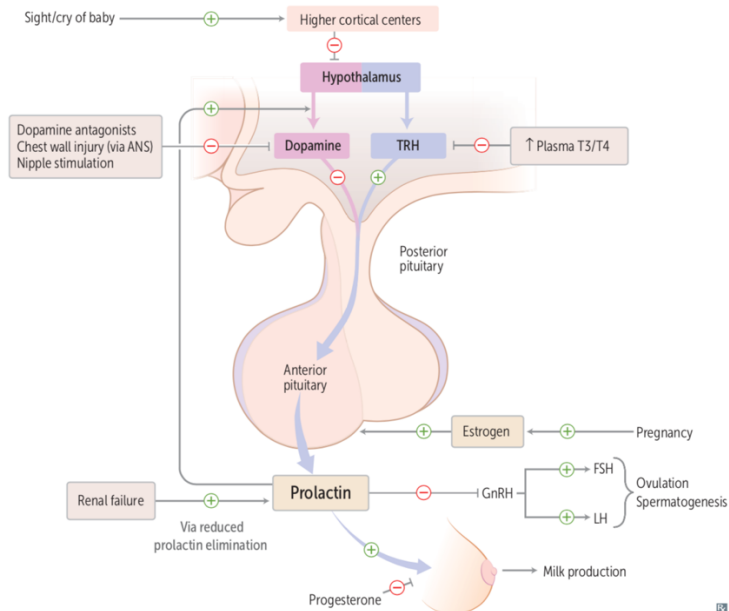


Sammanfattning Patobiologi 2
Läkarprogrammet Lund
V1.0: 2018-03-29

Daniel Nilsson - VT 2018

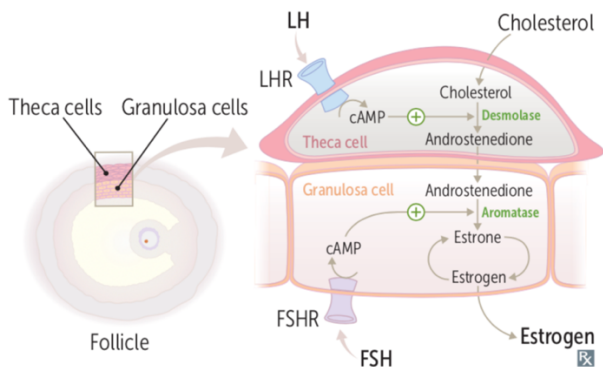
Kvinnan



GnRH – Produceras av Syncytiotrofoblaster hos placenta. Kan mätas efter 1 vecka i blodet.

- Stimuleras av höga nivåer av **Östrogen** => **LH Surge**
- Inhiberas av östrogen och progesteron

LH => Progesteron + Ovulation = Förberedelse och Mens vid nedgång
FSH => Östrogen = Tillväxt



Menscykel

1 Proliferationsfasen

- FSH dominerar => Östrogen ökar men sjunker vid Ägglossning
- Östrogenproduktion i ovariet
- Endometriets slemhinna får körteltillväxt och mitoser

Ägglossning Sker pga ökning av LH från hypofysen (Surge).

- **Guldekroppen** (Corpus Luteum) stannar kvar där ägget har varit och utsöndrar **progesteron** (Endometrium differentiering). Förbereder. Ägget utsöndrar östrogen (endometrium proliferation)
- Cilierade celler finns på ytan och förflyttar medan Mikrovillibärande celler bildar **pinopoder** under implantationsfönstret. De bildas av höra Progesteron och hjälper med implantationen, vid dag 19-21.

2 Sekretionsfas

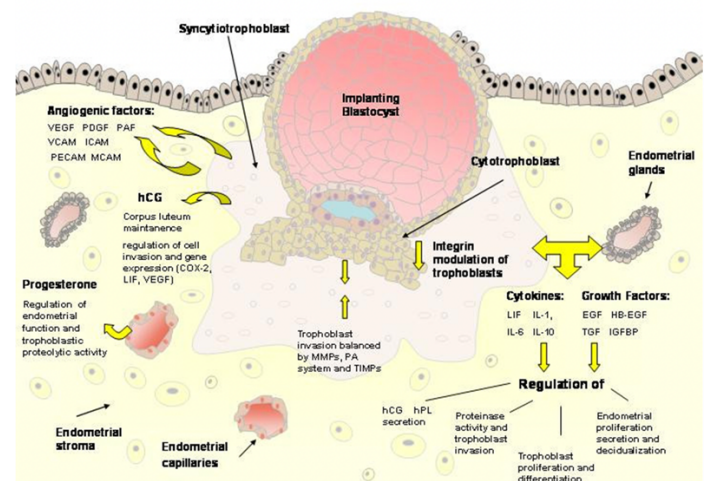
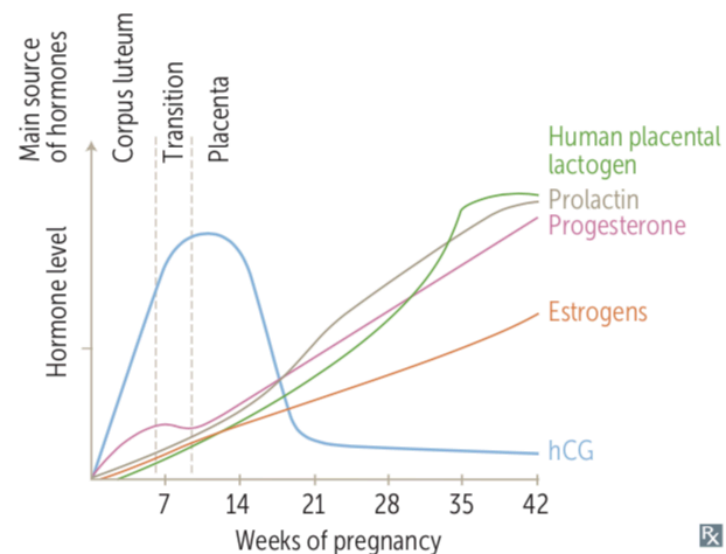
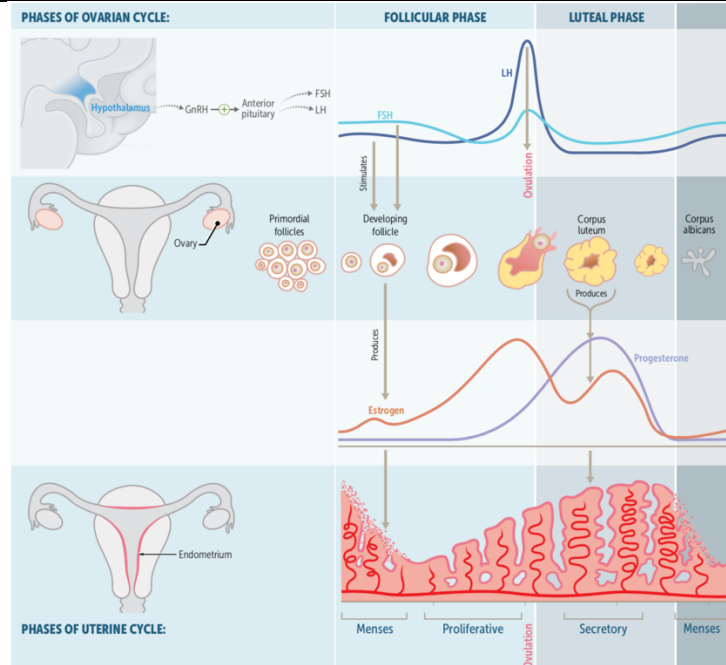
- Ägg lämnar follikel (luteiniserar) och bildar progesteron
- Körtlar ger slemsekretion (slingriga, vidgade), kärl växer till
- Leukocyter, Plasmaceller ska aldrig vara här.

Ägg landar

hCG produceras av placentan och håller igång graviditet, uHCG mäts i urinet => Graviditetstest. Går att mäta i blodet med. L-Selectin binder fast ägget medan MUC-1 (Mucin-1) stöter bort blastocysten så att ägget inte kan fästa.

3 Menstrationsfas

Korpus luteum tillbakabildas, progesteronet faller och ischemi/vasospasm i spiralartärer uppstår. Slemhinnan stöts bort.

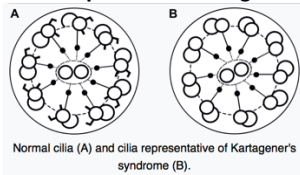


Graviditetsproblem

PCD – Primärt Ciliär Dyskinesi – Kartagener Syndrom

Ägget vandrar med cilier, defekt (PCD, Primär ciliär Dyskinesi, Kartagener syndrom) gör att ägget inte kan viftas fram.

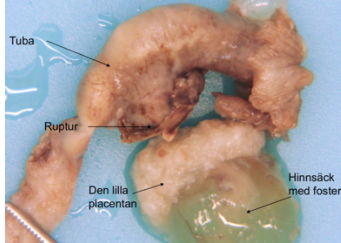
- Visar sig ofta hos barn med problem med **luftvägsinfektion** (cilier här är också drabbade)
- Påverkar även mannens **spermiers** förmåga att simma (svansen)!



Tubargraviditet (X=Extrauterin graviditet)

Ägget implanteras i tuba. Kan bero på **ärrvävnad** efter salpingit eller endometrios. Märks ofta kring V 6 i graviditet och måste opereras bort. Kan ge akut snabb risk att förblöda. Chansen för att få barn minskar inte, man syr ihop äggledare eller så har man en hel frisk kvar i värsta fall.

Symptom: Nedre kvadrat mag-smärta => Graviditets-test – **Akut kirurgi!**



Hydatidiform, Mola – Druvbörd – Pappas fel! (2 spermier!)

Cystisk svullnad av chorion villi och proliferation av epitelet (trofoblast). Upptäcks ofta före v14. Man tror man har en normal graviditet. Livmodern blir dock större än normalt och beta-hCG ökar mer än normalt. Görs inget kommer små druvtliknande cystor börjar trilla ut från vagina.

Paritell: Triploid, 2 uppsättningar gener från pappan och 1 mamma. 69, XXX, 69XXY, 69 XYY => 2 spermie 1 ägg. **Partial** = Fetal **Parts** (Foster)

Komplett: Diploid med 2 uppsättningar från pappa **då två spermier** tar sig in. Ger inget foster och ökar risken för tumörbildning (Choriocarcinom m.fl.). Inga Fetala delar, komplett Mola. Mer bHCG för det är mer trofoblaster och Synsytiotrofoblaster som skapar det.

Markör: Beta-hCG (Ökar mer vid Komplett än Partiell) **Diagnostik:** Saknar hjärtljud från barnet. "Snow storm" utseende på ultraljud.

Placenta

Previal Implantationen sker nere vid cervix och ger därför problem för barnet att ta sig ut. Man får göra kjesarsnitt! Ger smärtfria blödningar i 3rd trimester.

Abruption: Prematur separation av placenta från uterus-väggen. Livshotan för barn och modern och största orsak till dödfödda barn.

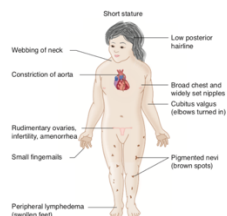
Accreta: Fäster till myometrium utan att penetrera och svårt att föda ut moderkakan, ger post-partum blödning och hystektemi måste utföras.

Turners syndrome – Kort, Inaktiverad X, Saknar 2nd sexkaraktär

Bara 1 genetiskt aktiv X-kromosom, slumpmässigt har ena inaktiverats. De flesta (eller alla) gener på den andra X-kromosomen är inaktiverade. Kvinnor är normalt en mosaik, alltså olika celler har olika aktiva X-kromosomer. Vanlig Karyotyp 45, X.

Kortväxt, hindras att utveckla sekundär sex-karaktäristiska (pubertet). Primär Amenorre (frånvaro av mens)

Den andra X-kromosomen är viktig för Oögenes (bildandet av äggceller) och normal utveckling av ovarie.



Blödningar

Normalt - intervall 21–35 dagar, duration 3–8 dagar mängd <80 ml

Menorrhagi - Stora, rikliga och regelbundet återkommande blödningar Ex. spiral, myom

Metrorragi - En stor eller liten blödning som kommer på "fel" tid

Dysmenorré - smärtsamma blödningar

Ovulatorisk blödning - Blödningar i samband med ägglossning

Mellanblödningar, Spotting - Sparsamma småblödningar som kommer då och då. Ses bl.a. vid användning av lågdoserade p-piller.

Kontaktblödning - Blödning som uppstår vid samlag, krystningar eller vid tarmtömning.

Amenorre – ingen blödning

Hypomenorre – normalt intervall, kortare tid och/eller mindre mängd

Polymenorre – kort intervall, normal duration och mängd

Oligomenorre – långt intervall, normal duration och mängd

Anovulatorisk blödning

- Rubbat samspel Ovarier och Hypothalamus, främst vid Meache och menopause
- Primär rubbning i ovariet (Polycystiska ovarier)
- Tillförsel av östrogen (p-piller, hormonersättning)

Inget ägg => Ingen Corpus Luteum => Progesteronbrist => Ingen sekretionsfas => Blödning, eventuellt tidig. Detta beror på att östrogen ändå tillkommer och endometrium växer, men utan progesteron som håller det stabilt.

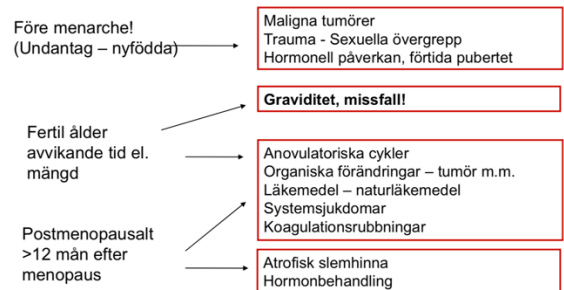
Follikel lever kvar => Fortsatt östrogenproduktion => Hyperproliferation

=> Fragil Slemhinna => Blödning, eventuell stor (genombrottsblödning)

Genombrottsblödning beror på endometrium blir för tjock för egen blodförsörjning och då faller delvis sönder. Längre blödningar.

Ovulatoriska blödningar

Corpus luteum insufficiens => Relativ progesteronbrist



- Nyfödda barn kan ha en liten blödning för att endometrium påverkats av mammans hormoner som då försvinner när barnet föds.
- Alla blödningar hos flickor innan menarche är patologiska.
- Söker kvinna med buksmärter eller blödning ska man göra graviditetstest även om hon säger att det inte är möjligt. Det är för vanligt.

Asherman Syndrom

Basalis är stamcellslagret hos endometriumet. Vid Asherman förlorar man detta och mens uteblir därför.

Cancer

Order of Incidence	Order of Greatest Mortality
1. Endometrial cancer	1. Ovarian cancer
2. Ovarian cancer	2. Endometrial cancer
3. Cervical cancer	3. Cervical cancer

Uterus

Uterusmissbildning - Ovanligt

Ger ofta fertilitetsproblem.

Endometrium

Endometrial Polyp

Vanligast vid menopaus men förekommer även annars. Är INTE förstadiet till malignitet. **Blödning är vanligaste symptomet.**

Välavgränsad samling av endometrisk vävnad i uterine-väggen. Kan vara asymptomatisk eller ge smärtfria blödningar.

Tamoxifen (anti östrogen på bröstcancer) är pro östrogen på endometrie!

Endometrit

Inflammation, akut /kronisk beroende på neutrofil och lymfocytvar.

Kronisk har även plasmaceller. Beror ofta på infektion. Äggledare kan få ärrvävnad och då försvara graviditet.

Akut: Ofta orsakad av infektion eller rester från födsel. Eftersom det är inflammation får man Smärta och feber ihop med blödning.

Kronisk: Karaktäriseras av **Plasmaceller!** Som syns i histologi. Kan ges vid Klamydia och Tuberkulos (Granuloma då med). Ger blödningar, smärta och **infertilitet** (viktigt att kolla som orsak till svårt att få barn).

Endometrios- Endometrial gland och stroma utanför

Spridning av slemhinnan som då sätter sig i lilla bäcknet nära tubornas mynning. Metaplasi och omvandling av befintligt multipotenta celler (epitel/mesotel) till endometrievävnad eller spridas via lymfsystemet. Lungor, hjärta och lymfonder kan också drabbas. Ca 10% får det.

Kan spridas överallt och syns ofta som "**chokladcystor**" i äggstockarna. (blodansamling). **Blöder cyklisk med smärta** då det är funktionellt och följer menscykel i övrigt. Kan ge **sterilitet** (50% av infertila kvinnor har det) genom ärrbildning, **extrauterin** graviditet och **Dyspareuni** (samlagssmärta). Ökad risk för carcinom, speciellt vid äggstockar.

Histologiskt: Endometiella körtlar, stroma eller Hemosiderinpigment (järnkomplex som bildas vid blödning)

Behandling: NSAID, Progestins, P-piller, GnRH agonist.

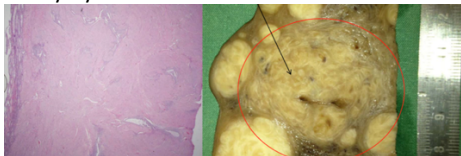
Adenomyos - Utökad endometrisk körtlar in i myometrium

Endometrios in i myometriumet. Är vanligt och ses upp till 30% av alla borttagningar av uterus (livmoder). Förstorad uterusvägg, endometriestroma och epitel som växer ner i myometriet. Ger oftast ingen cyklisk blödning. Orsakas av hyperplasi av basal-lager av endometrium och livmodervägg förtjockas. Kan ge:

Dysmenorre: Smärta i samband med menstration

Menorragi: Rikliga menstrationsblödningar

Behandling: GnRH agonist, Hysterectomy (ta bort uterus), borttagning av organiserade Adenomyoma.



Endometrie hyperplasi - Mer körtlar i förhållande till stroma

Långvarig tillväxt av körtlar pga överskott av **Östrogen**, när körtlar kollapsar => Blödning. Beror alltså på ökad östrogen eller bortfall av progesteronet. Kan bero på:

- Fetma östrogenproducerande (utan feed-back)
- Östrogenproducerande stroma/tumör i ovarierna
- Anovulatoriska cykler (menopaus)
- Polycystisk ovarialsyndrom

Hyperplasi: Körtelrik proliferation. Neoplasia om östrogen saknas.

Hyperplasi utan Atypi: Ökad mängd och ofta mer grenade körtlar

Hyperplasi med Atypi: Premalign faktor.

Tillväxt kan senare ske utan utomstående östrogen => Cancerrisk via PTEN och PI3K/AKT signalväg.

Endometriellt carcinom - Epitelial malignitet/cancer

Ger ofta oregelbunda blödningar och metastaserar långsamt.

Typ 1 Endometrioitt Adenocarcinom - Från Endometri Hyperplasi (50år)

Lågrisk med hög överlevnad och vanligast (80%)

Riskfaktor: Östrogen, fetma, kronisk anovulation (östrogenrelaterad).

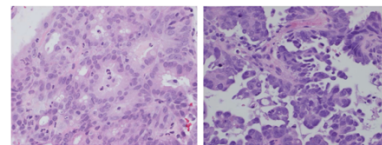
Skyddas av fysisk aktivitet och progesterontillägg. PTEN supressorgen mutation är tidigt tecken, p53 ovanligare.

Typ 2 - Serösa klarcelliga/Papillär m.m - Spontan - Äldre! (70år) - p53

Högrisk med lägre 5 års överlevnad, mindre vanlig (20%). Nästan alla har p53 mutationer, PTEN ovanligare.

Behandling: Enkel eller utvidgad Hysterektomi.

Endometroid vs Serös
- olika behandling



Kribriforma, rundade körtlar
Ganska regelbundna celler, flera
cellager, bevarad polaritet

Markant cellatypi, "rörig"
cellagring, papillär grenade
körtlar

Myometrium

Leiomyom - Benign tumör - Östrogenberoende, Bort vid Menopaus

#1 Benigna tumören hos kvinnor. Upp till 50% i reproduktiv ålder får den.

Associerad till kromosomändring på 6 och 12, **påverkas av östrogen**.

Ofta symptomlös, tyngdkänsla, palpatorisk resistens och blödningsproblem. Växer av östrogen, **minskar vid menopaus** och progesteron. Blir sällan maligna.

Välavgränsat vit massa, ofta multippla och förklarade. Hittas ofta på rutinundersök, **asymptomatiska!** Kan dock ge blödning eller infertilitet.

Leiomyosarkom - Post Menopaus - 70+ år - Ensam lesion, nekros

Malign tumör och kommer oftast från **mesenchymala celler i myometriet** och sällan från Leiomyom. Oftast ensamma! Låg 5 års överlevnad (25%).

Drabbar oftare **post-menstruala** kvinnor istället för fertila. Ett ställe med nekros och blödning, mitoser (proliferation), atypiska celler och infiltrerar i myometriet. Blir en stor tumör som buktar in i buken.

Overierna

Adnex = Ovarier + Tuba

Delas in i Surface (#1, Coelomic epitel), Germ cell och Sex-cord-Stroma + Metastaser.

Polycystisk Ovarialsyndrom (PCO), Stein-Leventhals syndrom (A)

#1 hormonella rubbning hos fertila kvinnor (8%) och ibland familjär.

Ökad LH:FSH > 2 ratio, Alltså Hög FH och låg FSH. LH leder till ökade Androgener som går till blodet => Ökar hårtillväxt (Hirsutism) och i fettväv omvandlas till Östron => Minskar FSH och Graafiosaceller omvandlar inte androgener till östradio => Degeneration av follikel (cysta).

En del patienter utvecklar sedan Typ 2 diabetes! Ökad Östron ökar risken för endometrial carcinom!

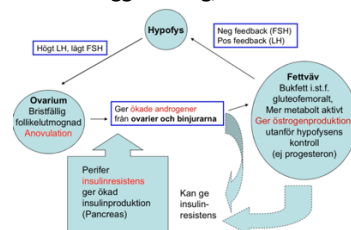
Hyperinsulinemia och insulinresistens ändra hypothalamus hormon-feedback och ökar LH, FSH och Androgener (Testosteron). Ger minskad utveckling av follikel (cystor) och anovulation. Multipla cystiska folliklar i ovarierna som blir cystor ca 1 cm och overierna blir dubbelt så stora. Folliklarna fullföljer inte hormoncyklen till ovulation.

Amenorre eller Oligomenorre, missfall eller infertilitet.

Ökad hårväxt av manlig typ (Hirsutism) och Akne i vuxen ålder, Övervikt med bukfetma och godis/kolhydrat-sug.

Klassisk form av PCO med anovulation har ökad risk för metabolsyndrom.

Behandling: Cykel-kontroll och minskad vikt (minskad perifer Östrogenbildning). P-Piller, Stimulera ägglossning, Insulinresistens.



Follikulära och luteala cystor

Ses som normalt och kommer från graafiska folliklar som inte sprukit eller folliklar som slutit sig igen efter ägg lossnat. Fylls med serös vätska. Kan atrofera när de blir större och om de spricker orsaka blödning och peritoneala symptom.

Infektion

Endometrit - Infektion

Feber, buksmärtor, infertilitet, **menstrationsrubbingar**.

Risk för spridning till tuborna (infertilitet) och vidare till buk.

Tubor – Salpingit

Smärtor i nedre buken med feber. Ger uppsvällda tuvor med vätska och cellsönderfall. Ofta infektiös, postpartum (Streptokocker och Stafylokocker)

Kan ge ärrbildning och hoplödd fimbrier (säcktuba). Kan ta sig vidare till buk och blodet => Meningit, leder, hjärtklaffar.

Ovarialcancer

Ofta spridit sig och 30% hittas vid rutin. Nedre buksmärtor, GI symptom och trägningar. **CA-125** är screening för 80% av serösa och endometrioida.

Tubarcancer – Adenocarcinom

Oftast serösa, ibland endometrioida och är vanligare hos BRCA-kvinnor. Stor risk för spridning till bukhålan. Ospecifikt symptom från nedre buken och ibland blödning.

Ovarialcancer

3% av kvinnlig cancer och 10% genetisk med **BRCA1** (Serösa). Dessa erbjuds då profylaktisk operation eller kombinerade p-piller. Barnafödande minskar risk.

Oftast tyst eller ospecifikt symptom. Men vanligt är smärta/uppblåshet i buken/bäcken, ökat bukombång (ascites), urinträngingar, aptitlöshet och snabb mättnadskänsla.

Svår att upptäcka i tid och därför högre dödlighet.

De flesta (70%) och 90% av maligna kommer från **ytepitelet**. Vid varje cykel går epitel sönder vilket kan leda till cancer. Delas in enligt:

- Benigna, Borderline (låg malign potential) eller maligna
- Cystiska eller solida eller både och (benigna ofta cystiska = cystadenom).

Surface-Tumörer

Upptäcks sent => Dålig prognos. **CA-125** är markör för serumtumör återfall. Sprider till peritonum ofta.

Serösa ovarietumörer – Surface tumörer

Är vanligast (60%) epiteliala ovarietumören.

- Lågmaligna kommer ofta från benigna eller borderline. Växer långsamt och ofta kopplat till KRAS, BRAF eller ERBB2 mutation.
- Högmaligna har oftast p53 mutation.
- Serös = Vatten, Mucös = Slem, oftast Surface tumör.

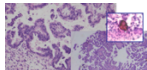
Seröst cystadenom - Benign

Enradigt epitel klär systan och inga atypier, slätt fint skal. Pre Menopaus 30-40 år.



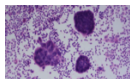
Seröst Cyst-adenocarcinom – Malign

Har ofta kalk (psammomkroppar). Post Menopause 60-70 år. Multipla cystor med tjockare refflad skal.



Seröst ovarialcancer – Ascites

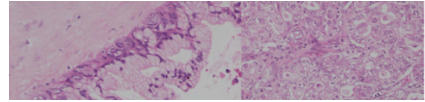
Täta bollformade föband, bakgrund med mesotelceller från peritoneum och inflammatoriska celler.



Mucinösa ovarialtumörer – Surface tumörer

Samma ålderskurva som serösa.

Epitelet är slembildande och flesta (80%) är benigna. 10% borderline och 10% Maligna. Ofta unilaterala, stora och flerrummiga, papiullära partier ovanliga. Inga psammomkroppar. Svår att skilja från slembildande metastaser från GI.



Endometrioida - Surface

Tumörer, ofta maligna och samtidigt endometriecancer associerade med endometrios. Kan var solida eller cystiska ofta mutation i PTEN.

Brenner-tumörer - Surface:

Ovanliga, solida och unilaterala med kapsel, vilket gör att de normalt är benigna då de stannar där i. **Urotel!**

Könscellstumörer – Germ Cell

Teratom

Cystisk Teratom – Groddcellstumör #1 malign (15%) – 10% bilateral Benigna har strukturer från alla 3 groddblad. Fyllda med talg och hår, klädda med hudepitel (**Dermoidcysta**). Kan hitta ben, tönder, broks, bronker, GI-epitel eller thyreoideavävnad. Drabbar oftare yngre.

Maligna är istället **omogna!** (Neuroectoderm), sämre avgränsade och har nekros. Har de neuroendokrina celler är det sämre prognos.

Struma Ovarii: Specialiserad teratom kan ha tyroideavävnad och utsöndra tyroideahormon => Hypertyreoidism,

90% är mogna benigna cystiska teratom och har i fåtal fall någon av komponenterna att bli malign.

Övriga könscellstumörer

Ofta unge kvinnor och barn. De producerar proteiner som hCG, aFP och kan då följas med tumörmarkör.

- **Dysgerminom** - Massa Germ-celler, äggliknande (oocyte) **#1 Malign**. Seminoma vid Man. Har god prognos med strålning och **LDH ökad**.
- **Endodermal Sinus Tumör, Gulesäckstumörer** - liknar gulesäcken/yolk sac. **#1 Germ cell hos barn. Producerar AFP** (som gulsäck), Schiller-Duval kroppar syns histologiskt.
- **Choriocarcinom** - Placenta, Trofoblaster utan villi. Sprids snabbt över kroppen! **Högt b-hCG**. Kan uppstå från komplikationer vid graviditet och svarar då ofta bra på kemoterapi, vilket inte spontan gör.

Köns-strimacellstumörer (Sex Cord-Stromal tumör)

Cellerna runt ägget/follikel i ovariet. De är hormonbildande (Grunlosa/Thecaceller).

Granulosa/Theca cell: Vanligast, kan producera **stora mängder östrogen**. 30% är maligna och kan metastasera efter lång tid (30år). Yngre skulle få tidig pubertet och äldre mer blödningar och oregelbundet.

Fibroma: Benign och kopplad till pleura utsöndring och ascites (uppsvällen buk - Meigs syndrom).

Sertoli-Leydig tumör: Bildar ofta **androgen** och kan ge **virilisering** (**förstärkning av manliga drag**), sällan malign. **Reinke Crystals** i rosa celler.

Andra ovarialtumörer från ytepitelet

Krukenbergstumör: ofta metastaser från GI, adenocarcinom från ventrikel (signeteringcellscancer) som sätter sig i ovarierna (**ofta båda**).

Spseudomyxoma peritonei: Tumör ofta från appendix, mucinös carcinom som producerar mucos och metastaserat till äggstockarna.

Metastaser

Maligna tumörer i ovarierna är oftast metastaser.

Primärorgan från: Bröst, Lunga, GI (Krukenberg tumör)

Metastaserar till: Lungor, Skelett, Binjurar, hjärna (ovanligt)

Ovarialtorsion

När äggstockarna snor sig runt sin egen blodförsörjning och stryper sig själv, liknande pungvred. Oftast yngre 20–40 år kvinnor. Ihållande medel till akut smärta i nedre buk. Beror ofta på förstoring (tumör, cysta). Risk för nekros pga avstängt blodflöde.

Cervix uteri

Skivepitel (Exocervix) som är slittåligt (längre ner). Spinocellulära brygger håller ihop cellerna.

Cylinderepitel (Endocervix) som producerar segt slem (länge upp).

Transformations-zonen: Där skiv övergår till cylinder.

Produktiv viral infektion (LSIL)

Low Grade Squamous Intraepithelia Lesion.

Tidigare Koilocystos + CIN1

Rikligt med nya viruspartiklar ses som "koilocytos" (ihåliga) med vanligen övergående infektion. HPV 6/11 men även högrisk HPV.

Neoplastisk Viral Infektion

High grade Squamous Intraepithelia Lesion.

Tidigare CIN2+CIN3 (Cervical Intraepithelia Neoplasi – CIN) - Gammalt

Högrisk HPV (16/18/31/35) osv, ger större risk för persisterande infektion. E6 och E7 binder till p53 och RB som förhindrar celldöd och ger proliferation. Viruset produceras i låg utsträckning. E6 och E7 aktiverar celldelning hos cellerna.

Ger dysplasi (oordnad växt, potential att bli cancer) med omogna celler av basal typ. Pleomorfism, Polaritetsförlust (felorienterade) och Hög kärn/plasmakvot (nuclear crowding). Ca 2% blir invasiva. Oftast är utveckling från dysplasi till cancer lång, 20år.

Transformations-zonen drabbas mest av cancer där kolumnärt mucus-sekreterande epitel möter plattepitel i vagina. Kolumnära genomgår metaplasi till skivepitel.

HPV

En kronisk infektion med högrisk HPV är obligat steg i utveckling av cervixdysplasi och cancer (utantag vissa adenocarcinom). **Transformation zone** är vanligast angripen! De flesta infektioner försvinner av immunförsvaret.

100% av Cervixcancer, 90% av Anal cancer, 40% av vulva, vaginal och penis-cancer. Skivepitelcancer (70%) är vanligast hos invasiv cancer.

Drabbar Vulva, Vaginal-kanalen och Cervix (Lower tract)

Högrisk (dysplasi, E6-p53 och E7-RB): 16, 18, 31, 33 – **Lågrisk (kondylom):** 6, 11 (risk att utveckla carcinom)

HPV16 är vanligast med:

LSIL 26%, HSIL 45%, Invasiv cancer 55%

HPV18 ses i 20% av fallen hos Adenocarcinom

Symtom ofta blödningar från cervix, polyper som kan tränga ut (ej malignitetsrisk), Cervixdysplasier (ömtålig slemhinna => blödningar), cancer (skör slemhinna och ulcerationer). Undersöks med Kolposkopi.

P16 är högrisk HPV-indikator histologiskt

Vaccination mot högrisk-HPV förhindrade förstadiet till cervixcancer med upp till 97%. Bäst skydd innan sex-debut (Sverige ges vid 11–12 år).

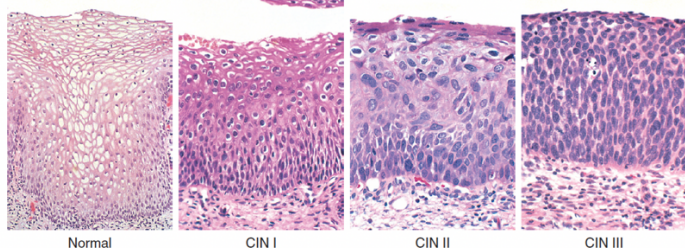


Figure 18-6 Spectrum of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), with normal squamous epithelium for comparison: CIN I with koilocytotic atypia; CIN II with progressive atypia in all layers of the epithelium; and CIN III (carcinoma in situ) with diffuse atypia and loss of maturation.

CIN är reversibel medan Cancer in Situ inte är det! Graden av CIN berättar hur stor del av djupet som blivit dysplastisk.

Risk: Rökning och Immunsupprimering.

Carcinom vid 45 år ålder (tar 20 år att utveckla), **Screening!** => Pap Smear (Transformation zone!!), dålig vid Adenocarcinom). Vid positiv screening göra Colposcopy (titta) och Biopsi!

Diagnostik: (Trots vaccin måste man Screena! Tar inte alla typer)

- **Acetovitt:** Pensling med ättiksyra gör att protein från dysplastiska celler koagulerar.
- **Jodnegativ:** Inget glykogen i dysplastiska områden
- **Histologiskt:** Koiloid förändring (russing) både vid hög och låg risk.

Vulva

Gränsen mellan hud och slemhinna, området utanför hymen (mödomshinnan).

Slemhinna: Icke-keratiniserad och har apokrina körtla.

Hud: Talg och svettkörtlar med keratinisering.

Vulvit

Är inflammation i vulva och beror nästan alltid på exogena stimuli som kontakt-irriterande dermatit (tvål, deo) eller allergiska kontakt-allergiska dermatit (krämer, parfym). Sjukdomar nedan kan också orsaka.

Lichen sclerosus (Atrophicus) – Kronisk atrofisk vulvit - Benign

Förtunning av epidermis och fibros av dermis. Nekrotisering och inflammatorisk cellinfiltrat. Är inte precancerös men är förenad med ökad risk för skivepitelcancer. Kan visa sig som **leukoplakia**, vita pack på slemhinnan som är välavgränsade. Huden är "Parchment-like", alltså pappertunn och känns så med.

Uppstår vanligen efter menopaus och symptom kan vara klåda och grynig flytning som kommit på några dagar. Benign med liten ökad risk för cancer

Lichen Simplex Chronicus vulvit - Benign

Istället för en förtunning har man en förtjockning av epitelet. Man ser en ökad mitos utan atypi. Har också **leukoplakia**, men tjock läderlik hud. Associeras med kronisk irritation och kliande. Även denna benign utan ökad risk för carcinom.

Candida Vulvit/Colpit

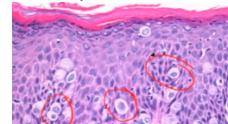
Vit grynig flytning, rodnad, klåda. Mikroskopiskt syns svampporer och hyfer.

Extramammary Paget Disease (of Vulva)

Adeno(körtel) celler i skivepitelet med underliggande malignitet i dermis. Ger röd irriterad, kliande sår. Måste färgas för att skiljas från Melanom.

Paget Cells: PAS+, Keratin+ och S100- (Keratin syns inte i melanom, S100 finns i melanom men inte Paget Cells, PAS+ finns bara i epitel). Ofta ingen underliggande cancer

Kan uppstå i mamillvävnad längs med bröstlinje och är ofta vätskande och ger klåda. Kan uppstå brun fräck på kläder. Ofta med cancer i bröst då.



Bartholins cyst (Greater Vestibular Gland) – Unilateral vestibular

Stopp i röret som ska leda sekret åt vagina gör att körtel svullnad upp och blir cystisk. Oftast då unilateral. Orsakas normalt av inflammation => Obstruktion. Sker främst hos reproduktiva då det ofta beror på STD eller infektion. Unilateral smärtsam cysta nedre vestibule bredvid vaginalkanal.

Kondylom

Vårtor i vulva, ofta stora och orsakas oftast av HPV 6 eller 11, blir sällan cancer.

Carinoma i Vulva

Cancer är ovanligt, med ökad risk vid rökning, immunsuppression, HPV. Uppstår främst efter 60 års ålder. Står för 3% av genital cancer hos kvinnor. Visar sig som **Leukoplakia**, vilket gör att man måste särskilja! => Ta biopsi!

90% är skivepitelcancer och man har ofta även i cervix, vagina, anus med. Kräver noggrann undersökning.

HPV-relaterad - ovanligare (16,18,31,33) och har då HSIL innan. (Positiv p16 färgning). Drabbar medelålders (40-50år) eftersom HPV infektion kommer i tonåren och tar 15-20 år att utvecklas till cancer. Föregås av VIN (Vulvar Intraepithelia Neoplasi), som är förändringar av epitel **Inte-HPV relaterad**, ibland p53 mutation. Drabbar äldre kvinnor (70+), oftare rökare. har ofta haft flera år av förändringar som Lichen Sclerosus.

Brösten - #1 cancerform hos kvinnor #2 dödlig cancer

Fibrosystiska förändringar är benigna cystor/fibros i bröst.

Bedömning alltid: Storlek, Hormonreceptor, Ki67 proliferation

Trippeldiagnostik ALLTID!

- Palpation
- Mammografi/Ultraljud
- Biopsi med ultraljud

Riskfaktor: Kön (största), ålder, menstration, övervikt

Symtom: Knuta, småknölig, omtålig, klåda, secretion, apelsinhud, ulceration... eller inga!

- **Benigna** förändringar vanliga
- **Sentinel Node** viktig för diagnostisering

Cancerutveckling genetik

- HER2/NEU muterad i 30% av fall (Proto-onkogen, EGF)
- RAS och MYC amplifiering eller p53 och RB mutation
- Östrogen-receptormutation - tillväxtfaktor
- BRCA1/2 reparation av DNA

Utveckling

Bröstvårta och Bröstgångar: **Fosterstadie**

Mjölkgångar: **Prepubertalt**

Körtelvävnad: **Pubertet**

Acini lobuli, mer körtelvävnad: **graviditet**

Mjolksekretion: Efter **förlossning**

Förminskning av körtelvävnad till fettvävnad: Innan och under **menopaus**

Mammografi

Yngre har mindre fett och mer stroma vilket gör att det är svårare att se mammografi på dem. Gör att man hittar cancer tidigare och då färre metastaserat sig.

Fibroadenom – Unga fertila kvinnor Benigna - Gummiboll – Elg!

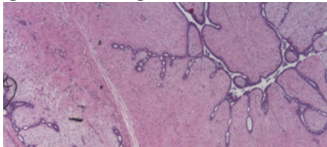
Vanligt och vanligare hos yngre (tonår till 25). **#1 benign tumör bröst premenopaus.**

Knuta i bröstet som kan dyka upp snabbt. De är fasta elastiska nästan som gummibollar. Veldig välavgränsade, vilket oftast lätt palperas. Måste dock bekräfta diagnos med biopsi. **Prolifererat stroma.**

Finnälsbiopsi är ofta svårare och man tar mellannål. Ingen ökad Malignitetsrisk

De behöver inte tas bort om de inte växer snabbt (östrogenkänslig => p-piller, graviditet). Går då tillbaka av sig själv vid menopaus. **Ingen cancerrisk!**

Histologiskt ofta lobarade och har en psuedokapsel. Stromat prolifererar och gör att körtelgångar blir utdragna och liknar **renars horn**.



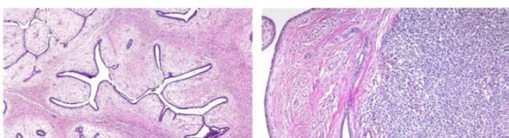
Phyllodes tumörer

Släkting till Fibroadenom som är ovanligare brösttumör, men har överväkt av fibrösa komponenter. Ger löv-liknande utväxter. Har ett spektrum från benign till malign. Vanligaste hos post menopause ålder.

Maligna kallas cystosarcoma phyllodes (<5%)

Benign

Malign



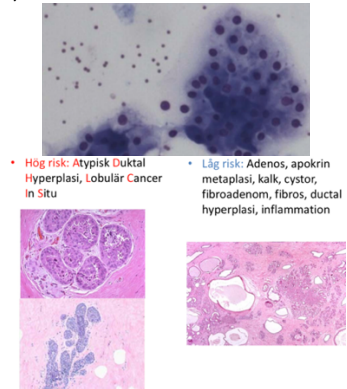
Fibroadenos

Generell knölighet som varierar under menssen. Kan bli fokal knölighet som gör att kvinnor söker. Beror ofta på tillbakabildning av bröst vid ungefär 35 års ålder. Kan få rubbad arkitektur och fibros, adenom, mikro/macrocytor. Förväxlas ibland med fibroadenom

Mammarcysta – Äldre fertila kvinnor knöl – Mjuk - Vätska

Ganska vanlig på punktionsmottagning. Ofta är kvinnan tillbaka med en liknande cysta så de vet vad det är. Ökar på fort och blir ganska stora. Patient har ont i bröst och man kan palpera. De är mjuka och man känner där är vätska. Man punkterar och tömmer. Dock måste man känna cysta efter punktering för att se den försvinner, kan annars vara malign.

