

Az epeutak betegségei

- Kövesség
- Gyulladás
- Daganat
- Atresia

EPEKÖVESSÉG (CHOLELITHIASIS)

Fejlett országokban a felnőtt lakosság 10-20%-ában kialakul

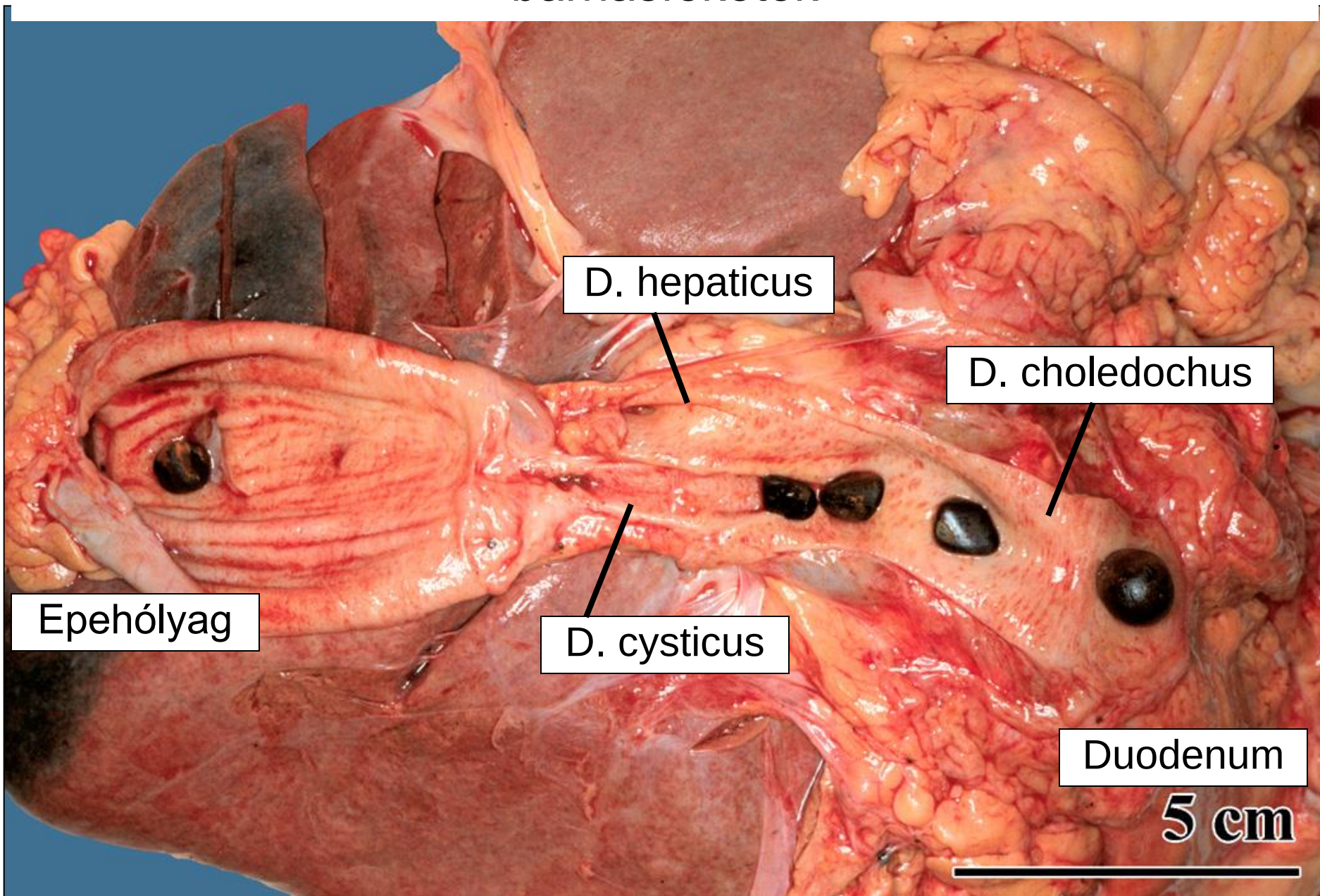
Tipusai

- 90% koleszterinkő
- 10% pigmentkő

Koleszterinkövek

- Az epehólyagban keletkeznek, összetételük: koleszterin + Ca^{++} -sók $\pm$ bilirubin
- Nagyszámúak; sárgásbarnától a feketéig
- A kis kövek a d. cysticusba $\rightarrow$ d. choledochusba vándorolnak

Koleszterinkövek: lecsiszolódtak (facettáltak),
barnásfeketék



Koleszterinkövek: facettáltak, sárgásbarnák



Kóroktan

A szervezet a fölös koleszterintől az epe révén szabadul meg; a koleszterin epesavas sókhoz és lecitinhez kötődve válik vízoldékonnyá.

A koleszterin kristályosodását (nucleatio) elindítja:

- Koleszterinnel túltelített epe
- Epehólyag hypokinesis és/vagy ↓ ürülés
- Epehólyagnyák hypersecretio

A koleszterin monohidrát kristályos „magra” Ca^{++} -sók csapódnak ki

Epehólyagkövesség kockázati tényezői

- Nőkben jóval gyakoribb
- Életkor: csúcs: 40 év felett
- Fokozott koleszterinkiválasztás az epében, pl. elhízás, nagy energiatartalmú étrend
- Csökkent epehólyag motilitás, pl. számos terhesség, hirtelen fogyás

Pigmentkövek (Ca⁺⁺-bilirubinátkövek)

- Az epeutakban bárhol keletkezhetnek
- Feketék, kicsi, nagyszámúak

Kóroktan

Nem-konjugált bilirubin tömeges kristályosodása

- Idült haemolyticus anaemia (pl. sarlósejtes anaemia, thalassaemia)
- Epeúti fertőzés (a bilirubint dekonjugálja!) $\pm$ elhúzódo epepangás

Epekövesség következményei

- Gyulladás: cholecystitis, cholangitis
- Epeköves roham: a kő vándorlása heves jobb bordaív alatti fájdalmat okoz
- Elzáródás:
 - **D. cysticus**: empyema cholecystae; hydrops cholecystae
 - **D. choledochus, V. papilla**: icterus $\pm$ acut pancreatitis
- Epehólyag perforatio → peritonitis

CHOLECYSTITIS

Típusai

- Cholecystitis acuta calculosa
- Cholecystitis chronica calculosa
- Hydrops cholecystae

Cholecystitis acuta calculosa

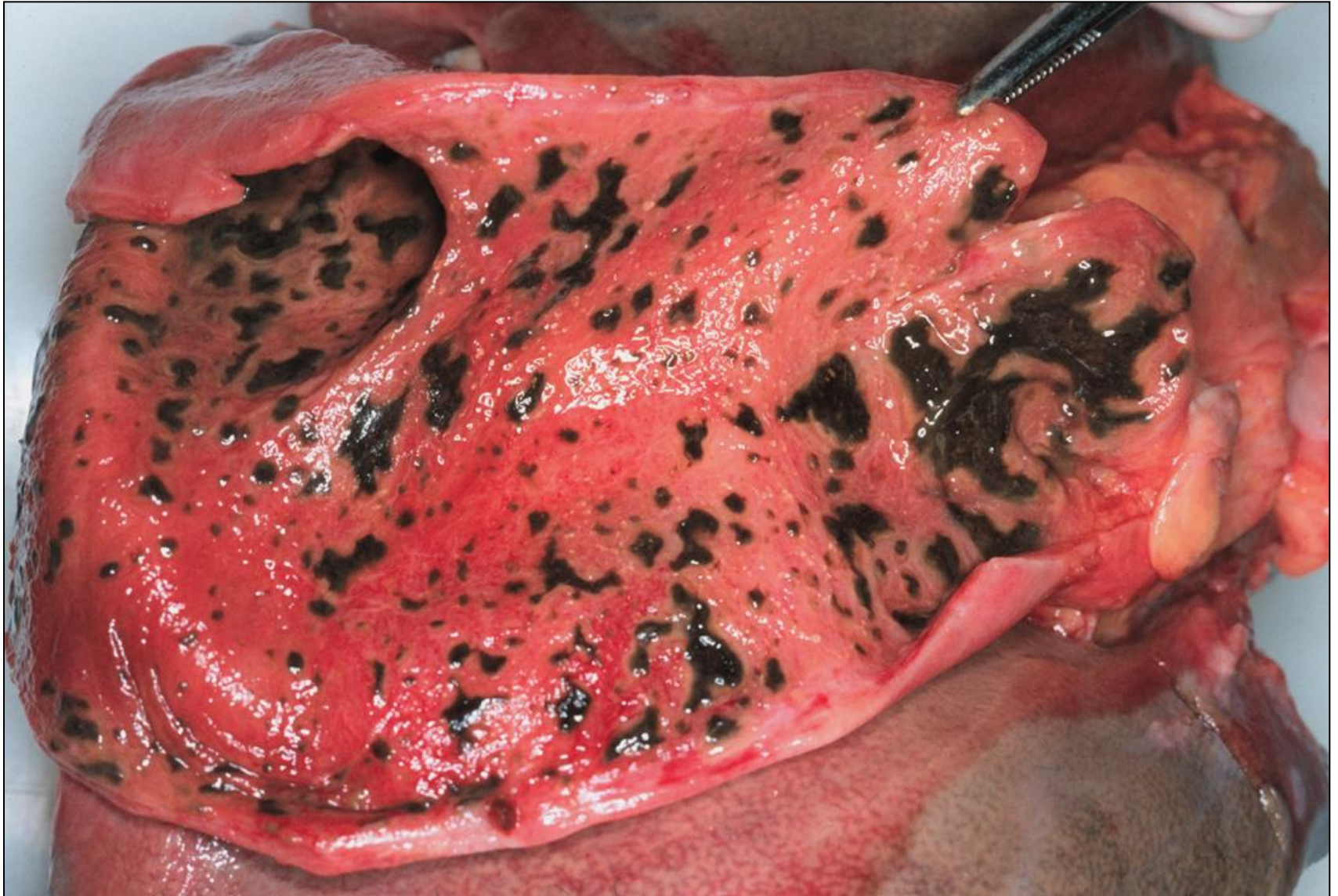
Kóroktana

- Kő a d. cysticusban és az epehólyagban → az elfolyást akadályozza
- A nyh kémiai és mechanikai irritációja → kifelélyesedések
- Bakteriális felülfertőződés

Morfológia

- **Ulcerophlegmonosus**: a nyh vérbő, fekélyekkel tarkított, a fal vizenyős
- **Gangraenás**: ritka; a nyálkahártyán az izmos falra terjedő zöldesfekete elhalások; perforatio veszélye
- **Empyema cholecystae**: 2-3x megnagyobbodott, feszes epehólyag, genny tölti ki

Cholecystitis acuta ulcerophlegmonosa: a nyh vérbő, fekélyes, a fal vizenyős (a fotózás előtt a köveket eltávolítottuk)



Klinikai jellegzetességek

- Étkezés után jelentkező jobb bordaív alatti fájdalom: enyhe → súlyos
- Megnagyobbodott, nyomásérzékeny epehólyag; hasi UH: kő + 4 mm-nél vastagabb falú epehólyag
- Láz, émelygés, hányás, granulocytosis

Kimenet

- Enyhe – kp súlyosságú: önmagától gyógyul 1-10 nap alatt
- Súlyos → sürgősen cholecystectomy
- Fellángol - megnyugszik - fellángol → idült cholecystitis

Cholecystitis chronica calculosa

Kóroktana

- Koleszterinnel túltelített epe
- Epehólyagkövesség
- Bakterialis fertőzés (többnyire E. coli) az esetek 30%-ában

Morfológia

Makro

- Megnagyobbodott, máskor zsugorodott epehólyag
- A lumenben kő, a nyh sorvadt
- A fal hegesen megvastagodott

