



## 4. Praktikum



# Erkrankungen der Leber

2017/2018 – Semester 2

II. Institut für Pathologie  
Semmelweis Universität

## Nicht tumoröse

Metabolische Erkrankungen

Angeborene Fehlbildungen

Zirkulationsstörungen

Entzündungen (Hepatitisen)

- infektiöse

- toxische

- autoimmune

Erkrankungen der Gallengänge

## Tumoröse

Tumorartige, fokale Neubildungen

\* Gutartige

Bösartige

---

Epitheliale

\* Nicht epitheliale (mesenchymale)

---

Primär

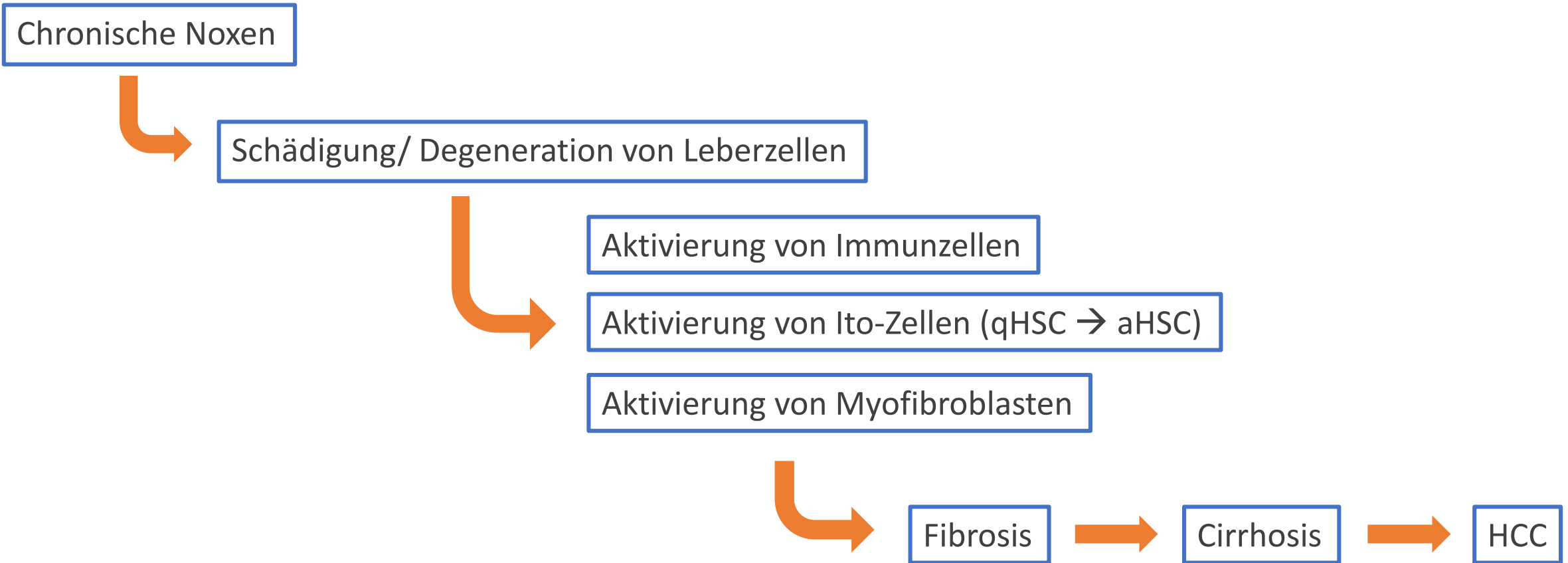
\* Metastasen

---

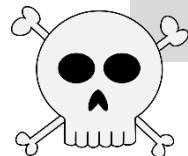
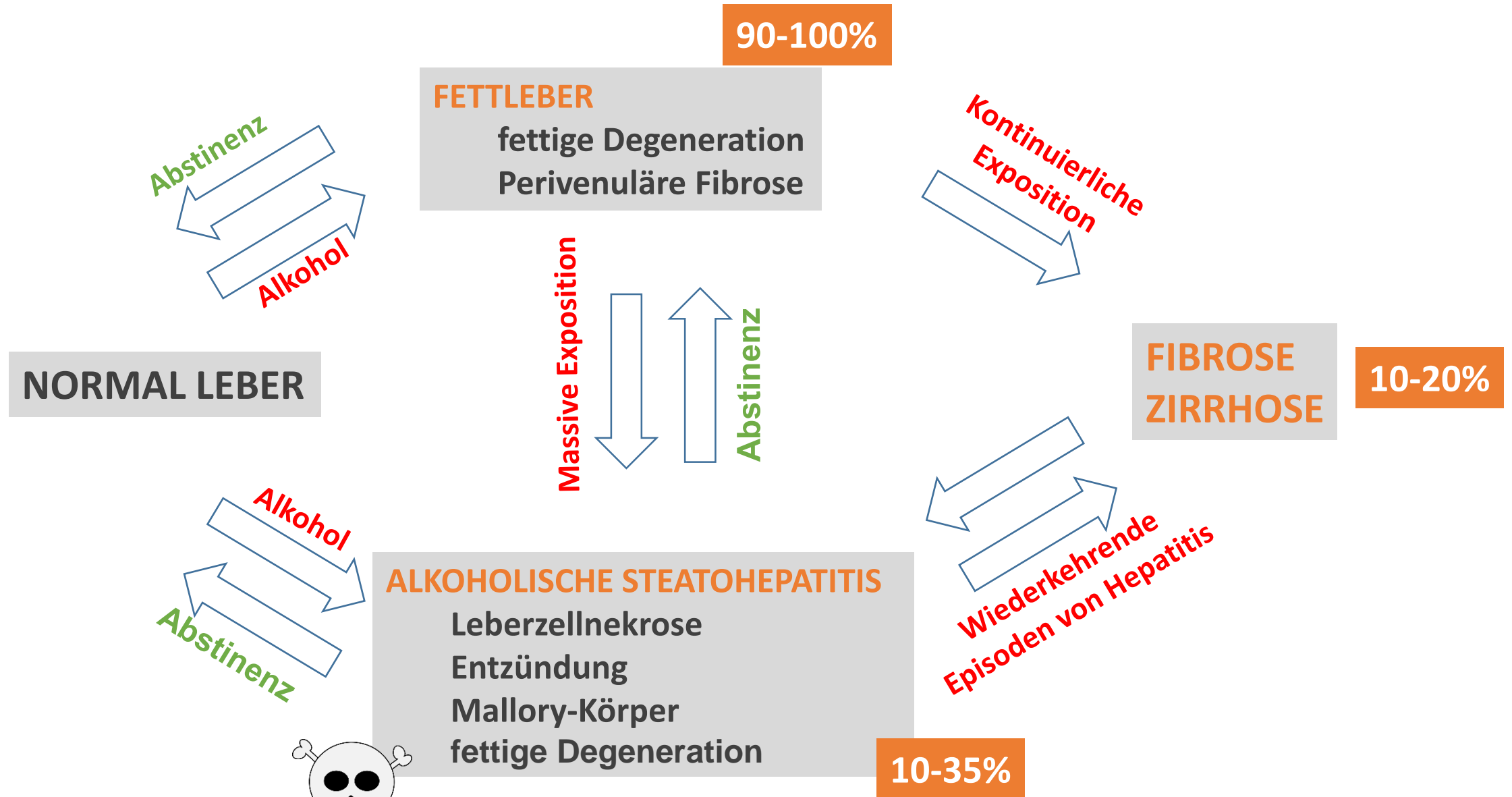
Kindersalter

\* Erwachsenenalter

# Typischer Verlauf von chronischen Lebererkrankungen



# Alkoholtoxischer Leberschaden



Bei einer fulminanten Verlaufsform ist die Mortalität hoch !



**Vergrößert**

**Der scharfe Rand abgerundet**

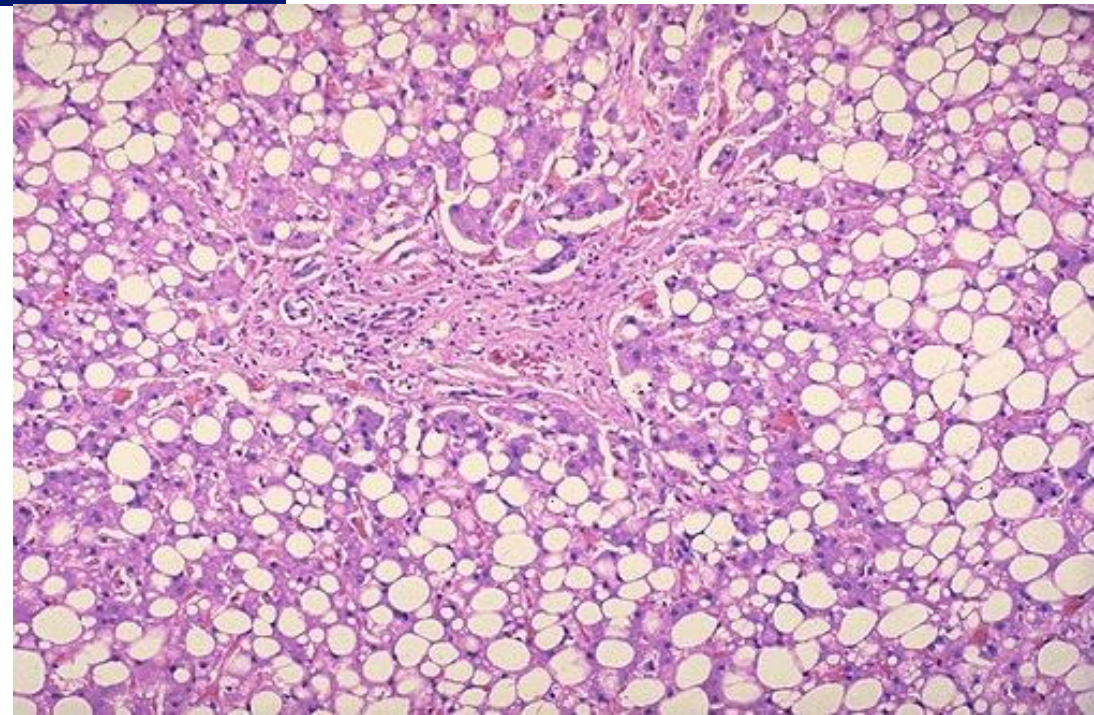


**Glatte Kapsel**

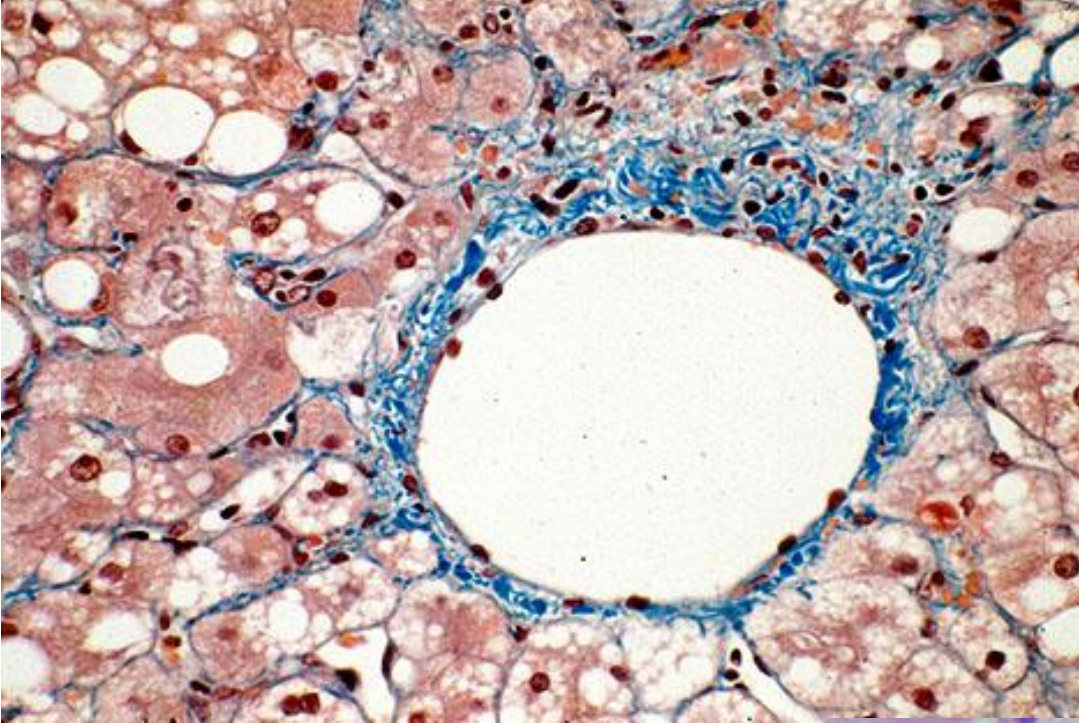
**Hellbraun bis gelbliche Farbe**

**Teigige , aber brüchige Konsistenz**

**Die Zellen erscheinen im  
Präparat als Vesikel, da das Fett  
bei der histologischen  
Aufbereitung aus den Zellen  
herausgelöst wird.  
(fängt zentrolobulär an)**







## Perivenuläre Fibrose

rund um die Vena centralis

Perizelluläre Fibrose - „Hasendraht“



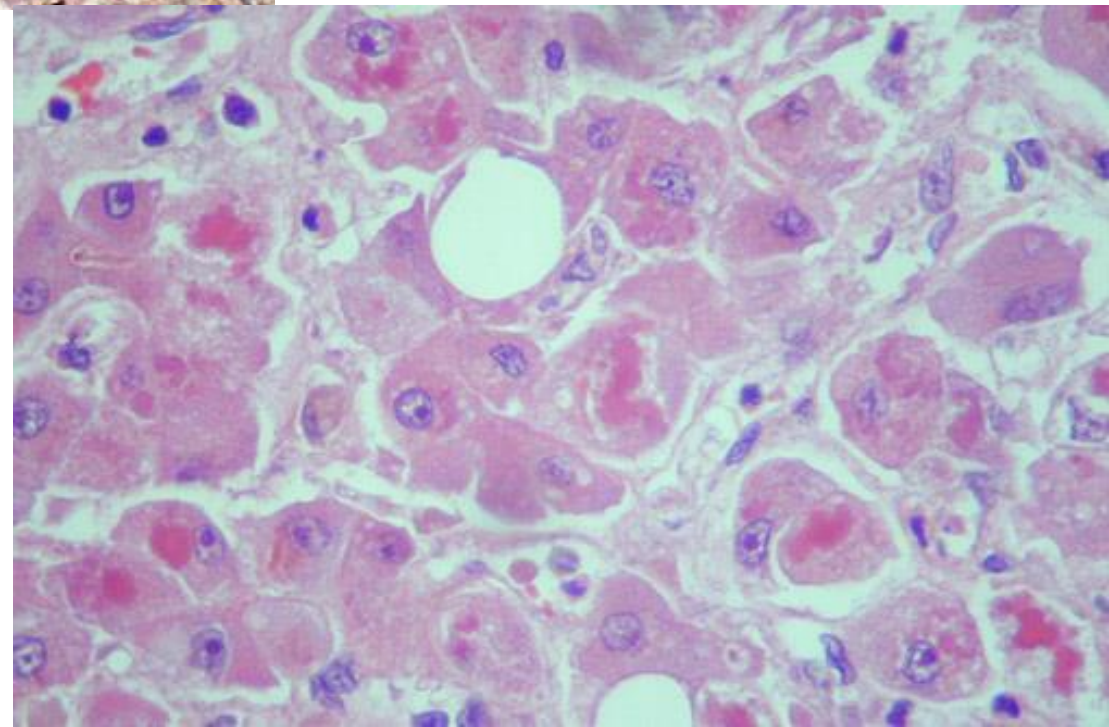
## Mallory-Körper

Einschlusskörper aus intermediären Filamenten

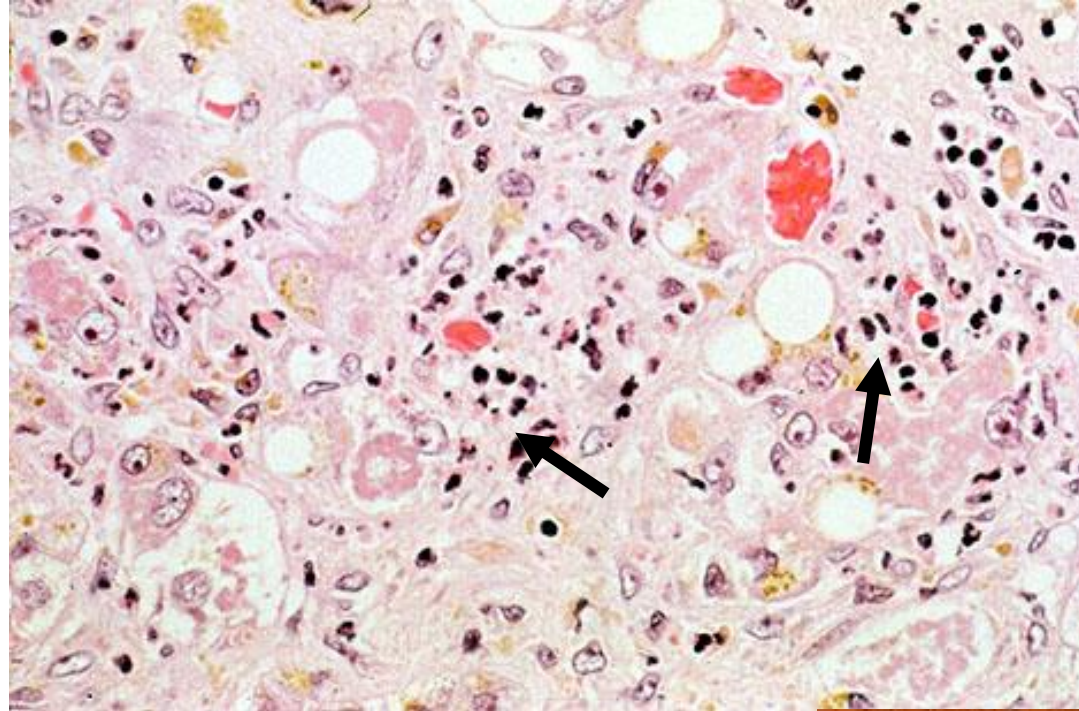
Nicht spezifisch, kommt auch in PBC, PSC, Morbus Wilson und HCC vor.

