

Májpatológia gyakorlat

2017/2018 – 2. szemeszter

2018.02.26 – 03.02

Májbetegségek osztályozása

Nem daganatos

Anyagcserezavarok

Fejlődési rendellenességek

Keringési zavarok

Hepatitisek

Fertőzőses

Toxikus

Autoimmun

Epeútrendszer betegségei

Daganatos

Tumorszerű fokális elváltozások

* Benignus

Malignus

Epithelialis

* Non-epithelialis (mesenchymalis)

Primer

* Metasztatikus

Gyermekekori

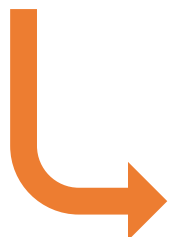
* Felnőttkori

Krónikus májbetegségek kórlefordyása (nagy vonalakban)

Krónikus károsító ágens



Hepatocytá károsodás / degeneráció



Immunsejt aktiváció

Ito-sejt aktiváció (qHSC → aHSC)

Myofibroblast aktiváció



Fibrosis



Cirrhosis

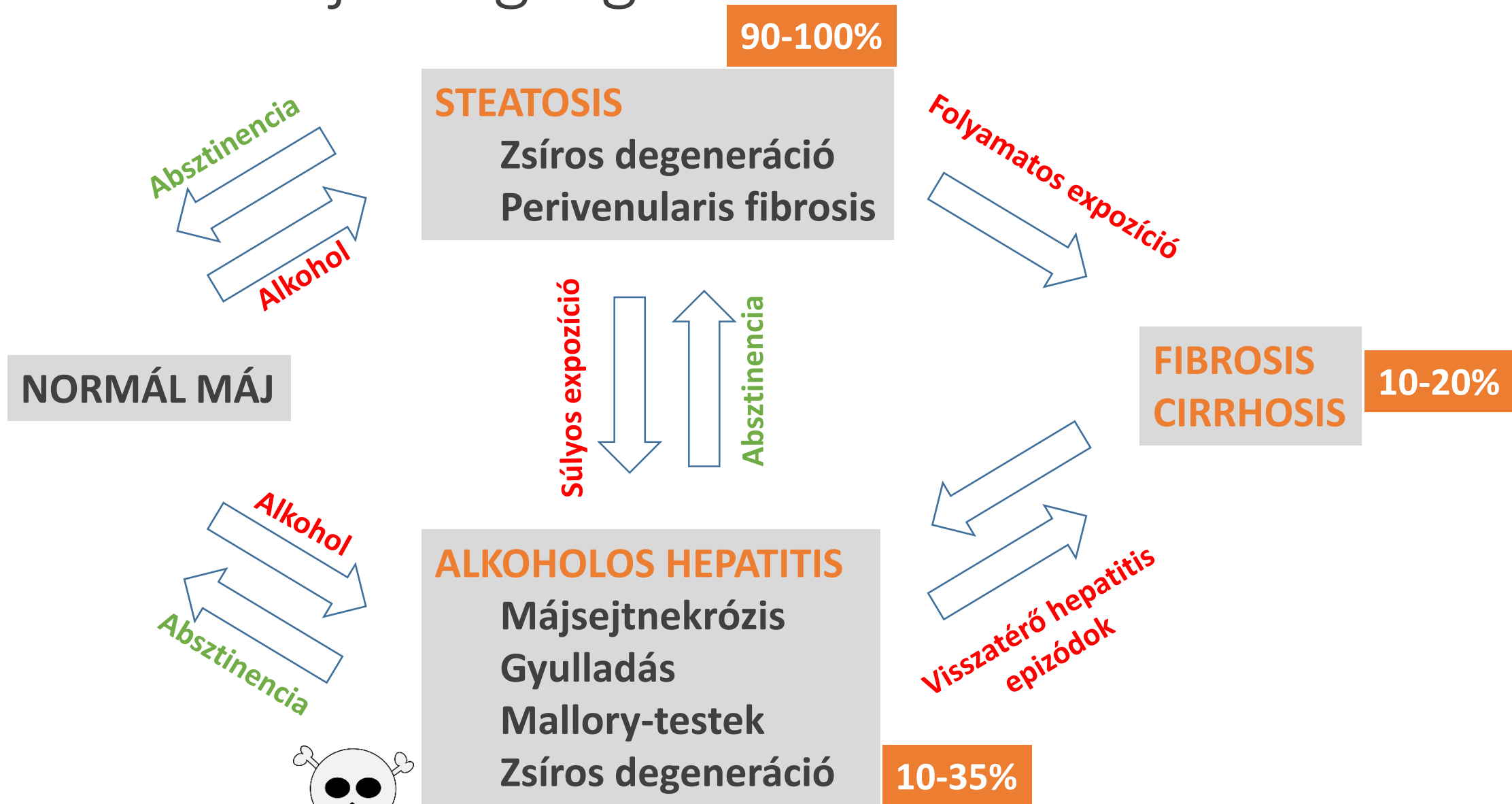


HCC



Alkoholos májbetegség

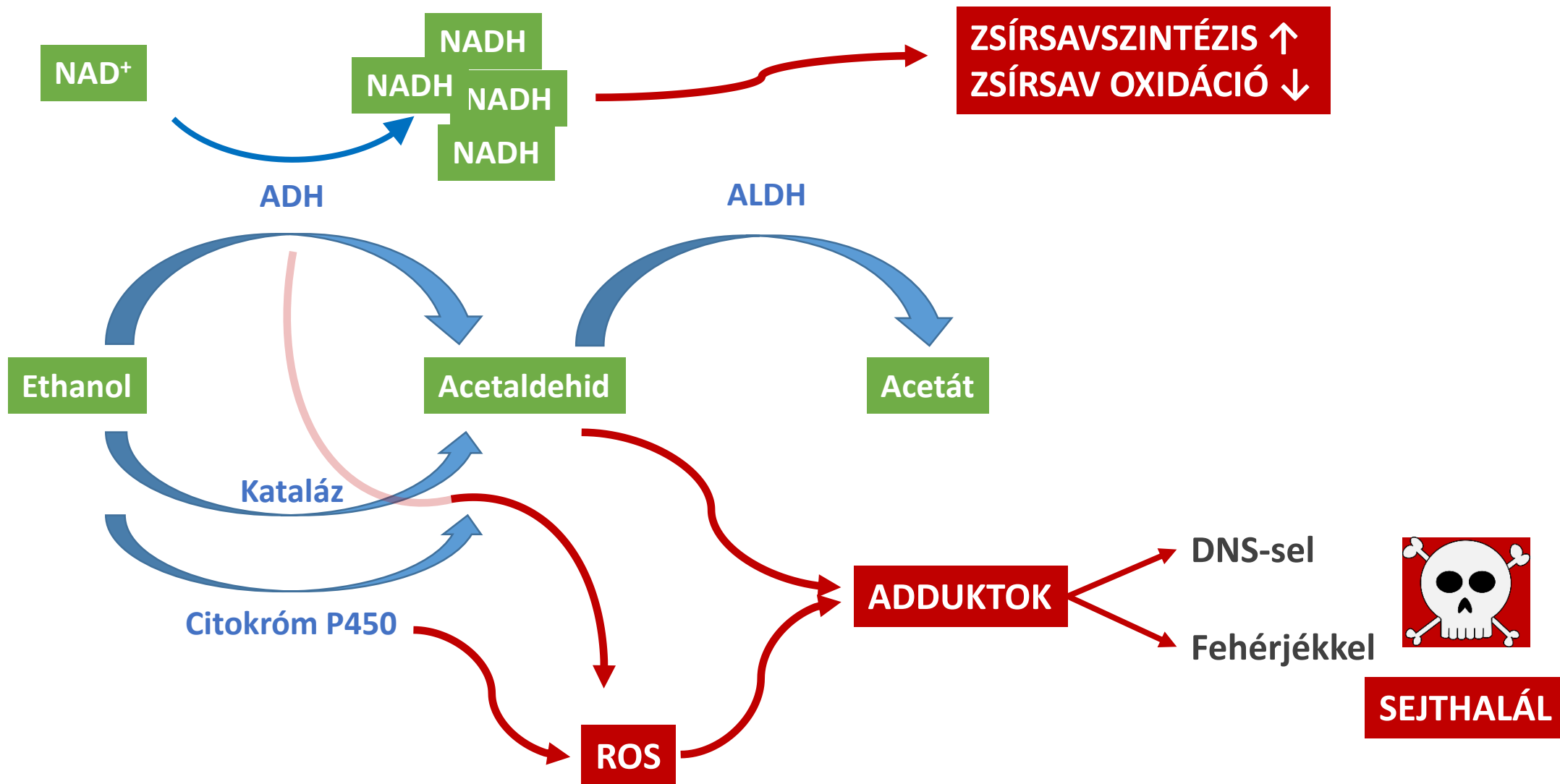
Nem 'egy' betegség, hanem betegségi spektrum



Fulmináns esetben magas mortalitás!

Patomechanizmus I.

Direkt hepatotoxicitás

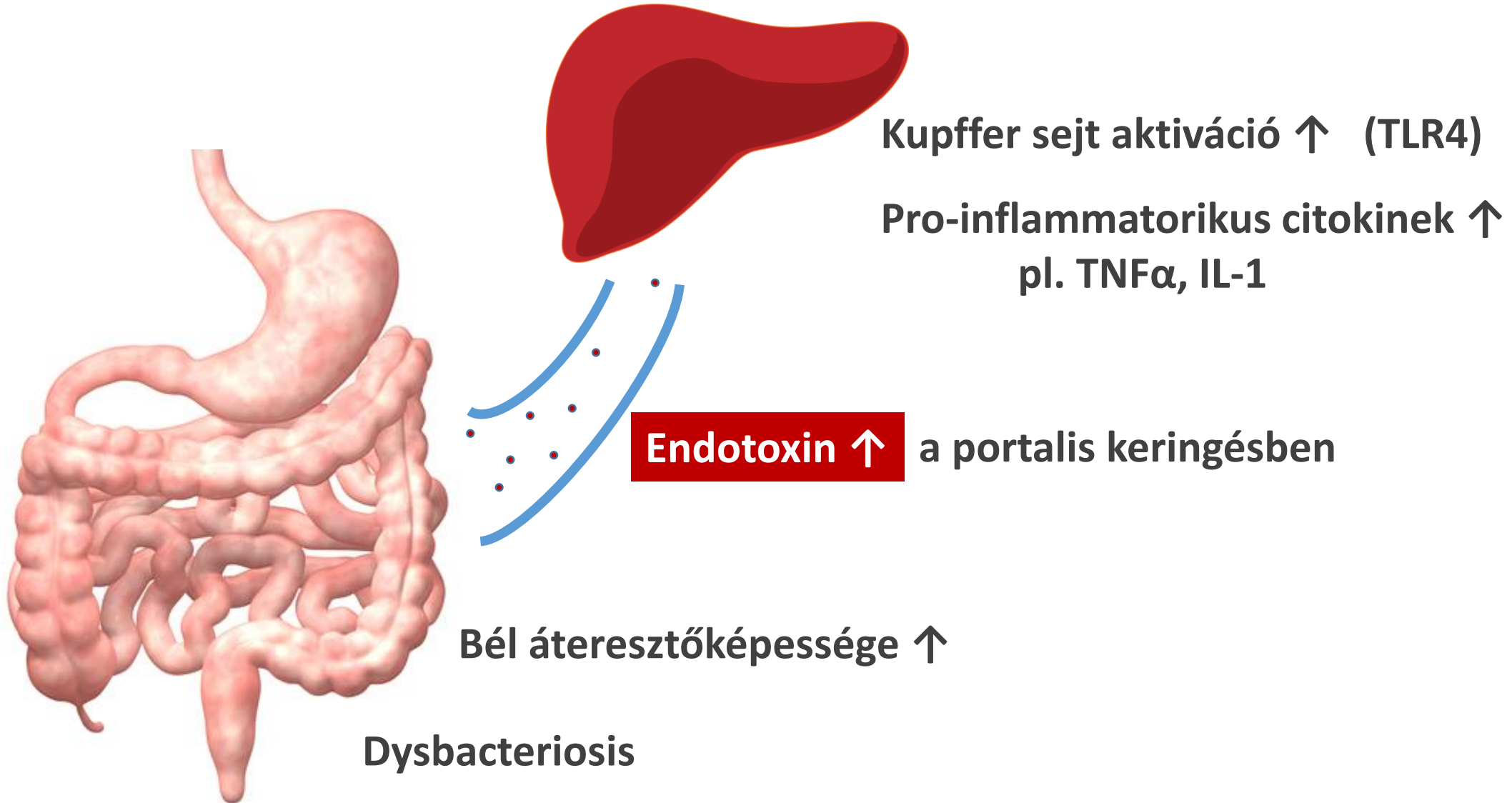


ADH: alkohol dehidrogenáz

ALDH: aldehid dehidrogenáz

Patomechanizmus II.

Bél-máj tengely



Dysbacteriosis

Bél átteresztőképessége ↑

Endotoxin ↑ a portalis keringésben

Kupffer sejt aktiváció ↑ (TLR4)

Pro-inflammatorikus citokinek ↑
pl. TNFα, IL-1



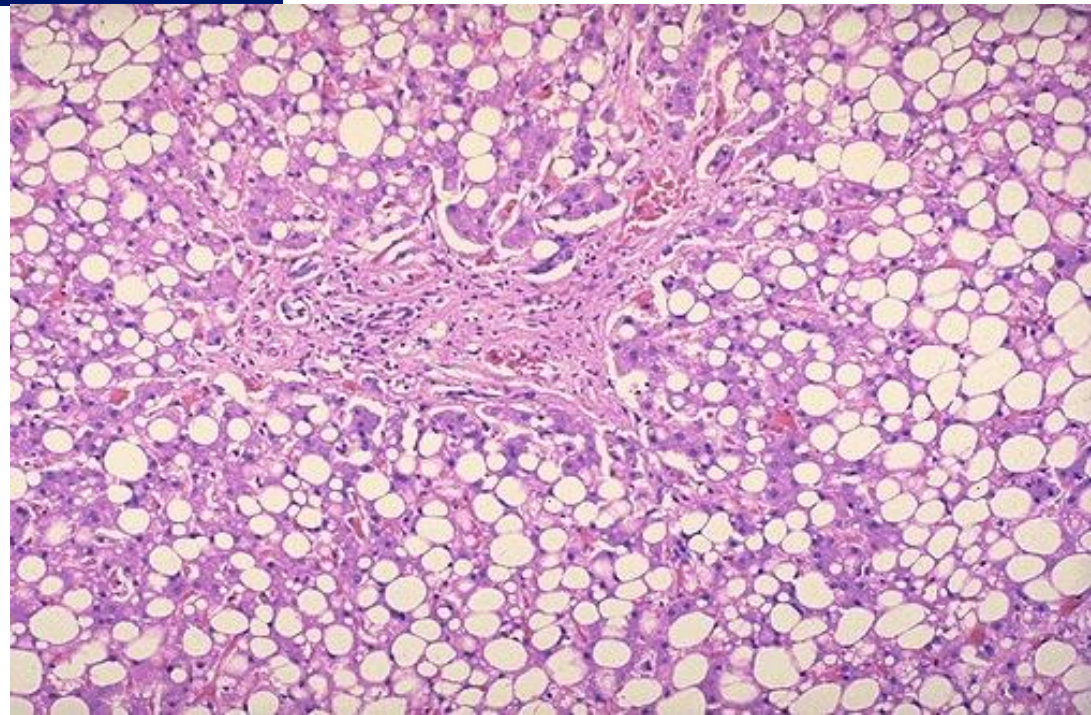
Puha, sárga, zsírfényű

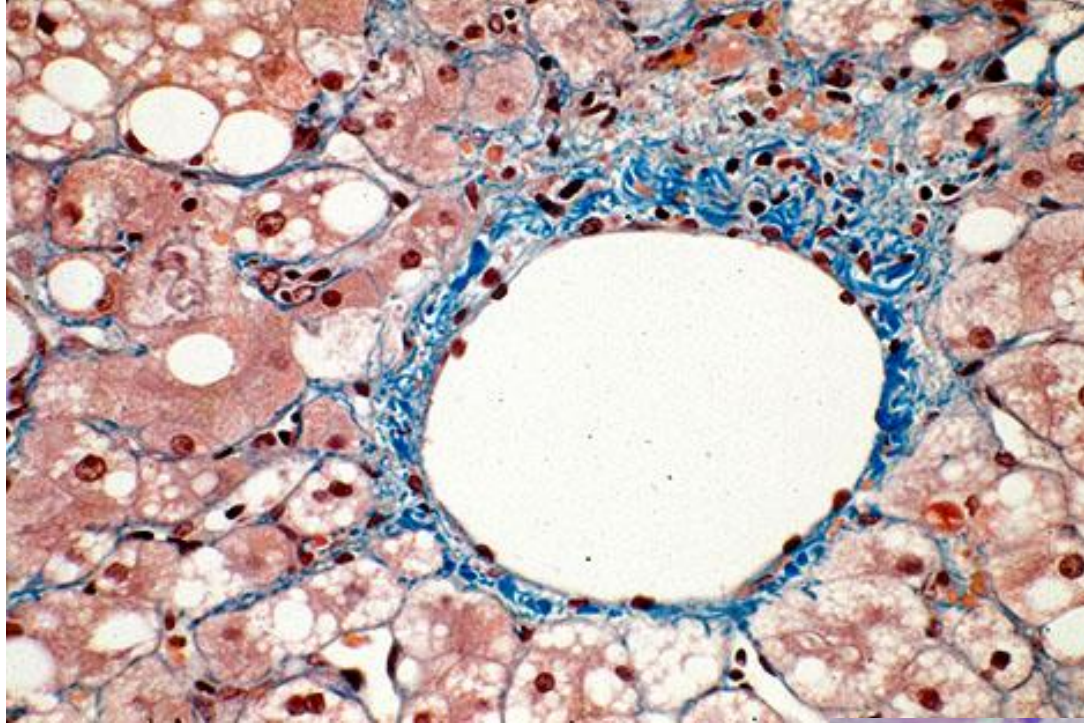
Törékeny

Megnagyobbodott



**Kioldódott zsírnak
megfelelő üres vezikulák a
májsejtekben
(kezdetben centrolobularis)**





Perivenularis fibrosis

v. centralis körül

pericellularis fibrosis - „csirkeháló”