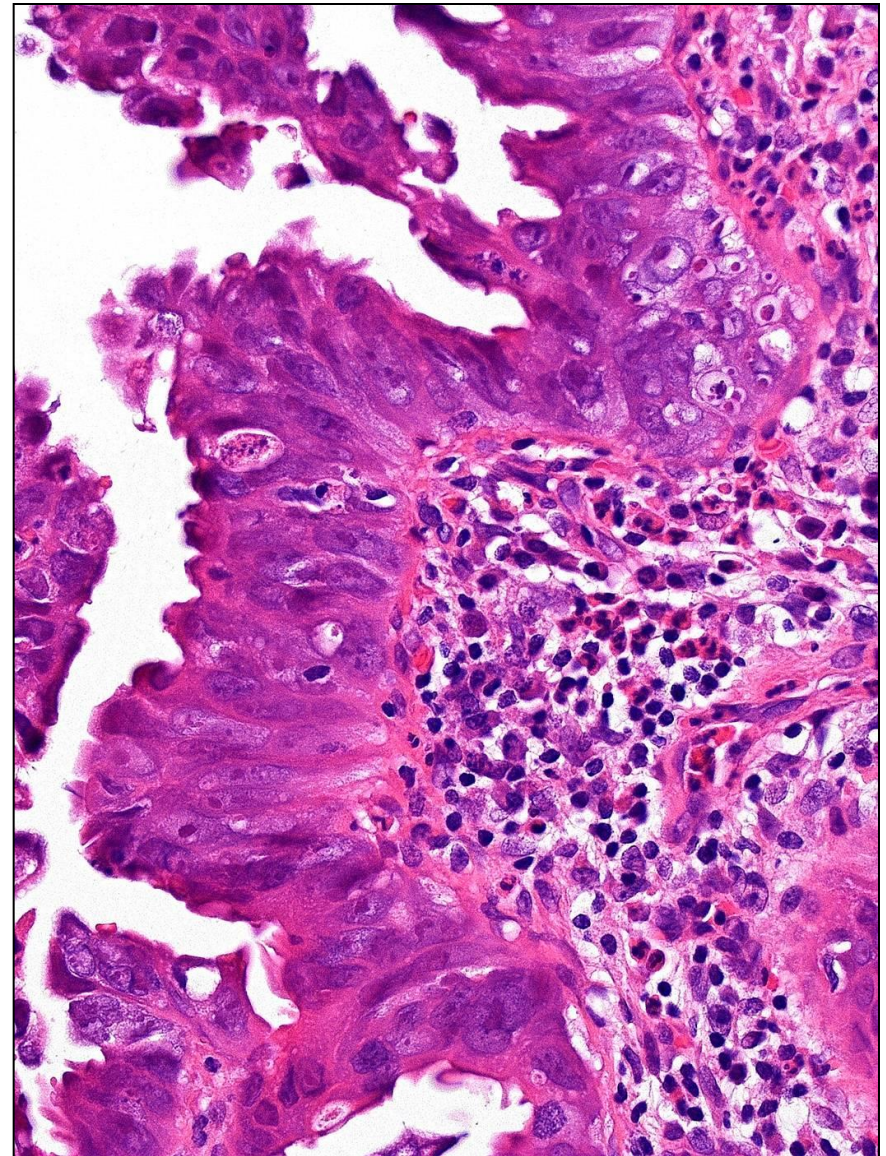
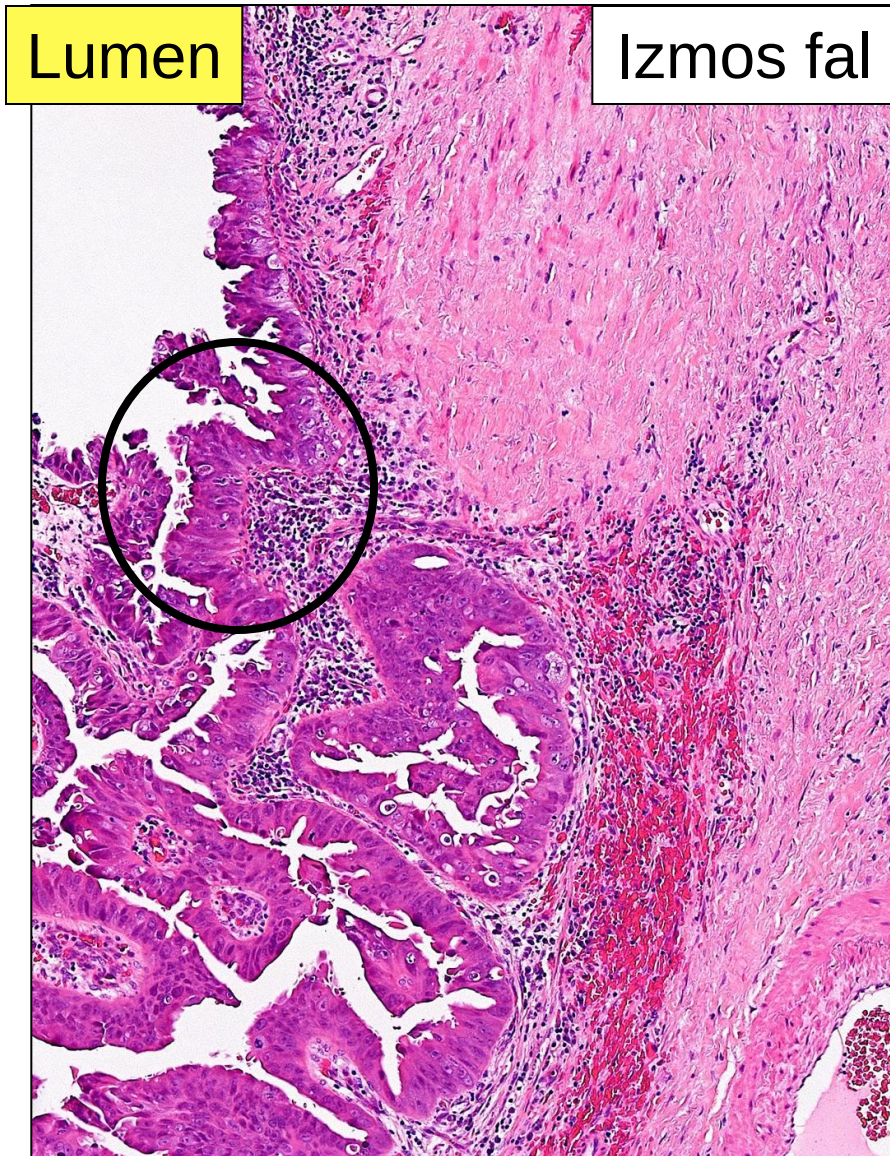
FM

- A hám alatt ly-s, mononuclearis sejtes beszűrődés
- Az izmos falat fibrotikus sövények tagolják
- ± a hámban dysplasia (praec-s!)

Idült cholecystitis: a lumenben kövek, a nyh sorvadt, a fal heges



Idült cholecystitis: súlyos dysplasia



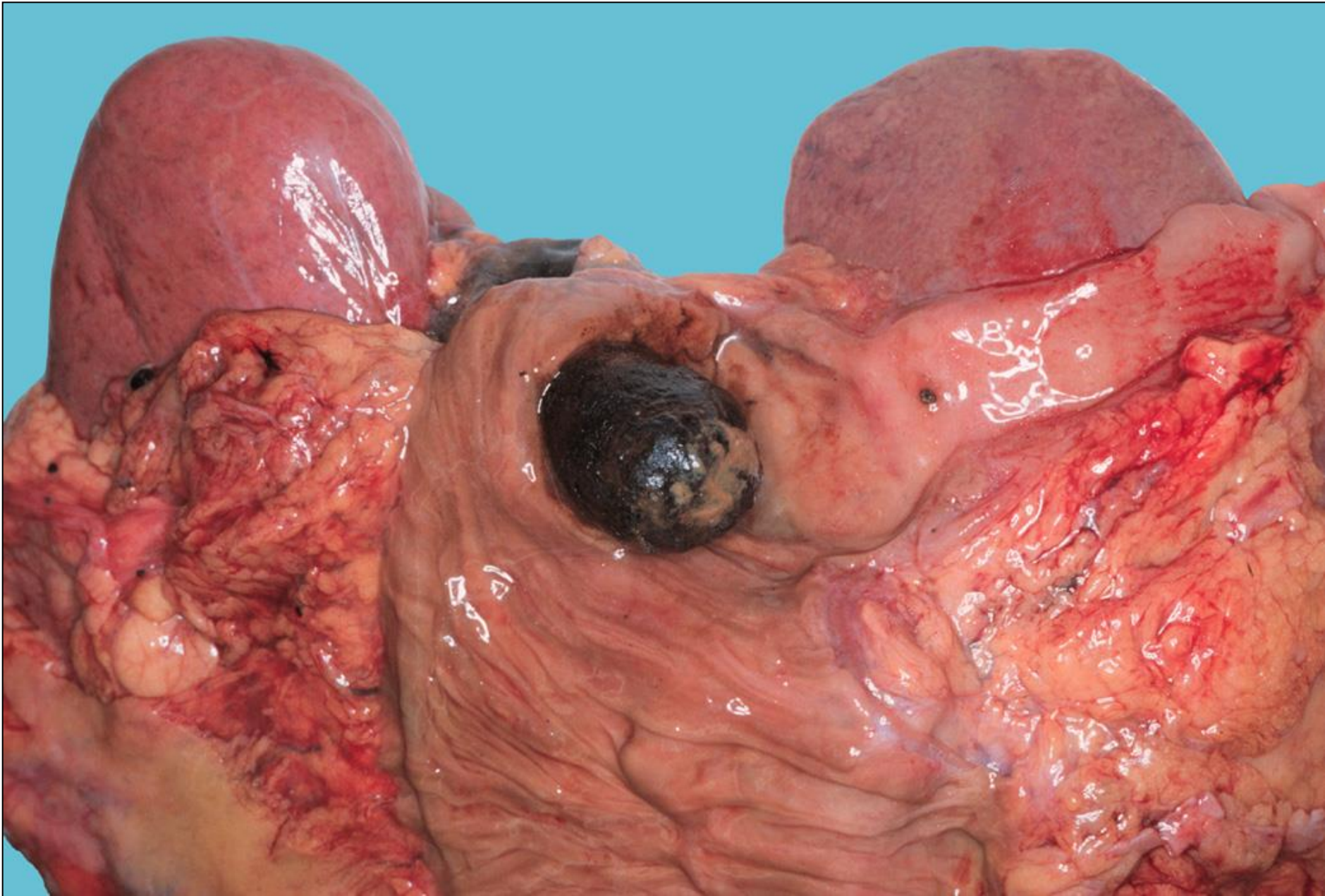
Klinikum

- Visszatérő, j. bordaív alatti állandó vagy kólikás fájdalom
- Zsíros ételektől émelygés, hányás

Szövődmények

- Epehólyagra ↑ kockázata
- Adhaesiók a gyomor, a patkóbél és a flexura hepatica között
- Kő átfúródás → fistula cholecysto-duodenalis ± epekő ileus (ma már ritka)