## Ballonierten Leberzelle

Hydropische Nekrose, Schwellung von Leberzellen



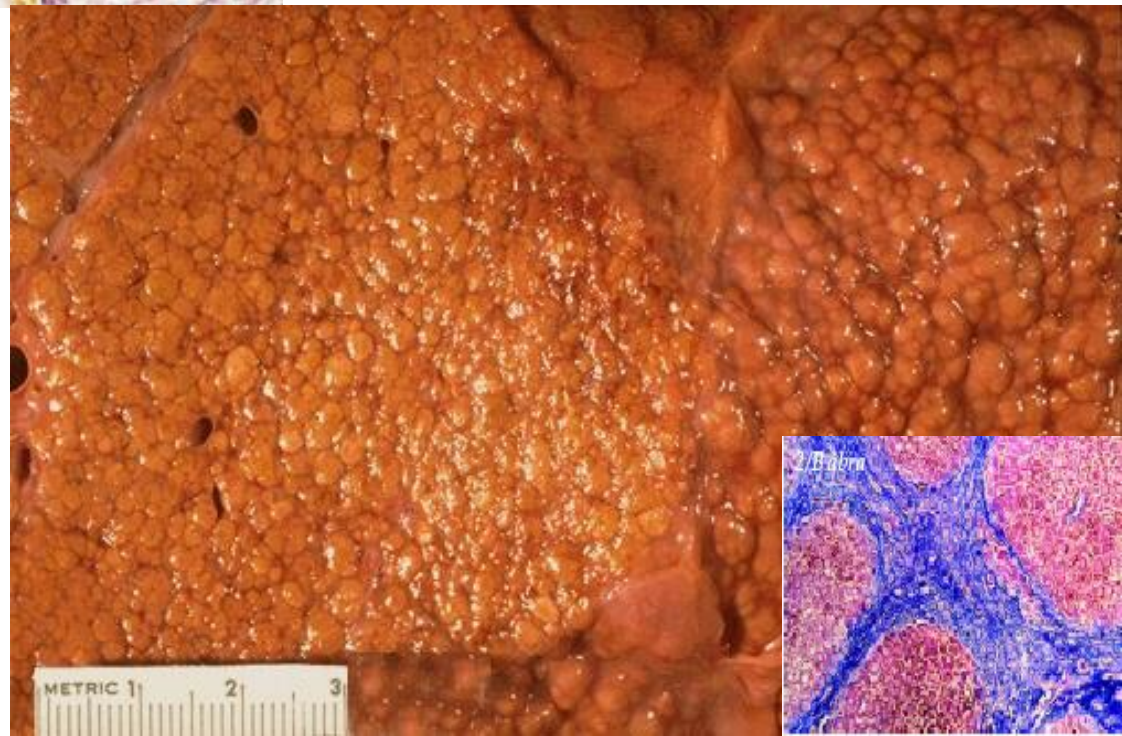




## Alkoholische Hepatitis

← Neutrophile Granulozyten  
Leberzellen mit Hyalinöse  
Nekrose

Alkoholisch bedingte  
Leberzirrhose →  
Typischerweise mikronodulär  
(kleinknotig)



# Nicht alkoholische Fettleber – NAFLD, NASH

NAFLD – Non-alcoholic fatty liver disease

NASH – Non-alcoholic steatohepatitis

Steigende Inzidenz

Obesitas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidaemie

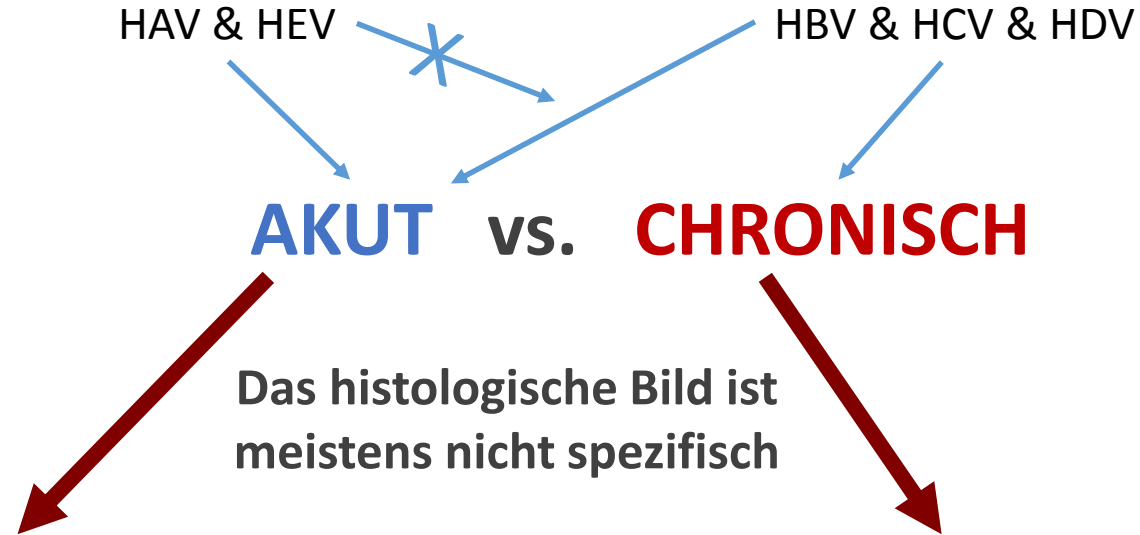
Makro- und mikroskopischer Befund ist ähnlich wie bei einer alkoholischen Steatose

Kann auch zu zirrhotischem Umbau der Leber führen



# Hepatitis

- Virale
  - Hepatotrop: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV
  - CMV, EBV, HSV, Adenovirus
- Autoimmune
  - AH1, AH2, AH3
- Toxische
  - Alkohol
  - Paracetamol!, stb.
  - NASH
- Sonstige Infektionen
- Idiopathische



- Zentro-/panlobulare Entzündung
- ballonartig geschwollene Hepatozyten
- Zelltod: Einzelzellen/massiv
- **Councilman-Körper**
- Fibrose nicht immer vorhanden
- „Lobular disarray“
- Regeneration
- 1% fulminant →



- **Portale** Entzündung  
± lobulare Entzündung
- ballonartig geschwollene Hepatozyten
- Einzelzellnekrose  
(Lytische Nekrose)
- **Fibrose!**  
periportale  
bridging  
Zirrhose

# Chronische Hepatitis

Definition: eine Hepatitis, die nach einer Dauer von **mehr als 6 Monaten** nicht ausgeheilt ist

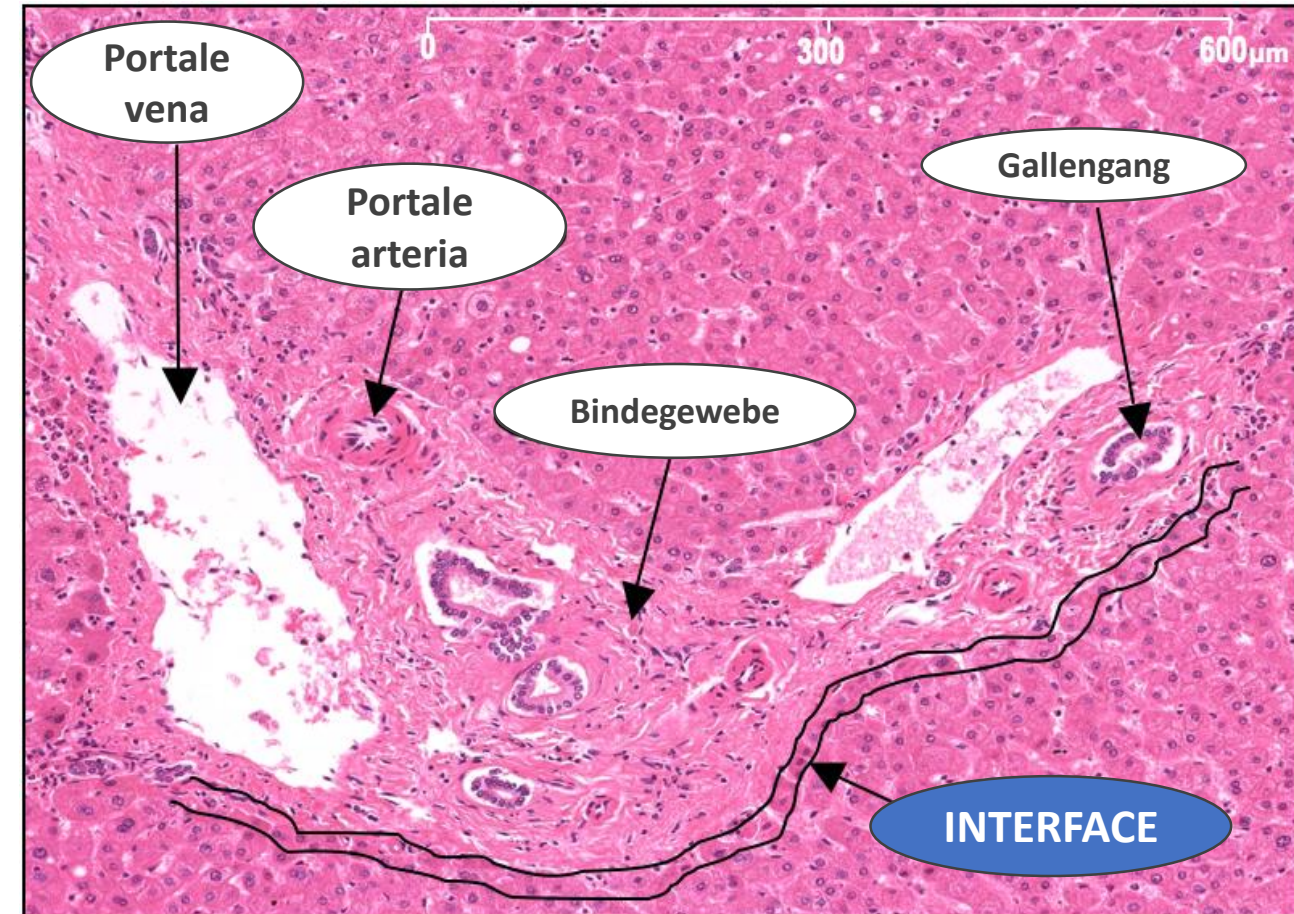
## Histologie-Aktivitäts-Index (HAI) – Knodell, METAVIR

- **Portale** Entzündung: lymphoplasmazelluläres Infiltrat (CPH)
    - Gering: nur in den Portalfeldern
    - Mäßig-ausgeprägt:  
Grenzzonenhepatitis = Mottenfaßnekrosen = „limiting plate necrosis“ (CAH)
  - **Azinäre** Nekrose und Infiltrate (GRADING)
    - Entzündungszellinfiltrate, Einzelzell-/ Gruppennekrose im Parenchym
- 
- **Fibrose** (STAGING)
    - Fängt portal an → später periportal
    - Brücken: porto-porto; porto-zentral



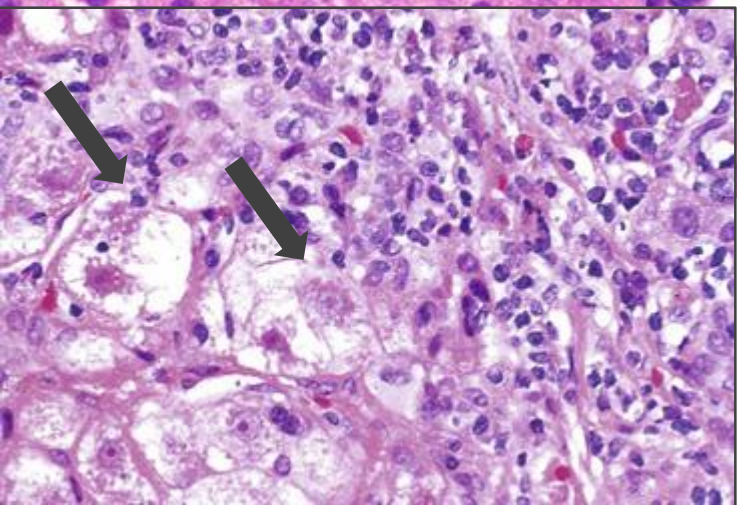
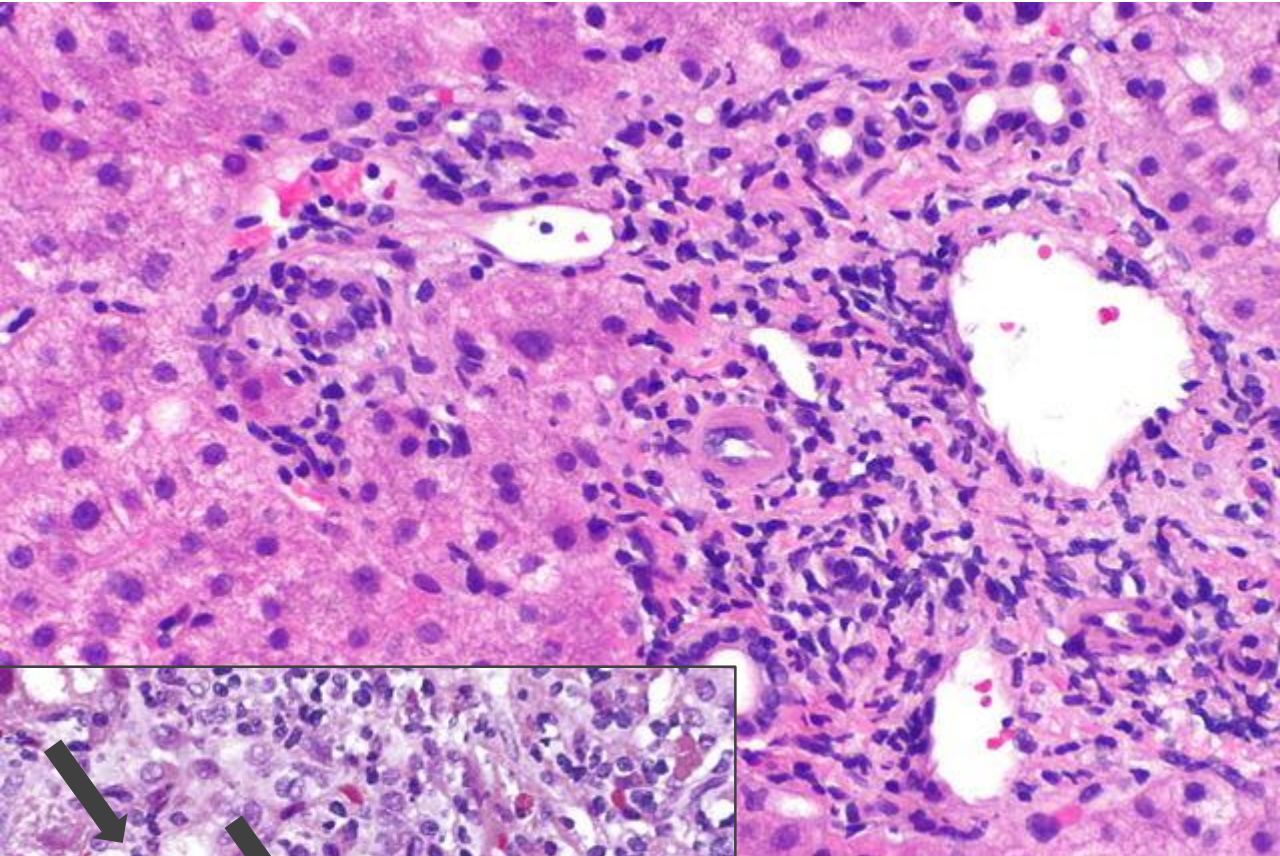
# Chronische Hepatitis

Wo liegt die Grenzzone?

