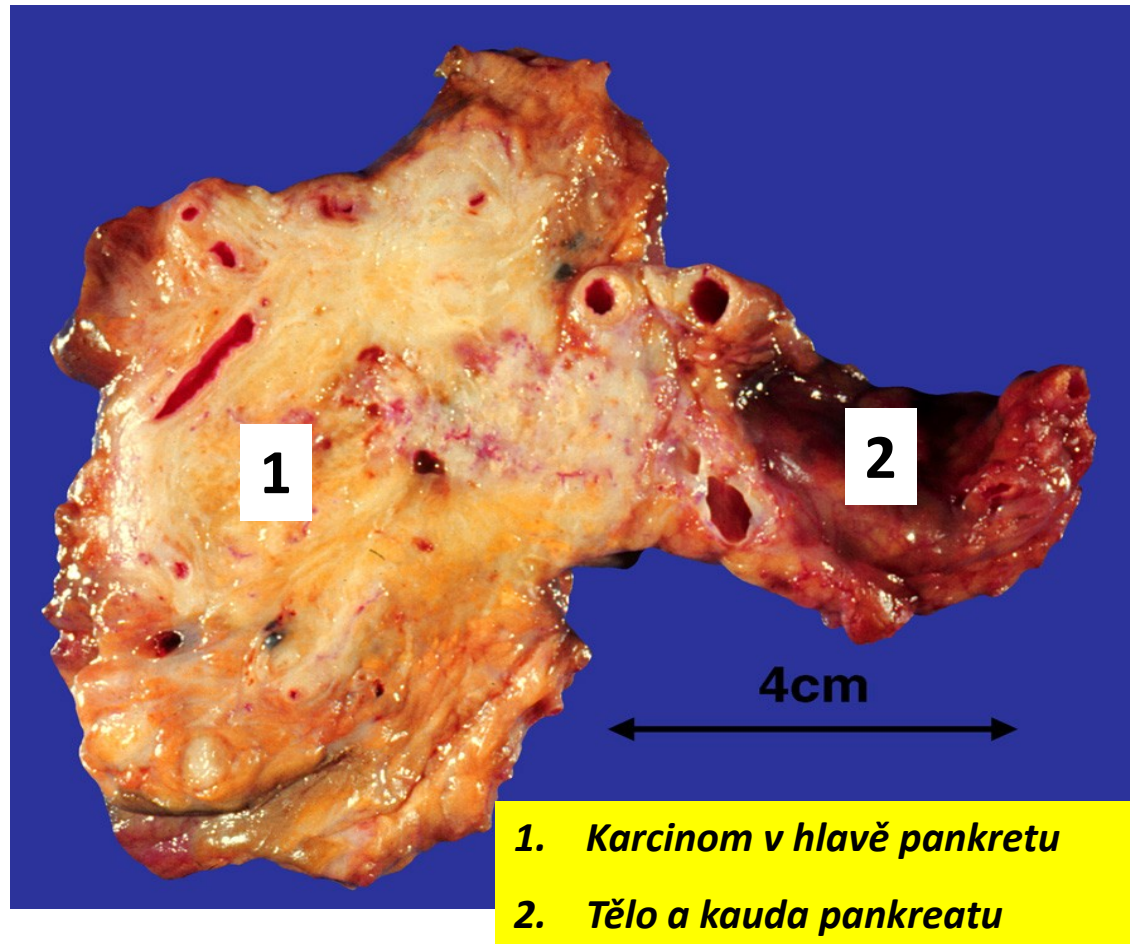
Duktální adenokarcinom - ŠÍŘENÍ

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

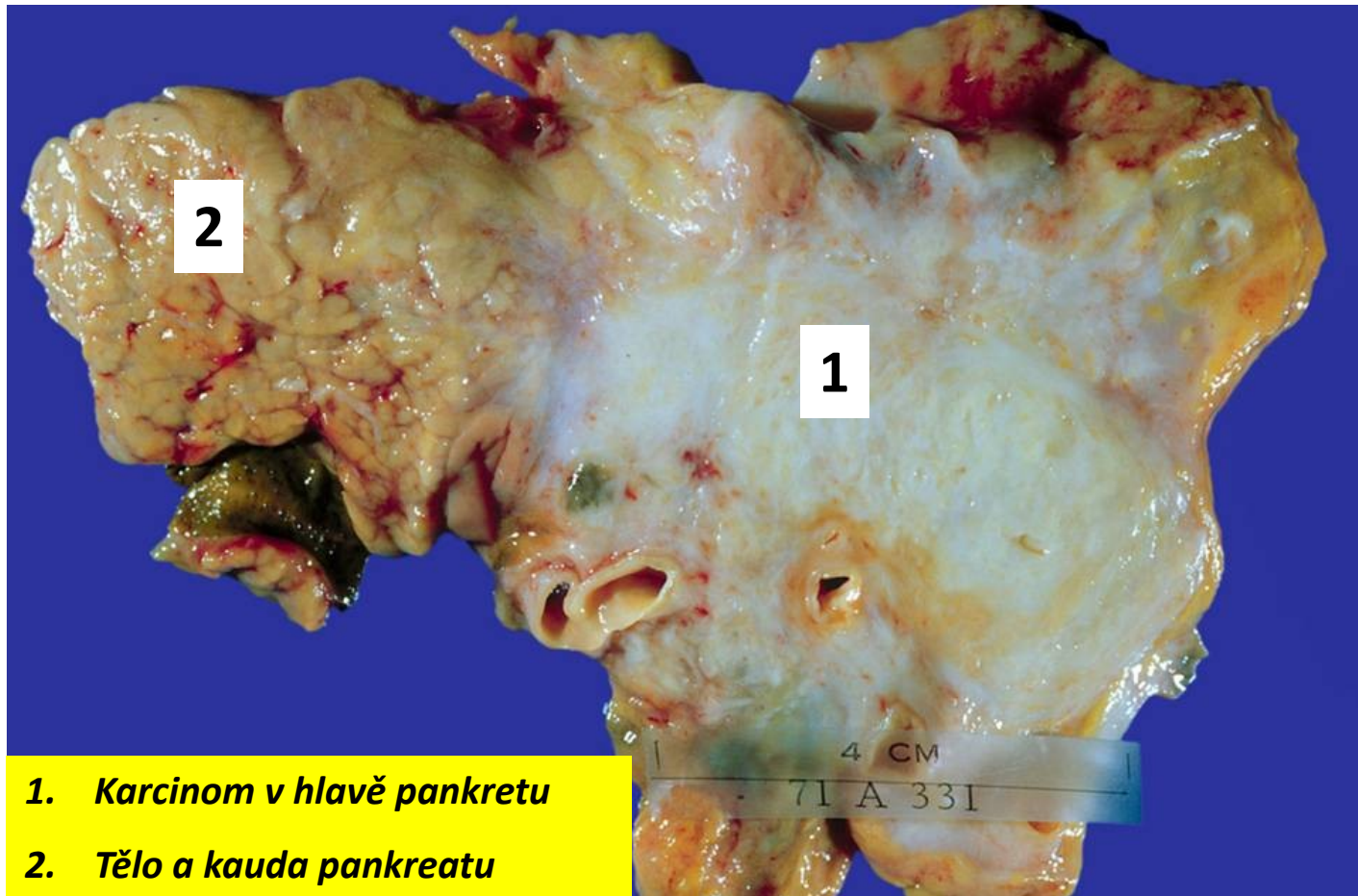
Duktální adenokarcinom - MAKRO

- 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



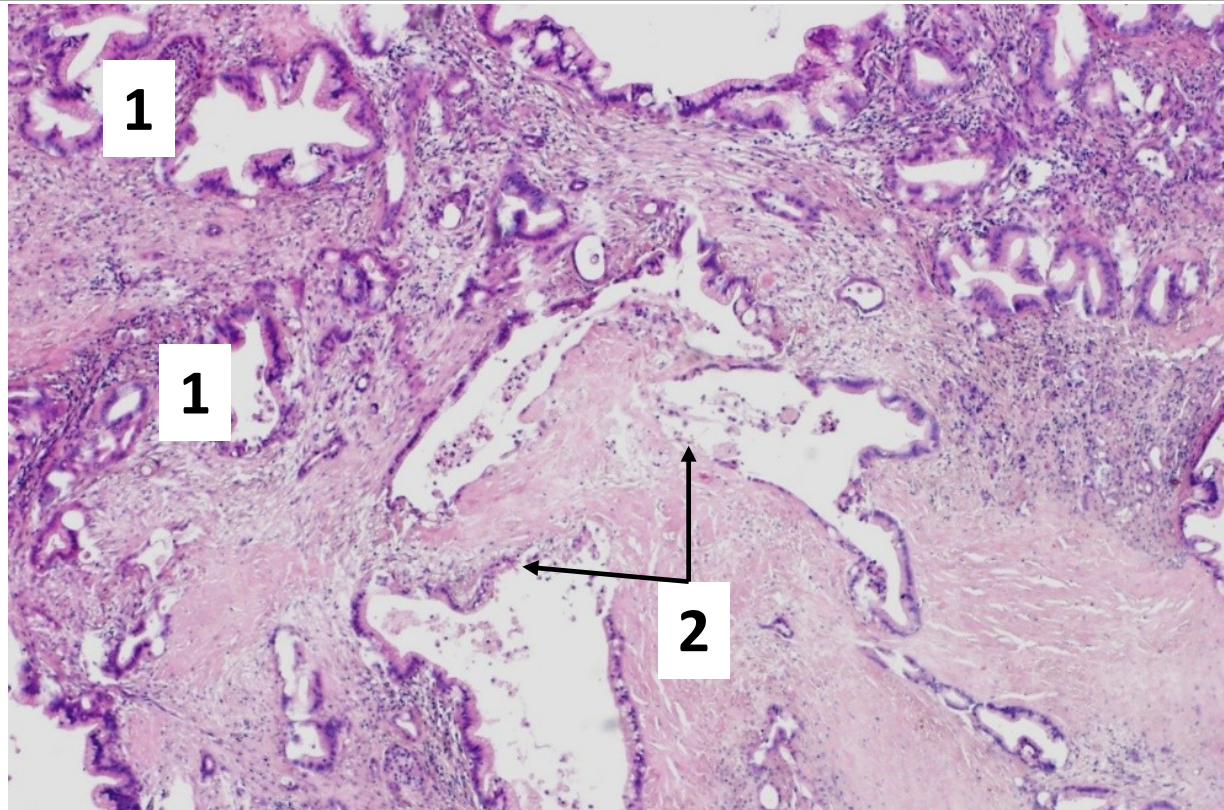
Karcinom hlavy pankreatu



1. *Karcinom v hlavě pankreatu*

2. *Tělo a kauda pankreatu*

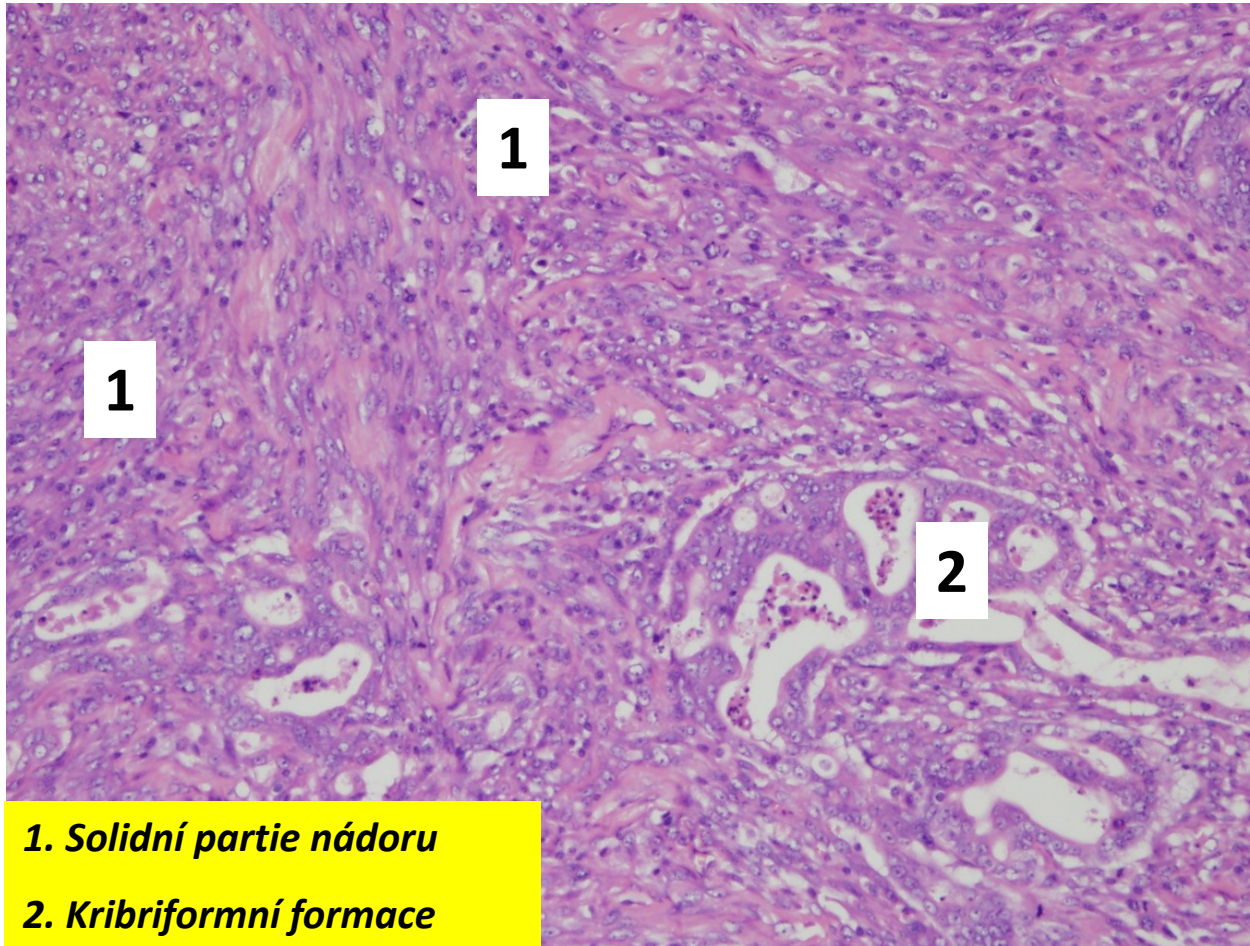
Duktální adenokarcinom



1. Neoplastické duktální formace

2. Fokálně ruptura duktů s makrofágy a detritem intraluminálně

Duktální adenokarcinom – nízce diferencovaný (G3)



Diferenciální diagnóza duktálního adenokarcinomu a chronické pankreatitidy – KLINICKÉ FAKTORY

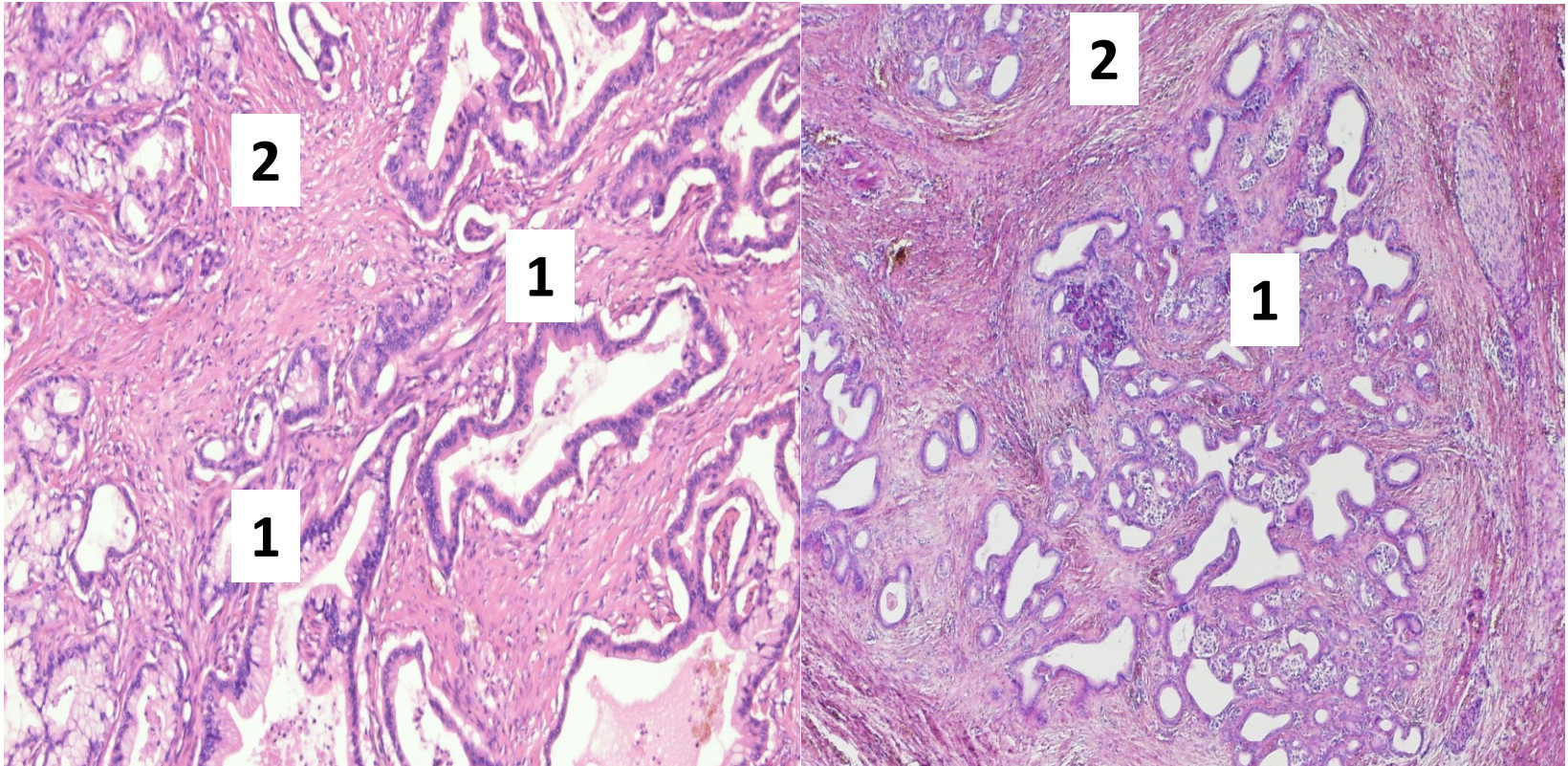
adenokarcinom

- 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 dezmozplázie

1. Lobulární uspořádání

2. Densní hyalinizované stroma

Solidní pseudopapilární tumor pankreatu

- low-grade maligní neoplázie
- mladé ženy
- u pacientů <40 let představuje třetinu nádorů pankreatu
- léčen chirurgickou resekcí
- MIKRO
 - uniformní populace buněk, solidní a pseudopapilární uspořádání, hemoragicko-cystické změny, vazivové 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** – viz. PSP GIT:
 - **neuroendokrinní tumor (NET)**
 - NET G1
 - NET G2
 - NET G3
 - **neuroendokrinní karcinom (NEC grade 3)**
 - velkobuněčný NEC
 - malobuněčný NEC
 - **smíšené neuroendokrinní-neoneuroendokrinní 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)
- tumory <0,5 cm = mikroadenomy (zpravidla klinicky němé)