Histologiskt ser man massa döda celler, skräp från cystvätskan. Alltså inget man kan ställa diagnos på. Dock måste man titta på epitel för att se malign/benign. Benign är om det är fina runda Apokrina körtlar (svettkörtel liknande).



Maligna

Ductal Cancer in situ (DCIS)

Ska behandlas och tas bort! Incidens har ökat kraftigt sedan **mammografi** då kvinnan sällan känner den själv. Ger sig ofta tillkänna av **Micro-förkalkningar** pga nekros efter tillväxten som ger förkalkning. Kolvar av bröstcancer som växer inom basalmembranet omgivet av normala körtlar och fett. Nukleär grade 1 till 3 (nekros). **Comedo Type. Pagets Disease** om det växer ut genom bröstvårten!

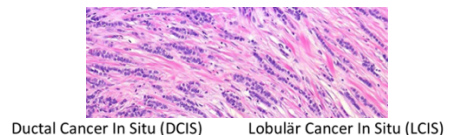
Bröstbevarande kirugi är standard numera. Tar man bort bröstet blir man dock botad. Man ska normalt stråla efteråt vid alla borttagningar.

Invasiv => #1 invasiv Körtelliknande struktur

Lobulär cancer in situ (LCIS)

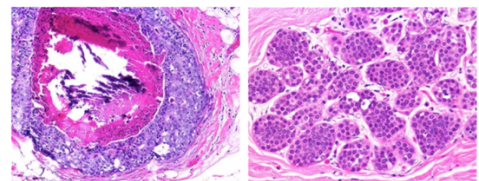
Malign proliferation i lobärer, ger ingen massa eller kalcification. Hittar det av slump och cellerna sitter inte ihop, saknar E-Cadherin. Ofta bilateral och multifokal. Uppföljning och Tamoxifen, låg risk att bli invasiv.

Invasiv => Växer gärna in i annan vävnad och i stråk (saknar E-cadherin), "Indian files"



Ductal Cancer In Situ (DCIS)

Lobulär Cancer In Situ (LCIS)



Invasiv cancer

Apelsinhud, inåtbuktande bröstvårta (kan vara pga inflammation med). Man utför bröstbevarande kirugi. Sprids med Desmoplastisk stroma (stödvävnad åt cancer)

Behandlingsprediktiva faktorer, Östrogenreceptor (ER), Progesteronreceptor (PR) Tillväxtfaktor HER2. Dessa kan behandlas med antikroppar. Vid Ki67 (proliferationsmarkör) kan de vara extra känsliga mot cytostatika då de delar sig mycket.

Körtelgångscarcinom 70–80%

Sentinel Node

Plockar ut Sentinel node, som hittas genom blå färg (Isosulfan). Har det inte spridits hit har man bättre prognos och behöver inte ta bort axiller. Storleken hos metastasen avgör om man opererar axill (> 2mm). Hos 60% av de med positiv Sentinel Node hittas inga metastaser.

HER2/NEU – Cellyte receptor

Normalt involverad i bröstets tillväxt och utveckling men blir amplifierad vid cancer och är extra aggressiv men har bra behandling. Behandlas med Tyrosinkinas-hämmare (Hereceptin).

Mastit – Mjölckstockning – Inflammation

Rodnad, kraftigt ömmande område som ej går att avgränsa och möjligt PUS. Om ej ammande => Misstänk malignitet

Akut: Kan bero på bakterier (vanligen S.Aureus) tagit sig in i bröstgångarna. Man tömmer på PUS och ger antibiotika

Periduktal: Mestadels rökare pga relativ vitamin A-birst som gör att epitel i bröstet blir skivepitel istället för specialiseras. Skivepitel bildar keratin och blockerar => Inflammation. Kan ge inbuktande bröstvårta!

Fettnekros: Kan uppstå vid trauma eller enzymatiskt. Då bildas calcifikationer som syns vid mammografi. Detta kopplas normalt till cancer vilket leder till biopsi. Man ser då nekrotisk fett, calcifiering och jätteceller.

Viktigt att ta återbesök inom 10 dagar för att se så patienten inte har inflammatorisk carcinom!

Klassificering av bröstcancer

Horomonpositiva: Antihormonell behandling

HER2 Amplifierade: Anti-HER2 behandling

Hög grade eller högt KI67: Hjälp vid val av tillägg, cytostatika

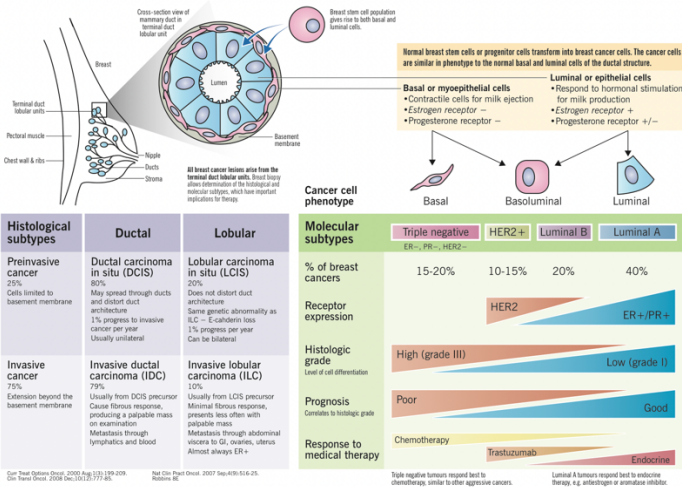
Bröst

Utvecklas från hud och det löper en linje ”milk line” där bröst kan utvecklas någonstans längs denna (Axil till Vulva). Man kan få extra bröstvävnad eller bröstvårta längs denna vägen.

Gångarna har 2 epitel-lager, luminal och Myoepitel (pressar fram mjölk). Det svarar på hormoner som östrogen och progesteron.

Breast cancer pathogenesis and histologic vs. molecular subtypes

Eric Wang and James Roberts



Översikt cancer

BRCA1: Ökad risk för bröst och äggledar-cancer

BRCA2: Ökad risk för bröstcancer hos män

CELL TYPE	BENIGN	MALIGNANT
Epithelium	Adenoma, papilloma	Adenocarcinoma, papillary carcinoma
Mesenchyme		
Blood cells		Leukemia, lymphoma
Blood vessels	Hemangioma	Angiosarcoma
Smooth muscle	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Striated muscle	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
Connective tissue	Fibroma	Fibrosarcoma
Bone	Osteoma	Osteosarcoma
Fat	Lipoma	Liposarcoma
Melanocyte	Nevus/mole	Melanoma

Cancer epidemiology Skin cancer (basal > squamous >> melanoma) is the most common cancer (not included below).

	MEN	WOMEN	CHILDREN (AGE 0-14)	NOTES
Cancer incidence	1. Prostate 2. Lung 3. Colon/rectum	1. Breast 2. Lung 3. Colon/rectum	1. Leukemia 2. Brain and CNS 3. Neuroblastoma	Lung cancer incidence has dropped in men, but has not changed significantly in women.
Cancer mortality	1. Lung 2. Prostate 3. Colon/rectum	1. Lung 2. Breast 3. Colon/rectum	1. Leukemia 2. Brain and CNS 3. Neuroblastoma	Cancer is the 2nd leading cause of death in the United States (heart disease is 1st).

Vagina

Vägen mellan vulva och upp till cervix. Består av o-keratiniserat skivepitel.

Adenosis – Kvarstående Kolumnärt epitel övre 1/3

Den nedre 2/3 av vaginan och övre 1/3 är kolumnärt då de kommer från olika delar under utvecklingen. Den övre delen ska sedan ersättas av skivepitel. Består den har man Adenosis.

Ökad incidens hos de som exponeras för DES (läkemedel) och ger även ökad risk för Klarcells Adenocarcinom. DES används inte längre.

Klarcells adenomcarcinom

Har man exponerats mot DES har man kvar kolumnärt epitel, vilket då kan utvecklas till klarcells adenomcarcinom. Ovanligt.

Vaginal Carcinoma

Ovanligt men kommer från skivcellsepitelet och ofta relaterad till hög-risk HPV. Viktiga är att spridning sker till närmsta lymfnod, vilket skiljer sig från delarna, baserat på att de har olika ursprung:

Övre 1/3 => Iliaca, Nedre 2/3 => Inguinalis

Kvinnlig infertilitet

20% chans att bli gravid under bra omständigheter MFR (Monthly Fecudidy Rate). Denna är mycket högre hos andra djur.

Ålder spelar stor roll och vid 30 så börjar äggen minska kraftigt och efter 45 har man svårt att bli gravid med egna ägg, de är för dåligt skick.

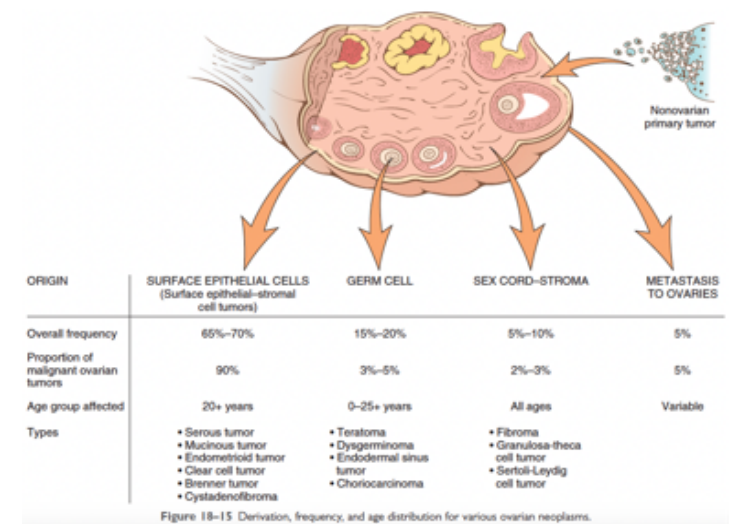
Befruktning sker inne i äggledaren, ägget lever bara 24h om det inte befruktas. Spermien lever istället 3 dygn.

Rökning påverkar cillier och ger dysfunktion och svårigheter att få barn.

Chlamydia och Gonnorea kan skada äggledaren vilket försvårar transport.

Gynekologisk undersökning

Vaginal Smear (VS) med HPV ser man 2-kärniga celler.



Lever, galla och pancreas

Vanligaste sättet för levern att reagera vid sjukdom, oavsett agens:

- Degeneration & ackumulering av Intracellulära ämnen
- Nekros & Apoptos
- Inflammation
- Regeneration för att kompensera
- Fibros (Ombildning av Stellat-celler).

Dessa leder sedan till

- Leversvikt
- Cirros
- Portal-hypertension
- Bilirubin-metabolism påverkan

Leversvikt

Är livshotande och kan ge ökad risk för lunginflammation och Sepsis (vilket ofta är det som dödar).

Akut

Inträffar inom 6 månader från diagnos, ger encefalopati.

Fulminant om inträffar inom 2 veckor efter gulsot.

Sub-fulminant om inträffar inom 3 månader efter gulsot.

50% av toxin/läkemedel och 50% av autoimmuna sjukdomar eller Hepatit A/B.

Morfologiskt är nu levern krympt och mikroskopiskt syns stora zoner av destruktion och regnerande hepatocyter. Ärrvävnad syns inte då det är akut.

Symptom: Illamående, Ikterus, Encefalopati, koagulationsrubbing

Kronisk - #1

Hepatit kan leda till det.

Symptom: Samma som Akut + Palmarerytem, Spindelangiom, Hypogonadism, Gynkomasti, Portal hypertension (Ascites, splenomegali, shuntar)

Leverdysfunktion utan uppenbar nekros

Hepatocyter lever men ej kan utföra metabol funktion. Kan ske vid toxin/läkemedels-skada och akut fettlever hos gravida. Mer ovanligt.

Symptomer

Ikterus: Som beror på ökade bilirubin och choleostasis.

Hypoalbuminemi: För lite albumin som beror på minskad syntes av proteinet.

Hepatisk Encefalopati (Hyperammoniemi): CNS skador som gör att man får neurologiska störningar som går allt från förvirring till koma och död. Det korrelerar ganska väl med mängden **ammoniak** som ansamlas i CNS.

Koagulopati: Lever skapar koaguleringsfaktorer och risken för blödningar ökar när dessa inte kan produceras. Dock kan mängden koagulering och proppar DIC öka när levern inte heller klarar av att ta bort koagulations-faktorer ur blodet.

Portal hypertension: Ses mer ofta i kronisk leversvikt. Vid akut syns ofta intrahepatisk obstruktion av flödet och leder till Ascites och hepatisk encefalopati.

Hepatorenal syndrom: Njursvikt till följd av leversvikt. GFR minskar pga vasokonstriktioner och leder till ökade Urea nitrogen och kreatinin nivåer.

Fetor hepaticus: Mustig/söt kroppslukt kopplad till leversvikt. Bakterier bildar ämnen från protein som normalt ska tas av levern, ihop med ammoniak. Kan motverkas med antibiotika.

Palmart erythem och spindenangiom: Ökad lokal vasodilatation pga hyperöstrogonemi. Kan hos män ge brösttillväxt och hypogonadism.

Leverfunktion

- Ammoniak hanteras (proteinmetabolism)
- Lagerorgan för Vitamin A, D, E, K, B12
- Metallomsättning Fe, Cu
- Utsöndra Bilirubin och konvertera det

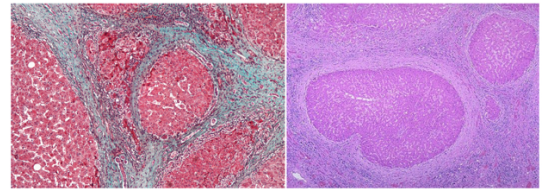
Cirros – Skrumplever – End stage

Fibros är bindvävsinlagring i levern och cirros är sista (av 4) steg.

Slutstadiet vid kroniska leversjukdomar. Vanligaste orsak är alkohol, viral hepatit och icke-alkoholrelaterade steatohepatit (NASH).

Fibrös septa: Band med breda ärr som kopplar samman portaområden med terminala hepatiska vener.

Parenkymala noduli: Hepatocyter som omringas av fibros, ses i hela lever.

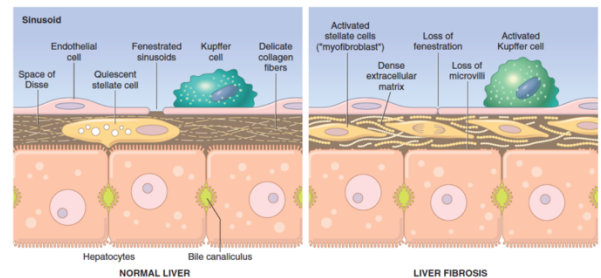


Patogenes: Kollagen typ 3 deponeras i Disse-spalt och nya kollateraler inom fibrotisk septa bildar shunt. Fenestrade epitel kan täppas igen och hindra flöde mella Hepatocyter och plasma. Medieras av TGF-B från Stellat-celler.

Stellatcellerna (HSC) och andra fibroblaster aktiveras och bildar myofibroblaster. Endotel, kupferceller och hepatocyter kan stimulera dessa. Både att bilda kollagen och kontraktion som stryper flöde. Överlevande hepatocyter prolifererar för att kompensera, men begränsas av det fibrösa septa som bildas => Ger Noduli.

Kliniskt: 40% är asymptomatiska tills de når slutskedet. Man får då Anorexi, vikttnedgång, svaghet och sedan tecken på leversvikt.

Dödsorsak ofta: Leversvikt, Komplikation kopplad till portal hypertension eller hepatocellulärt carcinom pga kronisk inflammation.



Kolestas – Stört bildande eller gallflöde

Ger ackumulering av gallpigment i levern parenkym. Kan ge ikterus, klåda och Xantom (fokal ansamling av kolesterol i huden). Symtom kopplad till malabsorption av fettlösliga vitaminer (A, D, E, K).

Blodet visar ökade:

ALP

GT

Läkemedel och alkoholinducerade

Paracetamol står för flest läkemedelsinducerade hepatiter. Det kan skada genom:

- Direkt toxisk påverkan
- Toxisk verkan hos en metabolit av xenobiotika
- Immunmedierad reaktion

Det är omöjligt att skilja histologiskt viral eller läkemedelsinducerad hepatit. Därför serologin är viktigt för rätt diagnos.

Portal Hypertension

Ökat tryck i v. Porta

- **Prehepatisk:** Trombos eller splenomegali => ökat flöde från mjälte
- **Posthepatisk:** Högersidig hjärtsvikt, konstktiv perikardit, v. Hepatica obstruktion
- **Intrahepatisk:** Cirros (#1), annars Schistosomiasis, fettlever, sarkoidos

Sinusoiderna ändras med fibros, vasokonstriktion pga minskad NO och ökad Endotelin, Angiotensionogen osv. Remodellering ger direktkoppling mellan artär och ven => ökat tryck i v. Porta.

Bakterier i tarmarna har DNA som stimulerar NO utsöndring och bidra till ökat blodflöde och därför hypertnsion i porta. Antibiotika kan hjälpa.

1. **Ascites:** Vätskeansamling i bukhåla. Sinusoid hypertension => Starling => Vätska ut i dissens spalt => Lymfatiske systemet. Förstärks av hypoalbumini och leversvikt. Kan ge 20x ökat lymfflöde. Blodtryck sjunker => RAAS => Vasokonstriktion och sekundärt med Ascites!!
2. **Shuntar från porta till systemiska:** Sker mekaniskt när trycket ökar men även pga dilaterade kollateraler, nybildning av kärl. Ger subkutana vener på mage (Caput Medusae). Rectur får Hemorroider och esofagus => Gaster ger Varicier.
3. **Splenomegali:**
4. **Hepatisk Encefalopati:** Från lätt påverkan till död och koma. Ge rigiditet och hyperreflexer. Från Ammoniak och hjärnödeme. Blod som annars skulle renas i lever går förbi via shunt och har högre tryck.
5. **Hepatorenalt syndrom (HRS):** Njursvikt orsakad av leversvikt. Ger Natirumentention, minskad Diures, Minskad perfusion och GFR. Ökad Urea och Kreatinin i blod. Drabbar 8% av de med cirros & Acites. Utlöses ofta av stress (kirugi, GI-blödning, infektion) . Sker ofta minskad persion, ökad systemisk vasodilatation => Minskar GFR
Typ 1: Snabb, kreatinin dubblas inom 2W, ökad dödlighet och värre.
Typ 2: Ascites som inte kan behandlas med Diuretika.
6. **Hepatopulmonärt syndrom (HPS):** Triad: Kronisk leversjukdom, Hypoxemi, Intrapulmonärta vaskulära dilatation (IVPD). IVPD ger minskad clearance av vasodilaterande mediatorer (NO). Som då ger obalans i ventilation och perfusion pga ökad blodflöde och shunt.

Leversvikt Symptom



Portal hypertension ger: Hepatisk encefalopati, Esofagal varicier, Splenomegali, Acites.

Iktter(Gulsot)

Bilirubin ansamlas i kroppen. Hud, Sclera och slemhinna blir gulaktig. Det är ett symptom och ingen sjukdom. Orsakar främst av:

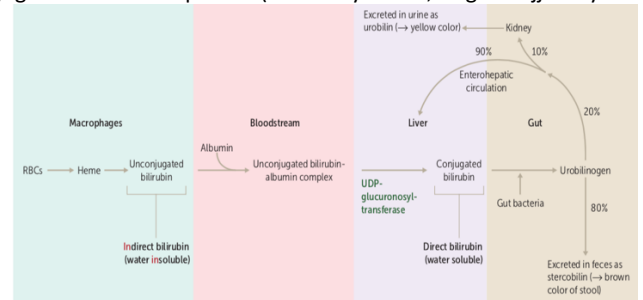
- Överproduktion av bilirubin
- Hepatit
- Obstruktion i gallträd

Galla löser upp fetter i tarmen och utsöndrar bilirubin, överskott av kolesterol, xenobiotika och restprodukter som inte är vattenlösliga.

Bilirubin är nedbrytningsprodukt från Heme, är gul. Sker i steg genom => Uptag från blodcirkulation => Upplagring Intracellulärt => Konjugering med Glukuronsyra => Exkretion via gallgångar och tarm.

85% bildas via Retikuloendoteliala sytemet (RES) där gamla erythrocyter bryts ned i lever, mjälte och benmärg. Fagocyter ombildar Heme till Biliverdin intracellulärt via **Hemoxygenas**. Som sedan blir Bilirubin av **Biliverdinreduktas**. Tarmbakterier oxiderar Urobilinogen till Stercobilin vid ytterligare bearbetning => Bruna normala färgen.

UGT1 (UDP) kodas av gen som gör flera enzymer som konjugerar. 1A ger bilirubinmetabolism och medfödd ströning ger ökade nivåer av Icke-konjugerade bilirubin i plasma (Gilbert Syndrom, Criger-Najjars Syndrom)



Icke konjugerat är toxiskt och binds till albumin, vid överskott diffunderas in i vävnad och kan nå CNS => Kernikterus.

Konjugerat är INTE toxisk och vattenlös. Binder svagt till Albumin och kan utsöndras i urinen.

Fel kan uppstå och bero på:

1. **Ökad extrahepatisk produktion:** Hemolys
2. **Reducerat upptag i hepatocyter**
3. **Störd konjugering:** Criger-Najjars Syndrom, Gilberts Syndrom
4. **Minskad utsöndring från hepatocyter:** Dublin-Johnson syndrom
5. **Minskad flöde av galla:** Gallsten (Ökar konjugerat bilirubin), Leder till utflöde av ämnena som Kolesterol, enzymer, gallsyra, blek avföring, malabsorption (ingen fett eller fettlösliga vitaminer)

Steg 1–3: Ökad Icke-konjugerat bilirubin (då det sker i Hepatocyten)

Steg 4–5: Öad Konjugerat. Normalt störs inte konjugering förrän 90% av leverfunktion är förlorad.

Nyfödda har en minskad förmåga att konjugera bilirubin och kan därör få ökade nivåer av okonjugerat. Detta kan då lösas med fett (fettlöstigt istället för vatten) och sätta sig i hjärnan (**kernikterus**) => Basala ganglier. **Ljusterapi** konjugerar INTE men det gör att det okonjugerade blir vattenlösliga och kan ta sig ut via urinen.

Gilbert syndrome (1) – Mild minskad aktivitet i konjugering

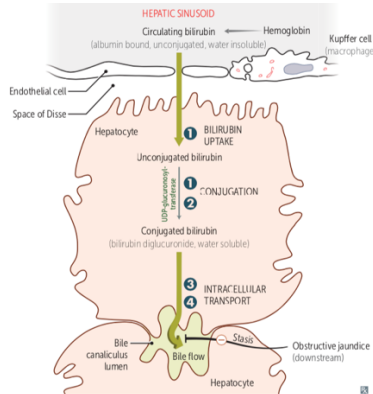
En mild frånvaro av de enzym som konjugerar bilirubin. Får Gulsot när kroppen är stressad (infektion), annars inget kliniskt.

Crigler-Najjar Syndrom (2) – Allvarlig brist av konjugering => Fatal

En mer allvarlig brist på enzym som konjugerar bilirubin. Oftast dödligt i form av kernikterus.

Dublin-Johnsons Syndrom (3) – Brist på kanalprotein för konjugerat

Brist på det kanalprotein som sitter och transporterar ut konjugerat bilirubin ur hepatocyterna. **Man får ökad Konjugerat bilirubin i blod.** Levern blir **nattsvalt!**



Viral hepatitis

Ger både Konjugerat (pga skadade gallgångar) och Okonjugerat (pga skadade hepatocyter) i blodet. Urinen blir mörk då konjugerat bilirubin ökar i urinen. Urobilinogen är normal eller minskad (måste via duodenum).

Alkoholorsakad leversjukdom

Främst 3 sjukdomar som orakas av overdriven consumption. Faktorer som Kön, Etnicitet och genetik spelar roll.

- LPS permeabilitet i tarm ökar (Bakterier) => inflammatorisk respons i levern
- Stimulerar syntes av Endothelin => Vasokonstriktion och ökat tryck

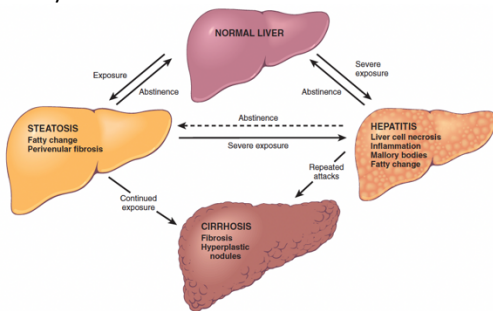


Figure 15-19 Alcoholic liver disease. The interrelationships among hepatic steatosis, alcoholic hepatitis, and alcoholic cirrhosis are shown, along with a depiction of key morphologic features at the microscopic level. As stated in the text, it should be noted that steatosis, alcoholic hepatitis, and cirrhosis may also develop independently and not along a continuum.

Fettlever (Steatos): Fettinlagringar som ökad med tid. Kommer redan efter helg med drickande, och är reversibelt. Kan ge fibros om man gör det under längre tid som går in i hepatiska vener och sinusoiderna. 90% utvecklar det.

Uppstår då

- NADH pch H⁺ bildas från nedbrytande enzymerna: Alkoholdehydrogenas och Acetaldehyddehydrogenas
- Lipoproteiner inte kan bildas
- Perifert fett kataboliserar och syntet av cytokrom P450 induceras. De bidrar till nedbrytning av alkohol och skapande av ROS => Mer stress på Hepatocyter och högre metabolism av läkemedel.

Alkoholhepatit

Hepatocyter sväller och går i nekros orsakad av ansamling fett, vatten och protein som annars skulle exporterats. Cytokreatin är protein som klumpar ihop sig i Eosinofila **Mallory-Kroppar** (ses mikroskopiskt). Används för att ställa diagnos alkoholorsakad leversjukdom. Neutrofiler, lymfocyter, makrofager stimuleras => Fibrosbildning. Upp till 35% får det. Skada medieras av Acetaldehyd

Kan utvecklas efter några veckor vilket syns som: Anorexi, viktnedgång, hepatomegali. Lab:

- Hyperbilirubinemi
- Ökad ALAT och ASAT (Aminotransferaser)
- **ASAT > ALAT då ASAT finns i mitokondria och alkohol är mitokondriellt gift**
- Ökade nivåer av ALP (Alkalisk fosfatase)

Cirros - Skrumplever

Fibros som drar ihop levern och gör den mindre. Hepatocyter delas sig för att försöka återställa => Ger **Noduli** (Hepatocyter inslutna i kapslar av kollagen). Svårt att se Mallory-Kroppar, vilket gör orsaken svår att skilja. Upp till 20% får det.

15-20 år av hög konsumtion kan ge cirrosen.

Non-Alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – Metabol syndrom

Steatos eller steatohepatit hos personer som inte dricker alkohol. Kopplas till insulinresistens och metabolt syndrom är stor riskfaktor (Övervikt). Insulinresistensen leder till:

- Minskad oxidation av fettsyror
- Ökad syntes och upptag av fettsyror
- Minskad hepatisk sekretion av VLDL
- Diagnos ska utesluta ASAT > ALAT (som är klassiskt för alkoholförgiftning)

Hepatocyterna är känsliga och det uppstår oxidativ stress som ger destruktion av plasmamembran och apoptos.

NAFLD patienter är asymptomatiske och #1 orsak till höjda transaminasvärden i blodprov. Diagnos ställs med biopsi och behandlas med viktning.

NAFLD != NASH (Steato hepatitis)

NASH = NAFLD

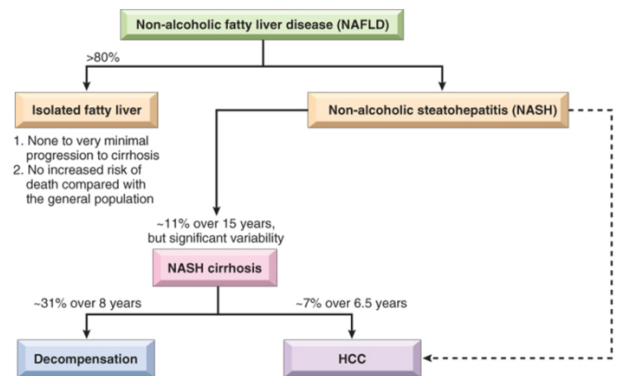


Figure 18-23 Natural history of NAFLD phenotypes. Isolated fatty liver, shows minimal risk for progression to cirrhosis or increased mortality, while non-alcoholic steatohepatitis shows increased overall mortality as well as increased risk for cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). DM, Diabetes mellitus.

Hemokromatos – Ärftlig / Sekundär Järninlagring

Ärftlig hemokromatos karktariseras av deponering av järn i parenkymala organ (lever pancreas hjärta). Det är bara ärftliga som heter Hemokromatos. Finns 4 olika, vanligast är autosomalt recessiv mutation i HFE-gen. Uppstår när reglering för upptag av järn störs och kroppen (normalt) inte kan göra sig av med järn (kvinnor lite via mens).

Hemosideros (sekundärt hjärnöverskott): Förvärvad Hemokromatos. Kan fås genom transfusioner, ineffektiv erytropoese (B-thalassemia eller Myelodysplastisk syndrom).

- Cirros (100% av fallen): Lever påverkad
- Diabets (80% av fallen): Pankreas påverkad
- Hudfärgsförändringar (80%): Hemosiderin (järnkomplex) och ökad melaninproduktion i hud

Patogener

HFE-gen, C282Y (Primär) likar HLA-gener och ligger nära på kromosom 6. Den styr järnupptaget genom reglering av Hepcidin (minskar upptag och utsöndring från Makrofag). Fria radikaler skapar skada. **Sekundär** uppstår vid transfusion av blod (får blod och då även järn).

- Lipider peroxideras av fria radikaler och katalyseras av järn
- Järn stimulerar bildning av kollagen
- Järn integrerar direkt med DNA

Klinsikt 6ggr vanliga hos män och de får symtom tidigare pga kvinnor har mens som tömmer ut lite blod/järn naturligt. Kommer ofta senare i vuxen ålder då det tar tid att akkumulera järnet.

Buksmärta, arrytmier, kardiomyopati, hudpigmentering, amenorre, impotens. Död orsakas av cirros, hepatocellulärt carcinom eller hjärtsjukdom. Ökad risk av carcinoma pga järn oxidativa skada.

Ökat: Ferritin, S-Järn, Järnmättnad. **Minskad:** TIBC

Trots behandling är risken för hepatocellulärt cancer hög eftersom de ändå tar skada på DNA, vilket är irreversibelt. Ärftlig Hemokromatos har 200x risk för hepatocellulär carcinom.

Mätvärden: Höjt S-ferritin, S-Fe och högt Transferinmättnad

Behandling: Flebotomi (åderlåtning av ven) och järnbindande läkemedel.

Biopsi: Brunt pigment i hepatocyt, järn syns i Prussian Blue och skiljs därför från Lipofuscin (tecken på ålder hos cellen).

Morbus Wilsons Sjukdom – Ärftlig – Kopparmetabolism

Autosomal recisiv sjukdom som ger toxiska nivåer av koppar i organ. Främst Lever, öga och hjärna. Orsakas av mutation i ATP7B som är metalljontransportör-ATPas. Koppars normala upptag:

- Upp i cirkulation
- Transport bundet till Albumin
- Upptag i hepatocyter och bindning till a2-Globulin => Ceruloplasmin
- Ceruloplasminbundet koppar sekretas i plasma (90% av all koppar)
- Hepatocyterna tar upp Ceruloplasmin och bryter ner protein i lysosomer. Fritt koppar utsöndras med gallan.

Vid sjukdomen kan man inte binda koppar till Ceruloplasmin vilket gör att överskott av koppar inte sekretas. Det ackumuleras i hepatocyterna och utgör toxisk effekt:

- Bilda fria radikaler => Vävnadsskada
- Binder intracellulära proteiner
- Tar andra metallers plats i hepatisk metalloenzymer

Kliniskt

Ger symptom vid 5 år ålder med: Hemolys, hjärna påverkad, hornhinna (**kopparring runt iris, Kayser-Fleisher**), njurar, leder, parathyroidea, cirros. Barn med Parkinsons ska dra tankar åt sig!

Serumnivåer av Ceruloplasmin minskade och ökad **koppar** i urin, samt ökat koppar i **levern**.

Alkohol

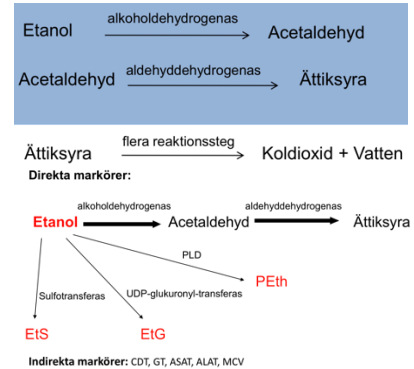
Högtkonsumtion: 9 (kvinna), 14 (man) glas/vecka

Intensivkonsumtion 4 (kvinna), 5 (man) glas vid ett tillfälle

Mängd i blodet mäts i promille (mmol/liter, mg/gram blod)

Etanolmetabolism

20% absorberas i ventrikel, resten i tunntarmen. Absorption slutar ofta inom 2h. Vi omsätter 5-7g etanol/timme. 98% av nedbrytning sker i lever, resten via luft, svett eller urin.



Etanol i urin stiger långsammare och försvinner också långsammare.

P-Etanol: Berusad?

U-Etylglukuronid: Tagit alkohol nyligen?

EtG & EtS korttidsmarkörer i urin, dag efter intag. Förlängd detektion jämfört med etanol. Saknar korrelation till mängd alkohol. Halvering 2-3h.

PEth (Bruk/missbruk(riskanalys)) (Fosfatidyletanol): En familj av molekyler och korrelerar till alkoholintag. Hög sensitivitet (känsligare än GT/CDK tillsammans) och hög specificitet (100% teori). Halveringstid 1 vecka. Visar låg alkoholkonsumtion (<0.05 umol/l) till överkonsumtion (> 0.30 umol/l)

CDT (Långvarigt missbruk): Ökar efter par veckor med tungt missbruk, korrelation dålig. Ger falsk positiv vid metabol syndrom, graviditet, genetisk transferrin variant.

GT

Förhöjda värden:

- Alkohol
- Icke-alkoholrelaterade leversjukdomar
- Diabetes
- Övervikt
- Läkemedelsbehandling

ASAT och ALAT

Förhöjda värden:

- Alkohol
- Icke-alkoholrelaterade leversjukdomar
- Virushepatiter
- Akut toxisk leverskada

MCV

Förhöjda värden:

- Alkohol
- B12 och folatbrist
- Preanalytiskt fel



Akuta alkoholanalyser: Etanol, Metanol, Etylenglykol, Isopropanol, Aceton

Alkohol - aldehyd - syra Etanol – acetaldehyd - ättiksyra

Metanol – formaldehyd – myrsyra

Snabb besurning metabol acidos, ögon/CNS skador. Illamående, medvetslöshet, kramper, hjärnödemed och chock. Finns i T-sprit.

Etylenglykol – glykoaldehyd – glykolsyra (glykolat)

Toxiska metaboliter som orsakar metabolisk acidos och njurskada. Berusningssymptom utan etanoldoft. Acidos, hyperventilering, hypokalcemi, oxalatkrystaller (U-Sediment). Finns i Kylarväska osv.

Isopropanol (sekundär alkohol) – aceton (keton)

Starkare CNS deprimerande än Etanol och åtföljande andningsdepression största risken. Ger acetondoft, huvudvärk, yrsel, ataxi, illamående. Finns i handsprit, fönsterputs, spolarväska.

Behandling av Etylenglykol och Metanol-förgiftning: Antidotbehandling Etanolinfusion, Fomepizol (kompetativ hämmare). Går ut via urin.

Alfa-1-Antitrypsinbrist – Stannar i lever - Lungemfysem

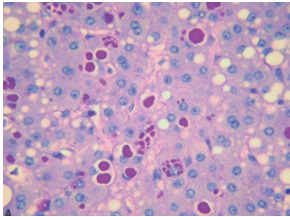
AAT är serin-proteasinhjälper som inhiberar elastas hos neutrofiler. Produceras i levern och vid genetisk defekt kan dessa inte lämna hepatocyterna. Z-allelen (PiZZ) är för defekt hos homozygoter, lite mängd utsöndras till cirkulation. Ger därför leverskador hos pp mot 20% av homozygoterna.

Kliniskt

Nyfödda med AAT visar 20% av fallen kolestas. Äldre och tonåringar får cirros, kronisk hepatit och lungemfysem.

Hepatocellulär carcinom drabbar 2-3% av homozygoterna och behandling blir levertransplantation.

PAS/Distas färgat leversnitt visar cytoplasma granulae med felveckat α 1-AT.



Cirkulatoriska sjukdomar

Pre, Post och Intrahepatiskt.

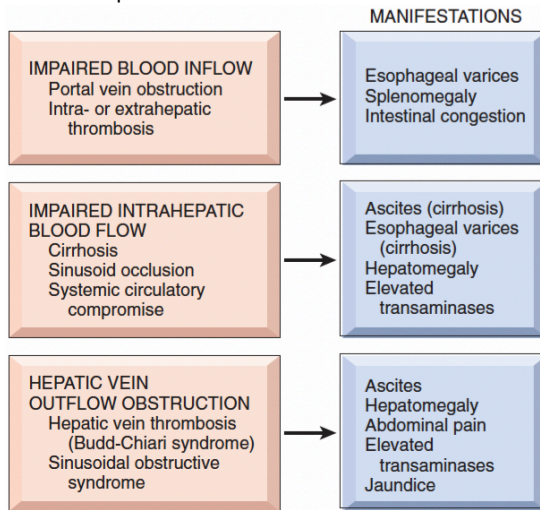


Figure 15-27 Hepatic circulatory disorders. The forms and clinical manifestations of compromised blood flow are contrasted.

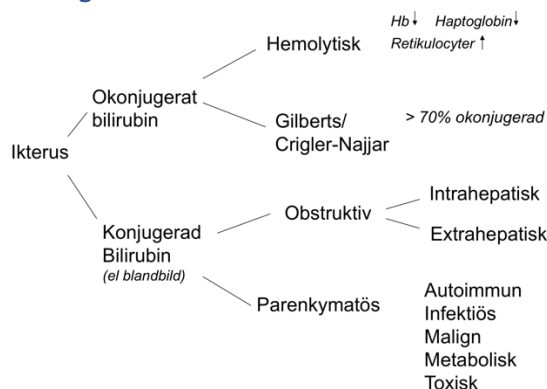
Budd-Chiari syndrom

Leverpåverkan orsakad av blodflödeshinder i vena cava

Galaktosbelastning

Belastar och mäter blod under 60min eliminationshastighet. Prov för att mäta leverns förmåga att omvandla galaktos till glukos. Ett mått för hos stor del av levern som är förstörd. Tveksam klinisk användning.

Leverutredning



Levertumörer

Lever och lungor är de organ som oftast får metastaser och det är också därför just metastas är vanligaste cancertypen här.

#1 Metastaser: Colon, pankreas, lungor, bröst och ger multipla noder i levern där man känner bulorna vid undersökning.

#2 Primär cancer är Hepatocellulär carcinom

Resistens kan upptäckas vid bukstatus, röntgen eller allmän påverkan på epigastriet.

Fokal nodular hyperplasi (FNH)

Är ingen neoplas! Utan det är noduli som kan utvecklas hos icke-cirrotisk lever. Hyperplastiska hepatocyter som omger fibrös kärna med stellatceller. Följd av onormalt blodflöde som ger parenkymal tillväxt och atrofi. Ingen ökad cancerrisk men kan trycka på leverkapsel och då ge symptom.

Benigna Neoplasier

Cavernosus Hemangiomas tumörer i blodkärl och #1 bland benigna levertumörer. Ses under kapsel och blir mindre än 2cm. Kärl som omgärdas av bindväv.

Hepatisk adenom även denna relativt vanlig och utgår från hepatocyter främst hos unga kvinnor med p-piller. Slutar användningen går de tillbaka. Kliniskt vikta då

- Misstas för hepatocellulär carcinom
- Växt nära kapsel kan ruptera ut i bukhål under graviditet (östrogennivåerna ökar) => dödliga blödningar
- Bilda carcinom, främst hos personer med glykogeninlagringssjukdom eller tumör med mutation i B-Catenin

Hepatocellulär Carcinom (HCC)

Levercancer är ovanliga (5%) och flesta primära är HCC, dock den #3 dödligare cancer i världen. Den associeras med HBV och HCV.

Patogener Kopplas till flera av de andra lever-sjukdomarna och den med starkast koppling är Tyrosinemi (ovanlig ämnesomsättningssjukdom) där patienter, trots korrekt kost, utvecklar HCC i 40% av fallen. Hepatit-virus spelar större roll i länder där de är vanliga, medan då alkohol och steatohepatit spelar mer roll i västvärlden. HBV patienter har 200x risk att utveckla HCC. Cirros finns hos ca 80% av patienterna i västvärlden med HCC.

Trolig orsak är mutation i B-Catenin och P53.

Klinisk

Ofta diffust och maskeras av annat som cirros eller kronisk hepatit. Symptom kan vara övre buksmärta, malaise, trötthet, vikttnedgång, tyngdkänsla, leverförstoring, palpabla resistenser, gulsot, feber, blödningar i GI/esofagus.