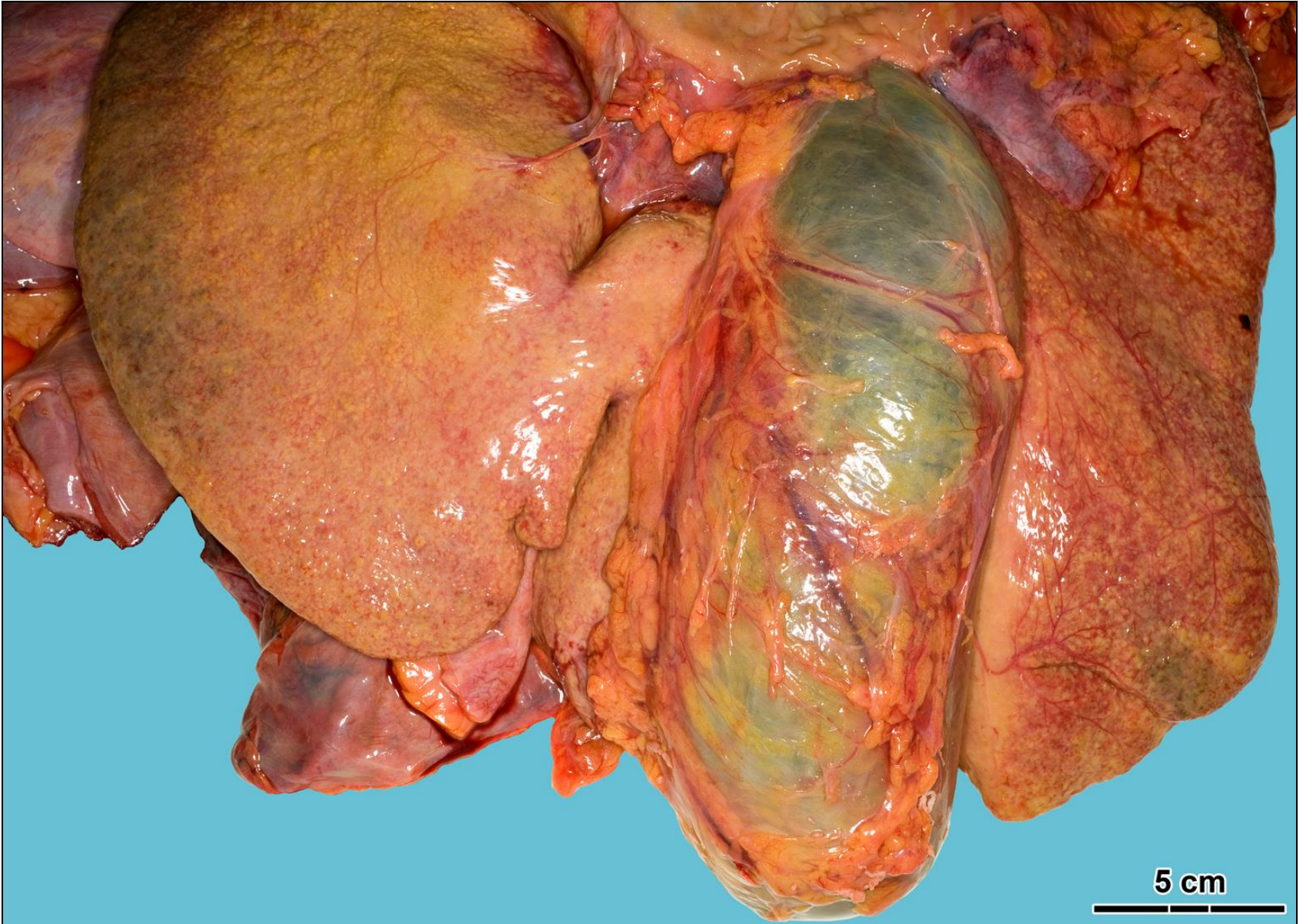
Fistula cholecysto-duodenalis



Hydrops cholecystae

- Zárókő a d. cysticusban → az epealkotók felszívódnak, a tartalom víztiszta lesz
- Az epehólyag jelentősen megnagyobbodott, feszes, a fala elvékonyodott
- J. bordaív alatti fájdalom és diszkomfort érzés

Hydrops: az epehólyag jelentősen megnagyobbodott,
feszes



EPEHÓLYAGRÁK

- Gyakoriság csúcsa: 70 évesekben
- Kockázati tényező: cholecystitis chr. calculosa

Makro - két növekedési típus

- Az epehólyag falát diffúzan beszűrő
- Exophyticus, gombaszerűen a lumenbe növő

FM

- Kp vagy rosszul differenciált, jobbára desmoplasticus adenocarcinoma

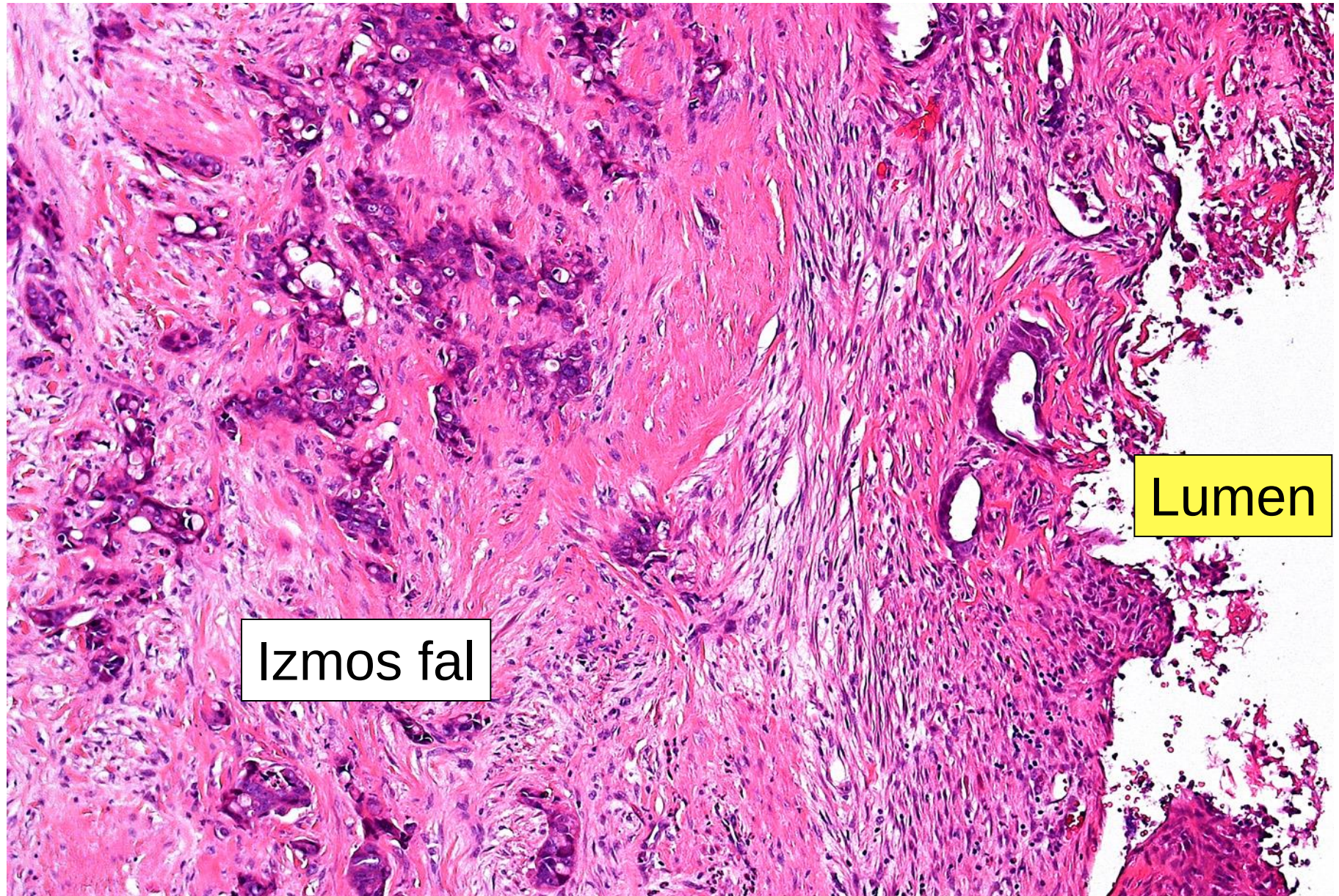
Epehólyagrák: a falat diffúz daganatos beszűrődés vastagítja, a lumenben kő. A tumor per continuitatem a májra terjedt.



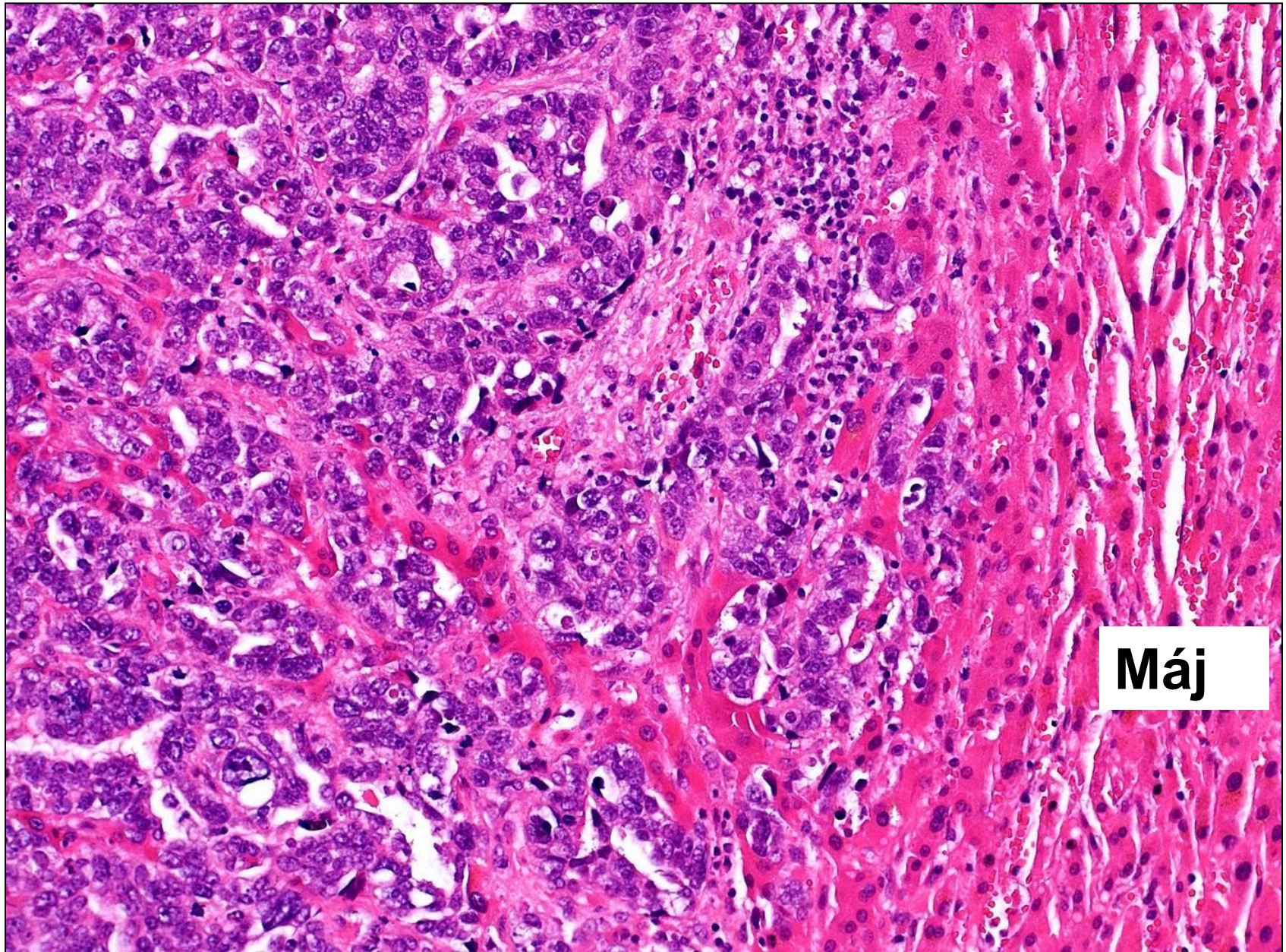
Epehólyagrák. Haematogen áttétek a májban



FM: kp vagy rosszul differenciált, jobbára desmoplasticus adenocarcinoma



Májra terjedt epehólyagrák



Máj

Klinikai jellegzetességek

- Specifikus tünete nincs; idült cholecystitis tünete
- A kórisme időpontjában általában már beszűrt a máj, az extrahepaticus epeutak, a hashártya és áttétek vannak a portalis nyacs-kban és a májban
- A kórjóslat rossz: az öt éves túlélés 1%

AZ EXTRAHEPATIKUS EPEUTAK BETEGSÉGEI

1. Epeút atresia
2. Choledocholithiasis
3. Cholangitis
4. Carcinoma

BILIARIS ATRESIA

Rejtélyes pathogenesisű

- Epeútelzáródás az extrahepatikus epeutak születés után kialakuló gyulladásos hegesedése vagy veleszületett hiánya miatt → újszülöttkori elzáródásos sárgaság

Kimenet

- 3. hónap: periportalis fibrosis
- 6. hónap: sec. biliaris cirrhosis
- 24. hónap: exitus

CHOLEDOCHOLITHIASIS

- A koleszterinkövek az epehólyagból jutnak a d. choledochus-ba
- A pigmentkövek a d. choledochus-ban *de novo* keletkeznek

Következmények

- Elzáródásos sárgaság; az elzáródás mögött pang az epe
- Fölülfertőződés enterális baktériumokkal → fölszálló heveny gennyes cholangitis → cholangiohepatitis acuta
- ± pancreatitis

Klinikai jellegzetességek

- Heves fájdalommal járó sárgaság; ALP ↑
- Endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP): a kő kimutatására a Vater-papillát kanülálják és kontrasztanyaggal töltik fel a d. choledochust és a d. Wirsungianust; papillotomia elősegíti a kő távozását a duodenumba
- A kő önmagától v. orvosi segítséggel távozik → az icterus oldódik, a cholangitis megszűnik
- Éveken keresztül ismétlődő köves epizódok → biliaris cirrhosis

