



A gyomor-bélrendszer pathológiája III. Vastagbél Peritoneum

Dr Madaras Lilla
egyetemi docens

*250 years of EXCELLENCE
in medical education,
research & innovation
and healthcare*

2020. február 20.

COLON

1. Fejlődési rendellenességek
2. A régió speciális pathológiája
3. Gyulladásos kórképek
4. Polypusok és Neoplasiák

PERITONEUM

1. Gyulladásos kórképek
2. Neoplasiák

1. Fejlődési rendellenességek

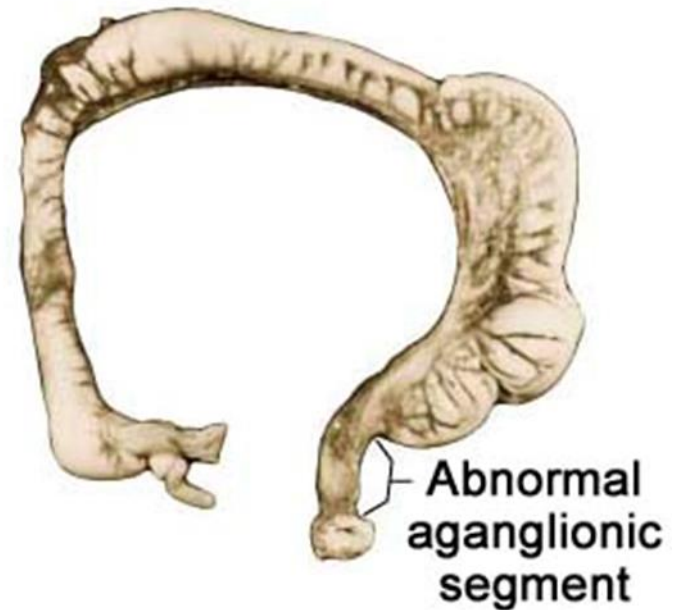
Fejlődési rendelleneségek I.

- **Malrotatio**
 - Obstrukció (volvulus, ileus) tünetei az újszülöttben
 - malabsorptio
- **Stenosis és atresia**
 - Szerzett formája gyakoribb, mint a veleszületett forma
 - Intussusceptio lehet a következménye
 - Atresia: duodenum vagy **anus**
- **Duplicatio cysták**

Megacolon congenitum- HIRSCHPRUNG betegség

(F:L=4:1)

- 5000 újszülöttből 1
- parasymphicus ganglionok hiánya (Meissner és Auerbach plexus- nincsenek ganglion sejtek)
- Sporadicus vagy családi halmozódást mutat
- **Rectum mindig érintett**
- Long-segment vagy Short-segment
- Nincs perisztaltika
- A bél az érintett szegmenstől proximálisan kitágul- idővel megacolon alakul ki



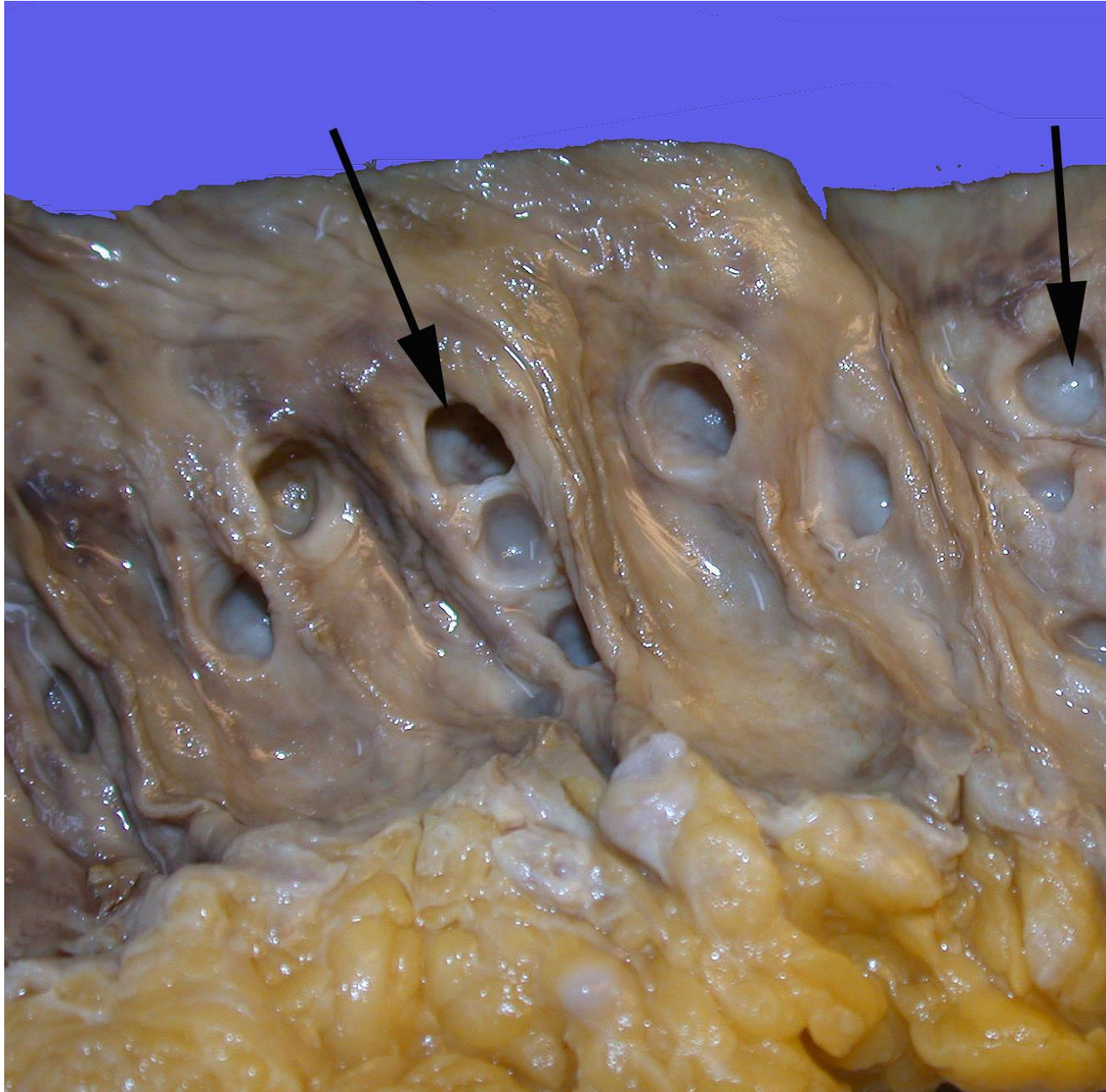
www.yalepath.org/DEPT/diagunits/pedi_largeint.jpg

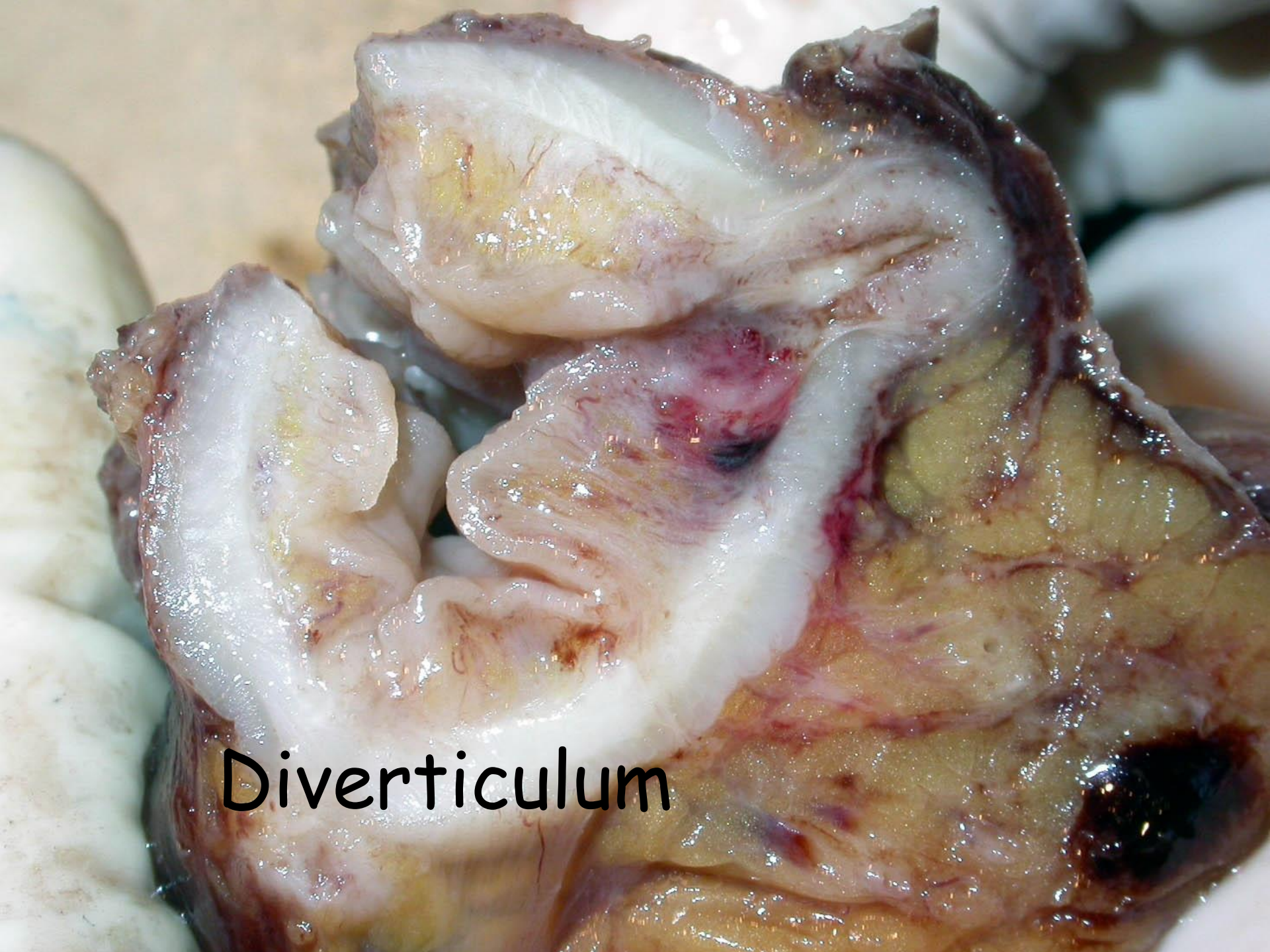
2. A régió „speciális” pathológiája

Diverticulosis

- 30 év alatt gyakorlatilag nem, a betegek fele >60 éves
- Ok: alacsony rosttartalmú étrend
- Gyakran többszörös
- A mucosa a bélfal felé türemkedik
- Elsősorban a colon sigmoideum érintett
- Szövődmények:
 - diverticulitis, fistula, perforatio, abscessus, hemorrhagia

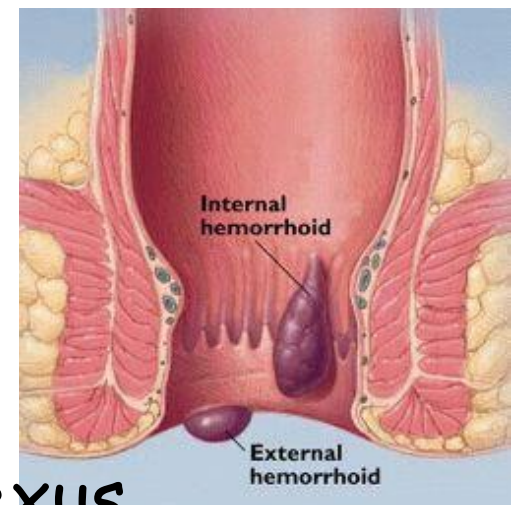
Diverticulosis coli





Diverticulum

Nodi haemorrhoidales



- Tágult analis és perianalis vénás plexus
- Hajlamosít:
 - Ülő foglalkozás, elhízás, székrekedés, terhesség, szülés
- Gyakori máj cirrhosisban
- Ha a székletben vér van, colonoscopia indokolt még akkor is, ha a betegnek vérző aranyerei vannak

Irritabilis bél szindróma

- Chronicus hasi fájdalom, puffadás, széklet habitus változás
- MA és MI normális
- 20-40 éves nők
- Fibromyalgia vagy más krónikus fájdalom, hátfájás, fejfájás, depresszió stb. gyakran társul

3. Gyulladásos bélbetegségek

Gyulladásoos bélbetegségek

- Fertőzéeses enterocolitisek
- IBD
 - Crohn betegség
 - Colitis Ulcerosa

I. Fertőzések enterocolitisek

- Virus, bacterium, parazita - Id. vékonybélnél
- **Pseudomembranosus colitis**
 - Clostridium difficile (kórházak!)
 - AB kezelés- (főleg 3. generációs cephalosporinok)
 - MA: Pseudomembrán a belfelszínen
 - MI: Vulkánszerű exudatum, elpusztult felszíni hám, neutrophilek a lamina propriában
 - SY: láz, hasgörcsök, vizes hasmenés, occult vér

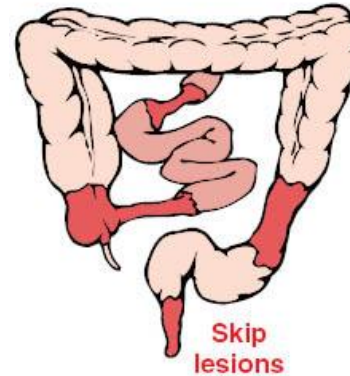
Pseudomembranous colitis



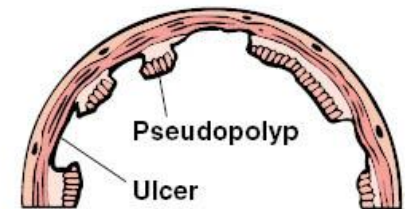
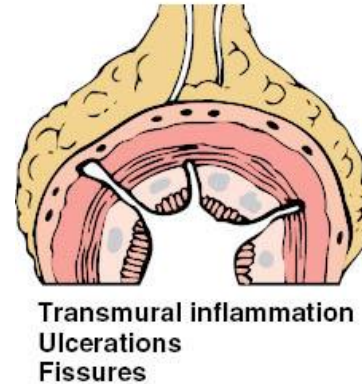
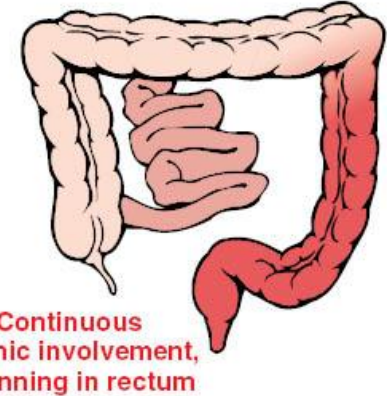
II. Inflammatory Bowel Disease (IBD)

- Crohn betegség (CD), Colitis ulcerosa (UC)
- Elkülönítés az érintett bélszakaszok és a gyulladáshoz infiltráció mélysége alapján
- UC-rectum és colon, mucosa és submucosa
- CD- GI bármely része (ileum érintettsége gyakori), transmuralis gyulladás

CROHN DISEASE



ULCERATIVE COLITIS




IBD- Etiologia

- Nők
- Tinédzserek, 20-as évek eleje
- Incidenciája növekedőben van
- Hygienes hypothesis: pathogenek által kiváltott túlzott immunválasz és chronicus betegség fogékony szervezetben

