

DSM 1, anteckningar

Markus Krantz, vt2014

BLOD, LYMFOM ETC.	2
ENDOKRINOLOGI	13
KVINNLIGA GENITALIER, BRÖST, GRAVIDITET	35
LEVER OCH GALLA	53
MAG-TARMKANALEN	57
MANLIGA GENITALIER	73
ALLMÄNT NEOPLASI	81
NJURE OCH URINVÄGAR	105
RESPIRATION, INKL. NASOFARYNX OCH LARYNX	123

Blod, lymfom etc.

Förkortningar

- AML: akut **myeloisk** leukemi
- KML: kronisk **myeloisk** leukemi (t(9;22) med bcr-abl)
- ALL: akut **lymfatisk** leukemi
- KLL: kronisk **lymfatisk** leukemi

Vid akut leukemi ses ökat antal blaster

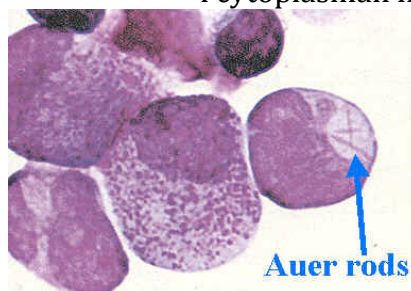
- En blast är en **omogen hematopoetisk precursorcell** som kan ge upphov till olika, men nära vesläktade, typer av differentierade celler i slutänden. Blasten är mer eller mindre lik en stamcell.
 - AML: **myeloida** blaster. Bildar granulocytserien (lite förenklat).
 - ALL: **lymfoida** blaster. Bildar lymfocytserien (och lite annat).
- För diagnos **akut leukemi** krävs **20 % blaster** i benmärgen eller blodet.
- För att konstatera **remission av akut leukemi** krävs att andelen blaster är **max 5 %** av totalt cellantal.
- **Barn** är överrepresenterade som åldersgrupp bland leukemipatienter.

Blastkris

- En **blastkris** är sista fasen i KML-utvecklingen. Beter sig som en **akut leukemi** med snabb progression och kort/låg överlevnad.
 - Blastkriser förekommer enbart i KML
- Kriterier för blastkris i KML:
 - **>20 % myeloblaster/lymfoblaster** i blod eller benmärg
 - Stora **kluster av blaster** i benmärg vid biopsi
 - Utvecklar **chloroma** (myeloid sarcoma, solid tumör av omogna leukocyter) utanför benmärgen
- KML → AML och APL (akut promyeloid leukemi)?

AML vs ALL

- Vid AML kan man se **Auer-stavar** i cellutstryk. Bra första grej.
 - Auer-stavar: klumpar av azurofila granula som bildar stavar/nålar i cytoplasman hos **myeloida blaster**



AML	ALL
Relativt ovanlig	Vanlig
Vuxna drabbas	Barn drabbas
Auer-stavar finns	Inga Auer-stavar

Akut lymfoblastisk leukemi (ALL) – subgrupper

- B-lymfoblastisk ALL utgör ca 85 % av fallen

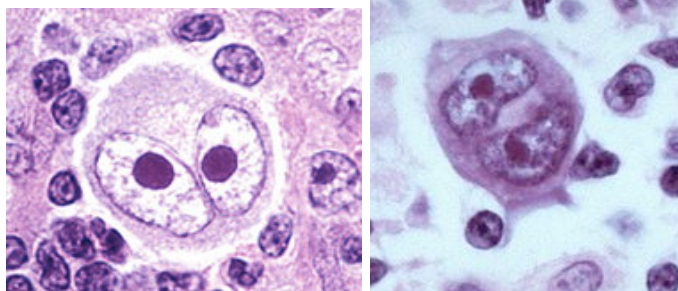
- T-lymfoblastisk ALL utgör ca 15 % av fallen
- Identifiera genom ytmarkörer, typ **CD5/CD23** för **omogna B-celler**.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) – två vanliga laboratoriefynd

- Anemi: konkurrerar ut erytrocytbildning
- Lymfocytos: lymfocytantalet

Hodgkinlymfom

- Karaktäriseras av **Reed-Sternberg-celler** (Hodgkin-celler; stora atypiska) uppblandade med riklig mängd reaktiva celler.
 - Tumörcellerna är ”**crippled germinal center B cells**”: har **inte** genomgått hypermutation för att uttrycka antikropp
 - Jätteceller, vanligen deriverade från B-lymfocyter. Multipla eller biloberade nuclei → ser ut som **uggleögon**



- Hodgkin utgör cirka 10 % av alla lymfom
 - Börjar i **lymfknotor**
 - Drabbar **yngre individer** (män>kvinnor)
 - Ofta associerat med **B-cellssymptom** (eftersom cellerna inte hypermuterat för Ab-produktion?)
 - Ganska **få tumörceller**
 - **EBV-associerat 30-50 %**
 - Kan botas med kemoterapi
- **Symptom**
 - **Förstorade lymfkörtlar**
 - Feber (okänd orsak)
 - Nattsvettning
 - Klåda
 - Även vikt förlust och trötthet (men det är ju gaaaanska ospecifikt)
- **Analys**
 - CD30+ / CD15+
- **Andra karaktäristika**
 - **Minoritet** av celler i tumör utgörs av de maligna cellerna (**Reed-Sternberg**, uggleceller)
 - Tumörceller har förlorat många karaktäristika som ursprungscellen har
 - Engagerar ofta lymfkörtlar
 - Drabbar ofta unga vuxna
 - Botas med cytostatika

Gradering Hodgkin och non-Hodgkin (typ samma)

- Stage 1, minst ett kriterie

- Hodgkin finns i endast en lymfnod eller en lymfoid vävnad (som thymus)
- Cancern hittas endast i ett enda organ utanför lymfsystemet
- Stage 2, minst ett av följande
 - Hodgkin hittas i 2+ lymfnodsområden på samma sida (under **eller** ovanför) diafragma
 - Cancern sträcker sig lokalt från en lymfnod till ett närbeläget organ
- Stage 3, minst ett av följande
 - Hodgkin hittas i lymfnodsområden på båda sidor om diafragma
 - Hodgkin hittas i lymfnoder på båda sidor om diafragma, har spridits till närliggande organ, till mjälten eller båda
- Stage 4, ett av följande
 - Hodgkin har spridit sig brett genom 1+ organ utanför lymfsystemet. Cancerceller kanske finns i närliggande lymfnoder
 - Hodgkin finns i 2 avlägsna organ (och inte i närliggande lymfnoder)
 - Hodgkin finns i hepar, benmärg, pulmones eller CSF

Maltlymfom

- Drabbar slemhinnor och körtelvävnad
 - GI, lunga, spottkörtlar, thyroidea, bröst
- **MALT-lymfom i magsäcken** är associerat med *Helicobacter pylori* → antibiotika kan ge remission
 - Relativt snäll sjukdom, långsamt förlopp
- Uppkommer ur **B-celler**
- **Lågmaligna**, av **marginalzonstyp** → **CD20+**, har kommit längre i mognadsförloppet

Indolenta lymfom

- Ett indolent lymfom växer **långsamt**
- Utgörs högst troligt av **B-lymfocyter** (inte så troligt med T)
- Är non-Hodgkinlymfom

Aggressiva lymfom

- Exempel: **Burkittlymfom** (3 % av alla non-Hodgkin)
 - **Ofta EBV-associerat**, även koppling till **malaria** samt **c-myc** (onkogen)
 - Ger ofta **extranodalt engagemang** (GI, käkar, bröst, ileo-cecalt, orbita)
 - Magsäck är vanligaste platsen för extranodala lymfom
 - Translokation **t(8;14)**: **c-MYC** (8) associeras med Ig-gen och dess enhancer
 - Kommer ur **germinal center B-cells** → **CD20+**
 - Mycket hög cellproliferation

B-cellslymfom

- Monoklonala B-celler innebär att de kommer från samma modercell.
- Kan undersöka det genom att testa om cellerna är positiva för kappa **eller** lambda light chain Ig → monoklonala celler positiva endast för en av dessa
 - Testa antingen med **monoklonala antikroppar** mot kappa-/lambdakedjor och flödescytometri (mera data), eller immunhistokemiska färgningar (enklare).
- Tre vanliga B-cellslymfom
 - **Folikulärt lymfom**
 - **MALT-lymfom**
 - **Diffust storcelligt B-cellslymfom**
- Det vanligast förekommande **högmaligna** B-cellslymfomet: **diffust storcelligt B-cellslymfom**

Diffust storcelligt B-cellslymfom

- Det **vanligast förekommande högmaligna** B-cellslymfomet: **diffust storcelligt B-cellslymfom**
 - Utgör 30-40 % av alla non-Hodgkinlymfom (31 % enl föreläsning)
 - Kan vara nodala eller **extranodala** (GI, CNS, hud, lungor etc)
 - Är **aggressiva** (dvs snabbväxande) lymfom
 - Finns i många varianter
 - **Kan botas** genom kombination av cytostatika och anti-CD20-antikroppar
 - Där **CD20** är ytmarkör för B-celler i alla stadier utom första (tidiga pro-B-celler) och sista (plasmablast/plasmaceller)
 - t(3q)

Non-Hodgkinlymfom – indelning/klassificering

- Kan delas in efter vilka celler som ger upphov till respektive lymfom
 - **Naiva B-celler:** mantelcellslymfom
 - **B-celler i groddcentra:** follikulära lymfom, Burkitt, diffust storcelligt lymfom
 - **Sen-stegiga B-minnesceller:** MALT-lymfom, KLL
 - **Plasmaceller:** plasmacellsdyskrasier, typ multipelt **myelom**
- Kan också delas in **med avseende på ursprungscell:**
 - B-cellslymfom: utgör den **absoluta majoriteten** (80 %) av alla non-Hodgkin-fall
 - Långsam/indolent växt: 50 %
 - Snabb/aggressiv växt: 30 %
 - T- och NK-cellslymfom: utgör 20 % av totala non-Hodgkin-fall
 - Långsam: 10 %
 - Snabb: 10 %
- Generellt:
 - Precursor B/T cell neoplasia
 - Mature B/T/NK cell neoplasia
 - B/T cell proliferation with non-determined malignity

Folikulära lymfom

- **Folikulära lymfom** bär **t(14;18)** → överuttryck av apoptoshämmande protein **BCL-2**.

Polycytemi

- Sekundär polycytemi: **förhöjt** Hb + erythrocyte count
- Tre tillstånd (inte nödvändigtvis patologiska) som kan orsaka det är
 - Fysiologiskt: höghöjdsvistelse
 - Patologiskt: njurcellscarcinom (produktion EPO = förhöjd)
 - EPO-doping (Tour de France!)
- Vid sekundär polycytemi kommer EPO vara **förhöjt** (för att kroppen försöker kompensera för något annat elände)
- **Primär** polycytemi = polycytemia **vera** (dvs sann)
 - B-Hb: **högt** (eftersom antalet erythrocyter är ökat)
 - BMs **cellhalt: ökad** (stimulering av celltillväxt)
 - BMs **hemosiderinnehåll: minskad**
 - Hemosiderin är ett **järnlagringskomplex**. Brukar finnas i makrofager och tros vara kopplat till fagocytos av erythrocyter/Hb.
 - Ökad erythrocytbildning bör tära på järnlagren i kroppen, så att hemosiderinnivåerna minskar.
 - BMs **megakaryocyter: stora**
 - Polycytemia vera kan dessutom visa på **överproduktion** av **leukocyter** och **trombocyter** (eller egentligen megakaryocyter, antar jag)

Trombocytopeni (primär/idiopatisk)

- **Lågt trombocytantal** i complete blood count, men med normal benmärg och inga andra orsaker till trombocytopeni.
- **Autoimmun sjukdom**, Ab mot flera ytantigen hos trombocyter är identifierade.
 - Antikroppar riktade mot membranglykoproteinerna IIb/IIIa och Ib/IX.
 - Ab produceras i **lien(?)** där mycket av nedbrytningen äger rum (se nedan)

Akut

- Hos barn
- Följer ofta på en infektion. Spontan **resolution inom två månader**.

Kronisk

- Vuxna
- Varar **>6 månader** utan specifik orsak.

Diagnos

- Uteslutningsprincip.
 - **Enbart trombocytopeni**, och inget annat, i blodet.
 - Fysiskt **endast blödningar** (petekier).

- **Sekundära orsaker** (leukemier, LM, SLE, cirrhos, HIV, HCV, vWF-brist etc) måste **uteslutas**.
- **Ingen splenomegali** får förekomma (det skulle peka mot andra saker)
- **BM-undersökning**
- Ser **kompensatorisk ökning** med **megakaryocyter**

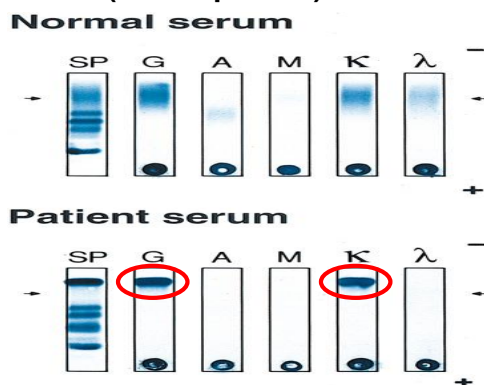
Trombocytopeni, två skilda orsaker

- **Megaloblastanemi**
 - Vitaminbrist (B12, som i sin tur ger **folatbrist**) → försämrad DNA-syntes → defekta megaloblaster går i apoptos, färre celledelningar än normalt → minskat antal färdiga celler (pancytopeni, inkl trombocytopeni)
 - **Folatbrist** är alltså den stora grejen här
- **ITP/primär trombocytopen purpura** (se även ovan)
 - Autoimmuna antikroppar mot trombocytens membranglykoproteiner IIb/IIIa och Ib/IX → nedbrytning av trombocyt i lien → trombocytopeni

Myelom / multipelt myelom

- Vid **myelom** ökar antalet **plasmaceller** i **benmärgen**
 - Non-Hodgkinlymfom!
- Myelom är ofta **multipelt myelom** (enl föreläsning), och kan alltså ses på flera ställen i skelettet
 - **Röntgen**, kommer se >1 osteolytiska lesioner på vanlig slätröntgen
- Plasmaceller producerar Ig → ökad Ig-halt hos patienten + monoklonal tumör → endast en typ av Ig
 - Kör **gelelektrofores** på serum (fungerar urin också?) och titta efter **M-komponent** som ofta är **IgG-typ**.

Påvisande av monoklonalt immunglobulin (M-komponent) i serum



Diagnos + symptom multipla myelom, samlat

- De **monoklonala plasmacellerna** utgör >10 % av BM
- Osteolytiska lesioner i skelettet, **röntgen**
 - Abnorma plasmaceller samlas i BM (**plasmamyelom**) → stör ut normal blodbildning

- Lesioner ses ryggrad, costae, kranium, pelvis, femur, claviculae, scapulae
- **Organskada (njursvikt → hypercalcemi, anemi)**
- **Bensmärta, ökad infektionskänslighet** (sämre B-cellsrepertoar), **njursvikt, anemi**

Prognos, multipelt myelom

- Vanligen **progressiv, obotbar** sjukdom
 - Vissa fall är mer **indolenta**
 - Ökad överlevnad med **BM-transplantation**

Hemolys, några orsaker

- Autoantikroppar (tänk Rh)
- Sicke cell-anemi (strukturella fel)
- Malaria
- Toxiner

Genetik, translokationer

- **Follikulärt lymfom: t(14;18)**, överuttryck av **BCL2** som har **anti-apoptotisk effekt**
- **Burkitt: t(8;14)**, c-myc till Ig-enhancer
- **Mantelcellslymfom: t(11;14)**, cyclin D1 till IgH-promotor

Genetik, BCL-2 (→ follikulärt lymfom!)

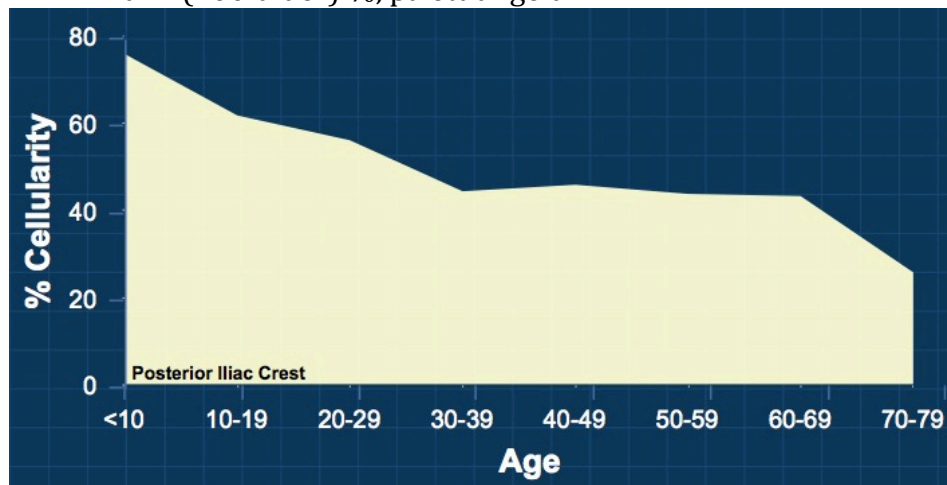
- Follikulärt lymfom är vanligaste lymfomet av non-Hodgkin-typ
- BCL-2: anti-apoptiska effekter
- Vid **translokation** av BCL-2 från 18 till 14 (Ig-enhancer, se Burkitt) → **överuttryck av BCL2**
- Translokationen skrivs **t(14;18)**

Megaloblastanemi, orsaker

- **Perniciös anemi:** brist på B12 → brist på folat → DNA-syntes ned
 - Atrofisk gastrit (ingen **intrinsic factor** produceras)
 - Defekt sekretion av intrinsic factor
 - Defekt i B12-resorptionen
- **Diet**
 - Veganer som inte planerar maten → B12, folsyra
 - Folsyra finns i frukt/grönsaker men förstörs vid upphettning/kokning
 - B12 i animaliska produkter står emot upphettning, tydligen
 - Alkoholister och äldre → folsyra/folat
- **Terminal ileit**
 - Mb Crohns: har tagit bort terminala ileum där B12 tas upp
- Kan förekomma med normalt **B12/folat**, och då
 - Myelodysplastiskt syndrom (malignitet)
 - LM (metotrexat, anti-viraler/-retroviraler)
 - Hepatit, oklart varför

Benmärg, cellularitet

- Tänk (100-ålder) %, på ett ungefär.



Benmärgssvikt (nedsatt BM-funktion)

- Aplastisk anemi: undertryckta multipotenta myeloida stamceller
- Fanconis anemi: defekt i genkluster som kodar för DNA-reparerande proteiner
- **Primär myelofibros:**
 - 30 % asymptomatiska vid diagnos, annars trötthet, dyspné, vikt förlust, **blödningar**
 - Ger **BM-svikt, portahypertension, hjärtsvikt**
- Dyskeratosis kongenita: typ premature aging
- Lätt att få blödningar och blåmärken

Primär myelofibros (PMF)

- Prefibrotiskt:
 - Hypercellulär BM
 - Ingen fibros
 - Stora dysplastiska megakaryocyter
 - Tecken till extramedullär blodbildning
- Fibrotiskt:
 - Anemi
 - Fibros i BM
 - Stora dysplastiska megakaryocyter
 - Tecken till extramedullär blodbildning

Äldre kvinna som är trött

- Lågt Hb, hög ery-MCV, låg b-lpk, låg b-tpk. Cellrik BM.
 - Anemi, neutropeni, trombocytopeni
- **Myelodysplastiskt syndrom** (känns oklart exakt hur utan vidare provtagning)
- Genetiskt betingat iaf, kan titta efter 5q-armen som är deleterad i åtminstone vissa patienter.

Äldre trött man

- Spleno- och hepatomegali
 - **Extramedullär blodbildning**
- Fibrös BM
- Låga blodvärden rakt av, med patologiskt förändrade megakaryocyter
- **Primär myelofibros**

Myelodysplastiskt syndrom

- Neoplastiska hematopoetiska stamcellssjukdomar → mognadsstörningar i blod och BM
- Medianålder **70 år**, överlevnad median 1-2 år
 - **Oförklarad kronisk anemi**, tillsammans med **granulocytopeni** och/eller **trombocytopeni**
 - **Nedsatt allmäntillstånd**
- Stor risk att utveckla AML
- **Trolig orsak**: genetisk transformation på tidig stamcells nivå
- **Dysplastiska förändringar** i BM
- Titta på 5q

Myeloproliferativa sjukdomar

- Neoplastiskt proliferation av 1/1+ hematopoetiska cellinjer → hypercellulär BM, effektiv hematopoetisk mognad → ökat antal erythrocyter, trombocyter, granulocyter

Myelodysplastiska sjukdomar

- Erythrocytopeni: anemi → ökad EPO-insöndring → expansion av BM, skelettmissbildning, extramedullär hematopoies
 - Extramedullärt: lien, hepar
- Granulocytopeni: ökad infektionskänslighet.
- Trombocytopeni: ökad blödningsbenägenhet, petekier. Förlängd blödningstid.

Svår aplastisk anemi (SAA)

- Kronisk pancytopeni och BM med cellularitet <20 %
- Orsaker är exempelvis virus, LM, toxiner
- Diagnos ställs på att biopsier från skilda lokaler har cellularitet <20 %

Trött medelålders

- Hb klart sänkt, Ery-MCV sänkt, S-Fe sänkt, S-transferrin högt
- **Mikrocytär anemi** (eftersom MCV är sänkt) → möjlig järnbristanemi.
- **Nej**, inte rätt handlagt. Det är inte järnbrist i sig som är problemet. Hitta orsaken.

Trött tant

- Hb sänkt, Ery-MCV höjd, B-LPK sänkt, B-TPK sänkt, Retikulocyter sänkt, S-haptoglobin sänkt
- BM: cellrik, dysplastiskt utseende
- Kan vara **B12-brist eller folatbrist**.

- Hb är sänkt, och Ery-MCV är högt för att kroppen spottar ur sig erythrocyter innan de är riktigt färdiga. → **megaloblastanemi**
- **Benmargshemolys** ger låga S-haptoglobinvärden
 - När erythrocyterna/erytropoetiska celler dör i BM blir det knas i omsättningen.

Megaloblastanemi

- Makrocytär anemi beroende på inhibering av DNA-syntes under erythrocytproduktion.
 - Cellväxt utan delning → makrocytos.
 - Särskilt kopplat till **brist på B12 och/eller folat**.
- RBC och HB sänkta, men Ery-MCV upp. **Retikulocyter** ned på grund av desruktion av fragila erytroidprecursors.

Trött tant igen

- B-Hb sänkt, Ery-MCV höjt, LPK/TPK ok. Retikulocyter höjt.
- Patienten har **hemolytisk anemi**.
- Eftersom erythrocyterna bryts sönder alldeles för fort måste kroppen försöka få ut fler i omlopp. Det ger att retikulocyter går ut i blodbanan trots att de inte är mogna.
- BM är frisk och utan brist (jämför med B12/folat-brist i fallen ovan).

Trött tant

- Sänkta blodvärden, **pancytopeni**
- BMs cellhalt <10 % → **aplastisk anemi**
 - Aplastisk anemi har cellhalt i BM <20 %
- Orsaken till aplastisk anemi kan vara **defekta eller undertryckta (via terapi) hematopoetiska stamceller**. Även **infektioner** (hepatit) kan orsaka, liksom **strålning**.

Trött kvinna

- Pancytopeni, Hb sänkt.
- Bindvävsrik BM, dysplastiska megakaryocyter
- Hepatomegali och splenomegali → **extramedullär blodbildning**
- **(Primär) myelofibros!**

Trött tant

- Pancytopeni, sänkt Hb men ökad Ery-MCV.
- **Megaloblastanemi**, som kan komma av **brist på B12 och/eller folat**.
- **Hypersegmenterade neutrofiler!**

Anemi, järnbrist

- S-ferritin: lågt
- S-transferrin: högt
- Ery-MCV: mikrocytär
- **Mikrocytär och hypokrom anemi** (socialisten säger nåt annat, jag håller inte med)

Barn med cancer

- Blaster >20 % → akut leukemi, troligtvis en **ALL** eftersom det är ett **barn**
- Hos **vuxna** blir det **AML** istället
 - I AML finns **Auer-stavar** i blasterna
- Infektionskänslighet: neutropeni
- Blödning: trombocytopeni

KML

- Hos äldre patient: B-LPK förhöjt x15, påtaglig granulocytos
- (Kronisk) myeloisk leukemi
- Orsakas av t(9;22), bcr-abl.
 - filadelfiakromosomen
- Kan visa trombocytopeni, sänkt Hb och splenomegali (extramedullär blodbildning).
- För att riktigt skilja KML från en KLL kan man kolla **LAP score**
 - I KML finns ett vänsterskift, alltså ökad närvaro av yngre mera omogna (stavkärniga istället lobarade) för neutrofiler i blodet → indikerar tidigt eller omoget släpp av myeloida celler från BM.
 - Kan mäta mängd alkalint fosfatas per neutrofil. **Lågt LAP score = myeloid reaktion.**
 - Enligt **Mayo Clinic** är LAP ett dåligt test som inte är specifikt för KML alls. Låga LAP kan finnas i exvis myeloidysplastiskt syndrom också.

Myelom

- Patient med benbrott. Ser **osteolytiska härddar** kring brottet, vilket försvagat benet. Blodprov visar **M-komponent**.
- **Myelom**
 - Ökat antal **monoklonala plasmaceller** i benmärgen, vilket ger M-komponenten (monoklonal Ig).

KLL

- Anemi, lymfocytos. Kan påvisa **CD5 och CD23**. → KLL
 - CD5+23 är specifika för omogna B-celler

Myelom vs Mb Waldenström

- **Monoklonal gammopati** med höga nivåer av IgG → **myelom**
 - **Plasmaceller** i osteolytiska härddar i skelettet
- Starkt förhöjda nivåer av IgM i serum → **Mb Waldenström**
 - **Monoklonal gammopati för IgM**

Kroniska myeloproliferativa tumörsjukdomar

- Högt B-LPK: kronisk myeloisk leukemi
- Högt B-Hb: polycytemi vera
- Högt B-TPK: essentiell trombocytemi

Exsudatinnehåll

- Bakteriell inflammation: neutrofiler
- Allergisk inflammation: eosinofiler
- Viral infektion: lymfocyter

Granulocytopeni vs agranulocytos

- Granulocyter bildas i BM
- Granulocyter är aktiva vid bakteriella infektioner, och agerar genom fagocytos.
- **Granulocytopeni**
 - 1800/uL (under normalvärdet $1.5-4 \times 10^9$).
 - Vid antal $<1000/uL$ blir patient känslig för mikrobinfektioner.
- **Agranulocytos**
 - $<100/uL$. Mycket hög risk för infektioner.
 - Vanliga symptom: feber, öm hals, blödande tandkött, ökad salivproduktion, dålig andedräkt, osteoporos.
- Orsaker som kan ligga bakom tillstånden
 - **Megaloblastisk anemi**: brist på B12/folat → DNA-syntes ned → defekta megaloblaster går i apoptos, andra mognar men färre celledelningar än normalt (ökad cellstorlek) → minskad output i cellmängd → **pancytopeni** (inkl. **granulocytopeni**).
 - **Aplastisk anemi**: undertryckta multipotenta myeloida stamceller → minskad produktion i benmärg → **pancytopeni** (inkl. **granulocytopeni**)
 - Cellhalt i BM $< 20 \%$
 - **Akut myeloisk leukemi**: ansamling av omogna myeloida celler i BM (saknar potential för differentiering/mognad) → **granulocytopeni**, trombocytopeni, anemi

Hb-rubbningar

	Låg cellhalt i benm.	Hög cellhalt i benm.	Lågt Hb	Högt Hb
Aplastisk anemi	X		X	
Polycytæmia vera		X		X
Myelodysplastiskt syndrom		X	X	

Endokrinologi

Vilka cancerformer utgår från följande organ?

- **Thyroideaepitel:**
 - **Papillär tyroideacancer** (vanligast, $>85 \%$): ofta hos unga kvinnor, utmärkt prognos (93 % 10 år)
 - Benign i follikulära celler, växer långsamt
 - Bra terapieffekt om tidig upptäckt
 - **Follikulär tyroideacancer** (mellanvanlig, 5-15 %): mycket god överlevnad även vid **lymfmetastaser** (85 % 10 år)
 - **Äldre** (>60 åå) har sämre prognos
 - Benign i follikulära celler, växer långsamt

- Bra terapieffekt om tidig upptäckt
 - **Anaplastisk thyroideacancer (<5 %): sämst prognos,**
 - Odifferentierad, mycket aggressiva
- Från **C-celler utgår medullär/anaplastisk thyroideacancer** (ovanligt, 5 %):
 - C-celler = parafollikulära celler
 - Associerad med **multipel endokrin neoplasi (MEN)**
 - **Medullära cancrar** uppkommer **inte** från follikulärt epitel
 - Medullär cancer bildar **amyloid**, procalcitonin-inlagring i folliklarna.
- Huvudsaklig riskfaktor för att utveckla thyroideacancer är exponering för **joniserande strålning**.
- **Thyroidhormon (T3/T4)** produceras i **follikulära celler**.
- **Calcitonin** produceras i **C-celler**.

Medial halscysta

- Den mediala halscystan är en kvarvarande **rest** av *ductus thyreoglossus* (där **thyroidea** vandrat ned från tungbasen).
 - Återbildas vanligen, men inte alltid.
- Belägen i **medellinjen**.
- Debuterar ofta i samband med en ÖLI.

Hyperthyreos, tre orsakande sjukdomar

- **Graves sjukdom:** diffus form
 - Antikroppar (**TRAK**) **mot TSH-receptorn**
 - Aktiverar alla thyroideaceller för att bilda tyroxin/T4
 - Snabbt förlopp
 - Behandla med **tyreostatika, kirurgi** eller radiojod
- Funktionellt **adenom** i thyroidea:
- **Hypofysadenom** med överdriven **TSH-produktion** (extremt ovanligt, enligt FÖ)
- **Nodös form** (kolloidstruma): fel i thyroideaceller som blir överaktiva och bildar thyroxin oreglerat

Hypothyreos

- Den vanligaste orsaken är **autoimmun sjukdom (Hashimotos thyreoidit)**
 - Antikroppar produceras, riktade mot thyroide-Ag
 - Socialisten hävdar TRAK, men Robbins nämner inget om det
 - CD8+ CTLs medierar celledöd plus att IFN γ -nivåerna höjs, vilket rekryterar makrofager som käkar de Ab-märkta thyroideacellerna
 - **Medelålders kvinnor** är mest drabbade
- Symptom är exempelvis **trötthet, viktnedgång**, frossa, lätt feber, **hypertoni**
- På längre sikt kommer **thyroideavävnaden** att **brytas ned** helt. Behandla då med **syntetisk hormonersättning**.

Thyroideacancer, fyra olika

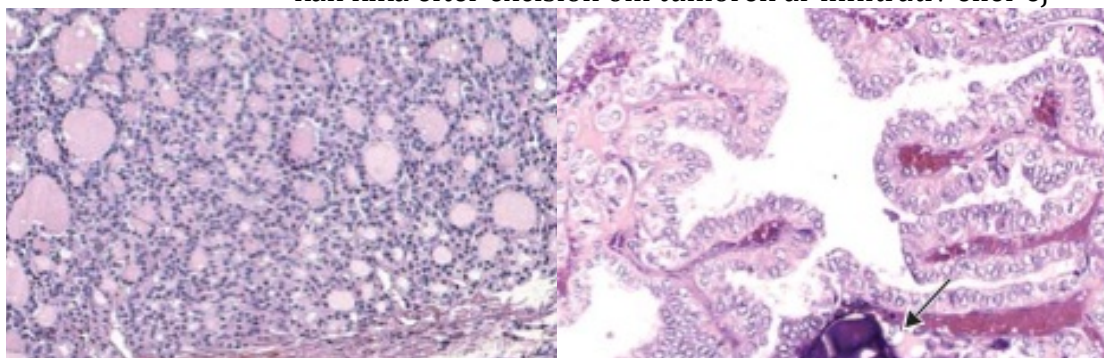
- Follikelcancer: minst malign. Även vanligast (>85 %) med god överlevnad (93 % på 10 år)
- Papillär cancer
- Anaplastisk: mest malign
- Medullär cancer (C-celler): skapligt malign

Medullär thyroideacancer – 2 former

- Medullär thyroideacancer uppkommer från **C-celler** (parafollikulära celler), **calcitoninproducerande**
- Kör B-calcitonin: C-celler producerar **calcitonin**, och **halten av B-calcitonin** bör vara förhöjd om det håller på att bli en neoplas.

Thyroideacancer, växtmönster

- Kan uppvisa
 - **follikulärt** (folliklar) växtsätt: vanligt med **multifokalt spridning** och därför är det smart att **ta bort hela körteln**
 - i princip alltid **malign**
 - **papillärt** (papiller) växtsätt: bibehållen follikelstruktur i thyroidea med cellbegränsade hålrum där **kolloid** kan lagras
 - här kan man ta bort **tumören selektivt** men låta normal körtelvävnad vara kvar ← inte multifokal
 - kan kika efter excision om tumören är infiltrativ eller ej



Follikulärt

Papillärt

- Amyloid (felaktigt veckat/bildat **calcitonin**) bildas vid **medullär thyroideacancer**

Autoimmuna thyroiditer

- **Hashimoto** (kronisk lymphocytic): vanligaste **hypothyroidismen** i områden där **jodnivåerna** är tillräckliga.
 - Antikroppar mot thyreoperoxidas (TPO) → stigande TSH
- **Postpartum:**
- **Graves:** TRAK-antikroppar mot TSH-receptorn → aktiverar produktion av T4 → **hyperthyroidism**
- Samtliga antikroppar är riktade mot **TSH-receptorn** på thyrocyterna.

Thyroidit – två varianter

Namn	Subakut thyroidit = jättecellthyroidit = de	Kronisk lymfocytär thyroidit = Hashimoto
------	---	---

	Quervian	
Mekanism	Uppkommer troligt efter virusinfektion	Autoimmun: thyroideaceller angrips/destrueras, via TPO-autoantikroppar
Symptom	Förstorad, ömmande. Smärtan rör sig mellan loberna.	Ej förstorad/ömmande. Senare brist på thyroxin/T4.
Mikrofynd	Inflammation i thyroidea av jätteceller (flerkärniga makrofager).	Lymfocytär inflammation , svullet thyroideaepitel
Labfynd	Hög sänka (SR).	Ab mot TPO → stigande TSH
Körtelfunktion på sikt	Thyroideafunktion återkommer	Thyroideafunktion minskar gradvis och kommer inte tillbaka

Hyperparathyroidism

- **Primär** hyperparathyroidism: **överaktivitet** utgående från **parathyroideakörtlarna** med **förhöjda** halter **parathormon** som orsakar **hyperkalcemi**
- **Sekundär** hyperparathyroidism: **sekundärt** till **kalciumförluster** → **kompensatoriskt ökad PTH-utsöndring** för att hålla normalt S-Ca
 - Ofta p.g.a. **njurinsufficiens / kronisk njursjukdom**
 - Även **rakit/osteomalaci** (vitamin D-brist) och **alkalos**

Vanliga orsaker till primär hyperparathyroidism

- **Adenom** i parathyroidea (80-90 %)
- **Hyperplasi** av samtliga parathyroidea (10-15 %)
- **Karcinom** i parathyroidea (1-5 %)

Tillstånd som kan leda till sekundär hyperparathyroidism

- **Kronisk njursvikt**
- **Brist på vitamin D**
- **Malabsorption** i tarmen
- **Fanconis syndrom:** sjukdom i proximala njurtubuli. Glukos, aa, urinsyra, HCO₃⁻ går ut i urin.
- Renal tubulär acidosis
- **Blodanalyser** visar **förhöjt parathormon → förhöjt calcium** samt **sänkt fosfatvärde**.
- **Parathormon** ger ökad **benresorption** med **lytiska förändringar** och **skörare skelett** ← ökat PTH som stimulerar osteoklasterna i skelettet

Hyperparathyroidism – histopatologi

- **Förstorade körtlar**, liknar primär huvudcellshyperplasi ← **hyperplastiska** huvudcell i mänster (sheets, trabekulära eller follikulära) som ersätter ordinärt utseende
- Beror på förändringar utanför själva körtlarna (se ovan)

Hyperparathyroidism – kliniskt tänkbara komplikationer

- **Osteoporos:** urkalkning av benvävnad via ökad calcitoninfrisättning → ökad osteroklastaktivitet
- **Hjärtarytmier:** ökade nivåer Ca²⁺ i blod → påverkar muskelkontraktioner

Hyperparathyroidism – differentialdiagnos utifrån benpåverkan

- Om man kikar på röntgen och ser **osteolytisk destruktion** av skelettet kan man tänka sig ett **multipelt myelom**
 - Det visar även **hyperkalcemi**

Hyperkalcemi

- Hyperparathyroidism
- Multipelt lymfom
- D-vitaminintoxikation
- Lungcancer
- Njurcancer

Addisons sjukdom

- **Kronisk binjurebarkssvikt** = Mb Addisons

Primär binjurebarkssvikt, exempel på orsaker

- **Autoimmun** adrenalit: **antikroppar** mot Ag i **binjurebark** (ibland även mot Ag i sköldkörtel eller magslemhinna).
 - **Kapacitet** i *cortex suprarenalis* **minskar** successivt → sjukdom kan manifestera sig vid akut stress (trauma, infektioner).
 - Svaghet, anorexi, viktnedgång, **ökad pigmentering** (JFK var alltid solbränd...)
- **Adrenogenitalt syndrom:** congenital adrenal hyperplasia, autosomt recessivt
 - Mutationer i viss enzymkodande gener (21-hydroxylas) → istället för **kortisol** bildas en försubstans som omvandlas till **manligt könshormon** → **virilisering** av flickor

Sekundär binjurebarkssvikt, exempel på orsaker

- Hypofystumör
- **Kraniofaryngiom:** benign tumör, utgående från hypofysen
 - Kan trycka på **chiasma opticus** → stör ut de **yttre halvorna** av varje synfält
- Trauma
- Kirurgi
- Störd CRH-utsöndring i hypothalamus

Addisons, vanligaste orsakerna

- Kronisk binjurebarkssvikt orsakas mest frekvent av
 - **Autoimmunitet**
 - **Cancer**
- **Kronisk binjurebarkssvikt** = Addisons sjuksom = **hypoaldosteronism**

Cushings syndrom, exempel på orsaker

- **Cushings syndrom: samlingsnamn** för tillstånd med **förhöjda kortisolnivåer**
- **Morbus Cushing**: ACTH-bildande hypofysadenom (**kortikotrop tumör i hypofys**) som leder till bilateral diffus binjurebarkshyperplasi → ökade kortisolnivåer
 - Se även **kraniofaryngiom** ovan för koppling till synförlust
- **Adenom/nodulär hyperplasi** primärt utgående från **binjurebark** → ökade kortisolnivåer
- **Lungcancer** kan producera ACTH → diffus binjurebarkshyperplasi → ökade kortisolnivåer
- LM-behandling med **glukokortikoider** → möjlig binjurebarksatrofi
- Även: **binjureadenom**, binjurecarinom, **ektopisk produktion** av ACTH/CRH

Effekter av förhöjda kortisolnivåer, exempel

- Hypertoni
- Sekundär diabetes mellitus (← glukagonfrisättning ökar)
- Bålfetma
- Atrofi i muskler i extremiteter
- Striae i huden
- Ökad infektionskänslighet (glukokortikoider nedregleras immunförsvaret, särskilt Th2?)

Cushings sjukdom vs syndrom

- Cushings **sjukdom**/Mb Cushing: överdriven ACTH-produktion från **kortikotrop tumör i hypofysen**
- Cushings **syndrom**: någon annan anledning till förhöjt kortisol (se ovan)

Conns tumör, exempel

- **Aldosteronproducerande hyperplasi** i binjuren (60 %) eller dito **adenom** i binjuren (40 %)
- Symptom
 - Påtaglig uttröttbarhet i muskulatur
 - **Törst**
 - Ökning av blodvolym → hypertension + troligt ökad urinmängd
 - Hypernatremi

Feokromocytom

- Tumör i **binjuremärgen** hos adulta
- Bildar framförallt **adrenalin**

Två olika orsaker till primär binjurebarkssvikt

- Primär binjurebarkssvikt = Addisons sjukdom
- Tidigare vanligaste orsaken: **tuberkulos** i binjuren ← kronisk granulomatös förstör vävnaden → hypoaldosteronism
- Numera vanligaste orsaken: **autoimmun sjukdom** → destruktion av binjurebarken → hypoaldosteronism

Perifer insulinresistens

- Viktig faktor vid **diabetes typ 2**.
- Minskat uttryck av **GLUT4**
 - Insulinreglerad glukostransportör som ger upptag av glukos från blod tillvävnad
 - När insulin kommer frisätts GLUT4 från vesiklar inne i cellen till cellmembranet → mera glukos kan komma in i den aktuella cellen

Diabetes typ 1

- **Autoimmun cellmedierad reaktion** mot insulinproducerande **betaceller** i pancreas (en del av de Langerhanska öarna)
 - **Alfaceller** producerar **glukagon**
 - **Deltaceller** producerar **somatostatin** (GH)

Diabetes, typ 1 vs typ 2

- Uppkomstmekanism
 - DMT1: **autoimmun** cellmedierad reaktion mot **betaceller** i pancreas
 - DMT2: **uttryck av GLUT4 minskar** → perifer insulinresistens (sänkt glukosupptag till skelettmuskel, fettväv och lever)
 - Associerat till **fetma**
 - Viss ärftlighet finns säkert, jag vet inte
- Åldersgrupper
 - DMT1: främst yngre personer. **Genetisk orsak** finns.
 - DMT2: främst äldre. Associerat till **övervikt** och **fysisk inaktivitet**.
- Mikroskopiska pancreasfynd
 - DMT1: **monomukleärt infiltrat** (mest CTLs) av Langerhanska öar (**insulinitis**). **Fibros** av öar är tydligen **ovanligt**, ser **inte amyloid**.
 - DMT2: skador på Langerhanska öar syns inte alltid. Viss ansamling av **fibrös vävnad**, kan obliterera öar. **Amyloid** kan ses. **Hyalin arterioloskleros**.
- Makroskopiska pancreasfynd: ingen aning.

Relativ vs absolut insulinbrist

- **Absolut insulinbrist:** DMT1. Betaceller bryts ned → mängden insulin minskar kraftigt.
- **Relativ insulinbrist:** Insulinproduktionen i sig fungerar (kan vara förhöjd). Saknar dock **perifer effekt** → **relativ** brist.
 - Bristande effekt ger att produktion/frisättning av insulin kan **öka** → bristande negativ feedback-reglering

Diabetes som riskfaktor för andra tillstånd

- Njursvikt: proteinuri, kärlskador. Först mikroalbuminuri, sedan nefrotiskt syndrom.
 - 30-40 % av alla DMT1-patienter
- Blindhet: cirkulation (*a ophthalmica*), aneurysm
- Hjärtinfarkt
- Stroke
- Missfall
- Inkontinens: neuropati på autonoma nerver
- Urinvägsinfektion: nedsatt immunförsvar + glukos är bra näring för bakterier

Oklart hur korrekt det här är, men de tre översta är säkra iaf.

Diabetes: komplikationer

- Undvik **diabetesnefropati** som kan uppkomma vid **hypertoni**
 - Förtjockat basalmembran med försämrad filtreringsfunktion (låter paradoxalt men jag kollade).
 - Sätt in behandling mot hypertensionen.
- **Arterioskleros** i större kärl → ökad risk för **hjärtinfarkt** (påverkan på coronarkärl) och claudicatio intermittens (och en massa annat)
- **Förtjockade basalmembran** i mindre blodkärl → **försämrad sårhäkning**
- **Förtjockning av basalmembran i glomeruli** → **nefropati**
- **Retinopati** orsakad av **försämrad blodförsörjning till ögat**. Även utveckling av **aneurysm**.
- **Neuropati** ger sänkt ledningshastighet och försämrad känsel (tänk på fotsår hos diabetiker, "den diabetiska foten").

Hyperglykemi, andra orsaker

- Tumörer (Cushings sjukdom, ACTH-bildande tumör → kortisol, hypofysadenom → GH, feokromocytom → adrenalin)
- Graviditetsdiabetes: perifer insulinresistens
- Kraftig pancreatit → destruktions av körteln → hyperglykemi

Diabetiskt mikroangiopati

- Högt blodglukos → endotelceller (insulinberoende enligt socialisten) tar in mycket glukos → mera glykoproteiner på ytan → **tjockare/svagare/sämre basalmembran** (iaf en säker grej) → läckage av blod/protein

Spottkörtlar

- Strålbehandling på spottkörtel i munhålan → inflammation, fibrös atrofi.
 - Bilateral strålning kan ge **xeroderma** (muntorrhet).
- **Pleomorft adenom** i *gl parotis* är en **benign tumör**.
 - Vid operation tar man bort hela körteln. Tumören kan ha utskott.

Pancreasecancer

- **Insulinom** är ofta benigna tumörer. Producerar insulin.
 - Ger symptom relaterade till lågt B-glukos som orsakas av höga insulinnivåer.
 - Symptom är mest uttalade på morgonen, efter fysisk ansträngning eller några timmar efter måltid.
- Tre typer **neoplasier i pancreas**
 - **Insulinom**: endokrina betaceller i Langerhanska öar
 - **VIPom**: utgår från exokrina pancreas
 - **Adenocarcinom**: från körtelepitel i pancreas utförsgångar

Kronisk pancreatit

- **Kronisk inflammation/fibros** med **progressiv destruktion** av pancreas
- Ses nästan alltid i samband med **alkoholism, rökning** eller **gallsten**. Viss **ärflighet**.

