

Diagnoseliste

1. MESENKYMALT HAMARTOM
2. KONGENITAL HEPATISK FIBROSE
3. PRIMÆR SKLEROSENDE KOLANGITT
4. AUTOIMMUN HEPATITT
5. SARKOIDOSE
6. VON MEYENBURG KOMPLEKS
7. CHOLANGIOKARSINOM
8. MODERAT CELLULÆR REJEKSJON
9. FERSK INFARKT
10. ANGIOMYOLIPOM
11. GLYKOGENOSE (TYPE III)
12. «GRAFT VERSUS HOST DISEASE»
13. AKUTT HEPATITT (HAV)
14. HEPATOCELLULÆRT KARSINOM
15. METASTASE FRA ADENOCARCINOM
16. LAVGRADIG DYSPLASI I GALLEGANGSEPITEL
17. BUDD-CHIARI SYNDROM
18. INFANTILT HEMANGIOENDOTELIOM
19. HEREDITÆR HEMOKROMATOSE
20. HEPATOCELLULÆRT ADENOM
21. STEATOHEPATITT (NASH)
22. HEPATOCELLULÆRT KARSINOM
23. NEONATAL HEPATITT
24. HEPATOBLASTOM AV BLANDET EPITELIAL OG MESENCHYMAL TYPE
25. ALKOHOLISK STEATOHEPATITT
26. KRONISK HEPATITT (HCV)
27. PRIMÆR BILIÆR KOLANGITT
28. KRONISK HEPATITT OG CIRRHOSE – METAVIR SCORE A2, F4
29. MEDIKAMENT RELATERT HEPATITT
30. går ut
31. NODULÆR REGENERATIV HYPERPLASI
32. KRONISK HEPATITT (HBV)

Liste over kasus med sykehistorier, diagnoser, mikroskopisk beskrivelser og kommentar til leverkurs i patologi 2017

KASUS 1

10 måneder gammel gutt. Fra 6 måneders alder virket han noe utilpass og hadde dårlig matlyst. Etter hvert begynte han å få påfallende stor mage og ved innleggelse ble det påvist ca. 15 cm stor oppfylning svarende til høyre leverlapp. Alfa-føtoprotein (AFP) ved innleggelse 2548, beta-HCG negativ. Pga. AFP-verdien ble det antatt at det forelå et hepatoblastom. Utredning med ultralydsveiledet nålebiopsi og FNA viste ingen tegn til malignitet. Tumor ble fjernet med reseksjon av hele høyre leverlapp (887g; 13,5 x 11 x 9 cm).

D: MESENKYMALT HAMARTOM

Mikroskopisk sees snitt fra tumor med uregelmessig formete gallegangerr kledd av CK 19 positivt sylinderepitel. Gangene er omgitt av rikelig løsmasket, ofte myxoid bindevev. Det sees tallrike cyster, noen er kledd med gallegangsepitel.

Kommentar: Mesenchymalt hamartom er en benign lesjon i lever, oftest hos ganske små barn. I følge AFIP representerer denne lesjonen 8% av alle levertumores som diagnostiseres fra fødsel til 20 års alder. ; 80% blir diagnostisert i de første leverår. AFP kan ofte være forhøyet. Hvorvidt mesenchymalt hamartom representerer en utviklingsanomali eller et neoplasme er omdiskutert. Differensialdiagnostisk vil man i første rekke overveie infantil hemangiom, hepatoblastom eller embryonalt sarkom.

KASUS 2

14 år gammel pike med splenomegali, trombocytopeni, levkopeni, øsofagusvaricer og ”cherry spots”, spørsmål om primær skleroserende cholangitt (PSC) eller annen leversykdom. Mor har IBD og søster har cøliaki og mulig PSC.

D: KONGENITAL HEPATISK FIBROSE

Mikroskopisk sees snitt av nålebiopsi fra lever med brede bindevevsdrag med rikelig med normale galleganger, disse sees til dels i septa, til dels opp mot og inn i parenchymet. Det er en lett kronisk betennelse i bindevevet. Gallegangene synes ikke å være regenererende, og der er ingen nodulær proliferasjon av parenchymet som en forventer ved cirrhose, ingen sikker gallestase.

Kommentar: Dette er et karakteristisk bilde for kongenitt hepatisk fibrose, med brede bindevevsdrag med galleganger som også sees inn mot og til dels inne i parenchymet. Der er lite betennelse og normal bjelkearkitektur uten knutet proliferasjon av parenchymet, som ved differensialdiagnosen cirrhose. Lidelsen har en resessiv arvegang og skyldes feil ved modning av den embryonale levercelleplaten.

KASUS 3

Gutt, 13 år gammel med symptomdebut for 2 mnd siden. Gått ned 10 kg i vekt og påvist forhøyete transaminaser. Har Mb Crohn med totalcolitt.

