

Efterår 2016

KOMPENDIUM I PATOLOGI



Stud.med.
Alexander Emil Kaspersen
Aarhus Universitet

INDHOLDSFORTEGNELSE

IKKE-NEOPLASTISKE VÆKSTFORANDRINGER.....	1
Cellulær adaptation	1
Celleskade	1
Intracellulær akkumulation	2
Celledød.....	2
Ekstracellulær akkumulation og patologisk calcifikation	3
NEOPLASTISKE VÆKSTFORSTYRELSE OG ONKOPATOLOGI	4
Nomenklatur og klassifikation	4
Kliniske betegnelser for tumoragtige processer	4
Grundlaget for den generelle klassifikation af neoplasier.....	4
Generel klassifikation af neoplasier	4
Derivation	5
Praktisk klassifikation af maligne tumorer.....	8
Det molekylærgenetiske grundlag for neoplasie.....	9
Konstant aktivering af proliferationssignaler.....	9
Inaktivering af væksthæmmere (tumorsuppressorgener)	9
Resistens overfor apoptose og andre former for celledød.....	9
Undgåelse af celleseneskence (aldringsprocesser)/celleimmortalisering.....	9
Aktiv invasion og metastasering	9
Karydannelse (angiogenese)	9
Genomdestabilisering og mutation.....	9
Cancerpromoverende inflammation og stroma	9
Modificering af cellemetabolisme.....	9
Undgåelse af immunbetinget destruktion.....	9
Tumorudvikling	10
Præmaligne forandringer.....	10
Invasion, lokal vækst og spredning samt metastasering af maligne svulster.....	10
Undgåelse af immunbetinget destruktion.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
INFLAMMATION OG HELING	18
Inflammation inddeles efter varighed	18
Symptomdefinition.....	18
Akut inflammation	18
Inflammation	18
Akut inflammation	18
Kronisk inflammation	22
Heling	22
Heling ved resolution	22
Heling ved arvævsdannelse (fibrose)	23
PATOANATOMISK UNDERSØGELSE	23
KREDSLØBSSYSTEMET - HÆMODYNAMISKE SYGDOMSTILSTANDE.....	24
Symptomdefinition.....	24
Symptomer fra karrene.....	24
Symptomer fra hjertet.....	25
Undersøgelser af karrene	25
Undersøgelser af hjertet	26
Generelle hæmodynamiske tilstande.....	27
Hyperæmi og ødem	27
Hæmostase	28
Trombose.....	29
Sygdomme.....	30
Kongenital lidelse i karrene	30
Kongenital lidelse i hjertet.....	30
Inflammatoriske karsygdomme/vaskulitis	31
Inflammatoriske sygdomme i hjertet.....	33

Metaboliske sygdomme.....	35
Degenerative sygdomme i karrene	35
Degenerative sygdomme i hjertet.....	38
Klapsygdomme.....	39
Vaskulære sygdomme	41
Infarkt (generelt)	45
Pludselig hjertedød	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Shock	50
Non-neoplastiske vækstforandringer.....	52
Neoplasi.....	52
Hjertetransplantation	53
LUNGE PATOLOGI.....	54
Symptomdefinition.....	54
Symptomer	54
Sygdomme.....	55
Cystisk fibrose.....	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
Vaskulært betingede lungelidelser	60
Lungeinfektioner	63
Interstitielle lungelidelser	64
Lungetumorer	67
FORDØJELSESSYSTEMETS PATOLOGI	72
Symptomdefinition.....	72
Symptomer	72
Undersøgelser	73
Sygdomme i øsofagus	75
Inflammatoriske sygdomme.....	75
Mekaniske/motilitetsbetingede sygdomme	77
Vaskulære forandringer.....	77
Neoplasi.....	78
Sygdomme i ventrikel	78
Inflammatoriske sygdomme.....	78
Ikke-neoplastiske vækstforandringer	83
Neoplasi.....	83
Sygdomme i tyndtarm	84
Kongenitte lidelser	84
Inflammatoriske sygdomme.....	85
Vaskulære sygdomme	87
Ikke-neoplastiske vækstforandringer	89
Sygdomme i appendix.....	90
Inflammatoriske sygdomme.....	90
Neoplasi.....	91
Sygdomme i colen og rectum.....	91
Inflammatoriske sygdomme.....	91
Mekaniske/motilitetsbetingede sygdomme	94
Vaskulære sygdomme	96
Ikke-neoplastiske vækstforandringer	97
Neoplasi.....	98
Sygdomme i anus.....	104
Vaskulære sygdomme	104
Neoplasi.....	104
Sygdomme i peritoneum	105
Inflammatoriske sygdomme.....	105
Neoplasi.....	106
LEVER, GALDEVEJE OG PANCREAS PATOLOGI.....	108
Symptomdefinition.....	108
Symptomer	108
Undersøgelser	108
Sygdomme i leveren	108

Kongenitte lidelser	108
Inflammatoriske sygdomme.....	108
Alkoholisk leversygdom	109
Kronisk inflammation	109
Metaboliske sygdomme.....	109
Cirroze/skrumpelever	110
Vaskulære sygdomme/cirkulatoriske forstyrrelser.....	110
Ikke-neoplastiske forandringer.....	111
Neoplasi.....	111
Levertransplantation.....	111
Sygdomme i de ekstrahepatiske galdeveje og galdeblæren.....	111
Kongenitte lidelser	111
Inflammatoriske sygdomme.....	111
Neoplasi.....	111
Sygdomme i pancreas	112
Kongenitte lidelser	112
Inflammatoriske sygdomme.....	112
Neoplasi.....	112
NYRENS OG URINVEJENES PATOLOGI.....	113
Symptomdefinition.....	113
Symptomer	113
Undersøgelser	114
Sygdomme i nyre.....	115
Kongenitte lidelser	115
Inflammation i nyrer.....	115
Anden årsag til proteinuri.....	121
Metaboliske sygdomme.....	121
Vaskulære sygdomme	122
Akut og kronisk nyresvigt.....	122
Nyretransplantation	125
Neoplasi.....	125
Sygdomme i urinveje	127
Kongenitte lidelser	127
Inflammation	127
Præmaligne forandringer.....	128
Neoplasi.....	128
Sygdomme i prostata	129
Inflammatoriske sygdomme.....	129
Non-neoplastiske vækstforstyrrelser	129
Neoplasi.....	130
MANDLIGE GENITALIERS PATOLOGI.....	132
SYMPTOMDEFINITION.....	132
Symptomer	132
Symptomer	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
KVINDELIGE GENITALIERS PATOLOGI	134
SYMPTOMDEFINITION.....	139
Symptomer	139
Symptomer	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
SVANGERSKABETS PATOLOGI.....	142
SYMPTOMDEFINITION.....	142
Symptomer	142
Symptomer	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
MAMMAPATOLOGI.....	143
SYMPTOMDEFINITION.....	143
Symptomer	143
Symptomer	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
DET ENDOKRINE SYSTEMS PATOLOGI	156

SYMPTOMDEFINITION.....	156
Årsager til symptomer	156
Symptomer	156
UNDERSØGELSER.....	156
SYGDOMME	156
Symptomer	156
Symptomer	156
LYMFESKNUDESYSTEMETS PATOLOGI.....	157
Symptomdefinition.....	157
Symptomer	157
Undersøgelser	157
Lymfeknudesystemets sygdomme	157
Inflammatoriske sygdomme	157
Neoplastiske lymfoproliferative sygdomme	158
Miltens patologi.....	159
Ikke-neoplastiske sygdomme	159
Thymus (brisen)	159
Ikke-neoplastiske forandringer.....	159
Neoplasi (malign).....	159
BLOD- OG KNOGLEMARVSPATOLOGI.....	161
Symptomdefinition.....	161
Symptomer	161
Undersøgelser	161
Sygdomme i blod og knoglemarv.....	161
Benigne hæmatologiske sygdomme.....	161
Maligne hæmatologiske sygdomme.....	163
KNOGLE- OG LEDPATOLOGI.....	165
Symptomdefinition.....	165
Symptomer	165
Undersøgelser	165
Knoglesygdomme	165
Kongenitte skeletsygdomme	165
Inflammatoriske knoglesygdomme	166
Metaboliske knoglesygdomme.....	166
Knoglefraktur	166
Ikke-neoplastiske vækstforandringer i skelettet.....	166
Neoplastiske knoglesygdomme.....	166
Ledsygdomme.....	167
Inflammation i led	167
Ikke-infektøs ledsygdom.....	167
Degenerativ ledsygdom.....	168
Metabolisk ledsygdom (krystalsynovitis)	168
Tumorer og tumorlignende vækstforandringer i led	168
BLØDDELSPATOLOGI	169
Bløddelsvæv	169
Stroma (støttevæv)	169
Symptomdefinition.....	169
Symptomer	169
Undersøgelser	169
WHO-klassifikation af bløddelstumorer	170
Cytologisk vurdering af bløddelstumorer	170
Tumorer i bløddelsvæv	170
Ikke-neoplastiske vækstforandringer i bløddelsvæv	170
Neoplasi i bløddelsvæv	171
Lipomatøse tumorer	171
Fibroblastære og fibrohistiocytære tumorer (det benigne fibrøse histiocytom/dermatofibrom).....	171
Leiomyomatøse tumorer/glatmuskeltumorer	171
Rhabdomyomatøse tumorer/skeletmuskelderiverede tumorer.....	171

Vaskulære tumorer	172
Tumorer udgået fra perifere nerver	172
Tumor med usikker histiogenese.....	172
HUDPATOLOGI	174
Opdeling af hudlæsioner i hovedtyper	174
Symptomdefinition.....	174
Symptomer	174
Undersøgelser	174
Ikke-neoplastiske hudsygdomme.....	174
Ikke-inflammatoriske hudlidelser	174
Inflammatoriske hudsygdomme	175
Neoplastiske hudsygdomme	178
Epidermale tumorer.....	178
Adnektumorer	180
Melanocytære tumorer	180
Bløddelstumorer i dermis	181
Neurogene tumorer.....	182
Hæmatolymfoide tumorer	182
ØRE-NÆSE-HALS-PATOLOGI.....	183
Symptomdefinition.....	183
Symptomer	183
Undersøgelser	183
Sygdomme i næse og bihuler.....	183
Inflammatoriske sygdomme.....	183
Tumorignende læsioner.....	184
Neoplasi.....	184
Sygdomme i pharynx	184
Inflammatoriske sygdomme.....	184
Tumorignende læsioner.....	184
Neoplasi.....	184
Sygdomme i larynx.....	185
Inflammatoriske sygdomme.....	185
Tumorignende læsioner.....	185
Neoplasi.....	185
Sygdomme i mundhulen/cavum oris	185
Kongenitte lidelser	185
Inflammatoriske sygdomme.....	185
Ikke-neoplastiske vækstforandringer	186
Neoplasi.....	186
Sygdomme i tænder og deres støttevæv	186
Kongenitte lidelser	186
Inflammatoriske sygdomme.....	187
Kæbecyster	187
Neoplasi.....	187
Sygdomme i spytkirtlerne	188
Inflammatoriske sygdomme.....	188
Neoplasi.....	188
Sygdomme i øret.....	188
Kongenitte lidelser	188
Inflammatoriske sygdomme.....	188
Neoplasi.....	188
CENTRALNERVESYSTEMETS PATOLOGI	190
Symptomdefinition.....	190
Symptomer	190
Undersøgelser	191
Sygdomme.....	191
Kongenitte lidelser	191
Hydrocephalus	192
Inflammatoriske sygdomme.....	192

Degenerative sygdomme	192
Demyeliniserende sygdomme	193
Øget intrakranielt tryk og herniering.....	193
CNS-traume.....	193
Vaskulære sygdomme	193
Neoplasi.....	193
Manifestationer af systemiske sygdomme og forgiftninger	194
Ekstrakranielle sygdomme.....	194
Øjensygdomme.....	194
Muskelsygdomme og myasthenia gravis	194
PATOLOGI VED HYPERTENSION	195
Symptomdefinition.....	195
Symptomer	195
Undersøgelser	195
Hypertension.....	195
Ætiologisk klassifikation af hypertension	195
Funktionel/dynamisk klassifikation af hypertension.....	196
PATOLOGI VED DIABETES MELLITUS	197
Symptomdefinition.....	197
Symptomer	197
Undersøgelser	197
Diabetes mellitus	197
Diabetes mellitus type 1	197
Diabetes mellitus type 2	197
Komplikationer/ledsagefænomener til diabetes mellitus	198
Behandling	198
Diabetes mellitus type 2	198
Diabetes mellitus type 2	198

IKKE-NEOPLASTISKE VÆKSTFORANDRINGER

Er i de fleste tilfælde benigne/godartede, og kendskab til disse ikke-neoplastiske vækstforandringer er vigtige ud fra differentialdiagnostiske overvejelser over for neoplastiske vækstforstyrrelse, hvor cancer udgør en væsentlig gruppe. De ikke-neoplastiske vækstforandringer er ofte en reaktion på et vedvarende irritament (f.eks. kronisk inflammation).

CELLULÆR RESPONS PÅ STRESS OG DIREKTE PÅVIRKNINGER

- **Adaptation** (cellernes tilpasning til krav og ydre påvirkninger, hvor de forsøger at opretholde **homøostase**, ved at bevare det indre miljø inden for snævre fysiologiske rammer. Hvis cellen udsættes for stress eller patologisk påvirkning, vil cellen forsøge at oprette et nyt **steady-state**)

Adaptation kan være i form af:

- Øgning i cellernes aktivitet med øget celletal (**hyperplasi**) eller øget cellestørrelse (**hypertrofi**)
- Reduktion i cellernes aktivitet med nedsat celletal eller cellestørrelse (**atrofi**)
- Ændring i cellernes morfologi (**metaplas**)

Der findes to former for adaptation:

- **Fysiologisk adaptation** (efter normal stimulation med hormoner eller andre medatorer)
- **Patologisk adaptation** (cellen forsøger at tilpasse sig en abnorm ydre påvirkning ved at ændre struktur og funktion)
- **Celleskade** (udvikles hvis den adaptative kapacitet overskrides)
 - Reversibel (cellens tilstand kan vende tilbage til den normale)
 - Irreversibel (med celledød til følge)

CELLULÆR ADAPTATION

- **Hypertrofi** (øgning i cellestørrelsen og dermed øgning i organstørrelsen)
 - Fysiologisk form (f.eks. forstørrelse af uterus ved graviditet)
 - Patologisk form (f.eks. hjertemuskelceller ved aortastenose)
- **Hyperplasi** (øgning i celletal og dermed øgning i organstørrelsen)
 - Fysiologisk form (f.eks. forstørrelse af uterus eller mamma under graviditet)
 - Patologisk form (f.eks. forstørrelse af prostata med alderen pga. hormonændringer)
- **Metaplas** (reversibel ændring fra en celletype til en anden **inden for samme kimblad**, f.eks. cylinderepitel i **bronkier** til pladeepitel ved kronisk irritation, øsofaguslimhinde (pladeepitel) i **nedre øsofagus (Barretts øsofagus)** til intestinal slimhinde ved reflux af ventrikelsekret, cylinderepitel i **cervix uteri** til pladeepitel ved irritation, tidligere graviditet m.m.)
- **Atrofi** (skrumpning af celler som følge af formindskelse af de enkelte celler eller tab af celler, f.eks. i den tværstribede muskulatur ved inaktivering)

CELLESKADE

- Ikke-letal, reversibel celleskade

- **Parenkymatøs forandring/hdrop degeneration/cellular swelling** (skyldes svigt af ion-pumper (mest Na^+ -pumpe), hvilket fører til **ophobning af ioner og vand inden i cellen**, og cellen svulmer op, f.eks. i nyrenes tubuli ved hypokaliæmi, i huden ved lupus erythematosus eller i hjernevæv ved hypoksi)
- **Fedtforandring** (ses ved **toksisk eller metabolisk skadepåvirkning** og ved hypoksi i celler, som har en omsætning af fedt, f.eks. ved cirrose som følge af alkoholmisbrug)
- **Hyalin forandring** (skyldes **akkumulation af intracellulære proteiner**, f.eks. Mallory-legemer ved alkoholisk hepatitis eller proteiner ved Alzheimers sygdom)

INTRACELLULÆR AKKUMULATION

Kan enten være:

- **Ophobning af normale cellulære komponenter** (hvis cellens metabolisme ikke kan følge med kravet om omsætning)
- **Ophobning af abnorme komponenter** (hvis der er genetisk eller erhvervet defekt i syntesen eller i cellens behandling af et stof)

Ophobning af:

- **Lipid** (f.eks. steatose/fedtlever eller aterosklerose)
- **Protein** (f.eks. ophobning i proksimale tubuli ved proteinuri)
- **Kulhydrater** (f.eks. ophobning af glykogen i nyrens tubuli ved diabetes mellitus og glycogen storage diseases)
- **Pigmenter**
 - **Exogene** (f.eks. **antrakose** (ophobning af kulpartikler i makrofager i luftveje og lymfeknuder))
 - **Endogene** (f.eks. hæmosiderin, melanin eller lipofuscin/alderspigment)

CELLEDØD

- **Nekrose** (ufysiologisk proces efter akut skade, hvor cellerne dør med **frigivelse af cellulært indhold** til omgivelserne og deraf følgende **inflammatorisk reaktion**)
 - Kerneforandringer ved nekrose
 - ♦ **Karyolyse** (opløsning af kernematerialet)
 - ♦ **Pyknose** (kerneskrumpning og øget basofili)
 - ♦ **Karyoreksi** (kernen fragmenteres)
 - Typer af nekrose
 - ♦ **Koagulationsnekrose** (karakteristisk for **infarkt** (celledød ved ophørt eller nedsat blodforsyning), hvor der sker en denaturering af strukturproteiner og enzymer, således at cellerne er døde, mens **vævets grundlæggende arkitektur bevares**)
 - ♦ **Liquefaktionsnekrose** (ses ved **infarkter i hjernen** og efter svampe- eller bakterielle infektioner, hvor vævet transformeres til en **blød og henflydende masse**)
 - ♦ **Kaseøs nekrose** (ses ved **tuberkulose** med infektion med *M. tuberculosis*, karakteriseret ved **ophævet vævsarkitektur** med blød, gullig, osteagtig konsistens, og ofte omgives det nekrotiske fokus af en bræmme af **fibrøst væv indeholdende granulomer**)

- ♦ **Fedtnekrose** (ses typisk i **fedtvævet** i og omkring pancreas, i subcutis og i mamma, hvor fedtsyrer i pancreas, mamma eller subcutis danner komplekser med kalcium og danner kalkudfældninger/kalksæber, dvs. **dystrofisk kalcifikation**. Fedtnekrosen **opheler med fibrose**)
 - ♦ **Fibrinoid nekrose** (særlig form for nekrose, der ses i **blodkar**, hvor en immunologisk reaktion medfører hel eller delvis **destruktion af karvæggen**, hvorved **immunkomplekser og fibrin aflejres** i denne)
 - **Apoptose** (programmeret celledød)
 - **Pyroptose** (type af programmeret celledød, som **medfører inflammation** ligesom nekrose/onkose pga. udsivning af intracellulære bestanddele i det ekstracellulære miljø via opløsning af cellemembranen)
- Den apoptotiske proces:
- Initieringsfase (aktivering af caspaser)
 - Udførselsfase (enzymene (caspaserne) initierer celledød enten vha. dødsreceptorer eller ved øget permeabilitet af mitokondrierne)
- **Autofagi** (alternativ programmeret cellenedbrydning, der involverer **nedbrydning af en celledes egne bestanddele via lysosomer**, idet det er en vigtig mekanisme, hvorved en skadet celle omfordeler næringsstoffer fra unødvendige processer til mere essentielle processer)
- **Andre former**
 - **Kornifikation** (keratinisering af cellerne i epidermis under modningen mod overfladen)
 - **Anoikis** (**apoptose** udløst af cellernes tab af forbindelse med hinanden eller med det ekstracellulære substrat)
 - **Mitotisk katastrofe** (**celledød** umiddelbart efter en dysreguleret eller mislykket mitose)

EKSTRACELLULÆR AKKUMULATION OG PATOLOGISK KALCIFIKATION

- **Ekstracellulært hyalin** (**kollagenholdigt fibrøst væv**, der er en forandring der f.eks. ses i nyrens arterioler ved diabetes mellitus og hypertension)
- **Amyloidose** (aflejring af **amyloid** (der er aggregater af forkert foldede fibrillære proteiner), karakteriseret ved aflejring af proteiner eller glykoproteiner i væv. De involverede organer vil typisk være nyre (nefrotisk syndrom, nyresvigt), hjerte (hjertesvigt), hjerne (demens) eller lever)
 - **Lokaliseret amyloidose** (ses i tumorer, som danner peptidhormoner)
 - **Systemisk amyloidose** (deponering i stort set **alle organer**)
 - **Myelomassocieret (primær) amyloidose** (ses ved **plasmacelletumorer**, hvor der dannes store mængder af en slags immunoglobulin med en type lette kæder)
 - **Reaktiv (sekundær) amyloidose** (ses i forlængelse af en vedvarende **kronisk inflammatorisk sygdom**, hvor mængden af amyloid protein A (en akutfasereaktant) vedvarende forøges)
- **Patologisk kalcifikation** (proces hvor **abnorm deponering af kalciumsalte** sker i vævet)
 - **Dystrofisk kalcifikation** (ses i væv med **forudgående beskadigelse**, typisk nekrose, som f.eks. ved aterosklerose, og er en lokal udfældning af uopløselige kalciumsalte i det beskadigede væv med normalt serumniveau af kalcium)
 - **Metastatisk kalcifikation** (skyldes for højt kalciumindhold i blodet (**hyperkalcæmi**), f.eks. ved hyperparathyroidisme eller ved nyresygdomme)

NEOPLASTISKE VÆKSTFORSTYRRELSER OG ONKOPATOLOGI

Onkopatologien omfatter alle de vækstforstyrrelser, der ikke falder ind under reaktive, ikke-neoplastiske vækstforandringer i forbindelse med cellulære adaptationsprocesser.

Neoplasie er ”en sygelig vækst af celler af autonom karakter, som fortsætter efter ophør af vækstudløsende stimuli”.

Neoplasier

- **Benigne/godartede** (vokser lokalt, ekspansivt og ikke-invasivt. Er kun undtagelsesvis associeret med dødeligt forløb via indvirkning på omkringliggende væv)
- **Maligne/ondartede/cancer/kræft** (lokal invasiv og destruktiv vækst samt evnen til at sprede sig systemisk/metastasere (dannelse af sekundære svulster i andre væv eller organer). Vil stort set altid medføre død som følge af spredning i kroppen, såfremt de ikke bekæmpes)

Alle svulster (neoplasier) består af:

- **Neoplastiske celler** (tumors **parenkym**)
- **Støttevæv** (tumors **stroma**, ikke neoplastisk)

Præankroser/forstadier/præmaligne forandringer (beskrives for maligne neoplasier udgået fra epitelialet væv, og er karakteriseret af cytologiske ændringer af epitelcellerne i malign retning (**dysplasi**), men endnu uden tegn på invasion i omgivende stroma)

Atypiske celler (**atypi**/celleforandringer, som **ikke er oplagt dysplastiske** og således ikke udtryk for neoplasie eller præankrose. Kan være forårsaget af længerevarende inflammation)

NOMENKLATUR OG KLASSIFIKATION

Kliniske betegnelser for tumoragtige processer

- **Polyp** (prominens på slimhinde, oftest benign og ikke nødvendigvis neoplastisk)
- **Infiltrat** (fortætning på røntgenbillede eller anden billeddiagnostik. Kan både være neoplastisk og ikke-neoplastisk)
- **Tumor** (rumopfyldende proces, hævelse, formentlig neoplastisk karakter, benign eller malign)
- **Udfyldning** (rumopfyldende proces, af reaktiv eller neoplastisk karakter)

Grundlaget for den generelle klassifikation af neoplasier

- Cellulær oprindelse (udgangscellen)
- Neoplasiens biologiske potentiale (benign eller malign)
- Molekylærgenetiske ”fingeraftryk”

Generel klassifikation af neoplasier

- **Benigne svulster** (tilføjes endelsen **-om**)
- **Maligne svulster**
 - **Epitelial udgangscelle/-væv** (tilføjes endelsen **-karcinom**)
 - **Mesenkymal udgangscelle/-væv** (tilføjes endelsen **-sarkom**)

Derivation

(nedenfor gennemgås den basale patoanatomiske nomenklatur til navngivning af neoplasier. Neoplasierne opdeles efter udgangsvæv og herefter evt. i benigne og maligne tumorer)

- **Epiteliale neoplasier**
 - Benigne
 - ♦ **Papillomer**
 - **Planocellulært papillom** (bindevævsstok beklædt med **pladeepitel**)
 - **Urotelialt papillom** (bindevævsstok beklædt med **urotel**)
 - ♦ **Adenomer** (udgår fra kirtlepitelceller af enten eksokrin eller endokrin karakter)
 - **Cystadenom** (adenom i cystisk form, hvor det neoplastiske epitel beklæder indersiden af cysten)
 - **Papillært cystadenom** (ved dannelse af blomkålslignende vækster ind i cysten)
 - Maligne
 - ♦ Udgået fra epitelceller i **huden**
 - **Basocellulært karcinom** (efter dominerende celletype, der imiterer cellerne i **stratum basale epidermis**. Udviser god prognose)
 - **Spinocellulært karcinom** (efter dominerende celletype, der imiterer cellerne i **stratum spinosum epidermis**. Udviser mere aggressivt vækstpotentiale)
 - ♦ Udgået fra epitelceller i **slimhindeoverflader**
 - **Planocellulært karcinom**
 - ♦ Udgået fra **kirtlepitelceller**
 - **Adenokarcinomer**
 - **Cystadenokarcinom** (adenokarcinom i cystisk form, hvor det neoplastiske epitel beklæder indersiden af cysten)
 - ❖ **Papillært cystadenokarcinom** (ved dannelse af blomkålslignende vækster ind i cysten)
 - **Desmoplasi** (hård svulst med udtalt bindevævsdannelse)
 - **Medullært adenokarcinom** (blød svulst med sparsom stromareaktion)
 - ♦ Udgået fra **neuroendokrine celler**
 - **Benigne og maligne (lavt differentierede) neuroendokrine tumorer**
 - **Karcinoid tumor** (opstået fra bronkieslimhindens neuroendokrine celler, "low-grade"/lavmaligne)
 - ❖ **Typisk karcinoid** (oftest med **benign opførsel**, men kan sjældent metastasere)
 - ❖ **Atypisk karcinoid** (med **malignt forløb**. Diagnosticeres når tumor udviser **nekroser** (oftest fokale))
 - **Storcellet neuroendokrint karcinom** (ikke-småcellet neuroendokrin tumor med højt mitoseantal opstået i lunger eller tymus)
- **Mesenkymale neoplasier**
 - Benigne
 - ♦ **Lipom/fedtknude** (udgået fra **fedtvæv**, ses i subcutis)
 - ♦ **Leiomyom** (udgået fra **glat muskulatur**, ses i uterus)
 - ♦ **Rhabdomyom** (udgået fra **tværstribet muskulatur**, meget sjælden)

- ♦ **Kondrom** (ses i skelettet)
- ♦ **Hæmangiom** (ses i huden)
- Maligne
 - ♦ **Ewings sarkom** (udgået fra knoglemarven)
 - ♦ **Synovialt sarkom** (ukendt udgangscelle, lokaliseret lednært)
 - ♦ **Udifferentieret/ikke-klassificerbart sarkom** (malign, mesenkymal neoplasi, der ikke kan klassificeres, selv ved brug af moderne teknologier og molekylære analyser)
- **Mesotelderiverede neoplasier** (svulster udgået fra mesotel kan morfologisk udvise epitelial og/eller mesenkymal differentiering)
 - Tumorer med **epitelial** morfologi
 - ♦ **Mesoteliom** (med epitelial morfologi)
 - ♦ **Malignt mesoteliom** (med epitelial morfologi)
 - Tumorer med **mesenkymal (sarkomatoid)** morfologi
 - ♦ **Mesoteliom** (med mesenkymal morfologi)
 - ♦ **Malignt mesoteliom** (med mesenkymal morfologi)
 - Tumorer med **epitelial-mesenkymal** morfologi (bifasisk morfologi)
 - ♦ **Malignt mesoteliom med epitelial og sarkomatoid uddifferentiering**
- **Nervevævsneoplasier**
 - Benigne
 - ♦ **Schwannom** (benign tumor **udgået fra schwannske celler**, relativt hyppig)
 - ♦ **Neurofibrom** (består af en blandet population af **fibroblastære og schwannske celler**. Kan være første symptom på syndromet morbus Recklinghausen/neurofibromatose)
 - ♦ **Nævus/modermærke** (benign melanocytær tumor, udgået fra melanocytter)
 - ♦ **Astrocytom** (grad 1, benign tumor udgået fra **astrocytter**)
 - ♦ **Oligodendrogliom** (benign tumor udgået fra **oligodendrocytter**)
 - ♦ **Ependymom** (benign tumor udgået fra **ependym**)
 - Maligne
 - ♦ **Malign perifer nerveskedetumor** (maligne udgave af neurofibromet og schwannomet)
 - ♦ **Malignt melanom** (malign melanocytær tumor/**modermærkekræft**, udgået fra melanocytter)
 - ♦ **Astrocytom** (> grad 1, malign tumor udgået fra astrocytter)
 - ♦ **Oligodendrogliom** (malign tumor udgået fra oligodendrocytter)
 - ♦ **Malignt ependymom** (malign tumor udgået fra ependym)
- **Neoplasi i de hæmatopoietiske og lymfoide organsystemer** (i maligne udgaver er disse neoplasier ofte mere **udbredte i kroppen** end epiteliale og mesenkymale solide svulster)
 - **Leukæmi** (tumorceller i **blod og/eller knoglemarv**, med neoplastiske celler udvisende udbredt knoglemarvsinfiltration og som regel også forekomst i det perifere blod. Der er tale om **systemisk affektion** af kroppens væv og organsystemer)
 - **Lymfom** (tumordannende, **maligne lymfoide proliferationer**, der som oftest udgår fra lymfeknuder, men tillige kan opstå i andre væv end lymfeknuder)
 - **Plasmacytom/myelomatose** (neoplasi udgået fra **plasmaceller**)
- **Neoplasi udgået fra placentavæv**
 - **Placental site trofoblastær tumor** (anses for benign, men kan opføre sig ondartet med metastatisk spredning i kroppen)

- **Koriokarcinom** (højmalig neoplasi, som udgår fra **placentas cyto- og syncytiotrofoblast**)
- **Neoplasi udgået fra kimceller/gonader** (ofte karakteriseret ved forekomst af **flere forskellige typer af celler og væv i samme tumor** pga. gonadernes indhold af totipotente kimceller. I ovarierne udgøres langt den hyppigste svulsttype af epiteliale svulster)
 - **Teratomer** (kimcelletumor deriveret fra både endoderm, mesoderm og ektoderm)
 - ♦ **Mature teratomer** (modne celler og væv deriveret fra både endoderm, mesoderm og ektoderm. Kan oftest betragtes som **benigne**, men sjældent kan udvikles metastaser. Teratomer i ovarierne er typisk mature)
 - **Dermoidcyste** (maturo teratom i ovarierne, indeholdende hud, hår og talgkirtler. Desuden kan samtlige vævs- og celletyper ses. Ses typisk hos den voksne kvinde)
 - **Struma ovarii** (dermoidcyste hvor thyroideavæv dominerer)
 - ♦ **Immature teratomer** (umodne udgaver af alle tre kimblades celletyper. Kan oftest betragtes som **maligne**. Teratomer i testis er typisk immature)
- **Specielle tumorer og tumorlignende læsioner**
 - **Blastomer/"børnetumorer"** (hvor tumorcellerne og vævsmorfologien er umoden (blastær))
 - ♦ **Wilms' tumor/nfroblastom** (i nyrerne)
 - ♦ **Medulloblastom** (i cerebellum)
 - ♦ **Neuroblastom** (i binyrerne)
 - ♦ **Retinoblastom** (i retina)
 - ♦ **Hepatoblastom** (i leveren)
 - **Blandingstumorer**
 - ♦ **Pleomorft adenom** (i spytkirtlerne, **benign svulst** opbygget af kirtelvæv lejret i en matrix af bruskklignende, evt. slimet, geléagtigt (myksoide) struma)
 - ♦ **Adenoskvamøst karcinom** (i endometriet, opbygget af **såvel kirtel- som pladeepitel**)
 - ♦ **Karcinosarkom** (i uterus, opbygget af en blanding af **epiteliale og mesenky-male elementer**)
 - ♦ **Neoplasiimiterende/tumorlignende forandring**
 - **Hamartom** (circumskript malformation bestående af **normale, modne vævsbestanddele** i den pågældende lokalisation, men i en **abnorm, svulstlignende sammenblanding**. F.eks. ses et **lungehamartom/kondralt hamartom** at bestå af bruskvæv, ofte tilblandet respirationsvejsepitel, fedtvæv, ødematøst bindevæv og i nogle tilfælde tillige glat muskulatur i en tumorlignende formation)
 - **Heterotropi/choristom** (**ektopisk, normalt væv**, dvs. tilstedeværelse af normale vævsbestanddele i en abnorm lokalisation. F.eks. pancreasvæv i tarmvæggen, eller ventrikelslimhinde i galdeblæren)
 - **Cyster (hulrum** hvis inderside er dækket af epitel. Cystedannelsen kan være associeret med udtalt, omgivende stromareaktion i form af bindevævsdannelse (fibrose), hvilket f.eks. ses i mamma i form af fibrocystiske forandringer)
 - **Inklusionscyster/ateromer** (i huden)
 - **Medfødte halscyster/brankialcyster**
 - **Parasitære cyster** (f.eks. ekinokokcyster i leveren)

- **Fibrocystiske forandringer** (hvor cystedannelsen er associeret med udtalt, omgivende stromareaktion i form af bindevævsdannelse (fibrose), hvilket f.eks. hyppigt ses i mamma)
- **Ikke-neoplastiske polypper (hyppige, neoplasilignende læsioner,** f.eks. i form af polypper i næseslimhinden opstået pga. ødem eller i kolorektalslimhinden som følge af slimhindehyperplasi)

Malignitetskriterier

- **Vækstmåde**
 - **Benign:** ekspansiv og eksofyttisk
 - **Malign:** invasivt og endofyttisk
- **Vækstmønster**
 - **Benign:** ensartet og velafgrænset
 - **Malign:** heterogen snitflade, irregulære konturer, asymmetrisk vækst, evt. med nekrose og blødning samt ofte ulcereret overflade
- **Polymorfi og/eller pleomorfi** (fra normale celler **afvigende variationer** i cellers form, størrelse og farvbarhed)
 - **Kernekromasi** (kernefarvbarhed)
 - ◆ **Hyperkromasi** (cancercellekerne farver kraftigere end normale eller benigne tumorcellekerner pga. aneu- og/eller polyploidi af kernes kromosomale indhold, dvs. **øget kromatinindhold**)
 - ◆ **Forgrovet kromatinstruktur** (irregulære kernemembraner og varierende kernestørrelse fra celle til celle)
 - **Flerkernede tumorkæmpeceller**
 - **Forandrede nukleoler** (multiple, forstørrede og uregelmæssige af form)
 - **Øget nukleo-cytoplasmatiske ratio** (cancercellernes kerner er forholdsmæssigt for store i forhold til mængden af omgivende cytoplasma)
- **Differentiering** (varierende cyto- og histologisk lighed med de celler og væv, som neoplasien er udgået fra, ligesom disse cellers funktionelle egenskaber kan imiteres i varierende udstrækning. Jo mindre tumor ligner sit ophav (mindre differentiering), jo større er risikoen for, at der er tale om en ondartet svulst, dvs. aftagende lighed med udgangscellen afspejler stigende grad af malignitet)
 - **Anaplastiske eller dedifferentierede tumorer** (totalt tab af differentiering i det maligne svulstvær)
 - ◆ **Øget forekomst af mitoser/mitosefrekvens** (øget forekomst af mitoser i forhold til udgangsvævet, forekomst af afsporede mitoser, der frembyder abnorm morfologi)
 - ◆ **Øget antal apoptoser** (ubalance mellem celledeling (proliferation) og apoptose er ofte fulgt af høj proliferation og følgelig øget celledød)
 - ◆ **Udseendet af omgivende støttevæv** (der kan bl.a. ses **desmoplasi** (svulst med udtalt bindevævsdannelse), **karnydannelse** og **intercellulært ødem** med aflejring af proteinøst materiale)

Praktisk patoanatomisk klassifikation af maligne tumorer

- **Histologisk type/udgangscelle**
- **Tumorstadium** (fastlæggelse af tumors udbredelse. Beror på TNM-systemet)
 - **T-stadium** (Tis, T1, T2 osv.)
 - ◆ **Størrelse**
 - ◆ **Nedvækstdybde**

- ♦ **Lokale udbredelse**
 - **N-stadium** (N0, N1, N2 osv.)
 - ♦ Eventuelle tilstedeværende **lymfeknudemetastaser**
 - **M-stadium** (M0 eller M1)
 - ♦ Eventuelle tilstedeværende **fjernmetastaser**
- **Malignitetsgrad** (er et estimat af tumors aggressivitet ud fra cytologiske og histologiske afvigelser fra normale celler og væv, der har vist sig korreleret til prognose og behandlingsrespons)
Fastlægges ved mikroskopisk inspektion af:
 - **Vækstmåde** (infiltrativ/invasiv, diffus vækst, langsom, hurtig)
 - **Differentiering** (grad af anaplasi, dvs. jo lavere differentiering desto mere malign)
 - **Nekrose- og blødningstendens**
 - **Mitosefrekvens** (normal, let øget, øget, evt. abnorme mitoser)

DET MOLEKYLÆRGENETISKE GRUNDLAG FOR NEOPLASI

Konstant aktivering af proliferationssignaler

-

Inaktivering af væksthæmmere (tumorsuppressorgener)

-

Resistens overfor apoptose og andre former for celledød

-

Undgåelse af celleseneskence (aldringsprocesser)/celleimmortalisering

-

Aktiv invasion og metastasering

-

Karneydannelse (angiogenese)

-

Genomdestabilisering og mutation

-

Cancerpromoverende inflammation og stroma

-

Modificering af cellemetabolisme

-

Undgåelse af immunbetinget destruktion

-

TUMORUDVIKLING

Præmaligne forandringer/præankroser

- **Præmalign/præankrøs tilstand** (er en patologisk forandring i celler og væv, som oftere end normalt væv vil **videreudvikles til cancer**, men som ikke har det maligne karcinoms evne til metastasering, idet de epiteliale tumorceller endnu **ikke er brudt igennem basalmembranen**, og de derfor ikke har opnået kontakt med vaskulære hulrum (lymfe- og blodkar))

Sådanne tilstande er beskrevet i epitelialt væv og betegnes:

- **Dysplasi** (forandringer i cellers udseende med kerne- og cytoplasmaændringer i malign retning, men uden tegn på invasiv vækst. Der ses forskellige grader af dysplasi, fra **let** til **moderat** til **svær dysplasi**)

Ved bestemmelse af dysplasi vurderes:

- ♦ **Ændringer i kerneform og -størrelse**
- ♦ **Mitotisk aktivitet**
- ♦ **Udvidelse af proliferativ zone i epitelet** (mitoseforekomst superficielt for epitelets stratum basale)
- ♦ **Cellulær differentiering**
- ♦ **Cellularitet** (hypo- eller hypercellularitet)
- ♦ **Polaritet** (planocellulære karcinomers evne til at imitere den normale lagdeling i et pladeepitel, der evt. kan gå helt tabt)
- **Carcinoma in situ (CIS)** (er en gruppe af abnorme celler i deres normale vævslokalisering ("in situ"), der endnu ikke er brudt gennem basalmembranen, men som **udfylder hele epiteltykkelsen**. I TNM-klassifikationssystemet angives CIS til Tis, N0, M0. CIS har en **meget større risiko** for at udvikle sig til invasivt karcinom end forskellige grader af dysplasi har)

Invasion, lokal vækst og spredning samt metastasering af maligne svulster

- **Metastaser** (og dermed evnen til at sprede sig i kroppen, er det helt **sikre bevis på en given tumors maligne potentiale**. Forskellige cancerformer udviser ofte forskelligt metastaseringsmønster. Metastasering styres af samspil mellem karcinomceller og omgivende stroma, og invasion og udvikling af metastase er derfor **"multistep"-processer** med stor dynamik, interaktion og reciprok interaktion, hvilket afspejles i det biokemiske grundlag for foranderlig **molekylær signalering** på forskellige tidspunkter og stadier af den invasive og metastatiske proces (**heterotypisk molekylær signalering**), og det er også denne molekylære signalering, som udgør den nye målrettede kræftbehandling (**targeteret cancerterapi**))
- **Præinvasion/invasion** (klonalitetsteorien tilsiger, at en given kræftsvulst er derivet fra én celle, som undergår en **irreversibel genetisk ændring** (mutation i, forandring eller epigenetisk **ændring af protoonkogener eller tumorsuppressorgener**), og kræft er derfor en genetisk sygdom. Efterfølgende mange celledelinger etablerer, som følge af **genetisk instabilitet** (mutationer og epigenetiske ændringer) en primær, ondartet tumor, der er opbygget af mange forskellige tumorcellekloner. Nogle af disse tumorcellers arvemateriale undergår bestemte **driver-mutationer**, der giver tumorcellerne en særlig aggressiv fænotype, og der opstår således en **heterogen primær kræftsvulst**, hvor nogle af tumorcellerne er i stand til at undgå apoptose mens andre udviser evne til neoangiogenese osv. osv. Desuden indeholder den primære kræftsvulst, foruden mere eller mindre differentierede kræftceller, en population af **cancerstamceller (CSC)** med særlig **evne til promovering af højmalign fænotype**. Disse celler har evne til motilitet, invasion, proliferation og antiapoptose. **Forøget celleproliferation** er forudsætningen for etablering af en malign primærtumor, der

har en så **aggressiv, højmalig fænotype**, at der skabes basis for metastatisk sygdom.

- ♦ **Nedbrydning af basalmembranen og den ekstracellulære matrix** (interaktion mellem tumorceller og omgivende **stromaceller** medfører aktivering af transkriptionsfaktorer, der regulerer **epitelial-mesenchymal transition (EMT)** og **mesenchymal-epitelial transition (MET)**, der normalt ikke er tilstede i normalt, differentieret væv. EMT medfører **tab af de intercellulære kontakter** (desmosomer, tight junction m.fl.) mellem epitelceller, der herved antager et mere fibroblastlignende udseende. Cellerne i EMT evner sekretion af **matrixnedbrydende enzymer**, udviser motilitet og nedsat tendens til apoptose, og cellerne i EMT frigiver enzymer (f.eks. proteaser), hvorefter basalmembranen nedbrydes, og der ses **mikroinvasion** af carcinomceller i det subepiteliale bindevæv. CSC kan via molekulære signalveje rekruttere celler til det omgivende stroma, så som fibroblaster, betændelsesceller og mesenchymale stamceller. De tilkomne inflammatoriske celler producerer en række **bioaktive molekyler**, der bevirker **nedbrydning af den ekstracellulære matrix**. Dette **reaktive stroma** udskiller EMT-inducerende signalmolekyler, og den forøgede EMT kan inducere tumorcellerne i primærtumor til at opnå egenskaber som CSC. Dette fører til en **langt mere aggressiv kræftfænotype**, med optimale muligheder for spredning)
- **Intravasation og translokation** (cancercellernes adgang til spredning i kroppen)
 - ♦ **Neoangiogenese/karydannelse** (er vigtigt for primærtumor og for tumorprogression, idet der er **øget behov for ilt og næringsstoffer** i takt med den øgede metabolisme og proliferation. Carcinomceller og CSC inducerer angiogenesen især via **vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)**, og interaktionen mellem EMT og stromaceller medfører produktion af **fibroblast growth factor (FGF)**, som vedligeholder den opregulerede angiogenese i det invasive tumorvæv. De nydannede **tumorkar er abnorme** med forøget forgrening og utætheder (fragmentarisk pericytbeklædning), hvilket giver anledning til **abnormt blodflow og mikrohæmoragier i tumorvævet**. Den inkomplette opbygning af lymfe- og blodkar i tumorvæv giver carcinomcellerne **lettere adgang til karlumen**, således at intravasationen faciliteres.
 - ♦ **Spredning** (Ved tumorcellernes internalisering i karbanen betegnes disse som **cirkulerende tumorceller (CTC)**, og disse tumorceller har mulighed for systemisk spredning)
Tumorcellerne kan spredes via:
 - **Lymfogen spredning** (spredning via **lymfekar**, medfører spredning af tumorcellerne til **de regionale lymfeknuder** hvor de opfanges og kan etablere sig i metastaser, først i lymfeknudernes randsinus, sidenhen i det lymfoide parenkym. Man taler herefter om **N-stadium ≥ 1** . Lymfogen spredning danner også grundlag for teknikken med metastaseundersøgelse af **skildvagtlymfeknuden (sentinel node)**, der er den første, drænerende lymfeknude i forhold til en primær kræftsvulsts anatomiske lokalisation. **Epitelial cancer spredes oftest først via lymfekar**, formentlig fordi lymfekarrene ikke har samme barriere som blodkar i form af en basalmembran. Epiteliale kræftsvulster med etablerede metastaser i lymfeknuder, vil typisk senere i forløbet også udvise hæmatogen spredning)

- **Hæmatogen spredning** (spredning via **blodkar** sker for tumorceller med sigte på **fjernmetastasering** via blodbanen. I modsætning til epitelial cancer, der primært spredes lymfogen, **foretrækker sarkomer at sprede sig hæmatogent**. Dette kan hænge sammen med disse svulsters vækst i bløddele og knogler, hvor der er primær adgang til blodkar, og ikke den samme opkoncentrering af lymfekar, som ses i slimhinder og hud. Hæmatogen spredning sker typisk til lever og lunger, evt. til cerebrum, men universel metastasering er mulig)
Tumorcellerne kan spredes intravaskulært som:
 - **Karcinocyttæmi** (enkelceller)
 - **Tumorembolus** (små ansamlinger af cancerceller)
 - **Kanalikulær spredning** (spredning via **andre hulrum** end vaskulære spatier. Typisk er der her tale om **serøse hulheder** som pleura, perikardium og peritoneum, hvor karcinomer spreder sig, og makroskopisk præsenterer sig som multiple, hvidlige noduli i den serøse hinde (**karcinose**). Desuden ses mange svulster i hjernen især hos børn at sprede sig kanalikulært i subaraknoidalrummet)
 - **Iatrogen spredning** (spredning af cancerceller som **følge af behandlingsmæssige handlinger**, f.eks. udvækst af tumorvæv i stikkanaler efter diagnostiske nålebiopsier)
- **Ekstravasation** (omfatter udviklingen af CTC til en **dissemineret tumorcelle (DTC)**, der har evnen til etablering af en metastase)
Der er følgende forklaringsmodeller:
- ◆ **Mekanisk "trapping"** (i lokalisationer, hvor **blodforsyningen** fører fra primærtumorfokus til et andet organ. F.eks. tumorembolier fra kolorektal cancer, der "fanges" i leverens vaskulatur)
 - ◆ **"Homing"** (til et bestemt metastaseringsorgan kan evt. skyldes CTC's egenskaber, f.eks. via opreguleret **integrin-ekspression**. Karcinomcellerne kunne også tænkes at adhærere til specifikke, endoteliale **molekyler i metastaseringsorganets mikrovaskulatur**, idet der er store forskelle på kapillærer i forskellige væv og organer. F.eks. har knoglemarven sinusoider, der tillader knoglemarvsceller passage ud i cirkulationen, hvorfor en modsat rettet influks af karcinomceller synes forklarlig)
 - ◆ **Passiv proces** eller **aktiv proces** (baseret på den anatomiske geografi og mikrovaskulaturens udseende i metastaseringsorganet)
 - ◆ **Intravaskulær tumorcellevækst** (vækst af tumor intravaskulært i organets blodkar, hvilket ultimativt vil medføre **ruptur af mikrovaskulaturen** og udsæd af maligne, nu metastatiske tumorceller til perivaskulær lokalisation)
- **Kolonisation** (er **skabelsen af makrometastase**, og er en meget ineffektiv proces, hvor langt de fleste translokerede DTC undergår apoptose. Dette skyldes at primærtumors **mikromiljø** er meget væsensforskelligt fra metastaseorganets, hvorfor DTC må gennemgå **adaptation** for at kunne vokse. Desuden har typen af primært karcinom betydning, idet f.eks. luncancer metastaserer hurtigt, mens andre kræftformer kan tage lang tid om at metastasere)
Tre hovedmekanismer for DTC's overlevelse:
- ◆ **Dormancy** (ingen proliferation)
 - ◆ **Mikrometastaser** (balance mellem proliferation og apoptose)
 - ◆ **Aktiv, makrometastatisk vækst** (overvægt af proliferation)
- Dannelse af makrometastase:

- ♦ **Præmetastatisk niche** (ligesom i primærtumor skal der skabes et **mikromiljø** i metastaseorganet, som kan befordre vækst af DTC til skabelse af en **mikrometastase** og ultimativt føre til kolonisation (**makrometastase**). Karcinomcellernes **EMT-egenskaber** (nedbrydning af intercellulære kontakter) medvirker til dette, og samtidig sekretion af VEGF-A og PGF m.fl. fra primærtumor medfører rekruttering af **knoglemarvsceller** til det metastatiske område, og der dannes en præmetastatisk niche. Knoglemarvscellerne danner desuden faktorer, som kan tiltrække DTC, f.eks. **stromal cell derived factor 1 (SDF-1)**, og der dannes derfor over tid et perimetastatisk stroma med et **biokemisk miljø a la primærtumor**. Dette miljø kan igen stimulere **dormante DTC** til proliferation og dermed metastatisk vækst)
- ♦ **Metamorphose** (Når forudsætningerne for makrometastatisk vækst er opnået, vil karcinomcellerne via **MET** tabe deres midlertidige mesenkymale egenskaber, og tumorcellerne vil undergå **metamorphose** (omdannelse) og tilbagedannes til deres oprindelige **epiteliale, differentierede udseende, ligesom i primærtumor**. Der kan nu foregå re-metastasering med kolonisationskompetente karcinomceller, som er udviklet i det metastatiske mikromiljø)

Nye målrettede terapeutiske strategier (targeteret cancerterapi)

- **Inhibitorer af RTK'er og diverse intracellulære kinaser (RAF, MAPK, PI3K, CDK'er osv.)** (hæmmer cancercellernes konstante proliferationsevne, der stammer fra aktivering af onkogener og/eller inaktivering af tumorsuppressorgener eller andre driver-mutationer)
 - **EGFR-hæmmere** (targeteret behandling af **ikke-småcellet lungekræft** med aktiverende EGFR-mutationer)
 - **Monoklonale antistoffer** (rettet imod over-udtrykt **HER2-onkoprotein i bryst og ventrikelcancer**)
 - **Hæmmere af muteret B-RAF** (til behandling af metastaserende **malignt melanom**)
- **Proapoptotiske små molekyler** (efterligner BH3-proteiner i Bcl-2-familien (BH3-mimetika), og kan sekvestrere/inaktivere antiapoptotiske proteiner eller direkte aktivere proapoptotiske proteiner i BH3-familien og dermed bekæmpe cancercellernes resistens over for apoptose)
- **Telomerase-hæmmere** (hæmning af det enzym, der i mange cancertyper overudtrykkes for at undgå telomerforkortelse og cellesenesescens/celleimmortalisering)
- **Destruktion af essentielle egenskaber for tumorprogression**
 - **Inhibering af angiogenese** (inhibitorer af **VEGF-signaler**)
 - **Inhibering af cellemotilitet, spredning og aktiv invasion** (hæmning af **hepatocyte growth factor (HGF)/c-Met (HGF-receptor)-systemet**, der ud over celleproliferation også stimulerer cellemotilitet, evne til invasion og tumorcellespredning)
 - **Metalloproteinaseinhibitorer** (inhibition af **matrix metalloproteinaser (MMPs)**, der er en familie af zink-afhængige neutrale endopeptidaser som nedbryder bindevæv. Enzymerne er i cancer involveret i invasion, metastasering og angiogenese)
- **DNA-repair hæmmere** (til selektiv DNA-skade i cancerceller, idet cancercellernes evne til genomisk destabilisering målrettes terapeutisk)
 - **PARP-inhibitorer** (inhibitorer af **poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)**, der er et enzym der spiller en essentiel rolle i **base-excision repair** ved **DNA single-strand break (ssb)-repair**". PARP-inhibitorer fører således til blokering af ssb-repair, med følgelig ophobning af ssb, som konverteres til **DNA double-strand break (dsb)** ved DNA-replikation. Cancertyper med mutationer i **breast cancer associated**

(BRCA)1- og BRCA2-tumorsuppressorgener (dvs. **familiær mammacancer, prostatacancer** og **pancreascancer** eller sporadiske tumorer med somatiske BRCA-mutationer), har defekt dsb-repair, idet BRCA-mutationer påvirker den homologe DNA-kombination. I cancertyper med BRCA-mutationer sker der derfor en ophobning af DNA-skade, genomisk instabilitet og evt. cancerudvikling, men ved inhibition af PARP bliver denne DNA-skade lethal og cancercellerne dør, idet de nu mangler både ssb- og dsb-repair, mens normale celler kan overleve blokering af ssb-repair, idet de kompenserer med deres funktionelle dsb-repair-system)

- **Selektive inflammationshæmmere** (blokerer den cancerpromoverende effekt af tumorassocieret betændelse)
- **Inhibitorer af aerob glykolyse** (ødelægger de fordele cancercellerne har ved, at kunne modificere cellemetabolismen til at imødegå det øgede behov for ilt og næringsstoffer der følger af forøget proliferation)
- **Immunforsvarsaktivering** (stoffer der hæmmer tumorcellernes evne til at undgå immundestruktion)
 - **Anti-CTLA4 mAb** (anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody, er et antistof rettet imod T-lymfocytternes overfladeantigen CTLA4. Dette immun-suppressive antigen inhiberer normalt induktionen af immunforsvaret efter interaktion mellem T-cellereceptor og HLA-molekyler (human lymphocyte antigen) på antigen-præsenterende celler. Anti-CTLA4 mAb reaktiverer denne form for immunrespons)

Kliniske effekter af svulster

- **Somatiske symptomer** (kan variere fra ganske vage og ubetydelige til dybt invaliderende)
 - **Lokale symptomer** (skyldes vækst af primærtumor, men ved maligne svulster opleves symptomer evt. først i forbindelse med etablerede metastaser, hvor disse ved deres lokale effekt forklarer symptombilledet)
 - **Symptomer associeret med svulstsygdommens systemiske effekter**
 - ♦ **Almensymptomer** (gælder for både benigne og maligne svulster)
 - **Feber** (ses typisk hos patienter med fremskreden cancersygdom. Evt. som følge af samtidige infektioner, muligvis pga. svækket immunforsvar, enten som følge af kræftsygdommen eller i forbindelse med immunsupprimering ved kemoterapeutisk behandling)
 - **Vægttab** (kan hænge sammen med appetitløshed (især ved svulster i tarmkanalen), men kan også ses uden at kunne forklares ved manglende fødeindtagelse. Kan udvikles til et kakeksi-lignende sygdomsbillede, med ekstremt vægttab, anæmi og kraftsløshed)
 - ♦ **Paraneoplastiske symptomer** (samling af symptomer, hvor de enkelte symptomer ses som følgesymptomer og -sygdomme til en kræftlidelse)
 - **Endokrine, paraneoplastiske symptomer** (nogle svulster producerer hormoner, som ikke lader sig regulere af den normale hormonelle homøostase med bl.a. negativ feed-back ved overproduktion af aktivt hormon)
 - **Cushings syndrom** (ses især ved småcellet lungekarcinom, og er en tilstand, som skyldes vedvarende forhøjede niveauer af **glykokortikoider** (kortisol), med bidrag fra varierende mængder androgener ved de endogene former. Kan være associeret med **ACTH-produktion** (f.eks. ved ACTH-producerende hypofyseadenom - kaldes også **Cushings sygdom**)

- **Hyperkalcæmi** (kan ses ved svulster, som producerer **parathyroidealignende hormon**, men er oftest forårsaget af knoglenedbrydning i forbindelse med **metastaser til knoglesystemet** eller **myelomatose**)
- **Hypoglykæmiske tilstande associeret med tumorer** (sjældent)
- **Andre abnorme hormonelle manifestationer** (sjældent)
- **Neuromuskulære, paraneoplastiske symptomer** (føleforstyrrelser eller autonom neuropati, og kun sjældent ses motoriske udfald forårsaget af cancerlidelse)
- **Hæmatologiske, paraneoplastiske symptomer**
 - **Trousseaus syndrom** (bestående af dyb, venøs trombose (DVT) og **dissemineret koagulopati**, og ses især ved pancreascancer)
 - **Anæmi** (er ofte en følgetilstand ved malign sygdom)
 - **Eosinofili** (ses ved **Hodgkins lymfom**, der er en speciel form for malignt lymfom)
 - **Erythrocytose** (**forhøjet mængde erythrocytter**, der sjældent kan ses ved svulster i nyre og lever pga. dysregulering i angiotensin-erythropoietin-systemet)
- **Kutane, paraneoplastiske symptomer/skin-marker** (mangeartede, strækkende sig fra **simple udslæt** til **udtalte hudproblemer**, som evt. kan være forbundet med muskulære manifestationer (dermatomyositis), ligesom pludselig udbrud af multiple, godartede hudtumorer kan være udtryk for kræftsygdom)
- **Psykkiske symptomer** (psykisk belastning ved at være ramt af en potentielt dødelig sygdom)

Screening for cancer

- Screeningsprogrammer i Danmark
 - Screening for **livmoderhalskræft**
 - Screening for **brystcancer**
 - Screening for ”folkesygdomme” som **lunge-** og **tarmkræft** er i frembrud
- Svulsters optræden
 - **Intervalcancer** (er en kræftsvulst, der påvises mellem to screeningsundersøgelser for den pågældende cancertype)
 - **Synkron cancer** (betegner det forhold at en patient har to eller flere kræftsvulster til stede på samme tidspunkt)
 - **Metakron cancer** (det at en patient, som er behandlet for en given cancerform, senere får en tilsvarende svulst)
 - **Okkult cancer** (er en klinisk ”stum” cancer (uden symptomer), der opdages ved undersøgelse for en anden sygdom eller ved f.eks. screening)
 - **Latent cancer** (betegner en kræftsvulst, der diagnosticeres tilfældigt, f.eks. ved obduktion eller ved ikke-målrettede, diagnostiske tiltag)
- Epidemiologiske begreber
 - **Falsk positive** (overdiagnosticering, hvor deltagere i screeningsprogram får diagnose, selvom prøven faktisk er negativ)
 - **Falsk negative** (underdiagnosticering, hvor deltagere i screeningsprogram faktisk er syge, men hvor prøven viser forkert negativt resultat)
 - **Høj sensitivitet** (kun få falsk negative udfald)



- **Høj specificitet** (kun få falsk positive udfald)



GENETIK

Nomenklatur ved medfødte misdannelser

- **Agenesi** (manglende anlæg)
- **Aplasi** (manglende udvikling)
- **Hypoplasi** (inkomplet udvikling)
- **Fusion** (abnorm sammenvoksning)
- **Schisis** (spaltning)
- **Bifidus** (spaltning i to dele)
- **Poly-** (overtalligt anlæg)
- **Atresi** (manglende dannelse af lumen i hulorganer)
- **Involutionssvigt** (manglende tilbagedannelse)
- **Ektopi** (fejltagtig lejring)
- **Heterotopi** (normalt væv i abnorm lokalisation)
- **Defekt** (mangel)
- **Malrotation** (forkert drejning)
- **Transposition** (flytning)
- **Hypo-/epispadi** (spaltning under/på)

INFLAMMATION OG HELING

Inflammation inddeles efter varighed

- **Akut inflammation** (initiale vævsreaktioner af kort varighed, minutter til få dage)
Er et resultat af:
 - **Infektiøs vævsbeskadigelse** (mikroorganismers invasion og formering i makroorganismen)
 - **Ikke-infektiøs vævsbeskadigelse** (immunologisk/hypersensibilitet, fysiske skader, kemiske skader eller vævsnekrose)
- **Kronisk inflammation** (efterfølgende vævsreaktion af lang varighed, uger til år. Forekommer i de tilfælde, hvor organismen ikke formår at fjerne agens eller at hele vævsbeskadigelsen)

SYMPTOMDEFINITION

Akut inflammation

- Dolor (smerte)
- Tumor (hævelse)
- Calor (varme)
- Rubor (rødme)

INFLAMMATION

Akut inflammation

- Hovedkomponenter
 - **Karreaktion**
 - ♦ Ændring i blodkarrenes gennemstrømning (**hyperæmi**)
 - Kapillærdilatation
 - Arterioledilatation
 - Øget blodgennemstrømning til det beskadigede område (**aktiv hyperæmi**)
 - Øget hydrostatisk tryk i kapillærer og venoler
 - Udsivning af vand og elektrolytter (**transsudation**)
 - Blodets viskositet øges
 - Nedsat blodgennemstrømning til det beskadigede område (**passiv hyperæmi/stase**)
 - ♦ Ændring i blodkarrenes permeabilitet (**ekssudation**)
 - Vævsbeskadigelse medfører frigivelse af histamin fra mastceller og andre kemiske mediatorer (f.eks. serotonin, prostaglandiner, leukotriener, PAF, NO, cytokiner og lysosomale komponenter)
 - De kemiske mediatorer medfører sammentrækning af endotelcellerne i venolerne, og der dannes spaltrum mellem cellerne
 - Udsivning af større molekyler (f.eks. proteiner) er nu mulig (**ekssudation**)
 - **Cellulær reaktion**
 - ♦ Rekruttering af leukocytter

- **Marginalisering** (leukocyterne forlader centralstrømmen i blodkarret, pga. blodets øgede viskositet og den nedsatte strømningshastighed, og kommer i kontakt med karendotelet)
- **Adhæsion** (endotelet og leukocyterne undergår ændringer, der medfører ekspression af bestemte adhæsionsmolekyler på endotelcellernes (**selektiner**, **ICAM**) og leukocyternes (**integriner**) overflader, hvilket fører til sammenbinding af de to celletyper)
 - Makrofager og dendritiske celler, der er de celler som detekterer og igangsætter inflammationsreaktionen, danner i deres inflammasomer cytokinerne **TNF- α** og **IL-1 β**
 - **TNF- α** og **IL-1 β** inducerer endotelcellerne til at
 - ❖ udtrykke **E-selektin** på overfladen
 - ❖ opregulere adhæsionsmolekyler (bl.a. **ICAM-1**) på overfladen
 - ❖ secernere og udtrykke **IL-8** på overfladen
 - **E-selektinerne** binder til kulhydratkomponenter (Lewis-antigener) på leukocyternes overflade, og bremser disse cellers flow gennem karret
 - **IL-8** inducerer en konformationel ændring (aktivering) af adhæsionsmolekylerne **LFA-1** og **CR3** (komplementreceptor for nedbrydningsfragmentet iC3b af C3) på leukocyterne
 - **ICAM-1** på endotelcellerne bindes og etablerer fast kontakt til **LFA-1** på leukocyterne, hvilket standser leukocyternes rulning og medfører fastbinding til endotelcellerne
- **Emigration** (leukocyternes gennemtrængning af karvæggen mod en kemotaktisk gradient)
 - **Diapedese** (migration gennem væggen af venoler og små vener, dvs. mellem endotelcellerne og derefter gennem basalmembranen, ud i det perivaskulære væv)
 - **Kemotaksi** (leukocyternes vandring mod det inflammatoriske område, vha. en række stoffer (**kemokiner**) der virker tiltrækkende på leukocyterne)
- ♦ Bekæmpelse af infektionen
 - **Fagocytose og intracellulær degradering** (neutrofile granulocytter og makrofager (monocytdederiverede) er effektive fagocytter)
 - **Opsoniner** (komplement og immunglobuliner) **bindes til** overfladen af bakterier og andre mikroorganismer, cellededbrydningsprodukter (**debris**) og fremmedlegemer
 - Fagocytten har **komplementreceptorer** og **receptorer for Fc-delen af immunglobulin**, og disse bindes til opsoninerne, hvorved der sker en sammenbinding
 - Fagocytens celleoverflade omklammer materialet, og der dannes et fagosom
 - **Fagosomet** smelter sammen med cellens **lysosomer**, hvorved de lysosomale enzymer (hydrolytiske enzymer) og reaktive iltforbindelser kan nedbryde materialet
 - **Ekstracellulær frigivelse af leukocytprodukter**
- **Kemiske inflammationsmediatorer**
 - **Cellederiverede**

- **Plasmaderiverede** (omfatter primært de fire enzymatiske kaskadesystemer)
 - ♦ **Komplementsystemet** (frigivning af fraspaltningssprodukterne C3a, C4a og C5a, (**anafylatoxiner**), som aktiverer lokale mastceller til dannelse af vasoaktive aminer som histamin og dannelse af arakidonsyrederivater (**prostaglandin** og **leukotriener**) og dannelse af de inflammatoriske cytokiner og faktorer som tilsammen øger den inflammatoriske reaktion)
 - ♦ **Koagulationssystemet**
 - ♦ **Kininsystemet**
 - ♦ **Det fibrinolytiske system**
- **Morfologiske typer af akut inflammation** (bestemt af ekssudatets karakter)
 - **Serøs** (tyndt, vandklart. Ses ved forbrændinger med bulladannelse eller ved mildere betændelser, f.eks. forkølelse)
 - **Fibrinøs** (høj fibrinkoncentration. Ses ved pleuritis)
 - **Hæmoragisk** (større mængder erythrocytter. Ses ved svære infektioner som f.eks. meningokoksepsis)
 - **Suppurativ/purulent** (dødt væv og talrige ofte døde granulocytter. Ses ved infektion med pyrogene bakterier, især stafylokokker)
 - **Pseudomembranøs** (pseudomembran af nekrotiske epitelceller dækket af fibrin og granulocytter. Ses ved pseudomembranøs colitis ved infektion med Clostridium difficile)
- **Dominerende celletyper**
 - **Neutrofile granulocytter** (dominerende celletype ved infektion med **bakterier**)
 - **Eosinofile granulocytter** (dominerende celletype ved **parasittær infektion** og **hypersensibilitetsreaktioner**)
 - **Lymfocytter** (dominerende celletype ved infektion med **virus**)
 - **Plasmaceller** (ses **sjældent ved akut inflammation**, men kan ses ved infektion med spirokæten Treponema pallidum der forårsager syfilis)
- **Virkninger af akut inflammation**
 - Hensigtsmæssige virkninger
 - ♦ **Ekssudation af væske fra karbanen til det beskadigede væv**
 - Fortynding af skadelige stoffer (f.eks. bakterietoksiner)
 - Væsken medfører komplement og beskyttende antistoffer, der herved får adgang til det beskadigede væv
 - Væsken medfører desuden fibrinogen til inflammationsområdet, hvorved der kan dannes et beskyttende fibrinnetværk
 - Forsyning af de fagocytterende celler med ilt og næringsstoffer
 - Stimulation af immunsystemet, idet ekssudat med antigenpræsenterende makrofager kan drænes til de lokale lymfeknuder
 - Transport af medicin til det vævsbeskadigede område
 - ♦ **Emigration af leukocytter fra karbanen til det beskadigede væv**
 - Kontinuerlig forsyning af neutrofile granulocytter, der kan deltage i fagocytosen
 - Forsyning af monocytter, der kan omdannes til makrofager, og som kan deltage i fagocytosen og virke som antigenpræsenterende celler
 - Uhensigtsmæssige virkninger
 - ♦ **Purulent (suppurativ) betændelse** (opstår hvis mange neutrofile granulocytter dør i kampen mod f.eks. bakterier, hvor granulocytternes indhold af hydrolytiske enzymer og ROS frigives til vævet og bidrager til yderligere

vævsdød. Ekssudatet, der består af dødt væv og talrige ofte døde neutrofile granulocytter, betegnes som **pus**)

- ◆ **Absces (pusansamling i et ikke-præformeret hulrum**, hvor afgrænsningen udgøres af beskadiget, men levedygtigt væv med udtalt inflammation. Fremkaldes **oftest af stafylokokker**. Dybe abscesser vil på et eller andet tidspunkt i forløbet, via en kanal dækket af granulationsvæv, tømme sig til en ydre (**sinus**) eller indre (**fistel**) overflade)
- ◆ **Flegmone** (diffust udbredt suppurativ betændelse **uden dannelse af hulrum**, som ved abscesser. Fremkaldes oftest af virulente streptokokker)
- ◆ **Empyem (pusansamling i et allerede eksisterende hulrum**, herunder i enten pleura, peritoneum, sinus maxillaris og galdeblære)
- ◆ **Spredning af infektioner via lymfesystemet** (hvis f.eks. bakterier er i stand til at leve videre i makrofager, som f.eks. ved tuberkulose)
- ◆ **Hævelse/tumordannelse** (ekssudation og emigration af leukocytter vil forårsage hævelse/tumor. Dette kan have alvorlige konsekvenser, hvis hævelsen sker i områder, hvor det omgivende væv er ueftergiveligt (f.eks. kraniekaviteten), eller forholdene er meget trængende (f.eks. svælget hos børn))
- ◆ **Hypersensibilitetsreaktion** (inflammatorisk respons på et harmløst antigen)
- ◆ **Ardannelse** (hvis inflammationen medfører udtalt celledød, eller det ikke er muligt at fjerne agens og/eller ekssudatet, kan der opstå svær ardannelse. Ekssudatet og det døde væv omdannes til et kar- og cellerigt bindevæv (**granulationsvæv**), som senere vil blive mere tæt og fast (udvikling af **arvæv**). Dette kan føre til forsnævringer (**stenoser**) eller hæmmet bevægelse af led (**kontrakturer**))
- ◆ **Progression til kronisk inflammation** (kan den inflammatoriske proces ikke fjerne årsagen til inflammationen, kan der opstå kronisk inflammation)
- ◆ **Systemiske virkninger**
 - **Feber/pyreksi** (forårsages af feberfremkaldende stoffer (**pyrogener**))
Pyrogener kan være:
 - **Eksogene pyrogener** (døde bakterier, bakterieprodukter)
 - **Endogene pyrogener** (stoffer produceret af leukocytter og makrofager, som f.eks. cytokiner og prostaglandiner)
 - **Leukocytose** (forhøjet antal leukocytter i blodet som et resultat af et initialt nedsat antal leukocytter i blodet (**leukopeni**), pga. emigration af leukocytter fra blodbanen til det beskadigede væv)
 - **Neutrofili** (dominerende øget antal neutrofile granulocytter - ses ved **bakterielle** infektioner)
 - **Eosinofili** (dominerende øget antal eosinofile granulocytter - ses ved inflammatoriske tilstande med **allergiske, autoimmune** eller **parasitære** årsager)
 - **Lymfocytose** (dominerende forhøjet antal lymfocytter i blodet - ses ved **virusinfektioner**)
 - **Vægttab** (ved længerevarende inflammation ses **katabolisme**, idet IL-1 og TNF vil øge omsætningen i skeletmuskulatur, fedtvæv og lever)
 - **Akutfaseproteiner** (koncentrationen af akutfaseproteinerne **C-reaktivt protein (CRP)**, **fibrinogen** og **serum amyloid A-protein (SAA)** vil stige i plasma)

- **Amyloidose** (vedvarende dannelse af akutfaseproteinerne, især SAA, kan føre til udvikling af sekundær amyloidose, som det f.eks. ses ved reumatoid arthritis og tuberkulose)

Kronisk inflammation

- Inflammationer der er kroniske fra starten af livet
 - **Autoimmune sygdomme** (f.eks. reumatoid arthritis/leddegigt og Hashimotos thyroditis)
 - **Længerevarende hypersensibilitet** (f.eks. kontakteksem/dermatitis)
 - **Kronisk inflammatorisk tarmsygdom** (f.eks. colitis ulcerosa og morbus Crohn)
- **Dominerende celletyper**
 - **Lymfocytter**
 - **Plasmaceller**
 - **Makrofager** (dominerende celletype ved granulomatøs inflammation)
- **Forandringer ved kronisk inflammation**
 - Proliferation af endotelceller
 - Dannelse af mange nye kapillærer
 - Fibroblastproliferation med kollagenproduktion (**granulationsvævsdannelse**), der senere omdannes til et fast fibrøst væv.
- **Granulomatøs inflammation** (karakteristisk form for kronisk inflammation, hvor **makrofager** danner små runde ansamlinger (**granulomer**), ofte omgivet af en bræmme af små lymfocytter og fibroblaster. Granulomatøs inflammation ses hyppigt ved tilstande, hvor makrofager er **i stand til at fagocyttere den infektiøse agens** (bakterier, svampe eller parasitter) eller det fremmede materiale, men **ikke er i stand til at dræbe den infektiøse agens** eller nedbryde det fremmede materiale. En del af makrofagerne vil ved den granulomatøse inflammation smelte sammen og danne **kæmpeceller**)
Granulomatøs inflammation ses desuden ved:
 - **Tuberkulose** (forårsaget af mycobacterium tuberculosis. Granulomerne vil ofte være præget af **kaseøs nekrose**, og karakteriseres af **langhanske kæmpeceller**, der er kæmpeceller, hvis kerner danner en hestesko i cellens periferi)
 - **Sarkoidose** (granulomerne betegnes ofte som **nøgne granulomer**, idet den centrale ansamling af makrofager kun i yderst begrænset omfang er omgivet af en bræmme af små lymfocytter og fibroblaster)
 - **Fremmedlegemateriale** (der dannes **fremmedlegemegranulomer**, der karakteriseres ved at kernerne i de meget store kæmpeceller er spredt ud over cytoplasmaet. Der kan dog også ses langhanske kæmpeceller i fremmedlegemegranulomer)
 - ♦ Endogent fremmedlegememateriale (f.eks. keratin, kolesterolkrystaller eller urat)
 - ♦ Eksogent fremmedlegememateriale (f.eks. suturmateriale eller silikone)
 - **Morbus Crohn**
 - **Wegners granulomatose**

HELING

Heling ved resolution

- Omfatter de fleste inflammationer, og er karakteriseret ved, at vævets normale forhold genoprettes
 - Væske og nedbrudte proteiner bortdræneres via lymfesystemet
 - Fibrin og cellerester fjernes af neutrofile granulocytter og makrofager



- De inflammatoriske celler fjernes ved fagocytose
- Tab af ekstracellulær matrix og vævsceller erstattes af nysyntese og celledeling
- Betingelser for, at en inflammation afsluttes med heling ved resolution, er følgende:
 - Hurtig og komplet fjernelse af årsagen til inflammationen
 - Hurtig og komplet fjernelse af væske, nedbrudte proteiner og cellerester (ekssudatet) - dvs. god lymfatisk drænage og effektiv fagocytose
 - Begrænset vævsbeskadigelse og celledød
 - Mulighed for nydannelse af ekstracellulær matrix og vævsceller ved nysyntese og celledeling (vævs **regeneratoriske kapacitet**)

Der findes tre cellehovedtyper med forskellig regeneratorisk kapacitet:

- ♦ **Labile celler** (celler, som gennem hele livet deler sig som erstatning for celler, der afstødes eller dør, f.eks. **epitelceller i hud og slimhinder**)
- ♦ **Stabile celler** (celler, som sjældent går i mitose, men som har bevaret evnen til at dele sig, hvis behovet opstår, f.eks. **leverceller** og **glat muskulatur**)
- ♦ **Permanente celler** (celler, som har tabt evnen til at dele sig efter fødslen, f.eks. **nerveceller** og **skeletmuskelceller**)

Heling ved arvævsdannelse (fibrose)

- Heling ved arvævsdannelse vil ske, hvis betingelserne for heling ved resolution ikke er til stede.
- Arvævsdannelsen sker ved at
 - Det døde væv erstattes af **granulationsvæv**, der er et tidligt arvæv bestående af prolifererende fibroblaster og talrige småkar
 - I de efterfølgende dage vil fibroblasterne danne mere og **mere kollagen**, og **antallet af småkar vil aftage**
 - Arvævet vil i løbet af uger og måneder blive mere og mere fast og hvidt, samtidig med at **vævet skrumper**
- Komplikationer til heling ved arvævsdannelse
 - **Kosmetisk skæmmende ar (keloid dannelse)** for hudens vedkommende
 - **Forsnævringer/stenoser** for hulorganernes vedkommende (f.eks. tarm og urinveje)
 - **Hæmmet bevægelighed af led (kontrakturer)** i forbindelse med led

PATOANATOMISK UNDERSØGELSE

...

