Rigshospitalet

REGION

Kroniske kolestatiske sygdomme

Leverens, pancreas' og galdevejenes patologi

TS-kursus, Patologisk anatomi og cytologi, 2021

Virtuelt (via Teams)

Ovl. Anders Toxværd, Patologiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital

Kolestase

Årsag → Obstruktiv
Årsag → Non-obstruktiv

Obstruktiv (mekanisk) kolestase:

Betinget af læsioner i/ omkring ekstrahepatiske galdegange*

Non-obstruktiv kolestase:

Kolestatiske sygdomme og syndromer uden erkendelig obstruktion**

Årsager til Kolestase

Ekstrahepatiske*	Intrahepatiske**
Galdesten i ductus choledocus	Viral hepatitis
Tumor i caput pancreatis	Medikamenter
Tumor i ekstrahepatiske galdeveje (fx. Klatskin)	Primær biliær cholangitis
Kronisk pancreatitis	Primær skleroserende cholangitis
Primær skleroserende cholangitis	Galdesten, intrahepatiske
Iatrogen (kirurgi, iskæmi)	Granulomatøse tilstande
Andre neoplasier (metastaser, lymfom,)	Parasitær infestation
Penetrerende duodenalt ulcus	Graft-versus-host-sygdom
- kan alle resultere i ‘LDO’	Graft-rejektion, akut/ kronisk

Kolestase - begreber

Kolestase, fysiologisk:

Konjugeret hyperbilirubinæmi p.gr.a:

I. Hæmmet galdesyntese (hepatocytter)

II. Hæmmet galdeafløb (galdegange)

Kolestase, klinisk og biokemisk:

Defekte mekanismer for galdesekretion, førende til ophobning af substanser, der normalt afsondres i galden

Icterus (gulsot) og pruritus (kløe) - ledsaget af

S-Bilirubin↑

S-Basisk phosphatase (BASP) ↑
S-γ-Glutamyltransferase (γ-GT)↑

Kolestase - begreber

Kolestase, morfologisk:

Biokemisk kolestase associeret med deponering af galde i galdegangssystemet, inkl. hepatocytter,

-***som kan ses mikroskopisk***

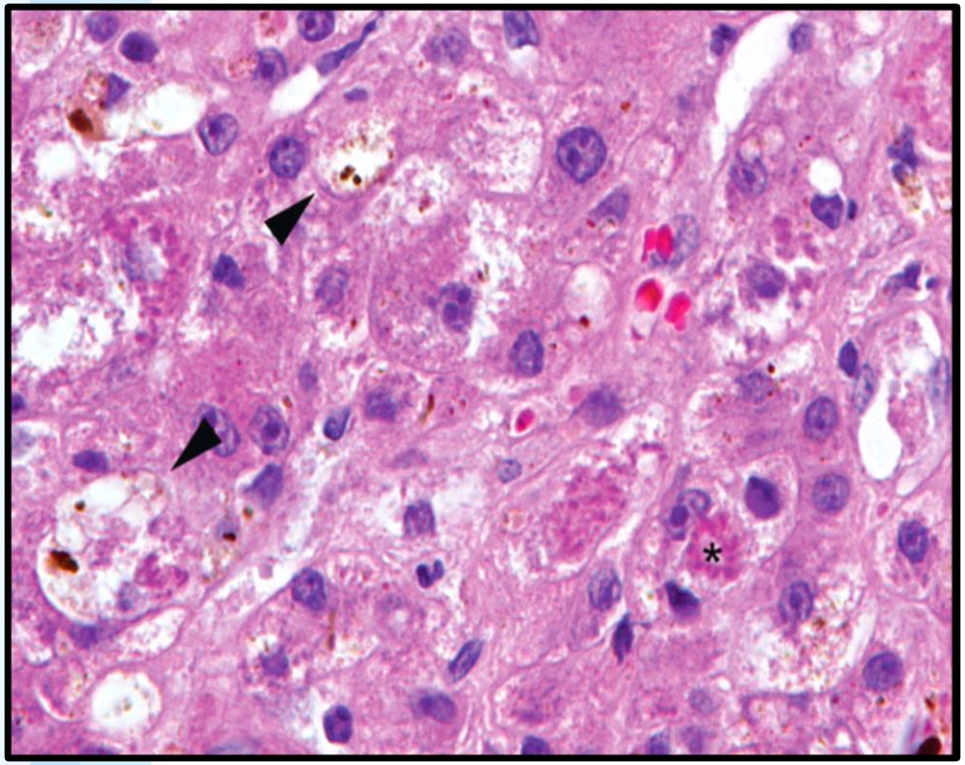
Akkumulation af galde i:

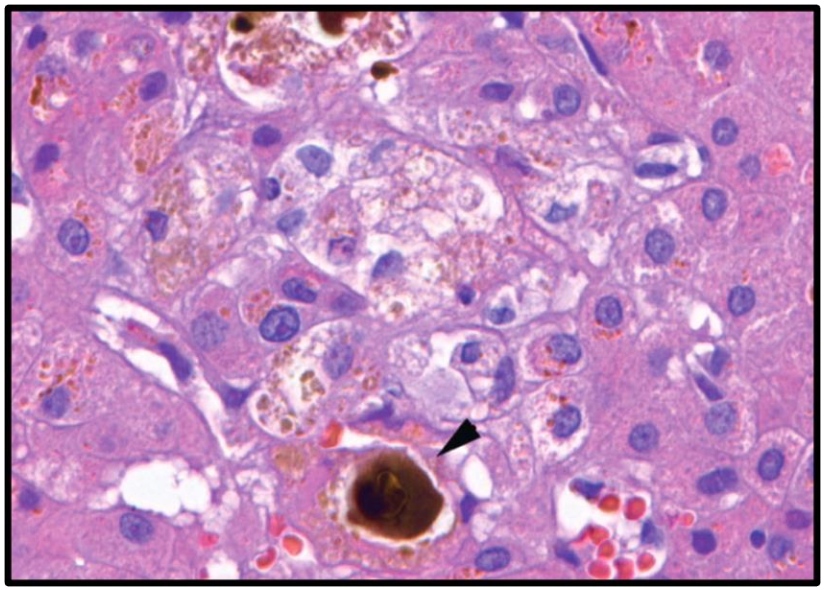
Hepatocytternes cytoplasma (galdepigment)

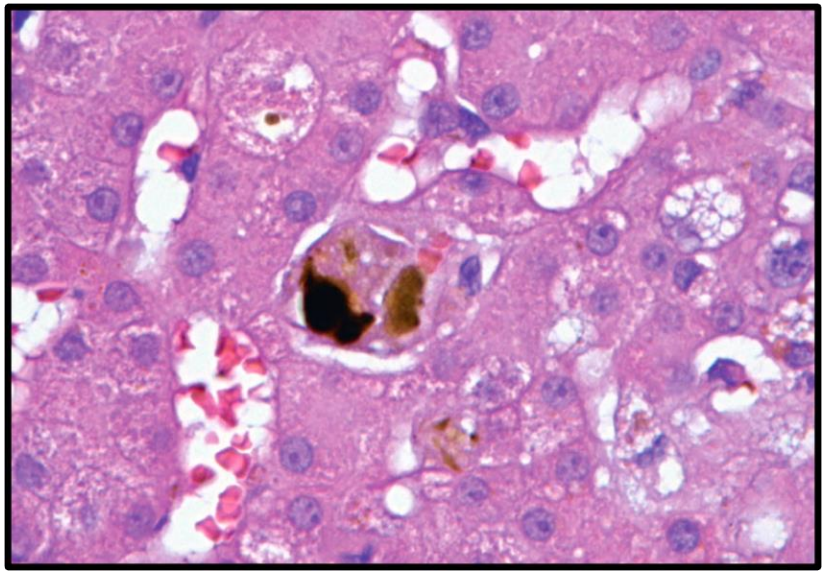
Dilaterede galdecanaliculi (‘galdetromber’)

Kupffer celler (regurgiteret galde)

-Af vedvarende, skadelig/ toxisk galdepåvirkning følger degenerative og regenerative levercelle- og vævsforandringer.







Akkumulation af galdepigment i hepatocytters cytoplasma, galdecanaliculi og i Kupffer celler

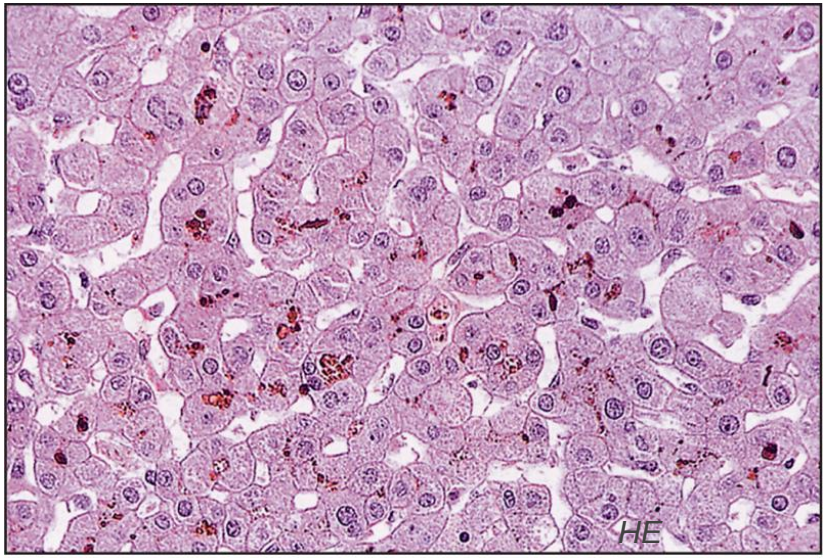
Billeder fra MacSweens Pathology of the Liver, 6th. Edit.

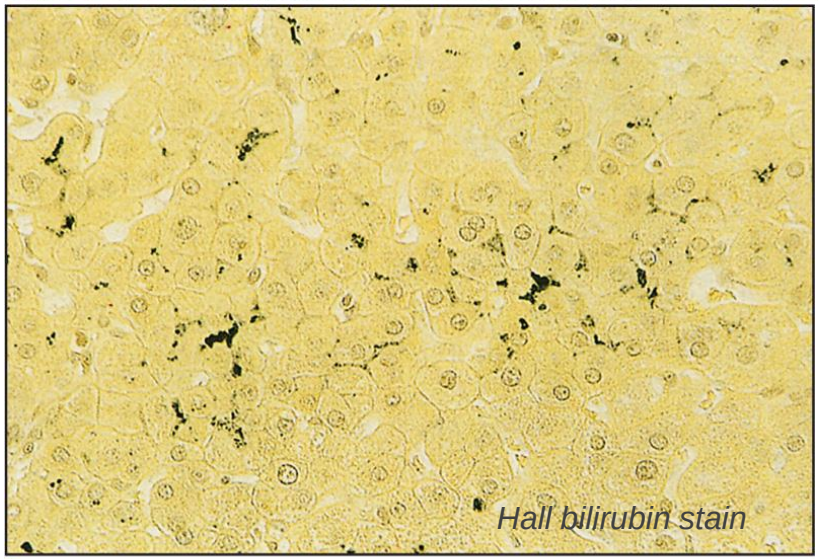
Tidlig kolestase
(non-obstruktiv og obstruktiv)

Centrilobulær (zone 3)
ophobning af bilirubin-pigment i hepatocytters cytoplasma

..og galde i dilaterede canaliculi
(små ‘galdetromber’)

Galde-regurgitation i Disses’ rum
⇒ fagocytose ved Kuppfer-celler





Tidlig kolestase..