Mallory test

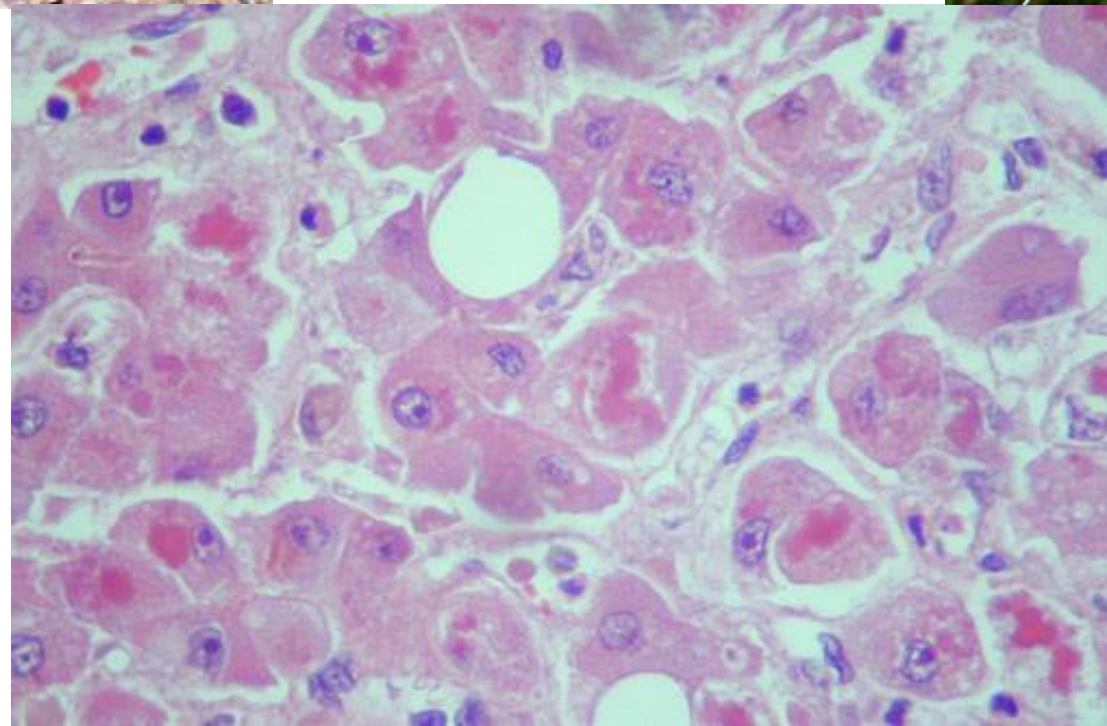


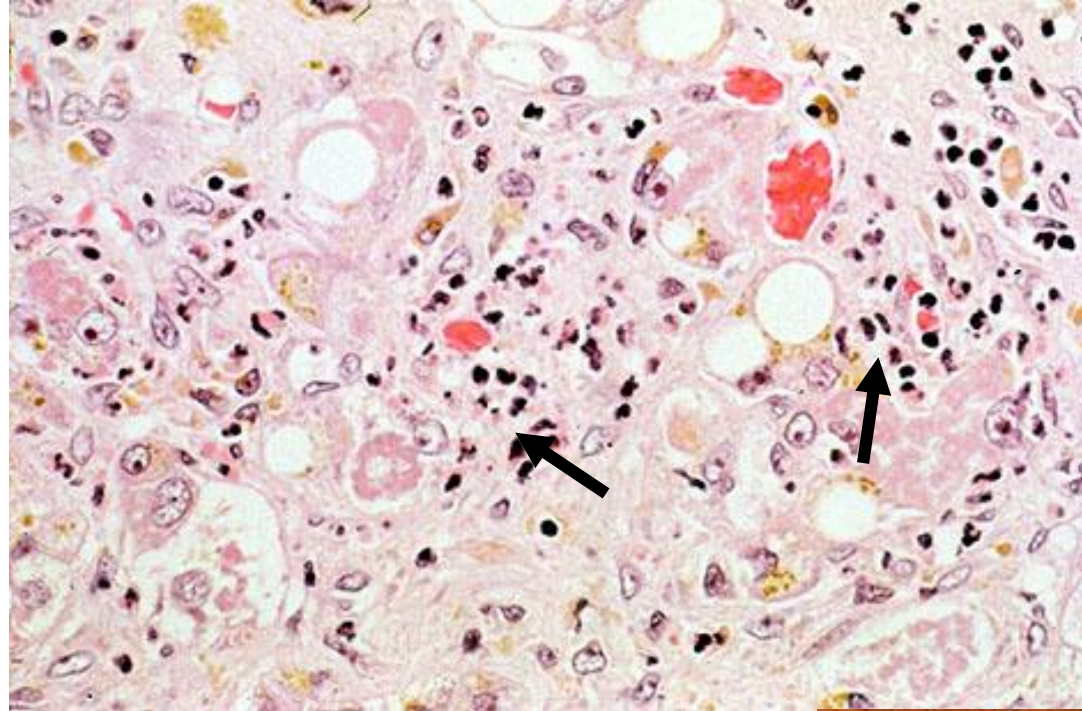
intermediér filamentumok összecsapzódása

Nem specifikus, más betegségekben is jelen:
PBC, PSC, Wilson, HCC

Ballonos degeneráció

„felfújódott”, duzzadt hepatocyták





Alkoholos hepatitis

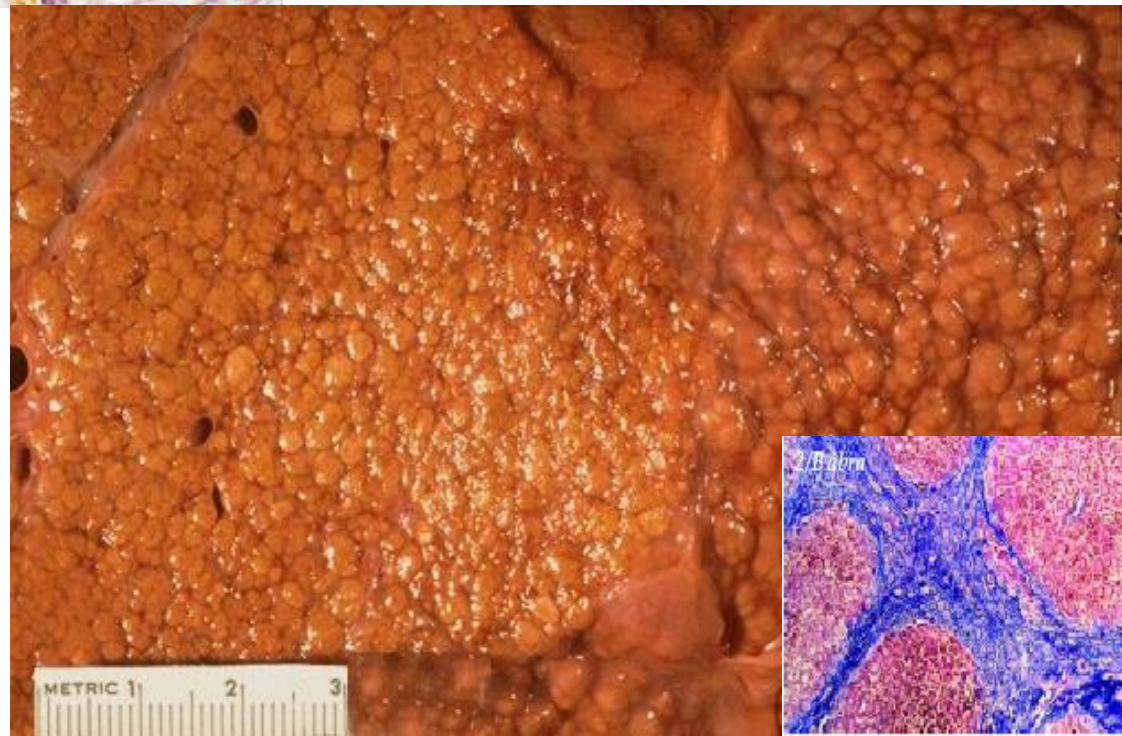


neutrofil granulocyták a
hyalin necrosist mutató
májsejtek körül

Alkoholos cirrhosis



jellegzetesen micronodularis



Nem alkoholos zsírmáj betegség – NAFLD, NASH

NAFLD – Non-alcoholic fatty liver disease

NASH – Non-alcoholic steatohepatitis

Fejlett világban növekvő gyakoriság

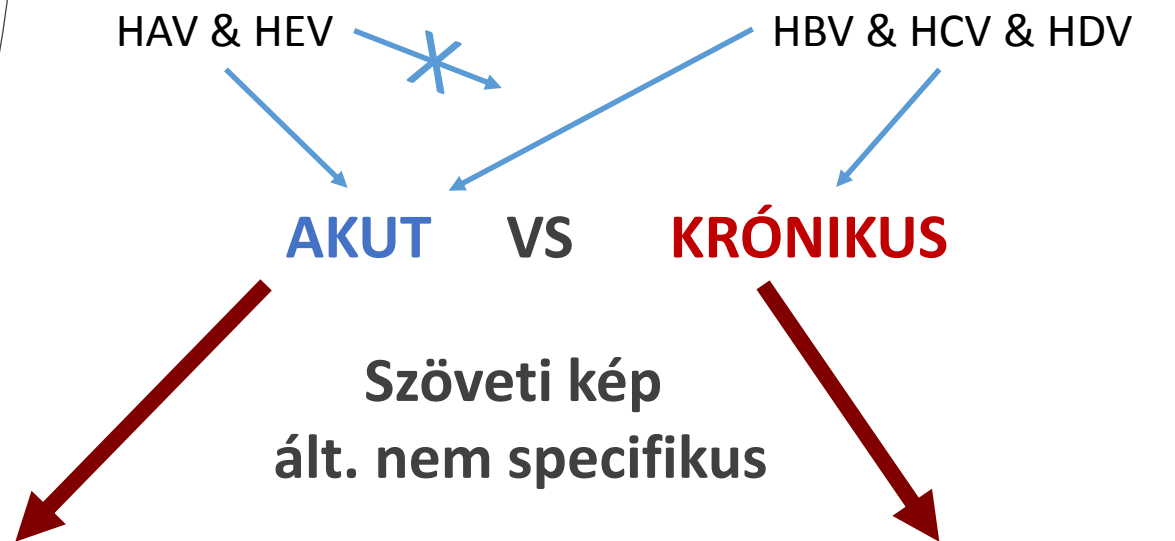
Obesitas, inzulin-rezisztencia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia


Alkoholos májbetegséghez hasonló makro- és mikroszkópos megjelenés

Hosszútávon ez is cirrrosishoz vezethet

Hepatitisek

- Vírusos
 - Hepatotrop: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV
 - Egyéb: CMV, EBV, HSV, Adenovirus
- Autoimmun
 - AH1, AH2, AH3
- Toxikus, gyógyszer
 - Alkohol
 - Paracetamol!, stb.
 - NASH
- Egyéb fertőzőses
- Idiopathiás
- Egyéb



- Centro-/panlobularis gyulladás
- Ballonsejtek
- Egysejtes/masszív sejthalál
- **Councilman-testek**
- Fibrosis nem mindig
- Lobular disarray
- Regeneratív fészkek
- 1% fulmináns → 

- **Portalis** gyulladás ± lobularis gyulladás
- Ballonsejtek
- Egysejtes sejthalál (ún. lítikus nekr.)
- **Fibrosis!**
 - periportalis bridging
 - cirrhosis

Krónikus hepatitis

Definíció: A máj > **6 hónapja** fennálló gyulladása

HISZTOLÓGIA AKTIVITÁSI INDEX (HAI) – Knodell, METAVIR

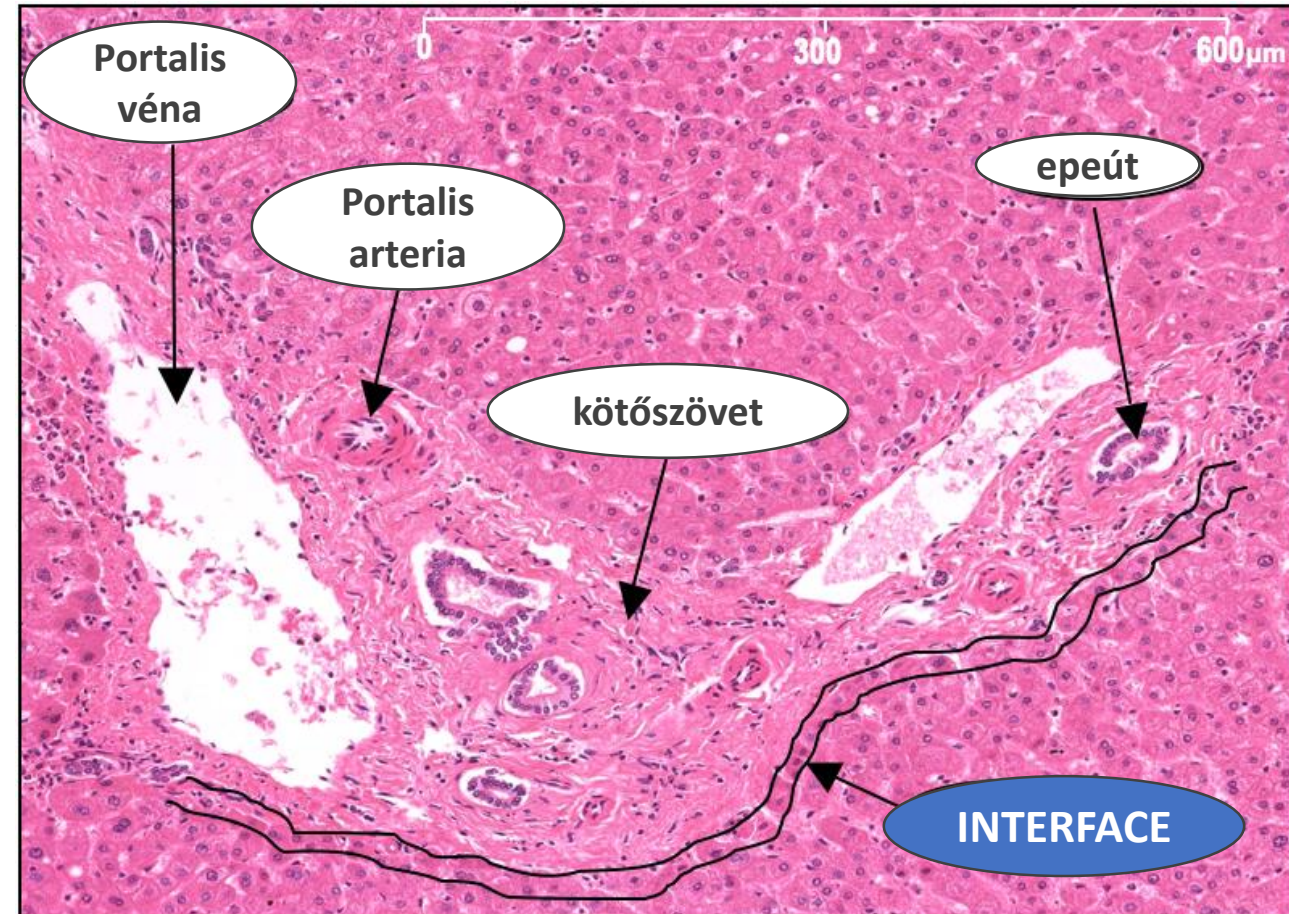
- **Portalis** gyulladás: lymphoplasmocytaer infiltratio a portalis tér kiszélesedésével (CPH)
 - ha a gyulladás kevésbé súlyos, akkor respektálja a portalis tér határát (ld. limiting plate)
 - ha súlyosabb → interface hepatitis = piecemeal necrosis = limiting plate necrosis (CAH)
„molyol a májbeteg”
 - **Lobularis** necroinflammatio
 - lymphoplasmocytaer fókuszok és apoptotikus hepatocyták a lobuluson belül
-
- **Fibrosis**
 - portalis területről indul → periportal felé
 - hídszerűen összeköthet: porto-porto; porto-centralis

