5. Májbetegségek, az epeutak 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 ± bilirubin
- Nagyszámúak; sárgásbarnától a feketéig
- A kis kövek a d. cysticusba ⇒ d. choledochusba vándorolnak

Kóroktan
A szervezet a fölös koleszterintől az epe révén szabadul meg; a koleszterin epesavas sókhoz és lecitinhez kötődve válik vízoldékonyá.
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
- ⇑ koleszterinkiválasztás az epében, pl. elhízás, nagy energiatartalmú étrend
- ⇓ 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!) ± 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 ± 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 ⇒ kifekélyesedések
- Bakteriális fölülfertőződés

Morfológia

- Ulcerophlegmonosus: a nyálkahártya vérbő, fekélyekkel tarkított, az izmos fal vizenyős
- 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 ⇒ súlyos
- Megnagyobbodott, nyomásérzékeny epehólyag; hasi UH: kő + 4 mm-nél vasatagabb falú epehólyag
- Láz, émelygés, hányás, granulocytosis

Kimenete

- Enyhén vagy közepesen súlyos: önmagától gyógyul 1-10 nap alatt
- Súlyos ⇒ sürgősen cholecystectomia
- Fellángol - megnyugszik - fellángol ⇒ idült cholecystitis

Cholecystitis chronica calculosa

5. Májbetegségek, az epeutak betegségei

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

Morfológia

Makro
- Megnagyobbodott, máskor zsugorodott epehólyag; a lumenben kő
- Sorvadt nyh
- A fal hegesen megvastagodott

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

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

Szövődmények
- Epehólyagrák ⇑ kockázata
- Összenövések a gyomor, a patkóbél és a flexura hepatica között
- Kő átfúródás ⇒ fistula cholecysto-duodenalis ± epekő 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
- 70 évesekben
- Kockázati tényező: cholecystitis chronica calculosa
- Rákelőző állapot: a nyálkahártyában exophyticus papilláris növedék, low-grade v. high grade dysplasiával (intracholecystic papillary neoplasm)

Morfológia

Makro - két növekedési típus
- Az epehólyag falát diffúzan beszűrő
- Exophyticus, gombaszerűen a lumenbe növő

FM
- Kp vagy rosszul differenciált, jobbára desmoplasticus adenocarcinoma

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

AZ EXTRAHEPATIKUS EPEUTAK BETEGSÉGEI
- Epeút atresia
- Choledocholithiasis
- Cholangitis
- Carcinoma

BILIARIS ATRESIA
Pathogenesis
- Rejtélyes
- 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 enteralis 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

5. Májbetegségek, az epeutak betegségei

FÖLSZÁLLÓ HEVENY CHOLANGITIS ÉS CHOLANGIOHEPATITIS

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

Morfológia

Makro

- Elzáródott extrahepatikus epeutak
- Tág intrahepaticus epeutak, bennük genny
- A máj duzzadt, petyhüdt, zöldessárga ± tályogok

FM

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

Klinikai kép

- Májtáji fájdalommal járó sárgaság, láz, hidegrázás ⇒ sepsis ⇒ exitus

EXTRAHEPATIKUS EPEÚTI CARCINOMA

Patogenezis

- Idős egyénben alakul ki
- Hajlamosító tényező: epekövesség, primér sclerotizáló cholangitis, Ázsiában: Clonorchis sinensis (métely) fertőzés
- Rákelőző állapot: intraductalis papillaris neoplasma - polypoid növedék, low-grade vagy high grade dysplasiával

Morfológia

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

Klinikum

- Lappangva létrejövő **fájdalmatlan** elzáródásos sárgaság
- Per continuitatem beszűrt a lig. hepatoduodenale; áttétek a portalis nycs-kban, a májban
- Kórjóslat: **rossz**, a betegek a sebészi eltávolítás után ritkán érik még 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 ⇒ 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.*