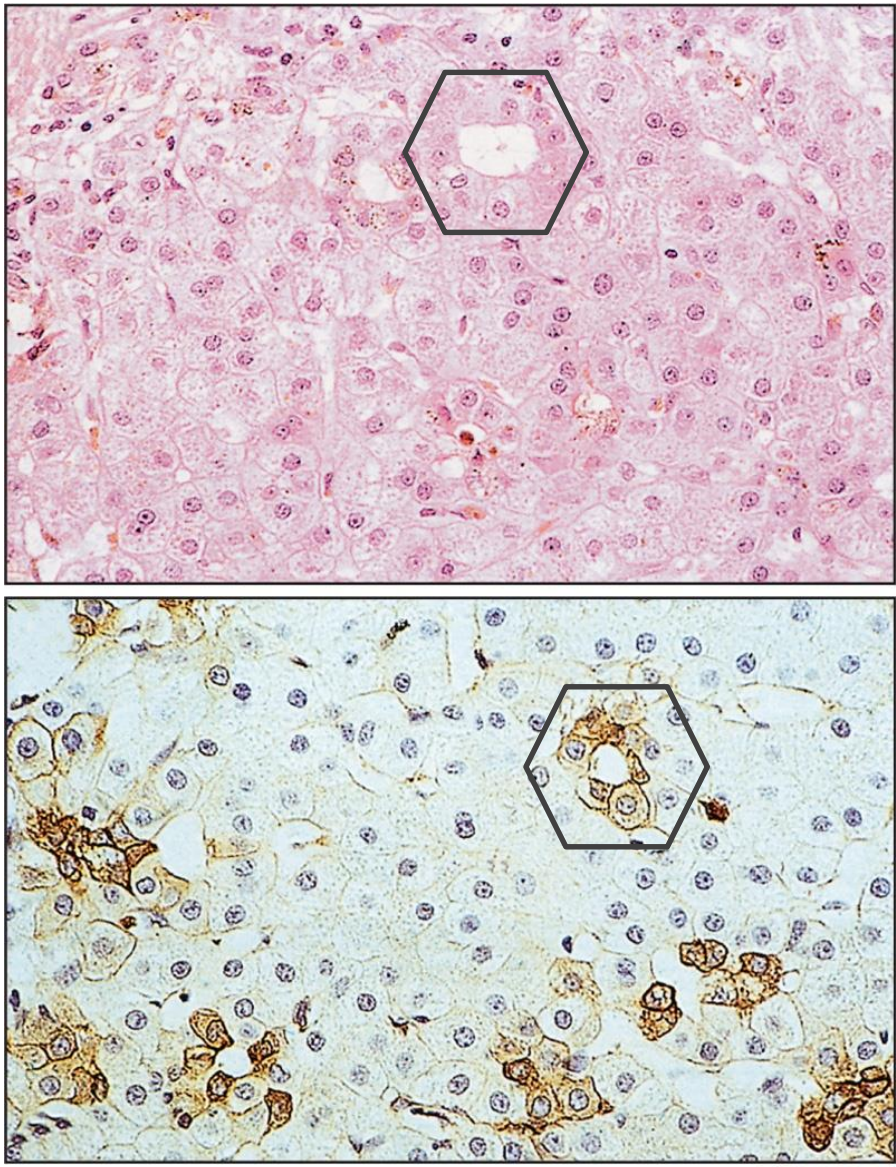
Kolestase også i zone 2 og zone 1 (periportalt).

Levercelle-rosetter

Dilaterede galdecanaliculi omgivet af > 2 hepatocytter.

Kan visualiseres med CK7-farvning.

Sådanne kolestatiske levercelle-rosetter er vist at kommunikere med galdeduktuli og portale galdegange.



Fra Macsweens Pathology of the Liver, 6th Edit.

Ved persisterende kolestase kan udvikles

Biliær interfase-aktivitet:

Kolat stase

Duktulær reaktion

Fibroplasi

Denne triade kan være første tegn på primær galdevejssygdom (morfologisk kolestase evt. minimal eller helt fraværende).

- og er derfor vigtig at genkende.

Rigshospitalet

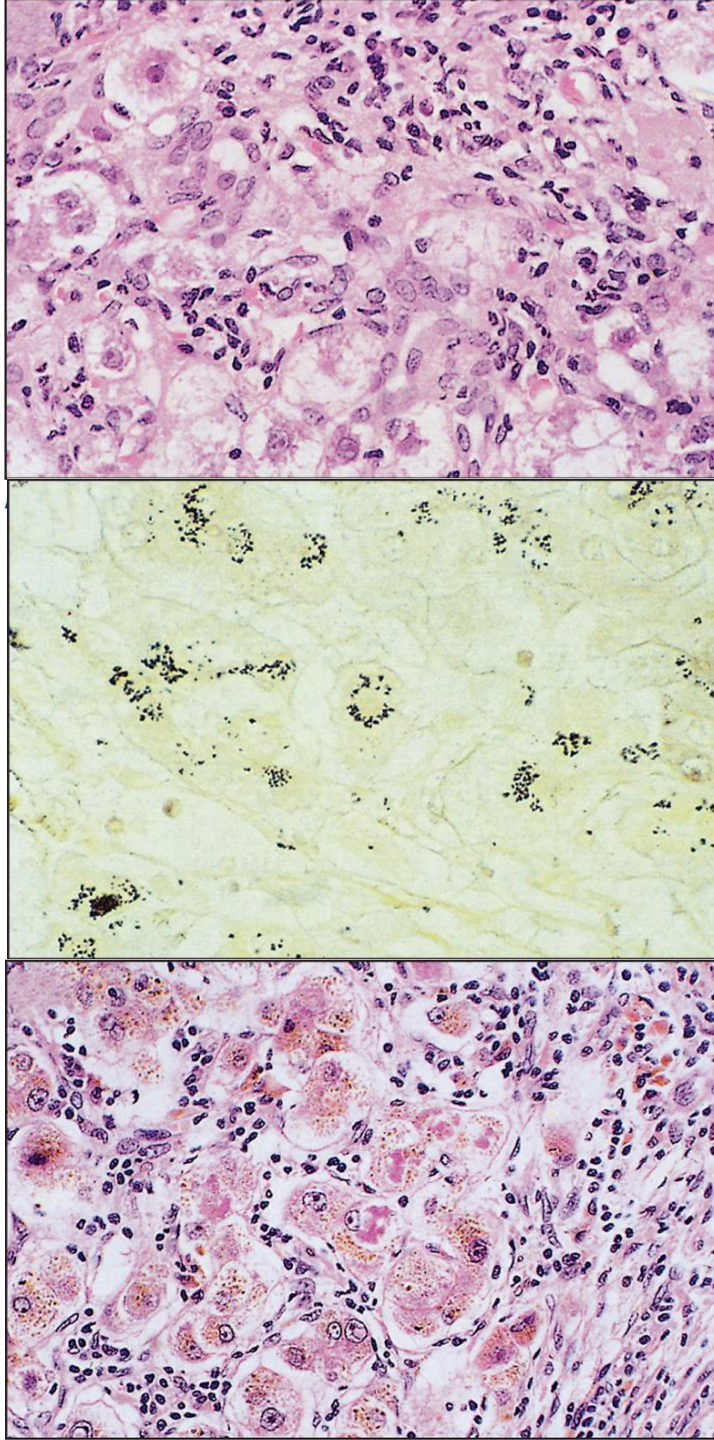
Biliær interfase-aktivitet

Kolat stase

- Opsvulmede, runde hepatocytter
- Tydelig cellemembran
- Klart cytoplasma med fjeragtigt udseende (‘feathery degeneration’)
- Lysosomal ophobning af kobber og dets bindende protein (polymeriseret form af metallothionein)
- Skade på cytoskelet (evt. Mallory-legemer)

Popper og Schaffner, 1970: intracellulær detergent-effekt af ophobede galdesalte

Hum Pathol 1970; 1: 1-24



Rigshospitalet

Biliær interfase-aktivitet

*Duktulær reaktion**

- Galdegangsproliferation
- Inflammation (mest neutrofile) + ødem

- *Fibroplasi* (fibrose)

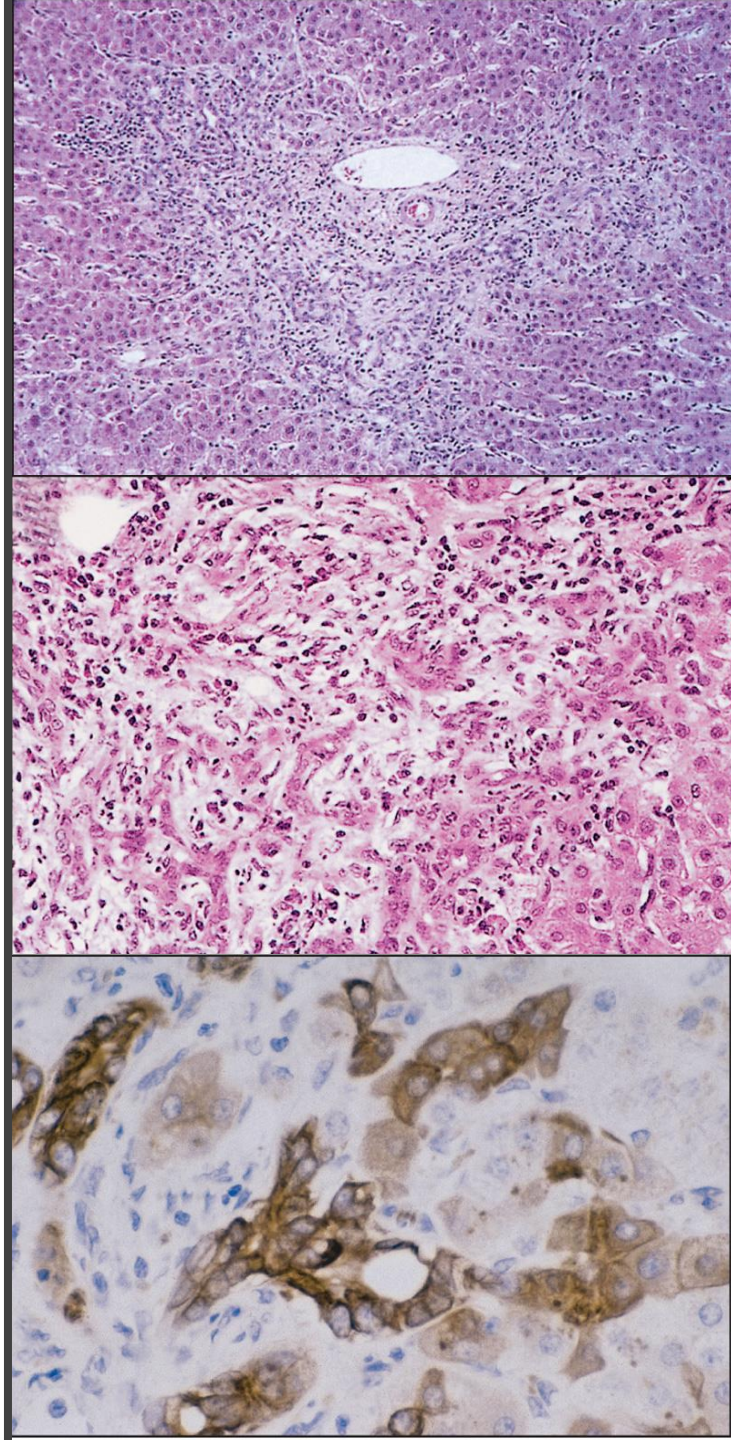
Duktulær reaktion og inflammation → periportal fibrose → porto-septal fibrøs ekspansion → porto-portale septa → biliær cirrhose

**Mekanisme:*

1) ”Duktulær metaplasi” af periportale hepatocytter
   - Fænotypisk skift fra hepatocellulær til biliær (evt. CK7+)
2) Proliferation af eksisterende galdegange
3) Stamceller fra Heringske kanaler og KM ?

Funktion: ?

Bypass for galdedrænage..



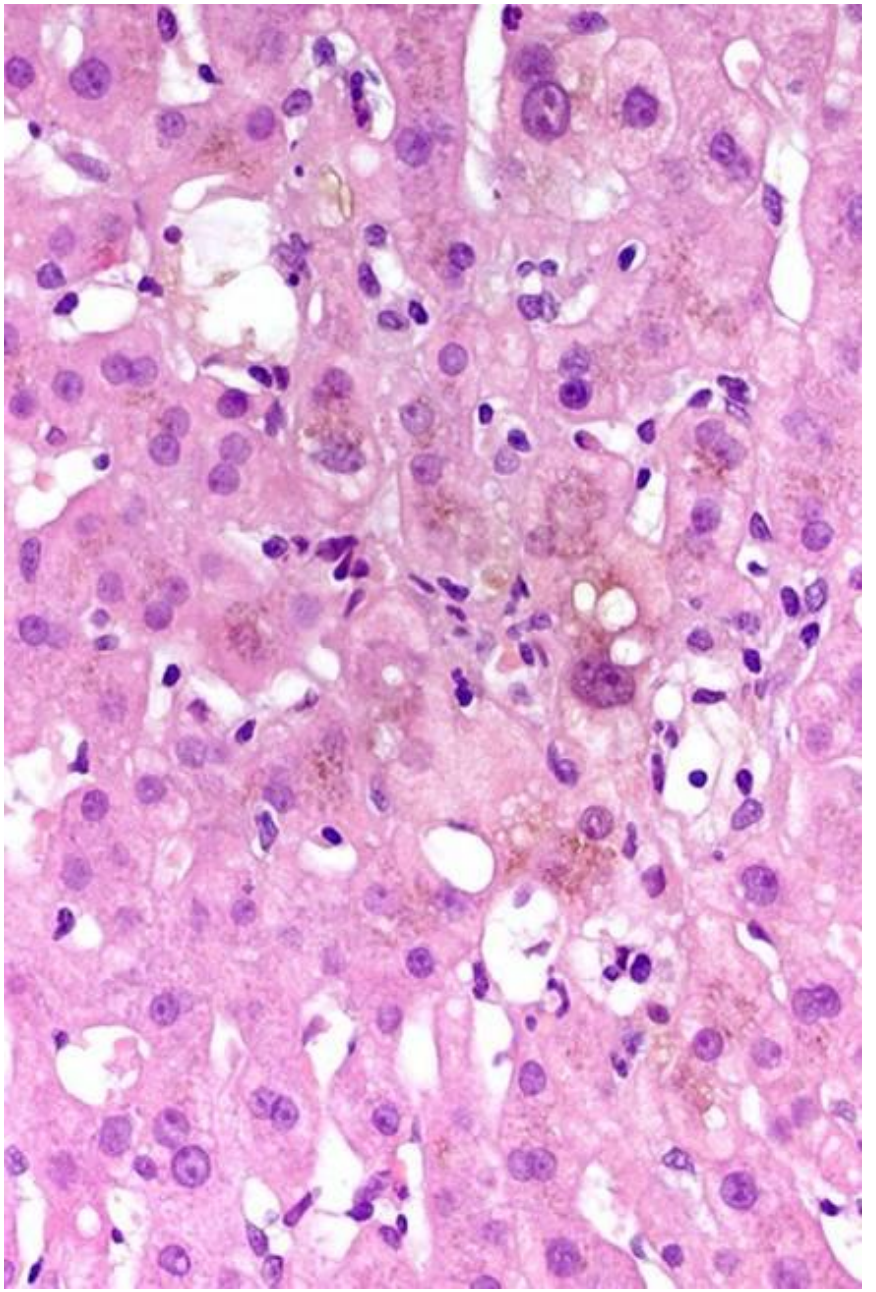
Large Duct Obstruction

Portalrum:

Marginal proliferation af galdegange, ødem, neutrofil granulocytinfiltration

Parenkym:

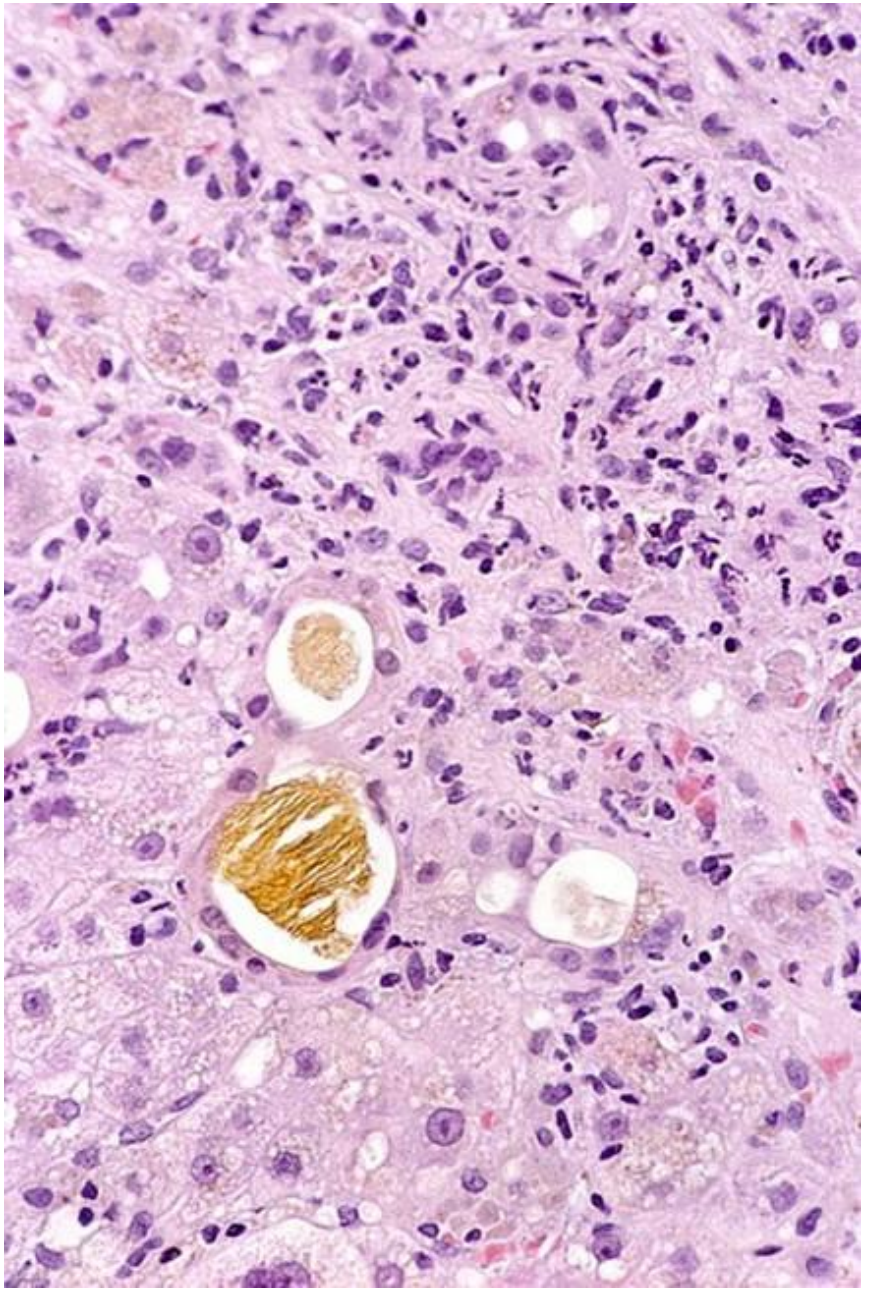
Kolestase
Lytiske nekroser } →
Galdetromber
Galdeinfarkter



LDO

Galdegangsproliferation
Portalrums-ødem
Granulocytinfiltration

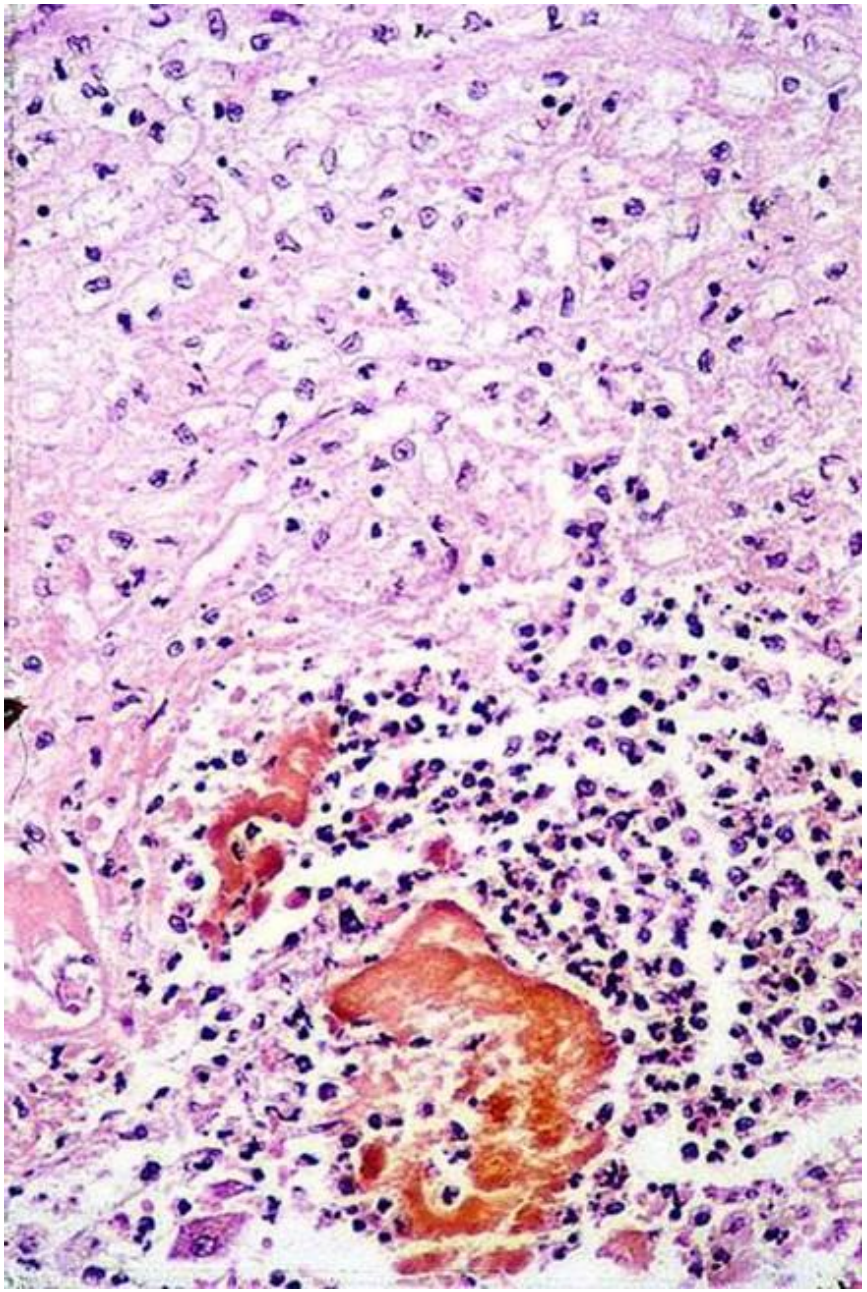
Kolestase
Lytiske nekroser
Galdetromber →
Galdeinfarkter



LDO

Galdegangsproliferation
Portalrums-ødem
Granulocytinfiltration

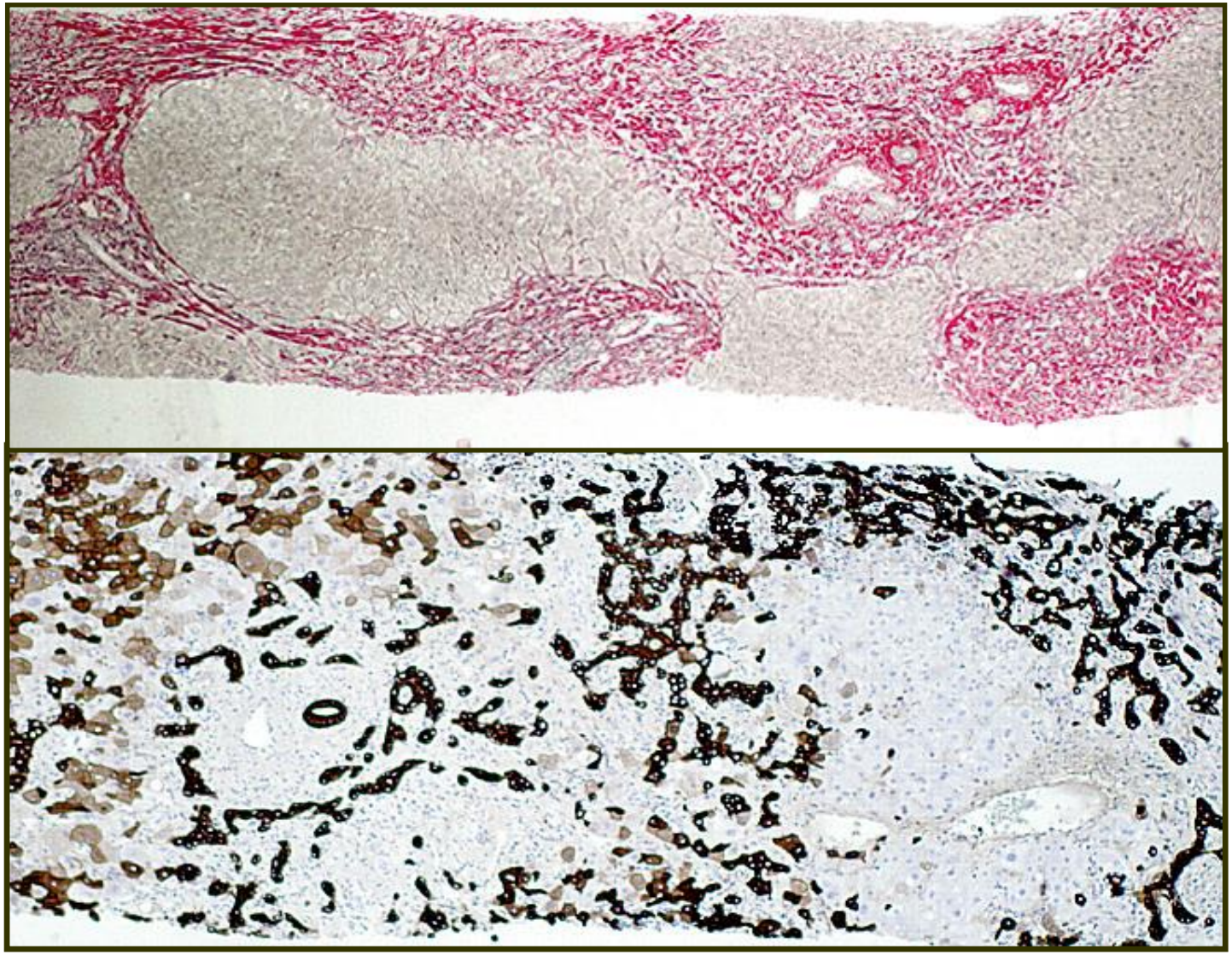
Kolestase
Lytiske nekroser
Galdetromber
Galdeinfarkter