GRADING

STAGING

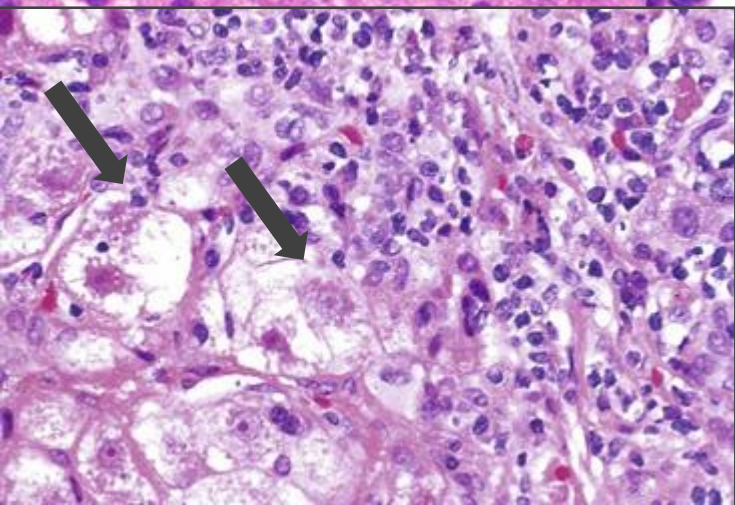
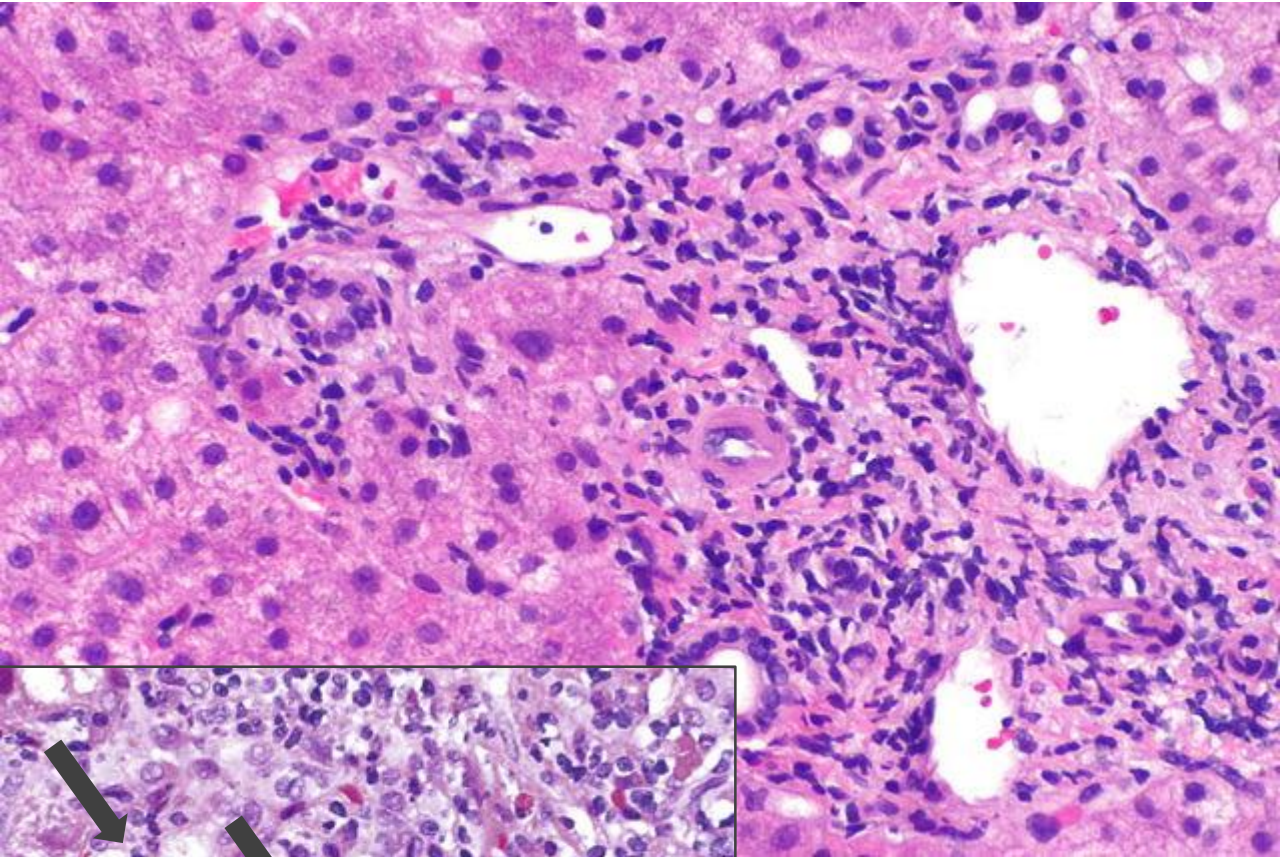
Krónikus hepatitis

Mi a fene az a limiting plate?

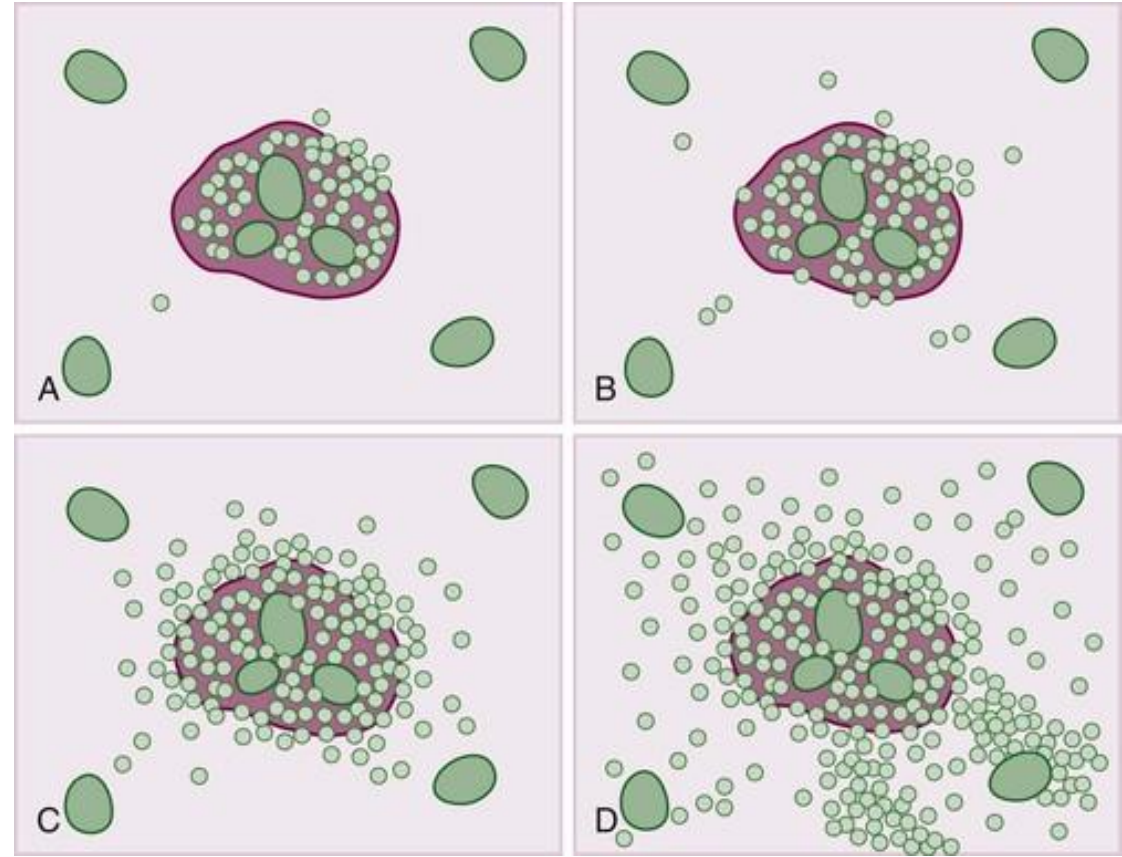


Krónikus hepatitis

Portalis gyulladás + Interface hepatitis



Ballonos degeneráció



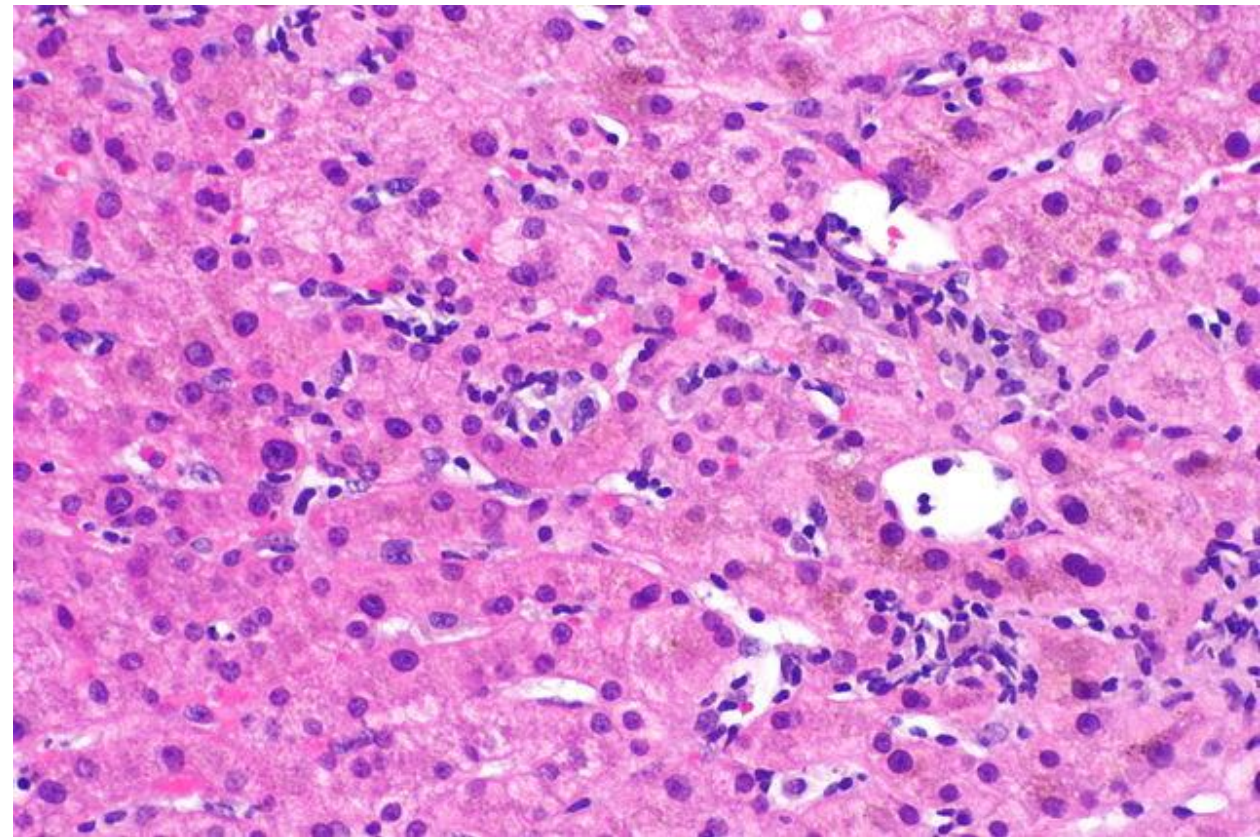
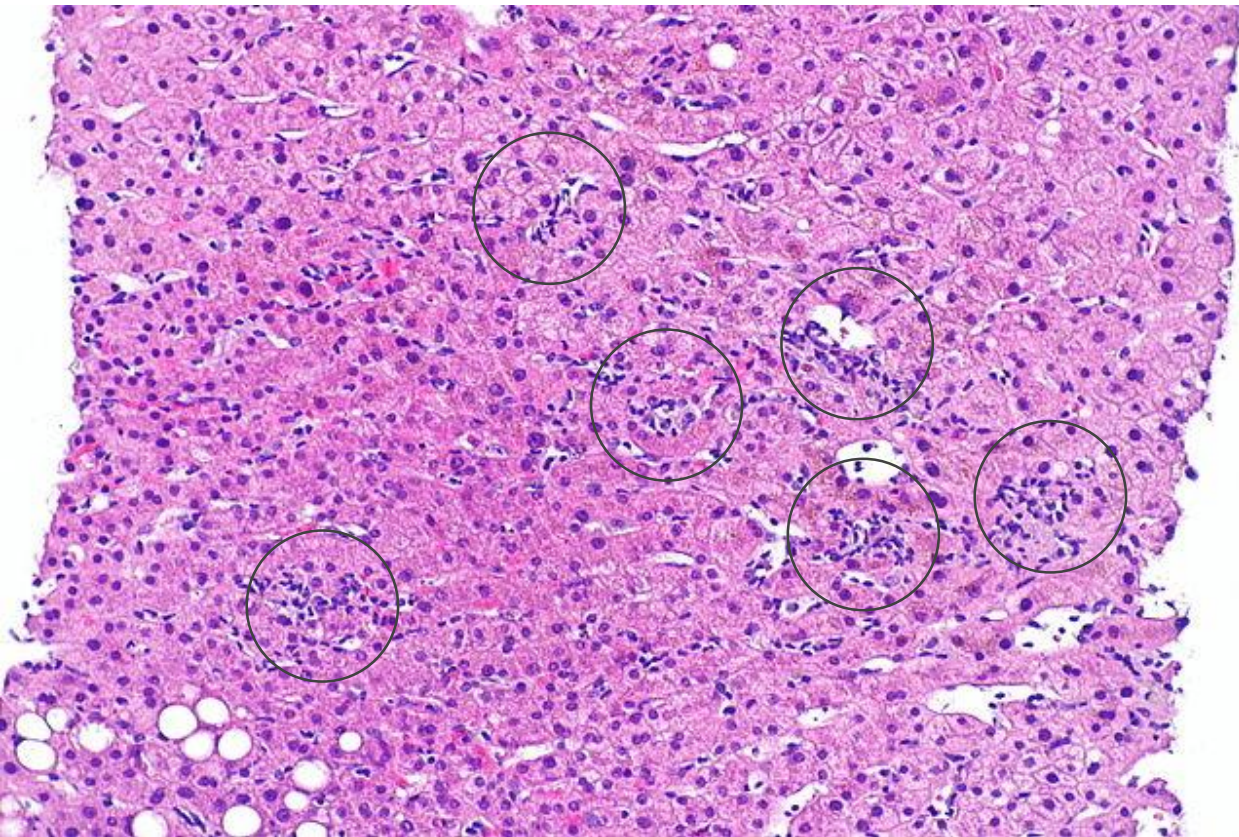
<https://clinicalgate.com/acute-and-chronic-infectious-hepatitis/#s0095>

Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1409-1417.

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Interface_hepatitis_--_high_mag.jpg

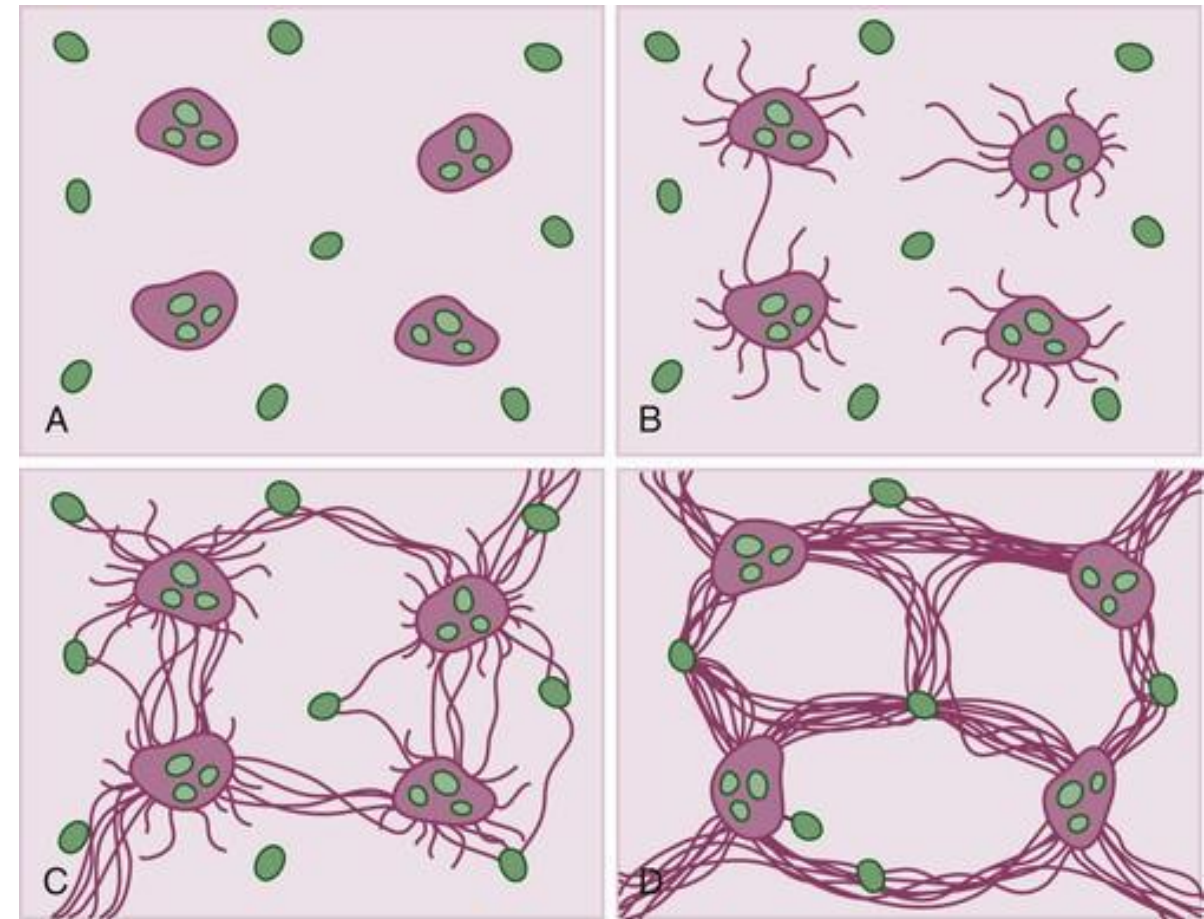
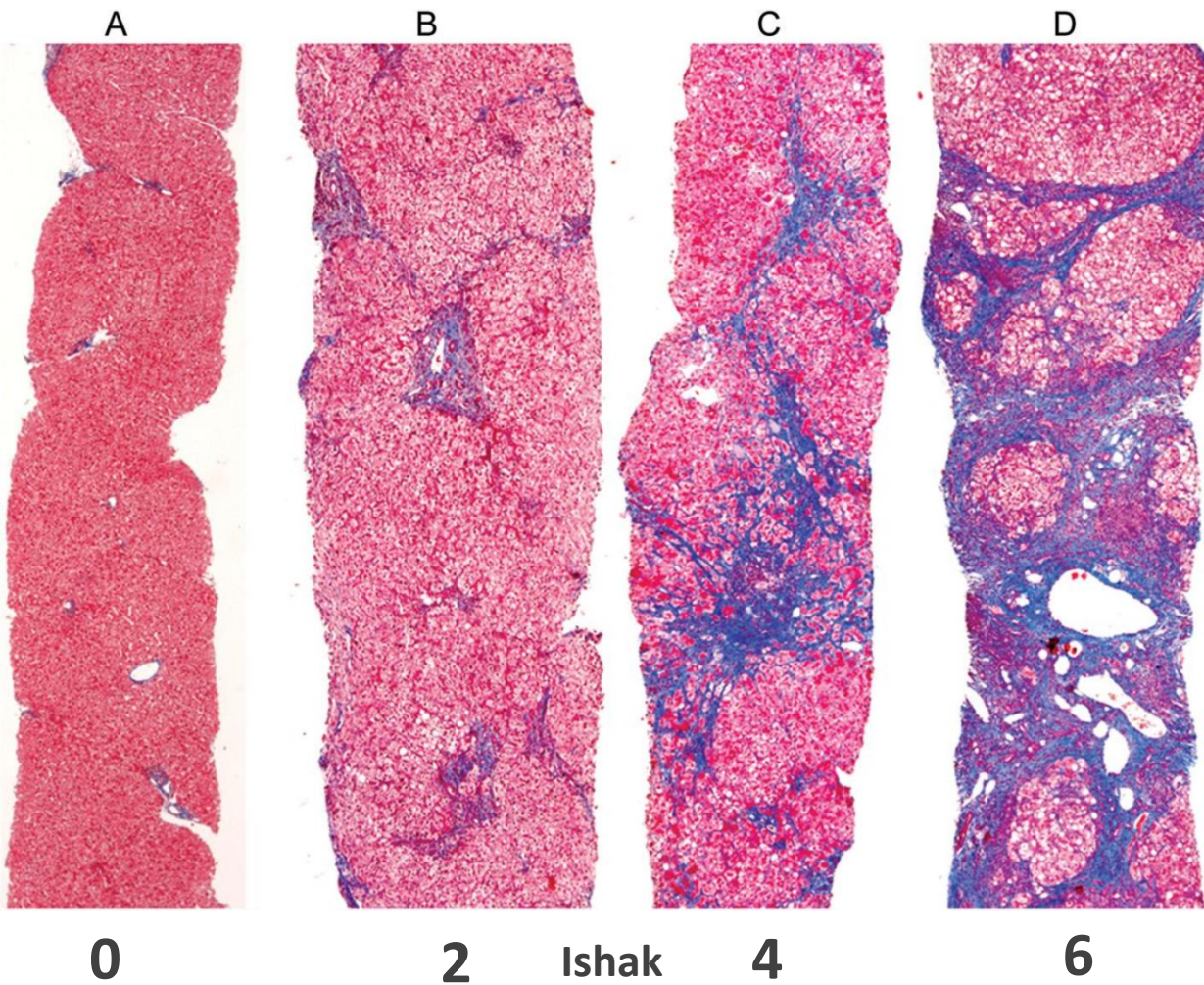
Krónikus hepatitis