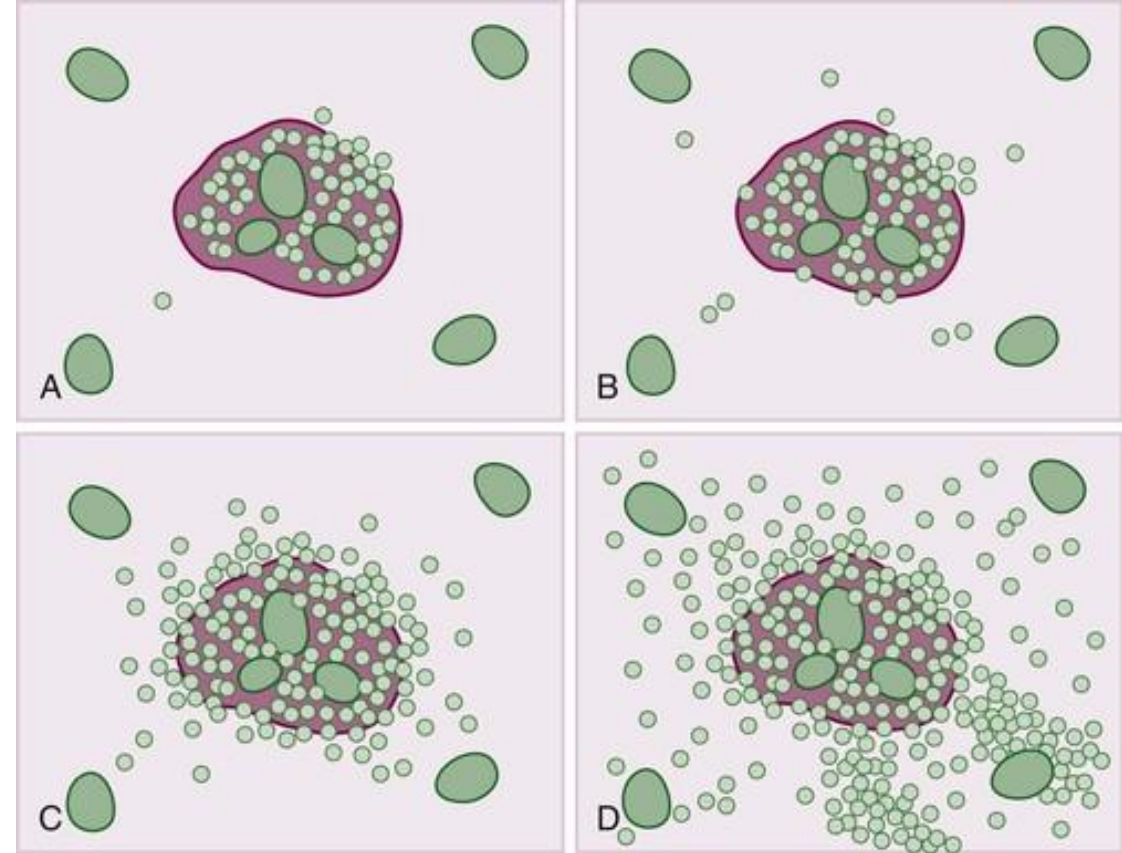




# Chronische Hepatitis    Portale Entzündung + Grenzzonenhepatitis



**Ballonierung**



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

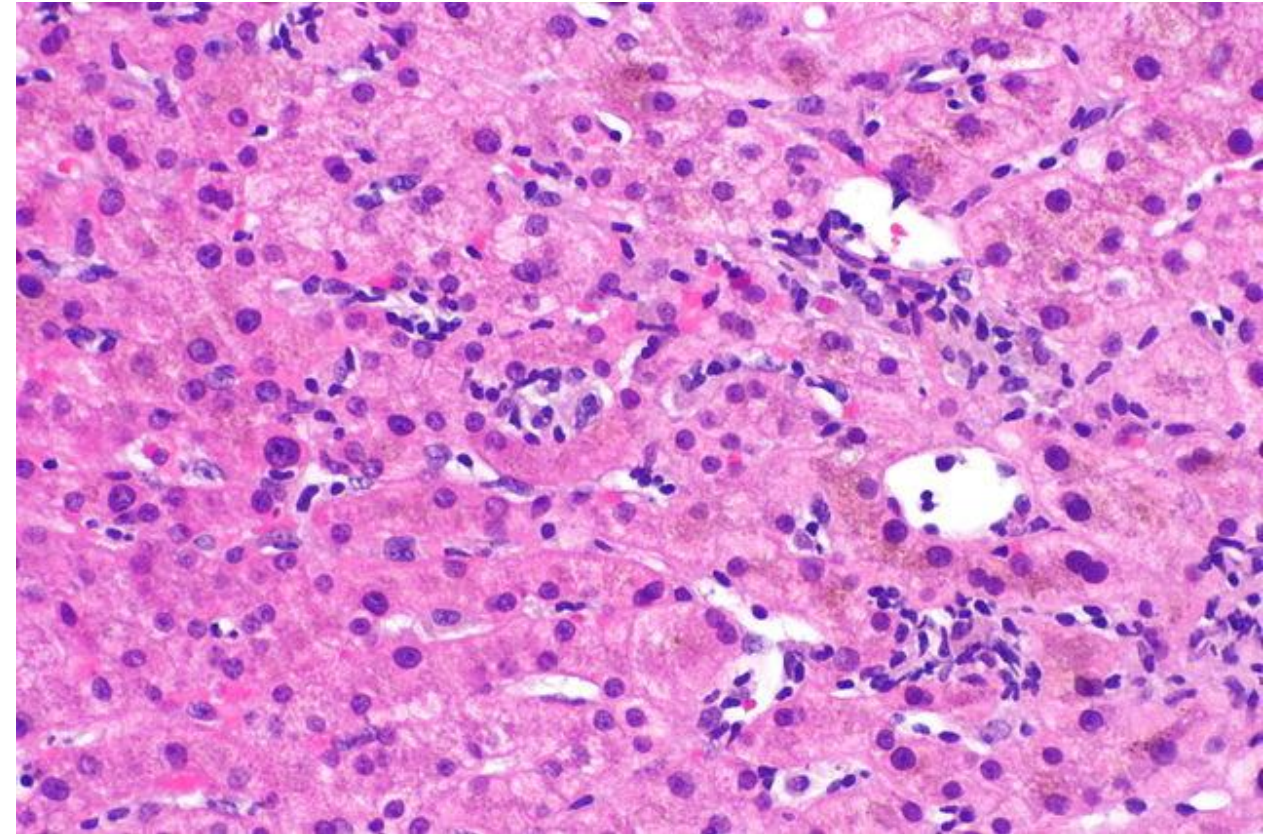
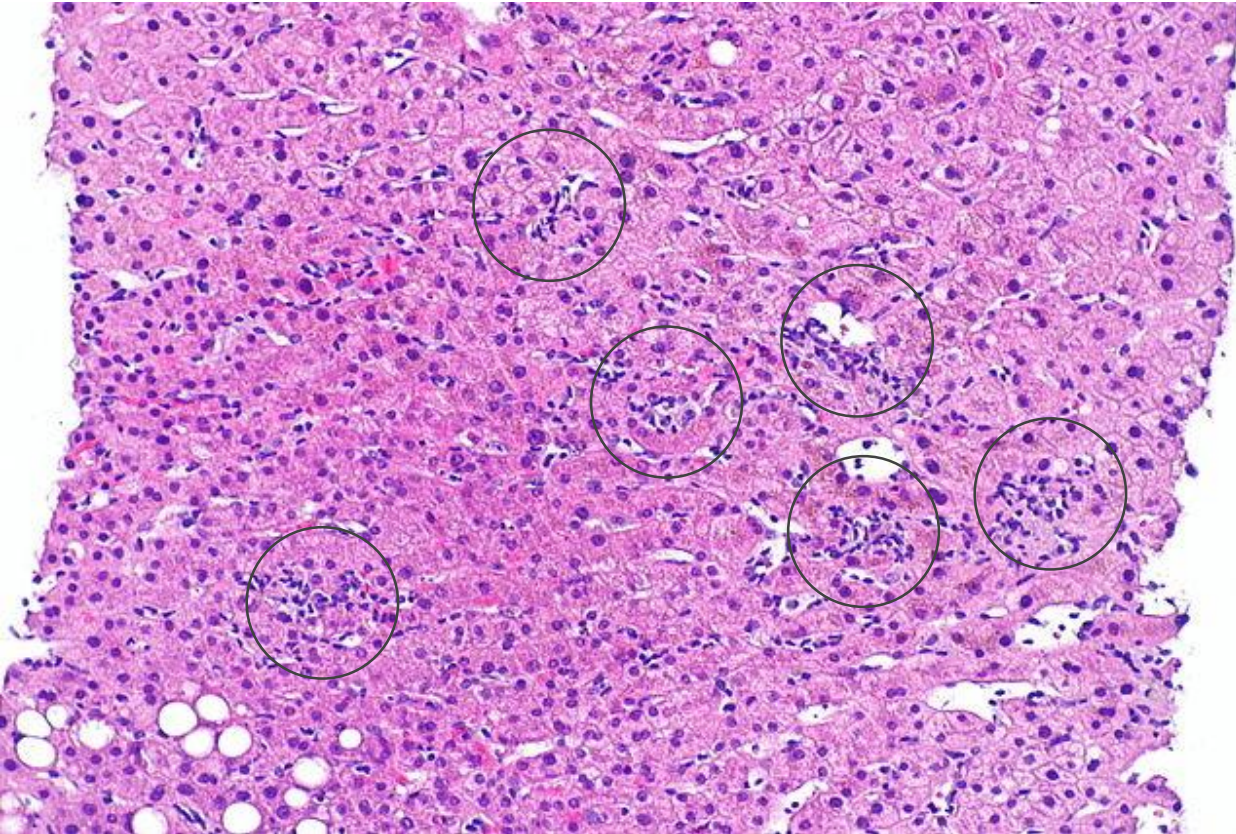
Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis: an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1409-1417.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Interface\\_hepatitis\\_--\\_high\\_mag.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Interface_hepatitis_--_high_mag.jpg)