KREDSLØBSSYSTEMET - HÆMODYNAMISKE SYGDOMSTILSTANDE

Opretholdelse af den hæmodynamiske balance

- **Balance af blodvolumen** (mængden af blod der cirkulerer i lungecirkulationen og den systemiske cirkulation)
- **Hjertets minutvolumen**
- **Perfusionstrykket** (forskellen i trykket mellem tilførende arterie og fraførende vene)
- **Perifere vaskulære modstand** (denne er primært afhængig af arteriolerne)

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer fra karrene

- Ændringer af den arterielle vægs struktur
 - **Stenose** (forsnævring af lumen)
 - ♦ **Iskæmi/nedsat blodtilførsel** (kan opstå hvis stenosen når et vist kritisk niveau, og kan ledsages af smerter)
 - **Claudicatio intermittens/"vindueskiggersyndromet"** (forekommer som smerter som følge af **nedsat ilttilførsel** grundet **perifer, obstruktiv karlidelse** i underekstremiteterne. Den arbejdende muskel udløser smerter, der klinger af ved ophør af bevægelse)
 - **Nekrose/infarkt** (forekommer i svære tilfælde af **reduceret blodtilførsel**, og fører til irreversibel skade i form af nekrose af det stenose-rede kars forsyningsområde, medmindre kollateraler sikrer ilttilførslen)
 - **Gangræn/koldbrand** (forekommer hvis det nekrotiske område **infiltreres af forrådnelsesbakterier**, og forekommer især i hud på underekstremiteterne og intestinalkanalen, primært involverende tyndtarmen)
 - **Atrofi** (kan også være en **konsekvens af reduceret blodtilførsel**, og fører til nedsat funktion af det afficerede organ)
 - ♦ **Trombose/trombedannelse** (kan både være en komplikation til det stenotiske og det aneurismatiske kar)
 - **Dilatation** (udvidelse af lumen)
 - ♦ **Aneurisme** (udvidelse af arterielumen, der klinisk manifesterer sig som en pulserende udfyldning, øger risikoen for ruptur med blødning i det omgivende væv og død)
 - **Trombose/trombedannelse** (kan både være en komplikation til det stenotiske og det aneurismatiske kar)
 - ♦ **Varice** (udvidelse af venelumen, er klinisk manifesteret ved **vedvarende stase** og **ødem** samt **eksem** og **hudpigmentering (stasedermatitis)** af det drænerede område. Tilstanden kan ledsages af sår dannelse (**venøse sår**), og kan sjældent udløse smerter)
 - **Trombose/trombedannelse** (kan ledsage dannelsen af varicer)
- **Myalgier/muskelsmerter og feber** (er debutsymptomer ved **vaskulitis**, der er inflammation af karvægge (arterier, vener, kapillærer))

Symptomer fra hjertet

- **Akutte brystsmerter** (er i en del tilfælde forbundet med hæmmet blodforsyning til en del af hjertet (**iskæmi af hjertemuskulaturen**), men andre årsager kan ses og udgør et væsentligt differentialdiagnostisk problem)
 - **Tilstande med iskæmi uden varig skade i myokardiet** (hvor iskæmien ikke har ført til varig skade i myokardiet)
 - **Tilstande med iskæmi med varig skade i myokardiet** (hvor iskæmien har ført til irreversible celleforandringer og efterfølgende celledød med nekrose af en del af myokardiets muskulatur)
- **Rytmeforstyrrelser** (ses ved kardiomyopati, iskæmisk hjertesygdom, sygdomme i ledningsbundtet og ion-kanal-sygdomme)
- **Hjertesvigt/hjerteinsufficiens** (ses som et resultat af tilstande i en stor gruppe af sygdomme fra kongenitte tilstande, uerkendt mangeårig hypertension, svær klapsygdom og kardiomyopati til iskæmiske og infektiøse tilstande)
- **Feber** (ses ved endokarditis, myokarditis, perikarditis og akut myokardieinfarkt)
- **Pludselig død** (ses hos patienter med kardiomyopati, myokarditis, arvelige ion-kanal-sygdomme og iskæmisk hjertesygdom)

UNDERSØGELSER AF KARRENE

- **Histologi** (afgørende ved verifikation af vaskulitissygdommen)
- **Anamnese**
- **Kliniske observationer**
- **Biokemi**
 - Bestemmelse af lipidprofil
 - ♦ **Måling af LDL-niveau**
 - ♦ **Måling af HDL-niveau**
 - ♦ **Måling af niveauet af andre lipider**
 - Serologiske data
 - ♦ **Fasereaktanter**
 - **C-reaktivt protein (CRP)**
 - **Sænkingsreaktion (SR)** (ved kæmpecellearteritis)
 - **Antineutrofil cytoplasmatiske antistof (ANCA)** (positiv ved nogle småvaskulitter, bl.a. Wegeners granulomatose)
- **Kliniske undersøgelser**
 - **Blodtryksmåling**
 - ♦ **Ankelblodtryksmåling** (er en ret pålidelig markør for alvorlig og udbredt aterosklerose)
- **Billeddiagnostiske undersøgelser**
 - **Ultralydsskanning** (f.eks. af karotiderne ved påvisning af fortykket væg ved aterosklerose)
 - **CT-skanning**
 - **MR-skanning**
 - **Angiografi** (ved demonstration af mikroaneurismer ved polyarteritis nodosa eller påvisning af langstrakte forsnævringer i arteriens forløb)
 - **Oftalmoskopi** (undersøgelse af øjets indre, især retina, ved hjælp af et oftalmoskop)

UNDERSØGELSER AF HJERTET

- **Cytologi** (biopsi med udtaget væske fra perikardiet)
- **Histologi**
 - **Biopsier fra myokardiet** (tages typisk fra højre ventrikel med en biopsitang, der indføres via ledekater. Disse biopsier benyttes til vurdering af det transplanterede hjerte samt til undersøgelse for bl.a. myokarditis, aflejrings sygdomme som amyloidose og ved kardiomyopati)
Kan tages fra:
 - ♦ Lysken via vena femoralis
 - ♦ Halsen via vena jugularis interna
 - **Biopsier transtorakalt fra perikardiet** (benyttes specielt til undersøgelse for og fastlæggelse af typen af malign sygdom)
 - **Undersøgelse af hele hjerter** (udføres i forbindelse med fjernelse af det "gamle" hjerte ved transplantation eller ved opduktion)
- **Dyrkning** (undersøgelse af perikardievæske for bakterieforekomst)
- **Ikke-invasive undersøgelser af hjertet**
 - **Blodtryksmåling**
 - **Elektrokardiografi (EKG)**
 - ♦ Arbejds-EKG
 - ♦ Øsofagus-EKG
 - **Telemetri** (overvågning af hjertets rytme)
 - **Holtermonitorering** (undersøgelse af hjerterytmen over 2 døgn)
 - **Event recording** (måling af hjerterytme over 7 døgn vha. påsat båndoptager/eventrecorder)
 - **Laboratorieundersøgelser** (af intracellulære makromolekyler, der forsvinder ud af alvorligt beskadigede myokardieceller ved iskæmi)
 - ♦ Troponin T
 - ♦ Troponin I
 - ♦ Kreatinkinase isoenzym MB
- **Invasive undersøgelser af hjertet** (med bestemmelse af tryk, iltmætning og minutvolumen. Disse undersøgelser udføres før påtænkt revaskularisering af myokardiet, før ablation af arytmifremkaldende foci og i forbindelse med udredning af alvorlig hjertesygdom, dvs. kardiomyopati, klapsygdom og pulmonal hypertension)
 - **Koronararteriografi** (anvendelse af **injektion af kontrast** selektivt i hjertets kranspulsårer/coronarkar under **samtidig røntgengennemlysning**, for at undersøge om der er **forsnævninger** eller **tillukninger** af hjertets kranspulsårer)
 - **Elektrofysiologiske undersøgelser** (bruges til at vurdere symptomer fra musklerne, dvs. om det skyldes sygdom i nerverne til musklerne eller i selve musklerne)
Der findes to typer elektrofysiologiske tests som ofte benyttes:
 - ♦ **Elektromyografi (EMG)** (tester muskelaktiviteten)
 - ♦ **Nerveledningsstudier** (udføres som regel samtidig med EMG og registrerer, hvordan nerverne fungerer)
 - **Hjertekateterisation** (undersøgelse af hjertes anatomi og funktion, hvor man fører tynde plastikrør (katetre) op til hjertet. Undersøgelsen foretages i røntgengennemlysning med og uden kontraststof)
- **Billeddiagnostiske undersøgelser**
 - **Ekkokardiografi** (ultralydsundersøgelse af hjertet)
Der findes to typer af ekkokardiografi:

- ♦ **Transthorakal ekkokardiografi (TTE)** (undersøgelsen foretages udefra, og er det mest almindelige, hvor man foretager undersøgelsen med et lydhoved udenpå brystkassen)
- ♦ **Transesophageal ekkokardiografi (TEE)** (undersøgelsen foretages indefra, og bliver brugt i særlige tilfælde, hvor man foretager undersøgelsen inde fra spiserøret)
- **Røntgenundersøgelse** (af thorax)
- **Isotopkardiografi** (vurdering af hjertets pumpefunktion vha. EKG-elektroder på brystkassen og en kanyle i en blodåre i armen, hvor der bliver indsprøjet et radioaktivt sporstof og billedoptagelsen på gammakamera starter)
- **Myokardiescintigrafi** (undersøgelse af blodforsyningen til hjertemusklen under belastning og i hvile. Undersøgelsen udføres vha. EKG, måling af blodtryk og indsprøjtning af et radioaktivt sporstof igennem kanyle i armen)
- **PET-skanning**
- **CT-angiografi**
- **MR-skanning**
- **Molekylærbiologiske undersøgelser/mutationsundersøgelser** (flere hjerte-kar-sygdomme er helt eller delvist betinget af **genetiske ændringer**, f.eks. kardiomyopati, ion-kanal-sygdomme, familiær hyperkolesterolemie og Marfans syndrom)

GENERELLE HÆMODYNAMISKE TILSTANDE

Hyperæmi og ødem

- **Hyperæmi** (øget mængde blod i organer/væv. Kan være begrænset til en ekstremitet eller et organ)
 - **Aktiv hyperæmi (øget tilførsel af blod via arteriesystemet)**, som udløses ved **dilatation af arterioler** og medinddraget af **flere kapillærer**, er oftest et fysiologisk respons på de øgede funktionelle krav, som forekommer ved øget arbejde af hjerte- og skeletmuskulatur)
 - **Passiv hyperæmi/stase** (karakteriseres ved **venøs ophobning af blod** og skyldes **hæmmet afløb** i det venøse system, som det forekommer ved svigt af højre og/eller venstre hjertehalvdel. Tilstanden ledsages af **øget hydrostatisk tryk**, der bidrager til dannelse af **ødem**)
 - ♦ **Akut stase** (ses ved **akut myokardieinfarkt**, hvor blod ophobes i alveolevæggens kapillærer, ofte ledsaget af **transudat** (væske med lavt proteinindhold) i alveolerne)
 - ♦ **Kronisk stase** (indebærer **nedsat blodcirkulation med øget blodvolumen** i mange organer. Resultatet er et generelt **øget tryk i venerne** samt **ødem**. Ud over ødem er lungerne sæde for småblødninger i alveolerne, hvor erythrocyterne fagocyteres. Denne proces resulterer i ophobning af **hæmosiderofager** (makrofager, der indeholder hæmosiderin efter fagocytose af erythrocytter, også betegnet **hjerrefejlsceller**. I senere fase kan et sådant område blive sæde for fibrose, betegnet **brun induration**. Sekundært, med bagudrettet trykstigning, kan udvikling af **pulmonal hypertension** og **kronisk højresidigt hjertesvigt** følge. Den tilgrundliggende årsag i vestlige lande er i dag oftest **koronar aterosklerose** og **hypertension**. Kroniske lungelidelser, som **lungefibrose** forårsager højresidig stase)
- **Ødem** (er en ophobning af væske i kroppens væv. I tilfælde hvor ødem er udløst af hjertesvigt, er ødemet karakteristisk lokaliseret til underekstremiteterne)

- **Ascites** (akkumulation af væske i peritonealrummet)
- **Lungeødem** (ses i tilfælde af **akut stase** ved f.eks. akut myokardieinfarkt)

Hæmostase

- Hæmostase (standsning af blødning, som opstår ved læsion af et kar)
 - **Primær hæmostase** (aktivering af **trombocytter** og dannelse af trombocytklump ved karlæsionen)
 - ♦ Kontakt af **von Willebrand-faktor (VWD)** til det ekstravaskulære bindevæv (især kollagen)
 - ♦ Trombocytterne adhærer til VWF, som herved aktiveres med binding af flere trombocytter, og der dannes en trombocytklump omkring karlæsionen
 - ♦ Aktiveringen er reguleret ved en ligevægtsbalance mellem aktivatorer (**tromboxaner**) og hæmmere (**prostaglandiner**) af trombocytaktiveringen
 - **Sekundær hæmostase** (aktivering af **koagulationsfaktorer** og dannelse af **fibrin-netværk**)
 - ♦ Koagulationen initieres på to måder
 - Vha. **tissuefaktor (TF)**, der er en fysiologisk aktivator, som bl.a. findes i trombocytterne, men også i mange andre celler
 - **Kontaktaktivering** der finder sted, når faktor XII kommer i kontakt med en negativt ladet overflade
 - ♦ Selve trombocytklumpen udgør en platform for aktivering af koagulationsfaktorer
 - ♦ Koagulationsfaktorerne indgår i en kæderaktion, som ender med polymerisering af **fibrinogen** til **fibrin** vha. **trombin**, der løbende dannes via det auto-katalytiske loop
- Svigt af hæmostasen
 - **Svigt af den primære hæmostase** (blødning indtræder umiddelbart efter karbeskadigelsen, f.eks. ved defekt i endotel eller trombocytter)
 - ♦ Defekt i endotel
 - **Purpura** (millimeterstore let eleverede rødlige elementer, der ikke bliver blege ved tryk, forårsaget af blødning under huden)
 - **Senil purpura** (aldersrelateret)
 - **Schönlein-Henochs purpura** (vaskulitisbetinget)
 - **Småblødninger** (medikamentelt betinget)
 - ♦ Defekt i trombocytter
 - **Dysfunktion af trombocytter**
 - **Erhvervet** (medikamenter, f.eks. acetylsalicylsyreindtag)
 - **Kongenit** (sjælden, overvejende ved autosomale recessive sygdomme)
 - **Trombocytopeni** (nedsat mængde trombocytter i blodet)
 - **Nedsat produktion** af trombocytter (f.eks. marvkarcinose)
 - **Destruktion** af trombocytter (f.eks. autoimmunbetinget)
 - **Øget forbrug** af trombocytter (f.eks. dissemineret intravaskulær koagulation/DIC)
 - **Svigt af den sekundære hæmostase** (blødning indtræder senere)
 - ♦ **Antikoagulationsbehandling**
 - ♦ **Vitamin K-mangel**
 - ♦ **Lever sygdom**

- Manglende syntese af fibrinogen og andre faktorer
- ♦ **Hæmofili A** (mangel på faktor VIII)
- ♦ **Hæmofili B** (mangel på faktor IX)
- ♦ **Mangel på VWF**

Trombose

- **Trombose** (er i modsætning til hæmostase en **patologisk proces**, som fører til dannelse af en **blodprop/trompe** i karsystemet, bestående af blodets bestanddele, dvs. fibrin, trombo-cytter, erythrocytter og leukocyter. **Tromben er sprød**, i modsætning til et **koagel** (størknen af blod uden for karsystemet eller postmortelt), der blød, elastisk og glat)
 - Trombedannelse forekommer som et resultat af **ubalance** mellem
 - ♦ Protrombotiske faktorer
 - ♦ Antitrombotiske faktorer
 - Tromboser kan opstå i
 - ♦ **Det arterielle system** (giver **multiple symptomer**)
 - **Virchows triade** (faktorer af betydning for udvikling af trombose)
 - **Aterosklerose**
 - **Ændringer i blodflowet** (turbulens/nedsat flow)
 - **Blodets sammensætning**
 - ♦ **Det venøse system** (kan være **asymptomatiske**, hvis de er små, men større venøse tromber giver **obstruktion**, hvilket viser sig ved ødem, hævelse og cyanose af dræningsområdet. Embolier går typisk til lungerne)
 - Årsager til trombose
 - **Immobilisation** (f.eks. efter kirurgi eller i forbindelse med langvarig flyrejse uden regelmæssig bevægelse)
 - **Fedme**
 - **Hyperlipidæmi**
 - **Hypertension**
 - **Hormonel kontraception** (risikoen for venøs trombose øges)
 - ♦ **Hjertet** (medfører dannelse af **kardiel trombe/parietaltrombe**, der ved **embolisering** kan føres til de pulmonale eller systemiske arterier, hvilket kan medføre infarkt)
 - **Virchows triade** (faktorer af betydning for udvikling af trombose)
 - **Endotelbeskadigelse** (ændring/reduktion af karvæggens antikoagulatoriske egenskaber)
 - **Forandring af blodflow/strømningsforhold** (nedsat flow/turbulens)
 - **Forandring af blodets koagulabilitet** (øget koagulationstendens)
 - Ses typisk som komplikation til
 - **Myokardieinfarkt**
 - **Endokarditis**
 - **Atrieflimren og -flagren**
 - **Kardiomyopati**
 - **Aneurisme i myokardiet** (i relation til ophelet infarkt)
 - Tromben kan efter dannelse enten
 - ♦ Opløses
 - ♦ Vokse

- ♦ Organiseres med bindevævsdannelse og evt. senere rekanaliseres med nydannede kar
- ♦ Afrives og føres med blodstrømmen (udvikling af en **embolus**)

SYGDOMME

Kongenitte lidelser i karrene

- **Fibromuskulær dysplasi** (sjælden ikke-inflammatorisk tilstand hos **ynge kvinder**, karakteriseret ved **fortykkelse af væggen** i store og middelstore muskulære arterier, med **segmentale stenoser**. I de stenotiske partier ses tab af glatte muskelceller, som erstattes af bindevæv i intima og media. **Årsagen er ukendt**)
- **Coarctatio aortae** (**fokal forsnævring af aorta**, typisk lokaliseret i aorta thorakalis ved ductus arteriosus' indmunding, lige efter afgang af arteria subclavia sinister, hvor der ovenfor stenosen tidligt udvikles aterosklerotiske forandringer. Mange patienter har endvidere **associerede malformationer** som bikuspid aortaklap og ventrikelseptumdefekt)
- **Pulmonal stenose** (**forsnævring af udløbet** fra højre ventrikel til truncus pulmonalis, hvor stenosen typisk er **lokaliseret til klapperne**. I de mere avancerede tilfælde udvikles **højresidig hjertehypertrofi**)

Kongenitte lidelser i hjertet

(medfødt, strukturel eller funktionel abnormitet af hjertet eller de centrale kar)

- **Inddeles efter**
 - Om sygdommen rammer
 - ♦ **En enkelt struktur**
 - ♦ **Flere strukturer** (kompleks kongenit hjertesygdom)
 - Om malformationen fører til
 - ♦ **Venstre-højre-sidig shunt** (en **shunt** betegner en abnorm forbindelse mellem blodkar eller hjertekamre)
 - Ventrikelseptumdefekt
 - Atrioseptumdefekt
 - Persisterende ductus arteriosus
 - ♦ **Højre-venstre-sidig shunt**
 - Fallots tetralogi
 - Transposition
 - ♦ **Obstruktion**
 - Coarctatio aortae
 - Pulmonal stenose
 - ♦ **Klapmisdannelser**
 - Bikuspid aortaklap
- **Kongenitte sygdomme**
 - **Ventrikelseptumdefekt** (større eller mindre hul i ventrikelseptum med overløb af blod fra venstre ventrikel til højre ventrikel pga. det høje tryk i venstre ventrikel. Hvis shunten opretholdes, øges karvægstykkelserne i pulmonalkarrene, og shunten kan som følge heraf blive reduceret. Hvis tilstanden ikke korrigeres kirurgisk, udvikles **hypertrofi** af venstre ventrikel)
 - **Atrioseptumdefekt** (defekt i septum mellem de to atrier, med defekten hyppigst lokaliseret til fossa ovalis. Sjældnere ses defekten i nederste del af det atriale septum)

- ♦ **Persisterende foramen ovale** (anatomisk defekt, hvorved en sonde kan føres mellem de to klaplag ved foramen ovale, men funktionelt har denne defekt ingen betydning)
- **Persisterende ductus arteriosus** (manglende lukning af ductus arteriosus efter fødslen fører til shunting af blod fra aorta til a. pulmonalis, hvilket fører til øget blodflow i pulmonalkredsløbet og i hjertets venstre side. Dette kan gøre til volumenbelastning af venstre hjertehalvdel med risiko for **pulmonal hypertension** og **sekundært højresidigt hjertesvigt**. Patienterne har også øget risiko for endokarditis. Defekten ses især hos præmature børn og børn med lav fødselsvægt, samt hos børn af mødre med rubellainfektion i graviditeten)
- **Fallots tetralogi** (kongenit malformation bestående af fire komponenter. Årsag ukendt)
Består af komponenterne:
 - ♦ **Venstrikelseptumdefekt**
 - ♦ **Forskydning/deviation af aorta/overridende aorta** (således at den modtager blod fra både højre og venstre ventrikel)
 - ♦ **Stenose af pulmonalklap** (sværhedsgrad af pulmonalstenose betinger de hæmodynamiske konsekvenser)
 - **Ved let stenose: venstre til højre shunt** (patienten modtager vel-iltet blod, og er derfor ikke cyanotisk)
 - **Ved svær stenose: højre til venstre shunt** (patienten fremtræder cyanotisk, idet patientens kapillærblod har en øget koncentration af reduceret hæmoglobin)
 - ♦ **Højresidig ventrikelhypertrofi**
- **Transposition** (tilstand hvor den normale forbindelse mellem ventriklerne og de store arterier ikke er til stede. Postnatal overlevelse kun mulig, hvis der sker en blanding af blodet via en atrie- eller venstrikelseptumdefekt eller via en persisterende ductus arteriosus)
Former for transposition:
 - ♦ **Transposition af de store kar** (aorta drænerer højre ventrikel og a. pulmonalis venstre ventrikel. Er den mest almindelige transposition)
- **Bikuspid aortaklap** (tofligede aortaklapper i stedet for de normale trikuspide klapper. Sygdommen er typisk asymptomatisk ved fødslen, men medfører øget risiko for aortastenose og endokarditis)

Inflammatoriske karsygdomme

- **Vaskulitis** (inflammation i blodkarvæggen)
 - **Infektøs vaskulitis** (infektionsvejen kan være **hæmatogen**, ofte fra en septisk embolus, der vanligvis hidrører fra en infektøs endokarditis eller mikroorganismer kan involvere karvæggen ved **direkte spredning** fra omgivende væv. Agens kan være Rickettsia. I takt med disseminering via blodstrømmen, ses invasion i de små blodkars endotel samt i medias glatte muskelceller, der resulterer i en **nekrotiserende vaskulitis (Rocky Mountain spotted fever)**. Komplikationer kan medføre sekundær trombedannelse og/eller aneurisme (**mykotisk aneurisme**, der er en aneurismatisk omdannelse af arterievæg grundet infektion))
 - **Ikke-infektøs vaskulitis** (betændelse i karvægge, hvor cellulært medierede eller humerale immunologiske mekanismer indgår som et patogenetisk element. Typisk ses betændelsesceller i karvæggen (oftest lymfocytter samt neutrofile eller eosinofile granulocytter), samt varierende grader af nekrose, der kan være **fibrinoid** (nekrose

med amorft proteinøst materiale som oftest indeholder fibrin). Som følge af nekrose, endotelcellepåvirkning og stenose kan karret trombosere, eller der kan dannes aneurismer)

De immunologiske mekanismer inkluderer

- ◆ Deponering af immunkomplekser i karvæggen
- ◆ Cirkulerende antistoffer rettet mod elementer i karvæggen
- ◆ Forskellige former for cellemedieret immunreaktion

Betændelsessygdommen udgør enten:

- ◆ **En primær karlidelse/primær vaskulitis** (vaskulitissygdommen er eneste eller dominerende årsag til sygdomsmanifestationerne)

Klassifikation:

- Vaskulitis inddragende store arterier
 - **Kæmpecellearteritis/arteritis temporalis**, associeret med polymyalgia rheumatica (primært arterier i carotisgebetet)
 - **Takayasu arteritis/"pulseless disease"** (primært arcus aorta og dens større grene)
- Vaskulitis inddragende middelstore og små arterier
 - **Polyarteritis nodosa** (arterier i mange organer)
 - **Kawasakis sygdom** (hyppigst koronarkar)
 - **Trombangitis obliterans/morbus Buerger** (især underekstremitetens arterier og vener)
- Vaskulitis inddragende små blodkar
 - **Wegeners granulomatose** (primært arterioler, kapillærer og venoler i øvre og nedre respirationsveje samt nyrer)
 - **Mikroskopisk polyangiitis** (primært småkar i lunger, hud og nyrens glomeruli)
 - **Schönlein-Henochs purpura** (primært kar i huden og gastro-intestinalkanalen samt nyrens glomeruli)
 - **Churg-Strauss' syndrom** (primært kar i lunger og hud)
 - **Kutan leukocytoklastisk vaskulitis** (kar i hud)
 - **Vaskulitis ved essentiel cryoglobulinæmi** (oftest kar i hud og nyrens glomeruli)
- Vaskulitis i arterier eller vener af alle størrelser i et enkelt organ
 - **Single-organ-vasculitis** (kan f.eks. ses i testis, hud eller CNS)
- ◆ **Et ledsagefænomen/sekundær vaskulitis** (sygdommen udgør et ledsagefænomen til en række velkarakteriserede systemsygdomme, og afficerer små og mellemstore kar, oftest med karakter af **leukocytoklastisk vaskulitis**)
Kan bl.a. indgå i:
 - Systemisk lupus erythematosus/lupus erythematosus disseminatus
 - Reumatoid arthritis
- ◆ **En ikke-kategoriserbar vaskulitissygdom** (vaskulitissygdomme, der ikke lader sig indplacere i hverken primær eller sekundær vaskulitis)
 - Vaskulitis associeret med hudlidelsen erythema nodosum
- **Kæmpecellearteritis/arteritis temporalis** (inflammation af især store kranielle arterier, inkl. arteria temporalis, men kan også ramme aorta og større arteriegrene fra aorta. Der ses segmentært udbredt transmural inflammation med nekrose adskilt af zoner med normal karvæg (skip-læsioner) lokaliseret til media, hvor der i nogle tilfælde også kan ses flerkernede kæmpeceller. Intima ses fortykket. Patienterne præsenterer sig ofte med almensymptomer

og lokale gener i form af smerter og ømhed langs det afficerede kar. Patienterne behandles med glukokortikoider, typisk prednisolon)

- **Polymyalgia rheumatica (PMR)/muskelgigt** (er et nært associeret sygdomsbillede til kæmpecellearteritis, hvor det kliniske billede præges af almensymptomer samt muskelstivhed, -smerter og -ømhed, ofte bilateralt, og primært afficerende muskulturen svarende til skulder- og bækkenbæltet. Desuden ses ledsymptomer, ofte i form af atralgier/ledsmerter. Akutte fasereaktanter (CRP, SR) er kraftigt forhøjede)
- **Polyarteritis nodosa** (nekrotiserende systemisk, subakut eller kronisk forløbende primær vaskulitis med multiorganinvolvering, der især rammer mellemstore og små muskulære arterier. Der ses segmentært udbredte millimeterstore forandringer i form af knuder opbygget af inflammatorisk væv, hvori der ses fibrinoid nekrose omgivet af betændelsesceller. Resultatet er svækkelse af de afficerede områder, der medfører små udposninger (mikroaneurismer) som kan rumpere med blødning. Sekundær trombosering forekommer ikke sjældent, og kan medføre infarkter i de involverede organer. Multiorganinvolveringen afspejles i et broget symptomkompleks og i de mangeartede kliniske fund, der omfatter kutane ulcerationer, hypertension og nefropati. Lungekar angribes vanligvis ikke)
- **Mikroskopisk polyangiitis** (vaskulitis, der afficerer mindre kar, og som principielt viser et histologisk billede der ligner polyarteritis nodosa. Udviser ANCA-association i modsætning til polyarteritis nodosa)
- **Trombangitis obliterans/morbus Buerger** (segmental, okklusiv inflammatorisk lidelse af især små og mellemstore underextremitetsarterier og -vener. Ses primært hos mandlige rygere, ledsages af smerter og kompliceres ofte af trombosering, der klinisk manifesterer sig som gangræn)
- **Wegeners granulomatose/granulomatose med polyangiitis** (autoimmun nekrotiserende systemisk vaskulitis med granulomatøs inflammation, der primært afficerer mindre kar i øvre og nedre luftveje samt nyrer og hud, men kan angribe alle organsystemer. Lidelsen kan være associeret med et bredt spektrum af kliniske manifestationer. Hos mere en 90% påvises cirkulerende **antineutrofile cytoplasmatiske autoantistoffer (ANCA)**, der er antistoffer mod cytoplasmatiske antigener i neutrofile granulocytter og i monocytter og som fører til endotelskade bl.a. via aktivering af neutrofile granulocytter)
- **Schönlein-Henochs purpura** (systemisk vaskulitis som afficerer hud, tarm, nyrer og led, og er den hyppigste ikke-infektive vaskulitis hos børn, idet sygdommen hovedsageligt debuterer i barneårene (3-15 år). Kar i huden og gastrointestinalkanalen afficeres i første række, og der ses i den forbindelse kutane palpable petekkier (små blødninger) med symmetrisk udbredelse og ofte abdominalsmerter. Desuden forekommer artralgi/ledsmerter og glomerulonefritis)
- **Kawasakis sygdom/akut febrilt mukokutant lymfeknudesyndrom** (akut febril sygdom hos børn karakteriseret ved generel vaskulitis af mellemstore, ekstraparenkymale arterier, fortrinsvis koronararterier, hvor der ses segmentær transmural inflammation, ledsaget af nekrose. Forandringen opfattes som en infantil variant af polyarteritis nodosa. Symptombilledet er karakteristisk og består af feber, hududslæt, erosioner (sår der kun involverer den superficielle del af mucosa) i mundhuleslimhinden samt lymfeknudesvulst. Ætiologien er ukendt)

Inflammatoriske sygdomme i hjertet

- **Endokarditis**
 - **Infektøs endokarditis** (infektionsforårsaget sygdom i et område af endokardiet, hvor der er turbulent blodstrøm, oftest svarende til hjerteklapper (beskadede eller kunstige). Kunstige hjerteklapper, kongenitte defekter (bl.a. bikuspidale aortaklapper)

og pacemaker-/ICD-ledninger kan også blive ramt. Der ses **ekskrescenser** (vegetationer i form af fibrin, trombocytter, granulocytter og evt. bakterier) på klapperne eller chordae tendineae, og senere i forløbet findes perforation af klappen, ruptur af chordae tendineae og randabscesser. Typisk ætiologisk agens er streptokokker, stafylokokker, enterokokker m.m.)

- **Ikke-infektøs endokarditis** (endokarditis udløst af immunologiske reaktioner på et antigen. Udløsende antigener kan være bakterielle, autoimmunologiske eller tumor-associerede)
 - ♦ **Febris rheumatica/reumatisk feber/gigtfeber** (akut, multiorgan-inflammatorisk sygdom/systemisk immunrespons, der udvikles få uger efter en infektion med specifikke **M-protein klasse I typer af gruppe A streptokokker (reumatogene gruppe A streptokokker)**. Gruppe A streptokokker (*S. pyogenes*) er den mest almindelige årsag til bakteriel pharyngitis)
Febris rheumatica kan inddeles i en akut og en kronisk fase:
 - **Den akutte fase** (betændelsescelleinfiltrat/inflammatoriske ændringer i forskellige organer (led, blodkar, hud, CNS, subkutant væv), herunder i hjertet, hvor inflammationen afficerer alle hjertets lag (**pankarditis**), dvs. patienten har både endokarditis, perikarditis og myokarditis. Inflammationen er forårsaget af immunologisk krydsreaktivitet mellem M-proteinmolekylerne og humane glykoproteinantigener i de afficerede organer. I de inflammatoriske foci og mest udtalt i myokardiet ses **aschofflegemer**, bestående af en lille central masse af nekrotisk kollagen (**fibrinoid nekrose**) omgivet af lymfocytter (overvejende T-lymfocytter), spredte plasmaceller og makrofager, hvoraf nogle makrofager udgøres af de såkaldte **anitschkowceller**, der er store med rigeligt cytoplasma)
 - **Den kroniske fase** (karakteriseres ved organisering af inflammationen med **fibrose**. Dette fører til hjerteklapforandringer med klapfortykkelse, fusion af kommissurerne og forkortelse og fortykkelse af chordae tendineae. Oftest er det mitralklapperne (**mitralstenose** eller **mitralinsufficiens**) der er involveret, men også aortaklapperne (**aortastenose** eller **aortainsufficiens**) og trikuspidalklapperne kan afficeres. Det vil især være klapforandringerne, der giver symptomer i form af arytmier, tromboemboliske komplikationer, hjertesvigt og (sekundær) **infektøs endokarditis**, idet fibrosen omkring og på hjerteklapperne medfører stenose og/eller insufficiens af det/de afficerede ostier)
 - ♦ **Reumatisk hjertesygdom** (er en kronisk hjerteaffektion og omfatter de ødelæggelser af en eller flere hjerteklapper, der ses efter kumulative skader fra recidiverende episoder af akut reumatisk feber, og i nogle tilfælde ved førstegangsinfektion med reumatogene gruppe A streptokokker)
- **Myokarditis** (inflammatorisk tilstand i myokardiet med ledsagende kardiell dysfunktion, hvor der findes betændelsescelleinfiltration og fokale myocytnekroser.)
 - **Infektøs** (udløsende årsager kan være virus (især enterovirus, adenovirus, HIV og Epstein-Barr-virus), bakterier (herunder borrelia) samt svampe og parasitære infektioner, der ses hos immunsvækkede personer)
 - **Autoimmun** (ved steril myokarditis kan årsagen være immunmedierede reaktioner i forbindelse med systemsygdomme, medikamentreaktioner eller transplantatrejektion)
 - **Idiopatisk** (ukendt årsag)

- **Perikarditis** (inflammatorisk tilstand i perikardiets viscerale og/eller parietale lag)
 - Ætiologisk inddeling
 - ♦ **Infektøs** (idiopatisk, viral eller bakteriel)
 - ♦ **Ikke-infektøs** ()
 - Følger af anden sygdom
 - Følger af hertesygdom/hjertebeskadigelse
 - Medikamentelt eller strålebetinget
 - Neoplastisk betinget
 - Morfologisk inddeling
 - ♦ **Ekssudativ perikarditis** (der dannes væske, ofte hæmoragisk, i perikardie-sækken. Hvis væsken er på mere end 50 ml får patienterne nedsat fyldning i diastolen)
 - **Hjertetamponade** (livstruende tilstand, der kan udvikles ved store perikardieansamlinger, hvor minutvolumen/CO falder og cirkulatorisk kollaps kan opstå. Kan også udvikles også ved intraperikardiel blødning, typisk udløst af traume, AMI eller aortadissektion, der penetrerer til perikardiet)
 - ♦ **Fibrinøs perikarditis** (perikarditis uden væskeansamling karakteriseret ved store mængder fibrin på perikardiets overflade og i begge lag samt betændelsescelleinfiltration)
- **Kronisk perikarditis** (kan være lokaliseret (f.eks. efter myokardieinfarkt) eller mere udbredt (bl.a. som følge af bindevævssygdomme, tuberkulose eller bakteriel infektion), og der findes større eller mindre områder med fibrose)
 - **Konstriktiv perikarditis/panserhjerter med hjertheinsufficiens til følge** (ses ved udtalt fibrose med skrumpning af hjertesækken. Såd tidligere ofte ved tuberkulose)

Metaboliske sygdomme

- **Diabetisk hertesygdom** (er et resultat af de diabetesinducerede karforandringer af mediaforkalkning og ændret sammensætning af intercellulærsubstansen samt intercellulær aflejring af PAS-positivt basalmembranmateriale. Disse forandringer kan ramme koronarkarrene. Den diabetiske myokardiesygdom er karakteriseret ved hypertrofi og fibrose)
- **Amyloide aflejringer i hjertet** (amyloidose i hjertet er aflejring af amyloid (proteiner eller glukoproteiner). Amyloid materiale kan deponeres som et resultat af plasmacelletumorer, hvor der dannes store mængder af en slags immunoglobulin, eller i forlængelse af en vedvarende kronisk inflammation i hjertet, hvor mængden af amyloid A (akutfasereaktant), vedvarende forøges)

Degenerative sygdomme i karrene

- **Arteriosklerose/åreforkalkning/åreforsnævring** (samlebetegnelse for nedenstående tre patogenetisk forskellige karlidelser)
 - **Aterosklerose** (multifokal, generaliseret sygdom af store og mellemstore arterier i form af plaques af akkumuleret lipid, bindevæv og betændelsesceller. Det kliniske billede afhænger af lokalisering og omfang af aterosklerosen. Aterosklerose er resultatet af en langvarig kompleks interaktion mellem blod, karvæg og hæmodynamiske forhold, og plaques dannes især i områder med **turbulens** i blodstrømmen, som det forekommer ved bifurkationer. Disse lokale hæmodynamiske forhold medfører dysfunktion/aktivering af **endotelet**, der medfører et øget celle-turn-over og øget permeabilitet. Resultatet er øget influks af plasmaproteiner, inkl. **lipoproteiner** (bl.a.

LDL), der aktiverer immunsystemet, samt øget ekspresion af afhæsningsmolekyler, der medfører indfangning af **monocyter**. Monocyterne kan herefter migrere igennem endotelet og fungere som makrofager i **intima** med fagocyttering af det indtrængte oxiderede **LDL**. Makrofagerne fremtræder lysmikroskopisk med fint vakuoliseret (lipidholdigt) cytoplasma, hvorfor de kaldes **skumceller**. Initialt dækkes skumcelleaggregaterne af intakt endotel, og ansamlingen af skumceller ses som flade eller let eleverede striber (fatty streaks) i karret. Der ses foruden makrofager enkelte T-lymfocytter, og **glatte muskelceller** der også kan optage lipid men også kan fungere som fibroblaster (myofibroblastære celler), migrerer fra media ind i intima. **Nekrotiske** (fedtnekrose) og **apoptotiske skumceller** samt vedvarende influks af lipoproteiner fra blodet giver efterhånden anledning til dannelse af den bløde ateromatøse masse)

- ♦ **Det modne (stabile) aterosklerotiske plaque** (består af en blød ustabil komponent af ekstracellulært lipid (dels fra apoptotiske skumceller, dels fra LDL) retineret i væggen og en hård stabil kappe af kollagent bindevæv, dannet af karvæggens glatte muskelceller/myofibroblastære celler. Kalcium kan gradvist aflejres i plaquet vha. **dystrofisk kalcifikation**, dels i de glatte muskelceller og ved deres henfald i den ekstracellulære matrix i intima. Fedtsyrerne danner komplekser med kalcium og danner kalkudfældninger/kalksæber)
- ♦ **Det vulnerable (ustabile) aterosklerotiske plaque** (en lille del af de modne plaques udvikles til de vulnerable plaques, domineret af grødet blødt materiale af **kolesterolkrystaller**, cellerester og retineret LDL, kun adskilt fra karlumen af en tynd fibrøs kappe/fibrous cap. Risikoen for ruptur af den fibrøse kapsel øges)
- ♦ **Det komplicerede aterosklerotiske plaque** (har en meget tynd fibrøs kappe med høj risiko for ruptur. Ruptur vil medføre blødning ind i plaquet og/eller trombedannelse. Risikoen for denne alvorlige udvikling relateres til hæmodynamiske faktorer og det volumenmæssige forhold mellem den ustabile bløde og den stabile hårde komponent, således at områder, hvor den hårde komponent er relativ tynd, oftere rumperer. Trombedannelse kan også forekomme uden ruptur af plaquet, typisk som følge af borteroderet endotel, betegnet **plaqueerosion**, der dog er sjældnere end trombedannelse over rumperede plaques)

Resultatet er enten:

- Aneurisme og ruptur
 - Trombeokklusion
 - Kritisk stenose
- **Arteriolsklerose** (reaktive forandringer i arterioler som følge af vedvarende hypertension)
 - ♦ **Benign arteriolsklerose** (ses ved længerevarende mild hypertension som fører til karvægstykkelser med aflejring af basalmembranmateriale og plasmaproteiner i arteriolevæggen. Disse forandringer kaldes hyalin arteriolsklerose)
 - ♦ **Malign arteriolsklerose** (er resultatet af hurtigt udviklede karforandringer som følge af svært forhøjet blodtryk (typisk diastolisk > 120 mmHg), der kan føre til symptomgivende sygdom i øjne, hjerne, hjerte og nyre. Det forhøjede blodtryk kan i de involverede organer føre til dilatation af små arterier og af arterioler med **nekrose** af glatte muskelceller. Permeabiliteten af karret øges, plasmaproteiner og fibrin deponeres i karvæggen med fibrinoid nekrose til

følge. I retina kan arteriolerne udvikle **mikroaneurismer**, hvilket kan føre til retinale blødninger. I nyren kaldes forandringerne ved malign hypertension **malign nefrosklerose**)

- **Mönckebergs mediasklerose** (tilstand karakteriseret ved kalcifikationer/forkalkninger i tunica media af især underekstremiteternes mellemstore og små arterier, uden væsentlige ændringer af intima eller adventitia. Ses oftest hos diabetikere, men afficerer tillige yngre og midaldrende patienter med kronisk nyresygdom)
- **Aneurisme** (udvidelse/dilatation af en del af en arterie på mindst 50 % sammenlignet med arteriens normale diameter. Et øget intraarterielt tryk kombineret med en svækkelse af den trykbærende tunica media fremmer aneurismeudviklingen)

Sygdomme/morfologiske forandringer, der bidrager til udvikling af aneurisme:

- Aterosklerose
- Kongenit defekt af karvæg (f.eks. Marfans syndrom)
- Immunologisk reaktion (f.eks. polyarteritis nodosa)
- Hypertension
- Diabetes mellitus

- Aneurismer inddeles i:
 - Erhvervede aneurismer (hyppigste)
 - Kongenitte aneurismer

Der skelnes desuden mellem:

- **Ægte aneurismer** (hvis væg omfatter genkendelige karvægsstrukturer)
- **Uægte aneurismer** (pseudoaneurismer, der er resultat af karruptur med perivaskulært hæmatom, der efterfølgende organiseres, dvs. med indvækst af bindevæv og kapillærer. Kan f.eks. repræsentere en komplikation til arteriepunktur. Arteriedissektion er et andet eksempel på et uægte aneurisme)

Typer af aneurismer:

- **Aterosklerotisk aortaaneurisme** (er en dilatation af en aterosklerotisk aorta, der medfører en diameter på mindst 3 cm. **Ektasi** er en mindre udvidelse på 2,5-3 cm. Den aterosklerotisk svækkede væg giver efterhånden efter for blodtrykket. Processen accelereres ved elastinnedbrydning. Aneurismet er oftest placeret under nyrearterierne, og er oftere **fusiformt** (tenformet) end **sakkulat** (mere afrundet). De ændrede hæmodynamiske forhold i kombination med aterosklerotiske ulcerationer fremmer dannelsen af **vægtromber/parietaltromber**. Kærvæggen, primært tunica media, udtyndes og erstattes med fibrøst væv, mens adventitia er fortykket og fokalt inflammatorisk. Komplikationer omfatter bl.a. kompression af omgivende strukturer, perifer embolisering grundet løsreven trombe eller ateromatøst materiale med underekstremitetsiskæmi eller ruptur med retroperitoneal blødning og **mors/død**)
- **Bæraneurisme/berry aneurysm** (er en fokal udvidelse af en **cerebral arteriegren** (er hos ca. 20 % af de afficerede multifokal), karakteristisk **sakkulat** (mere afrundet end tenformet), oftest lokaliseret til hjernekarrenes bifurkaturer. Bæraneurismet er udviklet som følge af en **kongenit defekt** i arterievæggen, og den medfødte fokale manglende udvikling af tunica media danner således basis for aneurismedannelse senere i livet, ofte i forbindelse med hypertension. Ruptur af bæraneurisme fører til **subaraknoidal blødning**, men der kan tillige ses **intracerebral hæmoragi**. Tilstanden er undertiden associeret med autosomal dominant (adult) **polycystisk nyresygdom**)
- **Aortadissektion/arteriedissektion/dissekerende aortaaneurisme** (refererer til den tilstand, at blod spalter karvæggen med dannelse af en kanal (falsk lumen) i tunica media, orienteret parallelt med aortas normale lumen. Arteriedissektion regnes som et **uægte aneurisme**, idet tilstanden ikke opfylder kriterierne for et aneurisme, da

samtlig af aortas lag (intima, media, adventitia) ikke er til stede, og da karret ikke altid er dilateret. Patoanatomisk påvises oftest en distinkt/bestemt tværgående rift, oftest lokaliseret til **aorta ascendens**, men kan sjældent være lokaliseret mere distalt, hvorfra blodet dissekerer ind i aortavæggen, karakteristisk **spaltende den midterste tredjedel af media fra den yderste tredjedel** af media. Blodet kan dissekere både proksimalt og distalt i aorta, og undertiden ses retrograd involvering af aortaklapperne med **insufficiens af aortaostiet** til følge, evt. kompliceret med ruptur ind i perikardiesækken medførende **hjertertampnade**. Det er en defekt i karrets media, der medfører svækkelse af karrets bindevæv, som danner basis for dissektionen. Karakteristisk ses **cystisk medianekrose**, der omfatter tab af elastiske membraner og glat muskulatur med ophobning af amorft, strukturløst materiale, og som udgør en del af Marfans syndrom. Årsagen til cystisk medianekrose er ikke sikkert klarlagt, men aldersbetinget og stressrelateret forandring i den normale mediastruktur og i den normale fordeling af glykosaminoglykanerne (GAGs) i den ekstracellulære matrix spiller formentlig en rolle. Aterosklerose og hypertension virker disponerende. Der kan opstå iskæmi afhængig af lokaliseringen, f.eks. overekstremitetsiskæmi pga. afklemning af aortas sidegrene)

- ◆ **Marfans syndrom** (er en autosomt dominant arvelig tilstand associeret med abnormiteter i mange organer, heriblandt det kardiovaskulære system. Mutationer af det gen, der koder for det ekstracellulære matrix-protein **fibrillin**, ligger til grund for tilstanden, og medfører derfor **defekt i bindevævet**. Sygdommen øger derfor risikoen for udvikling af **aortadissektion**, og der kan ses involvering af mitralklappernes stroma, hvilket medfører **floppy valve syndrome/mitralklapsprolaps**. Desuden ses araknodactyli/edderkoppefinger, konkavt sternum og pectus carinatum/fuglebryst)
- **Det mykotiske aneurisme** (aneurismatisk omdannelse af arterievæg grundet infektion (infektøs vaskulitis). Trods navnet er udløsende agens vanligvis ikke svampe)
- **Det syfilisbetingede aneurisme** (usædvanlig komplikation til 3. stadie af syfilis. Lokaliseringen er aorta ascendens, hvor vasa vasorum er primære fokus for den syfilitisk aortitis)

Degenerative sygdomme i hjertet

- **Kardiomyopati** (hjertemuskelsygdom af ofte ukendt årsag og med ledsagende kardiell dysfunktion. Sygdommen er en eksklusionsdiagnose, og forudsætter derfor udelukkelse af en række kendte årsager til hjertesygdom)

Forudsætter udelukkelse af:

- Iskæmisk hjertesygdom
- Hypertensiv hjertesygdom
- Klapsygdomme
- Medfødt hjertesygdom
- **Cor pulmonale** (hypertrofi og dilatation af højresidige kaviteter opstået sekundært til øget modstand gennem lungekredsløbet)

Inddeles i følgende typer:

- **Dilateret kardiomyopati** (karakteriseret ved **dilatation af hjertekaviteterne** (først venstre ventrikel og senere i forløbet også af de øvrige) og med **systolisk dysfunktion**, hvorved pumpefunktionen reduceres. Der ses relativt uspecifikke forandringer med **interstitiel fibrose**, **myocythypertrofi** og enkelte mindre **lymfocytinfiltrater**. Ætiologien er ikke kendt i en del tilfælde, men kan skyldes toksisk, metabolisk eller infektøs beskadigelse af hjertet. Det er den hyppigste hjertemuskelsygdom, hvor ca.

50 % af alle tilfælde af dilateret kardiomyopati har tilgrundliggende genetiske og arvelige forhold. Hjerterets vægt er øget (typisk vejer det mere end 4-500 g, hvor normalvægten er ca. 350 g), mens vægtykkelsen oftest er normal. Murale tromber ses i ventriklerne, og der ses derfor **embolier** hos en del af patienterne. Der ses desuden **funktionsdyspnø** og træthed, og senere forekommer **venstre- og højresidig hjerteinsufficiens** med bl.a. ødemer)

- **Hypertrofisk kardiomyopati** (karakteriseret ved uforklarlig, udtalt (især) **venstresidig ventrikelhypertrofi** samt evt. højre ventrikelhypertrofi. Hypertrofien er ofte asymmetrisk og mest udtalt svarende til det interventrikulære septum. Der ses **hypertrofi af myocytterne**, som ofte har en uregelmæssig lejring, samt **interstiell fibrose**. Disse ukarakteristiske forandringer ligger til grund for den øgede forekomst af **arytmier**. Tilstanden skyldes mutationer i de gener, som koder for **sarkomerproteiner**. Antallet af mutationer korrelerer med mængden af hypertrofi og dermed prognose. Sygdommen er den hyppigste genetisk betingede hjertesygdom, og er arvelig med autosomal dominant nedarvning, men med nedsat penetrans. Venstre ventrikels kavitæt er formindsket eller normal, og den samlede kontraktilitet er som regel øget, men en væsentlig følge af tilstanden er diastolisk dysfunktion)
- **Restriktiv kardiomyopati** (karakteriseret ved en **reduktion af ventriklernes compliance** (eftergivelse) med deraf følgende hæmmet fyldning under diastolen, hvilket er grundet **interstitiell fibrose** i varierende grad i endo- og myokardiet. Ventriklerne er oftest af normal størrelse og systolefunktionen som regel normal, mens atrierne er dilaterede. Ved **amyloidose** demonstreres aflejring af amyloid (glykoproteiner) i hjertevævet. Restriktiv kardiomyopati er en sjælden tilstand)
 - ♦ Idiopatisk (primær) type
 - ♦ Sekundær type (kan f.eks. ses ved amyloidose)
- **Arytmogen højre ventrikelkardiomyopati/arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)** (karakteriseret ved et distinkt/bestemt klinisk billede, præget af **rytmeforstyrrelser** med udgangspunkt i højre ventrikel og pludselig død. Der ses dilatation og udtynding af højre ventrikelvæg, samt **myocyttab, fedtinfiltration** og **fibrose**. Tilstanden opfattes som en celleadhæsionssygdom, idet der er fundet association med mutationer i gener, der koder for proteiner i cellernes **desmosomer**. De fleste tilfælde er sporadisk forekommende, men familiær forekomst ses også, hyppigst med autosomal dominant nedarvning)

Klapsygdomme

Hjerteklapfejl inddeles i:

- **Stenose/klapforsnævring** (bevirker, at klappen ikke kan åbne sig helt, og flow gennem ostiet bliver dermed hindret)
- **Insufficiens/klaputæthed** (indebærer inkomplet lukning og tilbageløb af blod gennem klappen)
- **Kombination af stenose og insufficiens**

Typer af klapsygdomme (de fleste hjerteklapfejl øger risikoen for infektiøs endokarditis):

- **Mitralstenose** (forsnævring af mitralostiet som forhindrer blodstrømmen fra venstre atrium til venstre ventrikel. Stenosen opstår oftest som følge af **febris rheumatica**/reumatisk feber, evt. **reumatisk hjertesygdom** som et resultat af recidiverende episoder med febris rheumatica, men kan også skyldes aldersbetinget forkalkning i mitralostiets annulus fibrosus. Som følge af stenosen udvikles **trykforhøjelse** og **dilatation af venstre atrium**. Det dilaterede

atrium og den øgede tendens til atrieflimren betyder, at risikoen for **trombose** i atriet er væsentligt øget. Afrivning af trombemateriale kan som emboli sætte sig i det systemiske arteriekredsløb med risiko for infarktdannelse)

- **Mitralinsufficiens** (retrograd blodstrøm fra venstre ventrikel gennem en insuffICIENT mitral-klap til venstre atrium)
 - **Primær (strukturel) mitralinsufficiens** (hvor der påvises abnormiteter i klapper og chordae tendineae)
 - ♦ **Mitralklappsprolaps/floppy mitral valve** (er en abnormitet, hvor den ene eller begge mitralklapper prolaberer til venstre atrium i systolen, hvilket medfører varierende grader af mitralinsufficiens. Der ses **myksomatøs degeneration** af klappens bindevæv, hvor kollagen opsplittes og udtyndes med aflejring af mukopolysakkarider. Klapperne forekommer derfor forstørrede, tykke og gummiagtige, og chordae tendineae er udtyndede, forlængede og evt. rumperede. Som følge af disse klapforandringer udvikles **fibrose** af andre dele af klappen og af det tilstødende endokardie. **Trombedannelse** kan også ledsage klapdeformiteterne. 90 % af tilfældene af strukturel mitralinsufficiens er forårsaget af mitralklappsprolaps. Det er dog ikke alle patienter med mitralprolaps, som udvikler mitralinsufficiens. Tilstandens ætiologi er i de fleste tilfælde ukendt, men kan være led i kongenitte bindevævssygdomme som Marfans syndrom og Ehlers-Danlos' syndrom)
 - ♦ **Marfans syndrom** (der medfører defekt i bindevævet, og som kan involvere mitralklappernes stroma)
 - ♦ **Febris rheumatica/reumatisk feber** (organisering af inflammationen med **fibrose** omkring og på mitralklapperne, der fører til forandringer med klapfortykkelse, fusion af kommissurerne og forkortelse og fortykkelse af chordae tendineae, hvilket medfører stenose og/eller insufficiens af mitralostiet)
 - ♦ **Infektøs endokarditis** (fører til mitralinsufficiens, idet den infektiøse agens nedbryder klapperne)
 - ♦ **Ruptur af chordae tendineae** (ses hos patienter med mitralklappsprolaps, men også ved endokarditis og thoraxtraumer)
 - ♦ **Papillærmuskelruptur** (kan komplicere akut myokardieinfarkt, og er en meget alvorlig tilstand med akut hjerteinsufficiens til følge)
 - **Sekundær (funktionel) mitralinsufficiens** (udvikles som følge af ændringer/abnormiteter i venstre ventrikel, der medfører, at klappen ikke lukker komplet. Med andre ord udvikles den funktionelle mitralinsufficiens når dilatation af ventriklerne, anulusdilatation og/eller reduceret myokardiefunktion trækker papillærmusklerne nedad og udad (apikal placering), så lukning ikke bliver fuldstændig under systolen)
- **Aortastenose** (tilstand som obstruerer blodstrømmen mellem venstre ventrikel og aorta, hvilket medfører trykbelastning af venstre ventrikel med ledsagende hypertrofi, der for en tid sikrer et næsten normalt slagvolumen. Den hypertrofiske ventrikel kan udvikle islæmi og heraf følgende angina pectoris. Udgør den hyppigste form for hjerteklapfejl, som kræver operation)
 - **Valvulær stenose** (skyldes reduktion af klapåbningen som led i medfødt misdannelse, degenerativ forandring eller inflammatorisk/infektøs proces)
I voksenalderen forekommer tilstanden typisk enten:
 - ♦ på baggrund af **medfødt bikuspid klap**, der under tiltagende degenerativ forandring medfører stenose. Forekommer oftest før det fyldte 70. år.
 - ♦ som **senil/kalcificeret aortastenose**, som skyldes aldersbetingede forandringer i klappen, hvor udtalt fibrose og forkalkning ophobes i en trikuspid klap.

Disponerende faktorer er bl.a. hypertension, diabetes mellitus og forhøjet kolesterol. Denne type af aortastenose er den hyppigste, og forekommer oftest efter det fyldte 70. år.