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

MAKRO

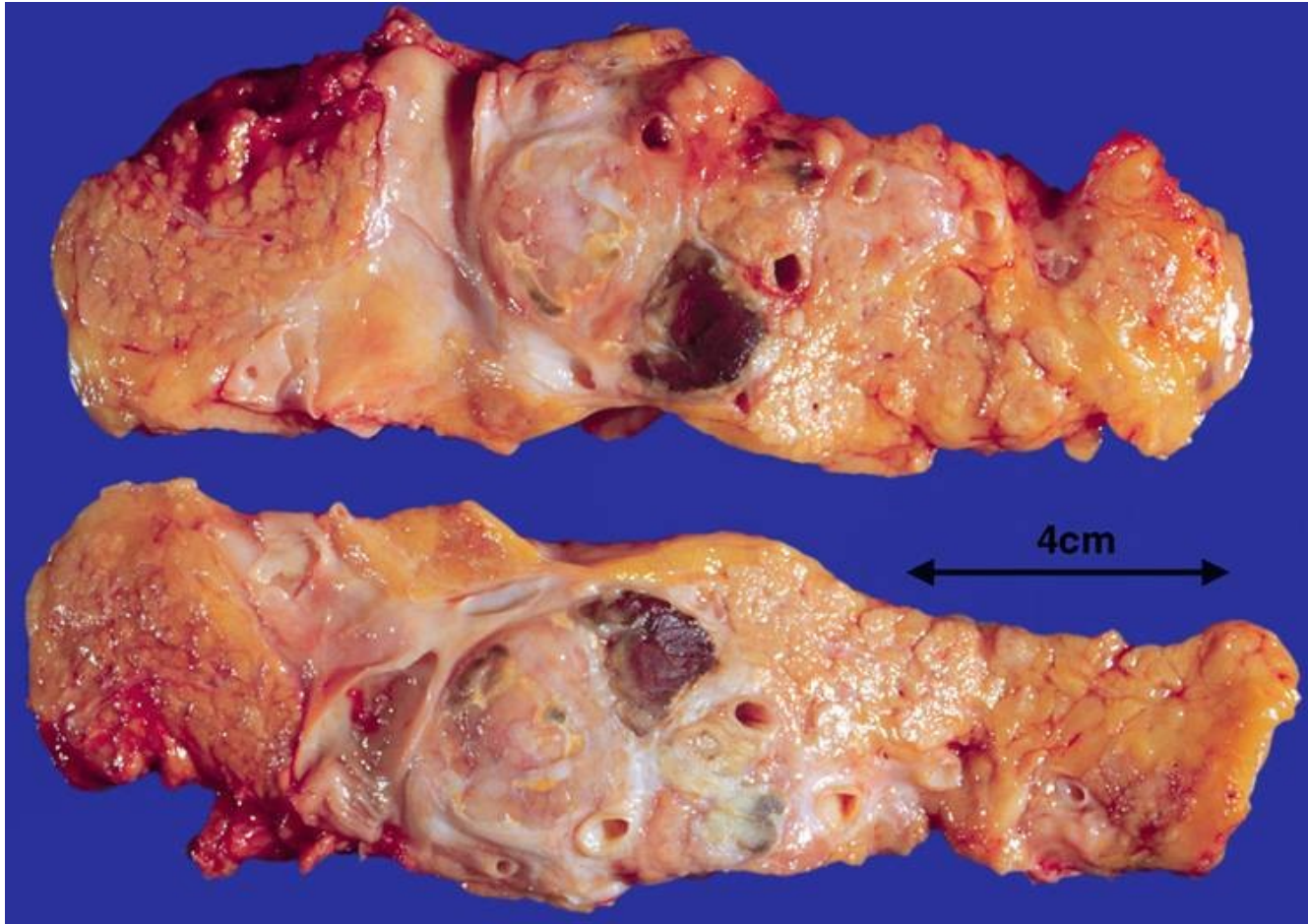
- částečně nebo zcela opouzdřené
- různé barvy (v závislosti na množství stromatu, cév a lipidů):
 - šedé, hnědé, červené, žluté
- rovnoměrná distribuce v jednotlivých částech pankreatu

Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

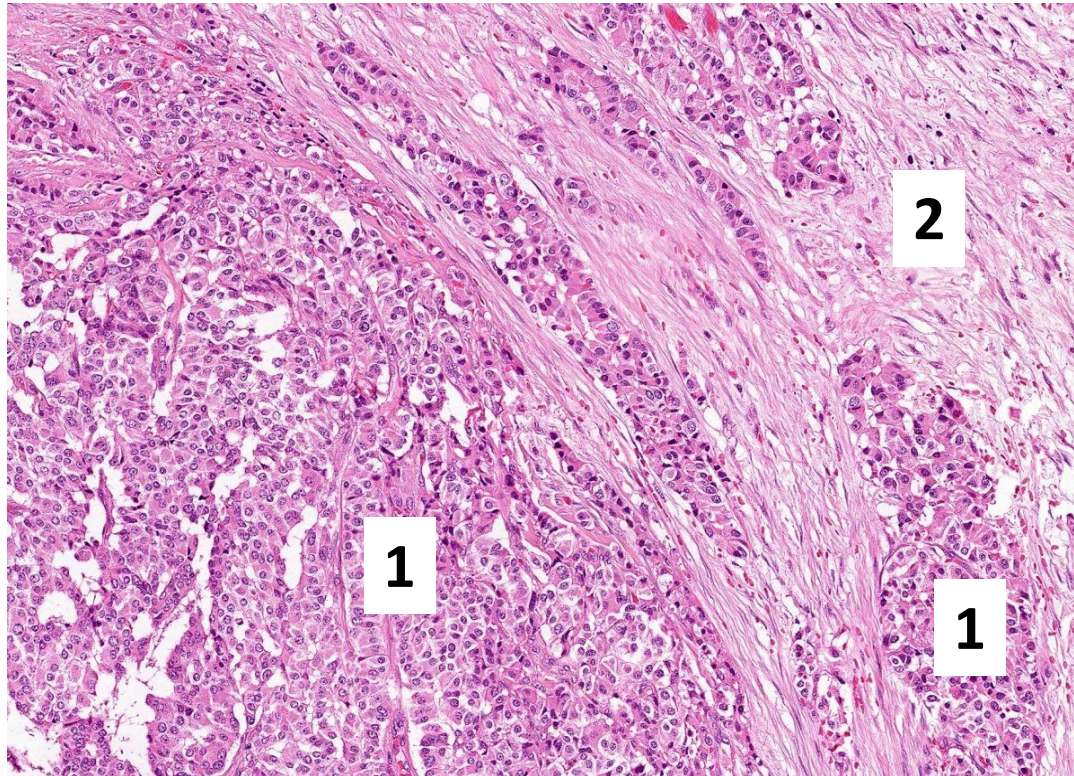
MIKRO

- **organoidní uspořádání** = trabekulární a insulární (tj. v solidních hnízdech)
- 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

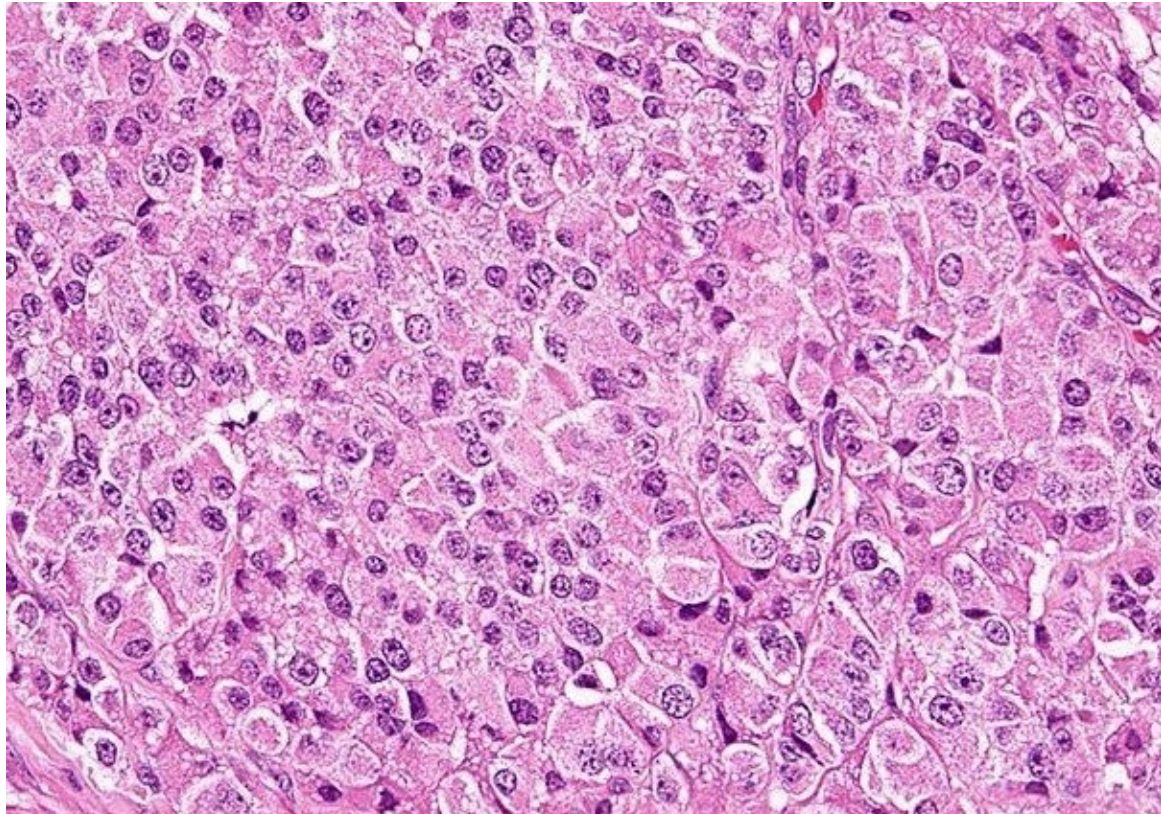


Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



- 1. Trabekulární formace nádoru**
- 2. Densní 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 inzulínu** → **chronická hyperglykemie (> 5,6 mmol/l)**