På blodprov kan **alfa-Fetoprotein** i serum hittas hos 50% av fallen, men det är icke-specifikt.

Ultraljud, MR och CT kan hitta små tumörer, och om de växer kan de ge allvarligt symptom och även lättare metastasera.

Död orsakas av: Kakexi, blödningar i GI/Esofagus, Hepatisk koma eller blödning. 5-årsöverlevnaden är nära 0 vid stora tumörer. Små har god prognos.

Gallblåsa och gallgångar

Gallstenar utgör 95% av sjukdomsfallen och bortoperera gallblåsan (kolecystektomier) är inte ovanligt. Man klarar sig utan den och ändå har en fettabsorption av den galla som kommer ut direkt.

Primär biliär cirros/Cholanit(PBC) – Intrahepatisk, Autoimmun

Autoimmun sjukdom som påverkar intrahepatiska gallgångar och ger inflammation och destruktion av gångar. Detta ger cirros och leversvikt. Kvinnor drabbas 6x oftare och kan komma närsom i livet. Kvinna 40+.

Klinisk

Symptom smygandes med trötthet och hepatomegali. **Xanthelasma** (gul fettdeponering under hud) i nasala delar av ögonlock är karaktäristiskt. Beror på kolesterolfyllda makrofager kommer ut. Senare kommer hyperpigmentation, artrit och generellt symptom på leverpåverkan (Capu Medusae, portalhypertension, cirros, varicier, hepatisk encefalopati).

ALP och kolesterol nästan alltid höga, även tidigt. **Antimitokondriella antikroppar** är karaktäristisk och i 90% av fallen. Cirros uppstår pga leverskada då man har obstruktion.

Sekundär bilär cirros – Intrahepatisk - Flödeshinder

Orsakas av avflödeshinder, främst gallstenar eller malignitet i gallträd. Detta ger kolestas och sekundär inflammation som ger cirros, som blir permanent även om det korrigeras. Kopplad till **Ulceröt kolit och p-ANCA+**

Primär Skleroserande Kolangit (PSC) - Inflammation

Inflammation med destruktiv fibros i hela gallträdet med kompensatorisk förstoring av opåverkade områden. Ses därför som **pärlband på kontraströntgen!** Ofta ihop med inflammatorisk tarmsjukdom, speciellt Ulceröst kolit.

Patogenes beror på immunmodierad skada från T-celler i stromat. Antikroppar (anti-glatt, ANA, RF, atypisk p-ANCA) och då kopplat till UC. Troligen orsakat av korsreaktion på tarmflora som transporteras till lever.

Kliniskt

Asymptomatiska patienter upptäcks endast på ökade ALP nivåer. Annars liknar andra gallgångs-problem. Trött, gulsot, kronisk leversjukdom, viktnedgång, ascites, varicier, encefalopati.

Ökad risk för Kolangiocarcinom, kronisk pankreatit och hepatocellulär carcinom.

Går ej att behandla mer än symptom med Kolestyramin, Sfinkterektomi eller levertransplantation.

Kolangiecarcinom – Adenocarcinom - Gallgångar

Adenocarcinom som drabbar kolangiocyter och täcker insidan av gallgångarna. En riskfaktor är Skleroserande Kolangit, medfödd fibropolycystisk sjukdom, HCV och exponering för gammalt kontrastmedel (Thorotrast). Flesta fall är dock idopatiska.

90% är extrahepatiska, 50% nära hilus och 30% distala nära papilla Vateri (duodeni major).

Prognos dålig med 15% överlever 2 år efter diagnos.

Gallblåsan Carcinom

Klassiskt i äldre kvinna med Kolecystit

#1 neoplas i gallträdet, om än ovanlig. Vanligare hos äldre och kvinnor får 6x oftare än män. Mer gallstenar ökar risken och ses oftast i fallet. 5-årsöverlevnad på 5%. De flesta är adenocarcinom.

Symptom likar gallsten (gör svårare att upptäcka). Abdominala smärtor, gulsot, anorexi, illamående och kräkningar.

Behandling med Kolecystektomi, helst så tidigt som möjligt!

Gallstenar (Cholelithiasis) – Hög kolesterol/Bilirubin

Upp till 20% drabbas men flera ligger asymptomatiska i årtionden. De bildas av kolesterol (90% i västvärlden) eller bilirubin-kalciumsalter (Utvecklingsländer).

Riskfaktorer

- **Ålder och kön**, vanligare hos äldre och kvinnor.
- **Miljöfaktorer** Östrogen ökar lipoproteinreceptorer i lever och stimulerar HMG-CoA-Reduktas, så mer kolesterol utsöndras.
- **Läkemedel** som sänker kolesterolnivåer i blod utsöndrar via gallen. Övervikt och kraftig viktning ökar också utsöndring.
- **Sjukdomar** Chrons (minskat upptag av galla), Cirros (minskad produktion galla), Extravaskulär hemolys (mer bilirubin)
- **Ärftligt:** Vissa gener ger större risk för gallsten

Kolesterol kan bara utsöndras via gallan och då bundet till gallsalter eller fritt kolesterol. Då kolesterol inte är vattenlösligt binder det till gallsalt och lektiner. Är koncentrationen kolesterol för hög mättas dessa och det bildas kristaller och olösliga kolesterol. Faktorer som måste föreligga:

- Gallan vara mättad med kolesterol
- Minskad motilitet i gallblåsan
- Påbörjad kristallisering accelererar ytterligare
- Ökad sekretion av slem i gallblåsa kan hålla kvar gallstenar och växa

Pigmentstenar är istället en mix av olösliga kalciumsalter och icke-konjugerat bilirubin. Sjukdomar kan öka det eller infektioner av t.ex. E.Coli eller A. Lubricoides kan hydrolysera konjugerat till okonjugerat bilirubin.

Kolesterolstenar = Gula, **Bilirubinstenar** = Svarta

Kliniskt

Flesta är asymptomatiska livet ut men vi symptom ges mycket stark smärta i övre högra kvadranten i epigastriet. Ofta kronisk, men kan vara sporadisk. De inducerar inflammation, vilket också ger smärta. **Charcots triad** (feber, gulsot och övre högra kvadrant smärta).

Kolecystit – Inflammation i gallblåsa

Kan vara akut eller kronisk som utvecklas till akut. 90% av fallen orsakas (både vid akut och kronisk) av gallsten.

Akut Kolecystit – Flödeshinder från gallblåsa

Oftast (90%) pga obstruktion i collum- eller ductus cysticus, alltså utloppet ur gallblåsan. Primär komplikation vid gallsten och vanligaste orsak till akut. Resterande 10% får det pga underliggande sjukdomar.

Gallstensorsakad Beror på fosfolipider från mucus i gallblåsa hydrolyserar lektiner till toxiska lysolektiner som skadar glykoprotein-lagret som täcker epitelceller. Dessa blottläggs nu för gallsalternas nedbrytning. Ger sämre kontraktion och blodflöde, vilket spår på problemet.

Vissa kan behöva kirugi för ta bort gallsten, men flesta går bort inom 10 dagar, till och med inom 24h. 25% utvecklar progressivt värre symptom. Återfall vanligt.

Övriga, som t.ex. vid sjukdomar som orsak ger de torligen sämre blodflöde pga avsaknans av kolateraler. Riskfaktorer ses då som diabetes, sepsis, hypotoni, multiorgansvikt, trauma, infektioner.

Dessa är mer svårtolkade då de är sekundär till annat symptom, viktigt att fånga upp då det kan vara dödligt hos dessa patienter. **Diagnos** ställs genom gallsten viss på ultraljud eller förtjockad gallblåsvägg.

Kronisk Kolecysteit

Symptom och histologiskt likt med akut, kan vara skov återkommande. Symptomen är återkommande smärta i övre högra kvadrat, illamående, kräkning och känslighet mot fet mat.

Det är större risk för perforering, bakteriell infektion, **abcessbildning** och **fistlar** än vid akut. Kalcifiering kan ske och operera bort gallblåsa är möjlighet för att minska cancerrisk.

Ascending cholangitis

Bakterier som kryper upp från tarmen till gallgångarna. Normalt rensar gallan ut gångarna men får man stenar kan bakterier krypa upp.

Exokrina Pankreas

Består av acinära celler som producerar enzyme för att bryta ner föda. Enzymerna förvaras i zymogena granula som inaktiva pro-enzym och aktiveras när de når tarmen.

Gångarna från pankreas till tarmen har kubformat epitel som sekreterar bikarbonat och kolumnära celler som sekreterar mukus.

Vanliga sjukdomar är: Akut/Kronisk pankreatit, neoplasi och CF.

Pankreatit

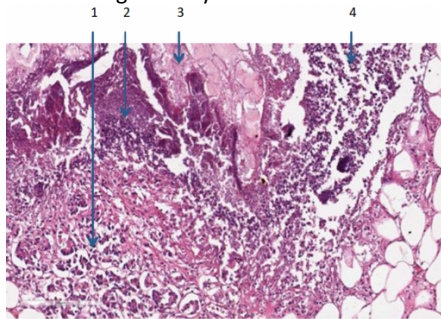
Akut pankreatit – Pre-Aktiverade Pankreasenzym - Trypsin

Reversibel inflammatorisk sjukdom med brett spektrum av allvarlighet. Ofta kopplat till alkoholism eller gallgångssjukdom. Gallsten ses hos 50% av de med akut pankreatit. Enzymer kan läcka ut och ge sepsis.

- **Obstruktion av pankreasgångar:** som inte är kopplat till gallsten, som parasiter eller neoplasi.
- **Alkohol:** Ger kontraktion vid sphinkter oddi (duodeni major)
- **Hypercalcemi:** Calcium aktiverar enzym
- **Mediciner:** Kemoterapi, Thiaziddiuretika, östrogen
- **Ischemi:** Orsakat av trombos eller emboli
- **Mutation:** I gener som kodar för enzymer eller deras inhibitorer (SPINK1)
- **Hereditär pankreatit:** 80% penetrans där PRSS1 gen muterad där man får återkommande attacker med allvarlig akut pankreatit. PRSS1 kodar för trypsinogen. Trypsinet blir hyperaktiverat och aktiverar flera andra enzymer i nedbrytningen och pankreasvävnad skadas.
- **Aktiverad Trypsin:** Kopplat till icke härditär.
- **Ideopatiska fall:** 20% av akuta är ideopatiska

Morfologi

1. Små öar av intakt exokrin pancreasväv efter protolytisk destruktion
2. Gryniga nekrose med utfällda kalkkristaller
3. Fettvävsnekroser (pga lipaser)
4. Infiltrat av neutrofila granulocyter



Blödning orsakad av destruktion av blodkärl.

Patogenes

Trypsin aktiverar flera digestionszymer (fosfolipas, elastas, proteas), aktiverar prekalkreiner och startar kininsystemet och aktiverar faktor 12 (koagulation och komplement).

Akut pankreatit orsakas ofta av nedbrytning via aktiva pankreasenzymer, där de aktiverats i pankreas istället för tarm.

- **Obstruktion** stör flöde => ansamling enzym => skador => ischemi och skada på acinära celler
- **Primär acinär cellskada:** Ischemi, infektion, droger, trauma
- **Defekt intracellulär transport:** Digestionszymer och lysosomer krockar intracellulärt och aktiverar nedbrytning av celler.

Alkohol kan ge akut pankreatit genom

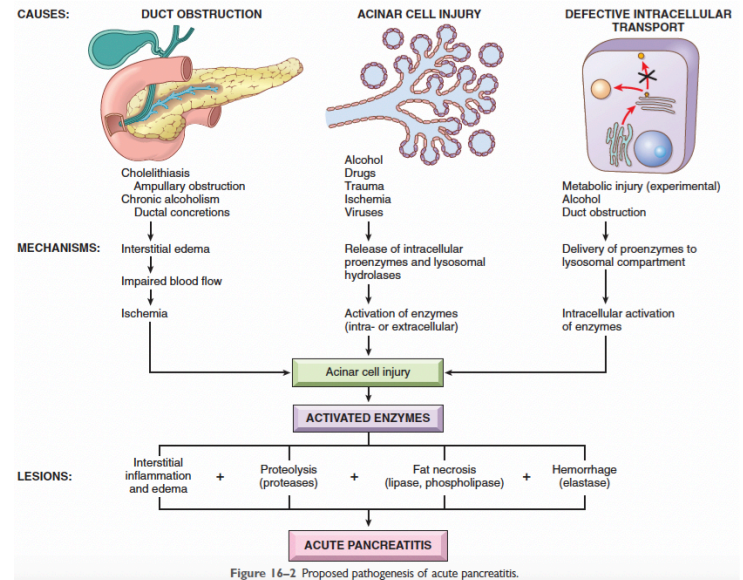
- Öka pankreas exokrina sekretion och sphinkter oddi kontraktion
- Direkt toxisk på acinära celler genom oxidativ stress
- Kronisk alkoholism => Proteinrik pankreasvätska => proteinpluggar som obstruerar gångarna.

Pseudocysta kan bildas med enzymer i som sedan kan brista och läcka ut i buken.

Kliniskt

Abdominala smärtor och ökad Amylas + Lipas i plasma, 20% allvarlig. Fullt utvecklad är akutsituation. **Smärta** och frånvaro av tarmlyd. Smärta refererar till övre ryggen. Beror på systemsisk spridning av enzymerna. Ökad vita, spridd intravaskulär koagulation, respiratoriskt distresssyndrom (alveolär skada), diffus fettnekros. Risk för chock. Blåmärke runt navel (**Cullens sign**) och flank (**Turner sign**) och **Hypobalcemi** (använt av fettnekros).

Höga nivåer av serum Amylas under första dygnet och **sedan höga lipasnivåer (mer specifik)**. Måste hålla blodtryck uppe, smärtlindra och låta pankreas vila genom att stoppa intag av mat. 5% som insjuknar dör av chock.



Kronisk pankreatit – Långvarig nedbrytning

Långvarig inflammation, återkommande akuta, fibros och destruction, i senare förlopp drabbas även endokrina pankreas. Skillnad från akut är den irreversibla försämringen som uppstår vid kronisk. **Alkoholism är #1 orsak eller Cystisk Fibros hos barn.** Övriga:

- **Långvarig obstruktion av ducter:** Pseudocyster eller neoplasi
- **Hereditär pankreatit:** Kopplat till PRSS1 eller SPINK1
- **CFTR mutation:** Uttryck i ductepitel och minskat bikarbonat och ökar viskositet => ökar risk för plugg

40% är ideopatiska.

Morfologi: Parenkym-fibros, minskat antal och storlek på acini med inflammatoriskt infiltrat run kvarvarande. Dilatation av ducter.

De langerhanska öarna kan vara fuserade/förstorade och försvinna. Ductepitel kan vara atrofiskt, hyperplastiskt eller metaplastiskt. Kalcificerade områden kan ses.

Patogenes: Flera hypoteser

- Obstruktion pga ökad proteinsekretion => pluggar
- Toxisk påverkan på acinära celler => Lipidackumulering => celledöd
- Oxidativ stress (alkohol) => membranskada på acinära celler => Kemokinfriaktivering (IL-8) => Meionukleära inflammationsceller. Oxidativ stress ger även fusion av lysosom och zymogen granula => nekros, inflammation och fibros.

Kliniskt

Ikterus, magbesvär, ryggsmärta eller asymtomatisk tills pankreasinsufficiens => Malabsorption (fett och vitaminer) eller diabetes utvecklas (sen komplikation).

Kan ge magont, svag feber och svagt höjda amylasnivåer som sen sjunker när destruktionen har ökat. Är det gallstasinducerad ses ökad alkalisk fosfat i serum. Amylas och Lipas är alltså dåliga markörer vid kronisk då pankreas förstörs.

Kalcifiering i pankreas vit CT, vikt förlust, hypoalbuminemi-ödem (pga malabsorption) => Kronisk pankreatit.

50% dör inom 25 år. Pseudocyster uppstår hos 10% och man har 40% ökad risk för pankreas-cancer.

Autoimmun pankreatit (AIP) – Likna cancer

Viktigt att skilja då det kan likna cancer och de svarar på **Steroidterapi**. Speciell form av kronisk pankreatit som har dessa former:

- **Lymfoplasmacytisk scleroserande pankreatit:** stor infiltration av lymfoplasmacytic cells. Många är IgG4 positiva, fibros och venulit
Kliniskt: Mäta IgG4! För att skilja
- **Idiopatisk duct centric pankreatit:** Infiltrat av neutrofiler, lymfocyter och plasmaceller.

Pancreascancer

Finns i Cystisk eller solid. De maligna är bland de dödligaste cancertyper som finns med 5-årsöverlevnad på under 5%. Många av de cystiska är kopplade till Von Hippel-Lindau-genen (VHL).

Pankreascarcinom – Ductal Adenocarcinom

4:e vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i USA, ganska ovanlig men väldigt dödlig.

Patogener: Progressiv ackumulering av genetiska ändring i pankreasepitel. Förstadiet är vanligen Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanINs) i små ducter. GNAS mutation vanlig. 4 gener är vanligt kopplade:

- **KRAS:** Vanligaste muterade oncogenen (90%)
- **P16:** Vanligaste inaktiverade suppressorerna (95%)
- **SMAD4:** Tumör-suppressor bort vid 50%, sällan i andra tumörer.
- **P53:** Inaktiverad i 50% av fallen

Risikfaktor Främst äldre drabbas och de är runt 60-80år. **Rökning** är största risikofaktorn och dubblar förekomsten. **Kronisk pankreatit** och diabetes mellitus ökar risken.

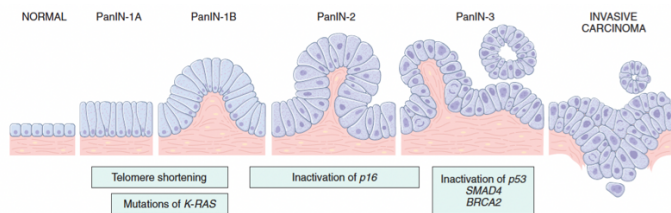


Figure 16-8 Progression model for the development of pancreatic cancer. It is postulated that telomere shortening and mutations of the oncogene K-RAS occur at early stages, inactivation of the p16 tumor suppressor gene occurs at intermediate stages, and the inactivation of the TP53, SMAD4, and BRCA2 tumor suppressor genes occurs at late stages. Note that while there is a general temporal sequence of changes, the accumulation of multiple mutations is more important than their occurrence in a specific order. PanIN, pancreatic intraepithelial neoplasia. The numbers following the labels on the top refer to stages in the development of PanINs.

Morfologi Flesta (60%) uppstår i Caput Pncreatis, och sedan jämnt fördelat på resten (corpus, cauda, diffust). **Uppstår den i Caput är typiskt man ser Obstruktiv Ikterus, blek avföring och palperbar gallblåsa.** Eftersom den nu stör gallflödet. Cancer i corpus/cauda kan skada Isle of Langerhans och leda till sekundär diabetes. Får man in en äldre person som är smal och fått diabetes ska man därför reagera. Typ 2 diabetes är ofta tjocka och uppstår i medelåldern. Kan leda till Pankreatitis om den ligger ivägen.

Klinisk: Ofta tyst tills storlek klämmer på annan struktur och smärta ofta första symptomen. När sjukdomen gått längre tappar man vikt, blir illamående, svag. Färre än 20% går att operera vid diagnos och biomarkörer är viktiga. Extremt dålig prognos.

CA19-9 och CEA (Carcinoembryonal antigen) är exempel. De är dock inte specifika eller sensitiva för att fungera fullt.

Migratorisk tromboflebit (Trousseau Syndrom) uppstår i 10% av fallen, vilket är inflammation i kärl som kommer pga blodpropp. Tumören eller dess nekrotiska biprodukter ökar koagulationsfaktorer.

Cystisk fibros (CF) – Trögt slem, NaCl i svett

#1 dödliga genetiska sjukdomen bland vita. Ärvs autosomalt recessivt och drabbar INTE heterozygota.

Drabbar epitelial transport och påverkar vätskesekretion i exokrina körtlar och epitel i lungor, GI, reproduktion. Ger alltså trögflytande mucösa sekretion som: Stoppas luftvägar, gör att sperma inte kommer fram och tappar igen pankreasgångar.

Det ger alltså Kronisk Pulmonär infektion och Pankreasinsufficiens.

Svettkörtlarna är normala under sjukförlopp men **höga nivåer av NaCl i svett** är karaktäristiskt.

Patogener: Främst defekten är felaktig funktion i transportprotein för kloridjon. CFTR (CF Transmembrane Conductance regulator). Normalt sker transport genom CFTR, men mutation gör att CFTR inte släpper igenom. Påverkan av detta blir vävnadsspecifik.

I svettkörtlar ska de ta upp NaCl genom ENaC kanaler, detta fungerar inte och därför reabsorberas inte NaCl och svetten blir salt.

I lungor och GI sker sekretion av Cl⁻ till lumen så att vatten kan följa med och spä ut slemmet. Na⁺ åt andra hållet ökar, vilket då dubbelt bidrar. Man får passiv transport av vatten från lumen.

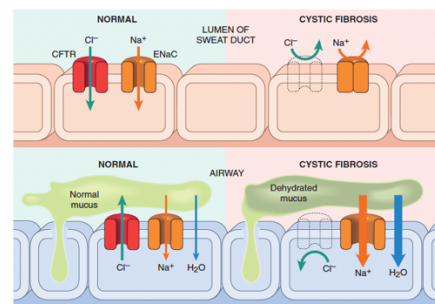


Figure 4-4 Top, In cystic fibrosis (CF), a chloride channel defect in the sweat duct causes increased chloride and sodium concentration in sweat. Bottom, Patients with CF have decreased chloride secretion and increased sodium and water reabsorption in the airways, leading to dehydration of the mucus layer coating epithelial cells, defective mucociliary action, and mucus plugging. CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; ENaC, epithelial sodium channel responsible for intracellular sodium conduction.

Morfologi: Gallgångar och pankreas kan pluggas igenom och ge atrofi och progressiv fibros vilket kan ge inflammation. Levern kan med tid utveckla steatos och cirros. Det är dock färre än 10% som får allvarlig leverpåverkan.

Klimiskt

Symptomen är skiftande med:

- **Meconium Iles:** Hos spädbarn (tunntarmsobstruktion)
- **Exokrin pankreasinsufficiens (90%):** Malabsorption tidigt i livet
- **Dålig fettabsorption:** Ger brist på fettlösliga vitaminer: A, D, K
- **Hypoproteinemi:** Kan ge generella ödem
- **Idiopatisk kronisk pankreatit:** Kan komma senare i livet
- **Cardio-respiratoriska komplikationer:** Kronisk hosta, cor pulmonale, återkommande lunginflammationer, obstruktiv lunga vanlig dödsorsak.
- **Leverpåverkan**

Diagnos ställs oftast på salt svett, kliniskt symptom eller ärftlighet. Sänk P-Amylas. Man ger diagnos efter Sekvensiering för CFTR-gen.

Leverutredning

PK(INR) och Albumin

PK(INR) är koagulations-tids test, en ratio (International Normalized ratio). Testar vitamin K beroende delar i Extrinsic pathways. Används i waranbehandling.

Vitamin K-brist och därför förhöjd PK(INR) kan orsakas av obstruktiv ikterus och fettmalabsorption.

Albumin mäts och ger mått på proteinsyntesen från lever. Ganska okänslig eftersom Albumin har halveringstid på 15–20 dagar, medan Koagulationsfaktorer har timmar till dagar. Albumin sjunker väldigt sent eftersom levern har stor överkapacitet. Så fram till slutstadium av levercirros kan lever upprätthålla nivåer.

Albumin Är en negativ akutfas-reaktant. Detta då levern producerar flera andra proteiner och Albumin sedan är till för att jämna ut koloidosmotiskt trycket. Infektioner och utbredda maligna tumörer ger sänkning. Hypoalbuminemi på grund av syntesdefekt ses främst vid leverskada, aminosyrabrist eller malabsorption.

Paracetamolförgiftning: Först sänkt PK(INR) sedan sänkt Albumin

Bilirubin

Mängden konjugerat och okonjugerat berättar om var problem sitter. Det finns stor överkapacitet och den överskrids först vid 90% cirros, innan dess kan levern konjugera.

Primär konjugeringsdefekt (Gilbers Syndrom), som ger intermittent lindrig hyperbilirubinemi med ikterus är inte helt ovanligt, vilket Crigler-Najjars syndrom (som ger permanent hjärnskada) är.

Ökade nivåer konjugerat bilirubin tyder på parenkymös eller obstruktiv leversjukdom som hindrar avflödet.

Nyfödda ska följas då omogen leverfunktion och ökad icke-konjugerat bilirubin kan ge ikterus. Detta är starkt toxiskt och kan ansamlas i hjärnan grå substans och ge skada.

ASAT (Flera) och ALAT (Leverspecifik)

Intracellulära protein som läcker ut vid skada. ALAT är leverspecifikt och därför bättre test än ASAT (som också finns i hjärta och skelettmuskel).

Kvoten ASAT / ALAT > 2 (omvänd kvot) ger misstanke mot hjärtinfarkt, svikt eller alkoholinducerad leversjukdom eftersom då även skelettmuskel påverkas.
Kvot ASTA / ALAT < 1 ses oftare vid hepatit och parenkymös leversjukdom.

ALP (Gallstas) och GT (Generell leverpåverkan, tryck)

ALP (Alkalisk fosfatas) är membranprotein som uttrycks på gallgångsepitel, oostoblast, planceta, i lungor, rentalt tubuli och tunntarmsepitel.

Vid kolestatisk tillstånd ökar ALP pga ökad syntes. Hos barn kan högre värden ses pga deras skelett växer.

GT är membranbundet transportprotein som ökar när hepatocyter utsätts för ökat tryck. Detta kan bero på steatos, blodstas osv.

Ökade nivåer kan också bero på benzodiazepiner och alkohol, man använder det därför för att testa alkoholmissbruk på vårdcentral.

Dessa är ospecifika tester för leversjukdom men generellt kan man säga ALP är mer specifik för gallstas och GT generellt stiger för alla leversjukdomar.

Macrocytos (MCV)

Man har lätt förhöjd MCV vid Alkoholism och större vid Folat/B12 brist.

HDL och LDL

Vid hepatocellulär leverskada ses både kvalitativ och kvantitativ påverkan av HDL partiklar. Ofta sänkt till följd av minskad syntes av apoA1. Andel Kolesterolster är ofta låg pga sekundär LCAT brist.

Vid uttalad leverskada med reducerat leverparenkym (som cirros) ses yttakade hyperkolesterolemi och höga LDL nivåer pga minskade LDL receptorer.

Levercells-cancer

AFP – Primär levercellscancer

Används för screening (högriskindivider), diagnostik, stadieindelning osv.

Cancermarkörer

CEA - Pankreascancer

Används för att hitta cancer i GI främst.

Ses vid 80% av fallen hos de med pankreas-cancer och ofta vid metastaser till lever.

Används främst som uppföljning för pankreas-cancer

CA19-9 Serum – Pankreascancer och gallgångscancer

Förhöjd hos 50% vid levercellscancer.

Gallgångscancer 75% av patienterna (bästa markör för detta).

Används som terapiuppföljning och förloppskontroll hos personer främst med gallgång och pankreas-cancer. Tillsammans med CEA.

Alkoholmissbruk

Optimalt utnyttjande är att kombinera analysresultat med anamnes.

CDT – Upptäcka Etanol - Alkoholmissbrukare

Kolhydratfattig Transferrin

Högt positivt prediktivt värde slutet/öppet vård. 1-3 veckor med indikation på långvarigt hög konsumtion.

Transportera järn i blodet till benmärgen och vid kroniska alkoholmängder kommer vissa typer med 0-2 sialinsyra bindningar att öka. Den ena kommer stiga från låg andel till 20% av transferrinet.

90% av de med förhöjda värden är alkoholmissbrukare (specifik markör)

Stiger först några veckor efter missbruk av mer än 60g etanol dagligen (en flaska vin).

GT – Glutamyltransferas – Alkoholmarkör

Ökar vid långvarigt förhöjt alkoholintag, liknande CDT.

Måttligt positivt prediktivt värde slutet/öppet vård. 1-3 veckor med indikation på långvarigt hög konsumtion.

GT kan höjas av övervikt, diabetes och andra leversjukdomar. Bra specificitet för primärvård men dålig för sjuka personer.

Etanol – Senaste dygnet

Högt prediktivt i öppet vård, 12h med indikation på konsumtion senaste dygnet.

Etylglukuronid (EtG, EtS) – Senaste dygnet

Mindre mängd alkohol metaboliseras till detta och går ut i urinen. Är till för att upptäcka och utesluta alkoholintag.

Högt prediktivt värde 1-3 dagar med indikation på konsumtion senaste dygnet.

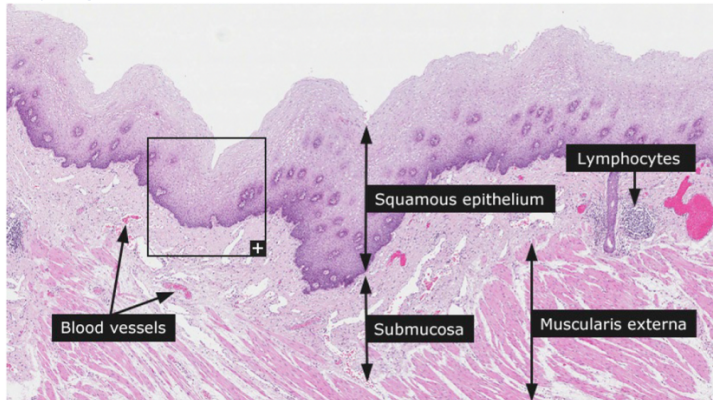
PEth - Fosfatidyletanol – Senaste veckormna

Fosfolipid som normalt inte förekommer i cellmembran. Vid närvaro av alkohol bildas dock denna. Går att mäta i Erytrocyternas cellmembran. Bildas enbart vid närvaro av etanol och därför specifik och förekommer ej hos nykteriseter.

Högt prediktivt positivt och negativt värde! 1-4 veckor och indikerar långvarig och hög konsumtion.

Övre GI

Esophagus



Zander Diverticulum

Defekt av muskelväggen som gör att mucosa tränger in i muskel (som en krater ner) vid svälning då tryck ökar. Sker ofta hos äldre som svar på atrofi av muskel kringliggande. Ofta vid koppling mellan Pharynx och Esophagus. Symptom som dysfagi, obstruktion, dålig andedräkt och känsla av att mat fastnar. "Falsk diverticulum" då den bara går genom en del av väggen. Behandlas enkelt med borttagande kirugi.

Achalasia – Yngre, icke-rökare, Dysfagi för mat och vätska

Försämrade peristaltik vilket gör att man dysfagi för **både mat OCH vätska** och svårt att öppna sphinkter till mage => Dilatation av Esophagus (Bird beak sign). Orsakas av skada på Mesenteriska Plexus ganglion från idiopatiskt eller Chagas Disease (parasitinfektion). **Ger dålig andedräkt. Ökad risk för Esophageal Skivepitel-cancer.**

Esofagit – Inflammation

Lacerationer

Skårar in i esophagus.

Mallory Weiss Syndrom är små Lacerationer som går i mukosa och submukosa. Vanligt hos **alkoholister** som **kräks smärtsamt** och **blodblandat**, utgör 10% av övre GI-blödningar och man får blodiga uppkastningar. Krävs ofta ingen behandling. **Upprepade kräkningar kommer oftast från Alkoholister eller Bullemi!** Risk att utveckla **Boehaave syndrom**.

Boehaave Syndrom: Ruptur och djupare lacerationer med inblandning av muskellager och ofta distala esophagus, kan ge Mediastinit. Utan behandling (antibiotika/kirugi/vätskeersättning), dör man till 100%. Kan få luft in i mediastinum som tar sig upp vid nacke och knastrar när man trycker.

Kemisk och Infektiös Esofagit

Kemiska ämnen som läkemedel eller syror skadar epitel.

Immunosupprimerade kan drabbas av infektioner som: HSV, CMV, Canadid Albican eller Aspergillus.

Reflux Esofagit

Som kemiskt men då orsakat av syror från mage. **GERD** (Gastroesofagal reflux sjukdom) är en av vanligaste GI-diagnoserna i USA. Uppstår efter måltid, framåtböjning, tunga lyft och liggandes. Sällan smärtor i epigastri.

Orsaker kan vara **minska tonus i magmunn**, syror, graviditet, CNS-påverkan, långsammare tömning av mage. Kan ge **Hiatal Hernia** och magen bli som en balong upp i Esophagus.

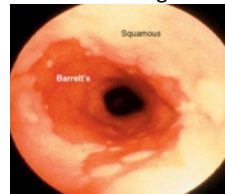
Kan med tid orsaka ulcerationer (sår), hematemes (blodkräkning), melena (svart, tjärliknande avföring pga koagulerat och oxiderat blod), förträngningar och **Barretts Esophagus**.

Diagnos ställs genom att påvisa komplikationer (esofagit, stenosis, barretts) och inte via endoskopi!. Svårighet på Los Angeles skala A-D och Ismail-Beige gradering 0–3. "**Heart-burn**" (liknar bröstsmärta från hjärta), Astma (Adult onset) och hosta då syran irriterar luftvägarna.

Barretts Esophagus – Metaplasi

Metaplasi i esophagus skivepitel och omvandling till intestinalt kolumnärt med bärgarceller. Skivepitel => Cylinderspitel (cardia typ) => Intestinal metaplasi. **Laxrosa tungor** synd endoskopiskt.

- En följd av kronisk GERD. Män 3x mer än kvinnor. **Enda kända förstadie** till Adenocarcinom i Esophagus, med 100ggr ökad risk.
- Biopsi är sätt att hitta och behandling görs först vid cancer.
- Gallsyror uppreglerar CDX2 och bärgarcellspecifika gen MUC2



Esofagala Varicer (Åderbrock)

Primärt från portal hypertension och levercirros. De kan spricka med 50% dödlighet. Kollateraler i subepitel och submukosa bildas där kärl leder till v.Cava. **Dilaterade submucosala vener i nedre esophagus.**

Asymtomatiskt tills de rupterar, vilket kan bero på inflammatorisk erosion, ökat tryck i kärl, mekanisk skada eller uppkastning. Ger **Smärtfri blodig kräkning**. Vanligaste orsaken till dödsfall när den rupterar.

Dör av blödningen eller sekundärt av hepatisk koma som kan uppstå efter hypovolymetisk chock. Extra problem då levern är sviktande och inte kan utsöndra koagulationsfaktorer för att stänga såret. Flesta får återfall om de överlever.

Esofagala tumörer

Gemensamma riskfaktorer: Rökning, strålbehandling, kemikalier. Skivepitelcancer 90%. Viktnedgång och sväljsvårigheter.

Adenocarcinom

Vanligast från GERD => Barretts. Riskfaktorer som övervik, GERD, Barretts Esophagus. Fukt och grönt verkar positivt! **Distala 1/3 av Esophagus**. 10% är slembildande. GERD och metaplasi innan eftersom vi inte har körtlar (adeno) här annars.

Vita män 7x över kvinnor, enorm variation mellan länder (lågt i Asien, högt i väst). **Mutationer** vanligen: p53, RB, p16/INK4a

Symptom: Barretts, smärta, sväljsvårigheter, viktnedgång, hematemes, bröstsmärta eller kräkningar. Vid symptom har den ofta metastaserat till submukosala lymfkörtlar och ger därför 25% 5-årsöverlevnad.

Skivepitelcancer

Män > 45 år, 4x oftare än kvinnor. Afroamerikaner 6x mer än vita.

Vanligare i länder som: Kina, Hong Kong, Brasilien, Sydafrika. **Mellan/Övre 1/3 av Esophagus**. Orsakas av irritation (tobak, varma drycker, Web, Skada, Achalasia).

Riskfaktorer: Akalasi (kronisk kramp i matstrupe). Varma drycker. **HPV** och aromatiska kolvägen (**PAHs**). **Plummer-Vinson-Syndrom:** En ovanlig sjukdom med järnbristanemi, Esophagus polyper (Web) och biff-röd runga pga Atrofisk glossit och kärl som exponeras.

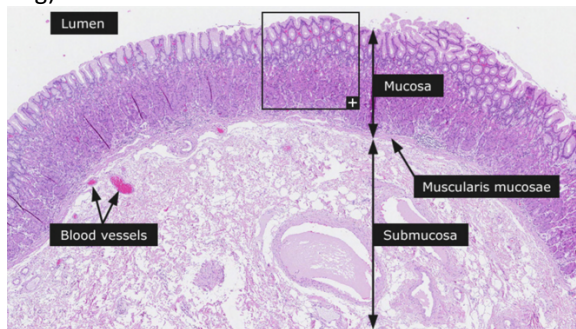
Symptom: Smygande, dysfagi och obstruktion. Blödning och sepsis kan uppstå vid ulceration av vancern. **Fistlar (Trans Esophagal/TE)** kan bildas mellan esophagu och trachea => **Mat i luftstrupen**. Detta man även gör att när man andas kommer luft ner i magen och spänner ut den.

Gastroskopi gör att man hittar fler och 5-årsöverlevnad på 75%.

Magen

30% av alla GI-sjukdomar har med magsyreproblematik att göra.

Parietalceller = Magsyra + IF (Histamin, Gastrin, Ach ökar utsöndring)



Pylorisk stenosis

Förtjockning av muskel till tömningen (Pyloris) av magen vilket gör att man har svårt att tömma magen. Drabbar fler män uppträder ungefär 2 veckor efter födsel med kräkning (utan galla). Peristaltik fungerar och man har en palperbar hypertrofi "oliv"-område. Kirurgiskt ingrepp med att ta bort (Myotomy).

Akut Gastrit – Övergående inflammation i mukosa

Asymtomatisk till smärta i epigastri, illamående, kräkningar, blödningar, melenas och massiv hypovolemi. **Sker pga ökad syra eller minskat skydd.**

Magen skyddas av mucin, bikarbonat och blodflöde som snabbt transporterar bort syra. Falerar någon av dessa kan man få gastrit.

Äldre har mindre mucin, NSAID kan minska bikarbonat. Ureas från H. Pylori eller uremiska patienter kan inhibera bikarbonatsekretion genom ammoniumjoner hämmar transportörer.

- Cellnybildning är hög => Påverkas av cytostatika => Högre risk att få.
- Neutrofila infiltrate
- Diffus mucosal hyperemi med blödning, erosion och ulcera
- 20% utvecklar blödning och mortalitet på 5%

Akut peptisk (hemorrhagisk) ulceration

- **NSAID** (Cox-hämmare): Minskad prostaglandin => Minskar blodflöde, ökar syreproduktion och minskar bikarbonat.
- **Shock, Stress**, trauma, minskat blodflöde pga vasokonstriktion
- **Alkohol**: Toxin som direkt skadar mukosa
- **Kemoterapi**: Dödar genererande celler
- **Curling ulcers**: Brännskada ger hypovolymi => mindre vätska/blod => mindre blodflöde till mage
- **Cushing Ulcers**: Kopplat till intrakraniella skador och perforerar ofta. Skadorna kan ge direkt stimulering av n.Vagus och ökad syrautsöndring.

Ytlig inflammation

Erosion: Förlust av epitel

Ulcer: Förlust av mukosa-lager

Symtom: Kräkning, hematemes, illamående

Behandlas med protonpumphämmare och H2-antagonist.

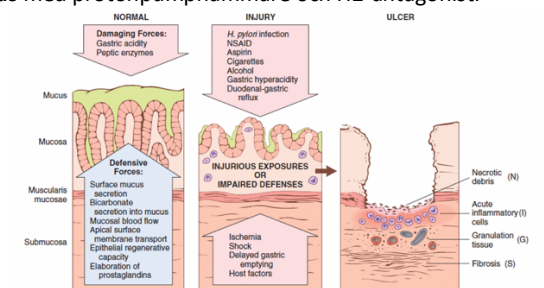


Figure 14-13 Mechanisms of gastric injury and protection. This diagram illustrates the progression from more mild forms of injury to ulceration that may occur with acute or chronic gastritis. Ulcers include layers of necrotic debris (N), inflammation (I), and granulation tissue (G); a fibrotic scar (S), which develops over time, is present only in chronic lesions.

Kronisk Gastrit

- Kronisk gastrit ger fria radikaler, inflammation och ökad proliferation. Risk för dysplasi och därmed cancer.
- Atrofi och intestinal metaplasi
- Saknar ofta Erosioner
- **Intestinal Metaplasi** => Blir som tarmens med peyerska plack, syns med **Goblet-celler** i magen => Risk för adenocarcinom

Symptom: Illamående, kräkning, diffuse magsmärta. Hematemes ovanligt.

Autoimmun Gastrit – Typ A – Parietalceller 10% - Fundus/Body
Begränsad till corpus med cirkulerande autoantikroppar mot Parietalceller (Fundus, Body) och ökad Gastrin-nivå i serum. Ger minskad IF och B12 upptag. Utvecklar därför anemi (Perniciös). Ger Achlorhydia, minskad syrautsöndring och ökar därför Gastrin-nivåerna => G-Cells hyperplasi.

Kopplas till Typ 1 diabetes, Autoimmun Threoideasjukdom, Vitiligo och Mb Addison. Man tror det börjar pga H. Pyloriinfektion.

Kemi: Antikropp mot IF eller Parietalceller i blod

Histo: Huvudfynd är diffust **corpus-begränsad kronisk atrofi** med intestinal metaplasi

Helicobakter Poylori-Gastrit – Typ B 90% - Antrum, Duodenal
Ökar produktion av magsyra genom inflammatoriskt svar. Kan därför ge peptiska sår och ökad risk för cancer. 50% av jordens befolkning är infekterade, närmare 90% i utvecklingsländer.