Valvulær stenose kan dog også have ætiologisk årsag i:

- ♦ **Febris rheumatica/reumatisk feber** (hvor der ses sammenvoksning af klappernes kommissurer. Ætiologien er dog ekstrem sjælden i Danmark)
- **Subvalvulær stenose** (forsnævringen er placeret neden for aortaklappen i venstre ventrikels udløbsdel)
 - ♦ Diskret (membranøs) subvalvulær stenose (kongenit)
 - ♦ Tunnelformet subvalvulær stenose
- **Supravalvulær stenose** (kongenital obstruktion af aorta lige over aortaklappen)
- **Aortainsufficiens** (tilstand, hvor utætte aortaklapper tillader blod at strømme i retrograd retning fra aorta til venstre ventrikel)
 - **Primær (strukturel) aortainsufficiens** (opstår på grund af sygdom i aortaklappen)
 - ♦ **Akut aortainsufficiens** (opstår i forbindelse med **infektøs endokarditis**, hvor venstre ventrikel ikke når at tilpasse sig de ændrede klapporhold, og patienterne udvikler livstruende hjerteinsufficiens i løbet af kort tid)
 - ♦ **Kronisk aortainsufficiens** (skyldes globalt **febris rheumatica**/reumatisk feber, men i Danmark er de hyppigste årsager følger efter **infektøs endokarditis**, visse reumatiske sygdomme som **lupus erythematosus** og **rheumatoid arthritis**, **bikuspid aortaklap** og **dystrofisk kalcifikation af nativ klap** som følge af degenerative forandringer. Aortainsufficiens resulterer primært i volumenbelastning af venstre ventrikel, som dog ledsages af trykbelastning. Dette fører til tiltagende dilatation og hypertrofi af ventriklen, således at normal cirkulerende blodmængde for en tid opretholdes. Slagvolumen (SV) er øget, men en del af blodet løber tilbage til venstre ventrikel, hvilket medfører et øget slutdiastolisk fyldningstryk i venstre ventrikel og derfor en øget risiko for dyspnø og lungestase. De systoliske blodtryk er forhøjet, mens det diastoliske er lavt. Til sidst ses svigtende funktion af venstre ventrikel)
 - **Sekundær (funktionel) aortainsufficiens** (ses ved aorta ascendens sygdom, oftest dilatation, der ødelægger klappens funktion)
- **Højresidig klapsygdom** (de højresidige klapsygdomme er langt sjældnere end de venstresidige former)
 - **Trikuspidalinsufficiens** (ses ved endokarditis, som primært forekommer hos stiknarkomaner, ved karcinoidsyndrom og i sjældne tilfælde på traumatisk basis. Er ofte asymptomatisk, men i svære tilfælde udvikles leverstase med hepatomegali, ascites og abdominal ømhed)
 - ♦ **Funktionel trikuspidalinsufficiens** (forekommer som følge af sygdom i højre ventrikel eller pulmonal hypertension. Her kan patienten, foruden ovenstående symptomer, udvikle dyspnø)
 - **Pulmonalklapfejl** (er meget sjælden og skyldes en kongenit misdannelse)
 - ♦ **Funktionel pulmonalinsufficiens** (ses bl.a. ved pulmonal hypertension, hvor fibroseringen omkring pulmonalostiet dilateres)

Vaskulære sygdomme

- **Hæmoragi/blødning** (er tab af blod fra blodbanen, og har mange årsager, bl.a. **traumer** med ruptur af kar ved ulykker og undertiden iatrogen betinget ved kirurgiske indgreb. **Patologiske tilstande** af arterievægge, primært arteriosklerotisk aorta kan medføre spontan ruptur med blødning (aortadissektion og arteriosklerotisk aortaaneurisme). Desuden kan **defekter i**

koagulationssystemet bidrager til blødning. Således vil svær trombocytopeni og mangel på koagulationsfaktorer, f.eks. ved hæmofili, føre til spontan blødning. Ved mindre blødninger er kroppen upåvirket af selve blodtabet, men ved større blødninger kan udvikles **hypovolæmisk shock**, hvor patienten har svag og hurtig puls, faldende blodtryk, kølig og fugtig hud, hurtig vejrtrækning og undertiden sløret bevidsthed. Blødning i indre organer og i serøse hulrum kan være symptomløse, men kan også være dødelige, hvis de afficerer vitale organer, som f.eks. ved stor blødning i hjernen eller stor blodansamling i perikardiet)

- **Hæmatom/blodansamling** (dannes hvis blødning optræder i legemets organer (f.eks. hjerne, nyrer, lunger eller hud) eller i kroppens bløddelsvæv (f.eks. bindevæv, fedtvæv og muskulatur) samt i legemets indre, lukkede hulrum som bughulen og ledhuler)
- **Blødning fra legemets overflader**
 - ♦ **Epistaxis** (næseblødning)
 - ♦ **Hæmoptyse** (blodigt sekret fra lungerne)
 - ♦ **Hæmatemese** (blodig opkastning fra esophagus og mavesækken)
 - ♦ **Hæmaturi** (blod i urinen fra nyre og urinveje)
 - ♦ **Hæmatokexia/malæna** (blod på afføring/sort afføring som følge af blødning)
- **Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)** (er en intravaskulær aktivering af koagulationssystemet med øget trombinforekomst, fibrintromber i mikrokarrene med efterfølgende fibrinolyse og forbrug af trombocytter og koagulationsfaktorer, som fører til **hæmorrhagisk diatese/blødningstendens**. Sygdommen er en alvorlig, evt. fatal tilstand, der ses ved sepsis, større traumer, metastaserende cancer, obstetriske komplikationer og ved nogle leversygdomme. Udbredt i kroppen ses **mikrotromber** i arterioler, kapillærer og venoler, bestående af fibrin og trombocytter, men kan på undersøgelsestidspunktet være opløst pga. den øgede fibrinolyse. De fører desuden til iskæmiske organforandringer, som evt. kan ses som blødninger i hud eller som små infarkter i organerne. Forandringer ses bl.a. i nyrerne som mikrotromber i glomeruluskapillærerne eller i hjernen som små infarkter)
Alvorlige symptomer inkluderer bl.a.:
 - **Huden** er præget af blødninger
 - **Hjernen** er iskæmisk med **mikroinfarkter**, hvilket kan medføre kramper og evt. koma
 - **Nyreforandringer** er ledsaget af let til svært **akut nyresvigt**
 - **Lungepåvirkning** viser sig som **akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)** med nedsat iltoptagelse, der radiologisk giver udbredte forandringer
- **Venesygdomme**
 - **Varicer** (refererer til en veneudvidelse af et afgrænset segment af en vene. Under ekstremiteternes superficielle vener er hyppigt således forandrede (**årknuder**). Varicer udviklet i indre organer ses bl.a. i nedre øsofagus (**øsofagusvaricer**) og i anal-slimhinden (**hæmorrroider**). De fleste varicer skyldes primært strukturel svaghed i venevæggen samt øget intraluminalt tryk. Dette fører til venøs reflux, stase og hypertension, hvorved de mest tyndvæggede vener dilaterer. Forekomsten stiger med alderen, og arvelige faktorer spiller en rolle. Fedme, graviditet og en livsstil præget af begrænset aktivering af venepumpen (stillesiddende arbejde mv.) er disponerende)
 - ♦ **Primære varicer** (er varicer som skyldes inkompetente veneklapper i overfladiske vener eller perforanter, hvor der ikke kan påvises sygdom i de dybe vener)
 - ♦ **Sekundære varicer** (er varicer som er opstået som følge af f.eks. dyb venetrombose, posttrombotisk syndrom eller patologiske processer i bækkenet)

- **Dyb venetrombose (DVT)** (er ofte en kronisk lidelse med høj risiko for recidiv, især når tilstanden er neoplasiasassocieret, og refererer til trombedannelse i de dybe vener, specielt i lår og bækken samt i arm-/skulderregionen. Inkluderer som ved trombe generelt forhold, der disponerer til DVT, bl.a. hjerteinsufficiens, neoplasi, graviditet og langvarig immobilitet. DVT er den tredje hyppigste kardiovaskulære dødsårsag (efter AMI og apopleksi), primært en følge af **lungeembolus (LE)**. Den dybe venetrombe kan løsnes og leje sig i et mere centralt lokaliseret kar, ofte arteria pulmonalis. **Venøs tromboembolisme (VTE)** er en samlet betegnelse for DVT og LE. DVT kan kompliceres med kronisk venøs insufficiens (**posttrombotisk syndrom**) i form af ødem distalt for okklusionen, cyanose og dilatation af superficielle vener (**sekundære varicer**). Kræftpatienter har en 4-6 gange øget tromboserisiko sammenlignet med baggrundsbefolkningen, og tromboemboliske fænomener ved cancer øger morbiditeten tre gange i forhold til cancerpatienter uden denne komplikation. I forbindelse med neoplastiske forandringer, bl.a. pancreascancer, ses undertiden tromber i multiple lokaliteter, der kommer og går, en tilstand, der betegnes **tromboflebitis migrans**)
- **Embolus** (er en masse, som føres med karsystemet (det arterielle eller venøse) fra et sted i organismen til et andet, og som kan medføre komplet eller delvis obstruktion af karrets lumen)
 - ♦ Afficeret kar
 - **Arteriel embolus** (vil typisk føres perifert i karsystemet, og kan bestå af en afreven trombe eller et aterosklerotisk plaque, der føres til et snævert sted i arteriesystemet, hvor den sætter sig fast og typisk medfører infarkt i den aflukkede arteries forsyningsområde)
 - **Paradox embolus** (er en embolus, der opstår i den venøse cirkulation, ledes uden om lungekredsløbet ved at passere igennem et inkomplet lukket foramen ovale/septumdefekt, og således når venstre side af hjertet med blokering af flow til de systemiske arterier)
 - **Transarteriel kemoembolisering til behandling af levermetastaser** (er et eksempel på iatrogen embolisering. Regional infusion af kemoterapeutika i a. hepatica (levermetastaser ernæres primært af arterielt blod) efterfulgt af kortlivede emboliseringspartikler, der blokerer blodflowet i kapillærerne og forsinket udvaskningen af kemoterapeutikum fra leveren. Dette relativt nye behandlingsprincip giver håb om større effektivitet end den systemiske behandling)
 - **Venøs embolus** (er den hyppigste form for embolus, og opstår oftest som en trombe i venesystemet i forbindelse med nedsat venøs cirkulation, som man ser det ved varicer/åreknuder på benene og ved nedsat bevægelse af benene (f.eks. ved immobilisering eller stillesiddende i længere tid), hvorved risikoen for trombedannelse i de dybe vener i underekstremiteten øges (**dyb venetrombose, DVT**). Også ved øget trombocytal eller forhøjet hæmatokrit øges risikoen. Hermed kan frigøres trombemateriale, betegnet **tromboemboli**. Embolier på den venøse side kan også opstå i højre side af hjertet ved uregelmæssig rytme, som det forekommer ved atrieflimren. Desuden udvikles tromber i pelvisvenerne i relation til malign sygdom, f.eks. cervix uterincancer. Embolier i den venøse side af kredsløbet transporteres til

højre hjertehalvdel og derfra ud i aa. pulmonales, hvor de giver anledning til **lungeemboli**)

- **Lungeemboli** (er en embolus deriveret fra den venøse side af kredsløbet, der medfører okklusion af en eller flere pulmonalarterier, oftest som led i **venøs tromboembolisme** (emboli fra DVT). Såfremt der er tale om en stor embolus, en såkaldt **saddlembolus**, er tilstanden fatal. Ca. 10-15 % af lungeembolifaldene medfører **lungeinfarkt**. Dette resultat fremkommer typisk, når en embolus lejres i et segmentært kar i lungevæv præget af **passiv hyperæmi** (nedsat blodgennemstrømning til det berørte område), idet lungernes dobbelte blodforsyning under normale forhold vil beskytte mod iskæmisk nekrose, men som pga. den passive hyperæmi ikke vil kunne tilføre blod nok til segmentet, til at forhindre celledød. Den dobbelte blodforsyning er desuden forklaringen på, at infarcerede områder i lungerne karakteristisk er hæmorrhagiske. Det karakteristiske kliniske billede omfatter hoste, smerter (pleuritis betingede), dyspnø og undertiden hæmoptyse. I tilfælde af små, multiple embolier, indkilet i subsegmentære kar, hersker der usikkerhed om den kliniske betydning samt om rationalet for antikoagulationsbehandling. Sjældne tilfælde af pulmonal hypertension er dog rapporteret)

◆ Opbygning af embolus

- **Trombemateriale** (kan enten være afrevet i det arterielle eller venøse system)
- **Tumorceller** (kan lejres som en trombe i karret, idet nogle karcinomer har en særlig tendens til at vokse ind i kar (f.eks. renalcellekarcinom, som via v. renalis kan spredes til v. cava inferior). En del af denne **tumortrombe** kan rive sig løs og med blodet transporteres til et andet organ som en **tumorembolus**. Udover den umiddelbare obstruktion af karret, kan tumorcellerne fra embolus penetrere karvæggen og infiltrere omgivende væv med etablering af en metastase)
- **Vegetationer** (udvikles i hjertet ved **endokarditis**, og især på beskadigede hjerteklapper kan bakterier indfanges, hvilket medfører inflammation med akkumulation af betændelsesceller iblandet fibrin. Disse eksudationer kan rives løs og føres med blodet som embolier i lungerne eller i det systemiske arterielle gebet. I sidstnævnte tilfælde er resultatet ikke sjældent små infarkter og hermed abscesser i CNS. Emboli af denne beskaffenhed noteres i sjældne tilfælde i koronararterierne)
- **Fedt** (kan ved brud på knogler og i særdeleshed ved knusningsbrud blive presset ind i blodbanen, hvor det kan optræde som emboli med obstruktion af blodforsyning til væv eller organ. Det fedtvæv, som kan få adgang til karsystemet, stammer derfor typisk fra knoglemarven)
- **Luft** (kan få adgang til venesystemet via åbne sår på halsen, ved åbning af thorax, ved punktur af store vener og ved hæmodialyse. Små mængder luft er ufarligt, men ved mængder omkring 100-200 ml kan luften fysisk obstruere blodgennemstrømningen af højre ventrikel. Tilstanden er sjælden)

- **Dekompressionssygdom** (er en speciel form for luftemboli hos dykkere, hvor store mængder af især nitrogen og helium opløses i kropsvæskerne under nedstigningen. Under hurtig opstigning bliver gasserne frigivet og kan danne bobler med risiko for obstruktion af karsystemet)
- **Amnionvæske** (ses i forbindelse med fødsel, hvor amnionvæske med føtale celler (epiteliale cellegrupper fra især barnets hud) trænger ind i moderens karsystem via åbne uterine vener eller vener ved cervix uteri. Tilstanden er sjælden, men har høj mortalitet. Embolierne kan genfindes ved evt. obduktion, oftest i lungerne. Klinisk er symptomerne pludselig udvikling af **cyanose** og **shock**. I lungekarrene medfører embolierne arterielle spasmer, hvilket kan være fatalt. Såfremt moderen/patienten overlever den akutte fase, er risikoen for udvikling af **pulmonal hypertension** og senere **acute respiratory distress syndrome (ARDS)** til stede)
- **Fremmedlegeme** (er typisk stoffer, der sprøjtes ind i blodbanen, hvorfor denne form for emboli ses hos narkomaner, der indsprøjter uopløst og/eller forurenset narkotikum i karbanen eller ved subkutan/intramuskulær injektion, hvor fremmedlegemet utilsigtet bringes ind i karbanen. I forbindelse med tatovering kan farvestof ved uheld føres ind i karret. Ofte vil disse stoffer ikke være symptomgivende)

Infarkt

- **Iskæmi** (er resultatet af nedsat vaskulær perfusion og reduktion i ilttilførslen. Iskæmi kan føre til infarkt)
- **Infarkt** (er nekrose i væv eller organ som følge af ophørt eller reduceret blodtilførsel, og ses i mange forskellige organer med forskellig klinik og betydning. Et mindre nyreinfarkt kan være næsten asymptomatisk, mens et infarkt i myokardie, tarm eller hjerte vil give symptomer. Infarkt udvikles i en arteries forsyningsområde efter okklusion af denne. Delvis ophørt blodforsyning kan som nævnt også føre til infarkt, men ofte ses i stedet **atrofi** af vævet. Næsten alle infarkter skyldes trombotisk (dannet in situ) eller embolisk okklusion af arterie. I koronarkar ses undertiden kombination af blødning i et aterosklerotisk plaque og trombedannelse. Sjældnere mekanismer er tumorkompression af arterie, lokal vasospasme, arteriel torsion (torkvering/drejning, som ved torsio testis) med aflukning af karforsyningen, traumatisk betinget ruptur eller ødem med kompression af arterien. I infarktets tidlige fase svulmer vævet op og bliver rødt. Ved mikroskopi i denne fase findes kardilatation, ødem og evt. blødning. Senere omdannes det nekrotiske væv i blegt og rødt infarkt til karrigt **granulationsvæv**, som infiltreres med neutrofile granulocytter og senere makrofager. I løbet af uger, omdannes det infarcerede parti til **arvæv/fibrøst væv**)

Faktorer af betydning for udvikling af infarkt:

- **Om karforsyningen er dobbelt eller endearterier**
- **Hastigheden, med hvilken okklusionen udvikles** (idet vævet, ved langsom udvikling af okklusionen, har tid til at udvikle en kollateral cirkulation)
- **Iltindholdet i blodet** (idet patienter med lav iltning af blodet eller med anæmi er mere sårbare over for reduktion i arteriel blodforsyning, og udvikler derfor hurtigere infarkt ved karokklusion/karstenose)
- **Vævets følsomhed for hypoksi** (da forskelligt væv og forskellige celler har varierende følsomhed over for hypoksi)

Typer af infarkt:

- **Blegt infarkt** (ses i væv hvor blodforsyningen sker via **endearterier**. Det er den mest almindelige type infarkt, og findes typisk i hjerte, milt og nyrer. Når infarkt er 1-2 dage gammelt, findes området blødt, tydeligt markeret og lyst. Grænsefladen mod det normale væv er typisk mørk som følge af blødning. Ved mikroskopi findes **koagulationsnekrose**. Også tørt gangræn i underekstremiteterne er et blegt infarkt)
- **Rødt infarkt** (ses typisk i væv med **dobbelt blodforsyning**, og hvis der foreligger **kollaterale kar**. Infarkttypen er også karakteriseret ved **koagulationsnekrose**, men pga. dobbelt blodforsyning indtræder blødning i det nekrotiske væv. Dette ses ved infarkt i tarmsystemet eller lunger. Også ved reperfusioninfarkt i hjertet ses blødning i det nekrotiske væv som følge af genetableret karforsyning. Således kan et blegt infarkt omdannes til et rødt infarkt. Makroskopisk er røde infarkter velafgrænsede, faste og mørke)
- **Hjerneinfarkt** (er af en anden type end blegt eller rødt infarkt, formentlig som følge af proteolytiske processer, der i denne lokalisation løber videre end ved koagulationsnekrose. Dermed dannes **hjernekollikvationsnekrosen**, der fremtræder strukturløs og henflydende, karakteristisk for hjerneinfarkter)
- **Gangræn/koldbrand** (er nekrose (der kan være på iskæmisk basis) med bakterielt betinget forrådnelse. Det er et blegt infarkt, men vævet kan fremtræde sort som følge af jernsulfider dannet i takt med nedbrydningen af hæmoglobin)
 - ♦ **Tørt gangræn** (det nekrotiske væv indtørres, mumificeres, og med indtørring bremses forrådnelsesbakterierne. Rammer typisk den distale del af ekstremiteterne)
 - ♦ **Vådt gangræn** (langsom udvikling af arterieokklusion og massiv infektion med forrådnelsesbakterier. Det nekrotiske væv fremtræder mørkt til sort og er ildelugtende. Rammer typisk tarmen)
- **Septisk infarkt** (rammer typisk lunge og hjerne, og forekommer ved overgriben af infektion fra omgivende peri-infarcerede væv, f.eks. infarkt i pneumonisk lungevæv. Inficerede vegetationer fra hjertet danner infarkter/abscesser i hjernen, og det inficerede område er sæde for pusdannelse (absces))
- **Iskæmisk hjertesygdom** (er en gruppe af hjertesygdomme/syndromer, der skyldes en ubalance mellem blodforsyningen og hjertets forbrug af iltet blod, og som medfører brystsmertter. Foruden mangel på ilt rammes hjertet også af mangel på næringsstoffer og manglende fjernelse af metabolitter. Den manglende balance kan principielt skyldes, at blodforsyningen er kompromitteret, eller at et hypertrofisk myokardie stiller større krav til blodforsyningen. Ofte er der tale om en kombination, men den væsentligste faktor i mere en 90 % af tilfældene er en reduktion i blodforsyningen pga. aterosklerotisk betinget obstruktion af en eller flere koronararterier)
 - **Akut koronart syndrom (AKS)** (anvendes om den akutte kliniske manifestation af iskæmisk hjertesygdom)
 - ♦ **Akut myokardieinfarkt (AMI)** (er en tilstand med hurtigt indsættende nekrose af et område i myokardiet som følge af en pludselig reduktion i blodforsyningen til hjertet. Den hyppigste udløsende årsag er **trombose** eller blødning i et **aterosklerotisk plaque** i en **koronararterie**, men en lang række andre tilstande, som er talmæssigt sjældne, kan medføre udvikling af myokardieiskæmi og myokardieinfarkt uden okklusion af koronararterier. Disse omfatter tilstande som **blødningsanæmi**, **myokarditis**, **shock**, **rhabdomyolyse** og evt. **amyloidose**. Ved **aortadissektion** vil selve dissektionen kunne aflukke koronararterierne. Disse tilstande erkendes klinisk pga. de ødelagte myokardieceller ved stigning i biomarkører, hvor de vigtigste er **tro-**

ponin I, troponin T og kreatinkinase isoenzym MB, men også **laktat dehydrogenase og myoglobin** stiger. I det aterosklerotiske plaque er den initiale begivenhed en ændring af dette med blødning, ulceration eller ruptur. Dette udløser via frigørelse af kollagen og nekrotik plaque-indhold en trombocytaktivering og -aggregation, som igen udløser vasospasme og frigørelse af diverse mediatorer. Dette fører til aktivering af extrinsic pathway af koagulationskaskaden og yderligere trombedannelse, således at karret helt eller delvist okkluderes i løbet af minutter. Billedet af et akut myokardieinfarkt afhænger af tidspunktet for undersøgelsen efter debut af de kliniske symptomer og af, om der har været foretaget behandling. Infarktets størrelse afhænger af iskæmiens og okklusionens varighed. Myokardienekrosen begynder ca. 30 min. efter koronarokklusion og breder sig fra endokardiet til myokardiet og videre mod epikardiet. Ved okklusion mere end 4-6 timer udvikles udbredt **transmuralt infarkt**)

- Kan enten være
 - Akut myokardieinfarkt med ledsagende ST-segment-elevation i EKG (**STEMI**)
 - Akut myokardieinfarkt uden ST-segment-elevation i EKG/non-STEMI (**NSTEMI**)
- Udvikling af de morfologiske forandringer i et AMI uden intervention (reperfusion)
 - **Efter 4-8 timer** (ses der koagulationsnekrose af myocytterne, interstitielt ødem, blødning og begyndende infiltration af neutrofile granulocytter)
 - **Efter ca. 24 timer** (kan hjerteinfarktets erkendes makroskopisk som et blegt område)
 - **På 1.-3.-dagen** (sker der regulær koagulationsnekrose med tab af kerner og tværstribning og fortsat infiltration med neutrofile granulocytter)
 - **På 2.-3.-dagen** (er det inflammatoriske infiltrat kraftigst, hvorefter makrofager gradvist tager over med fjernelse af nekrotiske myocytter)
 - **På 3.-7.-dagen** (fremstår infarktets med en gullig central nekrose omgivet af en hæmoragisk randzone. Der sker opløsning af døde myofibriller og begyndende fagocytose med makrofager)
 - **På 8.-14.-dagen** (fortsætter fagocytosen af døde myocytter. Samtidig dannes karrigt granulationsvæv i infarktets omkreds. Karrene spreder sig ind i infarktets, hvorefter en tiltagende fibrosering finder sted, og infarktets fremstår gullig til rødgrå)
 - **Efter 3-8 uger** (øget fibrose med kollagenaflejring og nedsat cellularitet medfører et makroskopisk gråhvidt udseende. Fibrost aræv er dannet efter 6. uge)
- Typer af AMI
 - **Transmuralt infarkt** (strækker sig gennem hele væggen fra endokardiet til epikardiet.)
 - **Subendokardialt infarkt** (hvor den iskæmiske nekrose er begrænset til den subendokardiale del af myokardiet (indre tredjedel af væggen). Dette er også den dårligst perfunderede zone i myokardiet, idet myokardiet forsynes med blod fra arterier

på udsiden af myokardiet, og denne zone er derfor mest sårbar over for reduceret flow i koronararterierne. Dette infarkt kan opstå ved længerevarende reduktion i det systemiske blodtryk, som ved shock, men kan også skyldes blødning i et aterosklerotisk plaque, der hurtigt opløses og derfor kun forårsager kortvarigt ophør af blodgennemstrømningen. Infarkt kan i nogle tilfælde med generaliseret iskæmi omfatte hele cirkumferencen af venstre ventrikel)

– **Komplikationer til AMI**

- **Arytmier** (ses de første dage)
- **Pludselig død** (kan forekomme indenfor de første par timer, og er som regel en følge af arytmier)
- **Hjertesvigt** (ses ved udbredte infarkter og arytmi)
- **Mitralsvigt** (forekommer ved papillær muskeldysfunktion eller -ruptur)
- **Perikarditis** (viser sig ved fibrinbelægninger på perikardiet, typisk i relation til det infarcerede område)
- **Muraltrombe** (ses som en endokardial trombedannelse i områder med nedsat kontraktilitet af myokardiet. Mural betyder på væggen)
- **Myokardieruptur med hjertetamponade** (hvor der presses store mængder blod ud i perikardiesækken, hvor det ses som et stort koagel. Forekomst af dette koagel kompromitterer hjertets funktion og fører til akut død)
- **Ventrikelseptumruptur** (fører lige som myokardieruptur til akut hjertesvigt)
- **Dresslers syndrom/postinfarktsyndrom** (er en pleuroperikardit, som optræder fra 1-2 uger og op til 2 måneder efter et infarkt, og som giver brystmerter, feber og pleuravæske. Syndromet skyldes en autoimmun reaktion, og ses ved transmuralt infarkt)
- **Ventrikelaneurisme** (er en senfølge af myokardieinfarkt og ses i områder med store, ofte anteroseptale infarkter, hvor en tynd bræmme af fibrøst væv presses udad under systolen. Ruptur af et fibrøst ventrikelaneurisme ses ikke)

- **Reperfusion** (er genskabelse af det myokardielle blodflow, hvilket kan ske ved trombolyse (blodfortyndende behandling med lavmolekylært heparin eller trombocythæmmere som f.eks. acetylsalicylsyre), indsættelse af stent eller ved by-pass-kirurgi (CABG). De reversibelt skadede celler kan reddes, mens de irreversible celledskader og døde celler kan blive morfologisk ændrede som følge af genskabelse af blodflow, hvilket bl.a. skyldes den højere koncentration af kalciumioner fra plasma. Den **gavnige effekt** af reperfusion vil afhænge af hvor hurtigt reperfusionen kan udføres. Ud over en gavlig effekt kan reperfusion have nogle **negative effekter (reperfusionsskade)**, der kan skyldes oxidativt stress, for meget kalcium, inflammation udløst af reperfusionen og mikrovaskulær skade. Reperfusionsskaden kan give alvorlige komplikationer i form af arytmier, blødning i myokardiet og irreversibel celledskade)

- ♦ **Ustabil angina pectoris (UAP)** (ligger tættere i spektret på akut myokardieinfarkt og er karakteriseret ved angina pectoris i hvile eller ved stigning i anfaldshyppigheden eller -sværhedsgraden. Der er ofte dannet en trombe i et aterosklerotisk plaque, men tromben er ikke okkluderende; den kan løsnes og føres mere perifert i arteriesystemet eller opløses, medmindre der sker videreudvikling til okklusion og dermed infarkt)
- ♦ **Pludselig hjertedød/sudden cardiac death (SCD)** (defineres som pludselig (uventet) død af kardiale årsager uden forudgående symptomer eller kun meget kortvarige symptomer. Pludselig hjertedød kan være det første (og således eneste) symptom på iskæmisk hjertesygdom. Ud over den tilgrundsiggende årsag skyldes den pludselige død oftest en arytmi, som det kan ses, når sygdomsprocessen direkte involverer ledningssystemet, men kan også skyldes en elektrisk irritabilitet af myokardiet uden påviselig rumlig relation til ledningssystemet)
- **Kronisk iskæmisk hjertesygdom** (er en tilstand, hvor vedvarende eller gentagen myokardieiskæmi enten har ført til hjereteinsufficiens, til angina pectoris eller til arytmier. Hjerterets vægt er øget, og venstre ventrikel er fortykket og forstørret som følge af **venstresidig hypertrofi**. Myokardiet er sæde for **fokal fibrose** eller **tidligere infarkt**, og der kan ses spredte små områder af fibrose i myokardiet (**dispers fibrose**). Koronarkarrene viser udtalt aterosklerotiske forandringer)
 - ♦ **Kronisk stabil angina pectoris** (er et klinisk syndrom, hvor reversibel myokardieiskæmi, som følge af anstrengelse, psykisk pres eller kulde, giver bryst smerter eller smerter i skulder, ryg og arme, og hvor der typisk ses lindring ved hvile og brug af nitroglycerin (kardilaterende medikament). Der findes typisk stenosing i varierende grad af en eller flere koronararterier. Den koronare gennemblødning kan derfor ikke øges som normalt under fysisk anstrengelse, hvilket fører til myokardieiskæmi og dermed smerter)
 - ♦ **Kronisk hjereteinsufficiens/kronisk hertesvigt** (er et klinisk syndrom med mange årsager og præsentationsformer. Fælles er venstre ventrikels manglende evne til at fyldes eller tømmes sekundært til strukturel eller funktionel hjertesygdom, og tilstanden er derfor betinget af kardiell dysfunktion. Hjereteinsufficiens bliver symptomatisk, når de perifere vævs metaboliske krav ikke kan imødekommes, og omfatter bl.a. åndenød og træthed i hvile eller ved anstrengelse samt væskeophobning. Foruden kronisk iskæmisk hjertesygdom (der er årsag til 50 % af tilfældene af kronisk hjereteinsufficiens), kan en række andre hjertesygdomme medføre hjereteinsufficiens. I forbindelse hermed kan bl.a. nævnes hypertension, kardiomyopati, klapsygdom, arytmier eller infiltrative sygdomme (amyloidose, sarkoidose, hæmakromatose), der alle er almindelige årsager til hjereteinsufficiens. Farmakologisk behandling udgør den væsentligste del, og omfatter ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika, spironolakton og digoxin)
 - ♦ **Arytmi/hjerterytmeforstyrrelse** (er en fællesbetegnelse for en stor gruppe forstyrrelser i hjerterets elektriske system, der af patienten typisk mærkes som hjertebanken/**palpitationer**, er udtryk for et subjektivt ubehag knyttet til opmærksomhed om hjerterets aktivitet)
 - **Hjerteblok/ledningsblok** (er bradyarytmier som medfører **bradykardi**, dvs. langsom hjerterytme under 50 slag/min., hvilket ikke nødvendigvis er en sygdomstilstand, men kan forekomme både som normalvariation (**sinusbradykardi**) og som følge af dysfunktion af hjer-

- tets ledningssystem. Hjerterblok kan være permanent eller **paroksy-stisk** (anfaldsvis). Hjerterblok fører ikke nødvendigvis til betydende asystoleperioder, idet der ofte vil opstå en **eskapaderytme** (erstatningsrytme) længere nede i ledningssystemet, når den normale impuls oppefra udebliver. Symptomer kan variere fra komplet symptomfrihed til **synkoper** (forbigående totalt bevidsthedstab forårsaget af forbigående global cerebral hypoperfusion), evt. ledsaget af kramper og i sjældne tilfælde videreudvikling til hjerrestop)
- **Grenblok** (højre- eller venstresidigt)
 - **Sinoatrialt blok (SA-blok)**
 - **Atrioventrikulært blok (AV-blok)**
 - ❖ 1. grads AV-blok
 - ❖ 2. grads AV-blok
 - ❖ 3. grads AV-blok
 - **Syg sinus-syndrom**
 - **Fascikelblok** (anteriore eller posteriore fascikel af venstre ledningsgren)
 - **Takykardi** (er defineret ved 3-5 slag eller mere med frekvens > 100)
 - **Supraventrikulære takykardier** (med QRS-varighed < 120 ms)
 - ❖ **Atrieflimren/forkammerflimren (AFLI)** (er supraventrikulær takykardi karakteriseret ved ukoordinerede atriale depolariseringer, der medfører ophævet mekanis atrial funktion)
 - ⊗ Paroksyttisk (selvlimiterende episoder af atrieflimren)
 - ⊗ Persisterende (episoder af atrieflimren, der enten varer mere end syv døgn eller kræver DC-konvertering for at reetablere sinusrytme)
 - ❖ **Atrieflagren** (regelmæssig makro-re-entry-takykardi, oftest med en atrial frekvens > 240/min.)
 - ❖ **AV-nodal re-entry-takykardi (AVNRT)**
 - ❖ **Wolff-Parkinson-Whites (WPW-) syndrome**
 - ❖ **Atrial takykardi**
 - **Ventrikulære takykardier/tachycardia ventricularis (VT)** (med QRS-varighed > 120 ms)
 - ❖ **Monomorf ventrikulær takykardi** (har ensartet QRS-mønster)
 - ❖ **Polymorf VT** (har vekslende QRS-mønster)
 - ❖ **Vedvarende (sustained) VT** (varer mere end 30 sek.)
 - ❖ **Selvlimiterende (non-sustained) VT** (varer mindre end 30 sek.)
 - ❖ **Torsades de pointes VT** (har skiftende amplitude og QRS-akse)
 - ❖ **Ventrikulære ekstrasystoler**
 - ❖ **Ventrikelflimren/fibrillatio ventricularis (VF)**

Shock

(er en tilstand med akut kredsløbssvigt, hvilket fører til utilstrækkelig perfusion af vitale organer. Shock omfatter alle de reaktioner, der følger af kredsløbssvigtet)

- Typer af shock
 - **Kompenseret shock** (her vil kompensatoriske mekanismer forsøge at opretholde legemsfunktionerne. F.eks. kan det arterielle blodtryk holdes oppe ved udtalt vasokonstriktion i arteriolerne)
 - **Ukompenseret shock** (udvikles når de kompensatoriske mekanismer ved kompenseret shock svigter. Her udvikles ukompenseret shock med hypotension og multiorgan-svigt, der er en yderst alvorlig tilstand med stor mortalitet)
- Inddeling af shock efter tilgrundliggende ætiologisk faktor
 - **Kardiogen shock** (er en shocktilstand udløst i forbindelse med betydelig reduktion af hjertets **minutvolumen/cardiac output** (CO). Forekomsten er relativt høj især ved akut myokardieinfarkt, og patienten udviser klassiske tegn på shocktilstand, dvs. er klamtsvedende, har kuldefornemmelse, hurtig puls, dyspnø og brystmerter. Årsagen er ofte et stort akut infarkt af hjertets venstre ventrikel, der medfører massiv reduktion i den afficerede ventrikels pumpefunktion. I nogle tilfælde er det infarcerede område rumperet, hvilket fører til hjertetamponade, dvs. blodkoagel i perikardiesækken)
 - **Hypovolæmisk shock** (er en shocktilstand der udvikles som følge af stort væsketab fra karsystemet, enten blod eller plasma. Det store væsketab fører til reduktion af hjertets slagvolumen/stroke volume (SV) og dermed nedsat vævsperfusion. Tilstanden er hyppigt forekommende, og patienten fremviser klassiske tegn på shocktilstand. De hyppigste årsager er blødning, væsketab fra større brandsår, diarre, dannelsen af megen urin (f.eks. ved diuretika indtag eller mangel på ADH), kraftigt svedtab og traumer med beskadigelse af kar og væv)
 - **Septisk shock** (er en shocktilstand der udvikles som følge af endotoksæmi, dvs. tilstedeværelsen af endotoksiner i blodet. Tilstanden skyldes systemisk vasodilatation og evt. øget karpermabilitet, der udløses af en svær, systemisk infektion med visse mikroorganismer (oftest gramnegative bakterier, f.eks. colibakterier, Proteus, Klebsiella og ved store brandsår Pseudomonas aeruginosa). I takt med mikroorganismernes invasion frigives endotoksin, der kan være lipopolysakkarid (LPS), hvis toksiske aktivitet er knyttet til lipid A, der medierer binding til CD14-receptorer på makrofagernes cellemembraner. LPS er et meget potent stimulus for TNF- α -sekretionen, men andre antigener (f.eks. enterotoksin og antigener af mykobakterier, svampe og virus) har en lignende effekt. Makrofagerne secernerer store mængder cytokiner, bl.a. TNF- α , samt en række interleukiner (IL), således IL-1, IL-6, IL-8 og IL-12. Disse cytokiner, såvel som prokoagulerende proteiner og NO (hvis produktion er et respons på cytokinerne), fører til det kardiovaskulære kollaps, der karakteriserer det septiske shock. Opreguleringen af NO, der er et respons på TNF- α , er primært ansvarlig for blodtryksfaldet ved det septiske shock. Klinisk foreligger tidligt svære almentsymptomer i form af kulderystelser, feber, muskelsmerter, kvalme samt tillige symptomer fra primært infektionsfokus. Objektivt noteres takykardi (hurtig puls) og dyspnø (påskyndet respiration). Senere udvikles hypotension med bleg og cyanotisk hud. Bevidsthedssvækkelse og nyrepåvirkning indtræder. Progression til nyresvigt, respirationssvigt og hjertepumpesvigt, samt tegn på hæmoragisk diatese (følge af DIC) forudgår de fatalt forløbende tilfælde. Fokale fund udvikles på baggrund af bakterielle embolier, bl.a. i huden (petekkier, splinters (blødning under neglene)) og i knogler (osteomyelitis))
 - **Anafylaktisk shock** (er en shocktilstand udløst af en systemisk type 1-hypersensitivitetsreaktion, hvor de frigivne inflammatoriske mediatorer medfører systemisk vasodilatation og øget karpermabilitet. IgE dannes i B-cellerne som reaktion på IL-4

og IL-13 dannet i Th2-celler, der er aktiveret som følge af mødet med type 1-allergener. Den IgE-medierede reaktion forudsætter tidligere IgE-sensibilisering mod fremmed protein eller mod et hapten konjugeret til et vævs- eller serumprotein. Den gentagne eksponering indebærer en kobling af proteinet/antigenet/allergenet til membranbundne IgE-receptorer på mastceller og basofile granulocytter, der herved aktiveres og degranuleres. Denne proces indebærer frigivelse af type I-mediatorer, bl.a. histamin, leukotriener, blodpladeaktiverende faktorer og prostaglandin i store vævsområder og i cirkulationen med udløsning af symptomer som anafylaktisk almenreaktion, bl.a. urticaria/nældefeber, næseflod, stridor (åndedrætslyd som følge af turbulent luftflow i larynx eller lavere i bronkietræet), abdominalsmerter og svimmelhed)

Non-neoplastiske vækstforandringer

- **Hypertrofi** (er en øgning i myocyttens størrelse og dermed hypertrofi af hjertet som følge af øget belastning af myokardiet. Hyperplasi (øgning i antallet af myocytter) forekommer derimod ikke. Hypertrofis morfologi er betinget af øget trykbelastning eller øget volumenbelastning (behov for større blodflow). Ved **øget trykbelastning** (som f.eks. ses ved aortastenose og hypertension) udvikles hypertrofien ved øgning i tværsnitsarealet af myocyterne. Venstre ventrikel opnår dermed en øget tykkelse, som kan føre til kompression/reduktion af ventrikellumen. Ved **øget volumenbelastning** (f.eks. klapinsufficiens) øges både celletykkelse og -længde, hvorved vægtykkelsen øges noget, men samtidig ses en dilatation af ventrikellumen. Desuden fører myocythypertrofien også til, at kapillærtætheden nedsættes (øges ikke i takt med hypertrofien), og i modsætning den **fysiologiske hypertrofi** (som følge af træning) er den **patologiske hypertrofi** ledsaget af udvikling af fibrose i det interstitielle væv. I starten kan hjertet kompensere for den øgede belastning (**kompenaseret hjertehypertrofi**), men senere udvikles ofte **inkompenaseret hjertesvigt**, hvor der også sker betydede forandringer i andre organer og væv som følge af det nedsatte blodflow og hypoksi. Det normale hjerte vejer omkring 350 g, mens det hypertrofiske hjerte kan have en vægt på op til 1000 g)

Neoplasi

- **Tumorer i karrene**
 - **Kaposi sarkom** (er en klinisk intermediær, lokal aggressiv, endotelcellederiveret tumor, som typisk ses i hud, slimhinder, lymfeknuder og viscera, og som er konstant associeret med humant herpesvirus 8 (HHV-8)-infektion)
 - **Angiosarkom** (er en malign tumor opbygget af celler, som udviser endotelial differentiering)
 - **Pyogent granulom** (er et hyppigt forekommende hæmangiom, som består af talrige kapillærer og ses på både slimhinder og i huden)
- **Tumorer i hjertet** (primære tumorer i hjertet er sjældne, hvorimod metastasering til hjertet forekommer relativt ofte. De fleste primære tumorer i hjertet er benigne)
 - **Myksom/slimvævssvulst** (er en benign neoplasi, som formodes at opstå fra primitive multipotente mesenkymale celler i endokardiet. Myksom kan opstå i alle fire hjertekamre, men opstår for ca. 75 % vedkommende i **venstre atrium**. Tumor er evt. stillet og prominerer ind i lumen. Tumor fremtræder som en blød, delvis gennemskinnelig og gelatinøs masse med fokal blødning; evt. med fliget konfiguration. Der ses desuden en stor mængde strukturløst (amorft) ekstracellulær matrix, hvori der ses spredte **myksomceller** med uregelmæssig celleform, spredte kar, glatte muskelceller og kirtellignende formationer. **Blødning** ses ofte, og der kan desuden ses **betændelsescelleinfiltration**. Pga. den dominerende lokalisering i venstre atrium vil en del patienter præsentere sig med symptomer på mitralklapssygdom. Yderligere kan det

skrøbelige tumorvæv sende **emboli** af sted, som kan medføre infarkter i det store kredsløb. Derudover kan patienterne få **systemiske symptomer** som feber og utilpashed pga. frigørelse af cytokiner fra tumor)

- **Fibroelastom/papillær fibroelastom** (er en **hamartomatøs** (se hamartom) eller reaktiv proces, som udelukkende forekommer på **endokardiet** og overvejende på klapperne. Her ses den som en prominierende papillær proces under 3 cm i diameter, hvor de avaskulære og sparsomt cellulære papillære formationer er beklædt med et affladet cellelag. Tumor kan visualiseres på ekkokardiografi og fjernes kirurgisk efterfølgende. Trombosering af de papillære grene kan føre til embolier og ved lokalisation i venstre hjertehalvdel kan disse embolier ledsages af neurologiske udfald)

Hjertetransplantation

- Antallet af hjertetransplantationer i Danmark er ca. 25 pr. år
- **Scandiatransplant** (fælles skandinavisk organisation, der opbevarer oplysninger om patienternes vævstype, hvorefter den bedst egnede recipient til et nyt organ kan findes)
- Tilbydes typisk ved **alvorligt hjertesvigt**, som det bl.a. ses efter myokardieinfarkt og ved kardiomyopati
- Hjertetransplantation er en vellykket behandlingsmetode, idet omkring 80 % af de patienter, som har gennemgået en hjertetransplantation, er i live efter to år. Overlever det første år, er den gennemsnitlige levetid med det nye hjerte 12-13 år
- Formålet med patologisk undersøgelse
 - I den første tid efter transplantationen undersøges myokardiebiopsi med histologisk undersøgelse med henblik på en vurdering af mulig **akut rejektion** (afstødning), der i myokardiet er karakteriseret ved fokal eller mere udbredt interstitiel lymfocytinfiltration, hvor de dominerende lymfocytter er T-celler. I mere alvorlige tilfælde ses regulær myocytnekrose, typisk af enkeltliggende myocytter
 - År efter transplantationen er det største problem **kroniske forandringer i karrene**, specielt koronararterierne, hvor der ses udtalt **stenosering** som følge af en kraftig fortykkelse af karrenes intima. Denne fortykkelse er formentlig **immunologisk medieret** og skyldes prolifération af glatte muskelceller i intima samt nydannelse af ekstracellulær matrix
- Patologiundersøgelserne er en del af behandlingen, idet forandringerne i det transplanterede hjerte (dvs. primært fund, der indikerer rejektion) følges. Derfor tages regelmæssigt **biopsier fra myokardiet** med en aftagende hyppighed, jo længere der er gået siden transplantationen. Myokardiebiopsierne benyttes til at vurdere **graden af akut rejektion** eller andre patologiske forandringer i graften. Ved gradering kan benyttes den såkaldte **Banff-klassifikation**, der giver et klinisk betydnende mål for afstødningens sværhedsgrad

LUNGEPATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Hoste** (er et af de vigtigste symptomer på luftvejslidelser, og kan skyldes inflammation eller mekanisk obstruktion i luftvejene, men også indånding af kemiske irriteranter, herunder ikke mindst tobaksrygning. Hosterefleksens udløses via receptorer i luftvejenes slimhinde og opstår ved forceret expiration med lukning af glottis efter forudgående dyb inspiration)
- **Ekspektorat/opspyt** (kan ledsage hoste, og ses især ved kronisk bronkitis. Blandt extrapulmonale årsager til hoste og ekspektorat kan nævnes kardiell insufficiens med lungestase og evt. lungeødem)
 - **Hæmoptyse/blodigt opspyt** (er et vigtigt symptom på lidelser i luftvejene, hvor især lungecancer må mistænkes)
- **Dyspnø** (betegner den subjektive fornemmelse af åndenød)
 - **Funktionsdyspnø** (hvis symptomet optræder ved fysisk aktivitet)
 - **Hviledyspnø** (hvis symptomet optræder i hvile, og er udtryk for svær åndenød)

UNDERSØGELSER

- **Histologi**
 - **Biopsier** udtaget ved
 - ♦ **Bronkoskopi**
 - ♦ **Endobronkial ultralyd/endobronchial ultrasound (EBUS)**
 - ♦ **Torakoskopi**
 - ♦ **Torakotomi** (åbning af toraxhulen)
Sker med henblik på:
 - Pneumonektomi (fjernelse af den ene lunge)
 - Lobektomi (fjernelse af lungelap)
 - Kileresektion (fjernelse af en del af lungelappen)
 - Decorticatio (fjernelse af et overfladelag, membran eller fibrosa af et organ, f.eks. afskrab af pleurahinden ved kronisk empyem)
 - Pleurektomi (kirurgisk fjernelse af den yderste del af pleura ved gentagne pneumothorax)
 - Torakoskopi
 - ♦ **Mediastinoskopi**
 - **Pleurabiopsi**
- **Cytologi**
 - **Bronkoalveolær lavage (BAL)**
 - **Bronkieskyllevæsker**
 - **Bronkiebørstestprøve**
 - **Ekspektorater** (anvendes i dag kun i begrænset omfang)
 - **Finnålsaspirater**
 - ♦ **Endobronkiale finnålsaspirater**
 - ♦ **Transtorakale finnålsaspirater**
 - **Pleuravæske**
- **Lungefunktionsundersøgelser**
- **Billeddiagnostiske undersøgelser**

- **Immunhistokemiske undersøgelser**

SYGDOMME

Kongenitte lidelser

- **Cystisk fibrose/mucoviscidosis** (er en **autosomal recessiv** arvelig sygdom, hvor den fænotypiske penetrans kan variere fra neonatalperioden til sen barndom eller teenagealder. Sygdommen er den hyppigste letale, genetisk betingede lidelse blandt hvide, og medfører ændring i slimhindeepitelet og eksokrine kirtlers sekretion i luftveje, gastrointestinalkanal og reproduktionsorganer. Sekreterne er viskøse, hvilket medfører obstruktion i afficerede organers gangsystemer med inflammation og organinsufficiens til følge. De submukøse kirtler i luftvejene udviser såvel hypertrofi som hyperplasi og secernerer sejt sekret, der ophobes i de perifere luftveje, herunder bronkiolerne, som fremstår dilaterede (bronkiektasi). Dette disponerer til gentagne **pneumonier** (lungebetændelser) forårsaget af især *Staphylococcus aureus*, *Hæmofilus influenzae* og *Pseudomonas aeruginosa*. Med tiden udvikles **bronkiektasier** (udvidelse af bronkier og bronkioler), **atelektaser** (sammenfald af lungevæv, lufttomt lungevæv), og undertiden kan der opstå **lungeabscesser**. Sekretophobning i de perifere luftveje nedsætter den såkaldte mukociliære funktion, som medfører yderligere akkumulation af viskøst sekret, obstruktion og manglende bortskaffelse af mikroorganismer, hvilket samlet set prædisponerer til infektion. Gentagne pneumonier fører på længere sigt til henfald og fibrose af lungevævet med forhøjet tryk i lungekredsløbet til følge (**pulmonal hypertension**). Dette fører til **cor pulmonale**, der er en betegnelse for hypertrofi og dilatation af højresidige kaviteter opstået sekundært til øget modstand gennem lungekredsløbet. Gentagne infektioner med fibrøs healing fører ultimativt til **end-stage-lungesygdom**. Cystisk fibrose skyldes en defekt funktion af et epitelialt ion-kanal-protein (CFTR) der transporterer **klorid** og **bikarbonat** ind og ud af cellen. CFTR-proteinet er transkriptionsproduktet af det homozygot **cystisk fibrose transmembran konduktans regulator (CFTR)-gen**. Det defekte protein medfører svigtende regulering af epitelcellers ion-kanaler, men mekanismen er vævsspecifik:

- I **eksokrine kirtler** medfører det defekte CFTR-protein nedsat influks af Cl^- og øget influks af Na^+ og H_2O fra ekstracellulærvæsken til epitelcellens cytoplasma (intracellulært). Dette resulterer i et **hypotont, viskøst sekret**.
- I **ekkrine svedkirtler** er influks af både Cl^- og Na^+ fra ekstracellulærvæsken til intracellulærkompartiment nedsat, hvilket resulterer i en **hyperton, saltholdig sved**.
- I **tarmkanalen** og **respirationsvejene** medfører proteindefekten endvidere nedsættelse af den aktive sekretion af Cl^- til lumen. Samtidig ses øget aktiv Na^+ -resorption fra lumen, hvilket tilsammen resulterer i **isoton sekret** med nedsat H_2O i slimhindens overflade. Slimhindeoverfladerne i luftvejene og tarmkanalen bliver så at sige dehydrerede.

Foruden de ovennævnte sygdomsmekanismer har det defekte protein også indflydelse på den cellulære transport af **bikarbonat** (HCO_3^-). Herved får sekretet en lavere pH-værdi, hvilket fører til udfældning af **mucin** (sekret) med tillukning i kirteludførselsgange og efterfølgende bakteriel infektion. Når denne mekanisme er fremtrædende, inkluderer sygdomsbilledet stort set altid pancreasinsufficiens. Andre gener end CFTR-genet kan også influere på sværhedsgraden af cystisk fibrose. Nogle polymorfier i gener, med betydning for fagocytose af mikroorganismer, kan føre til en hurtig progression af lungesygdommen ved cystisk fibrose, resulterende i tidlig **end-stage-lungesygdom**. Ikke-genetiske modifikatorer har også stor indflydelse på forløbet af cystisk fibrose, især hvad angår de pulmonale sygdomsmanifestationer. Således kan infektion med visse mikroorganismer på længere sigt give anledning til manglende effekt af både patientens eget immunforsvar og terapi med antibiotika.



Der er identificeret flere hundrede forskellige mutationer i CFTR-genet, der hver for sig skaber en specifik defekt i ion-transport-proteinet. Da cystisk fibrose samtidig er en recessiv arvelig sygdom, skaber de mange forskellige mutationer, og deres multiple kombinationer på hver sin allel af CFTR-genet, stor variation i den fænotypiske ekspresion og organspecifikke manifestationer hos den enkelte patient. Nogle kombinationer af mutationer giver således svær cystisk fibrose med alvorlige pulmonale og gastrointestinale symptomer samt pancreasinsufficiens, mens andre patienter kan være ganske let angrebet (**atypisk cystisk fibrose**).)

Patologiske forandringer ses desuden i:

- **Pancreas** (forandringerne består af initialt ophobning af sekret i dilaterede udførsels-gange. Senere ses **duktusobstruktion** med ”propper” af sejt sekret, hvilket fører til atrofi af det eksokrine, lobulære kirtelvæv (acini) samt **fibrose**. Pancreas’ udførsels-gange bliver desuden sæde for **planocellulær metaplas**i. I svære tilfælde kan fibrose helt tage over, og her kan også det endokrine kirtelvæv tage skade. Ved **pancreasinsufficiens** ses manglende sekretion af en række enzymer til tarmlumen. Der ses derfor **steatoré**, og malabsorptionen kan medføre **hypoproteinæmisk ødem** (det lavere kolloidosmotiske tryk i blodkarrene medfører væskeskift fra intravaskulært til ekstracellulærkompartiment ekstravaskulært))
- **Svedkirtlerne** (her ses principielt samme morfologiske forandringer som i pancreas)
- **Leveren** (hvor leverens galdegange udviser samme morfologiske forandringer som i pancreas. Galdegangstilstopning fører til **portal inflammation** og **fibrose** og kan i svære tilfælde medføre **biliær cirrose**)
- **Tyndtarmen og appendix** (hvor der ligeledes ophobes sejt tarmsekret, som hos nyfødte og børn kan blive kompliceret med total tilstopning af tarmlumen med sekretpropper, der hos nyfødte kaldes **mekonium ileus**. Hos større børn kan ses **rektalprolaps/endetarmsfremfald**)
- **Testis** (azoospermi ses hos næsten alle drenge/mænd med cystisk fibrose, og hos en stor andel af disse skyldes tilstanden kongenit, bilateral agenese af ductus deferens)
- **Alfa-1-antitrypsin mangel** (er en autosomal co-dominant sygdom (dvs. at 2 forskellige versioner af genet skal være udtrykt), hvilket medfører mangel på enzymet alfa-1-antitrypsin. Alfa-1-antitrypsin inhiberer en bred vifte af proteaser, hvoraf de vigtigste er elastase og trypsin, og enzymets vigtigste funktion er derfor formentlig at beskytte lungevævet imod enzymet elastase. Sygdommen kan føre til øget bindevævsdannelse i lever og/eller lunger med resulterende kronisk leversygdom (**cirrose**) og/eller **kronisk obstruktiv lungesygdom**)
- **Primær ciliedyskinesi (PCD)** (er en sygdom, hvor medfødt defekt af fimrehår i nogle af kroppens slimhinder medfører ophobning af slim i luftvejene og dermed større infektionstendens)
 - **Kartageners syndrom** (er en underkategori af PCD og er karakteriseret ved manglende eller nedsat bevægelse af fimrehårene i luftvejene og af sædcellerne. De defekte fimrehår i luftvejene medfører tendens til infektioner og risiko for udvikling af **kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)**. Kartageners syndrom er ledsaget af spejlvendt lejring af organerne i thorax og abdomen (**situs inversus**), **kronisk bihulebetændelse** og **bronkiektasier**. Syndromet medfører desuden infertilitet hos mænd og nedsat frugtbarhed hos kvinder. Når der ses situs inversus, og der er konstateret kronisk bihulebetændelse og udvidede, beskadigede luftrør på CT scanning, taler man om Kartageners syndrom)

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- **Atelektase** (defineres som sammenfaldet lufttomt lungevæv)

- **Medfødt atelektase** (kan være et resultat af ufuldstændig udfoldning af større eller mindre lungeafsnit ved fødslen, og ses ved mangel på alveolær **surfactant**. Aspiration af slim eller fostervand kan også medføre atelektase)
- **Erhvervet atelektase** (kan skyldes kompression af lungevæv eller obstruktion af bronkier)
- **Akut lungesvigt/akut respiratorisk distress syndrom (ARDS)/shocklunger** (tidligere kaldet **adult respiratorisk distress syndrom** er en akut opstået livstruende, respiratorisk dysfunktion på baggrund af **akut alveolær skade** forårsaget af:
 - En **direkte, pulmonalt** udløst årsag:
 - ◆ Infektion
 - ◆ Aspiration
 - ◆ Lungekontusion (læsion/kvæstelse af lungerne fremkommet ved slag eller stød med et stumpt legeme, således at huden ikke brister)
 - ◆ Fedtemboli
 - ◆ Inhalation af toksiske gasser
 - En **indirekte, ikke-pulmonalt** udløst årsag som følge af en systemisk inflammatorisk reaktion:
 - ◆ Sepsis
 - ◆ Traume
 - ◆ Massiv blodtransfusion
 - ◆ Forgiftning
 - ◆ Akut pancreatitis
 - ◆ Kardiopulmonal bypass

Den sværeste lungepåvirkning ses ved den **direkte, pulmonale lungeskade (diffus alveolær skade, DAD)**, hvor den lokale inflammatoriske reaktion aktiveres via lungernes epitelceller. Ved den **indirekte, ikke-pulmonale lungeskade** udløses den inflammatoriske proces i lungerne af mediatorer tilført via blodbanen. Patienterne udviser udtalt **dyspnø, takypnø** og **hypoksæmi** pga. svært **nedsat lungekompliance** ("stive lunger"), og efterhånden vil infiltration af fibroblaster medføre **fibrose** som forværrer tilstanden yderligere. Der udvikles hurtigt indsættende **respirationssvigt**. Lungefysiologisk ses fund svarende til dårlig gasudveksling, hvor ratioen P_aO_2/F_iO_2 (oxygentryk i arterier/oxygenfraktion inspirationsluft) er lav)

- **Akut lungeskade/acute lung injury (ALI)** (er en tilstand, som har samme diagnostiske kriterier som akut lungesvigt/ARDS, med undtagelse af at hypoksæmien ved denne tilstand er mindre udtalt)
- **Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)** (er en samlebetegnelse for lungesygdomme med luftvejsobstruktion ($FEV_1/FVC < 0,7$), som ikke er fuldt reversibel, forårsaget af kronisk inflammation i luftveje og lungeparenkymet. KOL omfatter kronisk bronkitis, emfysem, astma og bronkiektasi. Astma er dog blevet udskilt fra KOL som en selvstændig klinisk entitet, idet denne sygdom udviser reversibilitet og ikke nødvendigvis omfatter varig patologisk beskadigelse af lungerne)
 - **Kronisk bronkitis** (defineres ud fra symptomer, og er en tilstand med persisterende hoste og ekspektoration i mindst tre måneder i to på hinanden følgende år, hvor anden årsag til symptomerne ikke kan påvises. Der ses **hypersekretion af mucus** (slim) i de store luftveje, og tilstanden er associeret med **hypertrofi af luftvejenes submukøse kirtler**. Den udløsende mekanisme involverer enzymfrigivelse fra neutrofile granulocytter, som ses i den inflammerede, røde slimhinde, som følge af tobaksrøg, støvpartikler og/eller andre luftvejsirritanter. Der kommer efterhånden øget antal og størrelse af **bægerceller** i de små bronkier og brokioler, som intensiverer

hypersekretionen af mucus, hvilket kan betragtes som et **metaplastisk respons** på den kroniske, irritative tilstand. Med tiden opstår obstruktion af de små luftveje. De gentagne inflammationer i luftvejsslimhinden medfører **fibrose** (kan ses som øget længdestribning af slimhinden). Sent i forløbet kan cylinderepitel erstattes af **pladeepitelcellemetaplasti**, som kan ændre sig i dysplastisk retning og således give anledning til senere malign transformation. Såfremt de ætiologiske faktorer ikke elimineres, vil tilstanden med tiden udvikle sig til **emfysem**. Luftvejsinfektioner er promoverende for udvikling af akutte forværringer i en kronisk bronkitis, men udgør formentlig ikke en primær årsagsfaktor til udvikling af sygdommen)

- **Emfysem** (defineres ud fra de patoanatomiske forandringer, og er karakteriseret ved udvidelse af luftvejene perifert for den terminale bronkiol (”for store lunger”) og er associeret med permanent destruktion af disse luftvejsafsnit med eller uden efterfølgende **fibrose**. Generelt rammer emfysem den respiratoriske enhed i form af bronchioalveolær dilatation ledsaget af peribronkial inflammation. Fælles for patogenesen for emfysem er destruktion af lungernes elastiske væv i forbindelse med inflammationer. Der synes således at være en ubalance til fordel for **elastinnedbrydning**. Tobaksrøg tiltrækker neutrofile granulocytter, som frigiver vævsnedbrydende enzymer. **Tab af elasticiteten** i lungevævet og udvidelse af de distale luftveje resulterer i for tidlig tillukning af disse luftvejsafsnit i forbindelse med eksspirationen. Dette medfører ophobning af luft i lungerne (**hyperinflation**), og typisk ses patienter i sent stadium af emfysem med ”tøndeformet” brystkasse. Klinisk er emfysem især forbundet med **funktionsdyspnø**, men begrundet i lungernes meget store reservekapacitet ses symptomer først sent i udviklingen af den patoanatomiske proces, hvor hen ved en tredjedel af lungevævet er beskadiget. Klinisk ses typisk et **forlænget eksspirium**. Hvis kronisk bronkitis er et dominerende element i emfysemsygdommen, er **ekspektoration** og **gentagne luftvejs- og lungeinfektioner** ofte en del af sygdomsbilledet. Tilstanden vil være præget af **hypoksi**, og traditionelt beskrives patienten som **cyanotisk** (”blue bloater”). Ved svært emfysem kan hoste og ekspektoration være mindre fremtrædende til fordel for **hyperventilation**, og i hvile kan patienten i arteriepunktur have normale gaster (kaldet ”pink puffers”).)

Inddeles efter sygdommens anatomiske lokalisation i den respiratoriske lobulus:

- ♦ **Centrilobulært (centriacinært) emfysem** (er rygningssocieret og derfor tæt forbundet med tobaksrygning. Emfysemet dominerer i lungernes overlap-per)
- ♦ **Panacinært emfysem** (er meget arvelig og rammer især de nedre lungelapper. Er associeret med den arvelige sygdom alfa-1-antitrypsinmangel)
- ♦ **Paraseptalt (distalt) emfysem** (ses mest udtalt helt ud under pleura viscerales og ses i forbindelse med atelektaser (sammenfaldet, luftomt lungevæv) og fibroserende, pleurale processer, f.eks. efter pleurale inflammationer. Forandringerne ses typisk i øvre lungehalvdel, og der ses få eller flere cystiske udposninger (**bullae**) i lungeperiferien, som ved bristning kan medføre **pneumothorax** (luftindtrængen i pleurahulen med sammenfald af en del af eller hele lungen til følge))
- ♦ **Irregulært emfysem/scar-emfysem** (involverer permanent udvidelse af luftvejene distalt for den terminale bronkiol, forårsaget af **fibrose**. Den afficerer lungevævet fokalt (irregulært) i relation til fibroserende processer i lungevævet (ar-emfysem). Typen ekskluderes fra nyere emfysemklassifikationer)
- ♦ **Avanceret emfysemsygdom** (er en tilstand med emfysem, hvor de patoanatomiske forandringer ofte er karakteriseret ved en morfologisk sammenblanding af de traditionelt beskrevne emfysemtyper. Komplikationerne er mange,

herunder **væggtab**, **respirationsinsufficiens** og **pneumothorax** ved bristning af subpleurale, emfysematøse bullae, ligesom **lungeinfektioner** er hyppige.

Kronisk hjerteinsufficiens med cor pulmonale opstår som følge af sekundær pulmonal hypertension, der patogenetisk er forbundet med den hypoksi, som emfysemet medfører, idet hypoksien fører til vasokonstriktion)

- **Bronkiektasi** (er en irreversibel dilatation af bronkier og bronkioler forårsaget af **kroniske, destruerende og nekrotiserende infektioner**. Tilstanden forårsages af **luftvejsobstruktion og -infektion** (f.eks. forårsaget af et fremmedlegeme eller intra- og/eller ekstrabronkial tumordannelse) medførende **nekrose** og permanent destruktion af luftvejenes elastiske og muskulære væv. Bronkiektasierne ses især i lungernes underlapper, og er ofte fyldt med **pustilblandet, sejt slim**. Der ses svær inflammation med afstødning af bronkieslimhindens epitel, medførende **ulceration** og **nekrose**. Desuden ses områder med restitueret slimhinde, ofte med **pladeepitelcellemetaplas**i og **fibrose**. Den kliniske repræsentation omfatter **hoste, feber** og **ildelugtende ekspektor**ation med ofte rigelige mængder pustilblanding. Hosten er mest udtalt om morgenen, når ændret position af kroppen fører til drænage af de slim- og pusfyldte bronkiektasier ud i tilstødende bronkieafsnit. Bronkieektasier ses klassisk ved **cystisk fibrose**, men gentagne **pneumonier** og **kronisk bronkitis** kan i sig selv medføre bronkiektasi. Desuden kan underbehandlet **astma bronkiale** samt **lungetumorer** medføre bronkiektasi. Komplikationer omfatter **svær sekretstagnation med respirationsinsufficiens** til følge. Lungebetændelser medfører henfald af lungevæv og kan evt. medføre **"metastatiske" hjerneabscesser**. Hertil kommer **højresidig hjerteinsufficiens** og **amyloidose**)
- **Astma bronkiale** (er en kronisk inflammatorisk luftvejslidelse med tilbagevendende anfald af overvejende **eksspiratorisk dyspnø** og **hoste**, associeret med **reversibel bronkiefor-**
snævring. Der er formentlig tale om en inflammatorisk forøgelse af luftvejenes sensitivitet over for diverse stimuli, med udløsning af anfaldsvise **bronkospasmer**. Astma er fjernet fra af kroniske obstruktive lungelidelser, idet tilstanden oftest er reversibel. Patogenesen er forbundet med en genetisk betinget disposition til **type 1-hypersensitivitet**, og den udløste inflammation i forbindelse med et astmaanfald involverer mange forskellige celletyper og inflammatoriske mediatorer. Lungerne findes under et astmaanfald **hyperinflaterede** (overfyldt med luft som et resultat af obstruktion eller at lungerne bliver mindre elastiske, og dermed resulterer i fanget luft i lungerne), og bronkier samt bronkioler findes med **rød, inflammeret slimhinde**, fyldt med **sejt sekret**, indeholdende talrige eosinofile granulocytter. Af mere kroniske forandringer kan nævnes fortykket basalmembran under bronkieslimhindens epitelceller, **øget størrelse af slimhindens submukøse kirtler** og endelig **hypertrofi af bronkiernes muskulære væg**. Infektioner med sekundær udvikling af kronisk bronkitis, pneumoni og bronkiektasier kan ses som komplikationer til astma. Sygdomme kan oftest kontrolleres medikamentelt, og kun sjældent ses udvikling af såkaldt **status astmaticus** med langvarigt, terapeutisk ikke-responsivt astmaanfald, som kan være dødeligt forløbende) Opdeles patofysiologisk i:
 - Type 1-hypersensitivitetsforårsaget astma
 - Ikke-immunogen type
- **Restriktiv lungesygdom** (er en samlebetegnelse for ekstrapulmonære, pleurale eller parenkymale respiratoriske sygdomme som begrænser lungernes ekspansion, hvilket resulterer i **nedsat volumen (TLC)**, øget respiratorisk arbejde og utilstrækkelig ventilation/oxygenering. Lungernes **kompliance er nedsat**, og der ses desuden **nedsat FRC** (funktionel residu-alkapacitet), **VC** (vitalkapacitet) og **TLC** (total lungekapacitet) uden påvirkning af flow (i modsætning til KOL, som har normal eller øget TLC, præges af obstruktiv, ventilatorisk insufficiens og er karakteriseret ved nedsat eksspiratorisk flow). Diagnosen kræver måling af

TLC)

Kan inddeles efter de patologiske forandrings lokalisation i:

- **Intrinsic/intrapulmonale lungesygdomme** (dvs. sygdomme i lungeparenkymet, f.eks. inflammation eller fibrose i lungevævet)
 - ♦ Fibrosis pulmonis/lungefibrose
 - ♦ Silikose
 - ♦ Sklerodermi
- **Extrinsic/ekstrapulmonale lungesygdomme** (dvs. sygdomme med anatomisk lokalisation uden for lungerne, f.eks. dysfunktion af pleura eller respirationsmusklerne (f.eks. diaphragmaparese pga. muskeldystrofi eller manglende funktion af n. phrenicus))

Vaskulært betingede lungelidelser

- **Lungestase og lungeødem**
 - **Lungestase** (er øget blodfylde i lungerne. Den **akutte lungestase** er domineret af røde, tunge og spændte lunger, mens **kronisk stase** ytrer sig som en mørk-brunlig tung lunge med en fast snitflade. Billedet præges af dilaterede alveolekapillærer, og ved den kroniske stase tillige **intraalveolære makrofager** med cytoplasmatiske opkobling af hæmosiderin ("hjertefejlsceller"). Klinisk ses **dyspnø** og **polypnø** (påskyndet vejrtrækning), herunder især **funktionsdyspnø**)
 - ♦ **Primær lungestase** (forekommer hvis lungestasen er forårsaget af primære lungelidelser, f.eks. lungeinflammation)
 - ♦ **Sekundær lungestase** (akut og/eller kronisk forekommer hvis lungestasen er forårsaget af sekundære (oftest kardielt betingede) sygdomme. Udgør langt den hyppigste årsagssammenhæng)
 - **Lungeødem** (væskeudtræden i alveolerne. Lungerne er store og tunge, og fra snitfladen driver skummende lyserød væske, som afspejles i ødemvæske intraalveolært. Hos patienten ramt af akut lungeødem kan der evt. ses skummende, blodtingeret opspyt)
 - ♦ **Hæmodynamisk ødem** (er lungeødem forårsaget af ændringer i det vaskulære system. Eksempler på årsager er venstresidig hjerteinsufficiens, overhydrering og nyresvigt)
 - ♦ **Toksisk ødem** (er lungeødem forårsaget af eksponering for toksiske stoffer, f.eks. irriterende luftarter, heriblandt ammoniak, svovldioxid m.fl.)
- **Lungeemboli og lungeinfarkt** (lungeemboli er en hel eller delvis tillukning af lungekredsløbet. Embolus er dannet et andet sted i kredsløbssystemet og består oftest af **trombemateriale**, men kan sjældent repræsentere **tumorstof** (ved kræftsygdom), **fedtvæv** (fra større knoglefrakturer), **infektiøst materiale** (f.eks. fra infektiøs endokarditis), **amniomateriale** (ved fødsler) og under uheldige omstændigheder være af iatrogen natur (**luft** og **fremmedlegemer**). Massiv og fuldstændig tillukning af a. pulmonalis er dødelig, mens delvis tillukning af lungekredsløbet kan give anledning til **nekrose af lungevævet** (lungeinfarkt), der oftest ses i underlapperne. **Store tromboembolier (saddlembolus)** blokerer a. pulmonalis eller dennes hovedforgreninger og er derfor fatal, mens **mindre tromboembolier** ofte er multiple og tilstopper lungekredsløbet mere perifert. Med en **normal kardiopulmonal funktion** giver sådanne "mindre" lungeembolier ikke altid anledning til nekrose, idet en velfungerende blodforsyning via a. **bronchialis** kan opretholde tilførslen af ilt og næringsstoffer til lungeparenkymet. Disse "små" embolier er i nogle tilfælde forbundet med svage symptomer, hvorfor de ikke opnår klinisk erkendelse, mens andre helt kan forløbe subklinisk uden subjektive symptomer, hvor kun biokemiske analyser kan afdække eksistensen af lungeemboli.