- **nedostatečná produkce inzulínu** (dysfunkce β -buněk)
- **nedostatečný efekt inzulínu ve tkáních** (tzv. periferní rezistence k inzulínu)
- 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 inzulínu + inzulínová rezistence)
- „Ostatní specifické typy“
 - **monogenní diabetes** (novorozenecký, MODY diabetes – nejčastěji glukokinázový diabetes, MODY 2)
 - **sekundární diabetes** (onemocnění pankreatu, endokrinopatie, infekce, polékové formy – steroidní diabetes)
- **Gestační DM**

Akutní komplikace diabetu

- **diabetická ketoacidóza** – hl. DM 1.typu
 - **absence inzulínu** → **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 (inzulín 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 úrovni 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 autoimunitní thyreoiditida
- dysregulace endokrinní osy

ŠTÍTNÁ ŽLÁZA – HYPERTHYREÓZA, KLINIKA

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

Thyreoiditida

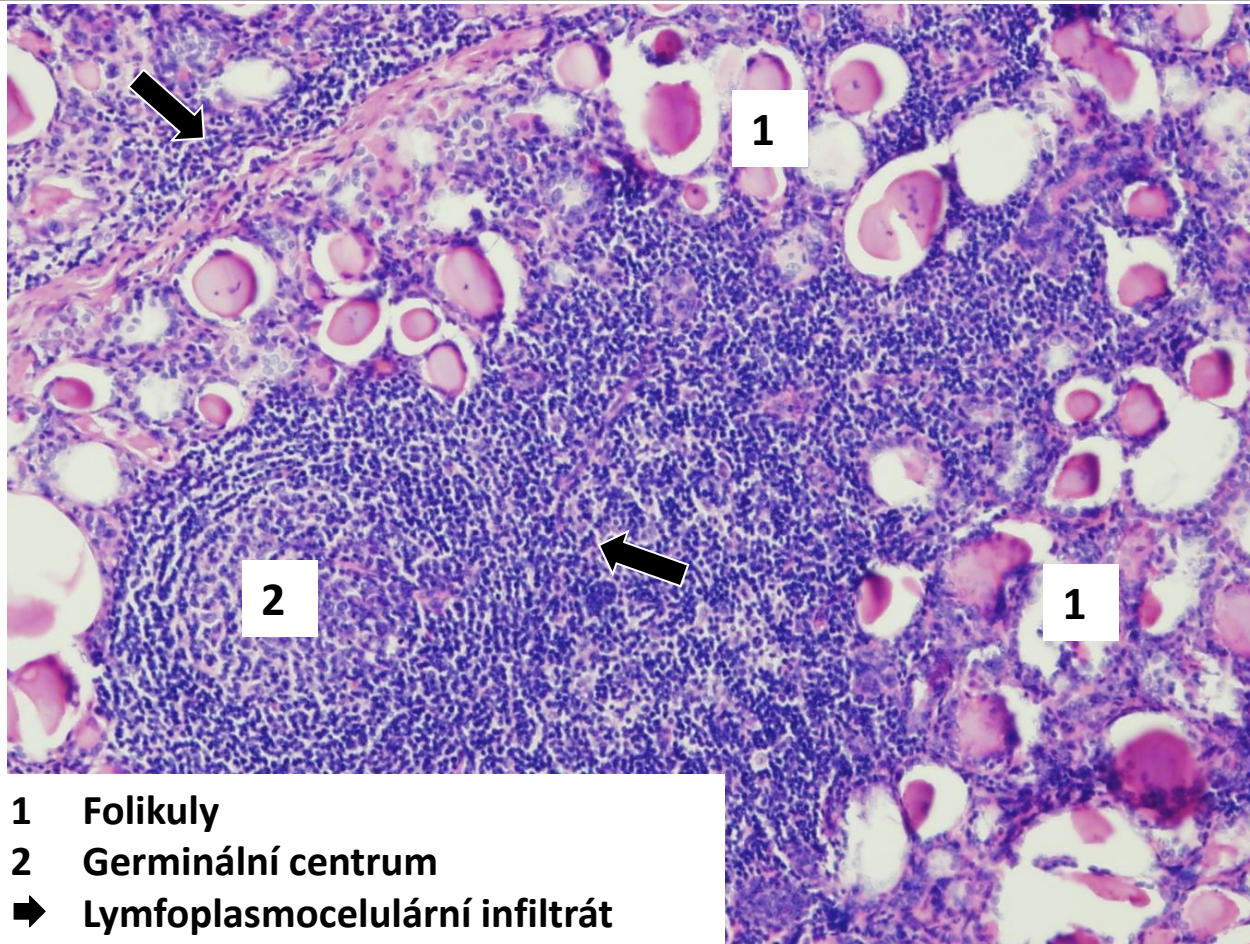
- **akutní záněty** – vzácné (abscedující bakteriální, tbc)
- **subakutní granulomatózní thyreoiditida** (de Quervainova)
 - **bolestivé** zvětšení, mikro smíšená zánětlivá celulizace + obrovskobuněčná reakce
 - pravděpodobně virového původu (rozvoj po proběhlé respirační infekci), odezní sama (analgetika)
- **chronická sklerozující (invazivní) thyreoiditida** (Riedelova struma)
 - většinou **v rámci s IgG4 asociovanými nemocemi**
 - **denzní fibrotizace** přestupující přes pouzdro do okolních struktur
 - **dif. dg. x ca** (anaplastický)

Chronická autoimunitní thyreoiditida

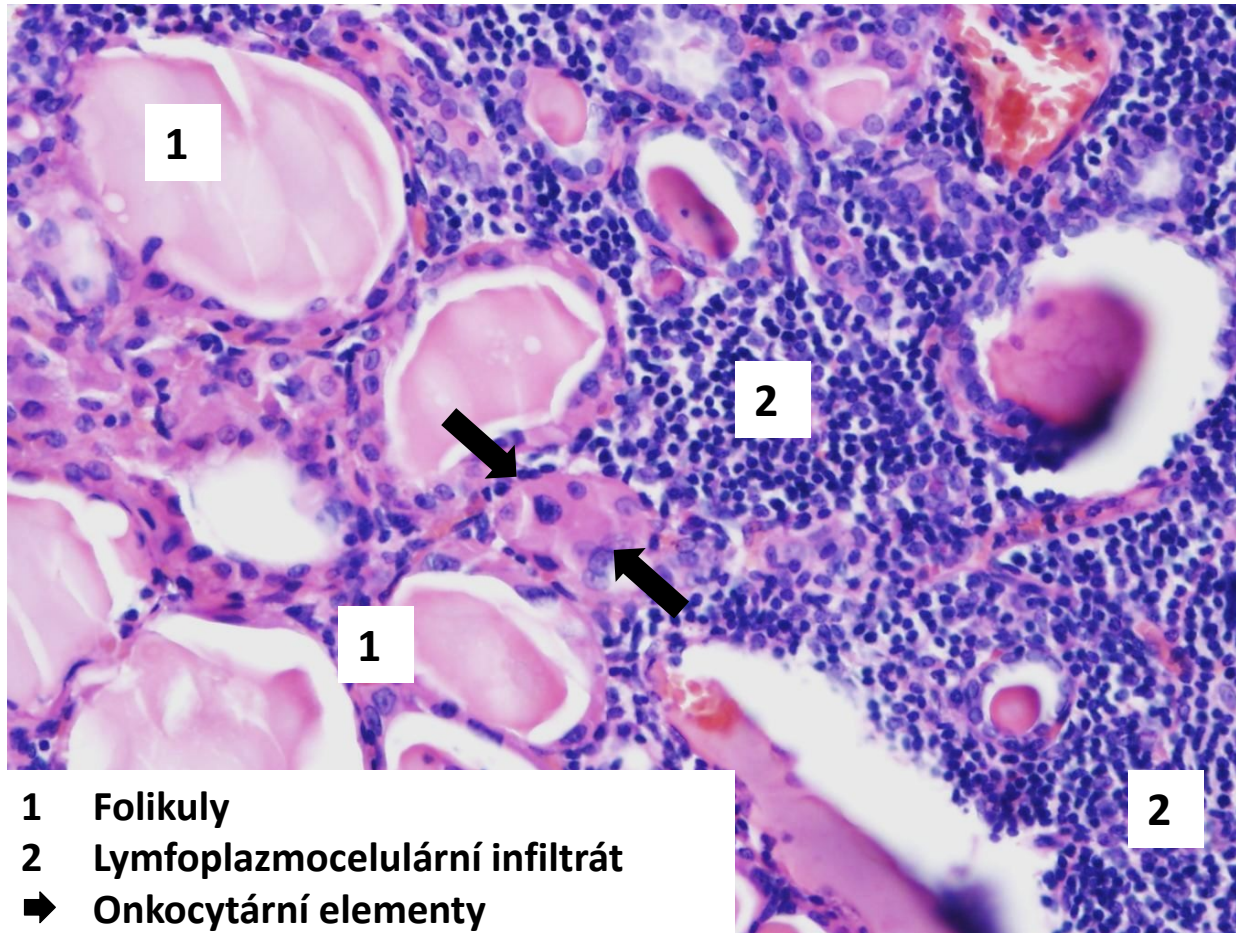
Hashimotova thyreoiditida

- orgánově specifický **autoimunitní zánět**
 - různé protilátky (proti peroxidáze, thyreoglobulinu, aj.)
- v časně fázi zvětšení + hyperfunkce („**hashitoxikóza**“), později **hypofunkce**
- **↑ riziko malignit** - MALT lymfomy, papilární karcinom ŠŽ
- MAKROSKOPICKY
 - nehomogenní, tužší, se světlými úseky („mramorovaný parenchym“)
- MIKROSKOPICKY
 - denzní lymfoplazmocytní infiltrát + novotvorba lymfatických folikulů
 - onkocytní transformace thyreocytů („**Hürtleho buňky**“)
 - různý stupeň fibrotizace

Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



Hyperplazie štítné žlázy

- **GRAVES-BASEDOWOVA CHOROBA**

- autoimunitní 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**

- neopouzdržené, někdy obtížně odlišitelné od adenomu

Hyperplazie štítné žlázy

parenchymatózní struma

MAKRO

- **symetrické difuzní zvětšení**, červenohnědá, „**masitá**“

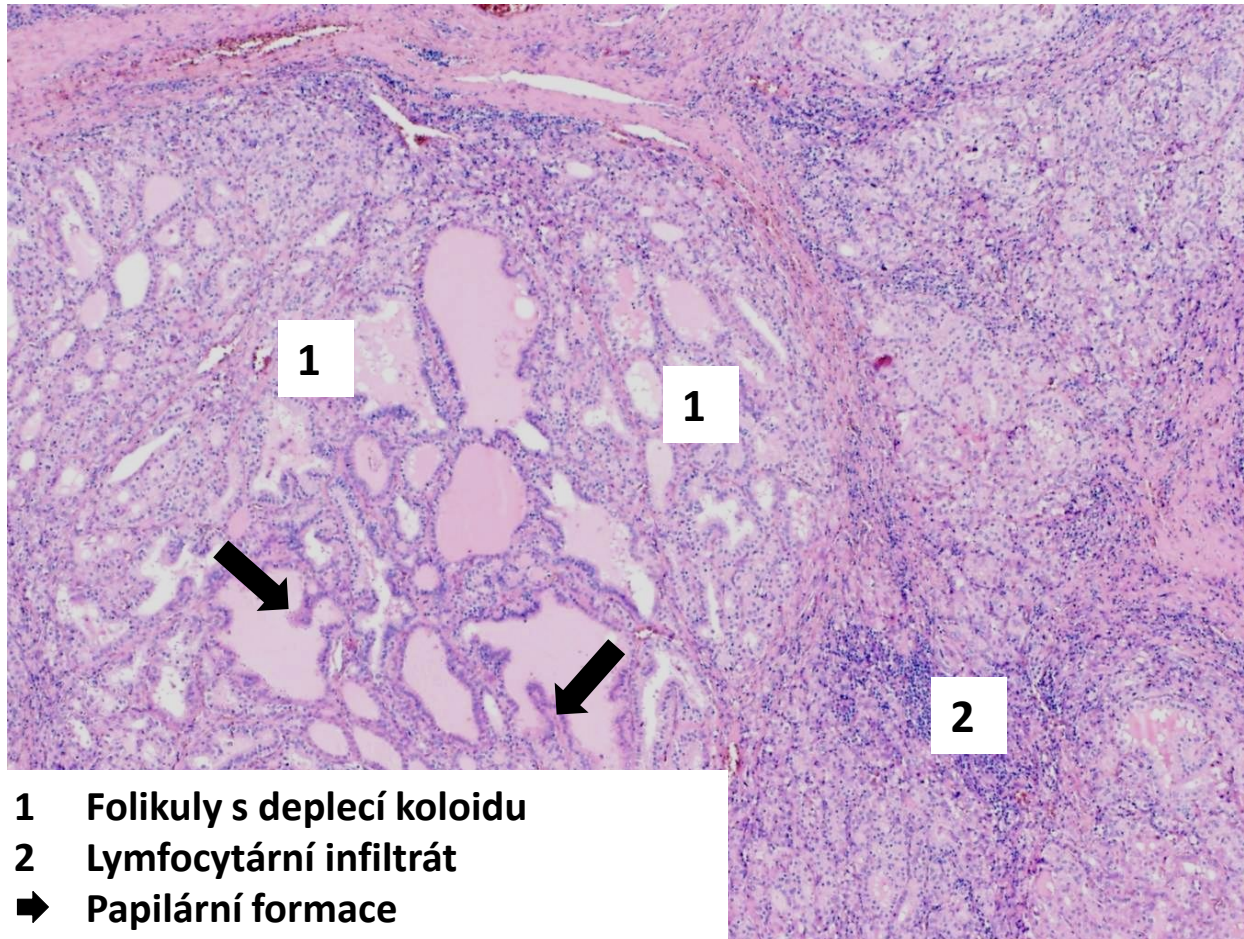
MAKRO

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

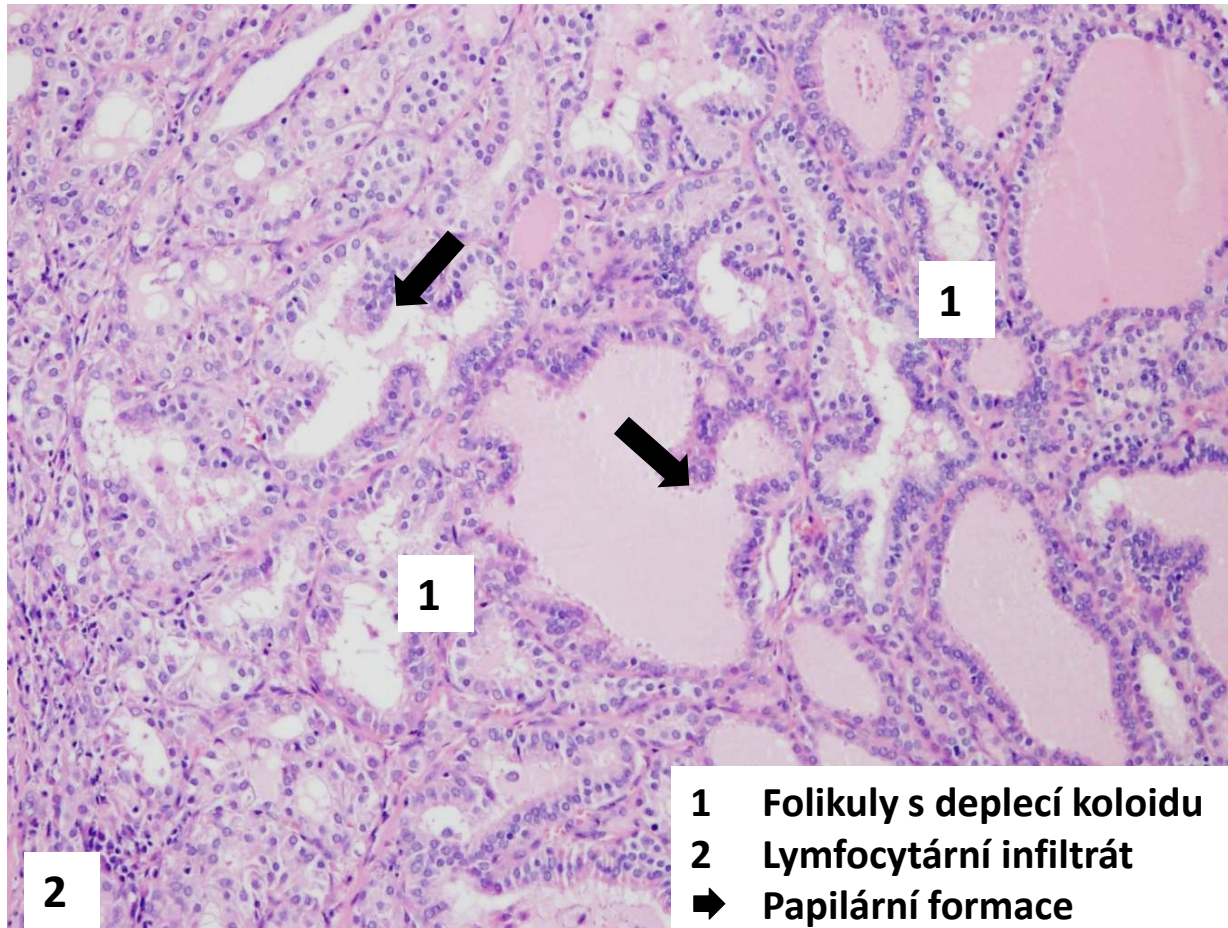
Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