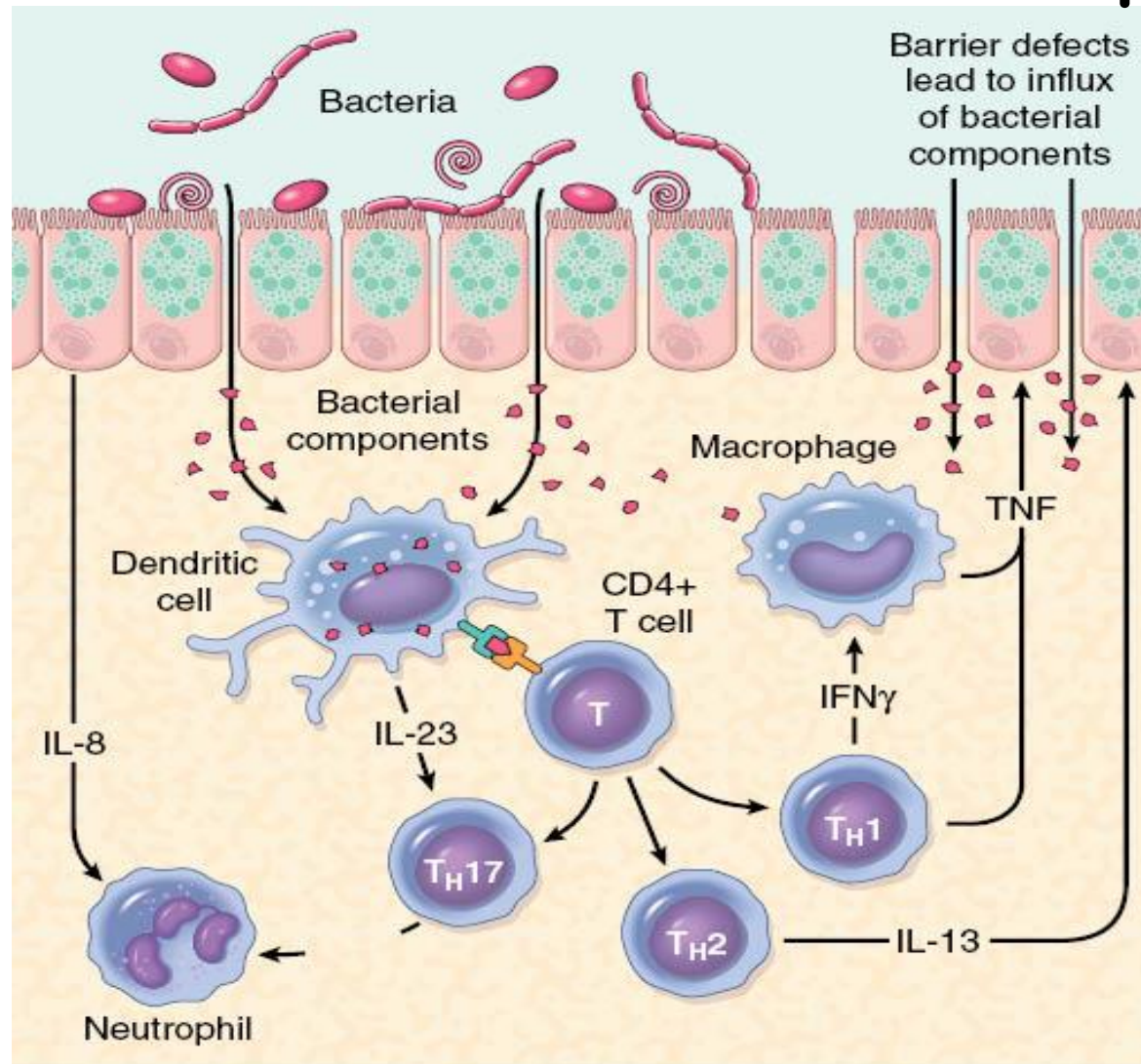
IBD-Pathogenesis

- Idiopathias
- Nem autoimmun
- Tényezői:
 - Szervezet-mikróbák interakciója
 - Bélhám dysfunctio
 - Túlzó immunválasz

IBD- Genetika

- Konkordancia monozygota ikrekben: CD - 50%, UC-16%
- Eltérést mutató gén CD-ben: NOD2 (nucleotide oligomerization binding domain 2)
- NOD2 Polymorphismus  4X nagyobb rizikó
- Egyéb gének CD-ben: ATG16L1 (Autophagy related 16-like) IRGM (Immunity related GTPase M)
- Ezek a gének a kórokozók felismerésében és az ellenük való védekezésben fontosak

IBD- Microbiota and Mucosal immune responses



Epithel dysfunctio

- A NOD2 asszociált Crohn betegségben a tight junction funkciója károsodik
- UC- ECM(extracellular matrix 1) polymorphismus
- Aberráns felszíni nyák
- A Paneth sejtekben aberráns granulumok (defensinek) a ATG16L1 asszociált Crohn betegségben

IBD

- Crohn betegség
- Colitis Ulcerosa

Crohn betegség

- 1932. Crohn, Ginzburg and Oppenheimer
- A GI traktus bármely területe érintett lehet
- Terminalis ileum leggyakrabban érintett
- Vékonybél- 40%
- Vékony és vastagbél - 30%
- Skip lesiok

IBD - Epidemiologia

- **Crohn betegség**

- Fejlett országokban gyakoribb
- 2-3. és 6-7. évtizedben, de bármely életkorban jelentkezhet

- **Colitis ulcerosa**

- Fejlett országokban a CD-nél gyakoribb
- 20-25 éves korban kezdődik általában, de bármely életkorban előfordulhat

CD- Makroszkópia

- **Aphthosus fekélyek**, amelyek serpentin-szerű fekélyekké olvadhatnak össze a bél hossz tengelye mentén
- **A mucosa macskakő-rajzolatot mutat**
- Fissurák, fistulák a bélkacsok között, a bőr , a vagina, a húgyhólyag felé
- A bélfal merev, vaskos a gyulladás, fibrosis miatt
- Stricture, stenosis, húr tünet
- A mesenterium zsírszövege a bélfalat körülöleli

CD -vékonybél



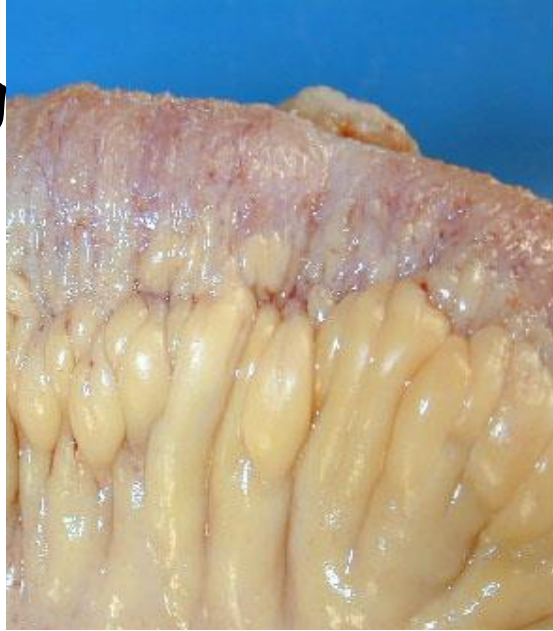
Crohn betegség-vastagbél



CD- vékonybél



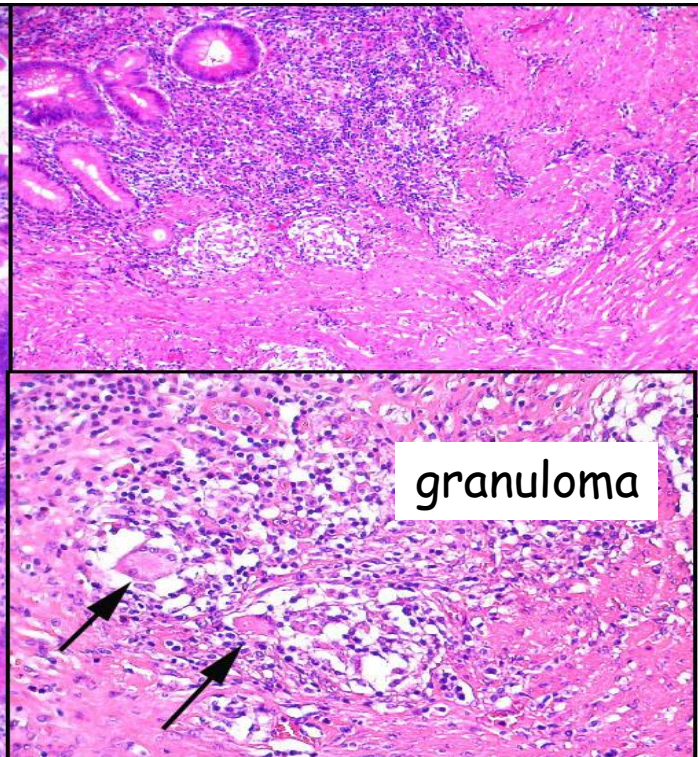
Crohn betegség



Macskakő rajzolatú mucosa



fissura



granuloma

CD Szövettan

- **Transmuralis gyulladás**
- **El nem sajtosodó granulomák: az esetek 35%-ában**
- **Crypta abscessus**
- **Mély (késszúrás-szerű) fekély-fissura**
- **Paneth sejtes metaplasia a bal colonfélben**
- **Mucosa atrophia**

CD Tünetek

- Hasmenés, láz, fájdalom
- Stressz-okozta reaktiváció/ relapsus
- Első tünetek a dohányzás elkezdésekor jelentkezhetnek
- malabsorptio

CD Extra-intestinalis manifestatiok

- Uveitis
- polyarthriti migrans
- Sacroileiti
- Ankyloing spondyliti
- Erythema nodosum

IBD

- Crohn betegség
- Colitis Ulcerosa

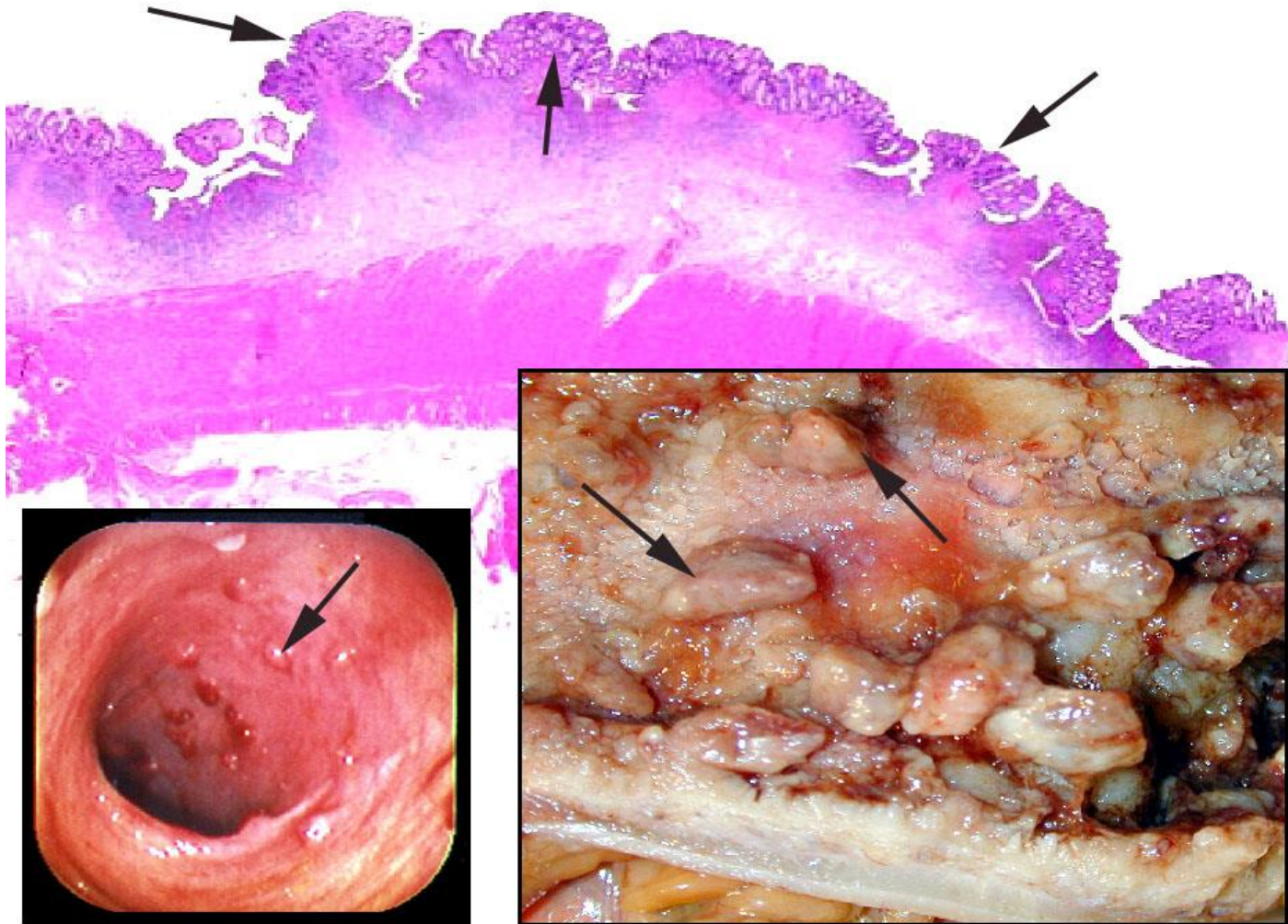
Colitis ulcerosa-Makroszkópia

- Rectum és colon
- Pancolitis- ha a teljes colon érintett
- Backwash ileitis pancolitisban- egyébként a vékonybél általában nem érintett
- Széles alapú fekélyek
- Pseudopolypusok
- Miután a gyulladás nem transmuralis, a bélfal nem vaskos, nincsenek szűkületek, fistulák
- Toxicus megacolon-perforatio

UC- Szövettan

- Mucosa, submucosa gyulladása
- Neutrophilek, crypta abscessus
- Fekélyek
- Mucosa atrophia idővel
- Nincsenek granulomák

Colitis ulcerosa (pseudopolypusok)



UC- Tünetek

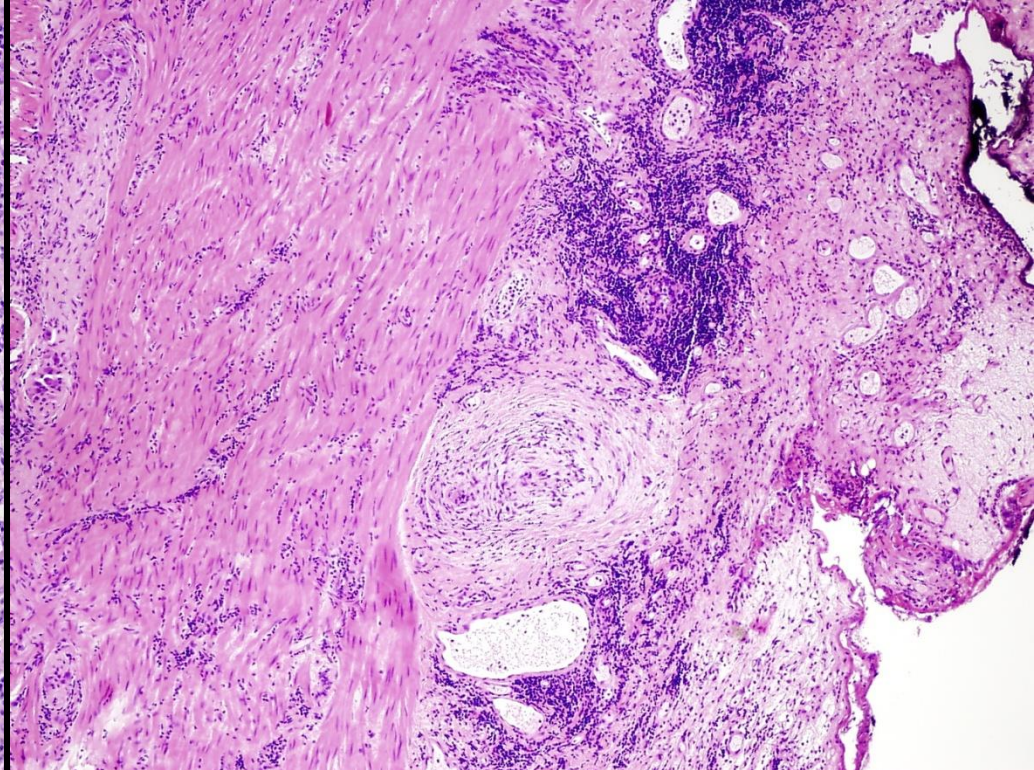
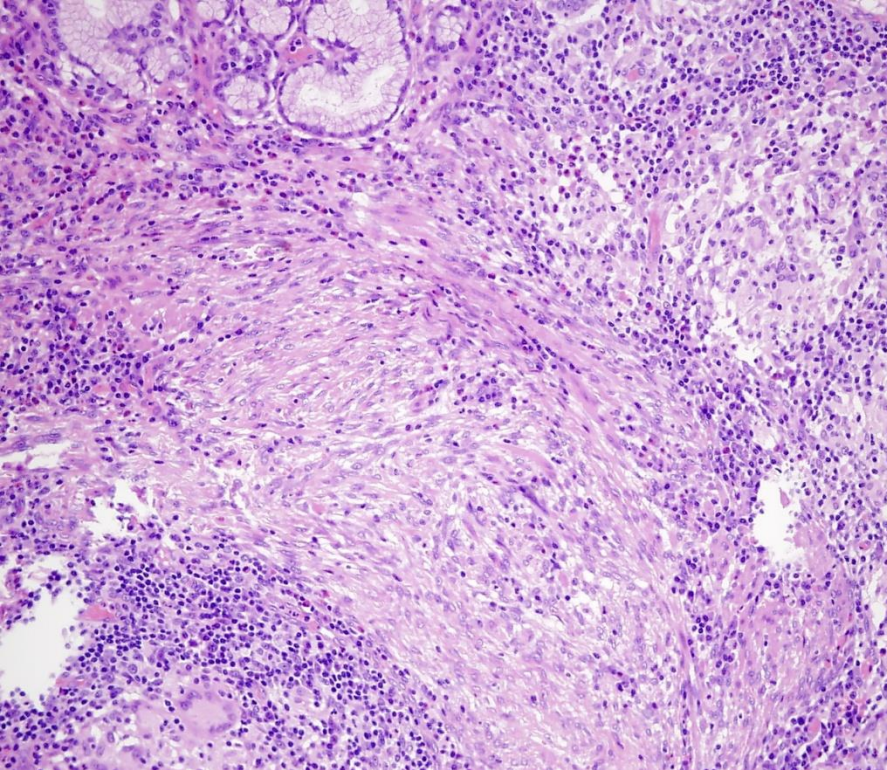
- Nyákos, véres hasmenés
- Hasi fájdalom, görcsök
- Relapsusok/ aktív betegség
- Első tünetek a dohányzás elhagyása után kezdődhetnek