Hvis patienten i forvejen har en **svækket kardiopulmonal tilstand**, kan selv mindre embolier klinisk imitere et hjerteinfarkt med **brystsmerter, dyspnø, takypnø** (påskyndet respiration), **hoste, hæmoptyse, feber** og evt. **shock**. Sidstnævnte kan være en konsekvens af insufficiens af højre hjerteventrikel (**akut cor pulmonale**). Hvis patienten restitueres, vil der i efterforløbet typisk opleves respirationssynkron smerte pga. den associerede pleuritis. Mindre lungeemboli undergår fibrinolyse, mens det fibronolytiske system kan overbelastes ved multiple lungeemboli og herved forårsage tillukning og sklerosering af lungekredsløbet. Dette fører til hæmodynamiske konsekvenser i form af **sekundær pulmonal hypertension**, som efterhånden kan medføre højresidig hjerteinsufficiens (**kronisk cor pulmonale**). **Lungeinfarkt** optræder kun i ca. 10 % af tilfældene, hvor der foreligger **samtidig insufficient kardiopulmonal funktion**. Et lungeinfarkt er typisk **"V-formet"** (med spidsen orienteret i retning af hilus pulmonalis) og **hæmoragisk**. Blødningen skyldes lungevævs dobbelt blodforsyning, hvor blod fra forgreninger af a. bronchialis lækker/bløder ud i det infarcerede lungevæv. I sådanne tilfælde kan lungevævet opretholde sin histologiske struktur, idet blødningen i lungevævet efterfølgende reabsorberes. Det infarcerede lungevæv gennemgår efterfølgende **heling** og i det sene forløb af denne proces erstattes det døde lungevæv med **bindevæv**. Lungeemboli er sædvanligvis associeret med udvikling af **fibrinøst, evt. hæmoragisk pleuraeksudat**. Hyppigheden af lungeemboli stiger med alderen og er hyppigst hos mænd. Undersøgelser viser, at lungeemboli kan påvises hos patienter indlagt med **dyb venetrombose (DVT)**, også selvom de ikke har symptomer. Kun sjældent, og da i forbindelse med **pulmonal hypertension** og **venstresidig hjerteinsufficiens**, kan dannes **trombose in situ** i lungekredsløbet. Obstruktion i lungekredsløbet skyldes således næsten altid emboli, og hyppigst er tromboemboli, som i 95 % af tilfældene kan relateres til **DVT** i underekstremiteterne eller bækkenvenene. Trombedannelse promoveres af ændringer i:

- Blodflow (f.eks. venøs stase)
- Karvægge (f.eks. rumopfyldende perivaskulære processer såsom infektionsfoci og/eller tumorer)
- Blodets sammensætning (f.eks. koagulationsfaktorer)

Faktorer, som disponerer til tromboembolisk lungeemboli er derfor, baseret på ovenstående:

- Immobilisation
- Høj alder
- Adipositas
- Traumer/større operationer/forbrændinger
- Hjerteinsufficiens
- Maligne sygdomme
- Perivenøs inflammation/tumor
- Graviditet, fødsel og puerperium¹)
- Hæmokoncentration (f.eks. dehydratio/dehydrering, dvs. tilstand med mangel på både vand og natrium)
- Intravenøse katetre
- Ændringer i koagulationsfaktorer

Kun sjældent kan patienter med stor central "saddlembolus" reddes ved akut kirurgisk intervention med fjernelse af embolus. I øvrige tilfælde med lungeemboli mere perifert i lungekredsløbet tager behandlingen sigte på opløsning af embolusmaterialet ved tilførsel af **trombolytiske farmaka** og **antikoagulationsbehandling**. Profylaksen omfatter tiltag, som kan modvirke de ovenfor beskrevne tilstande, herunder ikke mindst tidlig mobilisering af patienter efter gennemgået operativt indgreb og udredning af patienter, som lider af medfødt

¹ Er tiden fra fødsel af placenta til ophør af de forandringer der ses under svangerskab og fødsel, typisk 6-8 uger.

tendens til trombedannelse (**trombofili**). Diagnosen lungeemboli kan understøttes af flere parakliniske undersøgelser:

- Tilstanden medfører øget nedbrydning af **fibrin**, der biokemisk afspejler sig i **øget D-dimer**, som er en relativ specifik test for lungeemboli.
- **Arteriepunktur** (A-gas/A-punktur) viser både nedsat O₂ (**hypoksi**) og CO₂ (**hyopkapni**), førstnævnte pga. nedsat perfusion til det ventilerede lungeafsnit, og sidstnævnte pga. hyperventilation.
- EKG (**elektrokardiografi**) kan ligeledes vise typiske forandringer ved lungeemboli.
- **Ekkokardiografi** kan evt. påvise dilatation af højre hjerteventrikel.
- Såkaldt **spiral CT-skanning** har stor diagnostisk værdi.
- Hvis der ikke er entydige undersøgelsesresultater, **kan ventilations-perfusions-lungescintigrafi** som regel afklare diagnosen. Herved påvises lungeafsnit med ventilation uden samtidig perfusion.
- **Røntgenundersøgelse** har mindre diagnostisk værdi, idet der først efter 12-36 timer udvikler sig et erkendeligt infiltrat i det angrebne lungeafsnit.

Dødsårsagen ved store, centrale lungeembolier er **akut cor pulmonale**. Ved perifere og evt. multiple lungeemboli er prognosen afhængig af patientens præmorbide tilstand og graden af den efterfølgende udvikling af **kronisk cor pulmonale** som følge af pulmonal hypertension. Patienter med lungeemboli har stor risiko for recidiv inden for de første 4-6 uger, men ved korrekt behandling i den akutte fase og iværksættelse af antikoagulationsbehandling kan recidivfrekvensen nedsættes)

- **Pulmonal hypertension** (er forhøjet tryk i lungearterien, og er defineret ved et systolisk tryk i a. pulmonalis på > 30 mmHg og et middeltryk på > 20 mmHg. Det øgede tryk i a. pulmonalis kan give anledning til **ateromatose**, hvilket ellers er usædvanligt for et kredsløb med lavt blodtryk. Ateromatosen manifesterer sig i form af gullige plaques (**ateromer**) i karrenes intima og media med **lipidholdige makrofager**, **fibrøs kappe** og **intimafibrose**. Herudover kan evt. ses **uspecifik fibroserende, myksomatøs degeneration** i karvæggene af a. pulmonalis og dennes større grene. I små perifere pulmonale arterier og arterioler ses fibrøs fortykkelse og **hypertrofi af intima** samt **koncentrisk mediahyperplasi** evt. kompliceret med **mikrotrombose**. Sværere hypertension resulterer i dannelse af såkaldte **angiomatoide læsioner** (nydannelse af tyndvæggede, små, dilaterede kar med angiom-lignende udseende ved siden af arteriolerne. Tillige kan dannes **pleksiforme læsioner**, der udgør et plexus af nydannede, små abortive kar ved siden af arteriolerne, og som formodes at opstå ved rekanalisering i organiserede mikrotromber, samt produktion af angiogenetiske vækstfaktorer og cytokiner. Klinisk ytrer tilstanden sig oftest blot ved symptomer på højresidig hjerteinsufficiens)
 - **Primær (idiopatisk) pulmonal hypertension** (udgør en udelukkelsesdiagnose, og udviser ofte et progressivt, transplantationskrævende forløb med gentagne interstielle mikrobldninger og tiltagende fibrosering af lungeparenkymet. Patogenesen er multifaktoriel og ikke helt afklaret. Der ser ud til at være en vis genetisk disposition til aktivering af signaleringsveje, der stimulerer **proliferationen af endoteliale, muskulære og myofibroblastære celler** i karvæggen. Derudover har en del af patienterne prædisponerede risikofaktorer, såsom præeksisterende kongenit hjertesygdom, kar- og/eller bindevævssygdom eller har indtaget diverse toksiner og/eller medikamina (f.eks. metamfetamin), der påvirker vasodilatationen, vasokonstriktionen og vaskulær inflammation samt trombose i lungekredsløbet. Disse multiple faktorer resulterer i en vaskulær remodellering med dannelse af de **pleksiforme karlæsioner** karakteristiske for denne sygdom)

- **Sekundær pulmonal hypertension** (er den hyppigste type, og prognosen ved tilstanden er følgelig afhængig af årsagen og evt. resolution af denne. Ud over den **pulmonale insufficiens** er **kronisk cor pulmonale** en alvorlig komplikation.)
Årsager efter lokalisation:
 - ♦ Præ-kapillær
 - Tromboembolier
 - Kronisk luftvejsobstruktion
 - ♦ Kapillær
 - Emfysem
 - Interstitiel lungesygdom
 - ♦ Post-kapillær
 - Venstresidigt hjertesvigt (f.eks. mitralstenose og myokardiesygdom)
 - Lungevenetrombose
 - Tumorindvækst i lungevener

Lungeinfektioner

- **Pneumoni/lungebetændelse** (symptomerne varierer meget i deres karakter og sværhedsgrad. **Hoste** er et kardinalsymptom og vil sammen med **feber**, **kortåndethed**, **ekspektorat** og evt. **respirationssynkron smerte** ("pleurale"-smerte, dvs. smerte udløst fra pleura) samt **almen sygdomsfølelse** føre til klinisk mistanke om lungebetændelse)

Ætiologisk opdeling:

- **Bakterielle pneumonier** (adskilles i **lobær pneumoni** og **lobulær pneumoni/bronkopneumoni** ud fra det patoanatomiske og radiologiske billede, men mange bakterier kan give såvel lobulær pneumoni som bronkopneumoni. Såvel klinik som sygdomsforløb og patologi kan ændre sig fra det klassiske billede ved intervention med antibiotisk behandling, hvor de fleste patienter blot efter 48 til 72 timer er afebrile med kun få resterende kliniske symptomer)
 - ♦ **Tuberkulose** (er en infektion der rammer mange organer, men hvor infektion af lungerne er epidemiologisk vigtigst, fordi det er disse tilfælde, som er smitsomme. Infektionen er forårsaget af bakterier, som tilhører Mycobacterium tuberculosis-komplekset (Mycobacterium tuberculosis, M. bovis og M. africanum). Primærinfektion med **M. tuberculosis** sker hyppigst ved inhalation. Sygdommen giver anledning til en såkaldt specifik inflammation med dannelse af **granulomer** med **central nekrose** omgivet af **epiteloide histiocytter** (makrofager) og flerkernede, såkaldte **langhanske kæmpeceller**. Vævsdestruktionen kan blive omfattende med dannelse af intrapulmonale kaviteter (**kaverner**) og **fibrosering**. Tuberkulose i lungerne kan sprede sig **kanalikulært via luftvejene**, men også **lymfogen** og **hæmatogen** spredning kan finde sted. Tuberkulose rammer hyppigst ældre, alkoholikere, diabetikere og patienter i immunsuppressiv behandling. Symptomerne er ofte langsomt optrædende med vægttab, træthed, hoste, nattesved, evt. ekspektorat og hæmoptyse. Det vigtigste diagnostiske kriterie er påvisning af tuberkulosebakterier i **ekspektorat** eller **bronkials skyllevæske**)
- **Viruspneumoni** (er typisk interstitielt lokaliseret i alveolevæggene, hvor der ses opkobling af lymfocytter, mens der typisk kun er ringe eksudation af sekret ud i alveolerne. Prognosen er god, og såfremt der ikke tilstøder kompliceret, bakteriel infektion vil tilstanden oftest klinge af med restitution af lungevævet's originale arkitektur. Pga. den interstitielle lokalisation præsenterer viruspneumoni sig klinisk ofte kun med svage symptomer som let feber, hovedpine og muskelsmerter)

- **Opportunistiske lungeinfektioner** (ses hos immunsvækkede og omfatter infektioner med såvel bakterier, svampe, vira og/eller parasitter)
 - ♦ **Pneumocystis jirovecii-pneumoni/pneumocystis carinii (PCP)** (er en lungeinfektion forårsaget af den gærsvampe-lignende mikrobe **Pneumocystis jirovecii**. Mikroorganismen inficerer lungerne, hvor den typisk lokaliserer sig ekstracellulært i alveolerne. Patienten præsenterer sig på diagnosetidspunktet med veludtalt **dyspnø**, **hoste** og **feber** samt evt. **cyanose**. Røntgenologisk ses hilusnære lungeinfiltrater. Diagnosen stilles ved **bronkoalveolær lavage (BAL)**, hvor mikroorganismerne identificeres som små, ca. 5 µm store, cysteagtige strukturer)

Anatomisk opdeling:

- **Lobær pneumoni** (hvor infektionen involverer en enkelt lungelap eller -sektion. Forårsages oftest af *Streptococcus pneumoniae*)
- **Bronkopneumoni/lobulær pneumoni** (lokaliseret infektion, som foruden lungerne også omfatter bronkier og bronkioler)
- **Interstitiel pneumoni** (inflammation i interstitielt væv uden eksudat i alveoler hvor infektionen involverer områderne imellem alveolerne. Kan forekomme ved virus pneumoni eller ved infektion med atypiske bakterier. Lignende affektion ses ved inflammatoriske tilstande uden egentlig infektion (f.eks. lægemiddel-induceret alveolitis))
- **Pleuropneumoni** (perifer pneumoni, som også involverer pleura og giver pleural effusion)

Interstitielle lungesygdomme (ILS)/lungefibrose

(er en stor og heterogen gruppe af lungelidelser, der som fællestræk oftest involverer det ellers sparsomme bindevæv, som ses i lungerne, overvejende på alveolært niveau. Som fællestræk er disse lungesygdomme associeret med symptomer karakteriseret ved **restriktiv ventilatorisk insufficiens**, dvs. **nedsættelse af den totale lungekapacitet (TLC)** og det **respiratoriske volumen/tidalvolumen (V_T)** uden påvirkning af flow (i modsætning til **kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL)**), som præges af **obstruktiv, ventilatorisk insufficiens** og er karakteriseret ved **nedsat eksspiratorisk flow**. Symptomerne varierer alt efter, om der er tale om en **kronisk interstitiel lungesygdom** (funktionsdyspnø og evt. tør hoste) eller en lidelse med et mere **akut forløb** (pneumonilignende symptomer). Ud over **lungefunktionsundersøgelser** er **højopløselig CT-skanning (HR-CT)** og **histologisk undersøgelse** af bronkoskopisk eller torakoskopisk udtagne biopsier vigtige i den diagnostiske udredning. I relation til de interstitielle lungelidelser skal nævnes **adult respiratorisk distress syndrom (ARDS)/shocklunger**. Her er der tale om en akut alveolær skade. Ætiologien kan være svære traumer med shock, infektioner, aspiration til luftveje, forbrændinger, fedtembolisme og medikamina samt intoksikationer m.fl. Patienter med denne sygdom er akut dyspnøiske, og prognosen er dårlig. Overlevende vil ofte udvikle en svær restriktiv, fibroserende lungesygdom)

- **Ideopatiske interstitielle pneumonier (IIP)** (er en undergruppe af de interstitielle lungesygdomme med ukendt årsag)
 - **Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF)** (der tidligere blev kaldt **usual interstitial pneumonia (UIP)**), hvilket nu er betegnelsen for et bestemt patoanatomisk (radiologisk og histologisk) mønster, er defineret ved at være en specifik form for **kronisk progredierende** interstitiel pneumoni af **ukendt ætiologi**. Diagnosen kræver eksklusion af kendte årsager til interstitiel lungesygdom (f.eks. erhvervsmæssig, miljømæssig eller medikamentel eksponering samt kollagenose). IPF repræsenterer en specifik sygdomsentitet, mens UIP er et radiologisk/histologisk mønster, som også kan ses som ledsagefænomen til f.eks. bindevævssygdomme. Sygdommen er den hyppigste in-

terstitielle lungelidelse, og ses hyppigst hos 40-70-årige, især rygere. IPF er sandsynligvis immunologisk betinget med **fibrose af alveolesepta** samt **kronisk inflammation** i det interstitielle væv, der fører til **terminal lungeinsufficiens** inden for fem år. Sygdommen er således en hurtig og kronisk progredierende sygdom, der oftest udviser dårligt respons på den antiinflammatoriske behandling, hvilket resulterer i dødelig udgang 3-5 år fra diagnostidspunkt. Lungerne fremstår ved **avanceret UIP** formindskede, med en fast snitflade præget af **cyster** og **fibrose** (det såkaldte "honeycombing" eller bikageagtige" udseende). Forandringerne er **bilaterale** og mest udtalte basalt i lungerne og subpleuralt samt paraseptalt. Der ses forstyrret arkitektur af lungeparenkymet pga. **multifokal, heterogen fibrose** bestående af bedre bevarede områder (med næsten normalt udseende) vekslende med svært konsoliderede områder med markant **kollagenisering**. UIP er i det initiale sygdomsforløb karakteriseret af **fibroblastfoci** (dvs. subepiteliale ansamlinger af (myo-)fibroblastære celler i alveolevæggene). Med tiden forøges antallet af sådanne fibroblastfoci, ligesom de konfluerer (flyder sammen), og sent i forløbet udvikles **udtalt bindevævsomdannelse af lungeparenkymet**. Man mener, at disse fibroblastfoci opstår, når **det alveolære epitel**, pga. gentagne skader via stadig ukendte ætiologiske faktorer, undergår den såkaldte **epiteliale-mesenkymale transformation**. Det hermed forbundne skift i cellulær fænotype medfører, at de tidligere epitelceller nu begynder at proliferere som **(myo-)fibroblastære celler**, der **producerer kollagent bindevæv**. Der er således tale om et excessivt, selvforstærkende, ikke-fysiologisk balanceret reparationsforsøg orkestreret af vækstfaktorer og cytokiner produceret af beskadigede pneumocytter, inflammatoriske celler og de (myo-)fibroblastære celler involveret i processen. Ultimativt resulterer dette forløb i **progressiv lungefibrose**. Antallet af fibroblastfoci har negativ prognostisk værdi ved UIP. Sygdommen ses ofte i association med autoimmune lidelser som Hashimotos thyroiditis, primær bilier cirrose, myastenia gravis m.fl.)

- **Nonspecifik interstitiel pneumonitis (NSIP)**
- **Deskvamativ interstitiel pneumonitis (DIP)/respiratorisk bronchiolitis-interstitiel lungesygdom (RBILD)**
- **Kryptogen organiserende pneumoni (COP)**
- **Akut interstitiel pneumonitis (AIP)** (tidligere kaldet Hamman-Richs syndrom, udviser det histologiske mønster **diffus alveolær destruktion (DAD)**, der også kan ses ved ARDS)
- **Erhvervs- eller miljøbetinget sygdom**
 - **Allergisk alveolitis/hypersensitivitets pneumonitis/allergisk lungebetændelse** (defineres som en gruppe diffuse parenchymatøse lungesygdomme forårsaget af en **immunologisk betinget inflammation** (immunologisk medierede, abnorme reaktioner) sekundært til gentagen inhalation af organisk støv (bl.a. svampesporer, bakterier, dyreproteiner og andet animalsk støv). Hyppigst er sygdom efter **inhalation af svampesporer** (*Saccharopolyspora rectivirgula* og *Thermoactinomyces vulgaris*), som kan give **"farmers lung"/tærskerlunge** og **inhalation af fugleproteiner**, som kan give **Bird fanciers disease/fugleholderlunge**. Ved den kroniske form ses en T-lymfocytmedieret hypersensitivitetsreaktion i lungerne med dannelse af **granulomer** og **fibroseudvikling**)
 - **Pneumoconioser/støvlunger** (dækker over "ikke neoplastiske" reaktioner i lungerne ved inhalation af organisk og uorganisk støv og de deraf følgende permanente forandringer i strukturen, når strukturelle ændringer som følge af astma, bronchitis og emfysem kan udelukkes. Sygdommen kan føre til svær restriktiv lungesygdom)



- ♦ **Silikose** (kronisk lungelidelse forårsaget af inhalation af partikler af kiselsyre (SiO_2), ofte i form af kvarts)
- ♦ **Asbestose** (lungefibrose fremkaldt ved indånding af asbeststøv)
- ♦ **Antrakose/simpel kulpneumokoniose** (lungelidelse forårsaget af inhalation af kulstøv, der resulterer i meget ringe fibrose)
- **Kollagenoser/inflammatoriske bindevævssygdomme** (er en samlebetegnelse for en række sygdomme der karakteriseres ved betændelsesprocesser i bindevævet, særligt i og omkring væggene i de små blodkar. Lungefibrose er i nogle tilfælde et resultat af bindevævssygdomme)
 - **Reumatisk sygdom** (lungerne kan ved forskellige reumatiske sygdomme (f.eks. **rheumatoid arthritis**) involveres med reumatiske noduli i lungevævet, diffus interstiell fibrose, pleuritter og obstruktive forandringer)
 - **Sarkoidose/morbus Boeck** (er en sjælden inflammatorisk multisystemsygdom med involvering af mange organer, heriblandt oftest lunger. Den karakteristiske mikroskopiske læsion ved sarkoidose er et tydelig afgrænset, **epiteloidt granulom**, der er kompakte, centralt organiserede samlinger af makrofager og epiteloide celler omringet af lymfocytter. Makrofagerne differentierer til epiteloide celler, som smelter sammen til flerkernede kæmpeceller (**langhanske kæmpeceller** og **fremmedlegemækæmpeceller**). Granulomerne kan enten regrediere, eller der kan opstå kronisk inflammation, som fører til **fibrose** og **organskade**)
 - **Systemisk lupus erythematosus (SLE)/lupus erythematosus disseminatus (LED)** (er en kronisk, recidiverende, potentielt fatal inflammatorisk bindevævssygdom med symptomer fra mange organsystemer og ukendt ætiologi. Det vides dog, at SLE er en sygdom, hvor væv og celler skades af autoantistoffer og immunkomplekser samt andre komponenter i immunsystemet)
 - **Sklerodermi** (er en systemisk multiorgan bindevævssygdom med ukendt ætiologi, karakteriseret ved aflejring og akkumulering af store mængder kollagen og ekstracellulær-matrix-molekyler, dysfunktion af mikrovaskulære endotelceller samt ændret immuntolerance. Over tid fører tilstanden til **kronisk inflammation** og **vævsfibrose** med udvikling af **symmetrisk sclerose**/induration af huden (**scleroderma**). De patologiske forandringer består af **fibrose** i hud og indre organer, **forsnævring af lumen** i arterier og arterioler samt **forstyrrelser af den immunologiske funktion**, blandt andet med produktion af **autoantistoffer**)
- **Interstitielle sygdomme med eosinofili** (defineret ved øget forekomst af eosinofile granulocytter)
 - **Löfflers syndrom/simpel pulmonal eosinofili** (kan ses associeret med f.eks. vaskulitis, malign sygdom og kronisk inflammatorisk tarmsygdom og kan ætiologisk bl.a. relateres til infektion med parasitter (f.eks. orme), men også Aspergillus og forskellige medikamenter kan ligge til grund for udvikling af Löfflers syndrom)
 - **Eosinofil pneumoni**
 - ♦ **Akut eosinofil pneumoni (AEP)** (kan være årsag til akut og svært respiratorisk svigt hos tidligere lungeraske personer. Ætiologien er ukendt, men nylig start af tobaksrygning eller røgudsættelse er fundet hos flere med AEP)
 - ♦ **Kronisk eosinofil pneumoni (CEP)** (er den hyppigst forekommende eosinofile pneumoni udenfor tropiske områder, hvor parasitrelateret eosinofil lungesygdom dominerer. Den ætiologiske mekanisme er ukendt, men flere farmaka kan udløse sygdommen. CEP er en udelukkelsesdiagnose)
 - **Churg-Strauss' syndrom (CSS)** (er en idiopatisk segmentær vaskulitis i små og middelstore arterier ledsaget af alvorlig astma og eosinofili)

- **Tobaksrygning** (er en disponerende faktor for udvikling af lungefibrose)
- **Pulmonal alveolær proteinose (PAP)** (er en sjælden lungesygdom præget af **proteinudfældninger** i lungernes alveoler. **Surfaktant** (der består af en vandig blanding af protein og lipider) beklæder normalt indersiden af alveolerne i små mængder, og er vigtig for at forhindre lungerne i at klappe sammen. I normale lunger sørger de alveolære makrofager for at fagocytere både overskuddet af surfaktant og inhalerede bakterier eller vira. Ved den typiske form for PAP findes et antistof der forhindrer aktivering af de alveolære makrofager, hvorfor alveolerne gradvist fyldes med mælkehvidt surfaktant. Dette medfører desuden, at både makrofagerne og immunsystemet generelt får problemer med at dræbe invaderende bakterier og vira. **Fibrose** udvikles hos ca. 20 % af patienter med PAP)
- **Behandlingsinduceret sygdom**
 - **Strålefibrose** (ved strålebehandlinger (f.eks. i forbindelse med kræftbehandling) kan lungerne blive skadet med konsekvensen, at det beskadigede lungevæv heler op med ardannelse/fibrose)
 - **Reaktioner på lægemidler** (nogle typer medicin har dannelse af arvæv/fibrose i lungerne som bivirkning)

Lungetumorer

(primære, maligne lungetumorer er hyppige, ligesom lungerne er et hyppigt metastaseringsorgan, hvorfor patologerne ofte skal skelne mellem **primært lungekarcinom** og **metastaser**. Derimod er godartede tumorer i lungerne sjældne. Epiteliale tumorer er helt dominerende, men sjældent forekommer også lungetumorer med mesenchymal derivation. Af tumorlignende lungeforandringer kan nævnes **lungehamartom**, som kan give differentialdiagnostiske problemer over for lungecancer. Det samlede spektrum af tumorer i lungerne er således meget bredt. Ofte ses solide, hvidlige til grålige tumorer med varierende form og afgrænsning mod omgivende væv. Konsistensen er fast, med mindre der er udbredt **nekrose** eller **blødning**, hvilket ofte er tilfældet med større tumorer. Symptomerne ved lungecancer afhænger bl.a. af lokaliseringen. Karcinomer placeret perifert i lungeparenkymet kan være **asymptomatiske** eller medføre **hoste** og **brystsmerte** pga. infiltration af nerverne i pleura og thoraxvæggen. Tumorer der infiltrerer bronkier og kar medfører ofte **vedvarende hoste**, **åndenød** og **hæmoptyse** (blødning fra luftvejene). Ud over **almene symptomer** som vægttab, træthed og anoreksi lider patienter med lungecancer forholdsvis tit af tilbagevendende **lungebetændelser**, der skyldes tumorinduceret bronkieokklusion. Pneumoni hos en midaldrende, tobaksrygende patient bør derfor blot opfattes som et symptom, og lungecancer bør mistænkes som en mulig tilgrundliggende årsag, især til **recidiverende pneumoni**. **Para-neoplastiske syndromer** i form af endokrine og neurologiske forstyrrelser kan tillige ses, især ved SCLC, pga. produktion af diverse aktive metabolitter eller hormonlignende substanser)

- **Lungekarcinom** (er en **malign tumor** udgået fra epitelet i de nedre luftveje. I klinisk praksis er lungekarcinom den helt dominerende tumorform, idet det er en af de hyppigste cancerformer i Danmark. Mange patienter med lungekarcinom dør af sygdommen, og lungekræft er derfor den **hyppigste cancerrelaterede dødsårsag**. Ætiologiske faktorer til udvikling af lungecancer omfatter især **tobaksrygning**, men også **luftforurening**, **radioaktivitet**, **asbestose**, m.fl. Udvikling af SCLC og planocellulært karcinom er stort set altid associeret med rygning. Derimod kan lungeadenokarcinom godt forekomme uden at være forårsaget af rygning. Tobaksrygning inducerer en lang række DNA-mutationer, der bidrager til udvikling af de forskellige typer af lungekarcinom. Histologisk er det vigtigt først at skelne mellem SCLC og NSCLC, idet SCLC oftest viser **regional spredning** og **fjernmetastaser** allerede på diagnosetidspunktet og dermed primært skal behandles med kemoterapi)
 - **Småcellet lungecancer (SCLC)** (udgør ca. 15 % af lungekarcinomer og udgår fra **neuroendokrine celler i slimhinden** i de store, centrale bronkier. Cancertypen er stort set altid associeret med **rygning**. SCLC består af tætlejrede, **cytoplasmafattige**

celler med **hyperkromatiske kerner**, indeholdende små eller ingen synlige nukleoler. Cellerne udviser positiv immunhistokemisk reaktion for neuroendokrine markører og har en særdeles **høj proliferationsrate**. Cancertypen spreder sig ofte langs lymfebanerne i form af hvidlige stiber, der fra bronkievæggen kan nå helt ud til lungehinden. Behandlingen af SCLC har ændret sig meget lidt over tiden og baseres på **kemo- og radioterapi**. For dissemineret SCLC er **prognosen dårlig** med median overlevelse på under 1 år)

- **Non-småcellet lungecancer (NSCLC)** (udgør 85 % af lungekarcinomer. For NSCLC er den primære behandling **radikal kirurgi**, såfremt der ikke foreligger kontraindicerede, invaliderende lungelidelse (f.eks. svær KOL) eller avanceret sygdom med metastatisk spredning. Desværre er sidstnævnte tilfældet hos hovedparten af patienterne på diagnosetidspunktet. **Adjuverende, cisplatinbaseret kemoterapi** kan forbedre 5-års overlevelse med ca. 5 %, afhængig af tumorstørrelse og graden af lymfeknudeinvolvering. **Avanceret NSCLC** (ca. 70 % af patienterne) omfatter en heterogen gruppe, som har **metastasering til loko-regionale lymfeknuder**, men som tillige kan have indvækst i store mediastinale kar, hvilket begrænser de kirurgiske muligheder og kræver **kombineret kemo-radio-terapi**. **Platinbaseret kemoterapi** er stadig den gængse behandling for hovedparten af disse patienter)

- ♦ **Adenokarcinom** (udgør ca 45 % af alle lungekarcinomer, og stammer i de fleste tilfælde fra det perifere **bronkioloalveolære epitel** og mere sjældent fra **bronkieepitelet** eller de **peribronkiale kirtler**. Adenokarcinom er typisk lokaliseret perifert i subpleurale områder i lungen præget af fibrose/arvæv, og blev derfor tidligere kaldt "**scar cancer**". Karcinomtypen **danner slim** og klassificeres histologisk efter det dominerende vækstmønster (kirtellignende, papillært, solidt osv.), idet de oftest er blandede. Når tumorcellerne vokser ikke-invasivt er der tale om **adenocarcinoma in situ** (tidligere kaldt bronkioloalveolært karcinom). Ca. 20 % af patienterne med adenokarcinom er **ikke-rygere**. Udviklingen af lungeadenokarcinom er afhængig af multivalente signaleringsveje, der stimuleres enten via muteret, og dermed konstant aktiveret, **KRAS-protein** eller aktiverede vækstfaktorer som **epidermal growth factor receptor (EGFR)** m.fl. I over 60 % af tilfældene af lungeadenokarcinom udviser canceren en "**driver**"-mutation, hvis proteinprodukter er aktiverede kinaser (fosforylerende enzymer), som kan behandles med nye specifikke hæmmere:

- Det mest kendte eksempel er **aktiverende mutationer i EGFR-genet**, der resulterer i aktivering af EGFR og nedstrømssignaler, der stimulerer tumorcellernes proliferation og overlevelse. Patienter med EGFR-mutationer er dermed følsomme for **EGFR-tyrosinkinaseinhibitorer (EGFR-TKI)**.
- En anden klinisk relevant "driver"-mutation er inversionen og fusionen af **anaplastic lymphoma kinase (ALK)**-genet med EML4-genet. Det resulterende, aktiverede ALK-EML4-fusionsprotein er et potent stimulus for tumorcelleproliferation og -overlevelse. ALK-EML4-genfusion plejer at være gensidig udelukkende med EGFR-mutationer og medfører sensitivitet for ny, effektiv behandling med **ALK-inhibitor**.

Positiv reaktion for den immunhistologiske markør **thyroid transcription factor 1 (TTF1)**, der er relativt specifik for væv deriveret fra **gl. thyreoidea** eller **lungevæv**, eller for **p63** samt **cytokeratin 5/6** betragtes som de bedste

til at forudsige, om en NSCLC er hhv. et adenokarcinom eller et planocellulært karcinom. Denne differentialdiagnose har i dag stor betydning for den onkologiske behandling af patienter med avanceret NSCLC, idet patienter med adenokarcinom, ud over den klassiske platinbaserede kemoterapi, kan tilbydes behandling med nyere stoffer såsom **antimetabolitter**, **angiogeneseinhibitorer** eller, afhængig af tumors molekulære status, **EGFR- og ALK-kinase-hæmmere**. Denne avancerede behandling er kontraindiceret hos patienter med planocellulært lungekarcinom. Undergruppen af patienter med **avanceret EGFR-muteret adenokarcinom** behandles med **EGFR-TKI**, mens patienter med **ALK-gen-rearrangement** tilbydes **ALK-hæmmeren crizotinib**, idet denne form for målrettet behandling forlænger overlevelsen og forbedrer livskvaliteten signifikant i forhold til konventionel kemoterapi. EGFR- eller ALK-inhibitorer har imidlertid kun sparsom eller slet ingen effekt hos de patienter, der hhv. mangler aktiverende EGFR-mutationer og ALK-gen-rearrangement. Tillige kan patienterne udvikle mutationer i deres tumorceller, som medfører **resistens** mod behandling med disse inhibitorer, hvilket er et hyppigt fænomen efter 1-2 års behandling. Derfor er molekulærpatologiske undersøgelser vigtige for den specifikke selektion af patienter, som kan have gavn af den målrettede form for behandling)

- ◆ **Planocellulært karcinom** (udgør ca. 30 % af alle lungekarcinomer, og stammer fra **epitelet** i store centrale bronkier eller lufrøret. Udvikling af denne type cancer er stort set altid associeret med **tobaksrygning**. Rygningen afficerer luftvejenes pseudolagdelte, cilierede cylinderepitel (ved at inducere DNA-mutationer), som ændrer sig til pladeepitel (**planocellulær metaplasti**), der er følsomt for dysplastisk omdannelse og udvikling af **carcinoma in situ** samt efterfølgende **invasivt planocellulært karcinom**. Blandt de tidlige molekulære hændelser i patogenesen af planocellulært karcinom er aktivering af **telomerase-enzymet** (aldringshæmmende), overekspression af **onkogenet c-Myc** og funktionstab af **tumorsupressorgenerne CDKN2A/p16Inka** og **FHIT**, mens mutationer i **onkogenet KRAS** og **suppressorgenet p53** samt komplekse cytogenetiske forandringer er involveret i senere faser. Tumortypen ligner planocellulært karcinom i andre organer, dvs. at det kan være **vel-differentieret med dannelse af keratin** eller **lavt differentieret uden keratiniseringstendens**)
- ◆ **Storcellet karcinom/udifferentieret karcinom** (udgør ca. 10 % af alle lungekarcinomer, og er enten **neuroendokrint** derivet eller **udifferentieret**)
- ◆ **Andre undertyper** (sjældne undertyper af NSCLC udgør ca. 15 % af alle lungekarcinomer)
- **Karcinoid tumor i lungen** (er "low-grade"/lavmaligne neuroendokrine tumorer udgået fra de neuroendokrine celler i den bronkiale slimhinde, og er histologisk karakteriseret ved et vækstmønster, der tyder på neuroendokrin differentiering. Tumoren **kan metastasere**, og grundet deres oprindelse er karcinoide tumorer oftest tæt associeret med bronkievæggen og vokser derfor ofte endobronkialt, hvilket resulterer i **bronkieforsnævring** eller **-okklusion**. Makroskopisk er tumorerne **velafgrænsede**, oftest **afrundede** og **solide** med gullig til **hæmoragisk snitflade**. Kerneatypi er varierende, sædvanligvis beskeden, i både "typiske" og "atypiske" karcinoide tumorer, og kan dermed ikke anvendes som diagnostisk kriterium for at skelne mellem de to typer. Luftvejsepitelet i nærheden af en karcinoid tumor kan frembyde **hyperplasi af neuroendokrine celler**, evt. i association med **peribronkial fibrose**, især i tilfælde af perifert lokaliserede karcinoide tumorer opstået i små bronkier. I sjældne tilfælde kan en karcinoid tumor ledsages af **karcinoid tumorlets** (små karcinoide tumorer

med diameter < 5 mm) eller forekomme sammen med multiple andre karcinoide tumorer. De karcinoide tumorer udgør ca. 2 % af alle lungetumorer, og patienter med denne tumortype er oftest yngre end patienter med lungekarcinom. 40 % af patienter med karcinoid tumor er **ikke-rygere**, i modsætning til patienter med **"high-grade" neuroendokrine tumorer** (SCLC og storcellet karcinom), som stort set alle er rygere. Omkring halvdelen af alle karcinoide tumorer detekteres som et tilfældigt radiologisk fund. De hyppigste symptomer er vedvarende **høste** og **hæmoptyse**, der sammen med **recidiverende bronkopulmonale infektioner** skyldes den karakteristiske bronkieassocierede lokalisation, som medfører bronkial obstruktion. Sjældne paraneoplastiske manifestationer er **Cushings syndrom** pga. ektopisk ACTH-produktion og **karcinoidsyndrom** pga. serotoninproduktion, hvilket stort set kun forekommer i tilfælde med udbredt metastasering. I modsætning til "high-grade" neuroendokrine tumorer (SCLC og storcellet karcinom) viser karcinoide tumorer minimal ("typisk" karcinoid) eller lav ("atypisk" karcinoid) tendens til defekter i signaleringsveje reguleret af tumorsuppressorgenerne p53 og Rb. Til gengæld kan karcinoide tumorer i sjældne tilfælde være associeret med det **familiære multiendokrine neoplasi 1 (MEN1)-syndrom**. Mutation af MEN1-genet og tab af dets proteinprodukt **menin** findes også i sporadiske karcinoide tumorer, der udgør langt hovedparten af disse svulster. For begge undertyper af karcinoide tumorer er prognosen markant bedre end for SCLC eller NSCLC. Karcinoide tumorer forekommer også i gastrointestinkanalen, hvor de forekommer oftere end i lungerne)

- **Typisk karcinoid tumor** (udviser **lav mitoseaktivitet**, der ifølge WHO-kriterier skal være < 2 mitoser/ 2 mm^2 , dvs. < 2 mitoser/10 HPF (high power fields²). Desuden indeholder "typiske" karcinoide tumorer **ingen nekroser**. Tumoren er opbygget af ensartede, polygonale, neuroendokrine celler anordnede i tæt lejrede, organoide formationer (såsom tætte cellereder, trabekler og rosetter med kernepalisadering). Varianter med mere tenformede celler eller pseudoglandulære vækstformationer kan også ses. Den neuroendokrine karakter af tumorcellerne påvises ved:
 - ♦ positive **immunfarvninger** for neuroendokrine markører som **synaptofysin**, **kromogranin** og **neuro-celleadhæsionsmolekyle (N-CAM)/CD56**.
 - ♦ påvisning af **intracellulære neuroendokrine granula** vha. **elektronmikroskopi**.

Tumorcellerne omgives af et **sparsomt stroma** med et rigeligt netværk af blodkapillærer, hvilket ofte kan være ansvarlig for **intratumoral blødning**. Imidlertid kan det intercellulære stroma være mere fremtrædende og **hyaliniseret**, især som følge af intratumorale degenerative forandringer. De neuroendokrine celler har **eosinofilt, granuleret cytoplasma** og små afrundede til **ovale kerner** med fint granuleret kromatinnet (såkaldt **"salt og peber"-kromatin**) samt **små nukleoler**. For 10 % af patienterne med "typiske" karcinoide tumorer ses metastasering til de regionale lymfeknuder, og hos ca. 5 % kan udvikles fjernmetastaser, f.eks. til lever eller knogle, især hvis primærtumor ikke er bortopereret radikalt)

- **Atypisk karcinoid tumor** (diagnosticeres, når en karcinoid tumor **udviser nekroser** (oftest **fokale**) og/eller en mitoseaktivitet sv.t. $> 2-10$ mitoser/ 2 mm^2 eller 10 HPF. Hos omkring 40-50 % af patienterne med "atypiske" karcinoide tumorer ses metastaser til regionale lymfeknuder eller andre organer. Prognosen er derfor betydelig dårligere for patienter med "atypisk" karcinoid (5-års overlevelse ca. 65 %) end for patienter med "typisk" karcinoid tumor (5-års overlevelse > 90 %))

² I de fleste mikroskoper svarer ét HPF med 40 x objektiv til et synsfeltareal på ca. $0,196 \text{ mm}^2$.



FORDØJELSESSYSTEMETS PATOLOGI

Dette kapitel omhandler patologiske forandringer i fordøjelsessystemets rørsystem (øsofagus, ventrikel og tarm), mens sygdomme i de andre fordøjelsesorganer behandles i næste kapitel.

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Øvre del af fordøjelsessystemet** (ses bl.a. ved **øsofagus-** og **cardialidelser** samt **ulcus/mavesår**)
 - **Pyrosis/halsbrænd**
 - **Dysfagi/synkebesvær**
 - **Regurgitation/refluks** (tilbageløb af ventrikel- og duodenalindhold op i øsofagus, der opleves som sure opstød)
 - **Dyspepsi** (kroniske eller **tilbagevendende smerter** eller ubehag centreret i øvre abdomen (**epigastrielt**). Patienter vil typisk klage over mavesmerter, oppustethed, kvalme eller dårlig fordøjelse. Ses bl.a. ved **ulcus/mavesår**)
 - **Hæmatemese** (er opkast af blod og forekommer mindre hyppigt. Ses ved **bristning af øsofagusvaricer** eller ved **ulcererende øsofagus-** eller **ventrikelcancer**)
- **Nedre del af fordøjelsessystemet**
 - **Ændret afføringsmønster** (kan bl.a. vise sig som diaré og obstipation, og er en hyppig manifestation ved kolorektalcancer. Diaré og obstipation kan koeksistere og ledsages ikke sjældent af abdominalsmerter)
 - ♦ **Diaré** (er hyppig afgang af tyndtflydende fæces, og defineres i gastroenterologien som afgang af **> 200 g fæces i døgnet** hos voksne, mindre hos børn. Diaréerne kan i nogle tilfælde være **slimede**, **fedtglinsende** eller **blodige**, i andre tilfælde er diaréerne vandige, som det ses ved den mikroskopiske colitis)
 - **Akut diaré** (ved symptomvarighed mindre end 14 dage)
 - **Kronisk diaré** (ved længerevarende symptomer. Her må kronisk inflammatorisk tarmsygdom og malabsorptionstilstande, f.eks. cøliaki, overvejes)
 - ♦ **Obstipation/forstoppelse** (defineres som vedvarende forsinket eller ufuldstændig afgang af abnormt faste og tørre fæces)
 - **Ileus/tarmslyng** (betegner tilstande hvor tarmpassagen er helt eller delvis hindret (tarmlilstopning), uanset årsag)
 - **Abdominalsmerter**
 - **Blod i fæces** (ses af mange årsager. Udredning og diagnostiske overvejelser vil bl.a. være styret af **patientens alder** og **samlede symptomatologi**. Frisk blod på afføringen hos en **ynge patient** skyldes oftest **hæmorrider** eller **fissurer**. Blodig diaré ses karakteristisk hos patienter med **colitis ulcerosa** og ved **pseudomembranøs colitis**. Blodig diaré, betinget af **akut infektion**, er sjældent forekommende i de vestlige lande, og udredningen heraf involverer i første række mikrobiologer. Hos **midaldrende** og **ældre patienter** må blod i fæces primært føre til udredning for **malign tumor** i fordøjelseskanalen, oftest i colon og rectum. Specielt ved karcinom i højre side af colon kan eneste symptom være træthed som følge af en blødningsanæmi. Blødningskilden er i andre tilfælde lokaliseret mere oralt, i øsofagus og ventrikel)
 - ♦ **Hæmatokexia** (er frisk blod på afføringen)
 - ♦ **Malæna** (er sort afføring)

- ♦ **Ikke makroskopisk synligt blod i fæces** (kan opvises ved at udføre en immunbaseret test (**faecal occult blood test, iFOBT**), som det anvendes ved befolkningsundersøgelse for kolorektalcancer)

UNDERSØGELSER

- **Cytologi**

- **Finnålsaspirater** (fra malignitetssuspekterede områder, primært metastaser, er en hurtig og enkel undersøgelse, der bidrager til vurdering af en tumors udbredelse. Såfremt sådanne områder ikke er palpable, kan bioptering foretages ved ultralydsvejledning)
- **Cytologisk undersøgelse af ascites** (udføres primært mhp. påvisning af tumorceller)
- **Afskrab af øsofagusslimhinden** (mhp. undersøgelse for svampeelementer finder undertiden anvendelse)

- **Histologi**

- **Endoskopi/kikkertundersøgelse** (foretages ofte ved den diagnostiske udredning af patienter med symptomer fra fordøjelsessystemet. Under endoskopien biopteres **malignitetssuspekterede svulster**. **Andre fokale forandringer**, såsom polypper fjernes, enten **in toto** (dvs. alt fjernes i et hele) eller i fragmenter (**piece meal-resektion**). Materialet sendes til patologi afdelingen mhp. histologisk undersøgelse, der giver de bedste muligheder for præcis diagnostik. I nogle tilfælde er sikring af **random biopsier** (biopsisted ikke bestemt af makroskopiske forandringer), f.eks. fra ventriklen mhp. påvisning af *Helicobacter pylori* indiceret. Endoskopiske mucosaresektater, f.eks. **transrektal endoskopisk mikrokirurgi (TEM)** anvendes i stigende grad. Anvendelsen af TEM sker primært i tilfælde af karcinomer, der anses for overfladiske, svær dysplasi samt i nogle tilfælde af benigne tumorer. Udviklingen går i retning af større og dybere resektioner ("**makrobiopsier**"), der endog har ført til **endoskopiske submukøse resektioner (ESR)**. Disse endoskopiske makrobiopsier kan være **diagnostiske** og evt. tillige **terapeutiske**, således at yderligere behandling ikke er indiceret. Ved disse teknikker modtager patologen **mere væv til histologisk undersøgelse** end ved traditionelt biopsimateriale, hvorved en mere præcis karakteristisk af den neoplastiske forandring, inkl. dennes **udbredelse**, er mulig. Den patoanatomiske undersøgelse af disse makrobiopsier muliggør således evaluering af **tumors dybdevækst** i de tilfælde, hvor tumor er overfladisk. Ved mistanke om malignitet sendes materialet som hasteprovet i overensstemmelse med det accelererede cancerpakkeforløb. Mens øvre og nedre del af gastrointestinalkanalen er tilgængelig for diagnostik ved hhv. øsofagus-gastro-duodenoskopi og koloskopi, er jejunum og ileum, bortset fra mest distale del af ileum, vanskeligt tilgængelig. Udbyttet af tyndtarmspassage, der er associeret med en høj stråledosis, begrænses til oplysning om stenose/dilatation)
- Endoskopiformer:

- ♦ **Endoskopisk retrograd cholangiopancreatografi/ERCP** (er en røntgenundersøgelse med indsprøjtning af kontraststof, hvor endoskopet føres ind gennem munden via øsofagus til ventriklen og duodenum. Herved kan galdegange og udførselsgange fra pancreas undersøges)
- ♦ **Gastroskopi** (føres ind gennem munden eller næsen via øsofagus til duodenum. Endoskopien benyttes til undersøgelse for kræft i øsofagus, mavesæk og duodenum. Det er den mest anvendte undersøgelsesmetode til disse kræftformer)

- ♦ **Koloskopi** (førs ind gennem anus, ind i rectum og videre ind i colon. Endoskopien benyttes til undersøgelse af rectum, colon og det sidste stykke af tyndtarmen (ileum))
- ♦ **Rektoskopi** (føres ind gennem anus og ind i rectum. Undersøgelsen er blevet erstattet af sigmoideoskopi. Rektoskopi af endetarmen anvendes dog stadig til præcis bedømmelse af, hvor højt oppe i rectum en knude sidder. Knudens placering har stor betydning for behandlingsformen)
- ♦ **Sigmoideoskopi** (føres ind gennem anus, ind i rectum og videre ind i nederste del af colon (colon sigmoideum), og benyttes derfor til undersøgelse af rectum og colon sigmoideum)
- **Operationspræparat/tarmresektat** (indebærer adækvat fiksering. Der skabes derfor hurtig kontakt mellem slimhinde og fiksativ ved en af de to metoder:
 - ♦ opklipping af præparatet og hurtig placering i bøtte med formalin
 - ♦ formalininfundering af "røret".Dette krav bør iagttages både ved karcinombærende resektater og ved andre store tarmpræparater, f.eks. morbus Crohn- og colitis ulcerosa-resektater. En sådan adækvat fiksering af disse ofte voluminøse præparater er afgørende for præcis diagnostik. **Makrofotografering** indgår ofte i rutineundersøgelsen. Der udtages væv fra disse præparater til mikroskopisk undersøgelse, således at **tumors type** og **omfang af spredning**, inkl. tumors relation til resektionsrande kan bestemmes. Der foretages tillige histologisk undersøgelse af alle påviste **lymfeknuder indeholdt i resektatet** mhp. påvisning af metastaser)
- **Objektiv undersøgelse**
 - **Anal inspektion**
 - **Rektaleksploration** (har vist sig at kunne afsløre $\frac{2}{3}$ af de rektale tilfælde af cancer samt nogle af analcancerne)
- **Biokemi**
 - **Blodanalyse** (bl.a. mhp. påvisning af anæmi, inflammation og malabsorption)
 - **Fæcesanalyse** (bl.a. mhp. undersøgelse for blod og for patogene mikroorganismer. Ved mistanke om infektiøs proces sendes dele af det biopterede materiale til mikrobiologisk afdeling)
 - **Ikke-invasive tests for Helicobacter pylori** (bl.a. ved mistanke om gastritis (b-gastritis) og ulcera)
 - **P-amylase** (måling af **pancreatic amylase** kan være induceret ved mistanke om penetration af ventrikel/duodenal ulcus til pancreas)
- **Billeddiagnostiske undersøgelser** (udføres bl.a. ved mistanke om eller etableret malign diagnose)
 - **Magnetic resonance imaging (MRI)** (giver oplysning om vægtykkelse og fistler og er således velegnet ved mistanke om morbus Crohn i tyndtarmen. Undersøgelsen er tillige velegnet til undersøgelse af retroperitoneale forhold samt forhold i det lille bækken, inkl. ekstramurale forandringer, f.eks. cancerspredning (specielt lokal stadiet) af rectumcancer) og peridivertikulitis)
 - **Ultralydsundersøgelse**
 - ♦ **Ultralydsundersøgelse af leveren** (kan udføres mhp. visualisering af metastaser)
 - ♦ **Ultralydsundersøgelse af abdomen** (kan udføres mhp. påvisning af ascites)
 - ♦ **Transrektal endoskopisk ultralydsundersøgelse** (bruges til visualisering af T-stadiet, hvis der foreligger en superficielt voksende rectumcancer samt til bedømmelse af muligheden for lokal tumorresektion (TEM eller ESR))



- **Kapselendoskopi** (giver information om mucosas profil og er implementeret i klinisk praksis)
- **Kolografi** (væsentlig teknik i udredningen af kolorektalcancer)
 - ♦ **CT-kolografi**
 - ♦ **MR-kolografi**
- **CT-skanning** (muliggør bl.a. påvisning af ascites)
 - ♦ **Torakoabdominal CT-skanning**
 - ♦ **Torakal CT-skanning**
- **Røntgenundersøgelse**
 - ♦ **Røntgenindhældning af colon** (kan visualisere divertikler, men spiller ingen rolle i diagnostikken af kolorektalcancer, bortset fra tilfælde af inkomplet koloskopi og ved klinisk mistanke om ileus)
 - ♦ **Røntgenoversigt over abdomen** (udføres mhp. påvisning af ileus og perforation (fri luft), en komplikation til bl.a. peptisk ulcus)
- **Arteriografi** (kan komme på tale ved mistanke om vaskulære forandringer, f.eks. angiodysplasi)

SYGDOMME I ØSOFAGUS

Inflammatoriske sygdomme

- **Øsofagitis** (er inflammation i øsofagus, hvor der endoskopisk, afhængig af ætiologien, kan ses **erosioner** (sår der kun involverer den superficielle del af mucosa), **ulcerationer**, **pseudomembraner** (ses som flødefarvede belægninger) og **vesikler/blærer**. Øsofagitis kan have følgende årsager:
 - **Infektøs øsofagitis** (ses oftest hos patienter med maligne lidelser og ved immunsuppressive tilstande. Disponerende er også diabetes mellitus og indtag af glukokortikoider)
 - ♦ **Svampeforårsaget** (agens er oftest svampe (**Candida albicans**), der tilhører den normale flora, men som ved proliferation og invasion i epitelet kan foranledige øsofagitis, der endoskopisk ofte beskrives som flødefarvede belægninger. **Andre svampe** (heriblandt **Aspergillus**) kan også forårsage øsofagitis)
 - ♦ **Virusforårsaget** (ses sjældnere end svampeforårsaget øsofagitis. Virusforårsaget øsofagitis ses bl.a. i tilfælde af infektion med **human papillomavirus (HPV)**, hvor der demonstreres papillomatøse strukturer, svarende til kondylomer. Desuden ses infektion med de forskellige **herpesvirus** (HSV, CMV, VZV og EBV)
 - ♦ **Bakterielt forårsaget** (er **usædvanligt**, men kan ses forårsaget af bakterier fra normalfloraen, *Mycobakterium tuberculosis*, *Stafylokokker* og *Streptokokker*)
 - ♦ **Parasitforårsaget** (heriblandt infektion med bl.a. *Pneumocystis*)
 - **Ikke-infektøs øsofagitis** (er langt hyppigere end den infektiøse)
 - ♦ **Reflusbetinget inflammation** (ses ved tilbageløb af ventrikel- og duodenalindhold op i øsofagus (ved kronisk reflux kaldet **Barretts øsofagus**), og er primært lokaliseret til distale del af øsofagus, hvor slimhinden fremtræder rødlig, i kontrast til den blege grålige farve af den normale øsofagusslimhinde)

- ♦ **Kemisk/farmakologisk forårsaget** (ses bl.a. ved brug af visse medikamenter, f.eks. NSAID og bifosfonater)
- ♦ **Fysisk** (ses ved bestråling, og er en komplikation til skleroserende behandling af øsofagusvaricer)

Dette spektrum af makroskopiske forandringer ved de forskellige ætiologier afspejles også histologisk. Således varierer det histologiske billede hvad angår omfang og cellesammensætning af betændelsesinfiltratet:

- Epitelbeklædningen er i nogle tilfælde fortykket (**hyperplastisk**).
- Ved **refluks** erstattes den normale epitelbeklædning i nogle tilfælde af cylinderepitel, der ofte ligner intestinalt epitel (**intestinal metaplas**i). Tilstanden kaldes **Barretts øsofagus**.

Histologisk kan den **infektiøse agens** i nogle tilfælde påvises. Det gælder især **svampeelementer**. **Virale inklusioner** kan undertiden demonstreres på rutinefarvede snit og ved immunhistokemisk undersøgelse. Med **PCR-teknik**, der kan udføres på formalinfikseret væv, foreligger mulighed for mere præcis diagnostik af mikroorganismer. Ved refluks oplever patienten typisk **pyrosis/halsbrand** og med udvikling af inflammation i nogle tilfælde **dysfagi**. Symptomet kan klinisk kvantificeres ved **intraøsofagale pH-målinger**. Endoskopisk noteres, primært distalt, en **rødlig slimhinde**)

- **Akut øsofagitis** (kan forårsages af **herpesvirus** eller **candida**, der begge ses ved immunsuppression)
 - **Kronisk øsofagitis** (ses ved vedvarende refluks, hvor en kronisk inflammation kan udvikles. **Barretts øsofagus** udvikles hos ca. 10 %. Væsentlig øget risiko for adenokarcinom pga. forudgående metaplas i forårsaget af den kroniske eksponering for mavesyre)
- **Barretts øsofagus** (er en forandring af øsofagusslimhinden, der indebærer, at **den normale pladeepitelbeklædning erstattes af cylinderepitel**, der i reglen bærer lighed med intestinalt epitel med forekomst af bægerepitelceller (**intestinal metaplas**i). Metaplasien involverer initialt **distale del** af øsofagus, men kan progredierte oralt. Endoskopisk noteres en ændring af slimhindens farve fra normal bleg grålig til mørk rødlig, hvilket modsvarer det histologiske fund af epitelændring fra pladeepitel til cylinderepitel. Barretts øsofagus er et resultat af **vedvarende refluks**, hvorved en række substanser (syre, galdesalte, fosfolipider, aktiverede pancreasenzym) bringes i kontakt med øsofagusslimhinden. Interaktion mellem disse substanser har indflydelse på skader, reparative processer og epitelændringer, hvorfor multipotente stamceller, i dette abnorme miljø, uddifferentieres til forskellige epiteltyper, der er mere **resistent mod syrepåvirkning** (heriblandt intestinalt cylinderepitel. Kun en lille del af individer med vedvarende refluks udvikler Barretts øsofagus. **Hiatushernie er disponerende** (herniering af en del af ventriklen gennem diafragma). Nogle livsstilsfaktorer korrelerer med denne tilstand, heriblandt **tobaksrygning** og **højt BMI**. Der ses familiær ophobning af tilstanden. Ud over påvisning af intestinalt epitel, der underbygger diagnosen Barretts øsofagus, undersøges vævsbiopsierne tillige for karcinomforstadier (**dysplasi**), idet tilstanden øger risikoen for udvikling af adenokarcinom, der kan være forudgået af dysplasi. Flere observationer retfærdiggør rubricering af Barretts øsofagus som en **form for tidlig neoplasi**, trods fravær af klassiske histologiske og cytologiske dysplasifund:
 - Forandringen er således karakteriseret ved **hyperproliferation** og **progression**, trods fjernelse af udløsende stimuli (refluks).
 - Desuden ses en række molekulære ændringer, heriblandt aneuploidi og mutation af P53 og P16, der karakteriserer en række neoplasier.

Dysplasi vil i reglen være en **flad proces**, der ikke kan visualiseres ved konventionel endoskopi. Med brug af avancerede endoskopiske teknikker, f.eks. **kromoendoskopi**, bedres mu-

lighederne for at målrette bioptering, således at størst mulig information opnås. Patienterne oplever **reflukssymptomer** som **pyrosis, især postprandialt, regurgitation af syre til mundhulen og dysfagi**. Pga. den øgede risiko for adenokarcinom, anbefales regelmæssig kontrolendoskopi med biopsi af patienter med Barretts øsofagus)

Mekaniske/motilitetsbetingede sygdomme

- **Mallory-Weiss' syndrom** (er en tilstand, hvor **eksplosive opkastninger** har medført gastro-øsofagal laceration, dvs. **rifter i cardia og distale øsofagus**. Syndromet er karakteriseret ved **øvre gastrointestinal blødning** sekundært til longitudinale rifter i cardia og distale øsofagus **mucosa og submucosa**. I modsætning til Boerhaaves syndrom er der altså ikke tale om en komplet perforation af øsofagus. Syndromet **ses primært hos alkoholikere**, men kan opstå som et resultat af enhver tilstand, der medfører en **pludselig stigning af det intra-gastriske tryk**. Endoskopisk ses typisk en eller flere 1-2 cm lange længdeforløbende, bloddækkede defekter. Symptomer kan være **hæmatemese** (blodig opkast) og **melæna** (sort af-færing farvet af blod). Syndromet forekommer hos 1-15 % af patienter, der indlægges med øvre gastrointestinal blødning. **Spontan opheling** i løbet af få dage er reglen, men meget sjældent kan tilstanden være fatal. Aktiv behandling er endoskopisk og kan bl.a. omfatte **el-koagulation og injektion med skleroserende midler**)
- **Boerhaaves syndrom/spontan øsofagusperforation** (er, i modsætning til Mallory-Weiss' syndrom, en **transmural perforation/ruptur** af øsofagus. Det er en sjælden, men alvorlig tilstand med høj mortalitet, og er karakteriseret ved en **komplet ruptur af øsofagus** som følge af **kraftige opkastninger**)

Vaskulære forandringer

- **Øsofagusvaricer** (er **dilaterede submukøse vener**, som udvikles hos patienter med portal hypertension, og som ved bristning kan resultere i **alvorlige blødninger** fra øvre del af gastrointestinalkanalen. Venerne i distale del af øsofagus såvel som i orale del af ventriklen danner anastomoser mellem porta- og cava-systemet. Ved øget tryk i et af systemerne kan venerne i submucosa og i adventitia dilateres (til en diameter på flere millimeter). Årsagen er **portal hypertension** som følge af **levercirrose**, der i Danmark oftest er alkoholbetinget. Ca. $\frac{1}{3}$ af cirrosepatienter oplever variceblødning, som også er langt den hyppigste årsag til blødningsepisoder i denne patientgruppe. Andre årsager til **blødning blandt alkoholikere** er:
 - Koeksisterende gastritis
 - Kronisk ventrikel ulcus og rifter i øsofagus (Mallory-Weiss' syndrom)
 - Portal hypertensiv gastropati (dilaterede blodkar i mucosa og submucosa i ventrik-lens corpus- og fundusregion)

Symptomer ses i reglen først ved **bristning af varicerne**, der ofte sker spontant ved en varic diameter > 5 mm. Blødningen kan være forudgået af **opkastning**. **Venestase og efterfølgende iskæmi** medfører nekrose/ulceration af slimhinden og bidrager således til at øge risikoen for blødning. Resultatet af variceruptur er en **kraftig, undertiden fatal blødning**. Øsofagusvaricer manifesterer sig endoskopisk som længdeforløbende, slyngede varicer under slimhinden. Varicerne er mest prominente i distale øsofagus, hvor overliggende mucosa kan være sæde for længdeforløbende ulcerationer. På autopsipræparater/obduktionspræparater og resektater kan forandringen være vanskelig at påvise, idet varicerne er kollapsede/sammenklappede. Trombose påvises sjældent i fravær af tidligere skleroserende terapi. Såfremt patienten overlever blødningen, ses **opheling med fibrose**, der fører til **strikturer**, dvs. forsnævring af øsofagus)

Neoplasi

- **Øsofaguskarcinom/spiserørskræft** (er en **malign epitelial neoplasme** udviklet i øsofagus. Makroskopisk præsenterer karcinomet sig som:

- en polypoid proces, der prominerer ind i lumen
- en ulcererende forandring
- en primært muralt (på øsofagusvæggen) voksende tumor

De initiale lokale manifestationer er afhængige af tumors makroskopiske profil. Typisk er det kliniske billede af en kakektisk³, anæmisk person, der klager over dysfagi. Den polypoid tumor vil tidligt medføre **dysfagi/synkebesvær**, der er det hyppigste symptom. Den ulcererende proces giver anledning til **blødning** (**hæmatemese** og **malæna**). Karcinomet **metastaserer lymfogen** til regionale lymfeknuder og **hæmatogen** til bl.a. lever og lunger. Med endoskopisk ultralydsskanning kan tumors dybdevækst i forhold til de forskellige lag i øsofagus fremstilles. Efter undersøgelse af tumors udbredelse og hensyntagen til almentilstanden tilbydes ca. $\frac{1}{3}$ af patienterne **operation**, men alligevel bliver en del af de operative indgreb kun **palliative** (lindring af smerter uden at behandle). **Strålebehandling** lindrer dysfagi og smerter, men er yderst sjældent kurativ. Andre palliative indgreb omfatter **endoluminale tumorreducerende teknikker** og nedføring af **lumenudvidende stent** til bedring af synkefunktionen. Prognosen for øsofagus cancer er dårlig)

- **Planocellulært karcinom i øsofagus** (er **globalt set det hyppigst** forekommende, men med signifikante, geografisk bestemte variationer. Karcinomet er typisk lokaliseret til **midterste tredjedel af øsofagus**. Ætiologien for det planocellulære karcinom er **multifaktoriel**, hvor **miljømæssige forhold**, herunder kost, tobaksrygning og alkohol, spiller en betydelig rolle. Infektion med **human papillomavirus (HPV)** er påvist i nogle tilfælde af øsofagus cancer. Udviklingen af det planocellulære karcinom forudgås af **dysplasi af pladeepitelet**)
- **Adenokarcinom i øsofagus** (er den **hyppigste variant i de vestlige lande**, og kan være udviklet i **Barretts øsofagus** (kronisk refluxbetingede forandringer), hvilket forklarer denne tumors lokalisation i **distale tredjedel af øsofagus**. **Overvægt** (højt BMI), især abdominal fedme, udgør en betydelig risikofaktor af det metaplastiske cylinderepitel)

SYGDOMME I VENTRIKEL

Inflammatoriske sygdomme

- **Gastritis** (er en inflammatorisk tilstand i ventriklen)
 - **Akut gastritis** (er en akut inflammatorisk tilstand i ventriklen karakteriseret ved **nekrose** af mucosa, ofte begrænset til dennes superficielle del (**erosion**)). Akut gastritis forårsages oftest af:
 - ♦ Indtagelse af **stor mængde alkohol**.
 - ♦ Indtagelse af visse **gastrotoksiske medikamenter**, herunder primært **NSAID** og **acetylsalicylsyre**.
 - ♦ **Steroid**.
 - ♦ Herudover er bakterien **Helicobacter pylori** til stede i mange tilfælde, og gastritforandringerne er mere udtalte ved højt bakterielt load. Bakterien er en få

³ **Kakeksi** beskriver **ekstrem afmagring** ved bl.a. underernæring, kroniske infektionssygdomme og cancer. Der optræder kvalme, nedsat appetit, anæmi, muskelsvækkelse, nedsat optagelse af næringsstoffer fra tarmen, stofskifteforstyrrelser samt diaré. Kakeksi udløst af sygdom skyldes som regel forøget produktion af cytokiner i immunsystemet.

µm lang, buet, **gramnegativ stav**, der vha. flageller og egen bevægelse (grundet organismens form) samt dens produktion af enzymer, bl.a. **protease** (der nedbryder slimlaget), bevæger sig igennem det slimlag (mucinbarrieren) der beklæder ventriklens mucosa.

