

---

# 4. Praktikum ze speciální patologie

---

PATOLOGIE HEPATOBILIÁRNÍ, PANKREATU,  
ENDOKRINNÍCH ORGÁNŮ



# Základní projevy jaterních poruch

---

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

# Klinické projevy jaterních poruch

---

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

# Základní mechanismy poškození jater

---

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



# Hepatobiliární patologie

---

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

# Vývojové vady

---

## Ciliopatie

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

V játrech zahrnují skupinu **fibrocystických syndromů**:

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

# Hepatobiliární patologie

---

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

# Hemochromatóza

---

## Hereditární (primární) hemochromatóza

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

## Sekundární hemosideróza

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

# Hemochromatóza

---

ukládání hemosiderinu

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

chronická hepatitida → mikronodulární cirhóza → HCC

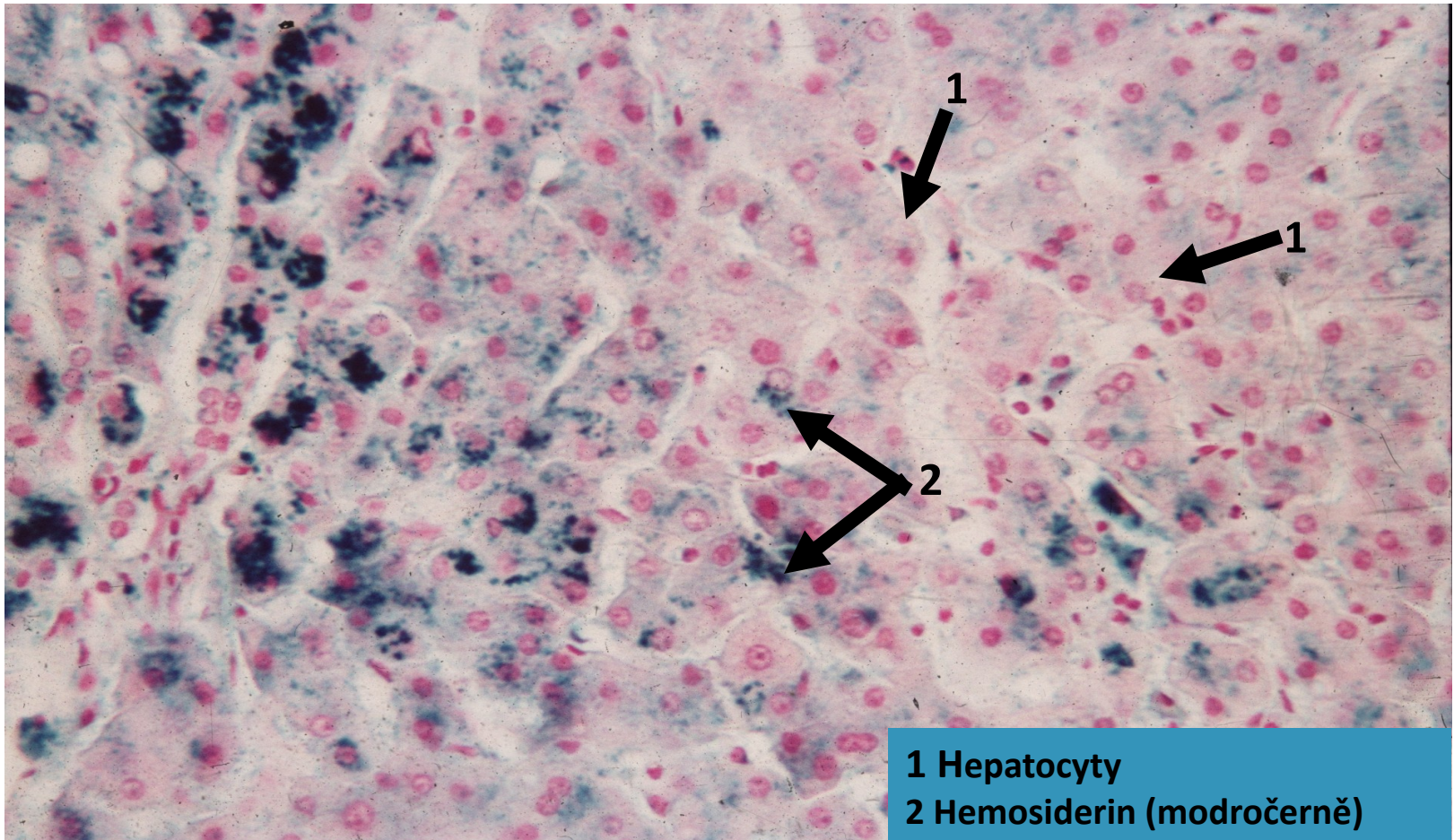
pankreatická intersticiální fibróza + atrofie → DM

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

# Hnědé zbarvení jater, pankreatu, LU u hemochromatózy



# Hemochromatóza – barvení Perls



# Wilsonova choroba

---

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

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



# Steatóza

---

= patologické hromadění lipidů v podobě intracytoplazmatických kapek (vesikul)

bez zánětlivé reakce je **reverzibilní**

malokapénková x velkokapénková

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

# Steatóza

---

etiologie:

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

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

- viz POP1

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

---

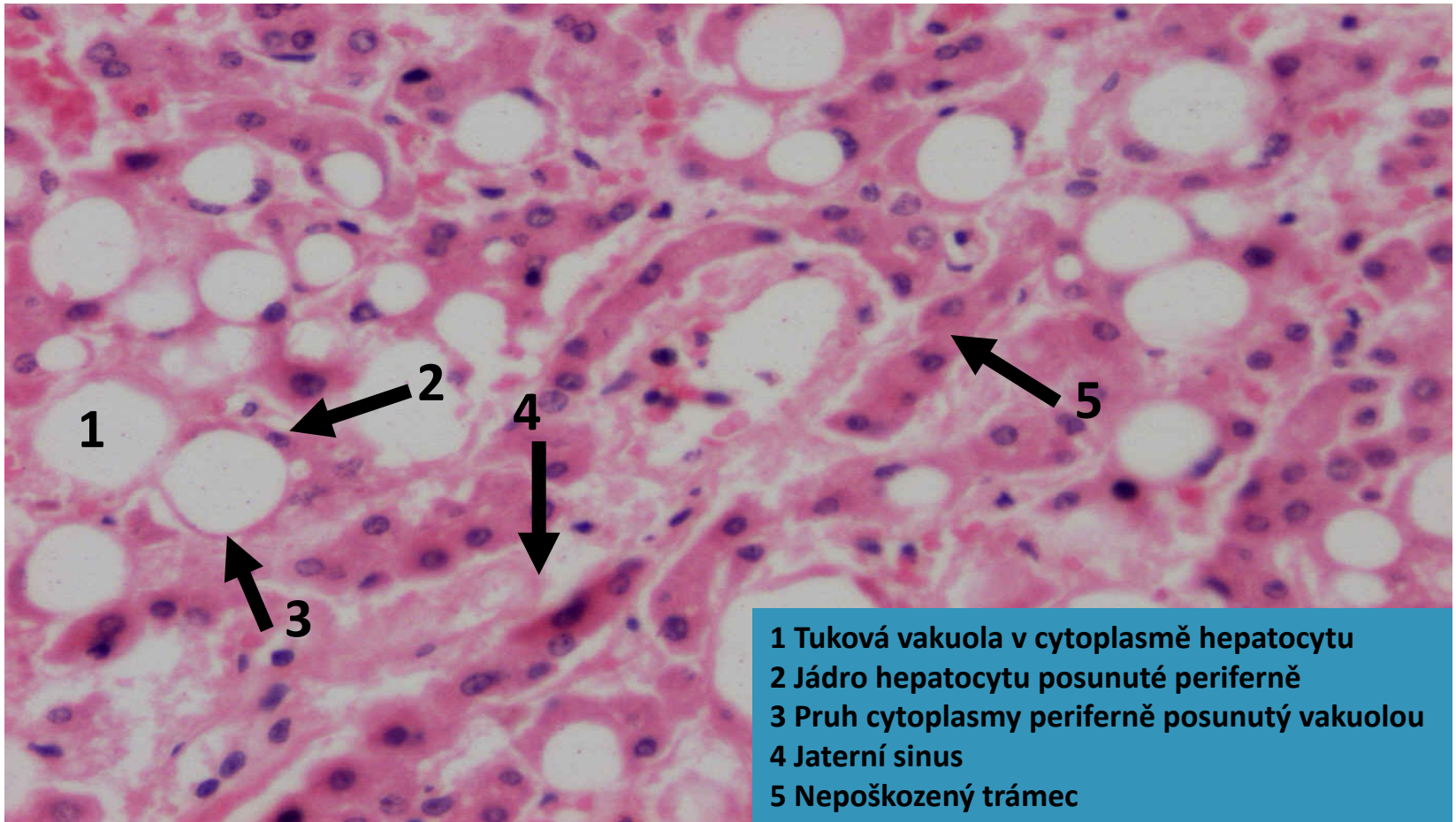
- **nejběžnější jaterní onemocnění**
- může progredovat do steatohepatitidy, fibrózy či cirhózy
  - **nejběžnější důvod vzestupu jaterních testů kryptogenní cirhózy**
  - **pacienti s metabolickým syndromem**
    - obezita „mužského typu“
      - intraabdominální – obvod pasu
    - hyperlipidémie
  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

# Masivní steatóza u 30-leté alkoholičky





# Makrovezikulární steatóza jater, centrální zóna, detail



# Cholestáza (= městnání žluči v játrech)

---

## Příčiny:

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

## Známky:

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

# Cholestáza

---

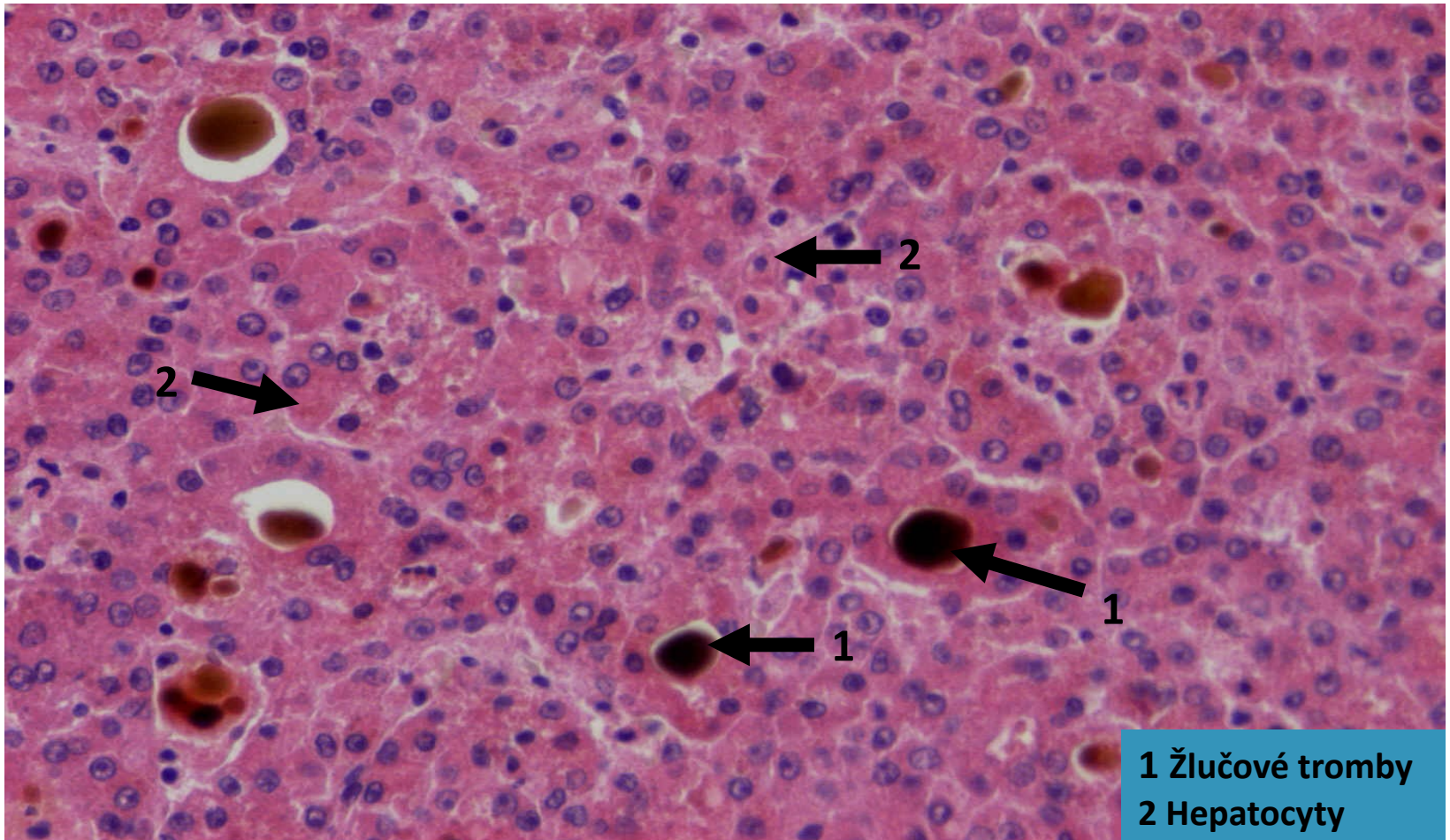
## MAKRO:

- hnědozelené zbarvení

## MIKRO:

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

# Cholestáza v HCC





# Hepatobiliární patologie

---

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

# Hepatitidy

---

## infekční (akutní x chronické)

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

# Hepatitidy

---

## neinfekční (akutní x chronické)

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

# Chronická hepatitida

---

klinicky manifestní i asymptomatická

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

etiologie:

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

# Chronická hepatitida

---

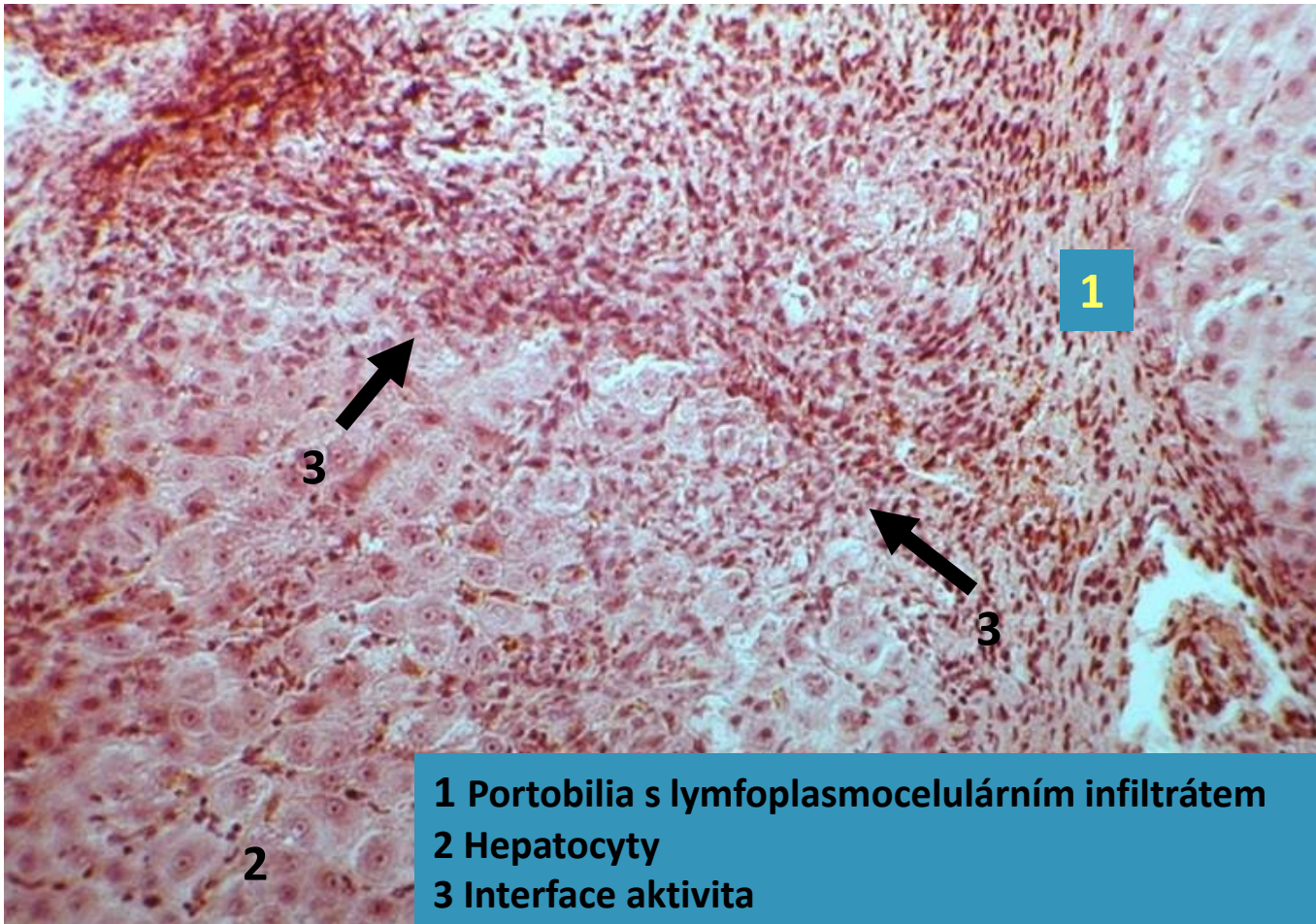
## MAKRO:

- necharakteristická, často zvětšená játra, tužší konzistence

## MIKRO:

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

# Chronická hepatitida



# Hepatobiliární patologie

---

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

# Toxické poškození jater

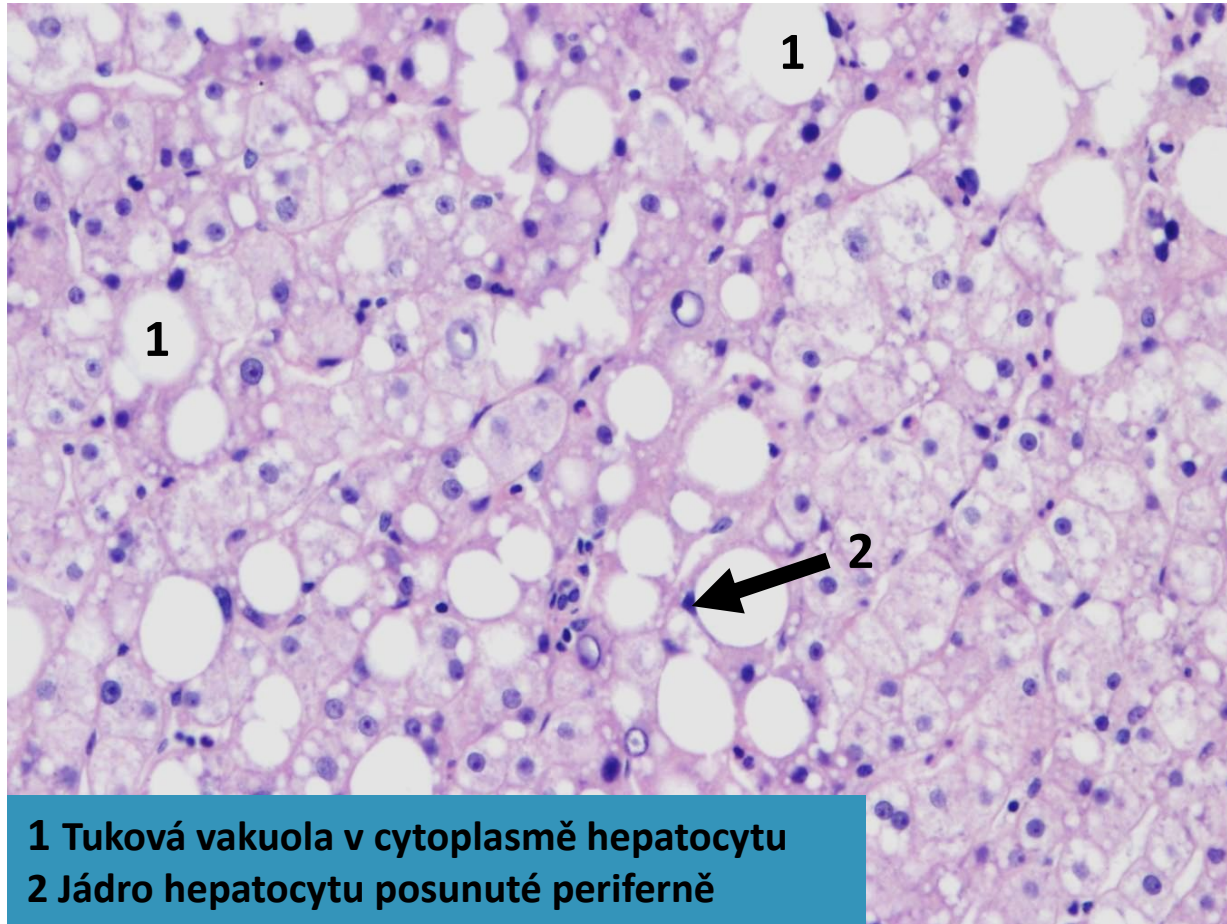
---

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



# Alkoholická steatóza

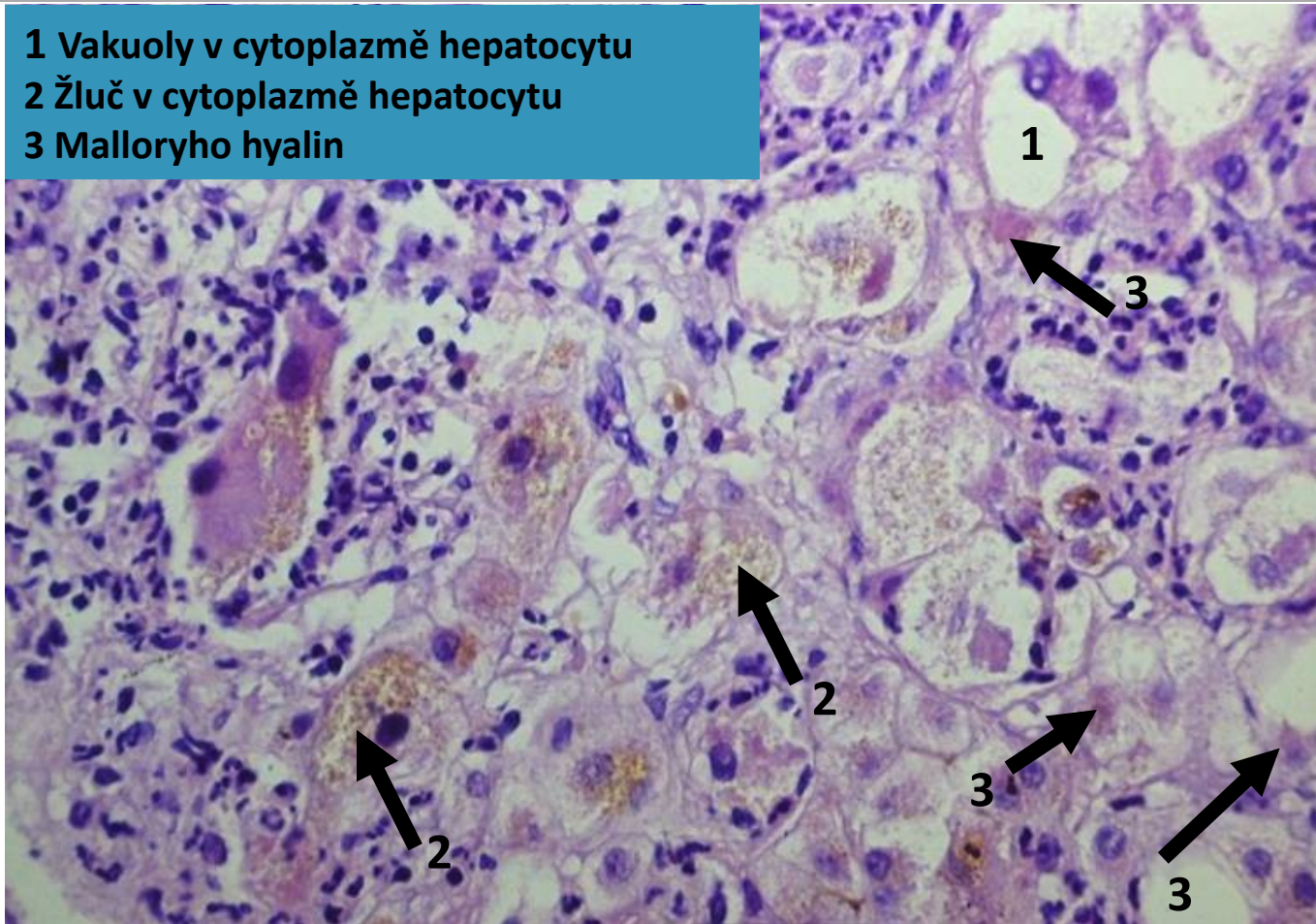
---



# Alkoholická steatohepatitida

steatohepatitida, cholestáza, Malloryho hyalin

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



# Hepatobiliární patologie

---

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

# Fibróza jaterní

---

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

těžká fibróza většinou **ireverzibilní**

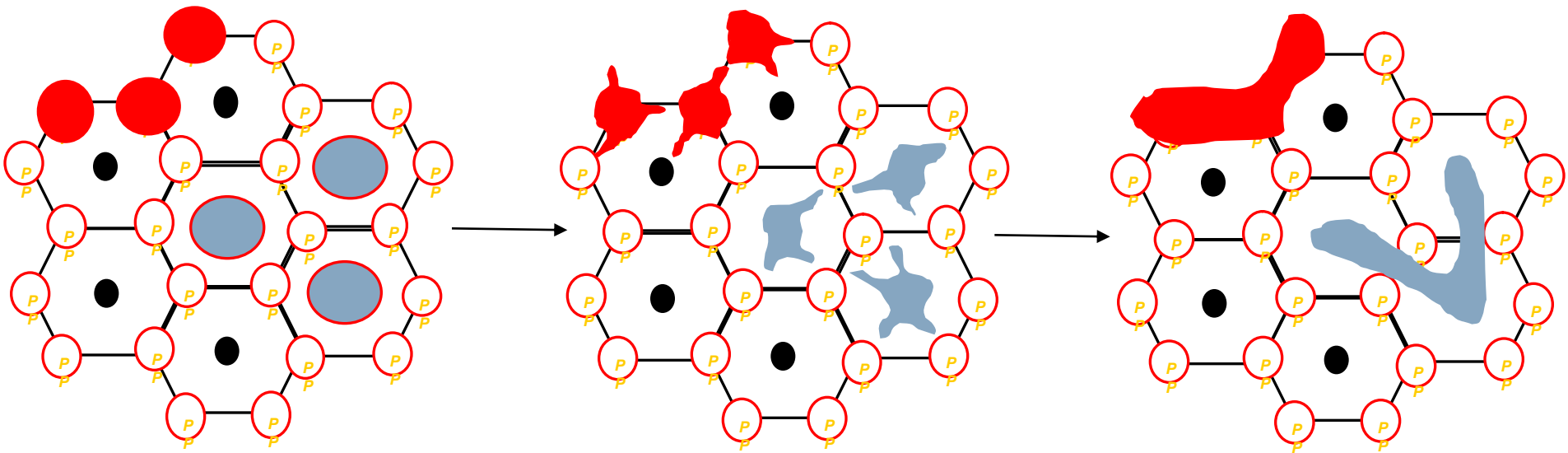
- za příhodných podmínek do určitého stupně reverzibilní – remodelace jaterní tkáně s resorpcí fibrózy

základní lobulární architektura

- částečně zachována

# Fibróza jaterní

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



# Hepatobiliární patologie

---

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

# Cirhóza

---

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

# Cirhóza

---

## etiologie

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

## MAKRO

- játra většinou zmenšená
  - mikronodulární
  - makronodulární



# Cirhóza makronodulární

---



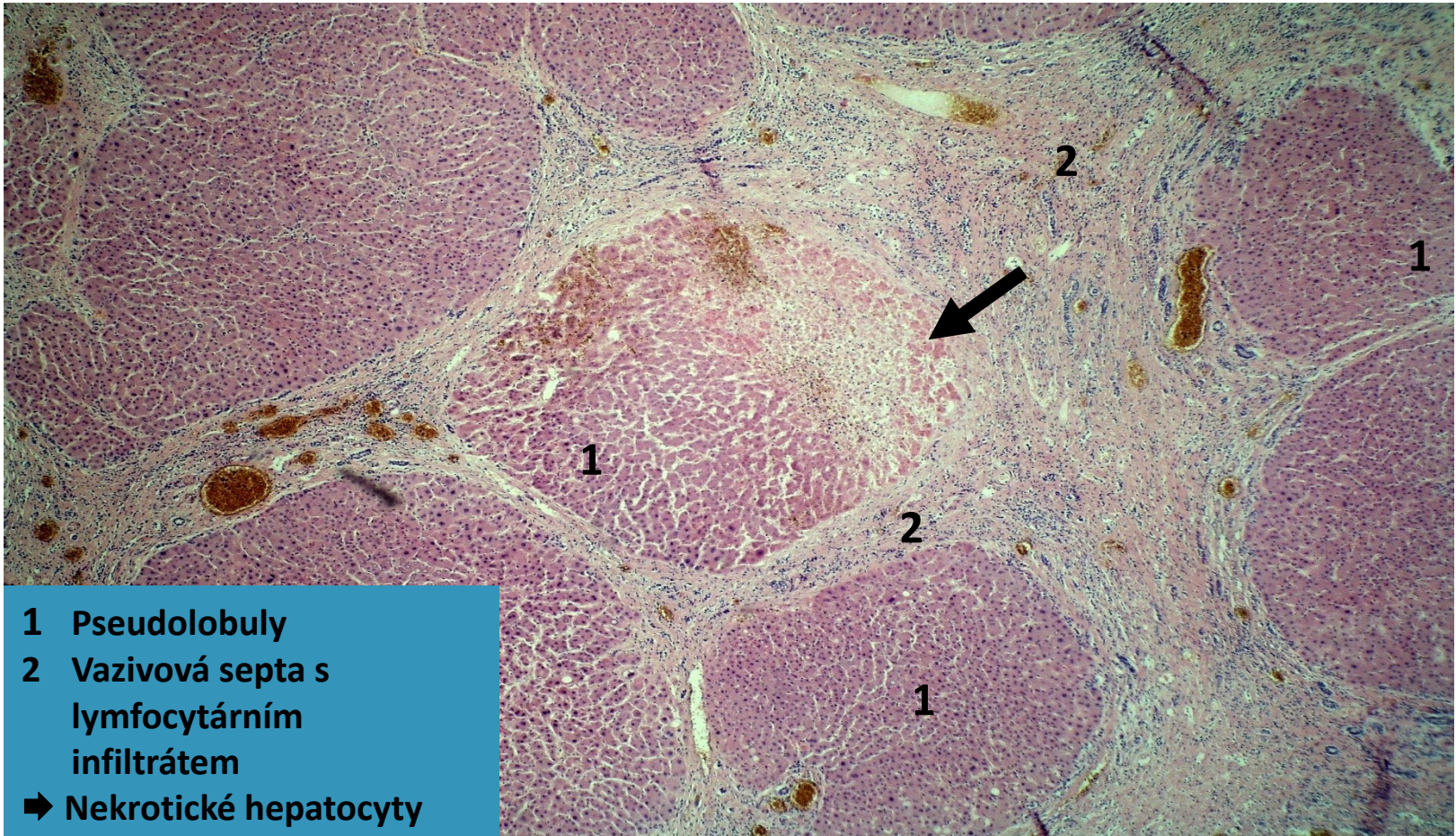
# Cirhóza mikronodulární

---





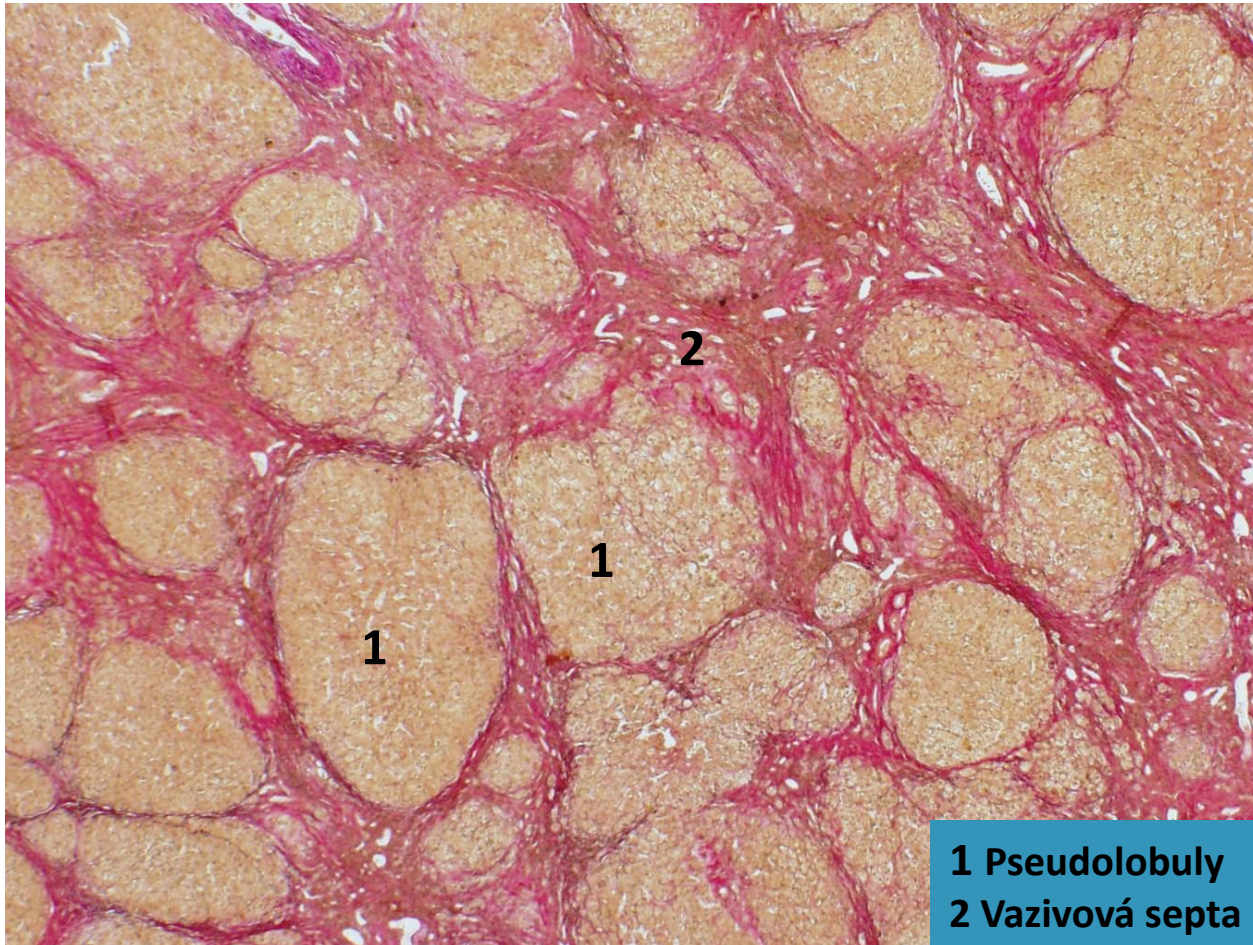
# Cirhóza



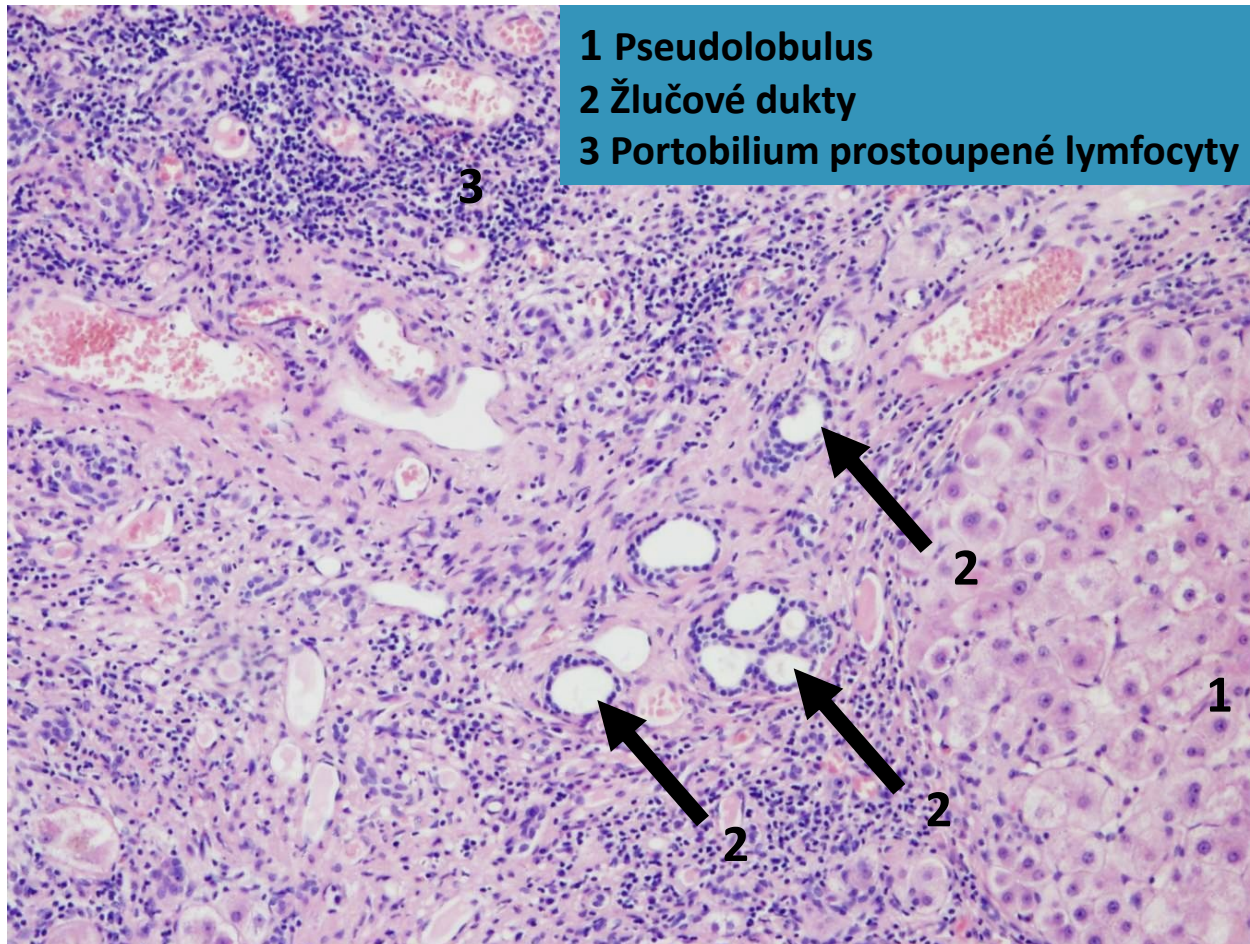


# Cirhóza – vazivo (barvení Van Gieson)

---



# Cirhóza - duktuly





# Komplikace cirhózy

---

## selhávání jaterních funkcí

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

## portální hypertenze

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

## rozvoj hepatocelulárního karcinomu

# Hepatobiliární patologie

---

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

# Ložiskové léze a nádory jater

---

**pseudotumorózní léze**

**benigní tumory**

**maligní tumory**

- primární, sekundární



# Pseudotumorózní léze

---

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

# Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)

---

vrozené ložisko dilatovaných ductů

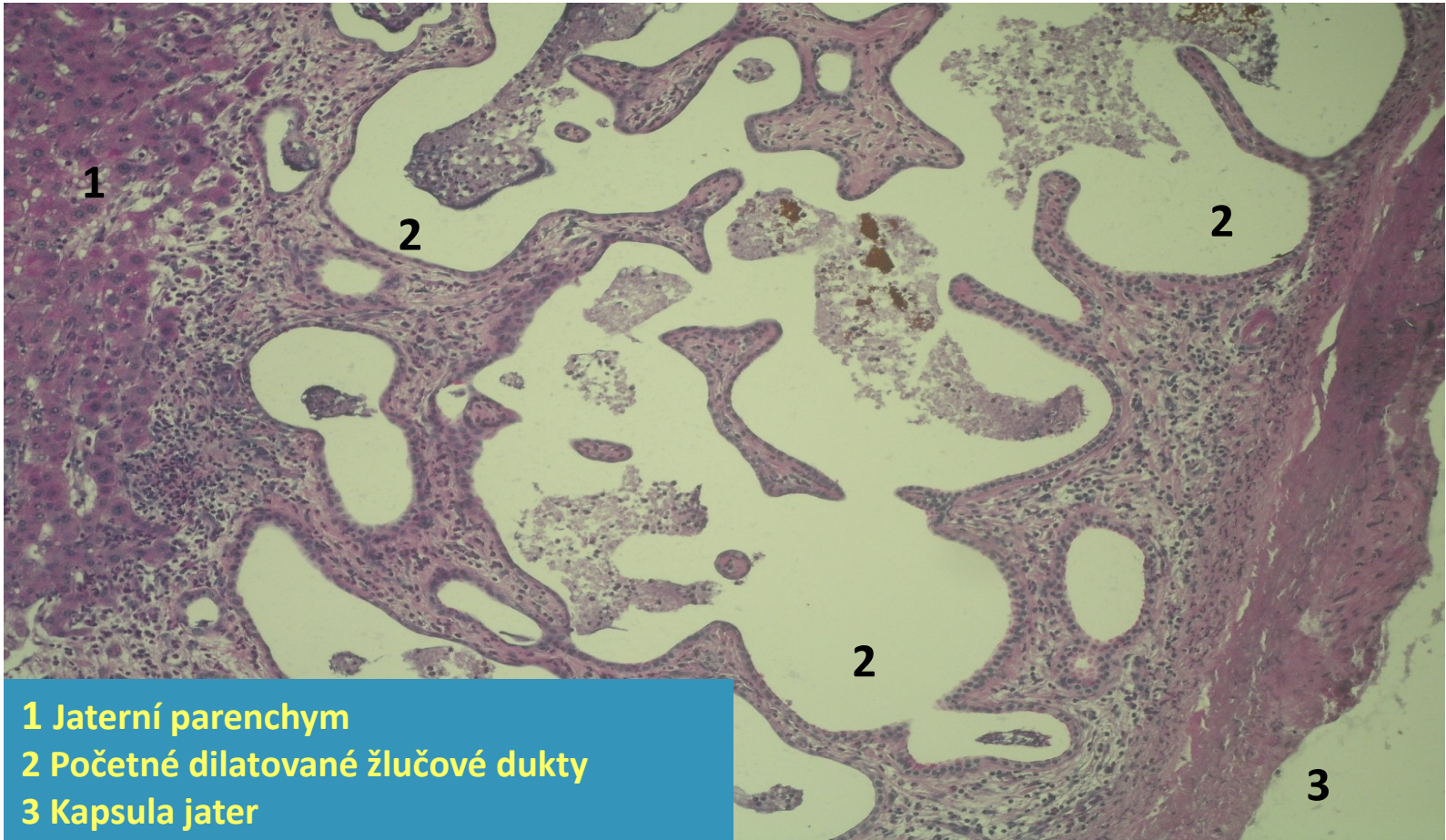
makro:

- subkapsulární, často multiplicitní světlá ohraničená léze

dif. dg.:

- metastatický rozsev karcinomu v játrech

# Biliární hamartom (von Meyenburgův komplex)



# Fokální nodulární hyperplazie

---

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

# Fokální nodulární hyperplazie



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

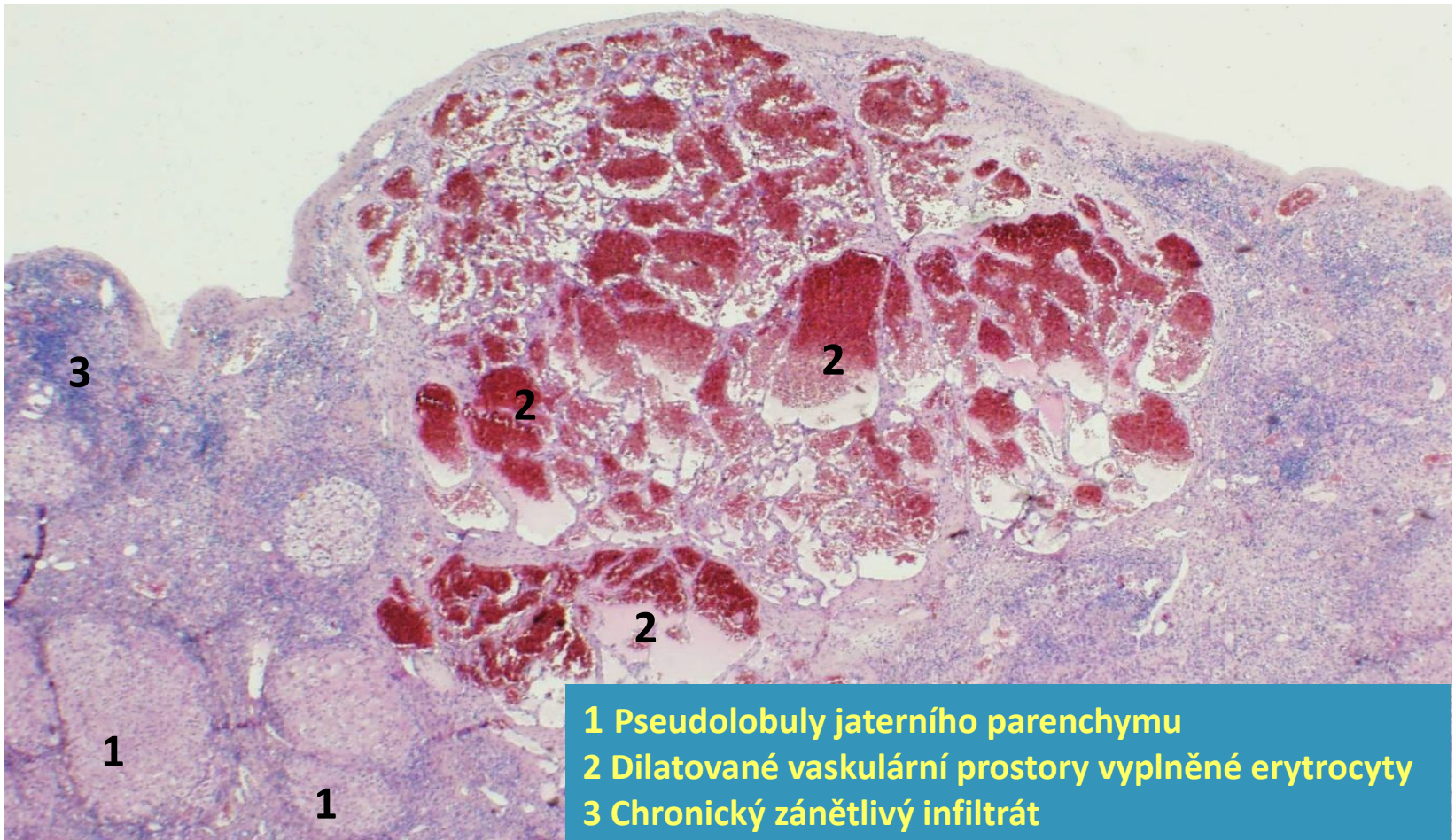
# Kavernózní hemangiom

---

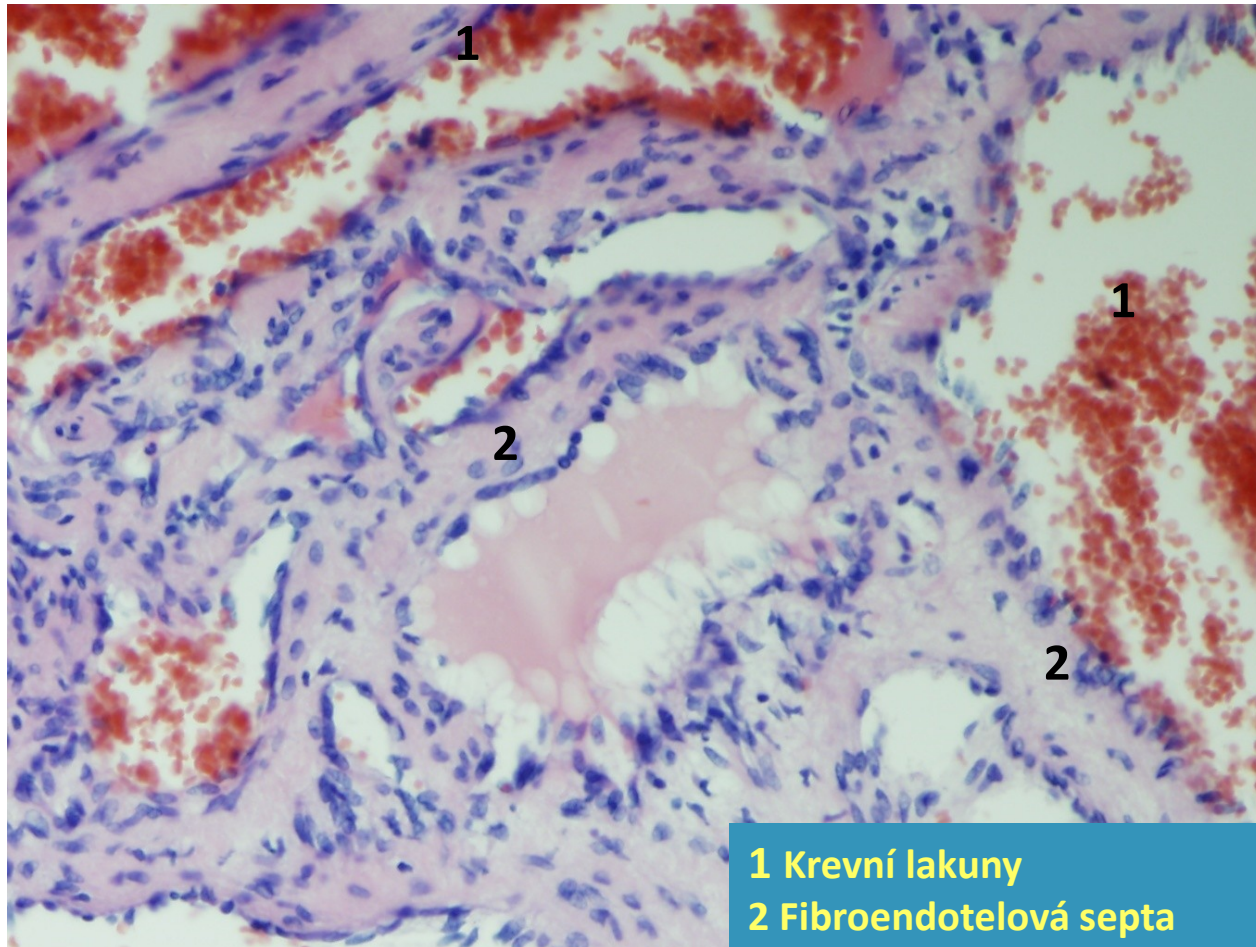
- benigní nádor, i mnohočetný
- 2 mm – 15 cm
- riziko ruptury + krvácení, *syndrom Kasabach-Merritové*  
(sekvestrování trombocytů → trombocytopenie)
- časté regresivní změny – atypický obraz UZ, CT
  - dif. dg. x malignita
- tmavé subkapsulární ohraničené ložisko
- vazivová septa + vaskulární prostory



# Kavernózní hemangiom (v terénu cirhózy jater)



# Kavernózní hemangiom





# Maligní tumory

---

## primární

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

# Maligní tumory

---

## sekundární

- metastázy karcinomů jiného 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, prokrváčená či nekrotická ložiska)

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

angioinvaze

- zvláště venózní

metastázy

- do plic, kostí, LU

léčba

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

# Hepatocelulární karcinom

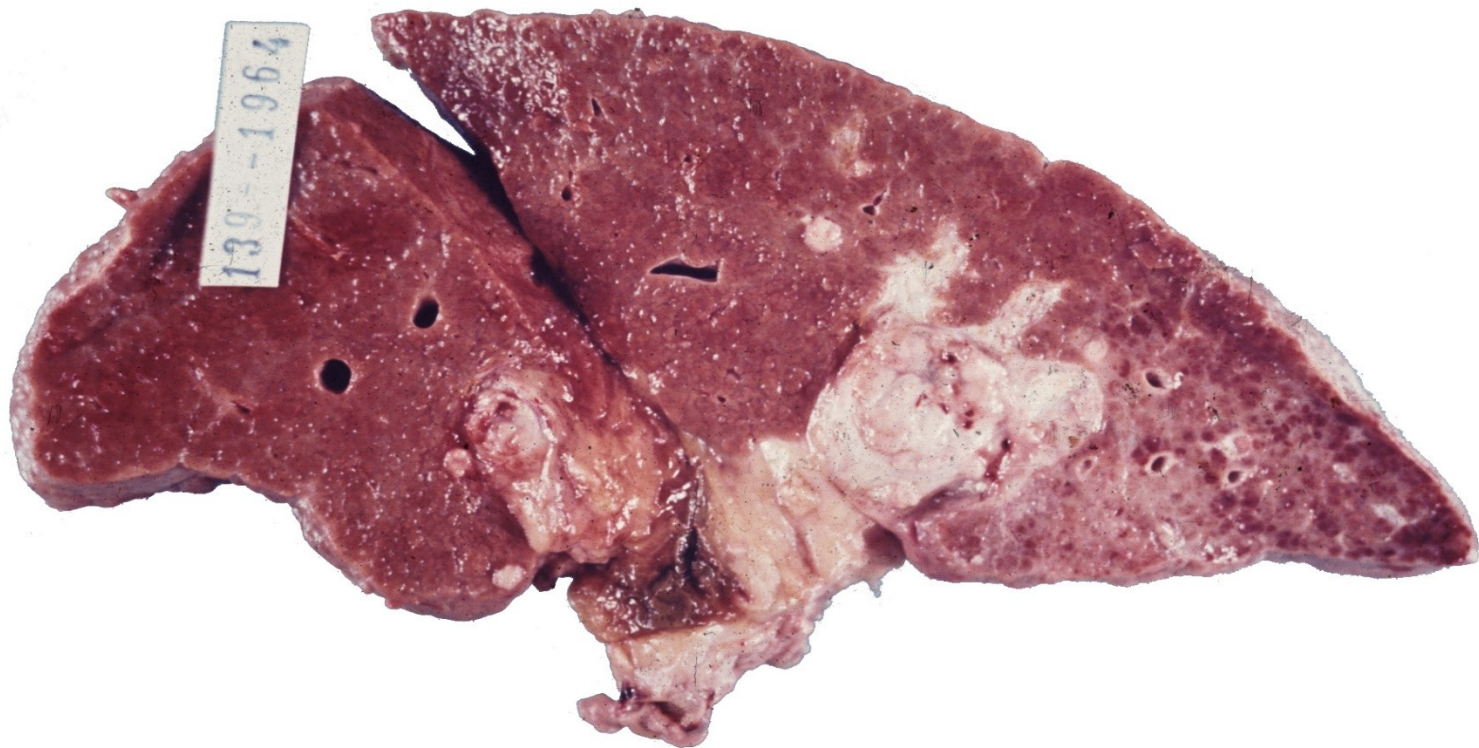
---

## MIKRO

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

# Hepatocelulární karcinom

---



# Hepatocelulární karcinom

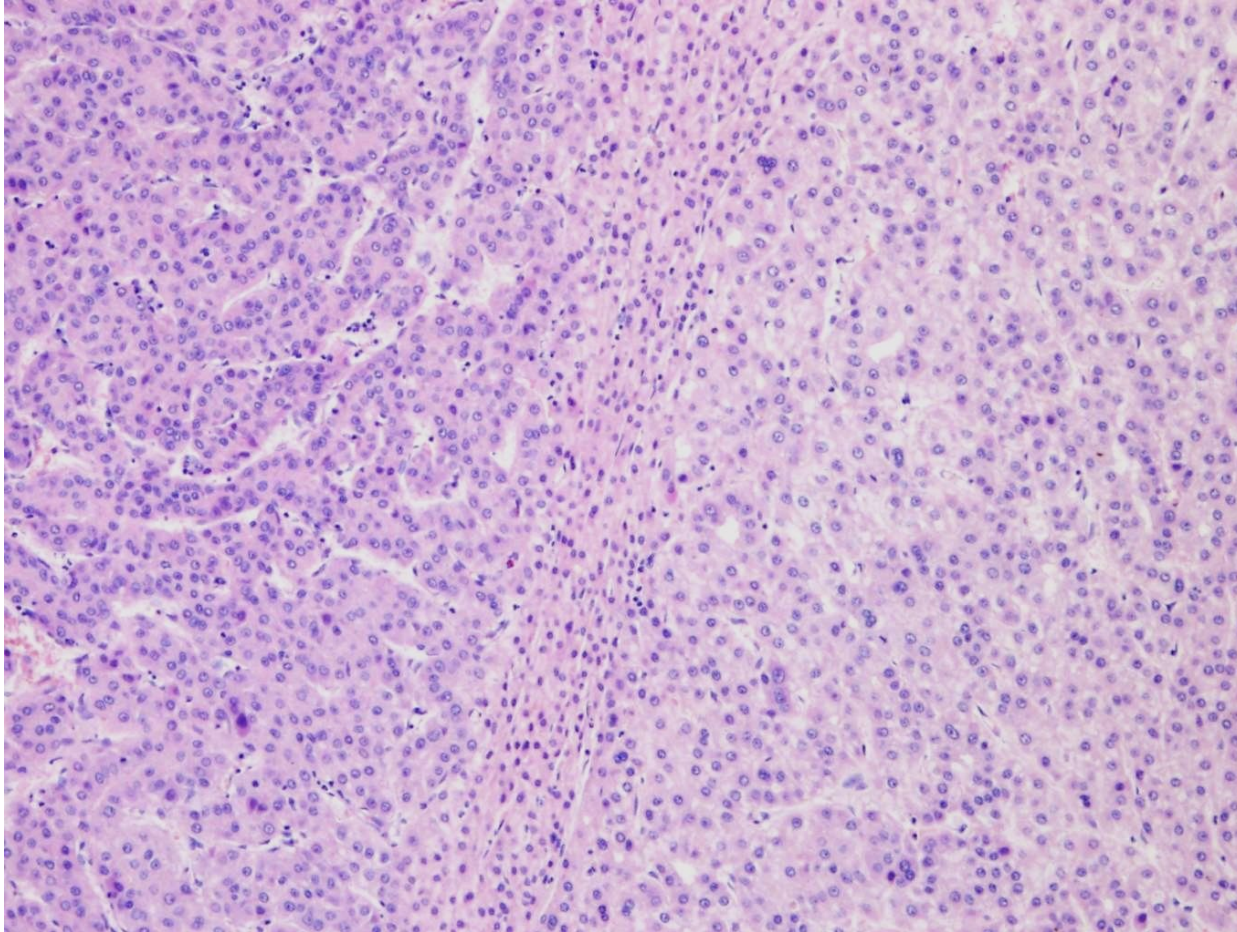
---





# Hepatocelulární karcinom

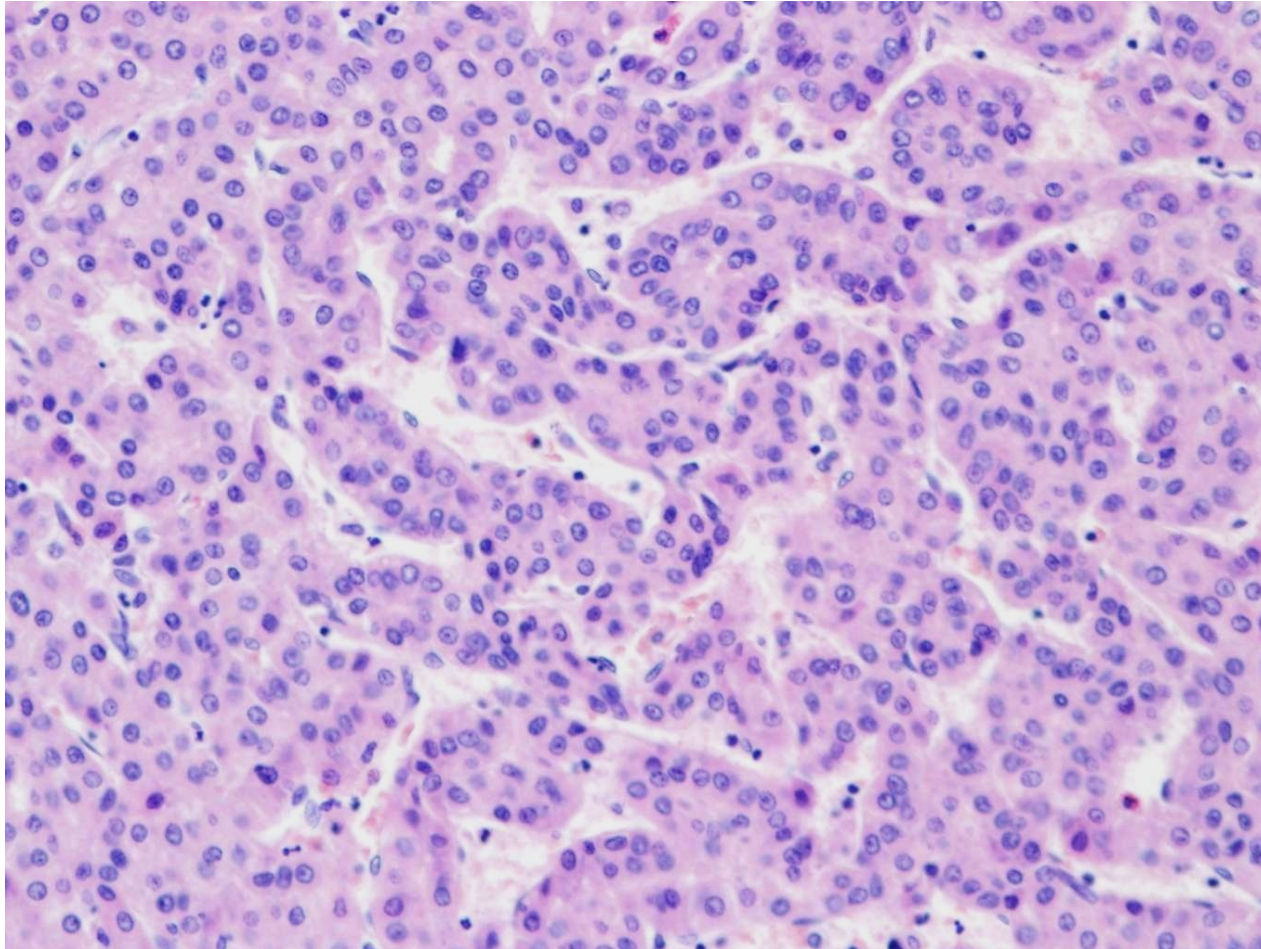
---





# Hepatocelulární karcinom

---





# Metastáza kolorektálního karcinomu



**1 Tubulární formace kolorektálního adenokarcinomu**  
**2 Jaterní parenchym**

# Nenádorové onemocnění intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

---

vrozené defekty – biliární atrézie

cholelitiáza

záněty

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

chronické zánětlivé léze imunitně zprostředkované

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

# Nádory intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest

---

## Cholangiokarcinom

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

# Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom)

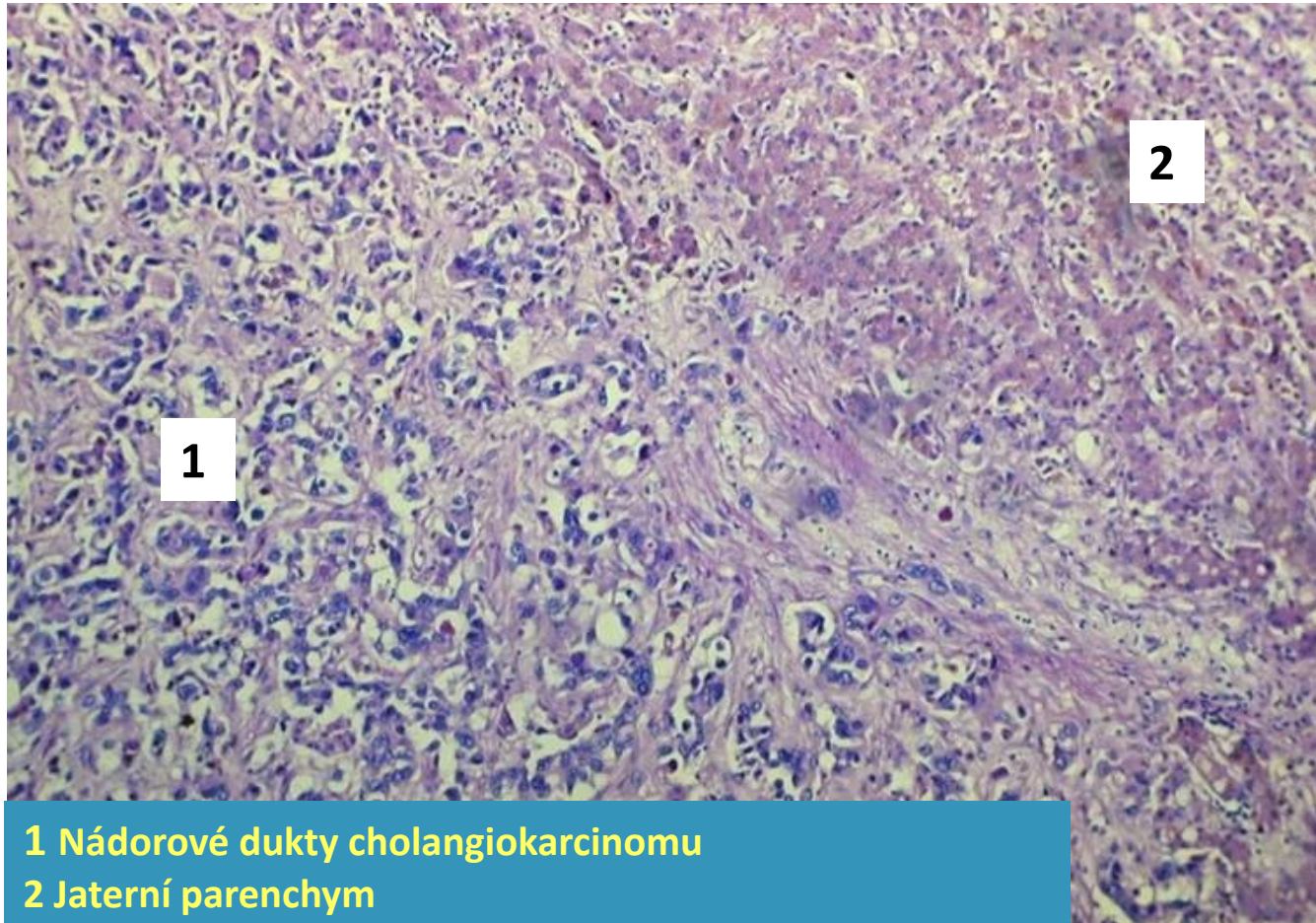
---

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



# Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom)

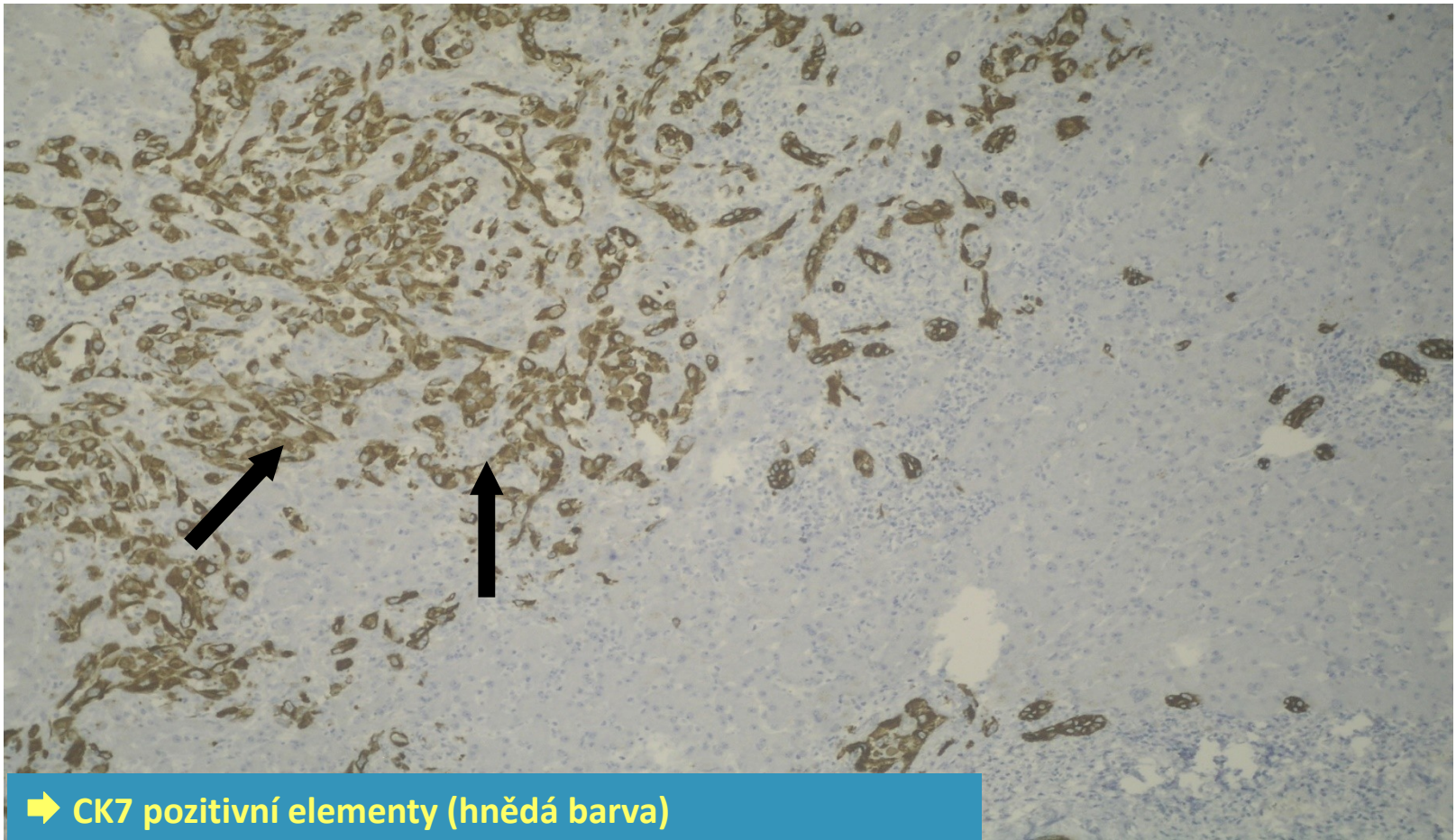


1 Nádorové dukty cholangiokarcinomu

2 Jaterní parenchym

# Intrahepatální cholangiokarcinom

(dříve cholangiocelulární karcinom) IHC CK7



# 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

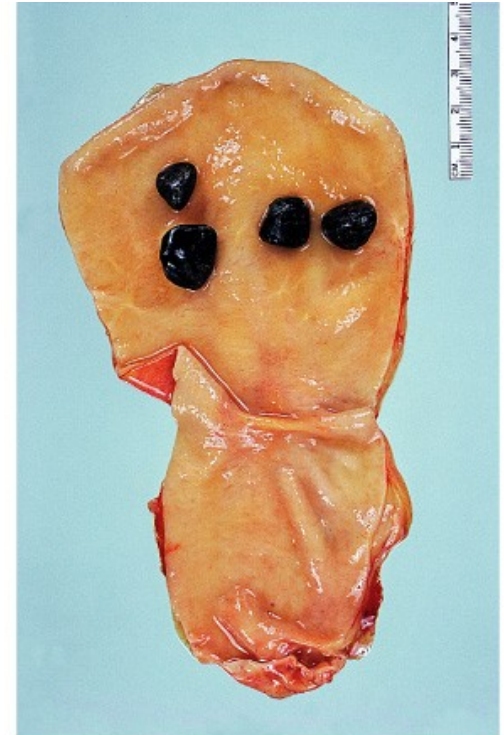
- častější u Asiatů než Evropanů
- chronické hemolytické syndromy (hemolytické anémie, srpkovitá anémie)