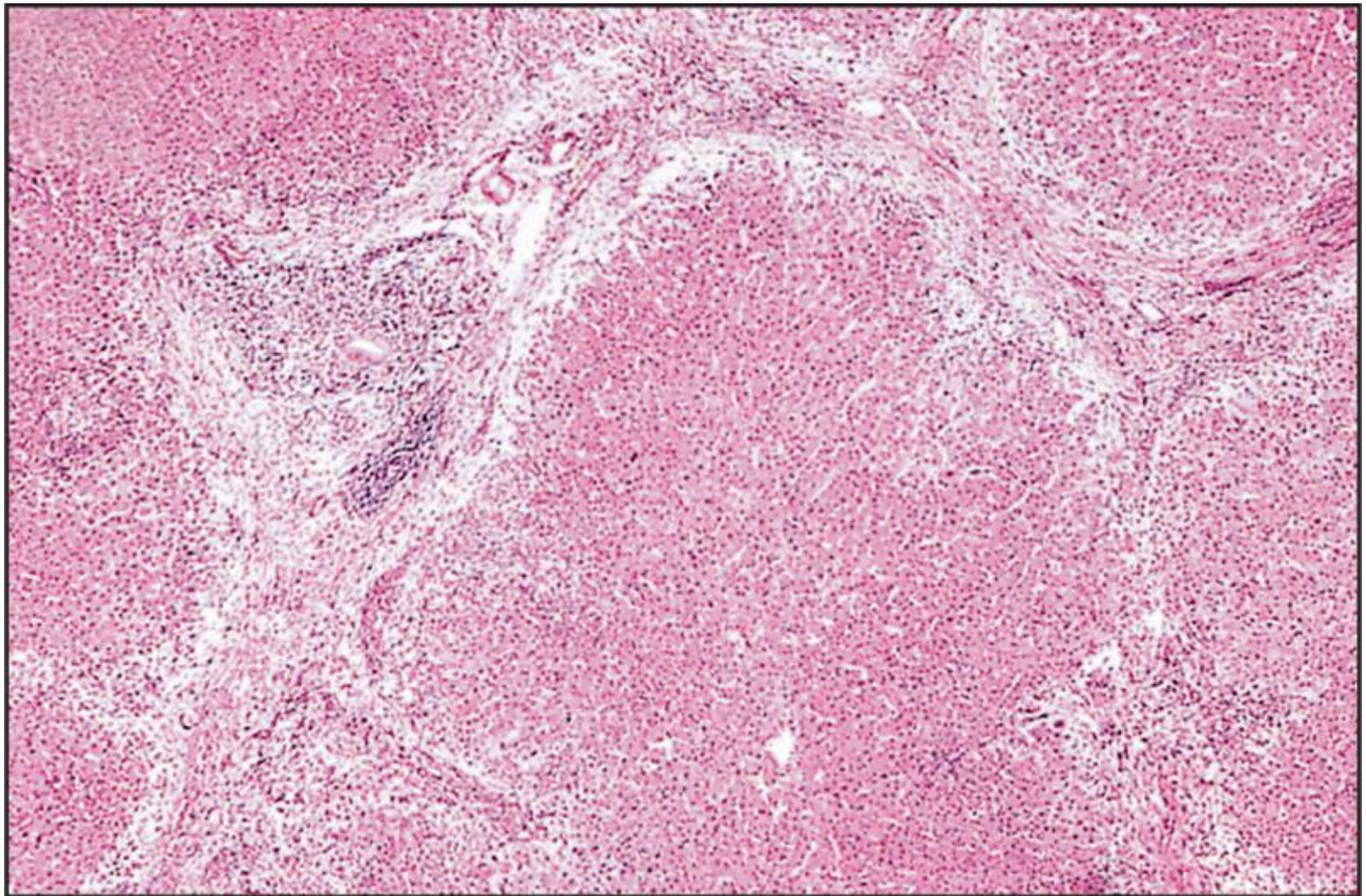
Rigshospitalet

End-stage af LDO: Sekundær biliær cirrose

1. **Store områder med bevaret lobulær arkitektur**
2. **OG svær duktulær reaktion.**



Biliær cirrose: Brede porto-portale septa med central inflammation og ødem ud mod hepatocytter giver ”halo”, -og dette billede tyder på kolestatisk ætiologi.

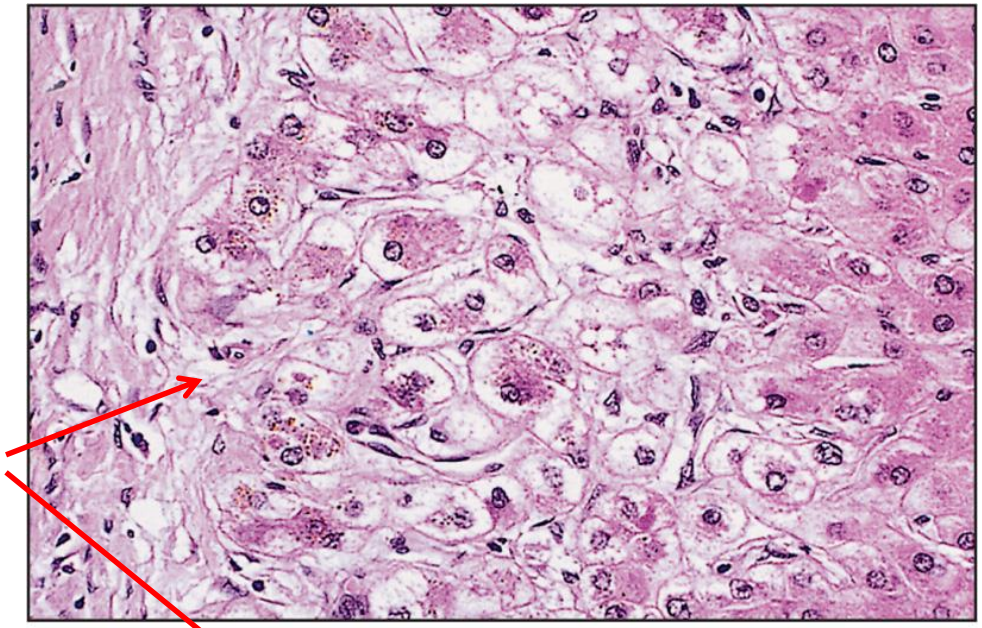


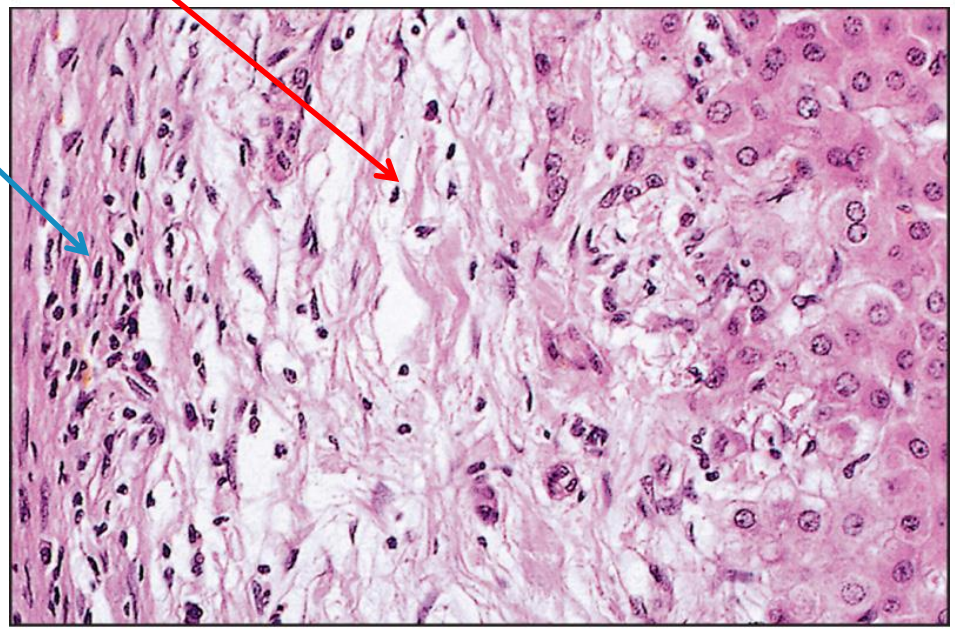
Rigshospitalet

Biliær cirrose

‘Halo’

- Ødematøs zone mod hepatocytterne
- Fibrose + inflamm. (centralt i septa)





Halo’en skyldes biliær interfase-aktivitet.

Galdegangsskade m./ u. tab af galdegange (duktopeni)

Duktopeni: < 50% af PR indeholder oprindelige galdegange

Tab af galdegange	Lidt eller intet tab af galdegange
Primær skleroserende cholangitis	Galdegangsobstruktion - LDO
Primær biliær cirrose	Viral hepatitis
Idiopatisk duktopeni	Medikamentel icterus
Kronisk graft-vs.-host-sygdom	Parasitær galdegangssygdom
Akut og kronisk graft-rejektion	
Hepatisk sarkoidose	
Medikamentel icterus	

Primær biliær cholangitis/ cirrose (PBC)

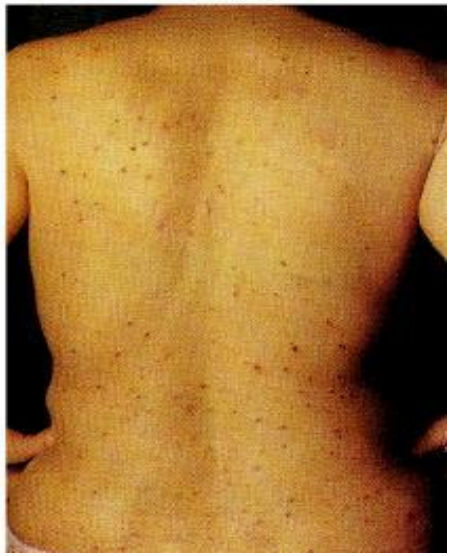
Kronisk, autoimmunt præget galdegangssygdom

Non-suppurativ, ofte granulomatøs, destruktiv cholangitis.
Selektivt i interlobulære galdegange (Ø: 20-100 µm)

- 90% kvinder
- ‘Midaldrende’ (> 30 år)
- Incidens: 1-1,5 pr. 100.000 (stor geografisk variation)
  - Ofte led i autoimmunt syndrom
- Langsomt progredierende kronisk kolestase
  (..20 år → cirrhose og leversvigt)
  - Død oftest pga. leversvigt (m. bl.a. blødende esophagus-varicer)
  - Ikke-hepatisk dødsårsag hos ca. 20%
  - Validt prognosesystem findes ikke!

PBC - Symptomer

- Hudkløe
- Træthed
- Øget hudpigmentering
- Icterus
- Xanthomer/ xanthelasmata (20%)
- Osteoporose



- BASP, evt. γGT forhøjelse
- AMA+ (>90%)
- IgM forhøjelse

- Kan provokeres af graviditet el. medikamina
- Få debuterer med portal hypertension eller lever-inkompensation (også uden cirrose)

PBC - Ætiologi og patogenese

Multifaktoriel sygdom med autoimmune træk:

Nedbrudt selv-tolerance overfor mitokondrieantigener.

Autoantistoffer rettet mod mitochondriers PDC-E2 enzymkompleks (PDC-E2 menes at være 'PBC autoantigen')

T-celle medieret immunreaktion mod galdegangsepitel.

Skade på interlobulære galdegange med apoptotisk tab af galdeepitel

- Kombination af antigen-udtryk på galdegangsepitel og klasse II-vævstype-Ag, produktion af antimitochondrielle antistoffer (AMA) og mobilisering af T-lymfocyt-respons

Genetisk årsag?

- Familiær prædisposition; øget forekomst af AMA i PBC-familier

Miljø?

- Infektioner (*molecular mimicry;* bakterielt PDC-E2?)
- Geografisk clustering

PBC - Behandling

Ursodeoxycholsyre (ursochol):

Forebygger (læs: forsinker) sygdomsprogressionen hos de fleste ptt., men har ingen symptomlindrende effekt. Stimulerer galdeflow og reducerer syntese af toxiske galdesyrer (skåner levervævet)

Obeticholsyre (OCA):

Relativt ny behandling. Øger galdeflow og mindsker inflammation

Colestyramin:

Kan lindre hudkløe (som kan være invaliderende!)

Levertransplantation:

Kommer på tale ved invaliderende sygdom og/ eller skønnet livstruende progression..