Lobularis gyulladás

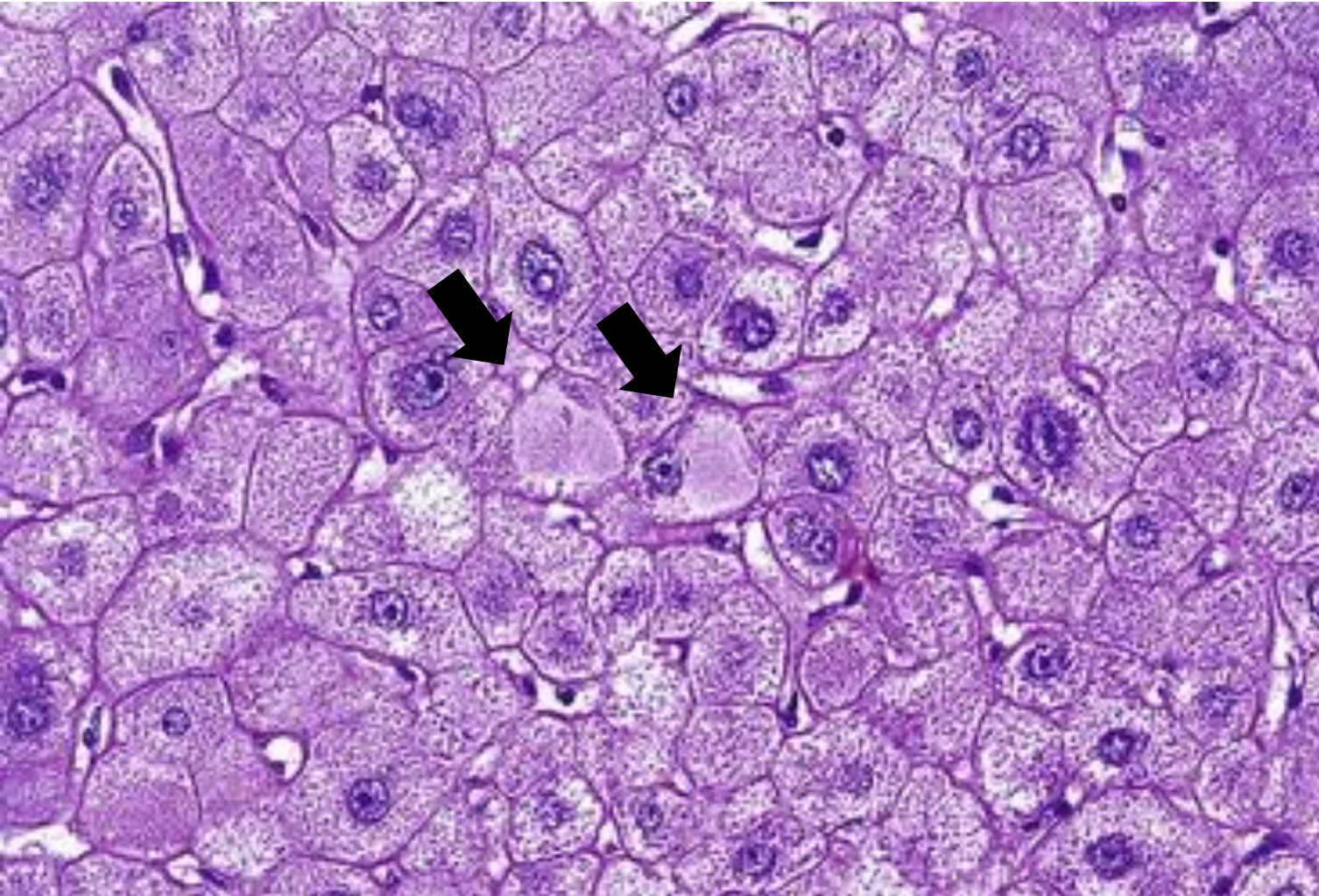


Krónikus hepatitis

Fibrosis



Krónikus hepatitis – HBV specialitások

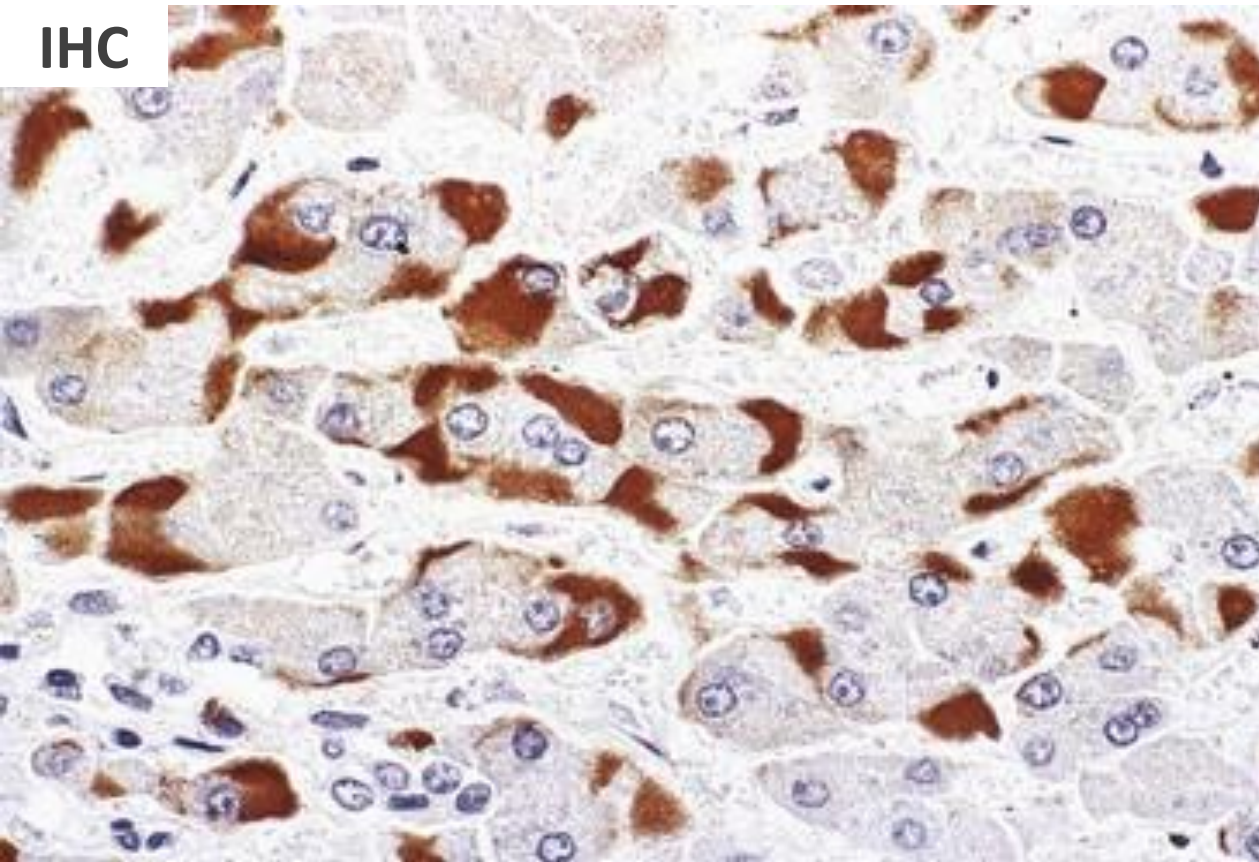


ground-glass hepatocytá

HBsAg akkumuláció a májsejtek endoplazmatikus retikulumában

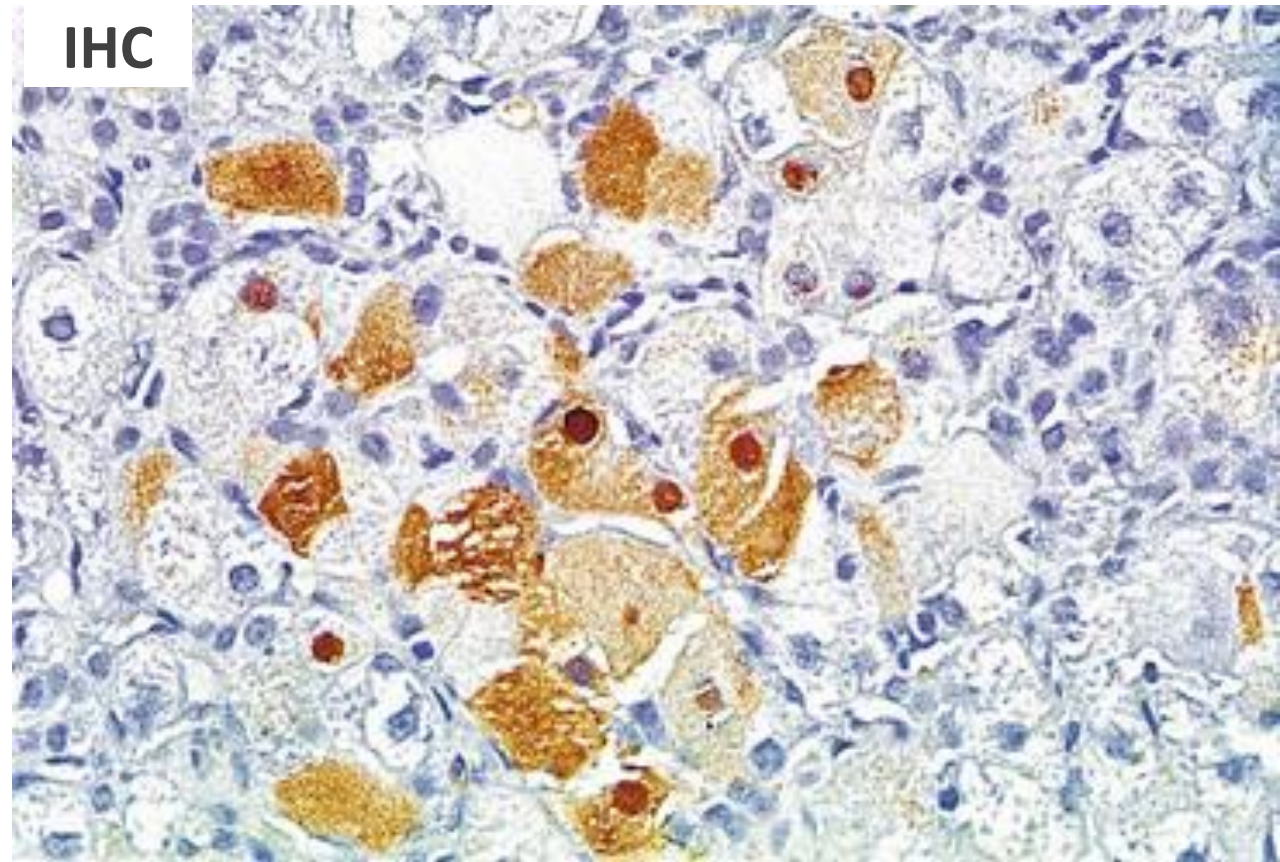
HBsAg: HBV surface antigen
HBcAg: HBV core antigen
HBeAg: HBV „e” antigen

Krónikus hepatitis – HBV specialitások



HBsAg

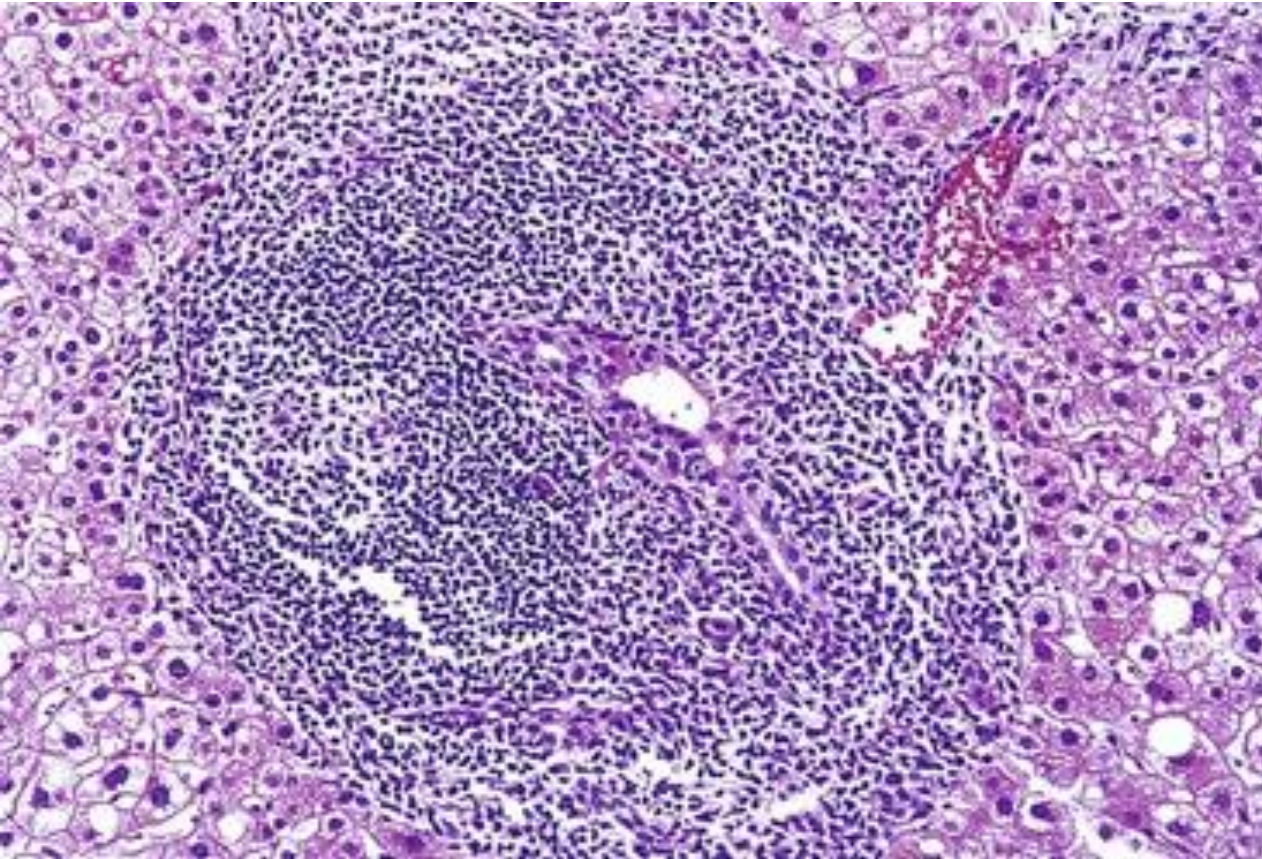
citoplazmatikus, perinukleáris félhold alakú pozitivitás