D: PRIMÆR SKLEROSERENDE CHOLANGITT

Mikroskopisk sees nålebiopsi fra lever med en generalisert portal til dels ekspansiv fibrose med radierende antydte septale fibre til nærliggende portalfelt og med et diskret knutet omdannet parenchym. Det er en lett økning av gallegangsprofiler i noen, men ikke alle portalområder. Det er beskjeden inflammatorisk aktivitet med kun sparsomme mengder med noen få lymfocytter. Også beskjedne forandringer i gallegangsepitelet. I ett større septalt område er det en større gallegang med rikelig lymfoplasmocytære periductale infiltrater. I et markert ekspandert fibrosert portalområde sees det rester etter en obliterativ fibrosert gallegang.

Kommentar: Typiske tegn på en dominerende fibrotiserende portal leversykdom med beskjeden inflammatorisk aktivitet. Funn av obliterert gallegang er ikke patognomonisk for PSC, men i fravær av andre funn er dette overveiende sannsynlig.

KASUS 4

14 år gammel jente med høy SR i over et år. Nå forhøyete transaminaser (ASAT > 2000) og autoantistoffer som ved Sjøgrens syndrom.

D: AUTOIMMUN HEPATITT

Mikroskopisk sees det portal og lobulær betennelse med lymfocytter og plasmaceller samt portal fibrose. Uttalt interfaseaktivitet med paraportal inflammasjon. Perisentral betennelse med enkeltcelle nekroser. En gallegang med antydning periduktal bindevevsøkning og uregelmessig epitel. Typisk «nesting» av parenchymcellene med lyst cytoplasma med noe vakuolisering og tendens til flerkjernete celler.

Kommentar: Typiske funn med et inflammatorisk dominerende bilde med rikelig plasmaceller som ved AIH. Periduktal fibrose er ikke diagnostisk for PSC i dette tilfellet da andre funn er mer dominerende. Perisentral affeksjon kan være et prognostisk ugunstig tegn og var tidligere forbundet med terapiresistens og AIH-pasienter uten auto-antistoffer.

KASUS: 5

Mann, 31 år gammel med forstørrede lymfeknuter i leverhilus, forhøyet ALP og GT. Har følt seg sliten og uopplagt.

D. SARKOIDOSE

Mikroskopisk sees snitt av nålebiopsi fra lever med multiple epiteloidecellegranulomer uten nekroser, vesentlig lokalisert portalt og periportalt, men også i lobuli. Granulomene er omgitt av fibrøst vev med lett kronisk betennelse. Levervevet for øvrig har normal struktur med små portalområder uten betennelse og med upåfallende galleganger.

Kommentar: Bildet er typisk for sarkoidose i lever. Ved klinisk aktiv sykdom kan det være mere uttalt lobulær betennelse. Fibrose er mest uttalt i eldre lesjoner. Utvikling til kronisk leversykdom med portal hypertensjon og ascites forekommer sjelden ved sarkoidose. Ved sarkoidose kan det sees gallegangsaffectasjon, og PBC er en viktig differensialdiagnose.

KASUS 6

66 år gammel mann med påvist pankreascancer. Hvitt velavgrenset område på leveroverflaten, samt forandringer på bakre bukvegg, spredning fra cancer? Frysensnitt til vurdering.

D: VON MEYENBURG KOMPLEKS (BILIÆRT HAMRTOM)

Mikroskopisk ses levervev med et velavgrenset område nær leveroverflaten med forgrenende gangstrukturer omgitt av bindevev med infiltrasjon av leukocytter. Gangene er kledd av et for det meste regelmessig kubosylindrisk epitel, stedvis med lett økt variasjon i kjernestørrelse. Enkelte av gangene synes å inneholde sekret.

Kommentar: Biliært hamartom eller von Meyenburg kompleks oppfattes som en malformasjon ved persistens av den embryologiske duktale celleplate. Dette er en hyppig forekommende lesjon som ses i ca. 5% av autopsier, men den er også sterkt assosiert med solitære gallegangscyster og polycystisk leversykdom. Lesjonene er vanligvis mindre enn 5 mm i diameter og kan være multiple. Den skarpe avgrensningen og fravær av infiltrasjon i omgivende levervev taler i mot metastase fra pancreaskarsinom eller primært cholangiokarsinom. I dette tilfellet har noen av gangene lett forstørrede kjerner i epitelet, men det ses ikke påfallende irregulære kjerner eller mitoser. Samtidig funn av omgivende betennelse støtter vurderingen at forandringene er reaktive. Såkalte gallegangsadener har vanligvis mer avrundete og tettliggende ganger og mindre andel bindevev.

KASUS 7

63 år gammel mann, utredet for slapphet og magesmerter samt forhøyete leverprøver og senkning. CT viste tumor i store deler av venstre leverlapp og satellitt lesjoner i høyre leverlapp. Ultralydveiledet biopsi av tumor.

D: KOLANGIOKARSINOM

Mikroskopisk ses nålebiopsi fra lever, der det meste utgjøres av tumorvev med uryddige og dels komplekse gangstrukturer og mindre cellegrupper omgitt av bindevev. De duktale elementene består av irregulært, tilnærmet kubosylindrisk epitel med pleomorfe kjerner og spredte mitoser. Det ses infiltrasjon av tumorceller inn mellom trabeklene i tilgrensende leverparenkym.