Rigshospitalet

PBC - Histologi

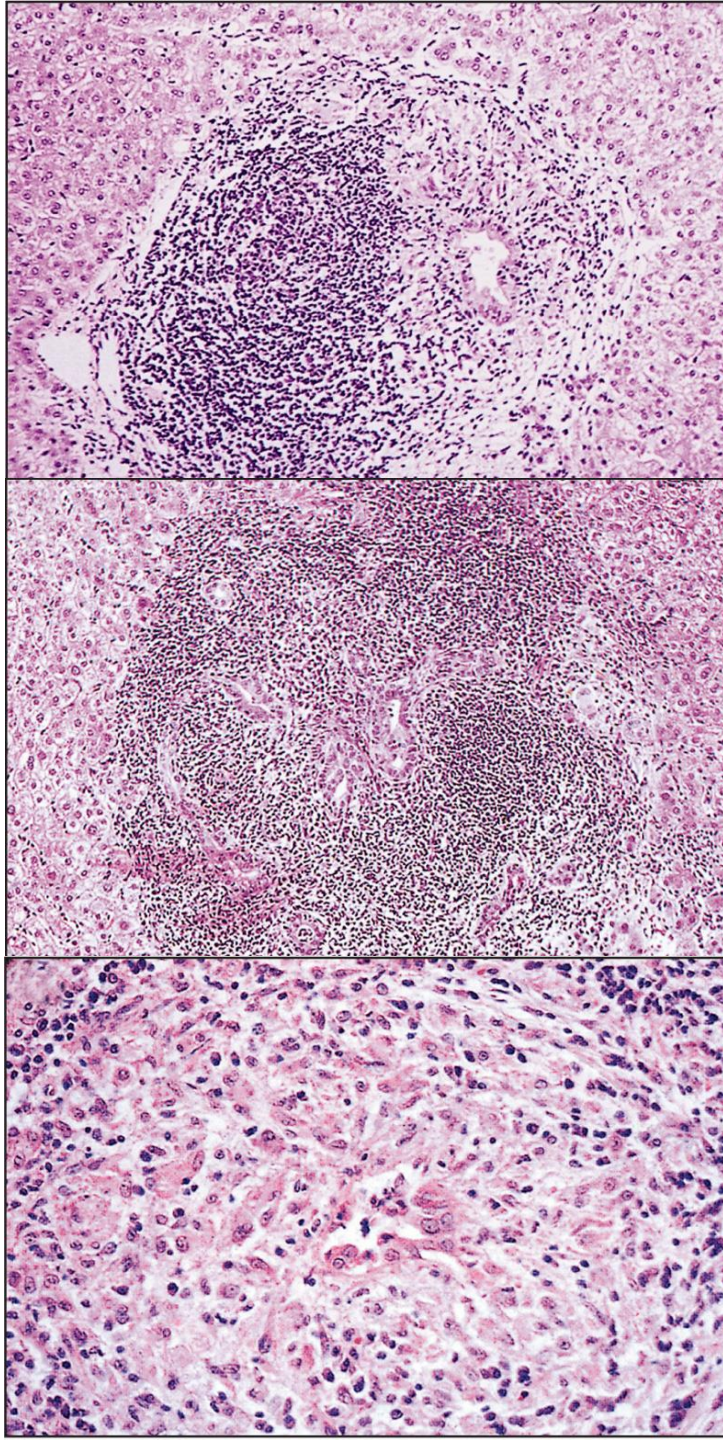
Portal inflammation

Destruktion af små og mellemstore interlobulære galdegange

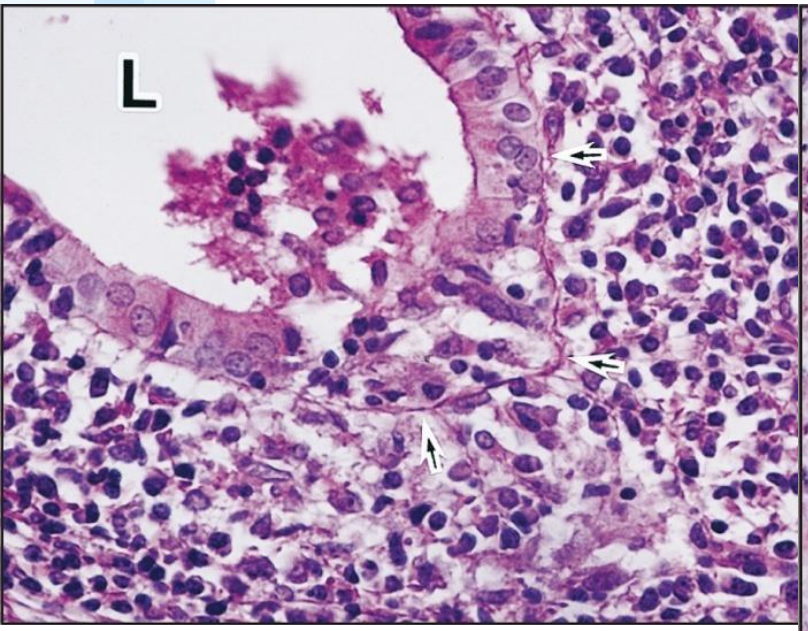
Inflammation:

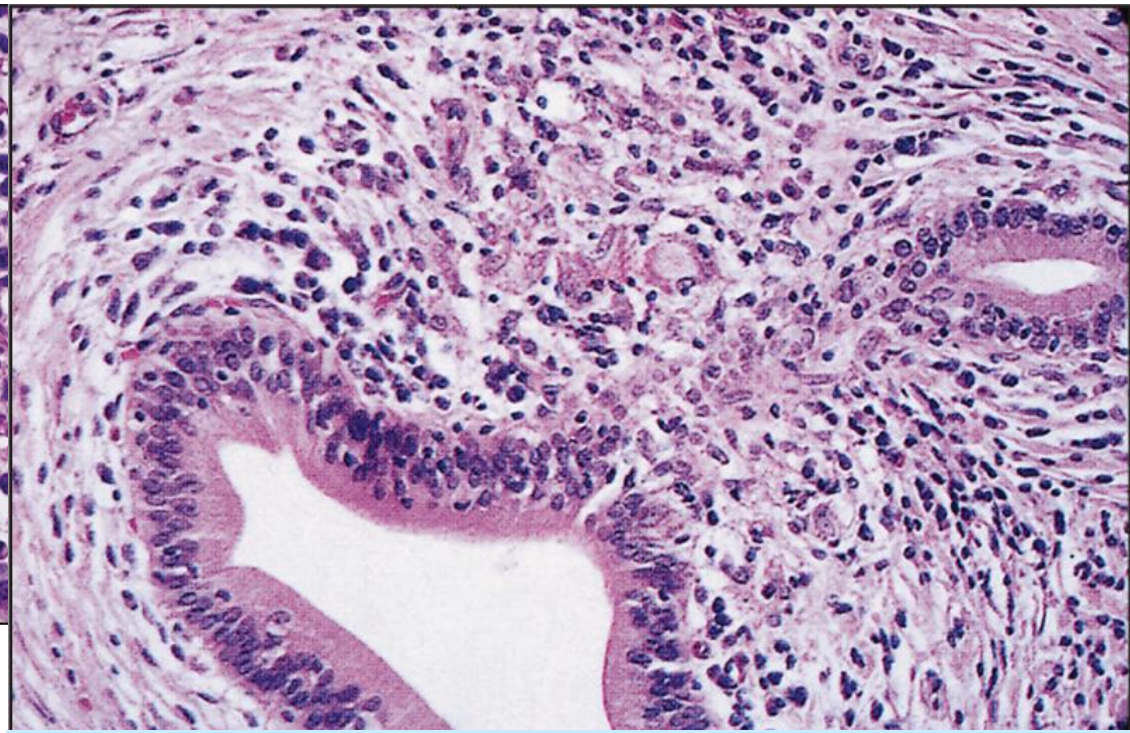
- CD4+ og CD8+ T-celler
- Færre B-celler, evt. lymfefollikler
- Evt. plasmaceller og eosinofile..

Ofte - og karakteristisk - ansamles makrofager i ikke-nekrotiserende granulomer (granulomatøs cholangitis/ ‘florid duct lesion’)



PBC: Lymfocyt-infiltration i/ omkring galdegange, vakuolisering og lagdeling af galdegangsepitelet. Pyknotiske kerner og evt. apoptoser

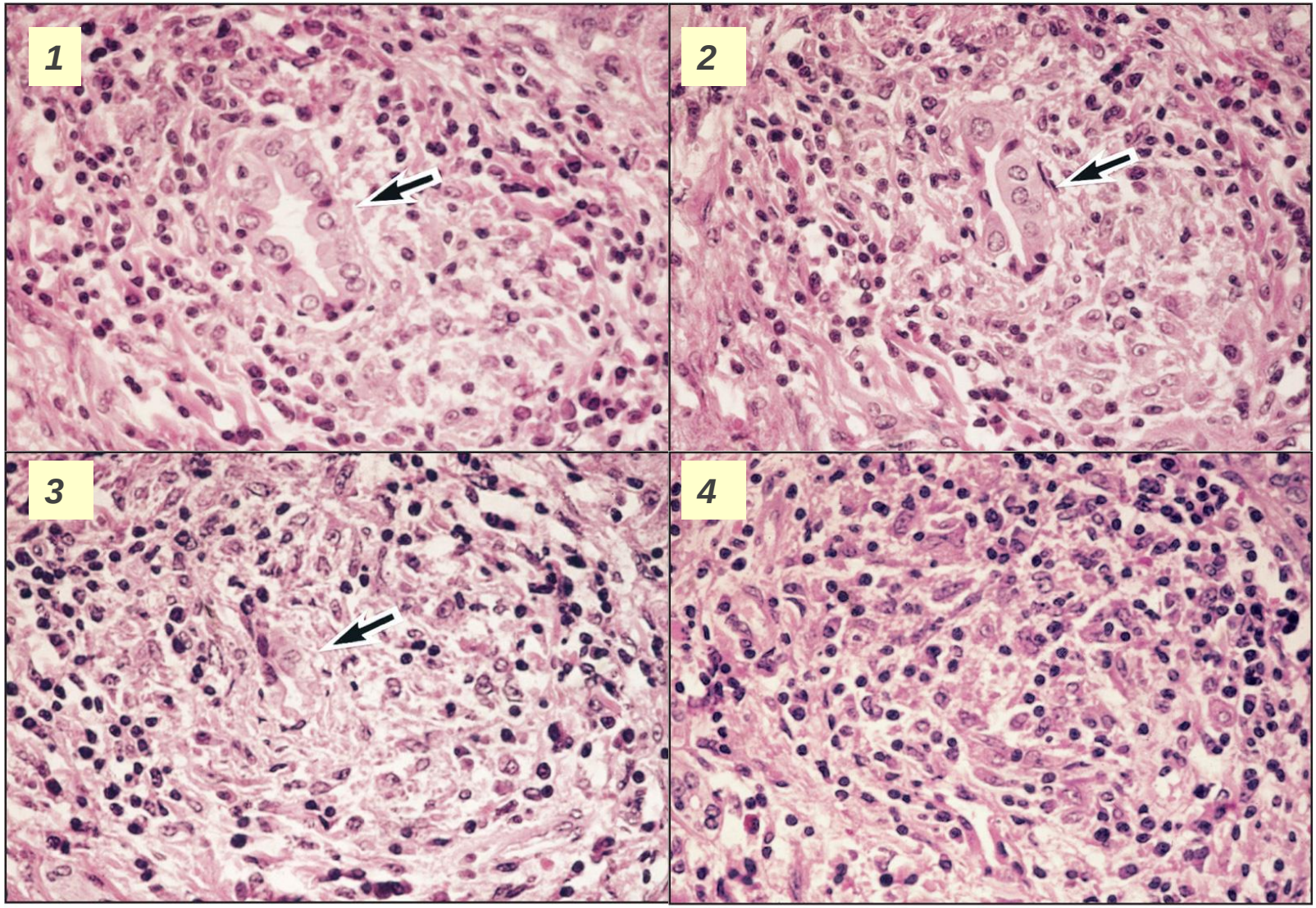




Galdegangsruptur med begyndende granulomatøs reaktion

© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.

PBC: Galdegangsdestruktion (serielle snit)



C

© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.

D

© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.

PBC - Stadier

Stadium 1: Inflammation og non-suppurativ, destruktiv, evt. granulomatøs cholangitis (*florid duct lesion*)

Stadium 2: Interfase-aktivitet (destruktion af grænsefladen) med duktulær reaktion og evt. fibroplasi/ fibrose

Stadium 3: Porto-portal fibrose

Stadium 4: Cirrose (biliær) og duktopeni

Table 11.4 Histological staging of primary biliary cirrhosis

Author	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4
Rubin et al.[211]	Damage to intrahepatic bile ducts	Ductular proliferation	Ductular proliferation	Cirrhosis
Scheuer[312]	Florid duct lesion	Ductular proliferation	Scarring	Cirrhosis
Popper & Schaffner[313]	Cholangitis	Ductular proliferation and destruction	Precirrhotic stage	Cirrhosis
Ludwig et al.[314]	Portal hepatitis	Periportal hepatitis	Bridging necrosis or fibrosis or both	Cirrhosis

© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.