UC Extra-intestinalis manifestatio

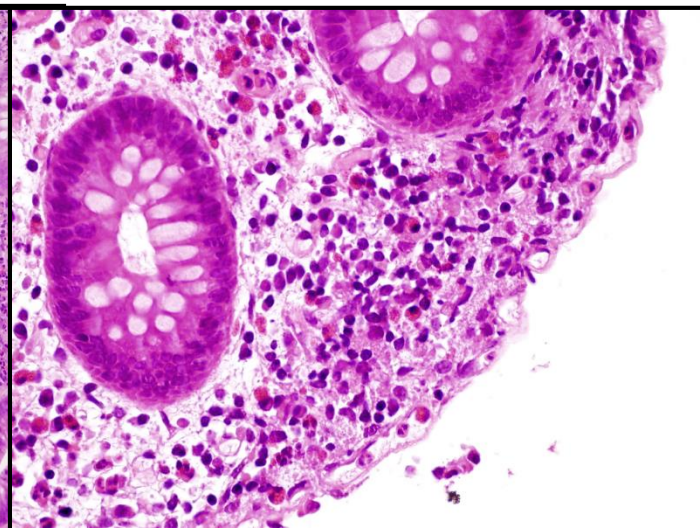
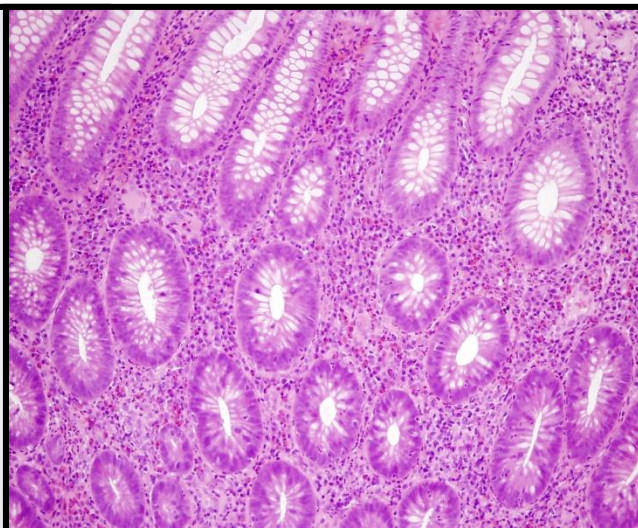
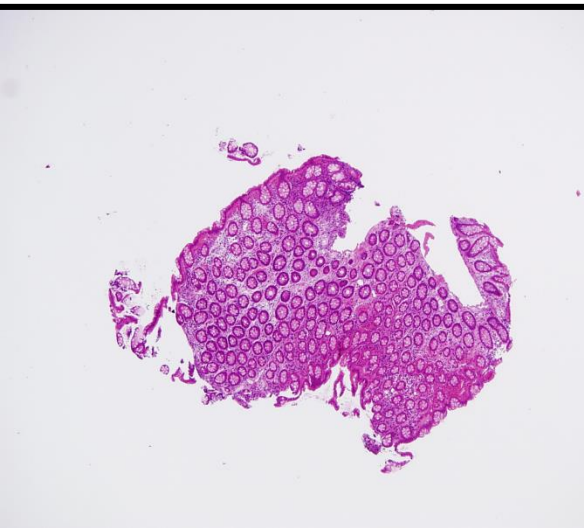
- Uveitis
 - Migratory polyarthrititis
 - Sacroileitis
 - Ankylosing spondylitis
 - Erythema nodosum
- mint CD
- 2,5-7,5% -a a betegeknek: **Primer Sclerotisalo Cholangitis**

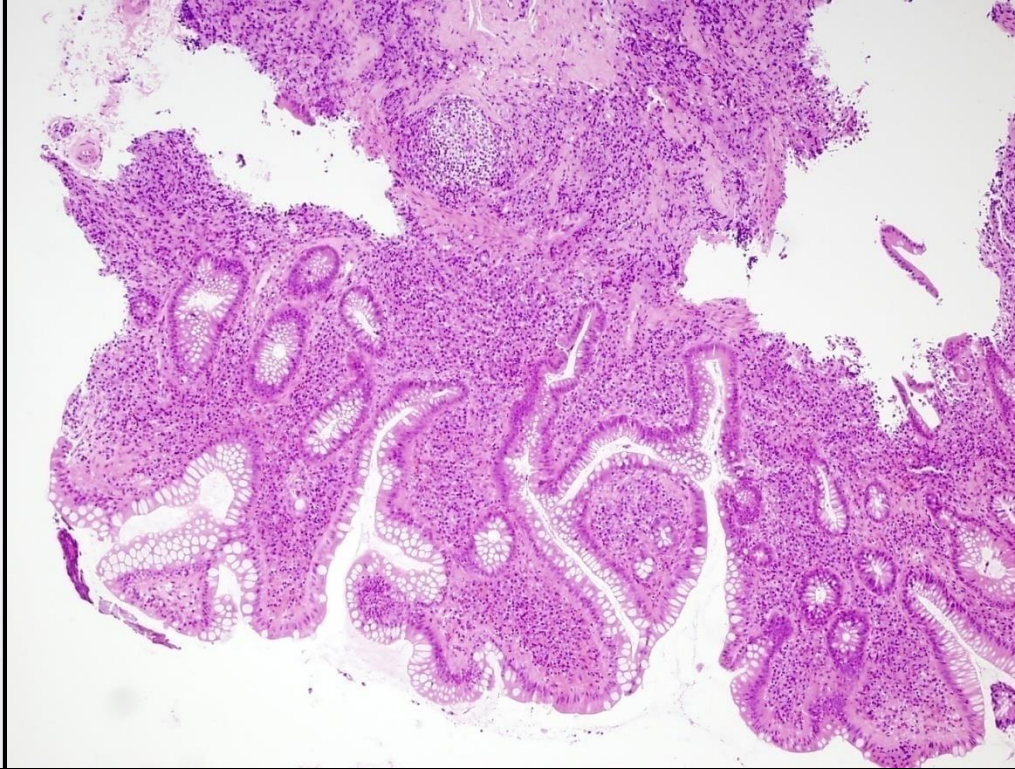
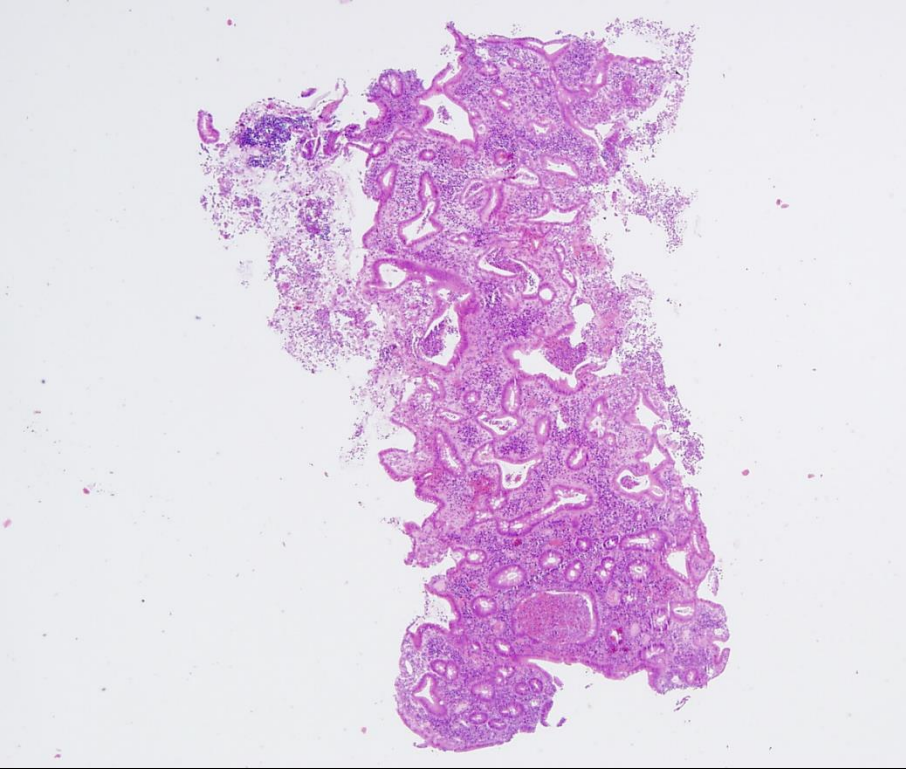
Differences between CD and UC

Feature	Crohn Disease	Ulcerative Colitis
Bowel region	Ileum ± colon	Colon only
Distribution	Skip lesions	Diffuse
Stricture	Yes	Rare
Wall appearance	Thick	Thin
Inflammation	Transmural	Limited to mucosa
Pseudopolyps	Moderate	Marked
Ulcers	Deep, knife-like	Superficial, broad-based
Lymphoid reaction	Marked	Moderate
Fibrosis	Marked	Mild to none
Granulomas	Yes (~35%)	No
Fistulae/sinuses	Yes	No
Malignant potential	With colonic involvement	Yes
Toxic megacolon	No	Yes
Fat/vitamin malabsorption	Yes	No

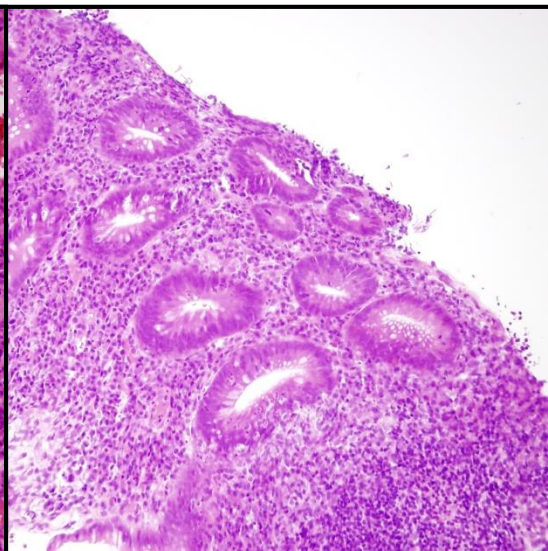
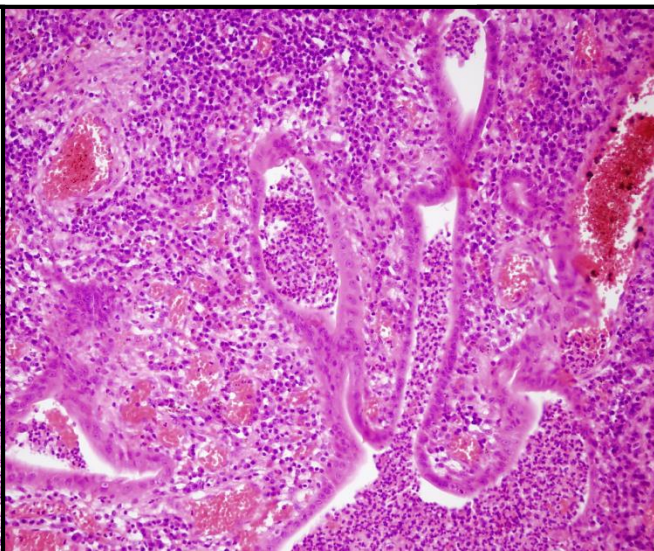
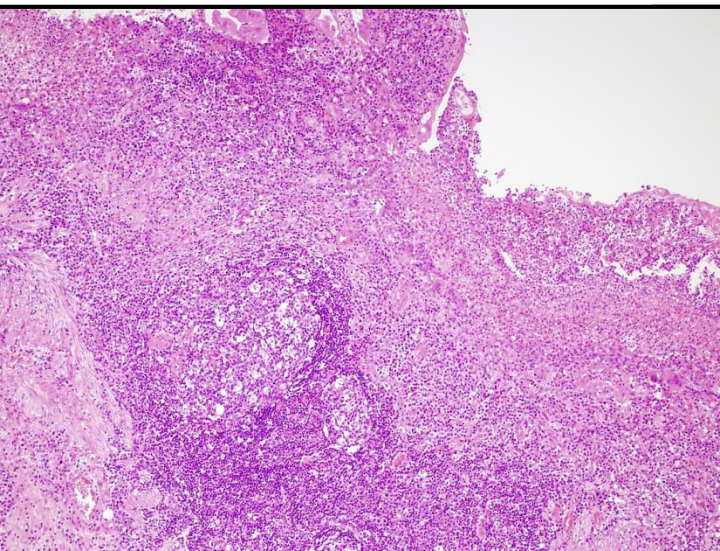


Crohn betegség





Colitis ulcerosa



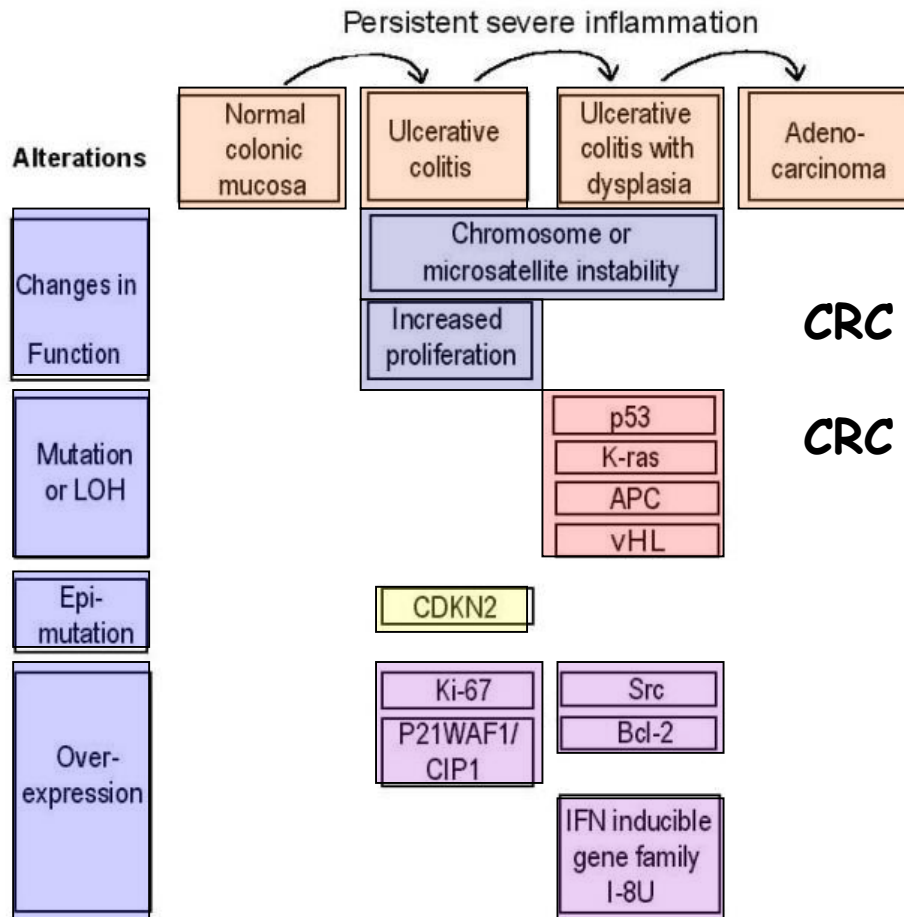
Indeterminate colitis

- IBD esetek 10%-a
- Átfedő morfológia és tünettan

Colitishoz társuló neoplasia

- Dyspalsia-neoplasia kockázat növekszik, ha
 - A betegség legalább 8-10 éve fennáll
 - Pancolitisben
 - Minél gyakrabban jelentkezik aktív epizód (kiújulás) és minél kifejezettebb
- Surveillance program