Kommentar: Kolangiokarsinomer kan vise ulike grader av differensiering, men danner ofte relativt veldifferensierte ganglignende strukturer med kubosylindrisk epitel. Elementene har ofte forgreninger og danner noen ganger et kribriformt mønster. Svulstene har ofte rikelig bindevev, som kan være nokså cellefattig sentralt i lesjonene. Denne morfologien skiller i dette tilfellet tumor fra hepatocellulært karsinom. Metastase fra duktalet pancreaskarsinom kan ikke utelukkes morfologisk, men sykehistorien gir ikke holdepunkter for dette. Tumor har ikke typisk intestinal morfologi og passer dermed ikke med kolorektalt utgangspunkt.

KASUS 8

Kvinne 54 år gammel. Lever Tx februar 2015 grunnet PSC. Ved tre mnd. kontroll viste biopsi lett rejsksjon (RAI 4) som ble behandlet. Senere kom det til stigende leverprøver.

D: MODERAT CELLULÆR REJEKSJON

Mikroskopisk sees blandet betennelsesinfiltrat utfyller fleste portalområdene. Alle gallegangene er infiltrerte av betennelsesceller. Flere av gallegangene har epitelforandringer i form av vakuolisert cytoplasma. Endotelitt i majoriteten av portalvenene. RAI score 7.

Kommentar: Leverrejsksjon forekommer oftest mellom 1 - 6 uker etter transplantasjon. De fleste av rejsksjonene responderer på høydose steroid behandling.

KASUS 9

53 år gammel kvinne med antifosfolipid-syndrom. CRP 500. Ved ultralyd ble det påvist to lesjoner i lever som det ble tatt nålebiopsi fra.

D: FERSK INFARKT

Mikro: Nålebiopsi fra lever med totalnekrose i en tredjedel av biopsien. I restende materiale sees det lett portal betennelse og en småvaluolisert steatose og lette lobulære leukocytinfiltrater.

Komentar: Infarkt i lever kan sees ved arterittis , aortaaneurysmer, kardiale og arterielle tromber med embolier til lever samt ved kirurgiske abdominal inngrep med ligering av kar. Pasienten hadde antifosfolipid syndrom som er en koagulopati med økt fare for trombedannelse.

KASUS 10

44 år gammel kvinne, tidligere behandlet for bilateral cancer mammae, cancer coli og papillært thyroideakarsinom. Under utredning for forhøyet CEA utført MR som viste flere lesjoner i lever, hvorav én ble vurdert som metastasesuspekt. Biopsi fra uklar lesjon i høyre leverlapp.

D: ANGIOMYOLIPOM

Mikroskopisk ses en fragmentert nålebiopsi fra lever med to velavgrensede områder bestående av et noe løsmasket vev med store epitelioider celler. Tumorcellene har lyst eosinofilt cytoplasma og middels store til store, lett pleomorfe kjerner. I enkelte celler er cytoplasma kondensert omkring kjernen med en lys perifer sone under cellemembranen, mens andre celler har delvis klarcellet preg med oppklaringer i cytoplasma. Det ses ikke gallepigment i tumorcellene. Det ses spredte leukocytter, mange kapillærer, enkelte vide venøse kar og noen mer tykkveggede kar.

Kommentar: De «klassiske» elementene i angiomyolipomer er epitelioider og/eller spolfornede celler blandet med blodkar og fettvev. Angiomyolipomer i lever har ofte en fremtredende komponent av epitelioider celler og kan, som i dette tilfellet, ha få eller ingen fettceller. De epitelioider cellene er runde eller polygonale med eosinofilt cytoplasma, men kan ha fikseringsartefakter med kontrahert perinukleært cytoplasma eller klarcellet utseende. De epitelioider cellene er immunhistokjemisk positive for HMB-45, og kan farges positivt for Melan-A og SMA. Det er viktig å være klar over denne entiteten, da den særlig i nålebiopsier kan forveksles morfologisk med bl.a. hepatocellulært karsinom, i tillegg til at både morfologi og immunhistokjemiske funn kan minne om malignt melanom.

KASUS 11

Snart fire år gammel pike, kortvokst med protruderende mage, utvikler hypoglykemi ved faste og uregelmessige måltider. Påvist hepatosplenomegali og forhøyete leverenzymene (ASAT 1440, ALAT 632, ALP 274 og GT 297). Tidligere leverbiopsi skal ha vist fibrose.

D: GLYKOGENOSE (TYPE III)

Mikroskopisk ses nålebiopsi fra lever med delvis knutet struktur, bygget opp av store hepatocytter med rikelig lyst cytoplasma og små, mørke og runde kjerner. Det ses enkelte mulig glykogenholdige kjerner. Alle hepatocyttene er affisert og sinusoidene er komprimert, men stedvis ses pericellulær fibrose langs sinusoidene, som gir en pekepinn om underliggende trabekelstruktur. Portalområdene er utvidet med fibrose og lett betennelse dominert av lymfocytter og enkelte plasmaceller. Den portale fibrosen avgir smale utløpere som omkranser grupper av hepatocytter og flere steder septale fibrøse drag med sannsynlig brodannelse mot nærliggende portalfelt, forenelig med begynnende cirrhoseutvikling.