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

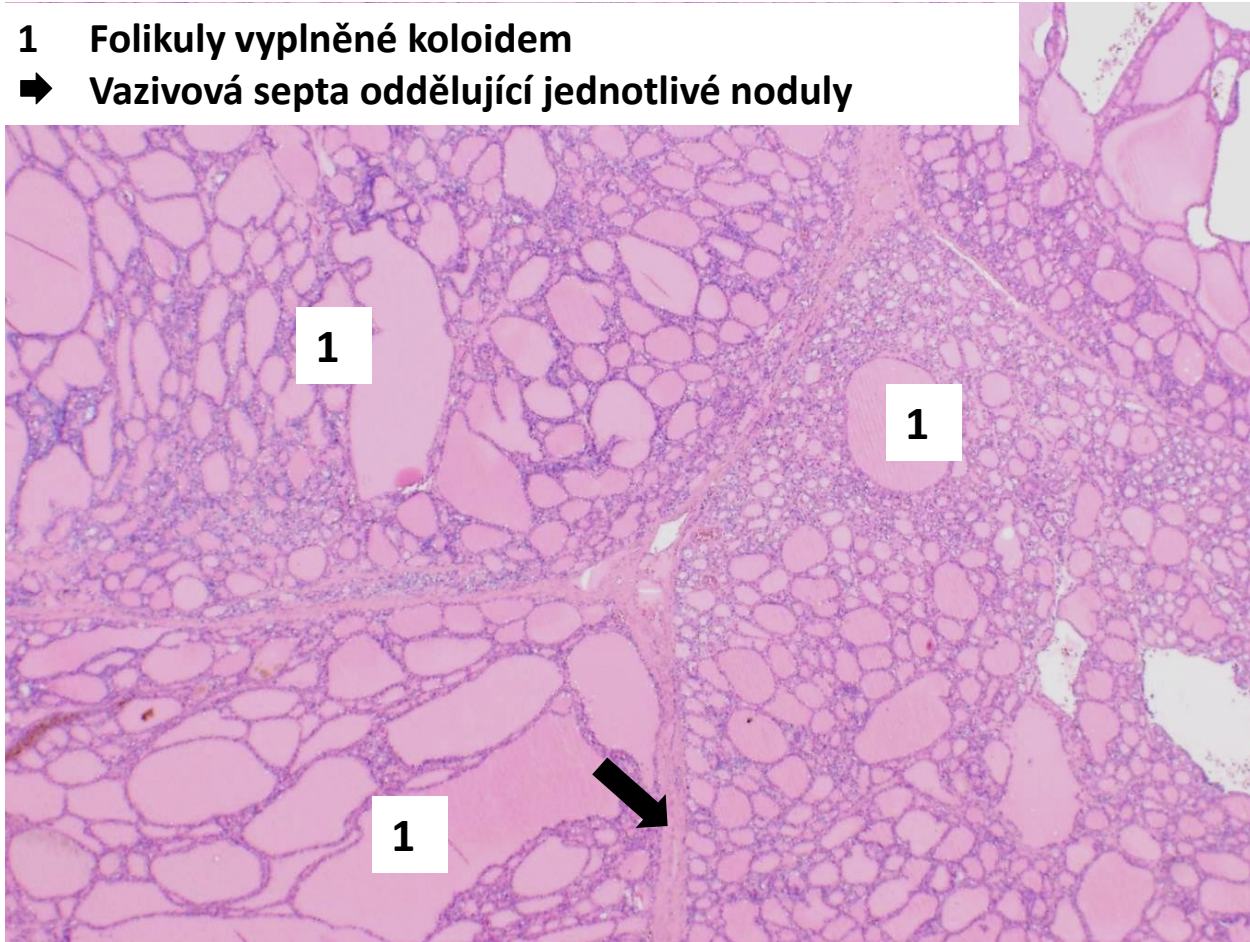
- dilatované **folikuly vyplněné koloidem**, minimum resorpčních vakuol, **oploštělé epitelie**

Hyperplazie štítné žlázy *nodózní koloidní struma*



Hyperplazie štítné žlázy *nodózní koloidní struma*

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



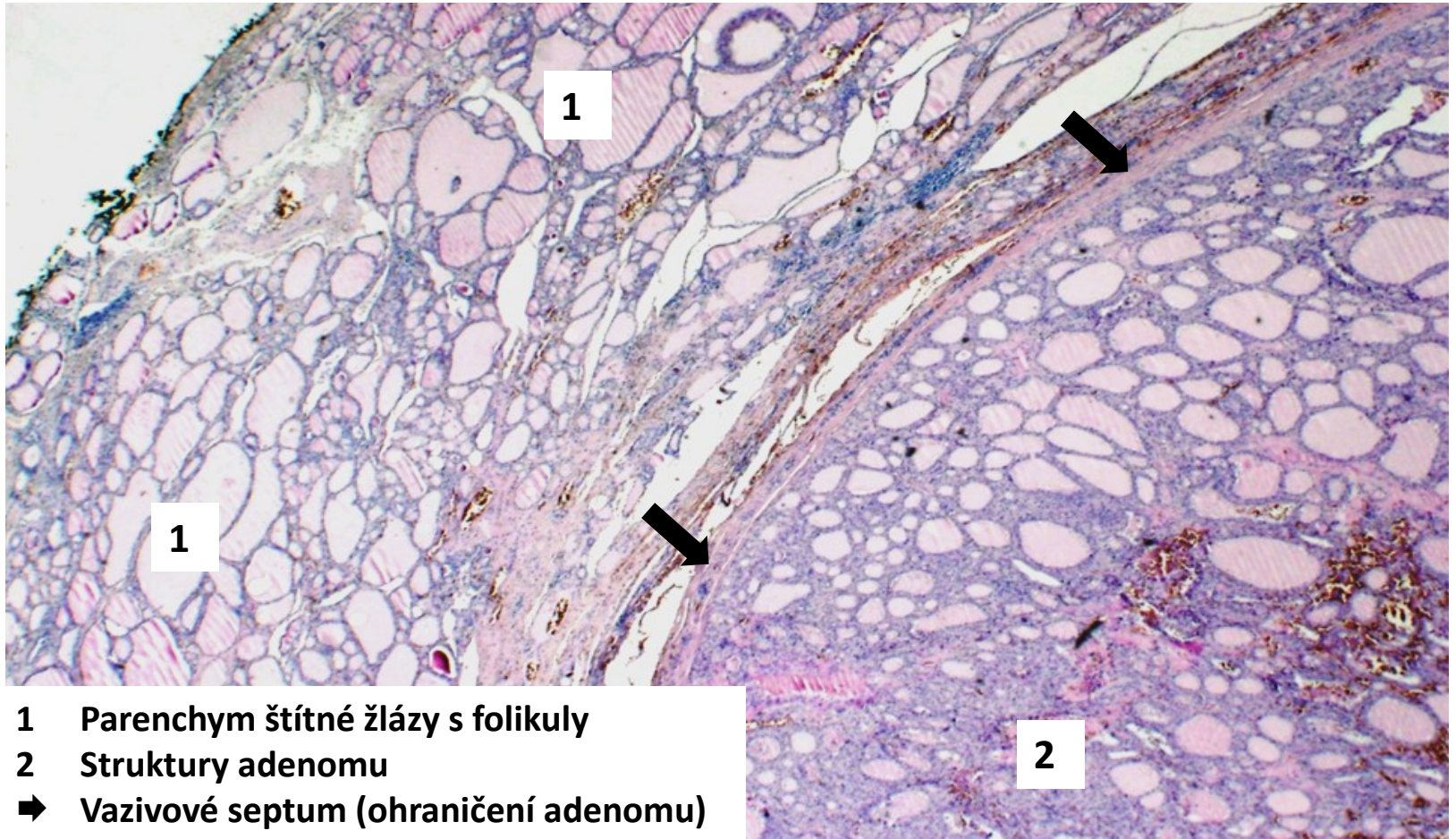
Nádory štítné žlázy

- folikulární adenom
- 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 (z cytologie nelze!)
- 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%)
- mladí!!!
 - ženy 25-50 let, i u dětí, adolescentů
- ↑ incidence (lepší diagnostika)
- solitární i multifokální
- subtypy dle histologické struktury
 - papilární, folikulární, enkapsulovaný, aj.
 - mikrokarinom (< 1 cm), velmi dobrá prognóza
- 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**

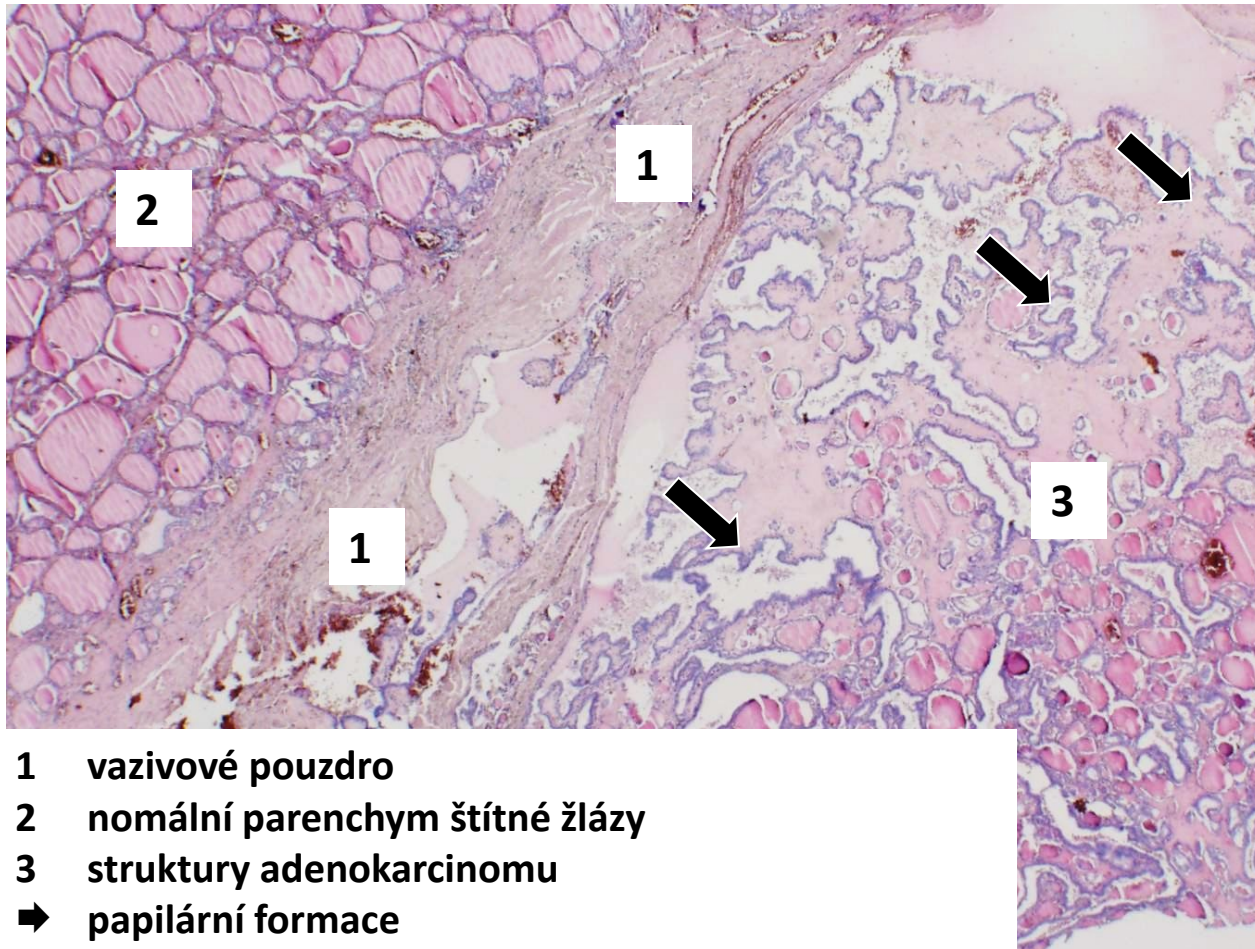
Papilární karcinom

- prognóza obecně příznivá, ale horší u:
 - mužů
 - starších pacientů
 - při šíření karcinomu mimo štítnou žlázu
- metastázy do regionálních LU, plic