FÖLSZÁLLÓ HEVENY CHOLANGITIS ÉS CHOLANGIOHEPATITIS

- Az extra- és az intrahepaticus epeutak heveny gennyes gyulladása
- A baktériumok az egyén saját flórájából származnak, leggyakrabban E. coli
- Az extrahepatikus epeutakban lévő kő, daganat, hegesedés, stb. miatt az epeelfolyás akadályozott

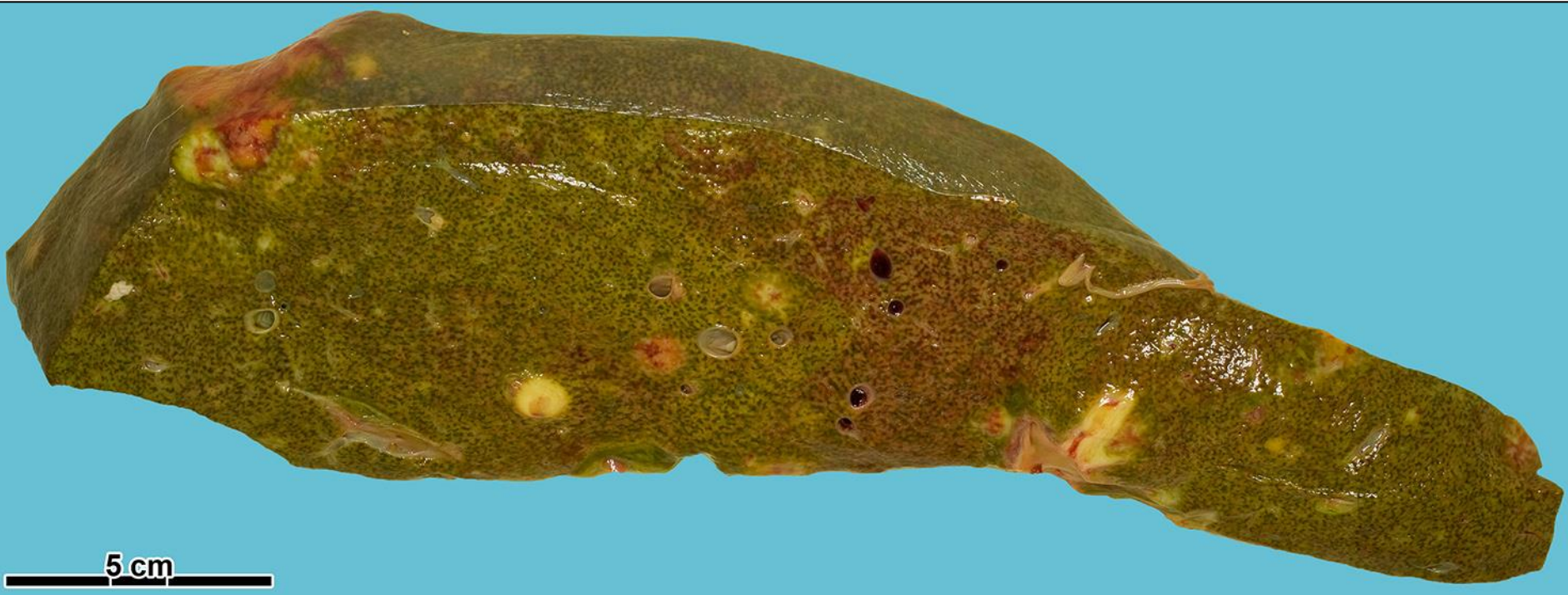
Morfológia

Makro

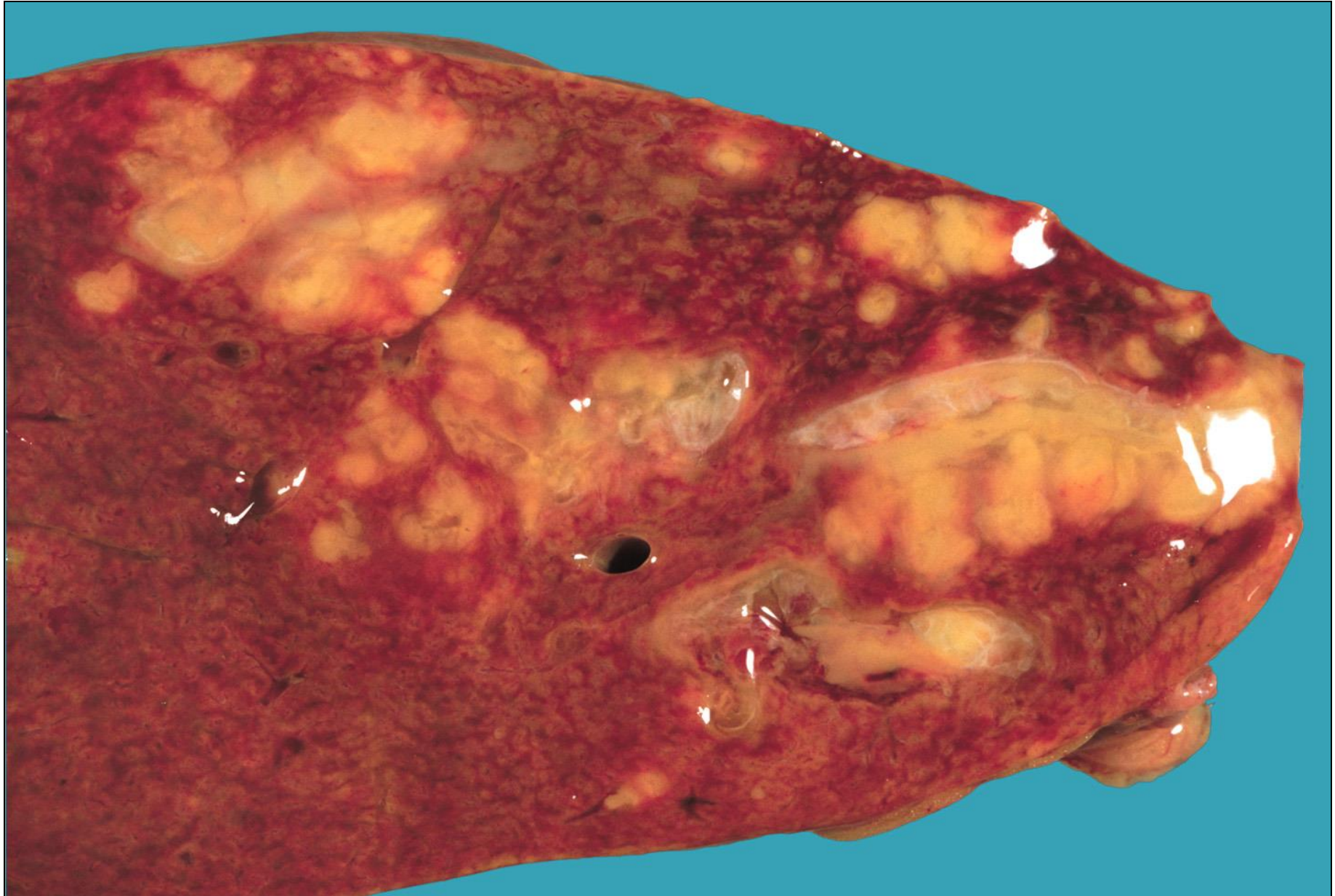
- Elzáródott extrahepatikus epeutak
- Tág intrahepaticus epeutak, bennük genny
- A máj duzzadt, petyhüdt, zöldessárga $\pm$ tályogok

Fűzöld máj elzáródásos sárgaságban

A beteg pancreasfej carcinomában szenvedett; a tumor ráterjedt és elzárta a d. choledochust; áttéteket adott a májba



Idősülő májtályogok (a máj azért nem zöldessárga, mert az epeúti obstrukciót sebészileg megoldották)



Morfológia

Makro

- Elzáródott extrahepatikus epeutak
- Tág intrahepaticus epeutak, bennük genny
- A máj duzzadt, petyhüdt, zöldessárga $\pm$ tályogok

FM

- A portalis epeutakban epedugók, az epeductulusokban neutrophil granulocytás beszűrődés
- A portalis mezőkben neutrophilek, mononuclearisok
- $\pm$ tályogok a parenchymában

Klinikai kép

Májtáji fájdalommal járó sárgaság, láz, hidegrázás →
sepsis → exitus

EXTRAHEPATIKUS EPEÚTI CARCINOMA

Pathogenesis

- Idős egyénben alakul ki, megelőző choledocholithiasissal nem mutatható ki oki kapcsolat
- Hajlamosító tényezők:
 - primér sclerotizáló cholangitis
 - idiop. gyulladásos bélbetegség
 - Ázsiában: Clonorchis sinensis (métely) fertőzés

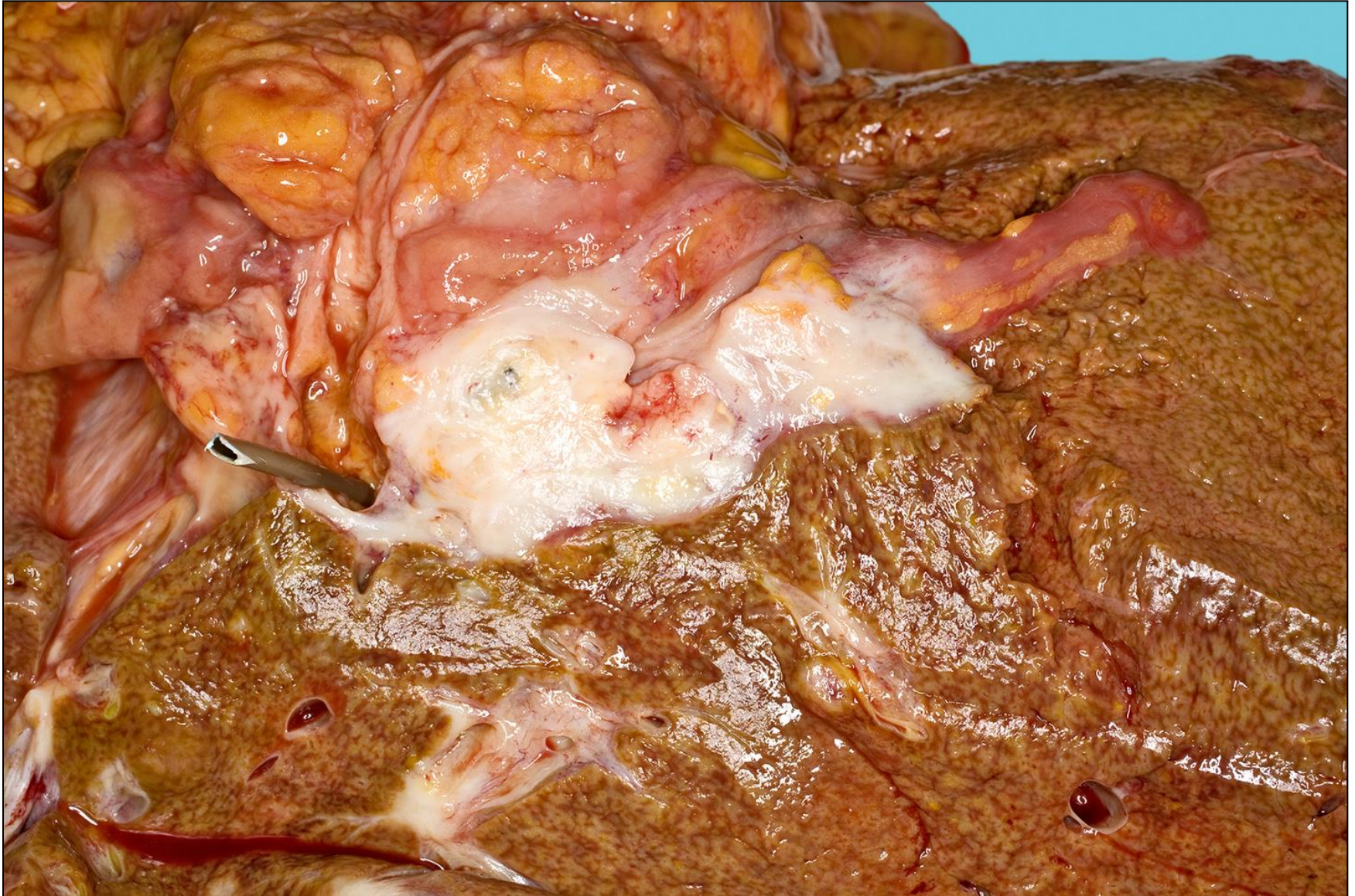
Morfológia

- A jobb és bal d. hepaticus bifurcatiojánál, vagy a d. choledochus-ban, vagy a V. papillában
- Makro: infiltratív, körkörösén szűkítő vagy exophyticus, polypoid növedék
- Mikro: desmoplasticus adenoccc