Akut pancreatit

- **Alkohol, gallsten, abdominalt trauma** och **carcinom** (caput är vanligast/värst?) är rätt vanliga orsaker.

Underfunktion av hypofysen, exempel på anledningar

- **Tumör** som **pressar** på **hormonfrisättande vävnad**, vilken **atrofierar**
- **Blödning** i närliggande blodkärl → ischemi
- **Traumatisk hjärnskada**
- **Kongenitala anomalier**
- Tuberkulos, metastaser etc.: tunna benbitar som omger *sella turcica*, saker kan peta in ganska lätt (minns hur man tar bort tumörer hos patienter med akromegali)

Hypofysadenom, några exempel

- **Kortikotrofa adenom**: producerar **ACTH** → Cushings sjukdom → bilateral **binjurebarkshyperplasi** → **cortisol** upp → hypertoni, hyperglykemi, bålfetma, atrofi av muskulatur etc.
- **Somatotrofa adenom**: producerar **GH** → akromegali → okontrollerad bentillväxt
- **Laktotrofa adenom**: producerar **prolaktin** → **kvinnor**: amenorré, infertilitet, galaktorré; **män**: sänkt libido, impotens
 - **Vanligast** enligt socialisten
- **Kromofoba adenom**: bildar inte hormoner. Trycker på *chiasma opticus* → synfältpåverkan (tappar oftast laterala fältet på båda ögonen?).

Hypertoni

- Den huvudsakliga effekten på hjärtat vid **hypertoni** blir **hypertrofi** (troligt vänsterkammaren, då) som i sin tur sedan kan leda till **hjärtsvikt** (congestive heart failure).
- De tre vanligaste dödsorsakerna bland hypertonipatienter är
 - **Hjärtsvikt** (via hypertrofi av vänsterkammaren)
 - **Stroke** (embolier, via atheroscleros och trombbildning)
 - **Aneurysm** (?) / atheroskleros och bristning, kan man tänka sig

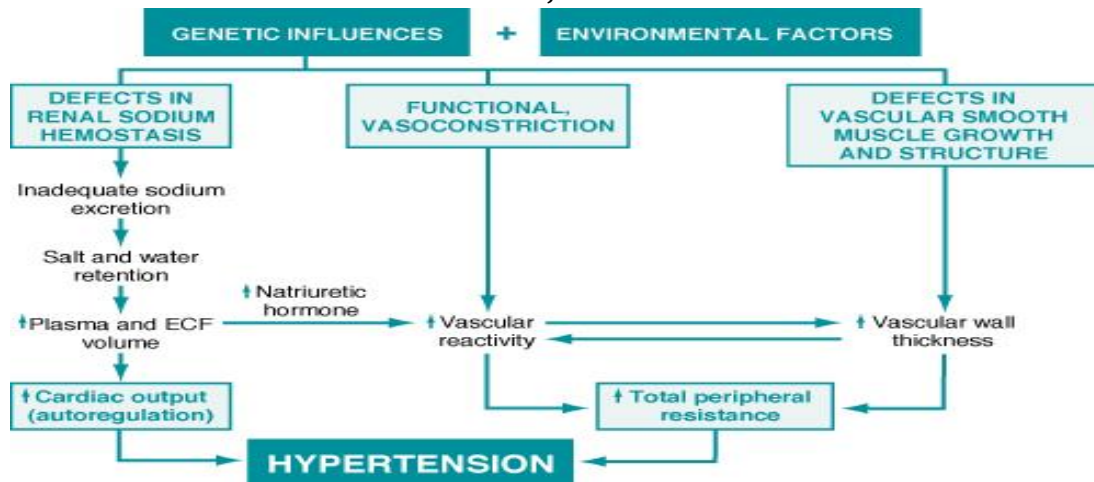
Hypertoni och kärlförändringar

- **Arterioloskleros** påverkar små artärer och arteioler. Associerat med **hypertension** och **diabetes mellitus**.
 - Kan vara **hyperplastisk** eller **hyalin**.
 - **Hyalin**: överdriven ECM-produktion som svar på kronisk stress. Ger hyalin förtjockning av väggen och förträngning av kärllumen. **BENIGN HYPERTONI**.
 - **Hyperplastisk**: ser ut som en lök. Koncentriska laminae , förtjockat/duplicerat basalmembran förtjockar kärlväggen, förträngning av lumen. **MALIGN HYPERTONI**.
 - Både subtyperna associerade med **förtjockande av kärlväggen** och **minskning av lumen** → kan orsaka nedströms **ischemisk skada**.
- **Arterioskleros**: generell term som beskriver **all** förkalkning/förlust av elasticitet i stora och mellanstora artärer.
- Jämför med **atheroskleros**: förhårdning (är det ett ord?) av en artär **specifikt** beroende på **ateromatöst plack**.
 - Kliniskt frekvent och viktigt fynd. Enligt socialisten orsakas ateroskleros fler dödsfall i den s.k. västvärlden än någon annan sjukdom.
 - Toxiner, patogener, inflammatoriska cytokiner inducerar dysfunktion i endotel → leukocytinfiltration/-influx → rekrytering av glattmuskelceller (SMC), ansamling av lipider → aterosklerosplack (**atherom**) som skjuter ut från kärlväggen, in i lumen → förträngning
 - En inflammatorisk process, alltså.
 - Även idéer från DFM1 om HDL → makrofager fagocyterar → skumceller → växer in i kärlväggen + inflammatorisk process osv

Essentiell hypertoni

- **Hypertoni** som beror på **ökad blodvolym** och **ökad perifer resistens**
 - Den **perifera resistensen** kan i sin tur bero på exempelvis funktionell vasokonstriktion eller förändringar i kärlväggen (tänk **skleroser**, se ovan).
- Mera detaljerat kan man tänka sig
 - Förändring i njurens natriumhemesostas (upplevd hyponatremi) → ökat återupptag av natrium → ökat återupptag av vatten → ökad blodvolym (och ökad hjärtminutvolym) → ökat blodtryck

- Återställer upplevd jämvikt för natrium, men får potentiellt hypertoni
- Över tid kommer cardiac output återställas, men TPR kvarstår som förhöjt



Benign essentiell hypertoni, konsekvenser

- Benign essentiell hypertoni: >140/90 mmHg
 - Jämför med malign hypertoni som, siffermässigt, är satt till >200/140 mmHg
 - Häng inte upp allt på siffrorna dock. Bra vägledare, men se systemet.
- Vid **benign essentiell hypertoni** finns kända komplikationer som
 - Hjärtsvikt
 - Kardiovaskulär sjukdom (**ateroskleros**)
 - Stroke
 - Njursvikt (→ hyalin skleros i glomeruli → nefrotiskt syndrom)

Angina pectoris (kärlkramp)

- **Episodiska** bröstsmärtor som beror på **reversibel myokardiell ischemi**
 - Obalans i syreförsörjning i myokardium (låg perfusion)
- **Kliniskt:** smärta (malande/kramande; kan stråla till vänster arm, vänster käke eller magtrakten)
 - Associeras ofta med vissa typer av **fysisk ansträngning**
 - Även takykardi eller **hypertoni**
 - Tänk typbilden: rundlagd farbror som mumsat och rökt inne på restaurang går ut i vinterkylan
 - **Känslor**, typ rädsla eller nervositet
- Sjukdomsmekanism
 - **obstruktion** (fixerad aterosklerotisk förträngning)
 - **spasm** av **coronarkärl** där syretillförseln inte är tillräcklig vid ansträngning (men räcker i vila)
- Behandling: exempelvis **nitroglycerin** (kärl dilaterande)
 - NO → perifer vasodilation → minskad mängd venöst blod till hjärtat (kan samlas ute i kroppens dilaterade kärl) → minskad belastning på hjärtat
- Komplikationer

- **Akut hjärtinfarkt** om obstruktionen kvarstår/fortgår och inte reverseras
- Minskad syretillförsel kan leda till **hjärtarytmier**, vilket i sin tur kan främja **proppbildning** (turbulent flöde) → ökad risk för **stroke** (trombos/emboli) och även **hjärtattack**

Högersidig hjärtsvikt

- **Etiologi:**
 - **AV-klaffsinsufficiens** (tricuspidalis, atrioventrikulära klaffen dx): blodet läcker tillbaka till förmaket, och stoppar upp flödet från *vena cava*
 - **Insufficiens** i *valva pulmonalis*: blodet läcker tillbaka ned i *ventriculus dx* från *a pulmonalis*, vilket ökar belastningen på högerhjärtat.
 - **Septumdefekt**: blodet läcker mellan ventriklarna
 - **Pulmonär hypertension**: förhöjt tryck i lungkretsloppet, vilket gör det svårare för hjärtat att pumpa in blodet
 - **Myokardit**: inflammation av myocardium. Försämrad pumpmöjlighet.
 - **Diffus myokardieskada**.
- **Kliniskt:**
 - **Perifer kongestion** (dvs blodstockning, stas) och **ödem** (ödem är väl det lättaste symptomet att ta om det gått långt)
 - **Leverstas**: histologiskt ses muskotlever, systemiskt risk för oesophageala varicer
 - **Njurhypoxi**: kan ge njursvikt, eller lägger de ned verksamheten rakt av?

Högersidig hjärtsvikt, igen

- **Patogenes**
 - **Vänstersidig hjärtsvikt** → ökad börda på högerhjärtat (pulmonell hypertension verkar trolig) → **högersidig hypertrofi och dilation** → belastningen på högerhjärtat blir större än kompensationsförmågan
 - Dilationen av höger ventrikel kommer senare än hypertrofin
 - Sjukdom i lungparenkymet/lungcirkulationen: **cor pulmonale** (hypertrofi, dilation i högerhjärtat)
 - Insufficiens i **valva pulmonalis** eller **tricuspidalis**: ökad börda (hypertrofi etc.)
 - **Kongenitala missbildningar**: typ septumdefekter, som kan ge höger-vänster-shunt → ökad belastning på ventriklar
 - Kommer initialt shunta vänster-höger, men efter hypertrofi i högerhjärtat skiftar det till höger-vänster.
- **Konsekvenser**
 - **Respiratoriska symptom** är tydligen få.
 - **Typiska symptom** är istället
 - **hepatomegali** och **splenomegali**
 - **perifert ödem**

- **pleural effusion** (vätskeansamling i pleurahåligheten)
- **ascites** (vätska i bukhålan, proteiner läcker ut och drar med sig vätska; även bara minskning av kolloidosmotiskt tryck inne i blodkärlen)
- **Långvarig/ihållande hjärtsvikt:** minskad vävnadsperfusion → **cyanos**
 - Kolla läppar, öron, fingertoppar (gör trycktest)

Hjärtsvikt – exempel på underliggande orsaker

- **Hjärtsvikt:** hjärtat kan inte längre förse kroppens vävnader med tillräcklig syremängd
- Exempel på orsaker
 - **Hjärtinfarkt:** coronarkärl ockluderas → hjärtmuskeln drabbas av ischemi.
 - Troligtvis den vanligaste orsaken
 - Klaffinsufficiens
 - Pulmonell hypertension (som ger **cor pulmonale** om det får fortgå)
 - Kan vara lungemfysem, lungfibros, primär hypertoni

Anuerysm, typer

- **Berry aneurysm:** vanligt i *circulus Willisi* → subarachnoidal blödning
 - Kan bli farligt på kort tid. Måste lätta på trycket, annars pressas hjärnan samman. Kör HILTI och **shunta ut blodet** (om det hinns). Verkar troligare att personen dör först iofs.
 - Kan orsaka **stroke** (hjärnblödning) → ischemi och sammanpressning
- **Dissekerande aneurysm:** ascenderande thoraxaorta eller descenderande aorta.
 - Associerat med CF och Marfans → försvagning av elastiska lager i kärl
 - Blodet dissekerar in i median och kan ruptera ut i mediastinum → fatalt
- **Arteriosklerotiska aneurysm i bukaorta:** bristning ger, högst troligt, fatal blödning
- **Mykotiskt aneurysm:** infektion av kärl → ruptur

Berryaneurysm

- Hjärnaneurysm, vanligt i *circulus Willisi*.
- Små sfäriska (bärformade) dilatationer i cerebrala blodkärl.
- Vid ruptur: dödliga hjärnblödningar
- **Ärftlighet** föreligger ofta(?) i utvecklandet av berry aneurysm → **hypertoni** och **försvagade blodkärl**
 - Även **infektioner**, **trauma** kan ligga bakom.
- **Mortalitet** på 70-90 %. Borra snabbt.

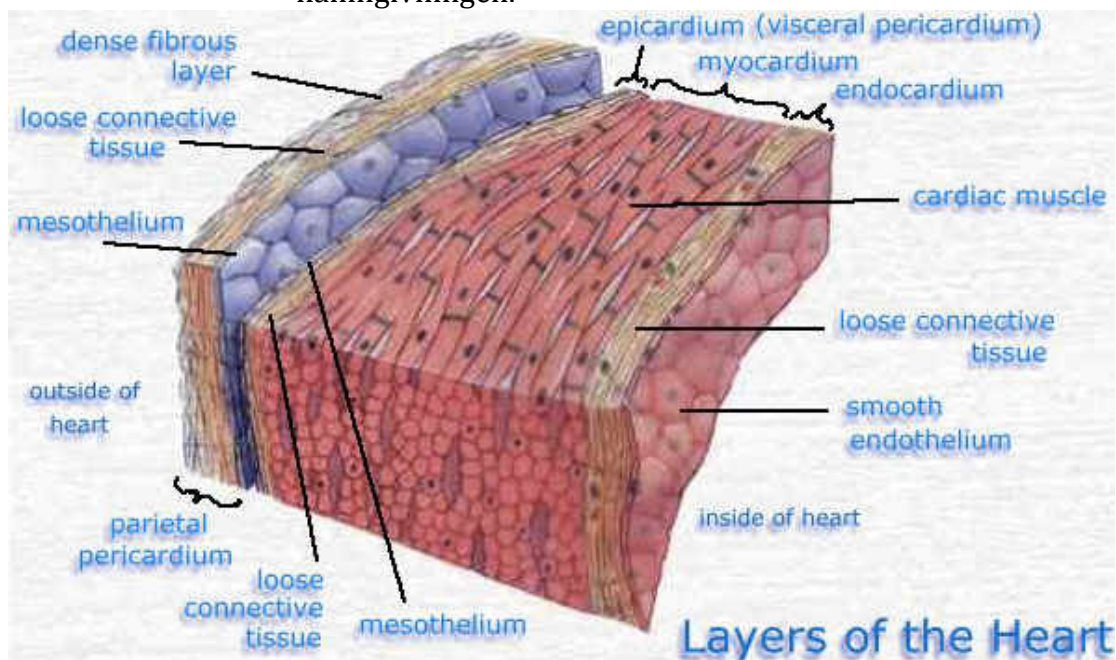
Sjukdomar associerade med inflammatoriska celler i kärl

- **Atherosclerosis:**

- Toxiner, patogener, inflammatoriska cytokiner inducerar dysfunktion i endotel → leukocytinfiltration/-influx i kärleväggen → rekrytering av glattmuskelceller (SMC), ansamling av lipider → aterosklerosplack (**atherom**) som skjuter ut från kärleväggen, in i lumen → förträngning
- Tänk även på LDL → makrofager → skumceller → SMC → plack
- De **atherosklerotiska plack** som uppstår kan brista → avancerade blödningar

Infektiösa vs sterila myokarditer

- **Virusorsakade:** echo, coxsackie
- **Bakterieorsakade:** difteri (toxinet, vaccin finns), staphylococker (tänk *S aureus*)
- **Parasitorsakade:** trikiner (griskött), trypanosoma
- En **steril myokardit** kan uppkomma i samband med **reumatisk feber**, vid **autoimmuna sjukdomar** och annat.
 - **Karditen** kan manifesteras sig som hjärtsvikt (shortness of breath), **pericardit** med gnidljud eller nya hjärtbiljud (murmur).
 - **Reumatisk feber:** inflammatorisk sjukdom som följer på infektion av *Streptococcus pyogenes*.
 - Troligt att primära infektionen ger upphov till antikroppar som är korsreaktiva med vävnad i hjärta, leder, hud och hjärna.
 - Symptomen liknar till viss **reumatoid artrit**, därav namngivningen.



För påminnelse om vilket lager som är vilket.

Myokardit

- **Etiologi: inflammation** som orsakar **skada i myokardiet**.
 - Vanligen orsakad av virus (echo, coxsackie, CMV).
 - Icke-virala: staphylococker, trikiner (parasit)
- **Symptom:** ofta asymtomatiskt.

- Symptom som kan förekomma inkluderar bröstsmärtor, arytmier, ödem, andnöd, blodstockning (stas), trötthet.
- **Komplikationer:** de flesta återhämtar sig. Behandla primär orsak.
 - Vissa kan dö av hjärtsvikt/artymier (nyfödda, gravida, redan sjuka)
 - **Reumatisk feber:**

Endokardit

- Inflammation av **det innersta vävnadslagret i hjärtat**. Involverar vanligen **hjärtklaffarna** (både nativa eller proteser).
 - Eftersom klaffarna saknar dedikerad blodförsörjning kan det vara svårt att få dit immunceller och LM.
- **Infektiös endokardit:** bakterier eller fungi kommer via blodet till klaffarna och fastnar där, oftast på vänsterhjärtat.
 - Leder obehandlat till **fatal sepsis**.
- Viktiga faktorer för att dra på sig **infektiös/bakteriell endokardit**
 - Medfödd eller förvärvad **klaffskada** (lättare för bakterier i blodet [dvs du måste ha **sepsis** också] att fastna på klaffarna)
 - **Klaffprotes** (har fler ojämnheter än nativa klaffar som bakterier kan fastna på)
 - **Intravenöst sprutknarkande** (klart ökad risk för att få in bakterier i blodet)
- **Icke-infektiös trombisk endokardit** (marantisk endokardit): hittas oftast på tidigare oskadade klaffar.
 - Tromber sitter längs kanter på klaffen utan att orsaka inflammation
 - Uppträder vanligen vid **hyperkoagulationstillstånd**, som **systemisk bakterieinfektion** eller **graviditet**
 - Kan leda till **embolier**

Åderbräck (varicer)

- **Oesophageala varicer** kan bli riktigt farliga, med kraftiga blödningar och död som följd.
 - Extremt dilaterade vener i submucosa-lagret. Finns i nedre tredjedelen av oesofagus.
- **Portahypertension** (vanligaste och viktigaste orsaken är **levercirrhos**) ger att trycket blir väldigt stort i *vena porta*.
 - Vanligt tryck i *v porta*: 9 mmHg
 - Portahypertension: >12 mmHg
- Kollateraler (anastomoser) till oesofagus med lågt tryck → portahypertension ger att blodet pressas in där → kärlen späns ut och blir tunnväggiga → blödningar ut i oesofagus kan ske
 - Även på flera ställen, men nedre 1/3 av oesofagus är det kliniskt viktigaste

Hjärttamponad

- Patologiskt tillstånd som resulterar i massiv blödning in i pericardiet.

- Kan vara **ruptur av hjärtväggen** (exempelvis efter en infarkt, när det ischemiska området precis håller på att samlas ihop, innan ärrvävnad bildats).
- Andra tänkbara orsaker är **inflammation, brösttrauma, malignitet**.
- Normalt finns 30-50 mL klar, serös vätska i pericardiet. Blödning → ökad vätskevolym → ökat tryck i perikardiet → svårt för hjärtat att expandera och fylla ventriklarna med blod → minskad systemperfusion

Tromber i hjärtrum

- **Vänstersidig hjärtsvikt** → förstoring (hypertrofi/dilation) av *atrium sn* → trombosbildning, framförallt i *auricula sn*
- Akut hjärtinfarkt kan orsakas av trombos i coronarkärl
- **Myxomatös mitralisklaff** → risk för trombbildning i *atrium sn/auricula sn*
 - Myxomatös degeneration: patologisk försvagning av bindväv. Appliceras oftast på **mitral valve prolapse** (a.k.a. myxomatous mitral valve degeneration → mitralisklaffen suggs upp i *atrium sn* under *systole*).
 - Exakt mekanism är oklar, tydligen.

Djup ventrombos (DVT)

- Ökad risk för DVT vid följande tillstånd:
 - **Blodflöde är långsammare än vanligt** (dehydrerad, EPO-dopad)
 - **Immobilisering** (tänk flygresa)
 - **Ökad viskositet**: kopplat till långsamt blodflöde (EPO)
 - **Polycytemi**: för många erytrocyter (EPO)
 - **Ökad koagulabilitet**: gravid, systemisk bakterieinfektion, EPO
- *Kul tillämpad idrottskunskap: sju cyklister dog mystiskt och oväntat under 2003/2004, precis under vad som kan ha varit den största EPO-boomen i cykelvärlden. Under 90-talet ska omkring 100 internationella cyklister ha dött i hjärtinfarkt (ref.: Phil Ligget).*
- **Lokalisering DVT**: En DVT sitter vanligen (90 %) i **nedre extremiteter** (vaden, nedre delen av låret).
 - Även i venplaxa i pelvis hos kvinnor samt venplexat kring prostata hos män
- **Effekt**: ofta få eller inga, enligt socialisten.
 - Kan innefatta **ödem** (proximala till trombosen), **cyanos, calor** (eftersom varmt arteriellt blod kommer till platsen), **ömhet, rubor, tumor** (se ödem ovan) och **dolor**.
- **Trombens öde**: kan lossna och som **emboli** gå vidare i kroppen → **lungemboli** är troligt.
 - Beroende på storlek och antal kan det vara lugnt, men också dödligt (5-10 %).

DIC (disseminated intravascular coagulopathy)

- DIC = **patologisk aktivering av koagulationssystemet**.
 - Kan vara **komplikation** till andra primära sjukdomstillstånd, som **sepsis, chock, hypoxia, trauma, brännskador, maligniteter**.

- **Patogenes: cytokinpåslag** vid inflammation frisätter **tissue factor** från endotel →
 - **Systemisk uppkomst** av små **fibrintromber** → **kärlocklusion** → **försämrad perfusion** av vitala organ (som njurar) → **organsvikt**
 - **Okontrollerad intravaskulär koagulation**
 - **Systemisk konsumtion** av **koagulationsfaktorer** → diffusa och utbredda **blödningar**
 - Normal hemostas kan inte upprätthållas.
 - Hög åtgång av koagulationsfaktorer, trombin etc. → ökad blödningsbenägenhet, exempelvis i hud, lunga och tarm.
- **Bakomliggande tillstånd: neoplasier** (t.ex. lunga, pancreas, prostata[?]), akut myeloisk leukemi (AML), massiva vävnadsskador (**trauma**), **infektioner**
- Varför frisätts tissue factor?
 - **Sepsis:** TF utsöndras som svar på cytokiner (IL-1, TNF) och endotoxiner
 - **Bakterieinfektion:** TF finns i stor mängd i lungor, hjärna och placenta(?)
 - **AML:** terapi → nedbrytning av leukemiska granulocytprecursors → utsläpp av proteolytiska enzym som ger kärlskada

Cor pulmonale

- **Primär lungsjukdom** kan ge hypertoni i lungcirkulationen
 - Emfysem, lungfibros, primär lunghypertoni
- **Hypertoni i lungcirkulationen** kan sedan resultera i **hypertrofi** och **dilation** av **ventriculus dx** → blodstockning/minskat flöde i systemiska vener.
- Blodstockningen inkluderar *v hepatica* → hypoxi och fettförändring av perifera hepatocyter → **muskotlever** (nutmeg liver)

Stokes krage

- Svullnad av hals och huvud, orsakat av blodstockning.
- Vanligen på grund av lungcancer eller tumör som trycker på *v cava superior*.

Flervalsfråga, hjärtsjukdomar

VSD = Ventral SeptumDefekt; aortic stenosis = AS; myocardial infarct = MI

- Childhood disease: VSD
- Heart failure: MI, AS, VSD
- Sudden death: AS, MI
- Mural thrombosis: MI
- Leukocytosis: AS?, MI?
- Chest pain: MI
- Late onset cyanosis: VSD, MI
- Cardiac rupture: MI (fast i nästan-läkningsstadiet efteråt)

Fördröjd cyanos (late onset cyanosis, cyanosis tarda)

- Kongenitalt hjärtfel, **VSD** (ventral septumdefekt): septum i hjärtat består av en membranös del (superiort) och en muskeldel (inferiort).
 - Oftare fel på den superiora membranösa delen.
- VSD ger att det finns förbindelse(r) mellan höger och vänster kammare.
- **Initialt sker vänster-till-höger-shunt** av blod på grund av tryckgradienten (trycket i *ventriculus sn* > *ventriculus dx*).
- **Överbelastning** på högerhjärtat och lungkretsloppet → ökad resistens/tryck i lungkretsloppet → **cor pulmonale** → **höger-till-vänster-shunt** av blod
- **Venöst (syrefattigt) blod** kommer ut i systemkretsloppet → perifer cyanos (**late onset cyanosis** i det här fallet)
- Orsaker kan vara VSD, men även atriumseptumdefekt (ASD) eller persisterande *ductus arteriosus*.

Tidig cyanos

- Jämför med ovan.
- Cyanosen kommer av **shunt från höger-till-vänster**, så att syrefattigt blod går ut i systemkretsloppet.
- **Blue baby syndrome**, som kan orsakas av
 - Fallots tetrad: VSD, öppen ductus arteriosus, hypertrofi högerhjärta + överridande aorta(?)
 - Transposition av stora kärl: omkoppling av
 - Öppen *ductus arteriosus*: obehindrat flöde mellan *a pulmonalis* och (*arcus*) *aorta(e)*.
 - Tricuspidalisatresi: kongenitalt tillstånd, total frånvaro av *valva atrioventricularis dx*. Ingen förbindelse mellan förmak och kammare på höger sida.

Konsekvenser av mitralisinsufficiens/-stenos

Akut

- **Volume overload** av både kammare och förmak (vänster) → **slagvolymen ökar** (Frank-Starling mechanism, DFM2)
- **Obs** att när volume overload ökar i vänster förmak kommer flödet av blod från lungorna att minska → **lungödem** är troligt

Kroniskt

- **Hypertrofi**, och **dilatation**, av *ventriculus sn*.
- I *atrium sn* ser vi bara **dilatation** → ökad risk för **trombbildning** i *auricula sn*.

Ischemi – övergående centrala bröstsmärtor, strålar i vänster arm

- Beroende på smärtans längd kan det, mellan tummen och pekfingret, vara
 - **Kärlkramp**: smärta max 10 minuter
 - **Hjärtinfarkt**: smärta minst 20 minuter
 - Om symptomen lindras genom vila är det, högst troligt, **kärlkramp** (dvs angina pectoris).

- Projicerad smärta till vänster arm eftersom afferenta nerver går via brachialplexat(?), och kroppen förlägger smärta till någon välkänd plats.
- **Kärkramp** beror oftast på (partiell) **ateroskleratorisk ocklusion av coronarkärl**.
 - Syreförsörjning är tillräcklig när individen är i vila, men inte vid fysisk aktivitet.
- Om ocklusionen blir permanent (total, fullständig) kan det leda till **akut hjärtinfarkt**.
- En minskad syretillförsel kan också leda till **hjärtarytmier → ökad risk för trombosbildning → ökad risk för hjärtattack/stroke** om det blir en trombos/emboli

Hur uppstår en hemorragisk/röd infarkt?

- Vid venös ocklusion (så att syresatt arteriellt blod fortfarande kommer fram)
- I vävnad med dubbel cirkulation (många anastomoser/kollateraler, tänk delar av tarm)
- I vävnad med svår kongestion/svikt (**varför?** Kan den inte tömma sig på fräscht blod?)
- I lös vävnad (jaha)
- I vävnad med dubbel blodförsörjning (tänk **lunga**)

Patogenes vid infarkter, röd vs vit

- **Röd infarkt**: det lätta svaret blir
 - **venös ocklusion**
 - **i vävnad med dubbel cirkulation** (eller många anastomoser/kollateraler)
 - **I vävnad med dubbel blodförsörjning** (lunga)
- **Vit infarkt**: **vävnader med få kollateraler/anastomoser, arteriell ocklusion** eller **utan dubbel cirkulation**
 - Tänk njurpreparat på workshop

Temporalarterit/jättecelsarterit

- Inflammatoriskt tillstånd (en sorts **vaskulit**) som kan drabba stora och mellanstora artärer i huvudet.
- **Jätteceller** avser de stora inflammatoriska celler som ses vid biopsi.
- **A temporalis** är ofta drabbad, och en av dess grenar är **a ophthalmicus** (DFM3) →
- Vanligt hos kvinnor >55 åå (kvinnor:män = 2:1).
- Skador på blodkärl som försörjer *n ophthalmicus* kan ge synförändringar.
- Behandlas med en lång kur kortikosteroider (som även om det är en knepig behandling är bättre än bilateral blindhet och stroke, som är alternativet).
- **Morfologiskt**: jätteceller, proliferation av intiman och fragmentering av lamina elastica interna.

Koagulationssjukdomar

- **von Willebrands sjukdom:** ärvs (oftast) **autosomalt dominant**. Defekt i vWF som medierar bindning av Gp1b och kollagen vilket i normala fall leder till aktivering av trombocyter.
- **Leversvikt:** otillräcklig produktion av koagulationsfaktorer vilket medför ökad blödningsrisk.
 - Hepatit eller alkohol.
- **Vitamin K-brist:** ökad blödningsrisk. VitK behövs för att bilda **protrombin**.

Konstitutivt öppet *foramen ovale*

- **Foramen ovale:** öppning mellan höger och vänster förmak.
- Initialt **vänster-till-höger-shunt** som ger **överbelastning av lungkretsloppet**.
- I det längre perspektivet ser vi **höger-till-vänster-shunt med cyanosis tardiva, cor pulmonale**. Eventuellt **lungfibros**.

Hypertoni, obehandlat

- Kommer följande att uppstå i patientens hjärtmuskulatur (man, 50 åå, 160/95 mmHg)?
 - Atrofi: nej
 - Hyperplasi: nej..
 - Metaplasi: nej,
 - Hemosideros: nej.
 - **Iron overload disorder**. Ses ofta vid **diffusa lungblödningar** (exempel är **Goodpastures syndrom, Wegeners granulomatos** och **mitralstenos**).
 - Hypertrofi: Ja, i vänsterkammaren.

Dilaterad kardiomyopati

- Hjärtats pumpförmåga är sänkt → **kammare** och **förmak** visar **hypertrofi**
- Dyspné och ödem
- Venöst tryck ökar, kan ses på halskärl → Stokes krage
- Kan vara ärftligt.
- Allt är oklart.

Vävnadsskada: förändring i kärlvägg på kapillärer

- Luckbildning i endotelet:
 - Läckage av vätska och plasmakomponenter (protein)
 - Emigration av leukocyter och erythrocyter
- Adhensionsreceptorer på endotelytan aktiveras → leukocyter kan binda endotelet → rolling, diapedes, ut i vävnaden

Thrombotic microangiopathy

- **Akut njursvikt + hematuri/proteinuri**.
- Labprover: **hemolys, erythrocytopeni**.

- Njurbiopsi: **expansion av subendotelial zon i glomeruli** → förträngning av lumen
- Typisk **HUS** (hemolytic-uremic syndrome): mikroangiopatisk **hemolytisk anemi** och **akut njursvikt**.
 - En av de vanligaste orsakerna till akut njursvikt hos barn.

Trötthet, muskelvärk och andningspåverkan

- Kvinna, 73 år, söker på grund av symptom ovan. Förhöjning av S-krea. Hematuri och måttlig proteinuri.
- Måste utesluta **systemisk (småkärls)vaskulit** (ANCA-medierat).
 - Kan orsaka **nekros** och **crescentic glomerulonephrit** i njuren.
 - Dessutom ofta **nekrotiserande vaskulit** i andra njurkärl, som *aa renales*, arterioler och kapillärer.
- Ta ett blodprov med avseende på **ANCA** (AntiNeutrofila CytoplasmaAntikroppar).
- **Systemisk, autoimmun** och **nekrotiserande vaskulit** (inflammation i små blodkärl) orsakad av **ANCA** (antineutrofila cytoplasma-antikroppar).
 - Oklart hur/varför ANCA bildas, men när de binder till neutrofiler (oftast via proteinas 3, PR3) aktiveras neutrofilerna och agerar mot sin omgivning som om de hade bundit kroppsfrämmande Ag.
- Drabbar framförallt **lungor** (övre andningsvägar) och **njurar**.
- Kan leda till **alveolär blödning, fibrinoid nekros av glomeruli** och **hematuri**.
- **Wegeners granulmatos, mikroskopisk polyangiit**

Kärlateroskleros

- Upprepade transitoriska ischemiska attacker (TIA; snabbt övergående tillfällig syrebrist i något av hjärnans blodkärl)
- Plack i vänster carotisartär som tas bort vid endarektomi (ingrepp för att plocka bort plack i kärl).
- Borttaget plack innehåller framförallt **kolesterol**.

Thromboangiitis obliterans (Buerger disease)

- **Återkommande progressiv inflammation och trombos** av små/mellanstora artärer och vener i händer/fötter.
- Huvudsymptom är smärta i påverkade områden, både i vila och vid rörelse (**claudicatio**).
- Kan vara **cyanotisk** i påverkad vävnad.
- Oklar orsak, men klar association till **rökning** och **tobak**.
 - Spekulation: tobak trigger immunsvär → clotting effect → inflammatorisk reaktion i kärlväggen

Post-duktal aortakoarktation

- Aortalumen är alltså förminskad efter *ductus arteriosus* (eller *lig arteriosus*)
- Symptom:
 - **Hypertoni i armar, huvud**
 - **Hypotoni i ben**
 - Huvudvärk, näsblod, hjärnblödning (det är nära nu)

- Dilaterade kollaterala kärl (interkostalartärer)

Arteriell embolisering

- Den vanligaste orsaken till arteriell embolisering är **förmaksflimmer** som leder till bildning av (murala?) **tromber i auricula**.

Lungemboli, riskfaktorer

- Immobilitet
- P-piller (estrogen)
- Koagulationsrubbnig
- Långa resor (se immobilitet)
- Trauma
- Övervikt
- Hereditet för (D)VT
- Hög ålder
- Rökning

Död 17-åring

- **Reumatisk hjärtsjukdom**, via reumatisk feber.
 - Karaktäriseras av upprepade inflammationer med fibrinreparation.
 - Orsakas av infektion av grupp A beta-hemolytiska streptokocker. Antikroppar korsreagerar sedan med hjärtklaffar → klaffstenos/-insufficiens.
 - Drabbar framförallt vänsterhjärtat (varför?).
- Inga tecken på pågående infektion. Inga fynd som tyder på SLE.
- Om det varit hypertrofisk kardiomyopati borde det inte varit fullt med bindväv, bara muskelceller.

Död 25-åring

- Fokala nekroser + lymfocytinfiltration → virus.
- Coxsackie (B) är tillsammans med echo och CMV vanliga virala orsaker till myokardit.

49-årig retrosternal smärta

- Trombos i vänster desc gren.
- Labprover ger vävnadsskada i myokardiet (troponin I och CK-MB).
- **Myokardruptur** → ischemi med nekros → läkningsprocess, men innan det har hunnit läka ordentligt och om trombosen sitter kvar är nog ruptur mest troligt

63-åring med knivhugg

- Bilden ser ut som en **aortadissektion**
- Blodtrycket är inte så högt som jag tänker att det borde vara vid 150/100.
- Inga biljud eller arytmier heller.

60-åring med 75 % stenosis

- Transmural nekros med neutrofiler och makrofager

- Tänker ruptur av hjärtväggen p.g.a. ischemi/nekros/inflammation/halvkass läkningsprocess

60-årig diabetiker

- Koronarangiogram: stenoser/okklusion av ett stort kärl (huvudstam).
- Stas i lungkapillärer (och lungödem, i.e./transsudant i lungor)

Barn med VSD

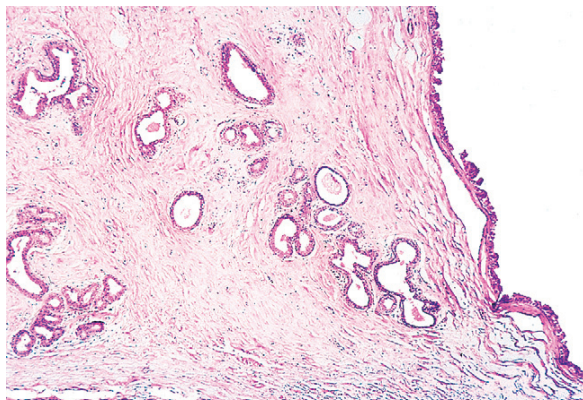
- Troligt att det blir **pulmonell hypertension** och **cor pulmonale** samt **late onset cyanosis**

Kvinnliga genitalier, bröst, graviditet

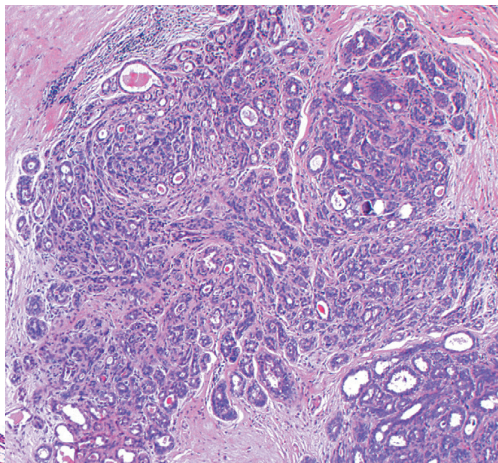
Knöl i bröst på ung kvinna

Fibrocystiska förändringar är de vanligaste förändringarna i premenopausala kvinnor. Uppkommer troligt som en konsekvens av cykliska bröstförändringar via menstruationscykeln.

- Icke-proliferativa förändringar
 - **Cystor och fibroser: apokrin metaplasi**, nästan alltid benign
 - 1-5 cm diameter
 - bruna-blå makroskopiskt
 - sekretioner kan vara calcifierade
 - epitelet kan vara platt eller atrofiskt
- Proliferativa förändringar
 - **Skleroserande adenosis**
 - **Hård gummilik konsistens**, liknar bröstcancer
 - Proliferation av lumenutrymmet (**adenos**), kantat av epitelceller och myoepitelceller
 - Ger en massa med små körtlar i ett fibröst stroma



Apokrin metaplasi, cysta till höger



Skleroserande adenosis

- **Mammary duct ectasia**: exkretoriska körtelgångar faller samman
 - Leder till **oklart definierade periareolar massa** med **nipple retraction** (påminner om vissa cancrar)

- **Prominent lymfocytinfiltrat**
- **Fettnekros:** ofta efter trauma mot bröstet
 - Lesion är ofta <2 cm diameter, öm och skarpt lokaliserad.
- **Fibroadenom:** 1-10 cm diameter, fast konsistens.
 - Kantade av väldefinierat intakt basalmembran.
- **Carcinom:** antagligen det som misstänks här, eller åtminstone som måste uteslutas.

Diagnostisk knöl i bröst

- **Trippeldiagnostik:**
 - Inspektion/palpation
 - Mammografi (röntgen)
 - Cytologi/histologi

Aberrant mammae

- **Ektopisk bröstvävnad** förekommande längs **mjölklusten**
 - **Mjölklusten:** från axillen via normal bröstvårta ned till ljumsken
- Ofta i **axillen**, vid främre axillarvecket

Mikrocalcifikationer

- **Bröstdcysta** (fibrocystisk förändring, hyperplasi, kan ibland visa mikrocalcifikationer)
- **Icke-invasivt duktalt carcinoma in situ (DCIS)**
 - **Nekros** kan förekomma här
 - **Kalcifikationer** förekommer **frekvent** i DCIS

Bröstcancer

- Två kliniskt viktiga tecken på bröstcancer:
 - En **knöl** som upplevs **annorlunda** relativt resten av bröstvävnaden
 - **Knölar i axillära lymfknutor** kan också indikera bröstcancer
 - **Bröstet blir större**
 - **Förändring av aerola** (färg, form)
 - **Hudrynkor/-gropar**
 - Konstant **smärta**
 - **Sekret** (klart, blodigt) läcker från bröstvårtan
- Två undersökningar som beställs vid utredning:
 - Nya symptom ska utredas utan vidare mankemang.
 - **Trippeldiagnostik** tillämpas och innefattar
 - **Inspektion/palpation**
 - **Mammografi/röntgen**
 - **Cytologi/histologi**
- Vilken histologisk typ av cancer är bröstcancer:
 - De flesta bröstcancerar kommer ur **epitel** som bekläder **gångar (duktal cancer)** eller **lober (lokulär cancer)**.
 - Körtelvävnad → **adenocarcinom**
- Tre olika histologiska varianter av bröstcancer:
 - Preinvasiv cancer:

- **Lobulär CIS:** enhetligt utseende. Monomorfa celler, löst sammanhängande cluster i loberna.
 - **Sällan** kalcifierat.
 - **LCIS** markerar **ökad carcinomrisk** och kan vara en **direkt precursor för vissa cancrar**.
- **Duktal CIS:** stor bredd på histologiskt utseende.
 - Arkitektur är ofta mixad/uppblandad och inkluderar solida, papillära, mikropapillära etc. typer
 - **Kalcification** är **vanligt** (antingen som kalcifierat nekrotiskt eller sekretorisk material)
 - **Prognos** är bra, >97% långtidsöverlevnad efter enkel mastektomi
- **Pagets disease of the nipple (CIS i bröstvårtans epidermis)**
 - När **DCIS** går vidare från lactiferous ducts upp till huden kring bröstvårtan → bildar ett unilateralt crustexsudant (som en sårskorpa?) över bröstvårtan och aerola → ett underliggande **carcinom** är nästan alltid där, invasivt i 50 % av fallen
- Invasiv cancer
 - **Duktal cancer:** 70-80 % av alla cancrar.
 - **Ersätter normal fettväv** med en **hård palperbar massa**
 - **Lobulär cancer:** celler ser ut som i LCIS (monomorfa, löst sammanhängande).
 - Manifesterar sig **vanligen** som en **palperbar tumör**, men kan vara **diffust invaderande också**.
- Övriga
 - **Phyllodes tumör:** består av neoplastiska stromaceller och epiteliumkantade körtlar.
 - Mindre vanliga än fibroadenom
 - Uppkommer de novo

Bröstcancer, klassisk makroskopisk bild

- Hård, strålig (kan inte platta till)
- Fast mot underlaget (kan inte rulla)
- Saffransgult fett kring tumören
- Blödningar

Bröstcancer, Birgitta 61 år

- Eksem på bröstvårtan → bröstcancer och **Paget's disease of the nipple /Mb Paget**(CIS i bröstvårtans epidermis)
 - DCIS som gått vidare i *ductus lactiferi* och upp i bröstvårtans hud → maligna celler stör den normala epidermala barriären → extracellulärvätska tränger ut på ytan

Comedocancer

- Anses ha **dålig prognos**
- **Comedo**-subtypen är distinkt. Karaktäriseras av

- Stora **atypiska** celler, **polymorfa**
- Celler med **höggradiga nuclei** → växer och sprider snabbt, **mitosrik**
- Omfattande **central nekros** → ger namnet, ser ut som tandkräm
- Sällan palperbara

Hudnappning

- Bröstcancern ligger nära hudytan bildas **hudnappning**, dvs **subkutan fibrotisering**
- Enkla benigna cystor som är ytligt belägna kan enligt socialisten också orsaka hudnappning

Bröstcancer – 4+ riskfaktorer

- **Ålder**: ökar efter 30 år
- **Genetik** (BRCA1/2) / familjär historia av bröstcancer, p53-mutation
- Geografi
- **Menshistoria**: menarche (<12år) eller menopaus (>55 år) → många menstruationscykler → mycket hormonpåverkan
- Gravitet (ålder för första, ingen etc)
- **Obesitas** → fettceller producerar estrogen → ökad risk
- Intag av östrogen efter menopaus (förlängd exponering för estrogen)
- Joniserande strålning

Bröstcancer, synliga förändringar i bröstet

- Utöver palpatoriska fynd är det bra att kika efter
 - **Sidoskillnader** i bröstens **form** eller **hudyta**
 - **Hudförändringar** som
 - **crustae** vid mamill → **Mb Paget?**
 - **indragen mamill (hudnappning)**
 - **Nyttillkommen form-** eller **missfärgning**
 - **Sekret** från mamill, t.ex. blod, mjölk eller mucus

Bröstcancer, andra prognostiska faktorer

- Biopsi för **histologisk gradering** och **typning**
- Lymfatiskt/vaskulär **invasion**
- **Cellproliferation**, är den högre än normalt?
- **Ploidi**: aneuploidi, polyploidi etc.
- **Hormonreceptorhalt**: ER/PGR. Om förhöjda receptornivåer är risken för bröstcancer också förhöjd.
- **Genetik**: avvikelser som inaktiverande mutation i p53, skador i *BRCA1/2*, translokationer etc.