# Cholelitiáza

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

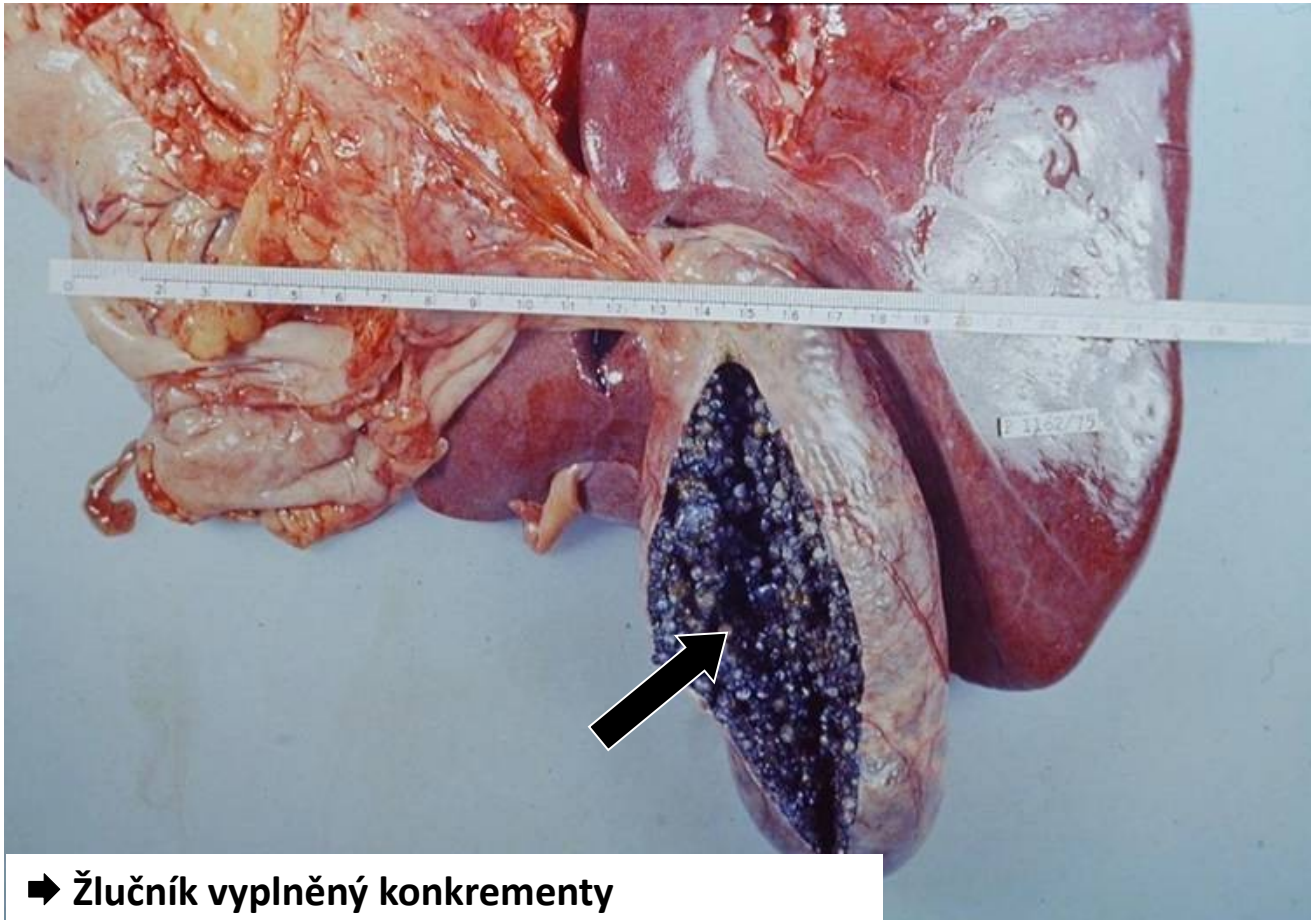


© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e



© 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

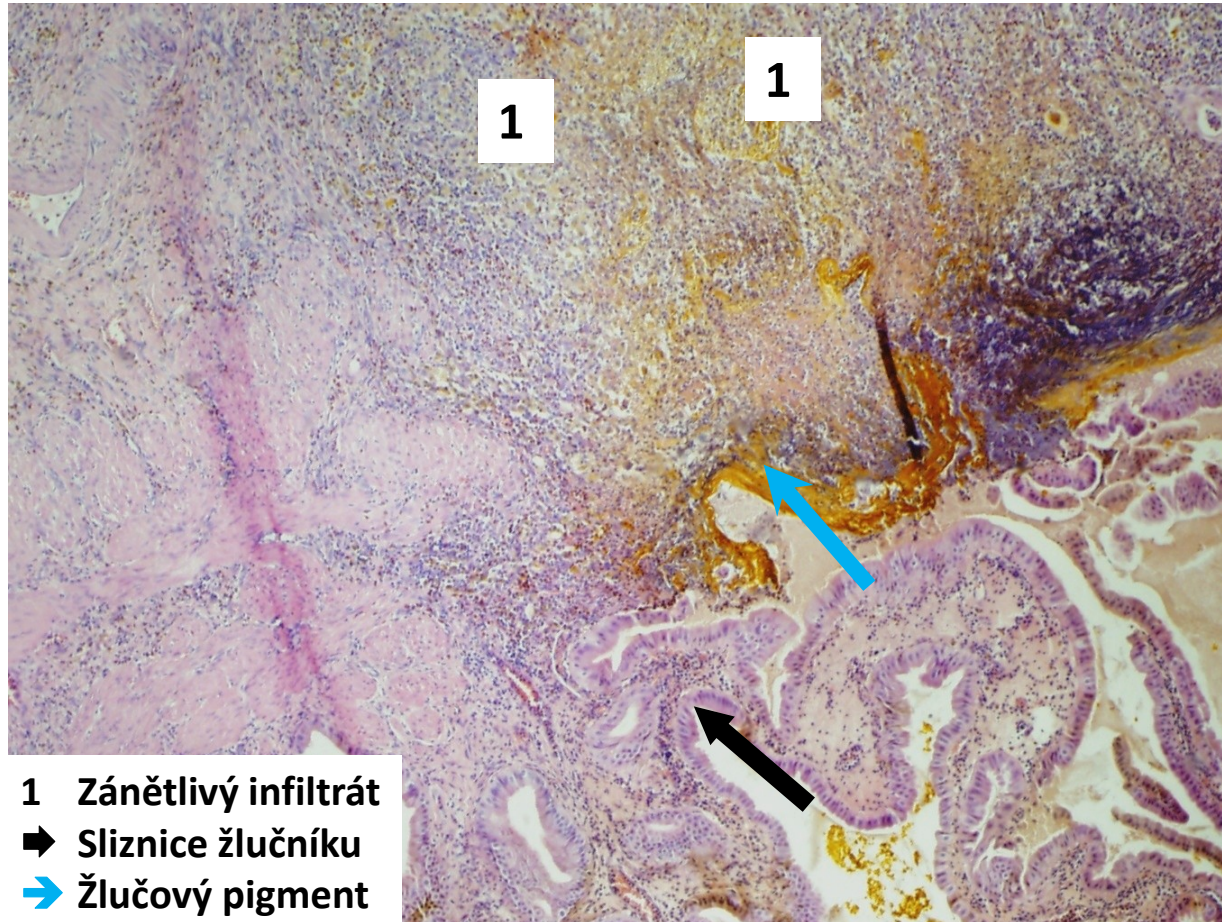
- vzácná, při MODS (trauma, popáleniny, sepse,...)

## chronická

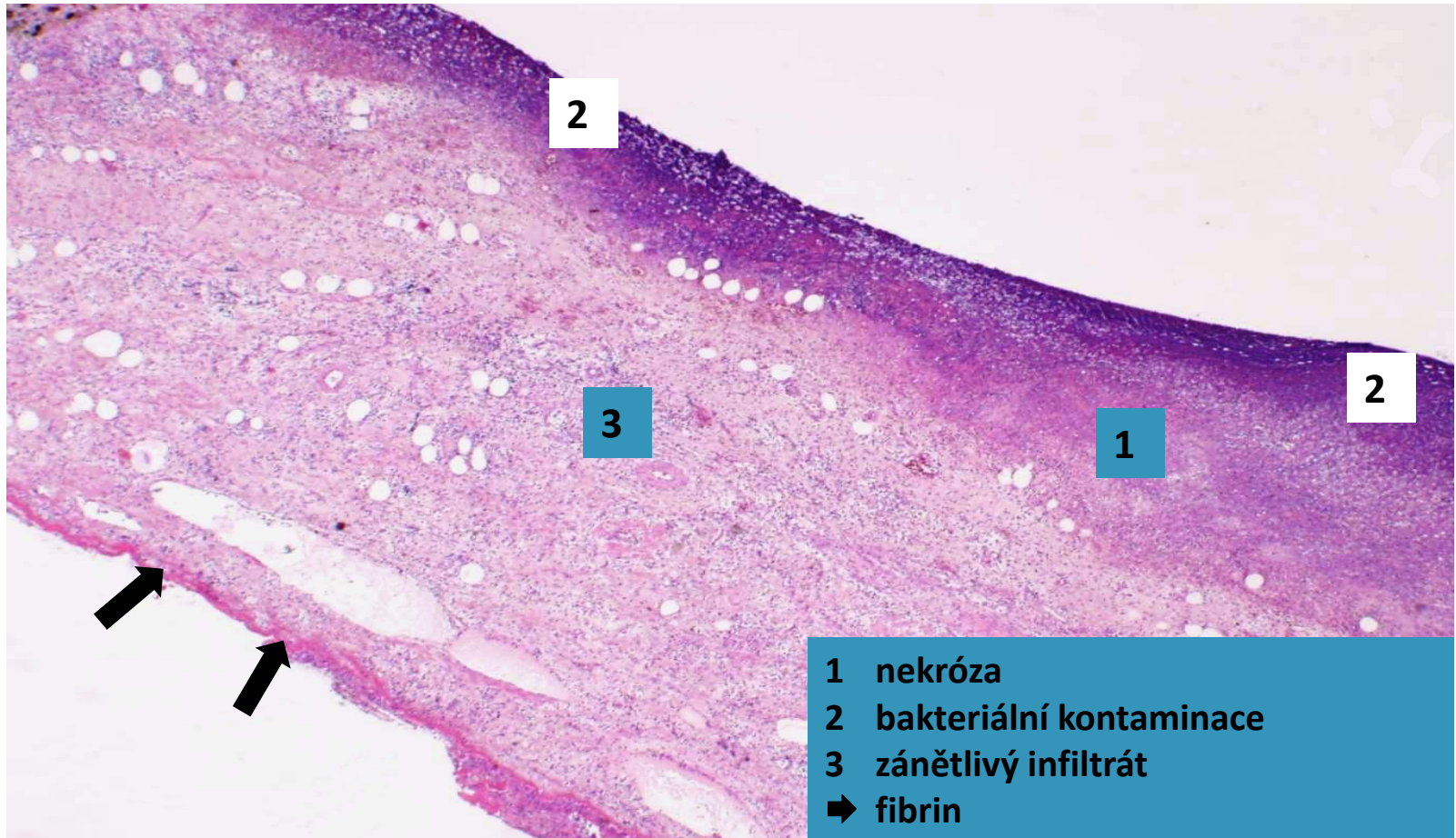
- opakované ataky akutní cholecystitidy / asympt. při cholecystolitiáze
- rekurentní záchvaty bolesti
- nausea +/- zvracení
- exacerbovaná tučnými jídly aj.



# Cholecystitida



# Gangréna žlučníku



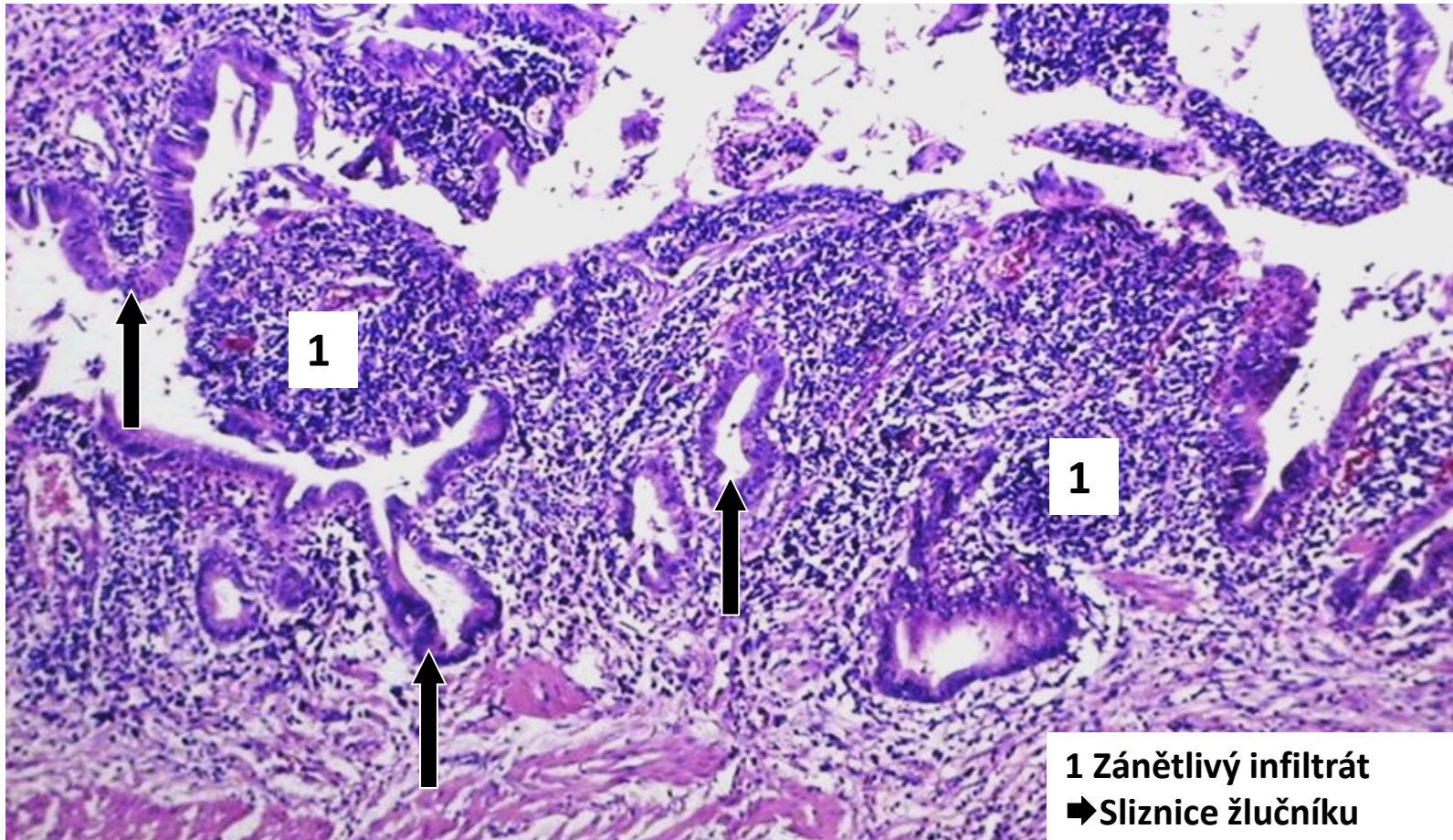
# Chronická cholecystitida

---

- 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



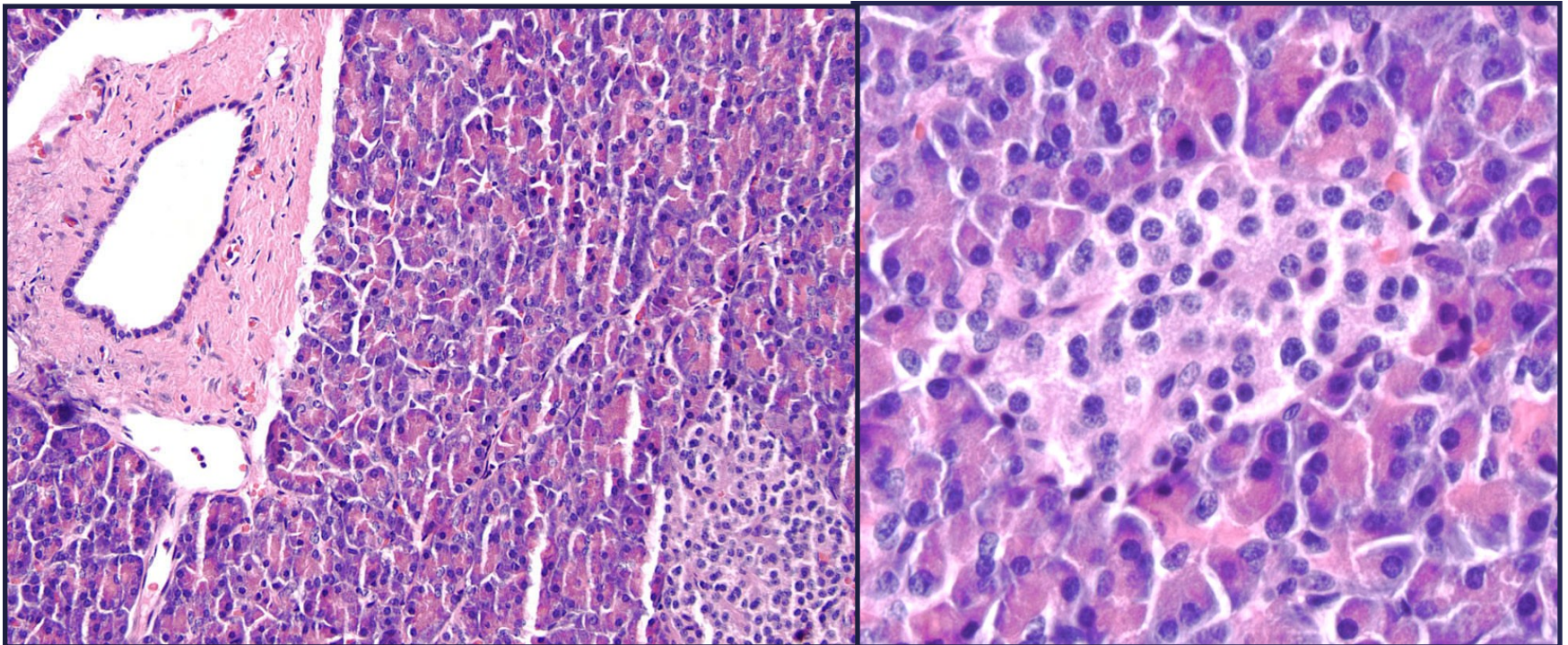


# PATOLOGIE PANKREATU

---

exokrinní složka

endokrinní složka



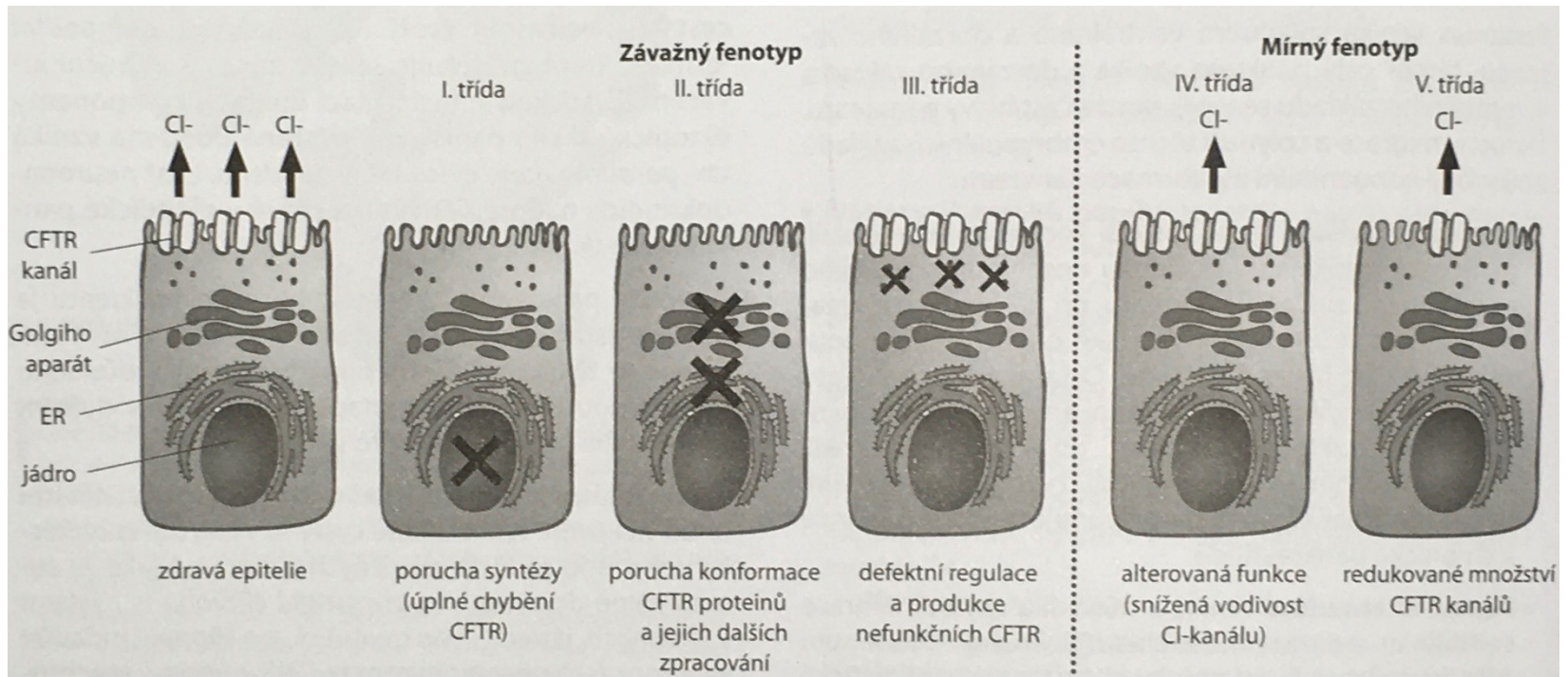


# Cystická fibróza

---

- 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,...)
- **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

# Cystická fibróza - klinické projevy

---

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

# Akutní pankreatitida

---

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

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

# Akutní pankreatitida

---

etiologické faktory:

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



# Akutní pankreatitida

---

## klinický obraz

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

# Akutní pankreatitida

---

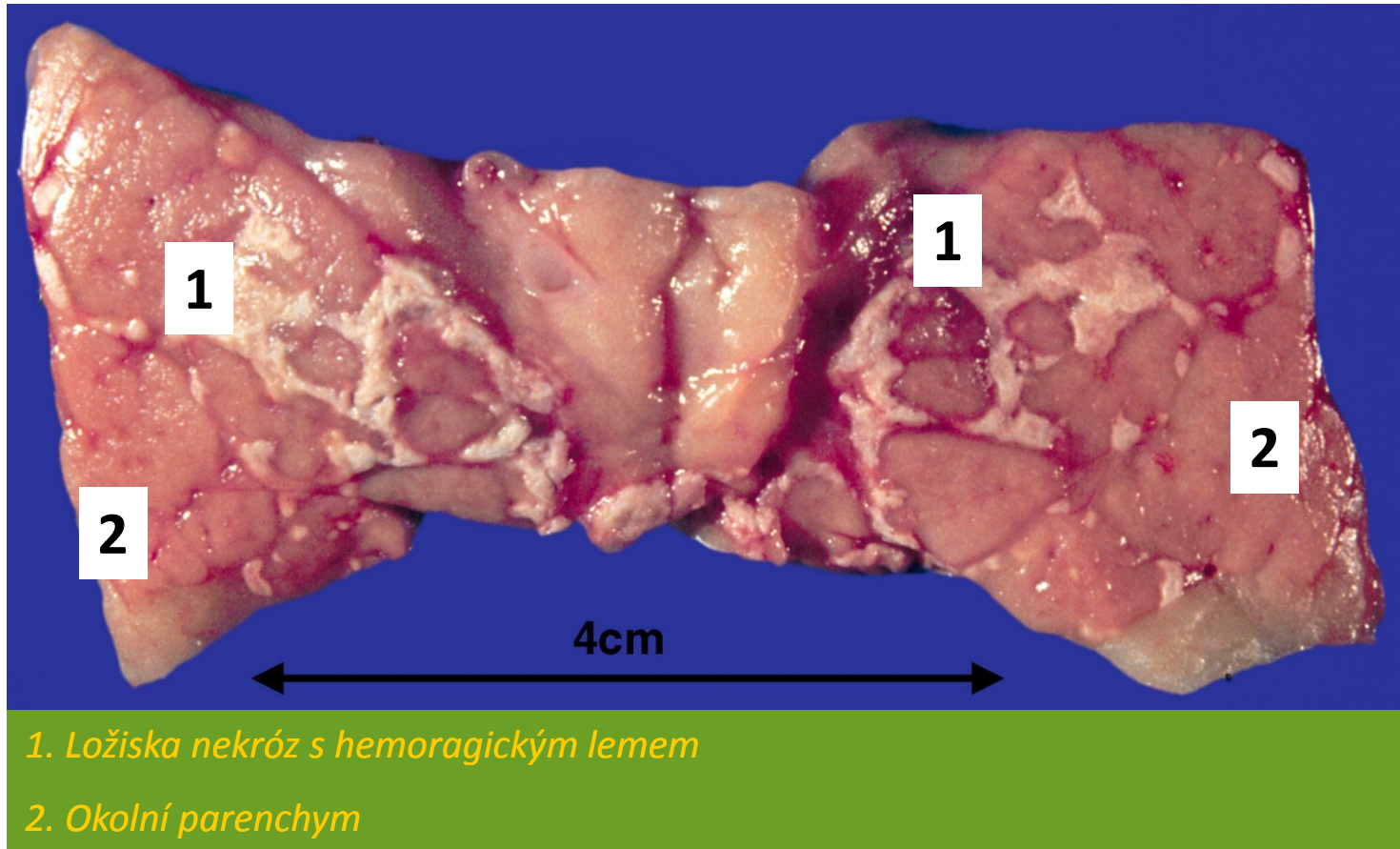
## morfologie

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

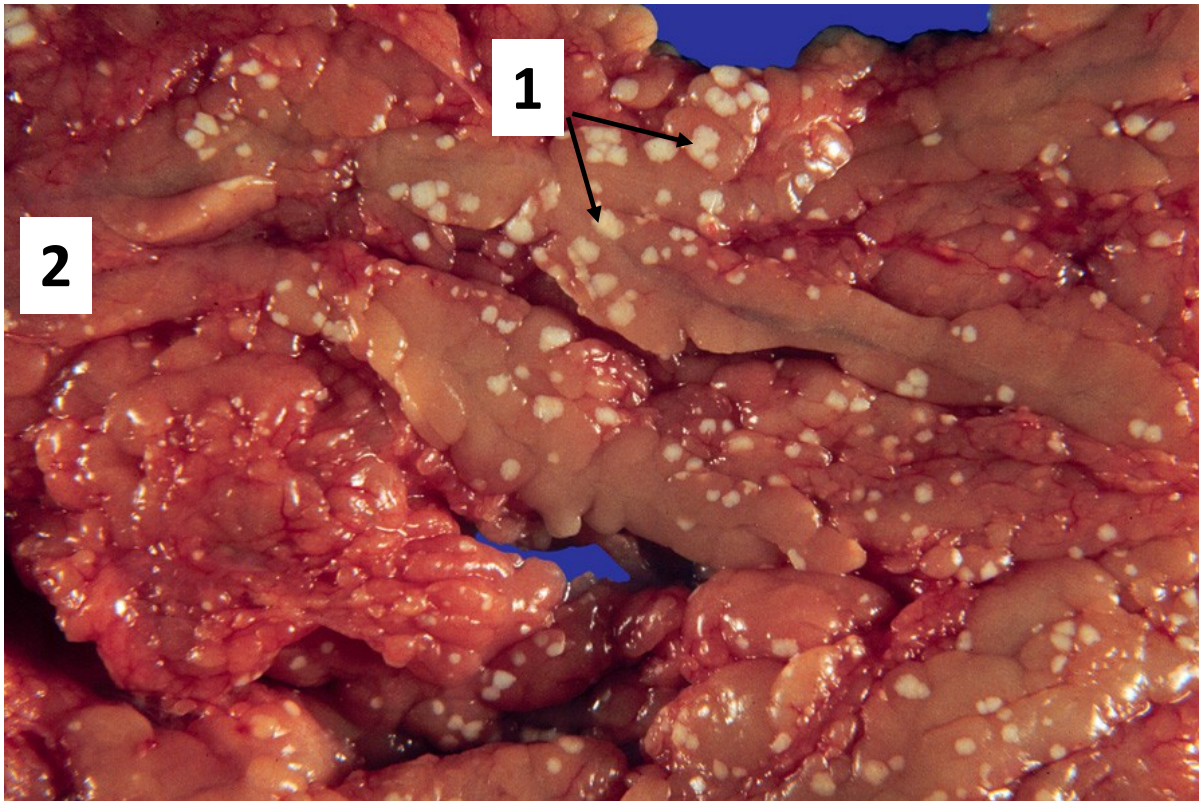
## dle závažnosti

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

# Akutní pankreatitida



# Balserovy nekrózy tukové tkáně

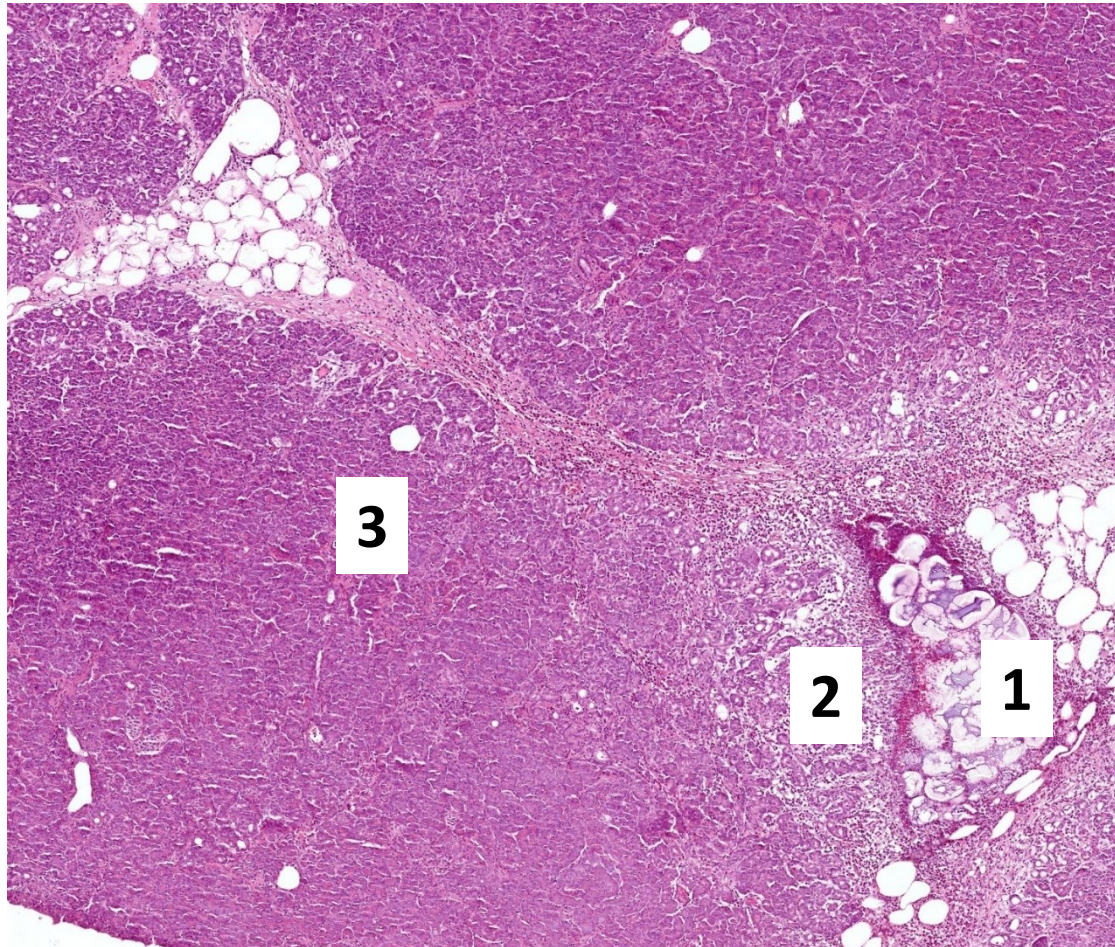


1. Ložiska Balserových nekróz tukové tkáně

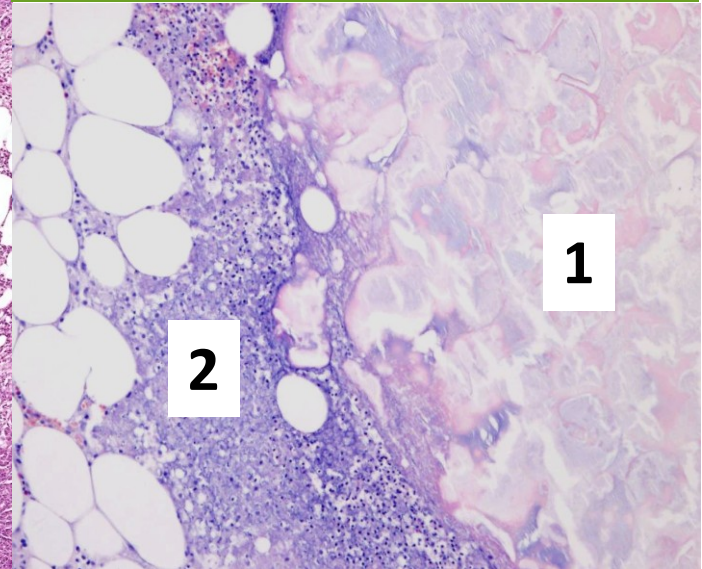
2. Okolní tuková tkáň



# Akutní pankreatitida



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





# Chronická pankreatitida

---

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

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

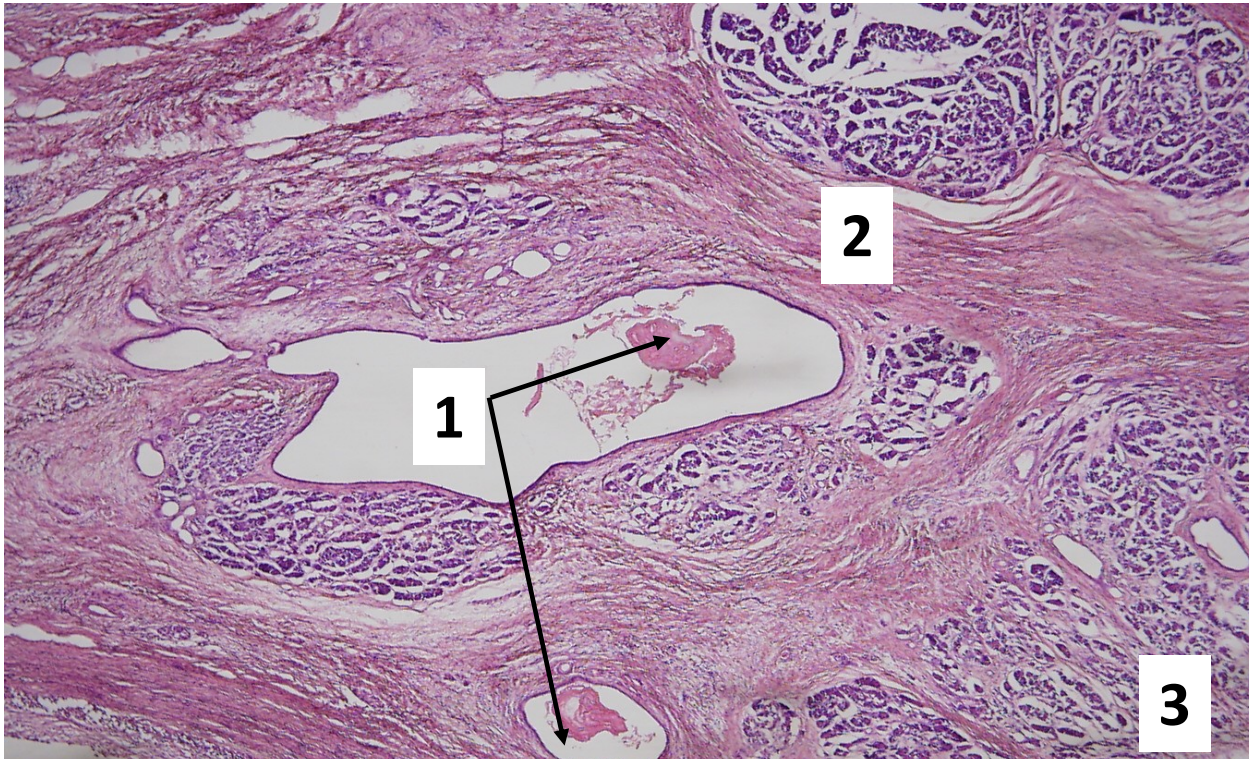
# Chronická alkoholická pankreatitida

---

histologické znaky:

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

# Chronická alkoholická pankreatitida



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

# Obstrukční pankreatitida

---

## histologické znaky

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

# Autoimunitní pankreatitida

---

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



# NÁDORY PANKREATU

---

epitelové

neepitelové – zralý teratom, mezenchymální nádory, lymfomy

sekundární - metastatické

# EPITELOVÉ NÁDORY PANKREATU

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

# Prekurzové léze karcinomu pankreatu

---

## **pankreatická intraepitelová neoplazie (PanIN)**

- prekurzor PDAC mikroskopických rozměrů

## **mucinózní cystická neoplazie (MCN)**

## **intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)**

- cystické prekurzorové léze makroskopických rozměrů

# Pankreatická intraepitelová neoplázie

---

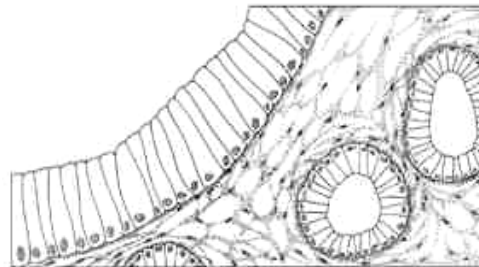
## Low grade PanIN

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

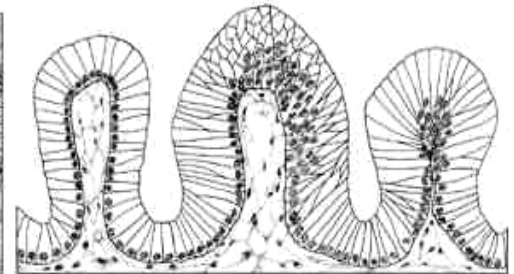
## High grade PanIN

- PanIN 3

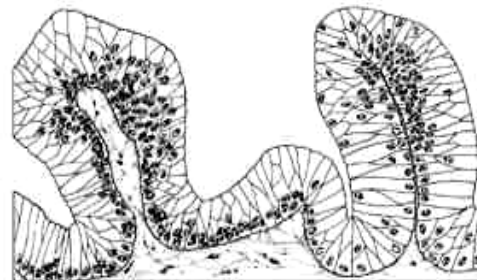
PanIN-1A



PanIN-1B



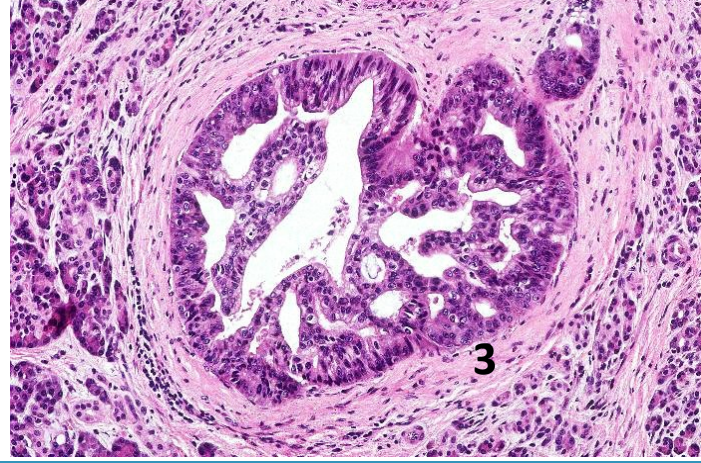
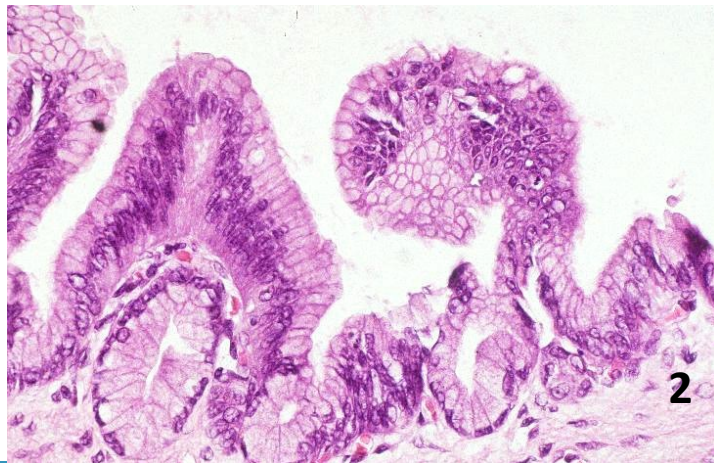
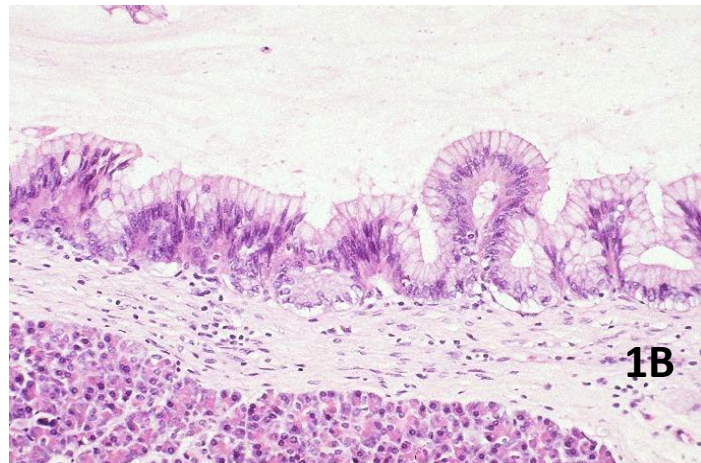
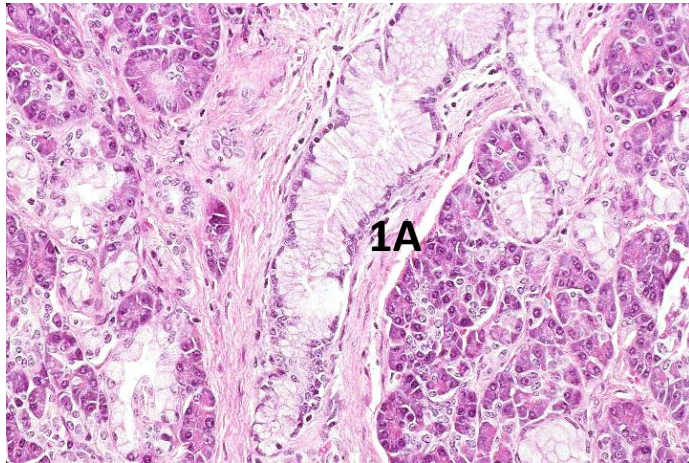
PanIN-2



PanIN-3



# Pankreatická intraepitelová neoplázie





# Karcinom pankreatu

---

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

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

rizikové faktory

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

# Duktální adenokarcinom

---

## klinika

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

# Duktální adenokarcinom

---

biologické chování:

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

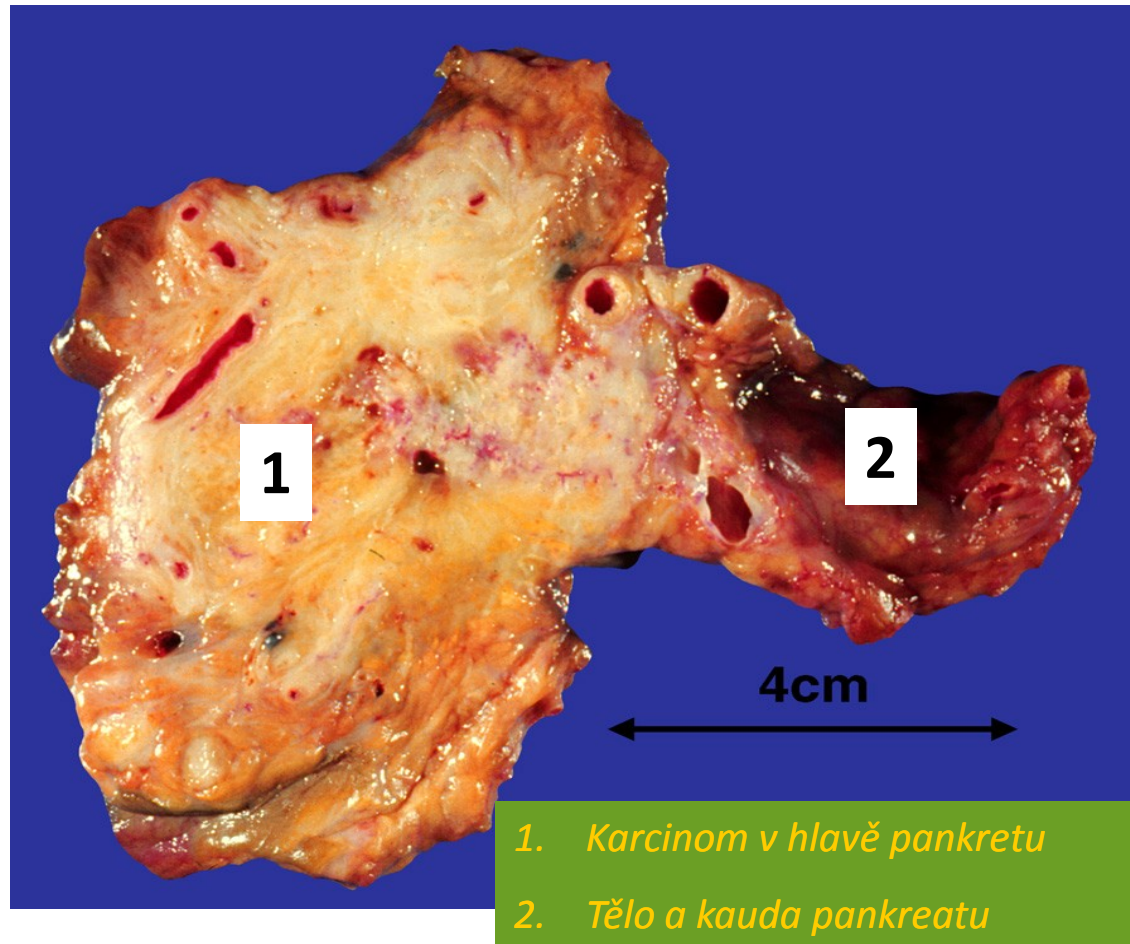
# Duktální adenokarcinom

---

## MAKRO

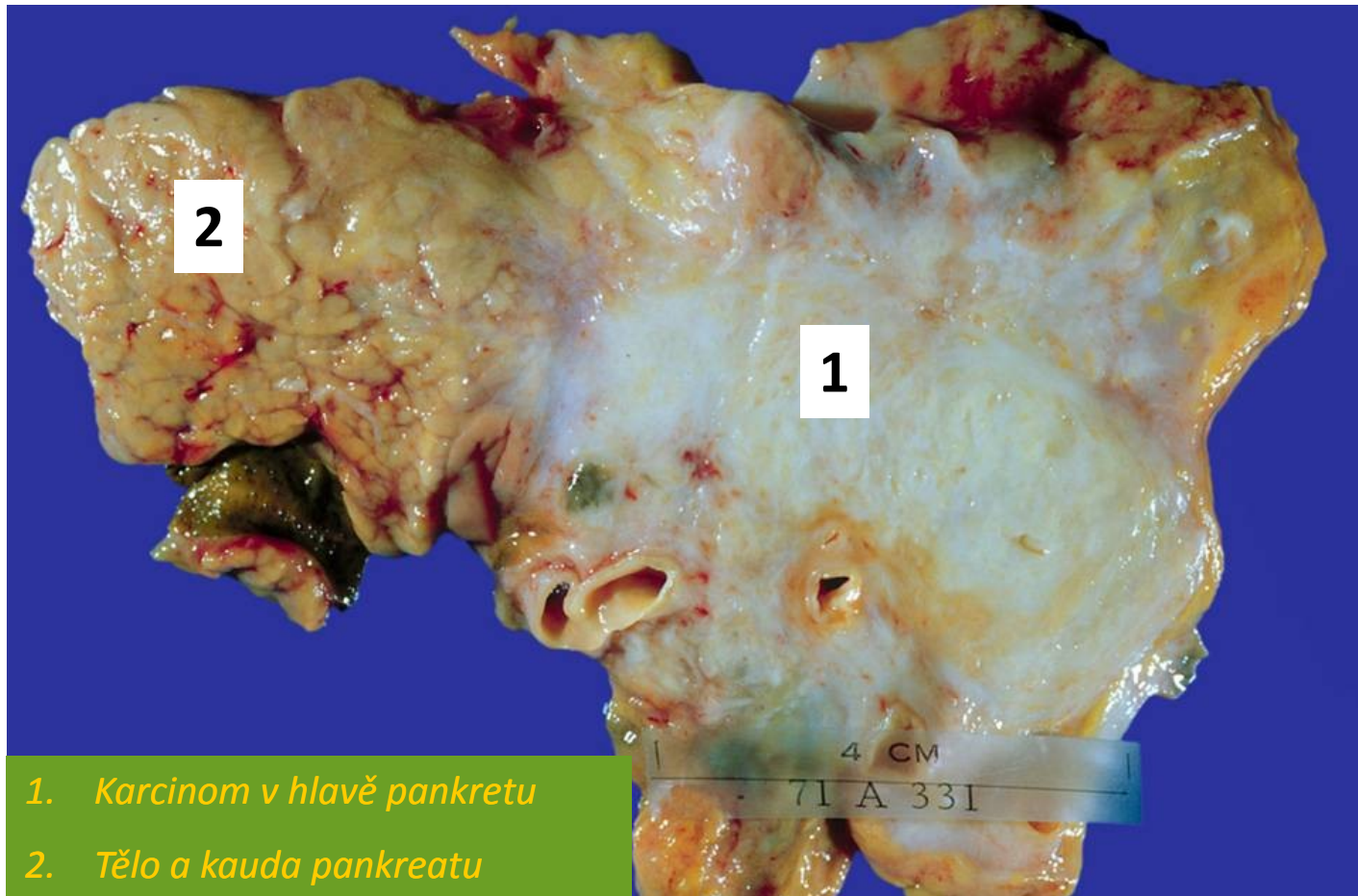
- ve většině případů solidní, neostře ohraničené ložisko v hlavě pankreatu
- nejčastěji průměr 2-3cm
- stenóza ductus choledochus
- nekrózy nejsou typické
- bez přítomnosti kalcifikací či pseudocyst

# Karcinom hlavy pankreatu





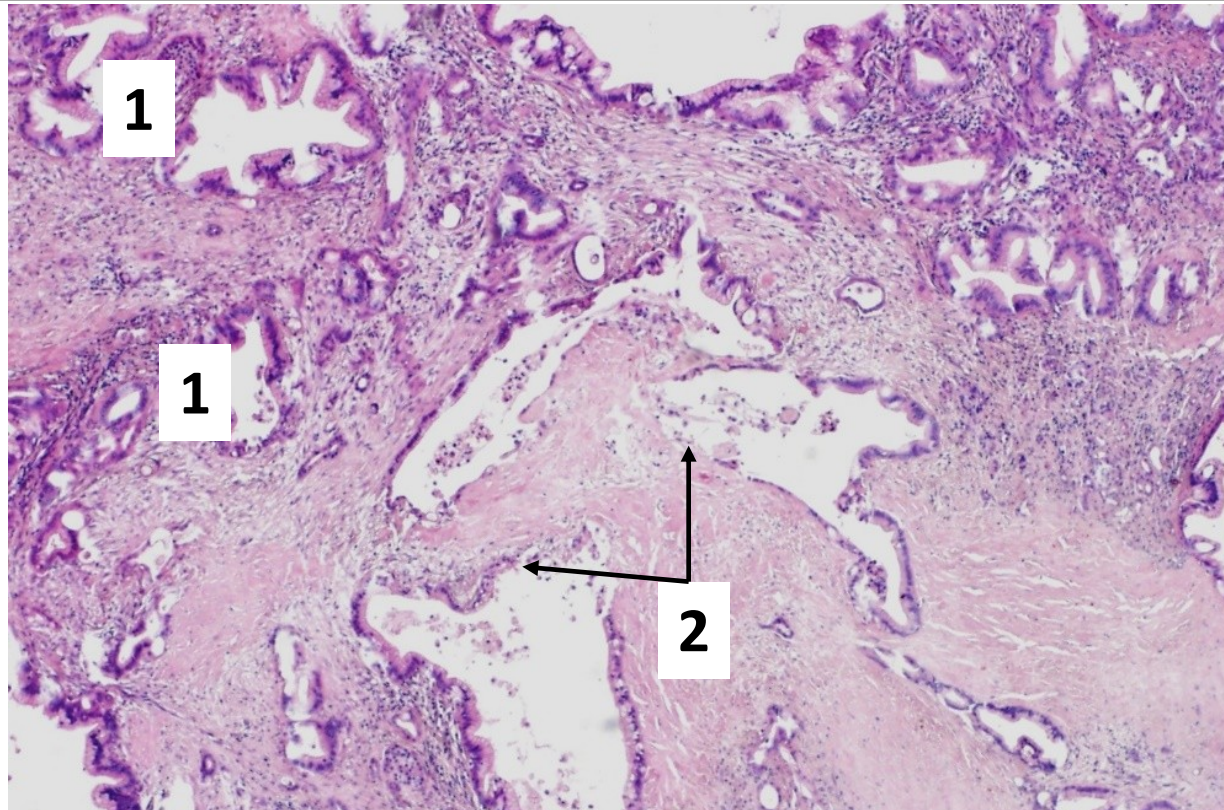
# Karcinom hlavy pankreatu



1. *Karcinom v hlavě pankreatu*

2. *Tělo a kauda pankreatu*

# Duktální adenokarcinom

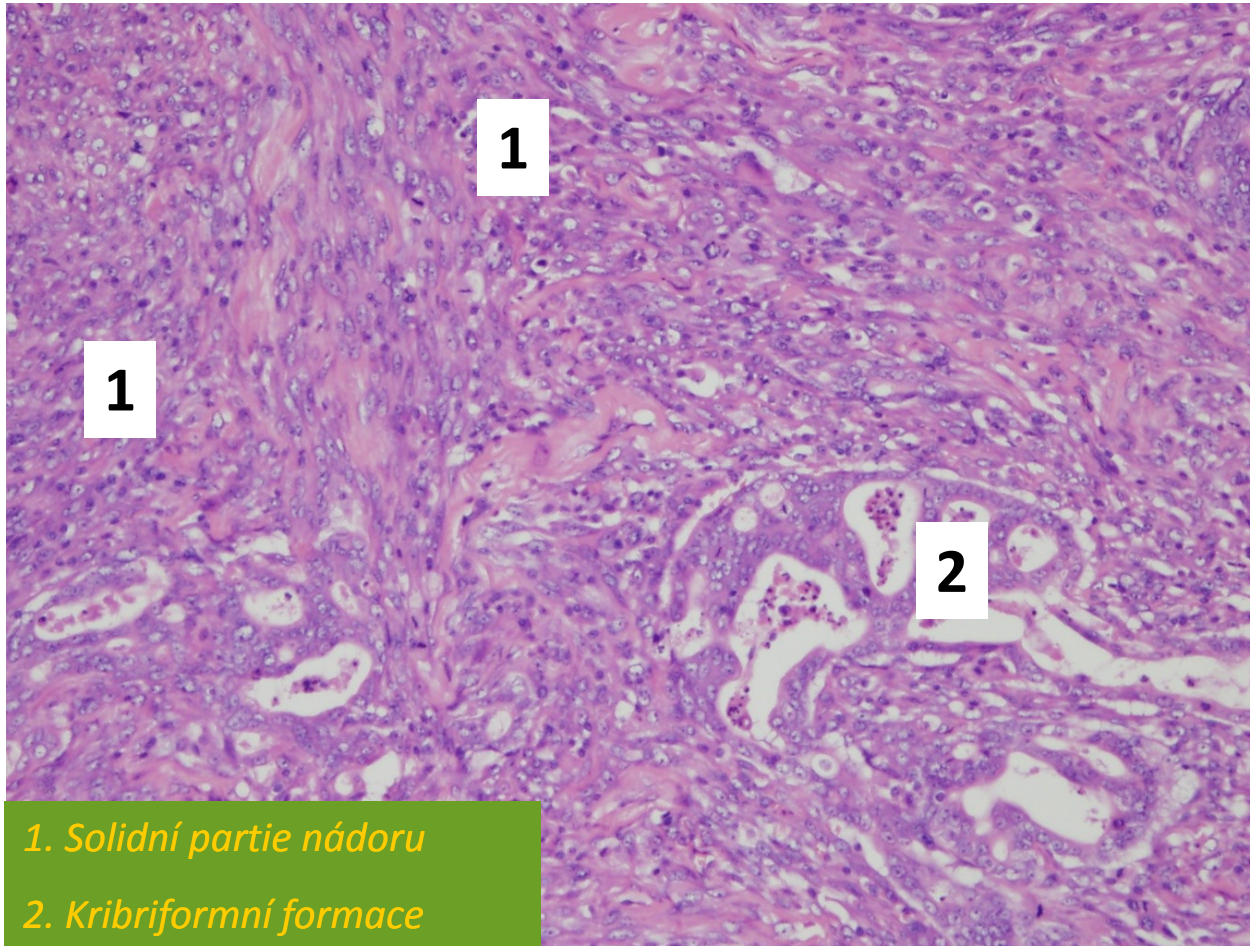


*1. Neoplastické duktální formace*

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



# Duktální adenokarcinom – nízce diferencovaný (G3)



# Diferenciální diagnóza duktálního adenokarcinomu a chronické pankreatitidy – klinické faktory

---

## adenokarcinom

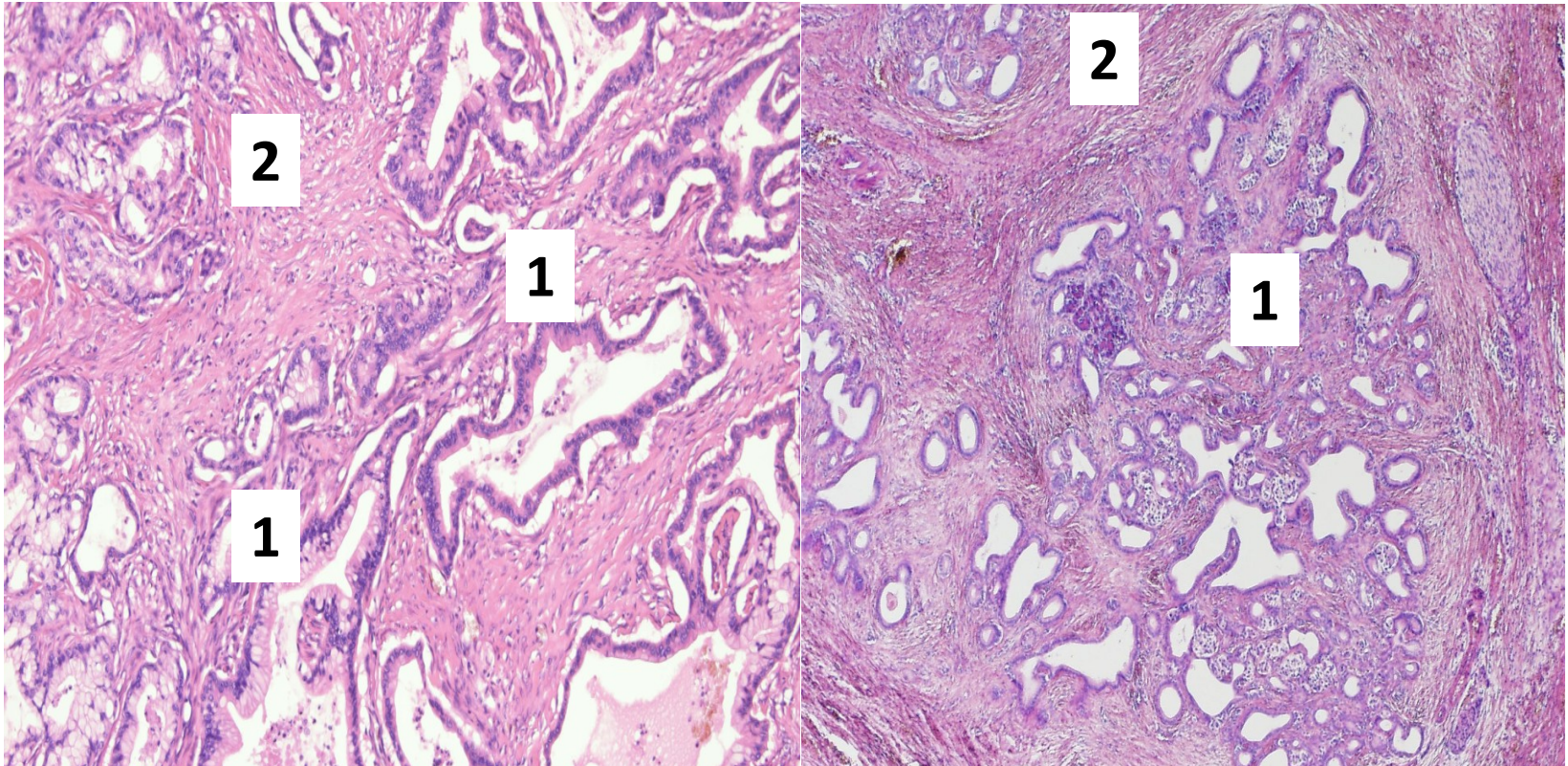
- starší pacienti
  - vzácně před 40 rokem věku
- anamnesticky bez známek pankreatitidy či alkoholismu
- náhlý bezbolestný ikterus

## 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 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

---

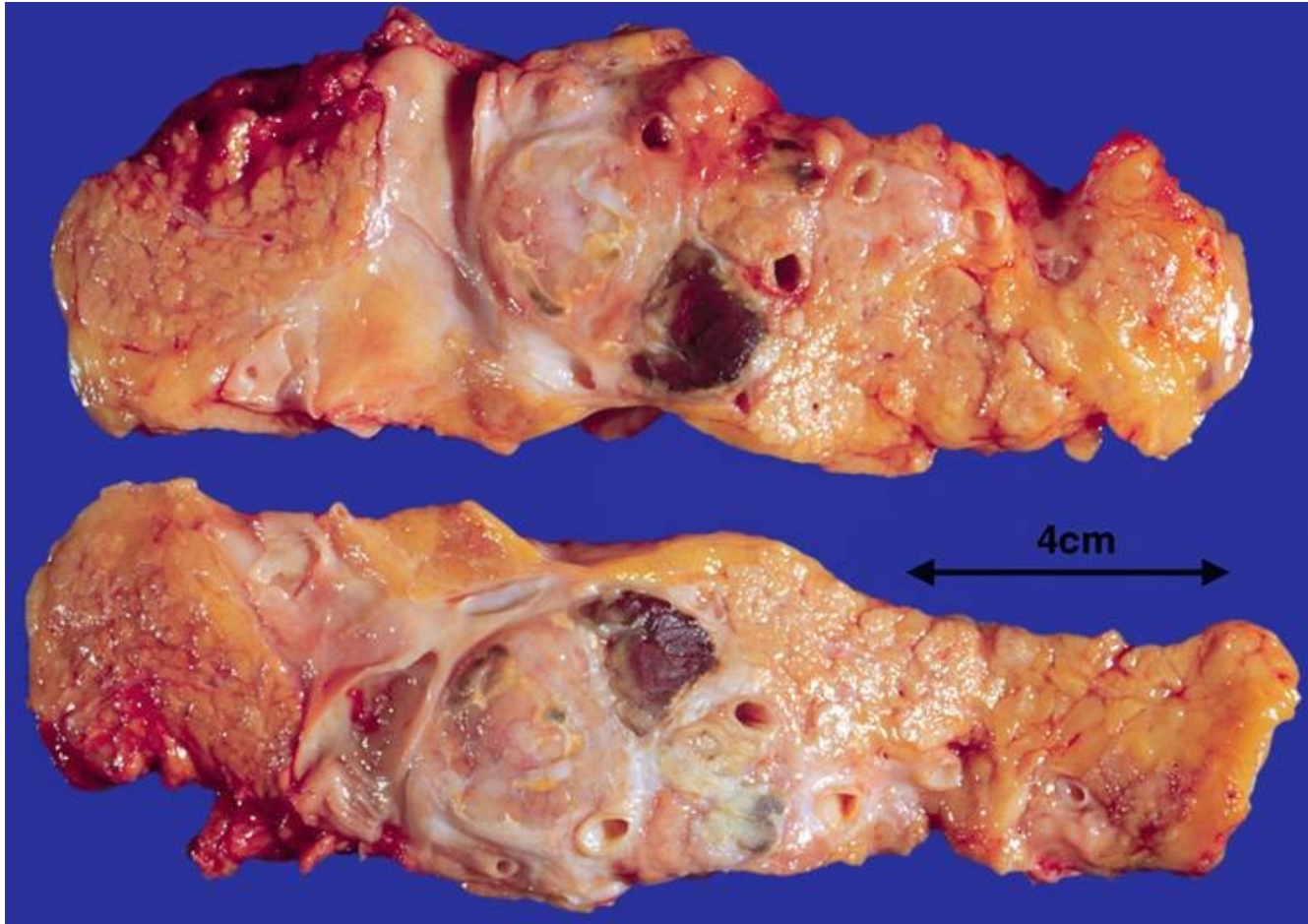
## MIKRO

- 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**

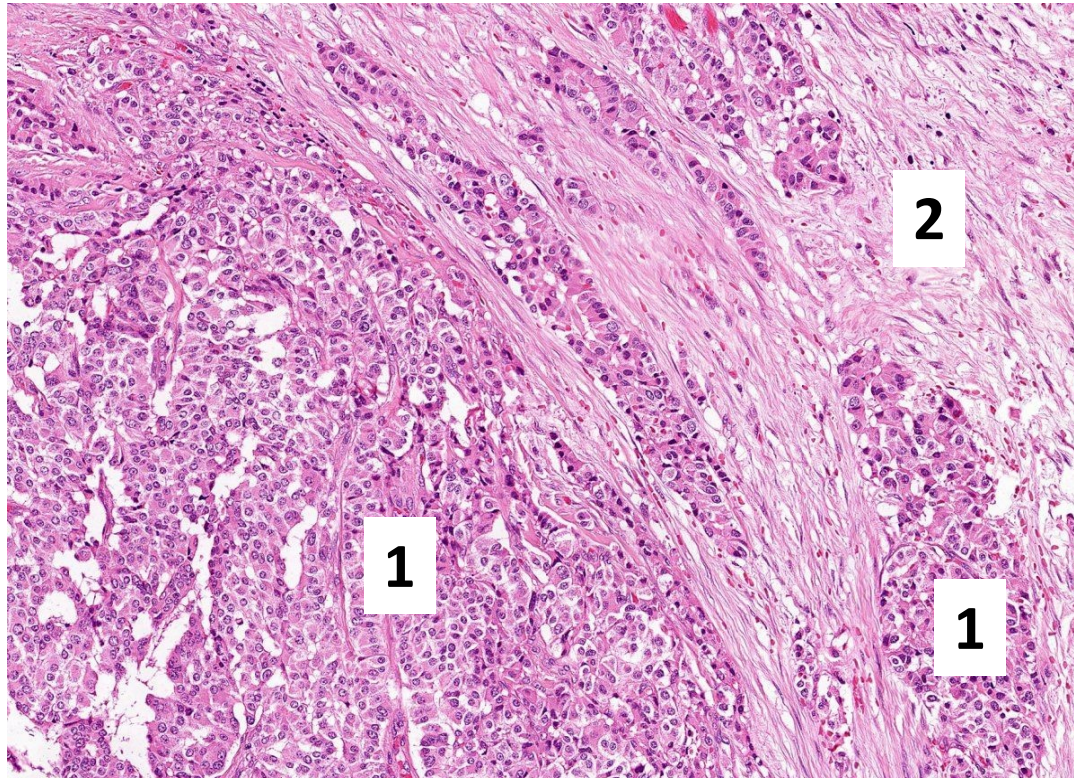


# Neuroendokrinní neoplázie pankreatu

---



# Neuroendokrinní neoplázie pankreatu



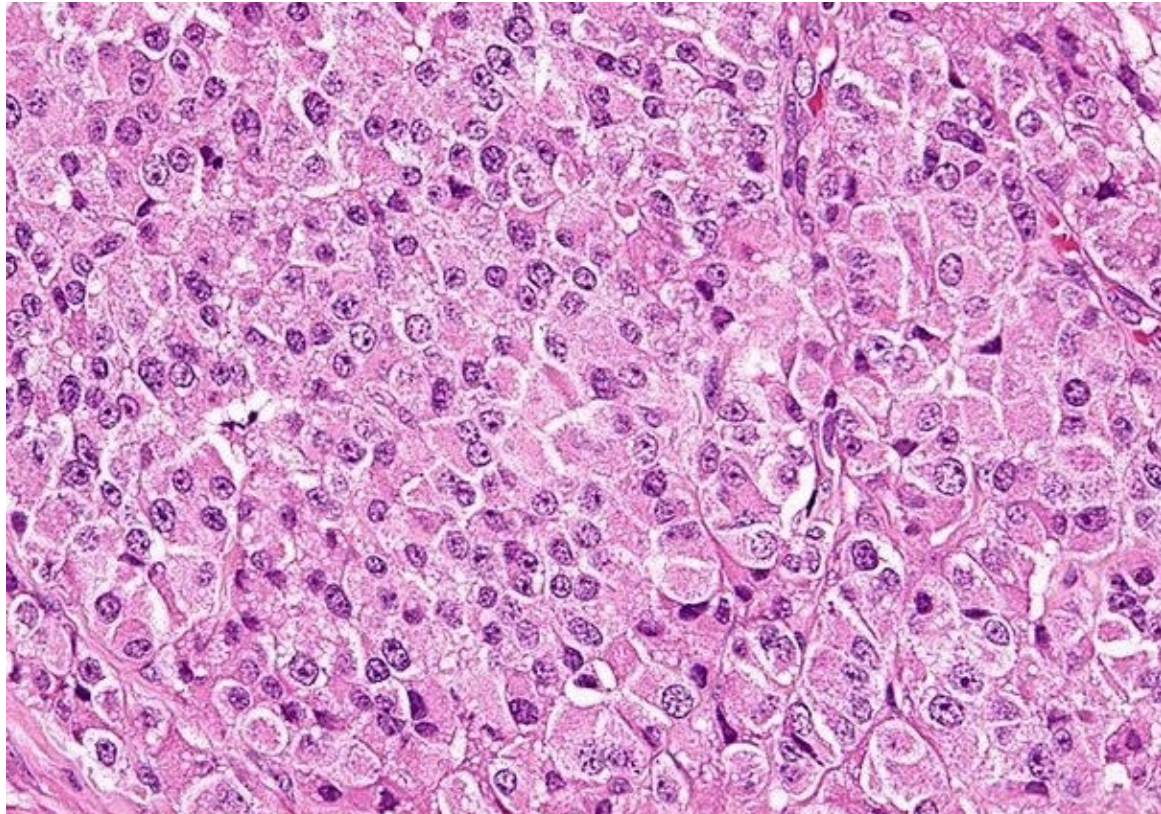
1. *Trabekulární formace nádoru*

2. *Denzí 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  $\beta$ -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:

↑ 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 trpaslctví), sexuální retardace

# Štítná žláza

---

## MYXEDÉM:

### **M:Ž 1:10**

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

# Thyreoiditida

---

akutní záněty - vzácné

- abscedující bakteriální, tbc

subakutní granulomatózní thyreoiditida (**de Quervainova**)

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

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

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

# Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida

---

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

# Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida

---

## MAKRO

- nehomogenní, tužší, se světlými úseky

## MIKRO

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

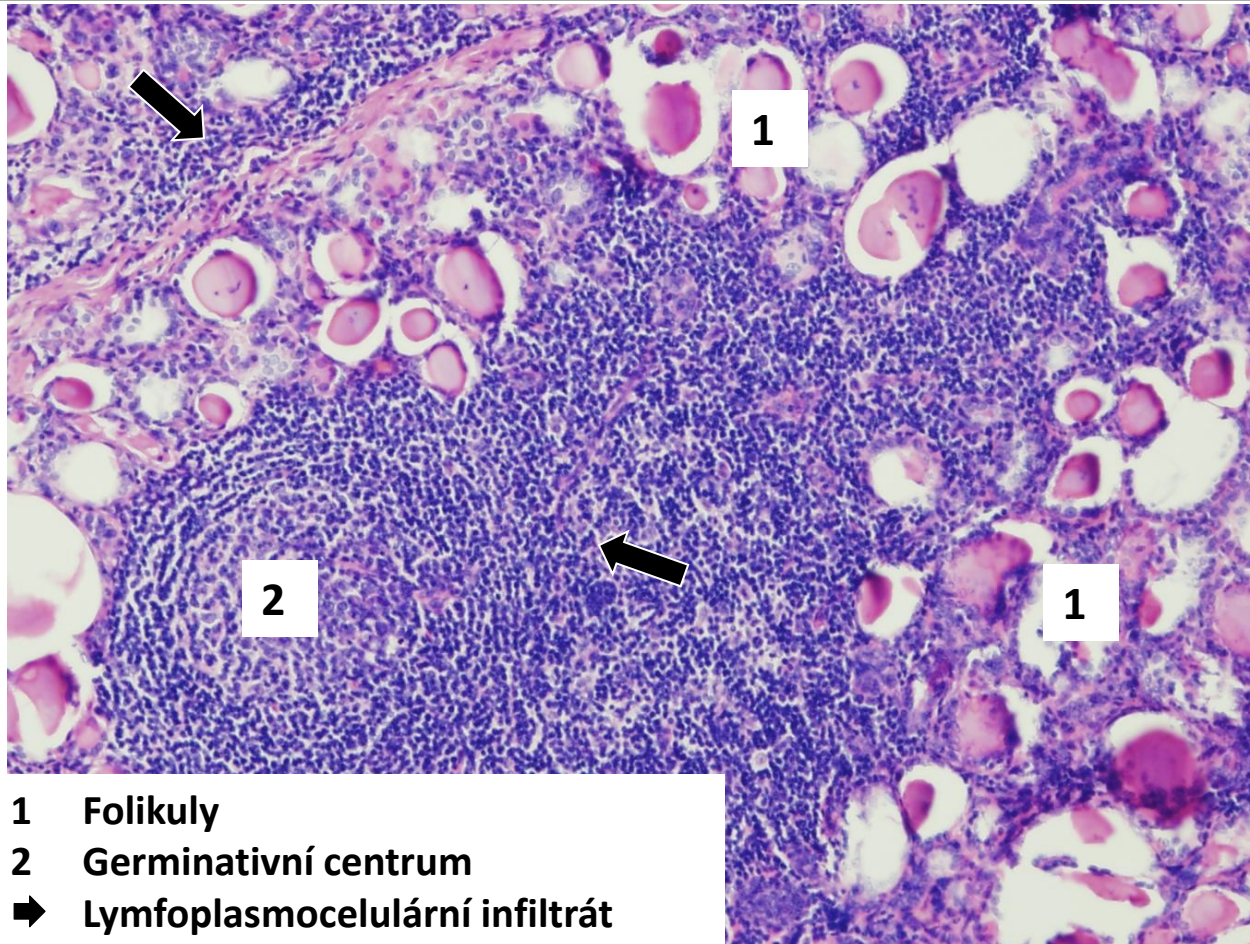


# Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida

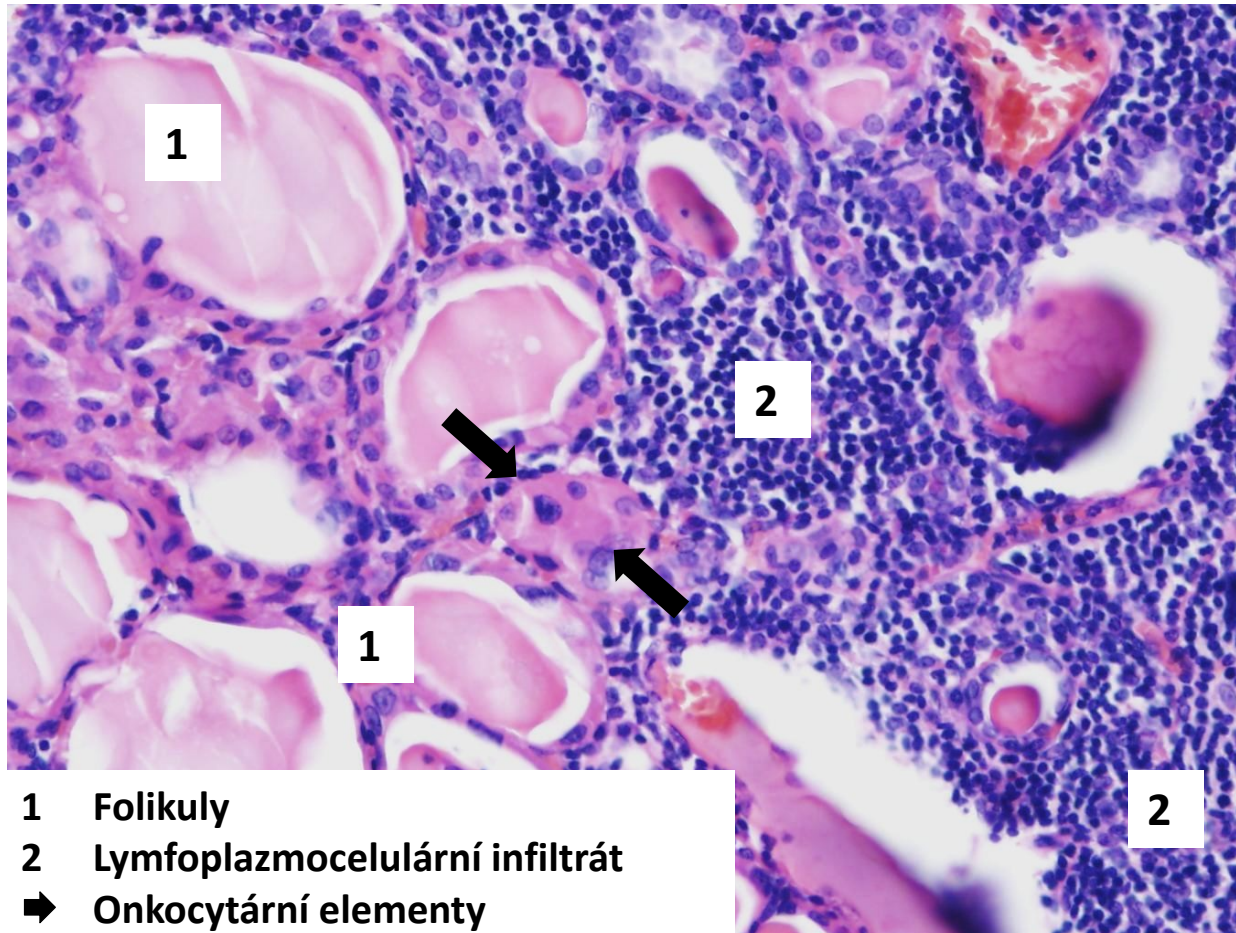
---



# Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



# Chronická autoimunitní thyreoiditida Hashimotova thyreoiditida



# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

---

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

## adenomatoidní uzly

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



# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

---

## MAKRO

- symetrické difuzní zvětšení, červenohnědá, „masitá“

## MAKRO

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

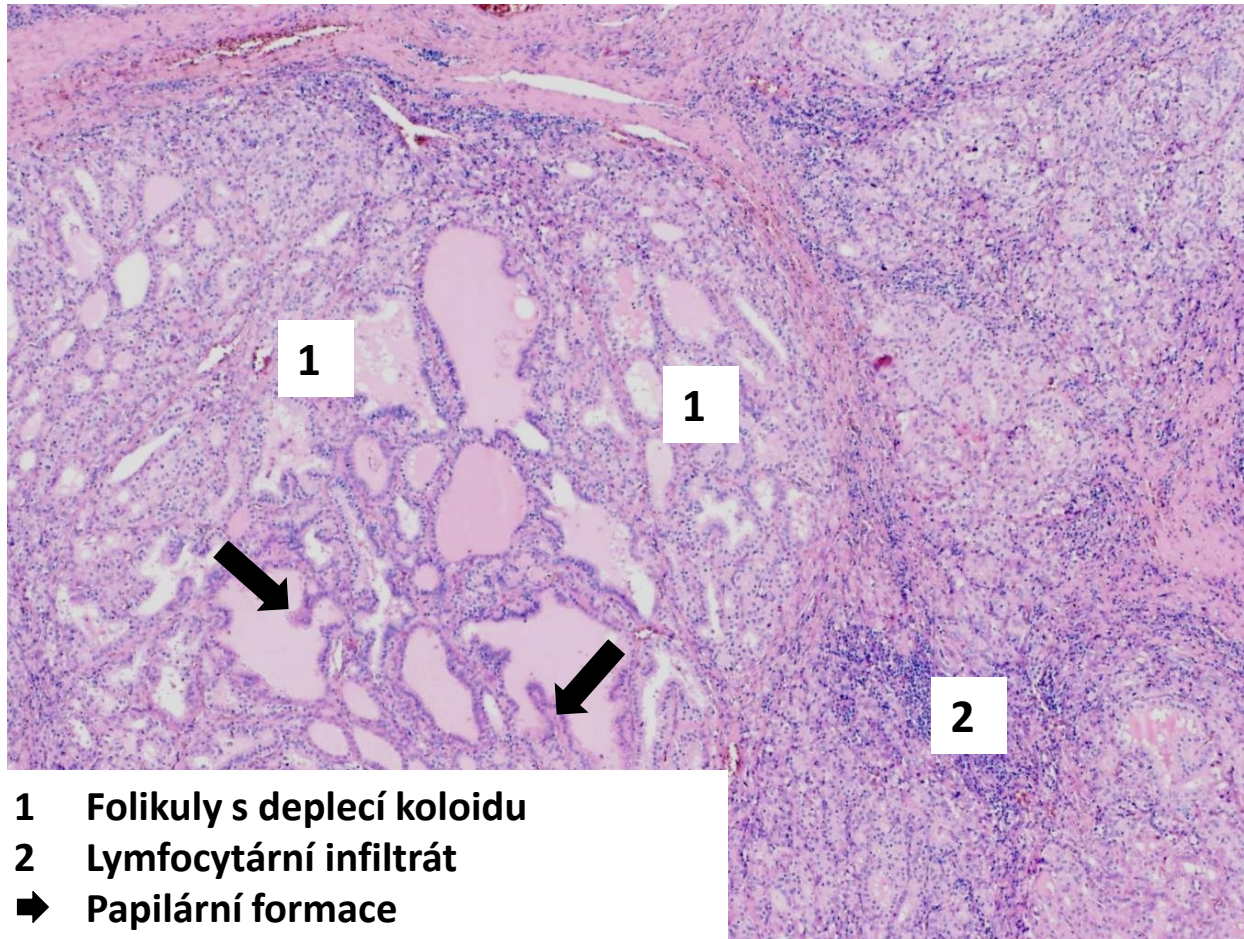


# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*

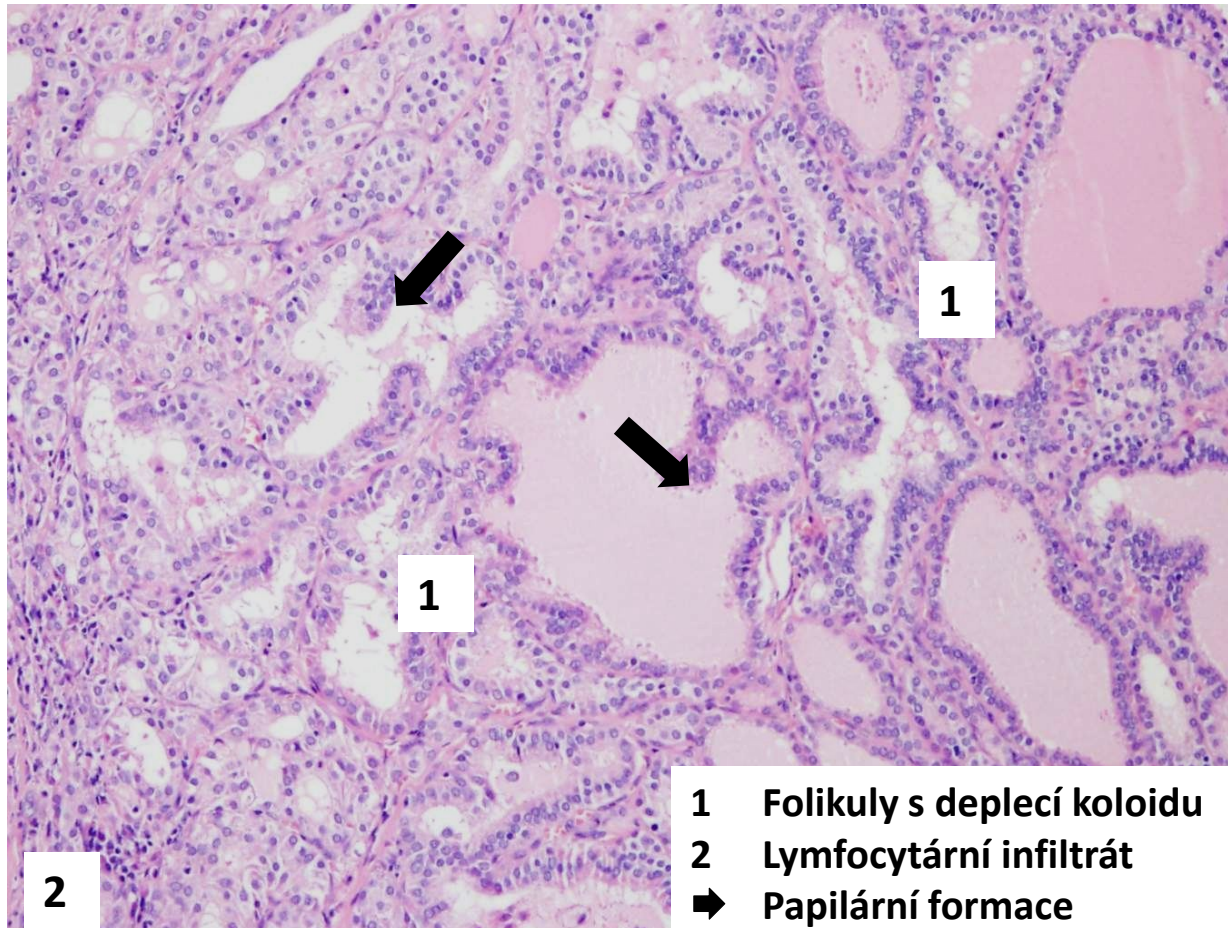
---



# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



# Hyperplazie štítné žlázy *parenchymatózní struma*



# Hyperplazie štítné žlázy

## *nodózní koloidní struma*

---

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

# Hyperplazie štítné žlázy

## *nodózní koloidní struma*

---

### MAKRO

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

### MIKRO

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

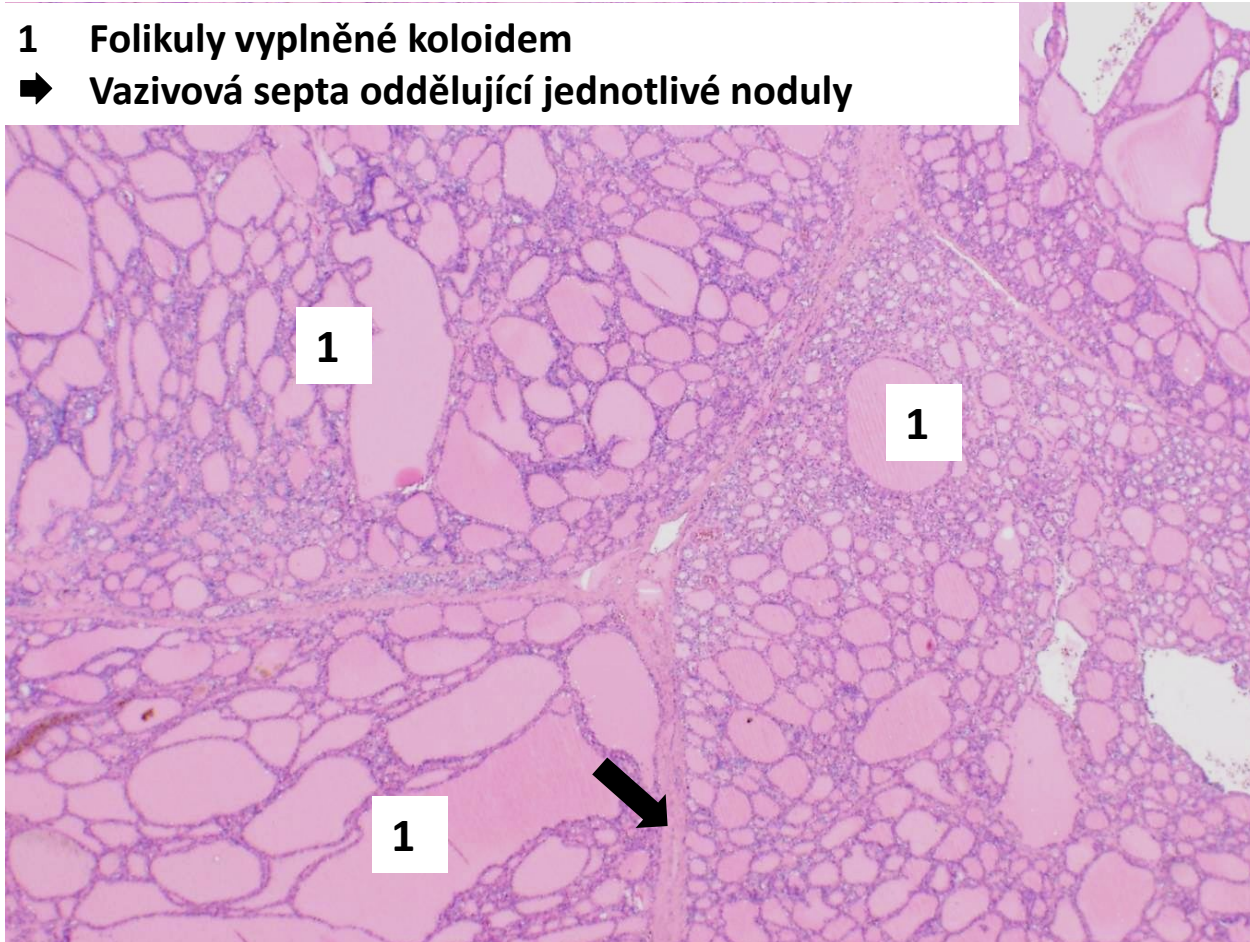


# Hyperplazie štítné žlázy *nodózní koloidní struma*



# Hyperplazie štítné žlázy *nodózní koloidní struma*

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



# Nádory štítné žlázy

---

adenom

- folikulární

karcinomy

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

nádory z Hürthleho buněk (onkocytární)

maligní lymfomy, sekundární tumory, aj.