UC-Carcinoma rizikó



CRC esetek 1 %-a UC talaján jön létre

CRC az UC betegek 5%-ában alakul ki

A chronicus colitis egyéb okai

- **Diversios colitis**-IBD-t utánozhat a szöveti kép
- **Microscopicus colitis**
 - Collagen colitis
 - Lymphocytás colitis
- **GVHD**
 - Vékony- és vastagbél érintettség allogen csontvelő átültetés után, ami vizes hasmenés képében jelentkezik

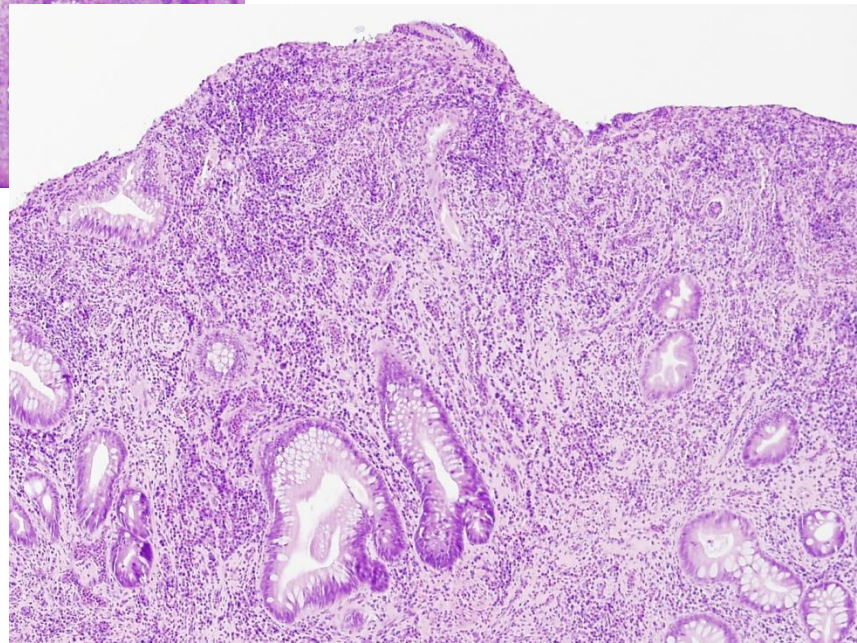
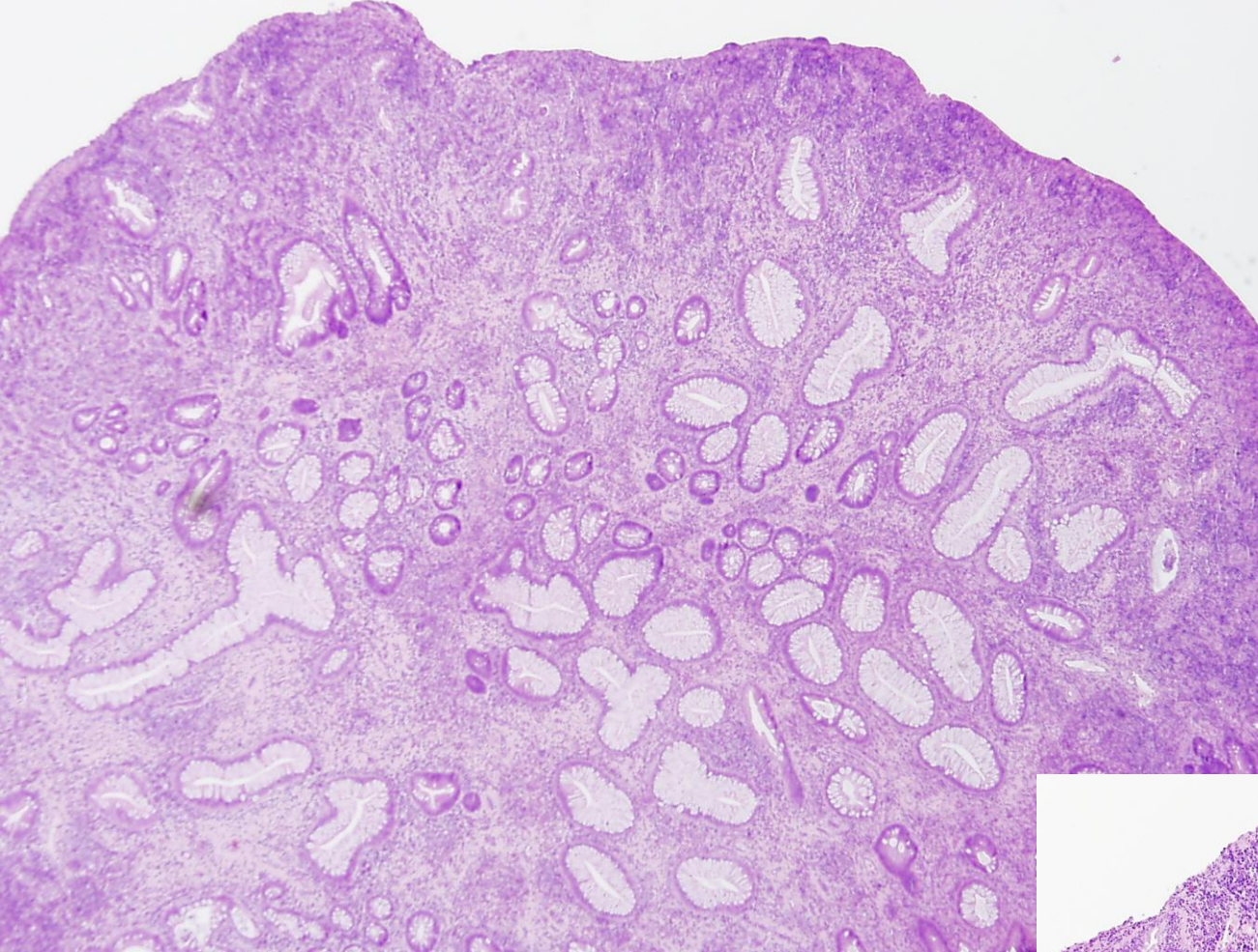
4. Polypusok és daganatok

POLYP

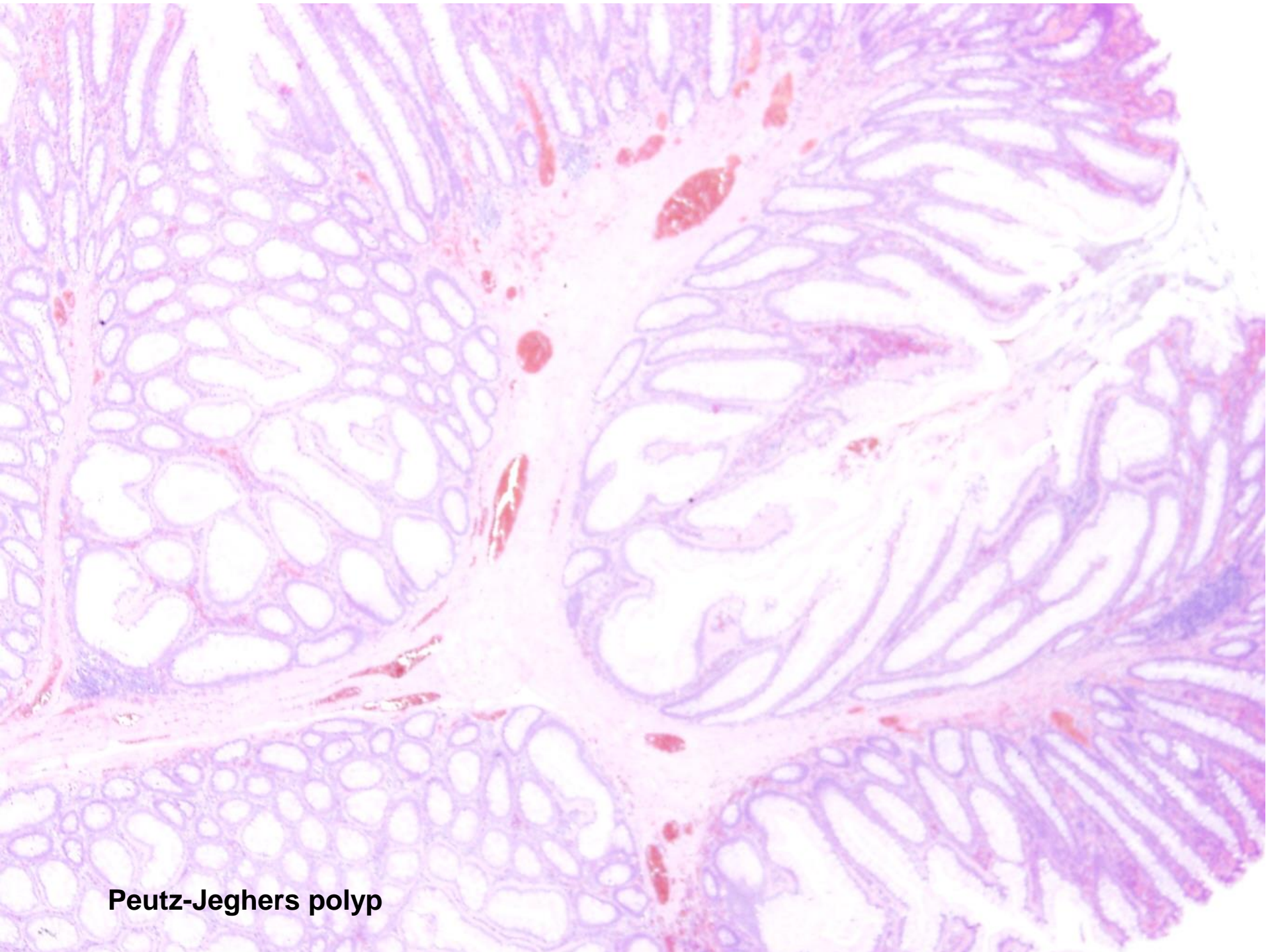
- Polyp- a bél lumenébe emelkedő terime
- MA: sessilis vagy nyeles
- Epithelialis polypus vagy egyéb polypoid képlet, amelyet a submucosában, vagy a falban jelenlévő tumor okoz
- Epithelialis polypus : nem neoplasticus vagy neoplasticus

NEM NEOPLASTICUS POLYPUSOK I.

- ***Hamartomatosus polypus:***
 - ***Juvenilis polypus:***
 - Gyerekekben (de felnőttben is lehet)
 - Rectum
 - Juvenilis Polyposis Syndroma vagy sporadicus polypus
 - Cysticusan tágult mirigyek, gyulladás, felszíni erosio
 - ***Peutz-Jeghers polypus:***
 - Vékonybél, gyomor, colon
 - Nagy méret
 - Megtartott epithel, faágszerűen elágazódó simaizom és kötőszövetes stroma
 - Sporadicus vagy Peutz-Jeghers sy részjelensége



Juvenilis polypus

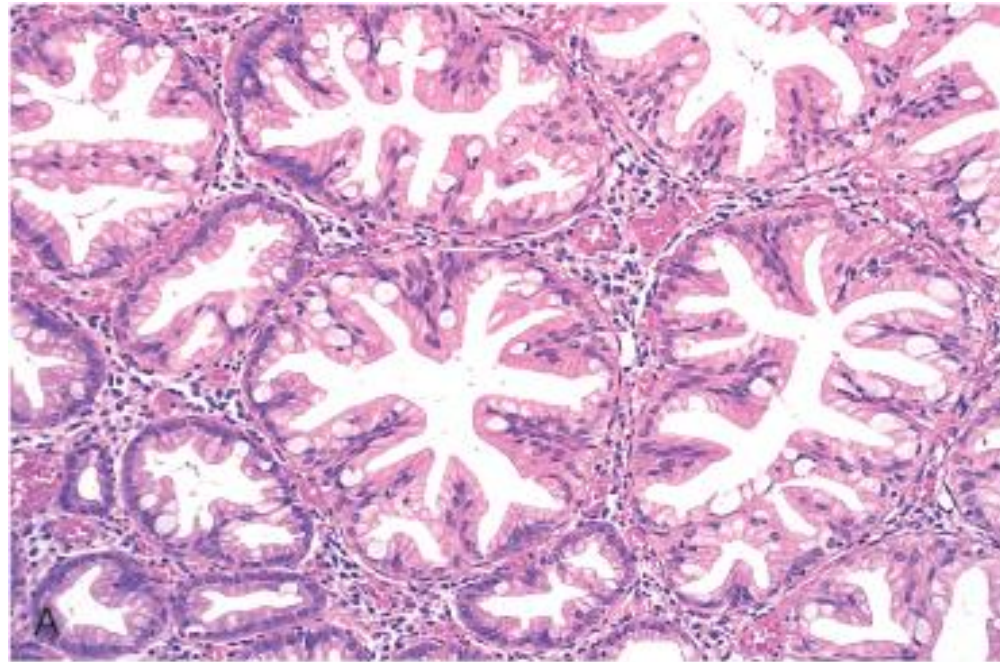


Peutz-Jeghers polyp

NEM NEOPLASTICUS POLYPUSOK II.

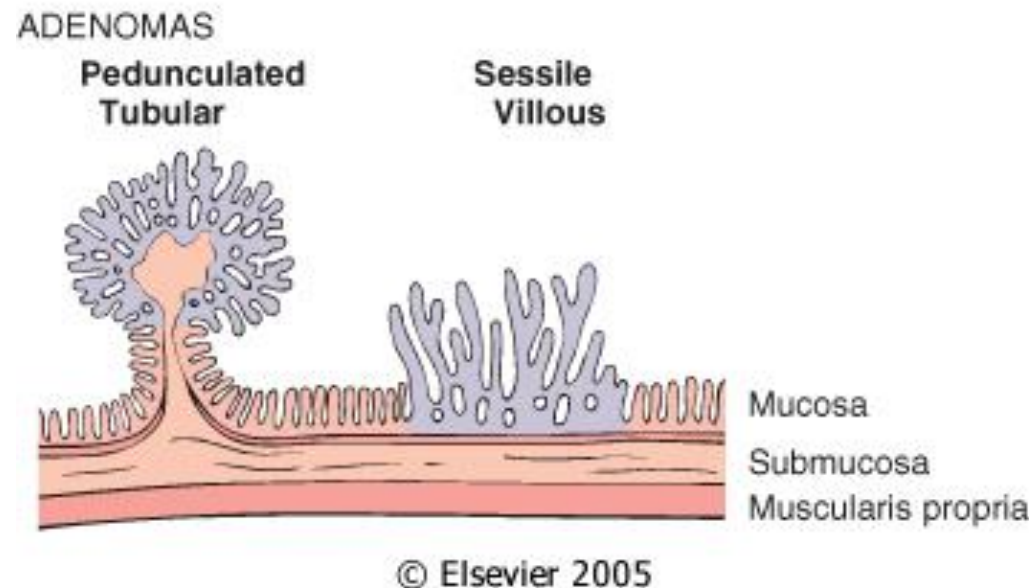
• *Hyperplasticus polypus*

- Bal colonfél
- Gyakran többszörös
- Fűrészfogazott (serrated) morfológia
- Malignus potenciál?
- Elkülönítendő a Sessilis serrated adenomától



NEOPLASTICUS POLYPUSOK- Mucosalis low- és high grade neoplasia (adenomák) I.