PBC (stadium 3)

Ses også ved fremskreden PSC og LDO

Porto-septal fibrøs ekspansion

Kronisk inflammation

”Halo”-effekt

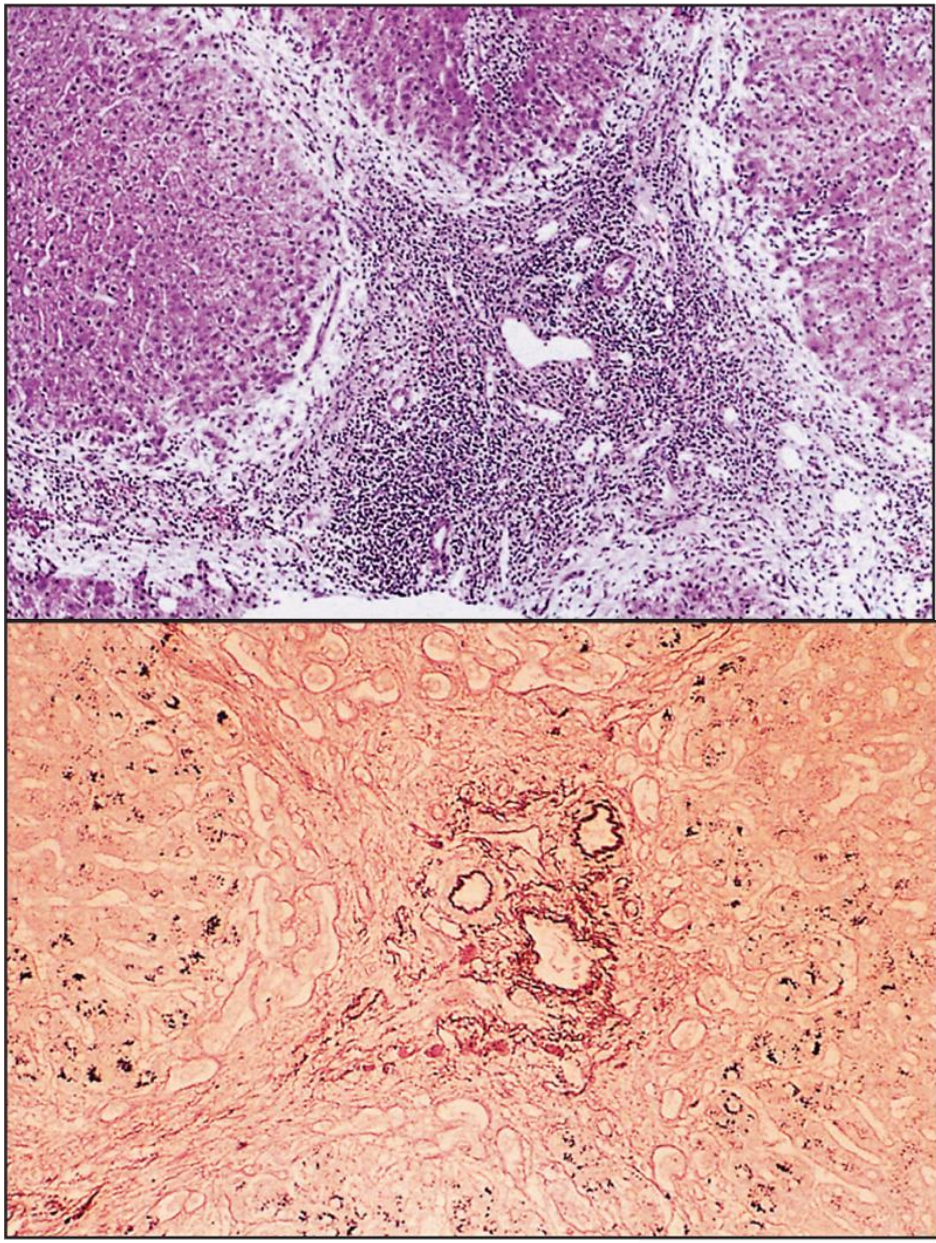
(biliær interfaseaktivitet)

Periportal ophobning af kobber-associeret protein

NB: Orceinfarvning har dobbelt-funktion, idet den visualiserer

1) originale portalrum

2) Cu-ass. protein



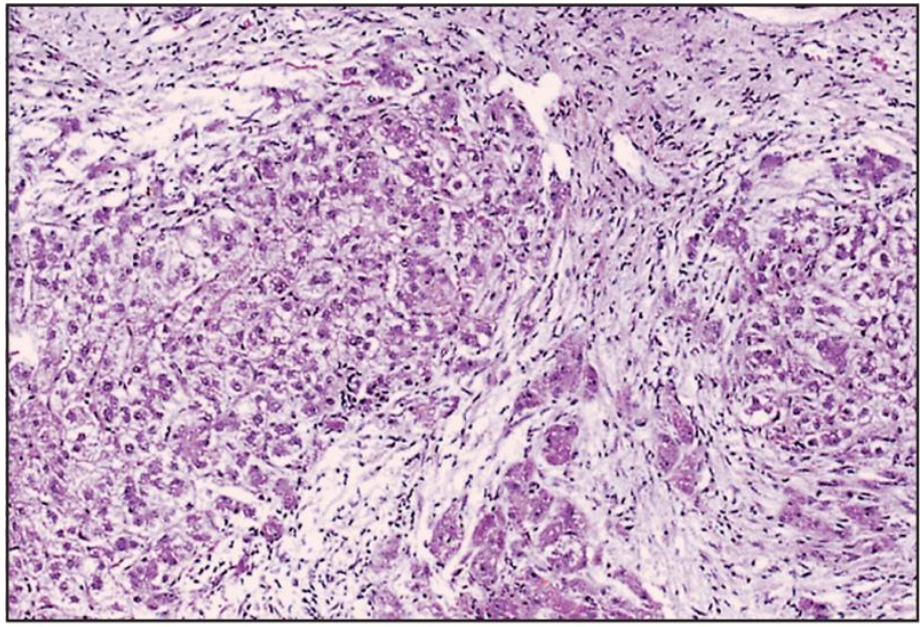
Rigshospitalet

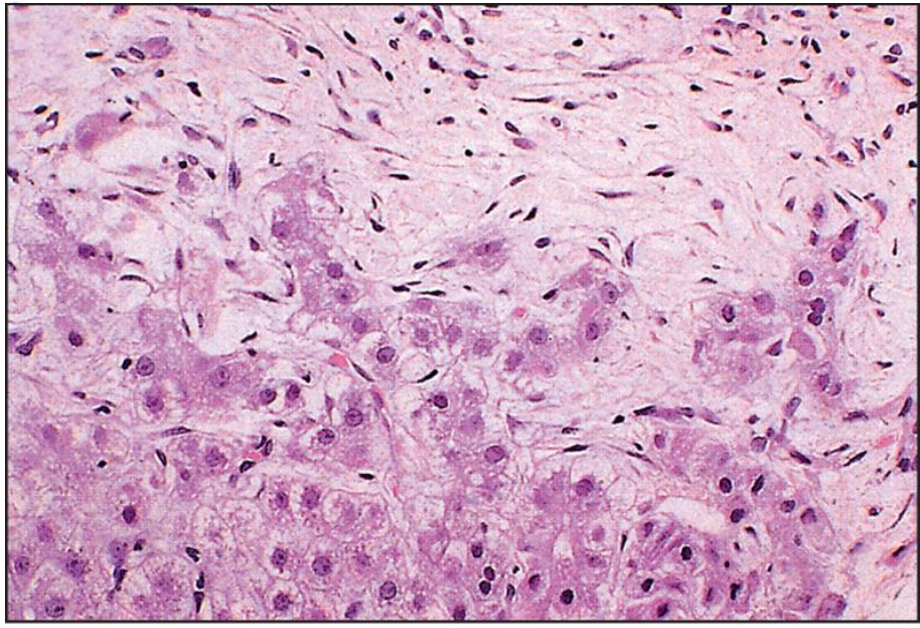
PBC - Cirrose (stadium 4)

Minimal inflammation

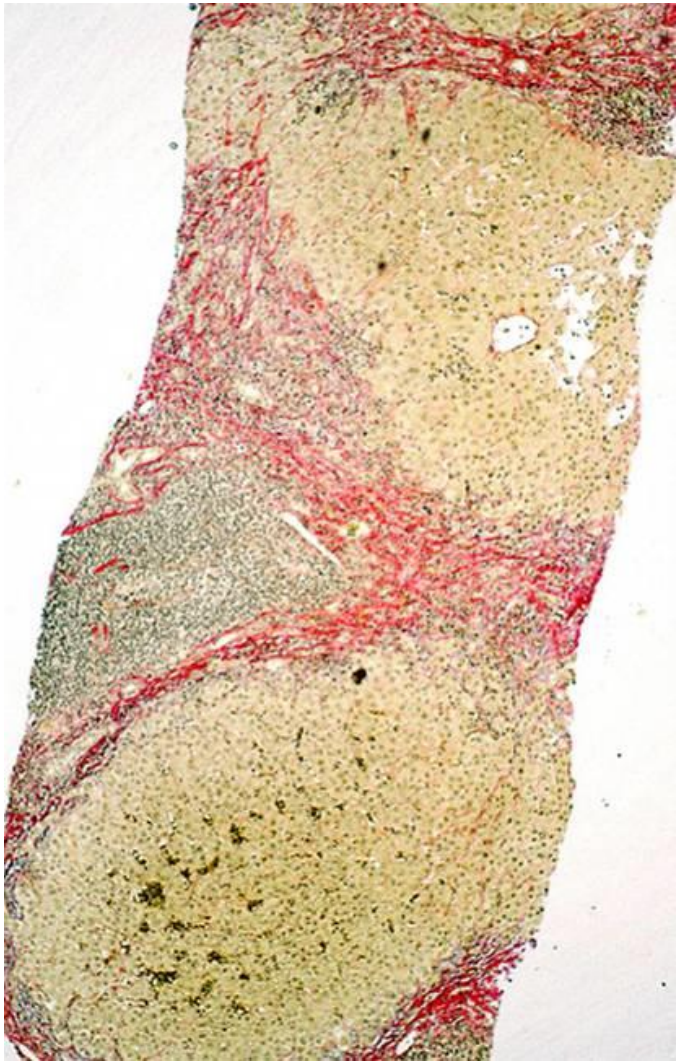
Kanten/ enden af septa:
Løst bindevæv, som fortsætter mellem perifere leverceller

Perifere levercelletrabekler ser ud til at ende blindt





PBC - Cirrotisk stadium



Skleroserende cholangitis

Primær (idiopatisk)

- >70 % relateret til kronisk inflammatorisk tarmsygdom (oftest CU)

Sekundær (erhvervet)

- Infektiøs (bakterier, svampe, parasitter)
- Iskæmisk (vasculitis, stråleskade, intrahepatisk kemoterapi)
- Toksisk (kaustisk ved injektion af Savlon i echinokok-cyster)

Primær skleroserende cholangitis (PSC)

- Multifaktoriel, formentlig autoimmun galdegangssygdom
  - ANCA+ (80%)
  - Association med bl.a. HLA-B8, -DR3, -DRW52
  - CD4/ CD8-ratio øget
  - Øget antal T-celler i portalrum

- Inflammation og fibrose i og omkring galdegangenes vægge
  - Som regel afficeres både ekstrahepatiske og intrahepatiske galdegange (men ca. 10% er af ren “small-duct” type)
  - Galdegangsfibrose og obliteration grundet langvarig inflammation, iskæmi og/ eller obstruktiv skade

$\Rightarrow$ Galdeveje med uensartet fordelte stenoser og ektasier

Primær skleroserende cholangitis (PSC)

Hyppigst yngre (75% er yngre end 50 år) - også børn

Mænd rammes 2-3 gange hyppigere end kvinder

Kan optræde isoleret, men hos >70% er PSC associeret med kronisk inflammatorisk tarmsygdom, specielt colitis ulcerosa

- Ca. 5% af ptt. med CU udvikler PSC
- CU kan debutere år efter PSC og PSC år efter CU (evt. længe efter kolektomi for CU)

PSC - Symptomer

- Træthed
- Hudkløe
- Svage, øvre abdominalsmerter
- Icterus (intermitterende el. permanent)
- Cholangitis (recidiverende anfald m. feber))

Symptomfrie ptt. (5-25 %) diagnosticeres pga. øgning i s-BASP (kontrolleres rutinemæssigt hos colitis ulcerosa-ptt.)