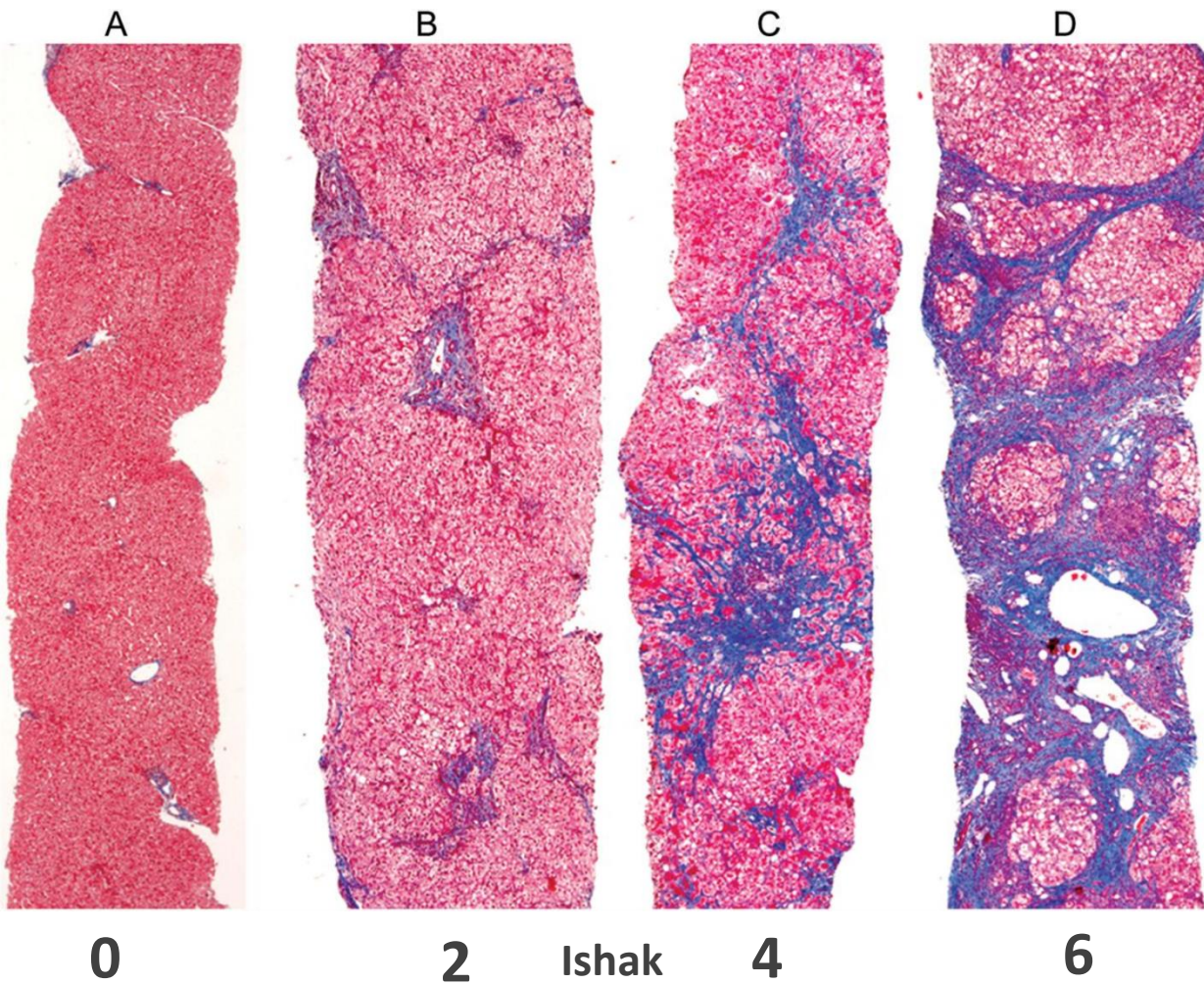
# Chronische Hepatitis

# Azinäre Entzündungszellinfiltrate

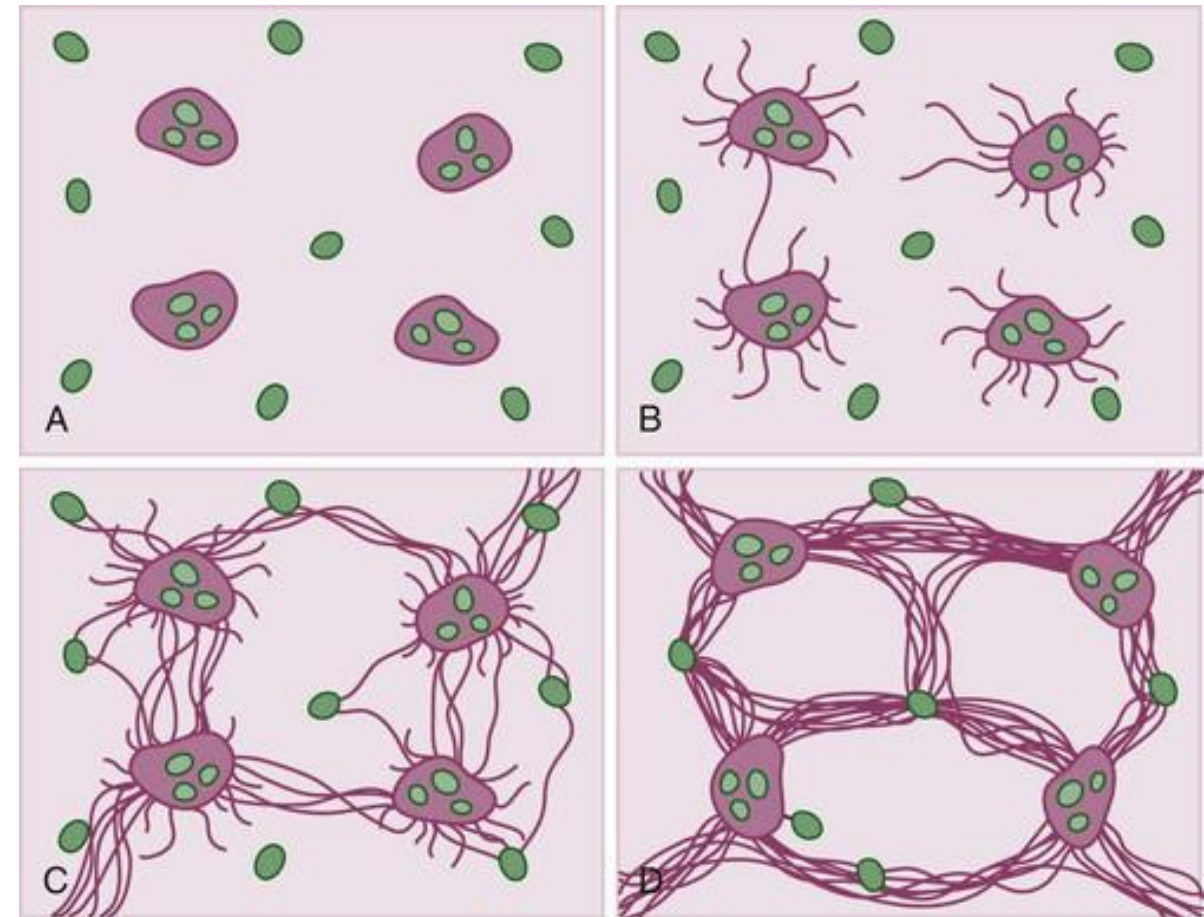




# Chronische Hepatitis

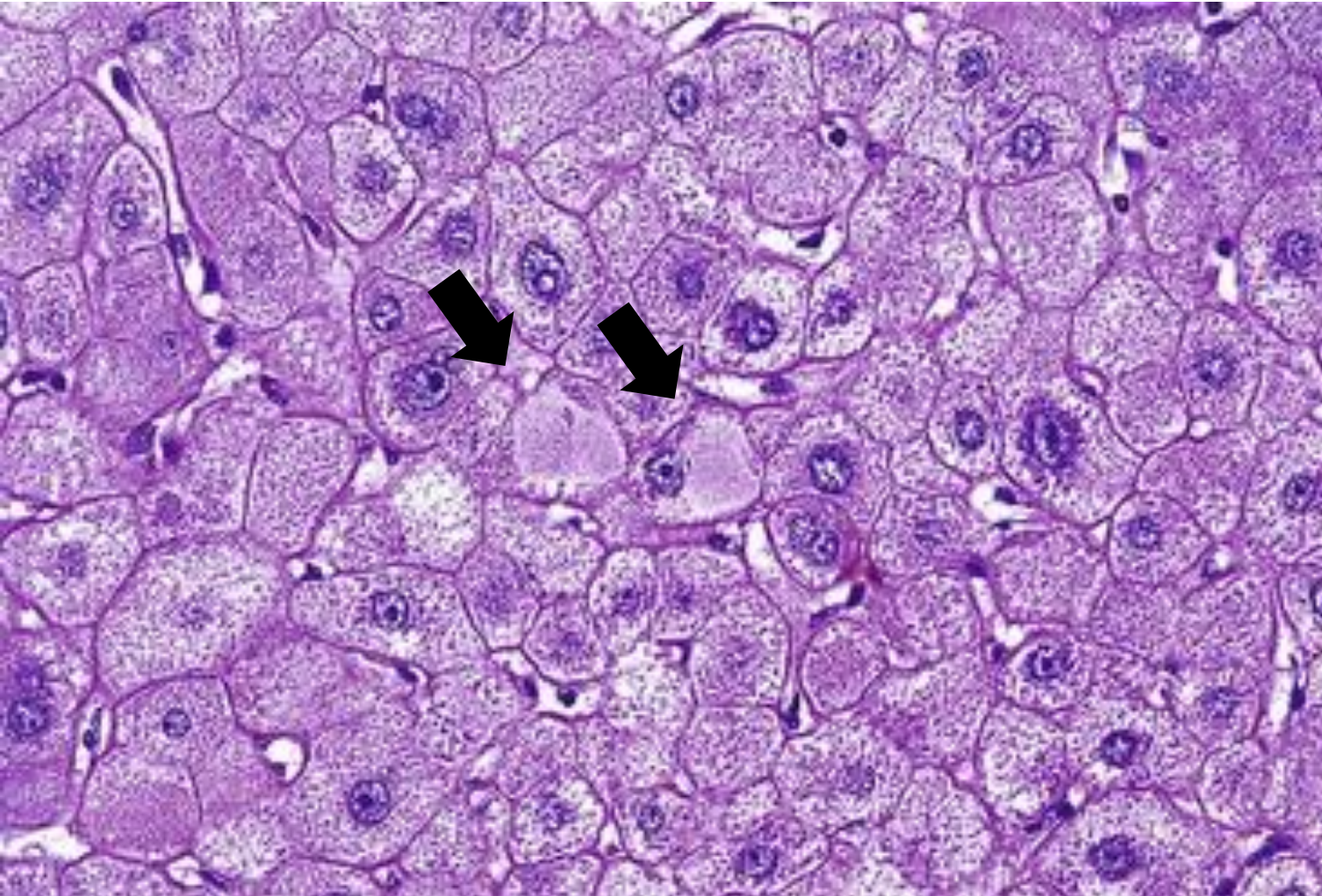


# Fibrose





# Chronische Hepatitis



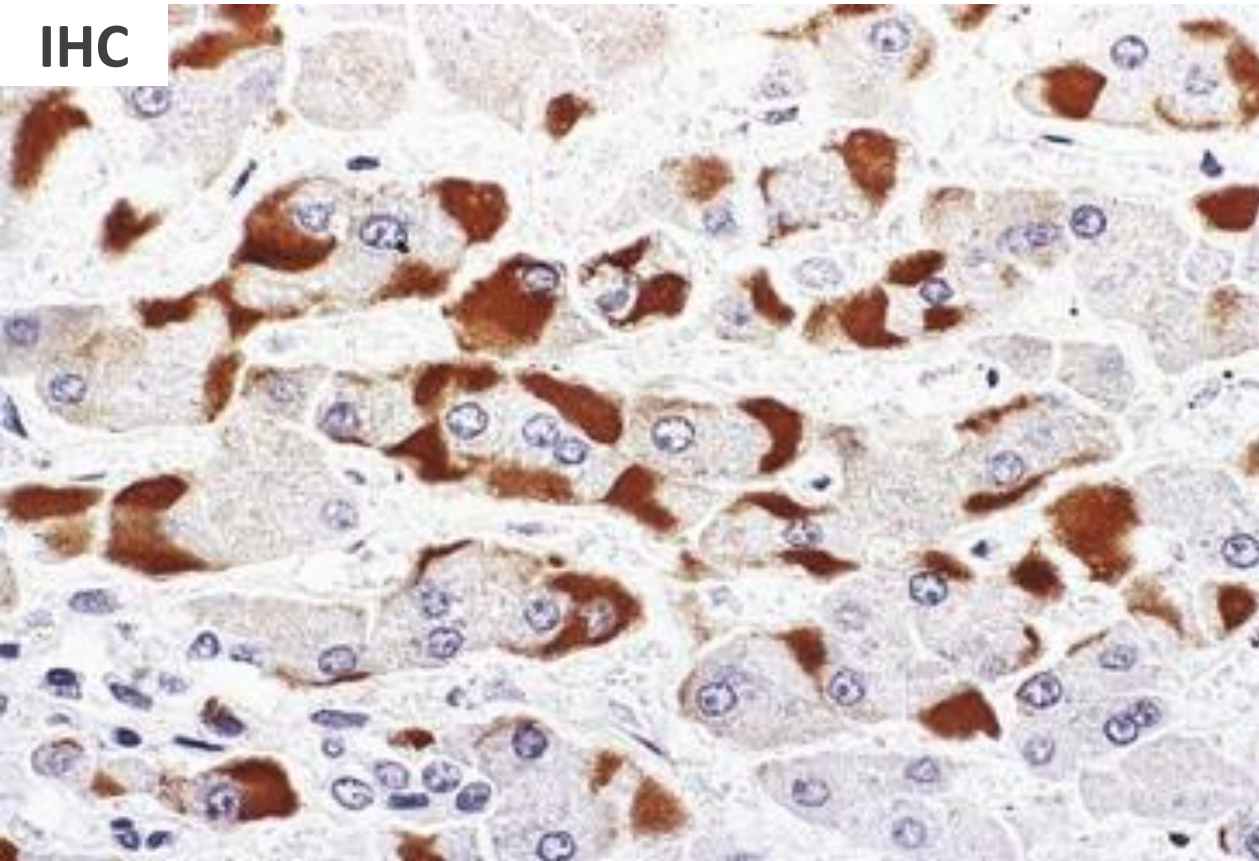
## Milchglashepatozyten

eine vermehrte Beladung der Hepatozyten mit dem **HBs-Antigen**

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

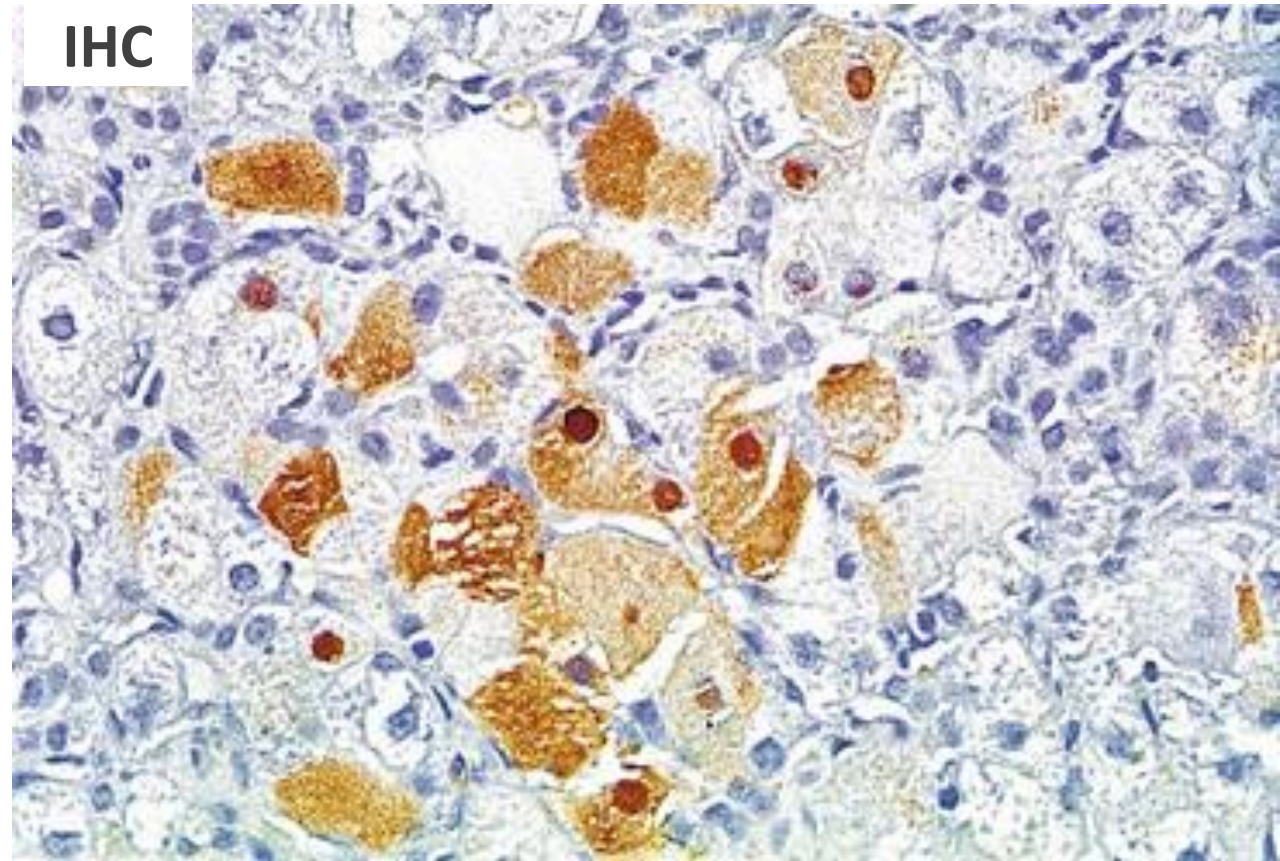


# Chronische Hepatitis – HBV



HBsAg

zytoplasmatische, perinukleäre, halbmondförmige Positivität

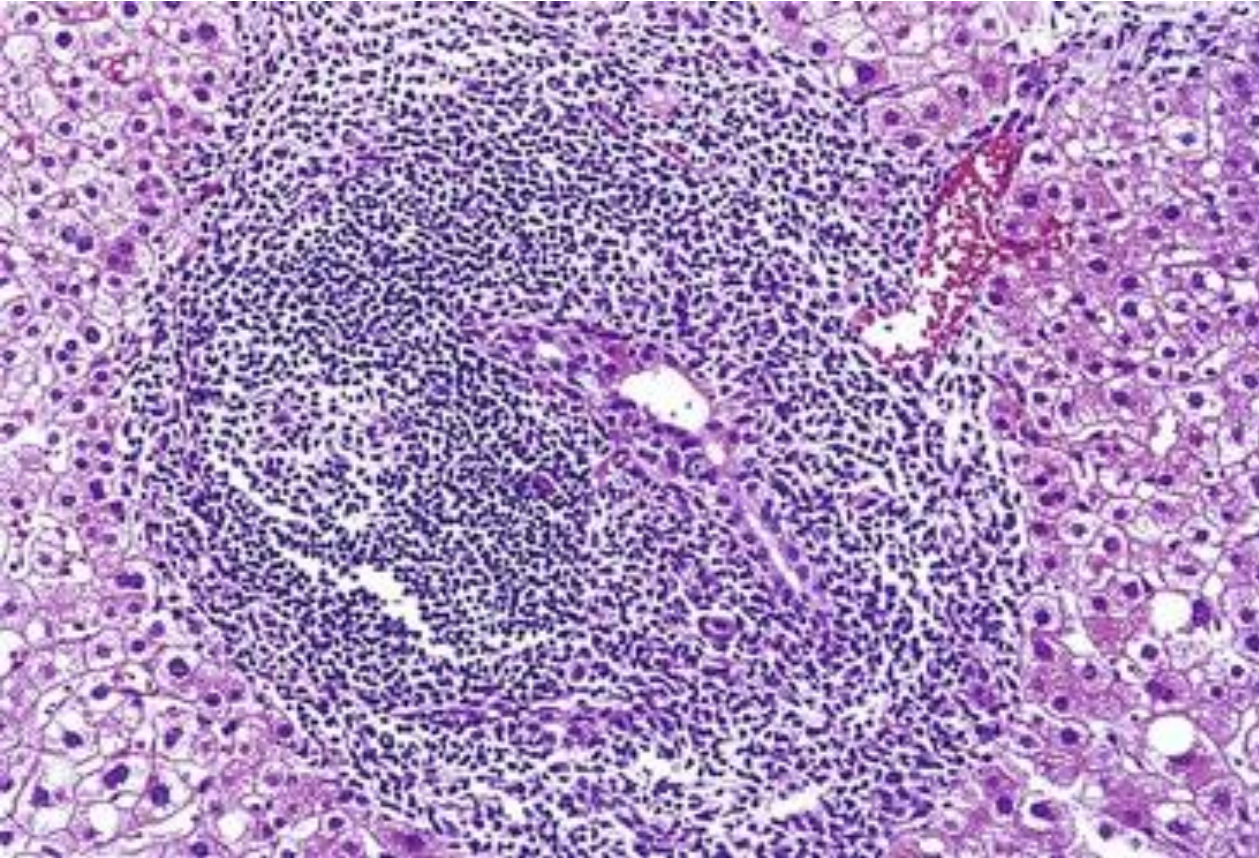


HBcAg

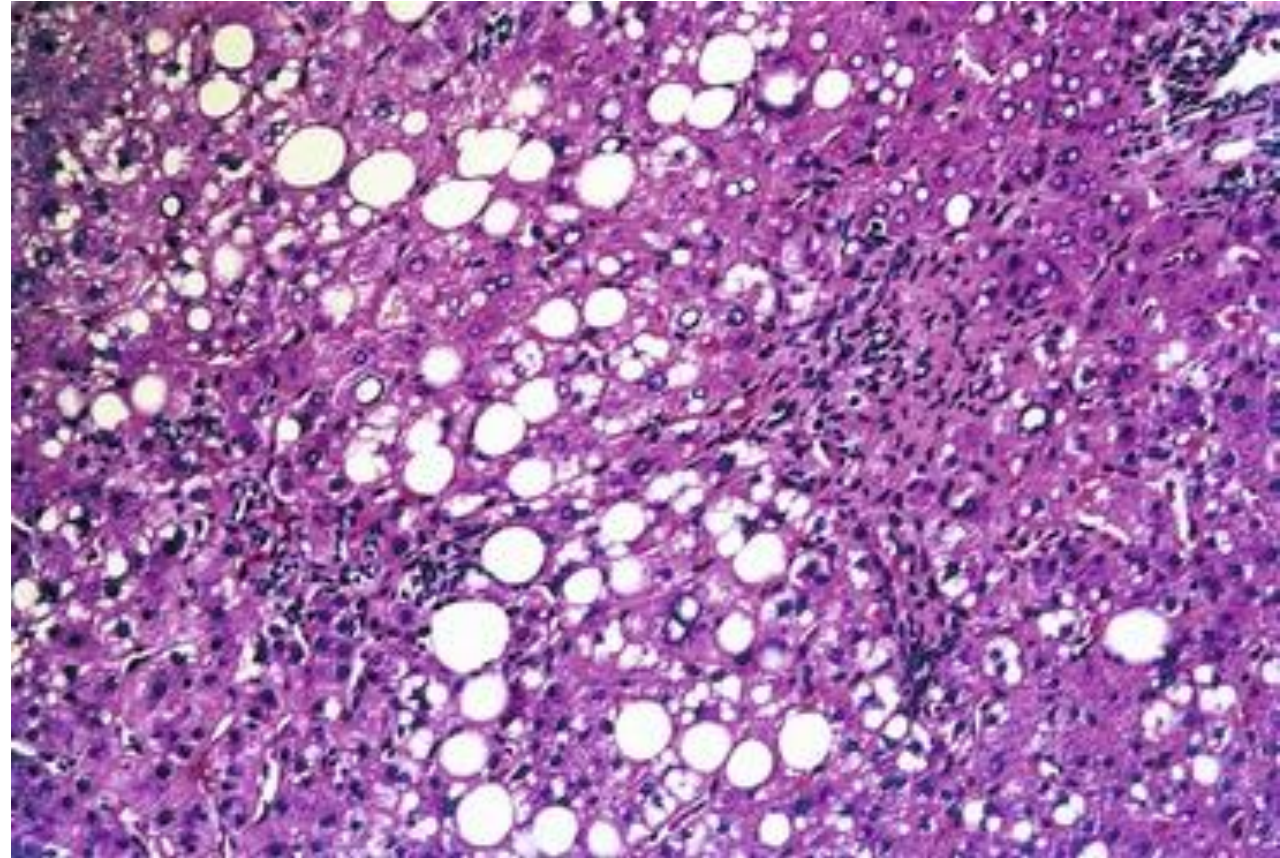