Ventriklens beskyttende **mucinbarriere** kan gennembrydes af bl.a. alkohol og acetylsalicylsyre, hvorved der opstår **læsioner i slimhinden**, idet pH i ventriklens lumen er under 2 og pH under det beskyttende mucinlag (ind mod slimhindens celler) er omkring 7,4. Slimhinden producerer **bikarbonat** (HCO_3^-), som er med til at opretholde høj pH-værdi ved cellernes overflade, og virker derved beskyttende mod den lave pH i ventriklen. Sekretionen af bikarbonat stimuleres af **prostaglandiner**, som også øger fjernelsen af hydrogenioner med blodet. **NSAID-præparater hæmmer prostaglandinsyntesen**, hvilket yderligere bidrager til nedbrydning af den beskyttende mucinbarriere. Læsionerne i slimhinden er oftest overfladiske (**erosioner**), men kan ved sværere tilfælde strække sig igennem slimhinden (**ulcus**), hvilket kan medføre øvre gastrointestinal blødning, hvorfor tilstanden kaldes **akut hæmoragisk gastritis**. Baggrunden for udviklingen af disse **akutte (stress-) ulcera** er en kombination af hyperklorhydri og nedbrydning af den normale mucosabarriere. En ubalance mellem mucosaskade og utilstrækkelige reparationsmekanismer er karakteristisk. Mikrocirkulatoriske ændringer i slimhinden, induceret af massive fysiologiske påvirkninger som shock, sepsis, svære traumer, forbrændinger og multiorgansvigt, indikerer at **iskæmi bidrager i udviklingen af den hæmoragiske gastritis**. Uræmi kan være associeret med lignende forandringer, undertiden iatrogen betinget i forbindelse med korrektion af hyperkaliæmi. Endoskopisk findes ventrikelslimhinden karakteristisk ødematøs og rødlig, blodfyldt med multiple få millimeter store erosioner, der kan ses i hele ventriklen, om end **fundusregionen oftest er afficeret**. Når forandringen er udløst af medikamenter, er lokaliseringen dog **typisk centreret i antrum**. **Curlings ulcus**, udviklet i forbindelse med svære forbrændinger, og **Cushings ulcus**, associeret med større beskadigelser af CNS, er dog oftere solitære og dybe. Det histologiske billede varierer fra **hyperæmi og akut inflammation** af slimhinden, evt. med erosioner til **udbredt nekrose**. Symptomerne er oftest diskrete, og i de fleste tilfælde heler læsionerne op, og dækkes af fibrin, i løbet af få dage efter fjernelse af den udløsende faktor. I svære tilfælde kan billedet præges af massive blødninger og forløbe fatalt)

- **Kronisk gastritis/mavekatarr** (er en kronisk inflammatorisk betændelsestilstand i ventriklens slimhinde, der kan være lokaliseret til antrum, corpus-fundus eller hele ventriklen. Det histologiske billede er afhængigt af ætiologien, og kronisk gastritis kan derfor opdeles i subtyper korreleret til ætiologi og morfologi:
 - ♦ **Kronisk a-gastritis/autoimmun kronisk gastritis** (er en sjælden subtype, hvor primært **ventriculi corpus** og **ventriculi fundus** er involveret. A-gastritis er en **autoimmun tilstand**, hvor immunsystemet danner antistoffer mod bl.a. **parietalcellernes protonpumpe** (H^+/K^+ -ATPase), hvilket medfører stop i syresekretionen og hypoklorhydri) og mod **intrinsic factor** (IF). Histologisk ses **lymfocytter** og **plasmaceller** (især i dybe del af mucosa), **intestinal metaplasi**, **kirtelatrofi** (**atrofisk gastritis**) og **hyperplasi af endokrine celler**. Af komplikationer til tilstanden, ses **perniciøs anæmi** (lav blodprocent som følge af malabsorption af B_{12} -vitamin), **små karcinoide tumorer** i ventriklen samt en let **øget risiko for ventrikeldukarionom**)
 - ♦ **Kronisk b-gastritis/bakteriel kronisk gastritis** (er den **hyppigste form** for kronisk gastritis, og er generelt en meget hyppig tilstand. Primært er **antrum ventriculi** involveret. I langt de fleste tilfælde er inflammationen udløst af

Helicobacter pylori. Langvarig H. pylori- infektion formodes at være hovedårsag til kronisk aktiv gastritis. Omkring 20 % af alle danskere er inficeret med H. pylori, og hos op mod 85 % udvikles ingen symptomer eller komplikationer til infektionen. H. pylori er en **ureaseproducerende** (ureasen katalyserer nedbrydningen af urea/urinstof fra afstødte epitelceller til kuldioxid og ammoniak der neutraliserer mavesyren) **gramnegativ stav**, som lokalt afficerer ventrikelslimhinden og systemisk inducerer et immunrespons via sekretion af cytokiner og rekruttering af inflammatoriske celler (superantigenliggende effekt). Således sikres bakteriens mulighed for at overleve i det sure miljø og mulighed for at nå ind til slimhindeoverfladen, hvor den lejr sig i tæt kontakt med epitelet. Frigjorte ammoniak-ioner, fosfolipaser og toksiner fremmer nedbrydningen af slim og epitel, hvorefter et inflammatorisk respons udløses. H. pylori-associeret gastritis giver ofte **ingen eller kun lette dyspepsigener**. Histologisk ses **mange lymfocytter**, evt. i tætte **aggregater**, og **plasmaceller** samt **neutrofile granulocytter**, især i superficielle del af mucosa. H. pylori kan visualiseres i det rutinefarvede histologiske snit, men specialfarvninger og immunhistokemisk undersøgelse med brug af antistoffer rettet mod bakteriens antigener tydeliggør fundet. Ved **ureasetest på biopsimaterialet** kan opnås information om H. pylori-status inden for en time. Infektion med bakterien kan også påvises med ikke-invasive tests (**urea-udåndingstest**, baseret på bakteriens CO₂-produktion) og ved **fæcesantigentest**. Ca. 95 % af de afficerede individer har **IgG-antistoffer mod H. pylori**, der ikke kan eliminere bakterien. Ubehandlet er infektionen således i reglen **livslang**. Afhængig af bakteriens virulens kan b-gastritis kompliceres med **kronisk ulcus** samt **intestinal metaplasia** og **atrofi af mucosa (atrofisk gastritis)**. Desuden er bakterien et anerkendt **karcinogen** (øget risiko for udvikling af både **ventrikelkarcinom** og **malignt lymfom** i ventriklen). Behandling omfatter **eradikation**, evt. i kombination med syrehæmmer)

- ♦ **Kronisk c-gastritis/chemical kronisk gastritis/reaktiv kronisk gastritis** (er hyppigere forekommende end a-gastritis, men ikke så hyppigt forekommende som b-gastritis. Primært er **antrum ventriculi** involveret, og tilstanden kan være forårsaget af:

- **Galderefluks**
- **Medikamenter**, heriblandt NSAID og acetylsalicylsyre
- **Alkohol**

Disse kemiske substanser forårsager **ødelæggelse af epitelet** i ventrikelslimhinden, **erosion** (afstødning af slimhinde, og er i modsætning til ulcus overfladiske) og **ulceration** af slimhinden, der følges af regenerativ hyperplasi (ses som **foveolær hyperplasi**). Histologisk ses **snoede foveolae** (tragtformede fordybninger) i lamina epithelialis, **ødem**, **blødning** og **bundter af glatte muskelceller** i lamina propria, **kardilatation** og kun **få betændelsesceller** (minimal eller ingen inflammation). Komplikation kan ses i form af **kronisk ulcus**, især i pylorus)

- ♦ **Diverse typer af kronisk gastritis**

Der er ringe korrelation mellem symptomer, endoskopiske fund og histologi. F.eks. har mange patienter med dyspepsi en histologisk normal ventrikelslimhinde, og omvendt er nogle individer med histologisk inflammeret slimhinde uden symptomer. I langt de fleste tilfælde ses dog infiltration i lamina propria med **lymfocytter**, undertiden **lejret i tætte aggregater** (follikler), og **plasmaceller** Samtidig forekomst af **neutrofile granulocytter** er udtryk for aktivitet i inflammationen. Denne kan være

associeret med **intestinal metaplasi** (omdannelse af det normale ventrikelepitel til epitel af intestinal type) og inflammatorisk destruktion af mucosas kirtler, resulterende i **atrofi**. Tilstanden kaldes **atrofisk gastritis**)

- **Ulcus gastroduodenale/mavesår** (er en lokaliseret defekt/lokalt substanstab (sår) i slimhinden i **ventriklen (ulcus ventriculi)** eller i **proksimale duodenum (ulcus duodeni)**). Substanstabet involverer **mucosa i hele dennes tykkelse** (penetrerer lamina propria et muscularis mucosa) og strækker sig evt. dybere ned i væggen. **Erosion** refererer derimod til et substanstab begrænset til den **superficielle del af mucosa**)
 - **Akut ulcus** (er ofte **multiple** (akutte ulcerationer) og ofte forårsaget af stress (**stressulcera**). Et ulcus opstår, når slimhindens beskyttelsesfaktorer er nedsatte. Ætiologien kan opdeles i:
 - ♦ Eksogene årsager
 - **Medikamenter**, heriblandt NSAID og acetylsalicylsyre
 - **Alkohol**
 - ♦ Endogene årsager
 - **Stress** (shock)
 - **Traume** (der forårsager stress)
 - **Forbrændinger (Curlings ulcus)**, der opstår ved svære forbrændinger, hvor reduceret plasmavolumen fører til iskæmi og nekrose af ventrikelmucosa)
 - **Læsioner i hjernen** (f.eks. traumer, der igen fører til en stresstilstand))
 - **Kronisk ulcus/ulcus pepticum/peptisk ulcus/peptic ulcer disease** (er ofte solitært (dvs. forekommer ofte som et enkelt sår), og er typisk lokaliseret til ventriklens antrumdel, pylorus eller første del af duodenum. **Koeksisterende ulcera i ventriklen og duodenum** påvises dog oftere, end hvad der kan forklares ved tilfældigheder. Det kroniske ulcus er oftest < 2 cm, kanten er veldefineret, og evt. ses større blodkar i bunden, der kan være koageldækket. Ved opheling resterer et diskret stjerneformet parti i slimhinden over en **fokalt fortykket væg**. Heling af en erosion (superficiel slimhindedefekt) vil derimod ikke efterlade makroskopiske forandringer i slimhinderelieffet. Ulcusbunden kan ved det kroniske ulcus være lokaliseret i submucosa eller dybere. Bunden opbygges lumbalt af **nekrotisk debris**, herunder **inflammert granulativsvæv** (kapillært rigt bindevæv) og **fibrøst væv**, der erstatter tunica muscularis. Omgivende intakte mucosa er betændelsespræget og hænger ofte ind over tilgrænsende del af ulcusbunden. Ved opheling persisterer fibrosen, der er årsagen til den fortykkede væg. Ætiologien ved det kroniske ulcus er **multifaktoriel**. Tidligere ansås **saltsyre** og **pepsin** som centrale faktorer i ulcusudviklingen, og opfattelsen er dog også forenelig med lokaliseringen i slimhinder, der grænser op til syreproducerende slimhinde (primært antrum og første del af duodenum). Problemet med denne hypotese er dog, at syreniveauet ikke er sammenhængende med udviklingen af ulcus, hvorfor **syreniveauet** i nogle tilfælde er **højt**, mens det i andre tilfælde er **normalt** eller endog **lavt** (hvilket ses når ulcustilstanden breder sig oralt og involverer corpusdelen medførende destruktion af de syreproducerende parietalceller). Ofte har patienter med **ventrikululcus normal eller lav syreproduktion**, og mange med højt syreniveau får ikke ulcus. Patienter med **duodenalt ulcus har normalt eller højt syreniveau**. Man mener derfor, at årsagen til udvikling af kronisk ulcus er en svækkelse af slimhindens forsvarsmekanisme, hvilket kan ske ved:
 - ♦ **Infektion med Helicobacter pylori** (er en vigtig faktor, der bidrager til nedbrydning af mucosabarrieren på to samhoørende måder:

- **direkte nedbrydning** som følge af cytotoxin- og ammoniakproduktion
- **indirekte nedbrydning** som følge af det inflammatoriske respons, der udløses ved infektionen.

Skaden er således et resultat af både infektion og den associerede inflammation. Bakterien er **oftere associeret med ulcus duodeni** end med ulcus ventriculi. Udvikling af ulcus i duodenum kan forudgås af en omdannelse af den normale duodenalslimhinde til en slimhinde af ventrikelttype (**gastrisk metaplas**), der sker under påvirkning af et **øget syreload**. Denne ændring er en forudsætning for kolonisering af duodenalslimhinden med *H. pylori*)

- ♦ **Indtag af farmaka** (som acetylsalicylsyre og NSAID, forårsager en stigende andel af alle ulcera, **primært i ventriklen**. Disse medikamenters ulcerogene effekt indebærer:
 - hæmning af prostaglandinsyntesen
 - direkte skadelig påvirkning.

Tobaksrygning øger ligeledes risikoen for ulcus)

Genetiske faktorer spiller antagelig også en rolle for ulcusudviklingen. Den **gastrinproducerende tumor** (oftest lokaliseret til pancreas) er en sjælden årsag til kronisk ulcus i ventrikel og tyndtarm. Her dannes ofte **multiple, behandlingsresistente ulcera (Zollinger-Ellisons syndrom)**. Ulcus kan forårsage smerter i epigastriet (**dyspepsi**), der ofte er natlige eller indtræder 1-3 timer efter et måltid. Smerter er mere karakteristiske ved duodenal ulcus end ved ventrikululcus. Karakteristisk oplever patienterne **spiselindring**. Symptomet er dog ikke obligat, og ca. $\frac{1}{5}$ af alle ulcera vil være **asymptomatiske**. Symptomer i øvrigt er afhængige af tilstedeværelse af **komplikationer**, der er alvorlige og undertiden fatale:

- ♦ **Blødning/blødende gastroduodenalt ulcus** (påvises hos ca. 20 % af ulcuspatienter. Blødningen er oftest okkult/ikke forstået og kan manifestere sig ved **blødningsanæmi**. Massiv, livstruende blødning ses i sjældne tilfælde)
- ♦ **Perforation til peritoneum/perforeret ulcus** (kan billeddiagnostisk verificeres ved påvisning af **luft i peritoneum**. Perforation har en mortalitet på nærværd 30 %)
- ♦ **Penetration til naboorgan/penetrerende ulcus** (f.eks. til pancreas. **Forhøjet p-amylase** kan styrke klinisk mistanke om denne komplikation)
- ♦ **Stenose** (ses oftest som **pylorusstenose**, der er en risiko ved ulcuslokalisering til pylorusringen (den del af ventriklen med snæveste passageforhold). Stenose accentueres yderligere i takt med ødem samt fibrose af væggen, der dannes under ophelingen af ulcus)

Forekomsten af det kroniske ulcus findes **øget blandt patienter** med levercirrose, kronisk obstruktiv lungelidelse, hyperparathyroidisme og kronisk nyresygdom, som behandles med dialyse eller transplantation. **Øget incidens** ses blandt individer med α_1 -antitrypsinmangel og ved Zollinger-Ellisons syndrom. Ved **lokalisering i ventriklen** er det ikke muligt endoskopisk sikkert at **differentiere et kronisk ulcus fra en ulcererende cancer**. I forbindelse med gastroskopian tages derfor biopsier til histologisk undersøgelse. Dette er derimod ikke nødvendigt ved **det duodenale ulcus**, der stort set **altid er benignt**. Generelt er den objektive undersøgelse negativ. Undertiden påvises **blødningsbetinget anæmi**. Moderne farmakoterapi omfatter **antibiotisk eradikation af *H. pylori*** i kombination med **syrehæmmende behandling**, f.eks. protonpumpehæmmere. **Seponering af ulcerogen medicin** forsøges og ryge-

stop tilrådes. Hovedprincippet i ulcusbehandling er i dag medicinsk, og kirurgisk terapi (resektion/vagotomi) anvendes kun yderst sjældent og primært ved komplikationer)

Vaskulære forandringer

- **Portal hypertensiv gastropati** (er dilaterede blodkar i mucosa og submucosa i ventrikulens corpus- og fundusregion, er en hyppig årsag til blødning ved levercirrose, og ses derfor typisk hos alkoholikere)

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- **Funduspolyp** (er den **hyppigst identificerede polyp** og generelt en relativt hyppigt påvist forandring, der kan optræde **sporadisk** eller udvikles **som komplikation til behandling af kronisk ulcus med protonpumpehæmmere**. I sjælde tilfælde er fundet **association med familiær adenomatøs polypose (FAP)**. Uanset baggrund ses ved endoskopien multiple millimeterstore polypper i corpus-/fundusdelen af ventriklen. Det histologiske billede præges af **cystisk dilaterede kirtelstrukturer**. Traditionelt opfattes funduspolyppen som en hamartomatøs proces, men nye undersøgelser har dokumenteret genetiske ændringer, der taler for, at processen bør rubriceres som en **neoplastisk polyp**)

Neoplasi

- **Ventrikelkarcinom** (udgør langt den største del af de neoplastiske læsioner i ventriklen, og er på verdensplan den **næsthyppest cancerrelaterede dødsårsag**. Ventrikelkarcinomet er en **malign tumor**, udviklet fra ventrikelslimhindens epitel, og er i langt de fleste tilfælde et **adenokarcinom**. Der findes to histologiske subtyper af gastrisk adenokarcinom:
 - **Intestinal type** (opstår i distale del af ventriklen hos **ældre mennesker**, og er associeret med **kronisk b-gastritis** (H. pylori-associeret), **atrofi** og **intestinal metaplasia**, der menes at være forstadiet til de dysplastiske ændringer, der fører til denne type gastrisk adenokarcinom. Mikroskopisk ses kirtelstrukturer, der bærer lighed med det kolorektale adenokarcinom)
 - **Diffus type** (forekommer hyppigere hos **yngre mennesker**, og er også associeret med **H. pylori-infektion**, men ikke med atrofi og intestinal metaplasia. Typisk er de mindre differentierede og kan udvise **linitis plastica**, der er et karakteristisk makroskopisk/endoskopisk fund, hvor der ses en eksofytisk proces (prominerende ind i lumen) eller en pladeformet fortykkelse (uden intraluminal komponent), der kan være begrænset til et mindre område eller involvere større dele af ventriklen, ofte med intakt overliggende slimhinde. Den diffuse type kan, i nogle tilfælde, præsentere sig som et ulcus, og er associeret med en **dårligere prognose** end den intestinale type)
 - ♦ **Signetringscellekarcinom (SRCC)** (er et malignt karcinom af den diffuse subtype, der kan opstå forskellige steder, heriblandt i ventriklen. Mikroskopisk ses **slimfyldte signetringceller** (hvor nucleus er displaceret til periferien pga. mucindråber i cytoplasmaet), og det makroskopiske billede svarer til **linitis plastica**. 10-20 % af linitis plastica-tilfælde er ikke forårsaget af SRCC'er)

Ventrikelkarcinomet er oftest **lokaliseret til cardiaregionen eller antrum**. Sjældnere er corpus eller hele ventriklen involveret. Cardiaregionen er et såkaldt **"hot-spot"** for cancerudvikling, karakteriseret ved overgang fra én celletype til en anden. Ventrikelkarcinomet opstår som et resultat af en kompleks interaktion mellem **genetisk prædisposition, infektion med Helicobacter pylori**, der er et anerkendt karcinogen, og **kost** (nitratrige, røgede og saltede fødeemner). Udviklingen af ventrikelkarcinom antages at være forudgået af en **kronisk**

inflammation, intestinal metaplasi, atrofi og dysplasi, der kan være flad, sjældnere dannes en polyp. Denne udviklingssekvens er mest konstant for den intestinale variant. Tumoren præsenterer sig med **almensymptomer**, inkl. **anoreksi, vægttab og træthed**, der kan tilskrives anæmi som følge af blødning. Tillige noteres **lokale symptomer** som **ulcuslignende smerter og dysfagi ved cardiainvolvering**. **Hæmatemese og melæna** er sjældnere observeret. Diagnosen etableres ved histologisk undersøgelse af biopsimateriale. Spredning sker:

- **direkte** ved indvækst og gennemvækst af væggen med udsæd i peritoneum og metastaser til ovarier (Krukenbergs tumor)
- **lymfogent** til regionale lymfeknuder, men også til supraklavikulær lymfeknude på venstre side af halsen (Virchows glandel)
- **hæmatoget**, oftest til leveren

Prognosen er dårlig, idet diagnosen ofte først stilles i et avanceret stadie, og en del af disse patienter er ikke operable)

- **Gastrointestinal stromal tumor (GIST)** (er en **sjælden mesenkymal tumor**, der udgår fra de **myenteriske Cajals celler** (pacemaker-celler i plexus Auerbach, lokaliseret til tunica muscularis, hvorfra cellerne innerverer begge muskellag). Ca. 60-70% af alle GIST udvikles i ventriklen, hvor den er den hyppigst forekommende mesenkymale tumor, men udgør kun en lille del af alle neoplasier udviklet i ventriklen. GIST er i reglen en **velafgrænset tumor**, der i tidlige stadier er begrænset til ventriklens væg, dækket af en intakt slimhinde. Størrelsen kan variere fra < 1 cm og op til > 10 cm. Store tumorer præges af **blødning og nekrose**. Tumor er opbygget af **bundter af tenformede celler**. Det biologiske potentiale kan være vanskeligt sikkert at fastslå, men **stor størrelse af tumor og høj mitoseaktivitet** indikerer aggressivitet. Forløbet er tillige påvirket af tumors udbredelse på diagnosetidspunktet. Behandlingen er operation, og de ikke-resektable tilfælde kan behandles med tyrosinkinaseinhibitor)
- **Malignt lymfom** (udviklet primært i ventriklen udgør ca. 5 % af alle tilfælde af maligne tumorer i ventriklen og ca. 20 % af alle ekstranodale maligne lymfomer, hvilket er den højeste forekomst af malignt lymfom, primært udviklet uden for de lymfatiske system. Dermed er ventriklen den **hyppigste lokalisation for det ekstranodale maligne lymfom**. De fleste er **højt differentierede B-cellelymfomer** udviklet i en *Helicobacter pylori*-associeret kronisk gastritis (**kronisk b-gastritis**). Prognosen er bedre end for karcinom)

SYGDOMME I TYNDTARM

Kongenitte lidelser

- **Meckels divertikel/diverticulum ileale** (er den hyppigste gastrointestinale kongenitte misdannelse, der påvises hos ca. 2-4 % af befolkningen. Divertiklet repræsenterer den **persisterende** intestinale ende af **ductus vitellinus/ductus vitelointestinalis/blommesækstilk**, der er en bred stilk som forbinder blommesækken med mellemtarmen. Den persisterende del af ductus vitellinus danner en **udposning på ileum**. Divertiklet er et eksempel på et **ægte divertikel**, idet alle tarmens lag indgår i divertiklets væg. Divertiklet er lokaliseret ca. **60-100 cm fra ileocaecalstedet** på den antimesenterielle side af ileum. Længden varierer fra ca. 1 til mere end 10 cm. En **fibros streng** kan hænge frit fra divertiklets apex eller være **vedhæftet umbilicus**. **Fistel** (rørformet sår) mellem divertiklet og umbilicus kan forekomme. Histologisk ses **udklædning med tyndtarmsslimhinde** (ileumslimhinde) og tillige (i ca. halvdelen af tilfældene) **ektopisk mucosa**, oftest af **ventrikelttype**. Kun få procent får på et tidspunkt symptomer, i reglen i barnealderen. Adhæsion og invagination kan medføre **obstruktion**. **Ulceration** med **blødning** og i nogle tilfælde **perforation** kan være induceret af

ektopisk ventrikelvæv. I sådanne tilfælde kan sygdomsbilledet fejlagtigt blive tolket som **akut appendicitis**)

Inflammatoriske sygdomme

- **Enteritis** (er inflammation i tyndtarmen)
 - **Infektiøst betinget inflammation/infektøs enteritis** (er globalt den **hyppigste årsag til diaré** (i tyndtarm såvel som colon). I **udviklingslandene** er tilstanden en **hyppig dødsårsag**. Derimod ses i **vestlige lande** kun få fatalt forløbende tarminfektioner. Således er den hyppigst forekommende bakterielle årsag til gastroenteritis i Danmark, **Campylobacter jejuni**, næsten altid **selvlimiterende**. Mange HIV-positive udvikler diaré, der bl.a. kan være udløst af **opportunistiske tarminfektioner** grundet immunsuppression (hos ca. 20 % af HIV-positive med kronisk diaré påvises dog ikke en ætiologisk agens) og/eller **direkte skader** som følge af HIV (**HIV-enteropati**). Andre årsager til diaré i denne population inkluderer **bivirkning til den medicinske behandling**. Udredning af infektiøse tarmsygdomme er hidtil primært blevet varetaget i mikrobiologisk regi. Det er således ofte ikke muligt at typebestemme den infektiøse agens ved histologisk undersøgelse af snitpræparater af biopsier fra intestinalkanalen. Dette gælder bl.a. såkaldt **small intestinal bacterial overgrowth**, en antagelig underdiagnosticeret årsag til **kronisk diaré** og **malabsorption**, som følge af **brud af den normale homeostase** i tyndtarmen med etablering af en **colonlignende bakterieflora**. På snitpræparater heraf demonstreres myriader af bakterier, hvis typebestemmelse kræver dyrkning eller PCR-analyse. **Patologens rolle** ved udredning af infektiøse tarmsygdomme har derfor i reglen været begrænset til påvisning af:
 - ♦ **svampe** (f.eks. *Candida albicans*)
 - ♦ **mykobakterier** (især *Mycobacterium tuberculosis*)
 - ♦ **virale inklusionslegemer**
 - ♦ **opportunistiske parasitter** som:
 - **protozoer** (f.eks. amøber (***Gardia lamblia***) og flagellater (***Cryptosporidium parvum***))
 - **indvoldsorme/helminter** (f.eks. fladorme/platyhelminthes (***Schistosoma***, der forårsager Bilharziosis) samt rundorme/nematodes (***Strongyloides stercoralis*** og ***Enterobius vermicularis***))
 - Flere af nævnte mikroorganismer er **sjældne i Danmark**, og forekommer især hos **immunsupprimerede** (organtransplantatrecipienter og AIDS-patienter) samt undertiden blandt **immunkompetente**, bl.a. pga. **høj rejseaktivitet (travellers diaré)** eller **ændret demografi**. I nogle tilfælde kan immunhistokemisk undersøgelse tydeliggøre mikroorganismer i snitpræparatet. Dette gælder bl.a. cytomegalovirus (CMV) og spirokæter. Med implementering af molekylærdiagnostiske analyser, f.eks. **in situ-hybridisering** og **PCR-teknik** på flere patologi-afdelinger, foreligger imidlertid nu mulighed for påvisning af en række mikroorganismer på **formalinfikseret væv**, inkl. flere typer virus. Ved klinisk mistanke om infektiøs tilstand anbefales det dog stadig, at dele af det biopterede væv sendes ufikseret til mikrobiologisk afdeling, bl.a. mhp. resistensbestemmelse)
 - **Ikke-infektiøst betinget inflammation**
 - ♦ **Cøliaki/glutenallergi/gluten-induceret enteropati** (er en **kronisk, T-celle-medieret** inflammatorisk tyndtarmssygdom, der udløses ved indtagelse af glutenholdige fødevarer blandt **genetisk disponerede**. Det er den hyppigste

malabsorptionstilstand i de vestlige lande, og er karakteriseret ved en **abnorm slimhinde i øvre del af tyndtarmen**, der normaliseres på glutenfri diæt, men som igen bliver abnorm under påvirkning af gluten. **Gluten** er et **heterogent kompleks** af mange forskellige proteiner, og består overordnet af de to grupper af **oplagringsproteiner**, kaldet **prolaminer** (alkoholopløselige) og **glutelin** (syre-/base-opløselige). Gluten **findes især i hvede**, men også i byg, rug, havre, relaterede arter og hybrider samt produkter af disse (f.eks. malt). Cøliaki forekommer globalt, men oftest i de områder, hvor hvede indgår i en stor del af føden. Alle etniske grupper kan afficeres. Cøliaki er en **multifaktoriel sygdom** med gluten som kendt ekstern udløsende faktor. **Genetisk disposition** er en stor del af ætiologien, idet cøliaki er kraftigt associeret med **HLA-DQ generne** (over 90 % af cøliakipatienterne har **DQ2** eller **DQ8**). Omkring 30 % af baggrundsbefolkningen har dog samme vævstype, hvilket viser at HLA-DQ2/8 kun er delvis ansvarlig for den genetiske disposition til cøliaki samt at fravær af HLA-DQ2/8 med stor sikkerhed udelukker cøliaki. **Virusinfektion** spiller muligvis også en stor rolle i udviklingen af cøliaki. **Adenovirus (serotype 12)**, omfatter således et protein, der deler en aminosyresekvens med **gliadin** (proteinfraktion, der indgår i den sygdomsfremkaldende del af proteinerne i hvede). De fleste patienter med cøliaki udviser serologisk tegn på tidligere infektion med denne agens. Desuden spiller **immunologiske forhold** en rolle, underbygget af associationen med en række autoimmune lidelser (f.eks. type 1-diabetes og autoimmun thyroiditis). Patogenesen involverer et **kompleks samspil** mellem **intestinal permeabilitet**, **miljømæssige**, stærke **genetiske** og **immunologiske faktorer**, omfattende et adaptivt og et innat immunrespons overfor glutenpeptider. Mucosainflammationen opfattes som et gliadininduceret T-cellerespons, omfattende **CD4 (hjelper)-T-lymfocytter** i **lamina propria** og **CD8 (cytotoksisk)-T-lymfocytter** i **lamina epithelialis**. Under processen dannes **antistoffer mod vævstransglutaminase** (der katalyserer dannelsen af en isopeptidbinding mellem en fri aminogruppe og carboxylsyregruppen på protein- eller peptidbundet glutamin). Endoskopisk er **mucosa normal**, eller der anes en **affladigelse af plicae circulares**, især i distale del af duodenum og proksimale afsnit af jejunum. Det **histologiske billede** af den **duodenale mucosa** ved cøliaki dækker et bredt spektrum, varierende fra **normal morfologi** til en **totalt atrofisk mucosa**. Et tidligt histologisk fund er karakteristisk **T-lymfocytter** imellem cellerne i **lamina epithelialis**. Senere ses tillige **breddeøgede** og **afkortede villi**, der er beklædt med et **læderet, lavt epitel**. Totalt tab af villi noteres i fremskredne tilfælde. I **lamina propria** ses mange **lymfocytter** og **plasmaceller**. Højden af mucosas villi er reduceret, mens kryptzonens bredde er øget. Villus/krypt-ratio (normalt 3/1-5/1) ændres til værdier < 3/1. I overensstemmelse hermed karakteriseres billedet derfor som en **krypthyperplastisk villusatrofi**. Forandringerne i duodenum (reduceret overfladeareal og beskadigelse af overfladeepitelet) resulterer klinisk i malabsorption. Det **kliniske billede hos børn** er ofte karakteristisk, præget af bl.a. væksthæmning og store lyse defækationer, der flyder på vand. **Voksne cøliakipatienter** udviser et langt mere **multifaceteret billede**, og i denne patientgruppe må en række differentialdiagnostiske overvejelser indgå i vurderingen. **Jernmangelanæmi, resistent for oral behandling**, er ofte første symptom. Mangel på calcium og D-vitamin kan føre til **osteomalaci/bløde knogler**. Ikke sjældent

har cøliakipatienter således få eller ingen gastrointestinale gener, men derimod **overvejende ekstraintestinale symptomer**, f.eks. dermatitis herpetiformis, arthritis og kronisk hepatitis. Ved klinisk mistanke om cøliaki (**diaré, træthed og vægttab**) undersøges **serologisk** for **IgA-antistoffer mod vævstransglutaminase** og for **deamineret gliadin-IgG** (peptidfraktion af gluten). Bestemmelse af **endomyseale antistoffer** (antistoffer mod endomysium, der er bindevæv som omskeder hver enkelt myocyt) finder også anvendelse. Nogle cøliakipatienter er imidlertid negative for disse antistoffer (2-3 % har IgA-mangel). Diagnosen kan i reglen bekræftes på det karakteristiske histologiske billede. Behandlingen indebærer **livslang glutenfri diæt** samt indtag af **kalcium** og **D-vitamin**. **Sene komplikationer** til cøliaki omfatter **ulcerativ jejunitis** og **T-celle-lymfom i tyndtarmen** (der er den hyppigste neoplastiske komplikation til cøliaki og er en højmalig lidelse). Cøliaki findes i sjældne tilfælde associeret med **adenokarcinom i tyndtarmen** og **karcinom i orofarynx og i øsofagus** og øger muligvis risikoen for **kolorektalt adenokarcinom**. Malignitet i fordøjelseskanalen ses især efter langvarig ubehandlet cøliaki)

- ♦ **Stråleinduceret enteritis** (er skader på tyndtarmsepitelet som **følge af strålebehandling af abdominale neoplasier** (tyndtarmen er mere strålefølsom end tyktarmen). Den **fikserede del af tyndtarmen**, dvs. duodenum, proksimale del af jejunum og terminale del af ileum, er mest udsatte, idet disse parter modtager en konstant maksimal stråledosis. **Tidlige forandringer** (8-10 dage efter bestråling) omfatter **kerne karyoreksi** (fragmentering af kernemateriale) og **udtalt eosinofili af cytoplasmaet** (farves stærkt rødt med eosin). De følgende dage udvikles **ødem, hæmostase** og **fibrinaflejring** i mucosa. Inflammation er vanligvis beskeden. **Cellulær atypi** og **nekrose** (inkl. **fibrinoid nekrose af kar**) følger. **Opheling med fibrose** indtræder typisk 2-3 måneder efter strålebehandlingen. Som i andre organer kompliceres stråleinducerede skader i **sjældne tilfælde** med **sarkom** i det afficerede område, hvilket karakteristisk først diagnosticeres ca. 10 år efter strålepåvirkningen)
- ♦ **Morbus Crohn/Crohns sygdom** (er en segmentær, granulomatøs og transmural inflammatorisk og ideopatisk tilstand, som kan afficere alle afsnit af mavetarmkanalen, men som især afficerer distale del af ileum)
- ♦ **Medikamentelt udløst inflammatorisk læsion/skade på slimhinden** (f.eks. udløst af NSAID, er et velkendt billede i lighed med NSAIDs effekt på den øvrige del af gastrointestinalkanalens slimhinde)

Vaskulære sygdomme

- **Mesenteriel iskæmi** (er en tilstand, hvor blodtilførslen er utilstrækkelig til at opretholde tarmens ernæring. Årsagerne er typisk reduktion i den arterielle blodtilførsel. Tre arterier er ansvarlige for blodforsyningen: a. mesenterica superior, a. coelica og a. mesenterica inferior)
 - **Ischaemia intestinalis/akut intestinal iskæmi/akut tyndtarmsiskæmi** (er en tilstand, hvor tarmens blodforsyning er utilstrækkelig til at sikre organets ernæring. Såfremt resultatet er nekrose, foreligger et infarkt (**tyndtarmsinfarkt/intestinalt infarkt**), der i denne lokalisation ofte **er et gangræn/koldbrænd** (betegner nekrose med bakterielt betinget forrådnelse). I lighed med ætiologien til iskæmi og infarkt i andre organer er **årsagen i tarmen** også oftest relateret til patologiske forandringer af det arterielle systems vægge:
 - ♦ **Okklusive tilfælde/okklusiv arteriel sygdom**

- **Aterosklerose** (er den hyppigste årsag, og er ikke sjældent kompliceret med trombedannelse in loco (på stedet), der kan medføre okklusion (ca. 50 % af de okklusive tilfælde). Såfremt denne proces ikke er etableret akut, kan dannelsen af et kollateralt kredsløb forhindre eller bremse udviklingen af iskæmisk skade)
- **Emboli** (hvor ca. 95 % kommer fra hjertets atrier eller ventrikler, udgør ca. 25 % af de okklusive tilfælde)
- **Vaskulitis** (af mindre kar, er en sjældnere årsag til okklusionen)
- ♦ **Ikke-okklusive tilfælde/non-okklusiv sygdom** (udgør ca. 50 % af alle tilfælde af akut intestinal iskæmi. 1/4 af de patienter, som dør af tyndtarmsiskæmi, har ingen okklusion, men har haft cirkulatorisk svigt som følge af hjertesvigt eller hypotension)
 - **Systemisk hypotension**
 - **Hjerteinsufficiens/hjertesvigt** (evt. i kombination med blodtab)
- ♦ **Venetrombose/mesenteriel venøs trombose** (er en mindre hyppig årsag, hvor flere faktorer som hyperkoagulabilitet, portal hypertension, intraabdominal inflammation, tumorvækst i krøset samt tidligere abdominal kirurgi/traume disponerer)

Celledød relateres til **kalciumioners indtrængen** i cellen gennem den beskadigede cellemembran. I tilfælde af **ikke-okklusiv iskæmi** udvikles skaden dog oftest først **efter hypoperfusionsperioden**, dvs. på et tidspunkt, hvor blodgennemblødningen er reetableret. Der tales således om **”re-perfusionsskade”**, der bl.a. medieres af frie radikaler og TNF (tumor necrosis factor)- α . De patologiske forandringer findes mest distinkte ved **infarkt**, (afficerer, inden for gastrointestinalkanalen, oftest tyndtarmen, dvs. infarkt findes **lokaliseret til a. mesenterica superioris forsyningsområde**). Det afficerede område af tarmen ses dilateret og væggen er i fremskredne tilfælde mørk misfarvet, blårød til sort. Forandringen udvikles **primært af mucosa**, i mere **fremskredne stadier** involveres tillige **dybere dele af tarmvæggen**. Ved transmural affektion er **serosafladen fibrinbelagt**. Histologisk ses **zone af nekrotisk væv**. Tilgrænsende vitale tarmvæv præges karakteristisk af dilaterede blodfyldte kar (**aktiv hyperæmi**) og **ødem**. Iskæmi ledsages af abdominalsmerter, hvis intensitet afhænger af den hastighed, hvormed tilstanden er udviklet:

- ♦ **Langsomt udviklede tilfælde** (er oftest på basis af **mesenteriel aterosklerose**, og præges af abdominalsmerter (**abdominal angina**), der i tilfælde af tyndtarmsaffektion karakteristisk er **måltidsrelaterede**. I nogle af disse tilfælde kan tyndtarmens mucosa-profil præges af **atrofi** med tab af slimhindefolder. Ved **colonaffectio** ledsages smerterne af **rektal blødning** eller **blodtilblandede diaréer**. I sådanne tilfælde kan mucosa indeholde blødningsrester og være dækket af en pseudomembran af slim, cellerester og fibrin)
- ♦ **Hurtigt udviklede tilfælde** (er oftest som følge af **trombe** i aterosklerotisk kar eller som følge af **embolus**. Patienten oplever svære **turevise abdominalsmerter**, der modsvarer infarkt (gangræn). I disse akutte tilfælde noteres karakteristisk en **diskrepans** mellem udtalte abdominalsmerter og påfaldende **få objektive fund**)

Såvel behandling som forløb vil afhænge af flere faktorer, primært om patienten er **peritoneal** (klinisk tilstand med hård abdomen betinget af intraabdominale forhold, hvor omentum majus kaldes ”spacing policeman”). I dette tilfælde er behandlingen **kirurgisk** (såfremt grundlidelsen tillader det) med hurtig **reetablering af blodforsyningen** og **resektion af det infarcerede/gangrænøse tarmafsnit**, inkl. en bræmme

af vitalt tarmvæv. I nogle tilfælde er forandringerne imidlertid så udbredte og frem-skedne, at resektion af det afficerede tarmafsnit vil medføre **kronisk malabsorptionsyndrom**. I andre, mildere tilfælde kan **symptomatisk behandling inkl. antibiotika** og korrektion af eventuel hjerterinsufficiens være de primære tiltag. Ubehandlet er forløbet af **det transmurale infarkt/gangræn**, der indebærer **paralyse**, fatalt som følge af **perforation med peritonitis**. I tilfælde, hvor forandringerne er begrænsede til mucosa, kan regeneration med genetablering af intakt mucosa forventes. Såfremt infarceringen involverer del af væggen, kan **fibrose med stenose** blive resultatet. Dette ses oftest ved affektion af colon)

- **Kronisk tarmiskæmi** (skyldes **okklusiv aterosklerose** i mindst én ud af tre tarmarterier. Oven i stenoserne aflejres tromber, som trods kollateraler til sidst kompromiterer kredsløbet)

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- **Peutz-Jeghers' syndrom** (er en **genetisk betinget polypose** (forekomst af multiple polyper af samme slags), som nedarves **autosomt dominant**. Halvdelen af tilfældene er familiære, de øvrige udviklet som følge af en ny mutation. Én af manifestationerne ved Peutz-Jeghers' syndrom er **gastrointestinale hamartomatøse polypper (Peutz-Jeghers' polyp)**. Polypperne kan optræde hele vejen gennem gastrointestinalkanalen, men **ses i særlig udtalt grad i tyndtarmen**. Sjældnere findes disse polypper i andre dele af gastrointestinalkanalen, inkl. ventrikel og colon. I syndromet indgår, foruden polypper, ofte **mukokutane pigmenteringer**, især på læber og kindslimhinde. Peutz-Jeghers' polypper adskiller sig makroskopisk ikke væsentligt fra andre gastrointestinale polypper, men **det histologiske billede er karakteristisk**. Der ses således en centralt placeret, **forgrenet grundstok af glat muskulatur**, beklædt af en mucosa, der bærer lighed med den mucosa der omgiver polyppen. Polypper lokaliseret til tyndtarmen producerer ikke sjældent **intussusception** (et tarmstykke forskudt teleskopagtigt ind i det efterfølgende tarmafsnit), der medfører **abdominalsmærter, partiel eller komplet intestinal obstruktion** eller **blødning**. Peutz-Jeghers-polyppen er ikke i sig selv neoplastisk, men **syndromet øger risikoen** for udvikling af **maligne tumorer**, ofte i **en ung alder**, sommetider allerede i alderen 10-20 år, både i gastrointestinalkanalen og i andre lokaliteter. Ekstraintestinal lokalisation er ofte **genitalier** og **mamma**. Peutz-Jeghers' syndrom-genet er identificeret. Det er således muligt at udføre **genetisk screening** for familied medlemmer til afficerede individer. Bærere tilbydes screening af bl.a. gastrointestinal cancer)

Neoplasi

(trods tyndtarmens betydelige omfang er denne del af tarmsystemet kun sjældent sæde for neoplasi. På årsbasis diagnosticeres i Danmark kun ca. 100 tilfælde af primære maligne tumorer i denne region, fordelt mellem nedenstående neoplasier)

- **Adenokarcinom** (udgør ca. 2 % af samtlige gastrointestinale tumorer)
- **Karcinoid tumor** (udgør ca. 25 % af alle tyndtarmstumorer. Karcinoide tumorer i tyndtarmen og proximale colon er ofte multicentriske og er ofte associeret med **carcinoidsyndrom**, der består af flushing, diarré, takykardi eller hypotension, bronkospasme, telangiektasi og højresidig hjertesvigt. **Carcinoidsyndrom** skyldes overproduktion af serotonin, men også andre neuroendokrine stoffer (som histamin, prostaglandiner, kallikrein, bradykininer, substans P, gastrin, kortikotropin-neuronspecifik enolase), og **opstår først ved metastatisk sygdom**, sædvanligvis til lunger eller lever)
- **Malignt lymfom**

- **Gastrointestinal stromal tumor (GIST)** (udgør i denne lokalisering ca. 20-30 % af alle GIST)
- **Metastaser** (oftest fra ovariecancer og malignt melanom)

SYGDOMME I APPENDIX

Inflammatoriske sygdomme

- **Appendicitis acuta/akut appendicit/akut blindtarmsbetændelse** (er akut inflammation i appendix vermiformis, og er den **hyppigste gastrokirurgiske tilstand** (der udføres ca. 9000 **appendektomier**, dvs. fjernelse af appendix, i Danmark årligt), der kan forekomme i alle aldersgrupper, men påvises **oftest blandt børn og unge**, hvor det lymfoide væv er rigeligt. I mange tilfælde er **ætiologien ukendt**, men betændelsen kan være forårsaget af en **obstruktion** af appendix eller terminale del af ileum, forårsaget af **fækolitter** (hård fæcesklump), **hyperplasi af det præeksisterende lymfoide væv**, muligt induceret af **betændelse** (f.eks. virusinfektion), **fremmedlegeme** eller **svulst**. **Infestation** (infektion med parasitter) med **børneorm/oxyurer** (*Enterobius vermicularis*) kan i sjældne tilfælde forårsage obstruktion. Desuden menes **slaggefattig** (fiberfattig) **kost** at være disponerende. Ved obstruktion er der risiko for infektion i det obstruerede organ, men obstruktionen kan også føre til **øget intraluminalt tryk, venøs stase og trombose af intramurale kar**, hvilket fører til **iskæmisk beskadigelse af slimhinden**, hvorved denne kan invaderes af de i tarmen normalt forekommende bakterier. Inflammationen vil herefter spredes transmuralt. Billedet præges i tidlige stadier af en **injiceret serosa** (rødlig, som følge af dilaterede kar), der beklæder et opsvulmet organ. Senere noteres **fibrinbelægnings** på overfladen. Lumen kan være opfyldt af **pus** (ved bakteriel infektion). Histologisk ses **transmural infiltration** med **neutrofile granulocytter**, der i mere fremskredne stadier ledsages af **nekrose**. I tilfælde af nekrose er væggen karakteristisk grønlig. Basis af appendix er fikseret til caecum, mens resten af appendix er fri. Dette forklarer de **forskellige lokaliseringer af appendix** (retrocaecalt, subcaecalt, retroilealt, preilealt eller pelvisk) og medfører stor **variation i sygdomsbilledet** hos patienter med appendicit. **Smerter** og **ømhed** i nedre højre kvadrant (højre fossa iliaca) korrelerer med forekomst af en inflammeret, pusfyldt og dilateret appendix og præger oftest billedet, men klinikken kan være atypisk, især ved retrocaecalt lejret appendix. Lignende symptomer kan imidlertid udløses af andre sygdomme, inkl. **ekstrauterin graviditet, salpingitis** (inflammation i æggelederen) samt **komplikationer til ventrikel ulcus og divertikler**. Ved perforation af den inflammerede appendix (påvist i 15 % af tilfældene) kan smerterne klinge af. I nogle tilfælde er en **forstørret lymfeknude i mesenteriet** eneste patologiske fund. Inflammationen kan hurtigt sprede sig til **parietale peritoneum** og nærliggende strukturer. Forløbet udspilles vanligvis i løbet af 1-3 døgn. Næsten alle helbredes ved **appendektomi**. Diagnose og behandling kan begrænse sværheden af sygdommen og risikoen for komplikationer (perforation). Ubehandlet kan tilstanden være fatal som følge af **peritonitis efter perforation**. Specielt ved lejring retrocaecalt kan diagnosen appendicitis klinisk være vanskelig. I denne situation ses undertiden **fibrinbetaget sammenlodning** af tilgrænsende organer og omentum majus. En perforation vil da føre til en afgrænset betændelsesproces, betegnet **periappendikulær absces**)
- **Kronisk inflammatorisk tarmsygdom/inflammatory bowel disease (IBD)** (er en kronisk, ideopatisk betændelsestilstand i tarmen som kan involvere appendix. IBD består af de to sygdomme motbus Crohn og colitis ulcerosa)
 - **Morbus Crohn/Crohns sygdom**
 - **Colitis ulcerosa**

Neoplasi

- **Karcinoid tumor i appendix** (er en, i langt de fleste tilfælde, **benign** neoplastisk proces udviklet fra **neuroendokrine celler (enterokromaffine celler)** i appendix vermiformis, identificeret i knap 1 % af alle appendektomipræparater. Karcinoid tumor er i denne lokalisering en ikke sjælden neoplasi, hvor ætiologi og patogenese ikke er vel belyst. Tumorcellerne indeholder ofte **serotonin**. Det klassiske billede er en **velgrænset gul**, op til 10 mm stor **nodulus, lokaliseret til organets apex**. Mange tumorer er dog så små, at de først opdages ved mikroskopi. Histologisk præges billedet af **hobe af ensartede celler** med regelmæssige **runde kerner** og **fint granuleret eosinofilt cytoplasma**. Karcinoid tumor i appendix er oftest et **tilfældigt fund** i forbindelse med den morfologiske undersøgelse af appendektomipræparatet. Behandlingen afhænger af lokalisering og størrelse:
 - Ved lokalisering af karcinoid tumor **distalt i appendix** (ved apex), der er det karakteristiske billede, og tumorstørrelse **< 1 cm**, er metastasering meget sjælden, og der foretages sædvanligvis **appendektomi**. Yderligere behandling ikke indikeret.
 - Ved tumorer **> 2 cm** i diameter, tumorer **nær basis** eller **goblet celletype** foretages **højresidig hemikolektomi**.

En diameter over 10 mm og/eller involvering af resektionsranden, hvilket er usædvanligt, kan altså berettige overvejelser angående yderligere kirurgi. Da levermetastaser er meget sjældne, ses carcinoïdsyndrom næsten aldrig)

SYGDOMME I COLON OG RECTUM

Kongenitte lidelser

- **Morbus Hirschsprung/megacolon congenitum/Hirschsprungs sygdom (HS)** (er en medfødt tilstand karakteriseret ved **mangel på ganglioceller** i rectum eller i større dele af tarmen. Tilstanden medfører **manglende peristaltik** og deraf følgende **intestinal obstruktion** (partiell eller total). Sygdommen er en type af **megacolon**, fordi tarmen proksimalt for stenosen ofte er meget dilateret som følge af obstruktionen)

Inflammatoriske sygdomme

- **Infektiøst betinget inflammation** (udgør globalt set en betydelig sundhedsmæssig opgave. Forholdene vedrørende disse sygdomme omtalt under tyndtarmen kan også appliceres på colon og rectum)
 - **Pseudomembranøs colitis** (er en **akut, ofte iatrogen betinget**, inflammatorisk tarmlidelse, der skyldes **toksiner** dannet af bakterien **Clostridium difficile**. C. difficile er en **anaerob, grampositiv, sporedannende stav**. Bakterien danner to toksiner: et **enterotoksin (toksin A)**, der virker **kemotaktisk** på neutrofile granulocytter samt **øger permeabiliteten** af tarmvæggen, og et **cytotoksin (toksin B)**, der **depolymeriserer aktin**, hvilket resulterer i destruktion af cytoskelettet. En forudsætning for udvikling af colitis og diaré er formering af bakterien med produktion af tilstrækkelig mængde toksin. Dette kan ske, når den normale tarmflora ændres i forbindelse med **antibiotikabehandling (antibiotikaassocierede colitis)**. Hyppigheden er ikke kendt, men det vurderes, at der i Danmark er flere tusinde tilfælde om året. Sporer fra bakterien kan overleve længe i miljøet, hvilket forklarer, at bakterien er vanskelig at fjerne. **Ændring af tarmfloraen**, der danner baggrund for den **antibiotikaassocierede colitis** (iatrogen betinget sygdom), kan også ses ved **antineoplastisk kemoterapi**. Disse forhold kan forklare forekomsten af epidemiske udbrud på hospitaler (det vurderes at ca. 8-10 % får en infektion under et hospitalsophold) og understreger vigtigheden af god håndhygiejne hos patienter og personale. Desuden forekommer

sporadiske tilfælde af pseudomembranøs colitis. Sygdommen forekommer vanligvis **ikke hos spædbørn**, idet de ikke har toksinreceptorer. Det endoskopiske billede er karakteriseret ved lyse grågule til hvidlige **belægnings (pseudomembraner)** på slimhinden. Disse pseudomembraner består af et **inflammatorisk eksudat** af slim, fibrin, cellerester og strøg af neutrofile granulocytter, karakteristisk lejret over en **inflammatorisk colonmucosa med erosioner**. Klinisk varierer billedet fra en **løs afføring** til **svære diaréer**, der kan være **blodtilblandede**, ledsaget af **abdominalmerter** og **feber**. I forbindelse med **høj toksinproduktion** kan **megacolon toxicum/toksisk megacolon** (akut dilatering af colon proksimalt for obstruktion) udvikles sekundært til C. difficile-associeret pseudomembranøs colitis med risiko for **perforation**. Ubehandlet er forløbet i sådanne tilfælde fatalt. Behandling indebærer **seponering af de udløsende antibiotikum** og evt. specifik behandling rettet mod C. difficile)

- **Ikke-infektiøst betinget inflammation** (udgør en mere betydelig del af patologi-afdelinger-nes rutineopgaver)
 - **Kronisk inflammatorisk tarmsygdom/inflammatory bowel disease (IBD)** (er en **samlebetegnelse** der omfatter morbus Crohn og colitis ulcerosa. Det kliniske billede, de patoanatomiske forhold samt den medikamentelle behandling af de to sygdomme har både ligheder og forskelligheder. Ætiologi og patogenese er stadig ufuldstændigt belyst, men kan næppe tilskrives en enkelt agens eller en enkelt distinkt mekanisme. Antagelig foreligger interaktion mellem flere forskellige faktorer (**multifaktoriel ætiologi**). Fokus er bl.a. rettet mod et **genetisk betinget ændret immunologisk respons** på **normale bakterielle komponenter** i tarmlumen og **ændring af mucosas epitel**, der normalt udgør en effektiv barriere mod lumenale mikrobielle elementer. Der er påvist flere genvarianter (**polymorfier**) associeret med morbus Crohn og colitis ulcerosa. Hertil kommer **miljømæssige faktorer**, som **rygning (forværrer forløbet af morbus Crohn, men bedrer forløbet af colitis ulcerosa)**, der synes at interagere med de genetiske risikofaktorer. Trods divergerende karakteristika har disse to sygdomme også **mange fællestræk**. Begge sygdomme kan f.eks. optræde i **samme familie**, har **samme debutalder** (15-30 år), forekommer hos en **overvægt af kvinder** og individer af **høj social status**. Karakteristiske histologiske ændringer ved de to sygdomme ses først 6-8 uger efter symptomdebut. Selvom de morfologiske forandringer af de to kroniske inflammatoriske tarmsygdomme således er ret karakteristiske, er præcis diagnostik (differentiering mellem morbus Crohn og colitis ulcerosa) langtfra altid mulig på biopsimateriale (biopsier omfatter kun mucosa og evt. del af submucosa). **Tværfagligt samarbejde** mellem klinikere og paraklinikere er her, som inden for mange andre sygdomstilstande, en forudsætning for optimal udredning og behandling. Komplikationer til både morbus Crohn og colitis ulcerosa omfatter:
 - ♦ Intraintestinale komplikationer
 - **Intestinalt karcinom** (patienter med morbus Crohn eller colitis ulcerosa har en let øget risiko for udvikling af karcinom i tarmen. Dette gælder primært for patienter med sygdomsdebut i ung alder, udbredt og langvarig inflammation, disposition for kolorektal cancer samt i de tilfælde, der er kompliceret med primær skleroserende kolangitis)
 - ♦ Ekstraintestinale komplikationer
 - **Afficerede led** (arthritis)
 - **Hud** (erythema nodosum og pyoderma gangrænosum)
 - **Øjne** (uveitis)
 - **Galdegange** (primær skleroserende kolangitis)

Ca. 10-15 % af begge sygdomme udviser fra starten akut, fulminant forløb, der ofte fører til operation. Andre patienter oplever **få sygdomsperioder**, der efterfølges af lange **sygdomsfrie forløb**. I øvrige tilfælde forekommer kronisk eller kronisk intermitterende sygdom, der oftest medfører operation)

- ♦ **Morbus Crohn/Crohns sygdom** (er en **segmentær** (skip læsioner⁴), **granulomatøs** og **transmural inflammatorisk tilstand**, som kan afficere **alle afsnit af mavetarmkanalen** (fra mundhulen til anus), men oftest er sygdommen lokaliseret til overgangen mellem tyndtarmen og tyktarmen (**ileocaecal-regionen**). Endoskopisk ses **væggen fortykket**, hvor mucosaen udviser **brostensrelief**. Serosa er mat. Histologisk ses specifikke forandringer i form af **granulomer** og karakteristiske forandringer som **transmural inflammation** og **fibrose**, tætte **lymfocyttaggregater** samt **dybe ulcerationer**. Symptomatologien ved morbus Crohn er mere broget end ved colitis ulcerosa, afhængigt af bl.a. sygdommens lokalisation, men mest karakteristiske symptomer er **intermitterende diaré** og **smerter** samt **udfyldning i højre fossa iliaca**. Komplikationer til morbus Crohn omfatter:

- **Fistler** (der er rørformede sår, ses mellem forskellige tarmafsnit, mellem tarm og andre hulorganer (f.eks. urinblæren, vagina) samt mellem tarmsegmenter og hud)
- **Mekanisk ileus/mekanisk tarmslyng/akut tarmobstruktion** (er en tilstand, hvor tarmpassagen er hindret på grund af aflukning af tarmen (obstruktion), og opstår ved morbus Crohn som følge af den fibroserende inflammation)
- **Fissurer** (der er længdeforløbende sår, er sammen med anale fistler karakteristisk for morbus Crohn og kan være debutsymptomet)

Behandlingen af morbus Crohn er **kombineret medicinsk-kirurgisk**. **Operationsindikationer** omfatter intestinale komplikationer som stenose og fistler. I modsætning til operation for colitis ulcerosa er kirurgi ved morbus Crohn **ikke i sig selv kurativ**, da sygdommen kan involvere ”røret” fra cavum oris til anus. Idet der foreligger **risiko for kortttamssyndrom**, skal indgrebet være **tarmkonserverende**, således at omfanget af resektion af det komplikationsskadede tarmsegment begrænset mest muligt. Et alternativ til kirurgi med resektion af stenotiske partier er således **endoskopisk ballondilatation**)

- ♦ **Colitis ulcerosa** (er en **diffus, kontinuerlig, uspecifik inflammation** i kolonslimhinden, som stort set altid **involverer rectum**. Colitis ulcerosa kan yderligere brede sig til **distale colon** (evt. som **pancolitis**, dvs. hele colon, hvilket ses hos 20-30 %), og kan desuden afficere et lille stykke af **distale ileum** (**back wash ileitis**). Colitis ulcerosa er hyppigere forekommende end morbus Crohn. Endoskopisk ses væggen at have **normal vægtykkelse**, mens mucosa forekommer **rødlig** og **granuleret**. Serosa er normal og blank. Det histologiske billede er præget af et **ændret kryptmønster**, sammenlignet med den normale colonmucosa, hvor krypterne er parallelt anordnede og lige forløbende. Der kan ses **kryptabscesser** (ophobning af granulocytter i kryptlumina) og **flade ulcerationer**. Symptomer er primært **diaréer**, der kan være **blodige** og **slimede**. Komplikationer til colitis ulcerosa omfatter:

⁴ Skip læsioner betegner afficerede partier adskilt af normale områder.

- **Inflammatoriske/post-inflammatoriske polypper/pseudopolypper** (er opbygget af ”øer” af **inflammeret colonslimhinde**, i nogle tilfælde omgivet af en ulcereret mucosa, og forekommer oftere ved colitis ulcerosa end ved andre inflammatoriske tarmsygdomme. Disse strukturer kan blive prominente)
- **Toksisk megacolon** (er en **alvorlig** tilstand, som patienter med colitis ulcerosa i sjældne tilfælde kan udvikle. Her sker der en **betydelig dilatation** af et colonsegment, **oftest transversum**, men **risiko for rupture**)

Medikamentel behandling af colitis ulcerosa vil ofte føre til **remission** i løbet af få døgn. Ved inflammation begrænset til rectum er **lokal installation af et antiinflammatorisk medikament**, f.eks. et aminosalicylsyrederivat, den foretrukne behandling. I fravær af medicinsk terapeutisk effekt, ved svær blødning eller perforation, er der indikation for operation. **Fjernelse af colon og rectum er kurativ**)

- **Mikroskopisk colitis** (er en fællesbetegnelse for en række kroniske, **idiopatiske** (ukendt ætiologi) lidelser uden karakteristiske makroskopiske forandringer, men med **typiske histopatologiske (mikroskopiske) forandringer**. Tilstanden er karakteriseret ved store, vedvarende **vandige/tynde, ublodige diaréer**, trods normal endoskopi. Histologisk noteres et **bevaret kryptmønster** (krypterne er parallelt anordnede) samt øget forekomst af **lymfocytter** og **plasmaceller i lamina propria**. Mikroskopisk colitis opdeles i to undergrupper:
 - ♦ **Lymfocytær colitis** (hvor der, foruden den øgede forekomst af lymfocytter i lamina propria, forekommer **mange lymfocytter i epitelet** (> 20 %). Der ses ingen kollagenaflejring)
 - ♦ **Kollagen colitis** (hvor der ses et prominente **bånd af kollagen** lejet under overfladeepitelet (**subepitelt**)). Desuden ses en del **intraepiteltale lymfocytter**)

Begge lidelser præsenterer sig som **intermitterende** eller med **kronisk vandig diaré** 5-10 gange dgl. Der kan være **kolikagtige mavesmerter** (40 %) samt **vægttab** (40 %). Ætiologien til den mikroskopiske colitis er ikke veletableret, men muligheden for en **autoimmun tilstand** har været diskuteret, baseret på associationen med bl.a. thyroidealidelser, morbus Sjögren, reumatoid arthritis og cøliaki (op til ¼ af patienterne med cøliaki har også mikroskopisk colitis). Man har en hypotese om, at tilstanden skyldes en **immunologisk reaktion** på en **mucosaskade** blandt prædisponerede individer. Der ses **association med brug af NSAID og protonpump hæmmere**. Afføringsprøver, inflammatoriske markører og koloskopi er normale. Der er evidens for **effekt af Budesonid** (glykokortikoid med lokal virkning i tarmen), især for kollagen colitis, men også i nogen grad for lymfocytær colitis. **Antidiarémidler** har ligeledes nogen effekt. **Spontan remission** forekommer, men både kronisk recidiverende og kronisk kontinuerlige former findes)

Mekaniske/motilitetsbetingede sygdomme

- **Diverticulosis coli** (er en tilstand hvor der forekommer **falske divertikler/pseudodivertikler** i colon, der ikke er inflammatoriske. Divertikler er **udposninger/herniering af colonvæggen**, og optræder i et antal fra et enkeltstående til multiple. 95 % af alle divertikler findes i sigmoideum og i **colon descendens**. Divertikler kan være:
 - **Ægte divertikler** (hvor væggene opbygges af **alle organets lag**. Sådanne tilfælde, der **oftest er kongenitte** (f.eks. Meckels divertikel), er **sjældent forekommende**)

- **Falske divertikler/pseudodivertikler** (hvor det kun er slimhinden (**mucosa**), og evt. dele af submucosa, der danner en **udposning igennem tunica muscularis**. Denne forandring er **akvisit/erhvervet** og en **hyppig colonforandring** i de vestlige lande. Det er falske divertikler der ses ved diverticulosis coli)

Indtagelse af en diæt med lavt fiberindhold (**slaggefattig kost**) **øger risikoen for obstipation**. Obstipation medfører **øget intraluminalt tryk i colon**, hvilket resulterer i en risiko for, at der opstår herniering af mucosa igennem muskellagene i colonsvæggen. Slaggefattig/fiberfattig kost er altså en **betydende ætiologisk faktor**, og udvikling af divertikler er et resultat af et misforhold mellem det intraluminalt tryk og svagheder i colons væg. Slaggefattig kost fører til en **abnorm motilitet af colonmuskulaturen**, der resulterer i øget intraluminalt tryk og herniering af mucosa svarende til svage områder i væggen. "Kanaler" af karførende bindevæv, der penetrerer colons muskulatur, repræsenterer sådanne svage zoner. Specielt hos ældre, hvor bindevævet taber dets elasticitet. Karrene repræsenterer **vasa recta, der penetrerer med sin blodforsyning til slimhinden**. Desuden disponerer visse bindevævssygdomme (f.eks. Marfans syndrom). I sådanne tilfælde kan forandringen ses hos yngre individer. Fæces, der ophobes i divertiklerne, danner ofte hårde knolde (**fækulitter**), der kan erodere mucosa i bunden af divertiklerne, **Bakterier** i fæces for herved **adgang til krøset og inducerer inflammation**. Diverticulosis coli kan være helt uden gener eller medføre symptomer:

- **Divertikulose** (betegner en **asymptomatisk tilstand**, som dog ofte giver anledning til **flatulens/luftafgang**, og refererer til forekomsten af **multiple divertikler**. Tilstanden ses hos langt hovedparten af patienterne med diverticulosis coli (90 %). Divertikulose rammer i reglen colon sigmoideum. Mucosa findes ofte **ødematøs**, og **væggen er karakteristisk fortykket og rigid/stiv**. På snit gennem resektatet ses slimhindeudposninger igennem væggen, svarende til **falske divertikler**. Disse kan være **fæcesfyldte**. Histologisk ses herniering af mucosa og evt. del af submucosa igennem en ofte tyk tunica muscularis. Bunden af divertiklerne kan være **ulcererede** (blødning forekommer sjældent, men kan føre til anæmi) og **inflammerede** svarende til divertikulitis)
- **Divertikulitis** (udvikles hos 10-20 % af patienterne, og referer til at der foreligger en **infektion i vævet omkring divertiklerne** og ikke en intraluminal infektion. Tilstanden ledsages af **feber, ømhed** og **smerter**. Hvis betændelsen involverer det omgivende krøs betegnes tilstanden **peridivertikulitis**)
- **Divertikelsygdom** (betegner, i modsætning til divertikulose, en **symptomatisk tilstand**. Symptomerne omfatter **venstresidige kolikagtige smerter**, fornemmelse af **oppustethed, obstipation** eller **ændrede afføringsvaner** (såsom alternerende diaré). **Affektion af urinblæren** kan manifestere sig som **dysuri** (smerter ved vandladning). Klinisk kan tilstanden være vanskelig at differentiere fra colonkarcinom. Kun omkring 10 % af dem med divertikler har symptomer på grund af tilstanden. Af disse udvikler $\frac{3}{4}$ divertikulitis. Det er imidlertid uklart, hvorvidt divertikler i sig selv kan være årsag til ubehag)

Undertiden er sigmoideum ramt af både **karcinom** og **divertikler**, hvilket er forventeligt i betragtning af begge tilstandes **høje prævalens i vestlige lande**. Diagnosen kan etableres på **røntgenundersøgelse med kontrastindhældning**. Undertiden visualiseres divertikelåbninger under **endoskopi**. Derimod kan diagnosen ikke stilles histologisk på biopsimateriale. Den ukomplicerede divertikulose er sjældent ledsaget af væsentlige gener. I sjældne tilfælde indtræder pludselig svær blødning. Symptomgivende divertikulose kan oftest **behandles medicinsk**. **Akut divertikulitis** behandles med **antibiotika**. **Resektion** er indiceret ved:

- Mislykket medicinsk behandling af akut divertikulitis.
- Mistanke om koeksisterende karcinom.
- **Komplikationer** som **perforation, fistler, ileus** og **svær blødning**.