Fjärrmetastaser av bröstcancer

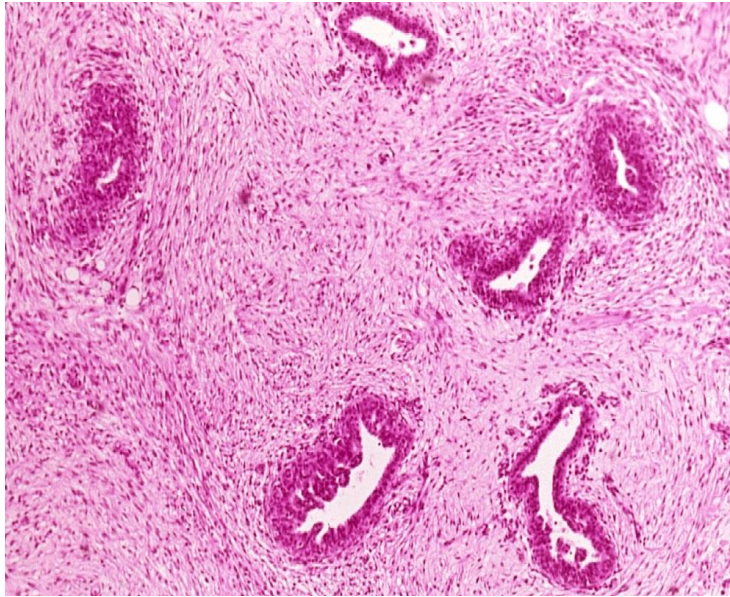
- **Regionala lymfkörtlar** i **axillen** (tänk axilutrymning vid mastektomi om indicerat)
- Fjärrmetastaser till **lunga, lever, skelett**, hjärna?
- Metastaser till andra bröstet är **ovanligt**, då är det oftast en ny tumör (tänk på predisponering och riskfaktorer)

Misstänkt tumör, idéer

- Hittar **benigna utmogna skivepitelceller** vid punktionscytologi
 - **Aterom** (follikulär cysta) är en benign tumör i subkutan vävnad som bildas i hudens talgkörtlar. Två varianter:
 - **Epidermoid**: ansikte, hals, övre bål, labia majora, scrotum
 - Ursprung i **hårfollikelenheten**
 - **Pilarcysta**: hårbotten (90 %)
 - Ursprung från **hårrotsepitel**
 - Ofta genetiskt predisponerad (troligen autosomt dominant)
 - Kanske mera troligt med någon **fibrocystisk sjukdom/fibroadenom**, som kan vara en solid cysta
 - **Intraduktalt papillom** har två lager epitel, jämfört med **intraduktalt carcinom** som bara har ett epitellager.
 - Överväg **intraduktalt papillom**, men jag tvekar när det inte finns sekretioner
 - Ses ofta hos pre-menopausala kvinnor
 - Lesionerna är ofta isolerade och ensamma
 - **Små subareolara tumörer**, ofta några mm i diameter
 - **Blodig/oblodig sekretion** från mamillen finns dock **inte** i anamnesen

Makroskopi

- Klassisk bröstcancer
 - **Hård resistens** (kompakt bindväv), fast mot underlaget (kan inte rulla)
 - **Icke avkapslad**, ofta **strålig infiltration** (kräfta)
 - **Snittytan** ska likna **rått päron**
 - **Fettvävsnekros**: tumörens infiltrationszon omges av saffransgult fett
 - Om tumören ligger nära hudytan bildar den **hudnappning** (=subkutan fibrotisering)
 - **Blödningar** (om det blöder på konstiga ställen, tänk cancer)
- **Fibroadenom**: vanligaste benigna tumören i bröstet, alla åldrar
 - **Blandtumör**, med körtel- och bindväv
 - <3 cm diameter, rundade
 - solid
 - saknar nekros och blödningar



Fibroadenom

- Extra
 - **Fibroadenomatos:** generellt bindvävståta, knöliga (relativt) bröst
 - Vanligt förekommande hos yngre pre-menopausala kvinnor

Bröstcancer

- Icke-blodig **sekretion** från ena mamillen, inte gravid/ammande ← sekretion pekar mot **intraduktalt papillom**
- Inget palpatoriskt fynd
- Komplettera med resten av **trippeldiagnostiken** (utöver **palpation**)
 - **Röntgen/mammografi: mammografi** (vanlig slätröntgen) och **galaktrografi** (sprutar in **kontrastmedel**, bra för att se **papillom**)
 - **Cytologi/histologi** (Använd sekretet? Oklart var punktionen ska göras annars.)
- Troligt **intraduktalt papillom**

Medullär cancer (~5 % av bröstcancer)

- Drabbar oftast **yngre kvinnor**
- Prognos: **god**, om den upptäcks **innan metastasering**
- Histologisk bild:
 - **Polymorfa celler**
 - **Mitosrik**
 - Tydligt **avgränsad, mjuk** tumör (enligt föreläsning)
 - Riklig **lymfocytinfiltration**
 - **Pleomorfism** (variabilitet i storlek, form och färgning av celler/nuclei)
 - Karaktäristiskt för **maligna neoplasier** och **metaplasier**.
 - Vissa **benigna tillstånd** kan ha pleomorfism (typ **neuroendokrina celler**)

- Växer fort i storlek → blir **snabbt stort** → upptäckt och hinner därmed inte genomgå så många mutationer → mindre trolig **metastasering**
- Lite oklart ursprung, men troligtvis en variant av **duktal bröstcancer**

Östrogenbestämning rutinmässigt

- Görs för att avgöra om tumören lämpar sig för **antiöstrogenbehandling**
- Handlar om att se huruvida **tumörcellerna** innehåller **tillräcklig mängd östrogenreceptorer (ER)**

Bröstcancer – mammografi

- Tre orsaker när mammografi kan ge **falskt negativa svar**
 - Diffust växande cancer, typ **lobulär cancer** (ingen tydligt avgränsad tumör)
 - **Cancer in situ** utan förkalkningar (mindre utslag på röntgen, svårt att se)
 - **Parenkymtöta bröst**, ofta hos yngre kvinnor, där en tumör kan dölja sig
 - **Bröstprotes/-förstoring** kan maskera tumören
 - **Bröstkorgs- eller axillnära tumörer**: svårt att nå hela bröstvävnaden)
- **Mammografi falskt positiva** (visar felaktigt på invasiv cancer)
 - **Radierande ärr** (radial scar)
 - **Ärr**: exempelvis från tidigare operation i bröstet
 - **Fettvävsnekros** (typ efter fysiskt trauma)
 - **Skleroserande adenos**: **Hård gummilik konsistens**, liknar bröstcancer
 - Proliferation av lumenutrymmet (**adenos**), kantat av epitelceller och myoepitelceller
 - Ger en massa med små körtlar i ett fibröst stroma
 - **Benign kalkinlagring**: typ mjölkstockning
- **Histopatologi**, falskt positivt utslag kan komma från **radierande ärr** (radial scar)
 - Kan misstas för **invasiv cancer**

Punktionscytologi

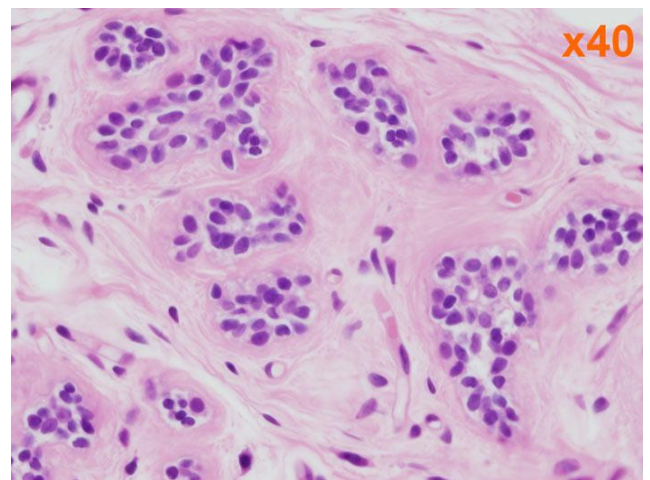
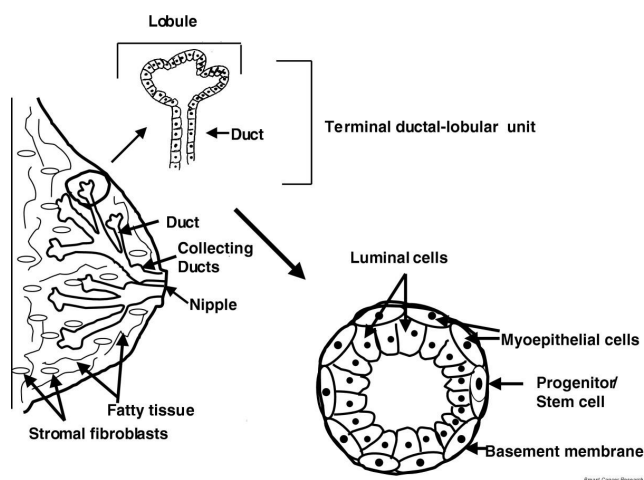
- Falskt positiva
 - **Precancerösa proliferativa förändringar** som hyperplasier och adenoser
 - **Adenos** = fibroadenos, fibrocystisk disease
 - Associerat med bindvävståta bröst, vanligen hos yngre
 - Kan ha hyperplasi med eller utan atypi
 - Kan vara både proliferativ och icke-proliferativ
 - **Inflammation** i bröstvävnad (=mastit), *S aureus* vanligen orsakande
- Falskt negativa
 - **För liten** tumör
 - **Diffust växande, bindvävsrik** tumör

- **Tumör CIS**, växer mot förgrenade bröstkörtelgångar
- **Småcellig monomorf tumör** som liknar normala körtelceller
- **Tumörnekros**

Trippeldiagnostik

- Inspektion/palpation
- Mammografi/röntgen
- Cytologi/histologi

Cancer in situ vs primär invasiv cancer



- Så länge det **myoepiteliala lagret** finns kvar är det ett **benigt tillstånd** alternativt **cancer in situ**.
 - Med **två celler** kvar är det **icke-invasiv cancer**
- När det **myoepiteliala lagret försvinner** är **basallagret borta** → **invasiv cancer**

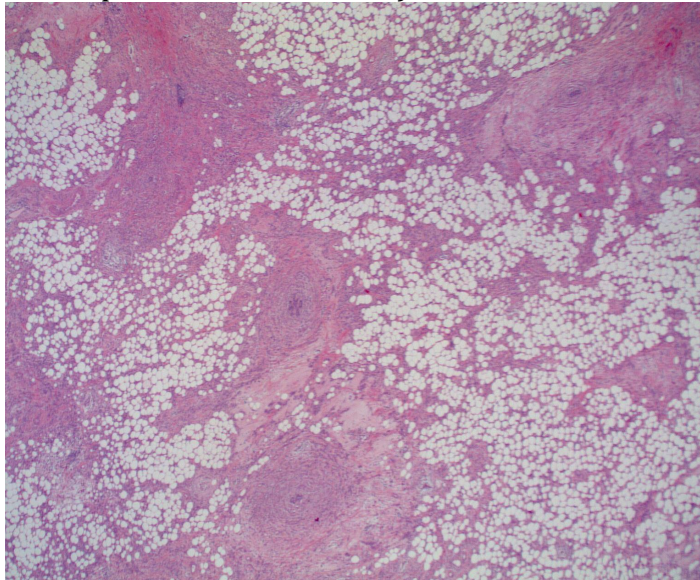
Duktalt CIS vs invasivt duktalt carcinom

- **Duktal CIS**: stor bredd på histologiskt utseende.
 - Arkitektur är ofta mixad/uppblandad och inkluderar solida, papillära, mikropapillära etc. typer
 - **Kalcification** är **vanligt** (antingen som kalcifierat nekrotiskt eller sekretorisk material)
 - **Prognos** är bra, >97% långtidsöverlevnad efter enkel mastektomi
 - **Höggradig dysplasi**
- **Duktal cancer**: 70-80 % av alla cancrar.
 - **Ersätter normal fettväv** med en **hård palperbar massa**
 - Kan komma av duktal CIS som brutit igenom basalmembranet
- Bibehållet **myoepitelialt lager** = **duktal CIS** (basalmembranet är kvar, icke-invasiv)

Invasiv bröstcancer, karaktäristisk morfologi

- Celler invaderar stroma individuellt, ofta uppradade i strängar (**single-file pattern**)

- Svårt att palpera
- Cellerna växer **infiltrativt**
- Svårt att diagnosticera
- Ibland omger cellerna cancerösa eller normala acini/ducti (Bull's eye pattern, se bild nedan)



Bull's eye pattern

Bröstcancer, multifokalt och bilateralt

- **Lobulär cancer** förekommer ganska ofta (15-30 %) både **multifokalt** och **bilateralt**
- Svårt att diagnosticera eftersom det ofta växer
 - Småcelligt
 - Ofta är monomorft
 - Cellfattigt riktligt omgivet med bindväv
 - Diffus infiltration

Fibroadenom

- **Benign tumör** i bröst hos företrädesvis yngre kvinnor
- Utveckling tros vara kopplat till östrogenmängder (kan förstöras under **menstruation/graviditet**)

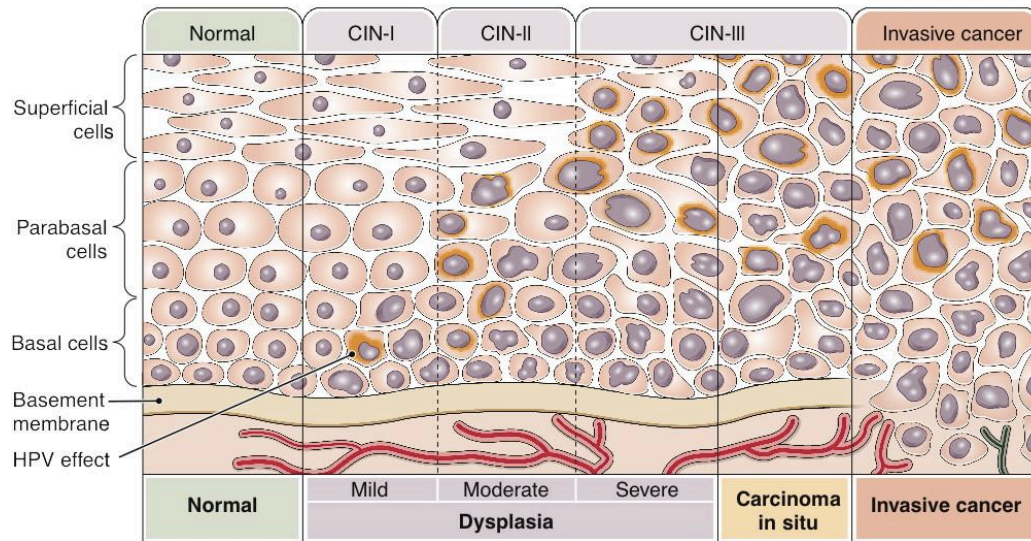
Fibroadenom vs adenocarcinom

- Fibroadenom:
 - Fritt rörliga, ofta ensamma
 - Fasta konsistens (gummiartade)
 - Intakt basalmembran → välavgränsade
 - Benign proliferation av fibroblastiskt stroma
 - Ducter/körtelrum avgränsas av minst två cellager
- Adenocarcinom
 - Ducter/körtelrum avgränsas **inte** av två cellager → basalmembranet/myoepitellagret har brutits igenom
 - Troligt blödningar
 - Hårda, oeftergivliga
 - Saknar avgränsningar som hos fibroadenom

- Maligna adenocarcinomceller → kan upptäckas ganska lätt
 - Eksem eller blodigt sekret i bröstvårtan
 - Kan då se om det finns atypiska celler → nästan alltid invasiv cancer eller duktal cancer *in situ*
 - Carcinom oftare hos äldre personer

Gradering

- VIN: vulva intraepitelal neoplasi
- VAIN: vagina intraepitelial neoplasi
- CIN: cervix intraepitelil neoplasi



- Gradering, grovt
 - 1: nedre 1/3 av epitelet är dysplastiskt
 - 2: nedre 2/3 av epitelet är dysplastiskt
 - 3: hela epitelet är dysplastiskt, men basalmembranet är intakt ← carcinoma in situ

Cellprovskontroll, viktiga faktorer

- Deltagane
- God organisation med uppföljning
- Sensitivitet/specificitet i provtagning
- Provtagningsfrekvens (så utveckling av cancrar inte missas)
- Ökad provtagningsfrekvens i vissa åldersintervall eller när anledning finns

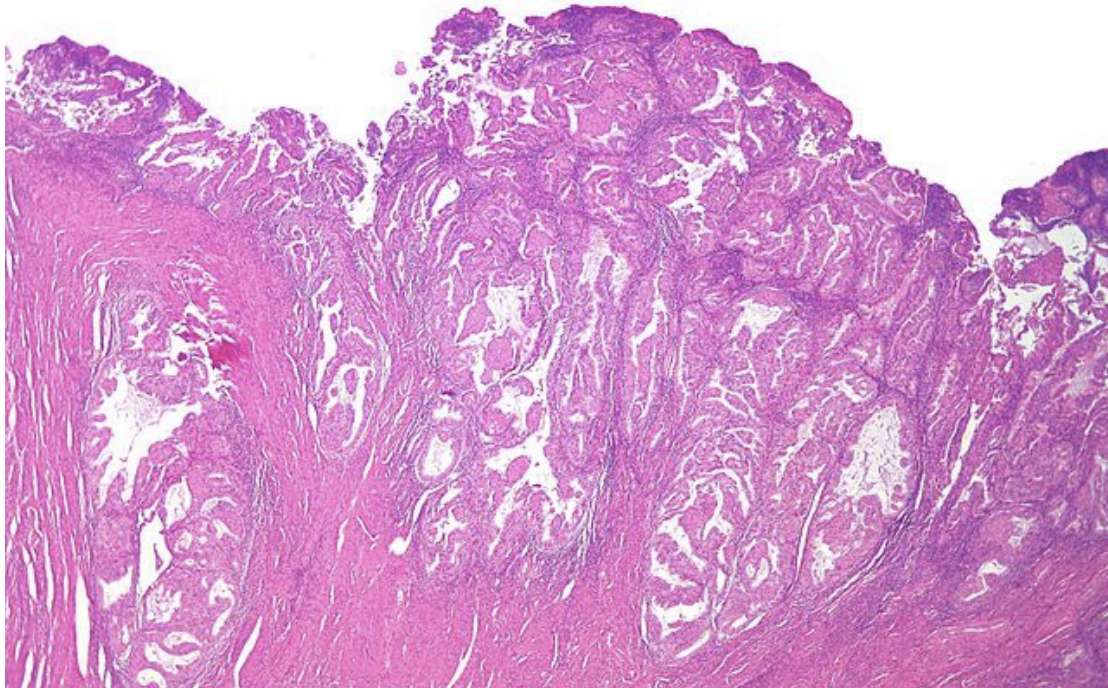
Adenymos vs endometriosis

- **Adenymos:** närvaro av **endometrial vävnad** (körtlar, stroma) i **myometriet** (det har växt lite för långt ned)
- **Endometriosis:** närvaro av **benign endometrisk vävnad** (körtlar, stroma) **utanför uterus** (i bukhålan)

Vanligaste maligna tumören i uterus

- **Endometroida adenocarcinom** som kommer av **endometriehyperplasi**
 - Corpuscancer

- Endometriecancer
- Efter menopaus
- Associerar med **obesitet**, excessive estrogenexponering.
- Symptom: **vaginala blödningar** är vanligast



Endometrial adenocarcinom, rejäl körteltillväxt

Leiomyom vs leiomyosarkom

Leiomyom

- **Benign** tumör, uppstår ur **glatta muskelceller** i myometriet
- **Vanligaste benigna tumören** hos kvinnor (30-50 % i reproduktiv ålder)
- **Östrogen** (produktion, preventivmedel troligt) stimulerar tillväxt
- Leiomyom krymper efter menopaus / mindre risk att utveckla
- Tumörerna är **monoklonala**, och ofta **multipla**
- Kan vara asymptomatiska, men **vanligt med riklig menstruation**
- Omvandlas **sällan** till sarkom

Leiomyosarkom

- Uppstår normalt **de novo** från mesenkymala celler i myometrium
 - **Inte** från existerande leiomyom
- Nästan alltid **ensamma** tumörer
- Återkommer ofta
- Många **metastaserar (lungor)**
- 5-års: 40 %

Endometriosis

- Växt av **benign endometrisk vävnad (körtlar, stroma) utanför uterus**
 - Mensblod går via äggledaren ut i bukhålan
 - Mycket vanligt
 - **Mensrelaterade smärtor (inte patologisk vaginal blödning dock)**

- Lokalisation: **ovarier** (80 %), tubor, rectum, etc
- Makro:
- Typer: **Intern (adenomyos, i myometriet)** vs **extern (endometriosis, i bukhålan)**
- Vanligast lokalisation är **ovarium**.
 - Kan växa **infiltrativt** i vagina, tarm, vesica urinaria etc.
- Symptom: kraftig **mensvärk, infertilitet, smärta** vid penetrerande sex samt tarm- och blåstömning. Även **dysuri**.
- Behandling: kirurgi (plocka bort endometrievävnad utanför uterus) eller p-piller (för att stoppa upp menscykeln och förhindra avstötningar av endometrium).

Endometriosis, patogenes

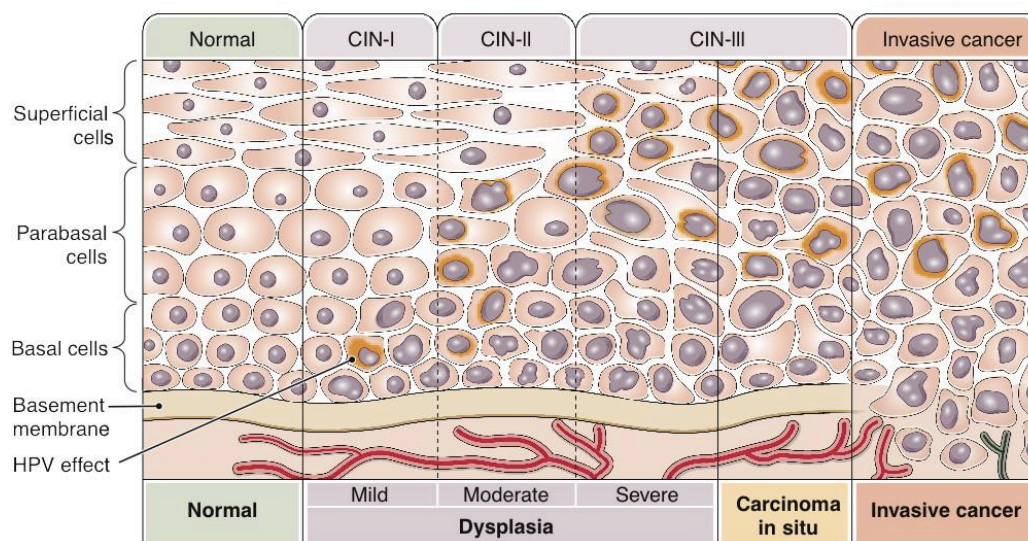
- Körtelvävnad regenereras i menscykeln → avstött vävnad vandrar bakåt i tuba uterina till ovarium.
- Kan orsakas exvis av tumör (leiomyom/leiomyosarkom) som täpper till cervix uteri
- Annan teori är spridningar via **lymfa** alternativt **hematogen spridning** (förklarar växt i *cavitas nasi* [enligt socialisten]).

Endometrie cancer

- **Corpus cancer** (endometrie cancer/adenocarcinom, syftar så klart på corpus uteri) och **cervix cancer** (invasiv skivepitel cancer, transformationszonen) skiljer sig lite åt.
- **Debut ålder**
 - **Corpus cancer:** lite äldre (peakincidens vid 55-65 åå)
 - **Cervix cancer:** lite yngre (peakar vid 45 åå)
- **Etiologi**
 - **Corpus cancer:** obesitet, diabetes och hypertension → ökad **östrogensyntes** → **endometrie hyperplasi**, där 25 % av **atypiska** utvecklas till **adenocarcinom**
 - **Cervix cancer:** kommer ur **CIN** (cervical intraepitelial neoplasi) → kan orsakas av **HPV16** och **18** (kom ihåg hur proteiner E6 och E7 binder p53- och Rb-proteiner)
- **Histologisk typ**
 - **Corpus cancer:** vanligen **endometroida**, likt normalt endometrium med körtlar.
 - Kan vara **exofytiska** eller **infiltrativa**.
 - Uppstår i **mucosan**, kan **infiltrera myometrium** (har brutit igenom basalmembranet när så sker) → når **blodkärl** → **metastaserar**
 - **Invasiv cervix cancer:** utvecklas i **transformationszon** (som rör lite på sig beroende på ålder)
 - Kan vara **mikrofoci** (tidig stromal invasion) till stora tydliga **tumörer** som omger cervix (→ **barrel cervix**, kan palperas och identifieras direkt).
 - Spridning in i underliggande mjuk vävnad kan fixera uterus i andra pelvisstrukturer.

Vad betyder CIN-gradering?

- CIN = cervical intraepithelial carcinoma
- Titta på bilden nedan för gradering för **histologigradering**
- För **cytologigradering** gäller att
 - **CIN1 = LSIL** (low-grade squamous intraepithelial lesion)
 - **CIN2/3 = HSIL** (high-grade squamous intraepithelial lesion)



-
- **HPV16/18** är associerat med **skivepitelcarcinom** i cervix.
- Fyra riskfaktorer
 - **Tidig sexdebut** (mera tid för att bli HPV-exponerad om man fortsätter ligga)
 - Om **heterosex** och killen haft många tidigare partners (promiskuösa män...)
 - Många **olika** manliga partners
 - **Ihållande infektion** med **högrisk-HPV** (16 och 18, exempelvis)
- HPV16 har proteinerna E6 och E7 som binder p53 respektive Rb-proteiner → stoppar upp p53/Rb från att ha tumörsuppressoreffekt → det är lite mera kört

Cervixcancer – lätt dysplasi (=CIN 1)

- Är **diploid**: ja, lätt dysplasi = CIN1.
 - **HPV**-infektion som kanske kan röjas av immunförsvaret.
- Har neoplastisk HPV-infektion, där HPV integrerats i genomet
 - I många **preneoplastiska** tillstånd och i utvecklade **carcinom** har **HPV-genomet integrerats i värdcellsgenomet**
- Kan kallas LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)
 - CIN 1 = LSIL, se ovan
- Visar **koilocytos** under mikroskopien på grund av **viruspartiklar**
 - **Koilocytos**: skivepitelcell som genomgått **strukturella förändringar** på grund av **HPV-infektion**

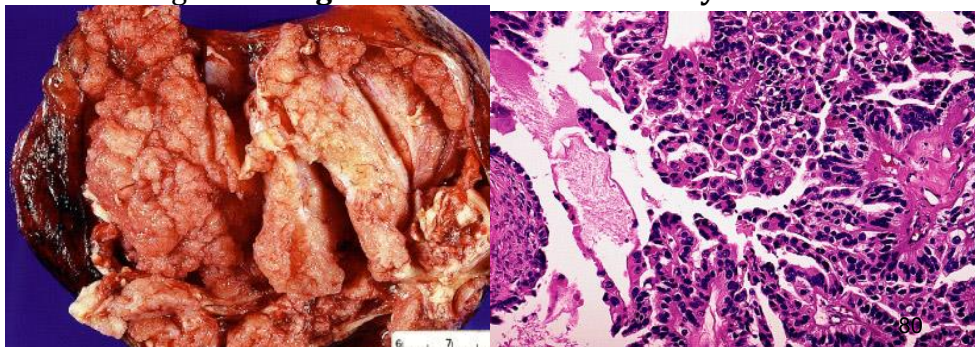
- Förstorad nucleus
- Hyperkromasi

Låggradig CIN → höggradig CIN

- Om inte **integration av HPV** i värdcellens genom skett tidigare bör det ha skett vid övergången till höggradigt CIN.
- Uttryck av E6/E7 bör ha ökat också, så att p53/Rb binds upp.

Ovarier

- Kan ha **icke-neoplastiska** förändringar, såsom **cystiska folliklar, corpus luteum cysts**.
 - Även **polycystiskt ovariesyndrom** går som **icke-neoplastiskt**, men det kan ha metabol påverkan (hur?).
 - **Ovarial endometriosis** är chokladcysta
- Vanligaste **maligna tumören** är **ovariella cystadenocarcinom**.



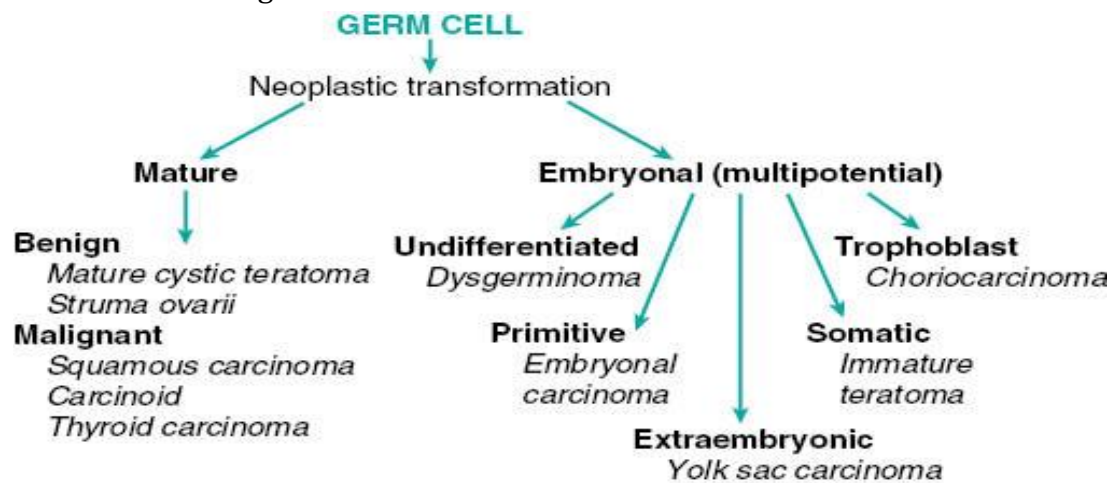
Ovariellt cystadenocarcinom, makroskopiskt och mikroskopiskt

Ovarie, dermoidcysta

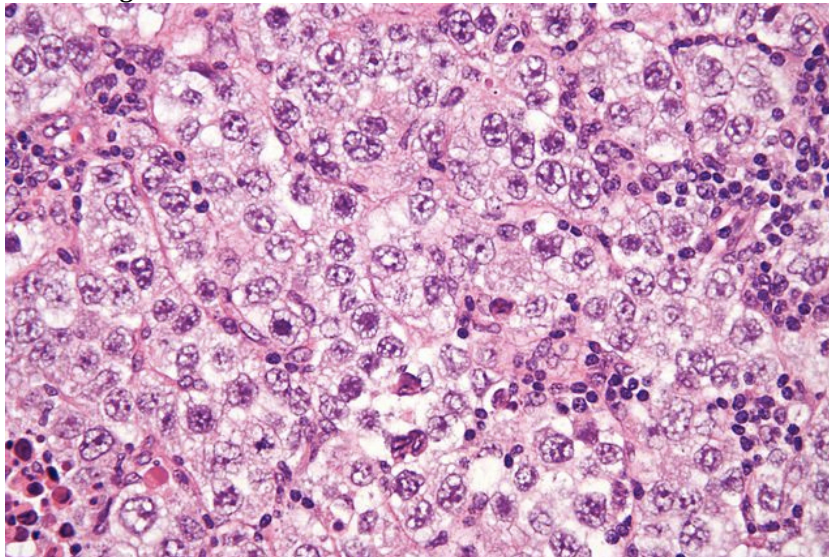
- **Benigna cystiska teratom** (väl differentierade, alltså).
- Präglas nästan alltid av **differentiering** av totipotenta stamceller till **mogen vävnad**
- Alla **tre groddbladslager** finns representerade (oftast): **ekto, meso** och **endoderm**.
- Ofta bildas en **cysta** begränsad av **epidermis**, full av annan vävnad (hår, tänder, körtlar etc.).
- 90 % **unilateralt** (ffa på höger sida enligt socialisten).
- Sällan diameter >10 cm.

Groddcellstumörer

- Dysgerminom (motsvaras av **seminom** hos män, ser likadana ut)
 - Både dysgerminom och seminom är känsliga för strålningsbehandling (→ god prognos)
- Yolk sac tumor: gulesäcksliknande struktur bildas
- Carcinoma embryonale: bildas embryonal vävnad
- **Choriocarcinom** ← känna till
 - **Trofoblastcancer**, sprider sig gärna **hematogent till lungor**
 - Kan uppstå i både **ovarier** och **testis**
- **Teratom** (moget/omoget) ← kunna skillnad på moget vs omoget
 - Maligna teratom ska tydligen finnas oftare hos män, medan benigna oftare ses hos kvinnor



Översikt groddcellstumörer



Seminom/dysgerminom

Ovarieneoplasi, epitelialt

- Epiteliala tumörer
 - Benigna
 - Borderline (ingen metastas?)
 - Maligna/invasiva

Ovarialcancer

Vanliga tumörer med ursprung i ovariets ytepitel

- Benigna
 - Serösa cystadenom
 - Mucinösa cystadenom
- Maligna
 - Serösa adenocarcinom
 - Mucinösa adenocarcinom
 - Endometroid tumör
 - Klarcellig tumör

Ovarier

OVARIE: Nämn tre histologiska typer av cystiska förändringar som kan uppstå i ovarier. Vilka av dem är patologiska och vilka förekommer i olika åldersgrupper (oftast före eller efter menopaus)? (120220HS, 3p)

Cysta Patologisk eller fysiologisk? Fertila kvinnor (ja/nej) Postmenopausala kvinnor (ja/nej)

Cysta	Pat/fys	Fertila, j/n	Postmenopaus j/n
Corpus luteum cyst	Fys	J	n
Benigna cystiska teratom / dermoidcysta	Fys	J	n
Ovariell cystadenocarcinom	Pat	J	n

Ovariecancer

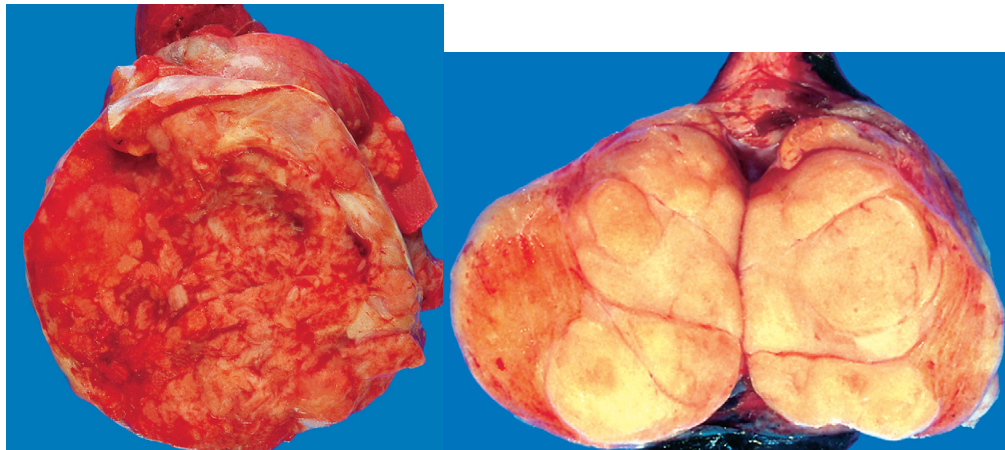
- Mucinös **borderline** tumor: utveckling av **mucinösa cystadenom i ovariet**
- **Oftast icke-invasivt (adenom) med god prognos**

Vanligaste ovarialcancerarna

- Epiteliala cancer (serösa, mucinösa, endometroida)
- Farligare än endometriecancer med avseende på metastasering(?)

Embryonal cancer (utan tecken på spridning)

- Relativt ovanlig groddcellstumör som förekommer i testis och ovarier
- **Makro**
 - Oklart avgränsade och invasivt växande (till skillnad från seminom)
 - Innehåller foci med blödningar och nekros (till skillnad från seminom)
 - Förstorad gonad, utan smärta
 - Mjukt sönderfallande brunröd karaktär (blödningar)
- **Mikro**
 - Stora oregelbundna primitiva tumörceller
 - Basofil cytoplasma
 - Icke distinkta cellavgränsningar
 - Stora nuclei med prominenta nucleoli



Embryonalt carcinom

Seminom

Intrauterin tidig fosterdöd

- **Kromosomavvikelser** (typ tris-13, tris-18)
- **Placentaavlossning** (ablatio)
- **Infektioner** (*Listera* och CMV)
- **Maternell sjukdom** (preeklampsi: oklar patogenes, men hypertension och grov proteinuri)
- Mekaniska faktorer (som leiomyom)
- Endokrina faktorer (som dåligt kontrollerad diabetes hos modern)

Ektopisk graviditet

- Implantation av fertiliserat ägg utanför uterus, lite var som helst.
- Utgör nästan 1 % av graviditeter
- Förekommer till **90 % i tuba uterina**. Sedan i ovarier, bukhåla.

Chorioamnionit

- **Bacteriella**, som vandrar upp genom moderns förlossningskanal.
- Infektion av **chorion** → **chorionamnionit**

Fosterobduktion

- Fastställa dödsorsak → planering av kommande graviditet
- Underlätta sorgearbete (?)
- Obduktionsfynd i relation till eventuella ultraljudsfynd → utveckla arbetsmetoder

Placentainfarkt

- Vanligen orsakad av **retroplacentär blödning** (bakom placenta) eller **trombosokklusion av uterus spiralartär**.
- Små infarkter är vanliga och oftast inte skadliga.
- Stor infarkt → försämrad syresättning av foster → ischemi → fosterskada, död
- Förekommer ofta vid **preeklampsi** (se ovan)

Histopatologisk undersökning av placenta

- Prematuritet
- Preeklampsi → ev graviditetstoxikos?
- Uppretrade blödningar → ablation

Blödningar

- Kvinna, 47 år
- Oregelbundna menstruationer som pågått några veckor
- Förtjockat endometrium
- Skrapning kan ge vilka histologiska fynd?
- Troligt **endometriadenocarcinom**.
- Förtjockat **endometrium** kan bero på **östrogestimulering** utan **gestagen** → **endometriehyperplasi**
- Anovulatoriska cykler

Sactosalpinx, säcktuba

- Kan uppkomma efter inflammation
- Om bilateralt → infertilitet

Salpingit

- Inflammation i **tuba uterina**. Kan ge **ektopisk graviditet** eller **infertilitet**.

Adenomyos

- Växt av **benign endometrisk vävnad** (körtlar, stroma) i **myometriet**
- Troligt **dysmenorré** och smärtor vid mens
- Kirurgi eller hormoner (p-piller utan östrogen?) är standard

Para ihop cancertypor

- Sex cord stromal tumor ↔ Sertoli Leydig tumor (Arrhenoblastom)
- Groddcellstumör ↔ moget teratom
- Epitelial-stromal tumör ↔ seröst cystadenocarcinom
- HPV ↔ skivepitelcancer i cervix uteri
- Östrogen ↔ livmodercancer (corpus uteri)
- BRCA1/2-mutation ↔ seröst cystadenocarcinom i ovarium

Vanligast cancer i

- Vulva: skivepitelcancer
- Collum uteri: skivepitelcancer
- Corpus uteri: adenocarcinom

Förändrad menstruation

- Möjliga mensrubbande tillstånd
 - Leiomyom
 - Adenomyos
 - Endometriehyperplasi

Patogener/STD

- Chlamydia: Cervix, urethra. Kan ge infertilitet.
- N gonorrhoeae: 50 % asymptomatiska. Vaginal discharge. Kan sprida sig uppåt och ge **epididymitis** eller pelvisinflammation.
- HPV: cervix → potentiellt carcinom
- HSV: vulva, penis → smärta, övergående.
- Candida albicans: vagina

Dessutom

Klamydia eller Gonorré > Salpingit (risk för infertilitet)
Klamydia, Gonorré, genital herpes och HPV > Cervicit
Stafylokokker > Mastit
Mycobacterium tuberculosis > Tuberkulös endometrit
Klamydia, Gonorré > Ospecifik endometrit

Testosteronproducerande cystor

- Follikelcystor, oftast **polycystiskt ovariesyndrom**.

Lever och galla

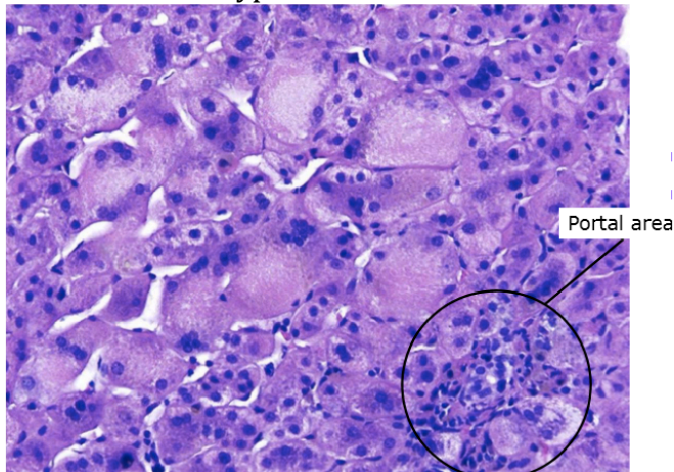
Levertransplantation hos barn

- Den **vanligaste orsaken till levertransplantation hos barn** är **gallgångsatresi**.
 - Fullständig obstruktion av gallflödet på grund av destruktion eller frånvaro av hela/delar av extrahepatiska gallgångar.
- I den **kongenitala formen** är ductus choledochus **blockerad** eller **helt frånvarande**.
- **Förvärvad form** handlar ofta om **autoimmuna tillstånd**

Hepatit – neonatal hepatit

- **Inflammation av levern** som uppkommer tidigt (1-2 månaders ålder).
- ~**20 %** av fallen är **virusorsakade**, överfört från modern till barnet vid eller strax efter förlossning
 - Om modern faktiskt har hepatitvirus är det **stor** risk för kongenital smitta vid förlossningen
 - Virus vid **neonatal hepatit** kan vara hepatit A/B/C, CMV, herpes simplex eller rubella.
- ~**80 %** av fallen: inget specifikt virus kan tydligt påvisas som orsak. Kan vara
 - Autoimmun hepatit
 - **α1**-antitrypsinbrist
- **Histologiskt**
 - Kronisk inflammation
 - Jättecellstransformation (**syncytier**) av **hepatocyter** (ospecifikt)
- Symptom i övrigt
 - Hepatomegali
 - Gulsot (jaundice)

- Mörk urin, blek feces
- Portal hypertension



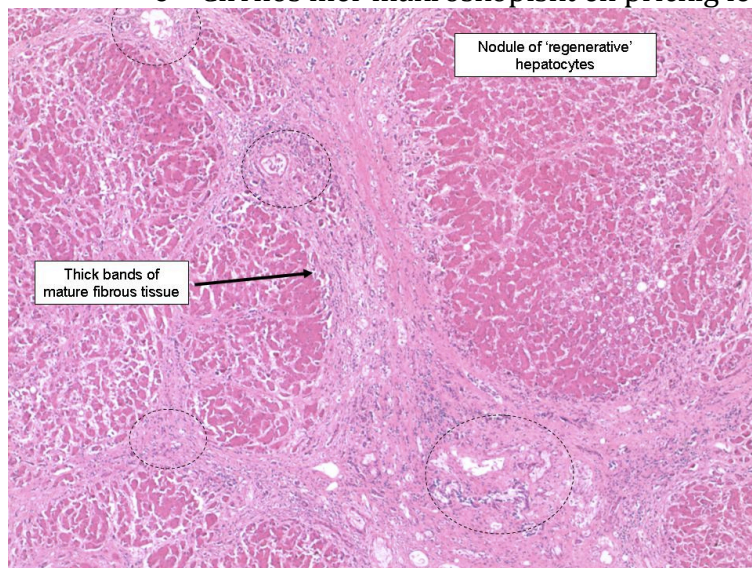
Jätteceller i lever

Hepatitis, allmänt

- **Vokalerna** (A, E) orsakar bara **akut hepatitis**, inte kronisk.
- Endast **konsonanterna** (B, C, D) kan orsaka **kronisk hepatitis**.
 - **HCV** är oftare kroniskt än akut.
- **HDV** är beroende av **coinfektion** med **HBV** eftersom det saknar egen för replikation.
- Inflammatoriska celler i **både akut och kronisk hepatitis** är framförallt **T-celler**.