zytoplasmatische und nukleäre Positivität =  
Hinweis für aktive Virusreplikation



# Chronische Hepatitis – HCV

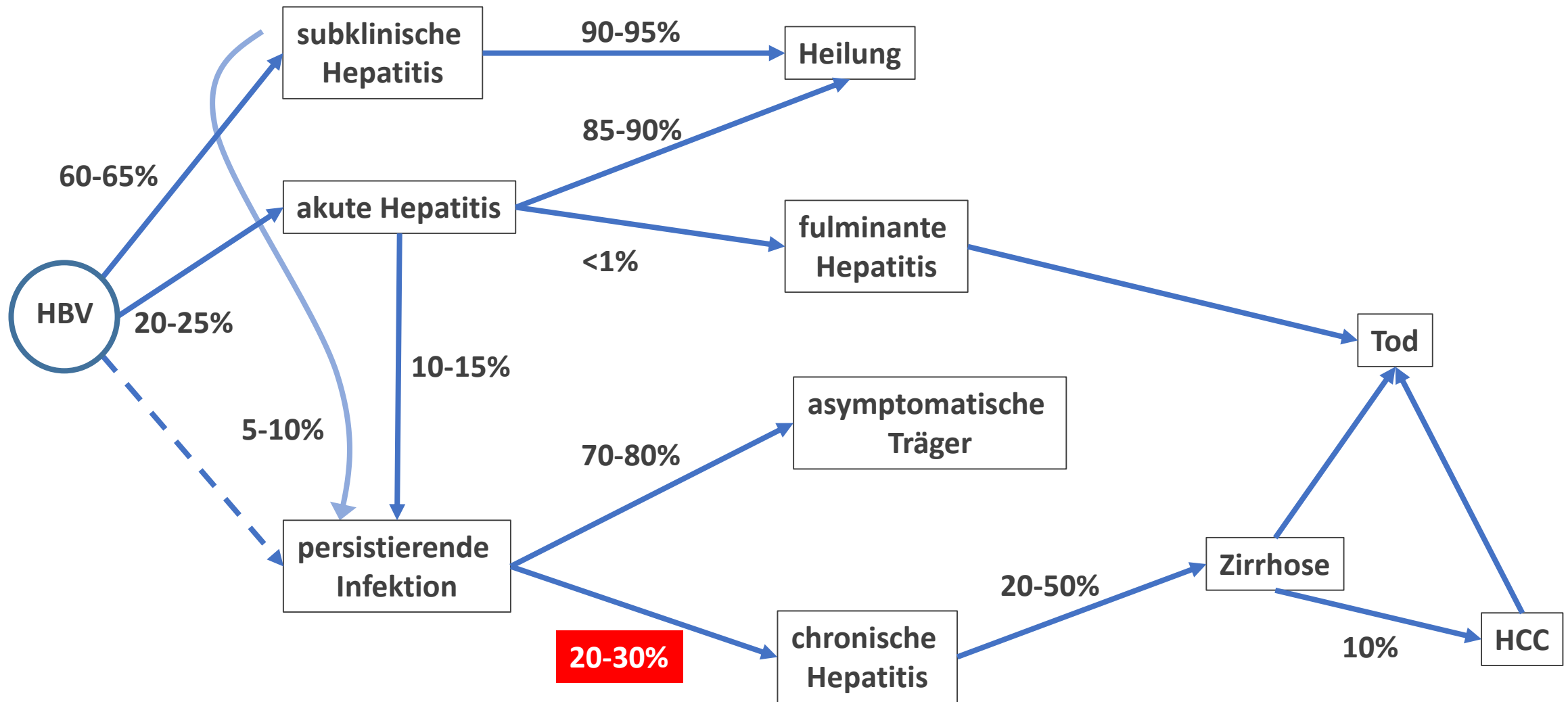


Portale lymphoide Aggregate  
(oft mit Keimzentren)



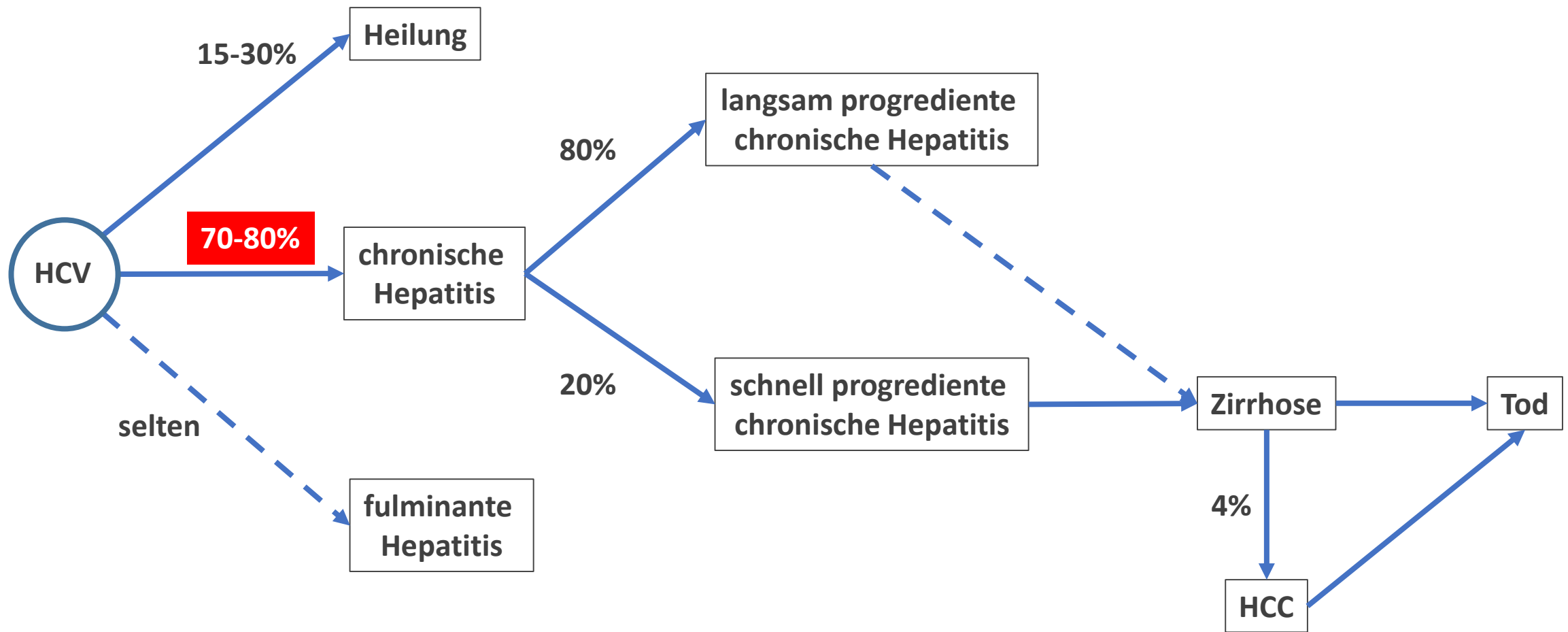
Makrovesiculäre Steatose

# HBV – Verlauf





# HCV – Verlauf



# Endstadium von Lebererkrankungen - Zirrhose

**Bindegewebiger Umbau der Leber mit Zerstörung der typischen Organarchitektur, der zum Zusammenbruch der Leberfunktion führt (Decompensatio vascularis et parenchymatosa hepatis)**



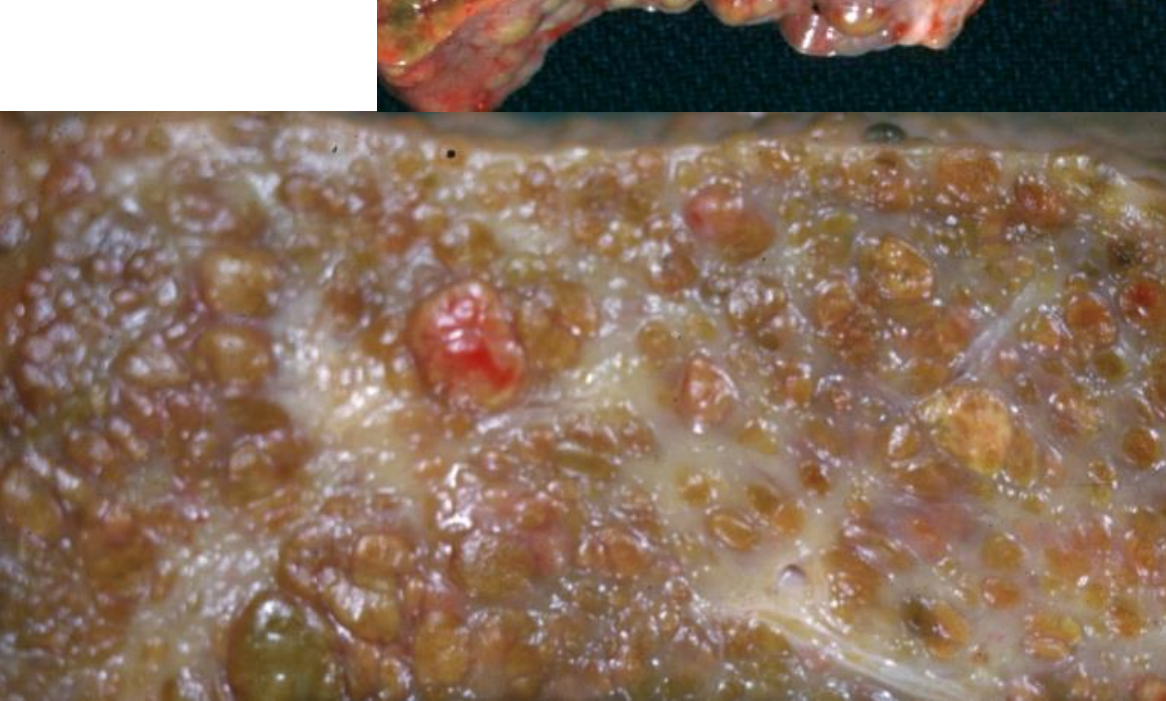
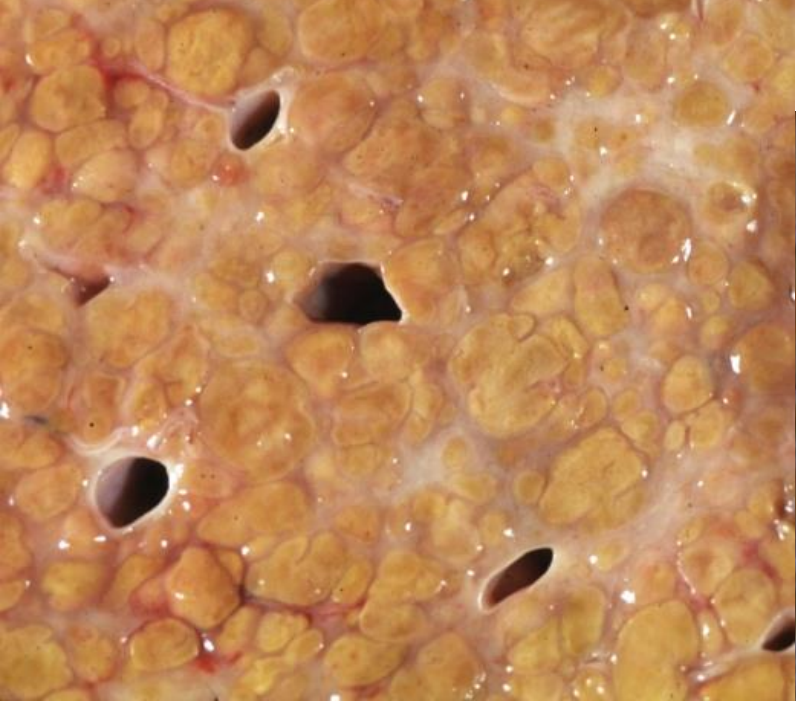
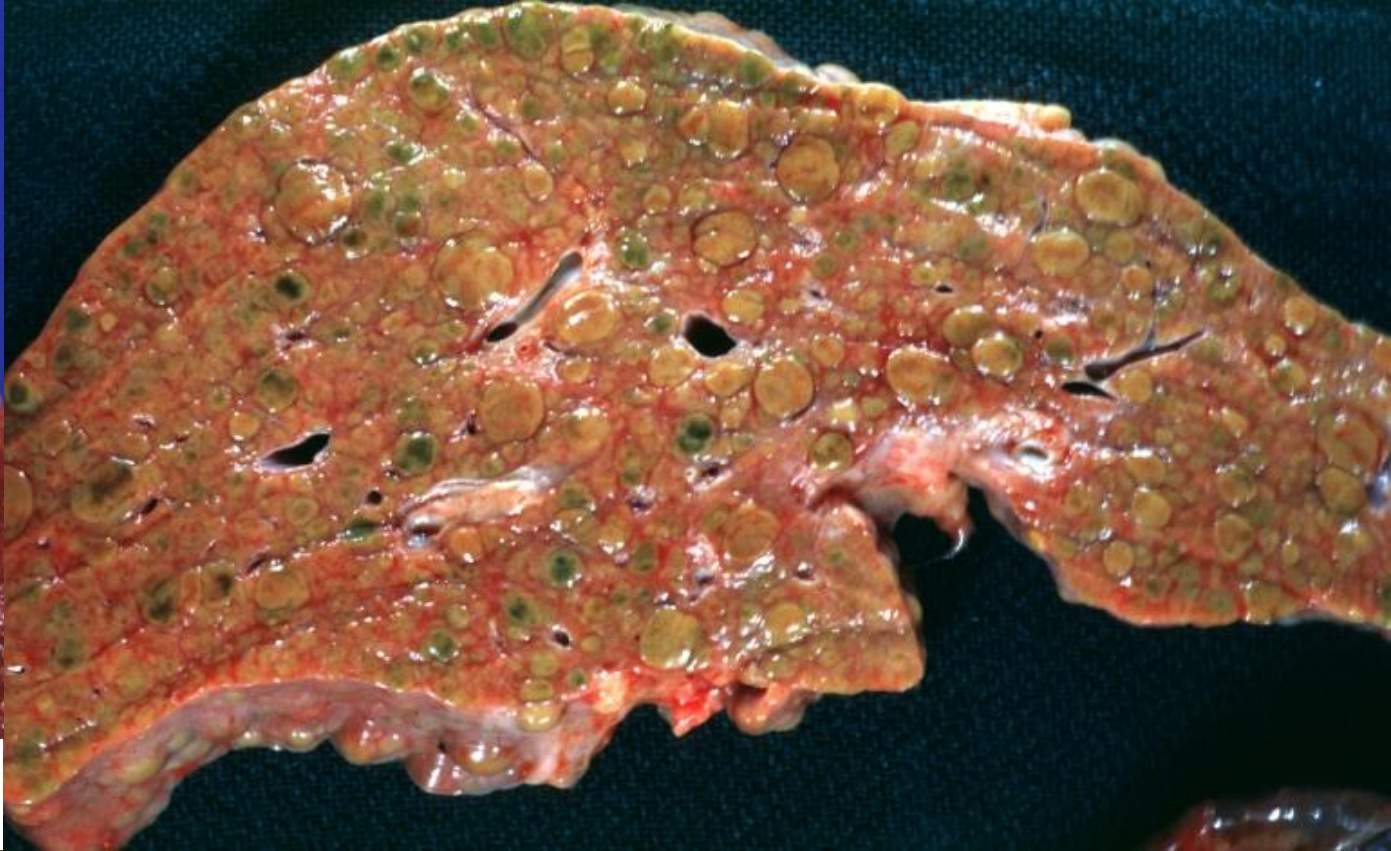
## Ätiologie