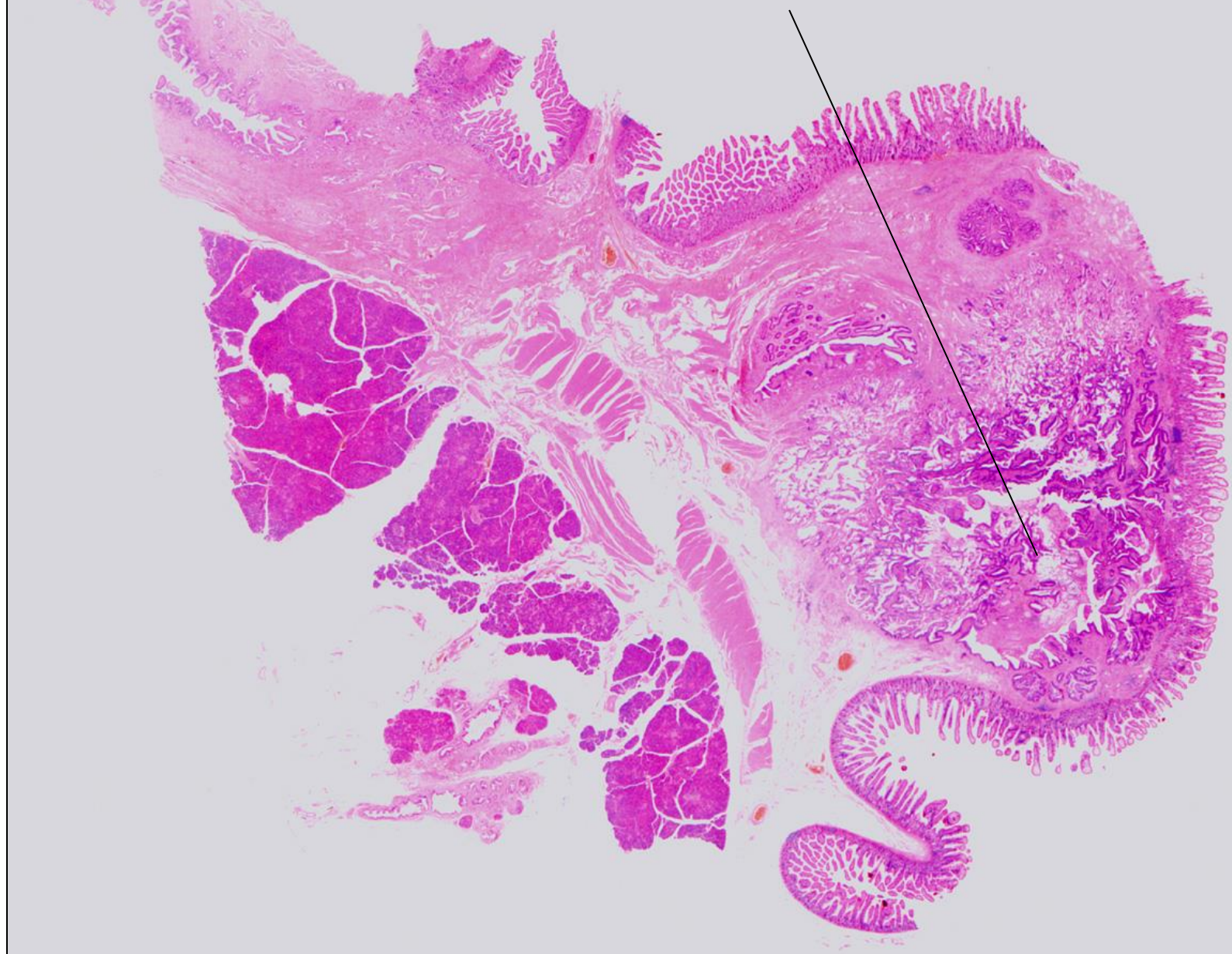
Klinikum

- Lappangva létrejövő **fájdalmatlan** elzáródásos sárgaság
- Per continuitatem beszűrt a lig. hepatoduodenale; áttétek a portalis nyacs-kban, a májban
- Kórjóslat: rossz, a betegek a sebészi eltávolítás után ritkán érik meg az 1 évet

A d. cysticust, a lig. hepatoduodenale-t, a d. hepaticus-t (szonda)
és az intrahepaticus epeutakat diffusan beszűrő carcinoma



V. papilla carcinoma



A hasnyálmirigy patológiája

Gyulladások
Daganatok

Első félévben tanulták:

Diabetes

Cystás fibrosis

HEVENY HASNYÁLMIRIGYGYULLADÁS

Kóroktana

- Normálisan a tripszinogén a patkóbélben alakul át aktív tripszinné
- Acut pancreatitisben ez az átalakulás túl korán, a pancreasban jön létre

A pancreatitis többségét d. pancreaticus obstructio és/vagy alkoholfogyasztás idézi elő

- D. choledochusban, a V. papillában epekő → gátolt a d. pancreaticus ürülése ± epés reflux → acinuskárosodás
- Alkoholfogyasztás → acinuskárosodás
- Következmény: a zimogén granulumok lysosomákkal fúzionálnak; a tripszinogén aktív tripszinné alakul → aktiválja a többi emésztő enzimet → a pancreas önemésztődése: a parenchyma és a peripancreatikus zsírszövet proteolitikus necrosisa, bevérzése és gyulladása

Ritkább okok

- A kationos tripszinogen (PRSS1) gén vagy a tripszin inhibitor (SPINK1) gén mutációja → igen aktív tripszin keletkezik
- Trauma, mumpsz fertőzés, shock

Az érdeklődő hallgatóknak (NEM szigorlati anyag)

Gyulladást serkent

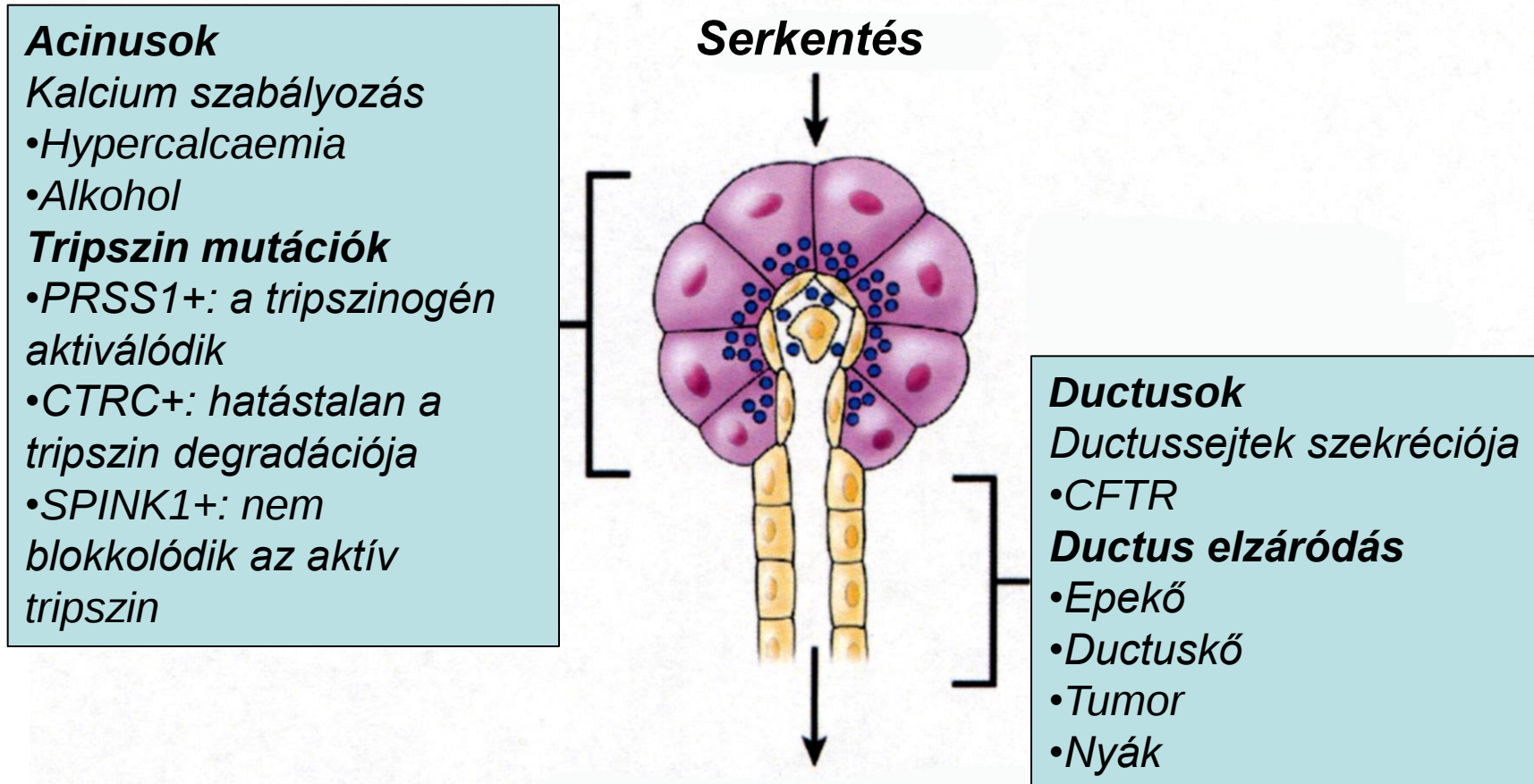
- *A pancreasban létrejövő túl korai tripszinaktiválódást serkenti a PRSS1 mutáció, az aktív tripszin jelenléte, valamint a magas kalciumszint. Az acinussejtek működését a kalcium jelátvitel szabályozza, a **jelátvitelt serkentően zavarja az alkohol fogyasztása.***
- *A CFTR gén (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) terméke szabályozza a ductussejtek bikarbonátban gazdag folyadékszekrécióját. A bő folyadék kimossa a tripszint a duodénumba. CFTR mutáció csökkent folyadékszekréciót és csökkent kimosást eredményez.*

Gyulladást gátol

- *A tripszin lebomlását serkenti a kimotripszinogén C (CTRC) gén; védi a pancreast a tripszin-kiváltotta károsodástól.*
- *Az igen aktív tripszin pancreaskárosodást és gyulladásos válaszreakciót indít el, utóbbi hatására fokozódik a szerin proteáz (SPINK1) kifejeződése. A SPINK1 fehérje gátolja a tripszinogén tripszinné alakulását és blokkolja az aktív tripszint, ezáltal a pancreas önemésztődése ellen hat.*