Papilární karcinom

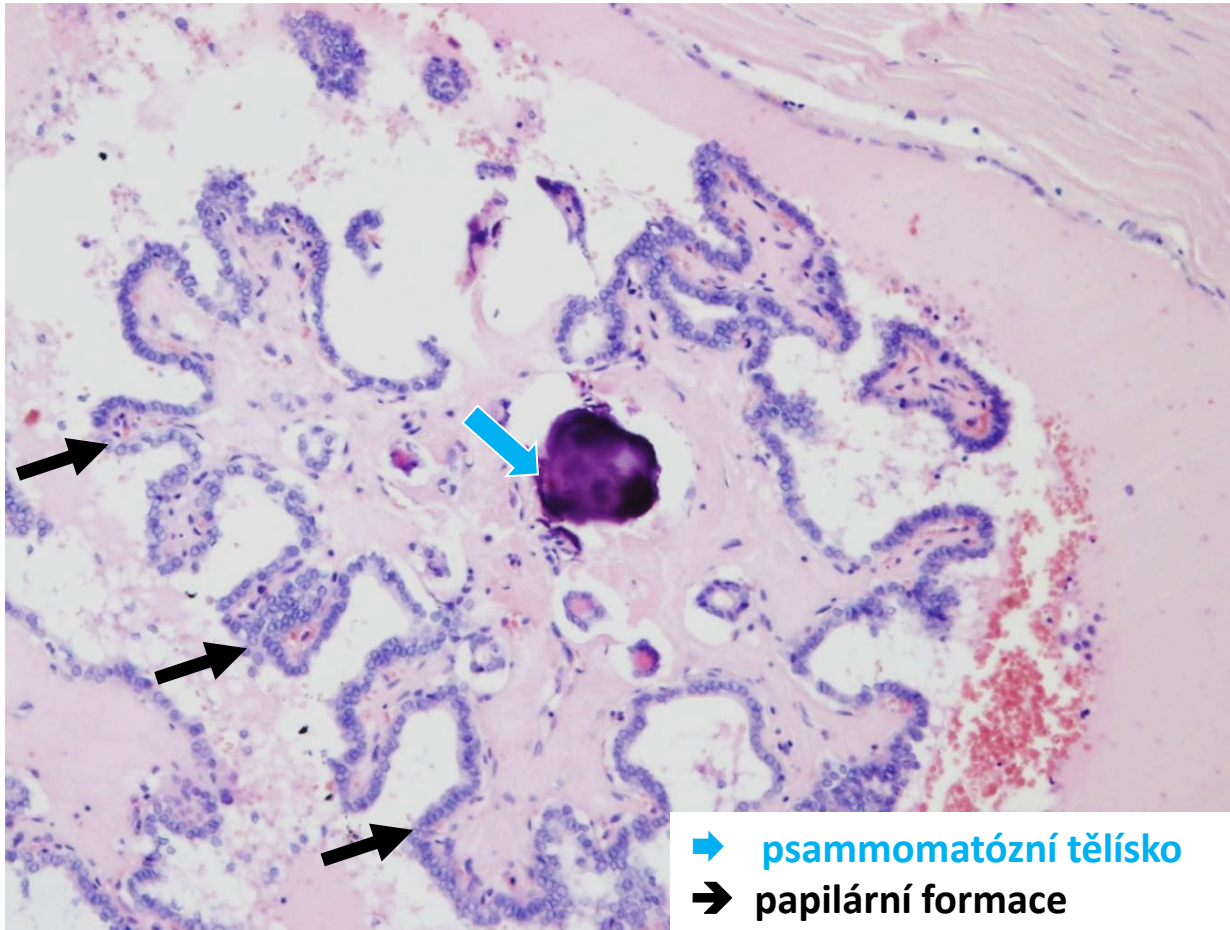


Papilární karcinom

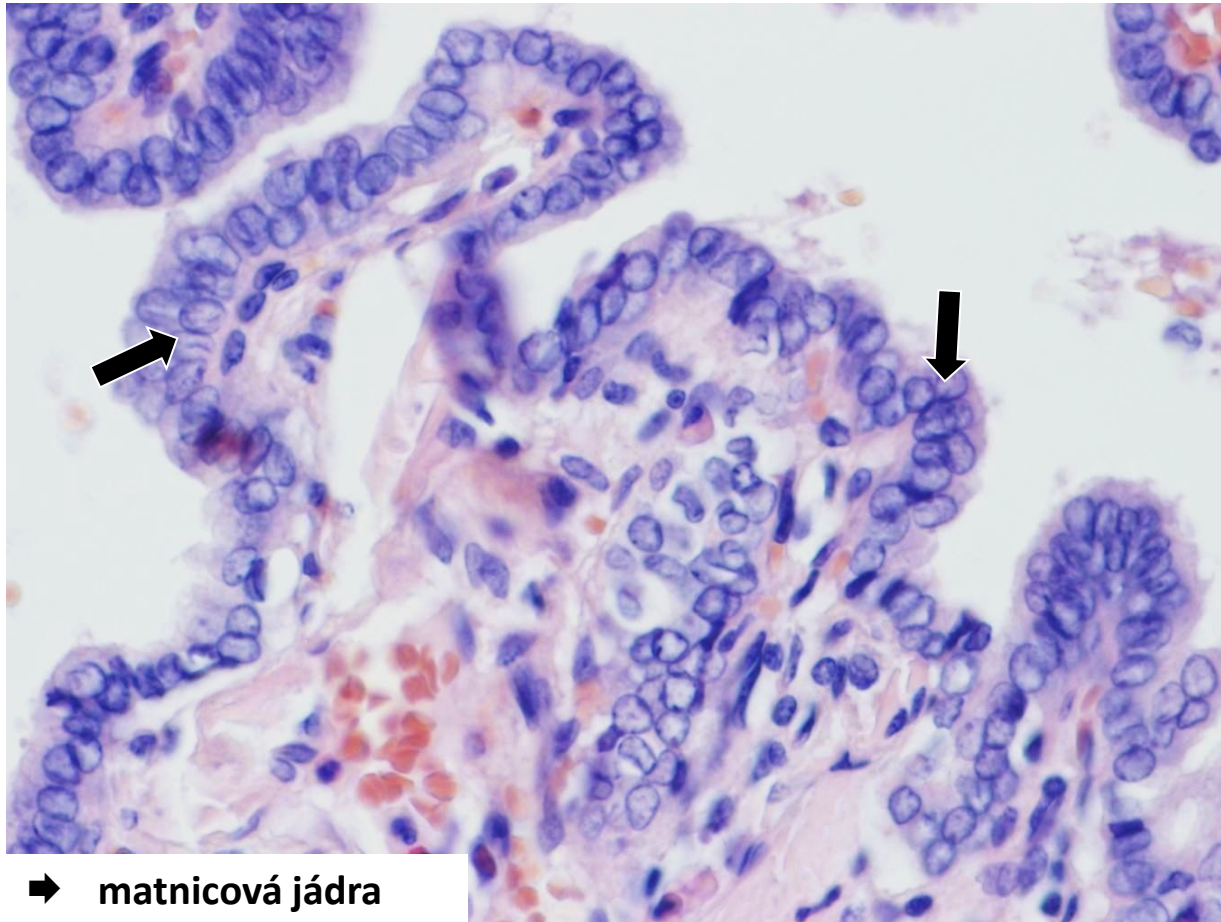


- 1 vazivové pouzdro
- 2 nomální parenchym štítné žlázy
- 3 struktury adenokarcinomu
- ➔ papilární formace