Csoportosítás a pancreatitis súlyossága szerint

- Klinikailag enyhe; morfológiailag heveny interstitialis (IS) pancreatitis; FM: IS vizenyő ± gócos enzimatikus necrosis
- Kp. súlyos; morfológiailag acut necrotizáló pancreatitis; IS vizenyő és makroszkóposan észlelhető intra- és peripancreatikus agyagsárga, ill. bevérzett necrosis
- Súlyos; morfológiailag acut necrotizáló-haemorrhagiás pancreatitis - a pancreasban mindenütt confluáló necrosisok és vérzések; a peripancreaticus zsírszövetben nagyszámú enzimatikus zsírnecrosis (sárgásfehér gócok)

A súlyos pancreatitis szövődményei

- Systemás gyulladásos válaszreakció sy (SIRS) kiváltotta shock (lapozzanak oda!!!!)
- A necroticus pancreas baktériumokkal fölülfertőződik ⇒ tályog(ok) ⇒ sepsis

- A nagy ductusok folytonossága megszakadhat, szivárog 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

Klinikum

- Zsíros étkezést és alkoholfogyasztást követően hátba sugárzó intenzív epigastrialis fájdalom
- Hasi UH: a pancreas duzzadt; a serumban amiláz és lipáz ⇑; a felszabadult zsírsavak kalciumot kötnek ⇒ hypocalcaemia
- Súlyos pancreatitisben létrejöhet „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 pancreasrészlet 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
- **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
- ± pseudocysták

FM

- Az exocrin állomány kiterjedt atrophiája; tág ductusokban fehérjedugók
- Periductalisan extenziv fibrosis ± gócos ly-s és mononucl. sejtes beszűrődés
- ± a Langerhans-szigetek sorvadása

Klinikum

- Visszatérő vagy állandó epigastrialis fájdalom enyhe v. középsúlyos pancreatitis miatt
- Pancreas elégtelenség ⇒ malabsorptio, steatorrhoea ± 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-pozitiv plasmasejt
- Periductalisan erős fibrosis
- Steroidra reagál

A HASNYÁLMIRIGY DAGANATAI

- Carcinoma - 90%
- Intraductalis daganatok, cysticus daganatok
- Endocrin (szigetsejtes) tumorok

PANCREASRÁK

- Az exocrin állomány kis ductusaiból kiinduló ún. invazív ductalis adenocarcinoma
- Kockázati tényezők: dohányzás, diabetes mellitus, idült pancreatitis
- Csúcs: 60-70 év között
- Rákelőző állapot: a kis ductusokban low-grade, ill. high grade dysplasia (pancreatic intraepithelial neoplasia; PanIN)

Molekuláris patológia

A kis ductusok, ductulusok hámsejteiben génmutációk:

- onkogén aktiváció - *KRAS*
- tumor szuppresszor gén inaktiváció – *CDKN2A, TP53, SMAD4*

Elhelyezkedése

- 60% - fej, beszűri a V. papillát ⇒ elzáródásos sárgaság
- 15% - test
- 5% - farok
- 20% - diffusan

Morfológia

- **Makro**: tömött, élesen el nem határolódó szövetszaporulat, képalkotó eljárással nehéz az idült pancreatitistől elkülöníteni
- **FM**: ductalis típusú adenocc, gyakran desmoplasticus; előszeretettel terjed perineuralisan

Terjedése

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

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%

INTRADUCTALIS DAGANATOK, CYSTICUS DAGANATOK

- 60-70 év közötti egyénekben; jóval gyakoribbak nőkben
- A daganatos hámban low-grade vagy high-grade dysplasia, a nagyobb tumorokban invazív carcinoma komponens

Tipusai

- Intraductalis papillaris mucinosus neoplasma: a pancreasfejben alakul ki
- Mucinosus cysticus neoplasma: a testben vagy a farokban keletkezik
- Cystadenoma serosum, ill cystadenocarcinoma serosum: a testben vagy a farokban keletkezik

Klinikum

- Hasi fájdalmat okoznak, vagy a has egyéb okból végzett képalkotó vizsgálata során fedezik fel

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