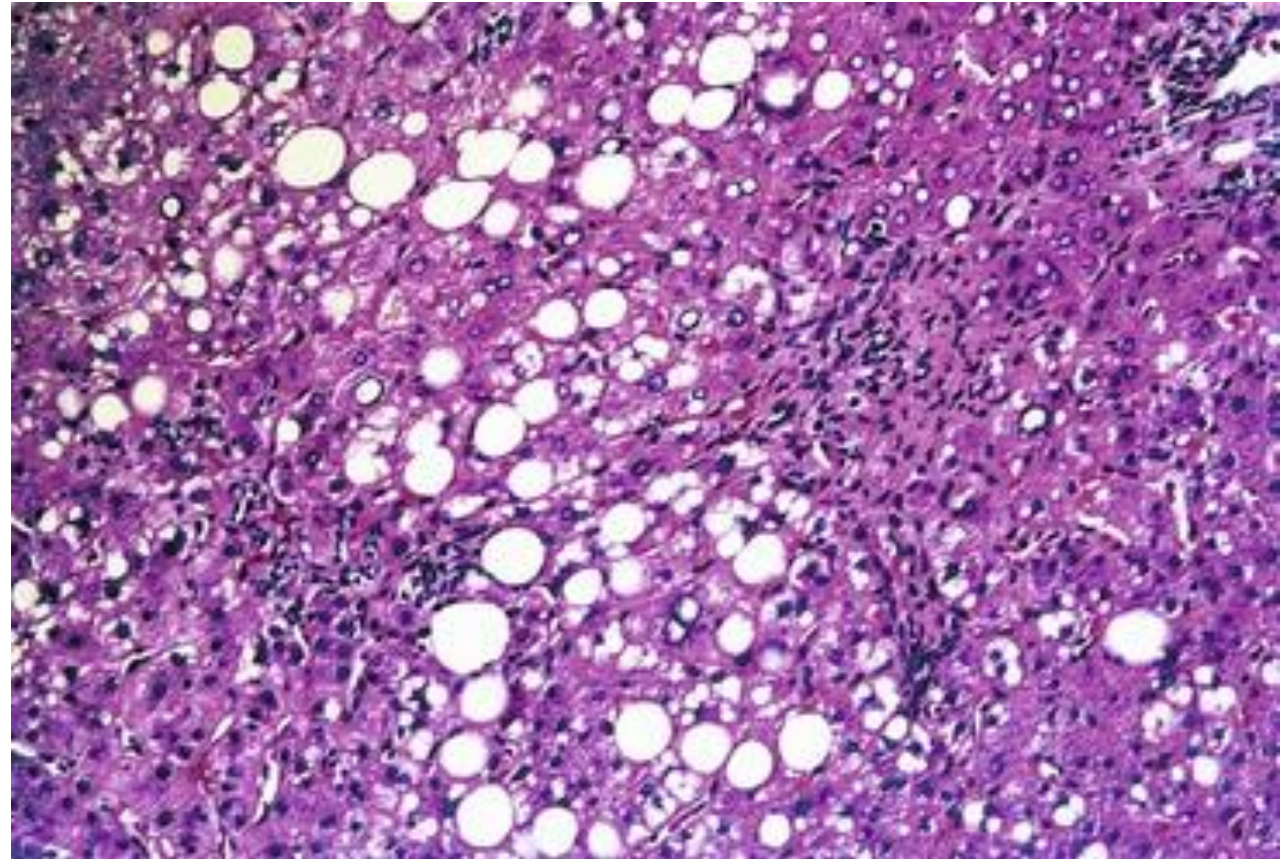
HBcAg

citoplazmatikus és nukleáris pozitivitás =
aktív vírusreplikációt jelez

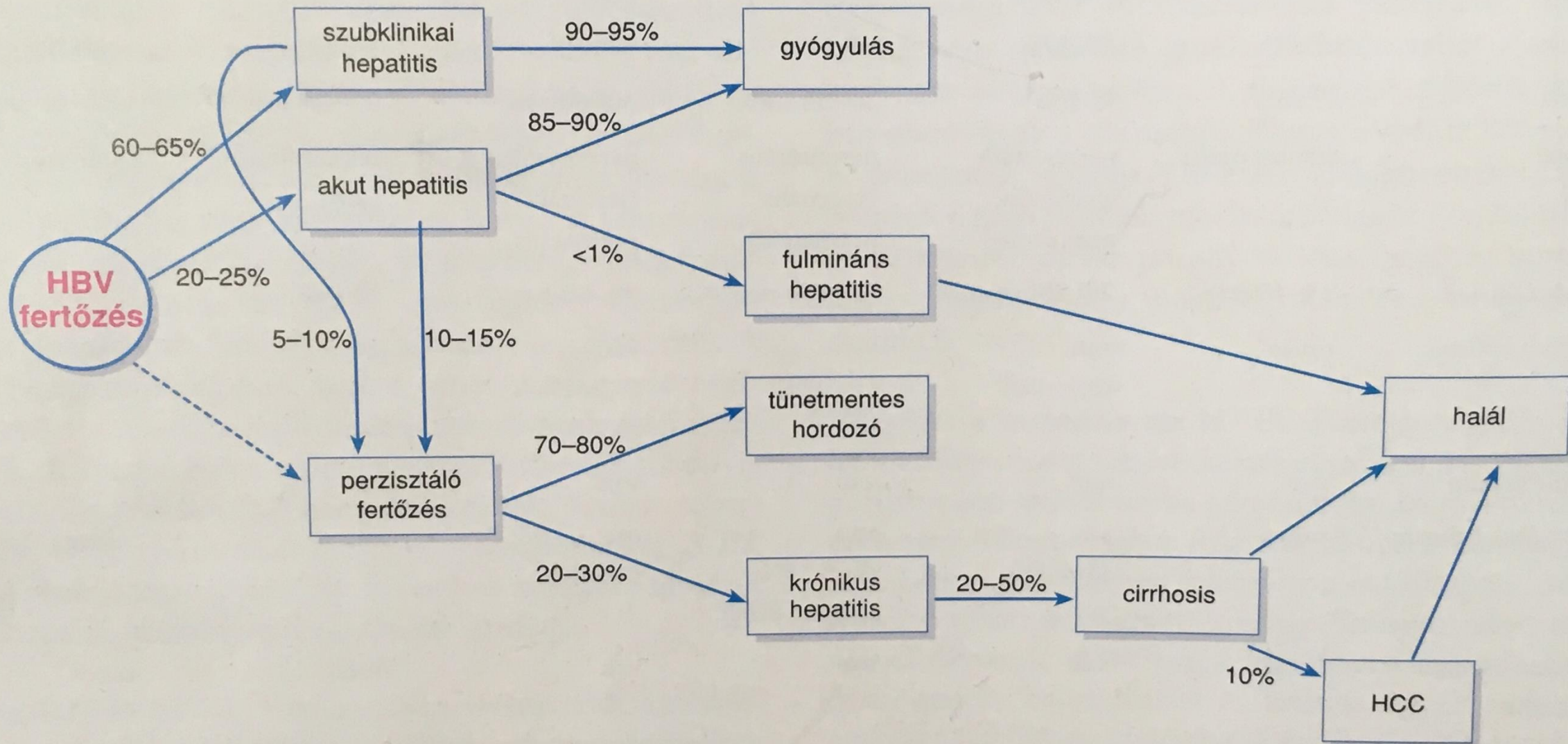
Krónikus hepatitis – HCV specialitások



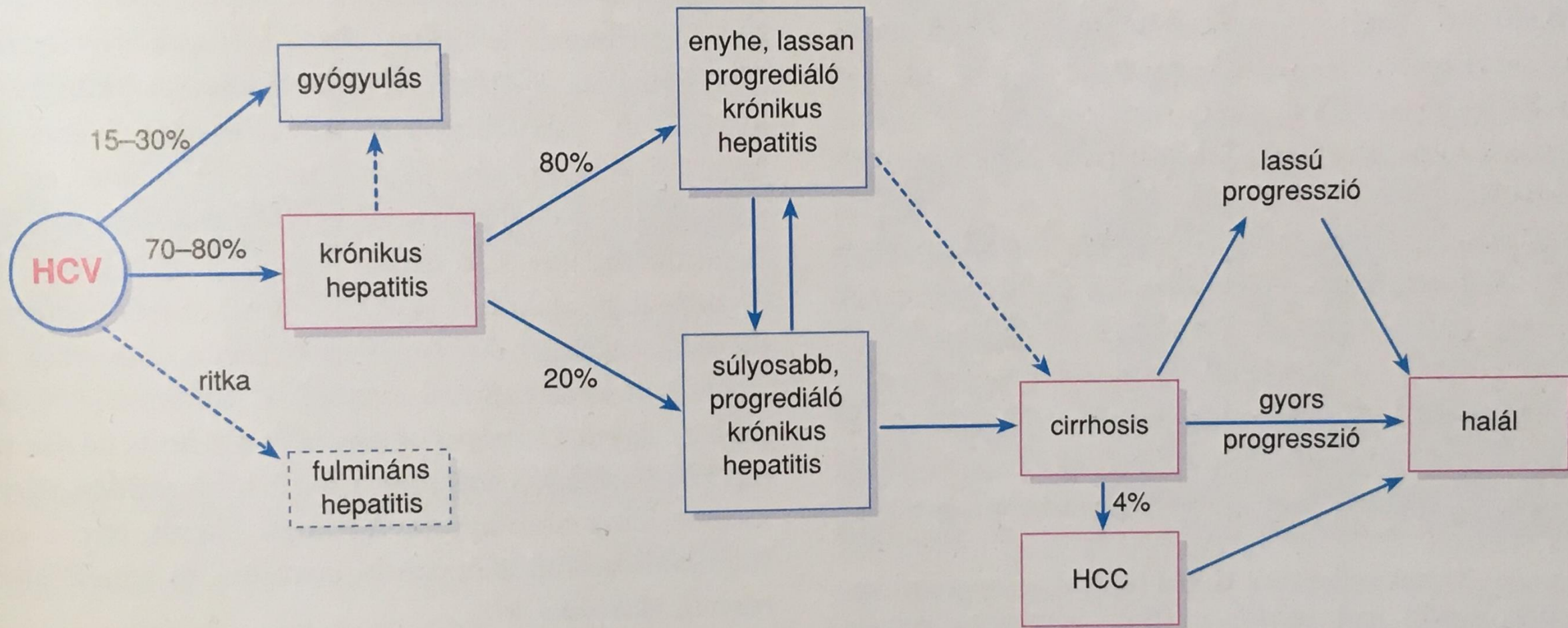
Portalis lymphoid aggregátumok
sokszor csíracentrummal



Macrovesicularis steatosis



17.17. ábra A hepatitis B-vírus-fertőzés lehetséges kimenetele

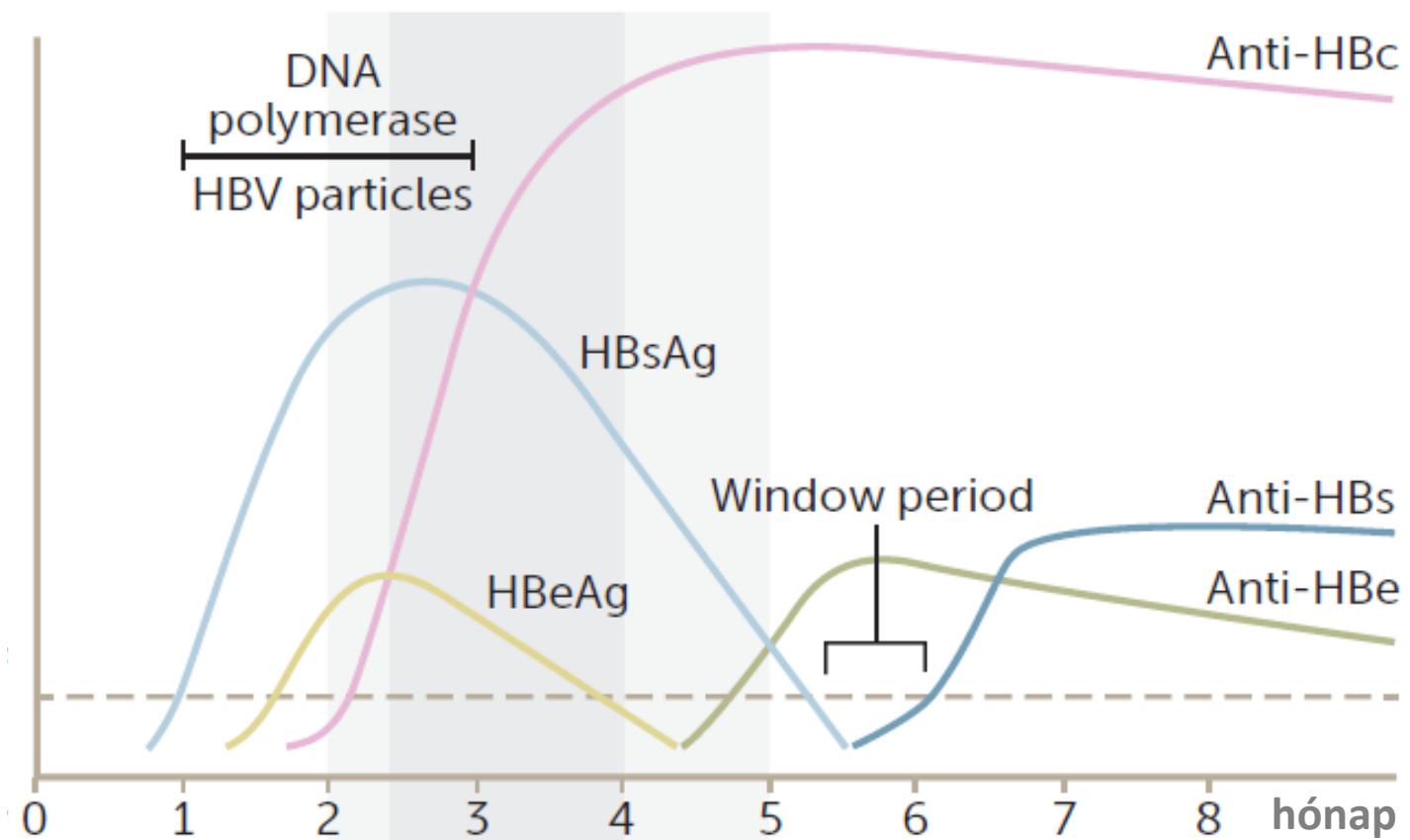


17.18. ábra A hepatitis C-vírus-fertőzés lehetséges kimenetele

HBV szerológia

LÉNYEG:

- HBsAg** = fertőzöttség
- HBeAg** = infektív állapot
- anti-HBs** = gyógyult
- ∅ anti-HBs** = ∅ gyógyult



	HBsAg	Anti-HBs	HBeAg	anti-Hbe	anti-HBc
Akut HBV	+		+		IgM
Ablak				+	IgM
Krónikus HBV (magas infektivitás)	+		+		IgG
Krónikus HBV (alacsony infektivitás)	+			+	IgG
Gyógyult		+		+	IgG
Vakcinált		+			

Májbetegségek végstádiuma – Cirrhosis

A máj kötőszövetes átépülése, szerkezeti torzulása, amely funkcionális zavarhoz vezet
Decompensatio vascularis et parenchymatosa hepatis

