

2. Az epeutak és a hasnyálmirigy betegségei.

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

Kóroktan

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

A koleszterin kristályosodását (nucleatio) elindítja:

- Koleszterinnel túltelített epe
- Epehólyag hypokinesis és/vagy $\downarrow$ ürülés
- Epehólyagnyák hypersecretio

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

Epehólyagkövesség kockázati tényezői

- Nőkben jóval gyakoribb
- Életkor: csúcs: 40 év felett
- $\uparrow$ koleszterinkiválasztás az epében, pl. elhízás, nagy energiatartalmú étrend
- $\downarrow$ 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!) $\pm$ elhúzódó 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 $\Rightarrow$ peritonitis

CHOLECYSTITIS

Tipusai

- Cholecystitis acuta calculosa
- Cholecystitis chronica calculosa
- Hydrops cholecystae

Cholecystitis acuta calculosa

Kóroktana

- Kő a d. cysticusban és az epehólyagban $\Rightarrow$ az elfolyást akadályozza
- A nyh kémiai és mechanikai irritációja $\Rightarrow$ kífekélyesedések
- Bakteriális fölülfertőződés

Morfológia

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

Klinikai jellegzetességei

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

Kimenete

- Enyhén vagy közepesen súlyos: önmagától gyógyul 1-10 nap alatt
- Súlyos $\Rightarrow$ sürgősen cholecystectomy
- Fellángol - megnyugszik - fellángol $\Rightarrow$ idült cholecystitis

Cholecystitis chronica calculosa

2. Az epeutak és a hasnyálmirigy betegségei.

Kóroktana

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

Morfológia

Makro

- Megnagyobbodott, máskor zsugorodott epehólyag; a lumenben kő
- Sorvadtny
- A fal hegesen megvastagodott

FM

- A hám alatt ly-s, mononuclearis sejtbeszűrődés
- Az izmos falat fibrotikus sávok tagolják
- ± a hámban dysplasia (praecancer)

Klinikum

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

Szövődmények

- Epehólyagrák ↑ kockázata
- Összenövés a gyomor, a patkóbél és a flexura hepatica között
- Kő átfúródás ⇒ fistula cholecysto-duodenalis ± epekö ileus (ma már ritka)

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

EPEHÓLYAGRÁK

- Gyakoriság csúcsa: 70 évesekben
- Kockázati tényező: cholecystitis chronica calculosa

Morfológia

Makro - két növekedési típus

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

FM

- Kp vagy rosszul differenciált, jobbra desmoplasticus adenocarcinoma

Klinikai jellemzők

- Specifikus tünete nincs; idült cholecystitis tünete
- A kórisme időpontjában általában már beszűrő a máj, az extrahepaticus epeutak, a hashártya és áttétek vannak a portális nyacsokban és a májban
- A kórjellet rossz: az öt éves túlélés csupán 1%

AZ EXTRAHEPATIKUS EPEUTAK BETEGSÉGEI

- Epeút atresia
- Choledocholithiasis
- Cholangitis
- Carcinoma

BILIARIS ATRESIA

Pathogenesis

- Rejtélyes
- Epeútzáródás az extrahepaticus 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
- Főútfertőzés enterális baktériumokkal ⇒ felszálló 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

2. Az epeutak és a hasnyálmirigy betegségei.

- Az extrahepatikus epeutakban lévő kő, daganat, hegesedés, stb. miatt az epeelfolyás akadályozott
- A baktériumok az egyén saját flórájából származnak, leggyakrabban E. coli

Morfológia

Makro

- Elzáródott extrahepatikus epeutak
- Tárg intrahepatikus 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 $\Rightarrow$ sepsis $\Rightarrow$ 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 bifurcatójánál, vagy a d. choledochus-ban, vagy a V. papillában
- **Makro:** infiltratív, körkörösén szűkítő vagy exophyticus, polypoid növedék
- **Mikro:** desmoplasticus adenocarcinoma

Klinikum

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

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

- **Epekő** a d. choledochusban, v. a V. papillában $\Rightarrow$ gátolt a d. pancreaticus ürülése $\pm$ epés reflux $\Rightarrow$ **acinuskárosodás**
- Alkoholfogyasztás $\Rightarrow$ **acinuskárosodás**
- Következmény: a zimogén granulomok lysosomákkal fúzionálnak; a tripszinogén aktív tripszinné alakul $\Rightarrow$ aktiválja a többi emésztő enzimet $\Rightarrow$ a pancreas önmérsztődése: a parenchyma és a peripancreaticus zsírszövet proteolitikus necrosis, bevérvése és gyulladása

Ritkább okok

- A kationos tripszinogén (PRSS1) gén vagy a tripszin inhibitor (SPINK1) gén mutációja $\Rightarrow$ **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 önmérsztődése ellen hat.