Variabelt forløb:

Sygdomsprogression med udvikling af biliær cirrose og leversvigt ses vanligvis indenfor 5-17 år fra diagnosetidspunktet

Desuden **væsentligt øget risiko for** udvikling af **cholangiokarcinom** (hos 7% indenfor gennemsnitligt 11,5 år)

PSC - Behandling

Indsatsen retter sig mod behandling af symptomer, komplikationer og monitorering af progression/ leverskade

Galdegangsstenoser/ strikturer: Kan forsøges stent-behandlet via ERCP eller percutan, transhepatisk procedure

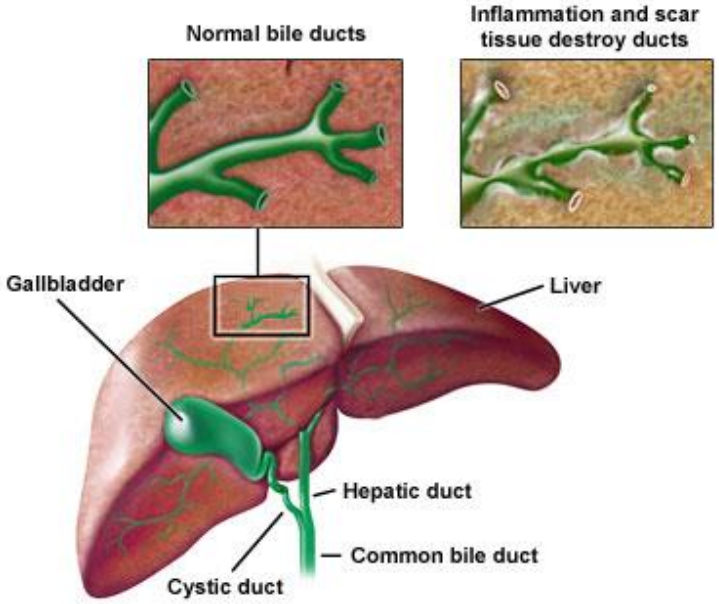
Galdegangsinfektioner: Antibiotika

I øvrigt: Symptombehandling af hudkløe med galdesyre-bindere, antihistaminer, naltrexon, Ursochol,,

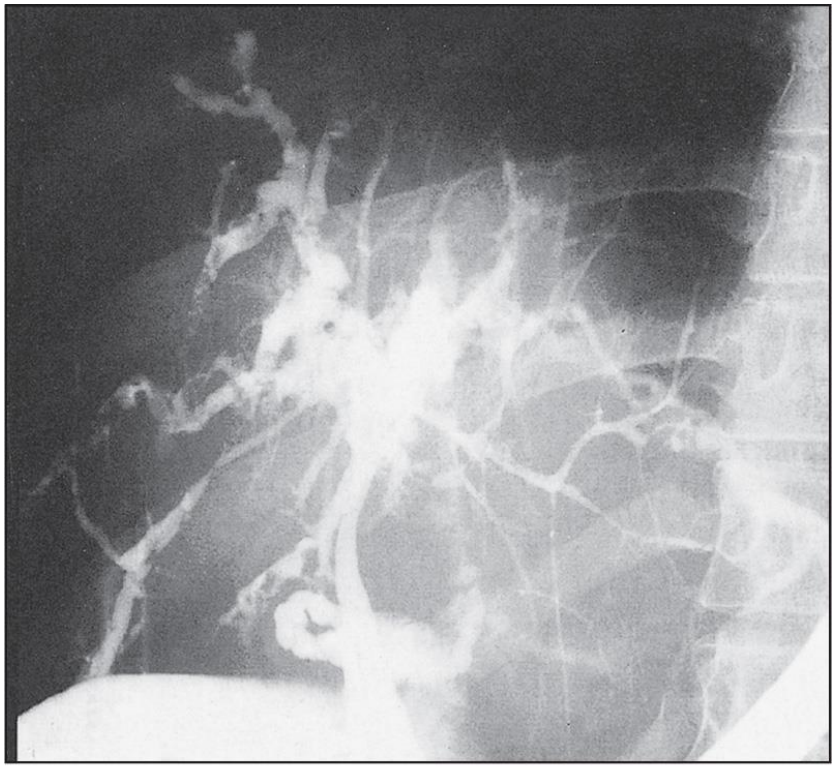
Den eneste potentielt kurative behandling af PSC er <u>levertransplantation</u>

-Og 15-20% af Ltx ptt. får atter PSC i donorleveren indenfor 10 år!

PSC - Radiologisk diagnose* (MRCP/ ERCP)



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



© Elsevier Ltd. MacSween's Pathology of the Liver 5e.

** Kræver udelukkelse af cholodocholithiasis og tidligere kirurgisk indgreb*

PSC - Histologi

Stadier:

1. Forandringer kun i portalrum
2. Ekspanderede portalrum
3. Porto-portale forbindelser
4. Cirrose;

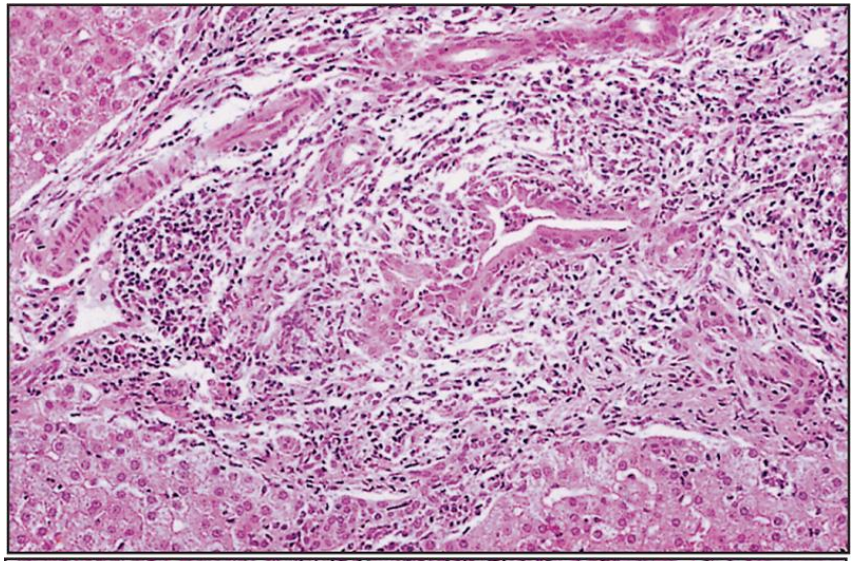
   Inflammation mindre

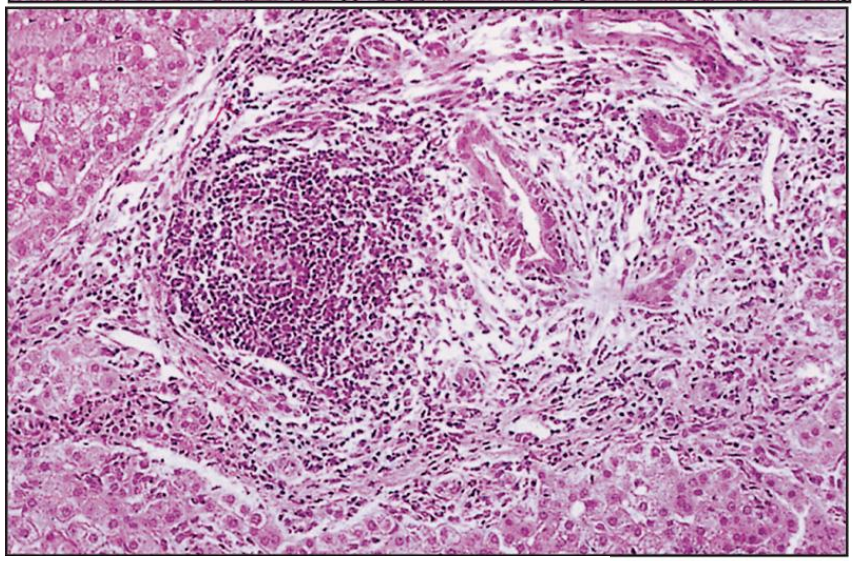
   Á la PBC..

Portal inflammation

- Intraepitelial lymfocytose (= cholangitis)
- +/- lymfocytaggregater
- Ingen periduktalfibrose

stadium 1





Stadium 1: Inflammation og ødem, uden periduktal fibrose eller orcein granula.

Rigshospitalet

PSC - Histologi

Periduktal fibrose

Cirkulær fibrose omkring galdegange (‘onion-skin’)

Fibrøse ”ar” (fibroobliteration)

… *resulterer i duktopeni*

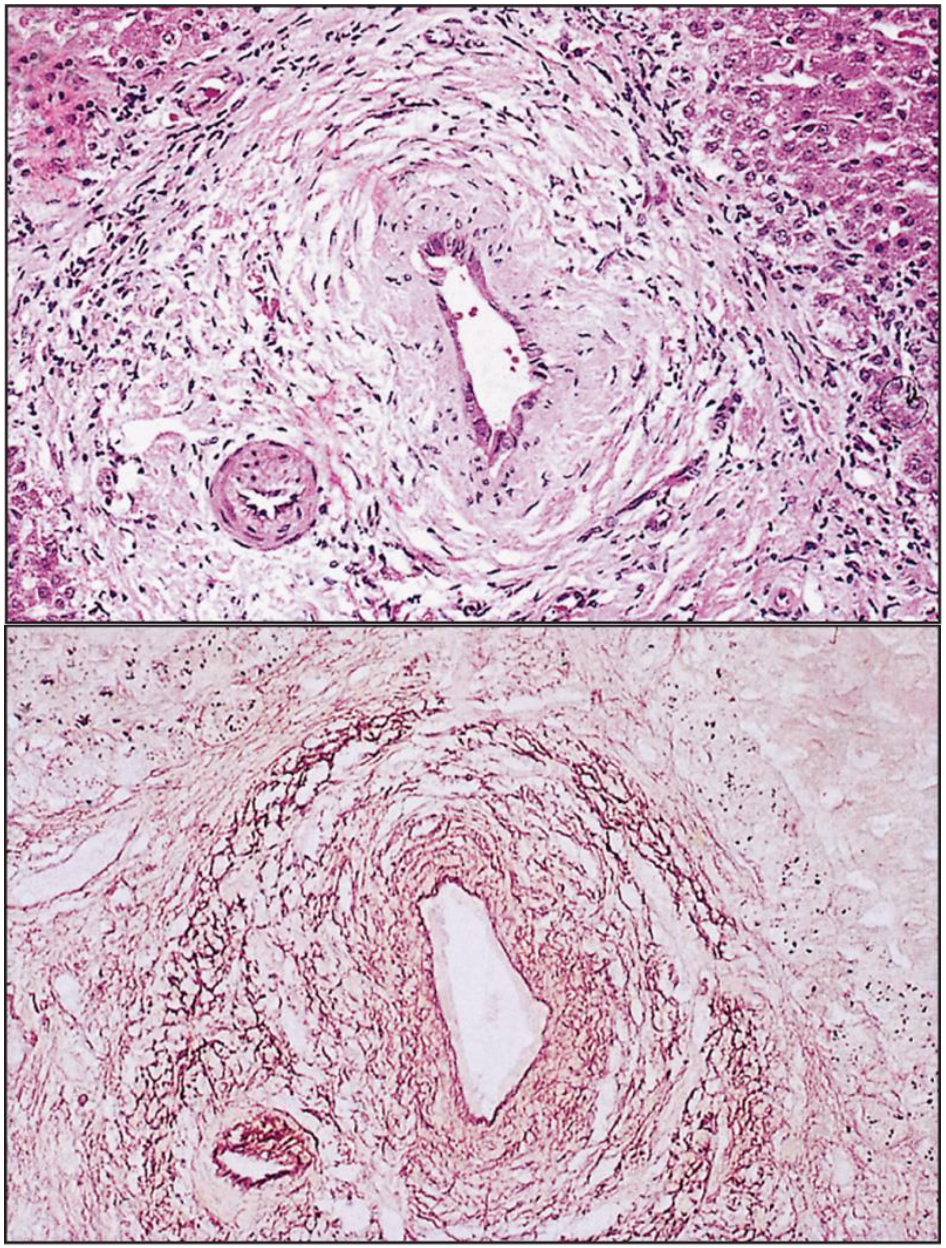
Desuden ses hyppigt:

Intimafibrose og -hyperplasi i portalrummenes arterioler

Ophobning af Cu. ass. protein i periportale hepatocytter

Stadium 2: Periduktal fibrose (øverst); orcein granula (nederst).