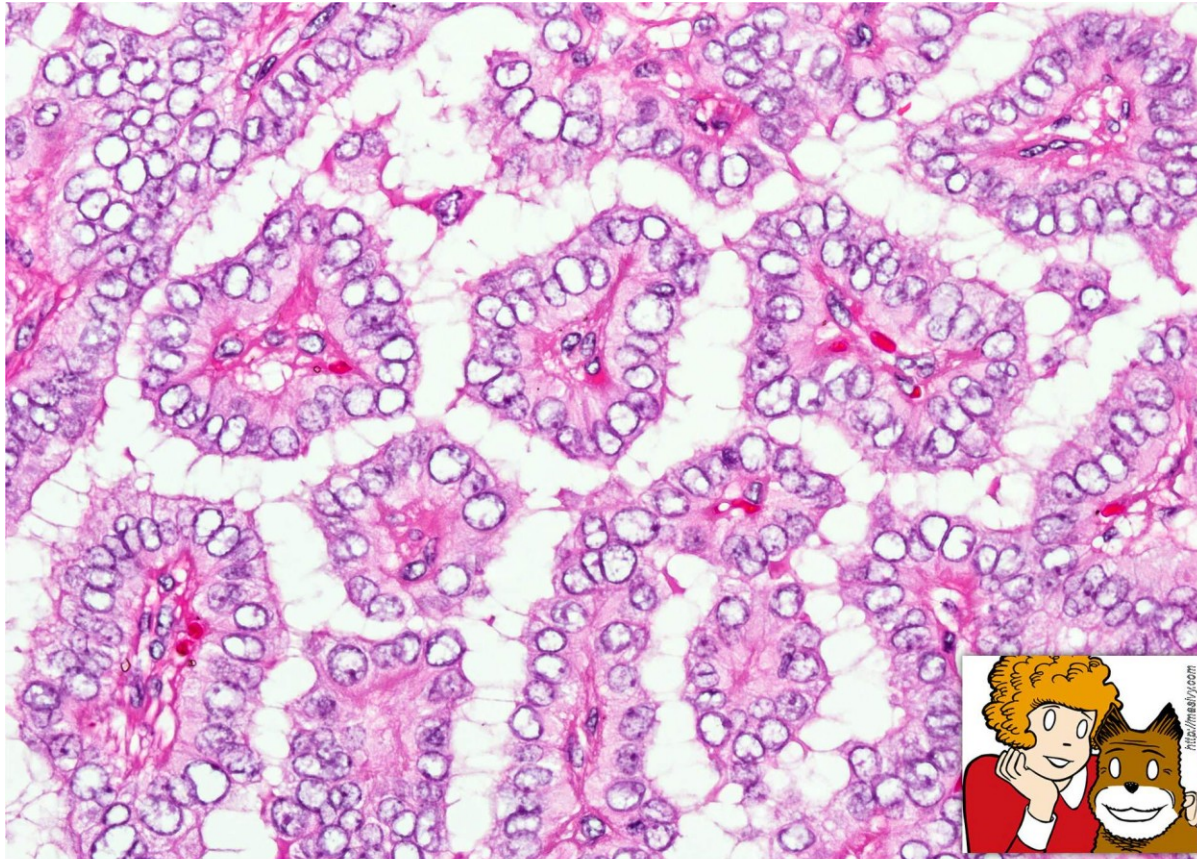
Papilární karcinom



Papilární karcinom



Papilární karcinom „Orphan Annie eye“



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



Patologie kůry nadledvin

- **hypofunkce** (**Addisonova choroba**) – 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** (**hyperkortizolismus, 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

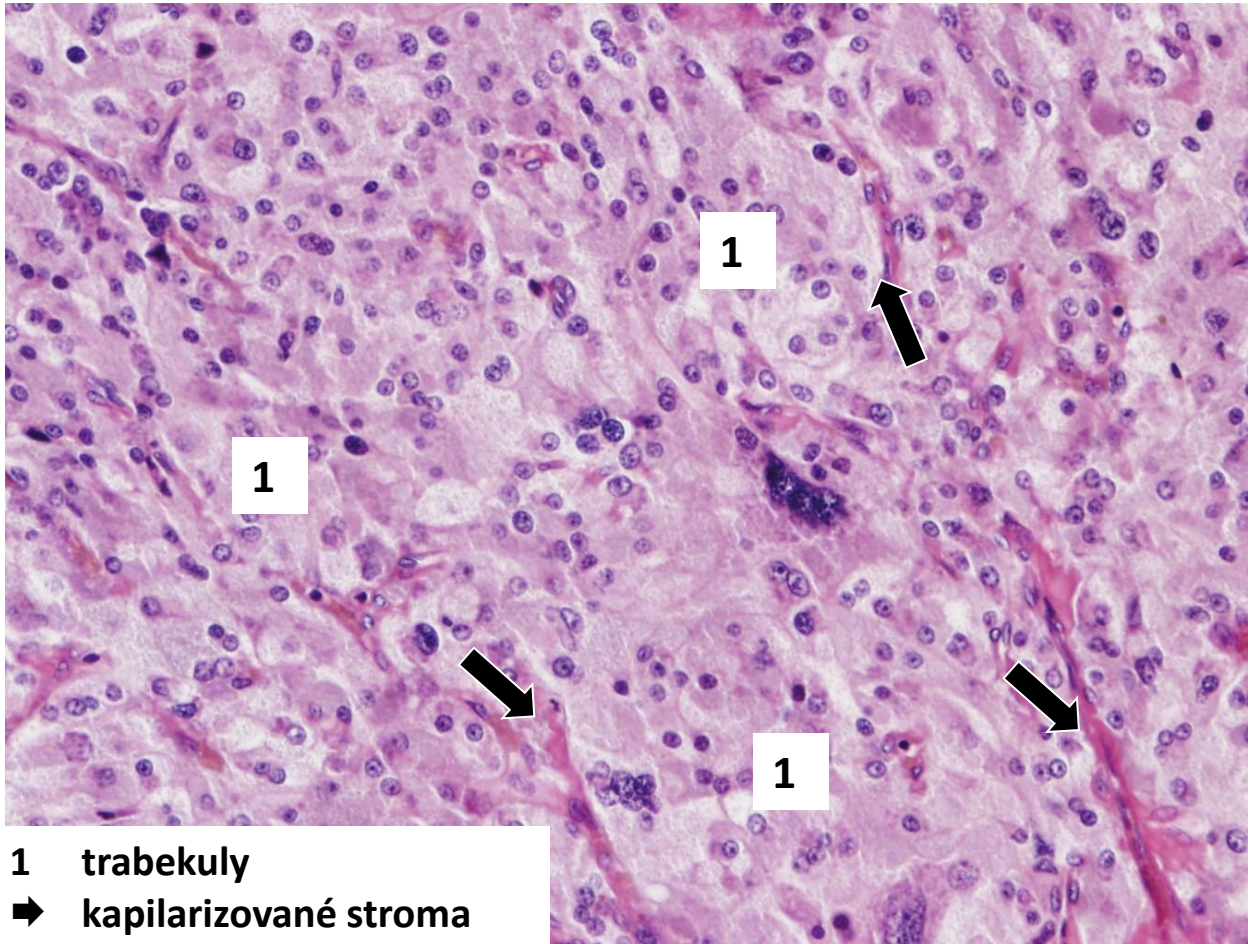
- ohraničené světlé ložisko různé velikosti (30-50 mm), možné regresivní změny (hemoragie, nekrózy)

MIKRO

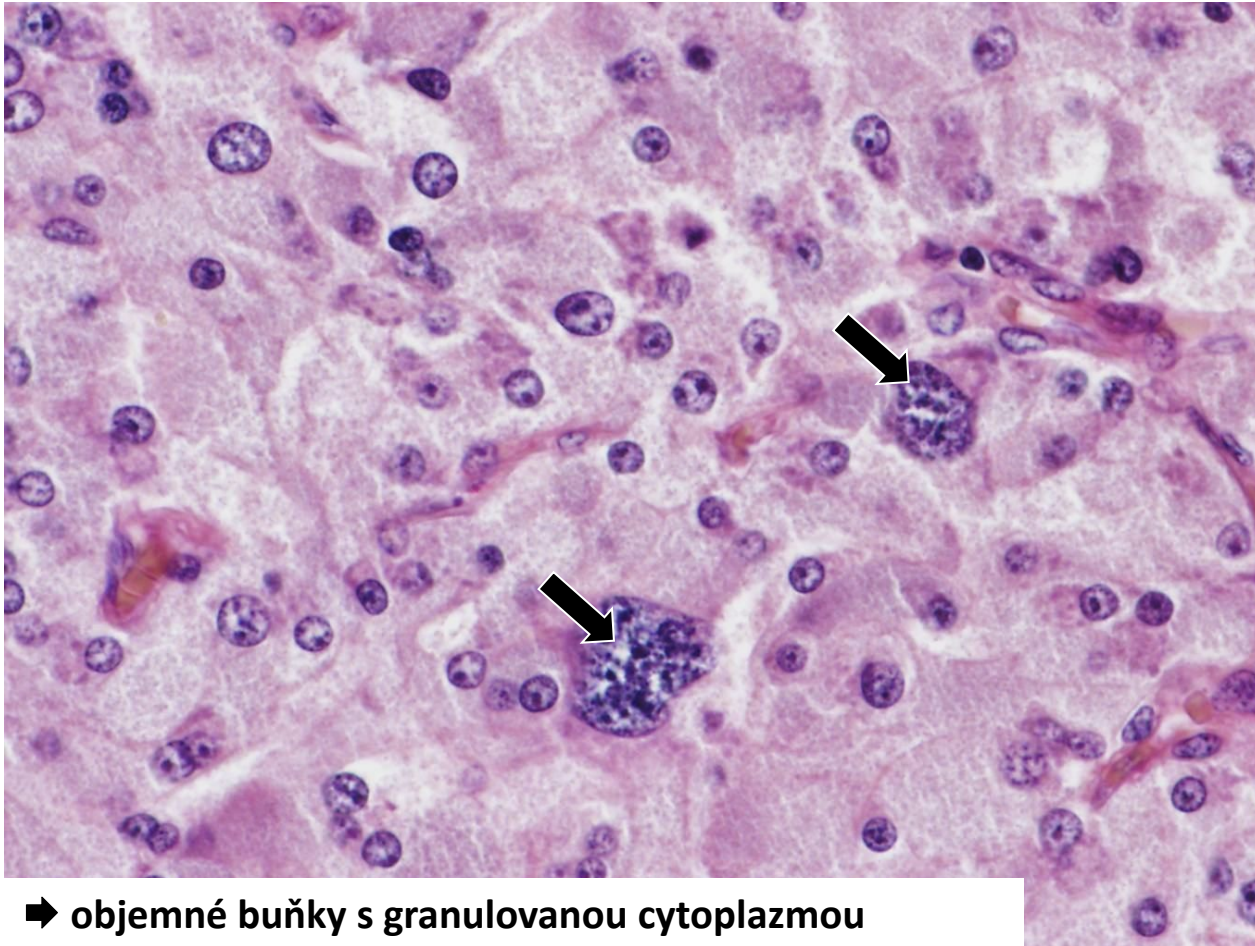
- jemné kapilarizované stroma
- trabekuly, solidní aciny
- objemné bb. s granulovanou cytoplasmou, neurosekreční granula
- invaze přes pouzdro a do cév, nekrózy, mitózy a nukleární atypie v tomto případě **NEJSOU známky malignity**

jednoznačná malignita až s metastázami

Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



➡ objemné buňky s granulovanou cytoplazmou

Děkuji za pozornost...