Csoportosítás a pancreatitis súlyossága szerint

- Klinikailag **enyhe**; morfológiailag heveny interstitialis (IS) pancreatitis; FM: IS vizenyő $\pm$ gócos enzimátikus necrosis
- **Kp. súlyos**; morfológiailag acut necrotizáló pancreatitis; IS vizenyő és makroszkóposan észlelhető intra- és peripancreaticus agyagsárga, ill. bevérvett necrosis
- **Súlyos**; morfológiailag acut necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis - a pancreasban mindenütt confláló necrosisok és vérzések; a peripancreaticus zsírszövetben nagyszámú enzimátikus zsírnecrosis (sárgásfehér gócek)

A súlyos pancreatitis szövődményei

- Systemás gyulladásos válaszreakció sy (SIRS) kiváltotta shock (lapozzanak oda!!!!)
- A necroticus pancreas baktériumokkal fölfertőződik $\Rightarrow$ tályog(ok) $\Rightarrow$ sepsis
- A nagy ductusok folytonossága megszakadhat, szivárog a pancreasnedv $\Rightarrow$ egyoldali mellúri folyadékgyülem, növekvő peripancreaticus folyadékgyülem, pancreatogen ascites

2. Az epeutak és a hasnyálmirigy betegségei.

- 4 hét után pseudocysta (1-15 cm): az elhalt és elfolyósodott pancreasrészeket granulációs szövet határolja el $\Rightarrow$ ha fertőződik: pancreas abscessus

Klinikum

- Zsíros étkezést és alkoholfogyasztást követően hátba sugárzó intenzív epigastriális fájdalom
- Hasi UH: a pancreas duzzadt; a serumban amiláz és lipáz $\uparrow$; a felszabadult zsírsavak kalciumot kötnek $\Rightarrow$ hypocalcaemia
- Súlyos pancreatitisben létrejöhet „acute abdomen”: 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 pancreasrészlet spontán bakteriális fertőződése $\Rightarrow$ sepsis; a halálózási arány magas;
a túlélőkben pseudocysták $\pm$ 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; vagy PRSS1; vagy 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

FM

- Az exocrin állomány kiterjedt atrophiaja; tág ductusokban fehérjedugók
- Periductalisan extenzív fibrosis $\pm$ gócos $\rightarrow$ ly-s és mononuc. sejtes beszűrődés
- $\pm$ a Langerhans-szigetek sorvadása

Klinikum

- Visszatérő vagy állandó epigastriális fájdalom enyhe v. közepesúlyos pancreatitis miatt
- Pancreas elégtelenség $\Rightarrow$ malabsorptio, steatorrhoea $\pm$ diabetes
- Ha a hegesedés ráterjed a d. choledochusra vagy a V. papillára: enyhe sárgaság

Autoimmun idült pancreatitis

- A ductusok körül kevert lobsejtes beszűrődés, közöttük sok az IgG4-pozitív plasmasejt
- 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: a kis ductusokban dysplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia; PanIN)

Molekuláris patológia

A kis ductusok, ductulusok hámsejteiben génmutációk:

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

Elhelyezkedése

- 60% - fej, beszűri a V. papillát $\Rightarrow$ icterus
- 15% - test
- 5% - farok
- 20% - diffusan

Morfológia

Makro: tömött, élesen el nem határolódó szövetszaporulat, képkeltő eljárással nehéz az idült pancreatitistől elkülöníteni

FM: ductalis típusú adenoc., gyakran desmoplasticus; előszeretettel terjed perineuralisan

Terjedése

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

2. Az epeutak és a hasnyálmirigy betegségei.

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 DAGANATOK

- 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

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 invazív, sőt áttétes is lehet
- Hypergastrinaemia $\Rightarrow$ extrém mennyiségű gyomorsósav elválasztás $\Rightarrow$ a gyomorban és a patkóbélben multiplex peptikus fekély
- Multiplex endocrin neoplasia (MEN) I része lehet