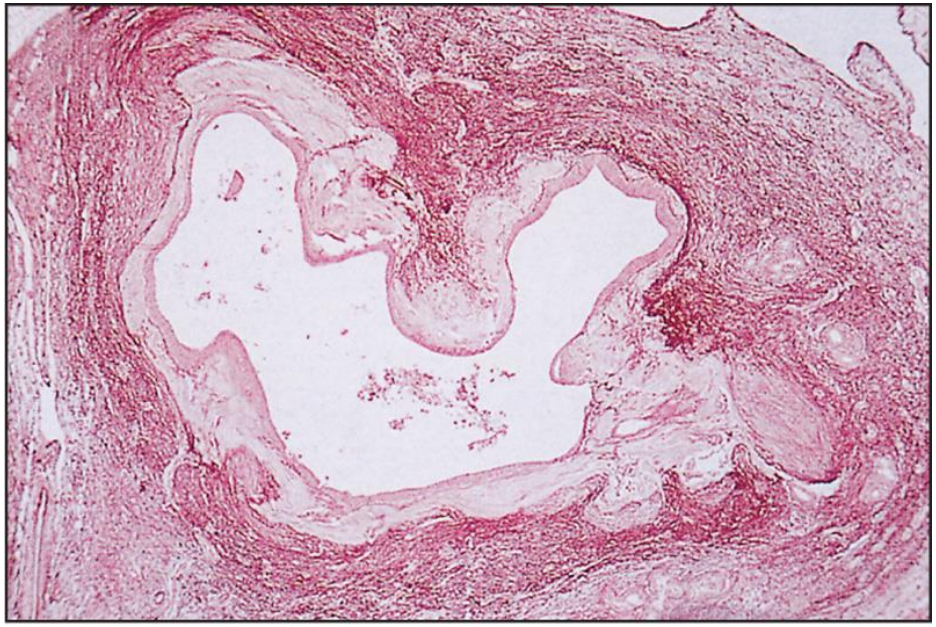
stadium 2



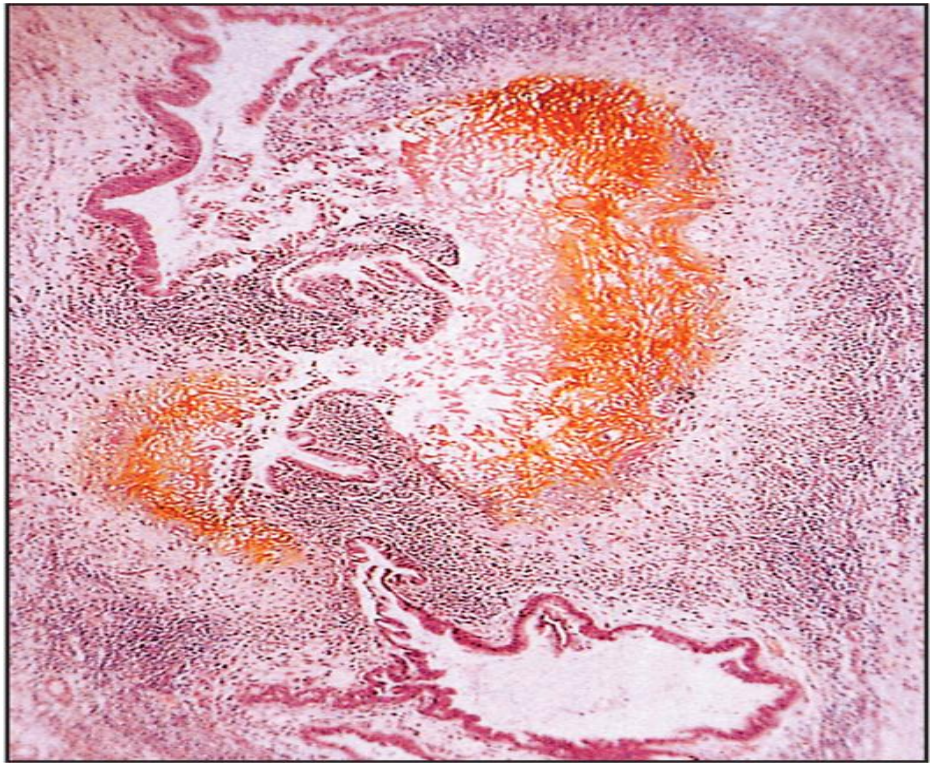
Rigshospitalet

PSC - Ektasi

Uregelmæssig fibrose; variation i arvævets sammensætning



Evt. ulceration, ruptur og abscesdannelse..



PSC - Cirrose

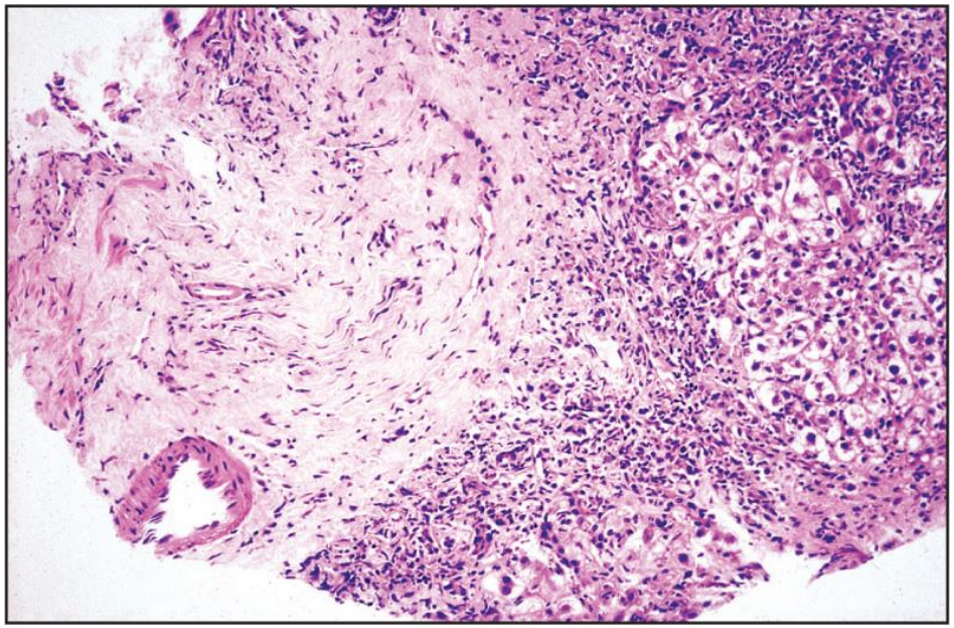
Periportal/ periseptal inflammation

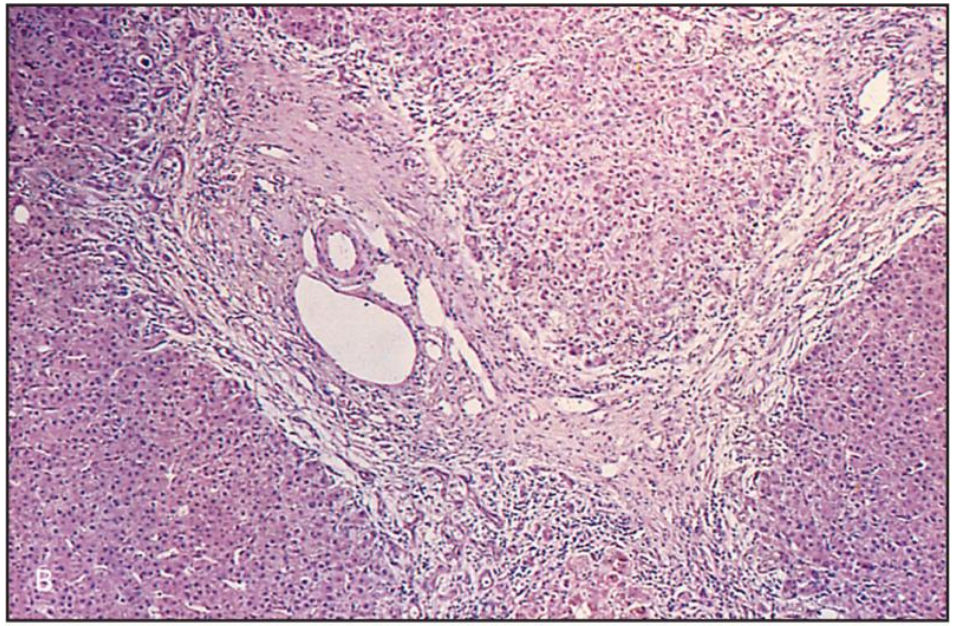
Interfase-aktivitet

Diff.diagn: Autoimmun hepatitis, AIH/ PSC overlap-syndrome.

Oprindelige portalrum uden galdegange

Periseptal, biliær interfaseaktivitet med ‘halo’-effekt, à la PBC og LDO.





CASE 7

58-årig kvinde henvist med forhøjet BF og hepatomegali.
BF: 153 (35-105 U/L), ALAT: 206 (10-45 U/L), forhøjet AMA (anti-mitochondrielle antistoffer).

Diagnoseforslag (16):

Primær biliær cholangitis/ cirrose (PBC); *granulomer, serologi, tidligt, ikke-cirrotisk stadium*: 12

Primær biliær 'sklerose' (Dx: PSC): 2

Obs AIH, obs PBC: 1

Hepatitis C ; *PR med lymfocytansamlinger, plasmaceller og eosinofile omkring galdegange*: 1

CASE 2

56-årig mand indstilles til levertransplantation p.gr.a. kløe, kolangitter, vægttab, tiltagende kalibervekslen med dominante strikturer, og slutteligt voldsomt forløb med akut cholecystit. Der laves levertransplantation.

Diagnoseforslag (16):

Primær skleroserende cholangitis (PSC): 8

Skleroserende cholangitis (usikkert om primær/ sekundær): 1

Kronisk galdevejslidelse, obs PSC (nævner orceingranula (godt set 😉): 1

Primær biliær cirrose (PBC) (nævner ’onion skin’ fibrose og fibro-obliteration): 1

Kronisk hepatitis (IF-aktivitet, akut og kronisk inflamm., gg-prolif., fibrose): 3

Primær kronisk hepatitis (svær fibrose, kronisk inflamm., gg-prolif., IF-aktivitet): 1

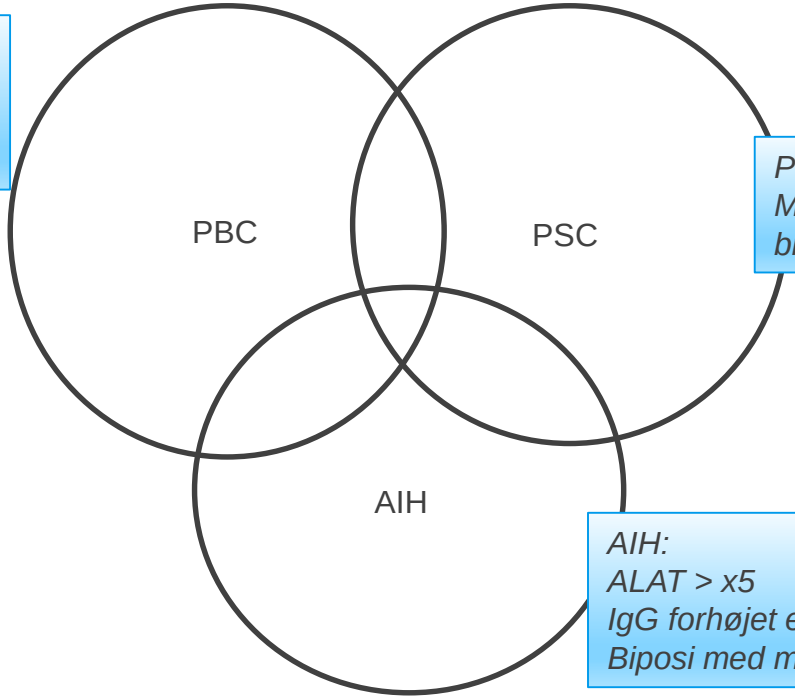
Kronisk hepatitis med cirrose (sekundær biliær cirrose (LDO?)): 1

Rigshospitalet

Overlap-syndromer

Ingen konsensus (Paris, Barcelona, IAHG), ”arbitrære diagnostiske kriterier”.. (IAIHC)

PBC:
BASP > x2, eller gGT > x5
Positiv AMA
Biopsi med galdegangslæsioner



PSC:
MRCP/ Kolangiografi eller biopsi (small duct PSC)

AIH:
ALAT > x5
IgG forhøjet eller positiv GMA
Biposi med moderat-svær IF-aktivitet

I) Overlap PBC/ AIH: 2 ud af 3 diagnostiske kriterier fra hver entitet opfyldt

5-10% af ptt. med PBC har overlap med AIH

II) Overlap PSC/ AIH: MRCP/ kolangiografi-fund og 3 ud af 3 AIH kriterier opfyldt

PSC/ AIH overlap er hyppigere

Flertallet af overlap-syndromer vil udvikle sig til enten galdegangssygdom eller Autoimmun hepatitis
Behandlingen skræddersys ud fra det kliniske billede, idet kombinationsbehandlinger kan vælges..

?

Hvor mange typer af ”interfase-aktivitet” kender i ?

Svar:

Biliær interfase-aktivitet:

⇧

VED LDO/ PBC/ PSC

Kolat stase (‘feathery degeneration’)

Duktulær proliferation

Fibroplasi

-kan give ”halo” udseende

i bro-fibroser/ cirrose

Hepatitis relateret interfase-aktivitet:

⇧

VED KRONISK HEPATITIS – graderes fra 0-3

Mononukleære leukocytter

-infiltrerer og kvæler periportalt lejrede hepatocytter

Ved uklart klinisk/ biokemisk billede:

Er det hepatocyt-sygdom eller galdevejssygdom?

akut syg (få dage-uger)

kronisk syg (ofte flere måneder)

Akut kolestatisk hepatitis (-NG/ ødem/ svær DR)

NRH (-orcein)

versus

versus

Akut LDO (+NG/ ødem/ svær DR)

PBC eller small duct PSC (+orcein)

NG: Neutrofile granulocytter
DR: Duktulær reaktion