- HBV, HCV
- Alkohol
- Autoimmun
- Postnekrotisch
- PBC
- Morbus Wilson  
Hämochromatose  
Morbus Gaucher  
 $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel
- Toxisch

## Morphologie

- Micronodulär < 3 mm
- Macronodulär > 3 mm
- Mischform





ZIRRHOSE



# Zirrhose – Symptomen

## **PARENCHYMATÖSE INSUFFIZIENZ**

→ Ikterus

→ Hepatorenales Syndrom

→ Erhöhte Blutungsneigung

→ Endokrine Störungen:

- Gynäkomastie
- palmaris/plantaris erythema
- Potenzstörungen
- Spinnen-Naevi
- Fehlen von Haaren

→ Hepatische Enzephalopathie

→ ...

## **VASKULÄRE INSUFFIZIENZ**

→ Ascites („WEEPING“)

- Spontane bakterielle Peritonitis

→ Portale Hypertonie

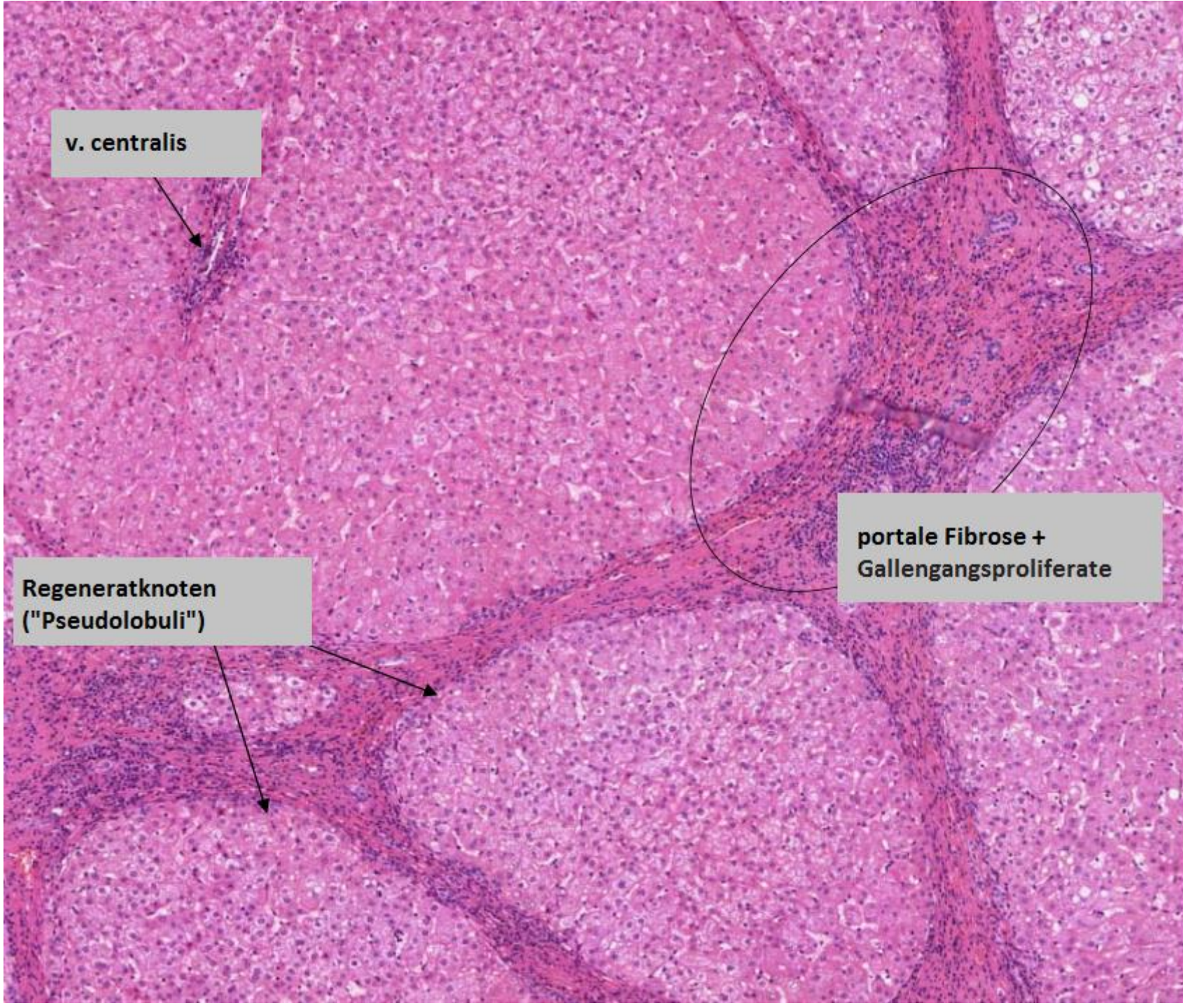
- Ösophagusvarizen
- Innere Hämorrhoiden
- Caput Medusae
  
- Splenomegalie



**v. centralis**

**Regeneratknoten  
("Pseudolobuli")**

**portale Fibrose +  
Gallengangsproliferate**



# Primäre Lebertumoren

## Benigne hepatozelluläre Läsionen (Ø zirrh.)

- hepatisches Adenom
- Focale noduläre Hyperplasie (**FNH**)
- Andere (z.B. NRH, FFC, Pseudolipom)

## Benigne/Prä maligne hepatozelluläre Läsionen (zirrh.)

- Große / macrogenerative Knoten
- Low-grade dysplastische Knoten
- High-grade dysplastische Knoten

## Maligne hepatozelluläre Läsionen

- HCC**
- fibrolamelläres HCC
- Hepatoblastom

## Benigne mesenchymale Läsionen

- Kavernöses Hämangiom**
- Infantiles Hemangioendotheliom
- Mesenchymales Hamartom
- Angiomyolipom
- Inflammatorischer Pseudotumor

## Maligne mesenchymale Läsionen

- Angiosarcom
- Epithelioides Hemangioendotheliom
- Schlecht differenziertes embryonales Sarcoma
- Kaposi Sarcom

## Benigne biliäre Tumoren

- Biliäres Hamartom
- Gallengangadenom
- Biliäres Zystadenom
- Andere

## Precursor intraduktale biliäre Läsionen

- Biliäre Dysplasie
- Intraductale papilläre Neoplasie

## Maligne biliäre Tumoren

- Cholangiokarzinom** – intrahepatische

## Hematopoietische

- Primär hepatisches Lymphom
- Lymphomen, leukaemie



# Kavernöses Hämangiom

## Häufigster primärer Lebertumor

Zumeist als Zufallsbefund

Vermutlich angeborene Läsionen, **wächst meistens nicht, verursacht keine Beschwerden**

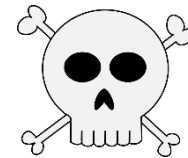
Häufiger bei Frauen, kann wachsen bei Einnahme der Pille (Hormone)

**Gut umschrieben**, rotbraun, schwammartige Struktur, meistens  $\leq 5$  cm

wenn  $> 5$  cm  $\rightarrow$  Riesenhämangiom

Zumeist solitär - (kann multiplex sein in z.B. von Hippel-Lindau Syndrom)

Komplikation: Kasabach-Merritt Syndrom, **selten Ruptur**

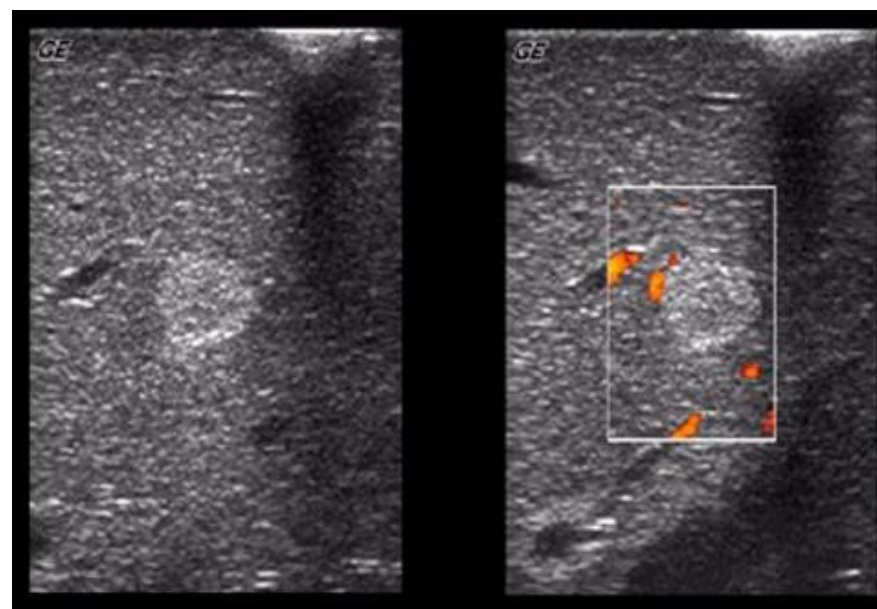
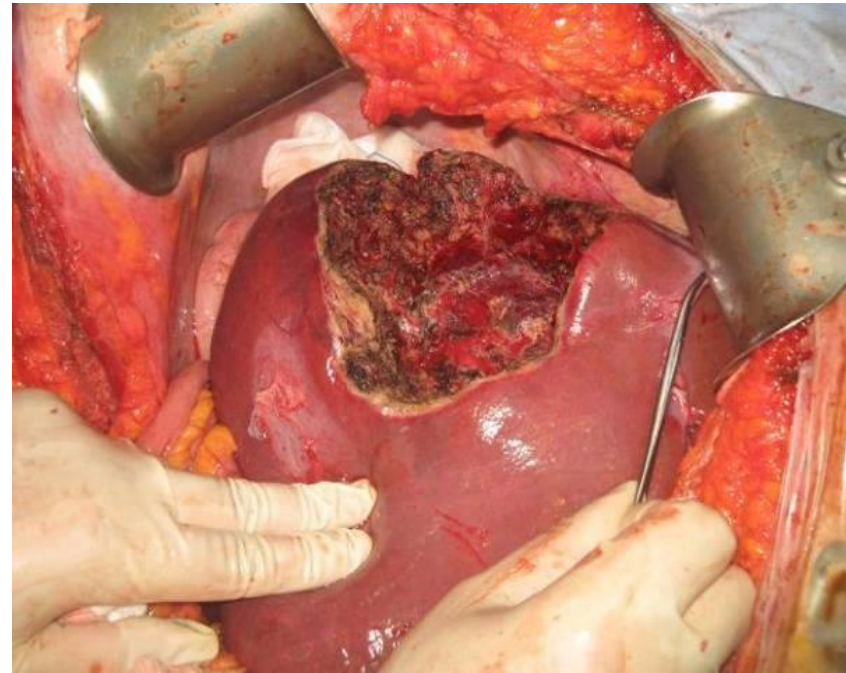