Az acinusokra, ill. a ductusokra ható genetikai és környezeti tényezők

Muniraj et al. Disease-a-Month 60:530-550, 2014 ábrája alapján



Szekréció a duodénumba

A tripszinogén-tripszin átalakulás normális helye

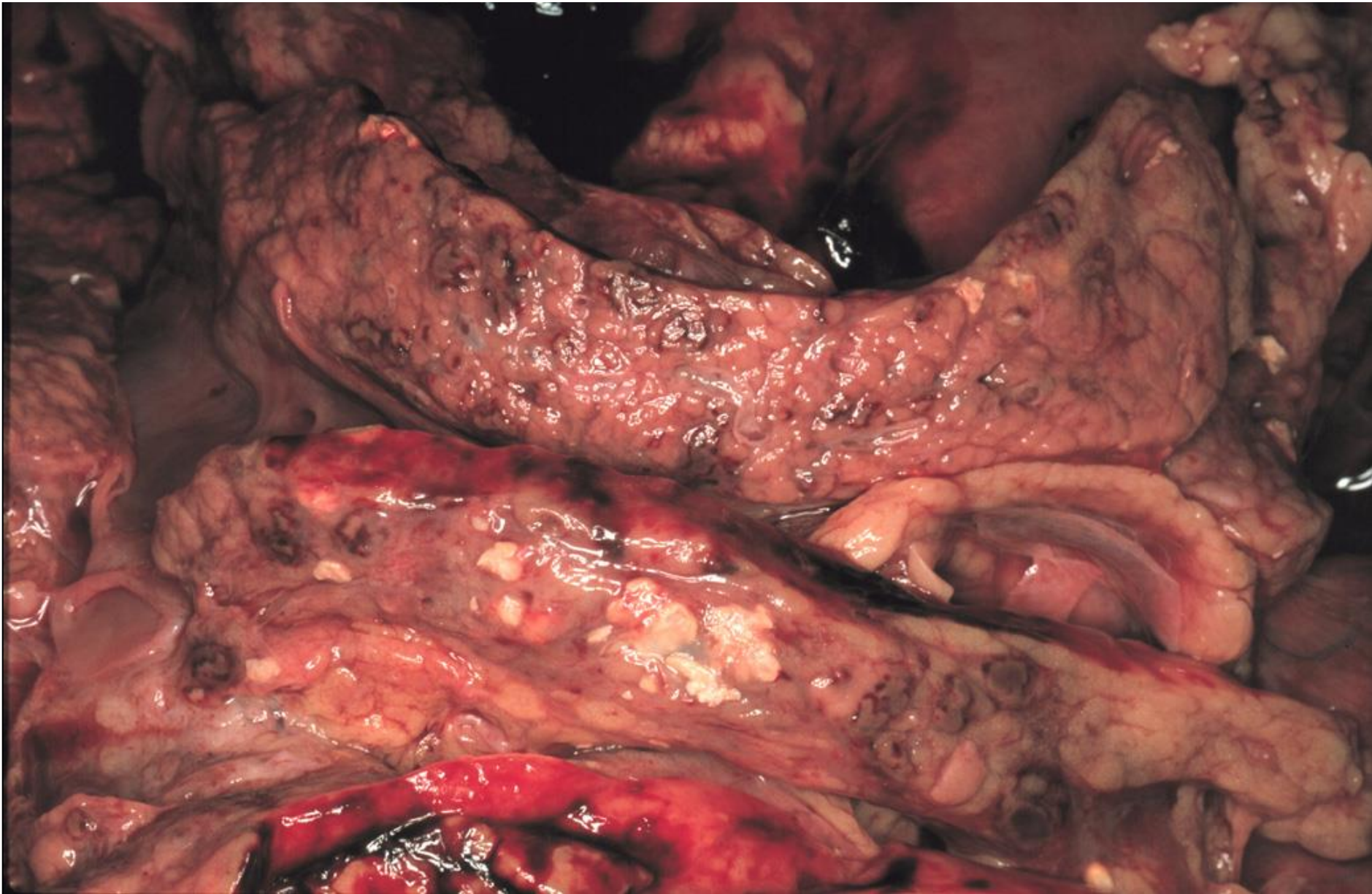
Csoportosítás a pancreatitis súlyossága szerint

Klinikailag **enyhe**: morfológiailag heveny interstitialis (IS) pancreatitis; FM: IS vizenyő $\pm$ gócos enzimatikus necrosis

Kp. súlyos: acut necrotizáló pancreatitis – IS vizenyő és makroszkóposan észlelhető intra- és peripancreaticus agyagsárga, ill. bevérzett necrosis

Súlyos: acut necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis
A pancreasban mindenütt confluáló necrosisok és vérzések; a peripancreaticus zsírszövetben nagyszámú enzimatikus zsírnecrosis (sárgásfehér gócok)

Kp. súlyos: acut necrotizáló pancreatitis - intra- és peripancreatikus agyagsárga, ill. bevérzett góccok

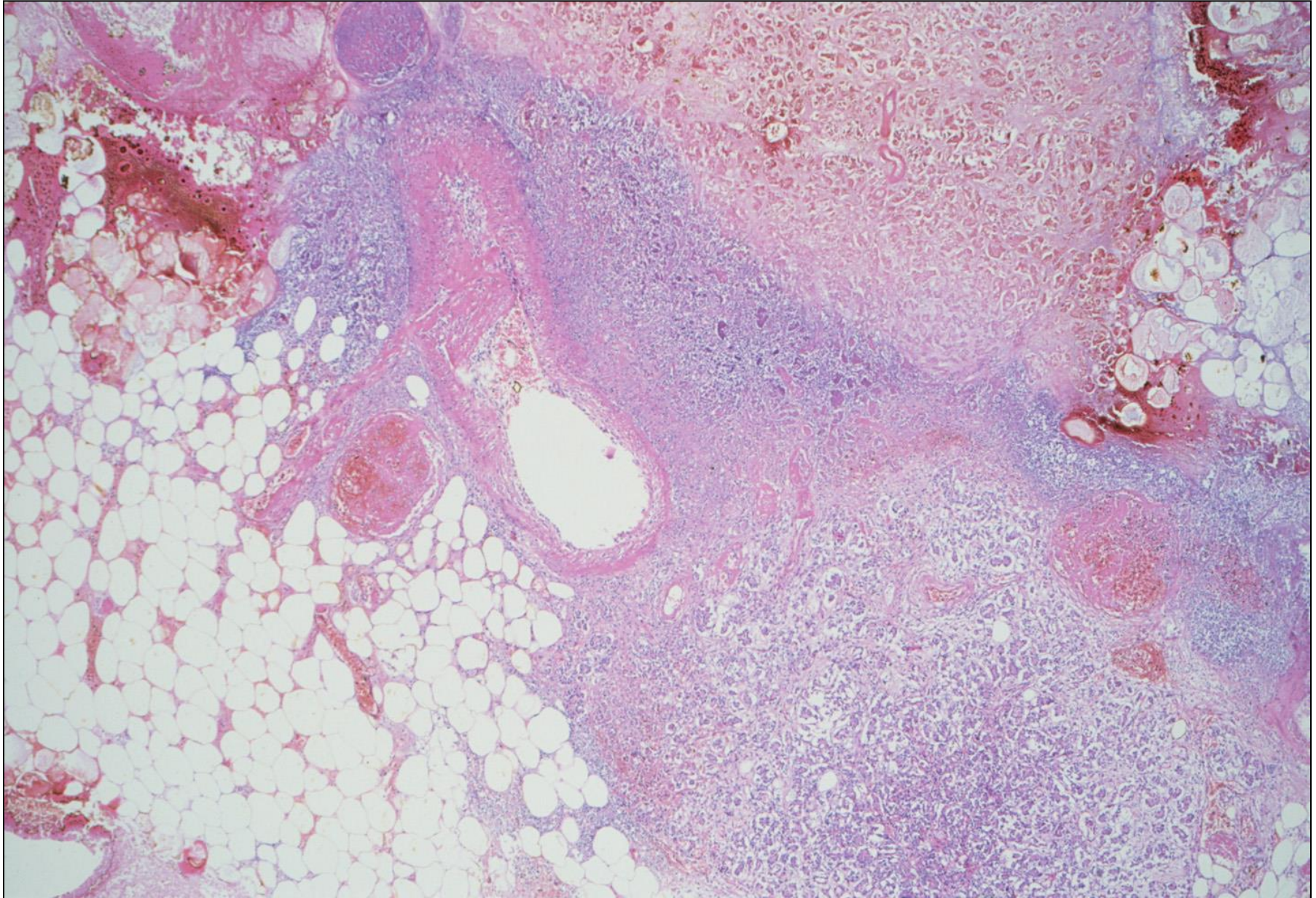


Súlyos: acut necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis

A folyamat az egész pancreast magába vonja, az állományban confluáló necrosisok és vérzések



Acut necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis



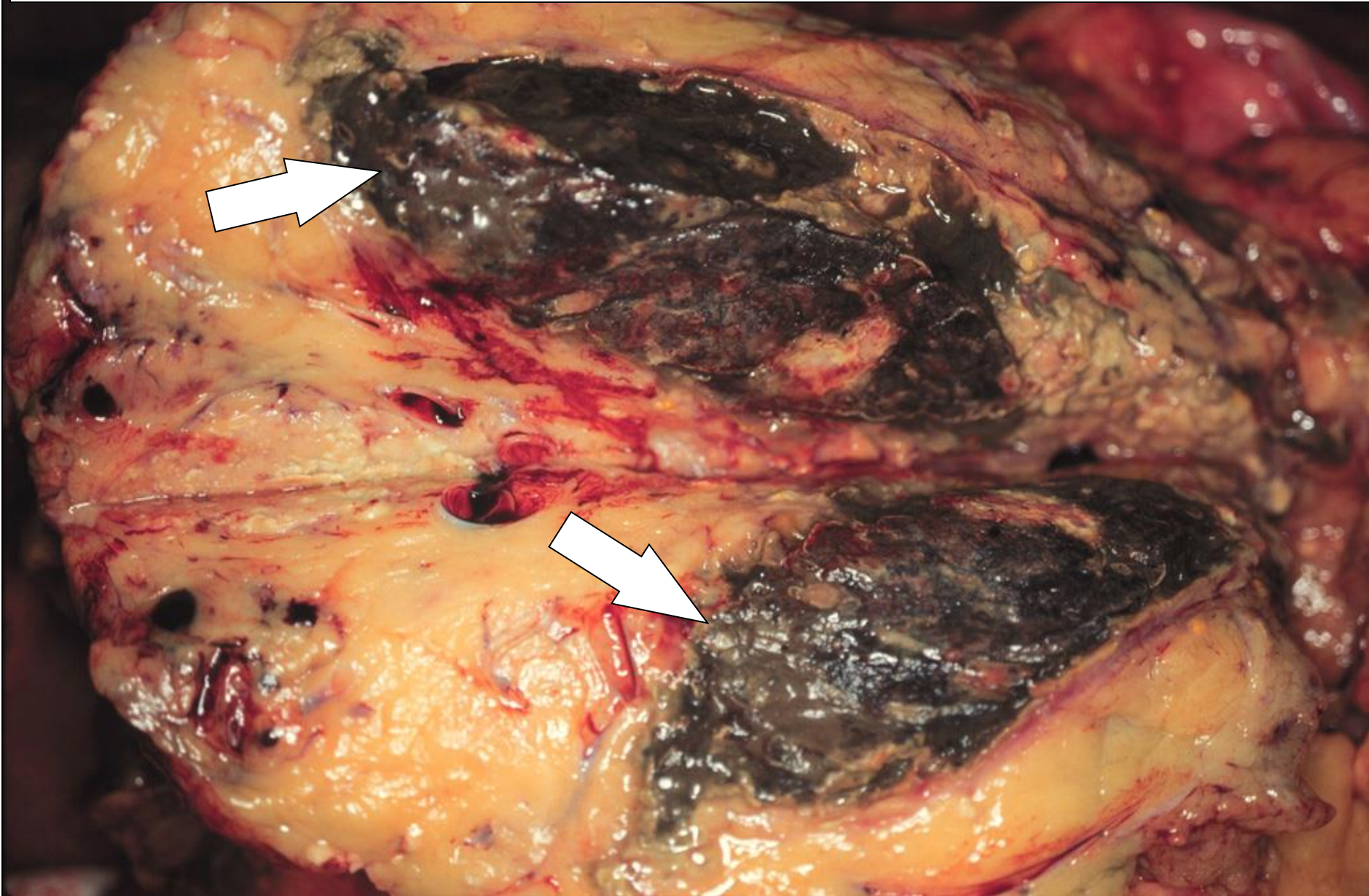
Enzimatiszus zsírnecrosis (sárgásfehér góccok) a peripancreaticus zsírszövetben



A súlyos pancreatitis szövődményei

- Systemás gyulladásos válaszreakció sy (SIRS) kiváltotta shock
- A necroticus pancreas baktériumokkal fölülfertőződik
→ tályog(ok) → sepsis
- A nagy ductusok folytonossága megszakadhat, szivároog a pancreasnedv → egyoldali mellűri folyadékgyülem, növekvő peripancreatikus folyadékgyülem, pancreatogen ascites
- 4 hét után pseudocysta (1-15 cm): az elhalt és elfolyósodott pancreasrészeket granulatiós szövet határolja el → ha fertőződik: pancreas abscessus

Pancreastályog necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitisben



Klinikum

- Zsíros étkezést és alkoholfogyasztást követően hátba sugárzó intenzív epigastriális fájdalom
- Hasi UH: a pancreas duzzadt; a serumban amiláz és lipáz ↑; a felszabadult zsírsavak kalciumot kötnek → hypocalcaemia
- Súlyos pancreatitis: $\pm$ „**acut has sy**”: heves hasi fájdalom, izomvédekezés, bélhangok nem hallhatók

Kimenet

Enyhe: nyomtalanul gyógyul

Kp. súlyos: gócos hegesedés, de funkcionális restitutio

Súlyos: shock, ARDS, heveny veseelégtelenség
ischaemiás ATN miatt; a necroticus pancreas spontán
bacterialis fertőződése → sepsis; a halálozási arány
magas

a túlélőkben pseudocysták ± abscessusok és pancreas
elégtelenség: malabsorptio, steatorrhoea, diabetes