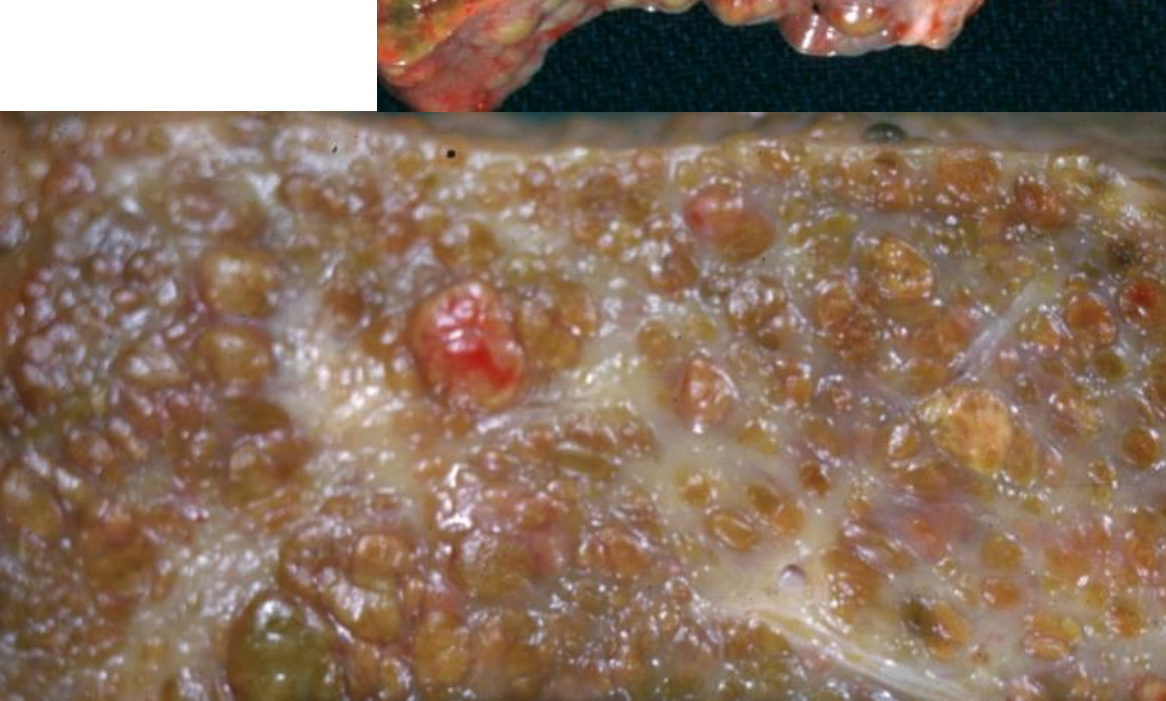
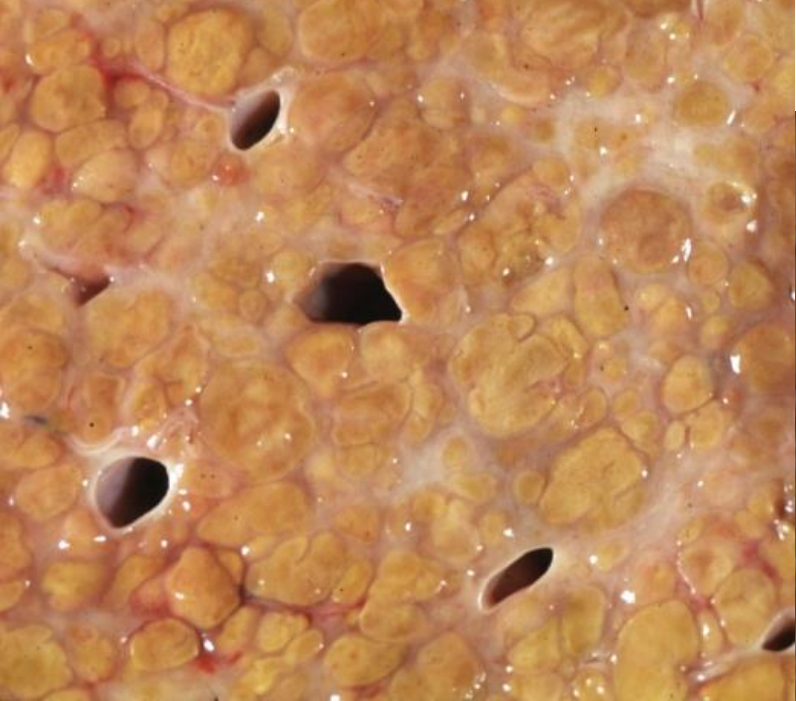
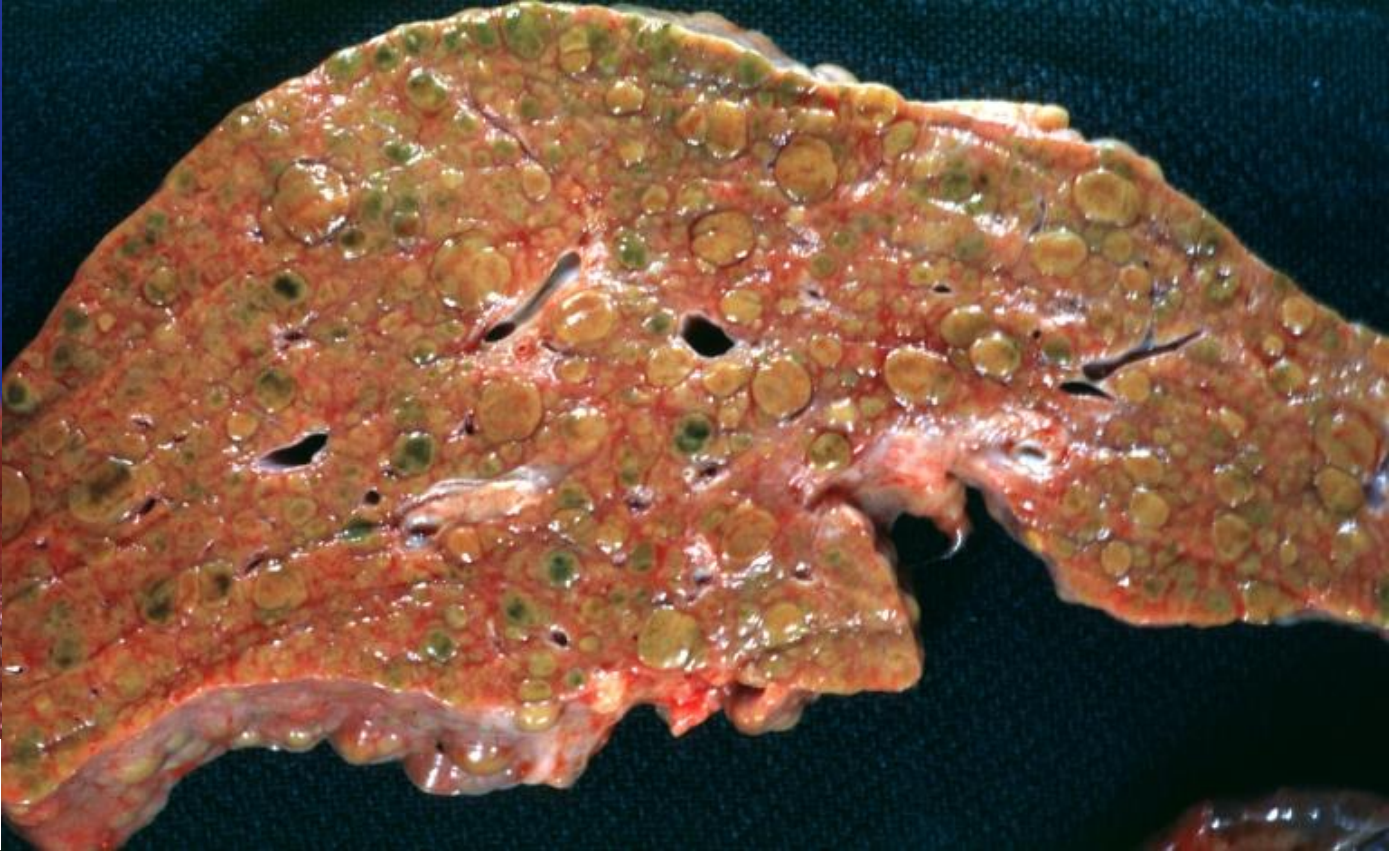


Etiológia

- HBV, HCV
- Alkohol
- Autoimmun
- Posztnekrotikus
- PBC
- Wilson-kór,
haemochromatosis,
Gaucher-kór, α 1-AT-hiány
- Toxikus

Morfológia

- Micronodularis < 3 mm
- Macronodularis > 3 mm
- Kevert



CIRRHOSIS

Cirrhosis – tünetek

icterus

ascites

hepatorenalis syndroma

vérzések

gynecomastia

hepatrophia

szőrtelenség

póknáevus

palmaris/plantaris erythema

portalis hypertensio

porto-cavalis anastomosisok

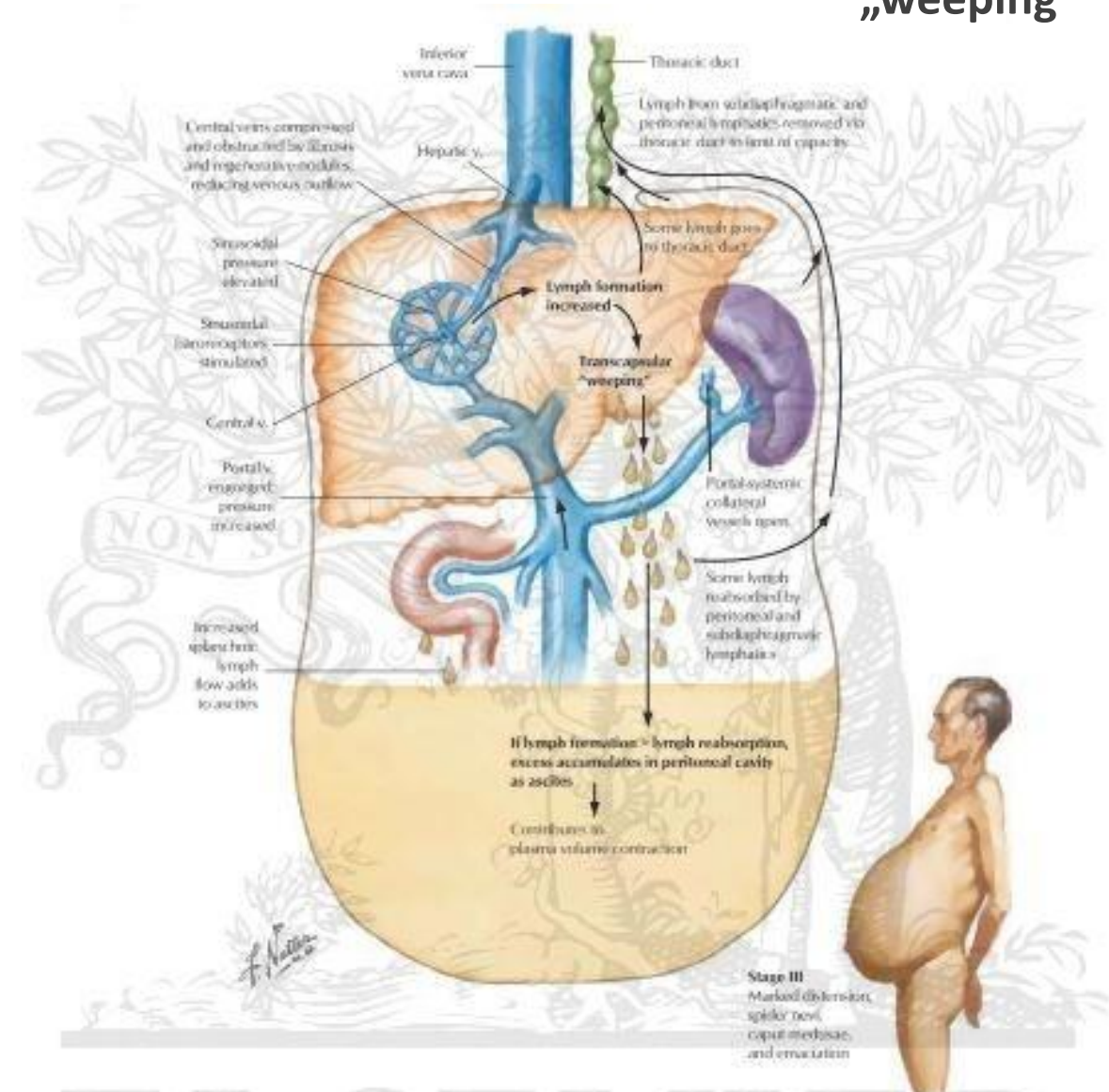
hepaticus encephalopathia

...

Érdekeség:

az ascites elsősorban a májtokon átszűrődve
cseppenként csorog a hasüregbe

„weeping”



Primer májdaganatok osztályozása

Benignus hepatocellularis léziók (Ø cirrh.)

- Hepatikus adenoma
- Focalis nodularis hyperplasia (**FNH**)
- Egyéb (pl. NRH, FFC, pseudolipoma)

Benignus/Premalignus hepatocellularis léziók (cirrh.)

- Large / macroregenerative nodule
- Low-grade dysplastic nodule
- High-grade dysplastic nodule

Malignus hepatocellularis léziók

- **HCC**
- fibrolamellaris HCC
- Hepatoblastoma

Benignus mesenchymalis léziók

- **Cavernosus haemangioma**
- Infantile hemangioendothelioma
- Mesenchymalis hamartoma
- Angiomyolipoma
- Inflammatorikus pseudotumor

Malignus mesenchymalis léziók

- Angiosarcoma
- Epithelioid hemangioendothelioma
- Differenciálatlan embryonalis sarcoma
- Kaposi sarcoma

Benignus biliaris tumorok

- Biliaris hamartoma
- Epeúti adenoma
- Biliaris cystadenoma
- Egyéb

Prekurzor intraduktalis biliaris léziók

- Biliaris dysplasia
- Intraduktalis papillaris neoplasia

Malignus biliaris tumorok

- **Cholangiocarcinoma** – intrahepaticus

Hematopoieticus

- Primer hepaticus lymphoma
- Lymphomák, leukaemiák

Cavernosus haemangioma

A máj **leggyakoribb primer daganata**

Általában incidentális fedezik fel

Veleszületettnek gondolják, **általában nem nő, nem okoz panaszt**

Nőkben gyakoribb, hormonális fogamzásgátlók hatására nőhet

Jól körülírt, vörhenyesbarna, szivacsos szerkezetű, ált. ≤ 5 cm

ha > 5 cm \rightarrow óriás haemangioma

Általában szoliter - (multiplex lehet pl. von Hippel-Lindau szindrómában)

Szövődmény: Kasabach-Merritt szindr., **ritkán ruptura**

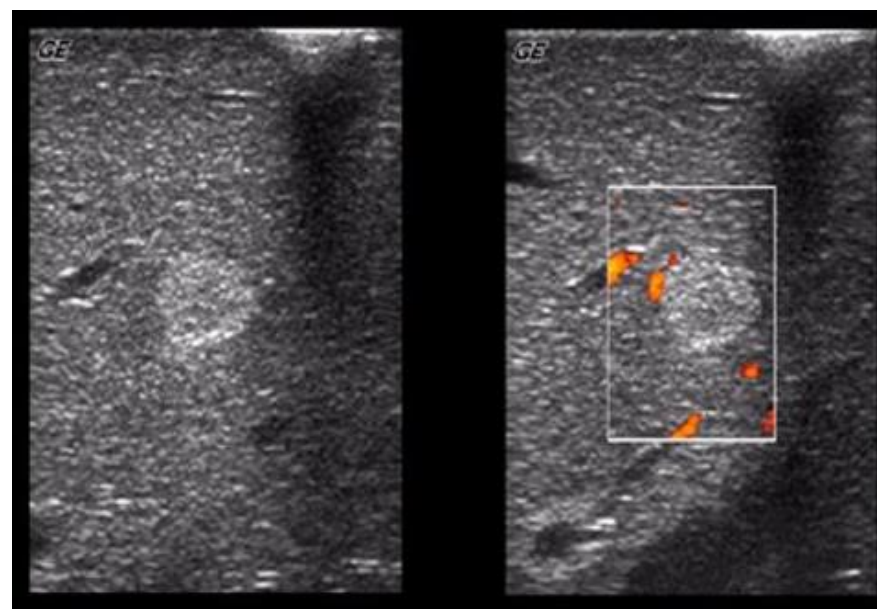
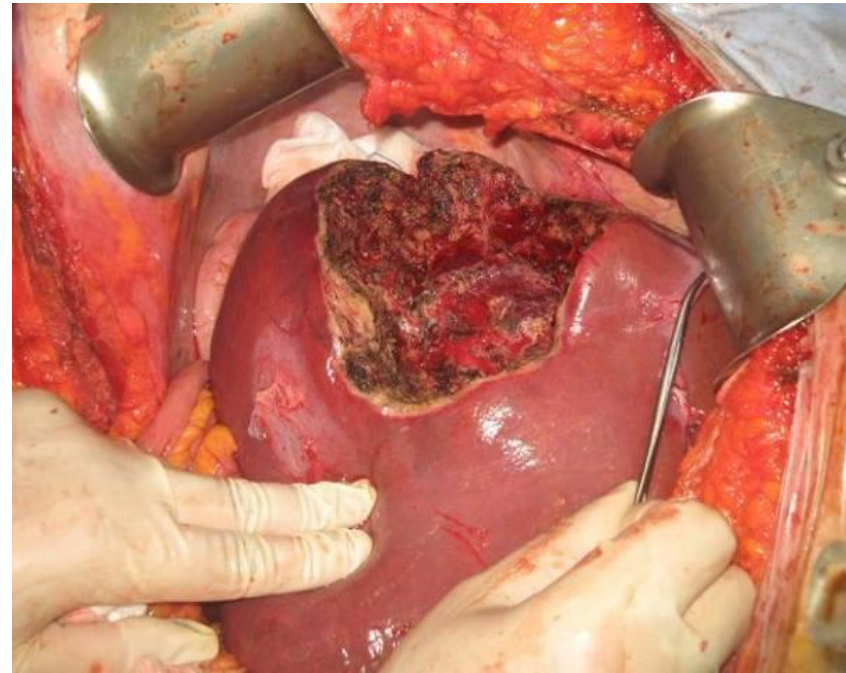