Therapie: chirurgische Entfernung

# Kavernöses Hämangiom

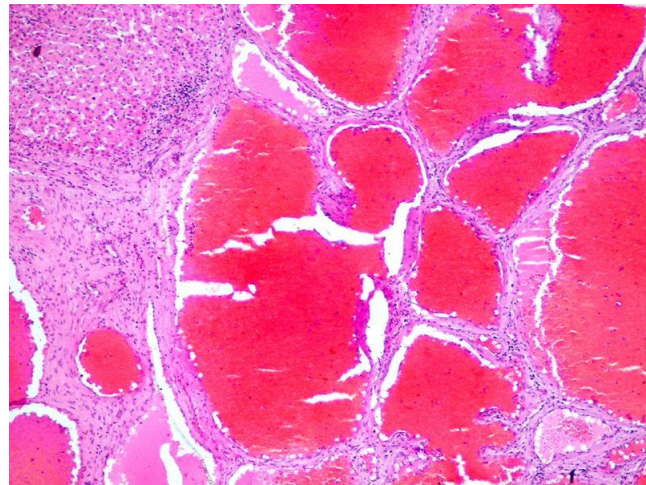
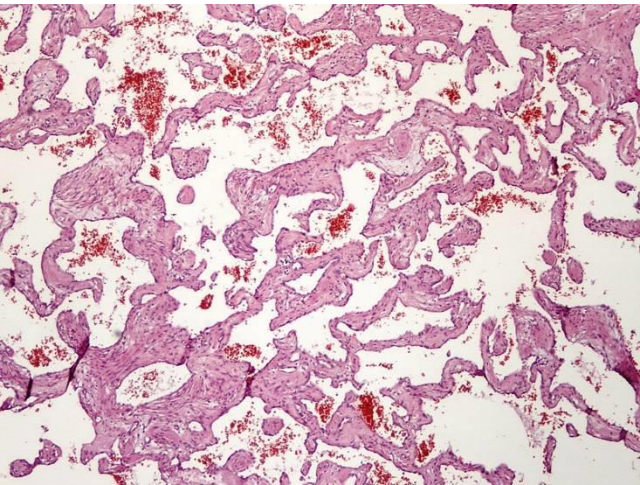
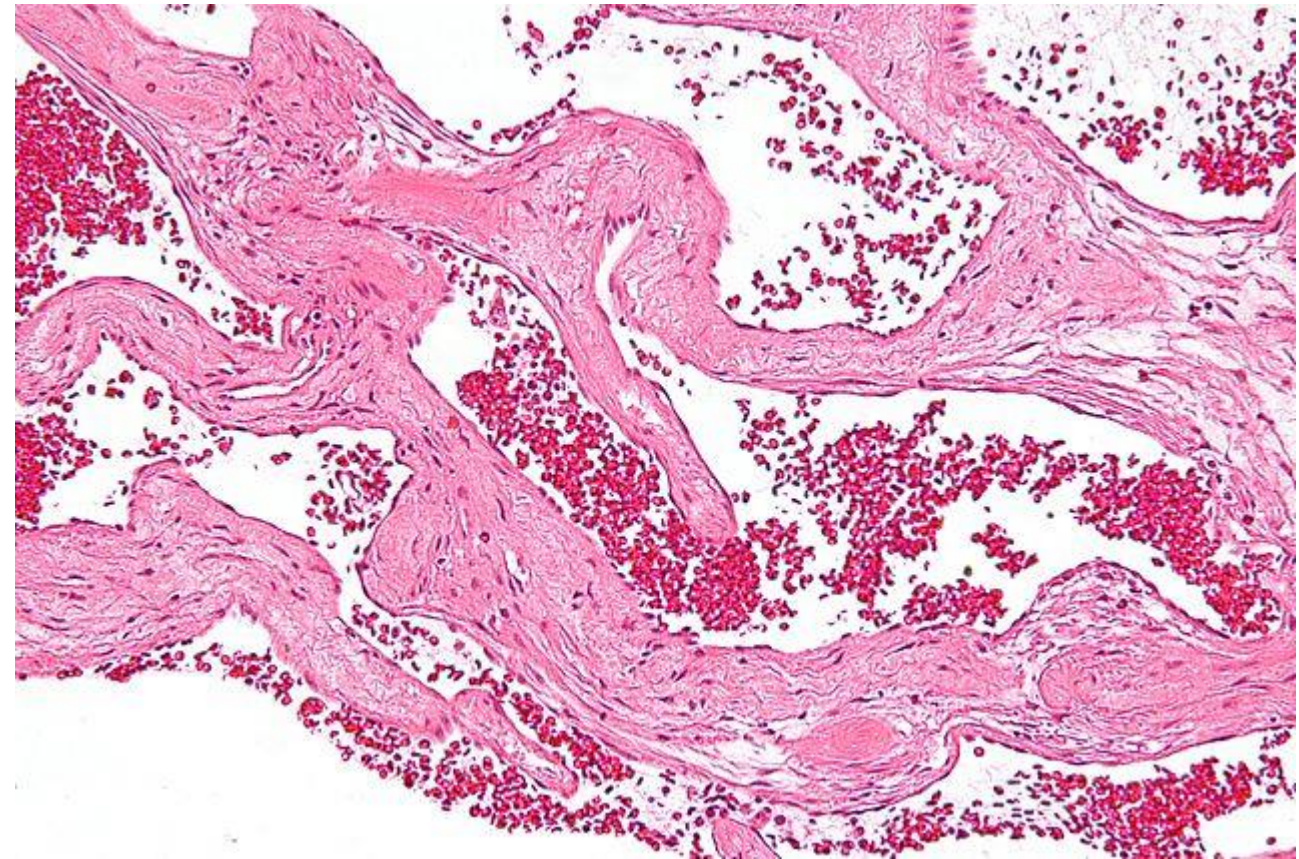
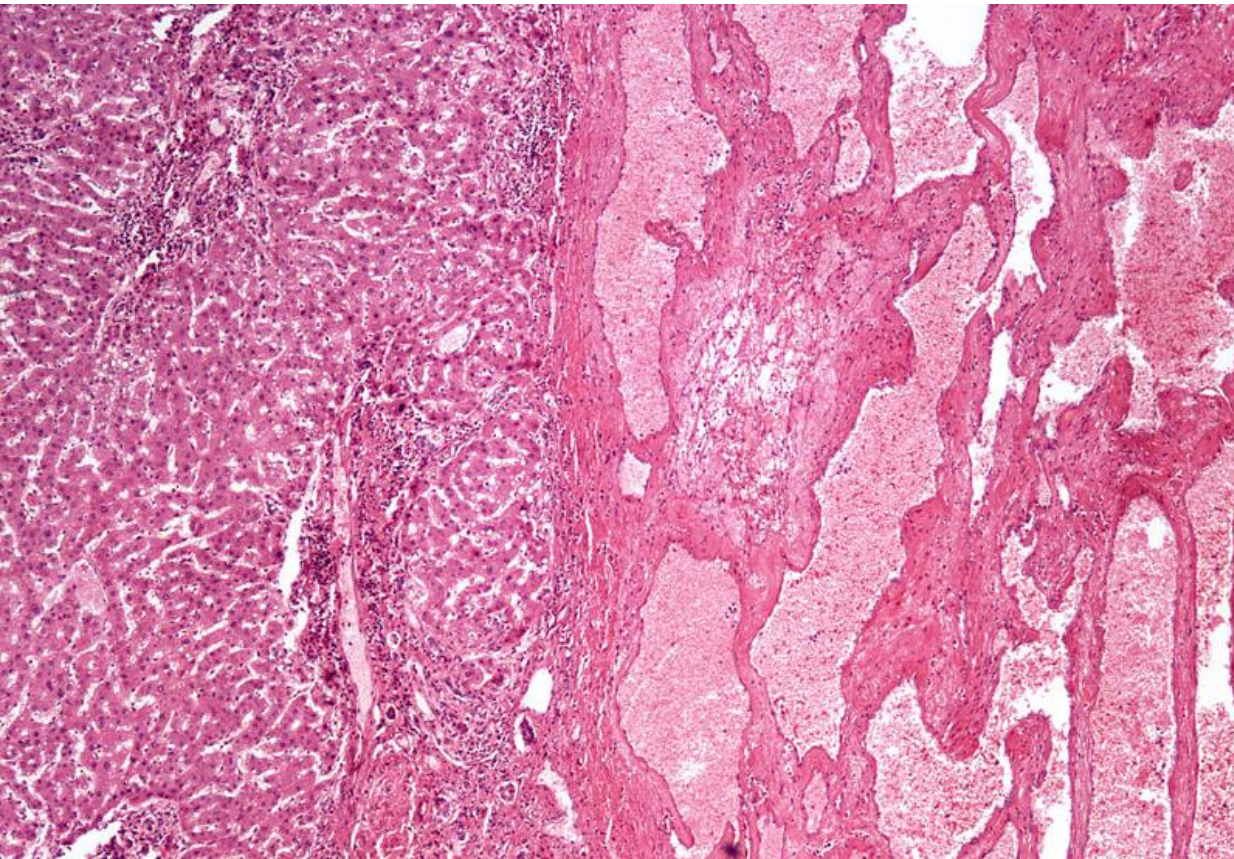
<https://www.omicsgroup.org/articles-admin/disease-images/liver-hemangioma-82710.jpg>

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





# Kavernöses Hämangiom





# Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

## Epidemiologie:

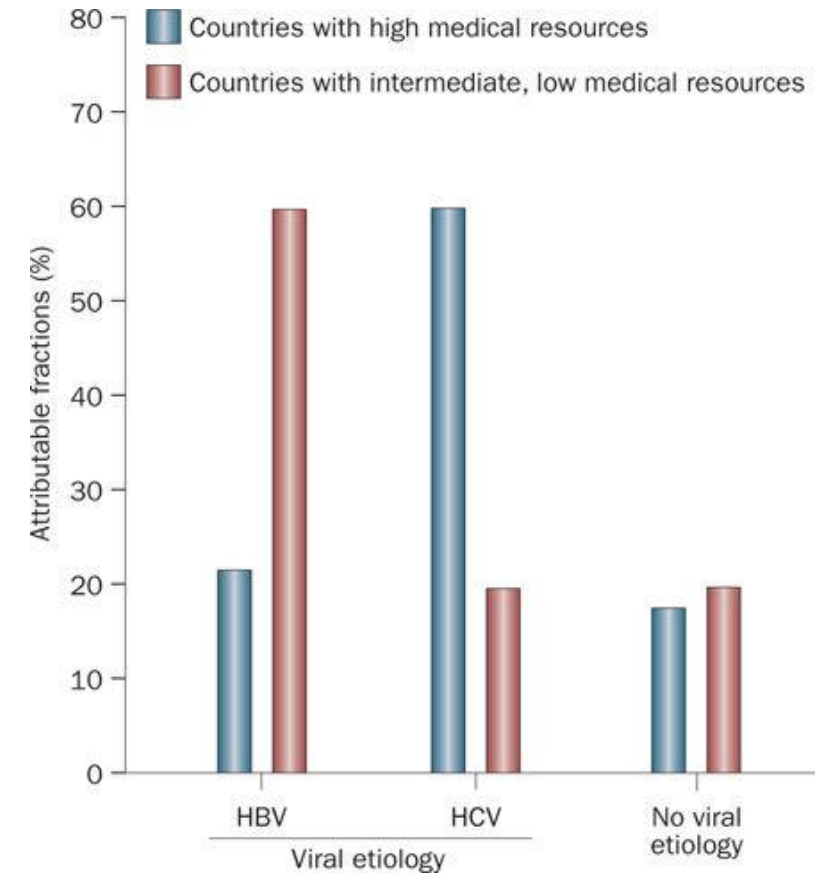
- sechsthäufigster bösartiger Tumor (Frau: 8. Man: 5.)
- zweithäufigste tumoröse Todesursache (nach Lungentumor)

- 80% der Fälle in unterentwickelten Regionen

Fernost, Afrika

**50%** kommt vor in **China!**

- Hintergrund: **Zirrhose (70-90%)**, chronische Lebererkrankung:  
hepatotrope Viren (**HBV, HCV**), Alkohol, NAFLD, andere





# Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

**Chronische HBV Infektion**

**Chronische HCV Infektion**

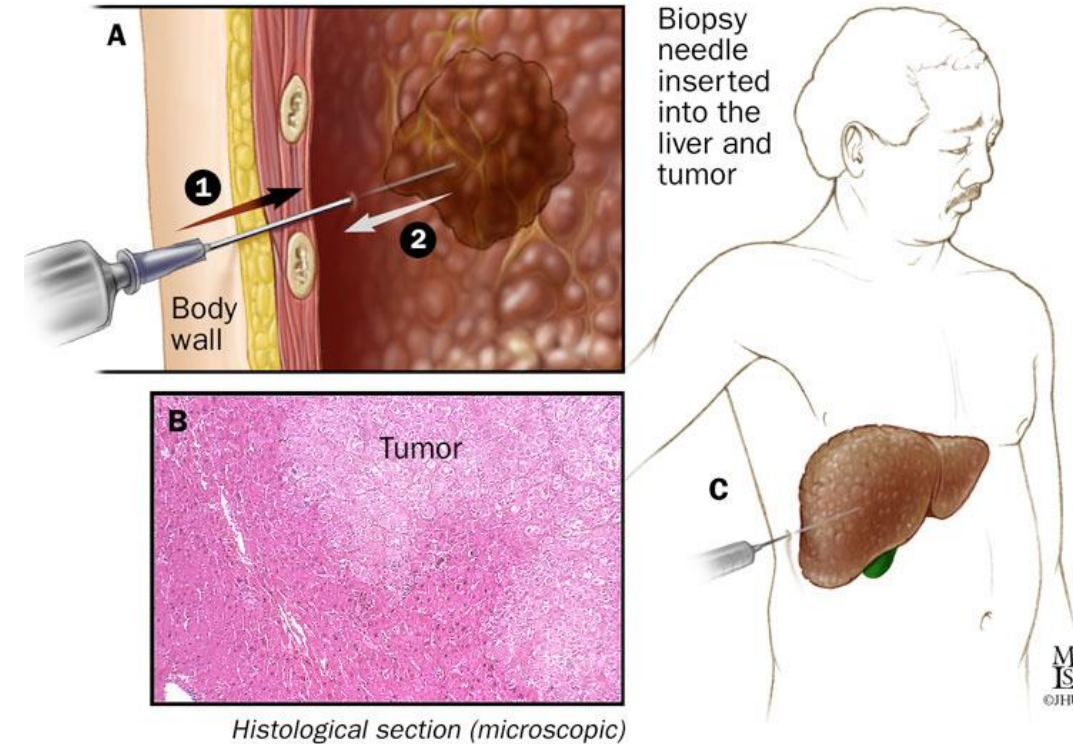
**Alkohol**

**Aflatoxin-B1**

**NAFLD - NASH**

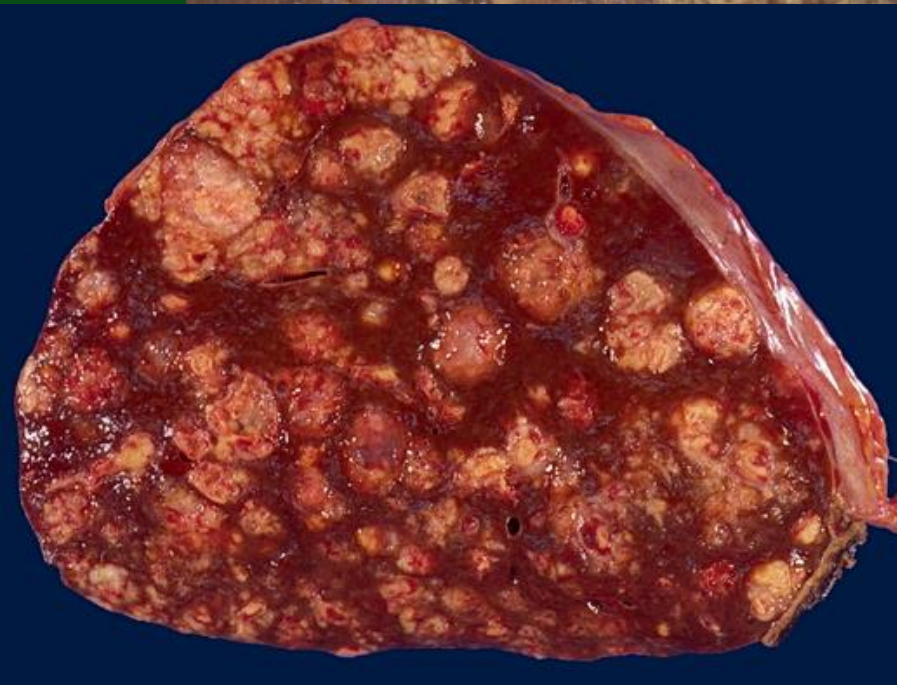
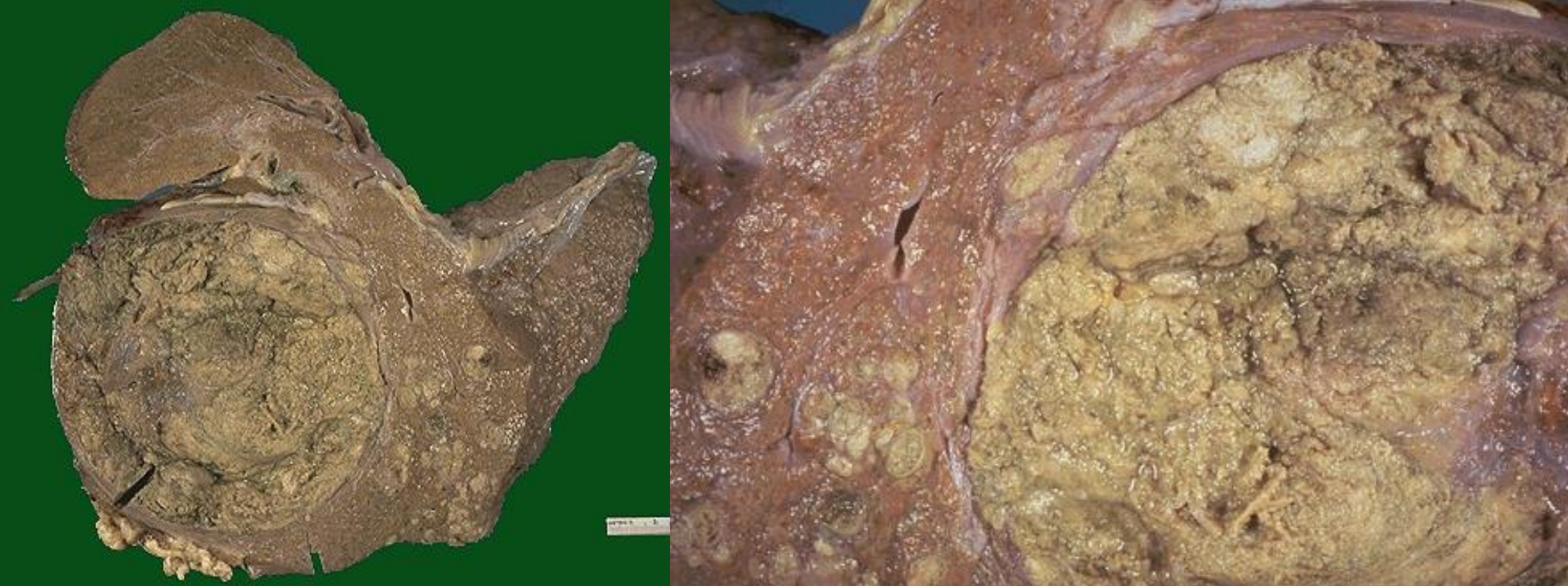
# Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

- Diagnose:
  - Bildgebung
  - Stanzbiopsie / Feinnadelaspiration
- Prognose: mediane Überleben 6-9 Monate,  
5 Jährige Überleben ~10-20%
- Therapie:
  - chirurgisch (nur im Frühstadium, 15-35%)
  - Ablation (RFA, PEI, TACE, ...)
  - Sorafenib
- Histologische Typ: trabekulär, pseudoglandulär, solid, scirrhusus,  
--- Fibrolamellär (Sonderform)