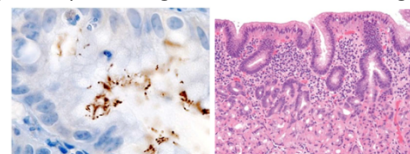
Kan spridas från Antrum till Corpus => Pangastrit, vilket är kopplat till Multifokal Mukosal Atrofi, minskad syraproduktion, intestinal metaplasi och ökad risk för Adenocarcinom och MALT lymfom (marginal B-cell). IL-1B och TNF är kopplat.

Virulensfaktorer: Flageller, Ureas (ökar pH genom Urea till Ammoniak och CO2) som skyddar bakterien, adhesiner och Toxiner (CagA).

Kliniskt: Utandningstest med ureas isotop, biopsi eller facesprov. Ökar Gastrinnivåer och minskar pepsinogen

Behandling Antibiotika, Protonpumphämmare,

Kronisk pangastrit som verkar under lång tid kan ge förlust av parietalceller och ökad bildning av gobletceller (ökad risk för adenocarcinom). Metaplasi kan gå tillbaka vid behandling mot H. Pylori.



Peptic Ulcer disease (PUD) (Magsår)

Oftast kopplat till H. Pylori eller NSAID och kan drabba hela GI som utsätts för magsyra. Antrum och början av Duodenum och Esofagus (GERD) är vanligast. Alla **Ulcer börjar som erosioner** (men inte tvärtom). **Ventrikel och duodenum.**

Drabbar främst medelålder och pågår veckor till månader innan det oftast läker ut av sig själv.

Gastric Ulcer

Smärta i Epigastriet som blir **sämre vid måltider**. Ofta i curvatura minor och ger risk för ruptur av a. Gastrica Sinistra.

Måste utesluta cancer då de också kan ge sår.

- **Benigna**: Små, ser "ut-stansad" ut och normal vävnad runt.
- **Maligna**: Oregelbunden, större

Duodenal

Nästan aldrig maligna, cancer bildas väldigt ovanligt och biopseras sällan.

Zollinger-Ellison (ZE) syndrom är en funktionell tumör som utsöndrar gastrin => massiv syraproduktion. Epigasti-smärta som blir **bättre vid måltider** (neutralisera syra). **Brunner Glands** syns histologiskt. Ruptur kan blödnings från Gastroduodenala artären eller akut pankreatit.

Tumörer i magsäcken

Män 2x vanligare än kvinnor 95% adenocarcinom.

Polyper – Vävnadstillväxt från slemhinna

Från epiteliala eller stromahyperplasier, ses vid 5% av gastrokopier. De flesta är från inflammatorisk eller hyperplastisk vävnad och vanligen 60 års ålder, 6x vanligare hos kvinnor. Kronisk gastrit är ofta innan och H. Pylori då främst orsak. Åtgärd kan ge minskad storlek.

Risken för malignitet ökar med storlek, över 1,5 cm tas bort.

Utvecklas sporadiskt eller hos folk med **Familjär Adenomatös Polyposi (FAP)**.

Protonpumpshämmare => Mer gastrin => ökad proliferation

Adenom

10% av borttagna polyper är Adenom och FAP patienter överrepresenterade, precis som kvinnor och 60 år ålder.

Skiljer från polyp då de har olika grader av epitelia dysplasi.

Adenocarcinom

Uppträffas ofta sent då de har samma symptom som kronisk gastrit och även uppstår därifrån. 20x vanligare i Japan/Chile/Östeuropa än i Nordamerika och norra europa. Uppkommer ofta sent i livet.

90% av all cancer i magen och finns i följande former:

Intestinal (Vanliga): Från Atrofisk Gastrit eller Metaplasi som ger ulcer.

Diffus (ovanligare): Ingen känd prekursor. **Signet Ring cells** infiltrerar magväggen och Demoplasi som ger förtjockning av magväggen.

Familjär form fås med CDH1 (E-Cadherin) genen och hittas hos 50% av sporadiska fallen. Resten har en metylering som tystar CDH1. CDH1 även associerad med bröstcancer och BRCA2-mutationer löper större risk för magsäckscancer. Cytokiner med högre riskfaktor vid polymorfism: IL-1B, TNF, IL-10, IL-8, TLR4.

Symptom: Smärta, Dyspepsi, Anemi, viktnedgång. Hematemes och obstruktiv symptom förekommer.

Acanthosis Nigricans: Förtjockning och pigmentering av hud vid axillerna.

Leser-Trelat sign: Plötslig Utveckling och många nya keratosis över huden

Kliniskt: Invasionsdjup och metastas är viktigast för prognos.

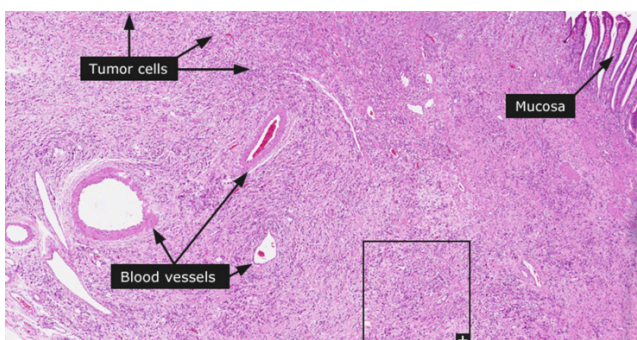
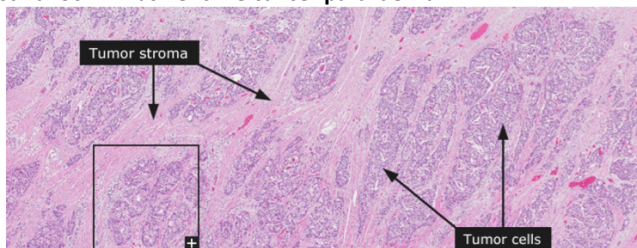
Virchows Körtel: Lymfnod i Vänstra Fossa Supraclavicularis Sign kan i långt gågna fall palperas

Sister Mary Josephs körtel): lymfnoder vid navel (ofta intestinal typ)

Krukenbergstumör = Spridning till bilaterala ovarierna (Diffus typ)

Utveckling: Kronisk gastrit => Atrofi => Intestinal metaplasi => Dysplasi => Adenocarcinom

Intestinal och Diffus ventrikeltumörer på bilderna.



Lymfom i magsäck – B-cell

Kan uppstå i hela GI men vanligast vid magsäcken. 5% av cancer i magen är lymfom och extra utsatt är man om man tar immunsupprimerande läkemedel oralt då EBV-positiva B-cellslymfom då kan uppstå, då T-cellsfunktion är nedsatt.

Uppstår vid kronisk inflammation och oftare utanför Peyerska plack. H. Pylori är stor riskfaktor och antibiotikabehandling krymper lymfomen. Fungerar dock inte om de differentierat till Storcelliga B-cellslymfom eller går till regionala lymfnoder.

NFkB (kontrollerar DNA transkription) är konstant aktiv. Vid H. Pylori aktiveras vägen utan translokationer. NFkB ger proliferation och överlevnad hos B-celler.

Carcinoid – Endokrin vävnad - Gastrin

Främst från GI och tunntarmen, sedan bronker. Kopplas till magsäckens endokrina vävnad som koordinationen.

Zollinger-Ellisons syndrom är tumör som överproducerar Gastrin och kan finnas i duodenum eller bukspottskörtel. Orsakar då ökad syra och magsår.

Carcinoid i mage och duodenum metastaserar sällan och har god prognos. Längre ner i tunntarm är de ofta mer aggressiva.

Diagnos ställs genom att undersöka **5-HIAA** (Serotonin-huvudmetabolit) i urinen. **Kromogranin A** är en tumörmarkör som visar på neuroendokrina tumörer som gastrinom (men även Hypofystumör). **Chromogranin** positiv.

Stromatumörer – GIST - Cajalceller

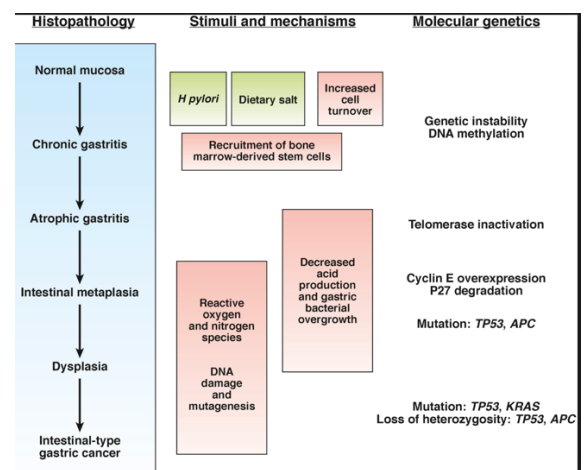
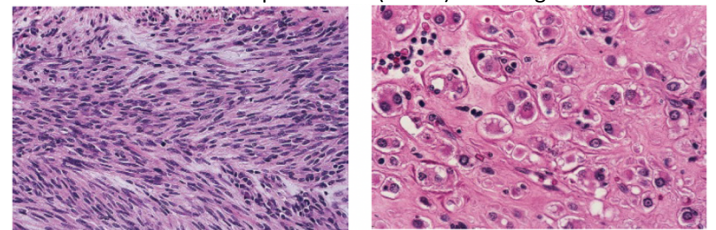
Gastrointestinal Stromacellstumör (GIST) där 50% uppstår i magsäcken. Delas in i:

- **Spol-cellig (<-):** 70%,
- **Epiteloid-cellig(->):** 30%,

80% har gain of cunition i **ckIT-receptor (CD117)**. 8% har i besläktade **PDGF** (platelet derived growth factor) receptor alfa. Dessa finns normalt i Cajalceller (Pace-maker celler för peristaltic). Mutation kommer tidigt och hittas därför i små tumörer med.

Symptom uppstår pga storlek (kan bli 30 cm) och kan ulcerera. Prognos styrs av lokalisation, storlek, mitotisk index. Metastaser och Recidiv ovanligt för GIST < 5 cm. **Fyllnadskänsla** i buk, buksmärta och blödning.

Behandlas och svarar bra på Imatinib (Glivec) och kirurgi för att ta bort.



Tarmen – övre delen

Duodenal Atresi – ”Blind loop”

Kongenitalt fel associerat med Down Syndrom. Det är ett stopp på duodenum.

- **Polyhydramnios**, mycket amnion-vätska. Barnet sväljer och bryter ner denna vätska normalt. Det går dock inte om duodenum har ett stopp och därför ökar mängden vätska.
- **Gall kräkning** eftersom gallan inte kan gå ner i tarmen utan ut i duodenum och sedan tillbaka till mage och upp.
- **Double bubble sign**: Duodenum och magen kommer svälla mellan pyloris-muskel kommer hålla ihop.

Hirschsprungs sjukdom – Congenital Aganglionic Megacolon

Orsakad av frånvaro av ganglion-celler i rectum och sigmoideum och ger då intestinal obstruktion. Kan ge fördröning för föda att passera, kräkningar och spänningar i magen.

Segmentet blir smalare och det innan (colon) blir större (megacolon). Avsaknad av ganglion i Auerbach och Meissner plexus och diagnos ställs med rektal biopsi.

Män drabbas oftare än kvinnor och kan kopplas till Down Syndrom. Man opererar bort den drabbade delen.

Meckel diverticulum – Vitelline ficka” rule of 2”

”Äkta diverticulum” som består av en ficka med alla tre tarm-lager. Uppstår genom felaktig stängning av **Vitelline Duct**. Denna är en koppling till amnion sac (gulesäcken) och ger föda till fostrets mellersta del i början.

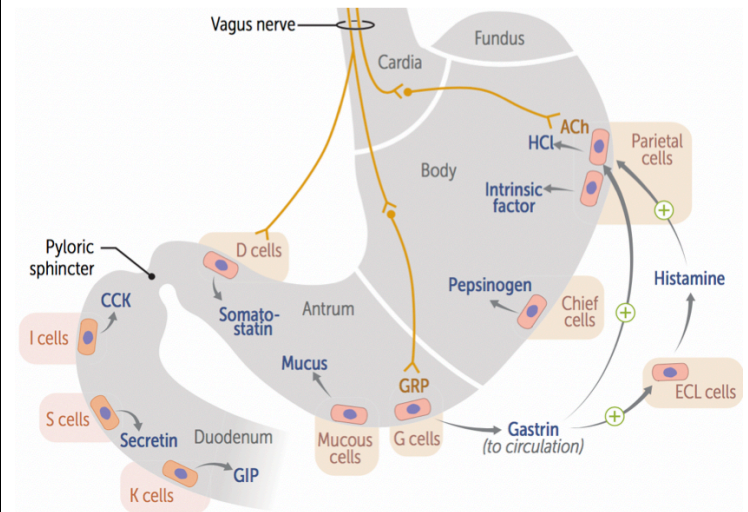
Vid äldre ålder kan man hitta fast men mjuk del i buken som då kan vara avföring som sitter fast i Meckel Diverticulum.

Rules of 2s: 2% av befolkningen (vanligaste congenitala missbildningen i GI) och vanligen 2 tum lång och lokaliserad inom 2 feet från övergång mellan cecum och ileum. valve.

Ofta asymtomatiskt och annars inom första 2 åren med blödning, tarmvred, obstruktion eller att tarmarna går in i varandra.

Sår i mage och tarm - Skillnad

Peptic ulcer disease	Gastric ulcer	Duodenal ulcer
PAIN	Can be Greater with meals—weight loss	Decreases with meals—weight gain
HPYLOBI INFECTION	~ 70%	~ 90%
MECHANISM	↓ mucosal protection against gastric acid	↓ mucosal protection or ↑ gastric acid secretion
OTHER CAUSES	NSAIDs	Zollinger-Ellison syndrome
RISK OF CARCINOMA	↑	Generally benign
OTHER	Biopsy margins to rule out malignancy	Hypertrophy of Brunner glands



Nedre GI

Mucosa: Slem, enzyme, hormone, ta upp mat och skydd.

- **Epitel:** Gobletceller (slem), skyddar mot enzym/syra och underlättar transport.
- **Lamina propria:** Lucker bindväv, lymfkärl, kapillärer
- **Muculoaris:** kontraktion

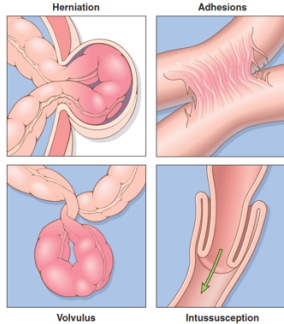
Submucosa: Tät bindväv, blod, lymfa, nerver, elastiska fibrer

Muscularis externa: Tarmrörelse, longitudinellt

Seros/Adventitia

Intestinal obstruction

Obstruktion leder till smärta, kräkning och förstoppning, vilket ofta kräver kirurgi. Blockeras tarmen är det **Tarmvred (Ileus)**.



Volvulus

Kommer leda till obstruktion och infarkt och vanligast hos vuxna blir Sigmoidum och barn Cecum.

Intussusception

Teleskopning av proximal till distal del då peristaltiken flyttar det. Man drar in blodflödet med och ger då infarkt och obstruktion. Vanligaste orsaken hos barn är Lymphoid Hyperplasi, som gör att tarmen får något att greppa i. Ofta Terminala Ilium eller cecum. Vuxna oftast orsakad av tumör.

Hirschsprungs sjukdom – Saknar ganglion rectum

Medfödd avsaknad av enteriska nerver och saknar därför peristaltic. Opererar bort drabbad del (ofta Rectum). Loss of function av RET (tyrosinkinasreceptor) står för flesta av fallen. Barnet får då svårt att få ut meconium (tidiga bajset), visar tomt rectum och massiv dilatation innan problemet. **Rectal Suction biopsi** visar avsaknad av ganglion.

Abdominalt bräck (herniation)

Svaghet i peritoneum kan göra att tarmen buktar ut

Vaskulära tarmsjukdomar

Ischemisk tarmsjukdom

Kan drabba delar eller alla lager:

2 inre lager => Hypoperfusion, delvis ockulsion => Hypotension

Alla 3 lager => Akut obstruktion av kärl (emboli, aneurysm, skleros osv)

Superior mesenteric artery. Vaskulit, Arytmi, Polycytima vera

Initiellt skadas inte tarmepitel då det tål viss syrebrist. Vid reperfusion (återställning av blodflöde) kommer dock radikaler och inflammatoriska celler som skadar tarmar. Kryptor försörjs först (stamceller) och sedan epitel (därför skadas först vid ischemi). Drabbar främst äldre.

Symptom: Magsmärta, blodig diarré, minskade tarmljud

Kan ge nekros eller ödem i tarmen och leda till bakterier i blodet med hög dödlighet.

Hemorroider

Analkuddar av bindväv och kärl i slutet av ändtarmen kan vid dålig försörjning fyllas med blod. Inre är täckta med slemhinna, yttre hud. Kan ge smärta och blödning vid toalettbesök. Ovanligt hos personer under 30, undantaget gravida kvinnor.

Diarresjukdom

Sekretorisk: Isoton (samma osmotisk som kropp) trots fasta

Osmotisk: Laktasbrist, osmotiska krafter drar ut vatten, upphör vid fasta

Malabsorptiv: Näring absorberas inte, ofta kopplas till steatorré (fettrik)

Exudativ: Vid inflammatorisk sjukdom. Varig, blodig och upphör vid fasta.

Dysentri: Smärtsam, blodig i små volymer

Cystisk fibros – Defekt Cl-absorption

Defekt Cl-absorption i tarm och bukspottskörtlar. Vatten, bikarbonat och natrium påverkas och leder till hydrisering av tarm. Får exokrin pankreas insufficiens och då problem att absorbera näring. Behandlas med enzymersättning.

Celiaki (Glutenintollerans) – Gliadin/Endomysium - Immun

Immunmedierad enteropati (tarmsjukdom) trigglad av gluten. Genetisk och drabbar upp till 1% av vita befolkning. **Förlust av Villies i duodenum, ileum och jejunum mindre involverade!**

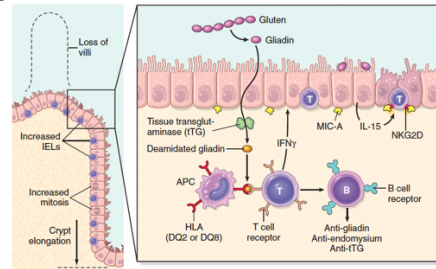
Gliadin (finns i gluten) in i slemhinna binder till IgA och tas in i Hepatocyter genom Transferrinreceptor och deamineras av Transglutaminas => Produkt integreras med **HLA-DQ2/8** på APC (makrofag) => Visas för CD4+ T-celler via MHC-2. Dessa utsöndrar INF- γ som ger skada (nedbrytning av villi). T-cellerna som orsakar vävnadsskada. B-cells svar följer och Antikroppar bildas mot vävnads-transglutaminas och endomysium (diagnostisk hjälp, runt muskelfiber). Vävnadsskadan som uppstår släpper dessutom då in mer gliadin => amplifiering.

Symptom: Diffusa magbesvär, diarré och steatorré. Men ofta asymtomatiskt. Brist på Folat, B12

Dermatitis Herpetiformis: Blåsor som bildas upp i i papilla mot epidermis pga IgA deponering. Liknar herpesblåsor, därav namn.

Utredning: Tarmbiopsi före/efter glutenfri diet. IgA-Transglutaminas (tTG)-antikroppar i serum tillsammans med IgA i serum. För barn < 2 år är IgA mot Gliadin känsligaste testet. IgA mot **Endomysium, tTG eller Gliadin**. Vissa har IgA brist och därför måste man kolla IgG hos dem. Saknas HLA DQ2/8 har man med stor sannolikhet INTE celiaki. Anemiutredning pga trötthet leder ofta till korrekt diagnos.

Behandling: Utesluta gluten, **tillskott av B-vitaminerna Folsyra, B6, B12**
Återfall trots glutenfri diet: Tunntarms carcinom och T-cells lymfom(EATL)



Laktosintollerans - Enzymlbrist

Laktos => Glukos + Galaktos (av Laktas) via Brushborder. Laktos som inte bryts ner jäser i tarmen => buksmärta + diarré (osmotisk). Normalt nedreglerat i vuxen ålder (inte hos nordeuropen). Laktos nedregleras normalt vid 3–5 års ålder.

Primär (Congenital, ovanlig): Selektiv brist

Sekundär (acquired): Till följd av t.ex tarmskada från celiaki eller inflammation, temporär.

Symptom: Svullen mage och diarré.

Toleranstest: Dricka laktos fastande (laktosfritt 3 dagar innan)

Gentest: Olika gener påverkar (LCT-139109)

Behandling: Undvika laktos eller äta laktas-tabletter vid behov.

Tropical Sprue

Skada på villie pga okänd organism som ger malabsorption. Ofta efter besök på t.ex. Caribbean. Ger diarré och svarar på antibiotika. **Mest i Jejunum (Cl-) och Ileum (B12), inte duodenum.**

Whipple Disease

Systemisk vävnadsskada orsakad av makrofager med Tropheryma Whippelli organism. Positiv för PAS-färgning. Ger Fett malabsorption och steatorréa. Förstörelse av portar in till lymfa så chylomikroner inte kan ta sig vidare. Systemisk: Leder, hjärtvalv, lymfonder, CNS.

IBS (Irritable Bowl Syndrome)

Troligen multifaktorell med 10-20% av världsvärlden som lider av det med Buksmärtor, oregelbunden tarmfunktion och uppspänd buk. En uteslutningsdiagnos om man inte hittar andra fynd. ROM-3 kriterierna:

- Återkommande smärta/obehag i buk under minst 3 dagar per månad senaste 6 månaderna.
- Symptomdebut för minst 6 månader sedan
- 2 av 3:
 - Lindras vid defekation
 - Försämring kopplad till ändrad avföringsfrekvens
 - Försämring kopplad till förändrad avföringskonsistens

Mikroskopisk kolit

Diarresjukdom

Kollagen: Tjock subepitel med kollagen och intraepiteliala lymfocyter. Inflammatoriska celler i lamina propria.

Lymfocytär: Intraepitelial lymfocyter utan kollagenförtjockning. Kopplat till Celiaki och andra autoimmuna sjukdomar.

Pseudomembranös kolit – C. Difficile

Diarre orsakad av C. Difficile och antibiotika associerad. Överlever bättre då den är sporbildande. En av vanligaste vårdrelaterade infektionerna. Psuedomembranös då bildar membran av mucos, fibrin och döda celler på ett sårigt epitel.

Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)

Kronisk sjukdom som beror på felaktig aktivering av mucosala immunförsvaret. **Chrons** och **Ulcerös** kolit. Drabbar främst kvinnor och ungdomar/vuxna i västvärlden. Hygienhypotesen. Kronisk inflammation ökar cancerrisken. Är en diff-diagnos och man msåte utesluta ischemi och cancer när där är diarre och blödningar.

Genetik: Ökad risk om familjemedelm har sjukdom, 50% hos enäggstvillingar vid Chrons, 15% vid Ulcerös colit. NOD2-genen (binder till intracellulär peptidoglykan hos bakterier) verkar koppla till Chrons men utvecklas bara hos 10%. ATG16L1 är också kooplad (autofagosom-väg)

Tarmflora: Variation i tarmflora har betydelse och antibiotika som Metronidazol kan hjälpa vid Chrons.

Epitel-defekter: Tight junctions defekter vid Chrons.

Mucosalt immunfrösvar: Th1+Th17 är iblandat. Polymorfism i IL-23 receptorn aktiverar Th17 och involverad i Chrons. Th-2 och då prukdtion av IL-13 är uppreglerat vid Chrons.

Diagnostik: Bild/Biopsi, CRP/SR (inflammation), Chrons/UC, Celiaki ger ofta immunceller i faces.

- **Kalprotektin:** Kalcium och zinkbindande protein från neutrofila granulocyter. Hämmande effekt på bakterier och svamp. Proteas-resistent och bryts därför inte ner i mag/tarm-kanalen. Alltså kopplas mot neutrofiler som går in i tarmen. Kraftigt förhöjt vid Chrons och UC men även vid flera andra tillstånd. **Stark negativt prediktiv värde!**
- Låga nivåer talar starkt emot inflammatorisk tarmsjukdom
- Normala värden stödjer IBS.
- Höga värden talar för inflammation som ska följas upp
- **Laktoferrin:** Järnbindande bakteriostatisk glukoprotein från neutrofila granulocyters sekundära granula. Liknar kalprotektin.
- **Steatorre** (fett i faeces): Kardinalsymptom för malabsorption.
- **Blod** (i faeces): Vid CD/UC, eosfaguscaricer, neoplasi och diverticulit.

Chrons sjukdom (CD)

Kan involvera alla delar av tarm upp till mun, ofta transmural. Drabbar ofta **Terminala Ileum**, ileocecala sphinkter och cecum och sällan colon. **Fissurer** bildas i mucosala veck. Icke ostig nekros (35% av fallen) och neutrofiler ansamlade. Tarmvägg kan svullna upp och bilda strikturer (förträngingar). **Symptom:** Varierande men börjar ofta som mild diarre, feber och magsmärtor. 20% får akut magsmärtor i **nedre högra kvadrant** med **icke blodig diarre och feber** (likna Appendicit). Kan vara symptomfri i perioder. Rökning och stress kan trigga återfall. Kan ge malabsorption av Järn (om colon involverad), B12, generell malabsorption och försämrat upptag av gallsalter. **Histo:** Lymphocyter i granulom (40% av fallen). **String sign:** Creeping fat och Stricutres orsakat av fibros. **Ökad risk** för upptag av Calcium Oxalate => njursten och fistlar **Rökning ger ökad risk.**

Ulcerös kolit (UC)

Alltid rectum och sträcker sig sedan upp i colon, som längst till ceacum. Drabbas mucosa/submucosa. Hela Colon => Pancolit, tunntarm ofta opåverkad. Kronisk ger atrofi med små levande fläckar som bildar psedopolyper ut i tarmen. Tarmväggen förtjockas ej. Kan ge toxisk megacolon och perforation av tarm => Peritonit + blödningar. Infektiös enterit och stress kan vara utlösande faktorer. **Rökning hjälper och folk insjuknar när de slutar röka.**

Diagnostik: p-ANCA positiv och PSC (obstruktion gallgång)

Histo Crypt Abcesser med neutrofiler

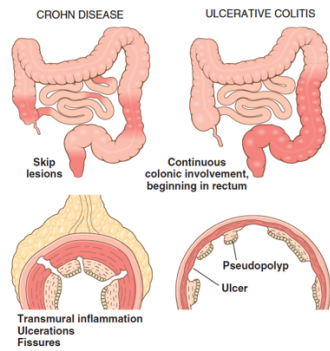
Symptom: Magsmärtor som mildras vid defekation, vänstre nedre kvadrant och blodig diarre.

Behandling: Kolektomi botar, screening för cancer via colonoskpi (ofta > 10 år att utveckla)

Inflammatory bowel disease		
	Crohn disease	Ulcerative colitis
LOCATION	Any portion of the GI tract, usually the terminal ileum and colon. Skip lesions, rectal sparing .	Colitis = colon inflammation. Continuous colonic lesions, always with rectal involvement.
GROSS MORPHOLOGY	Transmural inflammation → fistulas. Cobblestone mucosa, creeping fat , bowel wall thickening ("string sign" on barium swallow x-ray  , linear ulcers, fissures.	Mucosal and submucosal inflammation only. Friable mucosa with superficial and/or deep ulcerations (compare normal  with diseased ). Loss of haustra → "lead pipe" appearance on imaging.
MICROSCOPIC MORPHOLOGY	Noncascating granulomas and lymphoid aggregates. Th1 mediated.	Crypt abscesses and ulcers, bleeding, no granulomas. Th2 mediated.
COMPLICATIONS	Malabsorption/malnutrition, colorectal cancer (↑ risk with pancolitis). Fistulas (eg, enterovesical fistulae, which can cause recurrent UTI and pneumaturia), phlegmon/abscess, strictures (causing obstruction), perianal disease.	Fulminant colitis, toxic megacolon, perforation.
INTESTINAL MANIFESTATION	Diarrhea that may or may not be bloody.	Bloody diarrhea.
EXTRINTESTINAL MANIFESTATIONS	Rash (pyoderma gangrenosum, erythema nodosum), eye inflammation (episcleritis, uveitis), oral ulcerations (aphthous stomatitis), arthritis (peripheral, spondylitis). Kidney stones (usually calcium oxalate), gallstones. May be ⊕ for anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibodies (ASCA).	1° sclerosing cholangitis. Associated with p-ANCA.
TREATMENT	Corticosteroids, azathioprine, antibiotics (eg, ciprofloxacin, metronidazole), infliximab, adalimumab. For Crohn , think of a fat granny and an old crone skipping down a cobblestone road away from the wreck (rectal sparing).	5-aminosalicylic preparations (eg, mesalamine), 6-mercaptopurine, infliximab, colectomy. Ulcerative colitis causes ULCCERS: Ulcers Large intestine Continuous, Colorectal carcinoma, Crypt abscesses Extends proximally Red diarrhea Sclerosing cholangitis

Feature	Crohn Disease	Ulcerative Colitis
Macroscopic		
Bowel region affected	Ileum ± colon	Colon only
Rectal involvement	Sometimes	Always
Distribution	Skip lesions	Diffuse
Stricture	Yes	Rare
Bowel wall appearance	Thick	Thin
Inflammation	Transmural	Limited to mucosa and submucosa
Pseudopolyps	Moderate	Marked
Ulcers	Deep, knife-like	Superficial, broad-based
Lymphoid reaction	Marked	Moderate
Fibrosis	Marked	Mild to none
Serositis	Marked	No
Granulomas	Yes (~35%)	No
Fistulas/sinuses	Yes	No
Clinical		
Perianal fistula	Yes (in colonic disease)	No
Fat/vitamin malabsorption	Yes	No
Malignant potential	With colonic involvement	Yes
Recurrence after surgery	Common	No
Toxic megacolon	No	Yes

NOTE: Not all features may be present in a single case.



Colon/Sigmoid divertikulit

Små påsar som buktar från tarmen och är ovanligt under 30 år, medan 50% över 60 år har det. Utvecklas vid ökat intraluminalt tryck i Colon Sigmoidum. Kan bero på att här är muskelvägg svagare och inte förstärkt av längsgående muskel pga vasa recta går upp där. Detta kan då ge blödning.

Symptom: Asymptomatiskt men 20% får magkramp, förstoppning eller diarre. Vid divertikulit går det ofta över själv eller med antibiotika.

Polyper och neoplasier

Polyper

Förekommer främst i colon men kan vara på alla slemhinnor.

Inflammatorisk: Inflammatoriska lesioner och kan vid kroniskt tillstånd predisponera malignitet.

Hamartomatösa: Sporadiska med mogna celltyper.

- Juvenila:** Benign som kommer hos barn < 5 år. Går ner och blöder. I mage och colon.
- Peutz-Jaghers syndrom:** Multipla polyper genom hela GI. Hyperpigmentering på läppar, oral slemhinna och genitalhud. Ökar risk för colon, bröst och gyn-cancer.
- Cowden syndrom:**

Hyperplastiska: Benigna epiteliala proliferationer, sågtandat utseende på mikroskopi och kommer ofta #1 polyp och är i vänstra colon (rectosigmoid). Benign utan malign potential.

Table 14-6 Gastrointestinal (GI) Polyposis Syndromes

Syndrome	Mean Age at Presentation (years)	Mutated Gene(s)	GI Lesions	Selected Extracolonic Manifestations
Peutz-Jaghers syndrome	10-15	MTF1/STK11	Arborizing polyps—small intestine > colon > stomach; colonic adenocarcinoma	Mucocutaneous pigmentation; increased risk of thyroid, breast, lung, pancreas, gonadal, and bladder cancers
Juvenile polyposis	<5	SMAD4, BMPRIA	Juvenile polyps; increased risk of gastric, small intestinal, colonic, and pancreatic adenocarcinoma	Pulmonary arteriovenous malformations, digital clubbing
Cowden syndrome, Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndrome	<15	PTEN	Hamartomatous polyps, lipomas, ganglioneuromas, inflammatory polyps; increased risk of colon cancer	Benign skin tumors, benign and malignant thyroid and breast lesions
Cronkhit-Canada syndrome	>50	Nonhereditary	Hamartomatous colon polyps, crypt dilatation and edema in nonpolypoid mucosa	Nail atrophy, hair loss, abnormal skin pigmentation, cachexia, anemia
Tuberous sclerosis	Infancy to adulthood	TSC1, TSC2	Hamartomatous polyps (rectal)	Facial angiofibroma, cortical tubers, renal angiomyolipoma
Familial adenomatous polyposis (FAP)				
Classic FAP	10-15	APC, MUTYH	Multiple adenomas	Congenital RPE hypertrophy
Attenuated FAP	40-50	APC, MUTYH	Multiple adenomas	
Gardner syndrome	10-15	APC, MUTYH	Multiple adenomas	Osteomas, desmoids, skin cysts
Turcot syndrome	10-15	APC, MUTYH	Multiple adenomas	CNS tumors, medulloblastoma

CNS, central nervous system; RPE, retinal pigment epithelium.

Adenom polyp

Polyper som kan bli colorectal adenocarcinoma, flesta blir dock ej.

Viktigast är storleken. **Benign och Premalign!**

Ärftliga syndromer

Familjär adenomatös polypos – FAP

APC-vägen Adenocarcinom

Dominant nerärv APC gen (Adenomatous polyposis coli) som ger upphov till många polyper i colon. Morfologiskt lika sporadiska men leder 100% till coloncancer obehandlat, innan 30 års ålder.

Behandlas med colonektomi, även om polyper kan uppstå på andra ställen.

Hereditär icke-polypos colorectal cancer – HNPCC, #1 ärftlig

Mikrosatellit MSI-vägen => Adenocarcinom

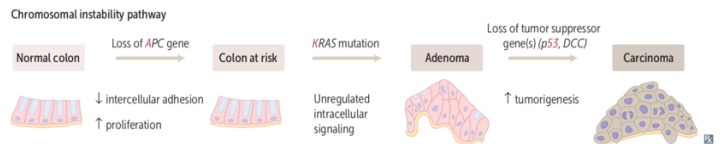
Kan ge flera olika cancer (colon, endometrie, ovarier, uretar, CNS, gallgångar, magsäck). Vanligast höger sida av colon och är pga mutation i protein som kodar för korrekturläsning av DNA-replikation. MSH2, MLH1. Utan 1 fungerande allel blir det inget foster.

Adenocarcinom - #1 Malignitet GI

Vanligast i colon, ovanlig i tunntarm. #2 dödligaste cancerarten. NSAID är skyddande då COX-2 är överuttryckt i 90% av fallen. UC har ökad risk pga kroniska inflammationen.

APC/B-Catenin-vägen (ACS, vanligast, 80%) vanligast och båda gener måste slås ut. APC är en supressorgen för B-catenin som är i WNT vägen. APC slås ut => B-Catenin ökar => MYC och Cyclin D1 ökar => Cellproliferation. **KRAS** mutationer => tillväxt och hämma apoptos. **P53** => sent förlopp. **APC => KRAS => P53**

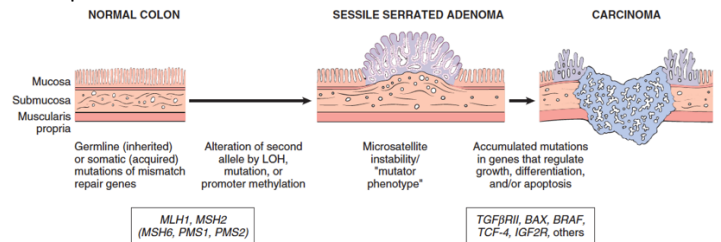
- APC (kromosom 5) mutation ger **risk för att uvecka polyp** (Tumörsuppressor, båda måste slås ut). En utslagen är då familjär: **FAP** => Familjär Adeno Polypa. Kan då utveckla 100-100 polyper i tarm.
- KRAS gör sedan att polyp kan formas (proto-oncogen)
- P53 + COX-2 uttryck = Carcinoma. Därför skyddar Aspirin mot detta flöde.



Mikrosatellit-instabilitets-vägen (MSI):

Mutation i korrekturläsning slås tidigt ut och ger ackumulering av repeterande regioner (mikrosatelliter). Kan vara icke kodande eller promotor-regioner. Kan då leda till överuttryck av TGF-B (tillväxt) och minskat BAX (apoptos). P53 och KRAS är ovanligt här.

Mikrosatelliter är upprepade sekvenser i DNA. Ostabila mikrosatelliter är tecken på att andra delar också är ostabila.



Vänstersidig (APC): Vägar runt och minskar lumen (Napkin-ring lesion) och ger Nedre vänstra kvadrant smärta. Ger minskad diameter på avföring och blod-streck på avföringen.

Högersidig (Microsatellitvägen): Växer som en bula i ger då blödningar istället för att täppa igen. Mikrosatellitvägen

Metastaser till lymfnoder och lever (porta), lungor, skelett

Behandling: Ta bort polyper innan de blir cancer. Alla polyper som hittas vid kolonoskopi måste tas bort då de visuellt inte kan skiljas.

Markörer: CEA, inte användbar för screening men för att se hur behandling går och återfall.

Akut appendicit - #1 akut magsmärta

Akut blindtarmsinflammation.

Blockering av lymfoid hyperplasi (barn) eller avföring (vuxna).

Symptom: Måttlig buksmärta med sjukdomskänsla och måttlig påverkan av motilitet. Nedsatt aptit, illamående, kräkning, förstoppning, uppspänd. Kan misstas för gallsten, gastroenteri och förstoppning.

Efter några timmar kommer peritoneum runt appendix blir involverad och smärta kring höger fossa iliac. Smärta, feber och illamående. Smärta i nedre högre kvadranten. En ruptur leder till guarding (Patienten spänner sig pga smärtan) och rebound tenderness (smärta när man håller ner och släpper) **Smärtvandring viktig!**

Behandling Appendektomi.

Endokrinologi

Hormoner

Ytreceptorer och fritsätter ofta 2nd messenger:

- Peptidhormon: Tillväxt, Insulin
- Små molekyler: Adrenalin

Intracellulära receptorer (fettlösliga, genom cellmembran)

- Steroider (östrogon, progesteron, glukokortikoider)
- Retinoider (Vitamin A)

Hypofysen – Pituitary gland

Placerad i Sella Turcica och uppdelad i Adeno och Neuro-hypofysen och styrs i sin tur av Hypotalamus. ADH och Oxytocin från Post, resten från Anterior.

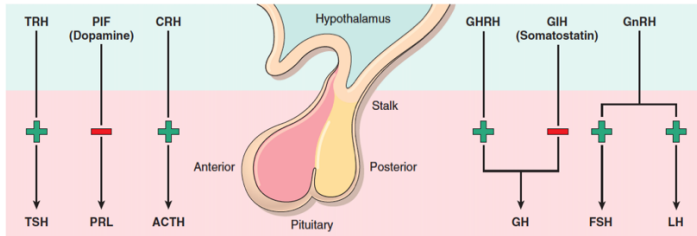


Figure 19-2 The adenohypophysis (anterior pituitary) releases six hormones: adrenocorticotropic hormone (ACTH), or corticotropin; follicle-stimulating hormone (FSH); growth hormone (GH), or somatotropin; luteinizing hormone (LH); prolactin (PRL); and thyroid-stimulating hormone (TSH), or thyrotropin. These hormones are in turn under the control of various stimulatory and inhibitory hypothalamic releasing factors. The stimulatory releasing factors are corticotropin-releasing hormone (CRH), growth hormone-releasing hormone (GHRH), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), and thyrotropin-releasing hormone (TRH). The inhibitory hypothalamic factors are growth hormone-inhibiting hormone (GIH), or somatostatin, and prolactin-inhibiting factor (PIF), which is the same as dopamine.

Hyperpituitarism – Överfunktion i hypofysen - Funktionella

#1 adenom i anteriora loben och kan vara funktionella (producera hormon) eller ej. Flesta är sporadiska och drabbar en celltyp och ett hormon. Ofta mjuka och små men kan börja trycka på synnerv eller lämna kapsel och gå in i ben/hjärna. **GNAS** mutation vanligaste (G-protein). Vissa aggressiva Typiska adenom **p53**. Ärftligt med:

- **MEN1**: Multipelt endokrint syndrom 1
- **CDKN1b**: p27 – cellcykelregulator
- **PRKAR1A**: Subenhet i tumorsuppressor som reglerar PKA aktivitet
- **AIP**: Aryl Hydrocarbon receptor interacting protein, supressorgen

ACTH – Producerande (Kortikotrofa celler) – Cushing sjukdom

Ofta små vid diagnos och PAS (Periodic Acid-Schiff) positiva då de samlar Glykolyserat ACTH-protein.

Cushings sjukdom: ACTH => Ökade Kortisol (binjure) => Fettansamlingar, höjt blodtryck, menstruationsrubbingar. Om bara kortisol ökar är det Cushing Syndrom.

Nelsons syndrom: När man tar bort binjurar för att behandla Cushing och negativ feedback försvinner => Adenom växer till sig. Kan ge Hyperpigmentering då ACTH prekursor stimulerar melanocyter.

GH – Producerande (Somatotrofa celler)

#2 funktionella adenom i hypofysen. GH => Insuline Like Growth Factor (IGF-1/2). Kopplat till Diabetes Mellitus, muskelsvaghet, hypertension, artrit, osteoporos osv.