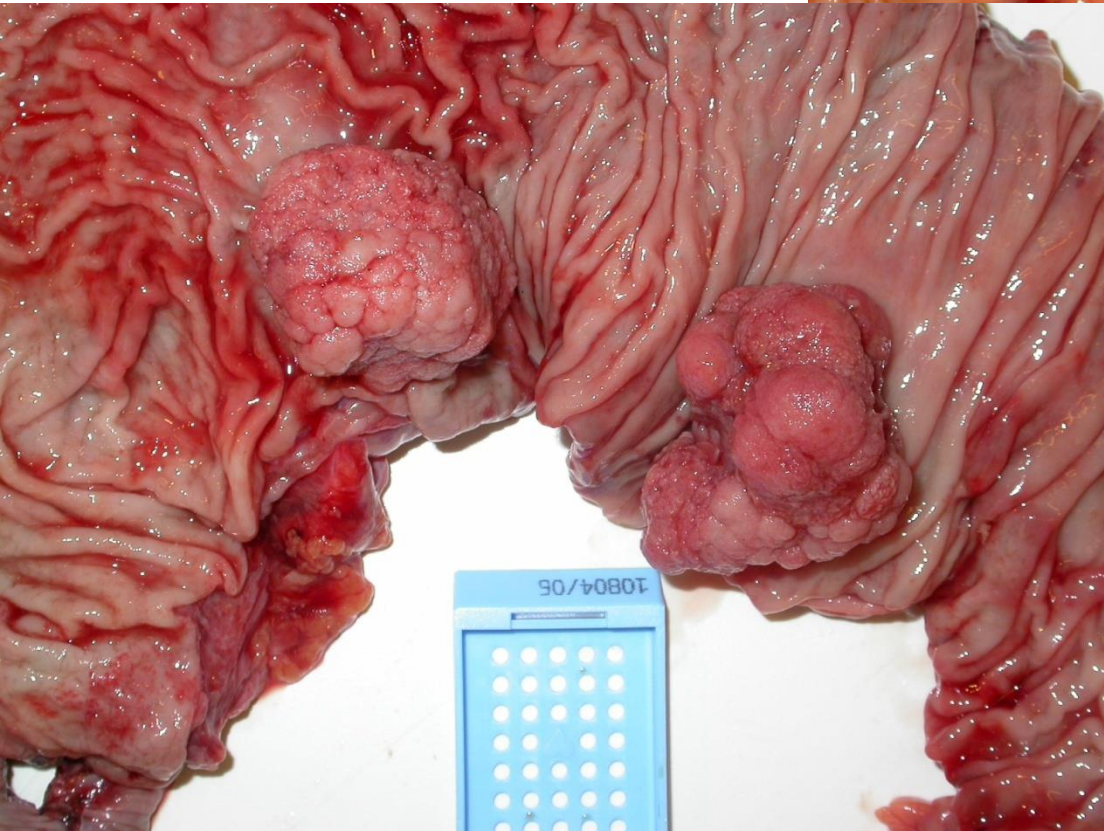
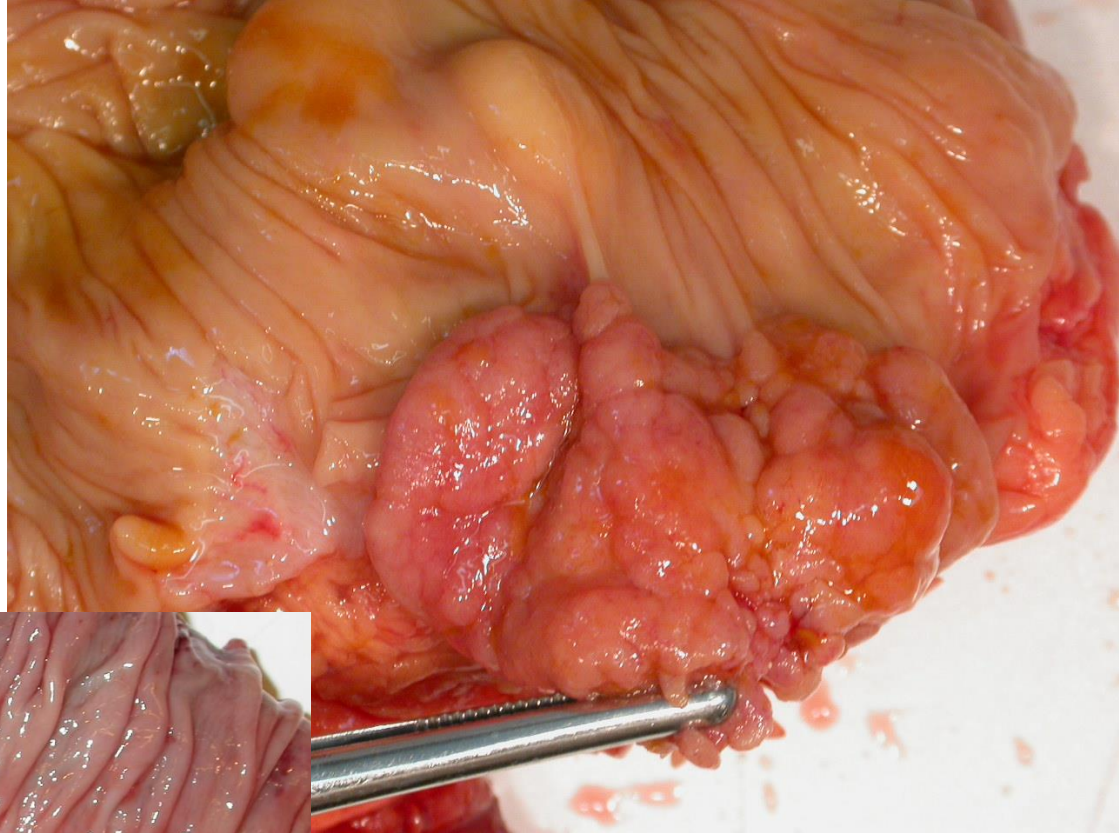
- Colorectalis rák (Colorectal Cancer-CRC) precursor léziói
- Surveillance colonosopia 50 évesen
- Nyeles vagy sessilis
- Low grade vagy high grade dysplasia
- (TUBULARIS ADENOMA: 75%-ban tubularis structurák
- VILLOSUS ADENOMA: legalább 50% villosus
- TUBULOVILLOUS: 25-50% villosus)
- Mucosalis low/high grade neoplasia-új nomenklatúra



Polypusok



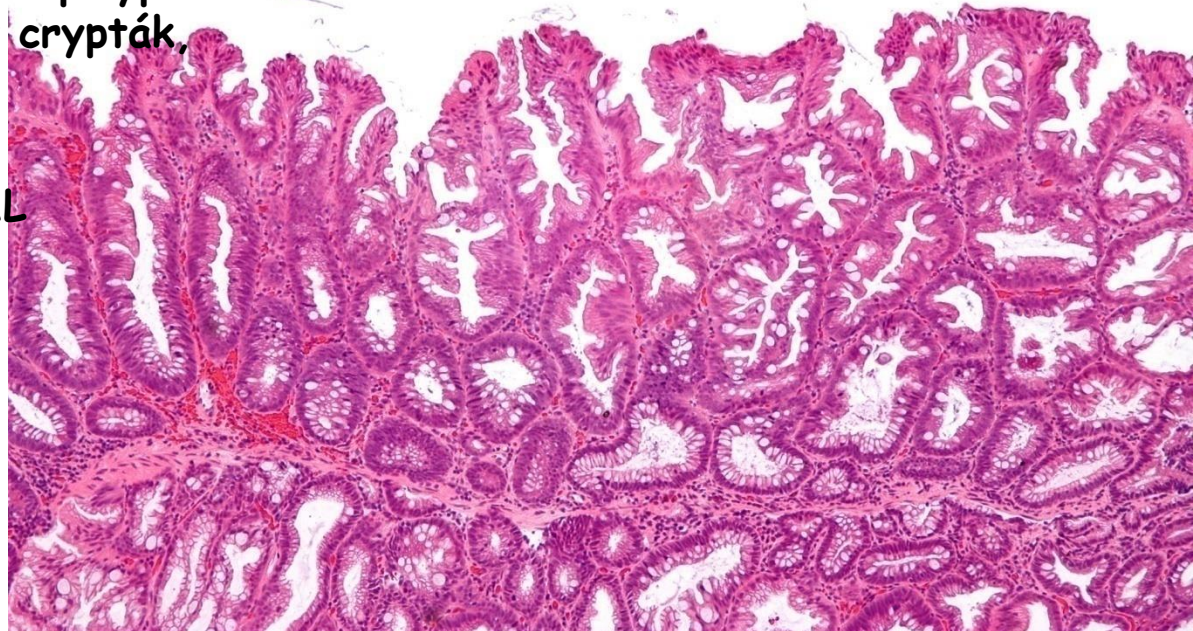
Polypusok



NEOPLASTICUS POLYPUSOK- II.

- **SESSILIS SERRATED
ADENOMA**

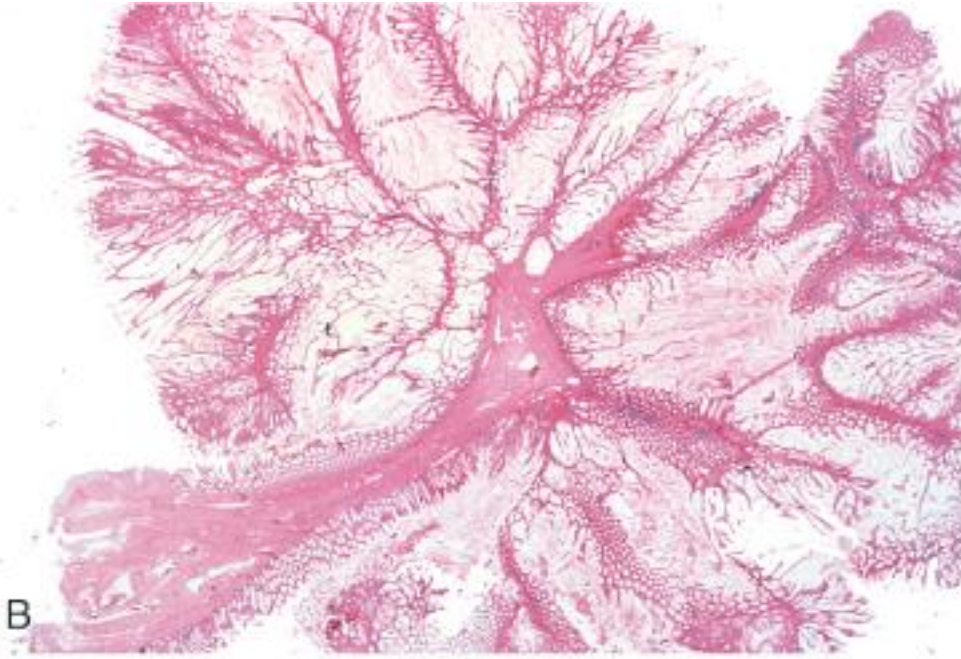
- Jobb colonfél
- Hyperplasticus polypusra emlékeztet,
de a fűrészfogazott jelleg a polyp
mélyén is jelen van, tágult crypták,
oldalirányú növekedés
- NINCS DYSPLASIA
- MALIGNANUS POTENCIAL



POLYPOSIS SZINDRÓMÁK I.

- JUVENILIS POLYPOSIS SZINDRÓMA
 - AD
 - 3-100 polypus
 - Vérzés
 - CRC rizikója emelkedett
- PEUTZ-JEGHERS Szindróma
 - A bőr pigmentációja fokozott a száj körül, a szájnyálkahártyán, az arcon, a genitáliákon, a tenyereken
 - GI hamartomatosus polypusok
 - CRC, pancreas, emlő, tüdő, petefészek és uterus cc rizikója emelkedett

Peutz-Jeghers polyposis sy



© Elsevier 2005



Roche Lexikon Medizin, 4.Auflage;
© Urban & Fischer Verlag, München 1984/1987/1993/1999



www.edu.rcsed.ac.uk/images/709.jpg

POLYPOSIS SZINDRÓMÁK II.

- **COWDEN** szindróma:

- Hamartómák a GI tractusban és mucocutan hamartómák
- Pajzsmirigy, endometrium és emlőrák kockázata fokozott

CRONKHITE-CANADA szindróma:

- Nem öröklött, ismeretlen etiológiájú
- 50%-ban halálhoz vezet
- >50 év
- GI hamartomatosus polypusok, ectodermalis eltérések

POLYPOSIS SZINDRÓMÁK III.

- **FAMILIALIS ADENOMATOSUS POLYPOSIS SZINDRÓMA (FAP)**
 - AD
 - CRC rizikója emelkedett
 - Adenomatous Polyposis Coli (APC) gén (neg regulator in the Wnt signaling pathway - β -catenin) germline mutációja
 - Dg criteriumok:
 - Legalább 100 polyp, APC mutáció, FAP a családban
 - Legalább 1 az alábbiak közül : epidermoid cysta, osteoma, desmoid tu

POLYPOSIS SZINDRÓMÁK IV.

- FAP (folyt.)
 - Egyre több adenoma az életkor előrehaladtával, CRC 40 éves kor körül
 - Extraintestinalis manifesztációk:
hepatoblastoma, epeúti cc, desmoid tu, exostosis, fogeltérések, a retinahám veleszületett hypertrophiája, endokrin tumorok, KIR tumorok

Familial adenomatous polyposis (FAP) (Kopper-Schaff:Fig.16.38)



FAP



POLYPOSIS SZINDRÓMÁK V.

- GARDNER szindróma (FAP variáns):
 - FAP+ osteoma, epidermalis cysta, fibromatosis, számfeletti fogak
- TURCOT szindróma (FAP variáns):
 - FAP + KIR tumorok (medulloblastoma, glioblastoma)

GASTROINTESTINAL POLYPOSIS SYNDROMES

Syndrome	Mean Age at Presentation (yr)	Mutated Gene	Gastrointestinal Lesions	Selected Extra-Gastrointestinal Manifestations
Peutz-Jeghers syndrome	10–15	<i>LKB1/STK11</i>	Arborizing polyps; Small intestine > colon > stomach; colonic adenocarcinoma	Skin macules; increased risk of thyroid, breast, lung, pancreas, gonadal, and bladder cancers
Juvenile polyposis	<5	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	Juvenile polyps; risk of gastric, small intestinal, colonic, and pancreatic adenocarcinoma	Pulmonary arteriovenous malformations, digital clubbing
Cowden syndrome, Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndrome	<15	<i>PTEN</i>	Hamartomatous polyps, lipomas, ganglioneuromas, inflammatory polyps, risk of colon cancer	Benign skin tumors, benign and malignant thyroid and breast lesions
Cronkhite-Canada syndrome	>50	Nonhereditary	Hamartomatous colon polyps, crypt dilatation and edema in nonpolypoid mucosa	Nail atrophy, hair loss, abnormal skin pigmentation, cachexia, and anemia

GASTROINTESTINAL POLYPOSIS SYNDROMES (Cont.)