Patienter, der er i høj risiko for recidiv og perforation (gælder bl.a. patienter i immunosuppressiv behandling samt patienter med kronisk nyresvigt) bør ligeledes tilbydes operation)

- **Volvulus** (beskriver **torkivering/rotation** af et **tarmsegment** og **dets mesenterium**. Ved volvulus opstår en tilstand med **strangulationsileus** i tyktarm med **dilatation**, udtalt **tympanisme** (luftudspiling af tarmen), **ophør af tarmfunktion** og **risiko for tarmperforation**. Desuden kan aflukningen af blodtilførslen til tarmen medføre **venøs stase**)

Vaskulære sygdomme

- **Iskæmisk colitis** (er en tilstand hvor blodtilførslen er utilstrækkelig til at opretholde tarmens ernæring, og colon kan derfor, i lighed med tyndtarmen, være sæde for **iskæmiske forandringer**. Den **kompromitterede blodforsyning** fører i denne lokalisation oftere til **iskæmisk inflammation** end til infarkt som det ses i tyndtarmen. Forandringerne i colon er oftest **transitoriske/forbigående**, og udvikling af transmural infarcering med perforation er her usædvanlig. Iskæmisk colitis er **hyppigt forekommende** blandt **ældre** mennesker, og de fleste af patienterne er over 60 år. Ligesom i tyndtarmen kan årsagen til iskæmi i colon være enten okklusiv eller ikke-okklusiv:
 - **Ikke-okklusive tilfælde** (er den hyppigste årsag til iskæmisk colitis)
 - ♦ **Systemisk hypotension**
 - ♦ **Hjerteinsufficiens/hjertesvigt** (evt. i kombination med blodtab)
 - ♦ **Megacolon** (der er kraftig dilatation af colon proksimalt for en stenose, kan også kompromittere blodforsyningen)
 - **Okklusive tilfælde**
 - ♦ **Arteriel trombe**
 - ♦ **Emboli**
 - ♦ **Vaskulitis** (af mindre kar)
 - ♦ **Venetrombose/mesenteriel venøs trombose**
 - ♦ **Følger af et kirurgisk indgreb, hvor a. mesenterica inf. ligeres** (f.eks. ved operation af aortaneurisme med indsættelse af protese. Her må a. mesenterica inferior sættes ud af funktion, hvorfor den sammensnøres med ligaturer)

Iskæmisk colitis udvikles primært i de såkaldte **watershed-områder** (grænse mellem to områder, der modtager forskellig blodforsyning), således oftest **området mellem venstre fleksur og sigmoideum** samt i **ileocaecalregionen**. Der ses tidligt i forløbet **petekkiale blødninger i mucosa**, senere **ødem** og **rødblå misfarvning** samt **ulcerationer**. Det histologiske billede præges initialt af **nekrose helt lumbalt**, svarende til mucosas overfladeepitel, mens **epitelet i krypterne er vitalt**. Efter reetablering af blodforsyningen heler en sådan læsion op med **gendannelse af en intakt mucosa**, evt. med et noget ændret kryptmønster. Såfremt **nekroserne har været dybe**, hvilket sjældent ses, sker **ophelingen** imidlertid med fibroserende stenose (**iskæmiske strikturer**), dvs. kortere eller længere **forsnævninger** af det afficerede tyktarmsegment)

- **Angiodysplasi** (er en **antagelig erhvervet vaskulær læsion** i et lille område karakteriseret ved **fokal venedilatation (ektasi)** af venerne i **mucosa** og **submucosa**. Ætiologien er ikke sikkert etableret, men fokus har været rettet mod **insufficiens af tarmens vaskulære system** samt **hypertrofi af tarmens muskulatur**, medførende **venøs obstruktion**. Forandringen er **hyppig blandt ældre**, og det vurderes, at få procent af alle ældre har én eller et par sådanne forandringer. Angiodysplasi angives at være **hyppigste årsag til gastrointestinal blødning** hos personer > 60 år. Forandringen er oftest **lokaliseret til caecum** og **colon ascendens**, men kan også findes i den øvrige colon samt i ventriklen og duodenum. Påvisning vil ofte kræve **arteriografi** eller **koloskopi**. I sidstnævnte tilfælde noteres karakteristisk et **1-20 mm² stort rødt område** med en **stjerneformet kartegning** i slimhinden. Behandling af

blødende angiodysplasier indebærer **endoskopisk hæmostatisk indgreb**, men ofte er **resektion** af det afficerede område påkrævet. Det kan vise sig **vanskeligt at identificere** denne vaskulære forandring i operationspræparatet)

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- **Polypper i colon og rectum/colorektale polypper** (er små til store **vævsprotrusioner ind i tarmlumen**, der som regel opstår **sporadisk**, men kan være **arvelig** i form af **familiær polyppose**. Der er store geografiske forskelle i forekomst af colorektale polypper, og Danmark har en af de højeste forekomster af colorektale polypper og colorektal kræft i verden. **Polyp** betegner en struktur der prominere op fra en overflade/ind i et lumen. Polypper kan være opbygget af mange typer væv, hvilket også gælder polypper i gastrointestinalkanalen:
 - **Ikke-neoplastiske polypper**
 - ♦ **Hyperplastisk mucosa** (hyperplastisk polyp)
 - ♦ **Inflammeret mucosa** (inflammatorisk polyp/postinflammatorisk polyp/pseudopolyp ved colitis ulcerosa og juvenil polyp)
 - ♦ **Granulationsvæv** (granulationsvævspolyp, der er et **ikke sjældent fund**, udviklet i anastomoselinje efter resektion af colon/rectum, kan endoskopisk bære **lighed med recidiv efter karcinom**, hvorfor disse strukturer biopteres og undersøges histologisk)
 - ♦ **Forgrenet grundstok af glatte muskelceller beklædt med normal mucosa** (Peutz-Jeghers' polyp)
 - **Neoplastiske polypper**
 - ♦ **Adenomatøs væv** (adenomatøs polyp)
 - ♦ **Karcinomatøs væv** (polypoidt karcinom)
 - ♦ **Glat muskulatur** (leiomyom)
 - ♦ **Malignt lymfom** (lymfomatøs polyppose. Nogle typer af malignt lymfom (mantlecellelymfom) danner ofte talrige polypper i gastrointestinalkanalen)

Betegnelsen polyp udsiger intet om polypens beskaffenhed, og det makroskopiske billede giver heller ikke sådanne oplysninger. Præcis diagnostik om en polyp kræver således **histologisk undersøgelse**. **Polyppose** betegner forekomst af **multiple polypper** af samme type)

- **Hyperplastisk polyp** (er en af de **hyppigst forekommende** polypper i colon og rectum. Den hyperplastiske polyp opbygges af en **hyperplastisk mucosa**, og fremkommer ved en **modningsforstyrrelse i epitelet**, som kun langsomt afstødes. Denne polyp giver ikke anledning til blødning og opdages **oftest tilfældigt** ved endoskopi. Den er uden kendt klinisk signifikans, og giver **ingen symptomer**. Det karakteristiske endoskopiske billede er en **lille (< 5 mm) dugdråbelignende nodulus**, især lokaliseret i **venstre colon** og **rectum**. Histologisk ses mucosas **krypter med savtakket struktur**, det udklædende **epitel er ikke-dysplastisk**. Hyperplastiske polypper forekommer **hyppigere hos patienter med adenomer og adenokarcinomer**, men er selv kun sjældent sæde for dysplasi, heriblandt bl.a. de sjældne varianter **sessile serrate polypper/sessile serrate læsioner**. Disse varianter har dog et malignt potentiale)
- **Juvenil polyp/retentionspolyp** (er en **mindre hyppigt forekommende** polyp, der påvises langt sjældnere hos voksne. Den juvenile polyp er dog den **oftest diagnosticerede kolorektale polyp hos børn og unge**, og er et resultat af en ikke-neoplastisk vækstforandring. Tidligere blev denne vækstforandring opfattet som en inflammatorisk proces, men i dag betragtes den som **hamartomatøs**. Denne kan forårsage **blødning pr. rectum**. I nogle tilfælde ses **"autoamputation"** som følge af **torsion af po-**

lyppens stilk, der herved nekrotiserer. Betegnelsen retentionspolyp refererer til **sekretstagnation** i mucosas **krypter**, der **dilateres** og får **cystisk** karakter. Den juvenile polyp ses endoskopisk som en **kuglerund prominens** med en **ikke-fliget, glat overflade**, der dog kan være **ulcereret**. På snit ses flere **slimfyldte cyster** (dilaterede krypter som følge af sekretstagnation). Histologisk noteres en **ødematøs, inflammert lamina propria**, der omgiver dilaterede, cystisk omdannede krypter. Den juvenile polyp er **oftest benign**, men sjældne tilfælde af malignitet, associeret med **multiple juvenile polypper**, kendes)

Neoplasi

- **Kolorektalt adenom** (er en **benign neoplastisk proces** udviklet fra kolorektalslimhindens epitel. Adenomet repræsenterer den **hyppigste form for kolorektal neoplasi** i de **vestlige lande**, hvor også det kolorektale karcinom er hyppigt forekommende. Adenomet er **aldersrelateret**, og det sporadiske kolorektale adenom påvises oftest i **venstre side af colon og rectum**. I modsætning til adenomer andre steder i organismen, er adenomer i gastrointestinalkanalen defineret ved, at **alt epitelet i adenomet er dysplastisk**. Deres store betydning ligger i, at nogle få af dem **kan videreudvikles til kolorektalt adenokarcinom**, hvis geografiske forekomst korrelerer med forekomsten af adenomer. Ætiologien ved kolorektale adenomer er hetrogen, og både **arvelige** og **miljømæssige faktorer** er af betydning. Adenomer menes at **opstå fra stamcellene i en enkelt krypt**. Udviklingen indebærer en **dysregulation af proliferationen**, der i den normale mucosa er begrænset til krypternes dybe (basale) del, men indtager en større del af slimhinden ved adenom, hvor **proliferation (mitoser)** kan ses i den mest superficielle del af slimhinden. De dysplastiske epitelceller breder sig altså sig op til overfladen og ud til siderne i form af nydannede krypter. Samtidig med den øgede proliferation **hæmmes apoptosen**, hvilket samlet **resulterer i et øget celletal**. Årsagen til dysplasien kendes ikke, men det vides, at der sker **en række mutationer** i epitelcellerne under udviklingen fra et lille adenom med **let dysplasi** til et større adenom med **svær dysplasi** og videre til et **adenokarcinom**. Selvom det kolorektale adenom er **præmalignt**, forbliver **de fleste dog benigne**. Adenomkarakteristika, der øger risikoen for malign udvikling omfatter:
 - Store adenomer
 - Svær dysplasi
 - Villøs komponent
 - Multiple adenomer

Adenomet kan være en **solitær proces** (enkeltstående), men i andre tilfælde påvises **flere adenomer**, i hvilket tilfælde et genetisk syndrom bør overvejes (bl.a. **Familiær adenomatøs polypose, FAP**). Det endoskopiske billede varierer fra en meget **diskret, flad læsion** til en **eleveret proces**, svarende til en adenomatøs polyp. Denne kan være **stilket** eller **bredbaset/sessil**. Et fladt adenom, der ikke hvælver frem på overfladen (dvs. ikke er polypøst) er vanskeligere at identificere endoskopisk end et adenom, der danner en polyp. Det flade og det sessile adenom indebærer en større risiko for malign udvikling end den stilkede vækst. **Små adenomer** (< 10 mm) er oftest **asymptomatiske** og **påvises i reglen tilfældigt** i forbindelse med endoskopisk undersøgelse. Specielt **større adenomer** kan medføre **blod i fæces**. I tilfælde af **store rektale, ofte villøse adenomer** noteres undertiden **slimafgang pr. rectum**. Sikker differentiering fra polyp af anden type kræver histologisk undersøgelse. Epitelet er altid dysplastisk (til forskel fra adenomer i andre organer). De celler der opbygger adenomet bærer en **morfologisk lighed med celler i den normale mucosas dybe del** (basis af krypterne). Ofte er **bægerepitelceller reduceret i antal**. Afhængig af adenomets struktur skelnes histologisk mellem:

- **Tubulære adenomer** (overfladen glat)

- **Villøse adenomer** (overflade uregelmæssig, fliget)

En del er blandingsformer (**tubulovilløse adenomer**). Specielt de villøse adenomer er ofte bredbasede/sessile, mens de tubulære og tubulovilløse adenomer oftere er stilkede. Det kolorektale adenom påvises oftest i forbindelse med endoskopisk undersøgelse. Adenomer kan i reglen fjernes endoskopisk)

- **Kolorektalt karcinom** (er en **malign tumor** udviklet fra kolorektalslimhindens epitel, og er langt **oftest et adenokarcinom** (> 95 %). Cancer i gastrointestinalkanalene udgør knap 20 % af alle maligne sygdomme, og af alle cancers i gastrointestinalkanalene udgør kolorektal cancer ca. 55 %. Kolorektal cancer er **én af de hyppigste maligne lidelser i de vestlige lande**, hvor sygdommen er **næsthyppest årsag til cancerrelateret død**. Ca. hver 20. dansker rammes af kolorektalt karcinom. Globalt set er kolorektal cancer den fjerdehyppigste cancerrelaterede dødsårsag hos mænd, den tredjehyppigste hos kvinder. Generelt kræver diagnosen kolorektalt karcinom, at **det neoplastiske væv har gennemvokset slimhindens lamina muscularis mucosae**. Neoplastisk væv begrænset til slimhinden har ikke metastatisk potentiale, hvilket tilskrives den beskedne forekomst af lymfekar i mucosa. Af denne grund anvendes i reglen betegnelsen adenom, uanset graden af dysplasi, for disse slimhindelæsioner (når dysplasien ikke har penetreret lamina muscularis mucosae). **Ætiologien** ved kolorektal cancer er **heterogen**, og både **arvelige** og **miljømæssige forhold** har betydning for udviklingen. Kolorektalt karcinom diagnosticeres sjældent før 40-års-alderen og ca. 90 % diagnosticeres efter 50-års -alderen. Ca. 96 % forekommer **sporadisk**, men kolorektal cancer er en af de cancerformer, der oftest udviser **familiær ophobning**, og det er vurderet, at arv spiller en rolle for patogenesen i ca. 20 % af alle tilfælde. Den hyppigste kendte arvelige form ses ved **hereditær non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC)/Lynch syndrom**. **Familiær adenomatøs polypose (FAP)** udgør en mindre del af de arvelige cancerformer. Til sammen danner disse to **autosomt dominant arvelige tilstande** baggrund for knap 4 % af alle kolorektale cancers. De kolorektale cancers fordeler sig ætiologisk således:

- **Sporadiske** (ca. 96 % af alle kolorektale cancers)
- **Arvelige** (ca. 4 % af alle kolorektale cancers. Autosomt dominant arvelige sygdomme. I nogle, men ikke alle tilfælde af HNPCC- og FAP-familierne har man identificeret de sygdomsfremkaldende mutationer)
 - ♦ **Hereditær non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC)** (er en klinisk defineret betegnelse baseret på en karakteristisk tendens til udvikling af kolorektal cancer i familien og er **hyppigste kendte arvelige kolorektale cancer-syndrom**. Det er dog kun hos en mindre del af disse familier, at der påvises en **arvelig (kimbane-/germinalcelle) mutation**, en autosomt dominant cancerprædisponerende tilstand. Mutationen afficerer et af de **mismatch repair-gener**, der reparerer fejlagtig baseparring efter celledeling. Denne del af HNPCC-familierne betegnes **Lynch syndrom**. Bærere af kimbane-mutationen har **øget risiko for udvikling af karcinom**, oftest i colon og rectum, men **også i andre organer**, specielt urinvejene og corpus uteri (endometriekarcinom). En mindre markant øget forekomst af karcinom er registreret i tyndtarm, pancreas, galdegange og CNS. Ud over den **abnorme allel**, til stede i alle legemets celler forudsætter udvikling af cancer **tillige tab af den anden allel ("second hit")** ved en senere somatisk mutation. Genbærere har **ofte kolorektale adenomer**, dog ikke specielt mange, men **progressionstiden** fra adenom til karcinom menes at være **kortere** end ved sporadiske tilstande. Genbærere tilbydes **kontrollkoloskopi** ca. hvert andet år, kvinder tillige **klinisk gynækologisk undersøgelse** med vaginal ultralydsundersøgelse)
 - **Lynch syndrom** (genbærere af den arvelige kimbane-/germinalcelle mutation)

- ♦ **Familiær adenomatøs polypose (FAP)** (er et **autosomalt dominant arveligt polypose-syndrom** karakteriseret ved **tidlig forekomst** af flere hundrede **adenomatøse polypper**, og skyldes en **kimbane-/germinalcellemutation** som **inaktiverer suppressorgenet APC** på kromosom 5q21 (adenomatøs polyposis coli-genet). Mens APC-mutation ofte påvises i det sporadiske kolorektale karcinoms celler, er APC-mutation hos FAP-individer til stede **i alle legemets celler**. Mere end 700 forskellige patogene APC-mutationer er påvist. Uden intervention udvikler alle bærere af APC-mutation **kolorektal cancer i en alder af ca. 40 år**. I en alder af 10-30 år får disse genbærere hundrede til flere tusinde adenomer i colon og rectum, tillige ofte adenomer i duodenum. Adenomerne varierer fra diskrete flade forandringer til polypøse formationer. Disse er histologisk **oftest tubulære adenomer**, der følger den vanlige **adenom-karcinom udvikling**. FAP-patienterne har desuden en **høj incidens af ekstraintestinale manifestationer**, omfattende en række **neoplastiske forandringer**:

- Ventrikel-funduspolypper
- Adenom og karcinom i duodenum
- Thyroideacancer
- Intraabdominal og mesenteriel fibromatose (i klinikken ofte betegnet desmoidtumor, der er en lokal aggressiv proces, som især udvikles hos kvinder. Lokalisation i tyndtarmskrøset kan medføre alvorlige komplikationer som kompromittering af blodforsyningen, medførende tyndtarmsinfarkt og intraabdominal absces)

Hertil kommer flere **non-neoplastiske forandringer**, bl.a. abnormiteter af tænder og hud. Den kliniske håndtering består i **profylaktisk kolektomi** i en alder af ca. 20 år. Desværre har denne patientgruppe også tilbøjelighed til udvikling af neoplas i duodenum. Blodbeslægtede familiemedlemmer tilbydes **genetisk undersøgelse**)

Ud over klassisk HNPCC/Lynch syndrom- og FAP-tilfælde påvises i mange familier en **moderat øget risiko for kolorektal cancer**. Ved ung alder bør muligheden af en hereditær tilstand overvejes. Desuden må **associationen med kronisk inflammatorisk tarmsygdom** overvejes hos yngre patienter med kolorektal cancer. Faktorer, der ud fra epidemiologiske studier menes at være disponerende er bl.a.:

- **Fremskreden alder** (er antagelig den mest betydende risikofaktor)
- **Livsstil** (inkl. fødeindtag, hvor **slaggefattig kost** (højt indhold af animalsk fedt, lavt indhold af fibre) menes at have en betydning. Kostfibre antages at **binde fødens tilførte cancerogene forbindelser**. Desuden **reducerer** fibre, såvel som motion, **transittiden i tarmen**, hvilket medfører forkortet tidsmæssig kontakt mellem colonic mucosa og karcinogenerne. Muligvis besidder fibre en **direkte antitoksisk effekt** på karcinogenerne. Opmærksomhed har også været rettet mod den gunstige effekt af grønsagers indhold af bl.a. **antioxidanter**)
- **Lavt indtag af kalcium** (kan have betydning, idet kalcium antageligt virker **bremsende på mucosaepitelets proliferation** og **reducerer den skadelige effekt af fedtsyrer og galdesyrer** (indtag af fedt udløser galdesekretion i tarmen) på colonepitelet ved konversion af disse til uopløselige kalciumsæber)
- **Lavt vitamin D** (D-vitamin fremmer cellernes differentiering)
- **Niveauet af C- og E-vitamin**
- **Fysisk inaktivitet**
- **Rygning**
- **Alkohol**

Sygdommens udvikling involverer ændringer i nøglegener og deres proteinprodukter, inkl. **protoonkogener** og **tumorsuppressorgener**, **DNA mismatch repair-gener**, såvel som **epigenetiske ændringer** i mange geners promotorregion. Ophobning af et vist antal af genetiske ændringer fremmer således den neoplastiske udvikling, der molekylærgenetisk kan følge forskellige signalveje/pathways. De forskellige signalveje er bl.a. søgt defineret ved den initiale genetiske hændelse. Den formodede **forløber til karcinom (precursor lesion)** bidrager også ved karakteristik af de forskellige signalveje. Således indgår **det traditionelle adenom** (tubulære, tubulovilløse, villøse) i karcinomer udviklet ved kromosominstabilitet og mikrosatellitinstabilitet, mens **serrate polypper** udgør en forløber til karcinomer inden for methylatorsignalvejen. Det vurderes, at et typisk kolorektalt karcinom omfatter ca. 70 mutationer, der primært afficerer protoonkogener og tumorsuppressorgener, involveret i 10-20 forskellige signalveje. De tre bedst undersøgte signalveje omfatter:

- **Kromosom-instabilitetsvej/suppressorvej** (den "konventionelle" signalvej, danner basis for 65-70 % af alle kolorektale karcinomer. Disse tumorer karakteriseres ved **aneuploidi**, der menes at **fremme karcinogenesen via tab af tumorsuppressorgener**. Tillige forekommer **aktiverende mutationer i protoonkogener**. Morfologisk karakteriseres disse tumorer ved den hyppige/traditionelle **adenom-karcinom-sekvens**, et forløb, der generelt strækker sig over flere år. Forstadier (**precursor lesion**) i denne signalvej udgøres altså af det **traditionelle adenom**. Adenom-karcinom-sekvensen er ligeledes grundlaget ved **FAP**. **Tidligt i adenom-karcinom-sekvensen forekommer mutation af APC-genet**. **Alle tab af DDC-genet** (deleted in colon cancer-genet) på kromosom 18q og **mutation i KRAS-genet** udgør andre kritiske hændelser. **Dysfunktion af tumorsuppressorgenet p53** er antagelig en væsentlig hændelse **sent** i cancerudviklingen ved transformationen fra svær dysplasi til karcinom)
- **Mikrosatellitinstabilitetsvej/mutatorvej** (den "familiære" signalvej, danner basis for ganske få % af alle kolorektale karcinomer. Disse tumorer har et **normalt diploiddt DNA-indhold**. Mismatch repair-genproduktet identificerer og reparerer under normale forhold DNA-skader, således at genomet stabiliseres. Ved mikrosatellitinstabilitetsvejen er dette **mismatch repair-system inaktiveret**, hvilket sekundært medfører en markant **stigning i mutationer** (disse karcinomers fænotype er derfor betegnet som mutatorfænotype). **Repetitive DNA-sekvenser**, heriblandt de såkaldte **mikrosatellitter**, som bl.a. findes i nogle suppressorgener, er **i særlig grad ramte**. Mikrosatellitter (forekommer i alle individers genom) er gentagne sekvenser af mono- eller dinukleotider (1-6 basepar), der karakteristisk har konstant længde hos samme individ, mens længden kan variere fra individ til individ. Såfremt mutationer i mismatch repair-generne ikke "repareres", bliver resultatet **varierende længde af mikrosatellitterne hos det samme individ**, et forhold, der refereres til som **mikrosatellitinstabilitet**, der kan opfattes som en **surrogat markør for defekt i mismatch repair-generne**. Denne defekt i mismatch repair-systemet kan opstå på baggrund af en **kimbanemutation i et af mismatch repair-generne**, som det ses ved det nedarvede **Lynch syndrom**. I forbindelse med **somatisk tab af den funktionelle allel**, der typisk er et resultat af en punktmutation, er basis for udvikling af karcinom etableret. Inaktivering af mismatch repair-systemet kan også ske på baggrund af **methylering af promotorregionen af MLH1 mismatch repair-genet**. Forstadier (precursor lesion) i denne signalvej er det **traditionelle adenom**, som ved kromosom-instabilitetsvejen, men forløbet fra adenom til karcinom menes at være kortere)
- **Methylatorsignalvej/epigenetisk signalvej/serrat signalvej** (er karakteriseret ved **epigenetiske ændringer af DNA'et**, hvilket medfører **inaktivering af tumorsup-**

ressorgener. Betegnelsen epigenomisk i stedet for genomisk skyldes, at DNA-sekvensen ikke, som ved genomisk instabilitet, ændres. **Mutation i BRAF-onkogenet** er en nøglehændelse **tidligt i forløbet**. En ”driver” i signalvejen er **abnorm methylering af DNA**, der bl.a. omfatter **hypermethylering** af DNA-områder, der er **rigeholdige på CpG** (dinukleotidet cytosin-phosphoguanin) **sekvenser** (ofte betegnet **CpG islands**), lokaliseret i mange **geners promotorregion**. Ca. halvdelen af alle proteinkodende gener i det humane genom indeholder således disse CpG islands, der i den normale mucosa **sjældent er methylerede**. Methylering i disse loci **afficerer en række suppressorgener**, bl.a. MLH1 og p16Ink4a/CDKN2A, der herved **inaktiveres**. Tumorer med udbredt methylering af CpG islands betegnes **CpG islands-methylatorfænotype**. I tilfældet med methylering af MLH1-promotorregionen foreligger et overlap med mikrosatellitinstabilitetsvejen. I begge signalveje er MLH1 inaktiveret, enten via en mutation (som omtalt under mikrosatellitinstabilitetsvejen) eller ved methylering (methylatorsignalvejen). Forstadier (**precursor lesion**) i denne signalvej har karakteristisk en **savtakket/serrat struktur (serrat adenom)**, til forskel fra det traditionelle adenom, der indgår i kromosom-instabilitetsvejen og i mikrosatellitinstabilitetsvejen)

Det makroskopiske billede af det kolorektale karcinom varierer. Ofte ses en **let eleveret medaldjonformet og ulcererende proces**. Andre manifestationer kan være **store intraluminal tumormasser**, der ofte udvikles i caecum, eller **annulære, strikturerende tumorprocesser**, som oftest ses i venstre side. Histologisk er langt de fleste karcinomer i colon og rectum adenokarcinomer, og heraf er ca. 10 % **mucinøse/slimproducerende**. Andre histologiske varianter er yderst sjældne. Det kolorektale adenokarcinom graderes i:

- **Højt differentieret karcinom** (større lighed med den normale slimhinde)
- **Middelhøjt differentieret karcinom** (moderat lighed med den normale slimhinde)
- **Lavt differentieret karcinom** (beskeden eller ingen lighed med den normale slimhinde)

Det kolorektale karcinom spreder sig:

- **Direkte** (ved indvækst i tarmvæggen, undertiden med gennemvækst af peritoneum og involvering af naboorganer, f.eks. prostata og urinblæren)
- **Lymfogen** (primært til de regionale lymfeknuder i krøset)
- **Hæmatogen** (i mere avanceret stadie, primært til leveren)

Manifestationerne ved kolorektal cancer afhænger bl.a. af tumors lokalisation:

- **Karcinom i caecum** kan opnå betydelige dimensioner grundet tarmens store diameter. Dette sammenholdt med fæces’ mere flydende konsistens medfører, at **alment-symptomer (vægttab, træthed** (grundet anæmi) og **feber**) generelt dominerer over lokale gener.
- **I venstre side af colon**, hvor pladsforholdene er mere begrænsede, og fæceskonsistensen er større, ses oftest **lokale gener**, primært i form af ændret afføringsmønster og **blod i fæces**, der kan udnyttes ved befolkningsscreening. Ved oplysning om blod i fæces udføres **rektal eksploration** (ved denne kan $\frac{2}{3}$ af de rektale tilfælde af cancer afsløres). Den høje incidens af karcinom i rectum (ca. $\frac{1}{3}$ af alle karcinomer i colonrectum) er bemærkelsesværdig i betragtning af dette segments korte udstrækning sammenlignet med tarmen i øvrigt. Sjældnere oplever patienten **tenesmi** (smerter ved defækation) og **abdominal smerter**, som det ses ved subileustilfælde.

Sigmoideoskopi vil fange langt hovedparten af symptomgivende tilfælde af karcinom, bortset fra de tilfælde, hvor eneste symptom er træthed som følge af blødningsanæmi. I sidstnævnte situation er karcinomet stort set altid lokaliseret til højre colon, og disse patienter vil, såfremt ingen forhold taler derimod, gå direkte til **koloskopi**, der anses for **guldstandarden**

til diagnostik af kolorektale tumorer. I tilfælde af inkomplet koloskopi (tekniske vanskeligheder, strikturerende/forsnævrende proces), kan undersøgelsen suppleres med nyere teknikker, såsom **CT-kolografi** eller **MR-kolografi**. Udredning af patienter med rectumcancer indebærer billeddiagnostiske undersøgelser, primært **MRI** af store tumorer, **ultralydundersøgelse** af mindre tumorer (mhp. vurdering af den lokale udbredelse) og mulighed for lokal resektion. Hovedprincippet i **behandlingen for kolorektalt karcinom** er **kurativ operation**. Såfremt **tumor er superficiel**, kan minimal invasiv teknik, primært **transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM)** som alternativ til konventionel radikal kirurgi, blive aktuel. TEM muliggør **kort indlæggelsestid** og er forbundet med lav morbiditet og mortalitet. **Tumorbryden** af **lokalt avanceret rectumcancer** kan ofte reduceres ved **præoperativ strålebehandling**, evt. kombineret med **kemoterapi**, således at operation bliver mulig. **Postoperativt** kan supplerende **adjuverende kemo- og/eller targeteret behandling** være indiceret. Behandlingen fastlægges af et **tværfagligt team** af kolorektale kirurger, onkologer, patologer og radiologer. Patologen gennemgår rutinemæssigt de karcinombærende kolorektale resektater mhp. **stadieinddeling og vurdering af prognosen**. Morfologiske fund ved undersøgelse af det kolorektale resektat med cancer, der er af betydning for prognosen (prognostisk værdi) og det postoperative behandlingstilbud, omfatter:

- Tumors T-stadie
- Tumors gradering
- Tumors relation til resektionsrande
- Tumorperforation (tarmvæggen perforeret)
- Tumorinvasion i kar eller nerver
- Lymfeknudemetastaser

Ud over nævnte lokale forhold, vil **fjernmetastaser** (f.eks. i leveren) påvirke forløbet og influere på behandlingstilbud. I takt med de øgede muligheder for medicinsk antineoplastisk terapi er behovet for suppling med **molekylær diagnostik** stigende. Dette gælder bl.a. kolorektalt karcinom. Ved avanceret kolorektal cancer tilbydes i dag **målrettet/targeteret behandling med EGFR-antistoffer** (epidermal growth factor receptor-antistoffer). Behandlingen har imidlertid **ingen effekt** hos den gruppe (ca. 40 %) af patienter, hvis tumorceller har **mutation i KRAS-genet**. Prognosen afhænger bl.a. af T-stadiet (T1, T2, T3, T4, T3N1). Efter radikal operation er den gennemsnitlige 5-års overlevelse i dag ca. 60 %. Siden 2006 er **overlevelsen for rectumcancer betydelig forbedret** og er i dag bedre end for coloncancer, et resultat, der er opnået, bl.a. som følge af **centralisering af behandlingen og implementering af total mesorektal excision (TME)**, et indgreb, der indebærer fjernelse af mere perirektalt fedtvæv. Flere andre tiltag, hvis sigte er forebyggelse eller tidlig opsporing af kolorektal cancer, kan bidrage til at bedre overlevelsestillene:

- **Profylaktiske tiltag** (dvs. en sundere livsstil, tilstræbes ved **befolkningsoplysning**, hvilket tillige vil sikre en samfundsøkonomisk gevinst)
- **Identifikation af mulige arvelige tilfælde** (dokumenteret ved gentestning, vil muliggøre forebyggelse af karcinomudvikling ved regelmæssig koloskopi og evt. fjernelse af forstadier, subsidiært opsporing af cancer i tidlige, kurable stadier. Forekomst af kolorektalt karcinom blandt flere familiemedlemmer og diagnose af karcinom blandt yngre (< 50 år) personer bør skærpe opmærksomheden på muligheden af arvelige faktorer)
- **Befolkningsscreening** (med undersøgelse af fæces for usynligt blod udført ved en immunbaseret test (iFOBT, faecal occult blood test), blev i 2014 indført landsdækkende i Danmark for personer i aldersgruppen 50-74 år, og vil forventeligt øge andelen af kolorektale cancertilfælde diagnosticeret i tidlige kurable stadier, samt påvisning af disses forstadier (adenom) med en vis reduktion i dødeligheden. Det er dog værd at bemærke, at kolorektal cancer er en hyppig sygdom blandt personer > 74 år,

samt at en betydelig del af dødsfald relateret til kolorektal cancer forekommer i netop denne aldersgruppe. Såfremt der påvises blod, tilbydes en endoskopisk screeningsundersøgelse af colon og rectum, hvorunder polypper fjernes og suspekte partier biopteres eller fjernes. Dette materiale sendes til patologiundersøgelse)

- **Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)** (specifikt **Cox-2-hæmmere**, bremsende effekt på udviklingen af adenomer og karcinomer i colon og rectum. Denne potentielle **kemoprevention** anvendes i Danmark til udvalgte patienter med polypose (FAP). Man skal dog være opmærksom på risikoen for kardiovaskulære sygdomme ved langtidsbehandling med dette medikament))

SYGDOMME I ANUS

(de hyppigste symptomer ved anallidelser er blødning, smerter, sekretion og kløe. Smerter der ledsager fissurer (længdeforløbende sår), bør føre tanken hen på morbus Crohn)

Vaskulære sygdomme

- **Hæmorrider** (er **dilaterede arteriovenøse anastomoser** lokaliseret til analregionen, og er en overordentlig **hyppig lidelse i vestlige lande**, hvor mindst 50 % af alle > 50 år er afficeret. En **distal displacering af analpuderne** menes at ligge til grund for denne tilstand. **Slaggefattig/fiberfattig kost** bidrager muligvis til udviklingen. Den øgede forekomst blandt gravide tilskrives det højere abdominale tryk. Portal hypertension, som det ses ved cirrose, er angivelig ikke disponerende. Klinisk noteres **blålige fortykkelser under analslimhinde og analhud**. Symptomerne er **kløe** og **hæmatokexia/blødning**. **Prolaps** (nedfald af slimhinden) og **trombotisk okklusion** kan komplicere disse vaskulære forandringer. Blod i fæces hos en midaldrende eller ældre patient bør dog tillige føre til overvejelser om en malign proces)

Neoplasi

- **Analkræft** (er cancer lokaliseret fra 4-5 cm fra analåbningen til indre sfinkter. Analkræft er en **sjælden tilstand** (udgør kun få % af alle kræfttilfælde i mavetarmkanalen) som let **forveksles med hæmoroider**. Forsinket diagnose kan føre til øgede komplikationer grundet mere intensiv behandling, og i værste fald manglende kontrol med sygdommen. Analcancer forekommer især blandt **homoseksuelle mænd**, primært blandt **HIV-positive mænd**, og tæt på 100 % af disse er positive for højrisiko humant papillomavirus (HPV))
 - **Analt planocellulært karcinom** (er det **hyppigste karcinom i analregionen** (udgør 75 % af alle anale karcinomer), og er en **malign tumor** udviklet fra **pladeepitelet**, der beklæder analslimhinden (hot-spot for cancerudvikling). Det anale planocellulære karcinom udgår fra **øverste del af analkanalen** eller fra **rectum med sekundær involvering af anus**. Ætiologien er **multifaktoriel**. Risikofaktorer omfatter:
 - ♦ **Immunoinkompetent status** (HIV-positive, organtransplantat-recipienter)
 - ♦ **Højrisiko seksuel adfærd**
 - ♦ **Rygning**
 - ♦ **Lavt base-line CD4** (< 350 celler pr. μ l)

I kraft af den succesfulde genetablering af immunfunktionen med antiretroviral behandling lever HIV-positive længere (den forventede livslængde er i dag tæt på baggrundsbefolkningens), hvorved forekomsten af **HIV-infektioner med potentiale for cancerudvikling øges**. **Persisterende HPV-infektion**, der associeres med **øget risiko for epiteliale forandringer**, progredierende til cancer, ses i særlig grad blandt HIV-positive personer. I overensstemmelse hermed kan det **onkogene HPV** (oftest

genotype 16 og/eller 18) demonstreres i mange tilfælde af analcancer, og patienter kan oftest oplyse om **tidligere kondylomer**. **HPV-associeret analcancer** ses oftere i den lav-socioøkonomiske gruppe (analog cervixcancer). Det planocellulære karcinom udvikles fra dysplastiske forandringer i analslimhinden, i lighed med udviklingen af cancer på cervix uteri. Begge lokaliteter er eksempler på såkaldte **"hot-spots"** for cancerudvikling. I de tidlige stadier kan læsionen klinisk præsentere sig som en **diskret induration** eller **fissurlignende forandring**, der ikke sjældent fejltolkes som benign. I mere fremskredne tilfælde noteres en mere **prominerende, evt. polypøs struktur**, hvis overflade ofte er **ulcereret**. Karcinom, der opstår i kondylomer, fremtræder som **indurerede, polypoide masser**. Oftest udvikles læsionen ved **linea dentata**. Histologisk ses et planocellulært karcinom af **sædvanlig type** med **keratinisering, hornløgdsdannelse og intercellulærbroer**. Varianter heraf, der bærer lighed med **basalcellekarcinomer**, som er hyppige i huden, forekommer også. Ofte demonstreres overgang fra **benigt kondylomatøst område** til en **planocellulær, intraepitelial dysplasi** til **invasivt karcinom**. Karcinomet spreder sig:

- ◆ **Direkte** (ved at vokse ind i omgivende strukturer, inkl. interne og eksterne analsfinktere, vagina eller prostata)
- ◆ **Lymfogen** (idet lymfeknudespredning kan involvere inguinalregionen eller det perirektale væv)
- ◆ **Hæmatogen** (idet hæmatogene fjernmetastaser ses sent i forløbet)

Oftest er **tegn og symptomer på analcancer uspecifikke** og forandringen tolkes klinisk som benign i ca. 75 % af tilfældene. Det, der fører patienten til læge, er i reglen **blødning**. Desuden oplever patienten **kløe, smerter, udflåd og evt. ændrede afføringsvaner**. Det objektive fund omfatter typisk en **ulcererende tumor** og undertiden **forstørrede inguinallymfeknuder**, men varierer fra en diskret forandring i slimhinden til en prominerende ulcererende tumor. **Små tumorer behandles kirurgisk**. I tilfælde af **større læsioner** kan **stråle- og kemoterapi** komme på tale. Tidlig diagnostik er, som ved mange andre cancerformer, ofte en forudsætning for effektiv behandling. Mortalitetsraten er fundet øget blandt de HIV-inficerede, sammenlignet med de ikke-HIV-inficerede patienter med analcancer. Disse data har gjort overvejelser vedr. screening af HIV-positive individer for analcancer aktuel)

- **Analt adenokarcinom** (der udgør ca. 10 % af alle anale karcinomer, er udgået fra anale duki)

SYGDOMME I PERITONEUM

Inflammatoriske sygdomme

- **Peritonitis/bughindebetændelse** (er **inflammation i peritoneum**, og klassificeres som enten:
 - **Primær/spontan peritonitis** (der opstår uden at der foreligger gastrointestinal perforation, og som hovedsageligt skyldes **hæmatogen spredning af bakterier**. Ofte ses den primære peritonitis sekundært til levercirrose eller nefrotisk syndrom)
 - **Sekundær peritonitis** (der er relateret til den patologiske proces i et visceralt organ, herunder bl.a. perforation eller traume. I tilfælde af **ruptur af hulorgan**, såsom ventrikel eller galdeblære, er inflammationen primært **kemisk betinget**. Sekundært kompliceres tilstanden med infektion. **Akut pancreatitis** med **udsivning af pancreasenzym** fører ligeledes primært til en **kemisk peritonitis**. **Mekonium peritonitis**

ses ved **tarmperforation i føtallivet** efter neonatalperioden, f.eks. som følge af kongenit tarmatresi. **Infektiøs peritonitis**, en ikke sjælden tilstand, er oftest **bakteriel**. Således er dette resultatet efter ruptur af en appendicitis eller divertikulitis)

- **Tertiær peritonitis** (der forekommer som et resultat af persisterende eller recidiverende infektion efter adækvat initial terapi)

Bringes **fremmedlegeme-materiale** (f.eks. tarmindehold eller handskepudder) i kontakt med peritoneum, dannes en **kronisk peritonitis** med fremmedlegemereaktion. Den peritoneale overflade, der normalt er blank og glat, er sæde for **belægninger**:

- Ved **kemisk inflammation** er belægningerne **serofibrinøse**.
- Ved **bakteriel peritonitis** er belægningerne derimod **fibrinopurulente**.

I tilfælde af akut pancreatitis kan bughulen være oversået med **stearinpletter**. Histologisk noteres **beskadigelse og proliferation af mesotellaget**. Ved infektiøst betinget inflammation ses **infiltration med betændelsesceller**. Det kliniske billede ved peritonitis præges af **feber og abdominalsmerter**. I svære tilfælde kan udvikles **paralytisk ileus** og **shock**)

- **Intraperitoneale adhærencer/sammenvoksninger** (er **abnorme fibrøse strøg i peritonealhulen**, bestående af bindevæv/arvæv, der er **dannet ved opheling efter langvarige betændelsestilstande**, f.eks. bakteriel peritonitis samt ved morbus Crohn. Forandringen kan også ses efter **tidligere operative indgreb** og som **sequelae til strålebehandling**. Faste gråhvide bånd forbinder eller dannes mellem:
 - forskellige tarmsegmenter
 - tarm og omentum majus
 - tarm og bugvæg.

Forandringen giver oftest **ingen gener**. Risiko for **knækdannelse** og **andre mekaniske ændringer** kan kompromittere den normale fæcesstrøm og medføre **mekanisk ileus/mekanisk tarmslyng**. Løsning af adhærencerne vil i reglen efterfølges af gendannelse af de fibrøse bånd)

- **Hyaloserositis** (er **grågule til hvidlige fortykkelser**, fokale eller diffuse, **af den peritoneale overflade**, og er muligvis en **reaktion på tidligere inflammation**. Histologisk ses **tæt fibrose under mesotellaget**, derimod ingen tegn på aktuel inflammation. Hyaloserositis er **ikke symptomgivende** og **opdages tilfældigt** ved eksplorativ laparotomi eller obduktion)

Neoplasi

- **Malignt mesoteliom** (er en **sjælden, malign tumor** udviklet fra **mesotel**. Tumoren har stærk association til **tidligere asbesteksposition** i lighed med det pleurale mesoteliom. Makroskopisk ses større eller mindre **noduli** eller **konfluerende masser** af gråhvidt tumorvæv i peritoneum. Det histologiske billede, der er meget variabelt, kan omfatte **papillære og tubulære strukturer**, billedet kan være **sarkomatoidt** (sarkomlignende), eller der kan ses **en blanding** af disse komponenter. På basis af biopsi kan **differentialdiagnostiske problemer** over for **benigne tilstande** (heriblandt reaktiv mesotelial proliferation) såvel som over for **metastatisk adenokarcinom**, opstå. Kliniske oplysninger kan i sådanne situationer have stor værdi. Patienterne oplever karakteristisk **abdominalsmerter** og i fremskredne stadier **palpable tumormasser**. **Prognosen er dårlig** med få overlevende et år efter etablering af diagnosen)
- **Metastaser i peritoneum/peritoneal karcinose**⁵ (er **udsæd af maligne tumormasser i peritoneum**, og ses langt hyppigere end det primære maligne mesoteliom. Udgangspunktet er **ofte ovarier og ventrikel**, men tumorer i mange **andre lokaliteter** kan ligeledes spredes til

⁵ Begrebet **karcinose** dækker over at kræftceller, der løsnes fra celler i gastrointestinalkanalen og lunger, kan udbredes i peritoneum, pleura og perikardiet med udsæd af metastaser disse steder.



bughulen. Karakteristisk ses **multiple**, varierende store, **oftest lyse tumormasser**. I tilfælde af metastaser fra malignt melanom kan tumormasserne være sorte. Karcinosen er karakteristisk **associeret med ascites** (ophobning af væske). En række andre tilstande kan også lede til ascites og ascites-lignende forandringer:

- Portal hypertension
- Betændelse
- Nefrotisk syndrom
- Blokering af afløb fra abdominale lymfekar (kyløs ascites)
- Maligne tumorer
- Pseudomyxoma peritonei (der karakteriseres ved ophobning af mucinøst materiale i bughulen, hyppigst som følge af ruptur af en slimfyldt appendix med mucin-producerende neoplastisk proces)
- Meigs syndrom (association med fibrom i ovariet)

I mange tilfælde kan **cytologisk undersøgelse af ascitesmateriale** etablere diagnosen)

LEVER, GALDEVEJE OG PANCREASPATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

-

UNDERSØGELSER

- Cytologi
- Histologi
- Billeddiagnostiske undersøgelser
- Biokemiske undersøgelser

SYGDOMME I LEVEREN

Kongenitte lidelser

- Biliært mikrohamartom ()
- Kongenitte metaboliske sygdomme ()

Inflammatoriske sygdomme

- Akut inflammation/leverskade ()
 - Viral hepatitis
 - ♦ Hepatitis A (HAV)
 - ♦ Hepatitis B (HBV)
 - ♦ Hepatitis C (HCV)
 - ♦ Hepatitis D (HDV)
 - ♦ Hepatitis E (HEV)
 - Alkoholisk leversygdom
 - ♦ **Steatose/fedtlever ()**
 - Alkoholisk fedtlever/alcoholic fatty liver disease (AFLD) ()
 - Ikke-alkoholisk fedtlever/non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ()
 - ♦ **Steatohepatitis ()**
 - Alkoholisk steatohepatitis ()
 - Ikke-alkoholisk steatohepatitis ()
 - ♦ **Medicininducerede leverskader ()**
 - ♦ Lægemiddelbivirkninger:
 - Type A-bivirkninger
 - Type B-bivirkninger
- Kronisk inflammation
 - **Kronisk hepatitis ()**
 - ♦ **Autoimmun hepatitis (AIH) ()**
 - **Kolestase**
 - ♦ Intrahepatisk kolestase
 - **Hepatocellulær dysfunktion**
 - Virushepatitis

- Lægemidler
- Alkoholisk leversygdom
- **Intrahepatisk galdevejsobstruktion**
 - Kroniske kolestatiske leversygdomme
 - ❖ Primær biliær cirrose
 - ❖ Primær skleroserende kolangitis
- ◆ Ekstrahepatisk kolestase
 - **Galdesten**
 - **Tumorer** (galdeveje, porta hepatis, pancreas)
- **Kroniske kolestatiske leversygdomme**
 - ◆ **Primær biliær cirrose (PBC)**
 - ◆ **Primær skleroserende kolangitis (PSC)**

Alkoholisk leversygdom

- **Steatose/fedtlever**
 - **Alkoholisk fedtlever/alcoholic fatty liver disease (AFLD)**
 - **Ikke-alkoholisk fedtlever/non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)**
- **Steatohepatitis**
 - **Alkoholisk steatohepatitis**
 - **Ikke-alkoholisk steatohepatitis**
- **Medicininducerede leverskader**
Lægemiddelbivirkninger:
 - Type A-bivirkninger
 - Type B-bivirkninger

Kronisk inflammation

- **Kronisk hepatitis**
 - **Autoimmun hepatitis (AIH)**
- **Kolestase**
 - Intrahepatisk kolestase
 - ◆ **Hepatocellulær dysfunktion**
 - Virushepatitis
 - Lægemidler
 - Alkoholisk leversygdom
 - ◆ **Intrahepatisk galdevejsobstruktion**
 - Kroniske kolestatiske leversygdomme
 - Primær biliær cirrose
 - Primær skleroserende kolangitis
 - Ekstrahepatisk kolestase
 - ◆ **Galdesten**
 - ◆ **Tumorer** (galdeveje, porta hepatis, pancreas)
- **Kroniske kolestatiske leversygdomme**
 - **Primær biliær cirrose (PBC)**
 - **Primær skleroserende kolangitis (PSC)**

Metaboliske sygdomme

- Hæmokromatose



- Primær hæmokromatose
- Sekundær hæmokromatose
- α -1-antitrypsinmangel
- Wilsons sygdom

Cirrose/skrumpelever

- **Cirrose** (leveraffektion med ophævelse af leverens normale lobulære struktur pga. **fibrose** og dannelse af **regenerationsnoduli** (regenererende leverceller) som et resultat af væsentlig levercellenekrose. Leveren kan i de tidlige stadier være forstørret pga. øget fedtindhold, idet alkoholrelateret leversygdom er den hyppigste årsag til cirrose i Danmark. Alkoholomdannelsen stopper kulhydratomsætningen fra glykolysen, idet citratcyklus benyttes til ethanolomsætningen, hvorfor energien fra kulhydrater lagres i form af fedt i leveren. Først i det sidste stadium af sygdommen skrumper leveren. Den ændrede lobulære struktur af levervævet medfører kompromitteret blodcirkulation i leveren, hvilket fører til portal hypertension og hæmning af leverens normale funktioner)
 - **Mikronodulær cirrose** (opstår oftest som følge af alkoholisk leverskade)
 - **Makronodulær cirrose**, der enten opstår
 - ♦ som en videre udvikling af mikronodulær cirrose
 - ♦ de novo i forbindelse med en akut eller kronisk hepatitis, hvor destruktionsen af levervævet er mere udtalt i bestemte områder
- **Årsager til cirrose**
 - Steatohepatitis
 - ♦ Alkoholisk steatohepatitis (hyppigste årsag i Danmark)
 - ♦ Ikke-alkoholisk steatohepatitis
 - Kronisk hepatitis
 - ♦ Virushepatitis (hyppigste årsag globalt)
 - ♦ Autoimmun hepatitis
 - Metaboliske forandringer
 - ♦ Hæmokromatose (abnorm aflejring af jern)
 - ♦ Wilsons sygdom (abnorm aflejring af kobber)
 - ♦ α -1-antitrypsinmangel
 - Galdevejssygdomme
 - ♦ Primær biliær cirrose
 - ♦ Primær skleroserende kolangitis
 - ♦ Sekundær biliær cirrose (ekstrahepatisk galdevejsobstruktion)
 - Galdesten
 - Ukendt/kryptogen
- **Komplikationer til levercirrose**
 - **Portal hypertension**
 - ♦ Portosystemiske venøse anastomoser ("shunts")
 - ♦ Splenomegali
 - **Ascitis**
 - **Leverinsufficiens**
 - **Hepatocellulært karcinom**

Vaskulære sygdomme/cirkulatoriske forstyrrelser

- Præhepatiske cirkulatoriske forstyrrelser
 - Arteria hepatica



- Vena portae
- Intrahepatiske cirkulatoriske forstyrrelser
 - Levercirrose
- Posthepatiske cirkulatoriske forstyrrelser
 - Budd-Chiaris syndrom
 - Venookklusiv sygdom
 - Højresidig hjerteinsufficiens
 - Venstresidig hjerteinsufficiens

Ikke-neoplastiske forandringer

- Fokal nodulær hyperplasi

Neoplasi

- Benign neoplasi
 - Hepatocellulært adenom
 - Hæmangiom
- Malign neoplasi
 - Hepatocellulært karcinom
 - Kolangiocellulært karcinom
 - Angiosarkom
 - Hepatoblastom
 - Metastaser

Levertransplantation

-

SYGDOMME I DE EKSTRAHEPATISKE GALDEVEJE OG GALDEBLÆREN

Kongenitte lidelser

- Biliær atresi
- Ekstrahepatisk kolestase
- Galdesten

Inflammatoriske sygdomme

- Kolecystitis
 - Akut kolecystitis
 - Kronisk kolecystitis
- Mucocoele

Neoplasi

- Malign neoplasi
 - Galdeblærecancer/adenokarcinom
 - Cancer i galdegangene/kolangiocellulært karcinom



SYGDOMME I PANCREAS

Kongenitte lidelser

- Pancreas divisum
- Pancreas annulare
- Ektopisk pancreasvæv
- Cystisk fibrose
- Primær hæmokromatose

Inflammatoriske sygdomme

- Akut pancreatitis
- kronisk pancreatitis

Neoplasi

- Adenocarcinoma pancreatis

NYRENS OG URINVEJENES PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Hæmaturi** (er blod (erythrocytter) i urinen. Årsager kan være:

- Cystitis
- Pyelonefritis
- Glomerulonefritis
- Sten i urinveje
- Prostatahyperplasi/prostatakarcinom
- Akut nyreinfarkt
- Blæretumorer
- Pelvistumor
- Renalcellekarcinom
- "Falsk hæmaturi", dvs. blødningskilden er ikke i urinvejene

Hæmaturi er som regel **asymptomatisk**, men den tilgrundliggende lidelse kan give symptomer. Ved stærk blødning kan dannes **koagler**, der kan give smerter ved passagen i ureter eller urethra)

- **Mikroskopisk hæmaturi** (tilstedeværelse af blod kan kun påvises ved mikroskopi eller som det hyppigste ved stiks)
- **Makroskopisk hæmaturi** (blodet kan ses i urinen)
- **Proteinuri** (er forekomst af protein i urinen. Typen af protein er oftest albumin (albuminuri), men også andre former for protein, som f.eks. immunglobuliner, kan forekomme i urinen. Den normale mængde protein i urinen pr. dag er under 50 mg/dag)
 - **Mikroalbuminuri** (er proteintab over 50 mg/dag, men **under 300 mg/dag**. Mikroalbuminuri er et vigtigt tidligt symptom ved diabetisk nyresygdom)
 - **Proteinuri** (er proteintab **over 300 mg/dag**)
- **Nyresvigt/nyreinsufficiens** (både akut og kronisk nyresvigt kan kræve dialysebehandling for at hindre, at patienten dør)
 - **Akut nyresvigt** (defineres som pludseligt og vedblivende **fald i den glomerulære filtrationshastighed (GFR)**, af en grad der forårsager ændringer i væske- og elektrolytbalancen og retention af stofskifteprodukter i blodet. Akut nyresvigt indtræder pludseligt hos en person, der tidligere har haft normal nyrefunktion eller ikke behandlingskrævende nyrefunktionsnedsættelse. Sygdommen viser sig typisk ved ophør eller delvis ophør af urindannelsen (**anuri** eller **oliguri**), **vægtøgning** og **GFR** findes kraftigt nedsat og **s-kreatinin øget**)
 - **Kronisk nyresvigt** (langsom progressiv tilstand, hvor nyrefunktionen gradvis forværrer for at ende i uræmi. Kronisk nyresvigt kommer typisk snigende, og først når GFR er væsentligt nedsat, får patienten symptomer)
- **Uræmi/urinforgiftning** (betegner det kliniske syndrom, der opstår som følge af avanceret nyreinsufficiens)
- **Lower urinary tract symptoms (LUTS)** (er et almindeligt problem hos ældre mænd. Symptomerne er ikke specifikke, og der er næppe korrelation mellem LUTS og en specifik diagnose. LUTS er almindelig og langt fra altid et symptom på prostatacancer)
 - **Irritative LUTS** (symptomer i forbindelse med blærens fyldning)
 - ♦ Hyppig vandladningstrang
 - ♦ Pludselig vandladningstrang
 - ♦ Smerter ved blærefyldning

- ♦ Natlig vandladningstrang (**nykturi**)
- **Obstruktive LUTS** (symptomer ved blæretømning)
 - ♦ Startvanskeligheder
 - ♦ Slap stråle
 - ♦ Efterdryp
 - ♦ Følelse af manglende blæretømning
- **Smerter** (foruden de smerter, der ledsager LUTS, ses f.eks. smerter fra blære, ureter og nyre. Disse kan være vedvarende, men er ofte kolikagtige, f.eks. fra ureter ved passag af sten)

UNDERSØGELSER

- **Cytologi**
 - **Finnålspunktur**
 - **Cytologisk undersøgelse** (af urinen eller af skyllevæske fra blære eller nyrepelvis med henblik på påvisning af tumorceller)
- **Histologi**
 - **Biopsier** udtaget fra:
 - ♦ Tumor i **nyren**
 - ♦ Tumorer i **blære, ureter** og **nyrepelvis** (biopteres typisk ved samtidig skopi af urinvejene)
 - ♦ **Prostata** (sker ved **transrektale prostatabiopsier**, hvor der typisk tages 10-12 systematisk i prostata. Foretages ved forhøjet **PSA (prostata-specifikt antigen)**, der er et enzym i blodet, dannet i prostatakirtlerne) eller ved klinisk mistanke om prostatacancer)
 - **Operationspræparater** (undersøges for at bekræfte diagnosen, for at gradere og stadieinddele tumor og for at undersøge resektionsrandene og udbredelsen af tumoren)
- **Anamnese**
 - **Symptomscoringsskema**
 - **Væskevandladningsskema** (bl.a. med henblik på påvisning af evt. natlig vandladning (nykturi))
- **Objektiv undersøgelse**
 - **Rektaleksploration**
- **Biokemi**
 - **Urinundersøgelse af:**
 - ♦ **Blod**
 - ♦ **Nitrat** (forhøjet ved infektion)
 - ♦ **P-kreatinin**
 - ♦ **P-PSA**
 - ♦ **Proteinindhold** (kvantitativ bestemmelse af protein i urin pr. døgn)
 - **Blodprøve** med bestemmelse af:
 - ♦ **P-kreatinin**
 - ♦ **P-karbamid**
 - ♦ **Elektrolytter**
 - ♦ **Glomerulære filtrationsrate (GFR)**
- **Urinstiks** (til bestemmelse af **proteinuri**, og som giver en semikvantitativ bestemmelse)



- **Urografi** (er en røntgenundersøgelse (CT-skanning), der ved hjælp af kontrastmiddel viser nyrerne, urinlederne og blæren)
- **Cystoskopi** (er direkte inspektion af urinblæren og urethra gennem et endoskop)
- **Ultralydsundersøgelse**
- **Funktionsundersøgelser**
 - **Flowmåling/mictiografi** (måling af urinstrålens kraft ved at urinere i en trakt med en roterende plade i bunden. I tragten kan måles antal milliliter pr. sekund, der kommer ud)
 - **Residualurinmåling** (måling af resturin vha. et specielt ultralydsapparat)
 - **Urodynamisk undersøgelse** (tryk-flow-undersøgelse af blærens tryk under opfyldning med saltvand og måling af det tryk, blæren skal præstere under selve vandladningen)
- **Serologiske undersøgelser** (ved mistanke om autoimmunsygdom) med bestemmelse af:
 - **Antinukleære antistoffer (ANA)**
 - **Antineutrofilocyt cytoplasmatiske antistof (ANCA)**

SYGDOMME I NYRE

Kongenitte lidelser

- **Kongenitte polycystiske nyresygdomme** (er arvelige sygdomme med udvikling af **nyrecyster**, dvs. væskefyldte hulrum i nyreparenkymet. Sygdommene fører til kronisk nyresygdom, som kan være til stede ved fødslen eller udvikles i løbet af voksenalderen)
 - **Autosomal recessiv polycystisk nyresygdom (ARPKD)** (er en relativt **sjælden** nyresygdom, der nedarves autosomt recessivt, og i både cortex og medulla kan ses store nyrer med talrige **væskefyldte cyster**, **interstitiel fibrose** og spredte bevarede glomeruli. Samtidig ses **abnormiteter i leveren** med **cystedannelse** og **leverfibrose**. I en del tilfælde er der symptomer fra fødslen, eller sygdommen har ført til intrauterin død. Andre tilfælde har et mere langsomt forløb med udvikling af nyresvigt i løbet af barndommen. Andre organer end nyrer og lever kan også være inddraget)
 - **Autosomal dominant polycystisk nyresygdom (ADPKD)** (er den **hyppigste arvelige nyresygdom**, og er som den autosomale recessive form altid dobbeltsidig. Sygdommen er karakteriseret ved progressiv **massiv forstørrelse af nyrerne** med talrige kortikale og medullære **væskefyldte cyster**. Patienterne kan få symptomer i barndommen, men mange får først symptomer langt senere. Cyster ses også i leveren, pancreas og lunger, og der er også en association til arterielle aneurismer på hjernens basis, som kan føre til subaraknoidal blødning)

Inflammation i nyrer

- **Pyelonefritis/nyrebækkenbetændelse** (er en akut eller kronisk infektion i øvre urinveje, det vil sige i nyreparenkymet og nyrebækkenet. Nyren ses hyperæmisk præget med hvidlige områder på overflade og snitflade. Svarende til disse hvidlige områder ses spredte **småabscesser**. Pelvislimhinden er rød og vulnerabel. Mikroskopisk ses granulocytansamlinger (**granulocytcylindre**⁶) i nyrens tubuli (især samlerør). Akut pyelonefritis kan opstå som komplikation til **cystitis** (blærebetændelse) med passage af bakterier til nyren via ureter, men kan også, om end sjældnere, opstå ved spredning af bakterier via blodet. Symptomerne

⁶ Granulocytcylindre er aflange sammenklumpninger af bl.a. protein og/eller forskellige mere eller mindre nedbrudte cellyper.

er, ud over **hæmaturi, høj feber og smerter fra nyreløgen**. En komplikation til pyelonefritis kan ud over sepsis være **papilnekrose**, hvor en eller flere af nyrens papiller nekrotiserer med henfald i pelvis, hvilket kan være udgangspunkt for **stendannelse**)

- **Glomerulære sygdomme/glomerulonefritter** (er en gruppe af akutte og kroniske nyresygdomme med strukturelle og funktionelle ændringer i glomeruli af formodet eller kendt immunologisk patogenese. De glomerulære sygdomme er gennemgående sjældne, men for nogles vedkommende alvorlige, og de er en hyppig årsag til kronisk nyresvigt. Disse sygdomme omfatter bl.a. glomerulonefritis, der er en heterogen gruppe af overvejende immunologisk betingede forandringer i nyrens glomeruli. De ses også som led i systemiske sygdomme som systemisk lupus erythematosus og vaskulitissygdomme (kaldes sekundær glomerulonefritis). **Proteinuri** (proteintab over 300 mg/dag), **mikroalbuminuri** (proteintab over 50 mg/dag, men under 300 mg/dag), **hæmaturi** (blod i urinen), **nefrotisk syndrom** (svær proteinuri (> 3,5 g/dag), hypoalbuminæmi (for lavt albumin i plasma), svære ødemer, hyperlipidæmi (forhøjet lipid i blodet)), **akut og kronisk nyresvigt** samt **tubulære defekter** er vigtige symptomer ved nyresygdomme, enten alene eller i kombination. De glomerulære sygdomme er **altid bilaterale**, men behøver ikke at ramme alle glomeruli)

- **Glomerulonefritis** (er betændelse i nyrens karnøgle, og resulterer ofte i en mild, asymptomatisk sygdom, som patienten ikke mærker, og som forbliver udiagnosticeret. Mange patienter med glomerulonefritis udvikler kronisk nyresygdom med ledsagende risiko for tidlig hjertekarsygdom og aftagende nyrefunktion indtil nyresvigt. Betændelsen i glomeruli ved glomerulonefritis opstår ved immunologiske og non-immunologiske mekanismer. De immunologiske mekanismer ved glomerulonefritis er:

- ♦ **Anti-GbM (antiglomerulær basalmembran)-sygdom** forekommer, når der dannes et auto-IgG-antistof mod et glykoprotein i den glomerulære basalmembran. Hermed aktiveres komplementkaskaden, nerutrofile granulocytter tiltrækkes, og der udløses beskadigelse af glomerulus. Ses bl.a. som led i **Goodpastures syndrom**, hvor der foruden glomerulonefritis også udløses beskadigelse af lungekapillærerne pga. antistoffer mod antigener i den alveolære basalmembran.
- ♦ **Aflejring af immunkomplekser i glomerulus** kan forekomme som følge af den store mængde blod, der filtreres af nyrene, men også fordi nyren har betydning for fjernelsen af immunkomplekser i kroppen. Immunkompleksaflejringer vil typisk foregå passivt og hyppigst finde sted i mesangium eller under endotelcellerne (subendotelialt). I mere sjældne eller i eksperimentelle tilfælde kan dannelsen af immunkomplekserne foregå i situ i glomerulus med aflejring typisk mellem basalmembranen og epitelcellerne (subepitelialt).
- ♦ **Binding af et antigen af ikke-glomerulær oprindelse (extrinsic)** til den glomerulære basalmembran, hvorefter et cirkulerende antistof reagerer med antigenet og danner immunkompleks. Dette ses f.eks. ved **systemisk lupus erythematosus**.
- ♦ **Antineutrofile cytoplasmatiske autoantistoffer (ANCA)** kan medføre svær glomerulær sygdom uden påviselige immunglobuliner ved immunfluorescens. Patienterne har cirkulerende autoantistoffer, som er rettet mod antigener i den neutrofile granulocyt cytoplasma. De hyppigste ANCA-antistoffer er **antimyeloperoxidase (MPO-ANCA)** eller **antiproteinase-3 (PR3-ANCA)**. Ved stimulation af neutrofile granulocytter og monocytter udtrykker de MPO og PR3 på overfladen, hvilket fører til en antistof-antigen-reaktion med adhæsion til endotelceller i småkar, særligt glomerulære kapillærer og efterfølgende inflammatorisk reaktion med glomerulonefritis og vaskulitis.

- ♦ **T-cellemedieret glomerulusbeskadigelse** kan fremkaldes eksperimentelt. T-lymfocytterne frigiver kemokiner, som tiltrækker makrofager, der fungerer som effektorceller. Makrofager ses ved flere former for glomerulonefritis bl.a. halvmåneglomerulonefritis og glomerulonefritis i nyretransplantat.

De ikke-immunologiske mekanismer er:

- ♦ **Hyperfunktion af glomeruli (hyperfiltration)** kan føre til beskadigelse. Dette ses typisk ved tilfælde, hvor en stor del af nefronerne er ødelagte, f.eks. efter **halvmåneglomerulonefritis**, ved **diabetisk glomerulopati** eller **fjernelse af en nyre** og destruktion af en del af den tilbageblevne. De tilbageblevne nefroner øger deres funktion, hvilket har en skadelig effekt, som kan føre til udvikling af **segmental glomerulosklerose** og senere **global glomerulosklerose**.
- ♦ **Genetiske abnormiteter i podocytproteiner som podocin og nefrin** kan føre til **proteinuri** og glomerulær beskadigelse i form af **fokal glomerulosklerose**.

De glomerulære forandringer klassificeres morfologisk, både efter udbredelse i nyren og efter udbredelse i de enkelte glomeruli:

- ♦ **Fokal** (i en del af nyren)
- ♦ **Diffus** (i hele nyren)
- ♦ **Segmental** (i en del af glomerulus)
- ♦ **Global** (omfatter hele glomerulus)

Når en glomerulonefritis omtales som **proliferativ**, forstås, at **celletallet i glomerulus er øget**, som følge af enten:

- ♦ proliferation af cellerne i glomerulus
- ♦ øget antal betændelsesceller i glomerulus, der overvejende vil være neutrofile granulocytter eller monocytter/makrofager.

Ved **membranøse forandringer** forstås, at den glomerulære kapillære basalmembran er fortykket. Ved **halvmåne/crescentic** ses udtalt proliferation af celler (betændelsesceller eller epitelceller) i Bowmans kapselrum. Ofte er selve glomerulus komprimeret med nekrose af en del af karnøglet)

- ♦ **Primær glomerulonefritis** (er infektion i glomeruli med **ukendt ætiologi**, og udgør størstedelen af forekommende glomerulonefritter. Sandsynligvis drejer det sig om immunologiske processer, hvor tolerancen for egne antigener er forstyrret (**autoimmunitet**). Der kan dannes immunkomplekser i glomeruli, eller cirkulerende immunkomplekser kan sætte sig i de glomerulære filtre og forårsage inflammation)
 - Tilstande associeret med **nefrotisk syndrom**:
 - **Minimal change-nefropati/minor change disease** (er den hyppigste form for glomerulonefritis hos børn, men kan også ses hos voksne. Det histologiske billede er karakteriseret af **normalt udseende glomeruli** ved lysmikroskopi og immunfluorescens uden glomerulære aflejringer. Ved **elektronmikroskopi** ses **fusion (eller retraktion) af fodprocesserne**, idet sygdommen er immunmedieret, hvor podocyterne beskadiges af cirkulerende cytokiner. Podocytbeskadigelsen fører til tab af de interdigiterende fodprocesser og delvis løsning af fodprocesserne fra den glomerulære basalmembran. Dermed beskadiges den glomerulære barriere med proteinuri til følge. Tilstanden præsenterer sig som nefrotisk syndrom med **svær**

proteinuri (er selektiv, dvs. den består af albumin), **ødemer** og **hypoalbuminæmi**. GFR kan være påvirket, og i nogle tilfælde kan udvikles akut nyresvigt, som dog typisk er kortvarigt. De fleste tilfælde af sygdommen opstår spontant eller efter en øvre luftvejsinfektion. I mere sjældne tilfælde hos voksne kan minimal change-nefropati ses sekundært til allergisk lidelse og til malign sygdom, typisk lymfoproliferative sygdomme, som Hodgkins lymfom. Behandlingen er initialt prednisolon i store doser. Ved nedsættelse af prednisolondosis vil nogle recidivere umiddelbart, mens en anden, mindre gruppe vil få relaps i forbindelse med banale infektioner og lignende. Gennemgående er prognosen god uden udvikling af kronisk nyreskade)

- **Membranøs glomerulonefritis/epimembranøs glomerulonefritis** (ses i alle aldre, men oftest hos voksne. Sygdommen skyldes **aflejring af immunkomplekser** bestående af immunglobuliner eller komplement på udsiden af basalmembranen (**subepitelialt**), hvorfor nydannet basalmembranmateriale vil lægge sig omkring immunkomplekserne. Dette fører til **fortykkelse af den glomerulære kapillære basalmembran** og dannelse af de karakteristiske **spikes**, der er projektioner af basalmembranmateriale ud fra basalmembranen. Aflejringen af immunkomplekser fører til beskadigelse og løsning af epitelcellerne fra basalmembranen. Immunglobulinerne kan være rettede mod **autoantistoffer** dannet af podocyterne eller mod **udefrakommende antigener**, der aflejres på ydersiden af den glomerulære basalmembran. Immunkomplekserne kan ses ved elektronmikroskopi og immunfluorescens, hvor de ses at indeholde **IgG** (ved den ideopatiske, autoimmune form IgG4- og IgG1-type rettet mod fosfolipase-A2-receptor (PLA2-R). Hypercellularitet hører ikke til ved membranøs glomerulonefritis. 80 % af patienterne har nefrotisk syndrom, og er derfor den **hyppigste årsag til nefrotisk syndrom hos voksne**, ellers præsenterer de sig med udtalt proteinuri. Prognosen er varierende, og en del tilfælde recidiverer og progredierer i kronisk retning. Sygdommen er **oftest ideopatisk**, men nogle tilfælde er sekundære til systemsygdomme, infektioner, lægemidler og cancer. Behandlingen er **immunsuppressiv terapi**)
- **Fokal glomerulosklerose/fokal segmental glomerulosklerose (FSGS)** (er en af de hyppigste former for glomerulonefritis og er sammen med IgA-glomerulonefritis den hyppigste form for glomerulonefritis i Danmark. Sygdommen har en dårlig prognose. FSGS er en histopatologisk beskrivelse og er **fokal og segmental** hvilket betyder, at der i nogle få glomeruli, og i en lille del af hver af disse enkelte glomeruli, er en **sklerotisk læsion**, dvs. en forandring med **fibrose uden øget cellularitet**. Desuden ses **hyalin degeneration**. Beskadigelse og tab af podocyter synes altså at være en uundgåelig del af sygdommen. Tab af fodprocesser er væsentlig for proteinuri og kræver arrangement af cellernes cytoskelet. FSGS

omfatter et stort antal klinisk-patologiske syndromer med en fælles glomerulær forandring. FSGS kan være:

- ❖ **Primær FSGS** (ideopatisk, dvs. uden kendt udløsende faktor. Præsenterer sig oftest som nefrotisk syndrom)
- ❖ **Sekundær FSGS** (omfatter genetiske, virusassocierede og medikamentelt inducerede former og en adaptiv form udløst af glomerulær hypertension. De sekundære adaptive former er forudgået af et betydeligt nefrontab, og det er den ledsagende øgede funktion (**hyperfiltration**) i de tilbageblevne nefroner, der ligger til grund for dannelse af den sklerotiske læsion i nogle glomeruli)

Efterhånden som sygdommen progredierer, vil flere og flere glomeruli få en segmental sklerotisk læsion, og mange vil helt gå til grunde med global sklerose. Sygdommen præsenterer sig hos patienterne med **proteinuri**, evt. **nefrotisk syndrom** og **progredierende nyresvigt**. Behandlingen består af immun-suppressive midler. Sygdommen fører ofte til kronisk nyresvigt med uræmi)

– Tilstande associeret med **hæmaturi** og **proteinuri**:

- **IgA-glomerulonefritis/IgA-nefropati/morbus Berger** (er sammen med FSGS den hyppigste form for glomerulonefritis i Danmark og den hyppigste form på verdensplan. Sygdommen er defineret ud fra forekomsten af **IgA** i det glomerulære mesangium ved immunfluorescens. Abnormalt IgA deponeres i det glomerulære mesangium, hvilket beskadiger nyren. Histologisk ses et varieret billede med enten hypercellularitet af mesangiet (mesangial proliferativ glomerulonefritis), fokal segmental hypercellularitet, fokal glomerulosklerose og i sjældne tilfælde halvmåner. IgA-glomerulonefritis kan ses i:
 - ❖ en primær form.
 - ❖ en form, hvor den ses sammen med andre sygdomme, primært Schönlein-Henochs purpura.