Kommentar: Funn av uniformt, betydelig forstørrede hepatocytter med rikelig lyst cytoplasma gir i første rekke mistanke om glykogenavleirings sykdom (glykogenose). Innholdet i cellene var PAS-positivt og lot seg fjerne med diastase og elektronmikroskopisk undersøkelse viste diffus avleiring av granulært glykogen i cytoplasma, hvilket støtter denne vurderingen. Biokjemisk undersøkelse viste ikke målbar aktivitet i glykogen-avgreningsenzym, hvilket er forenelig med glykogenose type III. Diagnosen ble siden bekreftet ved genetisk påvisning av sykdomsgivende sekvensvariant i 4 α -glucagontransferase (AGL eller glykogen-avgreningsenzym), forenelig med autosomt recessivt nedarvet glykogenavleirings sykdom type III. Glykogenose type III er kjent for å gi fibrose i leveren og kan enkelte ganger føre til cirrhose.

KASUS 12

Mann 57 år gammel mann .Pasienten BLE benmargstransplantert pga MDS med komplett remisjon. Senere stigende leverprøver, tatt leverbiopsi

Mikroskopisk sees monomorfe infiltrater i portalfeltene. Affeksjon av galleganger, epitelforandringer i form av kjernepleomorfisme med økt kjerne cytoplasma –ratio. Gallegangsepitelet har eosinofil t cytoplasma. Portal fibrose.

Kommentar: GVHD kan ramme forskjellige organer som hud, munnslimhine, gastrointestinal traktus, lunge, lever. Forekommer hos 30%-70% av pasjentene som er benmargstransplanterte.

KASUS 13

71 år gammel kvinne med nedsatt almen tilstand, magesmerter og kvalme i noen uker. Utviklet etter hvert ikterus. Symptomene startet etter ferie i Europa.

D: AKUTT HEPATITT (HAV)

Mikroskopisk sees leversylinder med subakutt betennelse lobulært og portalt med interfaseaktivitet, gallestase og ballonerte hepatocytter til dels med kjempecelle transformasjon, lobulære granulocytansamlinger som indikerer henfall/nekrose og bindevevsfortetning som indikerer kollaps. Dette sees godt med Gomori farging.

Kommentar: Her sees karakteristiske forandringer knyttet til pågående levercellehenfall, vel forenlig med virushepatitt. Typen virus kan vanligvis ikke avgjøres histologisk, differensialdiagnostisk må medikamenter, toksiske stoffer inkludert helsekostpreparater samt autoimmun hepatitt også overveies.

KASUS 14 A+B

Mann, 83 år gammel med mistenkt levercirrhose. Det ble påvist en 7 cm stor tumor i høyre leverlapp.Forhøyete verdier av AFP og CEA. UL-veiledet FNAC. Farget med Diff-Quick (A) og Pap (B)

D: HEPATOCELLULÆRT CARCINOM

Kommentar: Et dokumentert tilfelle av differensiert HCC med typisk cytologi. Vi ser nesten ikke slike kasus lenger. Siste 5 år kun to dokumenterte kasus med cytologi i OUS, nå vesentlig nålebiopsier med hhv 42 og 53 kasus i 2015/6.

KASUS 15

Mann, 71 år gammel med 6 mm stor tumor i lever og tumor i pancreas. UI-veiledet FNAC fra levertumor. Farget med MGG

D: METASTASE FRA ADENOCARCINOM

Mikroskopisk sees det grupper av normale leverceller og grupper av lever-fremmede celler med økt kjerne/cytoplasma ratio og overlaging av kjerner. Funn er forenlig med å være et adenokarsinom.

Kommentar: Pancreastumor har diameter 3.5 cm, ingen biopsi for sammenlikning foreligger. Det beskrives multiple små leverlesjoner samt noen små lungelesjoner. Pga verifiserte metastaser er han ikke aktuell for Whipples operasjon.

KASUS 16 A+B

Mann 54 år gammel med striktur i ductus choledocus. Børstecytologi fra striktur. Spørsmål om malignitet, PSC, IgG4? Farget med PAP (A) og MGG (B)

D: LAVGRADIG DYSPLASI I GALLEGANGSEPITEL

Kommentar: Lever tx et år senere. I eksplantert lever høygradig dysplasi i intrahepatiske galleveier og diffus lavgradig dysplasi (BIL-IN2) i ekstrahepatiske galleveier inkludert reseksjonsrand i choledochus. Det er ofte spørsmål fra klinikere om IgG4 relatert sykdom hos pasienter med galleveis striktur. Vi har ikke mulighet for IgG4 farging på cytologisk prøvemateriale.

KASUS 17

47 år gammel mann med polycytemia vera. Innlagt med utspilt abdomen og ikterus.

D: BUDD-CHIARI SYNDROM

Mikro: Levervev med sentrilobulær fibrinutfelling og omkringliggende levercellenekroser. Forholdsvis rikelig med vitale hepatocytter omkring portalfeltene .

Kommentar: Okklusjon av vena cava inferior eller leverveiner er årsaken til Budd-Chiari syndromet. Pasienter med myeloproliferative sykdommer og koagulopatier er oftes rammet av dette.