- **Innan epifysplattan stängd**: Gigantism
- **Efter epifysplattan stängd**: Akromegali (tillväxt av brosk/ben i ansikte, fötter händer). Ofta dör av Viscera (hjärta) förstoring. Typ 2 diabetes vanligt då GH ökar glukos i blodet och minskar upptag.

Diagnostik: Ökad GH och IGF-1 (insulin-lik från lever). Oralt glukos-test som normalt ska dämpa GH utsöndring, men inte vid tumör.

Behandling: Kirurgi, Somatostatin analog (inhiberar GH utsöndring), GH receptorantagonist.

Prolactinom

#1 hyperfunktionella adenom i hypofysen.

- **Kvinna**: Ger amenorre (frånvaro av mens), galaktorre (rinnande bröst), minskad sexlust och infertilitet.
- **Män och äldre** (icke fertila) kvinnor diagnostiseras ofta senare då det inte är lika tydliga. Får minskad livsglädje.

Kan även orsakas av: Graviditet, östrogenterapi, njursvikt, hypertyreoidism och dopamininhiberande läkemedel.

TSH-Producerande (Tyrtrofa celler) - Ovanlig

1% av adenom i hypofys, ovanlig.

FSH och LH – Producerande (Gonadotrofa celler) - Ovanlig

Ger oregelbunden sekresion och därför svåra att upptäcka. Vilket gör att de upptäcks när man får neurologisk symptom med huvudvärk och synpåverkan.

Hypopituitarism – Underproduktion i hypofysen

Uppstår då mer än 75% av parenkym saknas. Kan vara congenitalt (ovanligt) eller förvärvat pga:

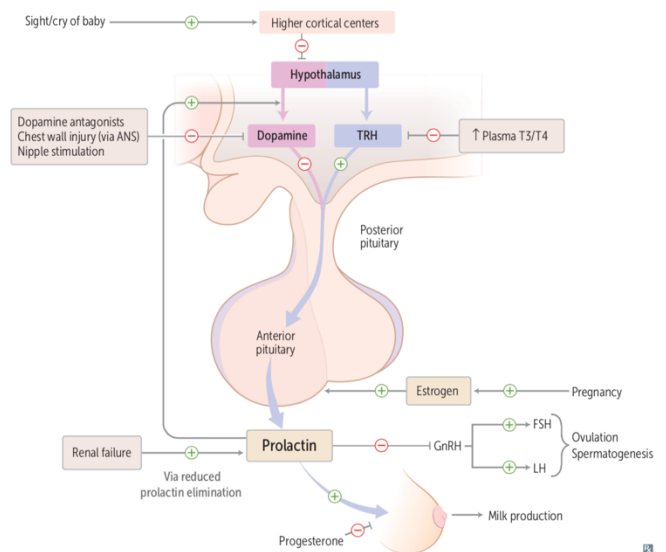
- Ofunktionella hypofysadenom som trycker undan annan vävnad
- Ischemisk nekros
- Kirurgisk avlägsnande
- Inflammation

Empty Cella syndrom: När man kan få blödning eller annat som gör att hypofysen trycks bort.

Sheehan Syndrom: Vid graviditet ökar behoven av hormoner och då växer hypofysen till dubbla storlek. Gör den extra känslig för infarkter då blodförsörjningen inte dubblas. Detta kan ske vid födsel och kvinnan förlorar mycket blod. **Förlorar Laktering och pubishår (LH => androgener)**.

Symptom:

- GH-Brist: Dvärgväxt
- Prolaktin-brist: Brist på post-partum laktation (mjölkproduktion)
- TSH och ACTH brist: Hypotyreoidism och Hypoadrenalism



Icke-Funktionell Adenom

Stör då genom "mass effect" och syns då kanske inte förrän den ger huvudvärk, illamående eller lateralt synbortfall pga tryck mot chiasma opticus. Kan även ge minskad produktion av övriga hormoner.

Posteriora hypofysen – ADH brist – Diabetes Insipidus

Anti-deuretisk hormon = minskar urinering. Vid brist kommer man att förlora mycket vätska.

- Polyuri (pissa mycket)
- Polydipsia (dricka mycket)
- Ökar S-Na⁺ och Låg urin-osmolalitet

Diagnostik: Vatten-bristtest. Slutar intag av vatten ska urin koncentreras, men så sker inte i detta fallet.

Behandling: ADH analog (desmopressin)

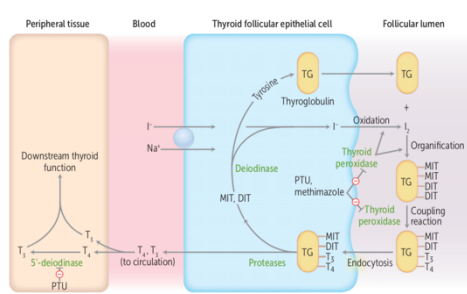
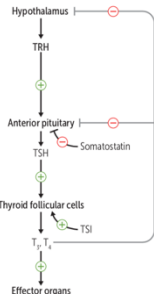
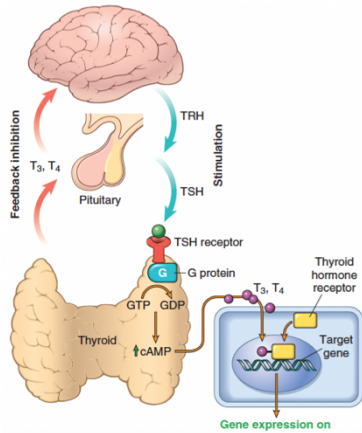
Kan även ha Nefrogenisk diabetes insipidus. Felet är redan att njuren inte svara på ADH. Denna svara dock inte på ADH analog.

Tyreoidea

Består av 2 lobber som har folliklar med Thyroglobulin (förstadium till Thyroideahormon). Stimuleras av TSH från hypofysen.

Thyroglobulin => T4 (Thyroxine) och T3 (Triiodothyronin). T3 bildas i mindre omfattning men T4 omvandlas till T3 senare i cirkulationen och T3 binder med högre affinitet.

När T3 binder till målreceptor bildas Thyroideahormon Response Element (TREs) som går in i cellkärnan och styr genreglering. Påverkar t.ex. Kolhydrat/Lipid-katabolism och proteinsyntes => Ökad metabolism.



Hypertyreoidism – Ökad production - Tyreotoxikos

Tyreotoxikos är hypermetabolt stadium med ökade nivåer av dessa hormoner. Ökar metabolismens hastighet (genom **ökad N+/K+ ATPaser**) och aktivering av sympatiska nervsystemet (öka **B1-adrenerga receptorer**)

Symtom:

- **Övergripande:** Varm, svettas, ökad aptit, viktnedgång, ökad sympatikus
- **Gastrointestinalt:** Malabsorption, hypermotalitet och diarré
- **Hjärtat:** Takycardi (ökad CO), arytmi
- **Nerumuskulärt:** Tremor och proximal muskelsvaghet
- **Synen:** Stirrande ögon, överstimulering av muskel "lid lag"
- **Ben resorption:** Som kan ge hypercalcemia, svaghet och minskad muskelmassa
- **Tyreoidstorm:** Plötslig ökning troligen hos patienter med Graves som utsätts för situationer som ökar katekolaminer (infektion, kirurgi). Ger feber, takycardim, arytmi. Kan vara dödligt.

Kliniskt: Hypokolesterol, Hyperglycemi

Diagnos ställs på kliniska kännetecken och **S-TSH** är vanlig screening, då den **SJUNKER** vid Hypertyreoidism pga negativ feedback av höga nivåer av T4.

Vid Skundär (Hypofys/Hypothalamus) kommer S-TSH stiga.

Diagnostik: Injecera radioaktiv jod.

- Tas det upp över hela Thyroidea => **Graves**.
- Tas det upp mest av en noduli => **Adenom**.
- Minskat upptag => **Thyroidit**

Graves sjukdom - #1 endogena Hyperthoidism

Vanligaste endogena hyperthyreoidism och har 3 kännetecken:

- **Tyreotoxikos:** orsakad av diffust förstörd och funktionell thyroidea
- Infiltrativ Ophthalmopati med **Exoftalmus** (utstående ögon) hos 40%
- Lokalt infiltrativ dermatopati, **myxödem** hos en del

Peak vid 20–40 år och 7ggr vanligare hos kvinnor och har en genetisk koppling (**Kvinnor i barnbärande ålder**). Är autoimmun reaktion med HLA-mutation (**HLA-DR3**) och gener för inhibitoriska T-cellsreceptor **CTLA-4** och Tyrosin fosfatas **PTPN22**. **S-TPO-Ak diagnostiskt**.

Patogens: Minskad självtolerans mot TSH-receptorn som ger produktion av IgG-antikroppar som sätter sig på receptorn. Kan både stimulera och inhibera funktionen. Anti-TSH-receptorantikroppar (**S-TRAK**).

- **Thyroidea-stimulerande Ig:** Binder till TSH-Receptor och hämmar effekten av TSH. => Ökad frisättning Thyroideahormon.
- **Thyroidea-Tillväxststimulerande Ig:** Stimulerar TSH-receptor och ger ökad proliferation hos Thyroidea epitelceller
- **TSH-Inhiberande Ig:** Binder till receptorn och blockerar inbindning av TSH. Gör att Graves-Patienter kan få episoder av Hypothyreoidism.

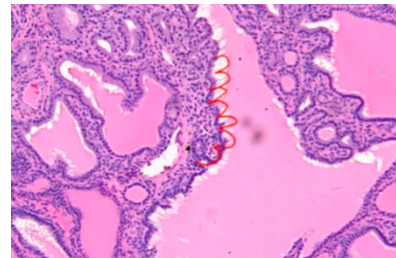
Morfologi: Förstörd Thyroidea med **diffus hyperplasi** och hypertrofi hos epitelcellerna. Kolloiden blek. **Exophthalmus** och **Myxödem** (my = ej orsakad av vatten) => Dessa beror på antikroppar som stimulerar TSH-receptor (som finns här) och inte pga ökad T3/T4. Båda beror på glyco-amino.

Kliniskt: Thyreotoxikos är stående inslag och diffus hyperplasi, oftalmopati och dermatopati. Ökade genomblödningen kan ge hörbart ljud. **T3/T4 i blodet är förhöjt, S-TSH lågt** (negativ feedback). **Upptag av radioaktivt Jod är ökat och S-TRAK är högt**.

Behandling:

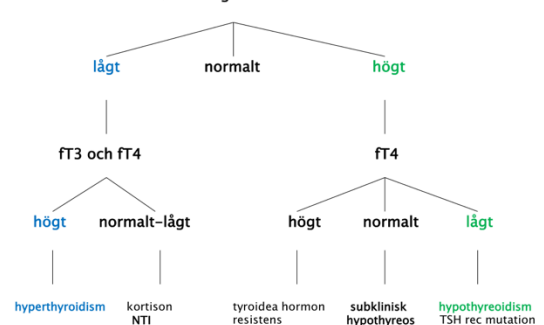
- Beta-blockerare (stoppa sympatiska),
- Peroxidas-blockerare (hindra oxidering av TG-Jod för skapa T3/T4)
- Radioaktivt jod (skada/döda delar av thyroidea).

Histologi: Ger förstörda kolloider med vita-"streck" längs kanterna, kolloiden fyller inte ut.



Klin. kemiska fynd vid olika typer av thyroidea sjukdomar				
	Hashimotos	Granulomatös	Lymfocytisk	Graves
T ₃ /T ₄	Sjunker gradvis, intermittent hashitoxikos	Högt under 2-6 veckor	Ökat initialt, sedan minskande	Ökade
TSH	Ökar	Lågt under 2-6 veckor	Minskat initialt, sedan stabiliserande	Minskade
Radioaktivt jod-upptag	Ingen tydlig korrelation	Minskat	Minskat initialt, ökat senare	Ökat

Screening med TSH



Man screenar först för TSH.

Om Hypertyreos => Ta TRAK och TPO-Ak

Om Hypothyreos => Ta TPO-Ak

Om inläggande sjuk => Vänta med Thyroidea-analys, ger fel värden.

Hypothyreoidism – Minskad production

Globalt #1 orsaka för litet intag av jod. I Sverige tillsätts Jod i salt och problemet finns inte. I Västvärlden är det Autoimmun orsakad #1.

Kreatinism Medfödda obehandlade kan orsakad detta och ge **dåligt utvecklat skelett** och kortväxt som följd. **Kraftig mental retardation**, grova ansiktsdrag, **navelbräck** och framskjuten tunga. Ovanligt pga tillskott av Jod och Screening för Hypothyreos hos nyfödda. Kan bero på avsaknad thyroidea, modern har hypothyroidism tidigt i graviditet, Jodbrist.

Myxödem Hos vuxna och ger Muco-Polysackarid rik ödem-vätska (inte vatten utan glykoamnio) i huden, som ger grova ansiktsdrag, **förstorad tunga** och **djupare röst**. Motsatt till Hypertyreoidism:

- Köldkänslig, **övervikt** trots normal apati, **förstoppning**, andningsvårigheter och dålig kondition pga minskad CO, **ökad kolesterol** och då **LDL** med.

Diagnostik: Mäta **S-TSH** som är **FÖHÖJD** pga utebliven negativ feedback.
Behandling: Livlång med thyroideahormon (Levixin).

Tyreoidit – Inflammation

Hashimoto Tyreoidit – Autoimmun destruktions

#1 orsak till Hypothyreoidism där man äter jod. Ger gravid thyroideavikt sekundär till autoimmun destruktions. Högst prevalens 45-65 år och vanligare hos kvinnor (som det mesta autoimmuna). Associerad med **HLA-DR5**. Kan börja som hyper (folliklar förstörs och läcker ut) men övergår sedan till hyper (Låg T4, hög TSH)

Patogens: CD8+ T-cells medierade celldöd, cytokinmedierad genom aktivering av makrofager som angriper folliklar eller anti-tyreoid-antikropp.
Familjär aspekt med CTLA4-gen (C-Tcell) som är negativ regulator.

Thyroidea blir förstodad och infiltrerad av inflammatoriska celler. Atrofiska folliklar.

Kliniskt Smärtfri förstoring kopplat till Hypothyreoidism. Normalt medelålders kvinnor. Sker långsamt men kan även sker "Hashitoxikos" där folliklar spricker och ger stegring av T3/T4 och TSH då minskar (negativ feedback).

- Ofta höga värden av **S-TPOAK** (Tryeoperoxidasantikroppar) som är ett enzym som behövs vid thyroideahormon.
- Ofta har patienter andra autoimmuna sjukdomar och ökad risk för B-cells non-Hodkin lymfom pga inflammation

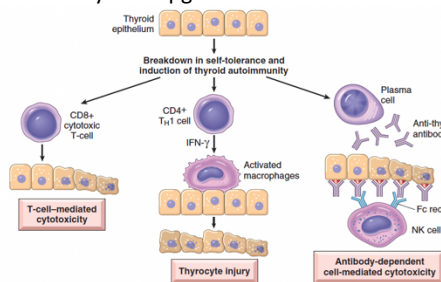
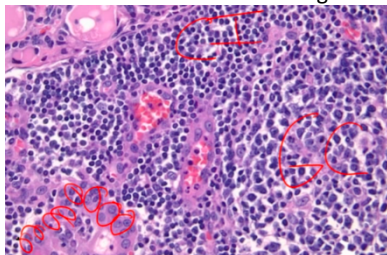


Figure 19-7 Pathogenesis of Hashimoto thyroiditis. Breakdown of immune tolerance to thyroid autoantigens results in progressive autoimmune destruction of thyrocytes by infiltrating cytotoxic T cells, locally released cytokines, or antibody-dependent cytotoxicity.

Histologi: Germinalcentrum och Herthal-cell change.



Granulomatös/Subakut Tyroidit (de Quervain) – Sönderfall av follikla efter Viral infektion

Inflammation som ger sönderfall av folliklar och Tyreotoxisk symptom. Främst 30–50 årig kvinna och kopplad till **Viral infektion med ÖLI** innan. **Självbegränsad** då den är virusinducerad. **Blir INTE Hypothyroidism** efter. Man får **spänd Thyroidea**.

Riedel Fibrosing Thyroidit – Ung kvinna

Kronisk inflammation med mycket fibrös. Ger hypothyroidism med "hård som sten", icke ömmande. Involverar ibland närliggande struktur (luftväg). Är patienten 70år bör man istället tänka anaplastisk carcinom

Subakut lymfocytisk tyreoidit

Subakut variant av Hashimoto där man ser cirkulerande antikroppar. Ser tidigt mild Hypothyroidism eller struma. Vanligast medelålder kvinna. Kan uppstå post-partum och 30% av de utvecklar då detta inom 10 år, men flesta blir helt återställda.

Diffus och multinodulär struma

Struma är förstoring av Thyroidea och beror ofta på för lite Jod. För lite jod ger minskade Thyroideahormon => Därför ökad TSH => Hypertrofi och hyperplasi av follikelceller => förstoring (Diffus struma).

Ökar intaget av Jod kommer Thyroidea, som nu är förstordad att fyllas => Kolloidstruma. Om detta sker omväxlande kommer det bildas multinodulär struma och thyroidea blir med ojämn.

- **Endemisk Struma:** Lågt intag, 10% av befolkningen. Vanligare ställen långt från hav.
- **Sporadisk Struma:** Mindre vanligt men främst hos unga vuxna där T4 behovet är större. Enzymdefekter eller intag av t.ex. Kalcium som störproduktion av hormon.

Kliniskt: Många symptomfria men kan vid substernal struma ge andnöd vid stress/fysisk aktivitet liknande astma. Obehag vid sväljning eller venlös kompression. Heshet (recurrens pares, men ovanligt vid benign struma).

Neoplasier I Thyroidea

Mindre än 1 % av knölar är cancer.

- **Enstaka noder** är troligen neoplasia än multifokala
- Yngre och män mer oroväckande
- Strålbehandling mot hals/huvud ökar risk för malignitet
- Knölar som tar upp radioaktiv jod (hot nodules) är oftare benigna (Graves t.ex.), **Adenom/Carcinom tar upp MINDRE radioaktiv jod**.
- Prov tas genom FNA (**Finnålspunktion**) pga blodigt organ, ej biopsi!

Adenom – Follikulära epitelceller

Svår att skilja från stuma, oftast ofunktionella och oftast inte förstadie. 20% har punktmutation i RAS, vissa i PAX8/PPARG-fusionsgen. De flesta ger symptom pga ökad storlek (masseffekt). Prognos bra, inga metastaser. **Har tydlig kapsel som avgränsar tumör-folliklarna**.

Carcinom – Papilläer

Ovanligt, men främst hos kvinnor. Uppstår i epitelet i folliklar (utom medullära). Riskfaktorer är strålning och dåligt intag av jod.

Epitel-cancer går via MAP-kinasvägen (Mitogen Activated Protein) eller PI3K/AKT-vägen (Fosfatidylinositol-3-kinas), där de får gain of function.

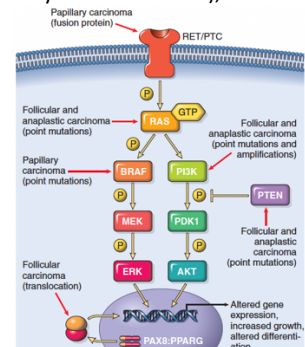


Figure 19-13 Genetic alterations in follicular cell-derived malignancies of the thyroid gland.

Papillära (Epitel), #1 – Strålning - Icke funktionell:

Inträffar i alla åldrar och **kopplas till strålning hos barn**. Diagnos baseras på kärnors utseende (**ser tomma ut**) med fint fördelat kromatin.

Psammomkroppar. Trots metastaser är prognos mycket bra (95% överlever 10år). "**Orphan Annie Nuclei**" = Vitt i kärnan, **Nuclear grooves** = **Streck i kärna**, "fingrar". Kalcifiering (psammoma-body). Sprider gärna till cervicala lymfnoder men har ändå bra prognos.

MAP aktivering vanligt genom rearrangemang i **RET** eller **NTRK1** (transmembranreceptor, 10 % av fallen) => Fusionproteinet RET/PCT (40% av fallen). **BRAF** (finns i MAP-vägen) syns i 50% av fallen. Normalt har de en men inte alla dessa mutationer. **Finns ej hos andra typer**.

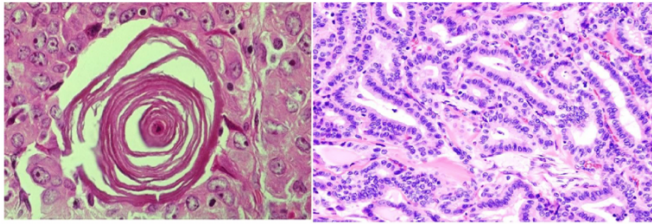
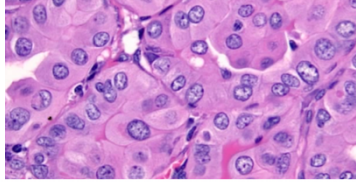
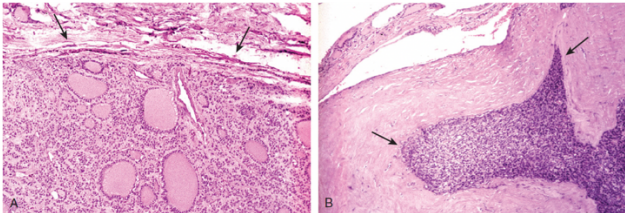


Illustration 51: Till vänster; en psammomkropp, diagnostiskt fynd vid papillärt thyroidacarcinom. Till höger; kärnorna har Orphan Annie eyes, dvs. de ser "tomma" ut. (i större förstoring, ni får föreställa er).

Follikulära Adenom, Epitel – dåligt jod-intag – icke-funktionell – Fibrös kappa som invaderas.

Ofta äldre och kvinnor (10% av carcinom i thyroidea), kopplat till dåligt jodintag. Invasivitet och kärlinväxt skiljer (cytologi därför olämpligt). Metastaserar via blod och tar upp radioaktivt jod (kan då döda dem).

30% har PI3K/AKT vägen mutationer: RAS, PIK3CA (gain), PTEN (loss) eller fusion i PAX8/PPARG. Adenom har också fibrös kapsel men inte går igenom. **Finnålsbiopsi kan ej skilja Adenom från Carcinom pga detta!** Sprider sig via blod istället för lymfa.



Anaplastiska, Epitel – Odifferentierad, Äldre - Högmalign:

Odifferentierad tumör, är aggressiv och nära 100% dödlighet. **En äldre patient 65+.** Metastaser och invasivitet är vanligt och trots terapi dör man ofta inom 1 år. Vanligt är mutation i RAS, PIK3CA, P53.

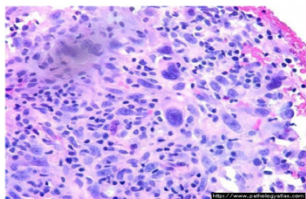


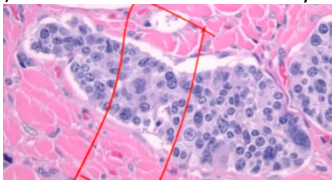
Illustration 54: Pannkaka av alltihop; mix av gigantceller, spolceller och små celler

Medullära (Parafollikulära celler C-celler) – Neuroendokrin- Calcitonin

C-celler kommer utsöndra Calcitonin och i vissa fall andra polypeptidhormoner (Somatostatin, Serotonin, VIP). 70% är sporadiska, 30% är familjära. Blir enkasta eller multipla knölar. Amyloid från calcitoninmolekyler kan finnas i stroma. **Calcitonin kommer sänka Calciumnivåer** => Hypocalcemi och deponeras som amyloid i tumör.

Histologi: Maligna celler i amyloid-stroma

RET-mutation (oncogen) men inte rearrangemang som i papillära. Familjär typ finns (MEN-2A/B). Med RET kan man ta bort Thyroidea profylaktiskt.



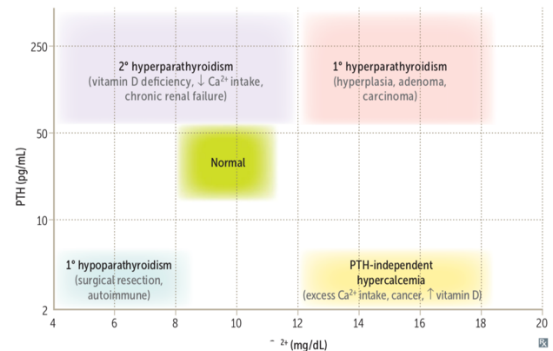
Parathyreoidea

Sitter som små knölar (4-5st) på thyroidea. Består av Chief cells som utsöndrar Granula med Parathyroideahormon (PTH) som kontrollerar fria Calcium-nivåerna. Oxyfila celler finns in bland chiefceller. PTH reglerar fritt kalcium i blodet.

Minskad mängd Kalcim => Ökad mängd PTH => Ökar Kalcium genom =>

- Renal absorption av kalcium ökar
- Exkretion av fosfat i urinen ökar och minskar fosfat i serum (som binder till joniserat kalcium). Genom att göra sig av med Fosfat kommer man kunna bevara fri Calcium.
- Konvertering av Vitamin D till aktiv form ökar => Absorbera Ca^{2+} i GI
- Osteoclastaktivitet ökar (frisätter joniserat kalcium från benmatrix).

PTH aktivera Osteoblasterna som i sin tur aktiverar osteoklaster!



Hyperparatyreoidism – Överproduktion

Primär hyperparatyreoidism – Störning hos Paratyrhoidea

Vanlig endokrin åkomma till hyperkalcemi och **90%** beror på **adenom**, 9% Primär hyperplasi och 1% carcinom.

- **Primär Familjär:** MEN-1 och MEN-2 främst.
- **Spontan Primär:** MEN-1 mutation (30%) spontant eller Cyklin D1-gen-inversioner. CD1 är en positiv cellcykel regulator och det sker en rekombination till PTH-lokus => Ökat CD1 och Proliferation.

Klinisk: Vanligare hos kvinnor och S- Ca^{2+} är vanligaste symptom. PTH kan både vara sänkt (Cancer, ökverdrivet Ca^{2+} intag) eller Högt (Lågt Ca^{2+} intag, kronisk njursvikt, cancer, hyperplasi). Ökad cAMP i urin och ökad S-Alkalin-Fosfatas (ökad osteoblast-aktivitet)

Symptom: "Painful bones, Renal Stones, Addominal Groans and Psycic Moans". Påverkan av ben, Polyuri, GI-problem och CNS (neuromuskulär påverkan). Akut pankreatit då Ca^{2+} aktiverar enzym.

Behandling: Ta bort den som överproducerar

Sekundär Hyperparatyreoidism – Njursvikt, Ca^{2+} /Vitamin-D brist

Kopplat till kronisk sänkning av Ca^{2+} , Vitamin D-brist eller kronisk njursvikt (vanligast).

Kronisk njursvikt => Minskad Fosfatat-exkretion => Hyperfosfatemi =>

Ökat S-Fosfat => Fosfat binder fritt calcium => Minskad fritt S- Ca^{2+} =>

Ökad PTH. Njuren konverterar dessutom också inaktiv till aktiv Vitamin D. Därför påverkar det dubbelt.

Detta gör att körtlarna blir hyperplastiska och benpåverkan är i regel mildare vid 2nd än 1st tillstånd. Behandlas med Vitamin-D tillskott och Fosfatat bindande läkemedel. Kan i vissa fall leda till Hype istället för Hypo Ca^{2+} och måste ta bort parathyreoidea.

Kliniskt: Ökad PTH, Minskad S-Calcium, Ökad S-Fosfatas, Ökad S-AlkalineFosfatas

Hypoparatyreoidism – Underproduktion

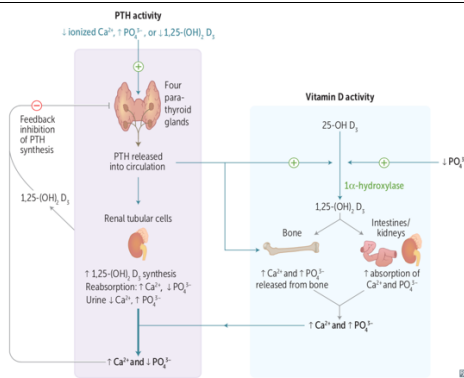
Mycket mer ovanligt och beror på:

- **Kirugi:** Borttagen
- **Kongenital frånvaro:** Deletion i kromosom 22 kan leda ej utveckla
- **Autoimmun:** Ärftligt syndrom där autoantikroppar angriper endokrina organ. Mutation i AIRE-gen (autoimmun regulator). Ger Autoimmune Polyendocrine Syndrom-1 (**APS1**) som ger Kronisk **Canadidinfektion** i huden under barndom och **Hypoparathyroidism** flera år senare. **Njurinsufficiens** i tonåren.

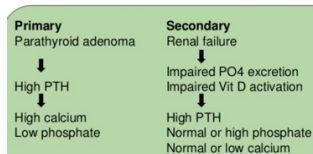
Kliniskt: Ger HypoCalcimi och då ökad Neuromuskulär irriterbarhet (spasmer, domningar, pirrar t.ex.), arrytmier och ökat intrakraniellt tryck. Låg PTH, Låg S- Ca^{2+}

Psuedoparathyroidism

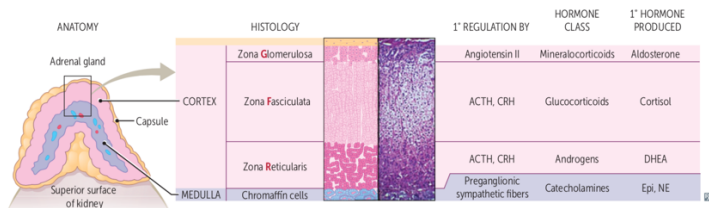
Resistens hos end-organ (högt PTH och Ca^{2+}) pga G-stimulatory protein. Autosomalt dominant och kopplat till korta finger 4-5.



Hyperparathyroidism



Binjurarna



"It gets sweeter as deeper you get". Alla hormone kommer från kolesterol
G => Mineralkortikoider => Aldosteron => Salt
F => Glucocortikoider => Kortisol => Socker
R => Androgener => DHEA => Sex
Medulla => Katekolaminer => Adrenalin

Adrenocortikal Hyperfunktion

Cushings Syndrom – Överproduktion Kortisol

De flesta fall beror på exogen tillsats av glukokortikoider (iatrogenic) och resterande endogena.

Primär adrenokortikal neoplas (adenom/carcinom) Står för 20% av fallen och kallas ACTH oberoende cushing Syndrom då binjurarna är oberoende av ACTH. Ger höga Kortisol-nivåer och låga ACTH. **Är det unilateralt kommer friska binjuren att atrofera pga minskad ACTH-stimulering.**

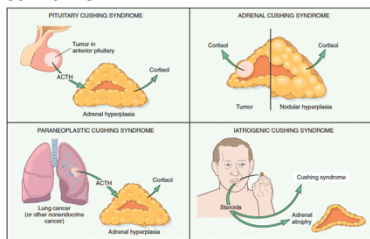
Primär Hypotalamisk-Hypofysrelaterad sjukdom med hypersekretion av ACTH – Cushings sjukdom och står för 70% av spontana fallen. 4ggr fler kvinnor än män och drabbar i 20–30 års ålder. Oftast orsakat av ett microadenom i hypofysen. Kan även vara hyperplasi i hypofys utan adenom som är primär eller sekundär till CRH-producerande tumör i hypothalamus. **ACTH => Bilateral Binjuretillväxt => Diffus nodulär hyperplasi**

Sekretion av ACTH från neoplas utanför hypofysen

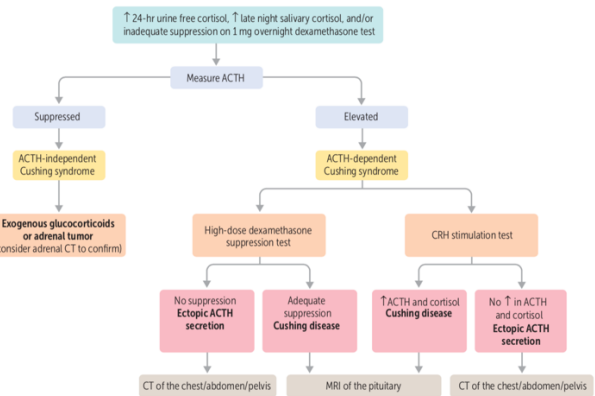
10% av fallen för Cushings syndrom och beror i många fall på Småcellig lungcancer. För att skilja denna mot Förgående med Hypothalamus som ökar sekretion är genom Hög-Dos-Dexamethasone som dämpar hypofysens utsöndring av ACTH men inte från småcellig lung carcinom! Kan även bero på tumörer som utsöndrar ektopisk CRH (Cortikotropin releasing hormone) => Ökar ACTH från hypofysen.

#1 Exogen intag av kortisol

Utskrivet av läkare och kommer leda till bilateral atrofi av binjurar då feedback kommer sänka ACTH.



Hos patienter med exogen cushing ser man atrofi medan övriga fall av hyperplasi (uni eller bi-lateralt).



Symptom:

- Hypertension => Kortisol uppreglerar Alfa-1 receptorer i arterioler => Ökar effekt på NA
 - Muskelsvaghet med tunna extremiteter => Muskler bryts ner för att ge aminosyror för glukoneogenesis
 - Moon face, Buffalo hump, tjock mage => Glukoneogenesis => Hög glukos => Ökad insulin från pankreas => Inlagring av fett
 - Inducerar Glukoneogens => Hyperglykemi, glukosuri, polydipsi (likar diabetes Mellitus).
 - Osteoporos
 - Sänk immunförsvar => Ökad risk för infektioner. => Kortisol => Inhiberar FosfolipaseA2 (ingen Arakidonsyra), Inhiberar IL-2 (viktig T-cells tillväxtfaktor), Inhiberar utsläpp av histamin från mastceller
 - Rubbad mens, Mental störning, depression, humörsvängningar
 - Ökad ACTH stimulerar prekursor i melanocyter till pigmentering
- Kliniskt:** Mäta Kortisol i urinen över 24h eftersom nivåerna svänger med dyrnsvariation.

Hyperaldosteronism – Ökad aldestoron

Vid aldosteron ökar Na+ intag och K+ utsöndring i njuren via principalceller. Sedan tar Alfa-1-Interkalareceller och tar in K+ mot H+ ut. **Na+ ökar (Hypertension), K+ minskar, H+ minskar (metabol alkalos), Lågt Renin** (då vi inte behöver det mer)

Primär Hyperaldosteronism inducerar primär autonom överproduktion av aldosteron som ger sänkning i RAAS => Minskad Renin

- Dilateral idiopatisk hyperaldosteronism**
- Adrenaocortikal neoplas:** Aldosteronproducerande adenom #1 (35% av primär => **Conn's Syndrom**) eller Carcinom (ovanligt)
- Genetisk defekt:** Ger överproduktion av aldosteron-syntas-genen CYP11B2 (ovanligt)

Conn's Syndrom (Adenomorsakad) minskar INTE ACTH från hypofysen (skillnad mot Cushing) och ger därför INTE atrofi.

Sekundär Hyperaldosteronism sker som respons till RAAS systemet och har då ökade Renin-nivåer => Binjure och ökat aldosteron

- Minskad renal perfusion
- Arteriell hypovolemi och ödem
- Graviditet: Östrogeninducerad ökning av renin

Kliniskt Viktigast är Hypertension och hypokalemi. Conn's syndrom utgör 1% av hypertension men viktiga att hitta då de kan åtgärdas med kirugi. Hyperplasier opereras sällan utan man behandlas med Spironlaktone som motverkar aldosteron. Vid sekundär fall försöker man åtgärda det underliggande i RAAS.

Kan på sikt ge reducerad diastolisk volym, vänsterkammahypertrofi och neuromuskulär påverkan som muskelsvaghet.

Androgenital syndrom – Ökade androgener

Binjurecortex bildar två perkurser som senare omvandlas till testosteron i perifer vävnad. ACTH reglerar dess produktion, därför kan detta finna som del i Cushings sjukdom.

Adrenocortikal neoplasi: Mer vanligt med carcinom än adenom.

Kongenital adrenal hyperlasi (CAH): Autosomala recessiva sjukdomar med ärftlig defekt i enzym inblandat i syntes av adrenal steroider och aldosterol. Minskad kortisolproduktion => Ökad syntes ACTH. Vanligen **CYP21A2**-genen som då ger ökad produktion av kortisol-prekurser som omvandlas till androgener. **17-Hydroxiprogesteron** används som screening. Vanligast är **21-Hydroxylas-brist**.

- **Alltså:** Höga värden Androgener och Låga värden kortisol/aldosterol
 - CAH gör binjurarna bilateralt hyperplastiska pga ökad ACTH som följd av minskade Cortisol nivåer
 - Vid 21-Hydroxylasbrist får kvinnor manliga drag
 - Män får förstoring av externa genitaia
 - Ska misstänkas hos barn med oklar könsdifferentiering då enzymbrist kan orsaka kräkningar, dehydrering och saltförlust
 - Mildare fall hos kvinnor ses med sen menarche oligomenorre eller hirsurtism. Då måste man utesluta primära tumör på ovarierna
 - Kan bli hypovolymisk då minskad aldestoron vid 21-hydroxylas-brist
- Behandling av CAH görs med exogena glukokortikoider, vilket återställer nivåerna i kroppen och sänker syntes av ACTH.

Adrenocortikal Hypofunktion – Nedsatt production

Orsakas av primär adrenal sjukdom eller minskad stimulering (ACTH).

Jämförelse mellan Addisons och sekundär hypoadrenalism						
	[K ⁺]	[Na ⁺]	BP	ACTH-stimulering ökar kortisol?	Hyperpigmentering	[ACTH]
Addisons	↑	↓	↓	NEJ	JA	↑
Sekundär	-	-	-	JA	NEJ	↓

Akut adrenocortikal brist

- Personer som behandlas med exogena kortikosteroider och behandling avbryts snabbt.
- Stress vid unerliggnade kronisk njursvikt
- Massiv adrenal blödning i cortex. Kan ske hos nyfödda vid långdragen förlossning eller folk på anti-koagulantia.
- Allvarlig sepsis kan få allvarlig blödning => Hypotension Ofta efter n. Meningitidis. Ofta hos ett ungt barn. (**Waterhoues-Fredrichsens syndrom**).

Kronisk Adrenocortikal brist – Addisons sjukdom

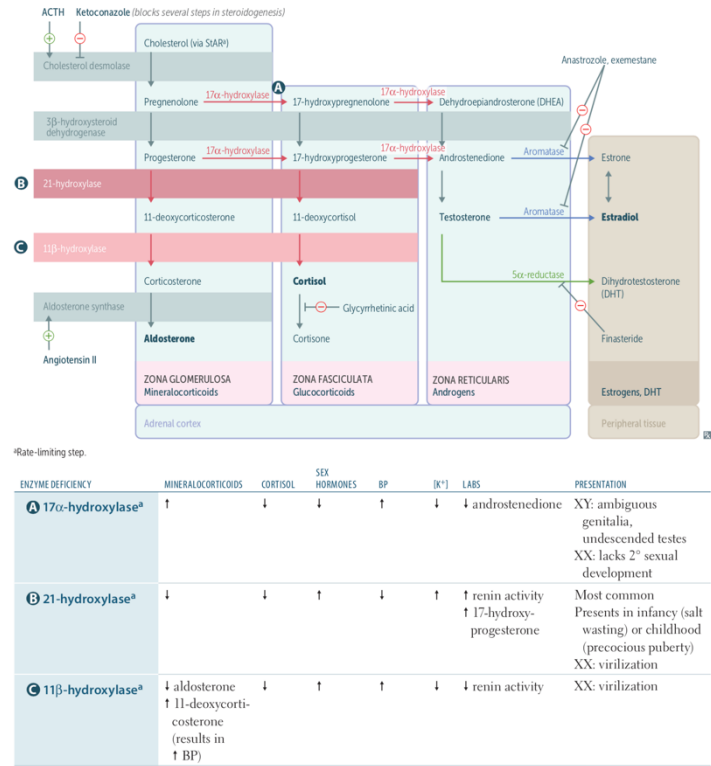
Ovanlig sjukdom som är resultat av progressiv destruktion av adrenal cortex. Beror på nedanstående tillstånd:

- **Autoimmun adrenalit #1 västvärlden:** 70% av fallen och vanligaste orsak till binjuresvikt i västvärlden. Autoantikroppar mot enzymer i syntes av steroider.
 - **APS-1:** Mutationer i AIRE kromosom 21. Kronisk kanadid infektion, abnormalitet i hud, tänder naglar. Organspecifik autoimmun som påverkar parathyroidea, gonader, binjure och ger organförstörelse
 - **APS-2:** Unga vuxna och ger kombination av Addisons och autoimmun adrenalit. Ger inte kanadid infektion eller hud/nagelpåverkan.
- **Tuberkulos:** Vanligast uländer
- **AIDS:** Kan ge binjuresvikt sekundärt till infektioner som myco/CMV
- **Metastaserande cancer:** Från bröst och lungor främst.

Symptom kommer långsamt och när nivåerna är tillräckligt låga. Generell svaghet och utmattning, anorexi, illamående, kräkning, viktnedgång och diarre. **Hyperpigmentering och viktnedgång.**

Minskade mineralkortikoider ger Kaliumretention, Natriumförlust => **Hyperkalemi, Hyponatrimi, volymförluster** och **hypotension**. Hypoglykemi kan uppstå om även glukokortikoidsyntesen drabbas.