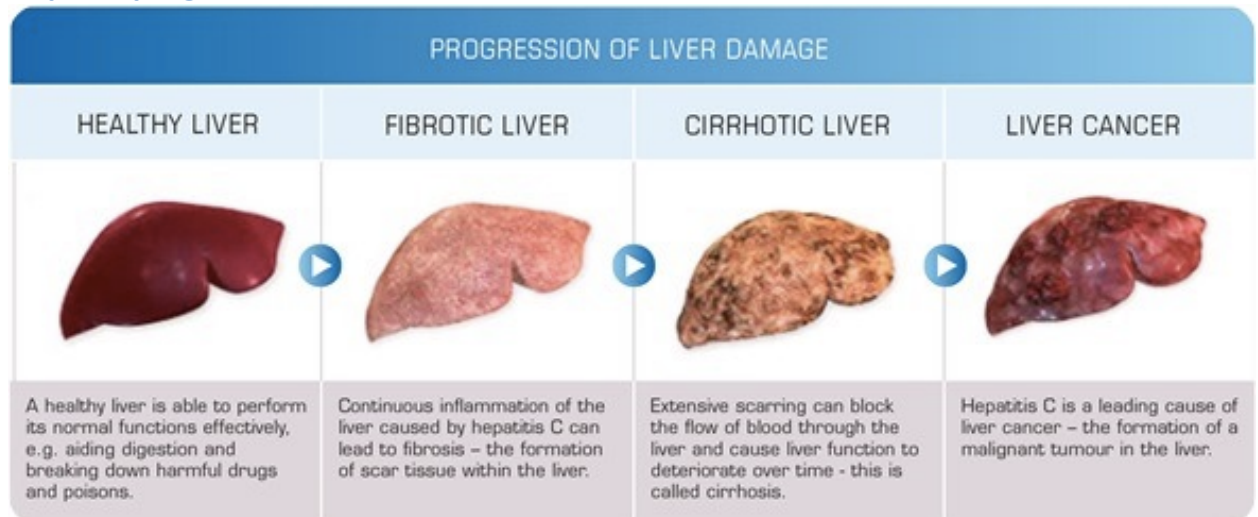
Kronisk hepatitis, etiologi

- Hepatitvirus **B och C** är de vanligaste virala orsakerna till **kronisk hepatitis**
- Kompletteras av **autoimmun kronisk hepatitis** som icke-viral orsak
- **Kronisk hepatitis** orsakad av HBV/HCV kan resultera i **levercirrhos** och **hepatocellulärt carcinom**.
 - Cirrhos mer makroskopiskt en prickig lever



Levercirrhos, med fibrotisering av lever

Hepatit, progression



- Fettlever: deposition av fett leder till **hepatomegali**.
 - Kan orsakas av **HCV**

Hepatit, histologi i korthet

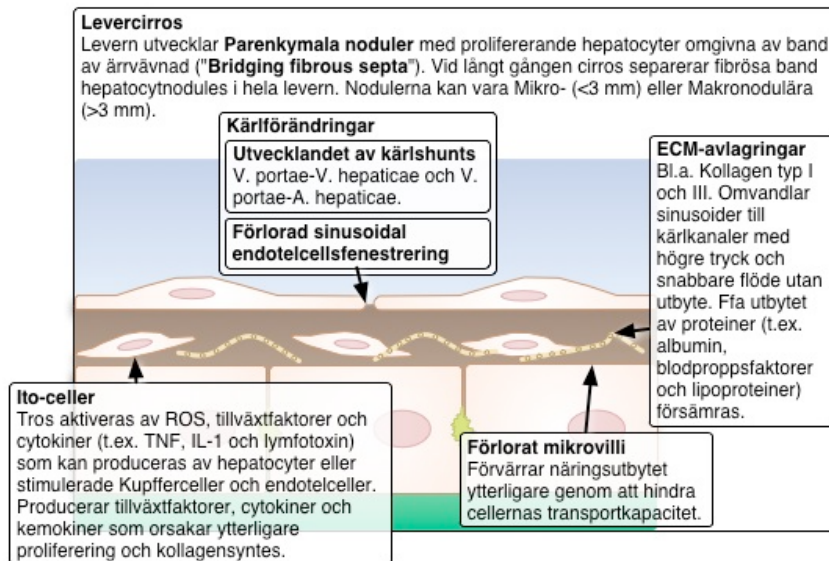
- Inflammation → fibros
- Nekros av hepatocyter
- Ansamling av fagocyterad cellskräo i **Kupfferceller**

Hepatit, A vs B vs C (alla är virusinfektioner)

- HAV: benign, **self-limiting**.
 - Orsakar **inte** kronisk hepatit.
 - Sprids via mat/vatten, sedan fekal-oralt.
 - Spontan clearance ofta
- HBV: kan orsaka **kronisk hepatit** → olika alternativ
 - möjlig **fulminant hepatit** med **nekros**
 - progressiv sjukdom med cirrhos → **hepatocarcinom**
 - asymptomatiskt bärartillstånd
 - spontan clearance finns
 - Smittar via blod, sex, kongenitalt etc.
 - Mycket smittsam
- HCV: kan orsaka **kronisk hepatit** → möjlig **hepatocarcinoma**
 - Smittar främst via blod (sprutknarkare extra utsatta)
 - Klart högre frekvens av att gå infektion → kronisk → cirrhos jämfört med HBV
 - Spontan clearance finns sällan
- Kan vaccinera förebyggande mot HAV+HBV (Twinrix)

Cirrhos

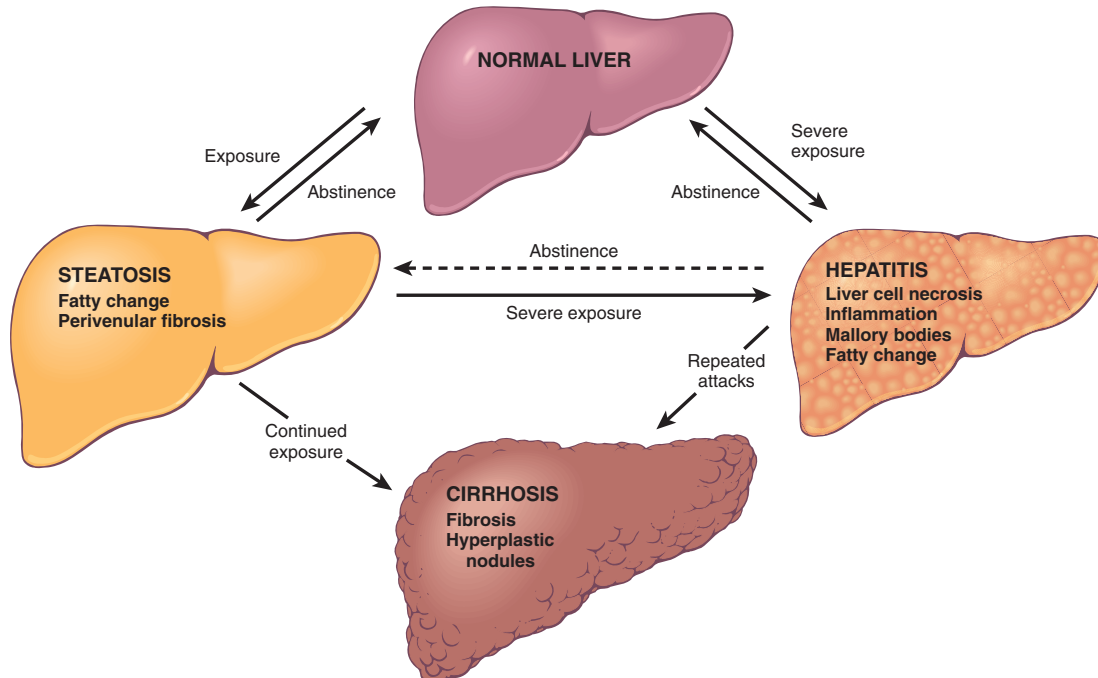
- Kan vara makro-, mikro- eller mixnodulerad → oregelbundna **regenererade noduler** av varierande storlek, separerade av **tät fibrös vävnad**
- **Förlust** av normal **hexagonstruktur**
- Centralvener kan vara svåra att hitta



- Vanligaste orsakerna till cirros är (här utan inbördes ordning)
 - Alkoholhepatit
 - HBV/HCV
 - Autoimmun hepatit
 - Primär skleroserande kolangit
 - Hemokromocytos (även klart ökad risk för **levercarcinom**)
 - Genetiskt betingad sjukdom som ger excessive ackumulering av järn (ffa i lever, hjärta, pancreas).

Fettlever (steatos)

- Kan komma av **alkohol** eller av andra orsaker



- **Alkoholfettlever:**
 - Shuntar **substrat** från metabolism och **mot lipidbiosyntes**
 - Ger **hepatomegali**
- **Nonalcoholic fatty liver:**
 - Associerat med **insulinresistens** och **metabola syndromet**

- Försämrad oxidation av fettsyror
 - ökad syntes/upptag av fettsyror
 - minskad hepatisisk sekretion av VLDL-kolesterol
- Även DM typ 2, obesitet, hypertension, dyslipidemi.
- **Makrovesikulär** (vanligare?): associerat till faktorer ovan
 - **Stora lipidansamlingar i hepatocyter** → trycker undan nucleus till cellens periferi
 - Enligt **Internetmedicin** så "den karaktäristiska **makrovesikulära steatosen** som ses vid den vanliga formen av **alkoholinducerad leversteatos**".
- **Mikrovesikulär**: mer associerat till **HCV** och tetracykliner snarare än fetma etc.
 - **Små lipiddroppar** ansamlas i **hepatocyter**, framförallt vid **alkoholism**.
- **Makroskopiskt**: *hepar* är stor, mjuk, gul och flottig.

Vanliga orsaker till steatos/fettlever

- Alkoholism
- Reyes syndrom (oklar orsak, hypoglykemi, fettlever)
- Graviditet

Levertumörer

- Vanligaste tumörtypen i lever är **hepatocellulärt carcinom**

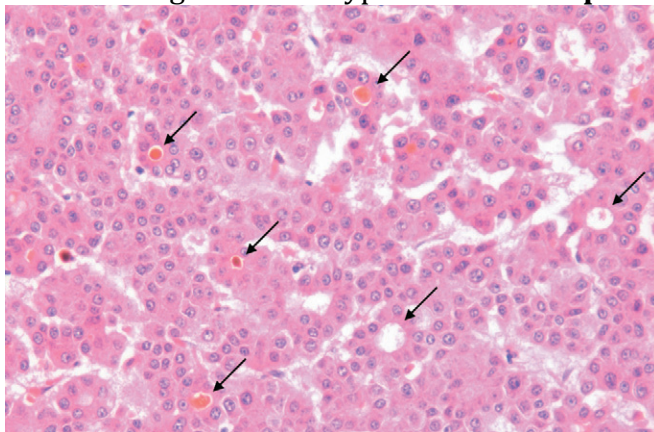


Figure 15-34 Well-differentiated hepatocellular carcinoma has distortions of normal structures: Liver cell plates are markedly widened, and frequent "pseudoacinar" structures (arrows)—abnormal bile canaliculi—often contain bile.

- Vanligaste **benigna tumörtypen** i lever är **kavernösa hemanigiom**.
 - En samling blodkärl bildar en tumör
 - Blodkärlsmissbildning a.k.a. **hemangiom**
 - Blodflöde genom håligheten/kaviteten är **långsamt**
 - Kan förekomma, och gör det, i andra vävnader.

Mag-tarmkanalen

Larynxcancer

- Larynxcancer är vanligen **histologiskt** av typ **skivepitelcancer**.

Oesophagusvaricer

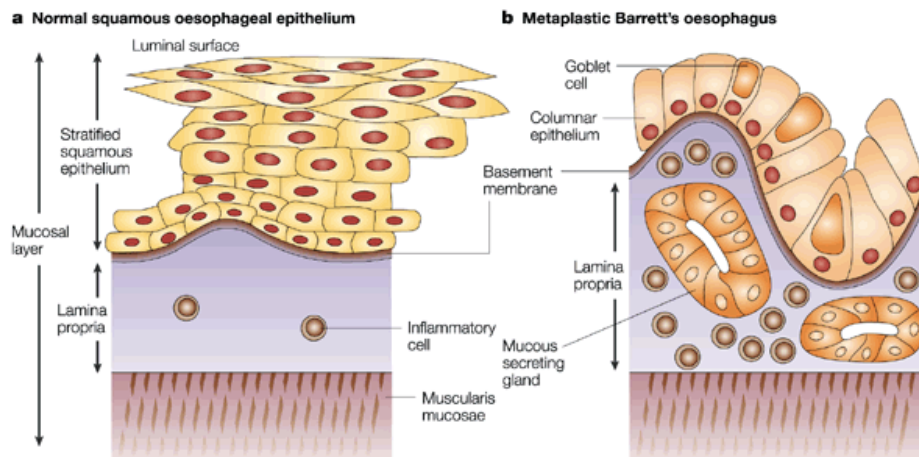
- Oesophageala varicer är **extremt dilaterade subepiteliala/submucosala vener** i **nedre tredjedelen av oesophagus**.
 - Överliggande mucosa skjuter oregelbundet in i lumen på oesophagus
- En av få lokaliseringer där splanchnic circulation (syftar på organ) och systemisk vascirkulation kan kommunicera är **oesophagus**.
- Venöst blod från GI-trakten går normalt till levern via *v porta* innan det når *v Cava inferior*.
- Om flödet hindras kan det ge **portal hypertension** → blodet shuntas om till **oesophageala varicer** → potentiell blödning ut i oesophagus
 - Enligt socialisten är flödet: portahypertension → plexus oesophagus → vv. azygos → v cava superior
- Varicerna är **ofta asymptomatiska**, men om de brister kan det leda till **massiv blödning** ut i oesophagus vilket troligen kommer vara fatalt (~50%)
- Orsakas av **levercirrhos**, vilket kan vara en följd av exempelvis **alkoholism** eller **hepatit**.

Barrets oesophagus

- Reflux av magsaft/-syra upp i oesophagus ger att det normalt förekommande **flerskiktade skivepitelet** byts ut (**metaplasi**) mot **cylindriskt epitel**, liknande det som finns i magsäcken.
 - Något fel på den fysiologiska sfinktern (övre magmunnen) kan ligga bakom.
 - Samtidig reflux av galla, från duodenum, kan förvärra skadan.
- På lång sikt ses en ökad risk för **dysplasi** → **oesophagealt adenocarcinom** (x30-100 enligt socialisten)

Mekanism/patogenes

- Refluxoesophagit → **ulceration** av det flerskiktade skivepitelet i oesophagus distala tredjedel
- Ulcerationen läker via inväxt av progenitorceller och nyväxt av epitel.
- Onormalt **lågt pH** ger att cellerna differentierar till **cylinderepitel** (som i magsäcken), vilket är **icke-typiskt inälvsepitel (saknar absorptiva enterocyter)** men står emot lågt pH bättre.
 - Kan även se **mukösa körtlar**
- Riskfaktorer: rökning, obesitet, graviditet, sen gastertömning



Nature Reviews | Cancer

Jämförelse normal oesophagus vs Barret

Oesophaguscancer

- De två vanligaste typerna är
 - **Skivepitelcarcinom:** dietära orsaker
 - Uppträder högre upp i oesophagus (proximala 2/3)
 - **Adenocarcinom:** refluxorsakad (kronisk reflux)
 - I distala 1/3
- Förstadiet som går lätt att kontrollera är **Barrets oesophagus (adenocarcinom)**, vilket görs hos **patienter med refluxsjukdom**

Risikfaktorer skivepitelcarcinom

- Kronisk oesophagitis (**alkohol, tobak**)
- Vitaminbrist (A, C, B2, tiamin)
- Svampkontaminerad mat
- asbest

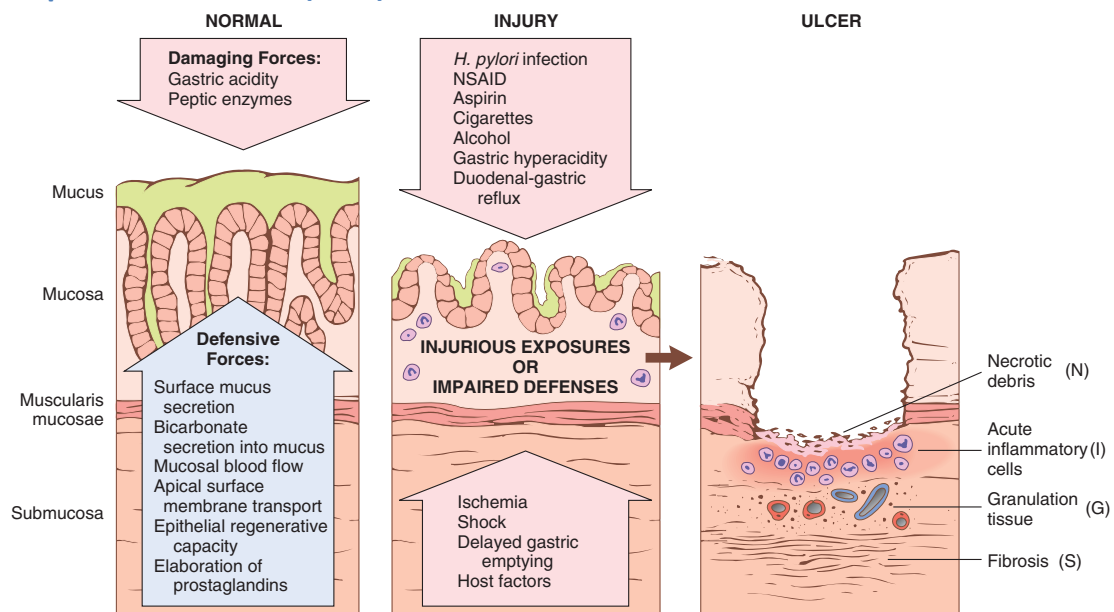
Risikfaktorer adenocarcinom

- Barrets oesophagus
- Dysplasi (kanske p.g.a. Barret)

GERD

- Gastro-oesophageal reflux disease
- Symptom: halsbränna, dysfagi (sväljsvårigheter), sura uppstötningar
- Orsaker: försämrad funktion i fysiologisk sfinkter, hiatusbråck (magsäcken petar upp i mediastinum)
- Risker: inflammation och körtelmetaplasi, smärtor, sår (ulceration), cancer (se Barret ovan)

Peptic ulcer disease (PUD)



Etiologi

- Kopplas oftast ihop med
 - **Bakterier:** *H. pylori* ← vanligaste orsaken
 - **Yttre faktorer:** t.ex. cigaretter, NSAID (minskad prostaglandinproduktion → mucusprod ned pga minskat blodflöde → mer utsatt magslemhinna)
 - NSAID som orsak är på uppåtgående
 - **Fysiologiska defekter:** ökad HCl-sekretion, ökad tömningshastighet i ventrikel, hämrat mucosaförsvaret
 - **Genetiska faktorer:** autoimmunitet (atrofi av körtlar → minskad produktion av syra, B12-brist)

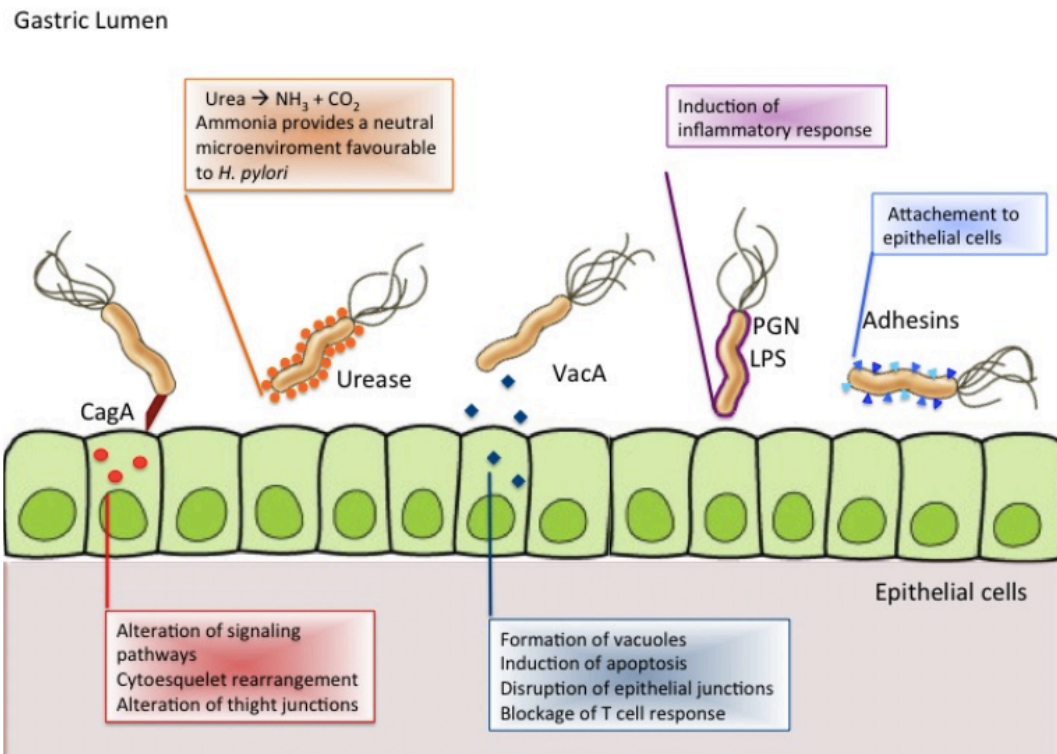
Infektiös agens

- **H. Pylori**
 - Påverkar typiskt *antrum*. Associeras med ökad HCl-produktion.
 - **Inducerad MALT** (via inflammationsprocessen från HCl-påverkan) kan utvecklas till **lymfom**.

H. pylori patogenesroll för peptiskt ulcus

- Helixformad (S-formad) stav, **gram-negativ** (→ endotoxiner!)
- **Icke-invasiv**, icke-sporbildande
- Producerar enzymer och toxiner som bidrar till gastrit.
 - Skapar en lokalt pH-neutraliserad zon kring sig själv + inflammation när den adhererar till vävnad
- Inflammationen stimulerar G-celler → ökad gastrinfrisättning → verkar på parietalceller i fundus → ökad HCl-frisättning, tillväxt av G-celler över tid

- Två mönster för ulcer-utveckling
 - **Antral typ** (antrum): **hög syraproduktion** → högre risk för att få **duodenala ulcus**
 - Inflammationen stimulerar G-celler → ökad gastrinfrisättning → verkar på parietalceller i fundus → ökad HCl-frisättning, tillväxt av G-celler över tid
 - **Pangastrit**: multifokal mukosal atrofi → **låg syrasekretion**, ökad risk för **adenocarcinom**



H pylori, patogensrelaterat peptic ulcer

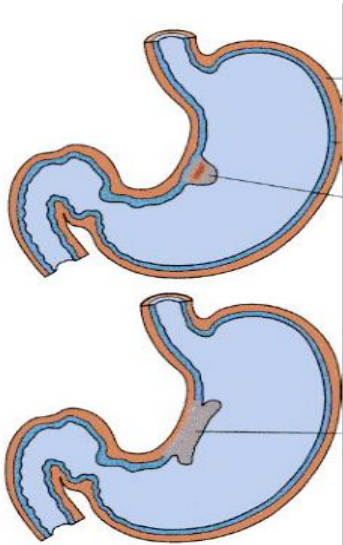
Cancerulcus vs peptiskt ulcus

Peptiskt ulcus

- Distinkt genombrott i ventrikelns mucosa (**gastric ulcer**) eller första delen av duodenum's mucosa (**duodenal ulcer**)
- Del av en **akut gastrit**
- Histologiskt: **nekros i mucosa** med lesioner ≥ 0.5 cm
 - Tänkt med nekrotiskt skräp, fibrin, neutrofiler
- Troligt orsakat av *H pylori* eller NSAID
- Behandlingsalternativ, beroende på orsak
 - Sluta äta NSAID
 - Ta diagnostiskt prov för *H pylori* och smacka in antibiotika
 - Ge antacider
 - H₂-antagonister (protonpumpshämmare, minns varianter, **omeprazol** är bäst)

Cancerulcus

- Gastric cancer: polyper eller ulcerated
- Om det handlar om **reaktiv hyperplasi** (som svar på *H pylori*-infektion) kan ulcus/polyper gå tillbaka efter att bakterierna är eliminerade.
- **Inflammatoriska** och **hyperplastiska** polyper är egentligen samma sak
 - Skiljs åt på **graden av inflammation** och **polypstorleken**
 - Om såret/polypen är >1.5 cm finns signifikant ökad risk för cancerutveckling
- Kan (ofta?) se **signet ring cell**



Gastric adenocarcinoma

- Polypoid
 - Ulcerating
- } Circumscribed

H pylori

- Om bakterien i sitt DNA bär på en *cag* pathogenicity island kommer det inflammatoriska svaret att vara starkare än annars.
 - → ökad stimulering av G-celler → gastrin upp → parietalceller stimuleras → HCl-sekretion till magsäck upp → **rubbar balans** mellan slemhinneskyddande mekanismer (typ PGEs) och syran

Provtagning för *H pylori*-infektion

- **Biopsi**: för histologi och snabbureastest. Säkert men invasivt.
- **Utandningstest**: *pylori* kan omvandla NH₃ till NH₄ + CO₂. Svälj NH₃ med spårbar kolisotop, kolla sedan utandning.
 - **Ureasaktivitet** är något som *H pylori* har och som normalt inte finns i magen.
- **Antigentest** i feces
- (**Odling**: om tidigare behandlingar misslyckats)

Kronisk gastrit – olika typer och orsaker

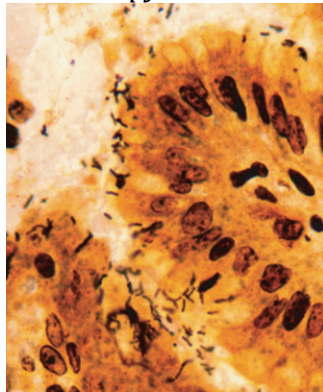
- Mindre allvarliga symptom än **akut gastrit** men mera persistenta.
 - Kräkningar, illamående.
 - Ovanligt med blod i kräkningar (vanligt vid akut gastrit).
- **Infektiös gastrit**: vanligt med *H pylori* som orsak → inflammation
- **Autoimmun gastrit**: mindre vanligt.

- **Antikroppar mot parietalceller** (ofta mot H/K-ATPase → defekt i syrasekretion) och **intrinsic factor** (→ B12-brist)

Feature	Location	
	<i>H. pylori</i> -Associated: Antrum	Autoimmune: Body
Inflammatory infiltrate	Neutrophils, subepithelial plasma cells	Lymphocytes, macrophages
Acid production	Increased to slightly decreased	Decreased
Gastrin	Normal to decreased	Increased
Other lesions	Hyperplastic/inflammatory polyps	Neuroendocrine hyperplasia
Serology	Antibodies to <i>H. pylori</i>	Antibodies to parietal cells (H ⁺ ,K ⁺ -ATPase, intrinsic factor)
Sequelae	Peptic ulcer, adenocarcinoma, lymphoma	Atrophy, pernicious anemia, adenocarcinoma, carcinoid tumor
Associations	Low socioeconomic status, poverty, residence in rural areas	Autoimmune disease; thyroiditis, diabetes mellitus, Graves disease

Histologi vid *H. pylori*-infektion

- Bakterier på slemhinneytan. Stimulerar **akut** och **kronisk** gastrit i lamina propria → slembarriär försvagas/armas ut → slemhinnan eroderar → **ulcus**
- **Inflammatoriska förändringar** med lymfocyt- och plasmacellsinfiltrat i lamina propria.
 - Inflammationen kan följas av **körtelförlust** och **atrofi i mucosan**.
 - **Intestinal metaplasi** kan uppkomma → riskfaktor för utveckling av gastric adenocarcinoma
 - Infektionen inducerar proliferation av lymfoid vävnad i gastrisk mucosa (**germinal centers** ytligt i lamina propria)
- *H. pylori* finns **inbäddade i mucuslagret** ovanpå epitelet.



Hematologisk konsekvens av autoimmun gastrit

- **Antikroppar mot parietalceller** (ofta mot H/K-ATPase → defekt i syrasekretion) och **intrinsic factor** (→ B12-brist)
- B12-brist kan sedan manifesteras sig som **megaloblastisk anemi** i perifert blod

Gastric adenocarcinoma

Lauren classification

- **Intestinal: stora (bulky), körtelstrukturer** (som adenocarcinom i colon och oesophagus) in i **lumen**
 - Oftast en **exyphytic massa** eller **ulcererande tumör**.
- **Diffuse: infiltrativ** växt. Utgörs av osammanhängande (? , discohesive) celler med stora mucinvakuoler och nucleus tryckt på periferin (→ **signet ring cells**).
 - Sprider sig individuellt eller i kluster

- Allmänt: **Signet ring cells** är en malign celltyp som oftast ses i **carcinom**.
 - Huvudsakligen associerade med **gastric cancer**, men kan ses i vävnader som **prostata, urinblåsa, colon, bröst** osv.
 - Många **signet ring cells** innebär oftast en sämre prognos.

Blödningar i GI-trakten

Exempel

- **Mb Crohns:** autoimmun sjukdom som orsakar inflammationer. Kan ge rätt kraftigt blödande diarréer.
 - Ovanligt med dödlig utgång, men om behandling/diagnos uteblir är det klart möjligt.
 - Förekommer oftast **fläckvis**, kan hoppa över delar av tarmen (till skillnad från **ulcerös colit** som är kontinuerlig)
- **Angiodysplasi:** defekter i bildning av blodkärl, så att blodkärlen ligger mycket nära lumen i, framförallt, **colon** och **cecum**. **Rupterar lätt** och ger blödning ut i tarm.
 - Kan tänka sig att blodkärllet mynnar ut i tarmen, om det blivit en fistelgång. Tänk på preparatet vi såg där aorta hade gått ihop med tarmen och personen blödde ut.
- **Akut erosiv gastrit:** rökning, NSAID, systemiska infektioner och stress.
- (Oesophagusvaricer: orsakas av **portahypertension** → blodet leds om till kollateraler/anastomoser upp i oesophagus → högt tryck ger att de submucosala venerna brister → massiv blödning i matstrupen, stor risk för död)
- (Magsår: infektiöst eller autoimmunt)
 - Infektiöst sannolikt *H pylori*-orsakat

Skillnad blödning övre vs lägre GI

- Titta på avföringen.
 - Övre GI-blödning: blodet kommer vara koagulerat och mörkt när det kommer ut i feces (som är brun-svart).
 - I workshopexemplet (fistel aorta-colon?) hade personen kräkts blod)
 - Nedre GI-blödning: blod i feces är färskt och avföringen är röd(aktig).

Blödningar: GIST – diagnos, prediktion

- Inga kända riskfaktorer
- Tumören kan ha alla grader av aggressivitet
- Diagnos baseras på tumörens **histologiska utseende** samt patologiskt **överuttryck av tyrosinkinasreceptorn KIT** på tumörcellerna (immunhistokemisk färgning, CD117)
- **Radikal kirurgi** är primär behandling
 - >2 cm marginal eller avgränsning mot fascia
 - **spridning till lymfkärl** är **ovanligt**
- För icke-operabla patienter finns LM (**tyrosinkinashämmare**, Glivec, eller andra) → kan **pressa ned tyrosinkinasaktivitet** till mer normala nivåer

- **Prognos** är ganska god. Innan Glivec var medianöverlevnad ~1 år.

Dukes-klassificering - coloncancer

- Används vid klassificering av **coloncancer**.
- **Nu ersatt av TNM.**
- Duke A: invasion till men **inte genom tarmväggen** (alltså ytlig invasion)
 - 5-års: 90 %
- Duke B: invasion **genom tarmväggen**, men involverar **inte** lymfnoder
 - 5-års: 70 %
- Duke C: **involverar lymfnoder**, samt transmural invasion av tarmväggen
 - 5-års: 20-30 %
- Duke D: vitt spridda **metastaser**, samt transmuralt tarmvägg + lymfnoder
 - 5-års: <5 %

GI och anemi

- Autoimmun corpusgastrit: kommer gå på **parietalceller** → **intrinsic factor ned** → **B12-upptag hämmas**
- Celiaki, engagerar duodenum och övre jejunum: järn + folat tas upp i drabbade områden
- Celiaki, engagerar distala ileum: B12 tas upp i drabbat område
- Autoimmun fundusgastrit: B12. Atrofi av ventrikels fundusslemhinna (via **parietalceller** som ovan) → **intrinsic factor ned** → **B12-upptag hämmas**

Metabolite Absorption Sites

Dude Is Just Feeling Ill, Bro

Duodenum - Iron Jejunum - Folate Ileum - B12

Grovhuggen minnesregel

Systemiska manifestationer av inflammation

- Kroppstemperatur <36 C eller >38 C, **akutfasreaktion**
- Hjärtfrekvens >90 slag/min
- Tachypnea (förhöjd respiratorisk frekvens): >20/min
 - Alt arteriellt pCO₂ <4.3 kPa
- Leukocyter <4*10⁹/L eller >12*10⁹/L, **akutfasreaktion**

Ischemi i tarm

- **Ischemisk colit:** inflammation och skada i colon på grund av otillräcklig perfusion.
 - Colon i stort har god blodförsörjning med **dubbel cirkulatio** (från *a mesenterica superior et inferior*), men **flexurer** och **colon transversus** är mer utsatta (har inte lika god försörjning)
- Generellt är **okklusion** anledning till ischemisk skada i tarmen

- Något **huvudkär**l (*truncus coeliacus, aa mesenterica superior et inferior*) eller något **mindre kär**l med **dålig anastomosering**.
- Exempel på **oklusion** är
 - Arteriell trombos (ateroskleros, systemisk vaskulit, dissekerande aneurysm)
 - Arteriell embolism (emboli från *auricula*, exempelvis)
 - Ventrombos
- Även **icke-oklusion** kan ligga bakom, men då måste inte skadan vara lokaliserad till tarmen
 - Hjärtsvikt eller hypotension
 - Chock
 - Dehydrering
 - Vasokonstriktion
- **Transmural infarkt** kan medföra **kallbrand** (gangrene för engelskatalane) och **perforering**
- Om det är en **mural** eller **mucosal infarkt** kan vi se GI-blödningar

Pancrease

- En patient med **akut ont i magen** och **höga amylasvärden i blodet** kan misstänkas ha **akut pankreatit**.

Duodenalsår

- Kan orsakas både av ***H pylori*-infektion** och **LM-påverkan** (typ NSAIDs).
- Kan perforera tarmen och leda till blödningar.

Ileus (tarmvred)

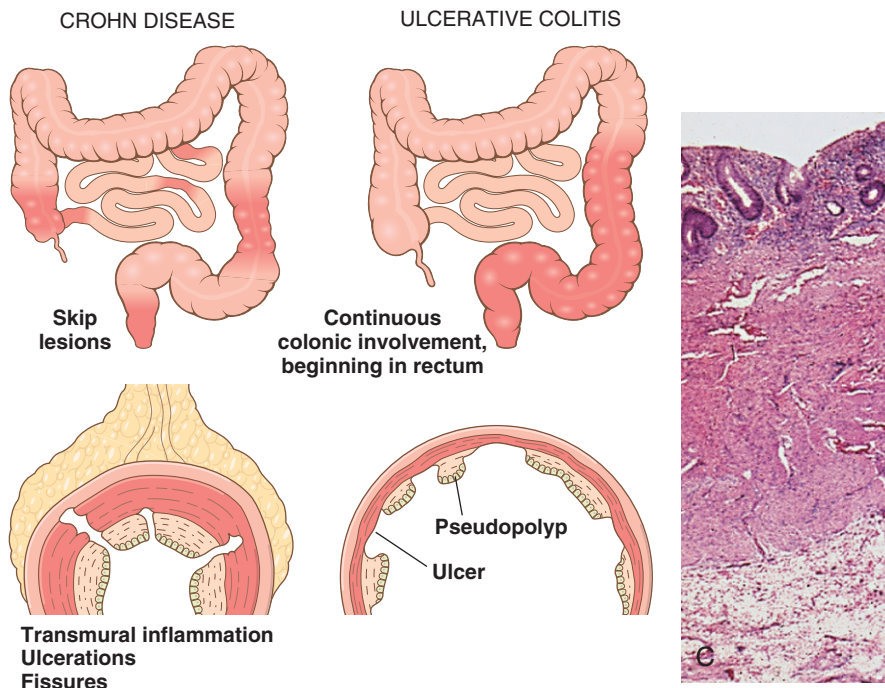
- Ileus: **tarmvred**/tarmobstruktion. Beror på **utebliven tarmrörelse (inte mekaniskt hinder) → förstoppning**
- **Orsak: kirurgi, akut pancreatit**
 - Infektion av peritoneum, minskad perfusion av GI-trakten, kirurgi, njursjukdomar (med **ökade K-nivåer** → rubbar vissa jonbalanser), LM

Cancer i tarmen

- Förekommer framförallt i **colon**
- Viktig information från patologen efter operation
 - **Stadieindelning**
 - Storlek
 - Djup/infiltration
 - Radikalitet på ingreppet (om det var tillräckligt)
 - Lymfkörtelstatus (involverade eller ej)

Histologiska skillnader infektiös colit, Crohns, ulcerös colit

- Infektiös colit: oftast **self-limiting**. Vid inflammation peak (dag 0-4) finns ödem, cryptulcers och abscesser. Ersätts av fokala neutrofila kryptor. Titta efter **crypt distortion** och **basal plasmacytos**.
- Mb Crohns: djup, **diskontinuerligt** utbredd. Kan involvera **både tunntarm och colon**.
 - Transmural, kan visa submucosala och serosala **granulom** (pilar i bild nedan)
- Ulcerös colit: drabbar uteslutande colon och rectum. **Kontinuerligt** utbredd, *sn* sida. Begränsad till **mucosa** (se histobild nedan)



Jämförelse Crohns vs ulcerös colit

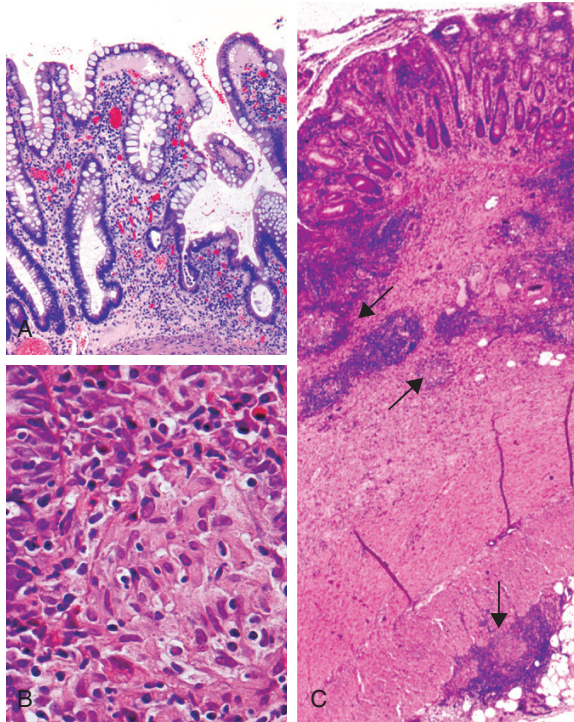
Histologi ulcerös colit

IBD: Differential Diagnosis

Acute Self-Limited (Infectious) Colitis

- Neutrophils are prominent; crypt injury is focal
- Crypt abscesses are superficial and small ("atrophic")
- Chronic inflammation is variable
- Crypt axis distortion is minimal

40



Histologi Crohns sjukdom

Icke-neoplastisk colonpolyp

- Polyper kan uppkomma på grund av **inflammation** med lite olika bakgrund. Kan vara benign och gå tillbaka när underliggande sjukdomstillstånd åtgärdats.

Adenocarcinom i colon

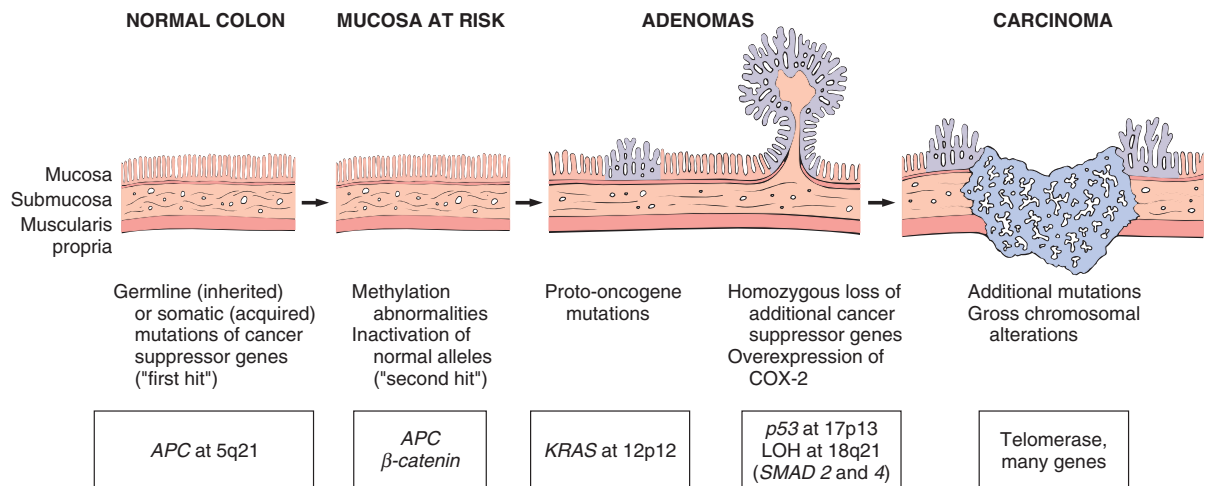


Figure 14-36 Morphologic and molecular changes in the adenoma-carcinoma sequence. It is postulated that loss of one normal copy of the tumor suppressor gene *APC* occurs early. Persons may be born with one mutant allele, making them extremely prone to the development of colon cancer, or inactivation of *APC* may occur later in life. This is the "first hit" according to Knudson's hypothesis. The loss of the intact copy of *APC* follows ("second hit"). Other mutations involving *KRAS*, *SMAD2*, and *SMAD4*, and the tumor suppressor gene *TP53*, lead to the emergence of carcinoma, in which additional mutations occur. Although there may be a preferred temporal sequence for these changes, it is the aggregate effect of the mutations, rather than their order of occurrence, that appears most critical.

- Postulerad mutationssekvens är alltså:
 - ***APC* → *APC* + *β-catenin* → *RAS* → *p53* + LOH/DCC + *SMAD2/4* → ytterligare mutationer**

Kort beskrivning av respektive mutation

- **APC: nyckelregulator (negativ)** för **β -catenin** (som ingår i WNT signalling pathway).
 - APC binder vanligen till β -catenin och främjar degradering.
 - Förlust av en APC sker tidigt, alternativt är kongenitalt förlorad.
 - Vid **APC-förlust** går β -catenin till nucleus → aktiverar uttryck av *myc* och cyclin D1 → **proliferation upp**.
 - **FAP** (familial adenomatous polyposis) innebär **ärftlig förlust av en APC**
- **KRAS: aktiverande mutation**, främjar växt och förhindrar apoptos.
- **p53**: tumorsuppressorgen
- LOH/DCC: loss of heterozygosity i DCC (18q21).
 - **DCC** = deleted in colorectal cancer
- **SMAD2** och 4: effektorer i TGF- β -signalering (inhiberande). Loss of function i SMAD → ohämmad celltillväxt.

Coloncancer, spridningsvägar och metastaser

- Alla kolorektala cancrar sprider sig till **närliggande strukturer**.
- Metastaserar via lymf- och blodkärl.
- Vanliga lokalisationer för metastaser är alltså
 - Regionala lymfkörtlar
 - Lever
 - Lungor
 - Skelett
 - Peritoneum
- Spridning ofta så omfattande att 25-30 % av patienterna inte hjälps av kirurgi.

Coloncancer, komplikationer

- **Blödningar** orsakade av **ulcerationer**
- **Anemi** på grund av blödningarna
- Tänk på workshopen, där det fanns **fistel mellan aorta och colon** → rejäl blödning
 - Tumören gnager på aorta → inflammationsprocess → läkningsprocess på det → fistelgång deluxe

Coloncancer, faktorer viktiga för uppkomst

- Män > kvinnor
- Industrialiserade rikingländer → dietrelaterat
 - Rött kött
 - Högt intag av raffinerade kolhydrater och fett
 - Lågt intag av icke-absorberbara vegetabiliska fibrer (Kelloggs Branflakes gills inte)
- Aspirin/NSAIDs verkar ha **skyddande effekt**
 - Kan även ge polyprogression i FAP (familial adenomatous polyposis)

- COX-2 överuttryckt i 90 % av colorectala carcinom, och 40-90 % av adenom
- **Ulcerös colit** ökar cancerrisken.
- **Polyposa syndrom** ger ökad risk

Coloncancer, kul vetande

- Tumörer i **proximala colon** växer ofta som **exophytic polyploid masses**.
- Carcinom i **distala colon** tenderar att vara **runda lesioner** (napkin ring) med **luminal narrowing**.

Coloncancer, prognostiska faktorer

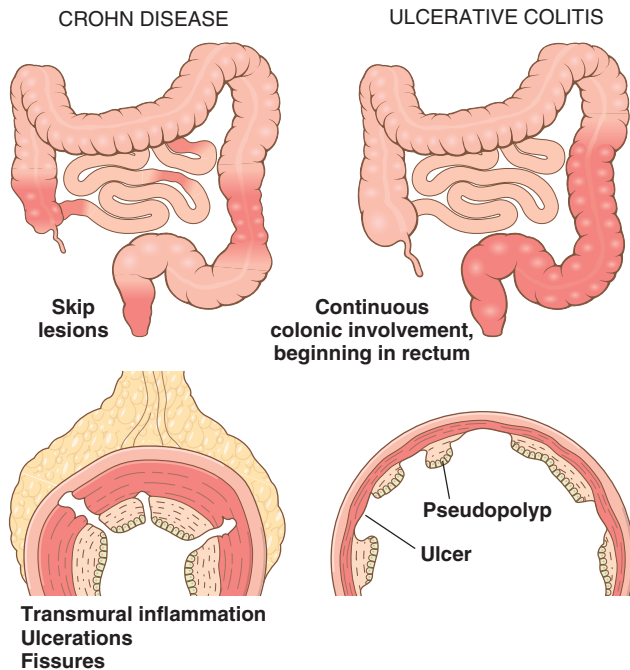
- Tumörens **invasionsdjup** (djupare = sämre prognos)
- **Lymfnodsmetastaser**, om det finns blir prognosen sämre.
- (Socialisten säger makroskopisk typ, Robbins säger det som står ovan, s. 600 9th ed).