KASUS 18

6 måneder gammel pike som siste tiden har hatt dårlig matlyst. Påvist stor tumor med forkalkninger i øvre venstre del av abdomen (6,5 x 10 x 10 cm.). Alfa-føtoprotein (AFP) moderat forhøyet. Utredning med ultralydsveiledet FNA og nålebiopsi med problemstillingen: Neuroblastom? Wilms tumor? Hepatoblastom?

D: INFANTILT HEMANGIOENDOTELIOM

Mikro: Mikroskopisk undersøkelse av biopsimaterialet og resektatet (som veide 185g. og målte 11 x 8,5 x 4 cm.) viser en lesjon oppbygget av tallrike karspalter av varierende størrelse. Karspaltene er kledd av spolformete endotelceller uten atypi. Karene er omgitt a et fibrøst, delvis myxoid stroma. Gjennom hele tumorvevet sees større og mindre cystiske strukturer kledd av samme type endotelceller, positive for CD31 og CD34. En del fibrøse drag inneholder CK19 positive gallegangsstrukturer.

Kommentar: Infantilt hemangioendoteliom er beskrevet som den mest frekvente mesenchymale levertumor hos barn, den er 2 ganger hyppigere hos piker enn hos gutter.. Tumor kan være multicystisk eller diffust voksende og kan inneholde forkalkninger. To typer er beskrevet ut fra det mikroskopiske bildet: Type I, som er den vanligste, viser tallrike kommuniserende karstrukturer kledd av regelmessig, enlaget endotellag (dette svarer til funnet i det foreliggende kasus). Type II er karakterisert ved en mer markert kjerneatypi, flerradet endotel og til dels papillære projeksjoner inn i karlumen samt øket antall mitoser. Differensialdiagnostisk vil man i første rekke overveie angiomatøs lesjon eller mesenchymalt hamartom.

KASUS 19

61 år gammel mann med serum ferritin på 618 og jernmetning 42-53%. Leddsmerter. Moderat alkoholforbruk, lett obesitas. Dobbelt heterozygot for H63D/C282Y i HFE-genet (compound heterozygot). Hemokromatose? Steatose? Steatohepatitt?

D: HEREDITÆR HEMOKROMATOSE

Mikroskopisk ses nålebiopsi fra lever med bevart arkitektur. Et par portalområder er muligens lett utvidet med minimal fibrose og lett infiltrasjon av hovedsakelig lymfocytter. Gallegangene er vesentlig upåfallende. Parenkymet har lett urolig trabekelstruktur og hepatocytene har noe varierende kjernestørrelse. Det ses meget sparsom makrovesikulær steatose (< 5%) og lett akkumulering av gulbrunt pigment, særlig periportalt. Det ses spredte leukocytter i sinusoidene og noen små leukocyttaggregater med assosiert hepatocyttskade. Snitt farget med Perls metode viser akkumulering av jern i hepatocytter med et pericanaliculært mønster. Jernavleiringen er mest uttalt periportalt (sone 1) og avtar gradvis i sone 2 og er beskjedne sentrilobulært (sone 3). Det ses ikke påfallende jernavleiring i Kupfferceller, portale makrofager eller gallegangsepitel.

Kommenar: I dette tilfellet ses relativt beskjedne jernavleiring i hepatocytene, men det pericanaliculære avleiringsmønsteret og den periportale dominansen er likevel typisk for hereditær hemokromatose. Det ses kun lett betennelse i parenkymet, og den beskjedne steatosen er ikke tilstrekkelig for diagnosen steatohepatitt som det spørres om. Denne pasienten er såkalt «compound heterozygot» for to ulike mutasjoner i HFE-genet, H63D og C282Y. Denne mutasjonsformen synes som regel ikke å gi klinisk sykdom, men enkelte individer vil utvikle signifikant hemokromatose, ofte i en mildere form. Biopsifunnene kan således passe med de kliniske og genetiske opplysningene. Muligens er andre tilleggsfaktorer nødvendige for utvikling av klinisk hemokromatose hos disse pasientene. Mutasjoner i HFE-genet har generelt svært varierende penetrans, og heller ikke alle homozygote utvikler klinisk manifest sykdom.

KASUS 20

25 år gammel kvinne, fulgt opp på grunn av totalt 14 benignt utseende levertumores, hvorav det største måler over 5 cm i diameter. Ultralydveiledet biopsi fra en av lesjonene.

D: HEPAT OCELLULÆRT ADENOM

Mikroskopisk ses nålebiopsi av levervev bygget opp av trabekler med 1-3 celler i bredden og stedvis lett dilaterte sinusoider. Cellene har nokså rikelig eosinofilt til lett vesikuløst cytoplasma og noe varierende kjernestørrelse, stedvis med distinkt nukleol. Det er ikke sett mitoser. I en stor del av vevet ses ingen portalfelter eller galleganger, men det ses spredte isolerte blodkar, hvorav noen har glatt muskulatur i veggen. I den ene enden av biopsien ses overgang til normalt oppbygget levervev med portalområder med galleganger, samt lett steatose i parenkymet. De to områdene går abrupt over i hverandre uten mellomliggende fibrøst vev.