IgA-glomerulonefritis er en systemisk sygdom som "tilfældigt" rammer nyrene. En multihit-hypotese ligger til grund for den nuværende viden om patogenesen. IgA forekommer i to subklasser, nemlig IgA1 (der hovedsageligt findes i serum) og IgA2 (der oftest findes i mukøse sekretioner). Ved IgA-glomerulonefritis har en øget del af det cirkulerende **IgA1** en **galaktosemangel** i nogle sidekæder (pga. abnormal glykosylering), hvilket fører til strukturelle ændringer af proteinet. Disse strukturelle ændringer medfører, at det overskydende IgA1 ikke nedbrydes, hvorfor det abnormale IgA1 ophobes i kroppen. Desuden har de strukturelle ændringer medført, at kroppen ikke længere genkender IgA1-proteinerne som "selv", hvorfor de kan initiere dannelse af **auto(IgG)antistoffer**, som især er rettet mod glykan. Binding af disse autoantistoffer til det abnormale IgA1 medfører dannelse af immun-komplekser. Baseret på binding af autoantistof til autoantigen

kan IgA-glomerulonefritis opfattes som en autoimmun sygdom. De IgA-holdige immunkomplekser aflejres i det glomerulære mesangium og initierer en inflammatorisk reaktion med aktivering af komplementsystemet via den alternative vej og via lektinvejen. Klinisk ses et broget billede, hvor patienterne kan have mikroskopisk hæmaturi, proteinuri, nedsat GFR og i sjældne tilfælde nefrotisk syndrom eller hurtigt progresserende nyreinsufficiens. Prognosen er relativt god, men hos op mod 1/4 af patienterne ses progressivt nyresvigt. Immunsuppressiv behandling kan forsøges)

- ♦ **Sekundær glomerulonefritis** (ses hyppigst ved immunologiske systemsygdomme, infektioner og neoplasmer)
 - **Halvmåneglomerulonefritis/crescentic glomerulonephritis** (er en alvorlig form for glomerulonefritis med tilstedeværelsen af epiteliale halvmåner, udtalt proliferation af celler (betændelsesceller, epitelceller) i Bowmans kapselrum, og ofte ses nekrose i glomeruli. I mere end halvdelen af glomeruli ses såkaldte halvmåner, dvs. en halvmåneformet gruppe af celler, som ligger uden for karnøglet, men i Bowmans kapselrum. Denne form for glomerulonefritis må opfattes som en sekundær form, da den i langt de fleste tilfælde ses i forbindelse med systemisk sygdom. Klinisk har patienterne et hurtigt progresserende forløb med svært tab af nyrefunktion i løbet af få uger. Graden af patologisk ødelæggelse af nyren korrelerer med prognosen for sygdommen, som er nogenlunde ved hurtig behandling. Behandlingen skal være intensiv med bl.a. immunsuppression og evt. plasmaferese)

Sygdommen kan principielt inddeles i tre hovedformer:

 - **Halvmåneglomerulonefritis ved vaskulitissygdom** (der er den hyppigste form. Patienterne har ofte vaskulitis i andre organer, herunder i lungerne. **Wegeners granulomatose** er et klassisk eksempel. De fleste patienter har positive ANCA-tests. Mange glomeruli er afficerede, og der ses ofte **interstitiel inflammation**)
 - **Halvmåneglomerulonefritis ved anti-glomerulær basalmembransygdom (anti-GBM-sygdom)** (hvor der dannes et auto-IgG-antistof i kroppen mod et glykoprotein i den glomerulære basalmembran. Herved aktiveres komplementkaskaden, neutrofile granulocytter tiltrækkes, og der udløses beskadigelse af glomerulus. I en del tilfælde er der samtidige lunge-symptomer med bl.a. blødning, hvor sygdommen så kaldes Goodpastures syndrom)
 - **Halvmåneglomerulonefritis som komplikation til anden form for glomerulonefritis** (kan f.eks. forekomme som komplikation til IgA-glomerulonefritis, og er ofte et tegn på alvorlig sygdom)
 - **Systemisk lupus erytematosus (SLE)** (er en **systemisk sygdom**, som kan have et utal af manifestationer og inddrage **mange årganer**, herunder hud, hjerte, led, lunger og nyrer. Nyrerne er involveret i ca. 70 % af tilfældene. Nyresygdom ved SLE er typisk **glomerulonefri-**

tis, som gennemgående er alvorlig, og som kan have forskellige histologiske udtryksformer fra næsten normalt glomerulært billede over membranøs glomerulonefritis til udtalt cellulær hyperplasi i alle glomeruli med mange immunaflejringer. Behandlingen afhænger af sygdommens udbredelse, aktivitet og typen af glomerulonefritis, men indebærer immunsuppressiv terapi med forskellige medikamina)

- **Schönlein-Henochs purpura** (er en **systemisk vaskulitissygdom**, som afficerer hud, led, tarm og nyrer. Den ses både hos børn og voksne med det mest alvorlige forløb hos voksne. Sygdommen indrager nyrerne i ca. 50 % af tilfældene, hvor den viser sig ved en **IgA-glomerulonefritis**, som ikke kan skelnes fra den primære (ideopatiske) form. Symptomerne er som ved IgA-glomerulonefritis, men lidt oftere ses **nefrotisk syndrom** og **hastigt aftagende nyrefunktion**. Behandlingen er symptomatisk, i tilfælde med alvorlig nyrepåvirkning kan overvejes steroid og immunsuppressiv terapi)

Anden årsag til proteinuri

(andre sygdomme end glomerulonefritis kan være ledsaget af proteinuri)

- **Diabetisk glomerulopati/diabetisk nefropati** ($\frac{1}{3}$ af patienter med diabetes mellitus udvikler nyresygdom, der begynder med beskeden proteinuri (**albuminuri**), som når den er mindre end 300 mg pr. døgn kaldes **mikroalbuminuri**. Senere udvikles større proteinuri, og en stor del af disse patienter fortsætter til **kronisk nyresvigt**. Histologisk ses **øgning i mængden af basalmembranmateriale i glomeruli** og dette fører til:
 - fortykkelse af den glomerulære kapillære basalmembran
 - øgning i mængden af mesangial basalmembranmateriale
 - dannelse af noduli i glomeruli pga. mængden af mesangial basalmembranmateriale (såkaldt **Kimmelstiel-Wilson-læsion**).

Ud over de glomerulære forandringer ses **hyalin arteriolosklerose**, der er fortykkelse af arteriolernes karvægge. Diabetikere har øget risiko for **akut pyelonefritis**, og hos de diabetiskere, som får akut pyelonefritis, er risikoen for udvikling af **nyrepapilnektrose forøget**.

Ved denne tilstand ses nekrose af nyrens papiller, som kan blive frigjort og passere med urinen i urinvejene. De kan føre til **obstruktion** og deraf følgende komplikationer)

- **Amyloidose** (kan ofte inddrage nyrerne. Dette kan både ske ved primære former og ved sekundære former med **aflejring af amyloid A**. Proteinuri følger, og en del patienter udvikler **nefrotisk syndrom**. Prognosen er yderst alvorlig, og en stor del af patienterne ender i **uræmi**)
- **Myelomatose/myelomnyre** (er en alvorlig kræftsygdom i knoglemarven og fører i en del tilfælde til **nyresvigt** og **proteinuri** (som typisk består af **lette kæder** og ikke albuminuri). Nyresvigt kan være det primære præsenterende symptom. **Amyloidose** kan ses i glomeruli, kar og interstitium, men ofte findes cylindre i tubuli med indhold af en type lette kæder. Prognosen for nyrefunktionen er yderst alvorlig)

Metaboliske sygdomme

- **Stendannelse i nyre eller bækken/urolithiasis** (Nyre- eller blæresten er en hyppig sygdom i de vestlige lande og fører i mange tilfælde til **hæmaturi**, men ofte vil der være andre symptomer. 80 % er **unilaterale**. Infektion udløses tit af sten, specielt hvis der samtidig foreligger **obstruktion** af urinvejene med hindring af den normale passage af urinen. Nyresten dannes ofte i nyrens calyces eller pelvis, og forekommer når opløste stoffer i urinen overskrider deres maksimale opløselighed og krystaliserer. Nyresten dannes derfor ved "inborn

errors of metabolism”, som f.eks. urinsyreigt, cystinuri og hyperoxaluri. Der skelnes mellem kalciumholdige (røntgentætte) og ikke-kalciumholdige sten. Nyresten kan derfor være:

- Kalciumsten (udgør 80 %)
- Ikke-kalciumholdige sten
 - ♦ Urinsyresten (5-10 %, består af urinsyre)
 - ♦ Cystinsten (1-2 %, består af cystin)
 - ♦ Infektionssten (15 %, kan bestå magnesiumammoniumfosfat)
- I de fleste tilfælde ses forhøjet urinkoncentration af stenkomponent. I starten er stenene små, hvorved de kan passere ureter, senere store og kan tage form af calyx. Smerter ved standanelse vil afhænge af lokaliseringen. Mens nyresten kan være asymptomatiske, vil der være kraftige smerter ved stenpassage i ureter. Det mest typiske symptom ved sten i urinvejene er kolikagtige (pludselige, voldsomme, periodevise) smerter. Ved nyresten kan tab af nyrefunktionen ske, uden at patienten opdager dette, men i andre tilfælde kan smerter, infektioner eller hæmaturi føre patienten til læge. En del sten passerer spontant, mens andre kræver fjernelse eller knusning med ultralyd. Forløbet for de fleste er godt uden varig nyrefunktionspåvirkning, men nyresten kan kompliceres af **hydronefroze**, så en del patienter har nedsat funktion af den ene nyre)

Vaskulære sygdomme

- **Akut nyreinfarkt** (skyldes ophævelse af blodforsyningen til hele eller en del af nyren. De fleste tilfælde opstår som følge af **emboli fra aterosklerotisk plaque i aorta** eller **a. renalis** med aflukning af en mindre gren af nyrearterien. Der ses et blegt pyramideformet område i nyren med basis mod overfladen. Desuden ses ved mikroskopi **koagulationsnekrose med hyperæmisk randzone**. De fleste tilfælde af infarkt heler op med **fibrosering** af det infarcerede område)
- **Benign nefrosklerose/hypertensiv nefropati** (er karakteriseret ved kroniske forandringer i nyren og skyldes **langvarig blodtryksforhøjelse**. Der ses en fin granulær overflade af nyren, **kortikal udtynding** og **let nyreatrofi**. De **intrarenale arteriers intima ses fortykket**, og der ses **hyalin arteriosklerose** karakteriseret ved forekomst af et amorft proteinøst materiale i arteriolevæggen. Spredte glomeruli findes med **fokal segmental** og **global glomerulosklerose**, og i tubulo-interstitiet ses **fokal tubulær atrofi** og **fibrose**. Selvom nefrosklerose er stærkt associeret med hypertension, betyder det ikke, at alle med hypertension får kroniske nyreforandringer. Det er næppe hypertensionen per se som fører til kronisk nyreskade, men snarere den **fibrosedannende aktivitet af hormoner og cytokiner**, som **angiotensin** og **aldosteron**, der fører til **øget fibrose** i nyren. Klinisk ses typisk **let påvirket nyrefunktion** og **let proteinuri**. I sjældnere tilfælde kan ses sværere grader af nyreskade med udtalt proteinuri. Behandling af patientens hypertension er det væsentligste)

Akut og kronisk nyresvigt/nyreinsufficiens

- **Akut nyresvigt** (er defineret ved pludseligt og vedblivende fald i den glomerulære filtrationshastighed, af en grad der forårsager ændringer i væske- og elektrolytbalancen og retention af stofskifteprodukter i blodet)

Akut nyresvigt kan typisk deles i tre typer:

- **Akut prerenalt nyresvigt** (forekommer ved nedsat blodgennemstrømning af nyrerne som følge af **væske- og blodtab** (resulterende i **hypovolæmi**, dvs. hypoperfusion af nyrerne), **hypotoni** (nedsat spænding af de glatte muskelceller i karvæggen) eller **hjertesvigt** (og dermed reduceret minutvolumen). Der ses relativt øget blodfylde i nyremarven, som derved fremtræder rød i forhold til en bleg cortex. Eksempler på prerenale årsager til nyresvigt er **shock** og **hypotension**)

- **Akut renalt nyresvigt** (er den hyppigste årsag til akut nyresvigt, og der er ofte tale om en kombination af forskellige faktorer som **dehydrering, iskæmi som følge af blodtryksfald, sepsis, nefrotoksiner** (som lægemidler) og **røntgenkontraststoffer**. Sepsis er hovedårsagen hos mere end $\frac{1}{3}$)
Eksempler på renale årsager til nyresvigt:
 - ♦ **Acute kidney injury/akut tubulær nekrose (ATN)** (er ødelæggelse af samlerørsystemerne i glomeruli, og opstår som følge af nedsat blodgennemstrømning (**hypoperfusion**) af nyrerne eller forekomst af **nefrotoksiske stoffer** (bl.a. medikamenter). Der ses **dilatation af tubuli** og **granulocytophobning i peritubulære kapillærer**. Nekrose er sjældent til stede i tubuli)
 - ♦ **Halvmåneglomerulonefritis** (kan debutere med akut nyresvigt, men er samlet set en relativt sjælden årsag til akut nyresvigt)
 - ♦ **Akut interstitiel nefritis (AIN)** (skyldes oftest en **overfølsomhedsreaktion over for lægemidler** som NSAID-præparater, penicillin, meticillin og sulfonamider. Patienterne udvikler typisk **feber, hududslæt** og **eosinofili**. Andre årsager til AIN er virus, bakterier og mykoplasma)
 - ♦ **Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)** og **trombotiske mikroangiopatier** (DIC medfører trombedannelse og **hæmoragisk diatese/blødningstendens**, og de trombotiske mikroangiopatier medfører **trombedannelse i småkar og i glomeruli**. Akut nyresvigt som følge af ren vaskulær årsag er sjælden, men aortaaneurisme omkring nyrekarene, dissekerende aortaaneurisme, embolier og nyrevenetrombose kan alle udløse akut nyresvigt som følge af iskæmi til nyrerne. Ved aflukning af blodtilførslen vil udvikles **infarkt** af dele af eller af hele nyren)
- **Akut postrenalt nyresvigt** (er egentligt **postglomerulært nyresvigt**, og er årsag til 10-15 % af alle tilfælde af akut nyresvigt)
Kan inddeles i to typer:
 - ♦ **Intrarenal obstruktion** (skyldes **obstruktion af tubuli** med:
 - urinsyrekrystaller
 - Bence Jones' protein (immunglobulinernes lette kæder) ved myelomnyre
 - myoglobinaflejringer ved muskelskade med udvikling af såkaldt rhabdomyolyse
 - kalkudfældninger
 - sulfamider.Ophobning af stoffet i tubuli medfører **tubulær beskadigelse**, som følges af **interstitiel inflammation og fibrose**)
 - ♦ **Ekstrarenal obstruktion** (skyldes **afløbshindring i urinvejene**. Typiske årsager er:
 - prostatahyperplasi
 - uretersten
 - tumordannelse i urinvejene
 - cervixcancer med spredning omkring begge ureteres)
- **Kronisk nyresvigt** (defineres som **slutstadiet af kronisk nyresygdom** (stadium 5), hvor kronisk nyresygdom defineres som en ændring i nyrernes struktur eller funktion af mere end 3 måneders varighed med betydning for personens helbred. Kronisk nyresygdom kan inddeles i fem stadier. Stadium 5 med **terminalt nyresvigt** ses, når **GFR < 15 ml/min.**)
Årsager til kronisk nyreinsufficiens:

- **Diabetisk nefropati** (er en øgning i mængden af basalmembranmateriale i glomeruli som følge af forandringer ved diabetes mellitus, heriblandt **hyperglykæmi**, hvilket bl.a. fører til **fortykkelse af den glomerulære kapillære basalmembran**, dannelse af **Kimmelstiel-Wilson-læsionsnoduli** samt **hyalin arteriolosklerose**. Dette fører til proteinuri)
- **Kronisk glomerulonefritis** (kan udvikles fra de fleste af ovenfor nævnte typer af glomerulonefritis, men er speciel hyppig ved **fokal segmental glomerulosklerose (FSGS)**). Pga. sin hyppighed vil også **IgA-glomerulonefritis** ses som relativ hyppig årsag til kronisk glomerulonefritis)
- **Kronisk pyelonefritis/kronisk nyrebækkenbetændelse** (er en kronisk infektion i øvre urinveje, det vil sige i nyreparenkymet og nyrebækkenet. Infektionen ses ved **vesikoureteral reflux**, efter **obstruktion af urinvejene** og ved **gentagne tilfælde af akut pyelonefritis**. De akutte opstående infektioner er oftest ascenderende fra blæren men kan også opstå hæmatogent. Sygdommen giver som regel ikke varig påvirkning af nyrefunktionen. Mange tilfælde er symptomløse, men akut pyelonefritis giver symptom med **feber** og **utilpashed**. Nyren med kronisk pyelonefritis er typisk lidt skrumpet med uregelmæssig aragtig overflade og snitflade med **stedvis dilatation af nyrepelvis**. Desuden ses **udtalt fibrose** og **tubulusatrofi** samt områder med **dilaterede tubuli** med indhold af proteincylindre. Glomeruli kan være skleroserede i varierende omfang)
- **Hydronefroze og hydroureter** (er henholdsvis **dilatation af nyrepelvis og calyces** og **dilatation af ureter** ud over den normale kapacitet. Det er en hyppig lidelse, som oftest er ensidig. Tilstanden vil dog typisk kun føre til kronisk nyresvigt, hvis den er **bilateral**. Pelvis ses dilateret med **afsmalning af nyreparenkymet**, der i udtalte tilfælde kan omdannes til en tynd fibrøs vævsbræmme. Desuden ses **tubulusatrofi** og **udtalt interstitiel fibrose**. Hydronefroze skyldes **obstruktion i urinvejene**, fra nyrepelvis til urethra. Symptomerne vil afhænge af, hvor obstruktionen sidder. Ved obstruktion på nyrepelvisniveau ses kun dilatation af nyrens pelvis, mens obstruktion i ureter også fører til udvidelse af ureter oven for obstruktionen. Obstruktion på blære- eller urethraniveau kan føre til dobbeltsidig hydronefroze og hydroureter. Tilstanden kan være snigende og asymptomatisk. Mange patienter udvikler **hypertension** som ved andre kroniske nyresygdomme. Komplikationer er infektion med udvikling af kronisk pyelonefritis. Fjernelse af årsagen til afløbshindringen er den primære behandling. I nogle tilfælde, hvor dette ikke kan opnås, må man nøjes med at afhjælpe afløbshindringen, f.eks. med kateter)
- **Kronisk interstitiel nefritis** (er en **uspecifik betegnelse** for tilstande med **udtalt tubulusatrofi** samt **interstitiel lymfocytær inflammation** og **fibrose** hos patienter med kronisk nyresvigt. Årsagen til sygdommen kendes oftest ikke, og kan ikke udledes af det histologiske billede. Medikamentel nyrebeskadigelse kan dog overvejes)
- **Systemsygdomme** (involvering af nyrerne ses ofte ved systemiske sygdomme, som:
 - ♦ Schönlein-Henochs purpura
 - ♦ Wegeners granulomatose
 - ♦ andre vaskulitisformer
 - ♦ systemisk lupus erythematosus (SLE)/lupus erythematosus disseminates.En del af disse vil efter et meget varierende tidsmæssigt forløb udvikle **kronisk nyrebeskadigelse**, som kan føre til, at patienten skal transplanteres eller indgå i et kronisk dialyseforløb)

Nyretransplantation

- Er den ultimative behandling af **kronisk nyresvigt/kronisk nyreinsufficiens**.
- Der udføres ca. 200 nyretransplantationer om året i Danmark. Af disse er ca. 35 % fra levende donorer.
- Den mediane overlevelsestid for nyren er over 10 år.
- Et af de største problemer var **hyperakut rejektion** (afstødning), som overvejende skyldtes AB0-uforlidelighed. Hyperakut rejektion ses ikke længere, og den **immunsuppressive behandling** er i dag så effektiv, at man også er i stand til at transplantere trods AB0-uforlidelighed.
- Den transplanterede nyre kan blive udsat for flere tilstande, som kan forringe dens funktion eller i værste fald betyde, at den ophører med at fungere. Disse sygelige tilstande kan inddeles efter, om de finder sted:
 - **kort tid** efter transplantationen
 - ♦ **Primær graftanuri** (er en tilstand hvor nyren ikke begynder at fungere efter transplantationen. De patoanatomiske forandringer er beskedne)
 - ♦ **Accelereret akut rejektion** (forandringerne er de samme som ved akut rejektion, men opstår tidligt efter transplantationen)
 - **nogen tid** efter transplantationen (uger til måneder)
 - ♦ **Akut rejektion**
 - **Antistofmedieret rejektion**
 - **Cellemedieret rejektion** (hyppigste form for akut rejektion og viser sig ved **lymfocytinfiltration** i nyrens interstitium og i tubuli, samt ved **vaskulitis**, hvor der primært ses lymfocytinfiltration i arteriernes intima)
 - ♦ **Virusinfektion i nyren**
 - **lang tid** efter transplantationen (mange måneder til år)
 - ♦ **Kronisk rejektion** (er en immunologisk betinget forandring af nyren, hvor der bl.a. ses kraftig fortykkelse af arteriernes væg og i glomeruli bl.a. duplikatur af kapillærernes basalmembran)
 - ♦ **Uspecifikke kroniske forandringer med interstitiel fibrose og tubulusatrofi** (ses efter flere år, og kan være sequelae til den immunsuppressive behandling)

Neoplasi

(neoplastiske sygdomme udgår praktisk taget ikke fra glomeruli)

- **Benigne tumorer**
 - **Adenom** (er en benign nyretumor **udgået fra tubulusepitelet**. Adenomer findes med øget hyppighed i kronisk syge nyrer. Histologisk består det af **små kernerdominerede celler arrangeret i grupper** eller **papillifere formationer**, og tumoren har en størrelse fra få millimeter til ca. 1-2 cm. Det kan være umuligt histologisk at skelne adenomet fra **papillært renalcellekarcinom**, der er en undertype til renalcellekarcinomet, og man kan derfor opfatte adenomerne som potentielt maligne og behandle derefter. Risikoen for metastasering afhænger dog en del af tumors størrelse)
 - **Onkocytom** (er en benign nyretumor **udgået fra tubulusepitelet**. Onkocytomet har en størrelse på op til ca. 15 cm. Snitfladen er gyldenbrun med et centralt fibroseret, hvidligt område. Tumoren består af **celler med onkocytært præg**, dvs. store, eosinofile celler med små runde kerner, evt. med prominente nukleoler. Det typiske udseende af disse celler skyldes et **stort indhold af mitokondrier**. Onkocytomet kan klinisk være vanskelig at skelne fra **lokaliseret renalcellekarcinom**. Biopsi fra

tumor kan i en del tilfælde afgøre diagnosen, og dermed kan nogle patienter behandles med resektion af en del af nyren eller lokal frysning af tumor. Endelig kan man hos ældre patienter indtage en afventende holdning, hvor man nøjes med jævnlige kontroller af tumor)

- **Maligne tumorer**

- **Nyrepelvistumor** (er en **urotelderiveret** tumor, og udgår derfor fra overgangsepitel (urotel) som beklæder urinvejene fra nyrebækkenet til den ydre del af uretra. $\frac{2}{3}$ af tumorerne lokaliseres i nyrepelvis og $\frac{1}{3}$ i ureter. Disse tumorer giver ofte **hæmaturi**, men kan pga. **obstruktion** af det normale urinflow også kompliceres af **infektion** eller **hydronefroze**, hvor obstruktionen giver en **dilatation af pelvis** med **atrofi** og afsmalning af nyreparenkymet. Uroteltumorer vokser typisk **papillært** og vil kunne sprede sig ved direkte indvækst i nyreparenkymet og omliggende strukturer eller ved spredning gennem vaskulære eller lymfatiske baner. Den største risikofaktor for uroteltumorer er cigaretrykning og er ca. skyld i 70 % af tilfældene blandt mænd og 40 % blandt kvinder. Tumorerne er af samme type som blæretumorer og kræver ofte nefrektomi)

- ♦ **Uroteliale papillomer** (er en **benign** urotelderiveret tumor)

- ♦ **Uroteliale karcinomer** (er en **malign** urotelderiveret tumor)

- **Renalcellekarcinom (RCC)/nyrecellekarcinom/renalcelleadenokarcinom** (er langt den hyppigste form for nyrecancer, og opstår fra tubuluscellerne forskellige steder i nefronet. I nogle tilfælde ses den at opstå i kronisk syge nyrer med en del adenomer. De fleste tilfælde opstår uden kendt forudgående adenom eller dysplasi. Nyrecancer er i 10-20 % af tilfældene ledsaget af hæmaturi. Da sygdommen sjældent giver andre symptomer, opdages den desværre ofte sent. Tumoren er ofte stor med broget, delvis nekrotisk og blodfyldt snitflade. **Cystiske varianter** ses. En ubehagelig komplikation er tumors tendens til indvækst i v. renalis. En øget hyppighed af RCC ses hos patienter med **von Hippel-Lindaus syndrom** (arvelig sygdom med multiple defekter) og **tuberøs sklerose**. De fleste tumorer består af store lyse celler med små kerner (**clear cells**), men også andre celletyper findes, herunder **sarkomatoide** (sarkomlignende), hvor den væsentligste differentialdiagnose er sarkom. Disse sarkomatoide tumorer (der ikke længere regnes som selvstændig histologisk subtype) har en dårligere prognose. Spredningsmønsteret er til **lymfeknuder i retroperitoneum**, men især **hæmatogent via v. renalis** til lever, lunger, knogler og hjerne. Prognosen afhænger meget af tumors størrelse og af tumorstadiet, og i ringere grad af gradering eller histologisk type. Behandlingen er **nefrektomi**, da kemoterapi og stråleterapi ikke virker. **Fjernelse af en del af nyren samt kryoterapi** kan også benyttes i nogle tilfælde ved mindre tumorer. **Targeteret terapi** og **immunoterapi** benyttes i nogle tilfælde ved metastaserende sygdom)

Histologiske subtyper:

- ♦ **Clearcelle renalcellekarcinom/konventionelt renalcellekarcinom** (udgør 75-90 % af alle tilfælde af nyrekræft, og er derfor den dominerende kræfttype. Clearcelle RCC udgår fra **kirtlepitelcellerne i den snoede del** (contortus) **af proksimale tubulus**. Tumoren kan indgå i **von Hippel-Lindaus syndrom**)
 - ♦ **Papillært renalcellekarcinom** (udgør 10-15 % af alle tilfælde af nyrekræft, og udgår fra **kirtlepitelcellerne i distale tubulus**)
 - **Papillært RCC type 1** (ca. $\frac{1}{3}$ af de papillære renalcellekarcinomer)
 - **Papillært RCC type 2** (ca. $\frac{2}{3}$ af de papillære renalcellekarcinomer)

- ♦ **Kromofobt renalcellekarcinom** (udgør 4-5 % af alle tilfælde af nyrekræft, og udgår fra de **kortikale indskudsceller (intercalated cells) i samlerørene**)
- ♦ **Renalcellekarcinom opstået i samlerørene** (udgør mindre end 0,2 % af alle tilfælde af nyrekræft, og er derfor en sjælden tumor. Tumoren udgår fra **cellerne i samlerørene**, og har typisk et aggressivt forløb)
- **Wilms' tumor/nfroblastom** (er den **hyppigste maligne nyretumor hos børn**, men er sjælden med 8-10 årlige tilfælde i Danmark. Tumor er ofte stor, før den opdages. Den er relativt velafgrænset, men snitfladen er heterogen med blødning og nekrose. Der ses tumorvæv, som minder om vævet i den føtale nyre: **epitelialt væv, umodent blastem og mesenkymalt stromavæv**. Mængden af disse tre komponenter kan variere meget mellem tumorer. Patienterne kommer typisk til læge ved, at forældrene opdager en **udfyldning i abdomen**. Tumor **vokser lokalt med spredning til omgivende væv og metastaserer til lunge og lever**. Trods dette er prognosen rigtig god med 5-års overlevelse på over 90 %. Behandlingen er **kemoterapi og operation**)
- **Metastaser til nyren** (ses relativt sjældent. De tumorer som hyppigst metastaserer til nyren er:
 - ♦ **renalcellekarcinomet selv**
 - ♦ **lungekarcinomer**)

SYGDOMME I URINVEJE

Kongenitte lidelser

(ses i urinveje eller nyrer og er relativt hyppige, men en del er funktionelt betingede og svinder i løbet af det første leveår)

- **Vesikoureteral refluks** (er en hyppig misdannelse hos **især piger**, hvor urinen under vandladning presses op i ureter som følge af **defekt klapstruktur** ved den vesikoureterale overgang (**refluks**). Dette kan føre til **kronisk beskadigelse af nyren** og i nogle tilfælde til **kronisk pyelonefritis**)
- **Duplikatur af ureter** (er en hyppig misdannelse, hvor **ureter består af to parallelt forløbende stykker** på hele eller en del af vejen mellem nyren og blæren)

Inflammation

- **Cystitis/blærebetændelse** (er betændelse i blæren, og er langt den hyppigste årsag til **hæmaturi**. Symptomerne er **smerter ved vandladning** og **feber**. Blærebetændelse er langt hyppigere hos kvinder end mænd (bl.a. pga. kortere afstand mellem anale og urethrale udmunding), men skal hos begge køn indgå som første overvejelse ved hæmaturi. Slimhinden ses rød og irriteret, og mikroskopisk findes **hyperæmi** (øget blodfylde af småkar), **ødem** og mange **betændelsesceller** i blærevæggen)
 - **Kompliceret cystitis** (er cystitis, hvor anatomiske, funktionelle eller andre forhold hos patienten kan påvirke forløbet. Dette inkluderer alle cystitter hos **børn, mænd, ældre, gravide** samt **recidiverende infektioner hos kvinder** (recidiverende cystitis er tre eller flere cystitter i løbet af et år), og disse opfattes derfor altid som komplicerede)
 - **Ikke-kompliceret cystitis** (er cystitis uden kendte komplicerende forhold i urinvejene, og er en overfladisk bakteriel infektion i urinblærens og uretras slimhinder. Ved ukompliceret cystitis forstås alene **ikke-recidiverende cystitis hos ikke-gravide kvinder** i fertil alder)

Præmaligne forandringer

- **Carcinoma in situ i urotelet i blæren** (er en præmalign tilstand med stor risiko for udvikling af invasivt karcinom. Disse patienter har også betydelig risiko for recidiv og skal gå til livslang kontrol. Installation af BCG (svækkede tuberkelbakterier) i urinblæren med efterfølgende inflammation kan i nogle tilfælde fjerne carcinoma in situ)

Neoplasi

- **Blæretumor** (er i 95 % af alle tilfælde af blærekræft **udgået fra urotelet**. Blæretumorer er en alvorlig årsag til **hæmaturi** (er i 70-80 % af tilfældene det eneste symptom), og kan i andre tilfælde være præget af **dysuri** (smerter ved vandladning) og **infektioner**. Blærekræft ses overvejende hos **patienter over 60 år** med overvægt af **mænd**. Årsager til blæretumor er i over halvdelen af tilfældene (op mod 70 %) **tobaksrygning**. **Farvestoffer i industrien** er også forbundet med blærekræft. **Hele urotelet må opfattes som ramt** af sygdommen, således at tumorer kan opstå forskellige steder i urotelet og have forskelligt udseende. Nogle tumorer er papillomatøse, andre vokser solidt, og endelig findes fladeformede dysplastiske forandringer, evt. som carcinoma in situ fokalt i blæren. Ved neoplasi et sted i blæren er risikoen for neoplasi andetsteds betydeligt øget. Mutationer i **tumorsuppressorgenet TP53** er associeret med dårlig prognose og recidivrisiko. **Fibroblast growth factor receptor 3-genet (FGFR3)** kan anvendes til at udskille gruppen af patienter med ikke-invasive blæretumorer. **Stadieinddelingen** af blæretumorer afgøres for **T-stadiets** vedkommende primært af, hvor dybt tumor vokser i blærevæggens lag. **Spredningsmønsteret** er til **regionale lymfeknuder**, og derudover ses **hæmatogene metastaser** til lever, lunger, hjerne og andre organer. Sammenhængen mellem grad og stadium er meget klar. Tumorer med lav malignitetsgrad er sjældent invasive. De ikke-invasive tumorer (stadium T_a) har en god prognose, om end patienterne af hensyn til risikoen for udvikling af invasiv tumor skal kontrolleres i mange år. Behandlingen er **lokal resektion** af ikke-invasive og de fleste bindevævsinvasive tumorer. **Cystektomi** anbefales, hvis patienten kan tåle dette, ved gentagne bindevævsinvasive tumorer og ved alle tumorer med muskelinvasion. Der benyttes i stigende grad kemoterapi forud for cystektomi. Udbredt lokal tumorforekomst kan behandles med **stråleterapi** og metastaserende cancer med **kemoterapi**)
 - **Uroteliale blæretumorer** (udgør 95 % af alle tilfælde af blærekræft)
 - ♦ **Papillomatøs tumor** (er den hyppigste forekommende type, og består af en forgrenet bindevævsgrundstok beklædt med **urotel med varierende grader af dysplasi**, fra helt normalt udseende urotel til høj malignitetsgrad, hvor der ses betydelige cellulære forandringer. Tumoren **prominerer ind i lumen** med et blomkålsagtigt udseende. De papillomatøse tumorer er **oftest ikke invasive** (stadium T_a), men i områder kan tumor vokse invasivt i bindevæv eller muskulatur, hvorved de opnår et højere stadium)
 - ♦ **Ulcererede tumorer** (vokser **altid invasivt** (vækst ind i blærevæggen), og er affladigede og ulcererede)
 - ♦ **Småcellet karcinom** (er en **sjælden, malign, neuroendokrin tumor**, der stammer fra **urotel**, men hvor udseende og opførsel svarer til den tilsvarende lungetumor, dvs. en højmalign tumor. Småcellet karcinom i blæren forekommer dels som dele af et urotelialt eller andet karcinom, dels som en ren småcellet cancer. Tumoren vokser **altid invasivt**)
 - **Planocellulært karcinom** (udgør 2 % af alle tilfælde af blærekræft og er derfor sjælden. Planocellulært karcinom i blæren vokser **altid invasivt**. **Schistosomiasis/bilharziose/sneglefeber** er en hyppig årsag på verdensplan)

- **Adenokarcinom** (udgør 2 % af alle tilfælde af blærekræft og er derfor sjælden. Adenokarcinom i blæren vokser **altid invasivt**)

SYGDOMME I PROSTATA

Inflammatoriske sygdomme

- **Prostatitis** (er betændelse i prostata. Der er dårlig overensstemmelse mellem kliniske symptomer, forekomsten af neutrofile granulocytter i prostatasekret og histologisk påvisning af prostatitis. Årsagen til prostatitis påvises kun i nogle få procent af tilfældene)
 - **Akut bakteriel prostatitis** (skyldes overvejende **E. coli**. Prostata er hård, og der findes **mange neutrofile granulocytter** i prostatavævet. Patienten er syg med feber, har øm prostata og smerter ved vandladning)
 - **Kronisk prostatitis** (er en kronisk betændelsestilstand i prostata. Symptomerne er som ved den akutte bakterielle prostatitis, blot mindre)
 - ♦ **Kronisk bakteriel prostatitis** (er sjælden og udgør kun ca. 10-15 % af alle kroniske prostatitis. Der ses **dominans af lymfocytter** i prostatavævet)
 - ♦ **Kronisk non-bakteriel prostatitis** (er den hyppigste form for kronisk prostatitis)
 - **Asymptomatisk prostatitis** (er karakteriseret ved **fokale betændelsescelleinfiltrater domineret af lymfocytter** i prostata, der er et hyppigt fund i prostatabiopsier)
 - **Granulomatøs prostatitis** (er en særlig form for prostatitis, hvor der er **granulomatøs inflammation** i prostatavævet. Granulomatøs prostatitis ses:
 - ♦ ved **tuberkulose**
 - ♦ som en **idiopatisk form**
 - ♦ som et resultat af **tidligere transuretral resektion**, der kan føre til granulomer i nærheden af de resecerede områder)

Non-neoplastiske vækstforstyrrelser

- **Benign prostatahyperplasi (BPH)** (er en benign, non-neoplastisk forstørrelse af kirtlen, som afficerer de fleste mænd med alderen. Er den hyppigste årsag til LUTS. Der ses **hyperplasi af kirtelacini og stromaet** med dannelse af **noduli**. I noduli kan ses **inflammation**, som ofte er betinget af **intraprostatisk obstruktion** (afløbshindring for urinen) eller **infarkter**, som skyldes obstruktion af blodtilførslen til en del af kirtlen. Sygdommen er relateret til ændringer i den mandlige hormonbalance med alderen. De stromale celler er ansvarlige for den androgenafhængige vækst af prostata. **Dihydrotestosteron** dannes i de stromale celler og inducerer vækstfaktorer, som **øger proliferationen** af disse celler og **hindrer celledød** i de epiteliale celler i kirtlerne. Den hyperplastiske proces involverer **begge lapper** og **starter centralt i prostata**, evt. omkring de **periureterale kirtler**. Hyperplasiens lokalisation til den centrale del af prostata er af stor betydning for udvikling af kliniske symptomer. En relativt let hyperplasi, som prominerer ind i urethra, vil hurtigt kunne give symptom som følge af afløbshindring for urinen. For patienten vil de vise sig som **hyppig vandladning, natlig vandladning** og **slap stråle**. Snitfladen vil typisk være nodulær med faste hvidlige partier samt småcystiske områder. Hyperplasien kan enten være i form af:
 - **Adenomatøs hyperplasi** (er når de enkelte noduli består af mange forstørrede kirtler med **bevaret normalt tolagede epitel**⁷ og stroma mellem kirtlerne)
 - **Stromal hyperplasi** (er når de enkelte noduli består af stroma med glatte muskelceller og fibroblaster)

⁷ Det tolagede epitel ses også i den normale kirtel. Et basalcellelag og et sekretorisk epitelcellelag.

Risikoen for udvikling af komplikationer er også til stede:

- **Blæremuskelhypertrofi** (kompensatorisk pga. behovet for øget tryk ved vandladning som følge af obstruktion) med udvikling af **divertikler** og **cystitis** (pga. residu-alurin).
- **Øget tryk i ureteres og pelvis renalis** med **hydroureter** og **hydronefrose**. Dobbeltsidig hydronefrose kan føre til kronisk nyresvigt og er i nogle tilfælde det symptom, der primært bringer patienten til læge.

Behandlingen er medikamentel eller kirurgisk, hvor en del af det hyperplastiske væv skrælles af via urethra (**TUR-P: transurethral resektion af prostata**). Forløbet er som regel fredsommeligt, men nogle patienter udvikler kronisk nyreskade eller gentagne urinvejsinfektioner)

Neoplasi

- **Adenokarcinom i prostata** (er den hyppigste neoplasi i prostata og den hyppigste cancerform hos mænd. Tumor opstår i hovedparten af tilfældene i den **perifere zone i prostata**. Dette i modsætning til den benigne hypertrofi, der primært findes centralt i prostata. Prostatacancer kan makroskopisk være vanskelig at skelne fra simpel hyperplasi, men vil ofte være **dårligere afgrænset** og **mere fast** end den typiske hyperplastiske nodulus. Ved mikroskopisk undersøgelse ses et typisk adenokarcinom, som danner **kirtelformation** af varierende størrelse og udseende. Disse er karakteriseret ved, at de kun består af **et lag celler** med **hyperkromatiske kerner** og **prominerende nukleoler**. Basalcellelaget, der er karakteristisk for de benigne prostatakirtler, mangler helt. Ætiologien er ikke særligt godt kendt, men der kendes en del associationer, hvoraf de vigtigste riskofaktorer er **fedme**, **høj alder**, **familieanamnese** og **hormonel status**. Mutationer i **BRCA1** og **BRCA2** er også en risikofaktor for udvikling af prostatacancer. Tab af tumorsuppressorgener som **PTEN** og **KAI1** har en rolle i udvikling af prostatacancer, hvilket også er gældende for adskillige flere **single nukleotid-polymorfismer (SNPs)**. **Androgener** spiller en væsentlig rolle i patogenesen, hvilket ses ud af, at fjernelse af testosteron hos en patient kan hæmme tumorvæksten. **Androgenreceptoren** er vigtig for cancercellernes evne til at overleve. Dysplastiske forandringer i prostatakirtler (**PIN: prostatisk intraepitelial neoplasi**) synes at forudgå udvikling af cancer i nogle tilfælde. Prostataceller akkumulerer zink, som de benytter til produktion af citrat, hvilket er meget energikrævende. Prostatacancerceller producerer ikke citrat, hvorved de sparer en masse energi, som i stedet kan bruges til vækst og spredning. Symptombilledet hos patienter med prostatacancer er meget broget:
 - Patienter med **klinisk lokaliseret sygdom** har langtfra alle symptomer. Nogle har **LUTS**, men mange er **asymptomatiske** og bliver kun undersøgt pga. tilfældigt påvist **forhøjet PSA**.
 - Patienter med **avanceret prostatacancer** har ofte **LUTS** eller **hæmaturi**, og nogle kommer til læge pga. **rygsmerter** eller **knoglesmerter**, der kan relateres til **metastaser** i knoglerne. **Spontan (patologisk) fraktur** som følge af metastase kan også være det første symptom.

Prostata-specifikt antigen (PSA) er et proteolytisk enzym, der hovedsageligt produceres i prostatakirtlerne. Funktionen af PSA er normalt at **gøre sædvæsken mere flydende**. PSA måles i blodet, hvor koncentrationen normalt ligger **mellem 0,1 og 5,0 ng/ml**. PSA er **ikke specifikt for prostatakræft**, da det også produceres i den raske prostata. Der kan derfor godt ses forhøjet PSA-koncentration i blodet uden tilstedeværelse af prostatacancer. Ved PSA-screening risikeres derfor overbehandling, og PSA-måling anbefales i Danmark derfor kun, hvor symptomer eller fund gør prostatacancer til en diagnostisk mulighed, samt ved familiær disposition. Gradering af prostatacancer foretages efter **Gleason Grading System**. Gleason har angivet fem typiske vækstmønstre for prostatacancer: 1-5, hvor 1 er det mest

fredelige. Med Gleasonscore findes det mest hyppige vækstmønster i patientens biopsier, transuretrale resektionsmateriale eller prostatektomipræparat, og derefter findes det næsthypigste eller for biopsiernes vedkommende det værste. Når disse to lægges sammen, fås patientens **samlede Gleasonscore**, som kan være mellem 2 og 10. Scoren korrelerer godt til patientens prognose og er en vigtig hjælp i valg af behandling. Ved mistanke om prostatacancer tages typisk 10-12 biopsier systematisk fra prostata med henblik på diagnose. Ved fund af adenokarcinom **graderes** dette og **udbredelsen** angives, hvilket er med til at bestemme behandlingen af patienten. Der foretages primært ved klinisk undersøgelse en stadiinddeling af patientens cancer. Patienter med **lokaliseret prostatacancer** kan evt. tilbydes helbredende behandling med kirurgi eller stråling. Ved histologisk undersøgelse af et prostatektomipræparat fastlægges udbredelsen af patientens adenokarcinom med henblik på bestemmelse af stadium, adenokarcinomet graderes og resektionsrandene vurderes for forekomst af karcinom. Behandlingen for klinisk lokaliseret prostatacancer er **radikal prostatektomi** hos mænd med en forventet restlevetid på minimum ca. 10 år. Alternativ behandling er **stråleterapi** og **brakyterapi**, der er intern strålebehandling med placering af radioaktive isotoper i prostata. For patienter over 65 år med screeningsdetekterede, asymptomatiske lavrisikotumorer kan benyttes **active surveillance**, der omfatter tæt monitorering af patienter med rektal eksploration, PSA-kontroller og gentagne prostatabiopsier, hvor patienten kontrolleres og undersøges regelmæssigt, og kurativ behandling kan tilbydes ved progression. Ved vedvarende begrænset cancerudbredelse er **watchful waiting**, hvor forsøg på kurativ behandling ikke overvejes, et andet alternativ, hvor patienten observeres, og ved progression gives endokrin behandling. **Endokrin behandling med antiandrogener** og lignende stoffer eller **kastration** er hovedbehandlingen af de avancerede tilfælde af prostatacancer. **Kemoterapi** kan også komme på tale)

MANDLIGE GENITALIERS PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Infektion** (er typisk lokaliseret til urethra eller testis/scrotum og er i mange tilfælde ledsaget af feber)
 - **Tumor** (svulst)
 - **Dolor** (smerte)
 - **Calor** (varme)
 - **Rubor** (rødme)
- **Kongenitte anomalier** (viser sig ved abnormiteter i penis, urethra, scrotum eller skrotal indhold. F.eks. er en eller begge testes ikke på plads i scrotum ved fødslen hos 4-5 % af alle drengebørn. De kongenitte anomalier er ganske hyppige og kræver kirurgisk korrektion tidlig i livet)
- **Neoplasier** (viser sig typisk ved selve tumordannelsen, der i begyndelsen, hvor der ikke er ledsagende infektion eller inflammation, er uøm. Det kan være en lille hævelse på penis, evt. med sårdannelse eller en hævelse af testis)
- **Testissygdom generelt**
 - **Infertilitet** (er nedsat eller ophævet fertilitet, og ses hos en stadig større del af danske mænd. Det skønnes, at op mod en tredjedel af danske mænd har nedsat eller ophævet fertilitet)

UNDERSØGELSER

- **Cytologi** (benyttes sjældent til undersøgelse af penis eller testis)
 - **Finnålpunktur** (kan benyttes ved mistanke om metastaser til regionale lymfeknuder fra peniskarcinom eller testistumor)
- **Histologi** (er den foretrukne undersøgelsesform ved mistanke om penis- eller testistumor)
 - **Biopsi** (foretages typisk ved **penistumor** og fører til diagnosen)
 - **Biopsi med frysensnitsundersøgelse** (foretages ved **testistumor**. Hvis den maligne diagnose bekræftes ved frysensnitsundersøgelsen, udføres i samme seance **orkiektomi** (fjernelse af testis) samt biopsi af modsidige testis)
 - **Operationspræparater** (undersøges med henblik på bekræftelse af neoplasidiagnosen, stadietbestemmelse og vurdering af resektionsrande. Modsidige testis undersøges for forekomst af præmaligne forandringer)
- **Objektiv undersøgelse**
 - **Inspektion og palpation** (er den vigtigste undersøgelse af penis og scrotum. Hermed kan de fleste penissygdomme ses, og områder for yderligere udredning kan identificeres)
 - ♦ **Palpation af scrotum** (giver mulighed for at undersøge konsistens, ømhed og forekomst af forandringer, som f.eks. tumorer)
- **Biokemi**
 - **Blodprøver** (er især relevant ved suspect testiscancer)
 - ♦ **α -fötoprotein**
 - ♦ **HCG**
 - **Undersøgelse af sæd** (kan bruges ved infertilitet)
- **Billeddiagnostiske undersøgelser** (er relevante for fastlæggelse af evt. metastase til lymfeknuder eller andre organer)

- Ultralydsundersøgelse
- CT-skanning
- PET-skanning

SYGDOMME I PENIS

Kongenitte lidelser/kongenitte anomalier

(er relativt hyppigt forekommende på penis, men en del er uden klinisk betydning)

- **Hypospadi** og **epispadi** (er en abnorm åbning af urethra på enten ventralsiden (hypospadi) eller dorsalsiden (epispadi) af penis. Hypospadi er den mest almindelige. Den abnorme åbning ses at være lokaliseret fra basis af penis til tæt ved glans penis. Ofte findes forsnævring omkring åbningen, hvilket kan føre til **urinvejsobstruktion** og **infektion** i urinvejene. Tilstanden ses sammen med andre malformationer af urinvejene og manglende descensus af testis (**kyptorkisme**))

Inflammatoriske sygdomme

Betændelsestilstande på penis inkluderer næsten altid glans og præputium. Disse betændelsestilstande kan være:

- **Specifikke** (er gonorrhoea, syfilis, genital herpes mm.)
- **Uspecifikke**
 - **Balanopostitis** (er en infektion på glans eller præputium. Ofte er tilstanden en følge af dårlig hygiejne. Infektionen kan have mange mikroorganismer som årsag, herunder svampe og anaerobe bakterier. Der ses ødem, rødme og væskende glans eller præputium. Komplikationen til denne tilstand er **phimosis/forhudsfor snævring**)
 - **Phimosis/forhudsfor snævring** (er en tilstand, hvor forhuden ikke kan trækkes bag glans penis. Langt de fleste tilfælde er **erhvervede**, typisk efter:
 - ♦ **balanopostitis**
 - ♦ **lichen sclerosus** (er en tilstand, hvor der kommer epitelatrofi, fibrose (sklerose) i dermis og betændelsesinfiltration under det fibrøse lag med lymfocytter. Risikoen for efterfølgende udvikling af planocellulært karcinom er let øget. Tilstanden findes også på vulva)

Neoplasi

- **Kondylom/condyloma acuminatum** (er en benign vorteagtig tumor som følge af infektion med **humant papillomavirus (HPV)**, der er en meget hyppig seksuel overført sygdom. HPV type 6 og 11 er associeret til kondylom. Ved kondylom kan HPV definitivt altid påvises. Morfologisk ses en enkelt eller mange sessile (bredbaserede) papillære tumorer på **penis** eller i **perineum**. På penis er de oftest lokaliseret på præputiums indre overflade eller langs sulcus coronarius. Histologisk ses en forgrenet papillomatøs tumor, hvor bindevævsgrundstokken er beklædt med et **fortykket epitel med superficiel hyperkeratose** og fortykkelse af underliggende epidermis (**akantose**) samt fokal vakuolisering af cellerne (**koilocytose**). Kondylomer kan recidivere, og nogle HPV-typer ligger til grund for udvikling af dysplastiske og maligne planocellulære neoplasier)
- **Carcinoma in situ/morbus Bowen/high grade squamous intraepithelial lesion (SIL)** (er en **præmalign tilstand** i epidermis, hvor forandringerne er lokaliseret til epitelet **uden invasive foci eller metastaser**. HPV kan påvises i omkring 80 % af tilfældene. Morfologisk ses på penis et skarpt afgrænset fortykket, rødligt (erytematøst) eller mere gråhvidt område, hvor der evt. kan være en større eller mindre ulceration. Histologisk ligner forandringerne carcinoma in situ andre steder på kroppen med et **fortykket epidermis med tab af cellulær**

polarisering og lagdeling. Kernerne er **hyperkromatiske** med **kernepleomorfi** og med et **øget antal mitoser**. Abnorm keratinisering dannes i de dybereliggende celler (**dyskeratose**). Basalmembranen er intakt. Differentialdiagnostisk skal overvejes invasivt karcinom og infektiøse tilstande, f.eks. balanopositis)

- **Planocellulært karcinom** (er en sjælden sygdom med omkring 50 årlige tilfælde i Danmark. De fleste tilfælde er lokaliseret til glans penis eller indersiden af præputium. Tumor danner en knude eller en fladeformet fortykkelse. Nogle tilfælde med knudedannelse kan på overfladen have en **papillomatøs konfiguration**, som i tidligt stadium makroskopisk kan være vanskelige at skelne fra kondylom, og dette gælder specielt undertypen **verrukest karcinom**, som også er **associeret til HPV-infektion**. HPV type 16 og 18 ses ved udvikling af planocellulære neoplasier. HPV sætter den maligne transformation i gang, men der kræves yderligere somatiske mutationer for endelig malign transformation. Det planocellulære karcinom ses typisk veldifferentieret med invasjon af bindevævet på penis og ofte ses karcinomet også at vokse ind i corpora cavernosa (svulmelegemerne). Klinisk er det vigtigt at undersøge stadiet af patientens peniscancer og specielt spredning i penis, samt om der er **lymfeknudemetastaser**. Tumor **metastaserer ofte lymfogen** og primært til **inguinale lymfeknuder**. Undersøgelserne af disse lymfeknuder foregår ofte ved brug af **sentinel node-teknikken**)

SYGDOMME I TESTIS OG EPIDIDYMIS

Kongenitte lidelser

- **Kryptorkisme** (er synonymt med **manglende descensus af testis**, dvs. at testis ikke er lokaliseret i scrotum som normalt ved fødslen. Tilstanden kan ramme den ene (75 %) eller begge testes (25 %). Testis kan være lokaliseret i lyskekanalen eller højere oppe i abdominalhulen. Morfologisk er en ikke-descenderet **testis lille**, og ved mikroskopi ses **atrofi af tubuli seminiferi** med helt eller delvist tab af de generative celler. Senere i forløbet **hyalinisering af tubuli** og **udtalt fibrose** i testis. Kun Leydigcellerne undgår de atrofiske forandringer. Descensus af testis er delt i to hormonalt forskellige faser:
 - **Den transabdominale fase** (hvor testis bringes til pelvis)
 - **Den inguinokrotale fase** (hvor testis descenderer til scrotum via inguinalkanalen. Denne fase er androgenafhængig, og det er oftest i denne sidste fase, at defekten findes)

Den præcise ætiologi kendes sjældent, men tilstanden kan være associeret med andre kongenitte malformationer i bl.a. urinvejene. Der er en tydelig sammenhæng mellem kryptorkisme og **infertilitet** samt udvikling af **testiscancer**. Selvom det kun er den ene testis, der ikke er normalt descenderet, er risikoen for infertilitet øget betydeligt, hvilket tyder på, at der også er en **defekt i udviklingen af testes** samtidig med den forkerte anatomiske lokalisering af testis. Også risikoen for testiscancer er øget kraftigt, men stadig samlet set lav. Dette gælder især den ikke-descenderede testis. Ved lokalisering i lyskekanalen er risikoen for **inguinale hernier** op mod 20 %. Den retinerede testis bør om muligt **opereres på plads, inden drenge er fyldt 2 år**, af hensyn til bevarelse af det spermatogene epitel. Hvis dette ikke kan lade sig gøre, kan testis evt. fjernes pga. risikoen for senere udvikling af malignitet)

Inflammatoriske sygdomme

- **Akut epididymitis og orkitis** (er en akut betændelsestilstand i epididymis (epididymitis) og testis (orkitis), der oftest skyldes **følger efter en urinvejsinfektion** (cystitis, urethritis eller prostatitis), hvor bakterierne spreder sig retrograd via ductus deferens eller lymfegange i

funiculus spermaticus til epididymis, med eventuel senere spredning til testis. Hos yngre seksuelt aktive mænd er en hyppig årsag til epididymitis **Chlamydia trachomatis** og sjældnere **Neisseria gonorrhoea**. Hos ældre mænd (over 35 år) er oftest gram negative stave (**E. coli** og **Pseudomonas**) årsagen. Mycobacterium kan også ses i epididymis med spredning til testis. Orkitis forekommer praktisk talt kun i forbindelse med **parotitis epidemica/fåresyge**, der er blevet en sjælden tilstand efter indførsel af MFR-vaccinen. Sygdommen er en af de "akutte skrotale sygdomme". Betændelsen kan være dobbeltsidig. Vævet ses **ødematøst** og **forstørret**, og ved mikroskopi ses talrige **neutrofile granulocytter i tubuli** og ofte **abscesdannelse** i vævet. Senere kommer flere lymfocytter, og der sker en opheling som kan være ledsaget af **fibrose**. Patienten har feber og smerter, og testis er hævet og øm. Behandlingen er typisk **antibiotika** og aflastning med bind af den ramte testis. De fleste tilfælde heler op, evt. med fibrose, men der er risiko for abscesdannelse, som kan kræve fjernelse af testis (**orkiektomi**))

Degenerative sygdomme

- **Infertilitet/ufrivillig barnløshed** (defineres af WHO som manglende graviditet efter 1 års regelmæssigt samliv. Mandlig infertilitet/subfertilitet udgør 30-50 % af alle infertilitetstilfælde i Danmark. Næsten 30 % af unge danske mænd har dårlig sædkvalitet, og omkring 10 % har nedsat fertilitet. I de fleste tilfælde er mekanismen ukendt, men problemet er voksende. Morfologisk inddeles infertilitetstilfælde i forskellige undertyper:
 - **normalt germinativt epitel**
 - **nedsat spermiogenese**
 - **nedsat eller hæmmet modning af de germinative celler**
 - **helt ophævet spermiogenese** (hvor der kun kan påvises sartoliceller i tubuli seminiferi. Helt ophævet spermiogenese ses f.eks. ved Klinefelters syndrom, hvor drengene har et ekstra X-kromosom)

I nogle tilfælde ligger årsagen til den nedsatte fertilitet udenfor testes. Udredningen kræver:

- sædundersøgelse
- hormonundersøgelse
- ultralydsundersøgelse af testis
- evt. testisbiopsi

Ved testisbiopsi kan svaret på denne være med til at afgøre, om behandling skal forsøges eller må anses som udsigtsløs)

Vaskulære sygdomme

- **Torsio testis** (forstås som en torsion/drejning af funiculus spermaticus (indeholder ductus deferens, a. testicularis, plexus pampiniformis og ramus genitalis fra n. genitofemoralis) omkring sin egen akse, således at blodtilføbet og især det **venøse fraløb fra testis stoppes**. Den typiske patient er teenager med en eller flere anatomiske defekter, som giver øget mobilitet af testis. Morfologisk ses en **ophobning af blod i testis og epididymis**, som fører til udsivning af blod i det interstitielle væv. Der udvikles **nekrose** og **hæmorrhagisk infarkt**. Patienterne får smerter fra testis, som kan være opstået efter en anstrengelse. Testis er meget øm, og scrotum svulmer op. Kirurgisk korrektion inden for 6 timer er påkrævet for at undgå irreversibel skade og tab af testiklen. Differentialdiagnoser er **epididymitis** og **torsio appendicis testis**, hvorved det er en rest af det Müllerske gangsystem (små rudimentære cystedannelser) apikalt på testiklen, der torkverer. Sygdomsbilledet er mindre udtalt end ved torsio testis)

Non-neoplastiske vækstforstyrrelser

- **Benigne cystiske processer i testis og epididymis (-cele)** (er små erhvervede cystiske strukturer, der ligger i strukturer omkring testis. De er benigne, men kan give differentialdiagnostiske vanskeligheder over for en neoplas i testis)
 - **Hydrocele** (er en ansamling af serøs væske i tunica vaginalis omkring testis. Testis ses forstørret)
 - **Spermatocele/sædbrok** (er væskefyldte cystedannelser lokaliseret til epididymis. Der ses en lille knude i epididymis)
 - **Varikocel/årebrok** (er åreknuder i scrotum lokaliseret i funiculus spermaticus, hvor der ses en dilatation af plexus pampiniformis. Opstår som følge af insufficiante veneklapper. Der ses fortykkelse af funiklen og evt. nedsat fertilitet)

Neoplasi

- **Testistumorer** (er tumorer opstået fra vævet i testis)
 - **Germinalcelletumorer** (er tumorer opstået fra de **multipotente kimceller** i testis. Germinalcelletumorer udgør omkring 95 % af alle testistumorer og er **næsten alle maligne**. I sjældne tilfælde kan tumorer opstå uden for testis, f.eks. i retroperitoneum eller i mediastinum, uden at der er samtidig testistumor. **Årsagen er ukendt**, men **kryptorkisme** (manglende descentus af testis) disponerer for udvikling af germinalcelletumorer med en 5-10 gange øget risiko. En let øget risiko ses desuden hos patienter med **Klinefelters syndrom**. En sammenhæng mellem cancer testis og sædkvalitet er foreslået, idet patienter med testiscancer i en del tilfælde har nedsat spermio-genese i den modsidige testis. Man tror at **præmaligne forandringer** kan opstå allerede i fosterstadiet, og miljøfaktorer synes at være af betydning. **Udefrakommende påvirkninger** i form af hormonforstyrrende stoffer med enten østrogen eller anti-androgen effekt kan påvirke testis, måske allerede hos den gravide kvinde. Alle testikulære germinalcellecancer udvikler sig via et **ikke-invasivt stadium** kaldet **intratubulær germinalcelleneoplasi** eller carcinoma in situ (CIS). Alle læsioner progredierer til seminom eller undertyper af non-seminom omkring eller efter **puberteten**. Testistumorerne spreder sig lokalt ved **vækst ind i tunica albuginea, epididymis og funiklen**. Derudover ses **lymfogen og hæmatogen spredning**. Den lymfogene spredning er til retroperitoneale lymfeknuder omkring aorta, senere til mediastinale og supraklavikulære lymfeknuder. Hæmatogent spreder tumorerne sig til lunger, lever, hjerne og knogler. Det er vigtigt at bemærke, at **metastasen** kan være en anden histologisk type end primær tumor. Det er oftest tilfældigt, at patienten opdager en tumor i scrotum. Ikke sjældent er det symptomer fra metastaserne eller følger efter hormonproduktion i tumor, der bringer patienten til læge. **α -fötoprotein, human koriongonadotropin (HCG)** og **laktat dehydrogenase** er oftest **forhøjede** og kan bruges klinisk til at følge patienten og vurdere effekten af behandlingen samt detekttere eventuelt recidiv. Ved mistanke om testistumor vil **palpation, ultralydsundersøgelse** og evt. **biopsi med frysesnitsundersøgelse** kunne afgøre, om der foreligger inflammation, neoplasi eller andet. Bestemmelse af **tumors type og stadium**, hvori indgår størrelse og spredning (både lokalt og til andet væv), er vigtigt for valg af behandling. En præcis undersøgelse af den fjernede testis skal derfor ligge til grund for den kliniske vurdering. Behandlingen kan ud over **orkiektomi** (fjernelse af testis) omfatte **kemoterapi** og **regional strålebehandling**. I forbindelse med vurdering foretages også undersøgelse af **biopsi fra modsidige testis**. Denne undersøgelse foretages for forekomst af dysplastiske celleforandringer i tubuli seminiferi (intratubulær germinalcelleneoplasi). Ved fund af sådanne forandringer vil patienten

blive tilbudt strålebehandling af den tilbageblevne testis for at forhindre senere udvikling af cancer. Prognosen for germinalcelletumor er særdeles god)

- ♦ **Seminom** (udgør 30-50 % af kimcelletumorerne i testis, og er en **homogen**, gråhvid, nodulær tumor uden nekrotiske områder med **bevaret tunica albuginea**. Tumor er opbygget af ensartede, store runde celler med et klart cytoplasma og tydelig cellemembran. En eller to prominente nukleoler kan ses. Imellem tumorcellerne ses strøg af lymfocytter, og en del seminomer indeholder spredte **syncytiotrofoblastceller**, som kan føre til **forhøjet HCG**)
- ♦ **Non-seminom** (er mere **heterogene** end seminomerne. De er ofte dårligere afgrænsede, kan **invadere tunica albuginea** eller epididymis, er ofte præget af **nekrose** og **blødning**, og specielt teratomerne kan indeholde cystiske områder og områder med bruskvæv. **Blandingstyper** af germinalcelletumorer, hvor flere typer er til stede, er vanlige og udgør omkring 50 %. De hyppigste blandinger er teratom og embryonalt karcinom samt seminom og embryonalt karcinom)
 - **Embryonalt karcinom** (er mere ondartet end seminomet. Der ses pleomorfe tumorceller, som vokser i strenge eller kirtelagtige formationer)
 - **Teratom** (er svulster, som udgøres af flere celletyper med oprindelse fra mere end et germinalcelle-/kimcellelag i fosterstadiet, og omfatter både **benigne**, **veldifferentierede**, **cystiske læsioner** og **maligne, udifferentierede, solide svulster**. Teratomer består af mange slags væv, såsom neurogent væv, brusk, epitel, epidermis, hår, thyroideavæv mm., og kan altså indeholde væv fra **alle tre kimblade**)
 - **Umodent (immaturt) teratom** (hvor de forskellige vævstyper minder om væv i fosterstadiet)
 - **Modent (maturt) teratom** (hvor vævskomponenterne svarer til voksent væv)
 - **Blommesækstumor/endodermal sinustumor** (er den mest almindelige testiscancer hos børn under 3 år. Tumoren kan have et meget varierende udseende, som i nogle områder kan minde om embryonalt karcinom)
 - **Koriokarcinom** (er en malign tumor, der forekommer som en tumor-komponent i 25 % af de blandede testikulære germinalcelletumorer hos voksne, meget sjældent som en ren tumor og så godt som aldrig hos børn. Tumoren indeholder malignt udseende **cytotrofoblast** og **syncytiotrofoblast** med udbredt **nekrose** og **blødning**. De producerer **HCG** og andre graviditetsproteiner, der kan give **gynækomasti** (forstørrelse af et eller begge mandlige bryster pga. forstørrelse af kirtelvæv))
- **Non-germinalcelletumorer** (er tumorer opstået fra de **interstitielle celler i testisstromaet (Leydigceller)** eller fra **støttecellerne i tubuli seminiferi (sertoliceller)**. Derudover inkluderes malignt lymfom, selvom det ikke kan opfattes som en primær neoplasie i testis)
 - ♦ **Leydigcelletumor** (opstår fra de **androgenproducerende Leydigceller** i testisstromaet. Tumoren ses hos voksne og viser sig ved **hævelse af testis** eller paradoksalt nok ved **gynækomasti**. Morfologisk har tumor en brunlig snitflade, og mikroskopisk ligger tumorcellerne, som minder om normale

Leydigceller, i store solide formationer. De fleste tumorer er **benigne**, men ca. 10 % er **maligne** og har **metastatisk potentiale**)

- ◆ **Sertolicelletumor** (opstår fra **Sertolicellerne i tubuli seminiferi**, der vha. tight junctions danner blod-testis-barrieren og har støttende funktioner, heriblandt fagocytose af defekte sædceller samt secernering af luminal væske, østrogen, androgen-bindende-protein (ABP) og forskellige vækstfaktorer. Tumoren danner typisk noduli med en gråhvid til gul snitflade. De kan være **hormonproducerende**, men sjældent i store mængder. Som ved Leydigcelletumorerne er de fleste **benigne**, men en mindre del kan være **maligne med potentiale for metastasering**)
- ◆ **Malignt lymfom** (er kræft opstået i **lymfeknudernes celler**, og der er derfor i de fleste tilfælde tale om en primær manifestation af en allerede **dissemineret sygdom**, hvorfor sygdommen tit er **bilateral**. Lymfom udgør således godt 5 % af testistumorer og ses langt overvejende hos **ældre mænd**)
 - **Diffust storcellet B-lymfom** (er den mest almindelige type malignt lymfom forekommende i testis)

KVINDELIGE GENITALIERS PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Blødningsforstyrrelser** (er undertiden associeret med udflåd, tyngdefornemmelse, abdominalsmerter, øget abdominalomfang og feber)
Kan inddeles i følgende grupper:
 - **Blødning i relation til graviditet**
 - **Blødning i den fertile alder i øvrigt**
 - ♦ **Kraftige, men regelmæssige blødninger**
 - ♦ **Uregelmæssige blødninger**
 - **Amenoré** (interval > 6 måneder, som følge af anovulation)
 - **Oligomenoré** (< 9 menstruationer pr. år og/eller cykluslængde > 35 dage)
 - **Kontaktblødning** (blødning efter samleje)
 - **Metroragi** (blødning oftest af normal styrke, der forekommer med helt uregelmæssige intervaller)
 - **Postmenopausal blødning** (dvs. mindst et år efter menopausen)
 - **Blødning sekundært til prævention og hormon therapy replacement (HTR)**

UNDERSØGELSER

- **Cytologi**
- **Histologi**
- **Operationspræparat**
-

SYGDOMME I VULVA

Degenerative forandringer

- **Lichen sclerosus et atrophicus ()**

Neoplasi

- **Kondylom/kønsvorter ()**
- **Ekstramammær Pagets sygdom ()**

SYGDOMME I VAGINA

Inflammatoriske sygdomme

- **Infektion med Candida albicans ()**

Neoplasi

- **Vaginal adenose ()**
- **Rhabdomyosarkom**
- **Vaginalt karcinom**
 - **Planocellulært karcinom i vagina**



- Adenokarcinom i vagina

SYGDOMME I CERVIX UTERI

Inflammatoriske sygdomme

- Cervicitis ()

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- Cervixpolyppen ()

Neoplasi

- Forstadier (dysplasi) til livmoderhalskræft ()
- Livmoderhalskræft/carcinoma cervicis uteri ()

SYGDOMME I CORPUS UTERI

Inflammatoriske forandringer

- Endometritis ()

Ektopisk lokalisation af endometrievæv

- Adenomyose ()
- Endometriose ()

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- Endometriehyperplasi ()

Neoplasi

- Endometriepolyp ()
- Endometriekarcinom ()
- Uterusleiomyom ()

SYGDOMME I TUBA UTERINA

Inflammatoriske sygdomme

- Salpingitis ()

Neoplasi

- Tuba uterina-karcinom ()

SYGDOMME I OVARIET

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- Funktionelle cyster ()

Endokrine lidelser

- Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) ()

Neoplasi

- **Ovarieneoplasi, generelt ()**
- **Epiteliale ovarietumorer ()**
 - **Serøs type ()**
 - **Endometrioid type ()**
 - **Clear cell-karcinom ()**
 - **Mucinøs type ()**
 - **Brenners tumortype ()**
 - **Germinalcelletumorer ()**
 - ♦ **Dysgerminomet ()**
 - ♦ **Teratomet ()**
 - **Det modne (mature) teratom ()**
 - **Dermoid cyste ()**
 - **Det umodne (immature) teratom ()**
 - ♦ **Blommesækstumoren/yolk sac tumor/endo-dermal sinustumor ()**
 - ♦ **Det embryonale karcinom ()**
 - ♦ **Koriokarcinomet ()**
 - **Sex cord-stroma-tumorer ()**
- **Metastaser ()**

SVANGERSKABETS PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

-

UNDERSØGELSER

- Histologi
- Undersøgelse af efterbyrden
-

GRAVIDITETSPRODUKTETS SYGDOMME

Ekstrauterin graviditet

-

Spontan abort

-

Inflammatoriske sygdomme

- Chorioamnionitis ()
- Villitis ()

Vaskulære forandringer

- Infarkt ()

Trofoblastsygdomme

- Mola hydatidosa ()
- Invasiv mola og koriokarcinom ()

MAMMAPATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Palpabel/følbar knude i brystet** (er det hyppigste symptom, som får kvinder til at gå til læge. Hos yngre kvinder drejer det sig hyppigt om godartede lidelser som **cyster**, **fibrocystiske forandringer** og **fibroadenomer**, men specielt hos midaldrende og ældre kvinder er der stor risiko for, at knuden repræsenterer **brystkræft**)
- **Sekretion fra papillen** (kan være forårsaget af **duktale papillomer**, **duktektasi** og **duktalt carcinoma in situ**. Papilsekretion kan også ses i forbindelse med **graviditet** og inflammatoriske tilstande som **mastitis** og **abscesser**)
- **Smerter** (er ikke et hyppigt symptom, men kan bl.a. ses ved **inflammatoriske tilstande**, **menstruation** og **graviditet**)
 - **Mastalgi** (er smerter i brysterne, og forekommer hyppigst hos kvinder mellem 30-50 år. Op til 70 % vil opleve mastalgi)
 - ♦ **Cyklisk mastalgi** (er brystspænding i sidste halvdel af menstruationscyklus)
 - ♦ **Ikke-cyklisk mastalgi** (er smerter, der er uafhængige af menstruationscyklus. Årsagen er ukendt)

UNDERSØGELSER

- **Tripletesten** (er det bærende princip i den diagnostiske udredning. Den består af:
 - **Klinisk undersøgelse** (inspektion og palpation)
 - **Billeddiagnostik** (mammografi og evt. ultralydskanning af brystet)
 - **Nålebiopsi** (finnåls- og/eller grovnålsbiopsi)

Resultatet af tripletesten er afhængig af, om der opnås konsensus blandt alle tre delelementer, eller om der ikke opnås konsensus:

- **Konsensus** (hvis der opnås **konsensus** i testen, anses diagnosen for sikker)
 - ♦ Ved **benigt svar** kan patienten afsluttes.
 - ♦ Ved **malignitet** kan patienten umiddelbart henvises til kirurgisk behandling.
- **Ikke konsensus** (hvis konsensus i tripletesten ikke er opnået, vil der være behov for yderligere billeddiagnostik, fornyet nålebiopsi eller kirurgisk biopsi (typisk excisionsbiopsi). Det tilstræbes, at mindst 70 % af alle kvinder med brystkræft har en præoperativ diagnose))
- **Cytologi**
 - **Finnålsaspirater** (fra en **palpabel forandring** i brystet er en meget hyppig undersøgelsesmetode og indgår i tripletesten. Uden behov for bedøvelse indføres i den palpable forandring en **tynd kanyle** og celler fra læsionen udsuges/aspireres. Aspiratet udstryges på præparatglas og sendes tørt til patologiafdelingen, hvor det **Giemsa-farves**. Finnålsaspirater tages også hyppigt fra en forstørret eller forstørrede **lymfeknuder i aksillen**, hvis man har klinisk mistanke om malignitet (typisk metastaser))
 - **Sekretion fra papillen** (kan også opsamles på præparatglas til mikroskopisk undersøgelse)
- **Histologi**
 - **Grovnålsbiopsi** (i stedet for finnålsaspiration vælger mange klinikere at udtage en grovnålsbiopsi fra en palpabel læsion. Der benyttes en skærende nål, som ved indstik og udløsning af en fjedermekanisme udskærer en vævscylinder ca. 10-20 mm lang og 1-2 mm i diameter. Fordelen ved en grovnålsbiopsi frem for et finnålsaspirat er,

at man nu har en histologisk prøve, hvor vævsarkitekturen kan iagttages, og hvor man kan foretage immunhistokemiske farvninger. Undersøgelsen er dog for patienten ikke så skånsom som finnålsaspiration. Såfremt der er stillet en histologisk karcinomdiagnose på en grovnålsbiopsi, kan man i visse tilfælde se bort fra tripletesten og gå direkte til kirurgisk behandling. Man skal dog være opmærksom på, at falsk positive grovnålsbiopsier forekommer i sjældne tilfælde)

- **Kirurgisk biopsi**

- ♦ **Excisionsbiopsi** (er fjernelse af den tumordannende læsion med en minimal mængde sundt væv omkring. Man kan vælge at udføre en excisionsbiopsi i universel anæstesi **med nålemarkering** ved suspekte læsioner, som er påvist mammografisk eller ved ultralyd, men som ikke kan palperes (**ikke-palpable processer**), og hvor sikker diagnose ikke er opnået. Vejledt af enten ultralyd eller mammografi anbringes nålemarkeringen, som udpeger det relevante område, som kirurgen skal fjerne (excisionsbiopsi) og sende til mikroskopisk undersøgelse. Før afsendelse af præparatet foretages kontrolrøntgen for at sikre, at det suspekte område er medtaget i biopsien)
- ♦ **Lumpektomi** (er en brystbevarende operation med fjernelse af tumor med en omgivende bræmme af normalt brystvæv på mindst 5 mm. Man vil ofte vælge at foretage en lumpektomi af en **palpabel tumor**, hvor der efter tripletest og grovnålsbiopsi stadig er mistanke om malignitet, og hvor gentagelse af grovnålsbiopsi ikke forventes at kunne give afklaring. Tidligere diagnostik har betydet, at den gennemsnitlige tumorstørrelse er faldet, specielt i områder med screening. Flere patienter er nu kandidater til brystbevarende operation, idet de eneste absolutte krav er, at patienten er i stand til at gennemgå den efterfølgende strålebehandling (som ved lumpektomi altid gives mod det resterende bryst), og at der kan opnås et tilfredsstillende kosmetisk resultat. Mere end 70 % af brystkræftpatienter kan i dag tilbydes brystbevarende operation)
- ♦ **Mastektomi** (er fjernelse af brystkirtelvævet med en del af den overliggende hud, samt papil og areola. Hele corpus mamma fjernes og sendes til makroskopisk og mikroskopisk undersøgelse)
- ♦ **Stansebiopsi** (er en vævsprøve, taget under lokalbedøvelse med en lille, skarp rørformet kniv. Ved mistanke om Paget's disease of the nipple kan man i lokal anæstesi tage en stansebiopsi)

- **Sentinel node/skildvagtslymfeknuden (SN)** (er en undersøgelsesteknik, hvor man kan spore og fjerne den lymfeknude, som først modtager lymfe fra en kræftknude. Hvis SN ikke indeholder metastaser, er det usandsynligt, at de øvrige lymfeknuder i regionen skulle gøre det. Hvis SN således er metastasefri, kan man undlade at skulle fjerne de resterende lymfeknuder, og patienten undgår mulige komplikationer til lymfeknuderømning som ødem, smerter, paræstesier og bevægelsesindskrænkning. Teknikken anvendes ved en lang række tumorer og er **standardbehandling** i forbindelse med **operation for brystkræft**, såfremt der præoperativt ikke er påvist spredning til aksillære lymfeknuder. Peritumoralt eller subareolært indsprøjtes et **radioaktivt tracerkolloid** og et **blåt farvestof**. Efter indsprøjtning af tracerkolloid kan man vha. **lymfeskintigrafi** få et billede af lymfedrænen til aksillen og en angivelse af lokalisering af sentinel node. Under selve operationen påvises SN vha. en **håndholdt probe**, der måler radioaktiviteten i lymfeknuden. Under operationen kan man også følge det indsprøjtede blå farvestof og identificere den første lymfeknude i kæden, der er farvet. SN fjernes og sendes til histologisk undersøgelse. SN undersøges peroperativt ved **frysemikroskopi**:

- ♦ **Større metastaser** (hvis der findes større metastaser, kan man i samme operative indgreb foretage **fuld aksilrømning**)
- ♦ **Uden eller små metastaser** (hvis man ved frysemikroskopien ikke finder metastaser eller kun få mindre metastaser, **opskæres lymfeknuden** i flere trin. Trinsnittene farves dels med rutinefarvningen **HE**, dels med en **immunhistokemisk markør for cytokeratin** mhp. påvisning af ganske små metastaser)

Ved den mikroskopiske undersøgelse af sentinel node (såvel ved frysemikroskopisk undersøgelse som ved den efterfølgende rutinemikroskopi) opdeles de fundne metastaser på basis af største diameter og/eller største celletal i:

- ♦ **makrometastaser** (> 2 mm)
- ♦ **mikrometastaser** (< 2 mm)
- ♦ **enkeltceller/clusters**.