# HCC

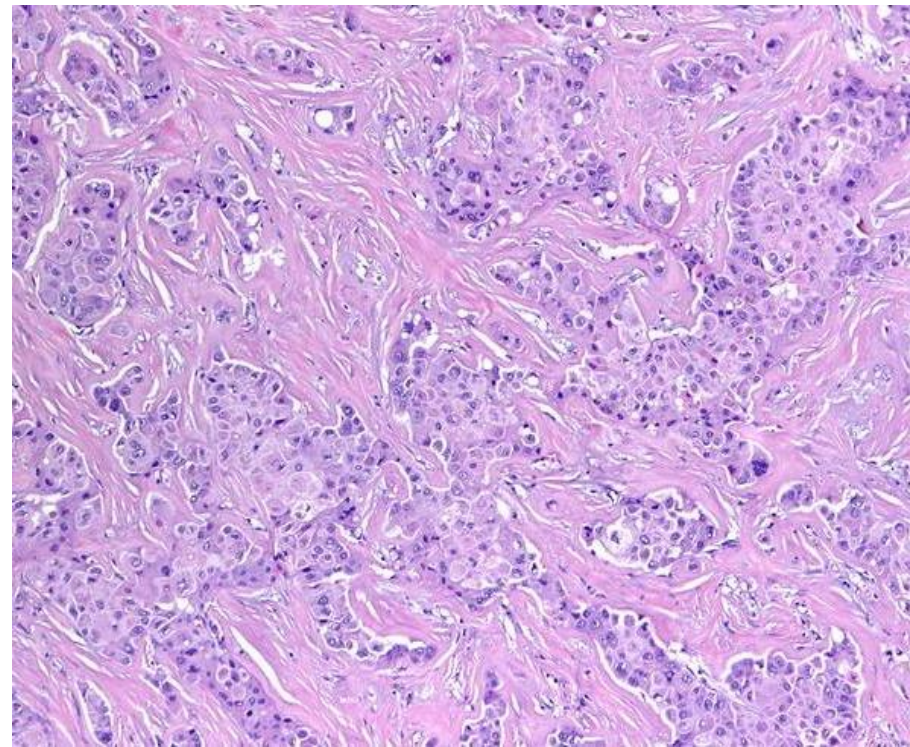
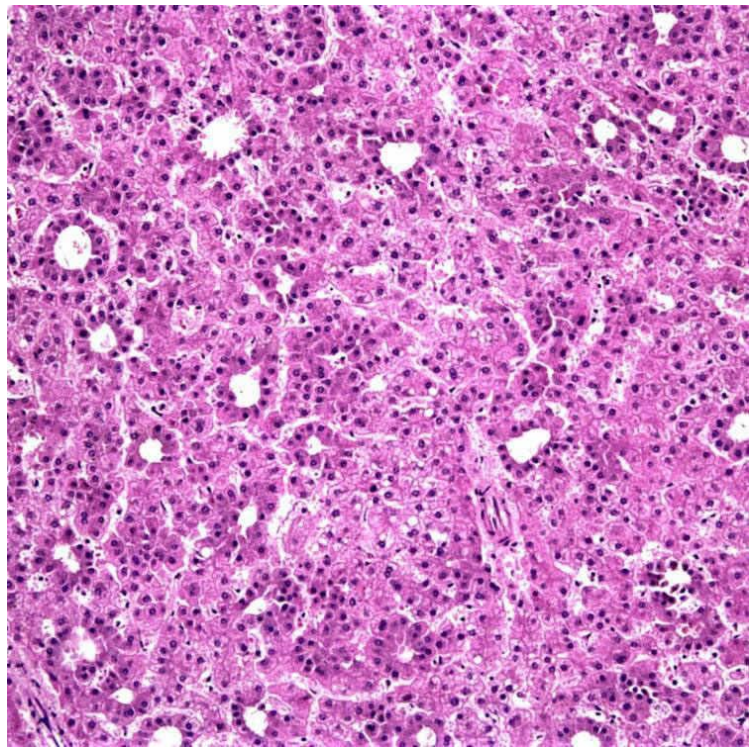
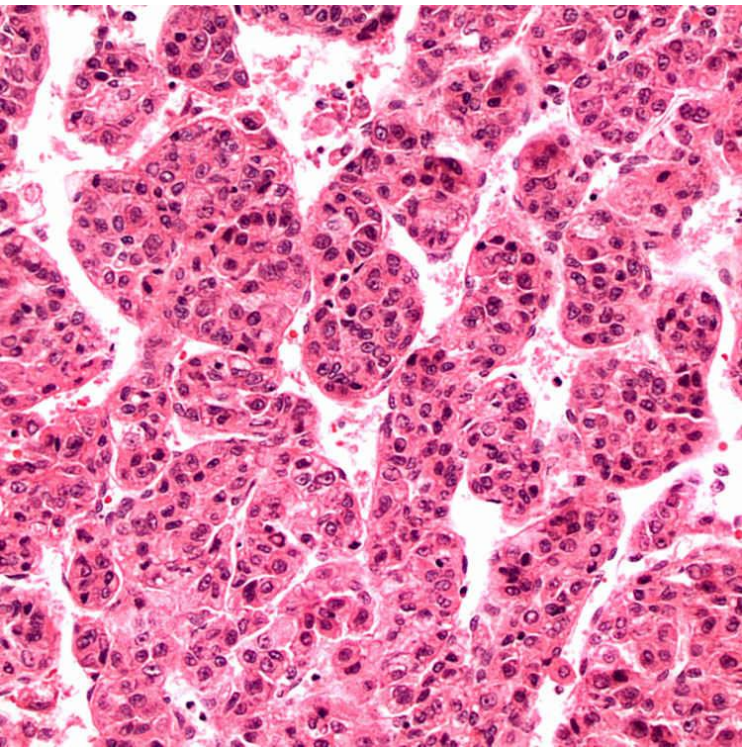
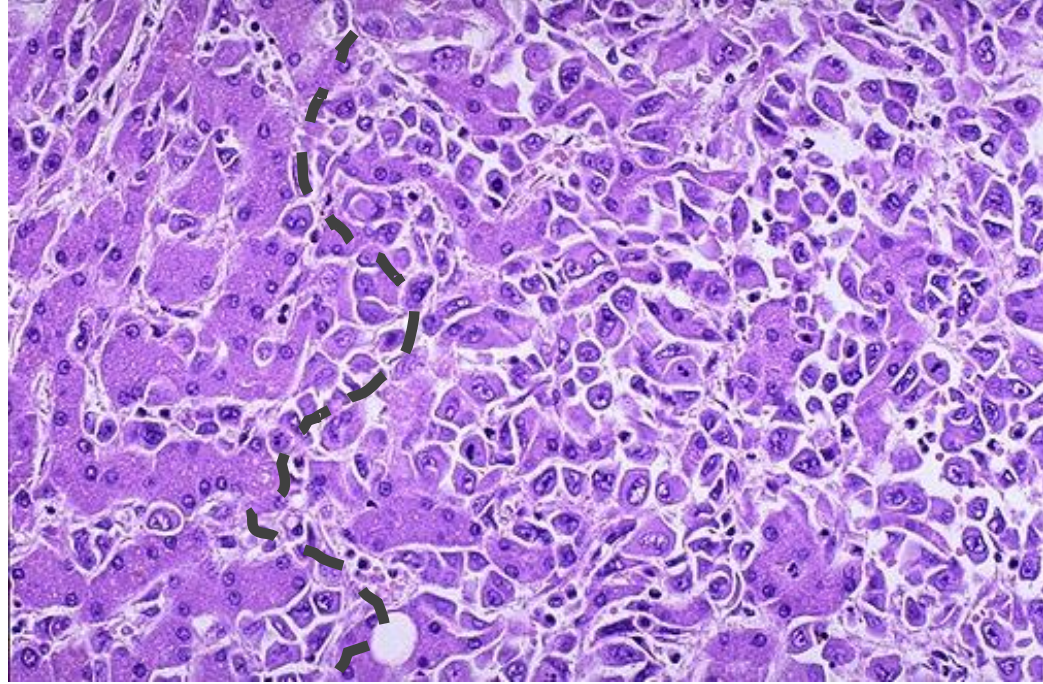
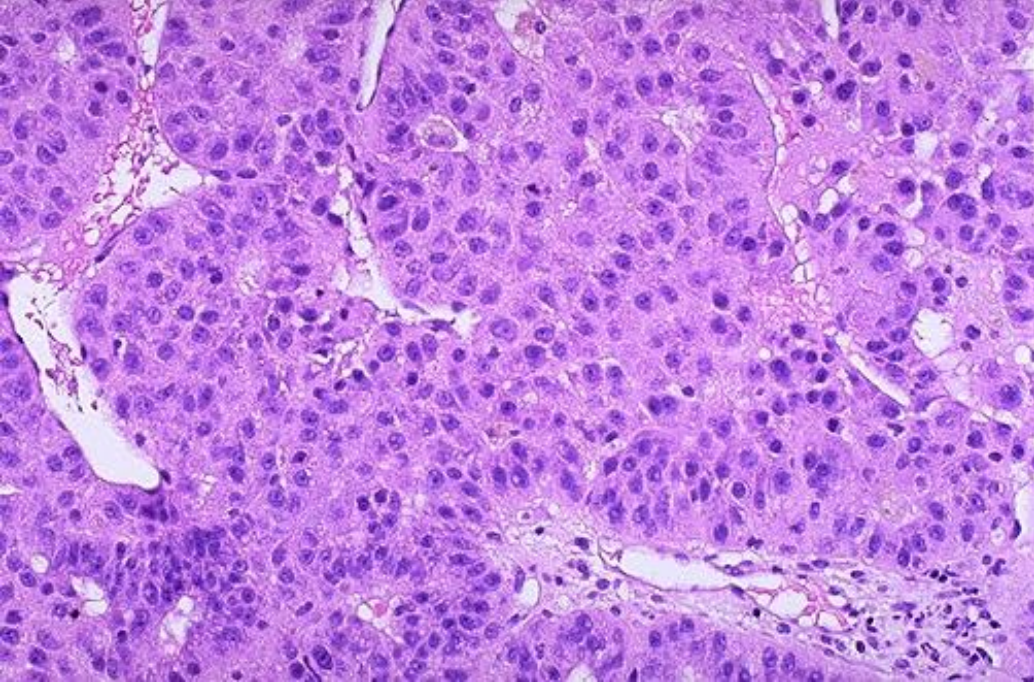


<https://library.med.utah.edu/WebPath/LIVEHTML/LIVER028.html>  
<https://www.health.auckland.ac.nz/webpath/livehtml/liver026.htm>  
[http://www.webpathology.com/slides-13/slides/Liver\\_HCC1.jpg](http://www.webpathology.com/slides-13/slides/Liver_HCC1.jpg)

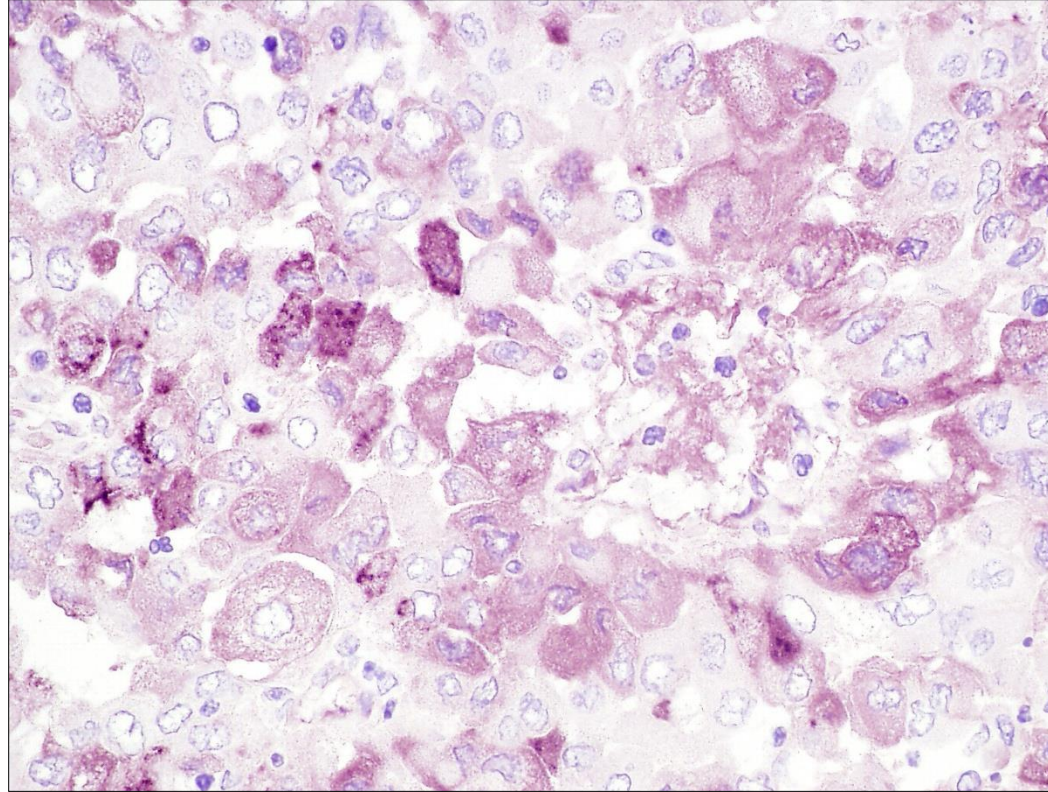
<https://www.health.auckland.ac.nz/webpath/livehtml/liver026.htm>



# HCC







← **AFP**

Der alfa1-Fetoprotein-Serumspiegel hängt auch von Tumorgröße ab. Es ist für Diagnose nicht geeignet, aber ist für die Verlaufsuntersuchung gut.

**IHC Marker:**

Hep-Par 1

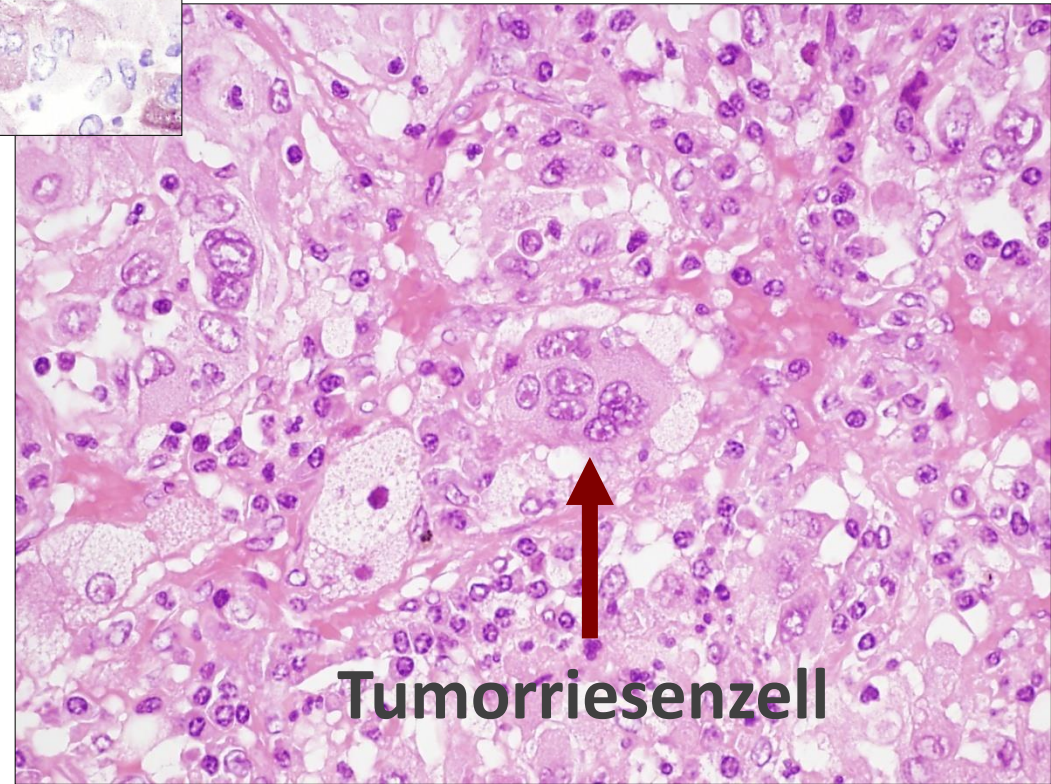
pCEA

Arginase

Glypican-3

HSP70

Glutamin synthase



↑  
**Tumorriesenzell**

# Lebermetastasen von Adenokarzinomen

- 20x häufiger als primäre Lebertumoren
- Meistens von GI System (portale Kreislauf)
  - aber theoretisch können fast alle malignen Tumoren Lebermetastasen geben
- Der Leber ist eine der häufigsten Lokalisationen von Metastasen

## LEBERMETASTASE

**Meistens multiplex,  
Gut umschrieben, expansives Wachstum,  
Meistens in nicht-zirrhosischer Leber**

**VERSUS**

## PRIMÄRER LEBERTUMOR

**Meistens solitär,  
Infiltratives Wachstum  
Meistens in zirrhosischer Leber**