Kommentar: Biopsien viser et avvikende levervev med fravær av portalfelter og galleganger, hvilket gir mistanke om en neoplastisk lesjon. Funn av relativt regelmessige, overveiende smale trabekler, lav kjerne:cytoplasma ratio og fravær av omgivende pseudokapsel peker mer i retning av hepatocellulært adenom enn karsinom. Spesialfarget snitt (Gomori) viste videre at lesjonen har et distinkt retikulinnettverk, hvilket også taler i favør av adenom fremfor karsinom. Hepatocellulære adenomer oppstår som regel i levere uten cirrhose og forekommer ofte hos kvinner i aldersgruppen 15–45 år. Forekomsten kan være assosiert med bruk av steroidhormoner (inkludert perorale antikonsepsjonsmidler, ikke-kontrceptive østrogener og anabole/androgene steroider), men også med bl.a. fedme og enkelte arvelige tilstander.

KASUS 21

Kvinne 54 år gammel. Følte seg uvel siste par uker . Ved undersøkelse påvist forhøyede leverprøver. Henvist til sykehus. ERCP- undersøkelse viste forandringer som ved primær scleroserende cholangitt (PSC). Spørsmål om PSC. Leverbiopsi.

D: STEATOHEPATITT (NASH)

Mikroskopisk sees både portal og lobulær hepatitt. Betennelsesinfiltrater trenger seg inn i tillgrenset parnechym og består hovedsakelig av lymfocytter og eosinofile-grnuloctytter . Fokalt sees også gallegangsproliferasjon og affeksjon av native galleganger. Portalfeltene er utvidet med begynnede septadannelse. Parenchym viser steatose <5% , enkelte parenchymceller nekroser.

Kommentar: Det foreligger panlobulær hepatitt. Lipitrol er kjent medikament mht. bivirkning i form av hepatitt. Medikamentell leverskade er eksklusjonsdiagnose og AiH og virusinfeksjon må klinisk kutelukes. Insidens av leverskade forårsaket av medikamenter varierer fra 6 - 675 per 100 000 pasienter.

KASUS 22

70 år gammel kvinne, operert for cancer coli noen måneder tidligere. Preoperativ CT viste mulig levermetase og supplerende MR av lever viste cirrhotisk preget lever med en 15 mm stor fettholdig tumor i høyre leverlapp. Også utredet på grunn av forhøyete leverprøver med mistanke om non-alkoholisk steatohepatitt (NASH). Biopsi fra lesjonen med spørsmål om metastase fra coloncancer.

D: HEPATOCELLULÆRT KARSINOM

Mikroskopisk ses en nålebiopsi fra lever, dominert av svært uregelmessig vev med dels brede trabekler bygget opp av store hepatoide celler. Cellene har varierende mengde cytoplasma og uregelmessige kjerner med stor og dels rødlig nukleol. Mange av cellene inneholder fettvakuoler og det ses rikelig med Mallory-legemer. Området inneholder enkelte isolerte arterielle kar, men det ses ikke portalfelder eller galleganger. Området er avgrenset mot øvrig levervev av et bindevevsdrag.

Kommentar: Hepatocellulære karsinomer kan ha svært varierende morfologi hva angår både vekstmønster og cytologiske trekk. Funn av fettvakuoler og Mallory-legemer tyder på at den aktuelle lesjonen består av leverceller, og hverken dette eller morfologien for øvrig passer med metastase fra intestinalt adenokarsinom. Det ses relativt mange leukocytter i lesjonen, som sammen med steatose og Mallory-hyalin kan minne om steatohepatitt. Mange av cellene har imidlertid mer irregulære kjerner og større nukleoler enn man ville forvente ved en reaktiv tilstand, og funn av isolerte kar og fravær av normale portalfelder trekker i retning av en neoplasi. Til sammenligning ses i enden av biopsien et segment av ikke-neoplastisk levervev med knutet preg, bevarte portalfelder og relativt regelmessige hepatocytter med minimal steatose. Hepatocellulære adenomer oppstår, i motsetning til karsinomer, som regel i levere uten cirrhose og viser sjelden en slik grad av atypi.

KASUS 23

Nyfødt gutt med neonatal kolestase.

D: NEONATAL HEPATITT

Mikroskopisk sees levervev med noe portal og lobulær betennelse med interfaseaktivitet og betydelig oppsvulming av hepatocytter som viser kjempecelletransformasjon med til dels multiple kjerner, der er opphevning av bjelkearkitektur og spredte hepatocyttnekroser med granulocyttsamlinger. Det er intracytoplasmatisk og canaliculær gallestase og normale galleganger i portalfelt uten påfallende gallegangsproliferasjon.

Kommentar: Da det har vist seg at mange årsaker andre enn hepatitt kan gi tilsvarende morfologiske forandringer, er "neonatal hepatitt syndrom" en ny og bedre betegnelse en neonatal hepatitt. De viktigste differensialdiagnoser ved slike tilstander er virusinfeksjoner og metabolske sykdommer, etter at ekstrahepatisk gallegangsatsesi og tap av intrahepatiske galleganger ("loss of intrahepatic bile ducts") er utelukket. I dette tilfelle forelå ikke ekstrahepatisk gallegangsatsesi, virushepatitt kunne ikke påvises, heller ikke hemakromatose eller alfa-1 antitrypsin mangel. EM kunne ikke påvise tegn til metabolsk sykdom. Det foreligger således høyst sannsynlig "idiopatiske neonatal hepatitt" som utgjør ca. 30% av denne gruppen, mortaliteten hos disse fra 13-25%, dvs prognosen er relativt god.