IDÜLT PANCREATITIS

- Irreverzibilis állapot
- Idült progresszív gyulladás, fibrosis és hegesedés jellemzi
- Egyaránt pusztul az exocrin és az endocrin állomány

Pathogenesis

Nem ismert pontosan

A rizikótényezők ún. **TIGARO** csoportosítása

- **T**oxikus-metabolikus: idült alkoholfogyasztás (jobbára középkorú iszákos férfiak), hypercalcaemia, idült veseelégtelenség, stb.
- **I**diopathiás
- **G**enetikai okú: SPINK1; v. PRSS1; v. CFTR gén mutáció (cystás fibrosis egyéb tünete nélkül)
- **A**utoimmun okú
- **R**ekurráló heveny pancreatitis
- **O**bstrukció: kivezető csatorna stenosis kő, daganat, pancreas divisum (egy papilla minor és egy járulékos kivezető csatorna) miatt

Alkoholos idült pancreatitis

Makro

- Sorvadt, szívósan tömött pancreas
- Tág, zegzugos lefutású nagy ductusokban szürkésfehér Ca-karbonát kövek
- $\pm$ pseudocysták (2-15 cm; magukba vonják a peripancreatikus szöveteket)

FM

- Az exocrin állomány kiterjedt atrophiaja; tág ductusokban fehérjedugók
- Periductalisan extenzív fibrosis $\pm$ gócos $I\gamma$ -s és mononuclearis sejtes beszűrődés
- $\pm$ a Langerhans-szigetek sorvadása

Tág ductusok, bennük kövek; sorvadt állomány



Klinikum

- Visszatérő vagy állandó epigastrialis fájdalom enyhe v. közép súlyos pancreatitis miatt
- Pancreas insufficiencia → malabsorptio, steatorrhoea
± diabetes
- Ha a hegesedés ráterjed a d. choledochusra vagy a V. papillára: enyhe sárgaság

Idült autoimmun pancreatitis

- A ductusok körül kevert lobsejtes beszűrődés, közöttük sok az IgG4-pozitív plazmasejt
- Periductalisan erős fibrosis
- Steroidra reagál

A HASNYÁLMIRIGY DAGANATAI

- Carcinoma
- Tömlős tumorok
- Endocrin (szigetsejtes) tumorok

PANCREASRÁK

- Az exocrin állomány kis ductusaiból kiinduló ún. invazív ductalis adenocarcinoma
- Jóval gyakoribb dohányosokban
- Csúcs: 60-70 év között
- Rákelőző állapot: ductalis dysplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia; PanIN)

Molekuláris patológia

A kis ductusok, ductulusok hámsejtjeiben génmutációk:

- onkogén aktiváció - *KRAS*
- tumor szuppresszor gén inaktiváció - *p16*, *TP53*, *SMAD4*

Elhelyezkedése

60% - fej, beszűri a V. papillát → icterus

15% - test

5% - farok

20% - diffusan

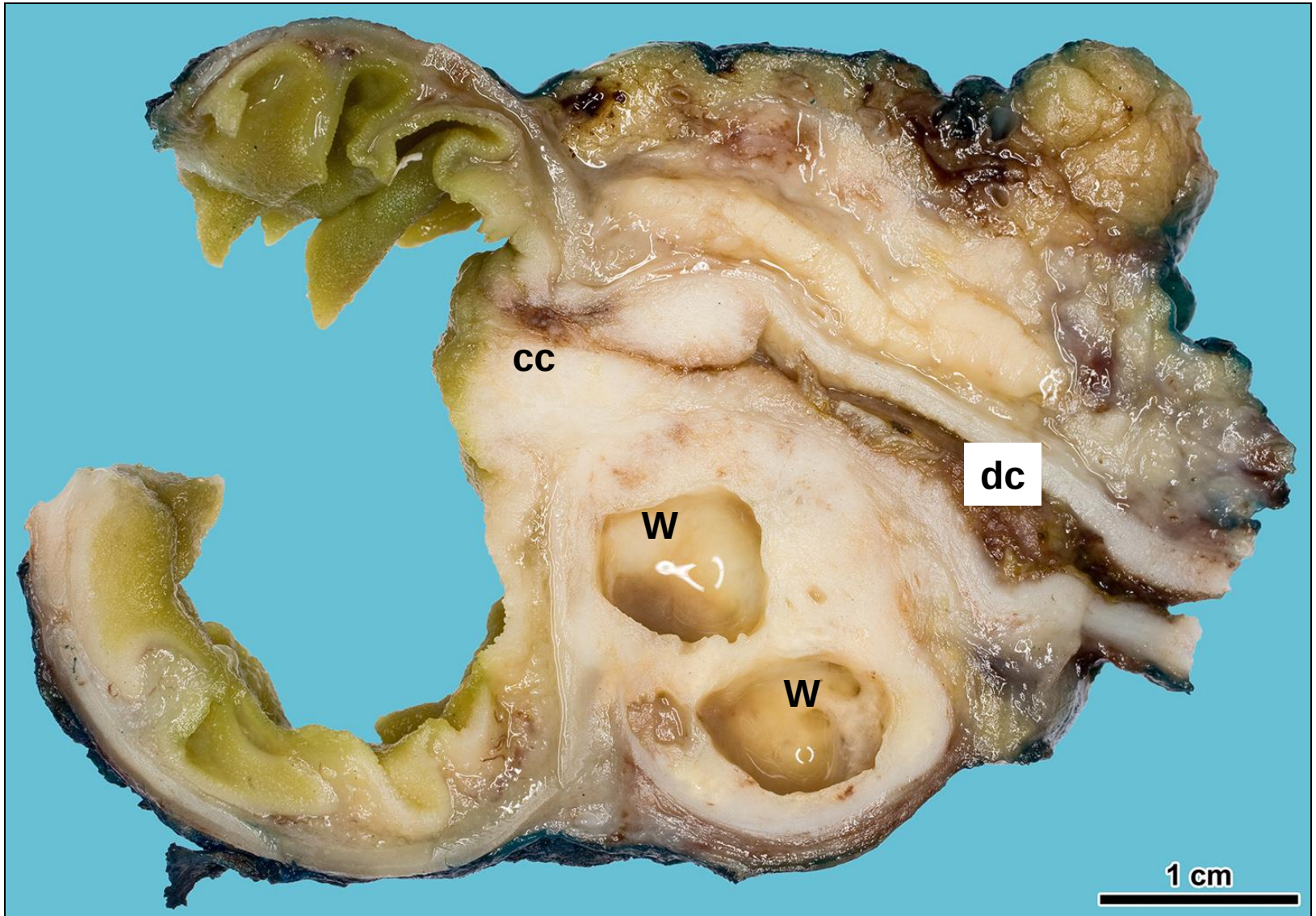
Makro:

tömött, élesen el nem határolódó szövetszaporulat, képkotó eljárással nehéz az idült pancreatitistől elkülöníteni

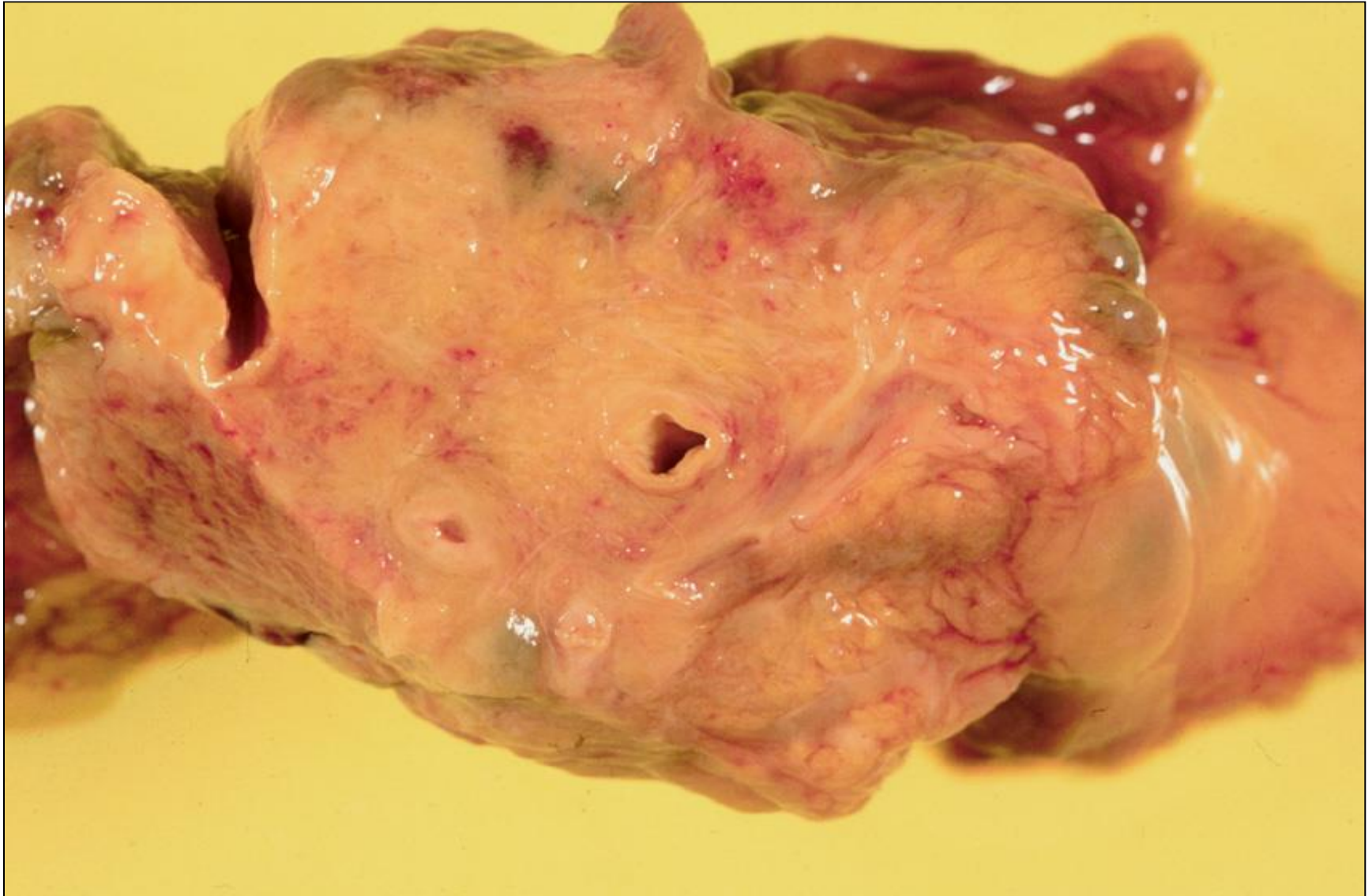
FM:

ductalis típusú adenocarcinoma, gyakran desmoplasticus; előszeretettel terjed perineuralisan