Syndrome	Mean Age at Presentation (yr)	Mutated Gene	Gastrointestinal Lesions	Selected Extra-Gastrointestinal Manifestations
Tuberous sclerosis		<i>TSC1, TSC2</i>	Hamartomatous polyps (rectal)	Facial angiofibroma, cortical tubers, renal angiomyolipoma
Classic FAP	10–15	<i>APC, MUTYH</i>	Multiple adenomas	Congenital RPE hypertrophy
Attenuated FAP	40–50	<i>APC, MUTYH</i>	Multiple adenomas	
Gardner syndrome	10–15	<i>APC, MUTYH</i>	Multiple adenomas	Osteomas, desmoids, skin cysts
Turcot syndrome	10–15	<i>APC, MUTYH</i>	Multiple adenomas	CNS tumors, medulloblastoma

LYNCH SZINDRÓMA (Hereditær non-polyposis colorectal cancer -HNPCC)

- Jobb colonfél, endometrium, gyomor, ovarium, ureter, KIR daganatok fokozott rizikója
- Mikroszatellita instabilitás a mismatch repair gének csírasejtes mutációja miatt
- MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6

LYNCH SZINDRÓMA

- **Amsterdam criteria**
 - At least 3 family members affected by cancer (colorectal, endometrium, small bowel, ureter, renal pelvis)
 - The patient is a close relative of the other two
 - The cancer manifests at least in two consecutive generations
 - At least one cancer occurs before the age of 50
 - FAP may be excluded
 - Cancers were diagnosed histologically
- **Muir-Torre syndrome: HNPCC+sebaceous mirigyek tu**
- **Turcot syndrome: HNPCC+ KIR tu**

Familial and Sporadic Colon Neoplasia- Features

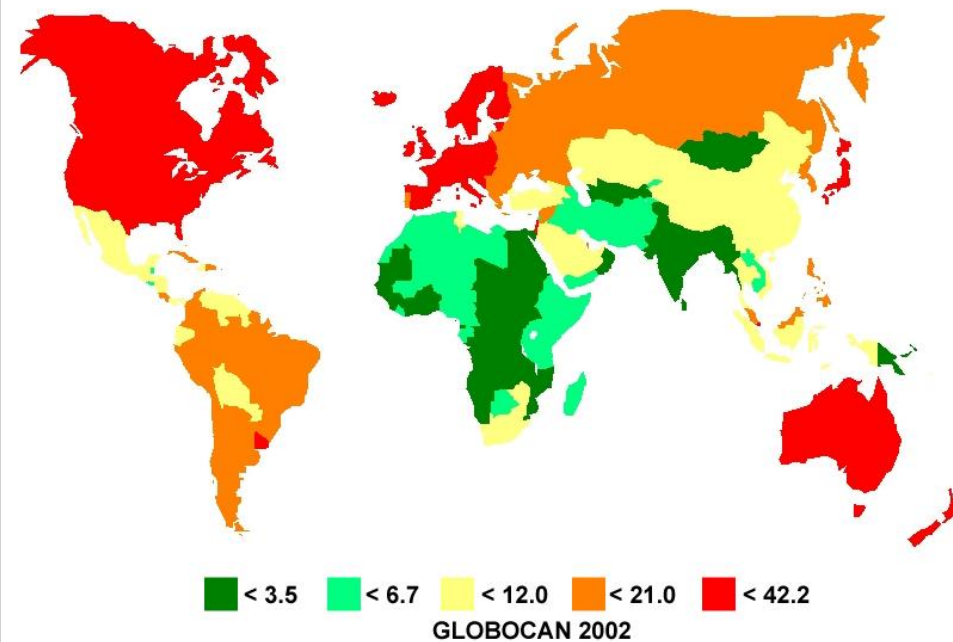
Etiology	Molecular Defect	Target Gene(s)	Transmission	Predominant Site(s)	Histology
Familial adenomatous polyposis (70% of FAP)	APC/WNT pathway	<i>APC</i>	Autosomal dominant	None	Tubular, villous; typical adenocarcinoma
Familial adenomatous polyposis (<10% of FAP)	DNA mismatch repair	<i>MUTYH</i>	None, recessive	None	Sessile serrated adenoma; mucinous adenocarcinoma
Lynch sy	DNA mismatch repair	<i>MSH2, MLH1</i>	Autosomal	Right side	Sessile serrated adenoma; mucinous adenocarcinoma
Sporadic colon cancer (80%)	APC/WNT pathway	<i>APC</i>	None	Left side	Tubular, villous; typical adenocarcinoma
Sporadic colon cancer (10% to 15%)	DNA mismatch repair	<i>MSH2, MLH1</i>	None	Right side	Sessile serrated adenoma; mucinous adenocarcinoma

COLORECTALIS ADENOCARCINOMA

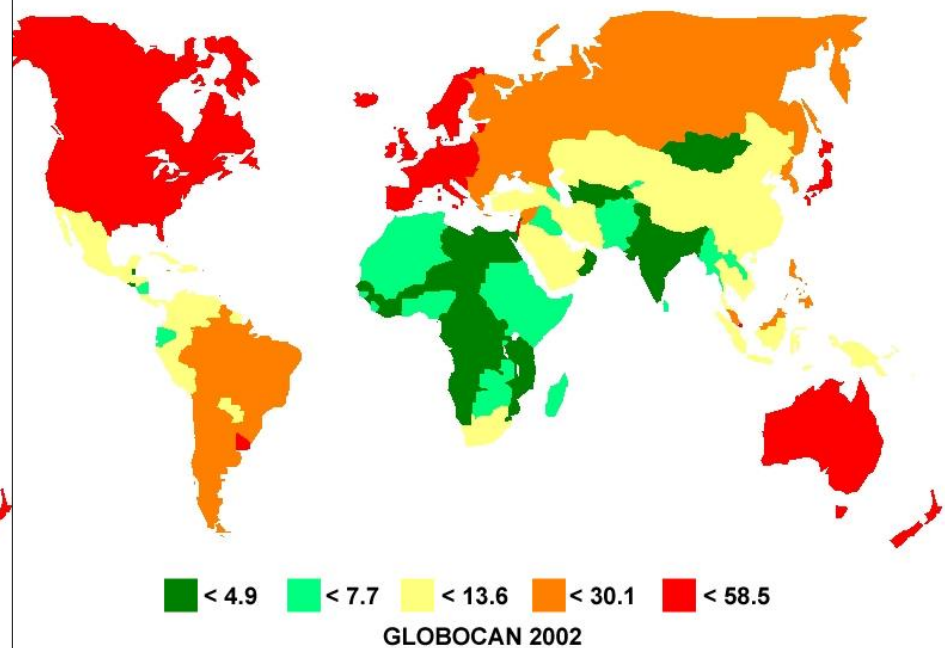
- A GI tractus leggyakoribb malignus tumora
- Daganatos halálozás 2. leggyakoribb oka

COLORECTAL CARCINOMA INCIDENCE

Incidence of Colon and rectum cancer: ASR (World)-Female (All ages)



Incidence of Colon and rectum cancer: ASR (World)-Male (All ages)



Sporadicus (nem familialis) CRC- Epidemiologia

- 25-55 / 100 000 - Europa
- Ffiakban gyakoribb
- Magyarország: 55/100 000
- Húsevés, dohányzás, alkohol
- NSAIDs-védő hatás
- Colitis ulcerosa
- Irradiáció
- Sigma-rectum- leggyakoribb

CRC- Tünetek

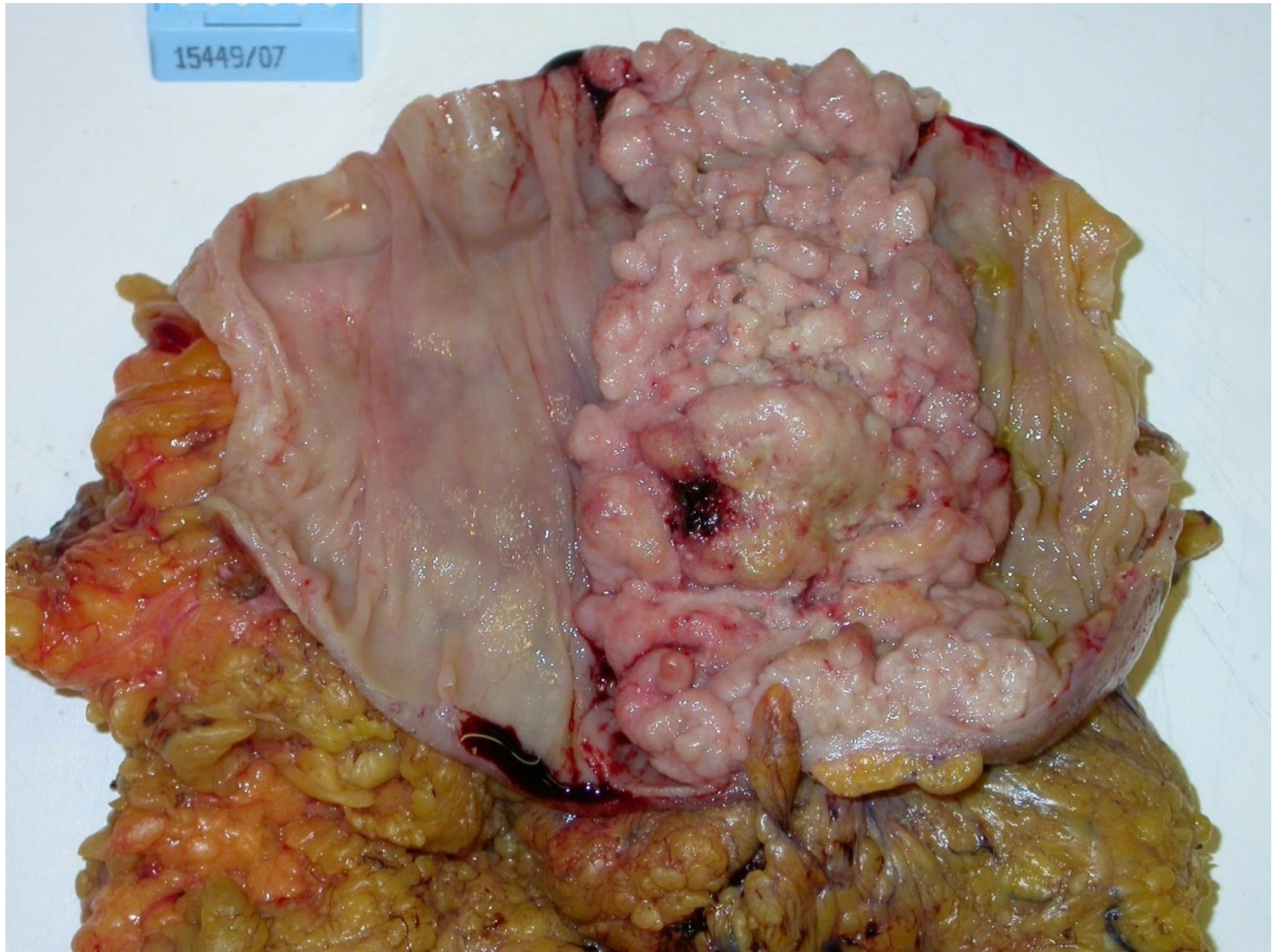
- Tünetmentes
- Haematochesia
- Vashiányos anaemia
- Bélhabitus megváltozása
- Abdominalis discomfort
- Tenesmus
- Láz, fájdalom, fogyás
- Ileus
- Acut has -perforatio miatt

CRC- Makroszkópia

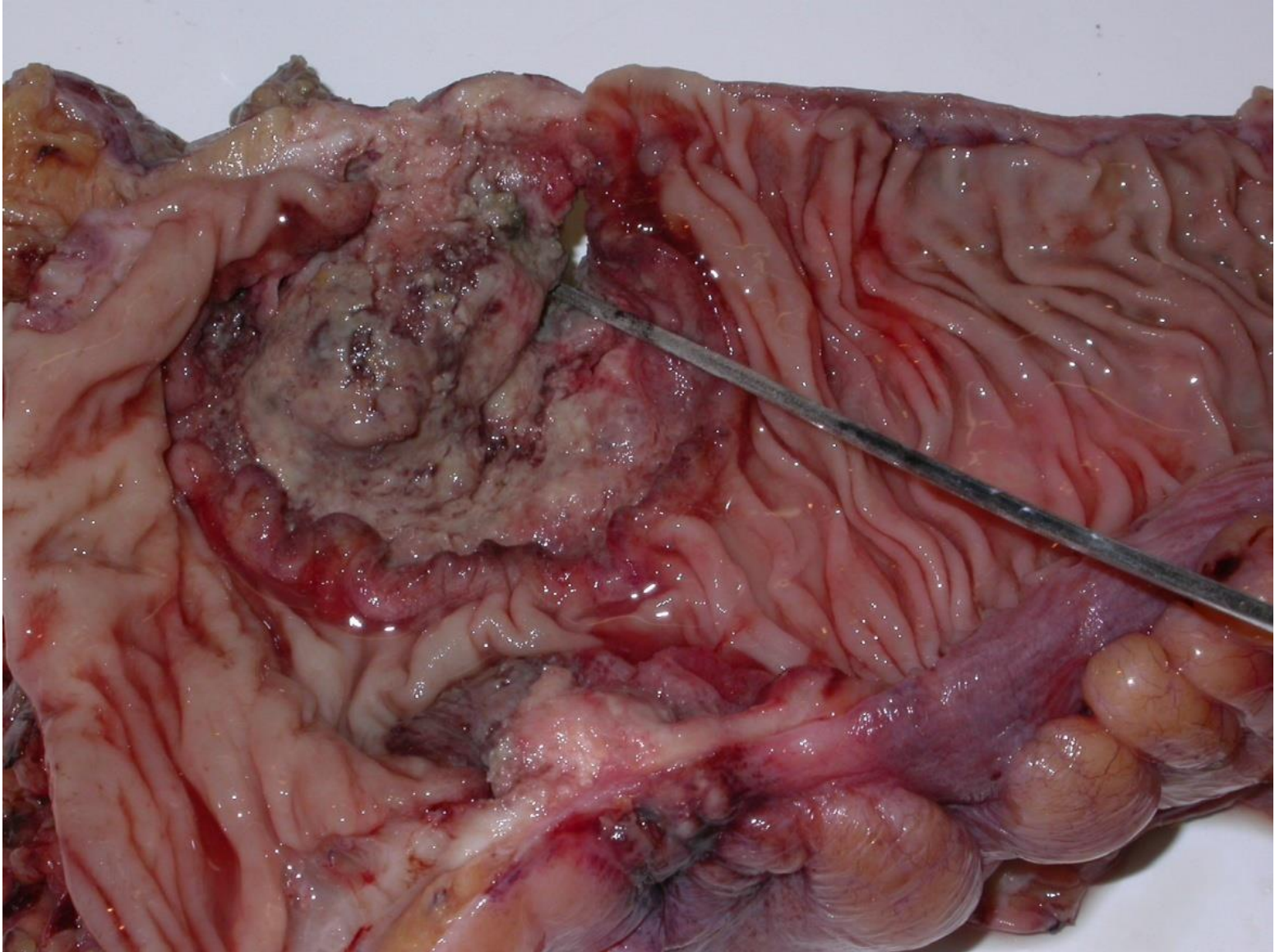
- Exophytic
 - Jobb colonfél
- Excavalt/kifekélyesedett
 - Bal colonfél, transversum
 - Szalvétagyűrű-szerű szűkület-obstrukció
- Diffúz