Colonpolyper, komplikationer

- Cancerutveckling
- GI-blödning vid ruptur
- **Intestinala polyper** är icke-neoplastiska. Kan sedan delas in i **hamartoma** (hamartomatous), **inflammatoriska** och **hyperplastiska**.
- Kan finnas **inflammatoriska polyper** från kroniska cykler av skada och läkning
- **Hamartoma polyper** uppstår **sporadiskt** eller vid **genetisk sjukdom** (ofta ökad **malignitetsrisk**).
- **Hyperplastiska polyper** är **benigna epiteliala proliferationer**, oftast i vänstercolon och rectum.
 - Är **inte reaktiva** (jämfört med gastriska hyperplastiska polyper), **saknar malign potential**

Coliter – vilka är vanligast, och hur ställs diagnos?

- **Crohns sjukdom**: drabbar tarmen fokalt. Kan involvera hela colon och tunntarmen.
 - Går mera på djupet i vävnaden → ökad risk för **fistelbildning i anastomosområdet**
 - **Bear claw wounds** makroskopiskt
 - **Fissurer, fistlar och granulom**
 - Kan även finnas i tunntarm och magsäck
- **Ulcerös colit**: drabbar colon (huvudsakligen **distalt**) och rectum i en sammanhängande sekvens.
 - Vandrar mera proximalt i takt med att sjukdomen fortgår.
 - **Pseudopolyper**
- **Diagnos** ställs med
 - Rektoskopi: utbredning och makroskopiskt utseende
 - Mikroskopi: biopsi av tarmvävnad
- Se bild nedan (eller en bit upp, det är samma)



Extraintestinala manifestationer av UC (och lite Crohns)

- migratory polyarthritis: artrit som progressivt går på ett antal leder och slutligen stannar i en eller flera
- Sacroiliitis:
- Ankylosing spondylitis: ryggkotorna växer ihop med varandra
- Hudlesioner
- Primär skleroserande kolangit

Ulcerös colit, symptom

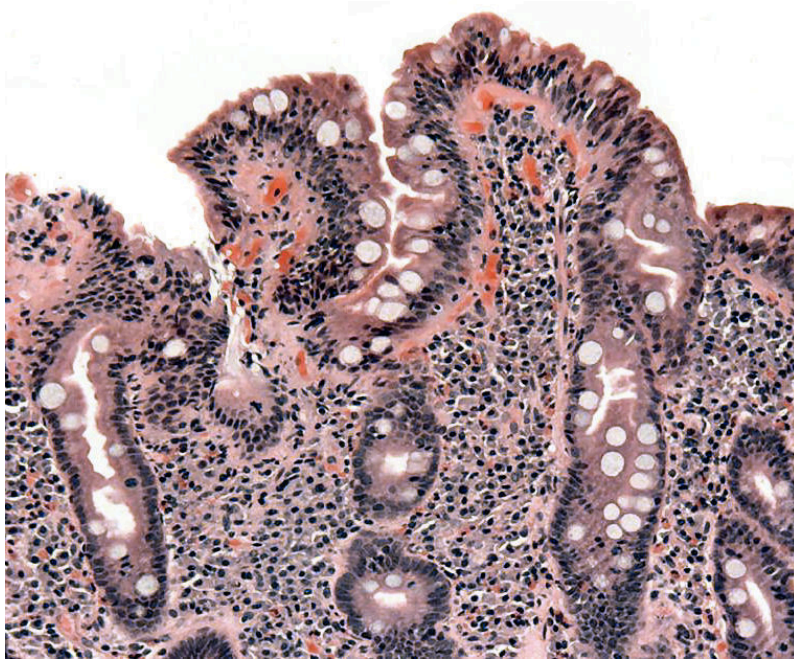
- Blodiga diarréer med mucoid material
- Smärta nedtill i magen
- Kramper → defekation hjälper
- **Järn-beroende anemi** kan utvecklas
- Anemi p.g.a. blödningar
- **Kontinuerlig sjukdom**

Crohns, symptom och grejor

- **Intermittenta attacker** av (relativt) mild **diarré, feber** och **magsmärtor**
- **Icke-nekrotiska granulom!**
- Kan tydas som **appendicit** utifrån smärtorna
- **Järn-beroende anemi** kan utvecklas
- **Hypoproteinemi** i blod
- **Malabsorption** av **nutrierter, B12** och **gallsalter**
- Över längre tid finns ökad risk för **adenocarcinom i colon** (inget problem om man tar bort colon!)
- Viktigt att det finns **skip lesions** (fokal inflammation) → kirurgiskt viktigt

Celiaki

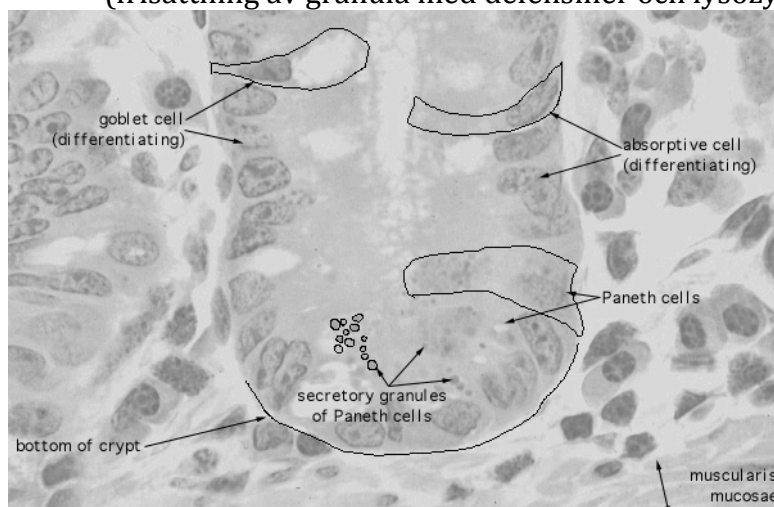
- Autoimmun sjukdom i tunntarmen i genetisk predisponerade personer. Påverkar **proximal del** av tunntarmen mer än distal del.
- Mikroskopiskt: **immunsvar** → inflammatorisk process (T-cellsmedierad) → förstör villi i tunntarmen (ytarea minskar kraftigt) → malabsorption
 - Även **krypthyperplasi** och **lymfocytinfiltration** av kryptorna
- Behandling: eliminera gluten från dieten.
 - Det har gått trend och troll i glutenintolerans, liksom i laktosintolerans.



Celiaki

Panethceller

- Utgör, tillsammans med goblet cells, enterocyter och enteroendokrina celler, de huvudsakliga celltyperna i tunntarmsepitelet.
- Känner bakterier via TLR-aktivering → triggas antimikrobiell action (frisättning av granula med defensiner och lysozym)



Manliga genitalier

Vanligast cancer

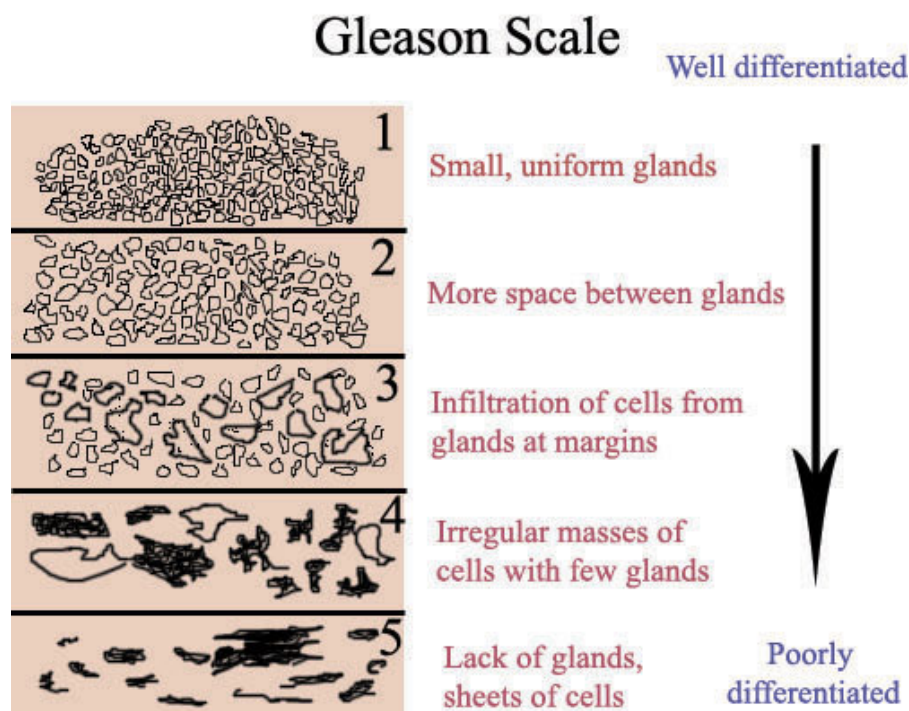
- I **prostata** är **adenocarcinom** den vanligaste maligniteten (tänk på vad prostata är för något)
- I **penis** är **skivepitelcarcinom** den vanligaste maligniteten (hud)

Peniscancer, etiologi

- **Tobak**
- **HPV**, framförallt 16 och 18 men även 31
 - Finns i **hälften** av alla peniscancer
- Dålig hygien
- Att **inte** vara omskuren (omskärelse skyddar bäst när det görs på barn)
 - Icke omskuren kan utveckla **phimos** (förträngning av förhuden, kan inte tvätta glans penis) → ökad cancerrisk
 - Icke omskuren samlar mera troligt på sig **smegma** → sekretoriskt material
- **Ålder**
- **AIDS**, relaterat till nedsatt immunförsvar (sänkt cancer surveillance via sänkt antal CD4+ T-celler).

Gleason scoring

- Ett **graderingssystem** för **prostatacancer** baserat på **körtelarkitekturen** (se bild nedan).
- Större **avvikelse** = **högre poängsättning** = **sämre prognos**



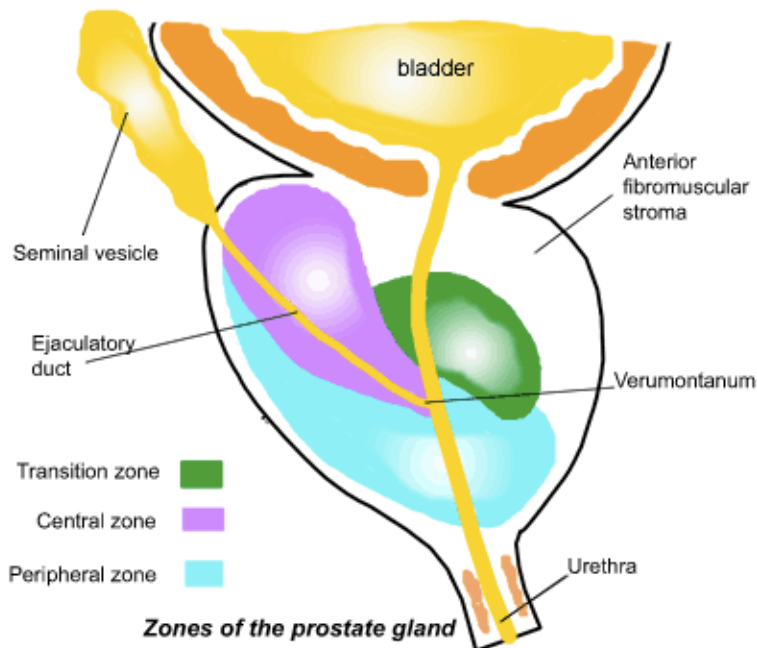
Gleason scale, lägre differentiering = högre malignitetsgrad

Mera Gleason

- Skalan graderar **adenocarcinom** i **prostata** baserat på **fem histologiska mönster av tumörkörtelarkitektur** och **infiltration**.
- Hög frekvens av **blandade tumörer** → **Gleasonsumma**, som är **summan** av de **två mest förekommande mönstren**.
- Högst differentierade tumörer (mera benigna) för exempelvis 1+1 i Gleason score och 2 (1+1) i Gleason sum.

Prostata, var uppstår hyperplasi och adenocarcinom?

- **Benign hyperplasi**: uppstår nästan alltid i **transitional zone** (se bild nedan), enligt socialisten även i **centralzonen** (Robbins nämner inte det)
 - Cellknölar klämmer på *uretra pars prostatica* → urinträngningar, svårt att tömma blåsan för äldre herrar
 - **Mycket vanligt** (många vid 40 åå, 90 % vid 80 åå)
 - Expansion = proliferation av **både stroma** och **epitelialceller**
 - **DHT** (aktivt testosteron) är det främsta stimulit för proliferation
- **Adenocarcinom**:
 - Framförallt hos män >50 åå, vanligaste manliga cancer
 - **Androgener** är starkt stimuli, liksom **ärftlighet, miljö** och **förvärvade somatiska mutationer**
 - Växer enligt socialisten främst i **yttre perifera körtlar** (det verkar som att **carcinom** är vanligt i **perifera körtlar** och **benign** växt i transitionszon)
 - Kan **rektalpalperas** (främsta detektionsmetoden!).
 - Även **PSA-nivåer** i blod används
 - <4 ng/mL normalt; >10 ng/mL kliniskt intressant
 - Varierande differentierings- och anaplasigrad.
 - Neoplastiska körtlar beklädda med enkelt epitellager
 - **Metastaserar** ofta till **skelettet**



Palpationsfynd

- Rektalpalperar och hittar en **hård, knölig prostata**
- Tänkbara orsaker:
 - **Prostatacancer**
 - **Granulomatös prostatit** (inflammation)
 - Kan vara **icke-specifik** eller orsakas av någon **patogen**, utred vidare
 - Vanligen är andra symptom närvarande, som feber, återkommande urininfektioner etc.

Precancerös förändring i prostata

- **Prostatic intraepithelial neoplasia** är ett **precanceröst** tillstånd
 - Och det enda rätta här

Prostatacancer, komplikationer

PROSTATA: En 77-årig man med känd prostatacancer med känd metastasering förs in på akutmottagningen och berättar att han plötsligt fått ordentliga ryggsmärtor och dessutom domningar i underlivet.

Vad är en trolig förklaring till de nytillkomna symptomen?

Vad gör du?

Varför är det bråttom att vidtaga åtgärder? (031212KS?, 3p)

- **Kotmetastaser** med **patologisk fraktur** (beroende på försvagning av kotstrukturen i och med metastasen).
- Transportera till ryggkirurg/ortopedkirurg för operation
- Om **ryggmärgen kläms** och en **tvärsnittslesion** uppstår riskerar patienten att **förlora känsel** ipsilateralt samt **smärta/värmekänslighet** kontralateralt (DFM3).

Prostata

- PSA förhöjt; PAD ger Gleason score 4+5=9 (max = 5+5)
- Prognosen är inte så bra. Lågt differentierade celler = högre malignitetsgrad.
- Borttagande av prostata (**prostataektomi**) kommer troligen inte att göra så mycket gott för patienten.

Prostatacancer

- **Makroskopiskt**: ofta **svår att se** (lättare att **känna**), och när den syns är den **diffust avgränsad**
- **Mikroskopiskt**: **adenocarcinom** (varierande grad av körtelimitation)
- **Serum-PSA** är bra för att se om prostatan producerar för mycket PSA (associerat till tumör/hyperplasi), men det är **inte en morfologisk metod**.
 - Mycket tveksam till att man kör **immunhistokemi** på blodproven. Däremot verkar **ELISA** sandwich vara en bra idé. Likaså **masspektrometri** om labbet är rikt.
- För **morfologisk** analys, använd **mellannålsbiopsi**.

Prostatahyperplasi, komplikationer

- 10 % av de drabbade får symptom

- **Obstruktion** av nere urinvägar → **problem** att **tömma blåsan** och **intermittenta avbrott** i tömningen.
- Vissa utvecklar **fullständig obstruktion** → **smärtsam distension** av blåsan → **hydronefrosb** (troligt bilateralt om stoppet sitter vid nedre urinvägarna)
- Även ökad risk för **UVI** om obstruktion i blåsan (bakterier kan växa till) → ökad risk för **cystit**

Prostatahyperplasi

- **Hyperplasi** förekommer framförallt i **transitionszonen** (se bild ovan) → kan ge **förträngd urethra pars prostatica** (förträngning av lumen).
- Påverkad prostata är förstorad, kan väga upp mot 300 g.
- **Snittyta** innehåller många ganska **välavgränsade noduli** som **buktar ut**.
- **Körtlar**: högt cylindriskt epitel, perifert lager tillplattade basalceller.
 - **Lumen** innehåller ofta sekretoriskt material
 - Körtlar **omges av prolifererande stroma**.

Scrotum, fyra orsaker till oöm unilateral scrotumförstoring

- **Testikelneoplasi** (testistumör). Hård, oöm.
- **Hydrocele**: vattenbräck. Ansamling av serös vätska inom *tunica vaginalis*. Ganska vanligt.
- **Varicocele**: pungåderbräck. **Utvidgade vener** i testis, syns som **nodularitet** på scrotum.
- **Spermatocele**: **cysta**, via protrusion av **vidgade efferenta dukter** i *rete testis* och *epididymis*.
- **Hernia inguinale**: inguinalbräck.
- (**Hematocele**: blödning i *tunica vaginalis*. Vanligen mera **smärtsamt** än hydrocele?)

Klassiskt seminom

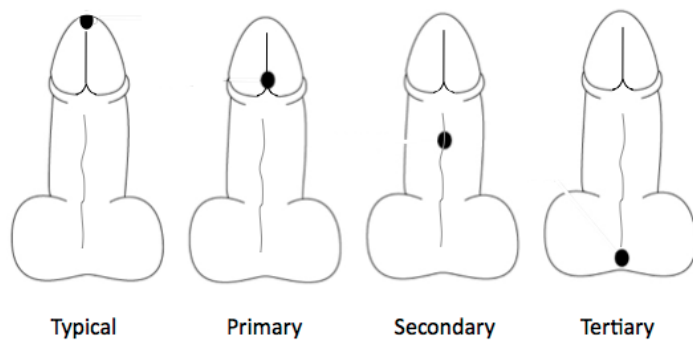
- Utgör cirka **50 % av testisneoplasier**.
- **Makro**: **mjuka, väl avgränsade, grå-vita** tumörer som buktar ut från snittytan.
- **Mikro**: **Stora, uniforma celler**. Distinkta cellgränser. **Runda nuclei**.
 - Identiska med **dysgerminom i ovarier**.
 - Ofta arrangerade i **små lobuli** med **fibrös septa**
 - **Lymfocytinfiltrat** syns ofta, **granulomatös reaktion** kan förekomma

Icke-invasiv groddcellstumör

- **Teratom** (benigt?)

Hypospadi

- Urethras mynning sitter inte där det ska, utan **urethra mynnar på undersidan av penis**.
- Finns även **hyperspadi**, där urethra mynnar på ovansidan av penis.



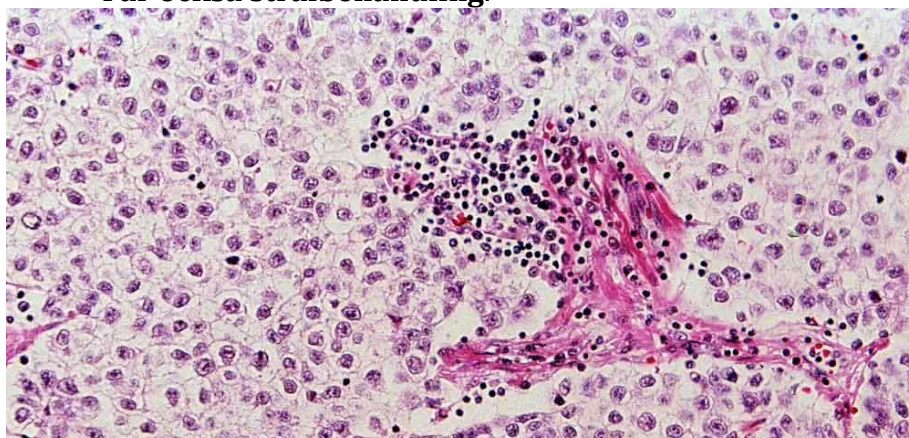
Hypospadi, exempel på varianter

Parafimos (paraphimosis)

- Vid **phimos** kan den trånga förhuden dras tillbaka över *glans penis* och fastna där → **paraphimosis**
- Kan orsaka **försämrat blodflöde** genom penis med potentiellt allvarliga komplikationer.
- Behandla med **dorsalsnitt** (längsgående snitt längs förhuden) eller **omskärelse**.

Unilateralt (sn) förstörd testis

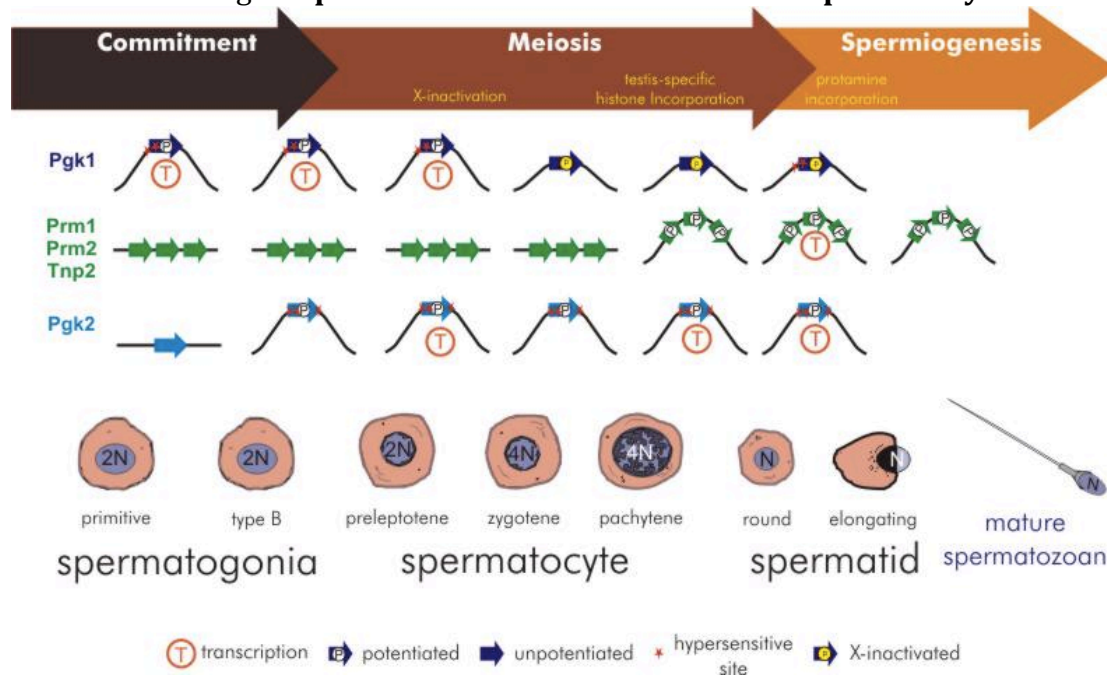
- Palperbar **förstorad ljumskörtel** (lymfkörtel) *sn*.
- Ultraljud: 4 cm resistens i *testis sn*.
- Förhöjda nivåer **β -hCG** och **α -fetoprotein**.
 - hCG: humant choriogonadotropin. Kan vara förhöjt, men korrelerar snarast till närvaro av **trofoblaster** i tumören snarare än tumörstadiet.
 - hCG är dock **alltid** förhöjt vid **choriocarcinom**
 - Ett **klassiskt/pure seminoma** ger **inte** höjda AFP-nivåer. Är **inte** diagnostiskt i sig själv, däremot går sjunkande nivåer att korrelera till **framgångsrik behandling**.
 - S-AFP ofta direkt kopplat till tumörstorleken.
 - **AFP** pekar mot en **yolk sac tumor**.
- **Vitaktig tumör** utan blödningar eller nekroser.
- **Får också strålbehandling**.



- Patienten har **seminom** (strålbehandlingskänsligt).
- Ser ut som på den i uppgiften bifogade bilden ovan.

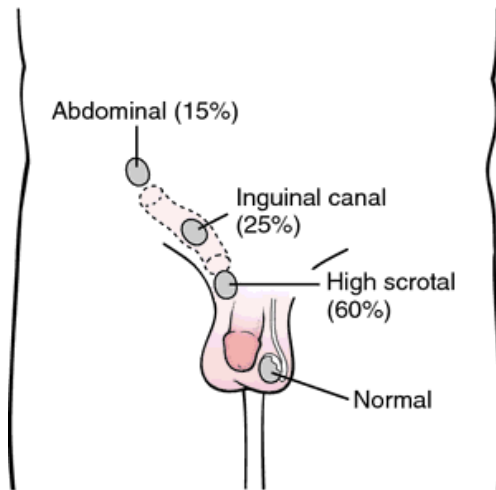
Typiskt debutsymptom testiscancer + precursor

- Det första symptomet patienten upptäcker är oftast **knöl i testis** (alternativt **förstoring av testis**). Knölen är **smärtfri**.
- Den vanligaste **precursorcellen** till testiscancer är **spermatocyten**.



Kryptorkism (cryptorchidism)

- **Avsaknad av en (90 %) eller båda (10 %) testis i scrotum**, vanligt defekt hos småpojkar.
 - Osannolikt men möjligt att utveckla senare i livet.
 - Har stannat upp under sin vandring ned (i samband med att testis bildas).
- **Oftast oklar orsak**, men förslag är
 - **Hormonell** eller testikulär avvikelse
 - **Mekaniska** problem (som att testis fastnar i inguinalkanalen)
- Viktigt att **åtgärda** för att
 - **Minska risk** för **testisatrofi**
 - **Reducera risk** för **testiscancer** (som annars är ökad 3-5 ggr) och **infertilitet**
- **Konsekvenser** av kryptorkism kan vara
 - **Testisatrofi** (groddceller försvinner, basalmembran tillväxer, tubuli fibrotiseras) ← kan vara normalstor vid födsel, men krymper sedan vid 5-6 åå
 - 3-5 ggr ökad risk för **testiscancer** (socialisten säger 35 ggr, Robbins 3-5)
 - **Ökad risk** för **cancer** även i **kontralateralt normalt belägen testis**
- Histologi: **tubulär atrofi** kring 6 åå, **hyalinisering** kring puberteten.
 - **Tubuliförlust** hänger ofta ihop med hyperplasi av **Leydigceller** (som producerar **testosteron** när de stimuleras av **LH**)
 - **Möjliga foci** av **intratubulär groddcellsneoplasi** → framtida **tumör**



Kryptorkism

Manliga bröst

- Vanligaste patologiska förändringen: **gynekomasti** (benign tillväxt av bröstvävnad)
- Orsaker kan vara
 - **Hormonell obalans** under **pubertet**
 - **LM-induceratb** (bitch tits hos män som cyklar steroiderna dåligt)
 - **Hormonproducerande tumörer**
 - Metabola sjukdomar
 - idiopatiskt

Rökning som riskfaktor

- Hos män anses **blåscancer** och **njurcancer** vara associerade till **rökning**
 - Lite som att **coloncancer** är kopplat till **intag av rött kött** och verkar ha högre frekvens hos **män**

Paraphimosis

- Paraphimosis: ett tillstånd när trång förhud (*preputium*) fastnar bakom *glans penis* → potentiell ischemi i *glans penis*
- Gör ett **lateralsnitt** (längs med förhuden) **eller** en **omskärelse** på ort och ställe

Uropatologisk tumör

UROPATHOLOGISK TUMÖR: Vilken vanlig uropatologisk tumör (dvs tumör inom urinvägar eller manliga genitalia) stämmer nedanstående makrobeskrivning bäst på? Ange både organ och histopatologisk typ av tumör.

"Den här tumören är diffust avgränsad med ganska hårda, solida snittytor. Många gånger syns tumören inte alls makroskopiskt. När den är synlig makroskopiskt är den oftast mer utbredd mikroskopiskt än vad man kan ana med blotta ögat."(040514KS?, 2p)

- **Adenocarcinom i prostata**
- Enklaste sättet att hitta den är att **rektalpalpera**
- Kan tänka sig att mäta **PSA** i serum också, men det är inte så specifikt.
 - **PSA: prostata-specifikt antigen (proteolytiskt enzym). Gör sperman mera lättflytande.**

- Vid **hyperplasi** och **neoplasi** av prostata kommer S-PSA högst troligt att vara förhöjt.
- <4 ng/mL normalt; >10 ng/mL kliniskt intressant, men inte avgörande.
- Om **biopsi** kan patologer **färga för PSA-produktion**.
- Om **blodprov** kan urologer **mäta PSA**.
- PSA-mätning leder till **överbehandling** av egentliga ofarliga cancrar, alternativt **diagnosticerar** tillstånd det ändå inte går att göra så mycket åt. Det riskerar att skapa mera **bekymmer**, för patienterna, än det hjälper och alltså finns inget program för PSA-screening i Sverige.

PIN

- Prostata intraepithelial neoplasia (**PIN**) är ett **förstadie** till **carcinom**.
- Om det finns höggradig PIN (typ PIN 3) är det läge att göra fler biopsier för att se om det blivit **carcinom** (brutit igenom BM, invaderat underliggande vävnad) → underlag för prostatektomi.

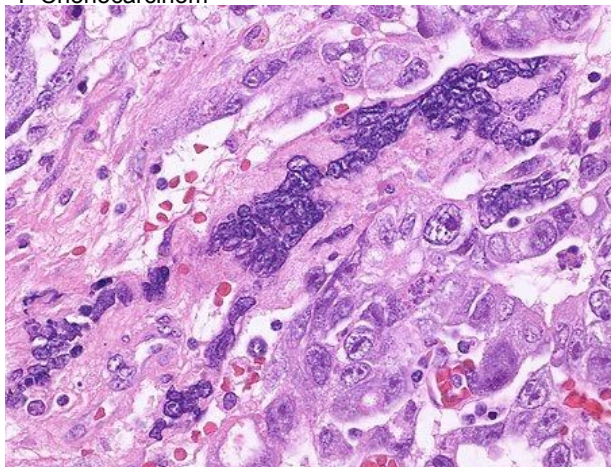
Påståenden

- Det är **felaktigt** att "de flesta testistumörer är maligna"
 - I åldergruppen 15-34 år där det enligt Robbins förekommer flest testistumörer utgör **seminom** den absolut största andelen, och seminom är **inte maligna**.
- Spermatocytiskt seminom drabbar **inte** typiskt äldre män.

Testiscarcinom

En 31-årig man har besvärats av tyngdkänsla i pungen i ca 6 månader. Undersökande läkare finner en förstorad höger testikel, som på ultraljud avslöjar en ca 5 cm stor resistens. I serum ses kraftigt förhöjda nivåer av humant korion- gonadotropin och alfa-fetoprotein. vid orkidektomi uppvisar tumören en mjuk sönderfallande brunröd karaktär. Histologiskt ses stora oregelbundna primitiva tumörceller. Vilken av följande diagnoser är mest sannolik (endast ett svar)? (120220HS, 1p)

- A Teratom
- B Embryonal cancer
- C Parotit orkit
- D Leydigcelltumör
- E Skivepitelcancer
- F Choriocarcinom



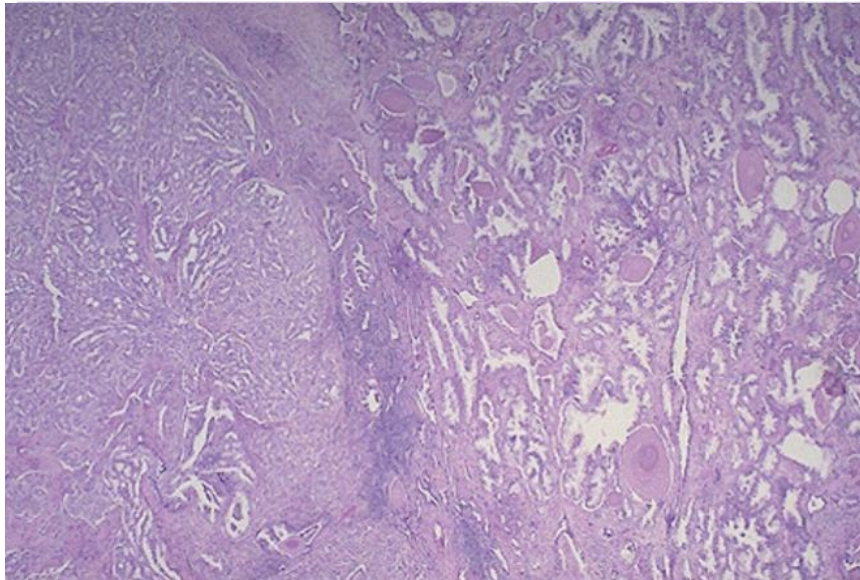
- Troligt **choriocarcinom**
 - **Förhöjda hCG**
 - **Testis = sönderfallande blödande massa**

- Histologi visar (såvitt jag kan se) **cytotrofoblaster (mononukleära, ljus cytoplasma)** och **syncytiotrofoblaster (multinucleated med mörk cytoplasma)** vid H&E-färgning

Prostatahyperplasi

En 70-års frisk man söker sin husläkare för en hälsokontroll. Vid rektalpalpation upptäcks en hård knöl i prostata. I prostatabiopsier ses i mikroskopet små tätpackade körtlar med nukleolförande kärnor. Vilken av följande är den mest sannolika diagnosen (ange endast ett alternativ) (110601, 1p; 120220HS, 1p)

- A Adenocarcinom i prostata
- B Benign prostatahyperplasi
- C Kronisk prostatit
- D Metastas av urotelcellscancer
- E Infarkt i prostata



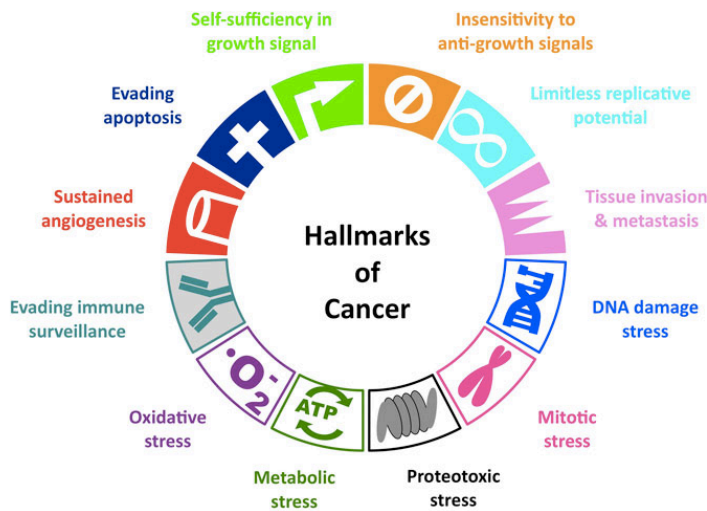
- Jag tror på **adenocarcinom i prostata** eftersom **knölen** är **hård**.
- Dock, ta fler biopsier, kolla PSA-värdet.

Allmänt neoplasi

Tre karaktäristiska förvärvade egenskaper/förmågor hos cancerceller (tumörceller)?

- Anti-apoptotiska **mutationer**
- Förmåga till **angiogenes**/kärlbildning
- Kan förändra metabola/metaboliska mönster för att trygga sin egen energiförsörjning
- Kan sprida sig/metastasera och **invadera**
- Möjlighet till förändring av det genetiska materialet (mutationer)
 - **Instabilitet** av det genetiska materialet
- **Telomerasaktivitet** (som medger i väldigt många celldelningar, kanske obegränsat antal)
- Hög proliferationstakt genom tillväxt, trots frånvaro av tillväxtfaktorer
- Obestämd livslängd
- Okänslighet för **kontaktinhibition**
- Tillväxt utan att fästa vid ECM

Mera hallmarks of cancer, 2011



- Undvikande av **apoptos**
- Självförsörjande med **tillväxtsignalering**
- Okänslighet för tillväxthämmande faktorer
- Obegränsad replikativ potential (**telomerasaktivitet**)
- **Invasion** av vävnad och metastasering
- DNA-skada (ökad frekvens DNA-skador)
- Mitotisk stress (ökad antal **mitoser**)
- Proteotoxisk stress (stress på cellen på grund av ansamling av felveckande [muterade] proteiner)
- **Metabol** stress (förändrat behovsmönster av nutrienter)
- **Oxidativ** stress (celler försöker mota cancerogeniteten?)
- Undviker immunförsvarets övervakning
- Kan sköta **angiogenes**, och bibehålla denna kärlbildning
- Undviker **apoptos** (dysreglering av apoptosen)

Fyra cellproliferationsegenskaper som särskiljer en tumörcell *in vitro*

- Tumörceller är immortaliserade. Kan genomgå ett obegränsat antal celledelningar, till skillnad från normalceller som endast kan genomgå ett begränsat antal celledelningar.
- Tumörceller har ett mindre behov av tillväxtfaktorer i mediet än normala celler
 - Eftersom tumörcellerna kan sköta sådant själva
- Tumörceller är oberoende av förankring till ECM och kan växa i suspension.
 - Normala celler måste vara förankrade till ECM för att kunna växa.
- Normalceller slutar växa när de kommer i kontakt med varandra (**kontaktinhibition**), vilket inte gäller för tumörceller som fortsätter växa på och över varandra.

Punktmutation i prolifererande cell, vad händer?

- Mest troligt: mutationen sker i en inte direkt kodande (icke-kodande) region, ingenting händer.
- Näst mest troligt: mutationen är till nackdel för cellen, som går i apoptos.
- Minst troligt: mutationen är till fördel för cellen, tillväxtmässigt, och cellen har potential att börja växa ohämmat.
 - Förändrar svar på apoptos eller dess tillväxtkaraktäristika

Varför begränsat antal celledelningar?

- För att kromosomerna förkortas en aning vid varje mitos. Till sist kommer inte en ordentlig replikation av meningsfullt kromosominnehåll att kunna ske.
 - Enzymet **telomeras** ser till att addera repeats till kromosomändarna. I vanliga celler är telomerasaktiviteten ytterst låg, medan den i cancerceller är klart högre.
- Dessutom kontrolleras normala cellers tillväxt av ett antal mekanismer, så som tillväxtfrämjande faktorer, tillväxtinhiberande faktorer, apoptos.
- Om mutation i gensekvens som kodar för någon av dessa reglerande mekanismer kan cellen erhålla förmåga att dela sig obehindrat, och har då blivit en cancercell.

Fem olika spridningsvägar för en malign tumör

- **Hematogen** spridning (via blodbanan)
 - **Intravasering** (går in till blodbanan) och sedan extravasering (ut ur blodbanan) in i ny vävnad
- **Invasion** av intilliggande vävnad
 - lokalinvasion
- Spridning via **lymfatiska** systemet
- **Perineural** spridning
 - Längs med nervfiber
- Implantation/**seeding**: när tumörer invaderar en naturlig kroppshålighet.
 - Karaktäristiskt för tumörer i ovarier, vilka ofta täcker ytor i peritoneum utan att invadera underliggande abdominala organs parenkym.
- **Mekanisk** spridning av tumörfragment vid kirurgiska ingrepp
 - Cancerceller förflyttas av misstag vid kirurgi.

De fem mest frekventa målorganen för metastaser, utöver lymfkörtlar, alla tumörtyper inräknade

- Lungor
- Skelett
- Lever
- Hjärna
- Binjurar

Extravasering vs intravasering

- **Extravasering**: (tumör)cellen adhererar till endotelet. Diapedes genom endotelet (basalmembran och ECM) **ut i vävnad**.
- **Intravasering**: när tumörceller går in till blodbanan från tumörvävnad.

Valt av målorgan för metastas

- **Transportmöjligheter** till metastas-site (om endotelet uttrycker adhesionsmolekyler som matchar de på tumörcellen)
- **Närhet** till metastas-site från primärtumören
- **Mottaglighet** hos målstromat (om miljön är gynnsam för cancercellen)

Fyra+ faktorer som tros samverka för att ge metastatisk fenotyp (hallmarks)

- Invasiv förmåga
- Cell-cell adhesion
 - Behöver inte ha adhesion för att kunna växa, kan växa i suspension
 - Okänslig för kontaktinhibition
- Tillväxtfaktoroberoende
- Förmåga att stimulera och bibehålla angiogenes
- Resistens mot apoptos
- Telomerasaktivitet
- Ökat antal celledelningar

Skelettmetastaser hos 80-årig man – vilken är trolig primärtumör?

- Troliga primärtumörer: prostata- och lungcancer samt njurcancer
 - Framförallt i **prostatacancer** tenderar **skelettmetastaser** att vara de enda metastaserna
- Mindre troliga primärtumörer är alltså: blåscancer, testiscancer,

Tumörinfiltration och smärta

- Tumörer ska inte ömma i sig, men **tumörinfiltration i vävnad kan leda till tumörrelaterade smärtor**. Förslag på förklaringar:
 - Infektion i tumören (ge antibiotika)
 - Tumörer kan orsaka smärta genom att pressa på en vävnad/struktur (som en nerv) eller genom att frisätta kemikalier som gör nociceptorer känsliga för stimuli som normalt inte orsakar smärtor
 - Tumörer kan orsaka DVT (15-25 % av alla DVT, enligt en siffra, oklar källa, isf är det pancreatic cancer, pelvic tumors etc)
 - I GI kan smärtan komma av minskad/störd motilitet, dilation, påverkan på blodflöde eller ulceration.

Mekanismer när tumörcell tar sig igenom basalmembran + involverade proteiner

- För intravasering (gå från tumörvävnad till blodbanan) måste tumörcellerna uttrycka ytmolekyler för adhesion (integriner som binder laminin och fibronectin).
- För extravasering (gå från blodbanan till vävnad) måste cellerna vara mobila och kunna migrera (minskat uttryck av E-cadherin och catenin).
- Produktion av proteiner som **bryter ned ECM** tycks vara viktigt för **metastasering**. Exempel är **matrixmetalloproteaser** som bryter ned basalmembranets kollagen IV.

Definition: lokalt malign tumör

- Carcinoma *in situ*. Malign tumör som **vanligen ännu inte** penetrerat basalmembranet och **ännu inte metastaserat**.
 - Matrixmetalloproeaser uttrycks, vilket bryter ned kollagen IV i basalmembranet.

Tumörprogression och bakomliggande orsak

- Det tredje och sista steget i tumörutveckling.
- Karaktäriseras av **ökad tillväxthastighet** och **grad av invasivitet**. Även förhöjd **metastaseringsförmåga** och **terapiresistens**.
 - **Fenotypiska förändringar** äger rum.
 - Mer och mer **aneuploidi** (antalet kromosomer är inte en jämn multipel av numret som är karaktäristiskt för arten, typ $1.72 \cdot 46$ i människocancers fall)
- Bakomliggande orsak: pågående mutationer i tumörceller, selektion av nya subpopulationer (med nya egenskaper) i tumören.

Genetisk instabilitet

- En benägenhet att drabbas av mutationer när reparations- och replikationsförloppet inte fortlöper normalt.

Förhindrande av tumöruppkomst

- Regleringmekanismer, inklusive **tumörsuppressorgener** vilka bland annat har till funktion att
 - **Koppla cellcykeln till DNA-skada**. Om det finns skadat DNA kan cellen inte dela sig. Reparationsmekanismer kan åtgärda felet och låta cellcykeln fortsätta.
 - Att **inducera apoptos** om inte skadan repareras
 - Att inducera **adhesionsproteiner** som förhindrar metastasering (metastassupprimerande gener)
- Exempel på tumörsuppressorgener är p53 och Rb.
 - Kan vara med och inducera apoptos, alternativt förhindra celledelning vid DNA-skada.

Bevis för att cancer är en genetisk sjukdom

- Merparten av cancrar uppvisar mutation i p53 (tumörsuppressorgen) och kan därför kontrollerat förändra sig utan att apoptos induceras.

Tumörer är heterogena, cellulärt och strukturellt

- En **tumör** har, **troligtvis, monoklonalt ursprung**. Tumörcellerna delar sig och nya mutationer uppstår på vägen. Vissa av de nya mutationerna är (än mer) fördelaktiga och ger upphov till egna sub-celinjer av tumörceller.
- Alltså kan en bit tumörvävnad vara sammansatt av cellinjer som växt fram från samma tumörstamcell, men som på vägen skapat sina egna sublinjer → **heterogenitet**.

Karyotypanalys, vad kan man se?

Kollar på celler uppodlade från blodprov.

- Aneuploidi / polyploidi /
- Translokationer
- Deletioner
- Inversioner
- Exempel på tillstånd
 - Turner
 - Klinefelter
 - t(9;22), där den utökade kromosom 22 kallas filadelfiakromosomen (ligger bakom **KML**)
 - trisomier (som tris-21)
 - mosaicism (olika genotyper i olika celler, trots ursprung i samma individ)

Förändringar i cancerceller

- **Onkogen:** en gen med potential att orsaka cancer. I tumörer är de ofta muterade eller högradigt uttryckta.
- **Protoonkogener:** en normal gen som kan bli en onkogen via mutationer eller ökad expression.
 - Kodar för **proteiner** som deltar i **reglering** av **differentiering** och **celltillväxt**.
- Cancercellen är genetiskt förändrad
 - Egenskaper är överuttryckta (tillväxtfaktorer), underuttryckta (apoptosmekanismer, tumörsuppressorerproteiner)
 - Genetisk obalans på grund av att vissa egenskaper förvärvats och andra förlorats.
- Numerisk kromosomförändring, alltså aneuploidi
 - Hög-gradig aneuploidi: ofta sämre prognos
 - Låg-gradig aneuploidi: ofta något bättre prognos
- Strukturella genförändringar
 - Genamplifiering: leder till överuttryck av den amplifierade genen (protoonkogen)
 - Exempelgener är *c-erbB2* och *cyclin D* som båda verkar i bröstcancer
 - *Myc* som verkar i neuroblastom (även i Burkitt lymphoma, vanligtvis t(8;14))
 - Translokationer.
 - Den mest kända är t(9;22) i **kronisk myeloisk leukemi**. Fusion mellan c-obl och bcr som bärs på kromosom 22.
 - *C-myc* från kromosom 8 till immunoglobulin-genen på kromosom 14 → Burkitt's lymfom, med överuttryck av *myc* (t8;14)
 - Deletioner
 - Ex retinoblastom-genen (Rb) på kromosom 13 → **retinoblastom**. För stor effekt krävs att patienten är homozygot för mutationen (klart ökad risk för att bli homozygot om individen föds som heterozygot Rb-).
 - Punktmutationer som leder till förändrad funktion hos proteinet
 - Hyperaktivering av protoonkogenen *ras* i pancreascancer.
 - Inaktivering av p53 eller Rb

- Cancercellen är genetiskt instabil → förvärvar mutationer i högre grad/frekvens än en normal cell.
 - Trolig viktig koppling till defekt cellcykelkontroll, dvs cellcykeln tillåts gå vidare från checkpoints trots skadat DNA.