Pigmentering är vanligt då hypofys försöker stimulera med ACTH, och ACHT och **MSH** (melanocytstimulerande hormon) delar prekursor (**POMC**). Detta syns alltså bara om hypofysen eller hypothalamus kan reager och inte är orsaken.



Sekundär adrenocortikal svikt – Hypothalamus/Hypofysen

Saker som drabbar hypothalamus/hypofysen som infektion, cancer, strålning, infarkt kan leda till minskad ACTH och då likna Addisons.

Ger låga ACTH och ger markant ökning vid tillskott av ACTH exogent. Manifesteras i regel först vid 90% adrenal cortex blivit påverkad.

Adrenocortikala neoplasier

Man kan inte skilja funktionella mot icke funktionella histologiskt utan görs med biomarkörer. Adenom mer HyperAldo. Carcinom mer Androgenital.

Adrenal Medulla

Chromaffinaceller syntetiserar och sekreterar katekolaminer som svar på preganglionära nervfibrer i Sympatiska nervsystemet. **Adrenalin och Noradrenalin bildas här.**

Feokromocytom – Tumör i Chromaffina-celler

Tumörer syntetiserar katekolaminer (adrenalin, noradrenalin och dopamin), som friska celler. Ovanliga och kan hypertension. "Rule of 10":

- 10% Familjära
- 10% Chromaffina celler som inte finns i binjurar
- 10% Bilaterala, familjära kan vara 50%
- 10% Maligna

Kliniskt Vanligaste är episodisk hypertension. Kan få takykardi, huvudvärk, svettningar och tremor (adrenalinattack). Illamående och kräkningar. Blodtrycksstegningen kan ge hjärtproblem, svikt och ischemi.

Diagnostik mäta halten katekolaminers metaboliter (MA, MNA, HMM, HVA) i plasma och urin. Metoxiadrenalin (MA) är adrenalins huvudmetabolit och Metoxinoradrenalin (MNA) är noradrenalins. Mäts under 24h urintest. **Behandling** kirugi men först injecerat alfa-1 blockerare för att när den tas bort kan kirurgen trycka och då utsöndras A/NA som ger kraftig hypertension och orsaka död. **Kopplas till MEN 2A/B**

Neuroblastom

#1 extrakranial solida tumör hos barn och drabbar oftast under 5 år. Kan uppstå varsom i sympatiska nervsystemet eller hjärna. Vanligast i abdomen. Flesta sporadiska men kan vara familjära.

Diagnostik: MA och MNA i urin.

Multipla Endokrina neoplastiska syndrome

Ärftliga sjukdomar som ger proliferativa lesioner i flera endokrina organ. Skiljer sig därför från de sporadisk med:

- Drabbar yngre
- Drabbar multipla endokrina organ
- Även i ett organ är tumören multifokal
- Föregås av asymtomatisk stadium av endokrin hyperplasi
- Mer aggressiva och återkommer mer, trots behandling.

MEN-1 (3 P)

Ärvs autosomalt dominant på kromosom 11 (tumörsuppressor). Drabbar i regel: Parathyroidea, pankreas, hypofysen:

- **Hypofysen:** 90% av patienterna och vanligen första symptom. Mellan 40–50 år gammal. Hyperplasi och adenom.
- **Pankreas:** Vanligaste dödsorsaken. Aggressiv och ofta metastaserad. Hittas ofta multipla mikroadenom i hela pankreas. Ofta funktionella: Insulinom, Gastrinom osv.
- **Parathyroidea:** Vanligaste hypofystumören är Prolactin-sekreterande makroadenom vid MEN-1.

MEN-2A (2 P)

- **Parathyroidea:** 20% av patienterna får hyperplasi och primär hyperparathyreoidism.
- **Thyroidea:** Medullär carcinoma utvecklas nästan alltid om sjukdom ej behandlas. Ofta multifokal.
- **Adrenal Medulla:** Feokromocyto hos 50% av patienterna, 10% maligna

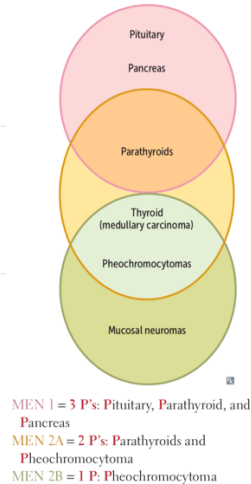
MEN-2B (1 P)

Har germline-mutation i **RET**. Liknar MEN-2A men sakar påverkan på Parathyroidea. Rutintest för RET-mutationer görs om man har MEN i skäkt.

- Thyroidea: Vanligen påverkad.
- Adrenal Medulla: Vanligen påverkad.
- Ganglioneuron i mucosa: Extraendokrina manifestationer. GI, läppar runga.

Multiple endocrine neoplasias All MEN syndroms have autosomal **dominant** inheritance. "All MEN are **dominant**" (or so they think).

SUBTYPE	CHARACTERISTICS	COMMENTS
MEN 1	P ituitary tumors (prolactin or GH) P ancreatic endocrine tumors—Zollinger-Ellison syndrome, insulinomas, VIPomas, glucagonomas (rare) P arathyroid adenomas Associated with mutation of <i>MEN1</i> (menin, a tumor suppressor, chromosome 11)	
MEN 2A	P arathyroid hyperplasia Medullary thyroid carcinoma—neoplasm of parafollicular or C cells; secretes calcitonin; prophylactic thyroidectomy required P heochromocytoma (secretes catecholamines) Associated with mutation in <i>RET</i> (codes for receptor tyrosine kinase) in cells of neural crest origin	
MEN 2B	Medullary thyroid carcinoma P heochromocytoma Mucosal neuromas (oral/intestinal ganglioneuromatosis) Associated with marfanoid habitus; mutation in <i>RET</i> gene	



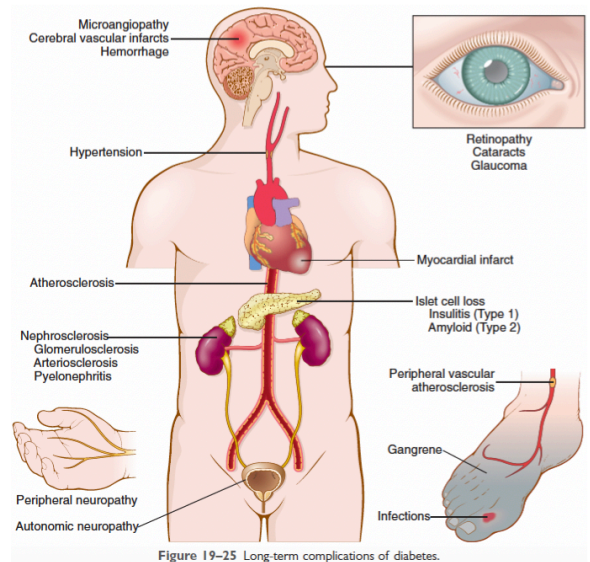
Endokrina pancreas

Diabetes Mellitus

Barn drabbas främst av Typ 1 (immunmedierad nedbrytning av Beta-celler, Insulinitis), Vuxna av typ 2 (insulinresistens och destruktion av beta-celler, Amyloid).

Njursvikt eftersom små blodkärl i njurar bli otäta och börjar läcka protein till urinen. Diabetesnefropati är vanligaste orsaken till terminal njursvikt i Sverige.

Vissa celler tar upp socker utan insulin (dessa tar skada genom Sorbitol => Osmotisk skada => Demylernering): Schwann celler (nervskador), Pericyter (retinala blodet => pericyter dör => Anerysem i öga => Blind), Ögats lins (Sorbitos av Aldosreduktas => Kataras).



Pankreatiska endokrina tumörer

Ofta en komponent i MEN-1

Insulinoma

Episodisk hypoglycemi med mental förändring som förbättras vid intag av socker.

Klinsikt: Minskad Glukos, Ökad Insulin, Ökad C-peptid. Saknas C-peptid kan det vara pga ökat intag av insulin.

Gastrinoma

Ökar produktion av Gastrin => Perietalceller ökad syra-utsöndring. Ger behandlingsresistent peptiska ulcers (ZE-syndrom). Såren kan vara multipla och gå ner i jejunum.

Somatostatinom

Producerar somatostatin (Achlorhydria) som inhiberar gastrin. Inhiberar även CCK vilket är viktigt för kontraktion av gallblåsa => Mindre gallsalt => Mindre fettupptag. Detta ger Fettavgöring (steatorrhea) och ökad risk för gallsten.

VIPoma

Överdriven aktiv intestinal peptid som ger vattnig diare, hypokalemi och achlorhydria. VIP hindrar magsyra-sekretion.

Njurarna

Alla kroniska njursjukdomar kommer så småningom att slå ut alla compartments men njuren har stor överkapacitet, bara ungefär 10% behövs.

Njuren är känslig för stopp i kärlen eftersom alla kärl är "ändkärl" och det saknas kolateraler. Dessutom går nefronen in i varandra med sina tubuli, vilket gör att om en dör, så kommer alla som går genom den att drabbas med. Ischemi är därför allvarligt här, extremt känsligt.

Glomerulära sjukdomar

Vanligaste orsaken är Diabetesnefropati, detta är dock en sekundär orsak. De primära är:

- NefrOser: Mycket protein som i O => stor öppning
- Nefriter: Lite protein

Kapillärerna har fenestrat endotel (70–100 nm) som ligger på Glomerulärt basalmembran (GBM) som är negativt laddat. Består av **kollagen 4**. På finns **Podocyter** som med sina armar möter andra podocyter och kramar om krälen. Fäster med sina **Nephrin** i varandra (20-30nm). Mesangieceller ligger mellan och stödar upp håller ihop kärnen. De är kontraktila (reglera blodflöde) och fagocyter (städar bort saker som fastnar i podocyt-slitsarna).

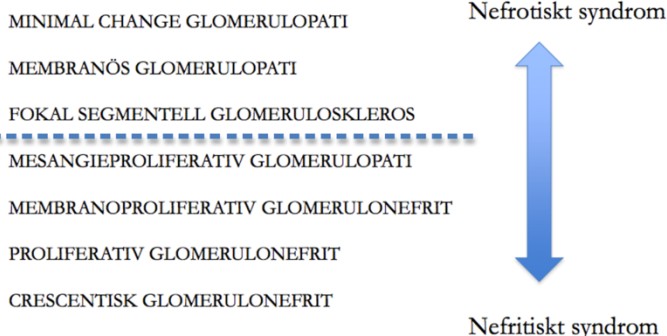
Har man fler än 3 Mesangieceller mellan kärnen är det tecken på proliferation som sker till svar på skada.

Podocytär skada: Ingen direkt inflammation, proteinuri eller nefrotisk syndrom. Detta då immunkomplex deponeras under podocyter, bort från GBM, så leukocyter inte migrerar ut.

Endotelial skada Komedplementaktivering ger leukocyter och de stimulerar endotel till proliferation och inflammation. GFR påverkas snabbt, kapillärer sluter sig.

Mesangiell skada när cellerna försöker fagocyter immunkomplex och då ger proliferation. Detta tränger bort kapillärlumen => Långsamt minskande GFR och hematuri.

Om antigenet > antikroppen = små immunkomplex
Om antigenet < antikroppen = stora immunkomplex

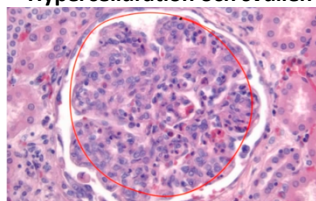


Nefritiskt syndrom – Inflammation

Oftast ett kliniskt tillstånd med akut insjuknande och:

- **Hematuri:** Röda blodkroppar i urin (RBC cast då de tryck ihop)
 - **Begränsad proteinuria:** < 3.5g /dag
 - **Oliguri:** Onormalt lite urinproduktion (< 4 dl/dygn)
 - **Azotemi:** Ökad kvävenivåer i blod pga urea/kreatinin
 - **Salt-retention** => Periorbital ödem och hypertension
- Proteinuri och ödem vanliga men inte lika uttalade som vid nefrotis.

Immunkomplex-deponering som aktiverar komplement och C5a attraherar neutrofiler => skada => **Hypercellulation och svullen**



Alport syndrom

Oftast X-kopplad defekt av Kollagen 4 som ger förtunning och delning av basalmembran. Isolerad Hematuri, känsel/hörsel-bortfall och synstörning.

Akut Postinfektiös (proliferativ) Glomerulonefrit (PSGN)

Samling sjukdomar som ger **proliferation** av glomerulära celler och associerat med **leukocytinfiltration**. Skador från **immunkomplex**, t.ex. från **barn streptokockinfektion** (M- protein viruelensfaktor i cellvägg, vissa typer, ökar risken) => PSGN Post streptokock. 1–4 veckor efter infektion i hals eller hud (svinkoppor) och vanligast hos barn 6–10 år. GAS producerar Streptolysin som lyserar RBC (Beta-Hemolys) => Typ 3 (Immunkomplex) => **Basalmembran vid podocytfötter. Vuxna Staphylokokker**

Patogener: Insjukande motsvara tid att bilda antikroppar

Histo: Neutrofiler och PUS vid dissektion.

Kliniskt: Barn som snabbt utvecklar illamående, feber, yrsel, oliguri och hematuri med erythrocytindrar periorbitalt ödem, mild proteinuri och hypertension. 2 veckor efter halsinfektion. **Vuxna** får plötslig hypertension, ödem och azotemi

- Hematuria (cola-färgad urin), Oliguri, Hypertension, Periorbitala och perifer ödem, proteinuria.

- Stödjande behandling, så går det över. Vuxna kan få **RPGN**.

Nästan alla barn blir friska genom Salt/Vatten behandling medan 1% får RPGN. Andra kan få kronisk glomerulonefrit. Vuxna återhämtar sig hälften.

IgA-Nefropati (Bergers sjukdom) #1 nefropati i världen

IgA deponeringar i mesangiala regionen. #1 nefropati över världen. Ofta makroskopisk hematuri efter infektion i luftvägar, GI eller urin. Har man IgA deponeringar systemsitt som vid Henoch-Schönlein purpura kan man se kräkningar, buksmärta och erytem (ofta barn 3–8 år) + deponeringar på andra ställen (hud, bindväv, leder, GI).

Patogens: IgA1 antikroppar som har felaktiga (Galactos saknas) bryts inte ner. **Anti-Glycan-IgG** bildas för att angripa dessa "främmande" =>

Immunkomplex (typ 3) => Mesangierna => Komplementaktivering. Ses ökad prevalens hos personer med Celiaki. Hematuri kan komma i skov och njursvikt kan utvecklas efter 20år. **Hematuri** ofta i samband med mucosa infektion.

Rapidly Progressive Glomerulonefrit (RPGN) / Crescentisk

Nefritiskt syndrom som övergår till njursvikt inom veckor till månader.

Kraftig glomerulär skada med snabbt progressiv förlust av njurfunktion med kraftig oliguri och nefritiskt syndrom. Obehandlat leder till döden inom månad. Orsakas av prolifererade epitelceller i bowmans kapsel, fibrin och infiltration av monocyter och makrofager. Nästan alltid immunmedierad och kan vara lokal eller systemisk. Ofta 50–60 år. Beror på Podocyter dör => Ruptur av Kapillär => Blod aktiverar PEC => + Hematuri.

Histologiskt: Ser halvmånar (Crescents) i bowman space som är uppbyggd av **Fibrin** och **Makrofager**. En proliferation.

Typ 1 (Linjär-Skarp linje): anti-GBM antikroppar och ger linjärt färgad C3 och IgG. Ofta ihop med lungpåverkan (pulmonär blödning) =>

Goodpastures syndrom (antikropp mot Glomerulär och alveolärt basalmembran, Kollagen Typ 4. Typ 2 reaktion). Aktiverar komplementsystem.

Risk HLA-DR5. Risk där det kommer toxin eftersom detta exponerar delarna som angrips av antikroppar (lunga/njure).

Behandla med plasmafores => Filtrerar bort antikroppar + steroider.

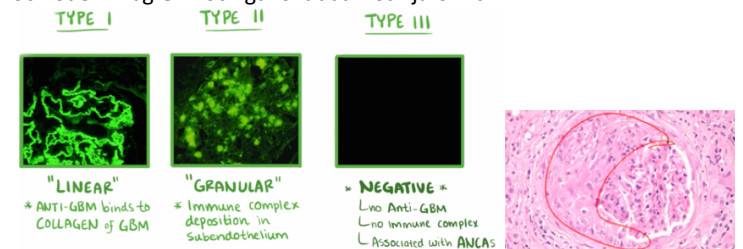
Vanligt hos Unga vuxna män.

Typ 2 (Granulär): Immunkomplex (antigen-antikropp). Granulärt mönster vid IF. Från **SLE**, IgA nefropati, Henoch-Schönlein purpura. **PSGN**.

Typ 3 (Pauci-immune, Negativ IF): Pauciimmunreaktion (Vaskulit).

Frånvaro av anti-GBM och immunkomplex. Flesta har C-ANCA (Antikroppar mot kroppens egna neutrofiler) (Wagener Granulatomatos) cirkulerande ofta en komplikation vid systemiska vaskulära sjukdomar. Ofta både lunga (astma), nasofarynx (sinitiser) och njure.

Symptom: Hematuri med erythrocytindrar, hög proteinuri, hypertension och ödem. Låg GFR och går snabbt mot njursvikt.



Membranproliferativ glomerulonefrit (MPGN)

Kan ligga både i Nefrotisk och Nefritisk syndrom!

Karaktäriseras av histologisk förändring av GBM, proliferation av de glomerulära cellerna och leukocytinfiltration. Många har blandbild mellan nefrit och nefros.

Typ 1: Stora Immunkomplex med aktivering av klassisk och alternativ väg. Sekundär MPGN är alltid typ 1, osakat från HBV, HCV, Endokardit, HIV osv. IgG färgas grunulärt med immunofluorescens (IF).

Typ 2 (DDD): Aktivering av alternativa vägen. Ser autoantikroppen C3 Nephritic factor som stabiliserar och överaktiverar C3-konvertas. IF färgar C3 och Properdin.

Kliniskt: Upptäcks ofta i tonåren med med hematuri och smygande proteinuri. Svarar ej på kortison eller immunsupprimerande behandling. 50% får kronisk njursvikt inom 10 år. Vissa får RPGN.

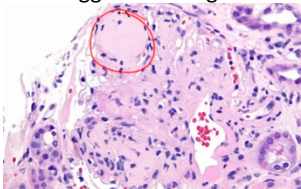
Nefrotisk syndrom – Glomerulär skada. > 3.5g proteinuria

Symptom (Ofta idiopatiskt):

- o **Massiv proteinuri:** > 3.5 g/dag (leverns produktionsmax)
- o **Hypoalbuminemi:** < 3 g/dl plasma: Läcker ut via njurarna
- o **Generella ödem:** Proteiner försvinner så osmotiska trycket minskar. Retention och RAAS aktiveras dessutom för vätska lämnar kärlen till intestinet, vilket gör att ännu mer vätska tas upp.
- o **Hyperlipidemi+Hyperkolesterol och lipiduri:** Man producerar mer av lipoprotein ihop med övriga protein i lever för kompensation, dessa är dock större än albumin och stannar längre i blodet. Kolesterol+Hyperlipidemia.
- o **Antikroppar och koagulationsfaktorer** (gamma-globulin) börjar också läcka ur efter ett tag => ökad infektionskänslighet och ökad trombosrisk (Anti-trombin-3 förlust).

Sekundär Nefrotisk syndrom

- o **Diabetes:** Hög glykos => Glykolysering av basalmembran => Läckande protein => hyalin arterioskleros => Förtjockning av efferenta => Ökar tryck in i Glomerulus => Ökad filtration => Nefrotisk syndrom. ACE-hämmare kan hjälpa då AT-2 också ökar trycket på afferent arteriol. Ger (bild nedan) => **Kimmelstiel-Wilson noder**
- o **SLE**
- o **Amyloidosis Systemisk:** Läggs i Mensangium => Kongo-färgning



Minimal change disease (MCD) - #1 Barn – Förlust av Pod-fot - EM
Förlust av Podocyters fötter (fusion) pga **Cytokiner**. Ger selektiv proteinuri.

Sitter i Slitsmembran i filtrationsbarriär (parietala epitelcells fotutskott.
Karaktäriseras av att man knappt ser förändringen, därför relativt benign. Man hittar fot-fusion hos podocyterna, vilket är icke-specifikt. **Ses bara i elektronmikroskop.** IF/Ljuskroskop syns det inte i pga det saknas immunkomplex.

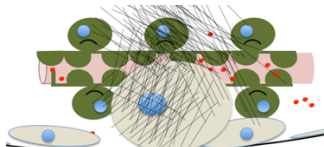
Man testar om kortison är botande vid upp till 3 gånger, är den det så säger man det var MCD. Detta då 90% av fallen är MCD. Uppkommer oftast efter luftvägsinfektion eller vaccin. Då steroider minskar cytokiner från T-celler. Enda Nefrotiska som ger mycket bra svar på steroider.

Man vet ej koppling men då den ofta uppstår efter infektion och svara på immunsänkande tror man koppling till immunmedierad sjukdom.

Patogenes: Någon immunbrist leder till bildning av cytokin som skadar podocyter => proteinuri.

- o Kopplat till Hodgkin lymfoma => Reed Sternberg celler ger ökad produktion av cytokiner => bryter ner podocytfötter.

Kliniskt: Njurarna är i god funktion trots massiv proteinuri då **den är selektiv** => Förlorar Albumin men inte immunoglobuliner. Man ser inte hypertension eller hematuri.



Fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS) – Tårtbit – H&E

Fokal (vissa glomeruli är påverkade) och segmentell (vissa delar av kapillärnystandet är påverkat. Scleros (ärrvävnad), segmentell (vissa segment av glomerulus), fokal (bara vissa glomerulus). De lipider och annat som slinker igenom fastnar i delar av glomerulus och ger ärrvävnad. Kan vara fortsättning av MCD. #1 bland Hispanics och afro-amerikanska

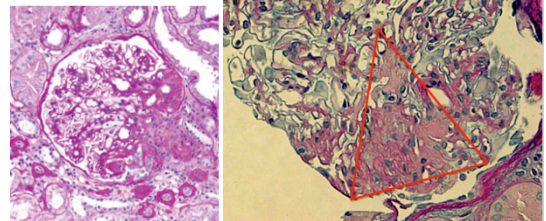
Primär: Idiopatisk 30% av fallen

Sekundär: Sickle-Cell, Heroin, HIV, Njurhyperperfusion, ökat kapillärtryck
Glomerulär skleros (GS): Kommer vara rosa kollagen deponerat i, ingen påverkan på fot-processer och inga immunkomplex. Ser ut som tårtbitar i H&E färgning.

Kliniskt: Skiljer från MCD genom att:

- o Vanligare hematuri, sänkt GFR och hypertension
- o Icke-selektiv proteinuri => läcker mycket olika protein
- o Svare INTE på kortison
- o Går mot kronisk njursjukdom och 50% får slutsteg-sjukdom inom 10år

Om MCD inte svarar på kortison => FSGS, alltså ser man samma förändring på podocyt-fötterna. => Fortgår till kronisk njursvikt



Membranös Nefropati – Spikes – Immunkomplex - Silver

#1 nefrotisk syndrom kaukasiska vuxna. Diffus förtjockning av GBM pga inlagring av fingranulerade immunkomplex på endotelsidan. Mest frekvent 50–60 år. Membranös för membranet blir tjockt.

Sekundära orsaker: Läkemedel, Cancer, **SLE (dör av njursvikt)**, infektioner, autoimmunt

Patogenes: M-typ Fosfolipas A2 (**PLA2**) receptorn angrips

Histologi: Ser spikes med silverfärgning som färgar basalmembran men inte deponeringar, blir som en kamm. **IF för C3 och IgG visar fingranulerade depositioner (Immunkomplex färgade i silver), Spikes-Mönster.** De lägger sig under podocyternas fötter, Sub-epitel => Gör att podocyter bildar nytt epitel => Skapar spikes och domes.

Kliniskt: 15% får asymtomatisk proteinuri. Hematuri och mild hypertension hos 25% av fallen. Vid utredning måste sekundära orsaker uteslutas.

Skillnad mot MCD är proteinurin icke-specifik (t.ex. inte bara mot storlekar som albumin) och svarar INTE på kortisonbehandling. Progression kopplat till skleros, ökat kreatinin och hypertension. 10% dör eller utvecklar njursvikt inom 10 år. 60% får kronisk proteinuri och 40% njurinsufficiens.



Placeringar

Alla 3 har immunkomplex och lyses därför upp av IF

MCD och FSGS => Problem med podocyter

Membranös och Membranproliferativ => Deponering av immunkomplex
Diabetes och Amyloid =>



Tubulära och interstitiella sjukdomar

Akut njursvikt

Då njurfunktionen akut minskar och ofullständig utsöndring av **kväveprodukter ökar i blod (Azotemia)**, stort vätska/elektrolytbalans, sjunkande GFR och **oliguri/anuri**.

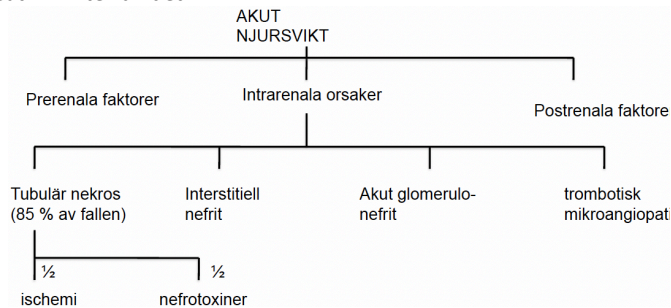
Prerenal faktor (Minskat blodflöde): Hypoperfusion, blödning chock, vätskeförluster. **Urea:Krea > 20**. Tubulär funktiion är intakt och kan därför ta upp Natrium och ärven koncentrera urin fortfarande.

Intrarenala faktorer: Tubulär nekros utgör 85% av fallen som beror på ischemi eller toxiska ämnen (läkemedel, röntgenkontrast, toxin...). Därför man kan få njursvikt vid trauma. Tromboser (mikroangiopati DIC) är annan anledning. **Urea:Krea < 10**. Nekrotiska celler pluggar igen tubuli och ger obstruktion. Brun granula syns i urin. Detta gör att vi inte kan reabsorbiera Urea och ratio sjunker. Det ger minskad reabsorption av natrium och urinen kan inte koncentreras.

- Interstitiell nefrit är när man får inflammatoriskt svar pga t.ex. läkemedel hos stödvävnad runt tubuli. **Eosinofiler i urinen!** Feber och rodnad dagar till veckor efter man börjat ta läkemedel.

Postrenala faktorer (Blockera avgång): Avflödes hinder som uretärsten, prostatism, tumör. Ger bakflöde och minskad GFR. **Urea:Krea = 10-20** (även normal är runt 15). Långt stående tryck kommer skada epitel och ge Intrarenal skada vilket kommer minska ration Urea:Krea.

Urea(BUN) : Kreatinin ratio är då Urea kan passera till blod medan kreatinin inte kan det.



Då tubulicellerna behöver mycket energi (ATP) för att ta upp all näring igen, är de extra känsliga för ischemi. Här finns mycket hög densitet mitokondrier. Eftersom de tar upp så mycket är de då även mer känsliga för toxiner än andra celler.

Kliniskt

- **Anuri:** För mycket vätska i kroppen
- **Acidos:** Dålig exkretion av väte
- **Hyperkalemi:** Pga minskad exkretion av natrium. **Kan** behöva akut dialys för att undvika hjärtproblem
- **Oliguri med brun granula:** Skadade epitel

Går att mäta var felet sitter med BUN: Kreatinin ratio.

Kronisk njursvikt

Nedsatt njurfunktion och delas in i stadier beroende på hur mycket GFR är nedsatt. Kartläggs genom GFR (Ioheoclearance eller eGFR), albumin/kreatinin-kvot och bilddiagnostik. Leder normalt till terminal njursikt.

Vanligaste orsaken är Glomerulonefrit (30%), Diabetes Mellitus (20%), Polycystisk njursjukdom (10%). Diabetesnefropati är vanligaste orsaken till terminal njursikt.

Klinsikt

- **Anemi:** EPO produktionen minskar då det skapas av Renala Peritubular instertistial-celler.
- **Skelettsjukdom:** Fosfat stiger pga minskad utsöndring. => Minskad D-vitaminaktivering => Sänk Calcium + Fosfat binder Calcium => Minskar fritt. PTH ökar för att frigöra Calcium => Bryter ner skelett
- **Metabol Acidos:** Minskad utsöndring av vätkjoner. Behandlas med natriumkarbonat (återställa pH) + Ökad Urea i blod.
- **Hypertoni:** Spara mer vätska pga minskade mängder urin => Kan ge njurskada
- **Hypocalcemia:** Minskar 1A-Vitamin D. Fosfat inte utsöndras och då binder upp calcium.

Tubuliinterstitiella nefrit (TIN)

Främst histologiska förändringar i tubuli och interstitiet.

Symptom:

- Dålig förmåga koncentrera urin
- Polyuri
- Saltbrist
- Metabol acidos
- Brist i reabsorption/excretion

Akut TIN

Ödem, neutrofiler och eosinofiler. Skiljer genom att man i början inte ser glomerulär skada som vid nefrotisk/nefritiskt syndrom samt brister i tubulära funktionen.

Infektiös

Ofta pyelonefrit (njurens inflammation) orsakat av UVI men kan också komma från blodet (hematogen). E.Coli (80%), Klebsiella och enterobakter. Drabbar oftare kvinnor (gärna sexuellt aktiva) pga anatomin.

- Svårt att kissa, sveda, feber, dunkömhet.
- Ofta Leukocytära cylindrar vid övre UVI, neutrofila infiltrat
- Nedre ger med RBC i urinen

Toxiska

Kan bero på diuretika, NSAID, penicillin. Kommer ofta 2 veckor efter behandling. Ofta typ 1 eller 4 reaktion.

- Feber, hudutslag, **eosinofili** (i blod). Hematuri, mild proteinuri, leukocyturi.

Kronisk TIN

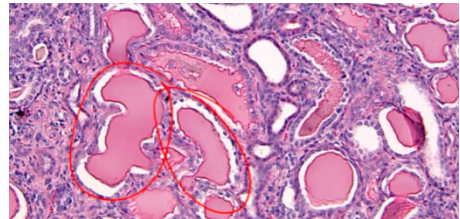
Fibros och tubulär atrofi. På sikt bildas ärrvävnad som förstör njurfunktionen.

Kronsik obstruktiv pyelonefrit

Obstruktion leder ofta till återkommande infektioner. Ses vid atrofi av tubuli och efter flera akut TIN.

Kronisk reflux-associerad pyelonefrit

Vesicoureteral reflux. Ger kortikal ärrbildning. Thyroidea-förvandlig (ser ut som kolloid).



Obstruktioner I urinvägarna

Njursten

Urolithias är kalformering i urinsystemet, oftast i njurarna. Det är relativt vanligt (8% vid 70 år ålder har haft det). Visar sig med **hematuria och unilateral spändhet över flanken**. Försvinner inom timmar när njurstenen har passerat, eller man får göra kirurgiskt ingrepp.

Patogener

- **Kalciumoxalat med Kalciumfosfat: Flesta (80%) beror** på högt Kalcium i urin och måste utesluta **Hyperkalcimia**. #1 orsak är dock idiopatisk hyperkalcima. Alltså urinen har ökad nivå men inte blodet. Ses vid Chrons sjukdom pga sakdor i tunntarm ger ökat intag av oxalat.
- **10% Magnesium-ammonium-fosfat**. #1 och ofta orsakad av infektion som ureas-positiv organism. Klebsiella, Proteus. Ger alkalisk urin. Stenen är svår att passera och kan leda till UVI => Ta bort kirurgiskt och behandla infektionen.
- **6% Urea**: Syns ej på röntgen (vilket andra gör). Risk är varmt klimat, låg urinvolymer och sura-pH i blodet. Vanligast hos personer med Gikt, Leukemi, Myeloproliferativa sjukdomar.
- **Cystinstenar**: Våldigt ovanlig och ses hos barn och har med cystinuria att göra, en ovanlig genetisk sjukdom där man inte reabsorberar cystatine. "Stag-Horn".

Bildade beror på koncentration, pH och bakterieinfektioner. Viktigast är att koncentration överstiger lösligheten och då bildar sten.

Morfologi

Oftast unilaterala i pelvis eller calyx. De är små 2–3 mm och är de större är de oftast av Magnesium-ammonium-fosfat typen.

Kliniskt

Speciellt större stenar kan vara symptomfria, mindre tar sig ut i uretärer och ger smärta och hematuri => Kan ge bakterieinfektioner.

Hydronefros

Dilatation av renala pelvis med atrofi i parenkymet som beror på obstruktion av urinflödet. Flödeshindret kan sitta var som helst. Bilateral intraffar bara om obstruktionen är nedanför uretärernas nivå.

Kongenital: Atresi (tillslutning av rörformat organ) i ureter, kompression av ureter från njurartären.

Förvärvade:

- Främmande substans: Ömsande nekrotisk papillae
- Proliferativa lesioner: Benign prostatahyperplasi, carcinom osv
- Inflammation: Prostatit, uretrit
- Neurogenisk: Skada på rygmärg som ger paralys
- Graviditet: Övergående

Patogener

Filtration fortsätter ett tag och då dilateras Pelvis och skador kan uppstå inom 3 veckor. Intertitiell inflamtion och fibros kan triggas. Bilateral hydronefron ger njursvikt och atrofiskt parenkym, hela njuren kan gå i nekros.

Klinsikt

Anuri vid bilateral obstruktion. Delvis obstruktion kan ge polyuri då koncentrationsmekanismer sätts ur spel. Njuren återhämtar sig normalt inom några veckor.

Congenitalt

Horse Shoe Pelvis

Njure som formas som en hästsko istället för två lober. Njuren bildas nere vid pelvis och vandrar upp, vilket nu kommer hindras av saker ivägen. Fastnar vid a. Mesenterica superior och felplacerad.

Renal Agenesis

Uni eller bilateral utebliven utveckling av njurarna.

Vid unilateral kommer ena njuren att genomgå hypertrofi. Inget problem tills något börjar hända och belastningen ökar.

Vid bilateral frånvaro kommer aminon-vätska (urin från fosters nurar) att minska och den får mindre att simma runt i. Denna vätska adnas in/ut och hjälper lungorna att utvecklas/töjas. Ansiktet kommer tryckas mot livmodern och ansiktet blir platt och öronen lågt satta. Extremiteter blir också dåligt utvecklas vid trycket. (Potter Sequence). **Detta är oförenligt med liv.**

Diagnostik

Cystatin C

- Proteaser vid proteinkatabolism, skelettbyggnad.
- Utsöndras med konstant hastighet från kärnförande celler
- Elimineras genom glomerulär filtration
- Reabsorberas och kataboliseras nästan helt i PT
- Aktiv renal excretion förekommer inte
- Plasmahalten speglar GFR, sänks alltså vid ökad GFR
- Bättre mått än Kreatinin
- Kan mätas på barn över 2 år.
- Går inte att lita på vid Thyroidea-sjukdom

Kreatinin

- Frigörs vid muskelkontraktion
- Kopplat till kretin-kreatinfosfat-poolen som är kopplad till muskelmassa
- Vid normal plasmanivå utsöndras det via njurar genom filtration, utan reabsorption.
- Sjunkar GFR ökar Kreatinin i plasma
- Värdena måste relateras till muskelmassan
- Vid höga nivåer (200umol/L) sker även en aktiv Tubulär sekretion, vilket gör att värdet för GFR överskattas.
- Ska helst mätas på personer över 18 år för puberteten gör något med frisättningen.

Urinsediment

RBC cylinder => Akut glomerulonefrit

Tubulis epitel-cylindra (nekros) => Allvarligt som sepsis, chock osv

Korniga cylindrar => Celler som dött och legat ett tag, får man inte ha! Precis som cellcylindrar.

Njure cystor

Dysplastisk njure – Icke ärftlig – Cystor Unilateral – Brosk - Förstorad
Utvecklar cystor i njuren, främst brosk. Ingen ärftlighet och därför låg risk att nästa barn utvecklar det. Ofta unilateral, vilket skiljer från PKD.

Polycystisk Kidney Defect (PKD) – Ärftlig – Cystor hela - Förstorad
Bilateral förstoring av njuren (både medulla och cortex) som är ärftlig.

Autosomal Recessiv PKD – Juvenil

Ofta vid små barn, nyfödda kan ha potter sequence. Kongenital hepatisk fibros och hepatiska cystor. Får symptom som portal hypertension. Därför tänka på denna vid baby med protal hypertension. Mutationer i **P-KHD-1** genen som kodar för membranprotein för Fibrocystom och cilier till tubulicellerna. Då bildas små cystor som ger kanaler som helt ersätter medulla och cortex.

Autosomal Dominant PKD – Vuxen – 40 år

Visar sig ofta hos unga vuxna och beror på mutation hos **A-PKD1/2** genen (Polycystin-1 protein i cell-membran). Cystorna utvecklas här över tid och därför kommer symptom senare. **Får Hypertension, Hematuri och förvärrade njursvikt**. Expanderande cystor som drabbar båda njurarna och förstör parenkymet. Polycystin kodar för cilier (extracellulärt) som känner av flödet i njuren.

Även associerad med Berry Aneurysm, Hepatisk cysta och Mitral valve prolapse.

Medullär cystisk njursjukdom – Ärftlig – Cystor i Medulla - Minskad
Autosomal dominant ärftlig och ger cystor i medulla collecting duct (ej cortex). De får minskade njurar (andra ger förstörade).

- **Medullär svampnjure:** Ganska ofarlig.
- **Nefronotisk Medullär Cystic Disease Complex:** Renal dysfunction och börjar i barndomen. Vissa får blindhet, levercirros och retardation. #1 orsak End-Stage njursjukdom barn och vuxna. NHP1-9 är ofta muterade och kodar för cilierna i cellen (som vid polycystisk). Njurarna blir små och kompakta. Polyuri, och polydipsi (ökad törst och urin). Svår diagnos då cystorna är små och ingen serummarkör.

Njurcancer

Angiomyolipoma

Av blod, glatta muskel och fett. Ökar i frekvens hos tubulär scleros.

Renal cell carcinoma

Oftast från tubulärt epitekl och främst från cortex. 90% av maligna tumörer i njurarna. 2ggr vanligare män och ofta 60-70år. 40% dödlighet. Ger ofta hematuria, palpabel massa och flank-smärta. Kan ge vänstersidig varicocele (förstoring pga venstas) i plexus pampiniformis. Detta då den vänstra venen till testikel dräneras upp i v. Renalis som kan tryckas mot av tumören. Högersidan går direkt in i Inferiora v. Cava.

Feber, viktförlust eller Paraneoplastisk syndrom kan också ses i form av:

- **EPO:** Ökade mängd RBC
- **Renin:** Hypertension
- **PTHrP:** Hypercalcemi
- **ACTH:** Cushings Syndrom

Förlust av VHL (tumör supressor) är mycket vanlig och det leder till:

- Ökad IGF-1 => Främjar tillväxt
- Ökad HIF Transcriptionsfaktor => Hypoxi Induced Factor => VEGF, PDGF, EPO...

Två vägar att få det (Båda förlorar HIF).

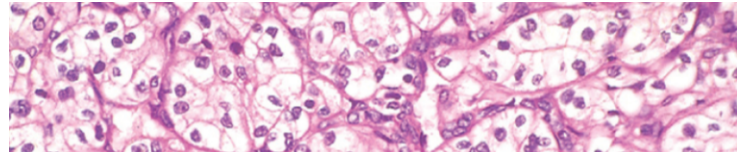
- **Sporadisk:** Oftast hos vuxen **rökare** som får det i ena njuren.
- **Ärftliga:** Yngre patienter, multipla och bilaterala.

Von Hippel-Lindau (VHL)s sjukdom är Autosomal dominant sjukdom där VHL genen inaktiveras. Ökar även risk för Hemangiom i cerebellum.

Vankligaste subtypen är: Klarcellig

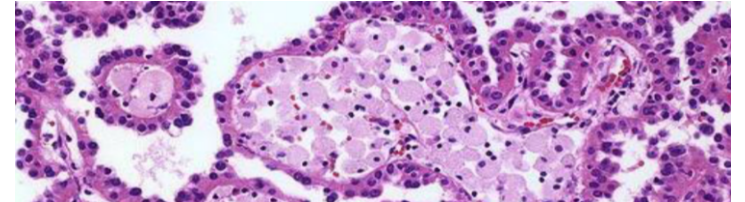
Klarcellig – Vanligaste – VHL – Kromosom 3

65% av carcinomen i njurar, oftast sporadisk men även kopplad till VHL. Denna har kopplingen till



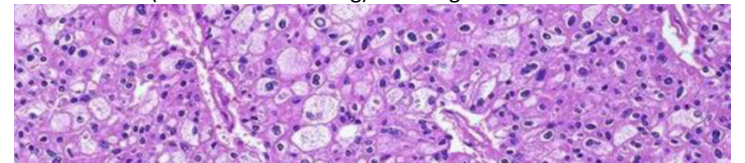
Papillär njurcancer – HGF-cMET

10–15% av renal cancer och ger ett papillärt mönster histologiskt. Ofta multifokal och bilateral. Här är vanligaste mutationen MET på kromosom 7. Är proto-onkogen och ger tillväxt av Hepatocyt Growth factor och därför tillväxt av celler i proximala tubuli.