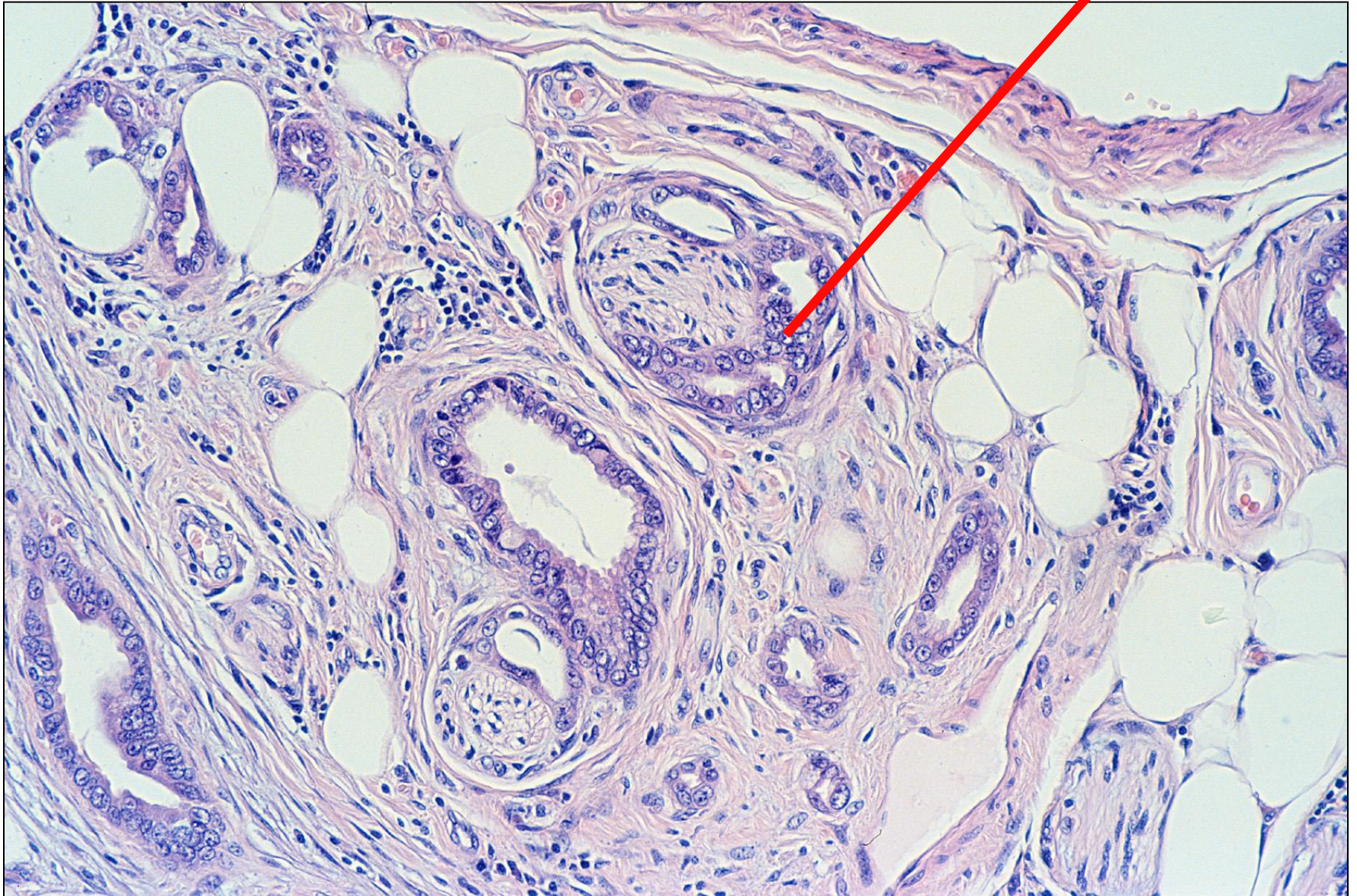
Pancreasfej carcinoma (cc), a V. papillára és a d. choledochusra (dc) terjedt; a tu-tól distalisan létrejött obstructív pancreatitis részeként igen tág Wirsung-vezeték átmetszetek (W)



Pancreas cc: tömött, élesen el nem határolódó
szövetszaporulat (képalkotó eljárással
nehéz az idült pancreatitistől elkülöníteni)



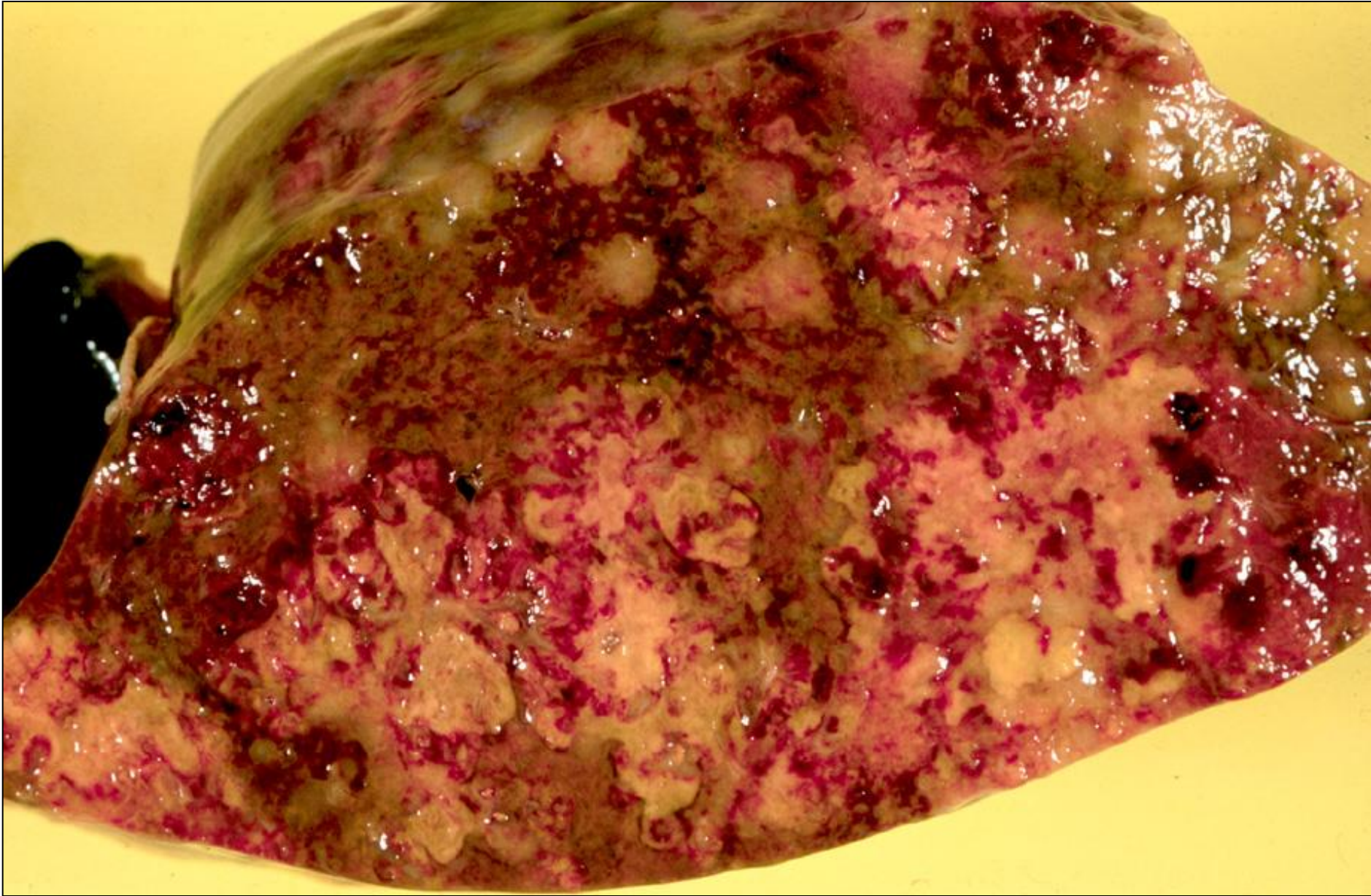
FM: ductalis típusú adenocarcinoma, gyakran desmoplasticus; előszeretettel terjed perineuralisan



Terjedése

- Igen invazív
- Per continuitatem beszúri a peritoneumot, a gyomrot, a lig. hepatoduodenale-t
- Lymphogen áttétek: peripancreaticus nyacs-k
- Haematogen áttétek: máj, tüdő, csontok

Pancreas carcinoma májáttétei



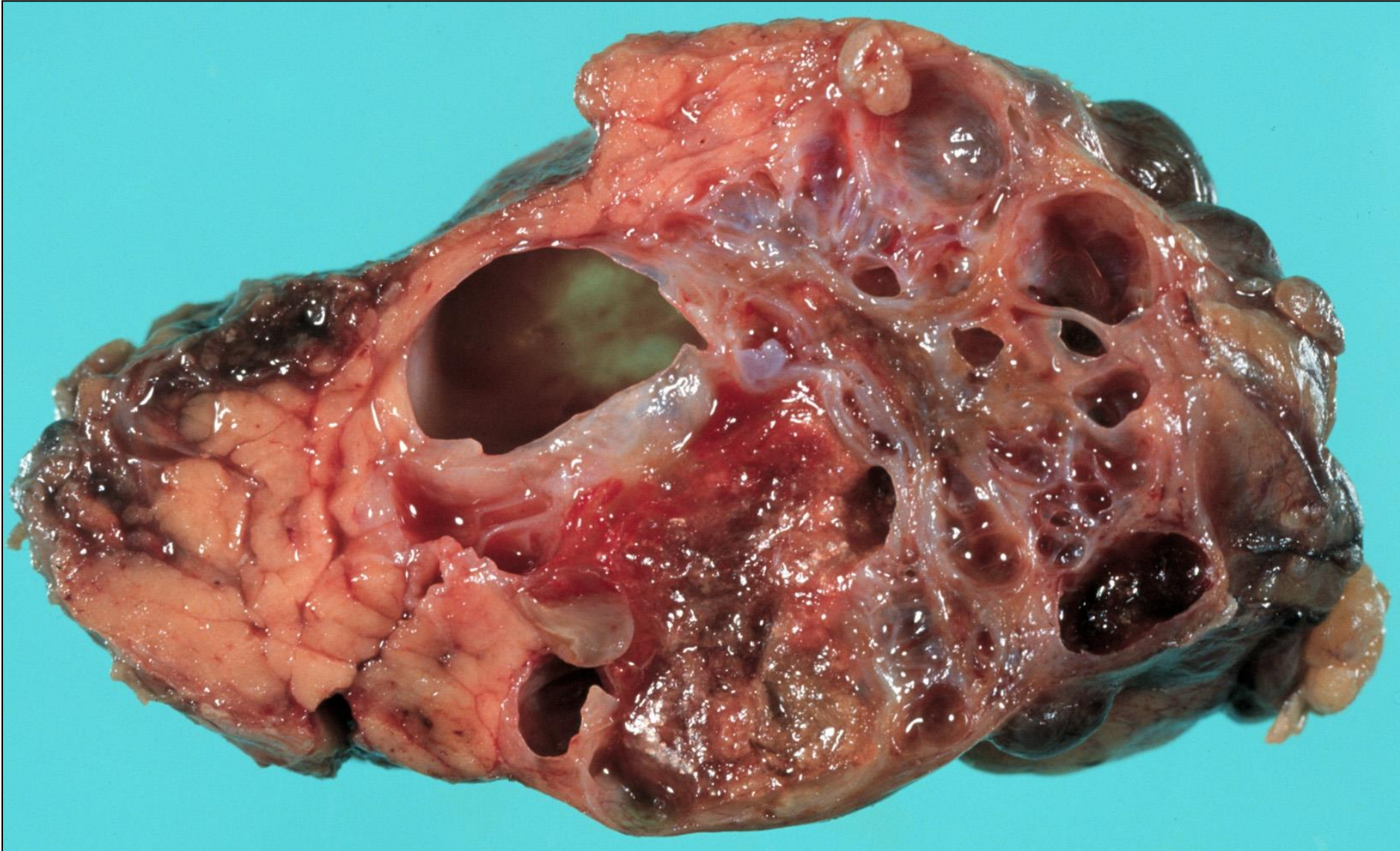
Klinikum

- Sokáig néma
- **Fájdalmatlan**, mélyülő sárgaság - fej cc
- Ha fájdalom - már áttétek
- Migráló thrombophlebitis (Trousseau-jel): farok és test cc
- Igen rossz prognózis: 5 éves túlélés 5%

TÖMLŐS PANCREASDAGANATOK

- Ritkák
- Cystadenoma mucinosum, ill. cystadenocarcinoma mucinosum: idős nőkben, fájdalomatlan, lassan növekedő daganatok
- Cystadenoma serosum – nem malignizálódik, a 7. évtizedben, férfiakban is előfordul, hasi fájdalmat okoz

Cystadenoma pancreatis



Cystadenocarcinoma pancreatis



Szigetsejtes daganatok

- Ritkák, a pancreasból, ill. a peripancreaticus szövetekből indulnak ki
- Hormontermelő, vagy nem-funkcionáló daganatok
- **Insulinoma**
- **Gastrinoma**

Insulinoma

- Magányos, < 20 mm, tokos
- 90% adenoma; 10% adenocarcinoma
- Éhezésre, fizikai igénybevételre hypoglycaemiás rohamok

Gastrinoma

- **Elhelyezkedés:** pancreas, peripancreaticus szövetek, duodenumfal
- A daganatok több mint fele a felfedezéskor invasiv, sőt áttétes is lehet
- Hypergastrinaemia → extrém mennyiségű gyomorsósav elválasztás → a gyomorban és a patkóbélben multiplex peptikus fekély
- Multiplex endocrin neoplasia (MEN) I része lehet

Duodenumfalban tumor, immunfestéssel gastrin-pozitív (gastrinoma)