Adenocarcinoma

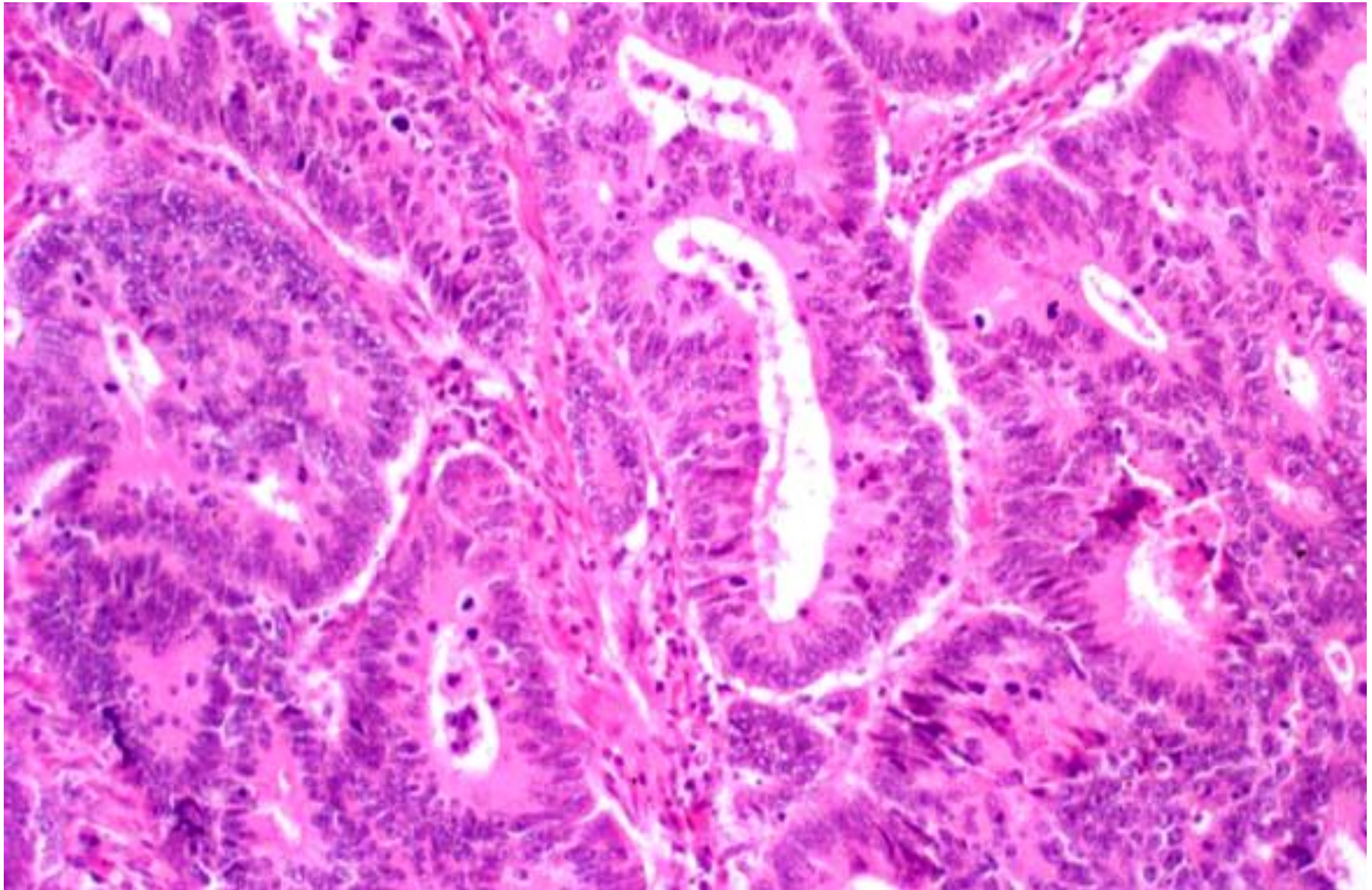


Adenocarcinoma- perforatio

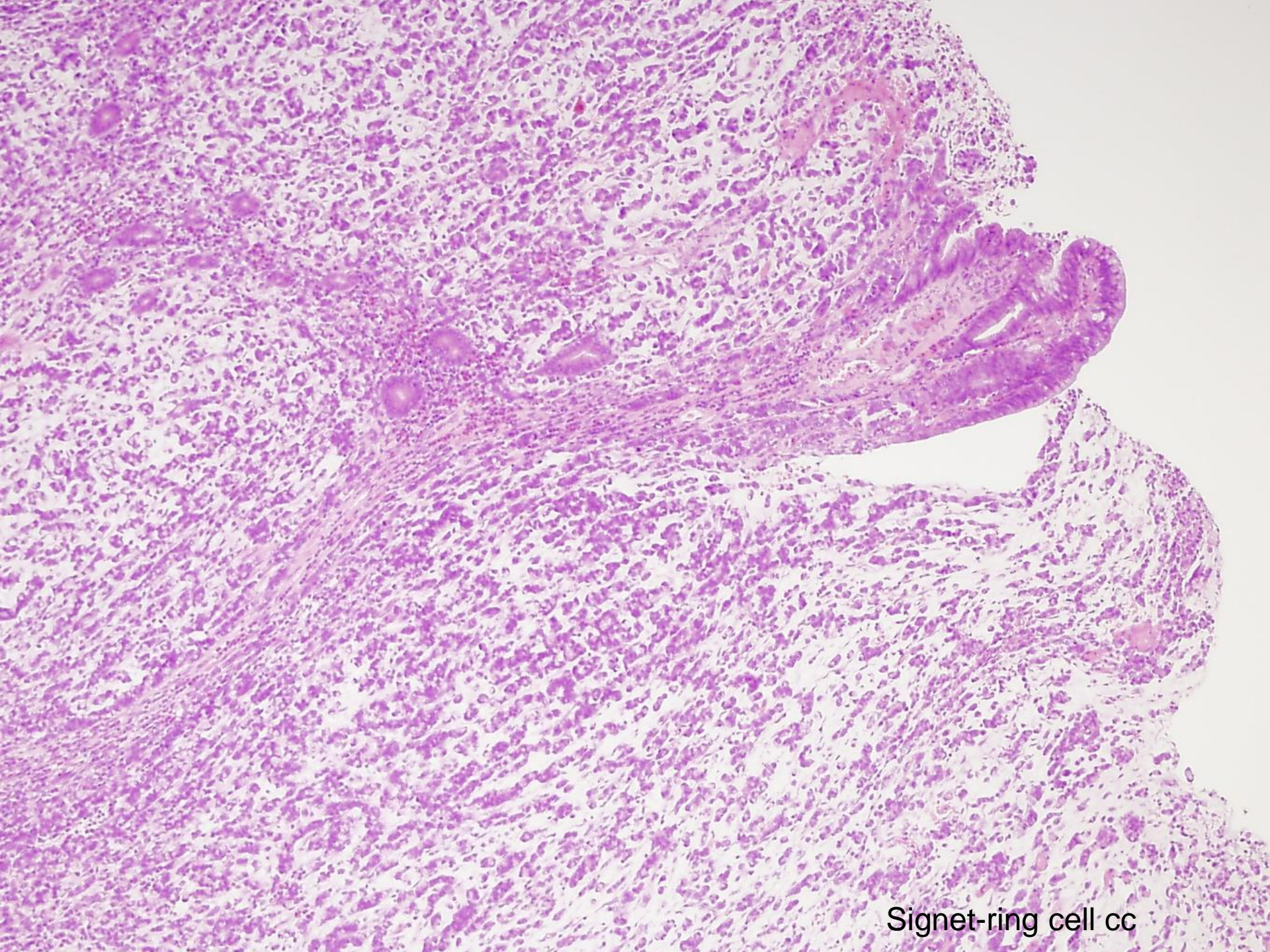


Histologiai szubtípusok

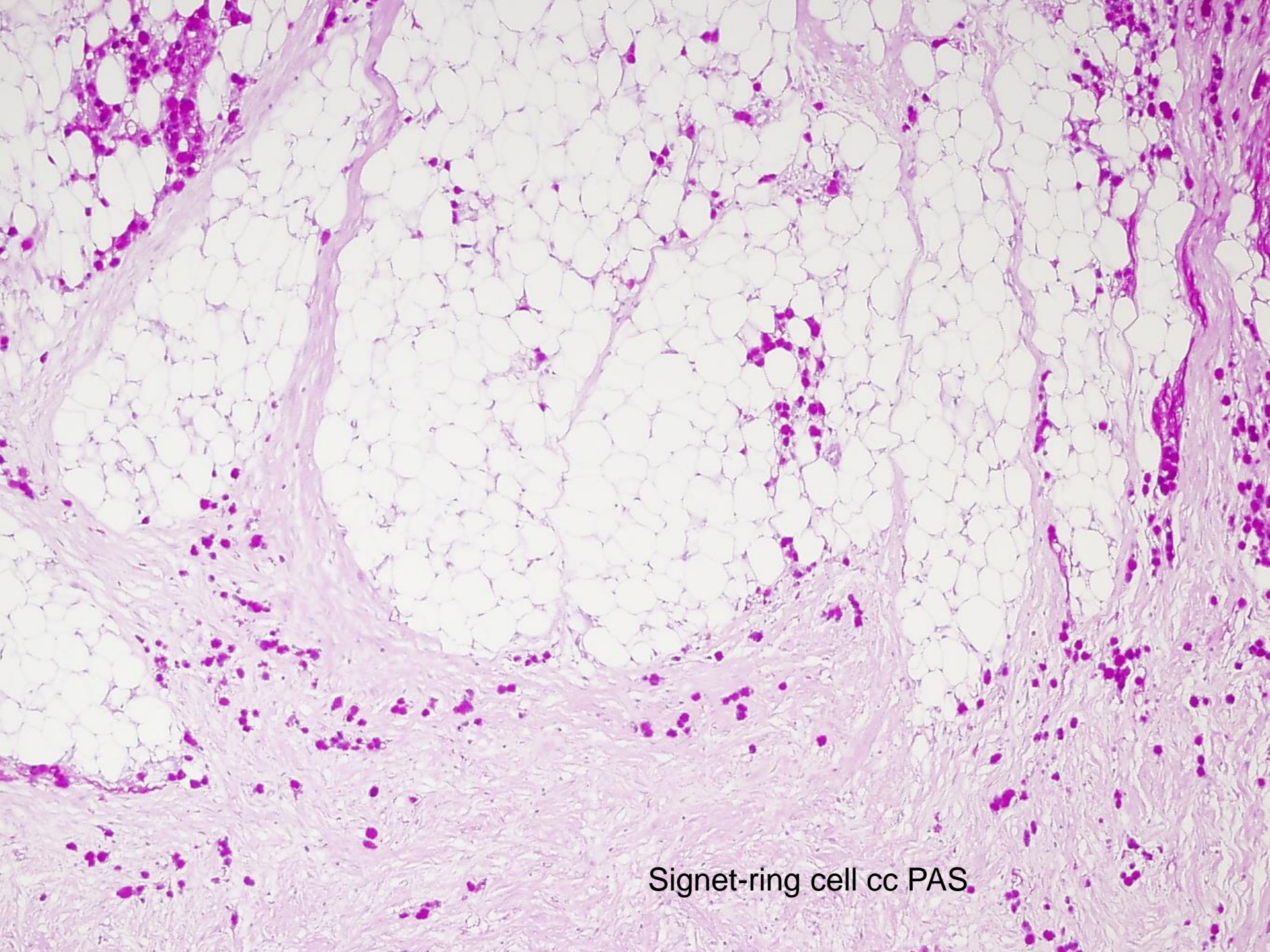
- Adenocarcinoma
- Mucinosus adenocarcinoma
- Pecsétgyűrű-sejtes carcinoma
- Adenosquamosus carcinoma
- Laphámrák (anus)
- Anaplasticus cc



Adenocarcinoma G2



Signet-ring cell cc



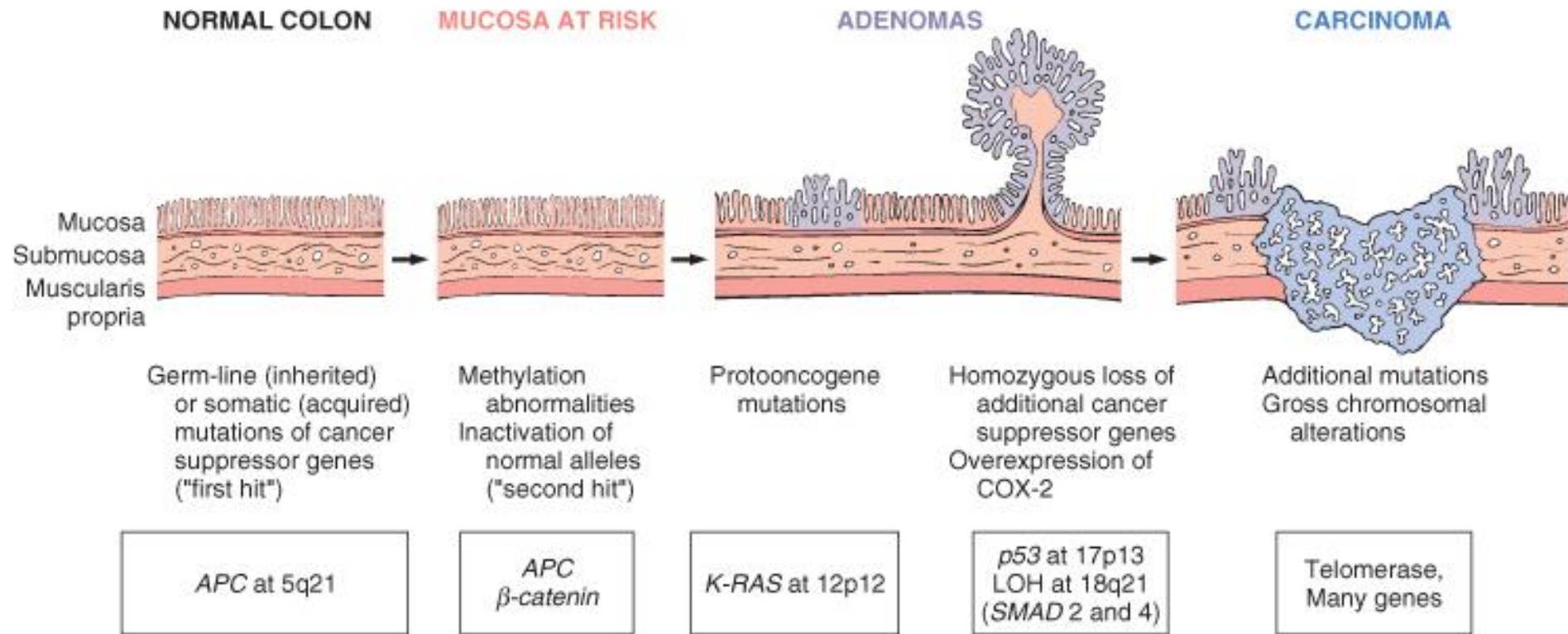
Signet-ring cell cc PAS

Terjedés

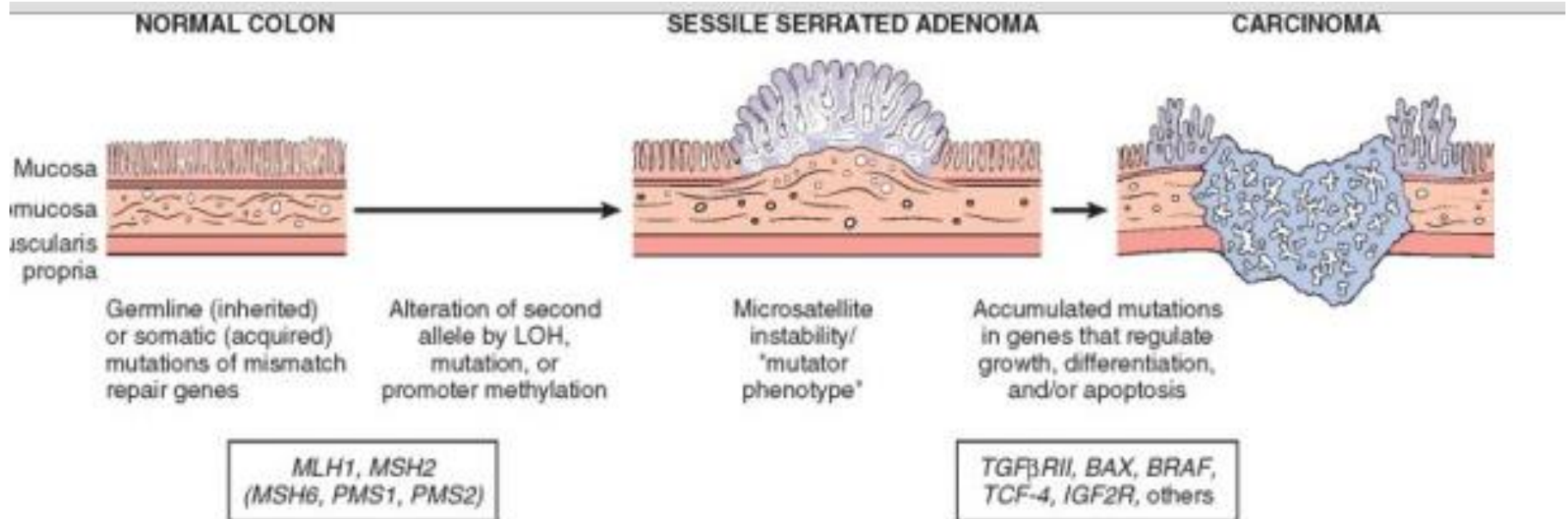
- Lymphaticus
 - Regionalis nyirokcsomók
- Direct infiltratio
 - Peritoneum, környező szervek
- Vena portae
 - máj
- Vena cava inferior (rectum alsó harmada)
 - tüdő