KASUS 24

2,5 år gammel pike som fikk diagnostisert solitær levertumor etter 2 måneder med diffuse symptomer med slapphet, morgenkvalme og dårlig matlyst. Sterkt forhøyet alfa-føtoprotein (AFP). Utredet med ultralydsveilede biopsier. Preoperativ cytostatikakur (SIOPEL 3 med PLADO-kurer). Etter dette ble tumor resesert (segment 1, 5, 6, 7, 8).

D: HEPATOBLASTOM AV BLANDET EPITELIAL OG MESENCHYMAL TYPE

Mikroskopisk sees vevsfragmenter med epiteliale og mesenchymale komponenter.

Epitelcellene, som er middelsstore med eosinofilt cytoplasma og moderat kjernevariasjon, danner flak, papillære og acinære strukturer. Det er få mitoser.

Operasjonspreparatet viser utbredt epitelial differensiering. Epitelet viser dels fetal, men også områder med embryonal differensiering der tumorcellene er mindre med relativt større kjerner og sparsomt cytoplasma. Dette kasus viser også et noe uvanlig glandulært og papillært vekstmønster. Det sees bare små områder med mesenchymal differensiering, dels med foci av osteoid. Teratoid differensiering er ikke påvist. Tumorvevet inneholder spredte foci med ekstramedullær hematopoiese.

DD ville man i første rekke overveiet hepatocellulært carcinom.

Kommentar: Hepatoblastom er en embryonal tumor som kan vise et meget varierende cellebilde med epiteliale og/eller mesenchymale komponenter, med/uten teratoid differensiering. AFP er oftest forhøyet (80 - 90%). Pasientene behandles etter SIOP's protokoll (International Society of Pediatric Oncology). Preoperativ utredning før cytostatikabehandling anbefales pga. det relativt store spektrum av benigne (f. eks. mesenchymalt hamartom; infantilt hemangioendoteliom) og maligne tumores i lever hos barn (f. eks. hepatocellulært carcinom; embryonalt carcinom).

KASUS 25

38 år gammel mann. Innlagt på sykehus pga mistanke om pankreatitt. Høyt alkoholinntak i lengre tid, 0.5 l whisky daglig. Forhøete leverprøver.

D: ALKOHOLISK STEATOHEPATITT

Mikroskopisk Leverbiopsi med 1 dilaterte portafeleter, bindevevsdrag som streke seg inntil tilgrensede parenchm. I portalfeltene sees blandet betennelsesinfiltrat. Parenchym med pericellulær fibrose, hepatocytter med Mallory-legeme. Fokalt sees lobulær betennelse med riklig med granulocytter og spredt makrovesikulær steatose..

Kommentar: Bildet av alkoholisk steatohepatitt er avhengig av biospitidspunkt. Fett kan forsvinne fra hepatocytterne etter relativ kort tid mellom (3-5 dager). Karakteristisk for alkoholisk steatohepatitt er tilstedeværelse av lobulær betennelse bestående hovedsakelig av granulocytter

KASUS 26

56 år gammel mann med forhøyede transaminaser og med påviste anti-glattmuskel antistoffer (SMA).

D: KRONISK HEPATITT (HCV)

Mikroskopisk sees en leversylinder med bevart arkitektur med utvidede portalfelt med kroniske betennelsesinfiltrater bestående overveiende av lymfocytter med enkelte eosinofile granulocytter, enkelte lymfoide follikkellignende infiltrater og utbredt interfaseaktivitet. Enkelte galleganger viser vakuolisering med intraepiteliale lymfocytter. En ser lobulær fokal betennelse og spredte enkeltcellenekroser, samt lett delvis mikrovesikulær steatose.

Kommentar: En ser en kronisk hepatitt som ved virushepatitt med karakteristiske forandringer som gir spesiell mistanke om hepatitt C, som ble påvist ved PCR. Disse forandringer er follikkellignende lymfoide aggregater, gallegangsforandringer og en blanding av mikro- og makro-vesikulær steatose. Ekstrahepatiske manifestasjoner kan forekomme, nemlig mixed kryoglobulinemi med vaskulitt, glomerulonefritt, Sjögrens syndrom, polyarteritis nodosa og porfyria cutanea tarda. Pasientene kan også ha autoantistoffer, for eksempel mot glatt muskulatur, som her.

KASUS 27

Kvinne, 53 år gammel som fikk påvist positiv AMA for 5 år siden. Betydelig fatigue og nå kontrollbiopsi

D: PRIMÆR BILLÆR KOLANGITT

Mikroskopisk sees det nålebiopsi fra lever med portale tette og ekspansive lymfocyttære infiltrater med orientering rundt galleganger med fokal destruksjon. Noen få epitloidceller, men ikke typiske granulomer eller «florid duct lesion». Prosessen er dominert av inflammasjon og med beskjedne fibrose. Noen få lobulære infiltrater og noen steatotiske celler.