Strukturella missbildningar tris-21 + riskfaktor

- Kranifaciala
 - Platt ansikta
 - Lågbryggad näsa
 - Lågt sittande öron
 - Minskat avstånd mellan ögonen
- Hjärtmissbildningar
 - Atrioventrikulär septumdefekt
 - Ventrikulär septumdefekt
 - Persisterande ductus arteriosus
 - Fallots tetrad (kammarseptum defekt [VSD, hål så att det läcker mellan ventriklarna], överridande aorta [oklart för mig exakt hur det fungerar], högerkammarmhypertrofi, subpulmonell utflödesobstruktion [stenos])
- Skelett:
 - Korta ben (revben, pelvis, extremiteter)
 - Bred och korta händer
- Viktigaste riskfaktorn: moderns ålder
 - Enligt vissa rön är faderns ålder av klart intresse för autism-tillstånd

Hög-gradig aneuploidi, hur ser cellkärnan ut?

- Varierande optisk densitet i kärnan
- Hyperkromasi/hypokromasi, mönster i nucleus

Vilka sjukdomar är aneuploidier (rubbingar i antal kromosomer)

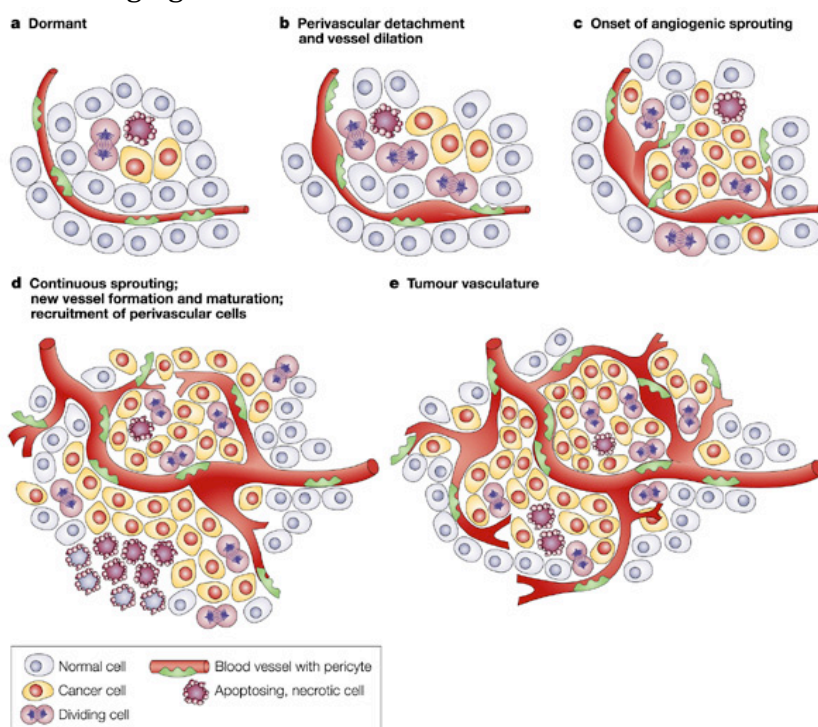
- Svar: Downs (47,XX, tris-21) och Turners (45,X) är aneuploidier
- Gaucher: lipid accumulates in cells and certain organs (ser hepatomegali och splenomegali)
- Osteogenesis imperfecta: får blåaktiga ögonvitor. Mutation i gen för kollagen. Innebär olika grader av benskörhet.
- Tay-Sachs: autosomal recessiv. Progressiv degradiering av nervceller samt mentala/psykiska förmågor under en cirka 6 mån lång process. Ger ofta död <4 åå.
- Neurofibromatos: ett antal ärftliga tillstånd med hög tumörrisk, ffa i hjärnan. Autosomalt dominant.

Angiogeneshämmare som terapi

- Kärlbildning är centralt i vissa sjukdomar, som cancer och kronisk inflammation.
- Angiogeneshämmare kan därför användas för att hämma sådana tillstånd, kanske framförallt cancer.

Angiogenes i tumörväxt

- Syre och näring för celltillväxt tros kunna diffundera 1-2 mm. För avstånd >2 mm tros alltså kräva angiogenes, vilket begränsar tumörers storlek utan angiogenes till cirka 2 mm.
- Tumörer kan stimulera **angiogenes** (nya kärlskott från redan existerande kapillärer) och i vissa fall **vaskulogenes** (rekrytering av endotelceller från benmärgen).
- **Angiogenic/angiogenetic switch:** sker när en tumör nått 2 mm i diameter. Tumören reagerar på hypoxi genom att uttrycka tillväxtfaktorer som VEGF (vascular endothelial growth factor) → främjar angiogenes → tumören kan fortsätta växa.



Angiogenes, tillväxtfaktorer

- Hypoxia-induced factor 1a (HIF1a): produceras även normalt, men binder då proteinet von Hippel-Lindau (VHL) → nedbrytning.
 - **HIF1a translokerar till nucleus** → aktiverar **transkription** av målgener som **VEGF** (vascular endothelial growth factor).
 - **VHL** agerar alltså **tumörsuppressorgen!** **Mutation** här associeras med olika **cancrar**.
 - Även faktorer som p53, som ofta muteras i cancrar, kan reglera pro- och antiangiogena faktorer.

Tumörsuppressorer

- Jämför med onkogener, där det kan räcka med att den ena allelen är muterad för att viss effekt ska uppnås. → **dominanta**
- **Suppressorer: two-hit hypothesis** → muterade suppressorer är recessiva och behöver ha två muterade alleler för att det ska bli fel på riktigt.

Inaktivering av tumörsuppressorer

- **Deletion** av tumörsuppressorgen: ingen gen, inget suppressorprotein.
- **Metylering** av genen → **avstängning** av **transkription** av suppressorgen → inget protein
- **Mismatch repair: frameshift mutation.** Läsrampen förändras → inget funktionellt protein.
- **Punktmutation:** felaktigt protein (men degenererad kod kan fortfarande ge funktionellt protein, lite beroende på)
- **Bindning** av suppressorproteinet till protein från onkogen DNA-virus
 - **Rb** som binder **E7** från HPV, eller **p53** som binder **E6** från HPV
- **Dominant negative mutation:** där exempelvis **muterat p53 binder** till **normalt p53** och **inaktiverar** detta.

Mekanismer för aktivering av onkogen funktion

- **Aneuploidi:** ett antal kromosomer som avviker från det normala
- **Genamplifiering:** ökat antal gener med visst uttryck.
- **Translokationer** (kromosomala rearrangemang): translokation av onkogen till annan aktiverad gen
 - **MYC** till Ig-genen i lymfocytoida celler → ökad transkription av onkogenen → Burkitt lymfom
- **Mutation** av onkogen → konstant aktiverat onkogenprotein, som punktmutation i *ras*
 - Generell **ras-funktion: cellproliferation**
 - När **RAS**-proteinet är **aktiverat**, **aktiverar** det i sin tur **andra proteiner** vilka i slutändan slår på **celltillväxt, differentiering och överlevnad.**

Onkogener och reglering av celltillväxt

- Aktivering av celledelning → protoonkogener → onkogener
- Hämmning av celledelning genom tumörsuppressorgener
- Reglering av apoptos

Onkogener, detaljer

- Bcl-2: **antiapoptotiskt** protein
- RAS: **protoonkogen.** När det är aktiverat, aktiveras nedströms faktorer för proliferation, differentiering. → genom mutation kan det bli oberoende av tillväxtsignaler
- **Cyklin D: protoonkogen.** Kan överuttryckt och i komplex med CDKer (typ CDK4) främja cellcykelns framåtskridande (DNA-replikation och mitos)
- P53: **tumörsuppressorgen.** Om mutation eller deletion → undvikande av apoptos.
 - Aktiverat driver transkription av saker som förhindrar Rb-fosforylering → **ger G1/S-block i cellcykeln**

Onkogener vs tumörsuppressorgener

- **Tumörsuppressorgener:** Signal kan hindra proliferation genom **två mekanismer** (okänslighet för dessa främjar **neoplasi**)
 - 1: tvinga in celler i **G0** (vilofas)

- 2: celler går in i **postmitotisk differentierad pool**, förlorar replikativ potential
- Exempel: **p53**, som är **defekt i >70 % av cancrar**. I **normalt läge aktiverar** den quiescence (inaktivitet = **G0**), inducerar **senescence** (celler slutar dela sig) och triggas **apoptos**.
- Vid **neoplasier** finns okänslighet för p53, exempelvis genom att proteiner från virus som HPV (E7) binder p53 och inaktiverar detta. Samma för EBV.
- **Protoonkogener**: om de muteras kan de bli en onkogen som främjar okontrollerad celltillväxt/malign cellförändring
 - Exempel: **RAS**, som i aktiverat tillstånd stimulerar proliferation och differentiering
 - Exempel: **MYC**, vilken producerar onkoproteiner som är transkriptionsfaktorer → främjar uttryck av tillväxtfrämjande gener (t.ex. **cykliner**).
 - Vanligen minskar **myc**-nivåer när cellcykeln börjar, men onkogenen har ett stadigt högt uttryck → ihållande proliferation.

Kromosomala förändringar som ger cancer

- **Genamplifiering**: med flera kopior av en gen **ökar genuttrycket**. Är den påverkade genen inblandad i reglering av cellproliferation/differentiering kan det bli cancer. Exempel är **HER2 i bröstcancer**.
- **Translokation** av en gen kan leda till **ökad expression**, exempelvis **t(9;22)** där *abl-bcr* (**KML**) bildar ett fusionsprotein. Även **t(8;14)**, Burkitt.
- **Translokation** där en gen, exempelvis *myc*, hamnar under inflytande av en annan gens kraftiga enhancer region.

Onkogener, Protoonkogener och Tumörsuppressorgener

- Kan vara överuttryckt i cancercell: P
- Retinoblastomgenen tillhör denna kategori: T
- Kan koda för gen som förhindrar apoptos: P
- Mutation kan påverka uttrycket av sådan gen: P, T
- Hypermetylering av en sådan gen kan bidra till cancerutveckling: T
- RAS tillhör den kategorin: P

Skillnad onkogener vs protoonkogener

- **Protoonkogener**: normal gen som **kan bli en onkogen** (**cancerfrämjande gen**) via mutation eller överuttryck
- **Onkogener**: ofta muterade eller högradigt uttrycka i tumörer. Gener med **potential att orsaka cancer**.
- **Onkogener** kan delas in olika kategorier beroende på hur de verkar
 - **Tillväxtfaktorer** (mitogens)
 - **Receptortyrosinkinaser (HER2/neu, EGFR)**
 - **Cytoplasmiska tyrosinkinaser** (Abl-genen i KML)
 - **Regulatoriska GTPaser** (Ras protein)
 - **Transkriptionsfaktorer** (*myc*)

Samspel cyklin D, CDK4 och (proto)onkoga proteiner

- **Falska mitogena signaler** kan komma av överuttryckt eller muterad onkogenprodukt (det som gör att protoonkogenen blir en onkogen)
 - Exempel är **HER2** (överuttryckt tillväxtfaktorreceptor i bröstcancer) eller muterad **Ras** (signaltransduktionsmolekyl)
- Mitogena signaler kan sedan leda till överuttryck av **cyklin D** som aktiverar **CDK4** → **hyperfosforylering + inaktivering** av tumörsuppressorn **Rb**s produkt p105RB.
- **Cyklin D** kan vara överuttryckt oberoende av mitogena signaler. **Amplifiering** av cyklin D-kodande gen (onkogen i det här fallet) kan orsaka detta (som i bröstcancer).
- **Cykliner** och **CDKs** har nyckelfunktioner när det gäller att garantera en normal cellcykel.

E-cadherin

- E-cadherin uttrycks i normala fall på samtliga **epitelytor** och medierar **cell-cell adhesion**.
- Adhesion kan verka dämpande på celltillväxt och även dämpande på metastasering.
- Uttrycket av E-cadherin är förlorat i de flesta carcinom → maligna celler kan (lättare) lämna primärtumören → **metastas**

Metylering

- **Hypermetylering:** kan **nedreglera/inaktivera uttrycket** av en gen.
 - Hypermetylering av en tumörsuppressorgen kan alltså medföra främjande av cancerutveckling.
 - Gener som vanligen hypermetyleras i cancrar är p16, p53, BRCA1.
 - BRCA1: del av komplex som reparerar double-strand breaks i DNA.
 - BRCA1: 80% cancer vid 65 års ålder
- **Hypometylering:** kan **öka/uppreglera uttrycket** av en gen.
 - Hypometylering av en (proto)onkogen kan alltså främja cancerutveckling.
 - Exempel: hypometylering av IGF2 ökar risk för colorectal cancer.
- **Histonmodifiering**, i form av **ökad monoacetylering**, kan ses i **cancerceller** jämfört med normala celler.
- **MicroRNA silencing:** microRNA är viktigt för reglering av transkriptionsaktivitet. Minskad microRNA-expression kan leda till att vissa tumörsuppressorer tystas.
- Vid **HPV**-infektion kommer vissa protiner från HPV-genomet, **E6** och **E7**, att binda upp tumörsuppressorproteiner (p53, Rb). Samma tendens kan ses vid infektion av **EBV**.

Punktionscytologi vs exfoliativ cytologi

- **Punktionscytologi:** aspirationscytologi. Celler sugts ut från parenkymet via fin nålpunktion.
 - Förlorar vävnadsstruktur/-arkitektur. Ser enbart celler för vad de är, celler.
 - Använd vid **brösttumör, prostataneoplasi, thyroideatumör**.

- **Exfoliativ cytologi:** utnyttjar att celler avstöts (= **exfolierar**) från hud och slemhinnor till, exempelvis, sputum och urin.
 - Använd vid **cervixprovtagning, sekret från lungbronker** och **blåssköljväska från urinvägar**.

Inflammatoriskt vs icke-inflammatoriskt ödem

- **Inflammatoriskt:** uppstår som svar på cellskada. Endotellagrets permeabilitet för proteiner och celler ökar. → Inflammatoriskt **exsudat**.
 - **Exsudat:** proteinrik vätska. Innehåller inflammatoriska celler. Kan vara fibrinös, purulent eller annat.
- **Icke-inflammatoriskt:** uppstår vid ökat hydrostatiskt tryck, exempelvis vid DVT, hjärtsvikt eller minskat intravasalt osmotiskt tryck (som vid hypoproteinemi). Transudant ansamlas extravasalt/interstitiellt.
 - **Kliniskt:** *tumor*
 - **Transudat:** proteinfattigt. Icke-inflammatorisk.

Gikt

- Patienter med gikt har ofta förhöjda serumnivåer av **urat** (utfälld urinsyra).
- Gikten är ofta lokaliserad i vid stortån (**MTP**, meta-tarso-falangeal-leden).
- **Tofi** är små bulor, **utfällningar av urat**, i huden. Kan exempelvis ses nära leden.
 - Tydligt inte kliniskt viktigt (ingen smärta eller dysfunktion direkt kopplad till själva **tofi**). Snarare en **kosmetisk** fråga.

Granulomatös inflammation

- Exempel på sjukdomar som kan orsaka **granulomatösa inflammationer** är **tuberkulos** (TBC), **sarkoidos**, **främmande kroppar** (som inte kan brytas ned) och lepra. Även **Crohns**, reumatiskt feber och **RA**.
- Med TBC och vissa främmande kroppar är det så att makrofager kan fagocytera men inte bryta ned kroppsfrämmande agens. Läkningprocess påbörjas alltså, och inflammationshärden kapslas in (granulom).

Granulom, vad är det och vad finns där?

- En inflammatorisk process som uppkommer i samband med många sjukdomar. Makrofager samlas men kan inte eliminera främmande ämne (exempelvis infektiösa organismer som bakterier och fungi, men även keratin och suturfragment).
- Kroppen försöker kapsla in inflammationen.

Wegeners granulomatos (oftast i luftvägar)

- **Systemisk, autoimmun** och **nekrotiserande vaskulit** (inflammation i små blodkärl) orsakad av **ANCA** (antineutrofila cytoplasma-antikroppar).
- Oklart hur/varför ANCA bildas, men när de **binder till neutrofiler** (oftast via proteinas 3, PR3) **aktiveras neutrofilerna** och agerar mot sin omgivning som om de hade bundit kroppsfrämmande Ag.
- Drabbar **framförallt lungor** (övre andningsvägar) och **njurar**.
- Kan leda till **alveolär blödning, fibrinoid nekros av glomeruli** och **hematuri**.

Heterogenicitet i tumörer

- Lång beskrivning
 - En tumörmodell är att det finns tumörstamceller, vilka ger upphov till tumörvävnad.
 - Eftersom ett av hallmarks of cancer är att DNA hos tumörceller är instabilt/har högre mutationsfrekvens så kommer vissa dotterceller att mutera på egen hand.
 - En del av dessa mutationer kommer att vara fördelaktiga för cellen som kan etablera en egen sublinje.
 - Snabb cellproliferation → sämre kontrollmekanismer → fler mutationer
 - Inhibition av kontrollmekanismer (som en del av cancerpatogenes) → fler mutationer
- **Morfologiskt:** olika tumörer kan se morfologiskt olika ut. Variation kan även förekomma inom en enskild tumör (se sublinje-resonemanget ovan).
- **Genetiskt:** mutationer inom en och samma tumörvävnad ger förutsättningar för att det kan finnas genetiska variationer.
 - Minskat uttryck av tumörsuppressorgener
 - (Ökat uttryck av tillväxtfaktorer)
 - Mutationer i protoonkogener → onkogener
 - Undvikande av apoptos
- **Terapeutiskt:** olika differentieringsgrad svarar olika bra på vissa behandlingar
- **Prognostiskt:** lägre differentiering = sämre prognos

Fett

- **Fettdegeneration:** även **steatos**. Abnorm ansamling av fett i och mellan celler
 - Avspeglar rubbning i normala processer att syntetisera och eliminera TAGs.
 - Fettet ansamlas i vesiclar i cytoplasman. Till sist kommer de att påverka formen på nucleus.
- **Fettcellshyperplasi:** antalet fettceller ökar
- **Fettcellshypertrofi:** antalet fettceller är konstant, men de växer i storlek
- **Fettvävsnekros** kan ses vid akut pancreatit (eftersom fettnedbrytande enzymer läcker ut).
- Vid **övervikt** och **obesitet** kan man se hypertrofi, hyperplasi, proinflammatoriska mediatorer i fettväv.

Utredning av dödsfall

- **Kriterium för onaturlig död:** extern påverkan genom våld/gift, olycksfall, självmord eller mord.
- **Naturlig död som utreds av polisen:** okänd identitet, plötslig spädbarnsdöd, förruttnelse

Tumördiagnostik

- Tumöregenskaper som är av vikt för prognos och behandling
 - Malignitet
 - Histogenetisk typ

- Differentieringsgrad
- Invasionsdjup (stadium, exempelvis CIN)
- Stromareaktion
- Kärlbildning

Anaplastiska tumörer

- **Morfologi**
 - En **anaplastisk** tumör är **dedifferentierad** med hög grad av **cellatypi** (stark polymorfism (två eller flera fenotyper) eller pleomorfism [variabilitet i storlek, form och färgning av celler/nuclei]).
 - **Anaplasi**: celler delar sig i snabb takt men visar inte någon likhet med normala celler, varken i struktur eller funktion.
- **Kliniskt**
 - Anaplastiska tumörer är i regel **högmaligna**, och växer snabbt samt har stark benägenhet att metastasera.
 - Ju mer anaplastisk och snabbväxande en tumör är, desto mindre troligt är det att den har en specialiserad funktionalitet.

Hyperplasi – fysiologisk vs patologisk

- Fysiologisk:
 - **Hormonell**, t.ex. kvinnobröstets körtelepitel eller slemhinnan i cervix
 - **Kompensatorisk**, t.ex. vid partiell hepatektomi
- Patologisk:
 - Ofta orsakad av överdriven stimulering (hormoner eller tillväxtfaktorer), t.ex. balansrubbing estrogen/progesteron i menscykeln
 - Även stimulering via tillväxtfaktorer vid sårhäkning

Hyperplasi – definiera termer

- **Atrofi**: minskad cellstorlek orsakad av förlust av cellinnehåll.
 - Kan drabba både enskilda celler och vävnad/organ, vilket isf minskar i storlek makroskopiskt.
 - Kan leda till minskad (cell)funktion, men cellerna är fortfarande levande
 - Kan orsakas fysiologiskt (t.ex. minskad belastning) eller patologiskt
- **Hyperplasi**: ökat antal celler
 - Adaptivt svar hos celler som kan replikera sig → ökad mängd celler ger ökad organstorlek
 - Kan ske i kombination med hypertrofi
 - Kan vara fysiologiskt orsakad (kvinnobröst vid pubertet, muskler vid styrketräning) eller patologisk (överdriven stimulering via hormoner)
- **Hypertrofi**: ökad cellstorlek via ökad mängd strukturproteiner → ökad organstorlek
 - Fysiologisk (muskelstorlek) eller patologisk (överdriven hormonell stimulering)

- **Metaplasi:** en differentierad celltyp ersätts av en annan differentierad celltyp.
 - **Reversibel** process.
 - Celler som är känsliga för stress övergår i en annan typ, som bättre står emot stressen (typ cylinderepitel övergår i skiktat keratiniserat skivepitel)

Maligna tumörer – fynd och symptom hos patient

- Ohämmad tillväxt kan ge **hypertrofi** och **hyperplasi** → ökad storlek på vävnad och organ
 - Kan synas genom knöl/tumör
 - Kan märkas genom smärta när tumören trycker på nerver eller andra organ/vävnader
 - Sekundära symptom som problem att tömma urinblåsan om tumören trycker mot urethra (kan tänka sig hydronefros om tumören trycker på ureter?)
- Ohämmad hyperplasi av endokrina celler → ökad hormonutsöndring → sekundära resultat från hormonerna
- Tumörer kan vara mer **blödningsbenägna** än annan vävnad
 - Kan ske dolt i kroppshålighet eller synligt via vagina, rektum eller munhåla → kan ge **sekundär anemi**
- **Masseffekt** från lungcancer: blockering av bronk → hosta och/eller pneumoni
- **Oesophagus**cancer kan ge avsmalnad oesophagus → smärta/svårighet att svälja
- **Malignitet** kännetecknas även av **cachexia** (wasting syndrome) med viktnedgång, avmagring, trötthet.

Maligna tumörer – fyra lokala fysiska fenomen, bröstcancer som exempel

- Knöl
- Indragen bröstvårta (skin napping)
- "Eksem" i aerola (men det är inte eksem)
- Lymfödem i hud och andra vävnader → *tumor*
- Blodigt sekret från bröstgångar (maligna tumörer blöder ofta)
- Formförändrat bröst

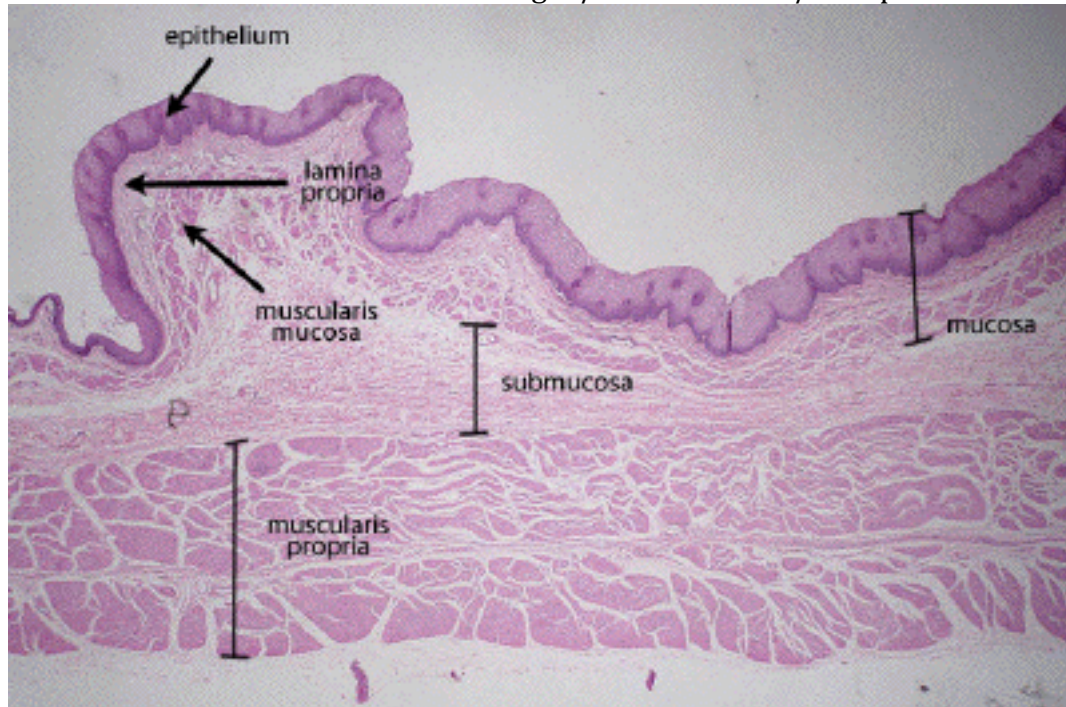
Malignitetsutredning, t.e.x av coloncancer

1. Anamnes, hereditet
2. Fysisk undersökning: bukpalpation, rektalpalpation
3. Rektoskopi (hittar saker längre ned)
4. Koloskopi (hittar saker längre upp)
5. Radiologisk verifiering av klinisk stadiindelning
6. Metastasutredning

Stadieindelning enligt TNM

- T = primary **T**umour
 - Tx: tumören kan inte bedömas
 - Tis: *carcinoma in situ*
 - T0: ingen tumör

- T1: invasion av submucosa
- T2: invasion av muscularis propria
- T3: invasion genom hela muscularis propria, alternativt in i subserosan
- T4: invasion av andra organ/strukturer och/eller perforation



Oesophagus, enbart för referens

- N: (regional) lymph Nodes
 - Nx: lymfkörtlar kan inte bedömas
 - N0: ingen regional lymfkörtelmetastas
 - N1: metastas i 1-3 regionala lymfkörtlar
 - N2: metastas i 4+ regionala lymfkörtlar
- M: fjärrMetastaser
 - M0: ingen fjärrmetastas
 - M1: fjärrmetastas(er)

Cancerogena virus i människa

- HPV: cervixcancer, tonsillcancer, vulva, anus, penis
- EBV: lymfom, cancer i ventrikel och nässvalg
- HBV: levercancer
- HCV: levercancer
- HHV (humant herpes-virus): Karposi's sarcoma (HHV8)

Vanliga autosomalt dominanta ärftliga sjukdomar

- Huntington
- Marfan
- Neurofibromatös sjukdom typ 1

Vanliga autosomalt recessiva ärftliga sjukdomar

- Cystisk fibros
- Blödarsjuka (X-bunden)

- Sickle-cell anemia

Promotionsfasen

- Triggjar proliferation → genetisk instabilitet → mutationer i dotterceller → dysplasi med polyploida celler

Tumörers stadieindelning – två modeller

- Grad 0-IV
 - 0: *in situ*, ingen invasion av underliggande vävnad, intakt basalmembran
 - I: yttlig invasion i submucosa
 - II: invasion ned till muscularis
 - III: invasion av hela muscularis
 - IV: spridning genom hela organet
- TNM (se en föregående sida för mera detaljer)
 - T: beskriver tumören (Tx, Tis, T1-4)
 - N: beskriver regionala lymfnoder (Nx, N1-3)
 - M: beskriver metastaser (M0-1)

Lägsta tänkbara differentierade cancer

- Alltså, så låg differentieringsgrad som möjligt.
- **Anaplastisk cancer**, med hög grad av **cellatypi**. Delar sig i snabb takt, men visar inte likhet med normala celler (varken struktur eller funktion).
- **Lågt differentierade** cancrar är i allmänhet mer känsliga för strålbehandling och cytostatikaterapi än de **väl differentierade** cancrarna (som växer långsammare).

Strukturella reaktionsmönster hos patologiskt retade celler

- Hypertrofi
- Hyperplasi
- Atrofi
- Involution (krympning)
 - Typen av celdöd är **apoptos** (regression av organ/strukturer som bildats under embryonal utveckling, dom *ductus arteriosus* eller som tillfälliga strukturer, typ mjölkbildande bröst)
- Metaplasi

Ljutmikroskopering

- **Benign tumörcell**: (mera) mogen cell, med avseende på nucleusstruktur och cytoplasm innehåll.
- **Malign tumörcell**: klart mera omogen cell. Kärnstrukturen kommer vara mera blastlik, och cytoplasm kommer troligtvis se mycket annorlunda ut relativt en mogen cell.
- En tumörs **histogenetiska ursprung** är viktigt både för **diagnos** och **behandling**.
- En välanvänd färgning är **HTX/eosin** (hematoxylin/eosin)
 - Hematoxylin: nukleinsyror (nucleus) färgas mörka (blå, svart, lila).
 - Eosin: färgar cytoplasmproteiner och ECM (som kollagen) röda eller rosa.

- Vävnadsprover som kommer till patologen, och eventuellt ska snittas, läggs i fixeringslösning (ofta **formalin**).
 - **Fixeringslösningen** förhindrar **autolys**, alltså att vävnaden börjar brytas ned. Autolys kan försämra eller helt förhindra korrekt analys av vävnaden.

Atrofi/inaktivitet

- **Skelett** och **skelettmuskler** är de organ/strukturer som är mest utsatta för så kallad **inaktivitetsatrofi**.
- Vid atrofi finns en specifik reglering som leder till **minskad proteinsyntes, ökad proteinnedbrytning** och **autofagi**
 - **Autofagi**: katabol mekanism, nedbrytning av onödiga eller dysfunktionella cellkomponenter via lysosomer.
 - Kan verka både som **tumörsuppressormekanism**, genom att promota död av cancerceller, och som **tumörcellsfrämjare**, så att tumörcellernas förändrade metabola mönster kan tillgodoses via nedbrytning av cellorganeller.

Involution

- Vid involution är **apoptos** den cellulära mekanismen som skapar krympningen (egentligen regression av tillfälliga strukturer/organ, som *ductus arteriosus*)

Replikativt åldrande

- En enskild (moder)cell kan bara dela sig ett visst antal gånger, eftersom kromosomändarna förkortas vid varje celledelning.
 - I en icke-cancer cell
- Konsekvensen blir att organ och vävnad åldras, eftersom cellerna inte kan förnya sig hur mycket som helst, och till sist också åldrande av organismen.

Tumörrester efter behandling

- När tumörbördan tydligt minskar efter cytostatikabehandling, men det ändå finns kvar en tumörrest (av varierande storlek), kallas detta **partiell remission**.
 - Definieras som att tumören minskat 50 % i de mätbara parametrarna.
- Jämför med **MRD (Minimal Residual Disease)**: termen för ett litet antal leukemiceller som kvarstår i individen under behandling och efter behandling när patienten är i **remission**.
 - MRD är den huvudsakliga orsaken till **relaps** i cancer och leukemi.
 - Svårare att mäta än kvarvarande tumörmassa (se **partiell remission** ovan), men mätmetoderna (baserat på DNA, RNA, proteiner) blir bättre.

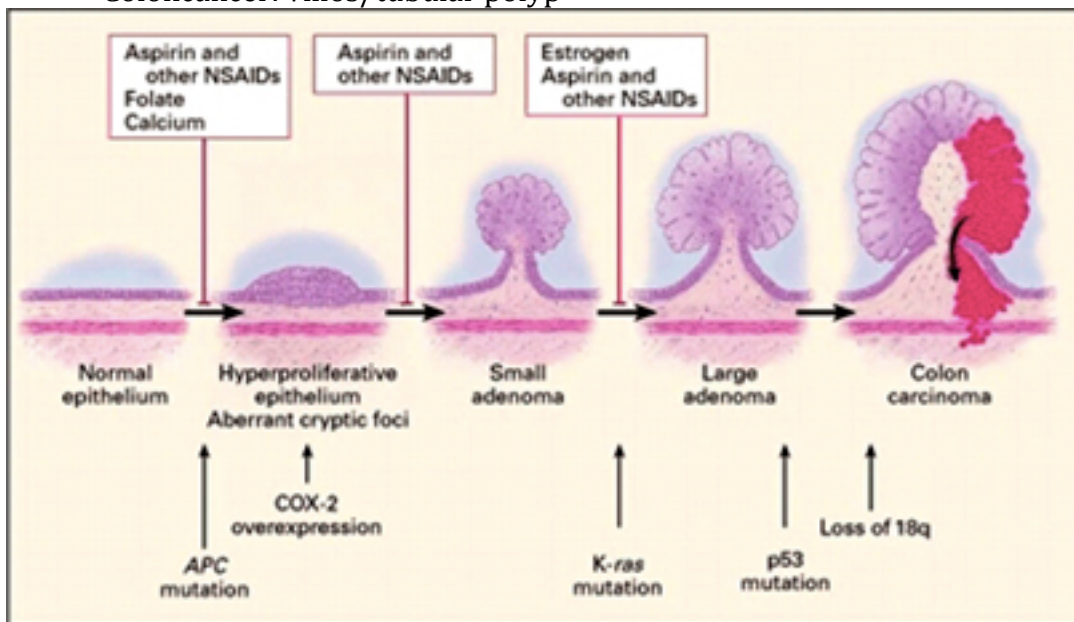
Morfologi celldöd

- **Apoptotisk cell:**

- i H&E-färgning (hematoxylin[nucleus]/eosin[cytoplasma]) syns dessa som runda/ovala massor med intensivt färgad **eosinofil cytoplasma**.
- Nucleus kan visa kromatinkondensering och till sist **karyorrhexis** (fragmentering av nucleus i döende cell, kromatin fördelas oregelbundet i cytoplasman).
- Cellerna **krymper hastigt** och **fragmenteras** i apoptotiska kroppar.
- **Nekrotisk cell:**
 - Vid **syrebrist**: ökad eosinfärgning eftersom eosin binder denaturerade cytoplasmproteiner. Basofil färgning kommer när HTX binder nukleinsyror (RNA i cytoplasma), och det nedregleras i syrebrist.
 - Nekrotiska celler kan ha ett mer **glasaktigt** utseende på grund av glykogenförluster.
 - Enzymer bryter ned organeller i cytoplasma → cellerna ser tomma ut
 - Nedbrutna celler kan ersättas av **myelinfigurer**: stora, kranformiga fosfolipidmassor

Fem tumörformer med identifierade förstadium

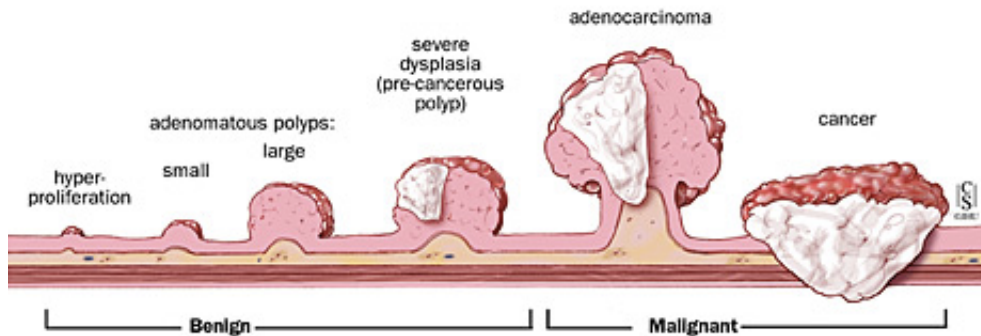
- Coloncancer: villös/tubulär polyp



- Malignt melanom: dysplastiska nevi
- Adenocarcinom i oesophagus: Barrets oesophagus
- Cervixcancer: CIN
- Prostatacancer: PIN

Polyp, canceröst ulcus och neoplastisk cysta – diagnostiska celler

- Polyp: ta provet från utväxten, men försök att hålla det ytligt. Vill inte penetrera basalmembranet.
 - Men hur gör man med spridning av cancerceller som kan komma ut från toppen av polypen då?



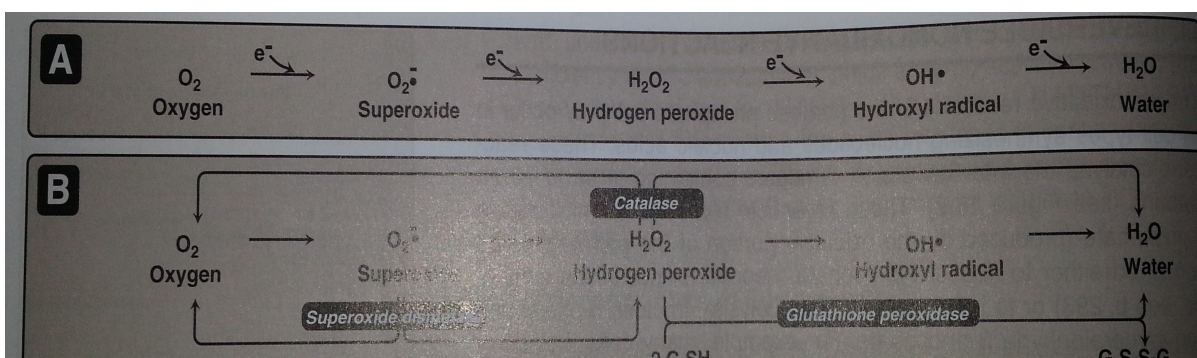
- Canceröst ulcus: det blir som en krater. Ta provet under kraterkanten, inte i mitten av såret.
 - Provtagning med **swab**.
 - Vanligtvis tvättar man mitten av såret först, och i vilket fall som helst så utsätts det för saliv, vatten och annat. I mitten av kratern kommer det inte finnas särskilt många, om några, cancerceller för diagnostik.
- Neoplastisk cysta: här finns material för provtagning i hela cystan. Kan använda fin nålpunktion för att få upp material till analys och diagnostik.

ROS - grundläggande

- Exempel på reaktiva syremolekyler:
 - H₂O₂ (väteperoxid)
 - Superoxidanjon (O₂⁻)
 - Hydroxylradikal (OH·)
- $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$ (**superoxidanjon**) + $e^- \rightarrow H_2O_2$ + $e^- \rightarrow OH\cdot$ (**hydroxylradikal**) + $e^- \rightarrow H_2O$
- **Katalas** kan sköta väteperoxid $\rightarrow O_2$
- **Superoxiddismutas** sköter $O_2^- \rightarrow O_2$ alt. $O_2^- \rightarrow H_2O_2$
- **Glutathioneperoxid** sköter $H_2O_2 + 2 G-SH \rightarrow H_2O + G-S-S-G$
- Om inte säkerhetssystemen fungerar kan syreradikalerna leda till allvarlig kemisk stress i cellen
 - Skador på DNA/RNA, proteiner, lipider och eventuell celldöd

ROS – påståenden

- Vitamin är en antioxidant som skyddar mot fria radikaler
- Fria radikaler bildas i vävnad som utsätts för strålning
- Glutathioneperoxid (enzym) skyddar mot fria radikaler
- DNA skadas av fria radikaler
- Catalase i peroxisomer bryter ned fria radikaler



Sentinel node - bröstcancer

- De första lymfkörtlarna som tar hand om lymfa från tumörområdet (i exemplet bröstet).
 - Körtlarna undersöks vid operationstillfället. Är körtlarna friska (fria från cancer) görs ingenting. Undersökning även post-operativt.
 - Om cancerceller/-vävnad hittas i körtlarna tar man bort körtlar.
- Injicera en viss medicinskt lämplig isotop i tumören. Spåra sedan hur den rör sig i lymfbanorna för att hitta sentinel node för just denna tumör.
- Kan även använda färginjektion i tumören för att lättare se sentinel node.

Diafragmabråck

- **Kongenitalt diafragmabråck:** medfödd missbildning. Bukinnehåll tränger upp i bröstkorgen genom öppning i diafragmamuskeln.
- **Hiatusbråck: stressbråck** (fysiologisk stress) på den fysiologiska sfinktern ("övre magmunnen"). En del av ventrikeln kommer upp över diafragma och lägger sig intill oesophagus.

Immortalisering

- En immortaliserad cell (cancer cell) har **telomerasaktivitet**, vilket medger förlängda/bibehållna telomerer istället för förkortning (som är det vanliga) vid celledelning.

Global ischemi (diffus ischemi)

- **Hjärnan:** kan orsakas av nära-drunkning, CO-förgiftning, kvävningstillstånd. Även av generellt minskat blodflöde (hjärtstillestånd, blödning).
 - Påverkar, framförallt, känsliga områden i hjärnan som **området mellan anteriora, mellersta och posteriora cerebralarternas** eftersom det inte finns några anastomoser med andra kärl där.
 - Kan också påverka **djupa lager av neocortex** som vid global ischemi kan ge **laminär nekros**.

Nekrosmönster

- **Koagulationsnekros:** vävnadsarkitektur bibehållen. Ser ut att vara koagulerad/kokt.
 - **Ischemisk infarkt i hjärta/njure.**
- **Förvätskningsnekros:** vävnad är nedbruten. Kan inte längre se ursprunglig arkitektur.
 - **Infarkt i CNS.**
- **Fettvävsnekros:** **Vita förkalkade områden** i fettväv.
 - **Post-pancreatit** eller **mekaniskt trauma.**
- **Fibrinoid nekros:** **hyalin**, eosinofil inlagring i **kärlvägg**
 - Hypertoni, vaskulit.
- **Ostig nekros:** ses framförallt vid **TBC-infektion**. En fast amorf massa.

Röda infarkter

- Infarkt: brist på blodtillförsel → ischemi, vitt/blekt område
- **Röda infarkter** kan ses i **lunga, tarm** och **hjärna** (delvis) eftersom det finns många områden där med god kollateral cirkulation.

Operation tumör – tre olika mål vid operation av malign tumör

- Ta bort primärtumören (om den är känd)
- Eliminera kända metastaser
- Inte sprida fler cancerceller (och därmed potentiellt skapa möjlighet för fler metastaser) vid själva ingreppet

Statistik

- Vanligaste icke könsbundna cancer är **skivepitelcancer i huden (malignt melanom)**.
- Därefter **coloncancer** (tidigare var coloncancer vanligast)
- Lungcancer tredje?
- Könsspecifika
 - Kvinnor: **bröstcancer**
 - Män: **prostatacancer**

Immunsuppression i cancerpatienter

- Cytostatika: celledelning trycks ned → **immunceller** kan inte nybildas i en takt som annars skulle vara optimal → ökad känslighet för **opportunistiska infektioner**
- **Strålningsbehandling** skapar DNA-skador även i frisk vävnad. Även om terapin är väl avvägd finns risk för att man skapar ny cancer, även om den ursprungliga försvinner.
- Immunsupprimerade patienter tappar också **cancer surveillance**, och har ökad risk att utveckla ny neoplasier.

Sårhäkning – betydelse tillväxtfaktorer, adhesionsmolekyler, ECM

- Cellens interaktion med omgivningen reglerar tillväxt och differentiering.
- **Parakrin stimulering** med tillväxtfaktorer som EGF, PDGF, FGF och TGFbeta.
 - Angiogenes, kemotaxis, celledelning, kollagenomsättning
- **ECM (fibronektin + laminin)** binder adhesionsmolekyler (**integrin-receptorer**) → intracellulära signaler för tillväxt och differentiering.

Autokrin vs parakrin, tumörer

- **Autokrin**: cellen producerar sina egna tillväxtfaktorer. Många maligna celler klarar detta.
- **Parakrin**: cellen får tillväxtfaktorer från närliggande/angränsande celler. Exempel är VEGF (och FGF?) som stimulerar blodkärlstillväxt i tumören.

Terminologi

Benigna tumörer

- Blodkärl: hemangiom
- Blodkapillärer: kapillärt hemangiom

- Skivepitel: skivepitelpapillom
- Körtelepitel/körtel: adenom
- Glatt muskulatur: leiomyom
 - (kan förekomma var som helst, vanligast i uterus, tunntarn, oesophagus)
- Uterusväggens muskulatur: leiomyom
- Fettväv: lipom

Maligna tumörer

- Uterusväggens muskulatur: meiomysarkom
- Fettväv: liposarkom
- Körtelepitel: adenocarcinom
- Broskvävnad: chondrosarkom
- Hjärnans stödjevavnad: malignt gliom
- Lymfkärl: lymfangiosarkom
- Blodkärl: hemangiosarkom
- Skivepitel: skivepitelcarcinom

Annat

- **Multi drug resistance (MDR):** tillstånd som möjliggör för patogen att stå emot LM/kemikalier av bred variation.
- **Minimal residual disease (MRD):** litet antal cancerceller (leukemiceller) som kvarstår i patienten, trots remission. Starkaste orsaken till relaps.
- **Relaps:** sjukdomen/symptomen återkommer efter initialt lyckad behandling.
- **Remission:** sjukdomen/tumören minskar/försvinner. Tumören kan inte längre detekteras.
 - Kan vara **partiell** eller **fullständig**. Cancern kan dock finnas kvar, icke detekterbar.
- **Carcinoma in situ:** neoplasin har inte brutit igenom basalmembranet. Cancercellerna har inte börjat vara invasiva.
- **Aneuploidi:** onormalt antal kromosomer (generellt).