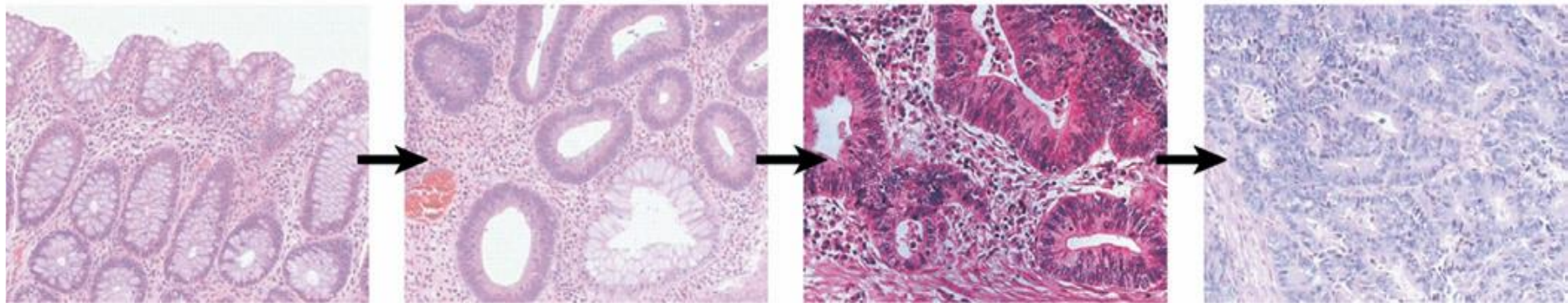
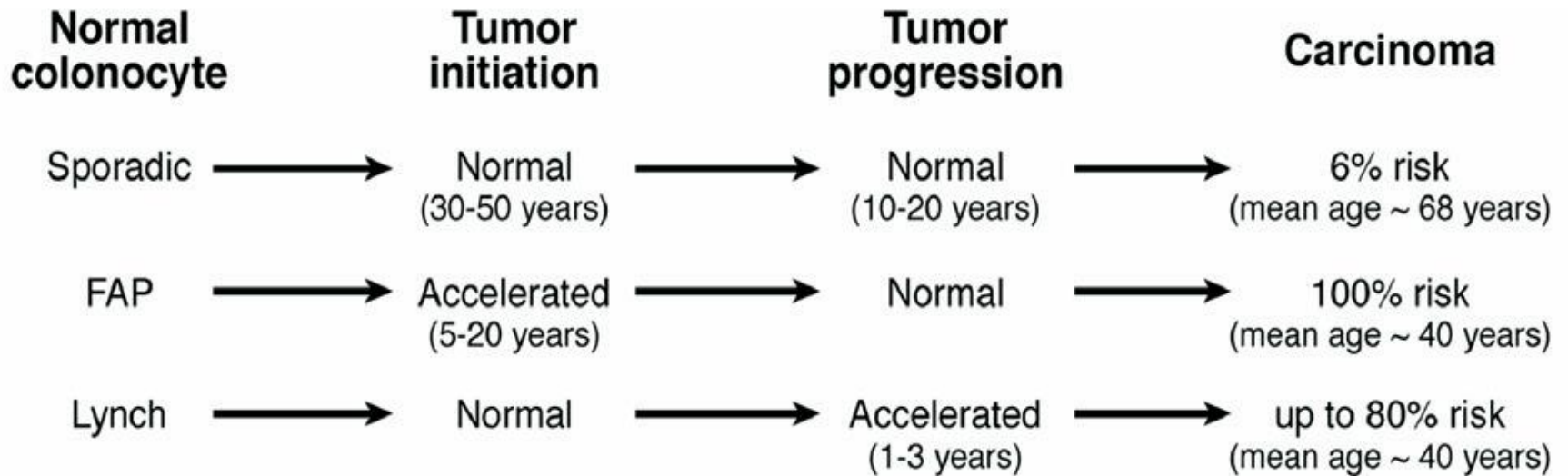
Adenoma → carcinoma



Adenoma → carcinoma



Colorectal cancer progression in sporadic and high risk genetic syndromes

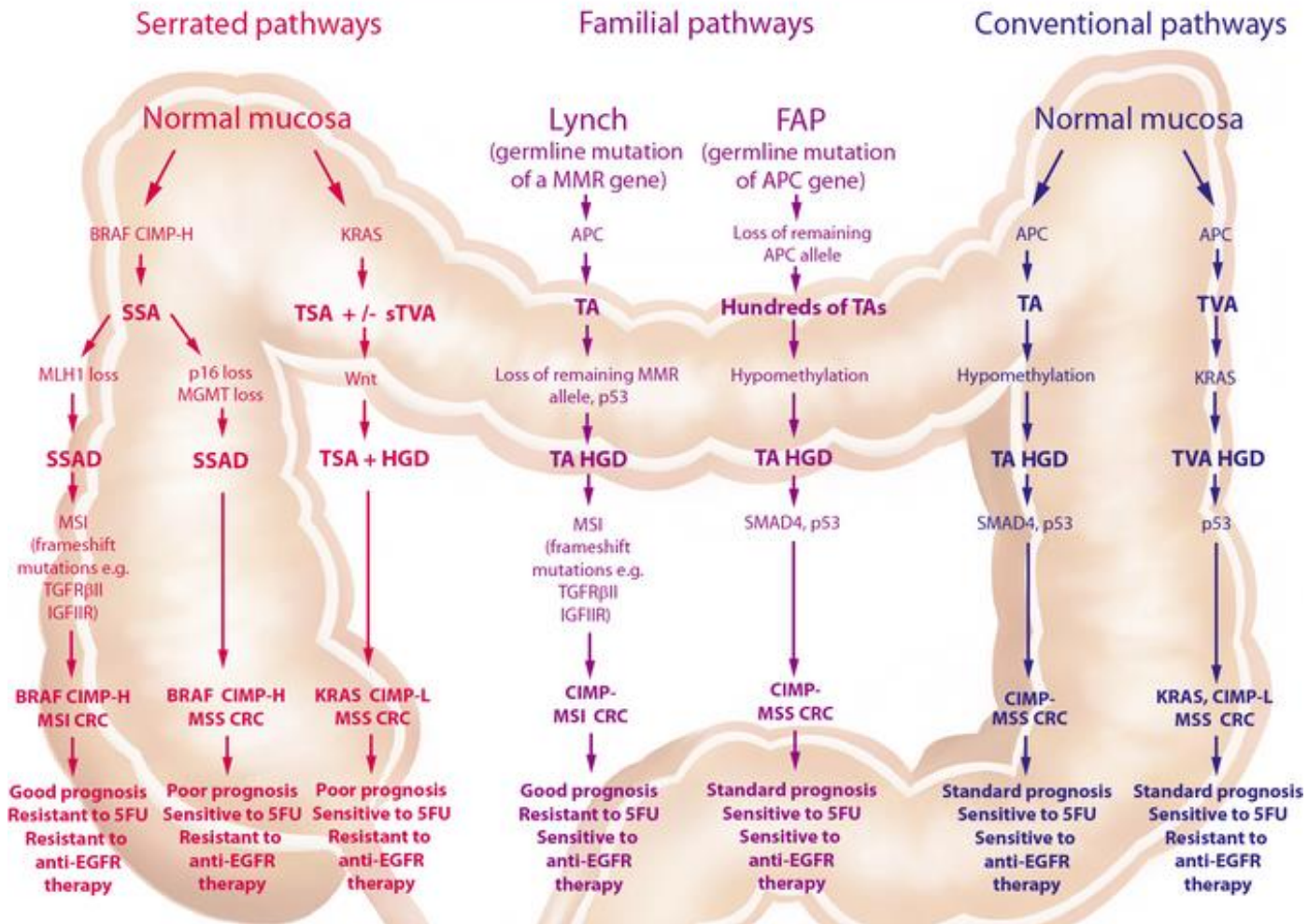


EGFR és RAS/RAF activáció CRC-ben

- **EGFR expressio kifejezett**
 - A gén általában nem mutált, de a kópiaszám emelkedett lehet. Anti-EGFR terápia (cetuximab) alapja
- **Mutations (K-RAS) activating the RAS/RAF signaling pathway**
 - Predictiv és prognosztikus markerek CRC-ben-mert aktiváló mutáció esetén a betegek nem reagálnak az anti-EGFR kezelésre (Benvenuti et al.CancerRes 2007.)
- **Azon betegek kiszűrése, akiknél az anti-EGFR kezelés várhatóan eredményes lesz**
 - („wild” type K-RAS)

The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges

PUTATIVE MOLECULAR PATHWAYS TO COLORECTAL CARCINOMA



Histopathology

Volume 62, Issue 3, pages 367-386, 22 JAN 2013 DOI: 10.1111/his.12055
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.12055/full#his12055-fig-0011>

Egyéb tumorok

- NET/NEC (Id. vékonybél)
- Mesenchymalis tumorok
 - GIST (Id. vékonybél)
- Lymphomák
- Metastaticus tumorok
 - Emlőrák, tüdőrák, melanoma malignum

PERITONEUM

PERITONEUM

- Peritonitis

- Steril: epe, pancreasnedv okozta, sebészi (talcum, idegentest), autoimmun (SLE) kismencedencei gyulladások, endometriosis

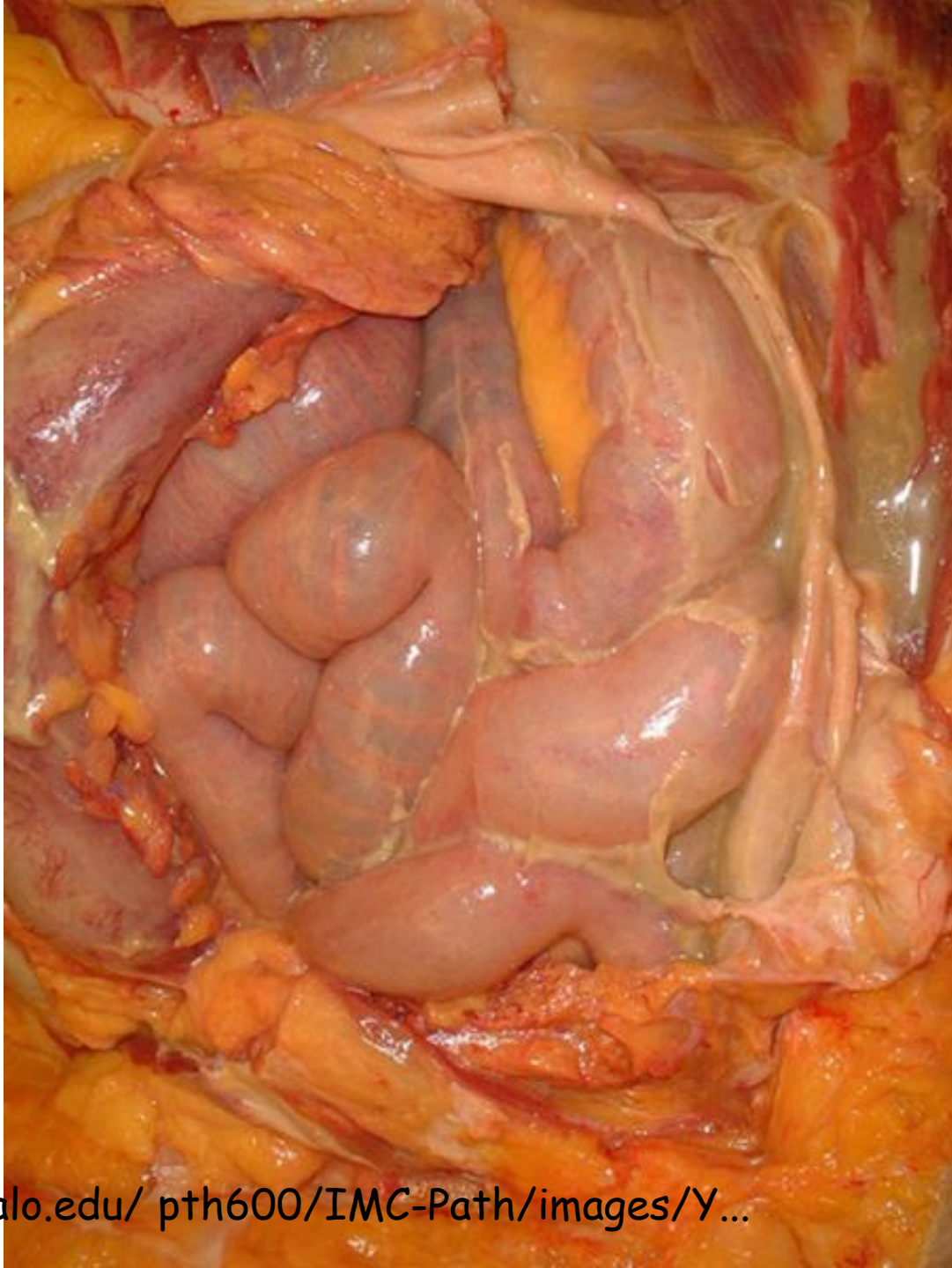
- Infectiosus:

- bacterialis: perforatio, áteresztő bélfal, trauma, nőgyógyászati gyulladások (Gonococcus, Chlamydia), spontán peritonitis (máj cirrhosis)

Peritonitis: morfológia

- Akut
- Krónikus

- Granulomatosisus (tbc, idegen anyag)
- Reactiv peritonealis fibrosis (posztoperativ)
- Sclerotisalo peritonitis (primer vagy secunder)

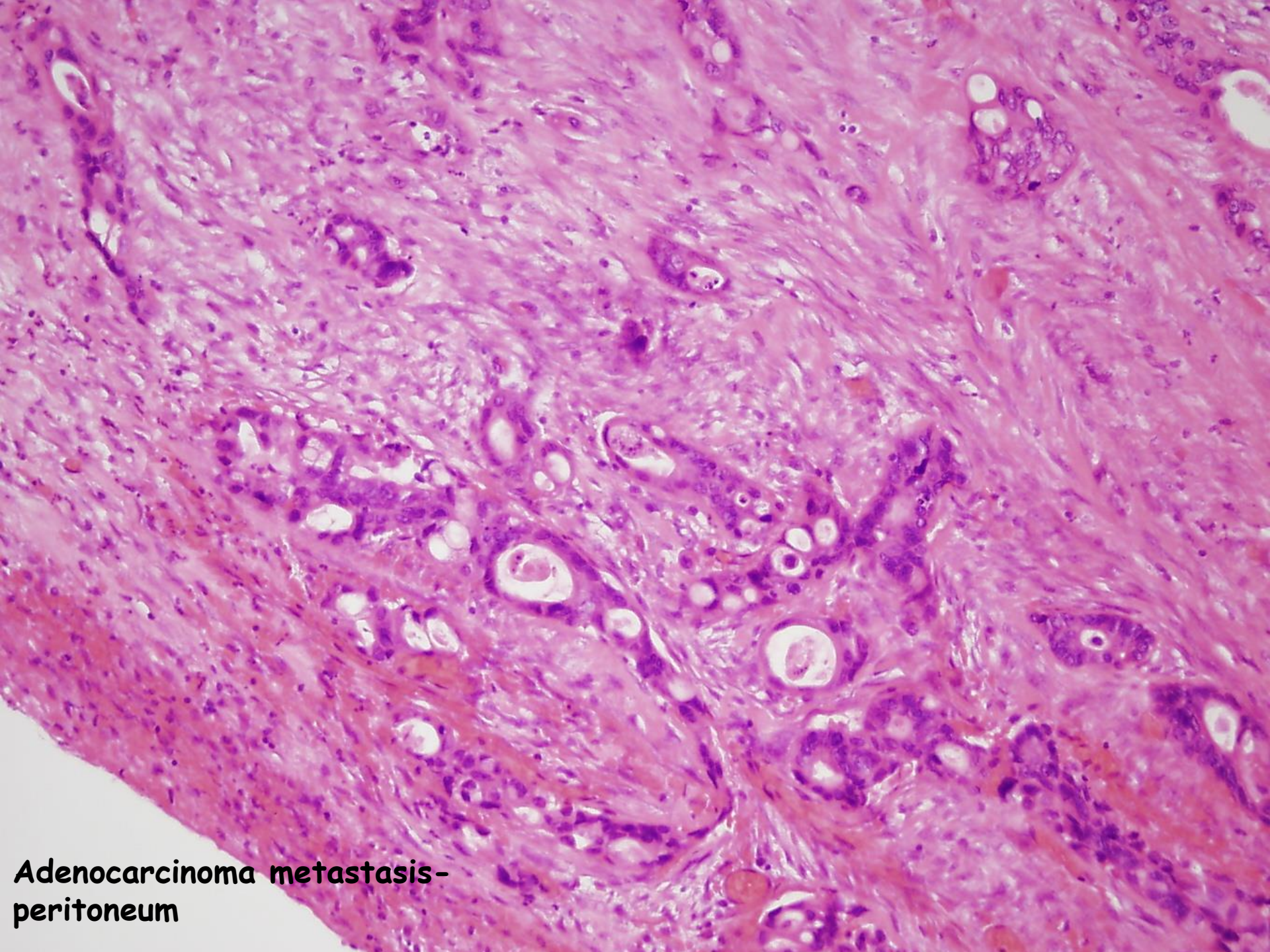


Primer tumorok

- **Mesothelioma**
 - Benignus
 - Malignus
- **Desmoplasticus kis kereksejtes tumor**

Peritoneum: metastaticus tumorok

- Peritonealis carcinosis
 - Direct terjedés
 - Lymphogen
 - Hematogen
- Főleg GI tumorok és nőgyógyászati tumorok áttétei



**Adenocarcinoma metastasis-
peritoneum**