Kommentar: Biopsien er meget typisk for PBC med tette lymfocyttære infiltrater i portalområdene med gallegangsaffeksjon. Samtidig forkomest av AMA er således diagnostisk for PBC.

KASUS 28

34 år gammel mann med kjent hepatitt C. Normal albumin og INR. Før oppstart av anti-viral behandling ønskes vurdering med hensyn på eventuell cirrhoseutvikling. Kliniker spør om METAVIR score.

D: KRONISK HEPATITT OG CIRRHOSE – METAVIR SCORE A2, F4

Mikro: Septal brodannende fibrose mellom nærliggende portaområder og til sentralveneområder med kronisk betennelse med diffus interfaseaktivitet i så og si alle portaområder og spredte lobulære betennelsesinfiltrater og enkeltcellenekroser. Parenchymet viser tydelig regenerasjonspreg med knutet hyperplasi med leverbjelkefortykkelse. Ingen steatose som ved genotyp 3.

Kommentar: Biopsien viser kronisk aktiv hepatitt med fibrose og regenerasjonspreget parenchym som er forenlig med cirrhose. Det finnes mange forskjellige systemer for gradering av hepatitt med fibrose. Siden dette har størst klinisk betydning for pasienter med HCV har vi valgt å bruke METAVIR som er utviklet spesielt for denne pasientgruppen. Det henvises til *Bedossa P, Poynard T: An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 24:289-293*. For å kunne anvende METAVIR forutsettes det at det foreligger en biopsi på minimum 10 millimeter og at man gjør en (trikrom) bindevevsfarging.

KASUS 29

61 år gammel kvinne. Hypertensjonsbehandlet med Albyl E, Selo-Zok, Lipitrol, Fosamax . Kontroll viste forhøyede leverprøver

D: MEDIKAMENT RELATERT HEPATITT

Mikroskopisk foreligger både portal og lobulær hepatitt. Betennelsesinfiltrater trenger seg inn i tillgrenset paranechym og består hovedsakelig av lymfocytter og eosinofile-grnucocyter . Fokalt sees også gallegangsproliferasjon og affeksjon av native galleganger. Portalfeltene er utvidet med begynnede septadannelse. Parenchym viser steatose <5% , enkelte parenchymceller nekroser.

Kommentar: Det foreligger panlobulær hepatitt. Lipitrol er kjent medikament mht. bivirkning i form av hepatitt. Medikamentell leverskade er eksklusjonsdiagnose og AiH og virusinfeksjon må klinisk kutelukes. Insidens av leverskade forårsaket av medikamenter varierer fra 6 - 675 per 100 000 pasienter.

KASUS 30 går ut

KASUS 31

44 år gammel kvinne med feber og høy SR. Det var mistanke om immunopati med forstørrede lymfeknuter og spørsmål om hepatitt. Benmargsbiopsi viste dysplastiske trekk i hematopoiesen og plasmacelleinfiltrater. Ved eksplorativ laparoskopi ble det påvist noe fast og knudrete lever.

D: NODULÆR REGENERATIV HYPERPLASI

Mikroskopisk sees hyperplastisk og noe knutet preget levercelleparenchym med lett cellekjernevariasjon.og mindre tydelig trebekulering som ved regenerasjon. Ingen påfallende portal eller lobulær betennelse og kun diskret bindevevsøkning som kommer tydeligere frem ved Gomori farging. Ingen bindevevsøkning som ved cirrhose.

Kommentar: Nodulær regenerativ hyperplasi kan sees ved en rekke tilstander. Dette gjelder følgetilstand ved bruk av en hel rekke medikamenter samt revmatisk sykdom, myeloproliferative sykdommer og kronisk venestuvning. Tilstanden kan være vanskelig å diagnostiser på nålebiopsi. Tilstanden bør alltid overveies når det opplyses at pasienten har portal hypertensjon uten kjent leversykdom og når det ikke kan påvises cirrhose.

KASUS 32

15 år gammel gutt med akutt lymfatisk levkemi. Under pågående behandling for leukemien ble det påvist økende transaminaser og INR.

D: KRONISK HEPATITT (HBV)

Mikroskopisk sees en leversylinder med bevart arkitektur med fibrøst utvidede portalfelt med kronisk betennelse og lett interfaseaktivitet, der er bindevevsdrag utgående fra portalfelt, lobulær fokal betennelse med enkeltcelle nekroser, lett gallestase og gallegangsproliferasjon. I områder sees oppsvulmede hepatocytter med mattglass inklusjoner, karakteristisk for hepatitt B.

Kommentar: Her sees forandringer som ved virushepatitter generellt, det karakteristiske er mattglassinklusionene som består av hepatitt B overflate antigen (HBsAg) pakket in i endoplasmatisk retikulum. Ved immunhistokjemisk farging sees positivitet både for HBsAg og for kjerneantigen (HBcAg). Vi har en kombinasjon av portal kronisk betennelse, pågående hepatocyttskade med nekroser og reparasjon ved fibrose.