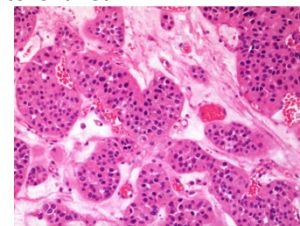
Kromofob njurcancer

5% av renal cancer och uppstår i intercalated cells i samlingsröret. Namn från utseende (mörkare än klarcellig). Histologisk förlust av kromosomer.



Onkocytom

Benign tumör i Intercalated cells i samlingsröret. Tumörcellerna är onkocytära (Cytoplasma granulerade). Mutation i Cyklin-D1 och överproduktion av mitokondiet.

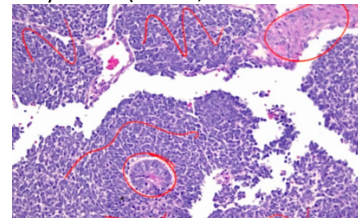


Wilms Tumor #1 barn

Vanligaste hos barn, snittålder hos 3 år. Kommer från **Blastema** celler (ursprungsvävnad som njuren skapas från). Denna kan skapa primitiva Glomeruli, tubuli och stroma.

Symptom: Unilateral flank-massa med hematuri och hypertension (Renin sekretion).

Ofta kopplad till olika syndrom (WAGR, Beckwith-Wiedemann)



Nedre urinvägarnas carcinoma

Icke-Neoplastiska åkommer i urinblåsa

Divertikel

I blåsväggen med påsliknande invagination. Kan vara med födda eller uppstå pga obstruktion i uretra. Flesta är asymptomatiska men kan ge infektioner.

Cystit – Inflammation

Interstitiell

En typ av kronisk som är vanligare hos kvinnor. Ger smärta, hematuri och trängningar utan koppling till bakteriell infektion. Transmural fibros kan uppstå om det blir kvarstående => Kontraherad blåsa

Malakoplaki

Defekter i fagocytosen hos makrofager, som att deras fagosom blir överfylld med bakterier.

Polypoid

Beror på irritation i mucosan. Urotelet bildar då bulber som en följd av mucosala ödem. Kan blandas ihop med papillär carcinom men ser olika ut både klinisk och histologiskt.

Urotel carcinoma

Malign tumör från urotelet i njurens pelvis, ureter, blåsa eller uretra. Vanligast i blåsa (Trigonom eller bakväggen) => Där gifter lagras längst. Vanligare hos män och oftast 50–80 år gamla.

Riskfaktor: Rökning, Azo-färger

Ses ofta som smärtfri hematuri hos äldre och kan starta genom:

- **Papillär:** Startar som låg-grade => high-grade => Invasion. Blodådror i de "fingerlika" utskotten.
- **Platt:** Startar som high-grade => Invasion. Associerad med tidig p53 mutation.

Dessa tumörer är ofta multifokala och återkommande trots man tar bort. Beror på "Field Defect" som orsakas av carcinogen som stått mot hela blåsan. **Invasion i detrusormuskel är starkast diagnostiska faktor.**

Symptom: Smärtfri hematuri.

Behandling: Återkommande med hög risk kan "rensa" genom att injicera BCG-vaccin för att rensa ur epitelet. Andra får regelbunda ingrepp med hyvel för att ta bort utväxterna. Tillslut kan man behöva ta bort blåsa och då ersätter med en bit av tarm som fylls.

Skivepitels-cancer

Malign proliferation av skivepitel och oftast i blåsan. Normal finns här urotel och inte skivepitel, utan uppstår ur en metaplasi => Dysplasi => Carcinom.

Riskfaktorer: Kronisk cystit, Schistosoma hematobium (bäddar in sig i epitel och skapar kronisk inflammation), långt stående njurstenar. Helt enkelt stående inflammationer/irritation.

Adenocarcinom

Malign proliferation av körtlar som ofta drabbar blåsan. Normalt har man inte körtlar i blåsan utan uppstår bara när man har Urachal Remnant, Cystis glandularis (kronisk inflammation ger kolumnist metaplasi), exstrophy (problem att bilda ena väggen).

Urinsediment

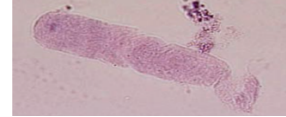
Helst morgonurin som stått 4h i blåsan. Torka/tvätta händer och kissa första portionen i toaletten = mittportionen.

Färsk urin (max 2h).

Cylindrar kan ha olika längd (längre = värre) men ofta 2-5 celler bred.

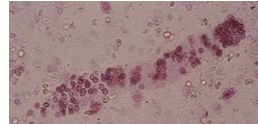
Hyalina – Normalt med få - Kraftansträngning

Tamm-Horsfall (uromodulin) ett glykoprotein producerat av tubuliceller. Enstaka finns normalt ökat antal ses vid kraftansträngning eller hög feber. Tar upp färg dålig och ofta runda i kanterna.



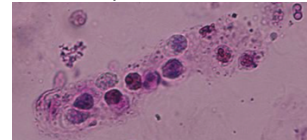
Erythrocyt – SLE – RA – Vaskulit – Glomerulär dysfunktion

Ingjutrna som passerat glomeruli (glomerulär dysfunktion) som förekommer vid SLE, RA, Vaskulit. Kan även bli mer orange.



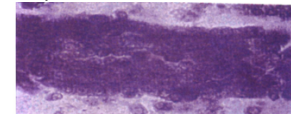
Leukocyt – Pyelonefrit – Nefrotisk syndrom – Interstitiell Nefrit

Främst vid pyelonefrit men även vid nefrotisk syndrom och interstitiell nefrit. Svår att skilja från tubulicylindrar.



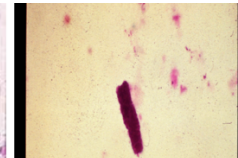
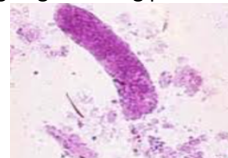
Njurtubuli – Tubulär nekros - Gift

Ses vid akut tubulär nekros och förgiftning av kvicksilver och Salicylat. Kan förekomma vid nefrotisk syndrom.



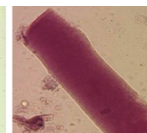
Korniga – Glomerulonefrit - Hårdansträngning

Cellcylindrar som brutit ner. Kan även ha Albumin eller lätta Ig-kedjor som lagrats. Grov eller finkornig. Vid glomerulonefrit eller enstaka vid hård fysisk ansträngning eller lång period feber.

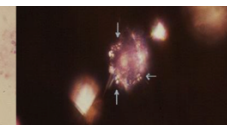
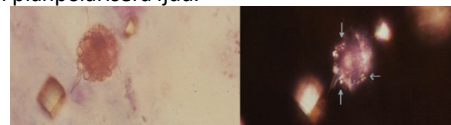


Vax – Grav njurskada (kronisk njurskada, nefrotisk syndrom, uremi)

Lipoproteiner som läcker ut i urinen. Kraftigt infärgat, breda och ofta kantiga. Ofta små hack i kanten. Ses hos Uremiska patienter med nefrotisk syndrom.



Oval fettkropp – Epitel med kolesterolster – SLE, Nefroti, Amyloid
Malteserkors i planpolarisera ljud.



Erythrocyter – Infektion, Glomerulonefrit, Njursten

Normal 0–2 per synfält. Kan vara dymorfa och kommer då från/innan glomeruli. Ses vid njursten, glomerulonefrit, infektion.

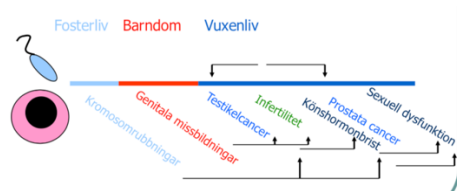
Leukocyter

Normal 0–5 per synfält. Kan bilda aggregat vid pyelonefrit och cystit. Förekommer vid inflammation i urinvägar eller rejektion av transplanterat.

Epitel

Platt, Urotel (cystit vid ökat antal), Tubulus (Många tubulär skada)

Manlig genitalia



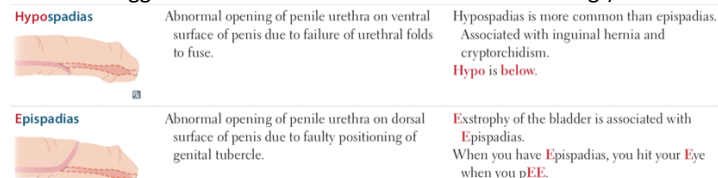
Penis

Hypospadias - Felformad

Öppning av Urethra på undersidan (Hypo) av penis pga misslyckad stängning av Urethral fold.

Epispadias - Felformad

Öppning av urethra på den övre (Epi) delen av penis. Beror på onormal positionering av genital tubercle. Kopplat till blås-exstrophy (Öppning av anteriora väggen vid blåsan och blåsan inte formas ordentligt).

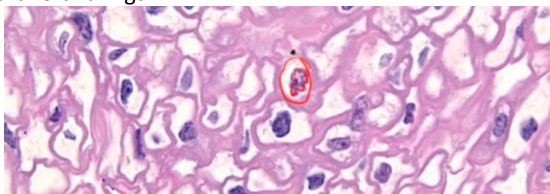


Balanit - Inflammation

Inflammation i glans-penis och förhud, kan vara idiopatisk men även orsakad av Canadid Albicans och Gardenella. Philosmi när förhud inte kan dras bak över penis.

Condyloma Acuminatum

Benign vårta på huden som beror på HPV 6/11. Karaktäriseras av Koilocytiska förändringar.



Lymphogranulom Venerum - Inflammation

Nekrotiserande granulomatös inflammation av inguinal lymf-system och noder. Beror på STD orsakad av Chlamydia Trachomatis (L1-L3). Ger efter tag fibros, perianol inblandning och kan då ge rektala strikturer (förträngningar).

Skivcells carcinom

Riskfaktor HPV 16, 18, 31,33 (2/3 av fallen) även kopplat till kvarvarande förhud, som då kan ge inflammationer innanför om det inte rengörs. 95% utgår från skivepitel och drabbar 40+.

Prekursor

Bowen disease: Leukoplakia på skaftet av penis

Erythroplasia of Queyrat: Glans på penis

Bowenoid papulosis: Röda papiller

Testiklar

Cryptorchidism

När testiklarna inte vandrar ner till pungen. #1 manliga reproduktiva felet (1%). De flesta fall löser sig vanligen av sig själv, men åtgärdas annars vid 2 års ålder kirurgiskt. Annars kan man börja ta skada, då de behöver lägre temperatur (som man får i pungen). Ökar annars risken för infertilitet och seminoma. Kan ge atrofi och 3-5ggr ökad cancerrisk om ej åtgärdad.

Orchitis – Inflammation av testikel

- Chlamydia Trachomatis (D-K) eller Neisseria Gonorrhoeae:** Yngre sexuellt aktiva.
- E. Coli och Pseudomonas:** Äldre vuxna.
- Mumps:**
- Autoimmun:** Autoimmun förstörelse och ses då ofta med granuloma vid testikulära tubule. Icke nekrotiserande.

Testikulär Torsion (Pungvred)

Rotation av sperma-ledarna som ger infarkt. Artären är tjockare och kommer släppa in medan tunna venen kommer stängas => Hemoragisk Infarkt (när blod kommer in men ej kan lämna).

Kan bero på medfött fel att testiklar kopplas till inre lagret av pungen (scrotum).

Symptom: Plötslig testikelsmärta med avsaknad av Cremastisk reflex (att pungen ska dras upp ipsilateralt när man stryker ljumsken).

Varicocele

Dilatation av sperma-venen pga ofungerande dränage. Skrotom-svullnad med en påse av "maskar" eftersom man ser och känner venerna som svällt upp. **Oftast vänster-sidigt och kopplat till vänstersidig Njur-cells carcinom.** Detta då venen dränerar i v. Renalis direkt (högersidan går direkt in i v. Cava Inferior). Obstruktion vid v. Renalis (då tumör gillar att växa in hit) stoppar flödet.

Ses hos många infertila män som kan bero på att mycket varmt blod som stannar vid testiklarna, som då skadar.

Hydrocele

Vätska innanför tunica vaginalis, som då ger vätska i pungen. Kopplat till icke komplett stängning av Processus Vaginalis (foster) eller blockering av lymf-dränage (vuxna).

Visar sig som en svullnad av skrotom som går att lysa igenom med lampa eftersom man bara har vätska där och inte massa celler.

Testikeltumörer

Patienten har en fast smärtfri massa som inte kan lysas igenom med lampa. Man kan inte ta biopsi eftersom man då kan råka ta ut cancer från testikel ut till pungen och 95% är germ-linetumör och de är maligna. Bröder där ena fått har 10ggr högre risk och drabbas ena testikel är det risk för att andra drabbas med. Störst riskfaktor är Cryptorchidism.

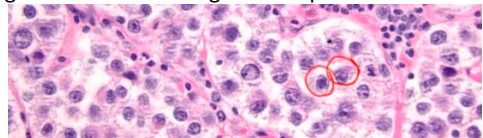
Germ cell

95% och upptäcks vanligen mellan 15 och 40 år ålder. Riskfaktor med Cryptorchidism och Klinefelter syndrom (XXY). Dessa skan skapa baby-vävnad => Seminoma (innehåller sperma). Alla är maligna. De är dock ofta mixade. Hälften är Seminoma och hälften Icke-Seminoma.

CIS (Carcinom in Situ) tros ha ursprung i fosterlivet och är förstadie till båda subgrupperna. Har man CIS får man cancer om inget görs. Symptomlöst.

Seminoma – max vid 35–40 år, 10% hCG – Långsamt – 50% av alla

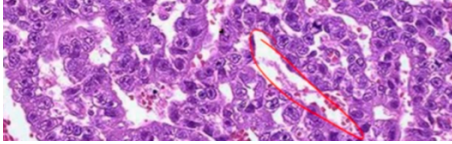
Svarar på strålning, metastaserar sent och har bra prognos. Malign tumör av stora celler med klar cytoplasma och central kärna. En homogen massa utan blödning eller nekros. Ovanligt att den producerar Beta-hCG.



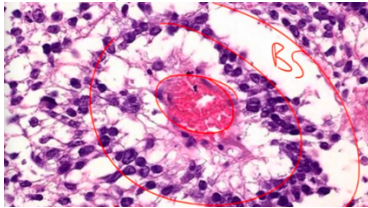
Icke-Seminoma – max vid 25–30 år - Snabbt

Varierande svar mot behandling och metastaserar tidigare (blod+lymfa).
Känsligt för Cis-platin.

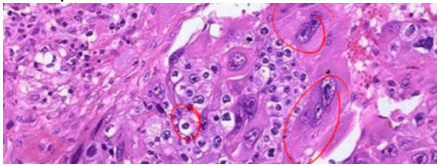
Embryonal Carcinom – 20–30 år, Ibland hCG/AFP: Omogen och primitiva maligna celler som kan bilda körtlar. Har blödning och massa med nekros. Är aggressiv och har tidigt spridning via blod. Kan behandlas med kemoterapi och då finns risk att tumörer diferentierar till något mer mogen. Har möjlighet att utsöndra Alfa Feta Protein (AFP) och Beta-hCG



Yolk-Sack tumör – 3 år, 90% AFP: Malign tumör som likar yolk-sack och #1 testikeltumör hos barn. AFP är stegrade markant här. Glumärolid liknande struktur (Schiller Duval Bodies)



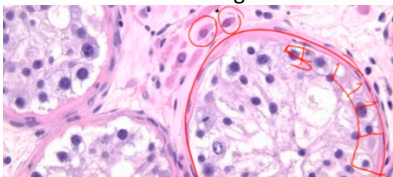
Choriocarcinoma 20–30 år, 100% hCG Maligna celler av Cyto och Syncytio trophoblaster (beta-hCG). Beta-hCG kan dock i sin alfa-enhet lika andra hormoner (FSH, LH, TSH) och då TSH => Hyperthyroidism eller Gynecomastia. Placenta är byggda för att ta sig in i blodkärl och sprids därför tidigt till blodet! En liten tumör i testiklar och massivt i resten av kroppen. Ingen villie produceras av denna tumör.



Teratoma – Alla åldrar, ingen markör: Av mogen fetal vävnad som kommer från 2 av 3 embryo-lager. Benigna hos kvinnor men maligna hos män. Kan producera AFP och beta-hCG.

Sex-Cord Stroma tumörer

Liknar sex-cord-stroma och är oftast benigna. Normal testikel:



Leydig Cell tumör

Producerar vanligen androgener, vilket ger för tidig pubertet hos barn eller gynecomastia (brösttillväxt) hos vuxna.

Histologiskt ser man Reinke crystals

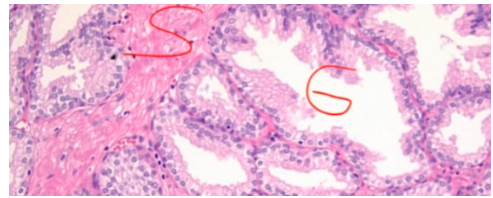
Sertoli celltumör

Består av tubulis och är vanligen kliniskt tysta.

Lymphoma

Normalt får man testikelcancer vid 15–40 års ålder och får man symptom vid **över 60 års** ålder ska man fundera mer på Lymphoma, vanligen **Diffuse storcellig B-cells**. Ofta **bilateralt**.

Prostata



Akut prostatit - Bakteriellt

Akut inflammation som ofta orsakas av bakterier. Orsakas ofta av samma som för Orchitis. Får smärta vid uriner, feber och frossa. Prostata blir mör och "fuktig" vid rektalundersökning. WBC syns i prostata-sekretion, odling visar bakterier. Ofta påverkad patient med mjuk och ömmande prostata. **Behandlas med Coproxin och NSAID**

- **Chlamydia Trachomatis (D-K) eller Neisseria Gonorrhoeae:** Yngre sexuellt aktiva.
- **E. Coli och Pseudomonas:** Äldre vuxna.

Kronisk Prostatit – Destruktiv körtelförstöende, fibros / cancer

95% uppstår utan orsak med dysuria och pelvic eller nedre ryggsmärta. WBC syns i prostatasekretion, men inga bakterier i odling. Bakteriell kan också orsaka pga återkommande urinvägsinfektioner (ovanlig, 5%).

BPH – Benign Prostata Hyperplasi – Åldrande – Transitions-zon 50+

Hyperplasi av stroma och körtlar. Är en ålderberoende förändring men ökar inte risken för cancer. Alltså normalt är hyperplasi en ökad cancer-risk, men inte i detta fall. Vid 80 år ålder har 90% detta. Hyperplasi både av stroma och epitelceller. Oftast drabba **Transitionella zonen**.

Drivs av DHT (ovandlas från testosteron av **5-alfa reduktas**). Sker i Periurethrala zonen av prostata. Alltså runt urethra => Kompression av Urethra och sämrad förmåga att kissa.

- Problem att avsluta och starta uriner
- Försämrad tömning, droppande
- Mikroskopisk hematuri
- PSA är ofta något förhöjd (Skapas av körtlarna, fler => Mer PSA). Om normalt är 0–4 så kanske man får 4–10, en liten höjning.
- Kan ge utbuktningar av urinblåsa pga ökade trycket

Komplikation: Pga stasning av urin kan det leda till **Hydronefros**

Behandling: Alfa-1-antagonist (slappna av mjuka muskler), 5-alfa-reduktas hämmare (tar dock ofta månader för att se resultat). Behandlar trängning med hyvling av urethra.

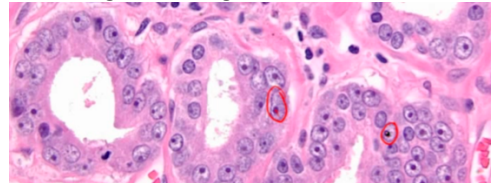
Prostata Adenocarcinom #1 cancer män – Perifera zon

Malign proliferation av prostatakörtlar. #1 cancer hos män och #2 mest dödliga cancer i världen. **Uppstår vanligen i Posteriora delen av prostata!** => Går att känna via rektalundersökning och stör inte urineringsförräns mycket sent (Kliniskt tyst). **Biopsi krävs för att ställa diagnos!**

Risikfaktor: Ålder, Ras (mer hos afro-amerikaner), högt måttat fettintag, ärftlighet (MYC-gen). Förvärvade mutationer TMPRSS2 och PI3K/AKT.

Uppträffa: Screening av DRE (fingerundersökning) och mäta PSA. Ett värde över 10 ng/dl är oroande oavsett ålder. Mäta % Fritt-PSA i blodet då cancer ofta gör bundet PSA. PSA är en indikator för att följa.

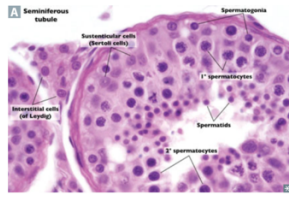
Histologi: Körtlar som går in i vanliga vävnaden. Kärnorna har röd nukleol.



Gradering: Gleason Grading system: **Baseras på arkitektur** och INTE nukleär atypi. Man måste titta på flera regioner för att få fram det då det skiljer sig ofta mellan områden i tumören. Mäter de två mest vanligt förekommande och summerar (5+5 = 10 max). Stadiet => TNM

Spridning: Spridning ofta till Lumbara-ryggen och ger osteoblastiska metastaser. Ger Lowe back pain (ryggskott) med ökade Alkalisk Phosphatas (osteoblastaktivitet, tecken på ben bryts ner), PSA och PAP (Prostata Acid Phosphatas). **Benbildande metastaser till kotpalaren**

Behandling: Lokalt: Prostatectomy (ta bort), GnRH analoger som minskar LH/FSH för att minska androgener som prostatacancer behöver. Androgen receptorinhibitor. Resistens mot hormonbehandling uppstår dock ofta inom månad till år.



20% får sitt första symptom från metastaser som ryggsmärtor (kotkroppsmetastas som förtränger spinalkanal), blodbrist eller viktnedgång.

PSA i serum är oftast med PSA-ACT, fria troligen enzymatisk inaktiva fPSA och en okänd del med AMG.

Förhöjd PSA kan vara:

- Prostatacancer
- Benign Prostata Hyperplasi
- Prostatit
- Febri UVI
- Urinretention
- Instrumentering av urinvägarna



- Reducerad spermieproduktion:
 - Hypotalamus/hypofys defekt (inkl. anabola steroider)

- Möjligen en gemensam genes:

- Kryptorkidism $\rightarrow$ infertilitet, testikelcancer, könshormonbrist;
- Infertilitet $\rightarrow$ testikelcancer, könshormonbrist;
- Testikelcancer $\rightarrow$ infertilitet, könshormonbrist;

Skelettet

Består av kompakt bindväv med 35% organisk matrix och resten oorganiskt (KalciumHydroxyapatit). Lagring för 99% Calcium, 85% fosfor och 65% natrium/magnesium. Den organiska delen är ben-celler och osteoid (kollagen 1, matrixprotein). Kollagen motverkar tension och Hydroxiapatit motverkar kompression.

RANK (Receptor activator for Nuclear Factor): aktivera osteoblast
RANKL (Ligand) binder och leder till transkriptionsfaktor NF-kB =>

Osteoclastformation och aktivering

Osteoprotegrin (OPG): Blockerar RANKL verkan genom hindra bindning.

M-CSF: Delaktig i osteoclast-differentiering.

Vitamin C behövs vid kollagensyntes och **Vitamin D** vid kalciumupptag.

PTH aktiverar osteoclaster via osteoblaster.

Achondroplasia – Korta extremiteter – FGFR3 - Dvärgväxt

Försämrade brosk proliferation i tillväxtplattorna pga aktiverad mutation av FGFR3 (Fibroblast Growth Factor 3). Receptorn slås på pga mutation och hindrar då tillväxt av brosket. De flesta är sporadiska. Livslängd, mental funktion och fertilitet påverkas INTE. **Autosomal Dominant**.

Symptom: Korta extremiteter med normalt huvud och bröst (intramembranös tillverkning). Detta beror på att benet i extremiteterna istället skapas via endokondriell tillväxt.

Tanatoforisk dvärgväxt är när man har mutation i FGFR3s extracellulära domän och ger för liten thorax => respiratorisk kollaps => död hos foster.

Osteogenesis imperfecta – Kollagen 1 defekt=dålig benstyrka

Kongenital defekt av benformation som ger svaga ben. Oftast kopplad till Autosomal dominant defekt i kollagen typ 1 (**bONE**) syntesen där alfa-kedjor är ändrade. Gör att extracellulär transport inte sker.

Symptom: Multipla frakturer i ben, blå sclera (innehåller normalt mycket typ 1 kollagen och gör att venerna annars syns) och hörselnedsättning (benen som leder ljud kan få frakturer)

Osteopetros – Osteoclast – Carbonic Anhydrase 2 - Syra

Ärftlig defekt i benabsorption som ger onormalt tjockt och tungt ben som lätt får frakturer. Frakturerna uppstår pga dålig Osteoclast-funktion (reabsorberar ben). Carbonic Anhydrase 2 mutation är vanlig. Syrlig miljö för att få bort kalcium från benen under reabsorptionsfasen. CA2 ett enzym som ger är en sådan lösning => $H_2O + CO_2 \Rightarrow H_2CO_2 \Rightarrow H^+ + HCO_3^- \Rightarrow H^+$ ger sura miljö => Reabsorption av ben. På röntgen ser man tjocktben utan medulla.

Kliniskt: Benfrakturer, Anemi, Trobocytopenia, Leukopenia (då de skapas i medulla som nu ersätts), Synd och hörselnedsättning (kompression av kranie-nerver som ska ut ur hjärnan), Hydrocephalus (förtjockning vid foramen magnum), Renal tubular acidos (då CA2 behövs även här för att spara HO_3^- och göra av NH_4).

Behandling: Benmärgstransplantation då osteoclaster är makrofager som kommer från monocytter => Ger möjlighet att skapa nya fungerande.

Rickets (Barn) / Osteomalacia (Vuxna) – Vitamin D brist

Defekt mineralisering av Osteoid pga låga nivåer av D-vitamin. Osteoblasterna lägger ben men de producerar inte ben utan osteoid som sedan mineraliseras av Calcium och Fosfat för att bilda ben. Vitamin D behövs för att reglera Calcium och Fosfat.

Orsaker: Dålig solexponering, dålig diet, lever/njure-svikt då båda är viktiga för att aktivera Vitamin D.

Rickets kallas det hos barn (ofta under 1 år) som har låg vitamin D.

Symptom Rickets: "Pigeon breast" där man får en utbuktning av revbenen och inbuktning av Sternum. Fontal bossing (våldigt markanta frontal-ben i ansikte). Om äldre än 1 år, kan de få böjning av nedre extremiteter.

Vuxna: Ger svaga ben och ökad risk för fraktur eftersom osteoclaster ständigt tar bort och osteoblaster ständigt lägger nytt => Men nu kan inte osteoiden mineralisera => Svagt ben främst i de bärande delarna (höft)

Symptom Vuxen: Minskad Calcium, Minskad Fosfat, Ökad PTH, Ökad Alkalisk Phosphatas (Aktiva Osteoblaster ökar detta då det skapar alkalisk miljö för att lägga calcium i ben, motsatt till syra för att ta bort).

Osteoporos – Minskad Benmassa pga ålder

Förlust av trabecular benmassa vilket ger porösa ben risk för frakturer. Baseras på peak benmassa och sedan förlust därefter. Med åldern får man en topp för sin benmassa (runt 30 år). Därefter är det nedåt och man förlorar benmassa över tid. Eftersom östrogen är hämmande av nedbrytning så blir kvinnor i post menopaus mer känsliga.

Styr av: Diet, träning, Vitamin D receptor (ärfvlig), Östrogen (skyddar med nedbrytning)

Kliniskt: Smärta och ökade frakturer i vikt-bärande ben, minskad bendensitet (synd på DEXA scan). **Serum calcium, fosfat, PTH och Alkalisk Phosphatas är normala** (Skiljer från Osteomalacia)

Behandling: Vitamin D, calcium, träning. Bisphos (inducera apoptos hos osteoclaster). Östrogen, Glucocorticoider ska minskas.

Minskad östrogen => ökad IL-1, IL-6, TNF => Stimulerar RANK => Suppression av OPG.

Paget Disease of Bone – Lokal aktivering av Osteoclaster

Obalans mellan osteoclaster och osteoblaster kan vara Virus som aktiverar och leder till IL-1,6 och M-CSF (aktiverar osteoclaster) annan ide är mutation i genen **SQSTM1** som ger överaktivering av osteoclaster. PTH => Aktivera Osteoblaster => Aktiverar Osteoclaster. Osteoclaster börjar nu reabsorbera ben utan att osteoblaster aktiverar dem. Benen blir svaga och det aktiverar osteoblasterna. Tillslut klara inte osteoclasterna mer och osteoblasterna lägger ner ben i stress, vilket blir ett dåligt jobb. Slutresultatet blir en tjock sclerotisk ben som lätt får frakturer.

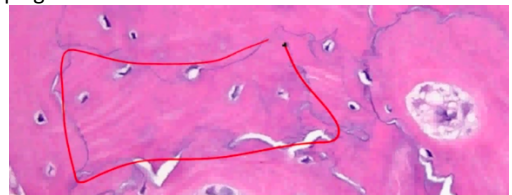
Kliniskt: Ofta runt 60 år och troligen pga virus, Lokal process som drabbar 1–2 ben och inte alla skelett.

Histologiskt: Mozaikmönster med dessa "puzzel-bitar" (blåa streck).

Symptom: Smärta (pga mikrofrakturer), Ökad hatt-storlek (benen växt), Hörselförluster (benen vuxit så det stör), "Lion-like ansikte" (om ansiktet blir tjock och skelettskt, **Isolerad ökad alkalisk fosfatas, calcium/fosfat/PTH är normala**).

Behandling: Calcitonin (Inhiberar osteoclaster), Bisphosfatas (apoptos av osteoclaster).

Komplikationer: High-output cardiac failure, pga shuntar som hjärtat måste pumpa genom. Osteosarcoma => cancerrisk



Osteomyelit – Infektion/Inflammation i ben av Bakterier

Infektion av benmärgen och ben ofta hos barn. Orsakas ofta av bakterier som kommer dit genom blodet. Kommer ofta till Metafysen (barn) och Epifysen (vuxna). Epi/Meta/Dia-fysen.

Orsakas av: S.Aureus, N.Gonorrhoeae (Sexuellt aktiv), Slamonella, Pseudomonas (diabetiker, Intravenös), Pasturella (Hund/Katt-bett). Tuberkulos kan också orsaka.

Symptom: Smärta i ben med feber och leukocytos (ökad vita i blod). Lytiskt fokus omgivet av skleros på röntgen. Diagnostik genom blododling.

Avascular (Aseptisk) Necrosis – Ischemisk nekro

Ischemisk nekros av ben/benmärg orsakad av trauma/steroider/sickle-cell och Caisson disease.

Komplikationer: Osteoartrit (skada av leden pga nekros av benet) och frakturer

Förekomst av cancer och vilken ålder (4 vanligaste) - Maligna

Decade	1	2	3	4	5	6	7	8	%	Total No
Osteosarcoma		601	228						65	1274
Chondrosarcoma					110	132			44	545
Ewing's sarcoma	72	231							75	402
Chordoma						69	54		47	262

Bentumörer

Osteom – Benign, Ansiktet – 40–50 år

Benign och växer vanligast på ytan av ansiktsben, kopplat till Gardner syndrom.

Osteoid Osteoma – Benign utväxt diafys, osteoid-center

Benign tumör hos osteoblaster som lägger osteoid och omringad av reaktivt ben. Uppstår ofta hos yngre vuxna (10–20 år) och uppstår i cortex hos långa ben, diafysen (femur t.ex.). (Robbins säger Metafys...)

Symptom: Benskärta som **går bort vid intag av aspirin**. Röntgen visar en benign massa med en genomskinlig (osteoid) center.

Osteoblastoma – 10–20 år ryggkota

Likar osteoid osteoma men:

- > 2 cm
- Växer oftast vid **ryggkotor**
- Smärta som **INTE försvinner vid aspirin**

Osteochondroma #1 benign av ben – Lateralt utskott 10–30 år

Benign tumör med ben och överliggande brosk-kappa. Växer som ett lateralt utskott från tillväxtzon och blir då som ett utskott. Kommer ge brosk på ytan och ben innanför. Det är ihopväxt och fortsättning på benet det växer ut ifrån. Vanligt EXT1/2 mutationer (Heparinsulfat som behövs vid bildande av brosk). Slutar ofta växa när normala tillväxten av ben slutar. **Brosket kan omvandlas till Chondrosarcoma**

Osteosarcoma – Malign – Runt knäet ofta <20 år

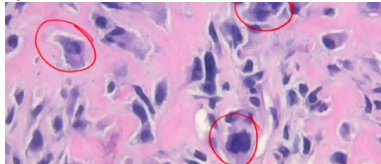
Malign proliferation av osteoblaster. Ses främst hos tonåringar och sedan en mindre topp för äldre med. Växer utåt och lyfter periostium. **RB-mutation vanlig (70%)** och de med retinoblastom har 1000ggr högre risk.

Familjär retinoblastoma är en riskfaktor till tonårs-versionen.

Paget Disease of Bone och strålning är riskfaktor för vuxna.

Växer oftast i metafysen av långa ben och då ofta distala femur eller proximala tibia. Visar sig som patologisk **fraktur** (försvagar benet) eller **benskärta** med svullnad. **Codmans angle** är vinkel som uppstår mellan utväxten och där benet egentligen är.

Histologiskt: Stora pleomorfa celler som tillväxar rosa osteoid



Giant-cell tumör – Ung vuxen på Epifysen runt Knäet, bubblor

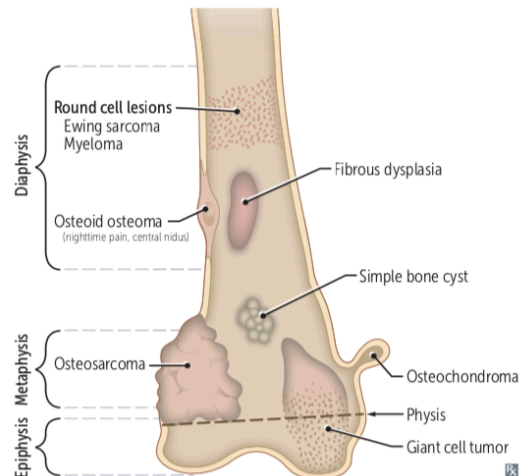
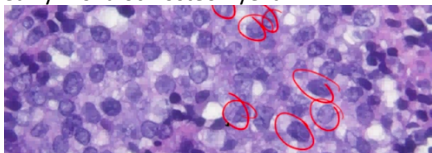
Tumör som består av flerkärniga jätteceller och stroma celler. Uppstår hos unga vuxna. Uppstår i Epifysen. På röntgen syns en "såp-bubbel" formation. Oftast patienter 20–40 år.

Ewing Sarcoma – Manliga barn, Diafys, onion skin 10–20 år

Malign proliferation av dåligt differentierade celler från neuroectoderm. Växer i **diafysen** av **långa ben** vanligen hos **manliga barn**. Trycket mot benet åt sidorna vilket gör att nytt ben kommer läggas "**Onion-skin**" utseende på röntgen, **smärtsamma förstoringar**. Har en **11:22**

Translokation. Har ofta metastaser men svara bra på kemoterapi. **Primitiv och neuroektodermal tumör (PNET)** delar mycket med Ewings Sarkom. Ofta ses fusion som bildar **EWS/FL1**.

Histologi: **Blåa celler** i benmärg som liknar lymfocyter, vilket gör det kan blandas ihop med Lymfona och osteomyelid.



Lab values in bone disorders

DISORDER	SERUM Ca^{2+}	PO_4^{3-}	ALP	PTH	COMMENTS
Osteoporosis	—	—	—	—	↓ bone mass
Osteopetrosis	—/↑	—	—	—	Dense, brittle bones. Ca^{2+} ↓ in severe, malignant disease
Paget disease of bone	—	—	↑	—	Abnormal "mosaic" bone architecture
Osteitis fibrosa cystica	—	—	—	—	"Brown tumors" due to fibrous replacement of bone, subperiosteal thinning
Primary hyperparathyroidism	↑	↓	↑	↑	Idiopathic or parathyroid hyperplasia, adenoma, carcinoma
Secondary hyperparathyroidism	↓	↑	↑	↑	Often as compensation for CKD (↓ PO_4^{3-} excretion and production of activated vitamin D)
Osteomalacia/rickets	↓	↓	↑	↑	Soft bones; vitamin D deficiency also causes 2° hyperparathyroidism
Hypervitaminosis D	↑	↑	—	↓	Caused by oversupplementation or granulomatous disease (eg, sarcoidosis)

Primary bone tumors

TUMOR TYPE	EPIDEMIOLOGY/LOCATION	CHARACTERISTICS
Benign tumors		
Osteochondroma	Most common benign bone tumor. Males < 25 years old.	Bony exostosis with cartilaginous (chondroid) cap [A]. Rarely transforms to chondrosarcoma.
Giant cell tumor	20–40 years old. Epiphysis of long bones (often in knee region). Arises most commonly at distal femur and proximal tibia. "Osteoclastoma."	Locally aggressive benign tumor. "Soap bubble" appearance on x-ray [B]. Multinucleated giant cells that express RANKL.

Malignant tumors

Osteosarcoma (osteogenic sarcoma)	One of the most common malignant bone tumors. Bimodal distribution: 10–20 years old (1°), > 65 (2°). Predisposing factors: Paget disease of bone, bone infarcts, radiation, familial retinoblastoma, Li-Fraumeni syndrome (germline p53 mutation). Metaphysis of long bones, often around knee [C].	Codman triangle (from elevation of periosteum) or sunburst pattern on x-ray. Aggressive. Treat with surgical en bloc resection (with limb salvage) and chemotherapy.
Ewing sarcoma	Boys < 15 years old. Commonly appears in diaphysis of long bones, pelvis, scapula, ribs.	Anaplastic small blue cell malignant tumor [D]. Extremely aggressive with early metastases, but responsive to chemotherapy. "Onion skin" periosteal reaction in bone. Associated with t(11;22) translocation causing fusion protein EWS-FLI1. 11 + 22 = 33 (Patrick Ewing's jersey number).

Brosktumörer

Brosktumörer växer oftast i medulla. Benigna tumörer växer oftast i små ben i händer och fötter, medan maligna ofta växer centralt i pelvis eller centralt skelett.

Kondrom – Benign, Medulla, Små ben (hand/fot)

Benign brostkumör som växer i medulla av små ben i händer och fötter. Oftast hos 20–50 år gamla. Finns två varianter och båda har med mutationer i IDH1/2 gener att göra.

Kondrosarkom

40 – 60 år ofta benen vid skuldra, pelvis, proximala femur och revben. Växer i medullära kaviteter och histologiskt syns väl-differentierade broskliknande anaplastiska egenskaper.

Metastatiska tumörer #1 maligna i ben

Mer vanliga än primära tumörer. Skapar ofta **osteolytiska** (Punched-out) lesioner => hål. Ofta blodbildande märg: kotpelare, bäcken, revben, proximal femur/humerus.

Prostata carcinom producerar klassiskt **osteoblastiska** lesioner => lägger ner ben och ger skleros.

Vanliga cancerkällor: Prostata, bröst (ER+), lungor, njure

Leder

Anslutning mellan två ben, solida leder som ger strukturell styrka och synovialleder som ger rörelse.

En led har båda benen då brosk producerat av **Chondocyter (articular cartilage, typ 2 kollagen och protoglykaner)**, omringar av en led-kapsel som är klädd i synovium som ger synovialvätska. Synovium består av lymfkörtlar och typ A-celler (tar bort skräp) och typ B-celler (producerar vätska till leden).

Atros - Degenerativ led-sjukdom – Slitage, degeneration #1

Progressiv degeneration av artikulära brosket. Beror ofta på slitage och riskfaktorer är: Ålder, Fetma och trauma. Störningar av brosklinjen och när brosket är helt borta kommer ben att gnida mot ben => Eburnation (polish) av subchondral bena. Osteophyte formation (benutskott), uppstår **vanligen i DIP/PIP** => förstoring av lederna. Främst 60–70 år. När Chondrocyterna försökt reparera kan de börja producera mer kollagen istället för protoglykaner och tillslut även byta till Kollagen typ 1 (ben). Tillslut går de in i apoptos. Synovitis (inflammation av synoviumet) uppstår när "joint mice" (bitar) flagnar bort och ska tas hand om av Typ A celler. Det lockar inflammatoriska celler.

Kliniskt: Ofta berörs höfter, lumbara-ryggregionen, knän, DIP, PIP hos fingrarna. Visar sig som stelhet i lederna som **blir värre över dagen** (då leden får vila under natten). **Är man över 40 och börjar få ont i höft eller knä är det sannolikt artros.**

Reumatoid Artrit – Medelålders kvinna – Morgonstel, IgM

Autoimmun systemisk sjukdom och ses därför mest hos medelålders kvinnor. Kopplad till **HLA-DR1/4**. Systemisk sjukdom men kopplas normalt till lederna. Ger **Synovitis** (inflammation av Synovium) som ger formation av **Pannus** (inflammerad Granulationsvävnad av fibroblaster och inflammatoriska celler). **Leder till destruktion** av och sammanfogning av led. Många har antikrop mot Cyklisk Citrullinerande Peptid (**CCP**) som bidrar till nedbrytning av leder.

Symptom: Morgon-stelhet som förbättras med träning som gör att leden tar sig loss från inflammationen. **Symetiskt** drabbning av (ofast), fingrar, handled, armbåda, anklar, knän. DIP är oftast sparad.

Feber, malaise (olustig känsla), viktninskning, myalgias (muskelsmärta).