Numeriska och strukturella kromosomavvikelser i maligna tumörer

- **Numeriska förändringar** ses i de flesta tumörer (höggradig eller låggradig aneuploidi).
 - Vanligen är **höggradigt aneuploidia** former mera maligna än låggradigt aneuploida.
- **Strukturella förändringar:**
 - **Translokationer:** omflyttningar
 - **Deletioner:**
 - **Genamplifiering:** ökat antal kopior av en viss gen → ökat total uttryck
- **Abnormt överuttryck** av onkoprotein kommer ofta av **genamplifiering** eller **höggradig aneuploidi** (eftersom det ger bra förutsättningar för mera uttryck).
 - Exempel är *c-erb2/HER2*, *myc* och **cyklin D** i bröstcancer.
 - Exempel är CDK4 (som inaktiverar tumörsuppressorns Rbs produkt) i maligna gliom (tumörer i hjärnans stödjevavnad).

- **Abnorma överuttryck** kan också komma av **translokationer** där en gen flyttats i genomet och hamnat under en **enhancer** som kraftigt kan öka genuttrycket.
 - Exempel är t(8;14) i **Burkitt lymphoma**: protoonkogen *myc* (kromosom 8) hamnar under inflytande av en immunglobulingen (kromosom 14).
- **Translokation** kan också ge helt nya onkogener.
 - Exempel är t(9;22), med fusionproteinet bcr-abl, som finns vid **kronisk myeloisk leukemi (KML)**.
 - **OBS** att socialisten ibland hävdar att t(9;22) ibland hör till kLL. Så är det alltså inte.
- **Deletion** kan ge förlust av tumörsuppressorfunktioner.
 - Exempel är deletion av **Rb** på kromosom 13.

Etiologiska faktorer

- **Skivepitelmetaplasi bronkialslemhinna**: rökning
- **Skivepitelmetaplasi i cervix uteri**: HPV16
- **Cylinderepitelmetaplasi nedre oesophagus**: reflux av magsaft → Barrett oesophagus som har gått långt

Vävnadsreaktion och lokalisation

- **Hemorragisk cystit**: diffus inflammation av **urinblåsan** (övergångsepitel och blodkärl)
 - ROS, patogener, strålning, LM, sjukdom
 - **Symtom**: dysuri, hematuri, blödning
- **Ulcerös kolit**: kronisk inflammatorisk tarmsjukdom som ger sår i colonslemhinna.
 - **Kontinuerlig** i tarmarna (jämför med **Crohns** som kan hoppa över sektioner av tarmen).
 - Inflammationen kan sprida sig från ändtarmen och uppåt.
- **Skleroserande cholangit**: kronisk kolestatisk leversjukdom med oklar genes.
 - **Primär skleroserande cholangit (PSC)**: **inflammation** och **fibros** i **intra-** och/eller **extrahepatiska gallgångar**.
 - Ofta associerad till IBD (huvudsakligen ulcerös kolit, men ibland även Crohns).

Telomerasaktivitet

- Germinala celler har högst telomerasaktivitet jämför med celler från endotel, nerver samt erythrocyter och neutrofiler.
 - Egentligen **germ cells**, som är de celler som ger upphov till **gameter** (könsceller).

Mammografi preoperativt

- Processen plattar ut bröstet i olika riktningar. Risk att missa fynd.
- Svårt också att dra ut bröstet hur långt som helst, så risk att framförallt missa tumörer som är nära axillen eller bröstkorgen.
- **Falska negativa svar** (känns viktigast i operationsläget)
 - Diffust växande cancer

- Cancer in situ utan förkalkningar (dvs utan mycket förtätning)
- Parenkymtata bröst, ofta hos unga kvinnor
- Bröstprotes/-förstoring
- Bröstkorgs- eller axillnära tumörer
- **Falska positiva svar**
 - Radierande ärr (radial scar) kan misstas för tumör
 - Fettvävnadsnekros
 - Skleroserande adenos
 - "Benign" kalkinlagring

Vanliga cancerformer

- Kvinnor: bröst, hud, colon
- Män: prostata, hud, colon
- Overall: prostata, bröst, hud, colon, lunga
- Dödliga: lunga, prostata, colon, pancreas, bröst

Njure och urinvägar

Nefritiskt syndrom

- Kliniskt komplex som kännetecknas av
 - **Hematuri** med dysmorfa erythrocyter och red cell casts i urin
 - Någon grad av **oliguri** och **azotemi** (abnormt höga nivåer av kväve i urin)
 - **Hypertension**
 - Proteinuri och ödem kan finnas, men inte lika allvarligt som **nefrotiskt syndrom**
- Det handlar alltså om **inflammation av njurar**. Kan involvera glomeruli, tubuli och/eller interstitiell vävnad.
 - Kan specificeras, som **glomerulonefrit, tubulär nefrit** etc.
- Orsakas av **infektioner**, toxiner eller **autoimmuna sjukdomar** (vanligast).
 - Patienter med **SLE** löper klart förhöjd risk att utveckla nefrit.

Hematuri – blod i urinen

- Kan förekomma i en rad tillstånd, så som
 - Malign nefroskleros
 - (Idiopatisk) FSGS (fokal segmentell glomeruloskleros):
 - Urolitiasis: urinstenar bildas eller hittas någonstans i urinsystemet
 - Adult polycystisk njursjukdom
 - Akut LM-inducerad nefrit
 - Njurcellscarcinom
 - Övergångsepitelcarcinom

Nefritiskt syndrom – mekanismer

- Proliferation av celler inne i glomeruli + infiltrat av inflammatoriska leukocyter →
- Skadar allvarligt kapillärväggar →

- Blod kan passera till urinen (ger **hematuri**) →
 - Eftersom filtreringsmekanismerna är satta ur spel på grund av kapillärväggsskadan
- Inducerar hemodynamiska förändringar som ger sänkt GFR (ger **oliguri**) →
 - Glomerular filtration rate
- **Minskad GFR** manifesteras kliniskt via **oliguri, vätskeretention, azotemi**
 - Och **hematuri** från kapillärskadan
- **Hypertension** följer på vätskeretentionen och den troliga **reninfrisättningen** från ischemiska njurar
 - Ischemiska därför att erythrocyter läcker ut i urinen

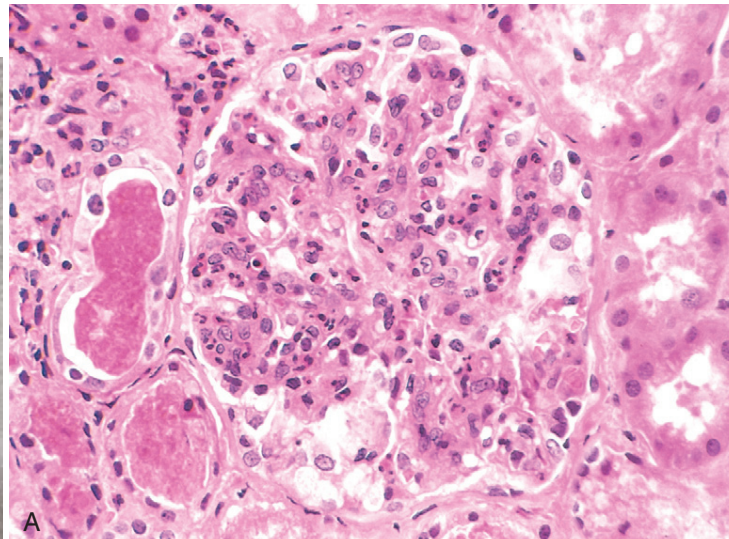
Nefritiskt syndrom – olika exempel

Akut postinfektiös glomerulonefrit (APGN)

- En mera vanligt förekommande glomerulär sjukdom
- Orsakas av **immunkomplexdeposition i glomeruli** → **proliferation** av och **skada** på **glomerulära celler + leukocytinfiltration** (särskilt neutrofiler)
- Triggande antigen kan vara både exogent och endogent
 - Exogent typexempel: **post-streptokockglomerulonefrit**
 - Kvardröjande bakterie-Ag (typ streptokock-Ag) tros inducera bildningen av immunkomplexen, men bara vissa typer av streptokocker
 - 1-4 veckor efter primärinfektionen
- Symptom: svag feber, illamående, **nefritiskt syndrom** med "**rökbrun**" urin snarare än klarröd



Rökbrun urin



Poststreptococcal GN, hypercellulär med erythrocyt-casts

IgA-nefropati

- Påverkar vanligen barn/unga vuxna, efter 1-2 dagar med icke-specifik ÖLI
- Typiskt **hematuri** flera dagar som sedan avtar, **återkommer** med några månaders intervall

- IgA-nefropati har **enbart** njurpåverkan
- **Hallmark: upplagring av IgA i mesangium**, ofta tillsammans med **C3**.
 - Mesangium, se bild nedan för påminnelse
 - Kör **immunofluorescens** mot IgA på njurbiopsi för att ställa diagnos.
- **IgA-nefropati är en av de vanligaste orsakerna till återkommande hematuri** (mikroskopisk eller gross). Även en av de **vanligaste glomerulära sjukdomarna** i världen som diagnosticeras med njurbiopsi.
 - Anses av vissa vara en lokal variant av **Henoch-Schönlein purpura** (småkärlsvaskulit; IgA-komplex och C3 lagras upp på arterioler, kapillärer och venuler)
 - Henoch-Schönlein purpura har systemisk påverkan (hudutslag, GI-smärtor, artrit i leder och sedan njurpåverkan).

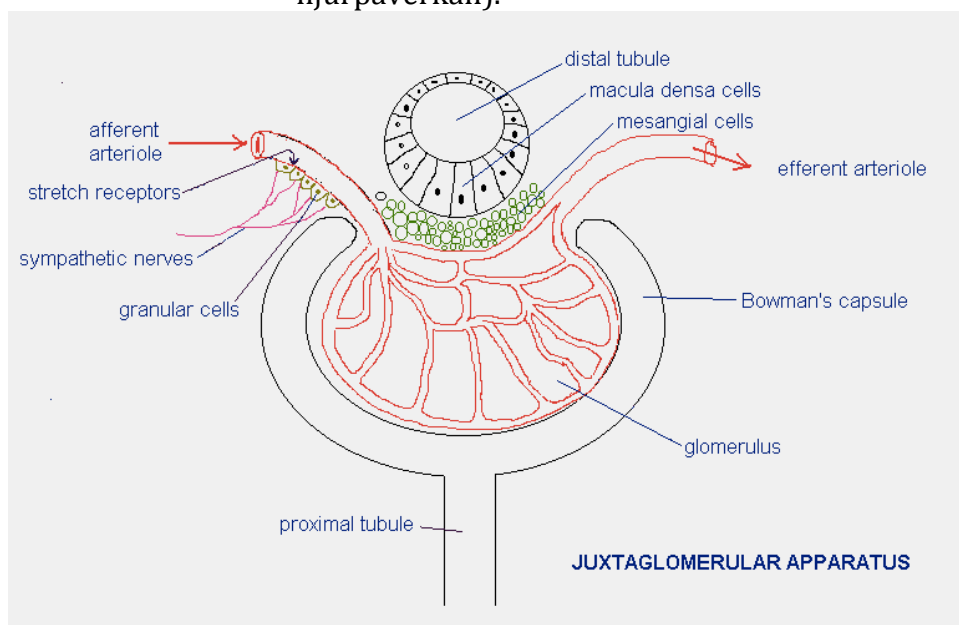
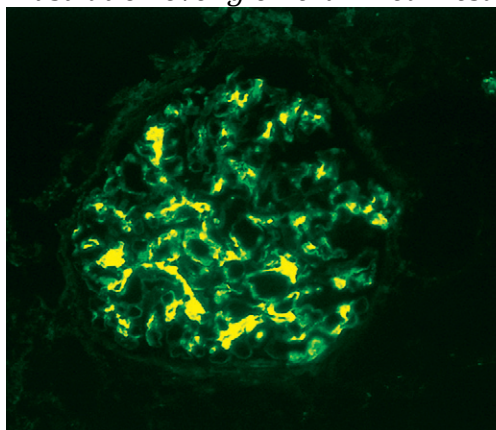


Illustration över glomeruli med mesangium



IgA-nefropati, immunofluorescens för att färga in IgA-upplagringen

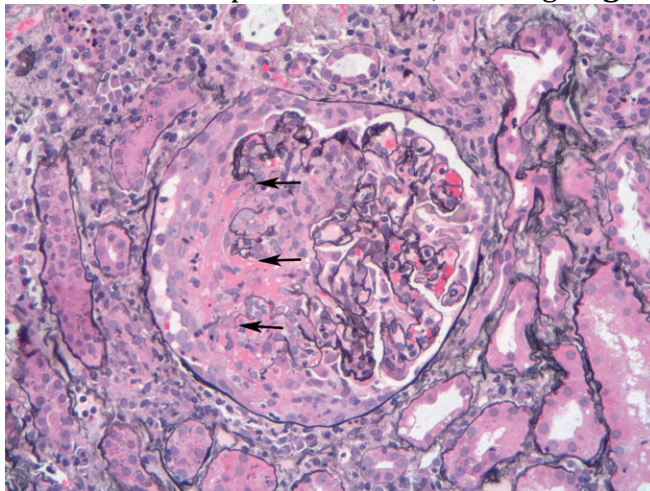
Ärftlig nefrit

- En grupp **ärftliga glomerulära sjukdomar** orsakade av **mutationer** i gener som kodar **GBM-proteiner** (glomerular basal membrane).

- Exempel är **Alport syndrome: nefrit** (med **hematuri**) + långsamt progressiv **proteinuri** + avtagande njurfunktion.
 - Även nerve deafness, olika ögonåkommor (dislokation av linsen, corneadystrofi).

Crescent glomerulonephritis

- Orsakas av ett antal olika sjukdomar, vissa systemiska och andra begränsade till njuren.
- Ingen enskild mekanism men högst troligt immunologiskt medierade, typ anti-GBM-antikroppar eller ANCA-antikroppar (egentligen antikroppar mot beta-hemolyserande stafylokocker men som korsreagerar med GBM)
- Mikroskopisk **hematuri**, allvarlig **oliguri**



Crescent glomerulonephritis

Akut tubulointerstitiell nefrit, LM-orskad

- Kan orsakas av bland annat **syntetiska penicilliner** (typ ampicillin), **diuretika** (tiazider), **NSAIDs**
- Föreslagen mekanism är **immunologisk hyperkänslighet**
 - Serum-IgE ibland förhöjt
- **Hematuri**, proteinuri (liten eller ingen), **leukocyturi**. Ökat S-krea. **Ödem**. Njursvikt?

IgA-nefrit – diagnos utifrån morfologiska fynd

- Upplagring av **IgA-immunkomplex i mesangium** (mellan glomeruli och distala tubuli).
 - Kolla med **elektronmikroskop** efter elektrontäta ansamlingar, och kör framförallt **immunhistokemi mot IgA** (märk en anti-IgA-antikropp med något fluoroscerande)
- Makroskopisk **hematuri** som följer på **ospecificerad ÖLI, återkommande** med några månaders intervall
- Övriga kliniska fynd, kraftigt varierande
 - Diffus mesangial proliferation
 - Segmentell skleros
 - Endokapillär proliferation
 - Tubulointerstitiell fibros

IgA-nefrit

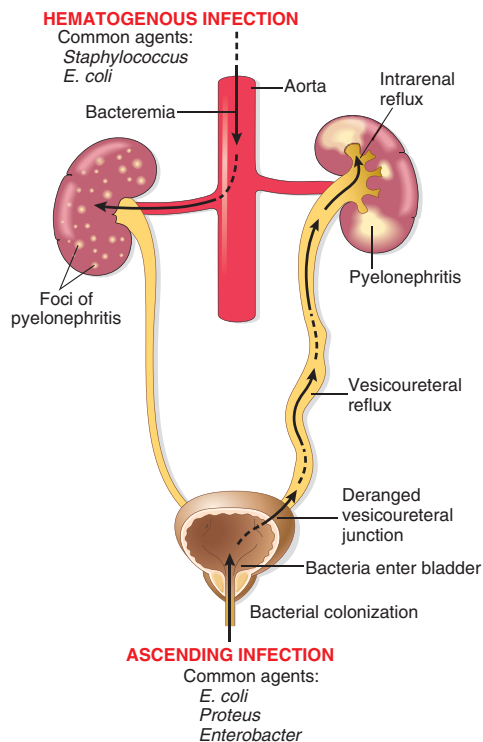
- Den vanligast förekommande nefriten i den rika västvärlden
- Kallas IgA-nefrit för att det handlar om **upplagring av IgA-komplex** (gärna tillsammans med C3) i **mesangium** vid glomerulus.
- Vanligaste symptomet är **hematuri** (makroskopisk) som är övergående, sedan **återkommande** med **några månaders intervall (mikroskopisk hematuri mellan utbrotten)**.
- Över en 20-årsperiod utvecklar 25-50 % av patienterna **kronisk njursvikt**.
 - Socialisten säger att **25 % utvecklar terminal njursvikt**.

Pyelonefrit – en typ av tubulointerstitiell nefrit

- **Varproducerande** inflammation i njure och *pelvis renalis*, orsakas **alltid av bakterieinfektion**.
- Viktig manifestation av UVI som kan involvera nedre (cystitis, prostatitis, uretritis) eller övre (pyelonefrit) eller båda.
 - **UVI** drabbar framförallt **kvinnor**
 - Närhet urethra-rectum
 - Kort urethra (kort vandringsväg)
 - Sex (iaf vid penetrerande heterosex, trolig tillförsel av bakterier från oduschad partner)
- Principiellt orsakande organism är **enteriska gramnegativa stavar**, typ *E coli*, *Proteus*, *Enterobacter* och *Pseudomonas*.
 - Kan komma från
 - nedre urinvägar (**ascenderande** infektion, **vanligast!**)
 - blodbanan (**hematogen** infektion), exempelvis **seeding av njurar** via infektiös endokardit ← *Stafylococcus*
- Även **vesikoureteral reflux** (VUR) kan ligga bakom

Mera pyelonefrit

- Kan komma från **enteriska gramnegativa stavar** (oftast av *E coli*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*) eller via **hematogen spridning** av exempelvis *Stafylococcus*.
- Vissa får en **kronisk pyelonefrit** på grund av **upprepade urinvägsinfektioner** eller **vesikoureteral reflux**.
- Om infektionen är **bilateral** kan personen drabba av **njursvikt** (om unilateral har personen kvar en fungerande njure, så det är ok).



Översikt över infektionsvägar, pyelonefrit (akut tubulointerstitiell nefrit)

Glomerulonefrit

- Den vanligaste typen i västvärlden är **IgA-(glomerulo)nefrit**.
- Njursymptom
 - **Minskad clearance av IgA** (som lagras in i mesangium)
 - Socialisten säger: abnormal benmärgsproduktion (50 % ökning, av **IgA?**) som svar på exponering för miljöfaktorer. Hittar inget i Robbins, 9th ed.

Membranös glomerulonefrit

(Robbins tar upp det som **membranös nefropati**, annars är frågorna och svaren helt orimliga utifrån boken. Enligt internet används dock termerna lite slarvigt utbytbar. Fokusera på nefrotiska syndromet.)

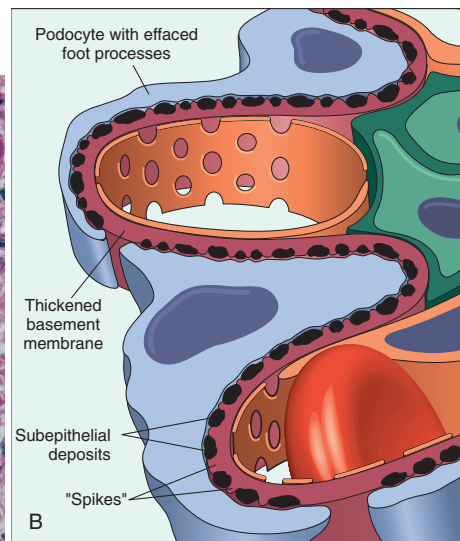
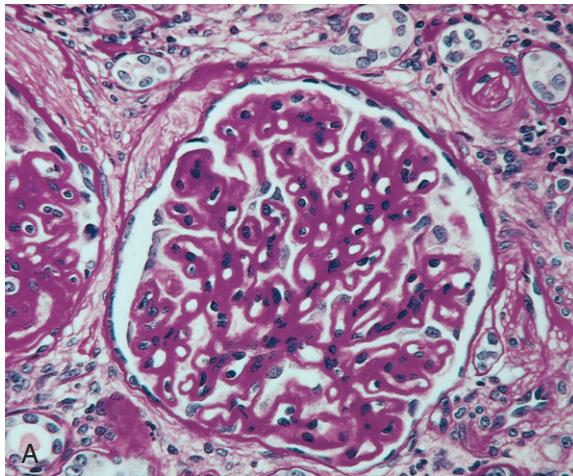
- Morfologiskt: **subepiteliala Ig-innehållande upplagringar längs med glomerulära basalmembranet (GBM)**
 - Utvecklade fall: **diffus förtjockning av kapillärväggen**
- Uppträder sekundärt till bland annat
 - **Infektioner** (HBV, malaria etc)
 - **Maligna tumörer** (ffa lungcarcinom)
 - **SLE** och andra autoimmuna sjukdomar

Kliniskt syndrom – nefrotiskt syndrom

- **Massiv proteinuri** (proteinförlust >3.5 g/dag hos adulta)
- **Hypoalbuminemi** (plasmanivåer albumin <3g/dL, eftersom det går ut i urinen)
- **Generellt ödem** ← mest uppenbar klinisk manifestation
- **Hyperlipidemi** och **lipiduri**

Karaktäriserande symptom membranös glomerulonefrit

- Kliniskt: vissa är **asymptomatiska**. Följande kan förekomma (utifrån **nefrotiskt syndrom** ovan)
 - **Proteinuri** (utan allvarlig inflammation) och **hyposaluminemi**
 - **Generellt ödem**
 - **Renal failure**
- Morfologiskt:
 - **subepiteliala Ig-innehållande upplagringar längs med** glomerulära basalmembranet (**GBM**)
 - Utvecklade fall: **diffus förtjockning av kapillärväggen**
 - **Utplåning av fotprocesser** på podocyter (fusion till en klump, se bild längre ned)
 - **Spikes** i GBM, men det är egentligen bara förtjockningar av GBM som omger Ig-inlagringar

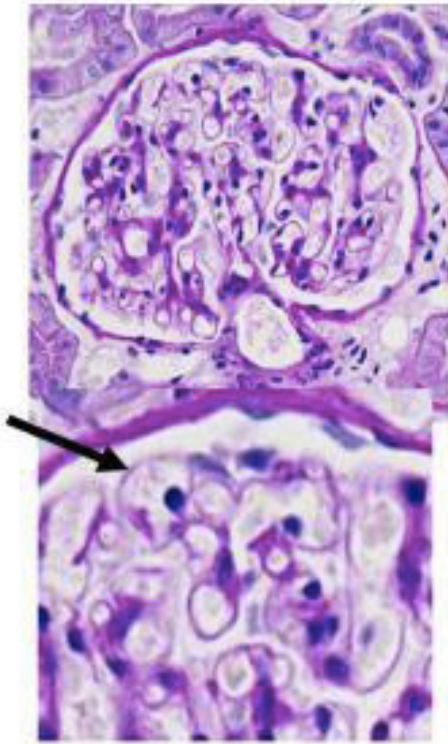


Membranös glomerulopati/glomerulonefrit

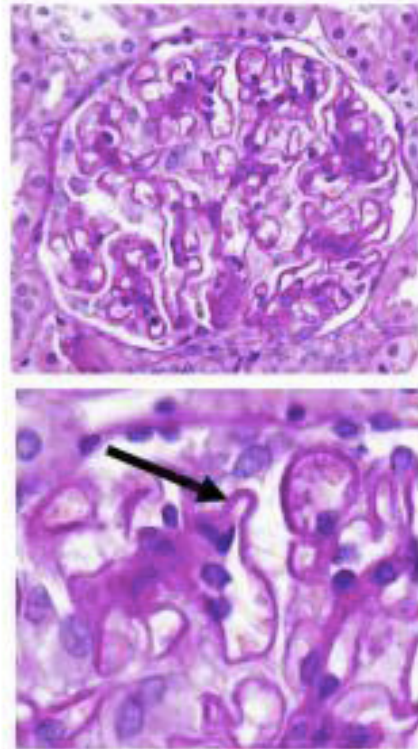
Membranös glomerulonefrit, fynd vid ljusmikroskopi

- **Subepiteliala Ig-innehållande upplagringar längs med** glomerulära basalmembranet (**GBM**)
- Utvecklade fall: **diffus förtjockning av kapillärväggen**
- **Utplåning av fotprocesser** på podocyter (fusion till klump, se bild längre ned)
- **Spikes** i GBM, men det är egentligen bara förtjockningar av GBM som omger Ig-inlagringar

Normal glomerular capillaries with thin walls



Membranous glomerulopathy with thick capillary walls



Membranös GN, pilen visar på skillnaden i kapillärtjocklek

Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS)

- **Skleros** påverkar **vissa**, men inte alla, **glomeruli (fokalt)**. Dessutom bara vissa **segment** (segmentell) av varje påverkat glomerulus.
- Kan vara **primär** (idiopatisk), 20-30 % av fallen, eller sekundär till följande:
 - Vissa tillstånd, typ HIV och heroinmissbruk
 - Sekundär till andra glomerulonefriter (typ IgA-nefropati/-nefrit).
 - Ärftliga eller kongenitala former
 - **Maladaptation** till nefronförluster → kvarvarande nefron hyperfiltrerar → skleros

Nefrotiskt syndrom, grundläggande orsak

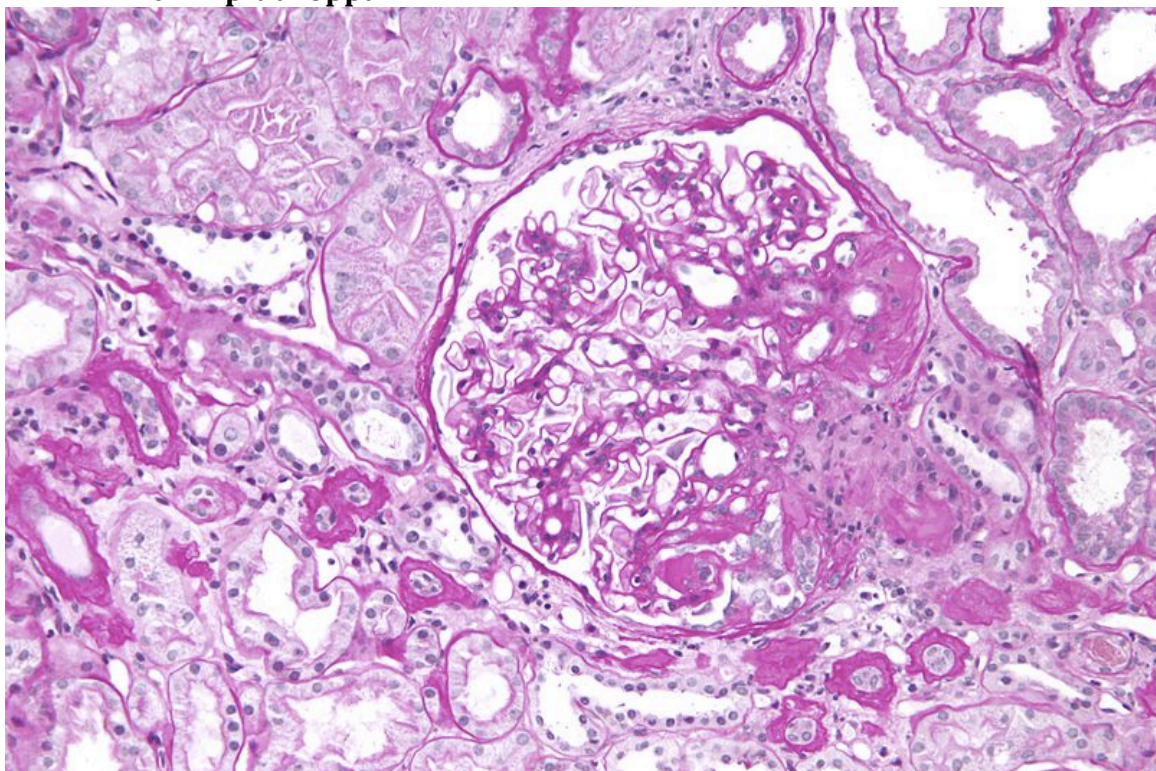
- Kliniska symptom
 - **Massiv proteinuri** (>3.5 g/dygn)
 - **Hypoalbuminemi** (<3 g/dL)
 - **Generellt ödem**
 - **Hyperlipidemi** och **lipiduri**
- **Grundläggande orsakssamband** till nefrotiskt syndrom är en **störning** (derangement) i glomerulis kapillärväggar → ökad permeabilitet för plasmaproteiner → S-albumin ned → **hypoalbuminemi**, kolloidosmotiskt tryck ned → blodvolym ned → reninfrisättning (från JGA-celler) → natrium-/vattenretention via aldosteron
 - Om processen fortgår: ödem, azotemi, hematuri, hypertension.

Nefrotiskt syndrom, utredning

- Sjukdomar som kan ha orsakat den massiva proteinurin: **fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS)**, **membranös nefropati** och **minimal-change disease**
- Ta en **biopsi** från njuren
- **Minimal-change disease**: rätt benign. Kan se diffus utplåning av av podocyters fotprocesser i ljusmikroskop.
- **FSGS**:
 - **Fokal involvering** av glomeruli med **skleros** ←
 - **Hyalinos** i glomeruli ←
 - **Lipiddroppar**
- **Membranös nefropati/glomerulonefrit**
 - **Diffus förtjockning** av kapillärväggen
 - **Spikes** på GBM ←
 - **Subendoteliala Ig-inlagringar** (elektronmikroskop) ←
 - Utplåning av fotprocesser

Glomeruloskleros – fokal segmentell glomeruloskleros

- Histopatologisk bild
 - **Fokal involvering** av glomeruli: vissa glomeruli, och delar av dessa → fokalt
 - **Hyalinisering** av kapillärer i glomeruli ← kollapsade och skleroserade
 - **Lipiddroppar**



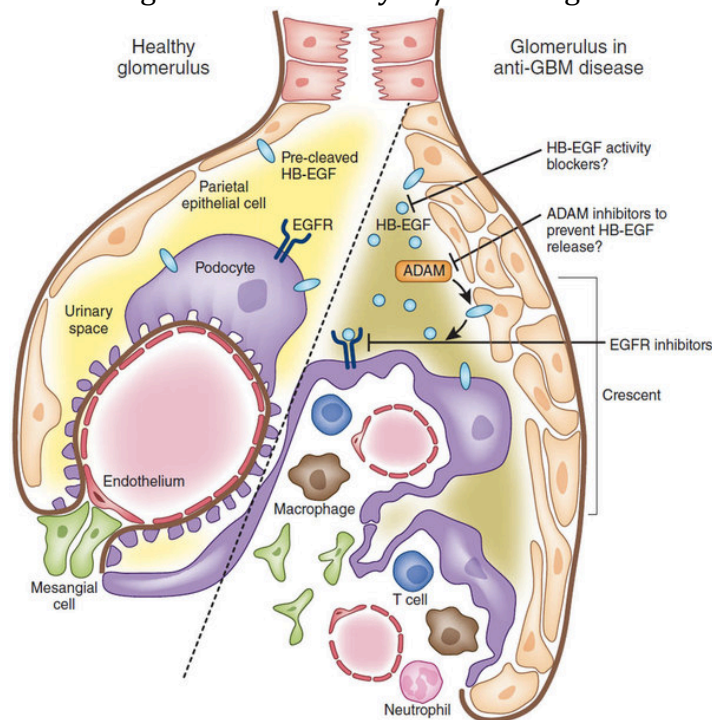
FSGS, notera hyalinisering

- Kliniskt ses **nefrotiskt syndrom**
 - **Massiv proteinuri** (>3.5 g/dag)
 - **Hypoalbuminemi** (<3g/dL)

- **Hyperlipidemi och lipiduri**
- **Generellt ödem**

Crescent

- **Crescentuppkomst**
 - **Immunologiskt medierat** med antikroppar riktade mot GBM, alternativt ANCA-antikroppar → infiltration av monocyter/makrofager
 - Antikropparna kan detekteras i serum (iaf anti-GBM), vilket är bra vid diagnos.
 - **Proliferation av epitelceller**, som svar på exsudation av plasmaproteiner och inlagring av fibrin (via inflammationsprocess) i Bowmans kapsel
- → Distinkta lesioner ("**crescents**") som fyller ut Bowmans kapsel, både genom proliferation av parietala epitelceller (se bild nedan) och genom migration av monocyter/makrofager



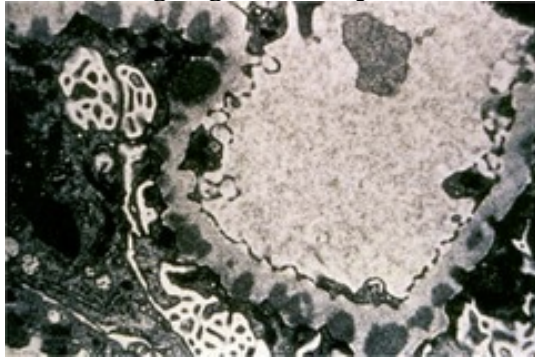
Se parietala epitelceller och crescentbildning

- Tillstånd när **crescents** kan uppkomma är exempelvis
 - Akut postinfektiös glomerulonefrit
 - Ag från streptokocker kvarstår → Ig-bildning → upplagring av Ig-komplex i glomeruli → skada + leukocytinfiltration
 - IgA-nefropati/-glomerulonefrit
 - SLE (lupus nephritis)
 - Renal vaskulit
 - Anti-GBM-sjukdomar
- En **crescent** består av **fibrin, makrofager och epitelceller**.

Membranös nefropati

- **Primärt:** subepiteliala upplagringar med immunoglobuliner i GBM (kan ses med elektronmikroskop) + nefrotiskt syndrom

- Kan uppträda **sekundärt** till
 - **Infektioner** (HBV, malaria)
 - **Tumörer**
 - **Autoimmuna tillstånd** (som SLE)
- **Spikes** är diffus förtjockning av GBM i kapillärer, som är ett svar på Ig-inlagringarna. → **spike and dome-pattern**



Membranös nefropati, patient med hosta, infiltrat vä ovanlob

- De första symptomen kan ha varit **nefrotiskt syndrom**
 - **Massiv proteinuri, hypoalbuminemi, hyperlipidemi, lipouri, ödem**
- Uppträder ofta **sekundärt** till
 - Infektioner (som HBV, malaria)
 - Tumörer (ffa **lungcancer**)
 - Autoimmuna sjukdomar (som SLE)
- Patienten kan också ha **pneumoni** på grund av **ökad infektionskänslighet** som följd av **nefrotiskt syndrom**.

Minimal-change disease/nefrotiskt syndrom

- Nefrotiskt syndrom: skada på kapillärväggar i glomeruli
 - Massiv proteinuri
 - Hypoalbuminemi
 - Hyperlipidemi och lipouri
 - Ödem
- Drabbar framförallt **barn** (1-7 åå)
- **Vanligen inte** några inlagrade **immunkomplex**, men kan ibland se **IgM** och **C3**
- I elektronmikroskop går det att se **diffus eliminering av podocyters fotprocesser**

FSGS (fokal segmentell glomeruloskleros)

- Kan vara **primär** (idiopatisk) i 20-30 % av fallen, men också **sekundär** till andra tillstånd som HIV, heroinmissbruk som inneburit nefropati.
- Patienten visar vanligen nefrotiskt syndrom
 - Massiv proteinuri
 - Hypoalbuminemi
 - Hyperlipidemi och lipiduri
 - Ödem
- 50 % av patienter utvecklar end-stage njursvikt inom 10 år

Polycystisk njursjukdom – klinisk + makroskopo

- Finns i två varianter: **autosomalt dominant** (drabbar vuxna) och **autosomalt recessiv** (drabbar barn).

Adult/dominant

- Genetisk heterogen
- Cystor som utvecklas och förstör normalt njurparenkym
- Brukar inte ge symptom förrän ~40 åå, endstage omkring 50 åå
 - **Hypertoni, smärtor** och symptom på **njursvikt**
- **Kraftigt förstorade** njurar, med **stora** (3-6 cm) **cystor**.

Recessiv

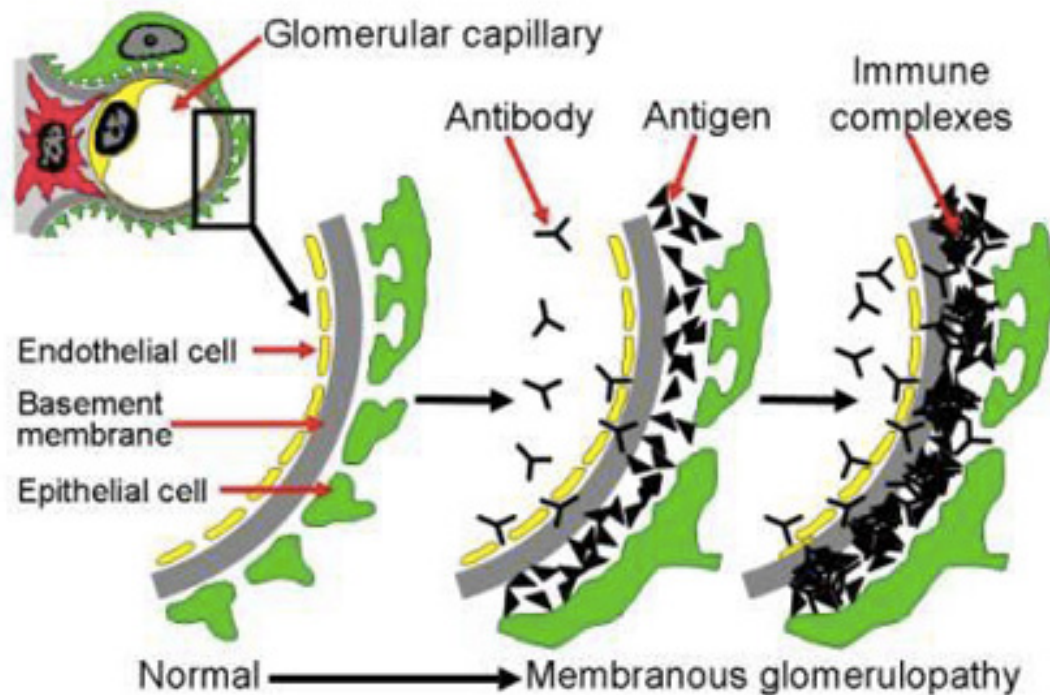
- Foster med **lunghypoplasi** (ingen produktion av amnionvätska → ingen lungutveckling) och ev stor buk
- **Stora njurar** med **små radierande cystor**. **Svampiga**, bleka.

Adult polycystisk njursjukdom

- Njurarna är **stora** (kan väga upp mot 4 kg), med många **cystor** (3-6 cm diameter) utan mellanliggande parenkym. Cystor fyllda med vätska.
- Njuror palperas enkelt abdominalt.
- Extrarenala förändringar: **hypertension, UVI**, aneurysmer i *circulus Willisii*, levercystor

Membranös nefropati

- Förtjockade basalmembran med Ig-inlagringar subendotelialt + **nefrotiskt syndrom**
- Utplånande/fusion av podocytoprocesser (se bild nedan)
- Kan uppträda **sekundärt** till
 - **Infektioner** (HIV, HBV)
 - **Autoimmuna tillstånd** (SLE)
 - **Tumörer** (ffa **lungcancer**)



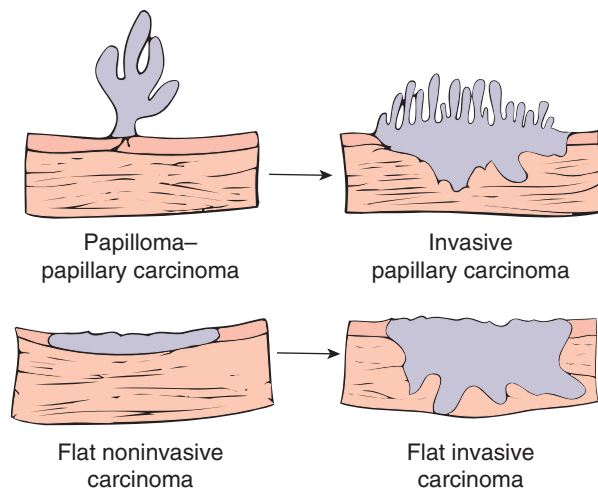
Utplånande/fusion av podocytprocesser

Nefroskleros

- Kan enligt socialisten generellt bero på **hypertension** (som skleros i alla andra kärl).
- **Hyalininlagring** i glomeruli → förträngning av lumen.
- **Ischemisk atrofi** i associerade vävnader.

Urinblåscancer

- Vanligast är **transitional cell/urothelial carcinoma** (dvs cancer i övergångsepitelet).
- Makroskopiskt: smärtfri **hematuri**,
- Mikroskopiskt: urotelliknande? Högt differentierad ska vara *carcinoma in situ* enligt litteratur.



- **Behandlingsmässigt** är det viktigaste fyndet från biopsi (**djup muskelinvasion**).

Interstitiell cystit (chronic pelvic pain syndrome)

- Persisterande smärtsam typ av **kronisk cystit** (inflammation av urinblåsan) som är vanligast hos kvinnor.
- Symptom är **urinträngningar, hematuri**, dysuri och **allvarlig suprapubic smärta**.
- **Icke-neoplastiskt tillstånd**
- Histologi är **ospecifik** och kan vara bakteriellt orsakad

Dam med hematuri

- Urinen luktar illa, täta trängningar → misstänker **bakteriell cystit**
- Uteslut cancer först (→ **urotelcarinom** är vanligast i Sverige?)
 - **Urinvägsinfektion**: odling, urinsticka
 - **SR**: kan vara förhöjd vid cancertillstånd, normalt inte förhöjd vid cystit
 - **Cystoskopi och radiologi (på njurar om det inte finns något i vesica urinaria)**.
- Cancer i nedre urinvägar är dubbelt så vanligt som cancer i njurar

Njurcancer

- Vanligt debutsymptom: **hematuri** (om det blöder på konstiga ställen, tänk cancer)
- Riskfaktorer: **rökning, övervikt, hypertension**, exponering för kadmium.
- Njurcellscarcinom kommer från **tubuliepitel** (renal tubular epithelium) → lokaliserat huvudsakligen i cortex

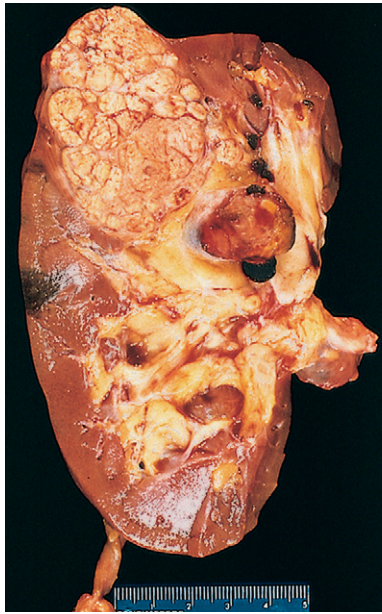
Blåscancer vs njurcancer

- Om patient kommer med **makrohematuri** bör **blåscancer** och/eller **njurcancer** övervägas primärt.

Cancer

"Den här tumören är vanligtvis tydligt avgränsad och buktar gärna ut från organets yta. Snittytorna är ofta mjuka och orangegula. Tumören är rikligt vaskulariserad och därför är blödningar inuti tumören vanliga."(041210KS?)

- **Clear cell carcinomas** utgör 65 % av njurcancerar.
- Utgörs histologiskt av celler med **klar cytoplasma**.
- Koppling VHL (von Hippel-Lindau): autosomt dominant trait
 - Ger hundratals njurcystor bilateralt och clear cell carcinomas
- **Klarcellscancer, tumörutseende** (clear cell), se bild nedan
 - Gul-orange-gråvit
 - Områden med cystisk **uppmjukning** och/eller blödning
 - **Väl avgränsad** tumör
 - Invaderar ofta **v renalis**, **väl vaskulariserad**
 - Inlagring av **lipid/glykogen** → tumörcellerna kan förefalla ha **vakuoler**



Renal cell carcinoma

Njurartärstenos

- Kan ge hypertoni: stenosis gör sämre flöde/GFR i drabbad njure → RAAS-aktivering → systemisk hypertension
- **Kontralateral njure** kan skadas genom **hypertensiv nefroskleros**

Hydronefros

Definition

- **Dilation av pelvis renalis et calyces.**
- **Atrofi av njurparenkymet**, p.g.a. **obstruktion** av utflödet av **urin**
 - Obstruktionen kan vara plötsligt eller smygande
 - Kan vara total eller partiell obstruktion
- Kongenitalt: exempelvis **atresi av urethra**, **klaffbildning i ureter/urethra**

- Förvärvat: främmande kropp, lesioner (**benign prostatahyperplasi, blåstumör, cervixcarcinom**), **inflammation, graviditet** (reversibelt), **förlamning**/neurogen skada
- **Bilateral hydronefros** förekommer endast om obstruktionen sitter under ureters. Om obstruktion är före ureteranastomosen är hydronefrosen unilateral.