Terápia: sebészi eltávolítás

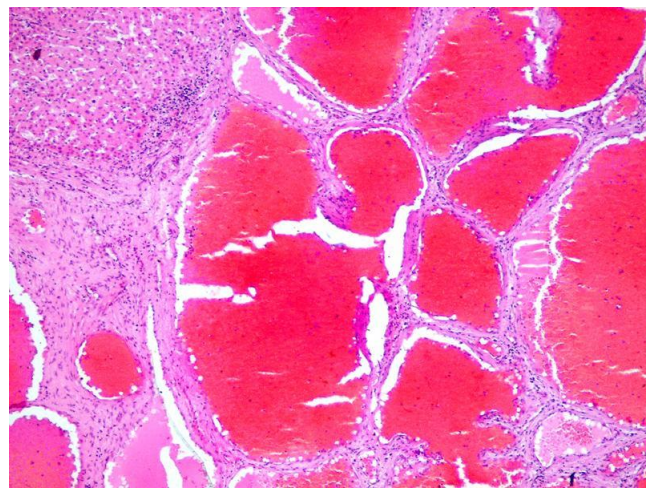
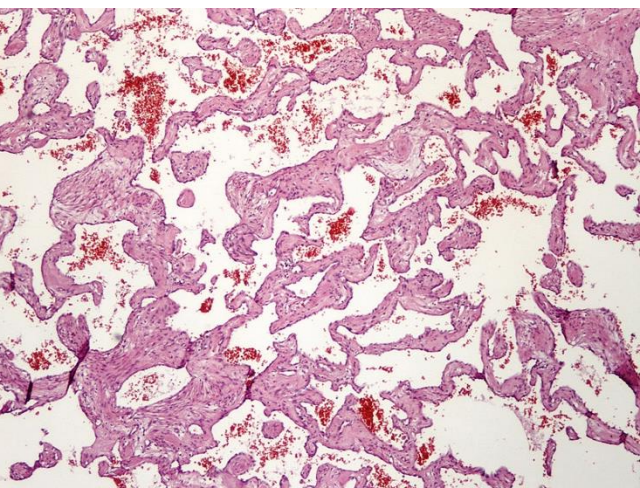
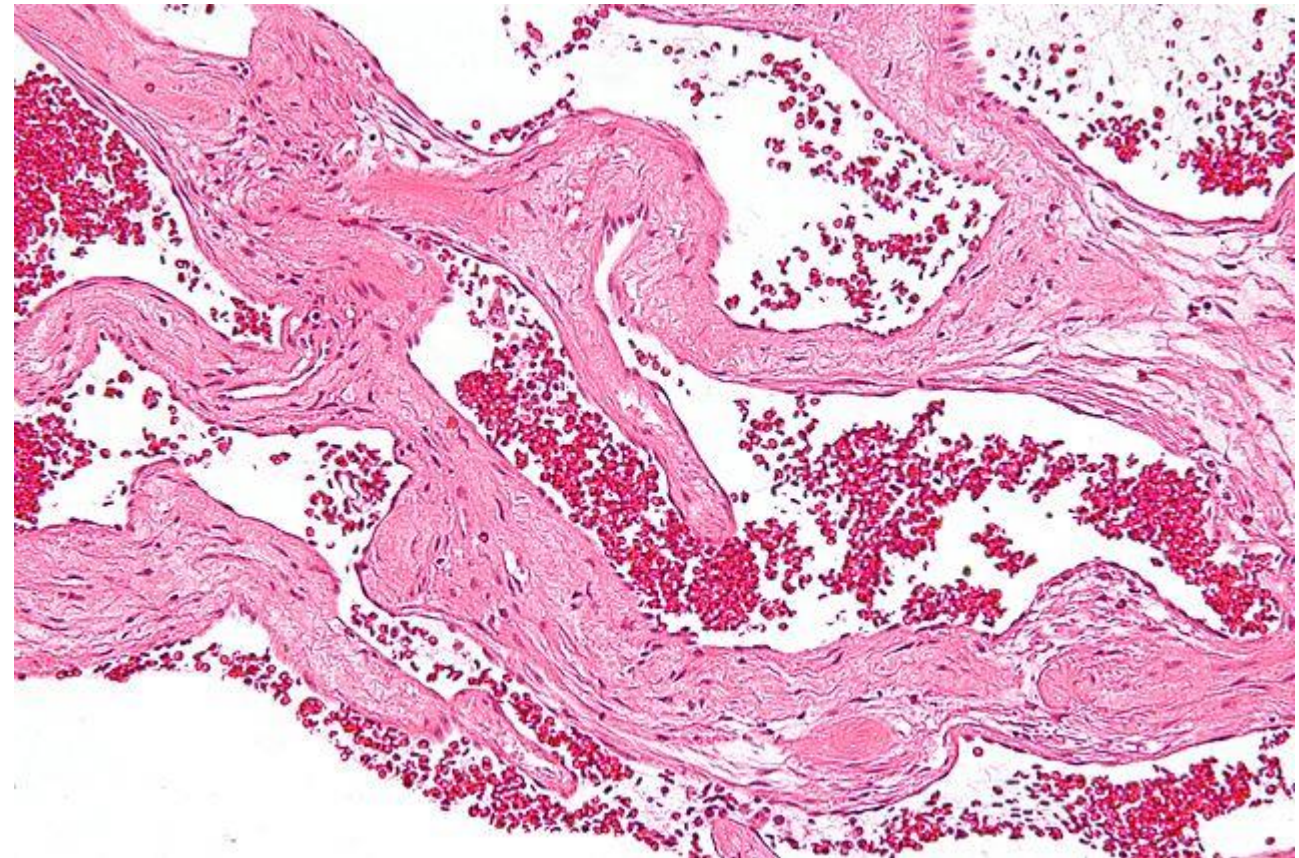
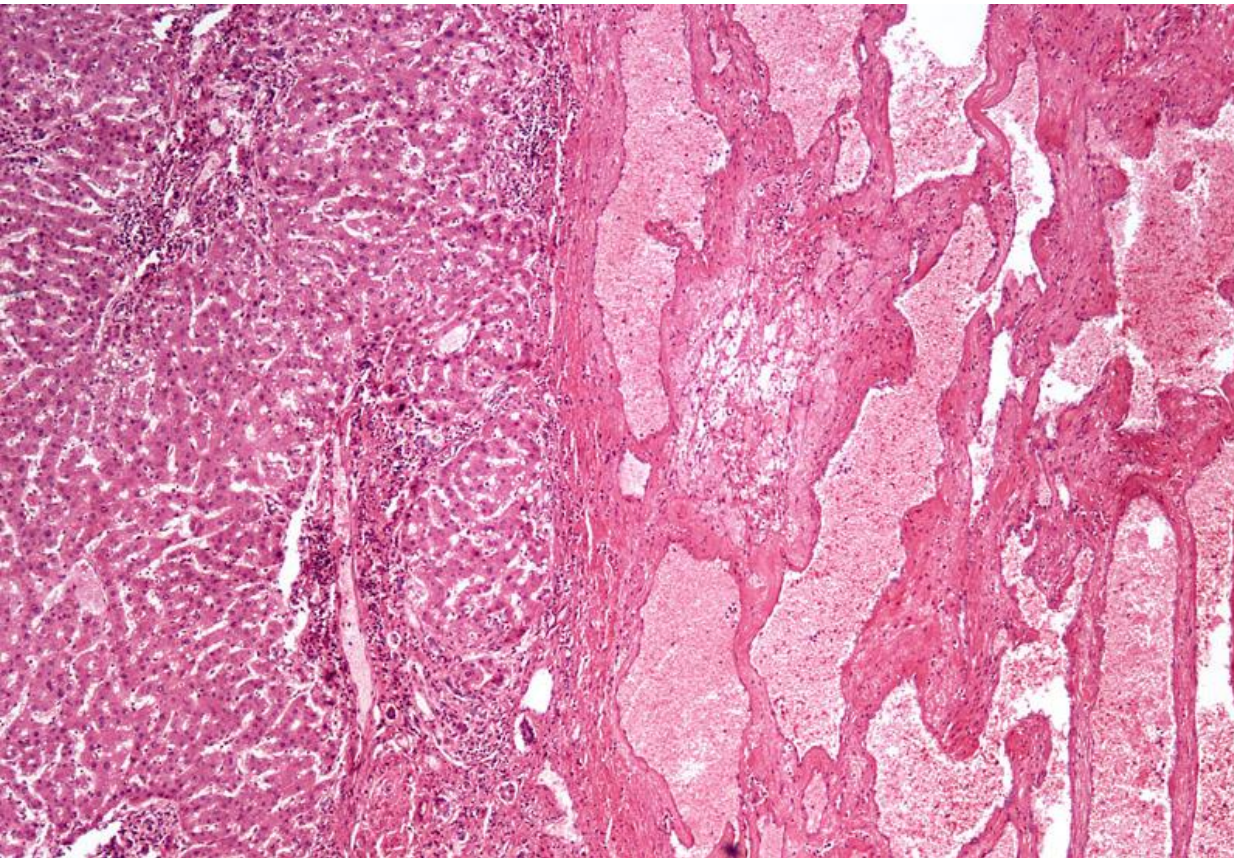
Cavernosus haemangioma

<https://www.omicsgroup.org/articles-admin/disease-images/liver-hemangioma-82710.jpg>

<https://emedicine.medscape.com/article/364860-overview#a2> <http://peir.path.uab.edu/library/picture.php?/7968>



Cavernous haemangioma



Hepatocellularis carcinoma (HCC)

Epidemiológia:

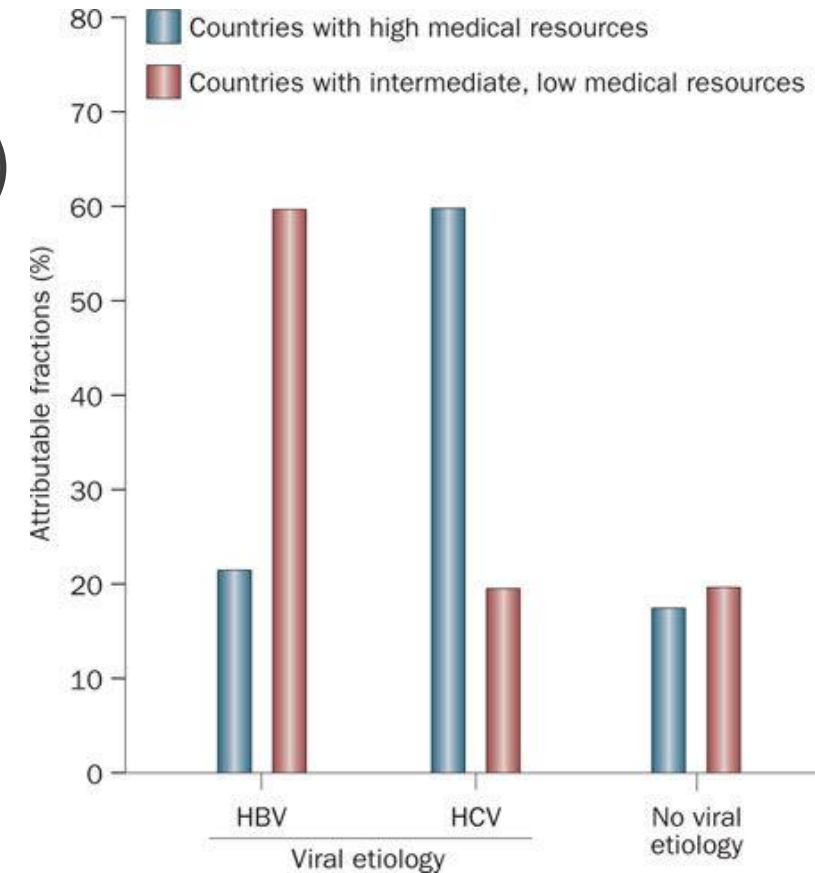
- A 6. leggyakoribb rosszindulatú daganat (nő: 8. ffi: 5.)
- A 2. leggyakoribb daganatos halálok (tüdőtu. után)

- Az esetek 80%-a a kevésbé fejlett régiókban

Távol-Kelet, Afrika

50% Kínában fordul elő!

- Háttérben: **cirrhosis (70-90%)**, krónikus májbetegség:
hepatotróp vírusok (**HBV, HCV**), alkohol, NAFLD, egyéb



Hepatocellularis carcinoma (HCC)

Krónikus HBV fertőzés – integrációs mutagenesis (topoizomeráz) vírus-DNS beépülése a gazdasejt DNS-be: genetikai produktumok (**HBx**, pre-S2/s) zavart okoznak (MAPK, NFkB, TGFa, IGF2, p53, EGFR, TGFb1, IL-8, VEGF)

Krónikus HCV fertőzés – genetikai háttér kevésbé ismert, nincs integrálódás - **core protein és NS4, NS5** révén elősegíti a necro-inflammatoricus folyamatokat (citokinek, oxidatív stressz)

Alkohol – co-carcinogen és promoter funkció gyulladásszerű folyamatok és oxidatív stressz fokozása (CYP2E1), acetaldehid – toxikus (adduktok, DNS-repair gátlás)

Aflatoxin-B1 – Aspergillus flavus, Aspergillus parasiticus definitív carcinogenitas: p53 funkció és DNS-repair csökken

NAFLD - NASH – inzulinrezisztencia – hyperinsulinaemia – májsejt proliferáció – oxidatív stressz; zsírfelhalmozódás – PPAR α aktiválás

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

- Diagnosztika:

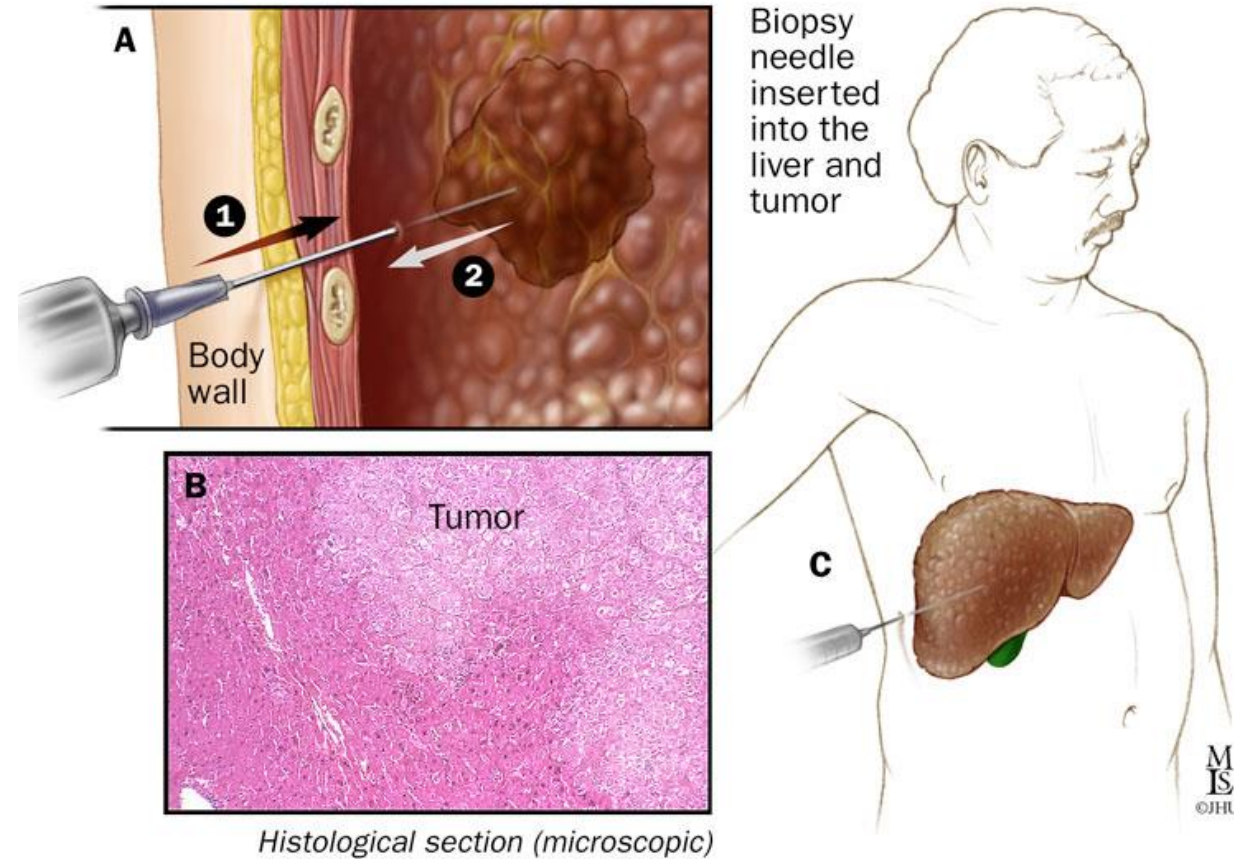
- **képalkotók** elsődleges szerepe
- **core biopszia** / vékonytű aspiráció

- Prognózis: medián túlélés 6-9 hónap,
5 éves túlélés ~10-20%

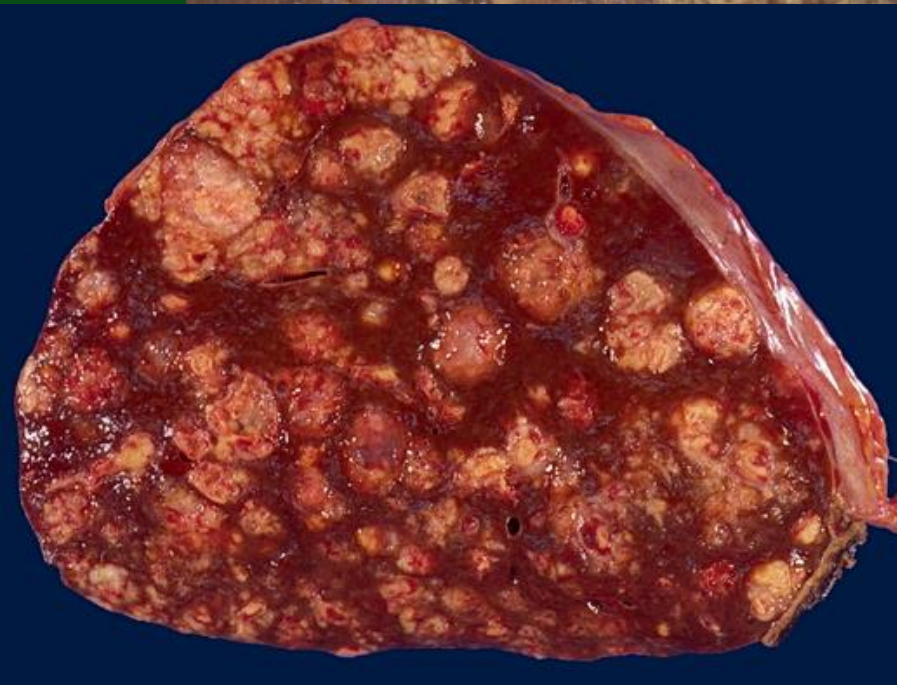
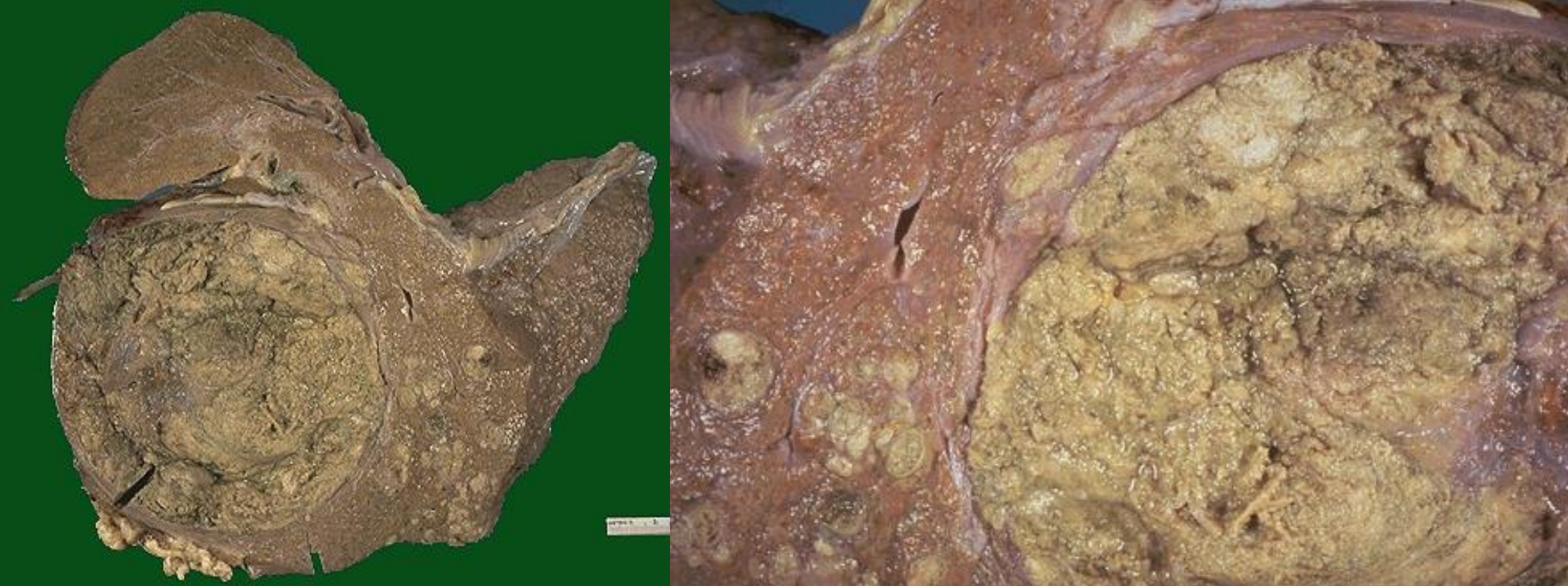
- Terápia:

- **sebészi** (csak korai stádiumban, 15-35%)
- **ablációs** (RFA, PEI, TACE, ...)
- **sorafenib**

- Szövetteni típusai: trabekuláris, pseudoglandularis, szolid, scirrhusus,
--- Fibrolamellaris (külön altípus)

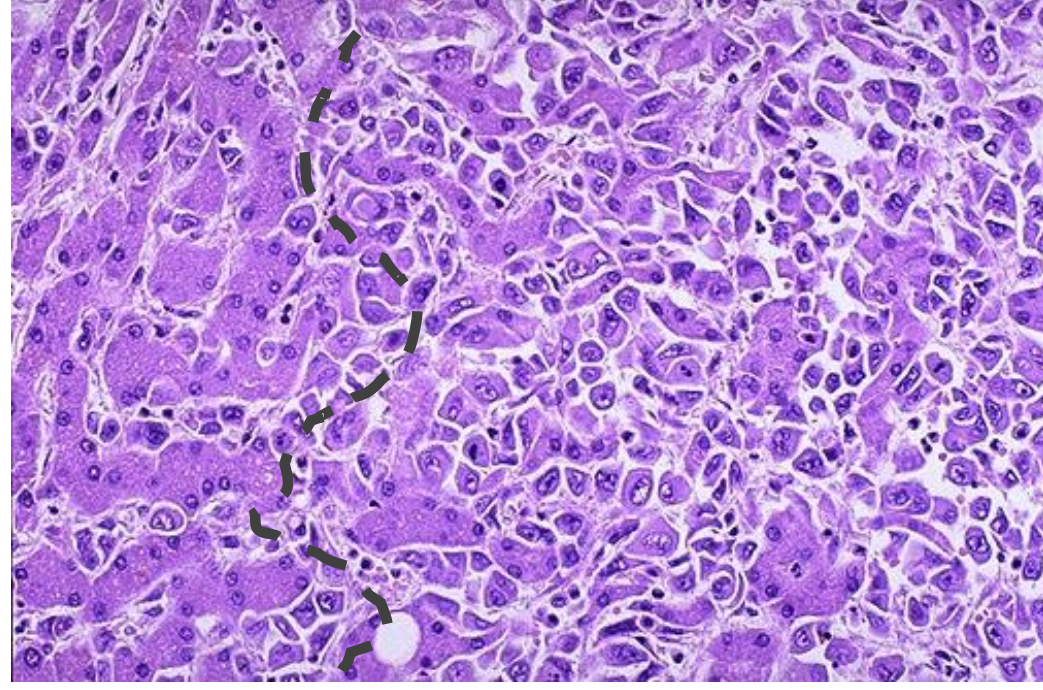
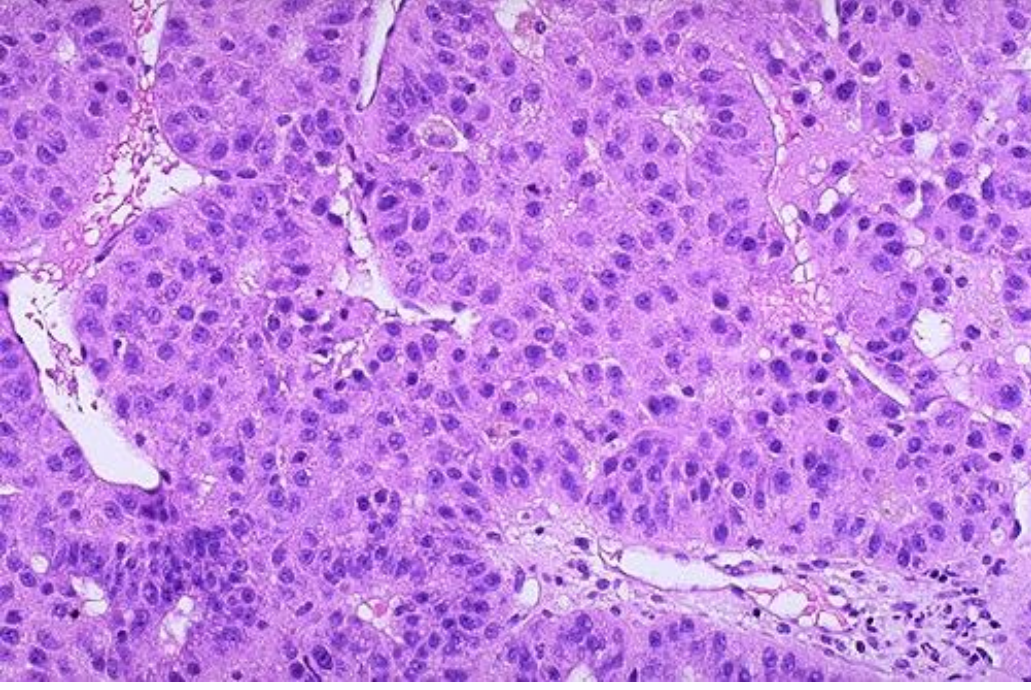


HCC

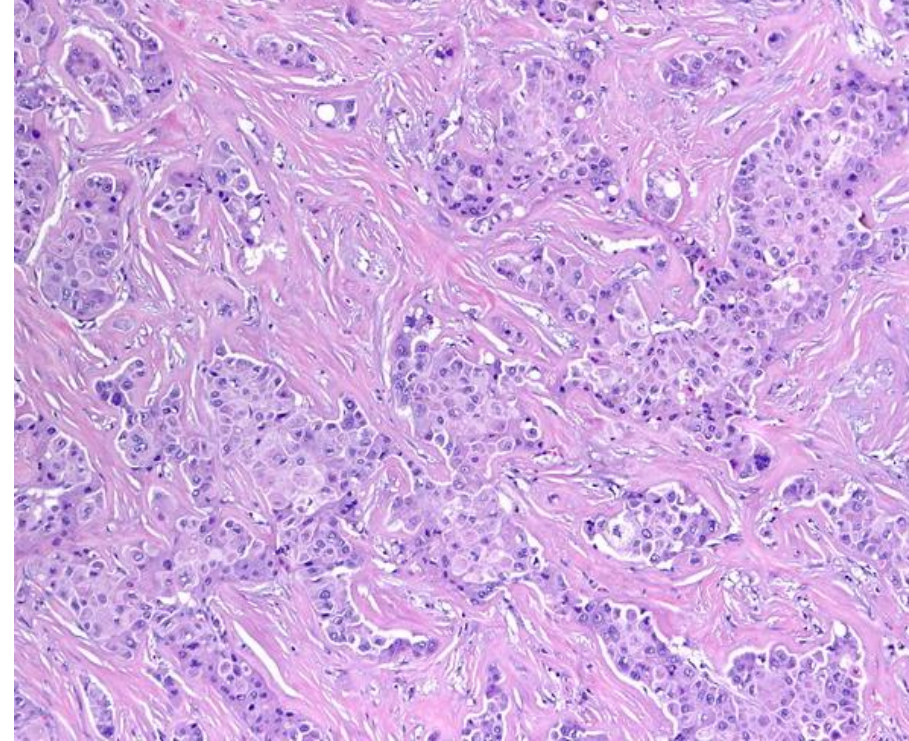
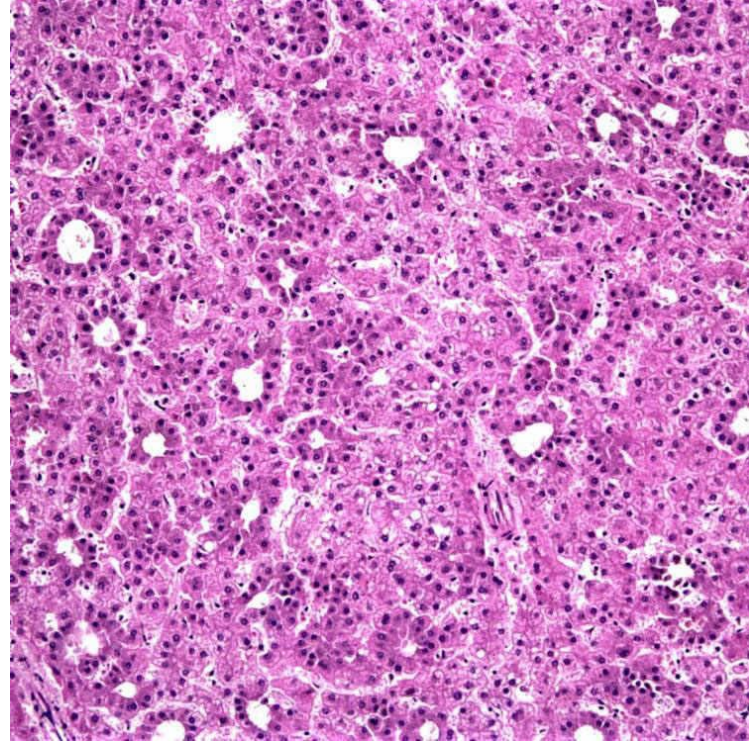
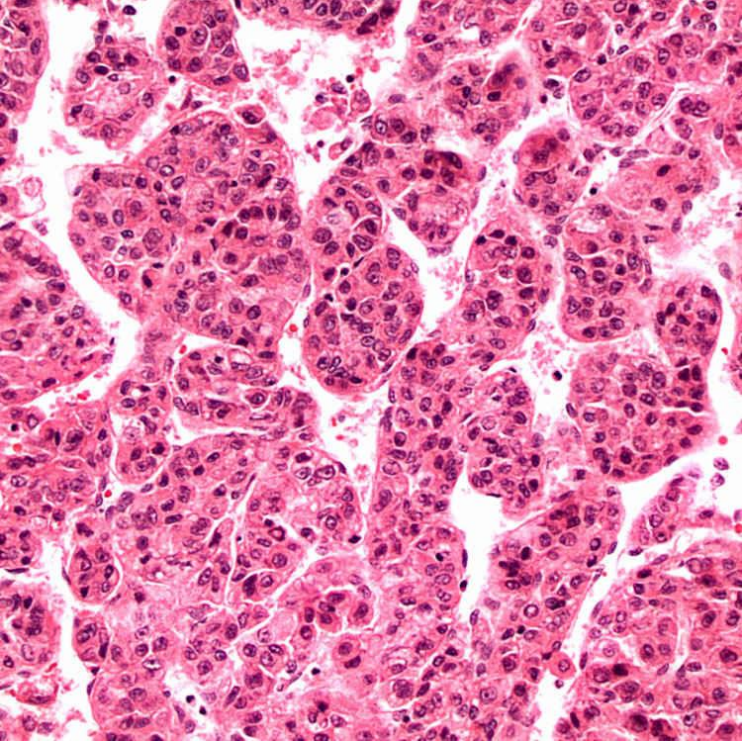


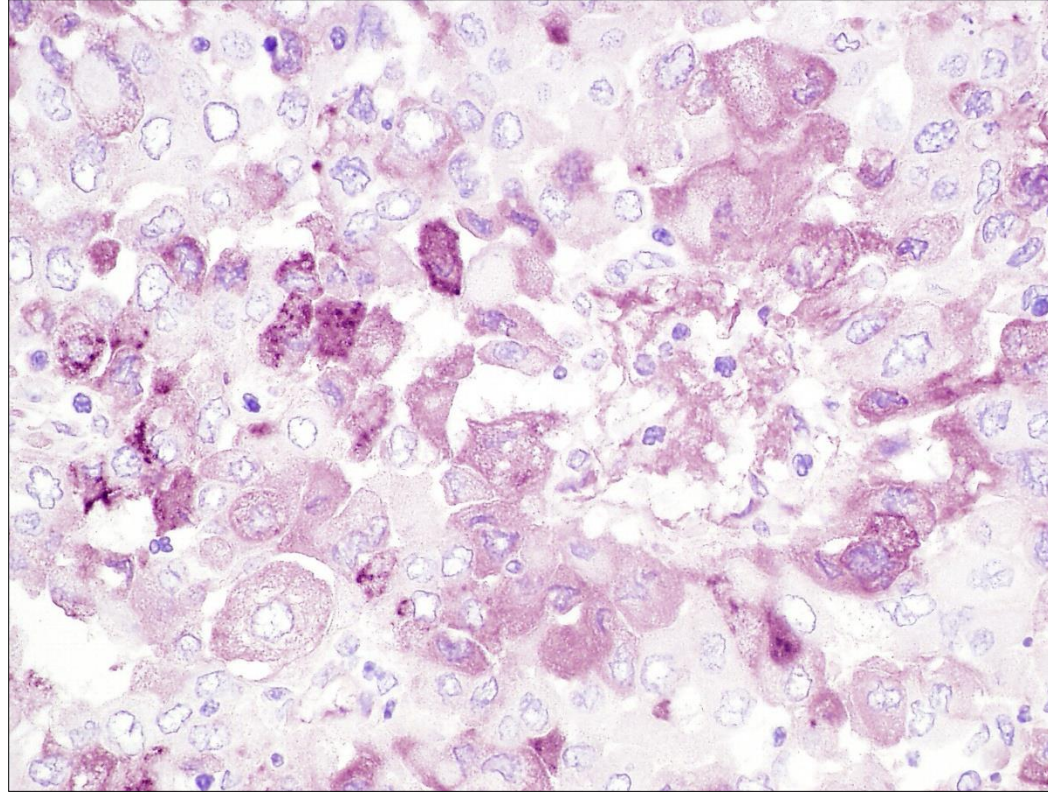
<https://library.med.utah.edu/WebPath/LIVEHTML/LIVER028.html>
<https://www.health.auckland.ac.nz/webpath/livehtml/liver026.htm>
http://www.webpathology.com/slides-13/slides/Liver_HCC1.jpg

<https://www.health.auckland.ac.nz/webpath/livehtml/liver026.htm>
https://www.webpathology.com/slides-13/slides/Liver_HCC1.jpg



HCC





← **AFP**

Tumormérettől is függ a szérumban szintje
Diagnózisra nem, követésre jó

IHC markerek:

Hep-Par 1

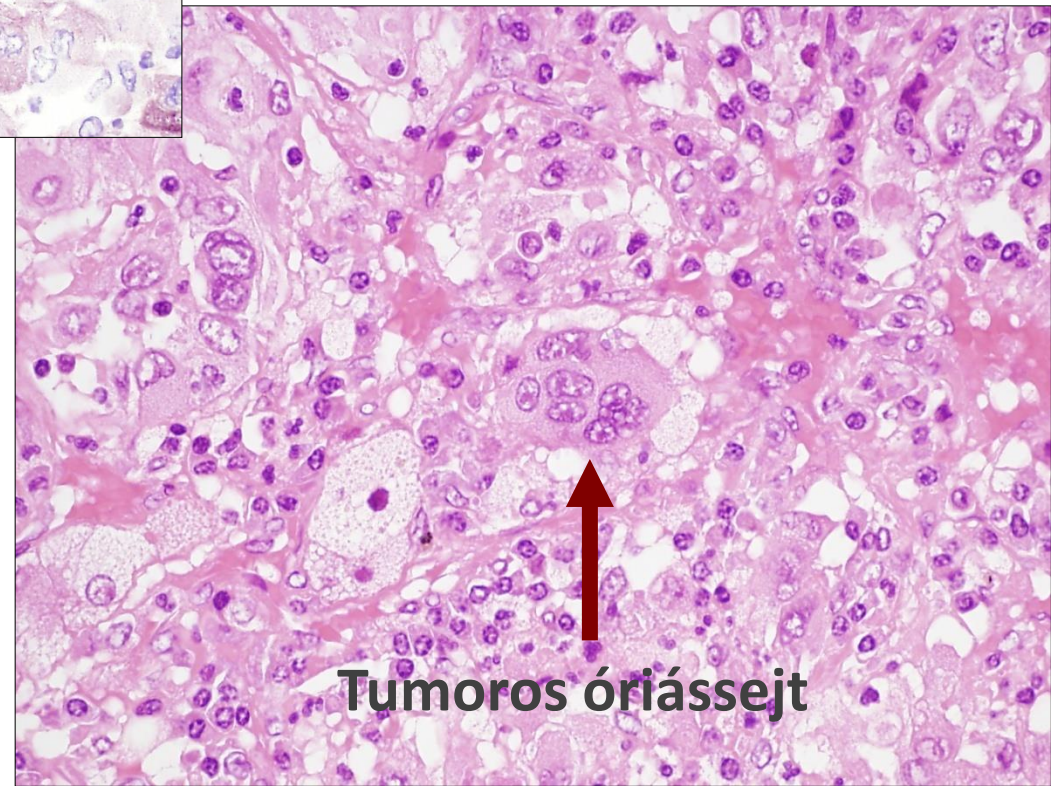
pCEA

Argináz

Glypican-3

HSP70

Glutamin szintáz



↑
Tumoros óriássejt

Adenocarcinoma metasztázis a májban

- 20x gyakoribb, mint a primer májdaganat
- Leggyakoribb forrás a GI rendszer (vö: portalis keringés)
de tkp. bárhonnan származhat
- A máj az egyik leggyakoribb metasztázis „célpont”

METASZTATIKUS MÁJTUMOR

**Általában többgócú
Jól körülírt, expanzív növekedés
Általában nem cirrhoticus májban**

VERSUS

PRIMER MÁJTUMOR

**Általában egygócú
Infiltratív növekedés
Általában cirrhotikus májban**