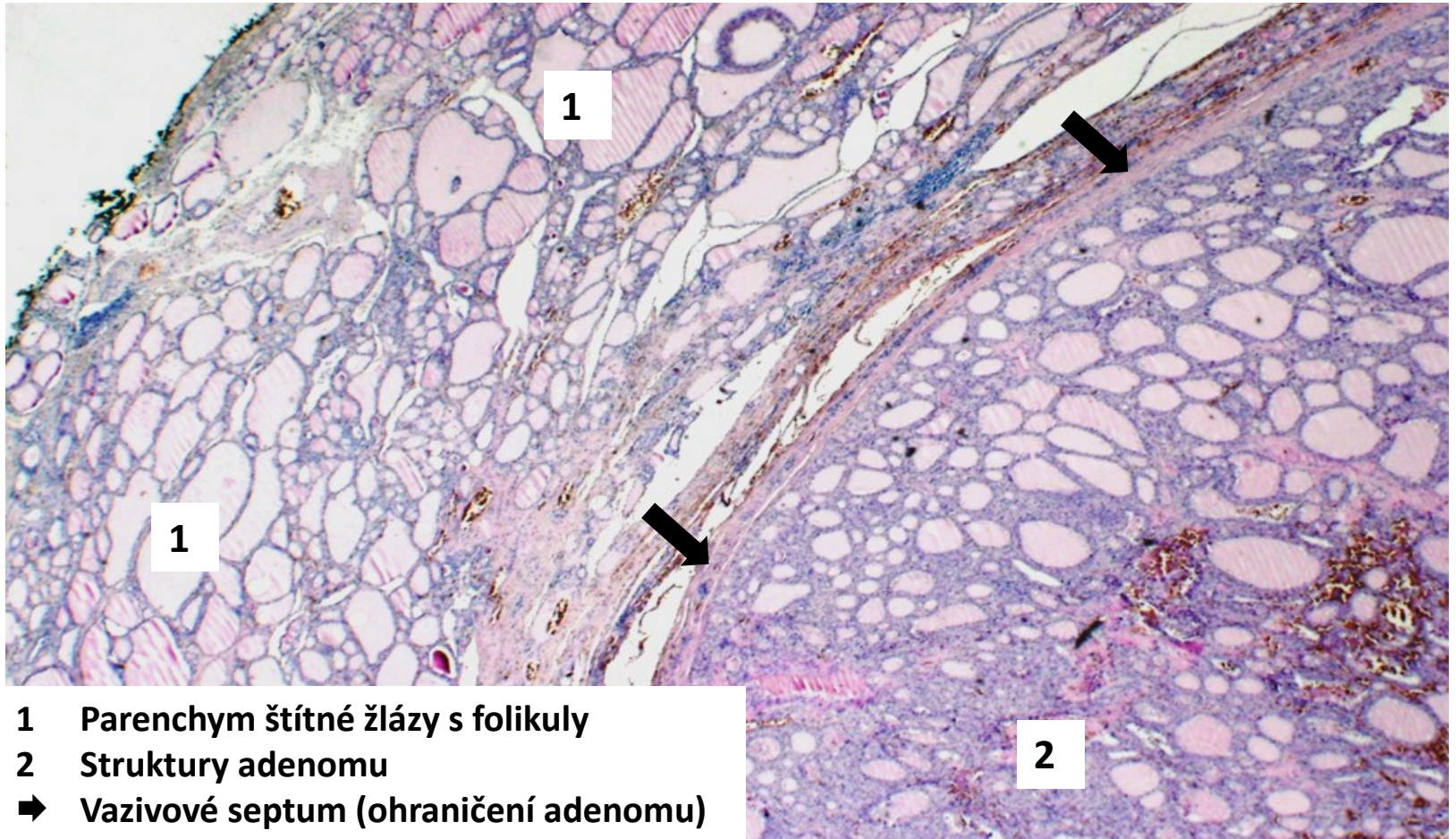
# Folikulární adenom

---

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



# Folikulární adenom



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



# Papilární karcinom

---

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

# Papilární karcinom

---

## MAKRO

- světlé opouzdřené/neopouzdřené ložisko

## MIKRO

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

# Papilární karcinom

---

mikrokarcinom

- náhodně zachycený, < 1 cm, velmi dobrá prognóza

horší prognóza

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

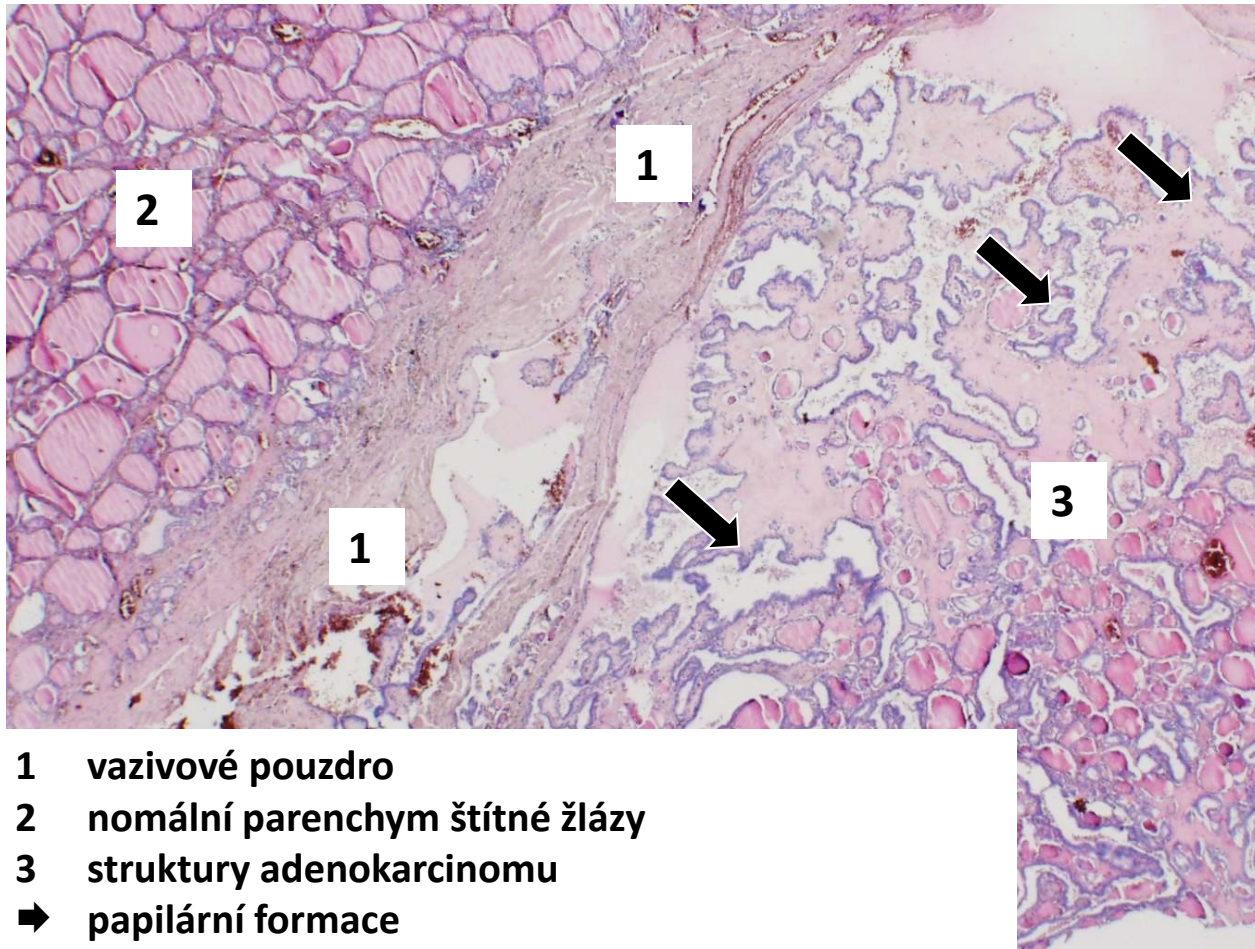
metastázy do regionálních LU, plic

# Papilární karcinom

---



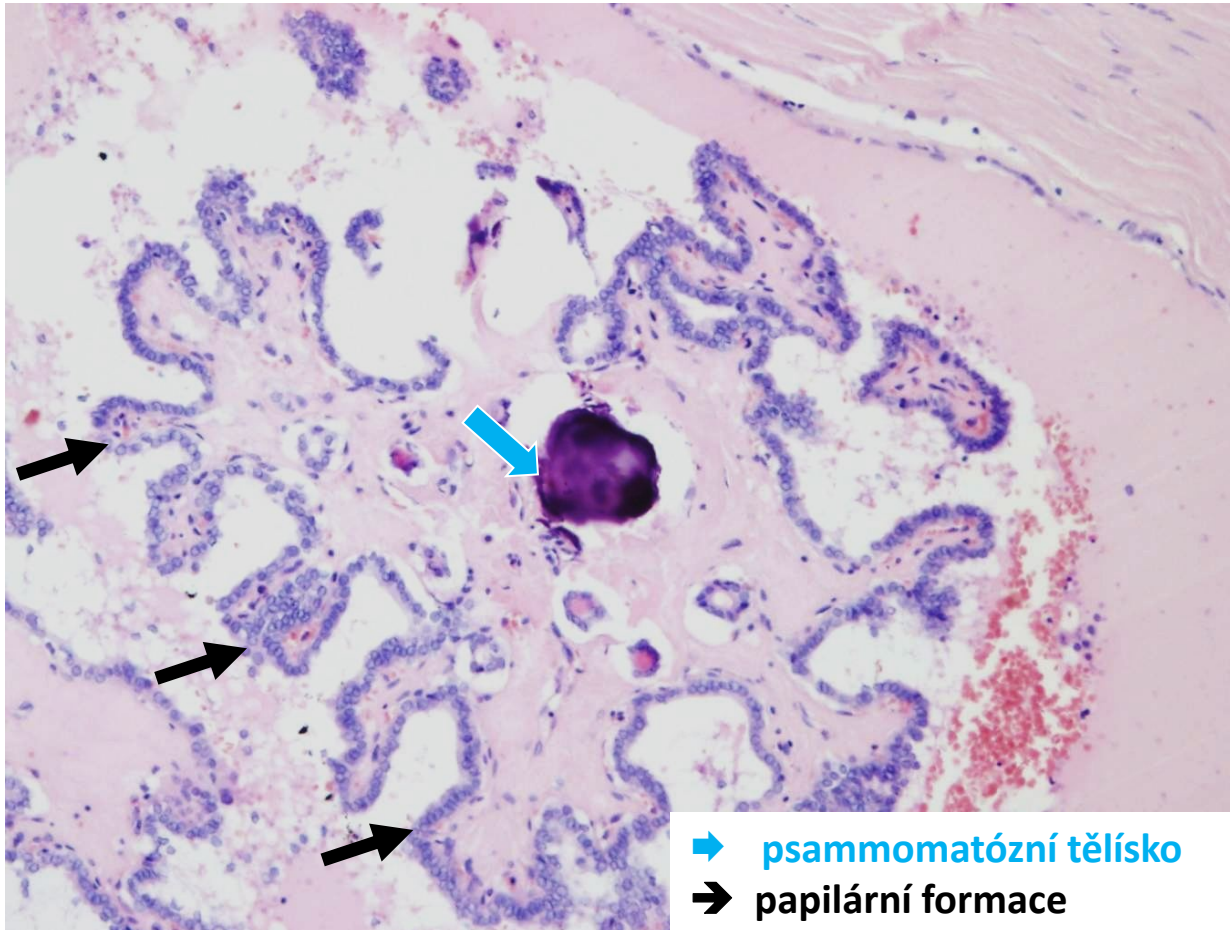
# Papilární karcinom



- 1 vazivové pouzdro
- 2 normální parenchym štítné žlázy
- 3 strukтуры adenokarcinomu
- ➔ papilární formace

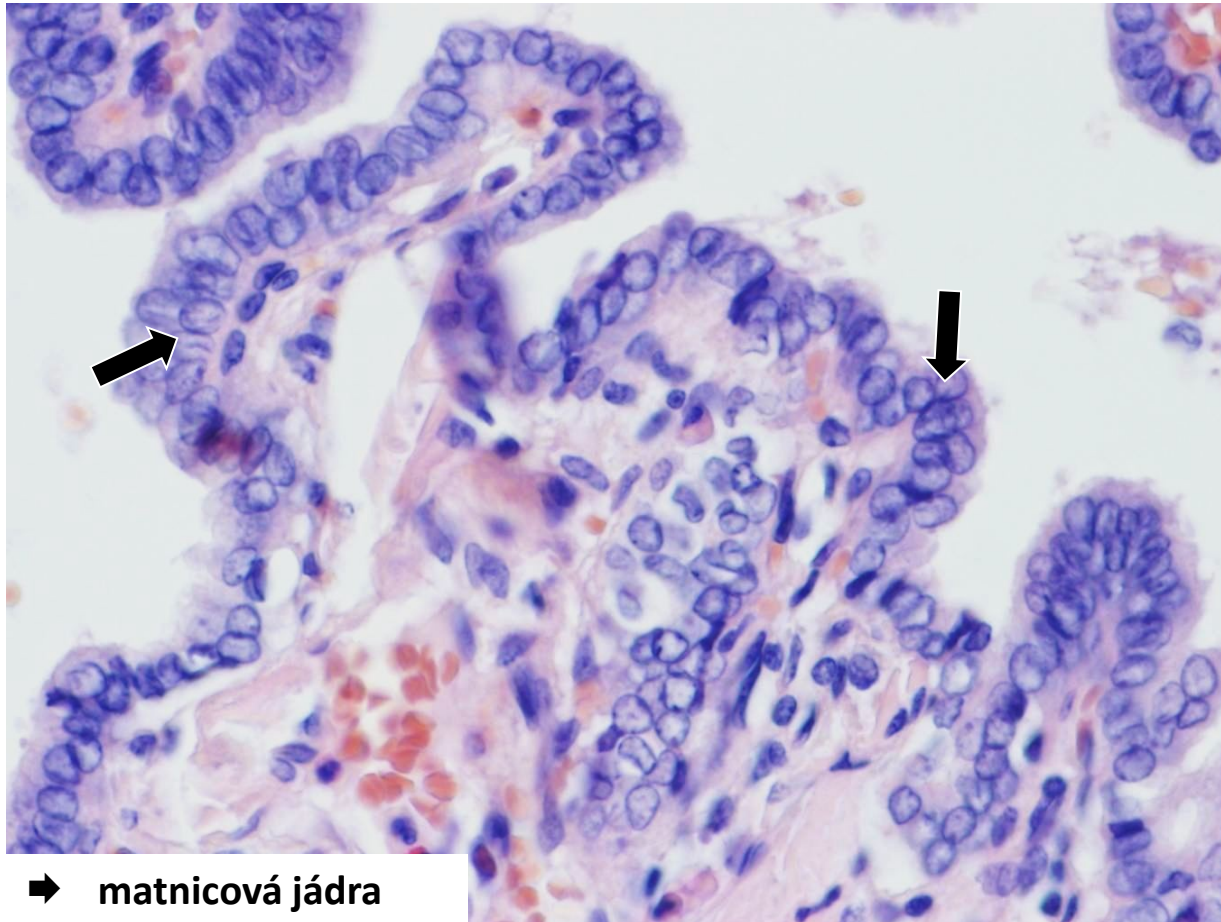


# Papilární karcinom



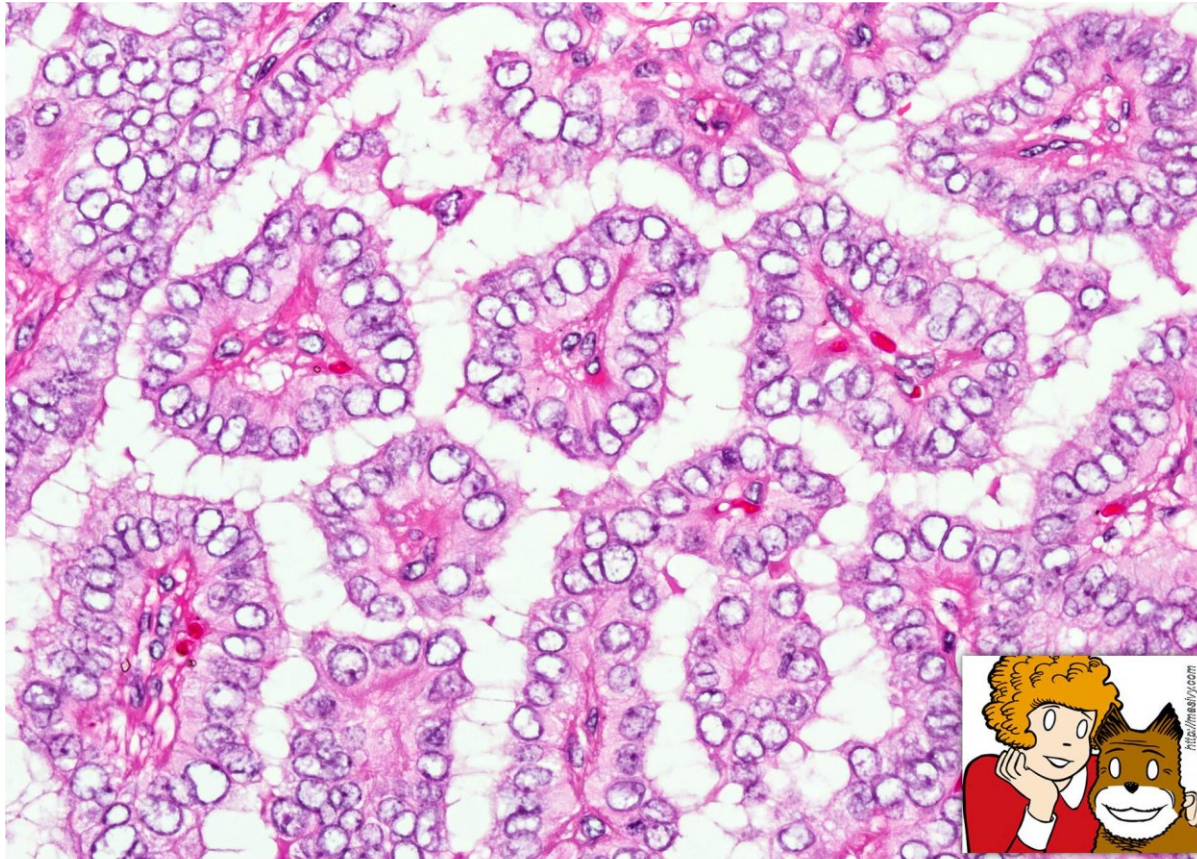
# Papilární karcinom

---





# Papilární karcinom „Orphan Annie eye“



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

# Patologie kůry nadledvin

---

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

# Patologie dřeně nadledvin

---

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



# Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)

---

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

# Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)

---

## MAKRO

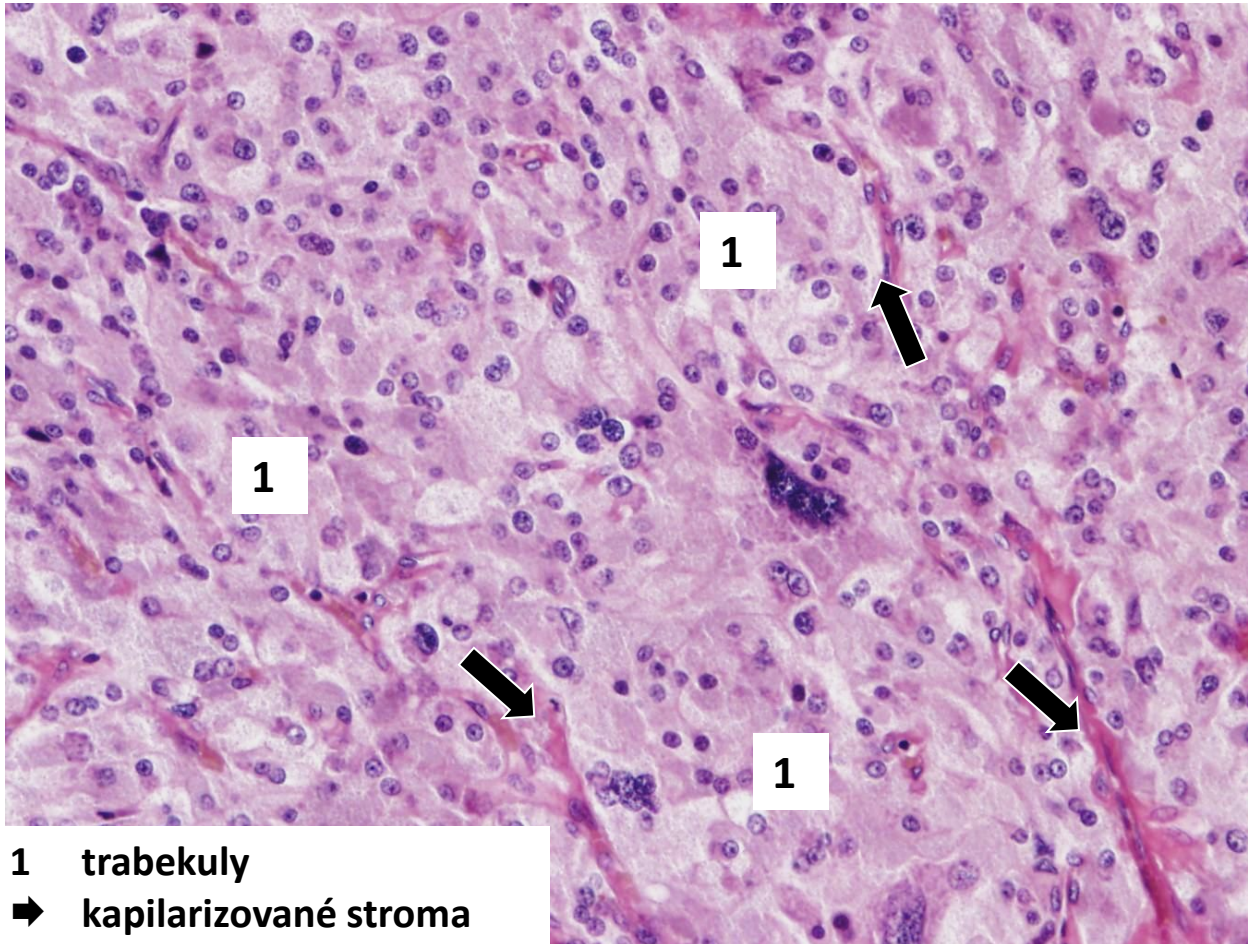
- ohraničené světlé ložisko různé velikosti (30-50 mm), možné regresivní změny (hemoragie, nekrózy)

## MIKRO

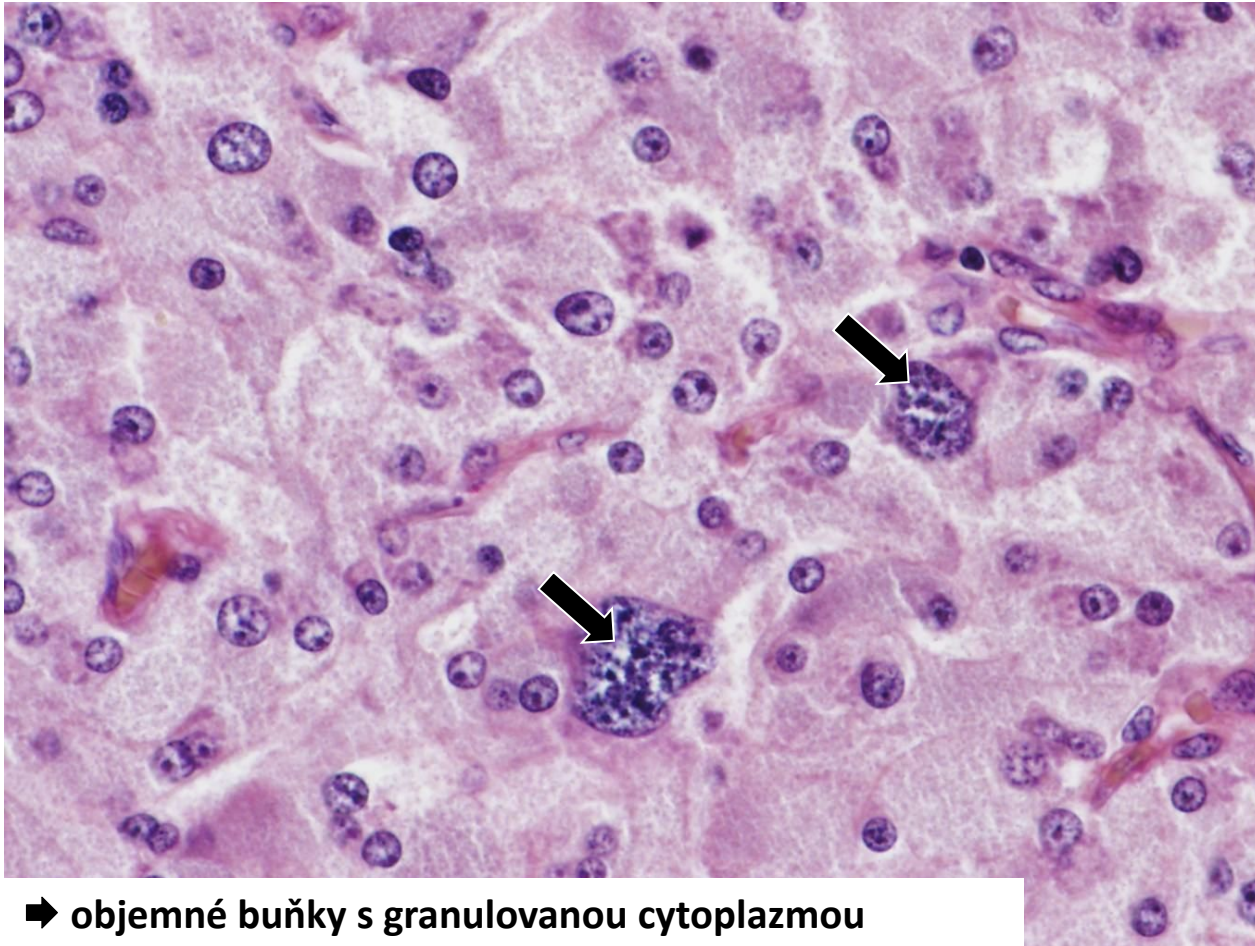
- jemné kapilarizované stroma
- trabekuly, solidní aciny
- objemné bb. s granulovanou cytoplasmou, neurosekreční granula
- invaze přes pouzdro a do cév, nekrózy, mitózy a nukleární atypie napomáhají stanovit biologický potenciál tumorů bez zřejmých metastáz

jednoznačná malignita až s metastázami

# Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



# Feochromocytom (intraadrenální sympatický paragangliom)



➡ objemné buňky s granulovanou cytoplazmou

---

*Děkuji za pozornost...*

---