Orsaker, makroskop, long-term

- **Unilateral hydronefros:** tumör eller njursten **proximalt om urinblåsan**
 - Förändringar varierar med graden på obstruktionen
 - Njuren kan **förstoras kraftigt** (typ 20 cm lång)
 - Organet kan till slut nästan helt bestå av **uttänjd pelvis/calices**
 - **Parenkymet pressas ihop** och **atrofieras**, obliteration av papiller samt utplattning av pyramider
 - Beroende på var obstruktionen sitter kan en eller båda ureters vara dilaterade (**hydroureter**)
 - Kan **fortgå i tysthet** under längre tid om kontralaterala njuren är funktionell
- **Bilateral hydronefros:** obstruktion **distalt om ureter/urinblåsan**, såsom **tumör** eller neurogen skada på ryggmärgen (förlamning av urinblåsa)
 - Brukar ge **njursvikt** och **uremi/grav azotemi** (jättemycket kväve i urin) → njurfunktionen upphör troligen innan dilationen av njure/ureter hinner gå särskilt långt
 - Kommer troligtvis att **upptäckas fort**



Hydronefros

Akut tubulär nekros

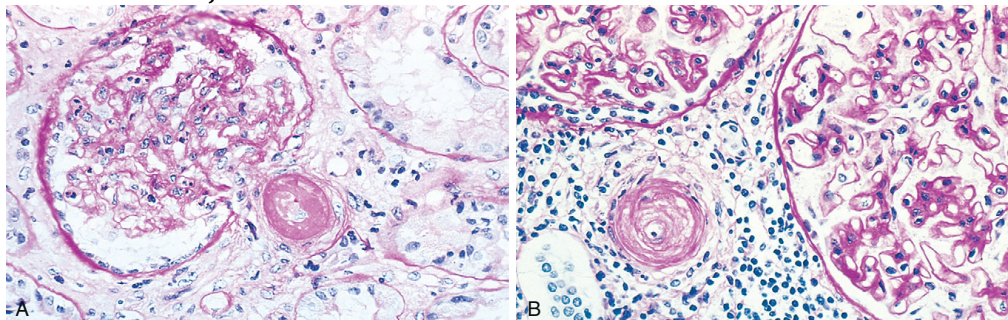
- Ofta förknippat med **akut njursvikt + oligo-/anuri**
- Kan vara utlöst av **njurischemi** eller **toxisk verkan på njurtubuli**
- Koppling till **trauma**

Njursvikt

- Två bakomliggande **njursjukdomar** som kliniskt kan te sig som akut njursvikt är
 - Bilateral akut hydronefros?
 - Akut tubulär nekros (ischemisk eller toxisk)
 - Nefrit
 - Obstruktion (njursten eller tumör)

Janne - hypertension

- Hypertension kan skada blodkärlen i njuren så att filtrationen störs. Högt blodtryck/-flöde stretchar ut kärlen → ärrbildning (systemiskt) → **fibrinoid nekros** i arterioler
 - I just njurarnas kan de sluta filtrera waste och överskottsvätska → ökad hypertension
 - Hypertension är i topp 2 på orsaker i USA som orsakar kronisk njursvikt (efter diabetes).
- **Nefroskleros: hyalininlagring i glomeruli** med lumenförträngning → **hyalin arteiolascleros** → **ischemi** → **tubulär atrofi**, interstitiell fibros etc → njursvikt



Akut njursvikt

- Troligast orsak: LM-biverkning

Njursvikt

NJURSVIKT: Vilken sjukdom i njuren stämmer bäst in på följande beskrivning?

"Njurfunktionen är vid födelsen normal. Med åren blir dock njurarna fullständigt genomsatta av stora vätskefyllda blåsor av varierande storlek. Njurarna blir så småningom mycket kraftigt förstörade och patienten utvecklar njursvikt. Denna sjukdom är en vanlig orsak till njurtransplantation. Nedärvingen är autosomalt dominant."(051216KS?)

- Adult polycystisk sjukdom

Njursvikt

NJURSVIKT: En patient inkommer till sjukhus efter en svår bilolycka. Närmare undersökning visar multipla benbrott i båda benen. Efter ett dygn slutar även njurarna att fungera. Vad får man misstänka är bakomliggande orsak till patientens akuta njursvikt? Hur ser prognosen antagligen ut avseende njurarnas funktion på sikt? (021206KS?, 2p; 051216KS?)

- Troligtvis **akut tubulär nekros** enligt socialisten.
- Prognosen är god med god omvårdnad.

Systemisk småkärlsvaskulit i njurar

- Samma symptom som vid **crescent glomerulonephritis**:
 - **Njurar är förstörade med petekier på cortex**

- **Glomeruli** visar **segmentell nekros** och **GBM-breaks**
- **Crescents** fyller Bowmans kapsel via **proliferation av parietalceller** och **migration av monocyter/makrofager**
- Kan ge **pulmonella blödningar**

Infarktinducerad njursvikt

- Myocardinfarkt → tänkbar ischemi i njurar → ischemisk tubulär nekros → avstötning av tubulsepitel vilket formar casts i lumen

Egon Purk

- Proteinuri, lindrig njursvikt.
- Biopsi: vidgande mesangier, **förtjockade basalmembran. Hyalin väggförtjockning** i arterioler.
- Tänkbara diagnoser
 - **FSGS** (fokal segmentell glomeruloskleros)
 - Hyalinos av kärl → utplånar kapillärlumen
 - Nefrotiskt syndrom (utgör 20-30 % av alla nefrotisk sjd)
 - Tillväxt mesangialmatrix
 - PAS-färgning
 - *Akut postinfektiös glomerulonefrit*
 - *Vanligt förekommande*
 - *Glomerulär deposition av immunkomplex → proliferation av/skada på glomerulära celler + infiltration av leukocyter*
 - *Nefrit → hematuri*
 - **Membranös nefropati**
 - Vanligt hos äldre
 - Diffus förtjockning av kapillärväggen → subendoteliala depositioner av Ig → spike and dome pattern
 - Färgas med PAS
 - Nefrotiskt syndrom (proteinuri)
- Färga med PAS → bör kunna se antingen **spike and dome pattern** (membranös nefropati) eller **fokal skleros (FSGS)**

Hematuri, tänkbara orsaker

- Urotelcancer
- **Nefritiskt** syndrom
- Malign nefroskleros
- FSGS
- Cystit
- Adult polycystisk njursjukdom
- Urinstenar
- Njurcellscarcinom

UVI

- Kvinnor åker på det lättare för att **urethra** är kortare
- Män har **antibakteriellt sekret från prostata** som skyddar
- Oftast är *E coli* boven i dramat

Interstitiell cystit

- Akut: bakteriellt orsakad, UVI som involverar urinblåsan
- Kronisk: oklar etiologi. Immunologiskt orsakad?

Urotelmetaplasi vid kronisk retning

- Stratified squamous epithelium
- Mucinous hyperplasia
- Nephrogenic hyperplasia

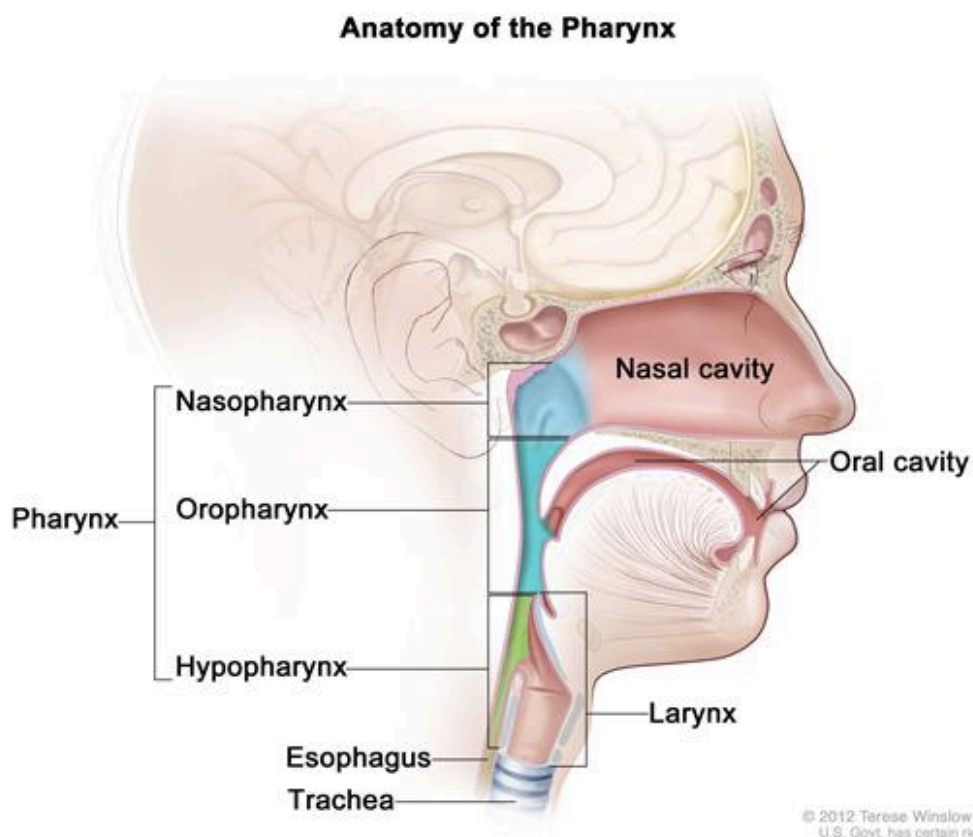
Papillär uroteltumör

- Gradering 1-4, 1 är högst differentierad

Urotelcancer, bidragande orsaker

- Rökning
- Arbete med petrokemiska produkter
- Anilinfärgämnen
- Kronisk cystit (inflammation i vesica urinaria)

Respiration, inkl. nasofarynx och larynx



För orientering.

Symptom på tumörsjukdom i näsa och bihålor

- Nästäppa
- Näsblödning
- Snuva
- Ansiktsdeformitet
- Smärta
- Exophthalmus (ögonen petar ut ur huvudet)
- *N. facialis*-påverkan

Symptom vid tumörsjukdom i nasofarynx

- Hörselproblem
- Nästäppa
- Näsblödning
- Smärta
- Knöl på halsen (tänkbar metastas)

Tumörtyper i näsans och bihålors slemhinna

- Schneiderian mucosa: den mucosa som beklär nashålan och bihålorna (paranasala sinusar)
- Skivepitelpapillom
- Skivepitelcarcinom
- Spottkörteltumörer (någon sorts adenom eller adenocarcinom)
 - Viktigt att skilja på **tubulära** och **papillära** tumörer
 - Papillära: klipp bort papillen
 - Tubulära: tar troligen bort hela körteln. Vill inte missa någon rest som kan orsaka recidiv.
- Sinonasal adenocarcinoma
- Malignt melanom
- Diverse sarkom (malign tumör utgående från mesenkymal vävnad, som kan bilda lymf- och cirkulationssystemet liksom bindväv som ben och brosk)

Glottisk larynxtumör

- Det viktigaste symptomet: **heshet**. Plötsligt påkommen heshet bör undersökas för att utesluta cancer.

Lungcancer

- Den vanligaste tumören i lungorna är **icke-småcellig lungcancer**, vilken kan delas in i subtyper:
 - **Skivepitelcancer** (30 %)
 - **Adenomcarcinom** (35 % ?) ← vanligast enl internetmedicin 140311
 - **Adenomcarcinom** är alltså den **vanligaste subtypen** av lungcarcinom i Sverige för närvarande.

Varför sitter exogent orsakad lungcancer ofta centralt?

- För att **carcinogener** fastnar i slemmet → transporteras mot svalget av cilier

- Problem uppstår vid bronkernas förgreningar → virvlar, ökad exponering, vilket är **mer uttalat ju mera centralt** i systemet man tittar
- **Exogent orsakad cancer** uppstår därför i **centrala bronkförgreningar**

Lungcancer: svarta lymfknotor i hilusområdet

- **Antrakotisk pigmentering:** den svarta färgen kommer från kolpigment som inandats under lång tid och fagocyterats av makrofager. Makrofagerna har sedan åkt vidare till lymfknotor.

Prognostiska faktorer från patologen

- Histopatologisk och cytologisk analys på patologen ger viss information om den cancer som precis opererats bort. Exempelvis
 - Histologisk typ
 - Differentieringsgrad
 - Tumörstorlek (T)
 - Lymfkörtelmetastas (N)
 - Lokal invasion (M)

Symptom på lungcancer som inte är helt uppenbart

- Hosta med **hemoptys** (blod i sputum)
- **Atelektas** (kollaps av luftvägar)
- Avmagring och **anemi**
- **Dyspné/kvävning**
- **Stokes** krage (svullna lymfkörtlar runt halsen) plus **hjärnödem**
- **Pancoast tumor**
 - Växer på **lungapex**
 - Kan ge kompression av v brachiocephalica, a subclavia, n phrenicus

Extra viktig påverkan av tumör → symptom

- **n laryngeus recurrens: heshet**, stämbandspares
- **n vagus** (i mediastinum): **diafragmapares** → andningsproblem
- Även **plexus brachialis et sympaticus** vid thoraxaperturen: **förlamning**/parestesier i **armen**. Även **Horners syndrom** med **ipsilaterala** symptom (**ptos** (lazy eye), **mios** (små pupiller), **enoftalmus** (insjunket öga), **rodnad**)

Bronkioloalveolarcancer (perifer lungcancer)

- Makro: Ofta **multipla perifer noduli**. Ofta slembildande.
- Ursprung: **bronkiolärt eller alveolärt**. **EJ** relaterad till exogena carcinogener.
- Mikro:
 - Växer **med** alveolära strukturer, utpräglat **papillär (inte infiltrativ)**. → snarast **carcinoma in situ**.
 - Kan oftast **inte** skiljas från **centrala adenocarcinom** (som kommer via carcinogener).

Lungcancer

- Huvudsaklig etiologisk faktor utgörs av **rökning**.
- Den histopatologiska typ som ökar mest är **adenocarcinom**.
- Den histopatologiska typ som har sämst prognos är **småcellig (lung)cancer**.
 - Mest relaterad till **cigarett-/tobaksrökning**

Skivepitelcancer i lungorna och rökning

- Varför är skivepitelcancer relativt vanligt som lungcancer (det finns inget skivepitel i lungvägarna)?
 - Skivepitelcancer uppstår ofta i **bronkerna**.
 - **Efter** att bronkernas epitel **skadats** (exvis av rökning) sker **regeneration från pluripotent basallager → skivepitelsmetaplasi**.
 - Respiratorisk epitel: stratified ciliated epithelium, cylindersformat + mukösa goblet cells
- **Småcellig lungcancer** är mest relaterad till **rökning**.

Prognos lungcancer

- **Tumörstadiet** är den viktigaste enskilda faktorn för prognosen
 - **Spridning och lokalisation**

Central vs perifert växande lungcancer

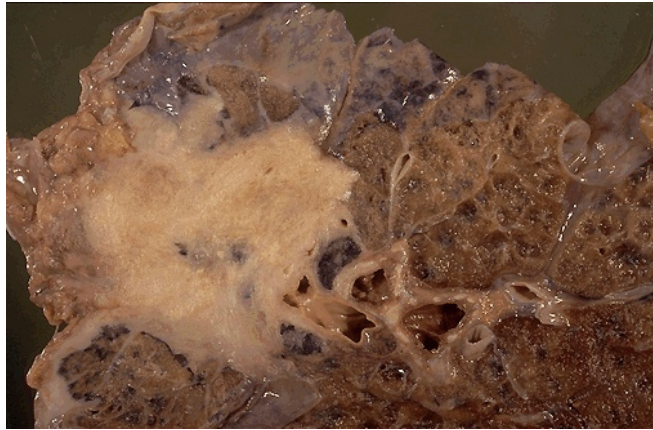
- **Centralt växande tumörer** utgår från **skivepitelcancer** i bronkerna (ca 10 % av perifera är skivepitelcarcinom)
 - Som kommer av skada på det normala cylinderformade cilieförsedda epitelet → **skivcellsmetaplasi** vid regeneration
- **Perifert växande tumörer** är **adenocarcinom** (någon sorts cylindriska celler).

Fem vanliga histologiska typer av lungcancer

- Icke småcellig lungcancer: **skivepitelcancer** och **adenocarcinom** samt **storcellig cancer**
- Småcellig lungcancer: **neuroendokrin** (Kulschitskyceller)
- Annan neuroendokrin lungcancer: **carcinoid** och **atypisk carcinoid**

Makroskopiskt, skivepitelcancer i lunga

- Fasta, grå-vita 3-5 cm stora
- Ulcererande skador som sträcker sig genom bronkvägg in till intilliggande parenkym



- Det svarta i bilderna ovan är antraktiskt pigment fångat i tumören

Prognos centrala vs perifera cancrar

- **Perifera tumörer** är mera sannolika att upptäcka vid rutinmässig bröstströntgen eller efter att de börjat avancera
- **Avancemanget** kan bestå i
 - **Invasion av bröstväggen** → bröstsmärta
 - **Inklämning av nerver** och/eller **v cava superior**

Tre vanligaste histomorfologiska typerna av lungcancer

- **Småcellig lungcancer**
- Icke-småcellig lungcancer
 - **Skivepitelcancer**
 - **Adenocarcinom**

Sätt att få vävnad för diagnos

- Biopsi
- Sputumcytologi
- Bronkoskopi
- Aspiration med finnål

Tre+ saker från ett PAD-svar

- **Typing:** tumörklassifikation enligt WHO (0-4)
- **Gradering:** bedömning av differentieringsgrad och malignitetsgrad (T)
- **Staging:** bedömning av tumörens utbredning, exempelvis enligt TNM (N isf)
- **Primaritet:** tittar vi på primärtumör eller metastas? (M)
- **Radikalitet:** har tumören avlägsnats eller är det troligt att material finns kvar?
- **Prediktiv information:** EGFR1. FISH. Immunohistokemi.

Skilja på primär vs metastas

- Använd en **antikropp riktad mot TTF-1** (thyroid transcription factor 1), som uttrycks i 70+ % av alla primära lungtumörer.
- Kombinera upp antikroppar mot **TTF1+CK7+CK20** så får man ganska god specificitet för primära lungtumörer.
 - Särskilda ytmarkörer för primära lungcancer celler, verkar det som.

Utöver rökning, riskfaktorer

- Asbestexponering
- Dammexponering

Maligt mesoteliom

- Cancer i **lungsäckarna**. Utgår från **mesotel** och **pleura**.
 - Mesotel: skivepitelceller, bekläder inre kroppshåligheter som lungsäckar/pleura, bukhåla och hjärtsäcken. Fästa vid underliggande bindväv.
- Etiologi: **asbest** (80-90 %) och asbestliknande material
- Prognos: variabel, 50 % mortalitet inom 1 år
- Symptom: Smärta, andnöd, kontraktion av bröstorg, lymfkörtelmetastas (axill!), avmagring, **effusion** (vätska samlas i pleurakaviteten)

Antrakos

- Ansamling av **kolpartiklar** i makrofager.
- Ses i hiluslymfkörtlar efter exponering av förorenad luft. Särskilt uttalat hos rökare.
- Ses ofta i samband med icke-småcellig lungcancer.

Tuberkulos

- **Central ostig nekros** med **Langerhans jätteceller** (fuserade makrofager; makrofager = histiocyter)
 - Ser ut som grynig ost makroskopiskt när man skär i det
 - Mikroskopiskt ser det mera ut som många fina sprickor utan någon igenkännbar cellstruktur
 - **Jättecellerna** är alltså **multinukleära**
- **Granulom, troligtvis med central nekros**, omslutna av **lymfocyter** bör vara lätta att hitta

Pneumoni

Lobulär pneumoni

- En **hel lob** konsolideras
- Orsakas **huvudsakligen** av ***Streptococcus pneumoniae***, antibiotikakänslig.
- Genomgår ett antal steg i sjukdomsförloppet:
 - Röd hepatisering
 - Grå hepatisering
 - Resolution – resorption

- Angränsande luftrum i delar eller hel lob fylls homogent med exsudat som kan ses på röntgen som lobär/segmental sammanslagning

Bronkopneumoni

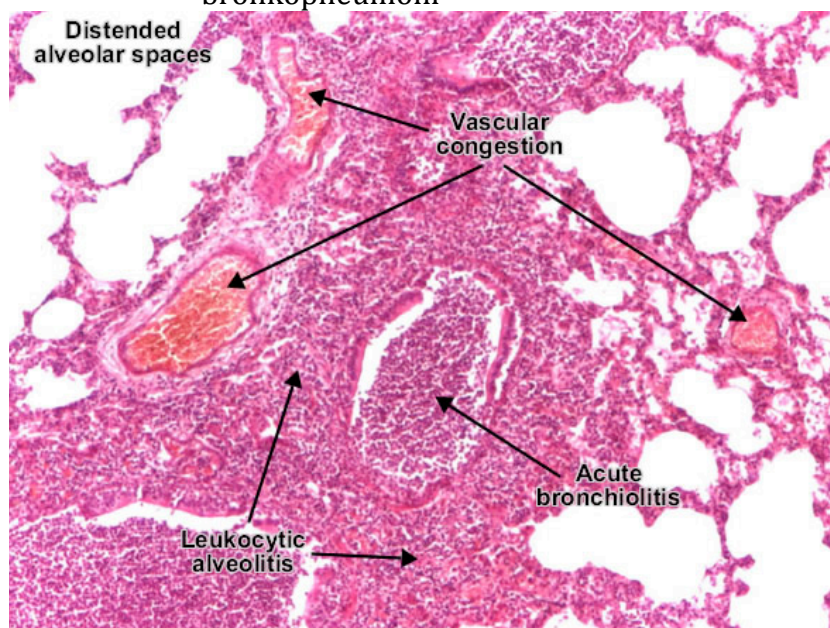
- **Spridda solida foci** i en eller flera loper
- **Diffus utbredning**
- Uppkommer typiskt hos terminalt sjuka patienter, "the old man's friend"
- Initial infektion i bronki och bronkioler sträcker sig in i närliggande alveoli

Morfologiska former

- **Bakteriell** (vanligast, särskilt från *pneumococcer*)
- Antrax
- Mykoplasma
- Viral: infekterar pneumocyter typ 1 → alveolär skada → interstitiell pneumoni → ARDS

Bronkopneumoni

- **Akut inflammation** i de mindre luftrörens väggar. Varierande inflammation av omkringliggande alveoli (inte hel lunglob).
- **Morfologiskt**
 - **Inflammatoriska foci** separerade av normalt parenkym runt en bronkiol med akut bronkiolit → **diffus** utbredning
 - **Varbildande exsudat** i lumen och parietalinflammation.
 - Alveolära lumen runt bronkiol är fyllda med neutrofiler (leukocytiskt alveolit).
- **Associeras med**
 - **Bakterieinfektion** (ffa noskomial pneumoni, *S aureus*, *E coli* och *Pseudomonas*)
 - Immunsupprimerade patienter är extra mottagliga för bronkopneumoni



DAD/ARDS

- **Diffuse alveolar damage (DAD)**: reaktionsmönster hos alveolärt epitel och endotel som svar på olika tillstånd/substanser såsom chock, fettemboli, infektion, heorin, strålning etc.
- **ARDS**: den **kliniska motsvarigheten** till DAD.
 - Till synes normala lungor tar hastigt skada
 - Utvecklar respirationssvikt
 - Lungornas eftergivlighet är nedsatt → hypoxemi → mekanisk andning krävs
 - Ser vita utbredningar ("white-out") på röntgen
 - Hjärtklappning, andnöd

Etiologi och morfologi

- Morfologin kan inte fastställa orsaken. I vissa fall är DAD idiopatisk.
- **Skada på endotelcellerna** → läckage av proteinrik vätska (exsudat) från alveolära kapillärer in till interstitiet
- **Förlust av typ 1-pneumocyter** → vätska in i alveolärutrymmen → deposition av fibrin på alveolärväggen (**hyalinmembran**)
- Basalmembranet förblir intakt → ramverk för **proliferation av typ 2-pneumocyter** som ersätter skadat epitel.
- Inflammatoriska celler samlas i interstitiet som svar på cellskadorna.
- Om patienten överlever akut ARDS kommer **fibroblaster** att proliferera i interstitiet → deponerar kollagen i alveolärväggen
 - Vissa patienter kan läka skador, resorbera exsudat och hyalinmembran samt återställa normalt alveolärt epitel → normal lungfunktion återfås
- Hos patienter som inte klarar sig så bra kan DAD utvecklas till **end-stage fibrosis** → **honeycomb lung** (små cystlika utrymmen bildas i lungan)
- Misstanke finns att **komplementaktivering** (tänk endotoxiner som exempel) ger neutrofilansamling → ROS/hydrolytiska enzymer
 - ARDS ses i neutropeni-patienter, så det är inte klappat och klart.
- **Hyalina membran** är den väsentliga histopatologiska förändringen/markören

Faser

- Exsudativ fas: första veckan
 - Ödem, hyalinmembran, läckage av plasmaproteiner, ansamling av inflammatoriska celler.
- Organiserande fas: 1v+
 - Proliferation av fibroblaster i alveolärväggar → kollagendeponering
 - Inflammation, proliferation av typ 2-pneumocyter fortgår
 - Stopp i hyalintransformation av membran, makrofager käkar hyalinet

Prognos

- Mortalitet >50 %. 90 % för patienter > 60åå.

Astmaanfall

- Patologiska förändringar
 - Inflammation
 - Bronkokonstriktion
 - Ökad slemsekretion
- Patofysiologiska mekanismer
 - Ödem
 - Glattmuskelkontraktion
 - (Ökad) slemsekretion

Pneumothorax – några orsaker

- Pneumothorax: lungkollaps. Onormal ansamling av gas/luft i pleuraspatiet som skiljer lungan från bröstkorgen.
- **Primärt spontant**, med riskfaktorer som rökning, manligt kön.
- **Sekundärt spontant**: KOL, lungcancer, Marfans syndrom
- **Trauma**: trubbigt våld, penetration av bröstkorgen.

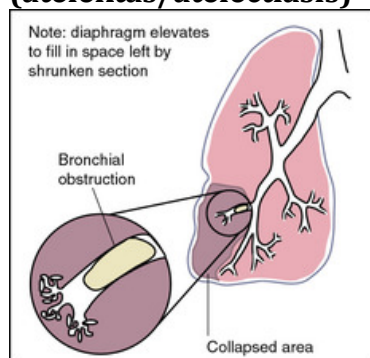
Atelektas

- Kollaps eller closure av expanderad lungvävnad, ofta orsakad av bronk**obstruktion** eller post-operativt p.g.a. sänkt andning
 - Kan påverka delar av eller en hel lunga

Orsaker

- Primära lungtumörer
- Mukösa pluggar
- Aspiration av maginnehåll
- Aspiration av främmande kroppar
- Direkt kompression av lungan

→ obstruktion av luftflöde → **kollaps av påverkad lungvävnad (atelektas/atelectiasis)**

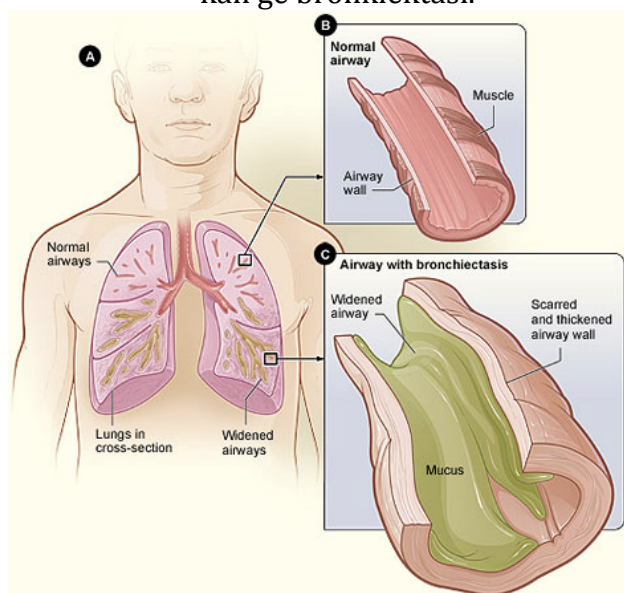


- Långvarig atelektasi → kollapsat område blir **fibrotiskt** och **bronkdilaterat** → **permanent bronkdilatation (bronkiektasi)**

Bronkiektasi

- **Lokaliserad irreversibel dilatation av bronker** orsakad av destruktion av muskulatur och elastiska element i bronkväggar.
 - Klassificeras som en **obstruktiv lungsjukdom**, precis som emfysem, astma och CF.

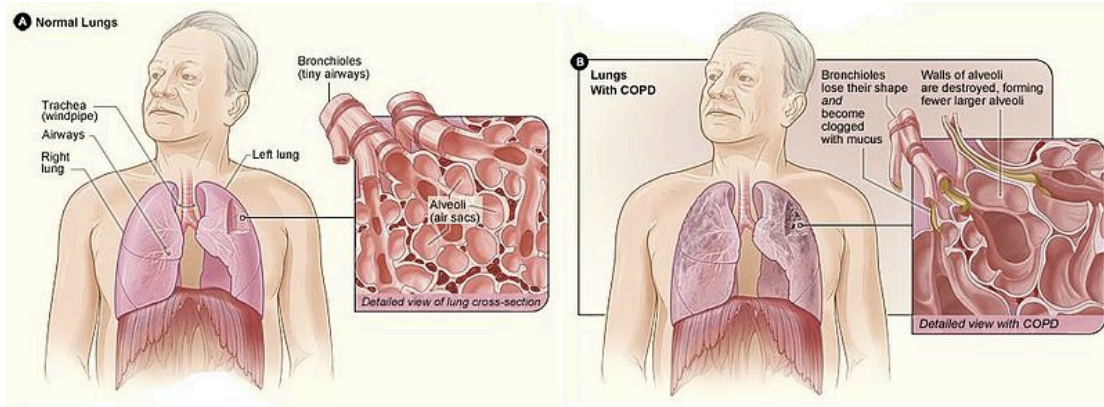
- Bronkerna är dilaterade, inflammerade och kollapsar lätt → obstruktion av luftvägen, minskad clearance av utsöndringar.
- Kronisk inflammationen kommer av **oförmågan att göra sig av med mukoida sekretioner**
- Patofysiologi
 - Obstruktiv
 - Mera visköst sputum (**cystisk fibros**), **tumörer, främmande kropp**
 - Icke-obstruktiv
 - Genetiskt betingat (**primär ciliär dyskinesi**)
 - **Kroniska/allvarliga infektioner** → progressiv destruktion av normal lungarkitektur, särskilt bronkers elastiska fibrer
 - **Tuberkulos** kan orsaka **bronkstenos** eller **lungfibros** som båda kan ge bronkiektasi.



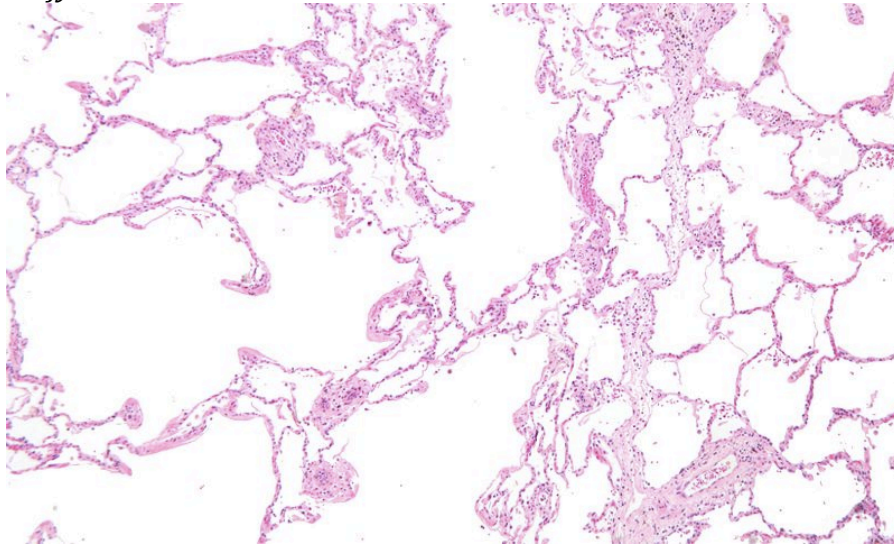
Bronkiektasi

Emfysem

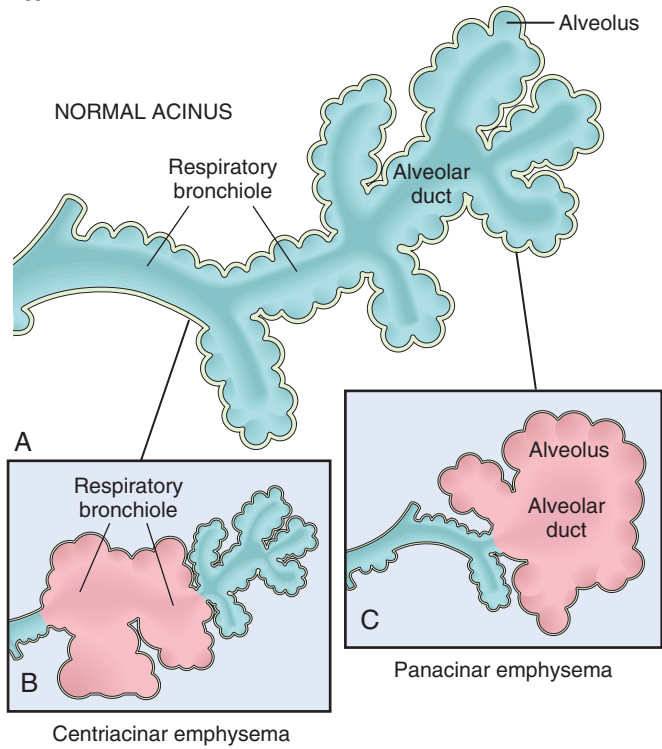
- **Kronisk obstruktiv lungsjukdom** med **förstorade luftvägar** distalt om terminala bronker.
 - Andra kroniska obstruktiva lungsjukdomar är astma, bronkiektasi och CF.
- Huvudsakliga fynd: **Nedbrytning av bronkväggar** men **utan fibros**.
- Histologiskt: stora oregelbundna alveoli med minskat antal alveolära väggar.
 - Vid **panacinärt syndrom**, när hela acinus är drabbat, kallas detta **cotton-candy lung**.
 - **Alfa1-antitrypsinbrist**
 - Vid **centrilobulärt/centriacinärt emfysem**, när acinus proximala del bryts ned, ses **kronisk inflammation** och **fibros i bronkioler**.
 - **rökning**
- **Rökning** är del ledande orsaken till emfysem
 - Luftföroreningar och genetik är mindre orsaker



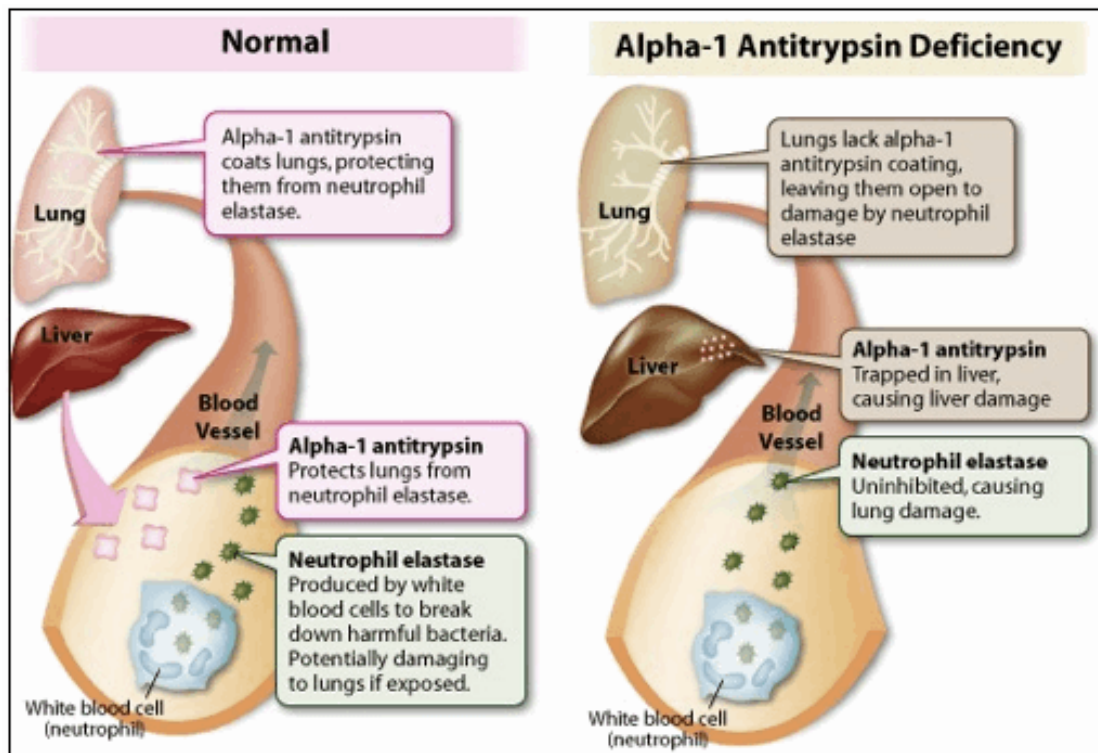
Emfysem 1



Emfysem 2



Emfysem 3



Emfysem 4

Obstruktiva lungsjukdomar

- Etiologi: rökning, luftföroreningar, allergi
- Patogenes: ökat luftflödesmotstånd p.g.a. förträngning av luftrören

Specifika sjukdomar

- Emfysem, astma, cystisk fibros, bronkiektasi

Två vanligaste emfysemtyperna

- **Panacinar emfysem:** acini är förstörande, från respiratoriska bronker till de blint slutande terminala alveolerna.
 - Vanligast i de **lägre lungzonerna**
 - Beror framförallt på **α_1 -antitrypsinbrist**
- **Centrolobulärt/-acinärt emfysem:** **centrala/proximala delar av acini** (respiratoriska bronker) påverkas, men **distala alveoler är normala**.
 - Vanligast och värst i de **övre lungloberna**, särskilt apikalt
 - Beror framförallt på **rökning** (åtminstone om personen inte har kongenital **α_1 -antitrypsinbrist**)

Sarkoidos – granulomatös sjukdom

- Kan ses som **obstruktiv lungsjukdom** men är en **multisystemisk sjukdom med oklar etiologi** som karaktäriseras av **non-caseating** (icke-nekrotiserande) **granulom** i många vävnader/organ.

Histopatologiskt

- **Icke-nekrotiserande epiteliala granulom**, oberoende av vilket organ det handlar om

- **Jätteceller** förekommer i granulomen

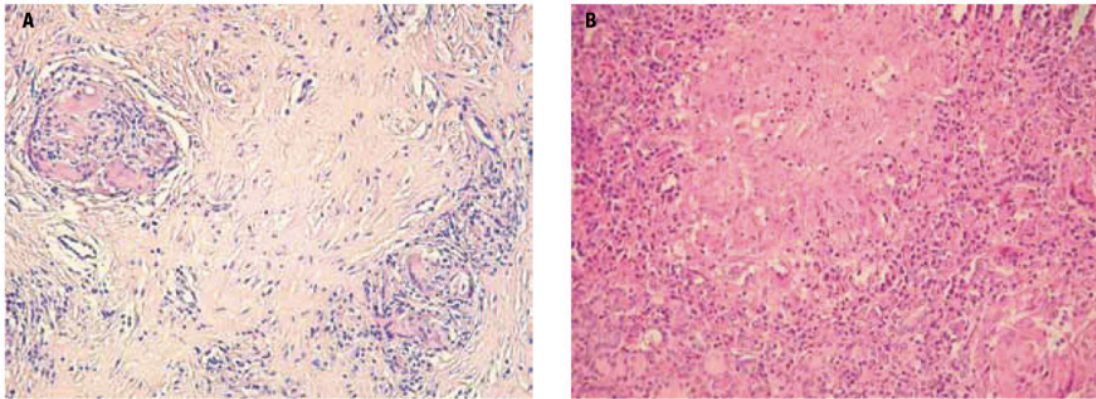


Figure 2. Thyroid sarcoidosis. HE x200. **A.** Diffused fibrosis between sarcoid granulomas (patient A); **B.** Sarcoid granuloma (patient B). HE: hematoxylin-eosin staining.

Andra involverade organ

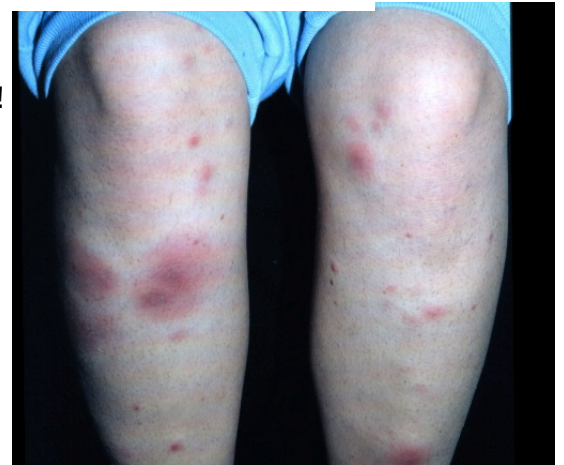
- **Hudlesioner:** bra tecken att ta makroskopiskt!
- **Torra ögon**
- Förstorade lymfkörtlar
- Lien, hepar, renes, leder etc

Differentialdiagnos

- TBC (**ofta nekrotiserande granulom**)
- Allergisk alveolit

Försvarsnivåer i luftvägar

- **Nasopharynx**
 - Cilier
 - Conchae
 - Mucus och ciliae
 - IgA-utsöndring
- **Oropharynx**
 - Saliv
 - Lokal komplementproduktion
 - Fällning av epitelceller (?)
 - Lokal bakterieflora
- **Trachea/bronchi**
 - Mucus och ciliae
 - Hosta
 - Epiglottisreflex (svälja istället för att andas in)
 - Förgreningar i luftvägar, fångar partiklar på vägen ned
 - Ig-produktion
- **Terminala luftvägar/alveoli**
 - Surfaktant
 - Alveolära makrofager



KOL – histologiska förändringar (obstruktiv lungsjukdom)

- Bronker: trolig **hypertrofi** och ökad **sekretion** (mucus eller annat)
- Bronkiol: **inflammation, ärrbildning**, obliteration av bronkiol
- Alveoli: **nedbrytning av alveolväggar**, vidgade utrymmen

Obstruktiva vs restriktiva lungsjukdomar

Obstruktiva

- Emfysem, bronkiektasi/bronkit, astma (och CF)
- FVC normal eller lite sänkt; FEV1 markant sänkt
- **Anatomisk förträngning av luftvägar**, som i **astma**, eller **minskad elastisk töjbarhet**, som vid **emfysem**

Restriktiva

- **Bröstkorgspåverkan**: rejäl fetma, pleurasjukdomar, neuromuskulära sjukdomar (typ Guillain-Barré)
- Akut/kronisk **interstitiell lungsjukdom**
 - Akut: exempelvis ARDS
 - Kronisk: exempelvis sarkoidos

Behandling KOL

- Alltid följande
 - Sluta rök
 - Fysisk träning
 - Vaccination mot influensa och pneumokocker
 - patientutbildning

Stadium 1 och 2

- **Bronkdilaterare** (kort- och/eller långverkande beroende på effekt)

Stadium 3

- **Bronkdilaterare**
- **PDE4-hämmare** (antiinflammatorisk effekt, används på allt från KOL till autism och Huntingtons)

Stadium 4

- Som ovan, men lägg till **syrgas**

Agensexponering

- Rökning kan leda till **lungcancer**, larynxcancer, oropharynxcancer
- *Streptococcus pneumoniae* kan orsaka **lobulär pneumoni**
- *Mycobacterium tuberculosis* kan orsaka **tuberkulos**

Byggis med recidiverande blodig pleuravätska dx

- Tänkbara orsaker kan vara
 - **Maligt mesoteliom**: **blödning** ut i pleurakavitet (effusion är ett symptom, se ovan)
 - **Asbestpleurit**:
 - **Pleuracarcinom**: tänk alltid cancer på blödningar
 - **Lunginfarkt**: är vanligen **hemorragisk** (blödning). Orsakas vanligen av **lungembolism** i kombination med **vänstersidig hjärtsvikt**.
 - **Hjärtsvikt**: *cor pulmonale* med lungödem och sen har det bara blivit värre

- **Chylothorax**: en typ av **pleuraeffusion** där **lymfvätska** (chyle) samlas i pleurakaviteten

Interstitiell lungsjukdom

- Exponering för **luftföroreningar** som **asbest** (asbestosis), **kisel** (silicosis)
 - Arbetare vid gruvor och varv samt sandblästrare är mer utsatta
- Cigarettrökning
- **Bindvävssjukdom**, som **reumatoid artrit**
- **Sarkoidos** (kronisk) eller **Wegeners** granulomatosis: granulombildning → läkning → fibros
- Idiopatisk pulmonell fibros

Tre symptom som kan tas i primärvården

- Kronisk torrhosta
- **Dyspné** (särskilt vid ansträngning)
- **Cyanos**
- Viktminskning
- **Trumpinnefingrar**: ofta kopplade till sjukdomar i hjärta och lungor



Trumpinnefingrar/watch-glass nails