Kliniskt: Reumatiska noder (ses ofta i hud men även organ), Vaskulit, Baker cyst (svullen Bursa bakom knä), Pleura effusion, LAD (förstorade lymfnoder).

Lab: IgM antikroppar mot Fc-delen av IgG. Neutrofiler och mycket protein i synovialvätskan. **Reumatoid Factor, Anti-CCP** i blodprov.

Komplikationer: Anemi och kronisk sjukdom (Hepsidin kommer dämpa järnomsättningen). Sekundär Amyloidosis (Kronisk inflammation producerar SAA i lever => AA => Deponeras i vävnad)

Seronegativ Spondyloarthropathies – Seronegativ Autoimmun

Led-sjukdomar som saknar Rheumatida faktore (serum-negativa), Axiala skelettet invlandad. HLA-B27 koppling.

Ankylosing

Sacroiliac led och ryggen. Ofta hos unga vuxna män som får lower back pain. Kan ge fusion av kotorna. Patienten kan ha Uveitis (rödhet av ögonen och dimsym => kan ge blindhet),

Reiters syndrome – Reaktiv Artrit – Efter infektion (G-)

Arthrit, Urethrit och Conjunctivit. "Cant see, cant pee, cant climb a tree". Ofta hos unga vuxna män efter GI (Salmonella, shigella, Yersinia, Campylobacter, E.coli) eller Sex (Clamydia. Trachomatis) infektion.

Psoriatic Arthrit

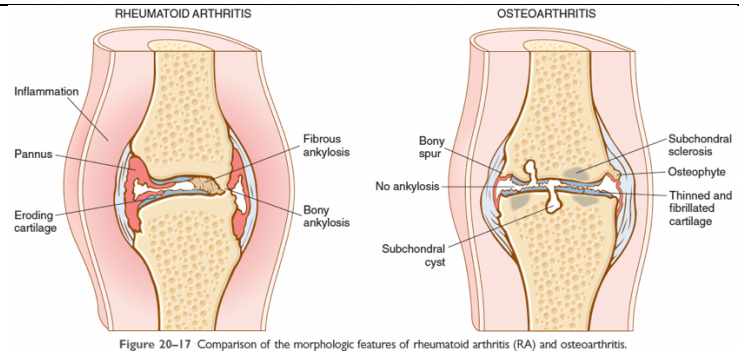
Ses hos 10% av de med psoriasis. Involverar axiala och perifera leder. DIP i händer och fötter ofta drabbade med "sausage" fingrar eller tår.

Infektiös artrit

#1 N. Gonorrhoeas: Ofta hos yngre vuxna sexuellt aktiva, vanligast.

#2 S. Aureus: Äldre barn och vuxna

Har ofta en led (vanligen knäet) som blir varmt med begränsad rörlighet. Har ofta feber, ökade WBV och ökad SR. Detta går lätt att behandla med antibiotika och då undvika skada.



Gikt/Gout – MSU kristall, Urinsyra - Stortå

Deposition av MSU (Mono-sodium-Urate) kristaller (tofi) i vävnad (speciellt leder) och bildas från urin pga Hyperuricemia i blodet. Kristallerna aktivera neutrofilerna och ger smärta.

DNA/RNA => AMP (HX) /GMP (Guanin) => Xantine => XO => Uric-acid

Med Gikt får man ökad Uric-Acid som beror på att man skapar för mycket eller filtreras dåligt via njurarna. **URAT1 och GLUT9** är associerad med hyperurikemi och gikt.

Primär: Oklar anledning till överproduktion/minskad utsöndring. Vanligare hos vuxna män

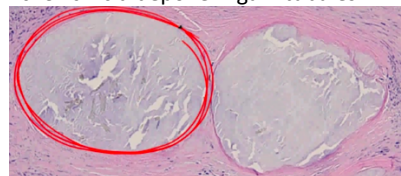
Sekundär:

- **Leukemi och Myeloproliferativa sjukdomar** => Stor cellomsättning och därför mycket nedbrytning puriner.
- **Lesch-Nyhan syndrom:** HGPRT brist, vilket är ett enzym som bryter ned HX och guanin och därför inte skapar Xantine, därav mindre Uric-acid. De har därför även metal retardtion.
- **Renal insufficiens:** Man kan inte göra sig av med uric-acid.

Akut Gout: Smärtfull artrit i stortån (**Podagra**). Kan orsakas av att man äter kött eller alkohol (biprodukt hindra exkresion av uric-acid i njure).

Kronisk Gout:

- **Tophi:** Uric-acid kristaller i mjuk vävnad eller leder (bild nedan). Vita deponeringar med fibros runt.
- **Njursvikt:** Uric-Acid deponeringar i tubules.



Kliniskt: Hyperuricemia i blodet och Nål-liknande kristaller med negativ birefringence (när de ligger platt blir de **gula**) under polariserat ljus i synovialvätska.

Behandling: Minska svullnad och smärta: NSAID, Cortison, Dietförändringar (minska bildandet av MSU).

Pseudogikt - Kalciumpyrofosfatkristaller

Liknar gikt men beror istället på deponering av Calcium Pyrophosfat. Rhomboid-formad kristall med svagt positiv birefringence under polariserat ljus i synovialvätskan.

Skelettmuskel

Dermatomyositis – Proximal muskelsvaghet, Utslag (butterfly)

Autoimmun Muskelinflammation med hud-inflammation. Oklart varför men vissa fall är kopplade till cancer (Mag-cancer). **Nära huden**

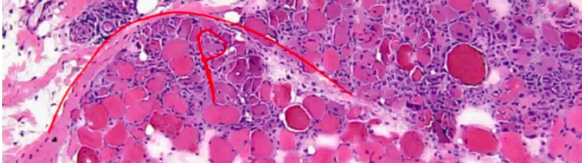
Kliniskt: Bilateral proximal muskelsvaghet (kan inte kamma håret, eller gå upp för trappor), distal involvering kan komma senare.

Rodnad på över ögonlocket (Heliotrope Rash), Butterfly Rash (kinden, liknande som associeras med Lupus) kan också ses.

Röd papules (utslag) på armbåge, knogar och knän. Vissa med HLA-DR3/5 kan utveckla efter Coxsackievirus eller vissa cancerformer.

Lab: **Ökad kreatinin** (muskelskada), positiv **ANA (likt Lupus)** och anti-JO-1-antikropp (Hallmark), Perimysial inflammation (CD4+ T-celler) och Perifascicular atrofi (Skiljer från Polymyositis)

Behandling: Kortison



Polymyositis – Inflammation muskel, Ej hud!

Inflammation av skelettmuskel som liknar Dermatomyositis men involverar INTE huden. **Endomysial inflammation** (CD8+ T celler) med nekrotiska muskelfibrer.

Diagnostik: Anti-JO-1, ALDolase, Creatine kinas, regioner av döda muskler.

X-kopplad Muskulär Dystrophy - Barn

Degeneration sjukdom där skelettmuskel byts ut mot fettvävnad pga **deletion av Dystrophin**. Mutationer är oftast spontana i denna gen eftersom det är en av de största i genomet. Dystrophin är ett protein som kopplar mot ECM. Visar sig som svaghet i proximala muskler vid 1 års ålder. Senare involveras även distala muskler. Hallmark är **Vad-Pseudohypertrofi**. När muskel läggs under belastning så omvandlas det. Vid 1 år ålder börja man använda vaden och **omvandla den till fett**.

Lab: Kreatinin-Kinas är stegrad

Död uppstår pga hjärtsvikt eller lung-svikt då myocardiom eller diafragma blir drabbat.

Becker muscular Dystrophy

Samma som X-kopplad men här har du en mildare variant där istället du deletion så har du en mutation av Dystrophin.

Neuromuskulära junction

Myasthenia Gravis – Antikroppar tävlar mot Ach

Antikroppar mot receptorerna som tar emot Ach hos musklerna. De förstör inte receptorerna utan tävlar med Ach. Får svårt att utföra upprepade kontraktioner då vid varje kontraktion kommer mindre Ach att utöndras, ända till man vilar och bygger upp förrådet. Vanligare hos kvinnor (autoimmun). Involverar ofta ögon och leder till Ptosis (fallande ögonlock) och dubbelseende (diplopia). Kopplad till Thymus Hyperplasi eller Thymoma.

Behandling: Anti-kolin-esteras- för att låta Ach ligga längre i klyftan.

Lambert-Eaton Syndrome – Antikropp presynaps Ca²⁺ kanal

Uppkommer som paraneoplastiskt syndrom, vanligast vid småcellscarcinom. Leder till försämrad Ach utsläpp. **Proximala muskler ofta involverande och ögon ofta befriade!** Anti-Kolin-Esteras behandling förbättrar inte symptomen. Symptomen förbättras med användning av musklerna => Tvingar in Ca²⁺. Tar man bort tumören kommer paraneoplastiska syndromen försvinna.

Mjukdelstumörer

Lipoma – Benign fett #1 vuxna

#1 benigna mjukdelstumören hos vuxna.

Liposarcoma – Malign fett #1 vuxna

#1 Maligna tumören hos fett och maligna mjukdelstumören hos vuxna. Lipoblastiska cell är karaktäristiskt. 50–60 års ålder. Amplifiering av MDM2-gen är vanlig. Dessa binder och degraderar p53. T(12;16) translokation är också vanlig vid myxoida/rundcelliga pleomorfa liposarkom.

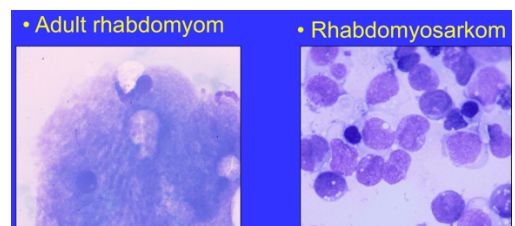
Rhabdomyoma

Benign Skelettmuskeltumör. Man kan ha Cardiac Rhabdomyoma och det är kopplat till Tuberous Sclerosis.

Rhabdomyosarcoma #1 mjukdel barn (Skelettmuskel)

Malign tumör hos skelettmuskel. #1 mjukdelstumör hos barn.

Rhabdomyoblast-cell är karaktäristisk och är Desmin positiv. **Oftast vid huvud, nacke eller vagina** om flicka (runt 5 år). Translokation av PAX3 gen med FKHR-gen t(2;13) är vanligt hos subtypen alveolär.



Huden

Producerar:

- D-Vitamin
- Antimikrobiella peptide
- Tillväxtfaktorer
- Proteinaser
- Antikroppar

Motstår angrepp genom

- Lågt pH (5-6) => Mjölksyra och fett från körtlar
- Lysozym från svett
- Antimikrobiella peptide
- Barriärfunktion (Keratin)
- Pigment

Lagren

Corneum: Hornlager, döda celler, keratin

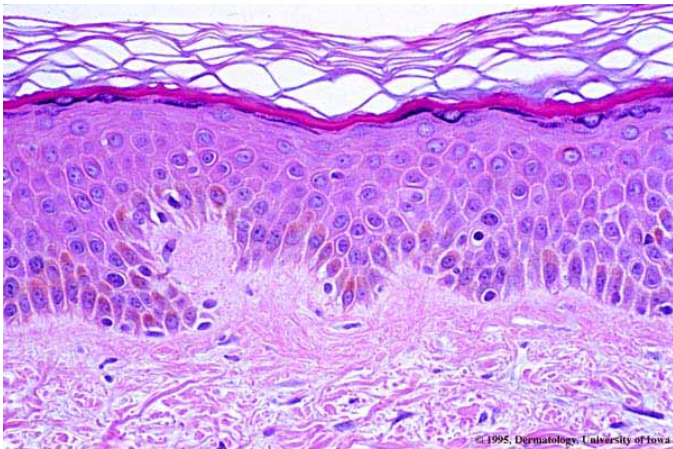
Lucidum: Genomskinligt

Granulosa: Ser granula i cytoplasma – Långt upp

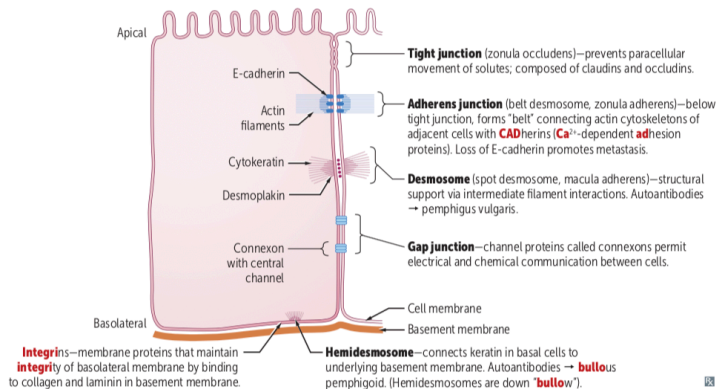
Spinosa: Kopplade med desmosomer (syns som bryggor) - Tjockt

Basal: är stam-cellslagret och det som producerar keratinocyter

Normal hud

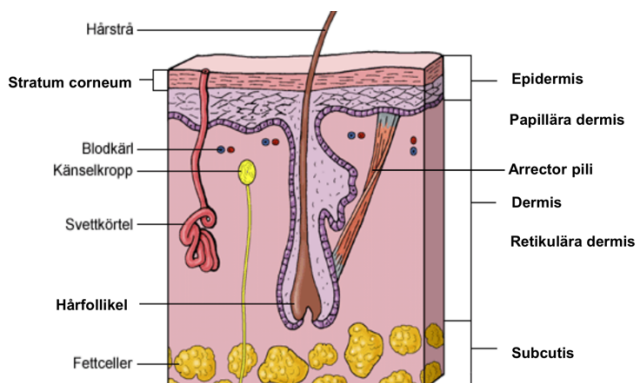


© 1995, Dermatology, University of Iowa



Dermis

Svett, talg, pacinikroppar



Ord

Acantholysis:	Cellerna i stratum spinosum förlorar vidfästningen till varandra.
Acanthosis:	Ökad tjocklek av epidermis.
Apoptosis:	Programmerad celledöd. Keratinocyter blir eosinofila i epidermis.
Basal degeneration:	Skadat stratum basale.
Dermal sclerosis:	Homogeniserade kollagenbuntar
Dyskeratosis:	Rubbad hornbildning av enskilda keratinocyter.
Elastosis:	Degenererat elastin (ofta UV-inducerat)
Epidermotropism:	Epidermal infiltration av atypiska mononucleära celler.
Exocytosis:	Migration av celler upp i epidermis.
Histiocyt:	Vävnadsmakrofag
Hornpärlor:	Rundade intraepidermala områden med hornmaterial
Hydrop degeneration:	se basal degeneration
Hypergranulosis:	Breddökat stratum granulosum
Hyperkeratosis:	Förtjockat Stratum corneum
Inklusionskropp:	Ofta virusorsakad intracellulär förändring
Jättecell:	Flerkärnig histiocyten
Koilocyt:	Virusinficerad keratinocyt "fågelögon" ffa HPV-virus
Kärnsplitter:	Kärnfragment av neutrofila granulocyter.
Lichenoid reaktion:	Inflammatoriskt bandformat cellinfiltrat subepidermalt.
Melanofag:	Makrofag med intracellulärt (fagocyterat) pigment
Mikroabscess:	Små (oftast intraepidermala) ansamlingar av vita blodkroppar
Monomorf:	Morfologiska likformighet inom samma cellpopulation.
Ortokeratos:	Kärnfritt (normalt)stratum corneum.
Pagetoid uppvandring:	Förekomst av atypiska celler i epidermis
Pallisadering:	Celler på rad, kan vara histiocyter (granulom) basalceller (vissa basaliom)
Papillomatos:	Vågformig proliferation av epidermis.
Papillära dermis:	Superficiella dermis från basalmembran till övre kärlplexa.
Parakeratos:	Kärnrester i stratum corneum
Perivaskulärt infiltrat:	Ansamling av inflammatoriska celler runt kapillärer i dermis
Pigmentinkontinens:	Deposition av pigment (melanin) i dermis.
Polymorf:	Morfologiska variationer inom samma cellpopulation.
Retikulära dermis:	Basala dermis, basalt om övre kärlplexa ner till gräns mot subcutant fett.
Skumcell:	Makrofag med lipidinlagring i cytoplasman
Spongios:	Intraepidermalt extracellulärt ödem
Vacuoliserings:	Intracellulär uppkläring

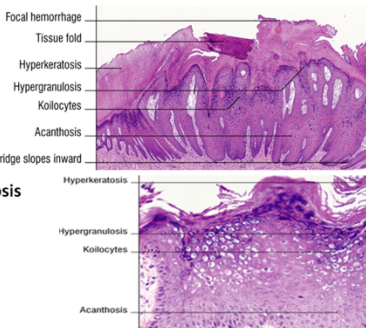
Melanocyter

Producerar Tyrosine => Melanin som skickas ut i Melanosomer till keratinocyter.

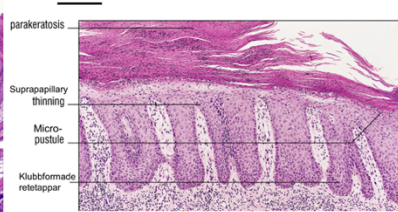
Veruca Vulgaris - Vårter - HPV
 Vårter, HPV, På tjock hud
 Självläkande!, Unga, Infektion
 Immunsupprimerade

Histologi:

HyperOrtho/Parakeratos
Epiderm Papillomatos + Acanthos
Epiderm hyperplasi, hyperkeratos
koilocytes
Förtjockad startum Granulosum



Hud



Psoriasis

Ärftlig, alla åldrar

Överdriven keratinocyt-proliferation
 Reaktiv epidermal hyperproliferation
 av skivepitel. **Knän och armbågar**
 Abnorm keratinocytdifferentiering
 Välaggränsad lesion med fjällning
Oftast ej klåda

Stearinartad fjällning, **Silver-fjällande**
Köbner fenomen (kommer vid skada)
 Nagelförändring, hårbotten.

Histo: Hyperparakeratos, Acanthos
 Klubbformad reteappar, smala papiller
 Tunn ovanför papiller => blöder prickar
 Inget granulérlager

Seborrhoisk Keratos - Äldre

#1 Benigna tumör äldre

Viss ärftlighet, kosmetisk
 Hudfärgad till gråsvart
 Vanligast på bålén
 Platta, keratin-horn-cystor

Leser-Trelat sign:

Multipla flera nya =>
 indikera Maliginitet, GI, lymfsystem

Histologi:

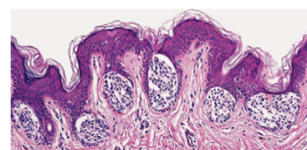
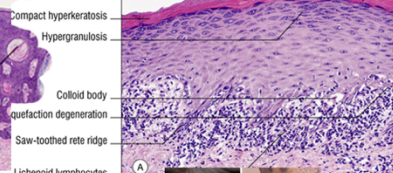
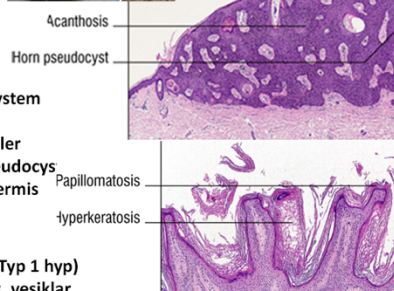
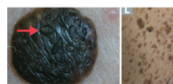
Acanthos, basal, monomorf celler
 Upphöjd med Horncystor/Pseudocyst
 Jämn horisontell gräns mot dermis

Eksem - Atoisk Dermatit

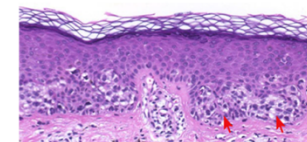
Mycket vanlig, ärftlig
 böjväck eksem, astma, rinit (Typ 1 hyp)
 Torr, klåda, rivmärken, Fuktig, vesiklar
Ullintolerans
Sämré vintertid

Histo: Tjock hornlager

Fokal Parakeratos, Acanthos
 förlängda reteappar
 Lymfocytär exocytos, spongios
 Dermala:
 Perivaskulära lymfocyt infiltrat
 Subepidermalt ödem



Sammansatt pigmentnaevus



Lichen Planus

Ingen ärftlighet, ofta klåda
 Lokal, handleder, bucca-slemhinna (vitt)
 Vita streck i huden

Köbner fenomen

Pruritic, Planar, Polygonal, Purple Papule
Histo: Hyperorthokeratos, hypergranulos

Sågtandad Acanthos =>

Inflammation mellan dermis/epidermis
Civatte kroppar = eosinofiler i epidermis
Bandformat Lymfocytärt infiltrat

Pigment-Nevus - Födelsemärke => MM

Benign men MM kan komma från atypisk
 Ofta från födsel och kan **växa hår!**

Intradermal = Kupolförmad, D, #1 Vuxna

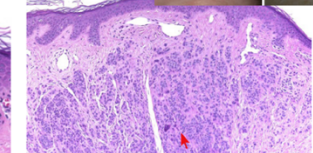
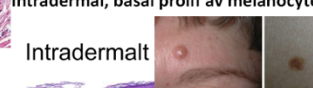
Junction = Platta, mellan D/ED #1 barn

Skiljs från Seborrhoisk Keratos:

"Nätverk" syns i dermatoskop

Histo

Intradermal, basal prolif av melanocyter



Hud-Tumörer: UV-Risk! (UVB)

Malign Melanom - Melanocyt

#1 Allvarligaste hudcancer

Risikfaktor: Ärftlig, hudtyp,
 många nevi, tidigare MM, UV
 Carnivå I-V, Breslow (tjocklek, mm)
 Mitosfrekvens, Ulceration, Fibros

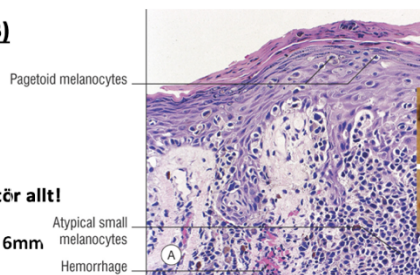
Vit-skugga runt, växer **INTE** hår! Förstör allt!

Misstanke = Alltid ta bort!

Assymetri, Border irreg, Color, Diam > 6mm

Histo:

Atypiska melanocyter i epidermis/dermis (typisk MM)
 Pagetoid konsumtion av epidermis (bara MM)
 Dermal fibros, Kärlnybildning, Saknar pallidering,
 Epidermis krossas => blod, sårvätska => kliar (ej nevus)



Skivepitelcancer - #2

#2 Vanligaste hudtumören

Epiteliala celler/keratinocyter, kan växa fort och fjällar
 Metastaserar

Främst från UV-belyst

Bildar Sår/Ulcerus

Risikfaktor: Hudtyp, UV

Immunsuppression: Efter organ transplantation

Högrisk: Nedre Läpp, öra, genitalt

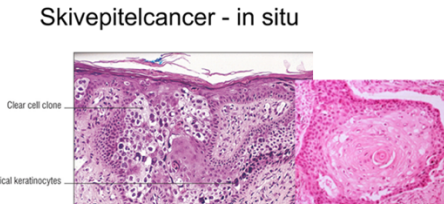
Histologi Atypiska keratinocyter, Dyskeratos

Ganska stora, Eosinofila (Rosa), Bildar Keratin (syns)

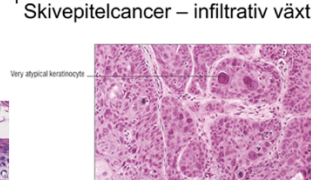
Mycket Keratin => Hornpärlor (dör och släpper ut)

Horn, Intracellulära bryggor. Högdiff => Producera horn

Skivepitelcancer - in situ



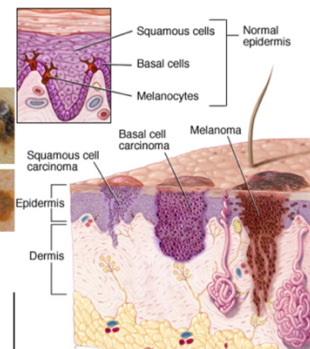
Skivepitelcancer - infiltrativ växt



Melanocyt => Nevus (Benign), MM (Benign)

Keratinocyt => Seborrhoisk Keratos (Benign),

Skivepitel (Malign), Basalcellscancer (Malign)



Basalcellscancer - #1 - Solexponerad

#1 Hudtumör (35k fall/år)

Oftast äldre (35+, mest 50-60 år)

Ökar kraftigt!! Övre läpp, solexponering

Typisk bubblig/skuggig i kanten

Metastaserar INTE

Äldre med hudtyp 1-3

Risk: Hudtyp, Gener UV

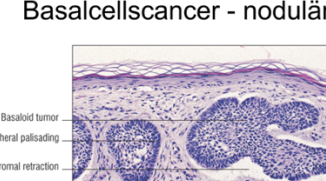
Typ: Superficial, Nodulär, aggressiva

Histologi

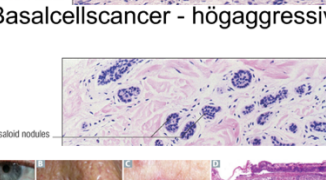
Cellproliferation från basallager/hårfol

Tumörkolvar med **pallidering (rader)**

Basalcellscancer - nodulär



Basalcellscancer - högaggressiv



Aktinisk Keratos - Förstadie Skivepitelcancer

#Rodnad, fjällande solexponerad hud

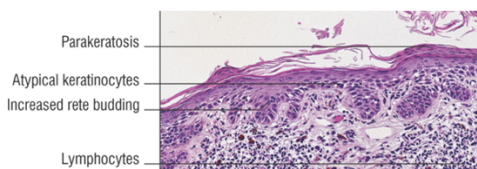
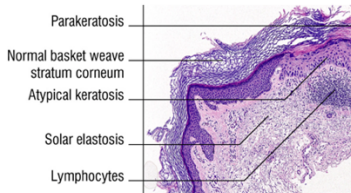
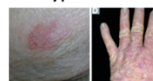
Främst ansiktem handrygg hos ljuskänslig

Kan vara Förstadium till Skivepitelcancer =>

Risikfaktor: Hudtyp 1-3, UV

Histologi:

Varierande intraepidermal ceullär atypi
 Förlust av granulérlager
 Associerad Parakeratos
 Aktinisk elastos i dermis



Blandat

Sjukdomar som ingår i neonatal-screening

Argininbrist (ARG), Fenyylketonuri (PKU), Galaktosemi (GALT), Med binjurebarkhyperplasi (CAH), Medfödd sköldkörtelhormonbrist (KH), Maple Syrup Urine Disease, PKU (ej bryta ner fenylnalalin)

Biomarkörer

Hepatocellulär cancer: AFP

Coloncancer: CEA

Carcinoid i GI: U-HIAA (Serotoninmetabolit)

CEA: Uppfökning av Colon, Pankreas, Lung och Bröst-cancer

GFR

eGFR: Skattat värde för GFR mätt med Cystatin C, Kreatinin eller Iohexol (gold standard)

Relativ GFR: Kroppsyteenormerat GFR-värde (ml/1.73 kvm kroppsyta/min), behöver Ålder och Kön. Behövs för att jämföra njurfunktion, t.ex. följa njurfunktion.

Absolut GFR: GFR icke korrigerat för kroppsyta (ml/min) behövs för att dosera läkemedel (t.ex. kontrastmedel). Kan ta Relativa och använda vikt/längd för att räkna ut.

Vit uppföljning tar man **Kreatinin** före och efter ACE-hämmare då intra-individuella variationen är låg.

Malignitetsgradering

Bröstcancer-Morfologiska kriterier: Tubularitet, Kärnatypi, Mitoser

Sjukdomar

PCOS: Amenorre, Sänkt fertilitet, Hirsutism (manlig behårig), Akne i vuxen ålder, övervikt, god/kolhydratsug.

Metodik

Undersöka metods **sensitivitet:** Behöver sjuka patienter. Till för att utesluta sjukdom.

Undersöka metodens **specificitet:** Behöver friska individer. Till för att bekräfta misstanke om sjukdom.

Positivt/Negativt Prediktivt värde påverkas av Prevalensen medan sensitivitet/specificitet inte gör det.

Beräkna O/R på Sensitivitet på 80%, specificitet 90%

$$\text{Sens}/(1 - \text{spec}) = 0.8/(1 - 0.9) = 0.8 / 0.1 = 8$$

ROC-analys kan användas för att avgöra vilken analysmetod som bäst påvisar sjukdom.

OR för individuella analyser och för kombination av båda kan användas för att se om enskild eller kombination ger bättre resultat.

Signifikant förändring (om man vet riktning) = 2.3x

$$\text{CVInom} (5.4\%) \text{ måste ändras } 2.3\text{ggr, alltså } 5.4\% * 2.3 = 12,4\%$$

Signifikant förändring (om man INTE vet riktning) = 2.8x

$$\text{CVInom} (5\%) \text{ måste ändras } 2.8\text{ggr, alltså } 5\% * 2.8 = 14\%$$

Veta inom normalvärde = 2.0x

$$\text{CV total är } 2\%. 2\text{ggr är inom } 95\% \text{ marginak} \Rightarrow 2\% * 2 = 4\%$$

Räkneexempel

	Diagn. melanom	Annan hudförändring
Positivt provutfall	80	10
Negativt provutfall	20	90

Sensitivitet: $80/100 = a/(a+c)$

Specificitet: $90/100 = a/(b+d)$

PPV: $80/90 = a/(a+b)$

NPV: $90/110 = d/(c+d)$

OR: $8 = (a/b) / (c/d)$

Prover

Haptoglobin: Högt: Inflammation, Lågt: Hemolys

Testa njurar tubulära funktion: Törstprov, U-Protein

Tidigt upptäcka njurskada: Urin/Kreatinin-kvot

Tubulär skada domineras urin av: Protein HC, kappa, lambda

Calcium-mätning ger felaktig (fritt) vid HypoAlbuminemi och Syrabas-rubbning

Ikterus vid Vid gallstas: Konjugerat bilirubin, **Utan gallstas:** okonjugerat bilirubin

Mörk urin: Vid Gallstas: Konjugerat bilirubin, **Utan gallstas:** Urobilin, urobilinogen

	Gastrin	Pepsinogen
Perniciös anemi	Hög	Låg
H.Pylori utan atrofi	Hög	Hög
Zollinger-Ellisson	Mycket hög	Hög
Atrofisk gastrit i corpus	Hög	Låg

Kronisk pankreatit:

Tecken: Viktnedgång, Stathorre, Osteoporos-anemi, järnbrist, Låga Mg Zn Folat D-vitamin, Högt PK(INR) **Mäta:** F-Fett, H-Trioelintest, Pankreasamylas (amylas), F-Elastas, Vitamin A, Vitamin E.

Ovariernas reserv: Anti-Müllerskt hormon i blod (serum).

Malabsorbtion av fett

Kliniska tecken: Viktnedgång, Lös avföring, Ikterus, capus medusae, ascites

Test att utföra: F-Fett, 13C-Trioelintest, F-Elastas

Sjukdomar med tillståndet: Exokrina pankreas, Gallsyrasyntesdefekt, gallsten, posthepatiskt hinder, "short bowel syndrom"

Störning på sekundära hemostasen: Vitamin K

Carcinoid och Neuroendokrina tumörer

Colon-Carcinoid: Serotonin (5-HIAA), får först systemiska effekter då den metastaseraren => Annars bryts serotonin ner direkt i levern.

Uppföljning av behandling: Kromagranin A

Glukos i urinen

En person med 30mM (4.3-6.3) B-Glukos får ut > 20 mM U-Glukos, det säger INGET om njurfunktion eftersom njurens max är 10 mM glukos.

Urintest

Negativ Nitrit trots bakterier i urin: Lågt Nitrat-innehåll i kosten, högt intag av C-vitamin (Askorbinsyra) eller att bakterierna inte producerar nitratreduktas.

PSA Fritt/Total ses högt kvot vid BPH och INTE vid Prostatacancer

Dexametason-test en syntetisk kortisolanalog för att bestämma ACTH-insöndring genom hämma kortisolnivåer i blod. Används vid misstanke om ACTH producerande tumör i hypofysen, kortisolproducerande adenom, hyperplasi osv.

Cystatin C ökar vid högdos kortikosteroider => Ökade Cystatin C => Falskt LÅGT eGFR.

Paracetamolskada visar tidigast: HÖGT PK(INR) och HÖGT ALAT

Levercirros (okompenserad):PK(INR) ökar, Albumin Minskar, Bilirubin ökar

Värdera toxisk symptom vid uttalad njursvikt: P-Urea

Tumörer

50% av bukorganen, ventrikel: GIST, Cajalceller (pacemaker) och har ofta cKIT (CD117) och kan behandlas med Gleevec)

Screening

PSA => Prostatacancer

F-Hb => Kolorektal cancer

AFP => Primär levercancer

CA125+HE4 => Ovarialcancer

CA19-9 => Pankreascancer

S100B eller LD=> Malignt melanom

LDH, hCG => Testikelcancer

Kvinna

Endometriecancer

- **Typ 1:** Adenom, 80%, 50 år, PTEN, Långsam, PTEN
- **Typ 2:** Serös/Klarcellig/Papilär, 70år, p53

Endometrie polyp: Menopaus-blödning, smärtfri blödning

Adenomyos: Förtjockad endometrie, smärta vid mens + riklig mens

Endometriehyperplasi: Tillväxt Körtlar + stroma (mellanrum)

Endometroid Endometriecancer: Till körtlar utan stroma/mellanrum
Myometrium

- **Leiomyom:** #1 Benign, ER-beroende, vit massa, fertila, försvinner själv vid menopaus, multipla
- **Leiomyosarkom:** 70+år, ensam, nekros, Ki67+

PCO: #1 Hormonell unga, LH:FSH > 3, diabetes typ 2, fetma,

Follikulär/Luteal Cysta: Ej sprucken follikel => Atrofi + blod

Krukenbärg: GI-metastas, Signet-ring-celler, båda ovarierna

Serös #1: 30-40år benign, 65+ malign, Psommonakropp (kalk), KRAS, BRAF

Mucinös: Ingen Psommonakropp

Könsstrimma: Ökad ER, unga tidig pubertet

Ovariecancer: CA-125

Grunulosa/Theca cancer: Massa ER+, tidig pubertet

Sertolig/Leydig: Virilisering, Manliga drag

Övriga: Gule => Ökat AFP, Chornio => Ökat b-hCG, sprids snabbt!

Lichen Atrophicus: Papperstunn

Lichen Simplex: Läderhud, förtjockning

Bröstcancer

- **Luminal A:** ER/PG+, Ki67-
- **Luminal B:** Ki67+
- **HER:** ER/PG-, HER+

Phyllodes: Löv-utväxt, liknar Fibroadenom

Fibroadenos: 35år, bröst tillbakabildas

Huden

Sebrhoisk Kerratos: #1 Benign äldre, Horncysta, Keratinocyter

Basal-cells-cancer: #1 Malign, Överläpp, ej metastas, tumörkolv (Palladisering), Basaloid proliferation

Skiv-epitel-cancer: #2 Malign, Allvarlig, Metastaser, Snabb, Hornpärla

Pigment-Nevus: Melanocyter

Malignt Melanom: Pagetoid uppvandring i D/ED, Mellanofager (makrofager), Melanon

Psoreasis: Elefantfötter (klubbformad ED), Silverfjällande

Lichen Planus: Sågtandad, Inflammation D/ED, Civate kroppar, Eosinofiler i ED

Skelett/Mjukdel

Achondroplasia (dvärgväxt extremiteter, FGFR3), **Osteogem imperfekta** (kollagen 1 brist, svag), **Rickets/Osteomalacia** (Vit-D brist, Defekt mineralisering, duv-bröstkorg)

Cancer: **Ewing** (10-20, t(11,22), Blå-celler, onion, skin), **Osteosarcoma** (20-30, Knäet, RB, Codmans angle), **Condrosarcoma** (50-60), **Chondoma** (60-70), **Storcelligt** (20-40, bubbligt)

Atro: Värre över dygnet, DIP/PIP, 60-70 år

RA: Morgonstel, kvinna, 40-50år, IgM, RF, Anti-CCP

Gikt: DNA/RNA => Xantin => Urea, Kristaller (Tophi), MSU (mono-sodium)

Pseudogikt: Kalcium-Pyro-Fosfat-Kristaller

Myastevia Gravis (Antikropp tävlar mot Ach), **Lambert-Eaton Syndrom** (Antikropp mot Ca2+ presynaps kanal), **Liposarcom**(50-60, MDM2-gen, p53)

Tyroidea

Hashimoto: Onkocyter, TPO-Ak

Cancer

- **Papillär:** RET/PTC, BRAF, Strålade barn, tom kärna=orphan annie
- **Follikulär:** Fibrös kappa, invaderar, RAS
- **Anaplastisk:** RAS, 100% dödlighet, 65+ år
- **Medullär:** C-celler, Calcitonin, Dubbelbryt polarisering, Kongo-färg: Rött/Rosa, RET Ca2+ minskar.

Cylindrar

Hyalint (Kraftansträngning), **Erytrocyt** (RA,SLE,Vaskulit),

Leukocyt(Pyelonefrit), **Njurtubili** (nekros, gift), **Korning** (Glomerulonefrit),

Vax (grav sakda, kronisk, nefrotisk syndrom, uremi)

Labbb

Cystatin C ökar vid Kortisol

Lever

Cirros: Stallatceller, typ 3 kollagen

Pre: Trombos, **Intra:** Cirros, **Post:** Högersidig-hjärtsvikt

Alkoholhepatit: IgA/IgG, ASAT > ALAT. Ta CDT/PETH, skada Zone 2 först. ALP ökat. Mallory-Kroppar /Cytokreatin i eosinofiler)

NASH: ALAT > ASAT, GT ökat

Alkoholist test: EtG/Ets: Korttids urin

Primär Billiär Cirros: IgM, Anti-Mitokondriell-Antikropp (AMA), ALP+GT ökning

Hemokromatos: HFE-gen, HCC pga järn skadar DNA, Perussian blue färg
Morbus Wilson: Koppar ökar, Ceruluplasmin minskar, utsöndras normalt via galla.

Okonjugerat bilirubin: Hemolys: Hb, Haptoglobin ner, Reticolucyter upp

Hepato-cellulär-Cancer: B-Catenin, p53, AFP

ASAT/ALAT > 2=> Alkohol/Hjärtinfakt, < 2 Hepatit

ASAT/ALAT stegring => Hepatocellulär skada

ALP/GT stegring => Gallgångsskada

Pankreas

Akut: Alkohol (sphincter oddi), gallgångshinder, Fråvaro tarmljud

Kronisk: Alkohol => Diffust, sedan => Diabetes + Malabsorption

Cancer: KRAS => p16 => SMAD4 => p53. CA19 (gallgång), CEA (även lever)

Njurar

Nefrotiskt

- **MCD:** #1 barn
- **Membranös:** #1 Vuxna, Silverfärg, Spikes/Domes, PLA2-Receptor-Ak
- **FSGS:** Icke-selektiv, Vissa segment, visa glomeruli

Nefritisk

- **Mesangie/IgA:** Henoch-Shönling, IgA-IgG, ledvärk, buksmärt, purpura
- **Membran-proliferativ:** C3-Nefritik factor => Komplement
- **Porliferativ/Infektiös:** 1-4V efter infektion
- **RPGN/Cresentrisk:**
 - Typ 1: anti-GBM/Good-Pasture, Kollagen 4, #1
 - Typ 2: SLE/RA
 - Typ 3: Paucci/Negativ (IF), Vaskulit, C-ANCA #1

Selektiv proteinuri: Orosomklorid + Albumin

Tubuliskada: Protein-HC

Cancer

- **Klarcellig:** VHL #1, **Papilär:** HGF-cMET (7) PT, **Kromofob:** Samling, IC
- **Onkycytom:** Samlingsrör, IC, Cyklin-D1, **Wilms:** Barn, omoget

Urologi

Urotelialcancer: Fält-cancerisering = återkommande och osynligt. **T2** = In i detrusormuskel = Cystektomi. Smärtfri Hematuri.

- **Papillärt (Ta):** Låg-gradis => Hög-Gradig
- **Flackt (Ti):** Direkt hög-gradig p53 tidigt

Skivepitelcancer: Kronisk Cystit eller Schistosomiasis

Mage/Tarm

Mikroskopisk kolit: Kollagen (+ lymfocyter), Lymfocyter (utan kollagen)

Adenocancer

- **APC:** Vänster, Trängre, KRAS => p53
- **MSI:** Höger, MLH1/MSH2 => BAX => BRAF

Pylori stenosis: Förtjockad muskel => "oliv", 2 veckor efter födsel

Cancer:

- **Intestinal:** Från atrofisk gastrit/ulcer
- **Diffus:** Signet celler, ingen prekursor
- **Familjär:** E-Cadherin, CDH-1
- **GIST:** Cajal-celler, cKIT (CD117): Fyllnadskänsla

MEN

MEN-1: Hypofys (Prolaktin/GH), Pankreas (Zollinger), Parathryioidea, MEN1 mutation

MEN-2a: Paratyroidea, Thyroidea (medullär cancer), Pheokromocytom. RET mutation

MEN-2b: Thyroidea (medullär cancer), Pheokromocytom, Ganglion mucus. RET mutation

Man

Seminoma: 50%, 35-40år, hCG, långsam. Strålning och inga metastaser

Icke Seminoma: Dåligt med strålning, metastaser. **Embryonal** (20-30, hCG/AFP), **Yolk** (3 år, AFP), **Chornico** (hCG, 20-30 år, snabb), **Teratom** (Saknar markör, alla åldrar).

Prostata: MYC-Ärftligt, PI3K/AKT