Hvis der udtages mere end en sentinel node noteres i hvor mange af disse, man har påvist metastaser. Disse parametre danner grundlag for, om patienten skal tilbydes fuld aksilrømning)

- **Fuld aksilrømning** (er fjernelse af alle lymfeknuder i armhulen. Fuld aksilrømning anbefales i tilfælde af:
 - ♦ præoperativ positiv finnålsaspiration fra lymfeknude i aksil (cytologisk påvisning af maligne celler)
 - ♦ makrometastaser i tre eller flere sentinelle nodes
 - ♦ enkeltceller/clusters i tre eller flere sentinelle nodes.

Med de i dag anvendte operationsprocedurer ved aksilrømning kan patologen sædvanligvis påvise mindst 10 lymfeknuder i præparatet. Disse skal alle mikroskoperes, idet lymfeknudestatus danner grundlag for valg af efterfølgende behandling)

- **Immunhistokemiske undersøgelser**

- **Hormonreceptorer (østrogen- og progesteronreceptor) (hormonreceptorstatus (HR))** er afgørende for, om brystkræftpatienter kan tilbydes antiøstrogenbehandling. Man har førhen primært bestemt HR-status biokemisk, men efter fremkomsten af monoclonale antistoffer til anvendelse på vævssnit benytter man nu **immunhistokemisk bestemmelse**. Grænsen for negativ vs. positiv status for østrogenreceptor er sat til 1 % positive tumorceller. Idet HR-status afgør patientens videre behandling uafhængig af andre histologiske karakteristika, er det vigtigt, at kvaliteten af den immunhistokemiske analyse er optimal)
- **Human epidermal growth factor receptor (HER-2)** (er en **vækstfaktor** i familie med EGFR (HER-1). Immunhistokemisk findes **overekspression af HER-2** i 10-20 % af alle **mammakarcinomer**, og overekspression er tæt korreleret til **amplifikation af det kodende gen**. Påvisning af HER-2 er en immunhistokemisk undersøgelse med en **semikvantitativ gradering af reaktion fra 0 til 3+**, hvor 2+ betegnes "equivocal"/usikker, og 3+ anses for positiv. Ved en 2+-reaktion suppleres med en in situ-hybridiseringstest mhp. påvisning af genamplifikation. Patienter med **HER-2-positiv mammacancer** tilbydes behandling med et **humaniseret monoklonalt anti-stof (Herceptin)** rettet mod HER-2. Som ved påvisning af HR står påvisning af HER-2 alene i behandlingssammenhæng, hvorfor det også her er uhyre vigtigt, at kvaliteten af både den immunhistokemiske analyse og in situ-hybridiseringsanalysen er optimal)

- **Billeddiagnostiske undersøgelser**

- **Mammografi** (er grundstenen for billeddiagnostik af mamma og er en **røntgenoptagelse** af mamma **uden kontraststof**. Mammografi er også den eneste relevante metode til screening)
- **Ultralyd** (indgår sammen med mammografi og palpation i begrebet ”klinisk mammografi”. Hos **kvinder under 30 år** bruges alene ultralyd, da mammografibilleder pga. det tætte kirtelvæv er vanskelige at vurdere. Endvidere er ultralyd specielt vel egnet til diagnostik af **cyster** i mamma)

SYGDOMME I BRYSTET

Kongenitte sygdomme

- **Polymasti og polyteli** (er forekomst af **overtallige rudimentære mammae** (polymasti) og **overtallige papiller** (polyteli), og kan ses langs **mælkelisten**, som forløber fra aksillen til vulva. Sædvanligvis udvikles to mamma symmetrisk ud for costa 2 til 6. En overtallig rudimentær mamma (**accessorisk mamma**) findes ofte i aksillen og præsenterer sig som en øm knude, i hvilken der kan ses **malign transformation**)

Inflammatoriske sygdomme

- **Akut mastitis** (er en smertefuld akut betændelsestilstand i **kirtel- og stromavævet** i brystet, som overvejende **ses i puerperiet** (der er tiden fra fødsel til ophør af de forandringer der ses under svangerskab og fødsel, typisk 6-8 uger), sædvanligvis i de første få uger efter fødslen. Ætiologien er oftest **Staphylococcus aureus**, som sædvanligvis tænger ind via en fissur i papillen. Infektionen er sædvanligvis **begrænset til et segment (lobus)** af brystet. Der ses rødme og hævelse, og mikroskopisk ses det typiske billede ved en **akut inflammation**. Symptomerne er **smerte, feber, rødme, varme** og **lokaliseret eller diffus hævelse**. Behandlingen er **antibiotika** kombineret med hyppig **udmalkning**. Den akutte inflammation kan kompliceres af **abscesdannelse**)
- **Duktektasi** (er en **dilatation af de segmentale ducti** (de store kirteludførselsgange) og ses hovedsageligt hos kvinder, der har født og er i den **perimenopausale alder**. Tilstanden er hyppig og kan give symptomer i form af **tumordannelse, papilflåd og papilretraktion**. **Årsagen er ukendt** men selve duktektasien skyldes formentlig en inflammatorisk proces, der destruerer det normale elastinholdige støttevæv omkring ductus. Der ses **tumordannelse** og udspilede ducti op til 1 cm i diameter fyldt med en tyk gullig, grønlig eller brun væske. Mikroskopisk ses **cystisk dilaterede udførselsgange** (ducti) i hvis lumen, der ses en **prote-inlignende substans** samt **talrige makrofager**. I det periduktale bindevæv ses **fibrose** og et **kronisk betændelsesinfiltrat** med lymfocytter, makrofager og plasmaceller. Klinisk kan symptomer **mistolkes som tegn på brystkræft**, men billeddiagnostik, evt. suppleret med finnålsaspiration, afklarer vanligvis læsionens natur)
- **Fedtnekrose** (er nekrose af fedtceller, og præsenterer sig klinisk som en hård, dårligt afgrænset læsion, der kan være ledsaget af indtrækning i huden. Fedtnekroser i mamma anses for at være forårsaget af et **stump traume**, selvom der ikke altid foreligger anamnetiske oplysninger herom. Forandringen ses som en gullig, dårligt afgrænset proces med **blødning** og mulige **småforkalkninger**. Der dannes komplekser med kalcium, hvilket medfører kalkudfældninger, dvs. der sker **dystrofisk kalcifikation** (normalt niveau af kalcium i blodet). Mikroskopisk ses nekrose af fedtvævet med ansamlinger af **makrofager** og **kæmpeceller**, som indeholder fedt (**lipofager**) samt spredte kroniske betændelsesceller i form af **lymfocytter**. Fedtnekroser **opheler med fibrose**. De kan være vanskelige klinisk at skelne fra cancer, og

ved indførelse af brystbevarende operationer med efterfølgende stråleterapi udgør fedtnekroser opstået i forbindelse med behandlingen et betydeligt **differentialdiagnostisk problem** over for lokalrecidiv)

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- **Ikke-neoplastiske vækstforandringer i brysterne hos kvinder** (er hyppige i brystet og udgøres af et bredt spektrum af morfologiske forandringer med en varierende klinik. Mange påvises i forbindelse med **mammografi** (herunder mammografiscreening) eller som et tilfældigt fund i en **grovnålsbiopsi** eller **kirurgisk biopsi**. Tilstandene har stor betydning, da det er veldokumenteret, at der er en sammenhæng mellem visse vækstforandringer og **øget risiko for udvikling af brystkræft**. Endvidere giver disse tilstande ofte anledning til **differentialdiagnostiske overvejelser** overfor cancer. I relation til risikoen for at udvikle brystkræft kan disse læsioner opdeles i tre hovedgrupper: nonproliferative forandringer, proliferative forandringer uden atypi og proliferative forandringer med atypi)

- **Nonproliferative forandringer** (ingen øget risiko for udvikling af brystkræft)

- ♦ **Fibrocystiske forandringer** (er **benigne** forandringer i kirtelvævet og det omgivende væv i brystet og ses hyppigt i 30-50-års-alderen med en stigende incidens op mod menopausen, hvorefter incidensen brat aftager. Vævet fremtræder fast. Tidligere brugte man betegnelsen **fibroadenomatose/fibrocystic disease** som en samlebetegnelse for disse forandringer. Betegnelsen er hensigtsmæssig i den forstand, at den kortfattet angiver, at der er tale om godartede forandringer, men uhensigtsmæssig i og med, at den ikke skelner mellem de meget forskellige forandringer, der kan være tale om:

- Fibroadenomer
- Cyster
- Skleroserende adenose
- Radialt ar
- Mikroforkalkninger

Der er derfor tiltagende tendens til at anvende en mere præcis betegnelse med diagnose for hver af de tilstedeværende forandringer. Ved fibrocystiske forandringer ses i vævet følgende tre komponenter, som i varierende grad kan dominere læsionen hos den enkelte patient:

- **Cyster** evt. med **apokrin metaplasi** (viser sig som palpable, runde, glatte blålige tumorer, og kan variere i størrelse fra få millimeter til flere centimeter. Cysterne indeholder en **serøs mørk væske**, og de cystiske hulrum er bekædt af et **kubisk til afladiget epitel**. Ofte har epitelcellerne et rigeligt eosinofilt cytoplasma og ligner det epitel, man ser i apokrine svedkirtler (**apokrin metaplasi**). Større cyster er ofte en fremtrædende komponent i fibrocystiske forandringer hos kvinder **tæt på menopausen** (45-55 år). Cysterne er opstået på basis af en dilatation af den **funktionelle enhed**, dvs. den **terminale dukto-lobulære enhed (TDLU)**, der udgøres af den **terminale ductus** (beliggende i lobulus med forgreninger) og den tilhørende **lobulus**.)
- **Fibrose** (der ses som **øget kollagenaflejring** ofte som en reaktion på kronisk inflammation forårsaget af **ruptur af cyster** med frigivelse af cysteindholdet til det omgivende væv)
- **Adenose** (er øget størrelse og antal af acini per lobuli. I forbindelse med adenose kan der ses mikroforkalkninger)

Årsagen er ukendt, men er formentlig **hormonelt betinget** og kan skyldes en relativ ubalance mellem østrogen og progesteron i hver menstruationscyklus ledsaget af en **ændret modtagelighed i brystvævet**, hos kvinder som nærmer sig menopausen. Symptomerne er **spændings- og tyngdefornemmelse, ømhed og hævelse af brystet** med forværring præmenstruelt (**cyklisk mastalgi**). Ved palpation findes et småknudret tæt væv, som kan imitere cancer. Generende symptomer fra cysterne kan afhjælpes ved **punktur**, hvor den tynde, mørke cystevæske udtømmes. Fibrocystiske forandringer er ikke forbundet med en øget risiko for udvikling af cancer)

- **Proliferative forandringer uden atypi** (giver **sjældent symptomer** men bliver ofte påvist i forbindelse med **mammografi** (fortættede områder eller områder med mikroforkalkninger) eller som et **tilfældigt fund** i forbindelse med grovnålsbiopsi eller kirurgisk biopsi taget af anden årsag. Selvom hver af de nedenfor nævnte læsioner kan findes isoleret, ses flere af disse sammen og ofte også i sammenhæng med nonproliferative forandringer. Der ses en 1,5-2 gange øget risiko for udvikling af brystkræft over en 5-15-års periode)

- ♦ **Epitelhyperplasi** (er en **benign** proliferativ læsion i brystet, hvor det normale tolagede epitel, som beklæder ducti, ductuli og acini, ses at **proliferere i tre eller flere lag**. De ekstra celler repræsenterer både **luminale** (epitelceller) og **myoepiteliale celler** (basale celler) og udfylder og **udspiler ducti, ductuli og acini**. I periferien af de udspilede ducti, ductuli og acini dannes ofte små irregulære og kantede **hulrum**. Epitelhyperplasi ses ofte sammen med **fibrocystiske forandringer** og er ofte et tilfældigt fund. Makroskopisk er der ingen synlige forandringer. Der ses ikke noget karakteristisk mammografisk billede, men der kan ses **mikroforkalkninger**, som giver differentialdiagnostiske problemer over for cancer)
- ♦ **Skleroserende adenose** (er en proliferativ forandring, der oftest viser sig som en **palpabel tumor**, og ved mammografi ses hyppigt **mikroforkalkninger**. Der ses en fast, elastisk fortætning i vævet, **proliferation af acini og intralobulære ductuli** med **sklerotiske stromale forandringer** samt mikroforkalkninger. Sygdommen giver anledning til differentialdiagnostiske problemer over for cancer, dels på grund af mikroforkalkninger. Mikroforkalkninger kan mammaografisk være et **tegn på malignitet**, og læsionen fjernes derfor ofte vha. nålemarkering mhp. mikroskopi)
- ♦ **Radialt ar** (er en **uskarpt afgrænset fortætning**, som ofte påvises tilfældigt ved mammografi. På snitfladen ses en arlignende indtrækning med et fast, hvidligt, ofte stribet, uskarpt afgrænset område centralt (**elastoid degeneration**). Mikroskopisk ses et **tæt fibrøst centrum**, fra hvilket prolifererende ducti og ductuli stråler stellat (stjerneformet) ud i det omgivende væv. Ducti og ductuli er **med eller uden intraluminal epitelproliferation**. Radiografisk er radialt ar et differentialdiagnostisk problem over for cancer. Mikroskopisk kan differentialdiagnosen over for specielt tubulært karcinom være vanskelig. Her kan immunhistokemisk påvisning af myoepiteliale celler være en stor hjælp)
- ♦ **Papillomer** (forekommer som solitære, centrale papillomer tæt ved papillen og som multiple papillomer (**papillomatose**) perifert i mammae. Til de ikke-neoplastiske proliferative vækstforandringer uden atypi henregnes kun de multiple forekommende perifere papillomer, dvs. papillomatose)
 - **Papillomatose/perifere papillomer** (er ofte **multiple** og benævnes derfor papillomatose. De små papillære dannelser sidder i de små

ducti i mamma og strækker sig **ind i lumen** af små **dilaterede ducti og ductuli**. De er undertiden led i en fibroadenomatose. Mikroskopisk er de opbygget som de større centrale papillomer, men epitelet kan undertiden vise atypi eller carcinoma in situ)

- **Proliferative forandringer med atypi** (4-5 gange øget risiko for udvikling af brystkræft over en 5-15-års periode)
 - ♦ **Atypisk hyperplasi** (er en læsion, som **ligner carcinoma in situ**, men dog med mindre udtalte morfologiske forandringer. Hyperplasi i brystet kaldes enten **lobulær** eller **duktal** afhængig af om de abnorme celler forbliver indenfor hhv. lobuli eller ducti. Hyperplasi beskrives desuden som enten **typisk** eller **atypisk** baseret på cellernes morfologiske udseende. Ved typisk hyperplasi (epitelhyperplasi) ligner cellerne meget normale celler. Ved atypisk hyperplasi (eller hyperplasi med atypi) er morfologien mere forandret end normale cellers)
 - **Atypisk duktal hyperplasi (ADH)** (er en ændring i brystvævet, der minder om carcinoma in situ, og som involverer de enkelte lobulære enheder. ADH bliver typisk fundet i biopsier taget i forbindelse med udredning af mammografisk påviste mikroforkalkninger)
 - **Atypisk lobulær hyperplasi (ALH)** (er en ændring i brystvævet, der histologisk ligner carcinoma in situ (CIS), men adskiller sig fra CIS ved at være knap så abnorm. ALH er oftest et tilfældigt fund i biopsier taget af anden årsag)
- **Ikke-neoplastiske vækstforandringer i brysterne hos mænd**
 - **Gynækomasti** (er den **hyppigste benigne forandring** i det mandlige bryst, og er en unilateral eller bilateral forstørrelse af brystvævet. Årsagen til de **unilaterale** findes sjældent, mens de **bilaterale** skyldes hormonstimulation, hovedsageligt med **østrogen**. Gynækomasti kan ses i forbindelse med **puberteten** eller hos voksne med **øget østrogen-** eller **nedsat androgenaktivitet** som ved levercirrose, tumorer i testis eller hypofysetumorer. Endvidere ses gynækomasti i forbindelse med **misbrug af steroider**, som det f.eks. ses hos bodybuildere. Der ses **dukt- og stromahyperplasi**)

Neoplasi

(neoplastiske tumorer i det kvindelige bryst er en meget hyppig sygdom, hvorimod neoplastiske tumorer i det mandlige bryst er sjældne)

- **Benign neoplasi**
 - **Fibroadenom/brystmus** (er en **godartet svulst** i brystet, og er den **hyppigste benigne tumor** i brystet hos unge kvinder. Klinisk optræder fibroadenomet som en **af-rundet, frit forskydelig** 10-40 mm stor tumor. På grund af tumors fri bevægelighed, har man også betegnet den som en brystmus. Den ses som en **velafgrænset tumor** med en skinnende ensartet snitflade eller en snitflade med diskrete hvirvlede strøg. Der ses **proliferation af såvel epitel som stroma**, og **ganglignende strukturer**, som ofte er strakte og forgrenede i et rigeligt stroma. Fibroadenomet er **ikke associeret med brystcancer**)
 - **Phyllodestumor** (udgør 0,3-1 % af alle brysttumorer og ses hyppigst hos patienter mellem 30 og 70 år. Phyllodestumor **ligner et stort fibroadenom**, men adskiller sig herfra ved at være karakteriseret af et mere **cellerigt stroma**, der ofte ses med **klø-verbladslignende projektioner** af stroma ud i det omgivende væv. På basis af den stromale komponent inddeles phyllodestumorer i:
 - ♦ **Benigne**

◆ **Borderline**◆ **Maligne**

Phyllodestumor er **hurtigt voksende** og kan have en **aggressiv** klinisk opførsel med lokalrecidiver. Malign transformation kan ses, og i så fald vil tumor være i stand til at **metastasere**)

- **Intraduktalt papillom** (kan optræde som en solitær tumor i den papilnære del af ductus eller som multiple papillomer (papillomatose) i de små perifere ducti og ductuli. Til de benigne neoplasier henregnes kun de centrale papillomer)

- ◆ **Centrale papillomer** (sidder oftest bag ved areola i de store mælkegange og viser sig klinisk ved **sekretion eller blødning fra papillen**. De er få millimeter store og kan derfor være svære at identificere. De ses at være bestående af en forgrenet bindevævsgrundstok beklædt af et tolaget epitel, hvor det luminal lag består af **benigne epitelceller** og det basale lag udgøres af **myoepiteliale celler**. **Apokrin metaplasia** er hyppig i papillomer. De centrale papillomer er oftest **benigne**, men må naturligvis ikke forveksles med papillomatøse karcinomer)

- ◆ **Perifere papillomer/papillomatose** (kan præsentere sig som en papabel masse/udfyldning. Ved multiple perifere papillomer er cancerrisikoen øget med en faktor 1,5-2, jf. de ikke-neoplastiske proliferative vækstforandringer uden atypi)

- **Carcinoma in situ (CIS)** (er en gruppe af abnorme celler i deres normale vævslokalisering ("in situ"), der endnu ikke er brudt gennem basalmembranen, men som udfylder hele epitelykkelsen. Ved carcinoma in situ i brystet forstås forekomst af prolifererende maligne epitelceller i ducti eller de sekretoriske endestykker (acini), men uden indvækst i det omgivende stroma. Der ses et bevaret lag af myoepiteliale celler, og basalmembranen er stadig intakt. Der skelnes mellem duktalt (**DCIS**) og lobulært carcinoma in situ (**LCIS**), idet disse adskiller sig såvel klinisk som mikroskopisk på flere væsentlige punkter. Diagnosen DCIS og LCIS stilles histologisk enten ved **gravnålsbiopsi** eller **kirurgisk biopsi**. Finnålsaspiration kan ikke sikkert adskille ikke-invasive fra invasive neoplasier)

- **Duktalt carcinoma in situ (DCIS)** (er en præmalign lidelse i små og mellemstore ducti, der er helt eller delvist udfyldt af **maligne epitelceller**. Epitelcellerne afgrænses af en intakt bræmme af **myoepiteliale celler**. DCIS viser sig ved:

- ◆ I en **ikke-screenet population** præsenterer DCIS sig hyppigst som en **palpabel knude**, ved **papiludflåd** eller som **Paget's disease of the nipple**.
- ◆ I en **screenet population** påvises DCIS typisk som **mammografiske mikroforkalkninger**, som ikke kan palperes.

Efter indførsel af screening er diagnosen DCIS steget kraftigt, og ca. 15 % af screeningslæsioner er DCIS. Der eksisterer forskellige klassifikationssystemer for DCIS, hvor man i Danmark anbefaler klassifikation på basis af **kernemorfologi** samt evt. **tilstedeværende intraluminal nekrose** og kan inddeles i grupperne 1-3. Uden sufficient kirurgisk behandling vil 30-50 % af DCIS-patienterne udvikle **invasive karcinomer** inden for en ca. 10-årig periode, hvorfor **DCIS anses som et forstadium til invasivt karcinom**. Sygdommen behandles kirurgisk i form af en brystbevarende operation (**lumpektomi**) eller fjernelse af hele corpus mammae (**mastektomi**). Især læsionens udbredelse og afstanden til resektionsrandene har betydning for risiko for lokal recidiv. Efter **lumpektomi** er **lokal strålebehandling** standard, men ikke indikeret efter mastektomi. Derimod er der ingen indikation for medicinsk efterbehandling)

- **Lobulært carcinoma in situ (LCIS)** (er en ikke-invasiv neoplastisk læsion **lokaliseret i den dukto-lobulære enhed** (TDLU) med eller uden spredning til terminale ducti. LCIS ses oftest hos **præmenopausale kvinder** og forekommer meget hyppigt **bilateralt**/i begge mammae (hos 30-67 %). LCIS er sædvanligvis et **tilfældigt fund** i en biopsi foretaget på anden indikation. Patienterne med LCIS har en **livslang risiko for udvikling af brystkræft**, som er 7-12 gange højere end i den almene befolkning, og en stor del af disse cancere vil være **invasive lobulære karcinomer**. Forstadiet behandles dog ikke som kræft, ligesom ved DCIS, men patienten indgår i kontrolprogram. Det skal understreges, at risikoen for at udvikle invasivt karcinom er **bilateral** og ikke er begrænset til den side, hvor den oprindelige biopsi viste LCIS. Behandlingen kan alene være **kontrol** eller **excision** af området med de påviste forandringer. LCIS i en resektionsrand indikerer ikke nødvendigvis re-resektion. LCIS grad III (**pleomorft LCIS**) behandles dog som DCIS)
- **Paget's disease of the nipple/Pagets brystvortesygdom/mammær Pagets sygdom** (er en sjælden form for præmalign mammaneoplasi karakteriseret ved **eksem, rødme** og evt. **ulceration af papil og areolaområdet**. I området med eksem ses intraepidermalt beliggende **adenokarcinomceller**, der er beliggende enkeltvis eller i små grupper i epidermis. Sygdommen er meget hyppigt ledsaget af et **invasivt karcinom** eller **in-situ karcinom (duktalt carcinoma in situ)** i mamma, hvorfor patienten altid bør udredes herfor. Mammær Pagets sygdom er altså altid **associeret med karcinom i det underliggende væv** (invasivt eller DCIS). Dette er i modsætning til den histologisk og morfologisk equivalente sygdom **ekstramammær Pagets sygdom (EMPD)**, hvor der typisk ikke findes noget underliggende karcinom. Ekstramammær Pagets sygdom er en sjælden, typisk ikke-invasiv intraepitelial neoplastisk proces (**adenokarcinom** udgået fra de apokrine svedkirtlers udførsels gange) lokaliseret udenfor mamma (i vagina som **Paget's disease of the vulva** eller i ekstremt sjældne tilfælde som **Paget's disease of the penis**). Den tredje form af Pagets sygdom (morbus Paget/Paget's disease of the bone/osteitis deformans har ingen relation til mammær og ekstramammær morbus Paget)
- **Malign neoplasi**
 - **Brystkræft** (er en primær malign tumor i brystet og udgøres i 99 % af tilfældene af **adenokarcinomer**. Tumor udgår primært fra epitelcellerne i den **terminale dukto-lobulære enhed/terminal duct lobular unit (TDLU)**. Brystkræft er den **hyppigste kræftform hos kvinder** i Danmark. Sygdommen rammer primært kvinder over 40 år, men specielt de arvelige former ses hos unge kvinder. Brystkræft hos **mænd** er i Danmark sjældent. **Årsagen er oftest ukendt**, men brystkræft er **multifaktoriel** og derfor associeret med en lang række faktorer:
 - ♦ **Tidlig menarche** (tidlig påbegyndt menstruation)
 - ♦ **Høj alder som primipara** (høj alder ved første fødsel)
 - ♦ **Sen menopause**
 - ♦ **Østrogenbehandling efter menopausen**
 - ♦ **Overvægt efter menopausen**
 - ♦ **Fysisk inaktivitet**
 - ♦ **Natarbejde**
 - ♦ **Ioniserende stråling**
 - ♦ **Brystkræft i familien**
 - ♦ **Mutation i generne BRCA1 eller BRCA2**
 - ♦ **DCIS og LCIS**

Desuden er der en række faktorer, der beskytter mod eller nedsætter risikoen for brystkræft:

- ◆ **Børnefødsler**
- ◆ **Ung alder som primipara** (ung alder ved første fødsel)
- ◆ **Amning**
- ◆ **Fysisk aktivitet**

Specielt synes den **samlede mængde østrogen**, som en kvinde er udsat for i løbet af sit liv, at have betydning for hendes risiko for at udvikle brystkræft (**øget mængde = øget risiko**). Tilfælde af brystkræft kan enten være:

- ◆ **Sporadiske** (de fleste tilfælde af brystkræft er sporadiske)
- ◆ **Arvelig brystkræft** (optræder i ca. 10 % af tilfældene. Man kan få mistanke om arvelig disposition for brystkræft i familien, hvis f.eks.:
 - der er flere med brystkræft blandt den nære familie
 - sygdommen påvises i en meget ung alder
 - der i familien ud over brystkræft er en eller flere kvinder med kræft i æggestokkene.

Arvelig brystkræft skyldes en genmutation, som kan nedarves gennem såvel kvinder som mænd. Det vil overvejende dreje sig om en **mutation i BRCA1 eller BRCA2** (recessiv arvegang på celleniveau men dominant arvegang på individniveau). Produkterne i disse to gener (BRCA1- og BRCA2-proteiner) er involveret i **DNA-skade-repair** og opretholdelse af **genomisk stabilitet**. Kvinder, der er bærere af medfødte BRCA1- eller BRCA2-mutationer, har derfor en meget **høj livstidsrisiko** for brystkræft (op mod 80 %) og/eller kræft i æggestokkene. Alle bærere får dog ikke kræft, idet en række **andre somatiske mutationer** er nødvendige, før en celle undergår malign transformation. Mutationer i **andre gener** (TP53, CHEK2, PTEN, STK11, AMT) øger også risikoen for brystkræft, men kvantitativt har disse en mindre betydning, og molekylærgentiske analyser udføres derfor ikke rutinemæssigt på andre gener end BRCA1 og BRCA2)

Symptomer ved sygdomme i brystet er relativt få. Det hyppigste symptom, som får kvinder til at gå til læge, er en **palpabel knude i brystet**. Hos **ynge kvinder** drejer det sig hyppigt om godartede lidelser som cyster, fibrocystiske forandringer og fibroadenomer, men specielt hos **midaldrende og ældre kvinder** er risikoen for, at knuden repræsenterer brystkræft, stor. En række symptomer bør dog også lede til begrundet mistanke om brystkræft:

- ◆ Palpatorisk suspekt tumor
- ◆ Nytilkommen papilretraktion
- ◆ Nytilkommen hudindtrækning
- ◆ Eksem og/eller ulceration af papil og areola
- ◆ Klinisk suspekter aksillære lymfeknuder
- ◆ Billeddiagnostisk suspekt forandring (f.eks. ved mammografi)

I sjældne tilfælde kan brystkræft præsentere sig som en **akut mastitis**. **Metastaser** kan opstå hos enkelte patienter mere end 20 år efter den primære behandling. Spredningsformen kan ved brystkræft være:

- ◆ **Direkte spredning** (ses til underliggende muskulatur og overliggende hud. For at undgå lokalt recidiv og spredning er der fastlagt krav til afstande til resektionsrande)

- ♦ **Lymfogen spredning** (sker først og fremmest til aksillymfeknuderne. Ca. 50 % af de patienter der henvender sig til læge med **palpabel tumor** har på diagnostetidspunktet metastaser til en eller flere af de aksillære lymfeknuder. Derimod ses metastasering til aksillære lymfeknuder kun hos 20-30 % af de patienter, der får påvist brystkræft ved **mammografiscreening**. Bestemmelse af lymfeknudestatus, enten vha. **sentinel node-procedure** eller **aksillymfeknuderømning**, er en fast procedure i forbindelse med behandling af brystkræft)
- ♦ **Hæmatogen spredning** (ses oftest til **lunger, knogle, lever** og **CNS**. Knoglemetastaser fra mammacancer kan være osteosklerotiske)

Udredning og behandling af brystkræft bør foregå i et **multidisciplinært team (MDT)** bestående af kirurger, onkologer, radiologer og patologer. For de fleste kræfttyper, herunder brystkræft, er der udarbejdet standardiserede udredningsforløb (**pakkeforløb**), som skal sikre patienten en hurtig og sikker diagnostik og efterfølgende hurtig behandling. Det bærende princip i den diagnostiske udredning er **triple-testen**. Patienter med brystkræft inddeles på basis af en række prognostiske og prædiktive parametre i:

- ♦ **Lavrisikogruppe** (ca. 5-10 % af patienterne. Patienterne i denne gruppe **tilbydes ikke adjuverende behandling** fraset strålebehandling mod det opererede bryst, hvis der er foretaget brystbevarende operation)
- ♦ **Højrisikogruppe** (patienter i denne gruppe **tilbydes adjuverende behandling** som kan være i form af endokrin behandling, kemoterapi, Herceptin, strålebehandling eller kombinationer heraf)

Grupperne benyttes også til, efter operation, at beslutte om den enkelte patient skal tilbydes adjuverende behandling. De prognostiske og prædiktive parametre, for hvilken gruppe man tilhører, omfatter:

- ♦ **Alder** ($\leq$ 60 år)
- ♦ **Tumorstørrelse** ($>$ 10 mm. Bestemmes af patologen ved den makroskopiske undersøgelse af operationspræparatet)
- ♦ **Aksillær lymfeknudestatus** (metastaser/ingen metastaser. Bestemmes oftest vha. sentinel node-proceduren)
- ♦ **Malignitetsgrad** (grad I, II, III. Vurderes mikroskopisk baseret på veldefinerede kriterier som beskrevet ovenfor)
- ♦ **Receptorstatus** (er baseret på immunhistokemi, som foretages som led i den mikroskopiske undersøgelse)
 - **Østrogen-receptorstatus** (negativ/ $>$ 1 % positive)
 - **HER-2-receptorstatus** (overekspression/normal)

Bortset fra alder er denne opdeling udelukkende baseret på patoanatomiske data.

Operation er den primære behandling og omfatter **mastektomi** (fjernelse af hele brystet) eller **lumpektomi** (brystbevarende operation) samt **sentinel node-biopsi** og/eller **aksilrømning**. Ved **lumpektomi** gives altid supplerende **lokal strålebehandling** på det opererede bryst. Hos mere end 90 % af alle tilfælde er operation mulig. Valget af behandling er afhængig af:

- ♦ resultatet af den patoanatomiske undersøgelse
- ♦ alder
- ♦ hensyn til komorbiditet

Som noget helt nyt kan molekyllær klassifikation af brystkræft i form af **genprofile-ring** vise sig at have stor betydning for vurdering af den enkelte patients prognose og valg af behandling. Ved at sammenligne niveauet af mRNA for en lang række gener

i brystkræftvæv med niveauet i normalt brystvæv kan man udarbejde en **genekspressionsprofil**. På baggrund af denne er det muligt at opdele brystkræftpatienter i flere **molekylære subgrupper**:

- ♦ **Luminal A** (udgør ca. 50 % af tilfældene. Tumorer, som tilhører begge luminal grupper (A og B) har genekspressionsprofiler, som **ligner de normale luminal brystepitelceller**. Luminal A-tumorer har typisk en **lav malignitetsgrad**, og patienter, som tilhører denne gruppe, har en overordentlig god prognose)
- ♦ **Luminal B** (udgør ca. 20 % af tilfældene, og er sædvanligvis **mere aggressive** end luminal A-tumorer, og fraktionen af tumorceller, som deler sig, er højere (**højere proliferationsindeks**). Prognosen for luminal B-tumorer er dårligere end for luminal A-tumorer, men bedre end for grupperne HER-2-overekspression og Basal-like)
- ♦ **HER-2-overekspression** (udgør ca. 10 % af tilfældene, og har en overekspression af mRNA for HER-2 og gener som tilhører signalvejen for HER-2. Disse tumorer er karakteriseret ved en **aggressiv vækst** og dermed **dårligere prognose**. Patienterne i denne gruppe behandles **Herceptin**, der er et humant monoklonalt antistof rettet mod HER-2)
- ♦ **Basal-like** (udgør ca. 20 % af tilfældene, og har en genekspressionsprofil, som **ligner de normale stamceller, basale eller myoepitheliale** celler i brystvævet. Disse tumorer har en **dårligere prognose** og er negative for østrogen, progesteron og HER-2 (**triple negative**). De fleste brystkræfttilfælde, som opstår i patienter med en **arvelig BRCA1-mutation**, tilhører denne gruppe)

Disse grupper har prognostisk betydning, og kan vejlede i valg af behandling. Man kan til en vis grad oversætte genekspressionsprofilen til en immunhistokemisk profil, hvor det er muligt at genfinde markørerne i de forskellige subgrupper)

Typer af brystkræft:

- ♦ **Invasivt mammaadenokarcinom** (fremtræder som en hård og uskarpt afgrænset læsion, som sender tynde hvidlige udløbere ud i det omgivende væv. Underinddelingen af mammaadenokarcinomet har klinisk og prognostisk betydning. **Malignitetsgradering** indgår som en væsentlig parameter i den mikroskopiske vurdering af invasive duktale og lobulære karcinomer. Ved malignitetsgraderingen bliver karcinomerne inddelt i tre prognostiske grupper:

- **Gruppe I** (højt differentieret)
- **Gruppe II** (middelhøjt differentieret)
- **Gruppe III** (lavt differentieret)

Denne inddeling er baseret på:

- **Tubulusdannelse** (karcinomet's evne til at danne tubulære strukturer)
- **Mitoseantal** (antallet af mitoser)
- **Graden af kernepleomorfi**

Idet det invasive lobulære karcinom ikke danner tubuli, vil det altid få en score på 3 for tubulusdannelse. **Receptorbestemmelse for østrogen og HER-2** foretages på alle tumorer og danner grundlag for beslutning omkring adjuverende behandling)

- **Invasivt duktalt karcinom** (udgør 75 % og er opbygget af mere eller mindre **pleomorfe maligne epitelceller**, som danner små rørformede (**tubulusformede**) og solide formationer, som infiltrerer i et ofte tæt bindevævsstroma. **Graden af tubulusdannelse** varierer fra tumor til

tumor og er en af de parametre, som danner grundlag for malignitetsgradering)

- **Invasivt lobulært karcinom** (udgør 10 % og er opbygget af små **ensartede maligne epitelceller**, som vokser i solide strenge, som ofte kun er et cellelag tykt (**enkeltcellerækker/Indian file**))
- **Andre typer**
 - **Medullært karcinom**
 - **Mucinøst karcinom** (har en forholdsvis god prognose)
 - **Tubulært karcinom**
 - **Metatypisk karcinoom**
 - **Apokrint karcinom**
- ♦ **Andre maligne tumorer i brystet**
 - **Sarkomer**
 - **Lymfomer**
 - **Metastaser**

Mammografiscreening

- Mammografi tilbydes i Danmark hvert andet år til kvinder mellem 50 og 69 år.
- Mammografiscreening kan afsløre ikke-palpable læsioner ned til millimeter, men er ikke en diagnostisk undersøgelse og kan ikke erstatte en klinisk mammografi.
- Udbyttet af mammografiscreeningen er, at brystkræft opdages på et tidligere tidspunkt, hvilket betyder at tidligere behandling kan igangsættes, og mammografiscreeningen kan derved **nedsætte dødeligheden af brystkræft**.
 - Af de patienter der får påvist brystkræft, efter at have **henvendt sig til egen læge med palpabel tumor**, har 50 % på diagnosetidspunktet metastaser til en eller flere af de aksillære lymfeknuder.
 - Derimod ses at af de patienter, der får påvist brystkræft ved **mammografiscreening**, har kun 20-30 % metastasering til aksillære lymfeknuder.
 - Det betyder, at flere patienter kan behandles skånsomt med brystbevarende operation, og færre patienter vil have behov for fjernelse af aksillære lymfeknuder og adjuverende behandling.
- Der ses som ved alle screeningsundersøgelser en række ulemper:
 - Risikoen for **falsk positive svar**.
 - ♦ Man vil utvivlsomt komme til at **overbehandle** nogle patienter.
 - ♦ Et falsk positivt svar kan give anledning til unødigt **bekymring** og **sygdomsangst**.
 - Risikoen for **falsk negative svar**.
 - Selvom **stråledosen** er ringe i forbindelse med mammografiscreening, er der dog altid en lille risiko forbundet med enhver røntgenundersøgelse.

DET ENDOKRINE SYSTEMS PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Årsager til symptomer

- Øget eller nedsat hormonproduktion/sekretion
- Rumopfyldende proces

Symptomer

- Kardiovaskulære
- Gastrointestinale
- Neuromuskulære
- Psykiske
- Tryksymptomer
- Kosmetiske gener

UNDERSØGELSER

SYGDOMME

Symptomer

-

Symptomer

-

LYMFEKNUDESYSTEMETS PATOLOGI

Lymfeknodesystemets patologi samt blod- og knoglemarvspatologi skal ses i en sammenhæng, og sammenfattes under hæmatologien, der beskriver sygdomme i blodet og de bloddannende organer, dvs. knoglemarven, lymfeknuder, thymus og milten. Til hæmatologien henregnes desuden forstyrrelser i koagulationssystemet.

For især lymfeknudepatologien er der tale om et større diagnostisk område, hvorfor denne del behandles særskilt.

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Lymfadenopati** (hævede lymfeknuder)
 - Regional (lokaliseret) lymfeknudesvulst
 - Universel (genereliseret) lymfeknudesvulst
- **B-symptomer**
 - Vægttab, svedtendens (især nattesved) og feber samt evt. hudkløe

UNDERSØGELSER

- Finnålsaspiration
- Grovålsaspiration
- Operativ lymfeknudeektomi
- Imprints
- Flowcytometri
- Cytogenetiske undersøgelser
 - Metafasebaseret cytogenetisk undersøgelse
 - FISH
- Immunhistologi
- Molekylærbiologiske undersøgelser
 - PCR-baserede metoder
- Perifer blodudstrykning
- Basale blodprøver
 - CRP
 - Leukocyt- og differentialetælling
- **Billeddiagnostiske undersøgelser**
 - Røntgenundersøgelse
 - Ultralydsskanning
 - CT-skanning
 - MR-skanning

LYMFEKNUDESYSTEMETS SYGDOMME

Inflammatoriske sygdomme

- Lymfadenitis (betændelse i lymfeknudevævet)
 - Akut lymfadenitis
 - Kronisk lymfadenitis

- ◆ Follikulær hyperplasi
- ◆ Parakortikal (diffus) hyperplasi
- ◆ Sinus histiocytose

Neoplastiske lymfoproliferative sygdomme

De maligne lymfoide neoplasier omfatter:

- **Leukæmi** (tumorer i blod og/eller knoglemarv, med neoplastiske celler udvisende udbredt knoglemarvsinfiltration og som regel også forekomst i det perifere blod)
 - **Myeloid leukæmi** (cancerudvikling i granulocytlinien)
 - ◆ Akut myeloid leukæmi
 - ◆ Kronisk myeloid leukæmi
 - **Lymfatisk leukæmi** (cancerudvikling i lymfocytlinien)
 - ◆ Akut lymfatisk leukæmi
 - ◆ Kronisk lymfatisk leukæmi
- **Maligne lymfomer** (tumordannende, maligne lymfoide proliferationer, der som oftest udgår fra lymfeknuder, men tillige kan opstå i andre væv end lymfeknuder)
 - **Primære maligne lymfomer**
 - **Sekundære metastatiske neoplasier**

Denne opdeling i leukæmi og lymfom er imidlertid ikke altid oplagt, idet et lymfom kan leukæmiseres gennem sygdomsforløbet og vice versa.

I det følgende fokuseres på maligne lymfomer. Leukæmier gennemgås i næste kapitel.

Generelt opdeles maligne lymfomer i:

1. Non-Hodgkins lymfom

- Precursor/stamcelle-B- og -T-celleneoplasier
 - Akut lymfoblastær leukæmi (ALL)
 - Lymfoblastært lymfom (LBL)
- Mature B-celle-neoplasier
 - Kronisk lymfocytær leukæmi (CLL) / småcellet lymfocytært lymfom (SLL)
 - Hårceleleukæmi (HCL)
 - Follikulært lymfom (FL)
 - Mantlecellelymfom (MCL)
 - Marginalzonelymfom (MZL)
 - ◆ Splenisk MALT-associeret MZL
 - ◆ Nodalt MALT-associeret MZL
 - ◆ Ekstranodalt MALT-associeret MZL
 - Lymfoplasmacytært lymfom (LPL)
 - ◆ Waldenströms makroglobulinæmi (WM), der defineres som LPL + knoglemarvsinvolvering og monoklonal IgM-gammopati
 - Diffust storcellet B-celle-lymfom (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)
 - ◆ Centroblastisk DLBCL
 - ◆ Immunoblastisk DLBCL
 - ◆ Anaplastisk DLBCL
 - Burkitts lymfom (BL)
 - ◆ Endemisk BL
 - ◆ Sporadisk BL
 - ◆ Immundefektassocieret BL

- Plasmacelleneoplasi (opstår som regel i knoglemarven, men kan leukæmiseres, ligesom disse neoplasier kan optræde med tumordannelse i organer og støttevæv)
 - Myelomatose/plasmacytom
 - MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance), der ikke i sig selv er en neoplasi, men som formentlig repræsenterer forstadiet til:
 - ◆ Waldenströms makroglobulinæmi (IgM-MGUS)
 - ◆ Myelomatose (IgG- og IgA-MGUS)
- Mature T-celle-lymfomer og andre sjældne lymfoide neoplasier

2. Hodgkins lymfom (HL)

- Det klassiske HL (CHL)
 - Nodulær sklerose
 - Mixed cellularity
 - Lymfocytrig
 - Lymfocytdepleteret
- Nodulær lymfocyte predominant HL

MILTENS PATOLOGI

Ikke-neoplastiske sygdomme

- Splenomegali (> 300 g)
- Hypersplenisme (trocytopeni, neutrocytopeni, anæmi)

THYMUS (BRISLEN)

Ikke-neoplastiske forandringer

- Thymuscyster
 - Multilokulære cervikale thymuscyster
 - Unilokulære thymuscyster
- Thymushyperplasi
 - Simpel hyperplasi
 - Nodulær, follikulær hyperplasi

Neoplasi (malign)

- Thymom (klinisk-patologisk malignt thymom kategori I)
 - Type A (overvægt af spindelformede epitelceller)
 - Type B (blanding af spindelformede og polygonale epitelceller)
 - ◆ Type B1
 - ◆ Type B2
 - ◆ Type B3
 - Type AB (blandingstumor)
- Thymuskarcinom (klinisk-patologisk malignt thymom kategori II)
 - Ofte af planocellulær type
- Neuroendokrine tumorer
- Maligne lymfomer
- Ekstragonadale germinalcelletumorer



BLOD- OG KNOGLEMARVSPATOLOGI

Hæmatologien omfatter sygdomme i blodet og de bloddannende organer, dvs. knoglemarven, lymfeknuder, thymus og milten. Lymfeknudernes samt thymus og miltens patologi er beskrevet i et særskilt afsnit.

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- Anæmi (medfører bl.a. bleghed, hjertebanken og dyspnø)
- Infektion (pga. nedsat antal cirkulerende granulocytter og immunglobuliner)
- Blødning (pga. trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser)
- Hyperurikæmi
- Veritabelt podagraanfald

UNDERSØGELSER

- Blod- og knoglemarvsudstrygning
- Imprints
- Flowcytometri
- Cytogenetiske undersøgelser
 - FISH
 - Klassiske metafaseundersøgelser
 - Komparativ genomisk hybridisering (CGH)
- Molekylære teknikker
- Blodprøver
 - Erytrocytmiddelvolumen (MCV)
 - Erytrocytmiddelcelle-hæmoglobin-koncentrationen (MCHC)
 - Reticulocytallet
 - Målinger af jern, transferrin, ferritin, cobalamin, folat m.fl.
 - Differentialtælling af blodets leukocytter

SYGDOMME I BLOD OG KNOGLEMARV

Benigne hæmatologiske sygdomme

- Polycytæmi (øget erythrocyttal) ledsaget af en øget hæmoglobinværdi.
 - Relativ polycytæmi (kan ses ved dehydrering)
 - Absolut polycytæmi
 - ♦ Primær, absolut polycytæmi (kan skyldes abnorm, hyperplastisk eller neoplastisk erytropoiese)
 - ♦ Sekundær, absolut polycytæmi (kan skyldes øget erytropoietinproduktion)
- Anæmi (nedsat hæmoglobinmængde i kroppen)
 - Anæmi som følge af nedsat eller defekt erytrocytproduktion
 - ♦ Aplastisk anæmi (knoglemarvsinsufficiens, primært svigtende knoglemarvsfunktion)
 - Pure red cell aplasia

- ♦ Sekundære anæmier (sekundært svigtende knoglemarvsfunktion, nedsat erythrocytproduktion som følge af lidelser, der ikke i sig selv skyldes defekter i erythropoiesen eller hæmoglobinproduktionen)
 - Infiltration af knoglemarven med karcinomceller (marvkarcinose), leukæmiske celler, granulomatøse inflammatoriske processer eller aflejringer i forbindelse med sjældne aflejrings sygdomme
 - Kroniske leversygdomme
 - Kroniske nyresygdomme
 - Anæmi ved kroniske sygdomme (kroniske infektioner, reumatiske lidelser og kræftlidelser m.fl.)
- ♦ Jernmangelanæmi
- ♦ Megaloblastær anæmi
 - Dimorf anæmi
 - Perniciøs anæmi (anaemia perniciosa, skyldes mangel på intrinsic factor, og dermed manglende optagelse af B₁₂-vitamin)
- Anæmi som følge af øget hæmolyse
 - ♦ Hæmolytisk anæmi som følge af intraerythrocytære abnormiteter
 - Sfærocytose
 - Glukose-6-fosfat-dehydrogenase-mangel
 - Talassæmi
 - β -talassæmi (ledsaget af udtalt hæmolytisk anæmi, splenomegali, knogledeformiteter og aflejringer af hæmosiderin i organer som hjerte og lever)
 - α -talassæmi (spænder sig klinisk fra en subklinisk tilstand til en tilstand med svær hæmolyse)
 - Seglcelleanæmi
 - ♦ Hæmolytisk anæmi som følge af ekstraerythrocytære abnormiteter
 - Autoimmun hæmolytisk anæmi
 - Varmeantistofbetinget autoimmun hæmolyse
 - Kuldeantistofbetinget autoimmun hæmolyse
 - Toksisk betinget hæmolytisk anæmi
 - Infektiøs betinget hæmolyse
 - Gasgangræn (forårsaget af *Clostridium perfringens*)
 - Malaria
 - Mekanisk betinget hæmolyse (erythrocytfragmenteringssyndromer)
 - Makroangiopatisk form (ses ved hjerteklapsygdomme, kunstige hjerteklapper og hyppige traumer)
 - Mikroangiopatisk form (skyldes abnormiteter i mikrocirkulationen, især mikrotrombosering)
- Blødningsanæmi
 - ♦ Akut blødning
 - Ekstern blødning
 - Intern blødning
 - ♦ Kronisk blødning
- Trombocytopeni (nedsat koncentration af trombocytter i det perifere blod, kan skyldes nedsat produktion, øget destruktion eller øget forbrug af trombocytter)
- Godartede granulocyt sygdomme

- Granulocytopeni/neutropeni (nedsat koncentration af neutrofile granulocytter i det perifere blod, kan skyldes nedsat produktion eller øget henfald af granulocytter)
 - ♦ Akut neutropeni (akut agranulocytose)
 - ♦ Kroniske neutropenier
- Granulocytose/neutrocytose (øget antal neutrofile granulocytter i det perifere blod)
- Eosinofili (kan være ledsagefænomen til akut myeloid leukæmi og Hodgkins lymfom)
- Basofili (ses især ved kronisk myeloid leukæmi)

Maligne hæmatologiske sygdomme

- Myeloproliferative neoplasier (MPN) - tidligere kaldet kroniske myeloproliferative tilstande
 - Kronisk myeloid leukæmi (CML)
 - ♦ CML i kronisk fase
 - ♦ CML i accelereret fase
 - ♦ CML i blastfase
 - Polycytæmia vera (PV)
 - ♦ Præ-polycytæmisk fase
 - ♦ Polycytæmisk fase
 - ♦ Post-polycytæmisk, myelofibrotisk fase
 - Primær myelofibrose (MF)
 - ♦ Præfibrotisk stadium
 - ♦ Fibrotisk stadium
 - Essentiel (idiopatisk) trombocytæmi (ET)
- Myelodysplastiske / Myeloproliferative neoplasier (MDS/MPN)
 - Kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML)
 - ♦ CMML type 1 (blaster og promyeloblaster < 5 % af cellerne i det perifere blod og < 10 % i knoglemarven)
 - ♦ CMML type 2 (blaster og promyeloblaster udgør 5-19 % af cellerne i det perifere blod og 10-19 % i knoglemarven)
 - Atypisk kronisk myeloid leukæmi (aCML)
- Myelodysplastiske syndromer (MDS)
 - Refraktær cytopeni med uniliniær dysplasi (RCUD)
 - ♦ Refraktær anæmi (RA)
 - ♦ Refraktær neutropeni (RN)
 - ♦ Refraktær trombocytopeni (RT)
 - Refraktær anæmi med ringsideroblaster (RARS)
 - Refraktær cytopeni med multiliniær dysplasi (RCMD)
 - Refraktær anæmi med overskud (excess) af blaster (RAEB)
 - ♦ RAEB-1 (2-9 % blaster i knoglemarven eller 2-4 % blaster i det perifere blod)
 - ♦ RAEB-2 (10-19 % blaster i knoglemarven eller 5-19 % blaster i det perifere blod)
- Akutte myeloide leukæmier (AML, blast- og promyelocytantal > 20 %)
 - Akut myeloid leukæmi med minimal differentiering
 - Akut myeloid leukæmi uden maturation
 - Akut myeloid leukæmi med maturation
 - Akut myelomonocytær leukæmi

- Akut monoblastær og monocytær leukæmi ($\geq 80\%$ af de leukæmiske celler tilhører den monocytoide poiese (monoblaster, promonocytter og monocytter), og $< 20\%$ den neutrofile granulopoiese)
 - ♦ Monoblastær AML (domineret af monoblastære celler)
 - ♦ Monocytær AML (domineret af monocytter og promonocytter)
- Akut erytroid leukæmi
 - ♦ Ren erytroleukæmi ($\geq 80\%$ af knoglemarvens celler udgøres af erytropoiese)
 - ♦ Blandet erytromyeloid leukæmi (med $\geq 50\%$ erytropoietiske celleforstadier ud af alle knoglemarvens celler og samtidig forekomst af $\geq 20\%$ ikke-erytroide myeloblastære celler ud af ikke-erytroide celler i knoglemarven)
- Akut megakaryoblastær leukæmi (hvor $\geq 50\%$ af de blastære celler udgøres af celler fra den megakaryocytære cellelinje (trombopoiesen)
- Akut promyelocyt leukæmi med t(15;17)(q22;q12) (APL)
 - ♦ Hypergranuleret (klassisk APL) undertype
 - ♦ Hypogranuleret (mikrogranulær) undertype

KNOGLE- OG LEDPATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- Lidelser i knogleapparatet
 - Akutte, svære smerter
 - Funktionsnedsættelse eller funktionstab
 - Asymptomatisk
- Lidelser i leddene
 - Hævelse
 - Smerter
 - Indskrænket bevægelighed
- Knogletumorer
 - Asymptomatisk
 - Smerter

UNDERSØGELSER

- Cytologi
 - Finnålsaspiration
- Histologi
 - Grovnålsborebiopsi
 - Incisionsbiopsi
 - Excisionsbiopsi
 - Artroskopisk undtagelse af biopsier fra synovialis
 - Frysesnitsundersøgelse
 - Operationspræparater og makrofotografering
- Molekylærpatologiske undersøgelser
- Cytogenetiske teknikker
- Blodprøver
 - Analyser af kalcium-fosfat-stofskiftet (inkl. analyser af D-vitamin og parathyroidhormon)
 - Evaluering af nyrefunktionen
 - Evaluering af uratstofskiftet
 - Infektionstal og bloddyrkning
- Billeddiagnostiske undersøgelser
 - Røntgenundersøgelse
 - CT-skanning
 - MR-skanning
 - Knogleskintigrafi

KNOGLESYGDOMME

Kongenitte skeletsygdomme

- Kondrodysplasi (gruppe af heterogene arvelige sygdomme, karakteriseret ved abnormiteter i størrelse og form af ekstremiteter, kranium og trunkus)
 - Akondroplasi (karakteriseret ved udtalt dværgvækst med korte, deforme ekstremiteter, fremstående pande og lændelordose)

- Osteogenesis imperfecta (gruppe af flere arvelige sygdomme, der forårsager en defekt kollagensyntese)
 - Type II (frakturer opstår in utero)
- Osteopetrosis (Albers-Schönbergs ”marmorsygdom” (osteopetrosis tarda), defekt omdannelse af kalcificeret brusk til knogle samt insufficient funktion af osteoklaster)

Inflammatoriske knoglesygdomme

- Osteomyelitis
 - Pyogen osteomyelitis

Metaboliske knoglesygdomme

- Osteoporose (karakteriseret ved osteopeni (nedsat knoglemasse) og arkitektoniske strukturændringer, der medfører nedsat styrke og øget frakturrisiko)
 - Primær osteoporose (uden kendt medicinsk ætiologi)
 - Sekundær osteoporose (forårsaget af kendte medicinske sygdomme, immobilisation, glukokortikoidbehandling etc.)
- Osteomalaci (hos børn kaldet rickets (”engelsk syge”), medfødte og erhvervede sygdomme karakteriseret ved øget forekomst af uforkalket knoglevæv pga. hæmmet mineralisering)
- Renal osteodystrofi
- Primær hyperparatyroidisme
- Pagets knoglesygdom

Knoglefraktur

- Patologisk fraktur (opstår spontant eller ved ganske ubetydeligt traume)
 - Primære frakturer
 - Sekundære frakturer
- Klinisk fraktur
 - Åbne knoglebrud
 - Displacerede (dislocerede) frakturer
 - Komminut fraktur (total splintring af knoglen)

Ikke-neoplastiske vækstforandringer i skelettet

- Fibrøs dysplasi
 - Monoostotiske type (kun én knogle afficeret)
 - Polyostotiske type (flere knogler afficeret)
- Metafysær fibrøs defekt
- Aneurismal knoglecyste
 - Primær aneurismal knoglecyste
 - Sekundær aneurismal knoglecyste (opstået sekundært til benigne eller maligne knoglesvulster, der er undergået hæmoragisk, cystisk omdannelse)
- Simpel knoglecyste

Neoplastiske knoglesygdomme

Klassificeres som:

- Benigne
- Lokalt aggressive og/eller sjældent metastaserende
- Maligne

Neoplasier:

- Osteoidt osteom
- Osteosarkom/osteogent sarkom
 - Inddeling efter dominerende komponent:
 - ◆ Osteoblastisk osteosarkom
 - ◆ Fibroblastisk osteosarkom
 - ◆ Kondroblastisk osteosarkom
 - Sjældne undertyper af osteosarkom:
 - ◆ 'Rundcelle'-osteosarkom (kan imitere Erwings sarkom)
 - ◆ Det telangiektatiske osteosarkom (indeholder flere cystiske og blodfyldte spatier og kan derfor forveksles med aneurismal knoglecyste)
 - ◆ Det lavmaligne, centrale osteosarkom (adskiller sig fra det konventionelle, højmaligne osteosarkom)
- Enkondrom/kondrom
 - Olliers sygdom (når affektionen er overvejende ensidig)
 - Mafuccis syndrom (kombinationen af multiple enkondromer og hæmangiomer i bløddelene og viscera)
- Osteokondrom/osteokartilaginøs eksostose
 - Hyppig, solitær type
 - Sjælden, arvelig multipel type
- Kondroblastom
- Kondrosarkom
 - Primært, centralt kondrosarkom (tumor udviklet primært, intramedullært)
 - Sekundært, centralt kondrosarkom (tumor udviklet ved sarkomatøs transformation i enkondrom)
 - Sekundært, perifert kondrosarkom (tumor udviklet ved osteokartilaginøs eksotose)
 - Dedifferentieret kondrosarkom (dedifferentiering af centralt kondrosarkom med samtidig forekomst af højmalign, ikke kartilaginøs tumor og lavmalignt kondrosarkom (grad 1 eller 2)).
 - Periostealt kondrosarkom
 - Mesenkymalt kondrosarkom
 - Clearcellet kondrosarkom
- Erwings sarkom
- Kæmpecelletumor/osteoklastom
- Langerhanscelle-histiocytose
 - Monostotisk form
 - Polyostotisk form
 - Dissemineret form (neoplasien ses i bløddele og viscera)
- Knoglemetastaser

LEDSYGDOMME

Inflammation i led

- Infektøs ledlidelse/suppurativ arthritis

Ikke-infektøs ledsygdom

- Reumatoid arthritis/kronisk leddegigt

Degenerativ ledsygdom

- Osteoartrose/slidgigt

Metabolisk ledsygdom (krystalsynovitis)

- Arthritis urica/urinsyreigt/podagra
 - Akut podagraanfald
 - Kronisk polyarthritis

Forårsages af hyperurikæmi, der enten kan være:

- Primær hyperurikæmi (idiopatisk)
- Sekundær hyperurikæmi (øget vævsnedbrydning eller manglende udskillelse af urinsyre)
- Pyrofosfatarthritis/pseudogigt
 - Akut pyrofosfatarthritis
 - Kronisk oligoartikulær form
 - Kronisk polyartikulær form

Tumorer og tumorlignende vækstforandringer i led

- Ganglion/bursacyste
- Diffus tenosynovial kæmpecelletumor/pigmenteret villonodulær synovitis (PVNS)
 - Lokaliseret intraartikulært
 - Lokaliseret ekstraartikulært
- Lokaliseret tenosynovial kæmpecelletumor/lokaliseret seneskedekæmpecelletumor/benigt synoviom (lokaliseret form for diffus tenosynovial kæmpecelletumor/PVNS)
- Synovial kondromatose (brusklegemer af hyalin brusk (evt. undergået kalcifikation) lokaliseret i subsynoviale væv og evt. intraartikulært)

BLØDDELSPATOLOGI

Bløddelsvæv

- omfatter:

- Bindevæv
- Fedtvæv
- Muskulatur
- Blod- og lymfekar
- Nerver

Stroma (støttevæv)

- udgøres af:

- Bindevæv
- Blod- og lymfekar
- Nerver

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- Hovedsymptom: Hævelse/svulstdannelse
- Symptomer på øvre urinvejsinfektion (ved kontakt mellem retroperitoneale tumorer og nyrer eller fraførende urinveje)
- Nedsat bevægelighed (ved bløddelstumor i ekstremiteter)
- Smerter

UNDERSØGELSER

- Cytologi
 - Finnålsaspiration
- Histologi
 - Excision (små, subkutane bløddelstumorer)
 - Incisionsbiopsi (store, subkutane og subfasciale bløddelssvulster)
 - Grovnålsbiopsi
 - Frysesnitsundersøgelse
 - Operationspræparat
 - ♦ Intralæsionel resektion (debulking (reduktion) af tumorvæv inden for tumors kapsel eller pseudokapsel)
 - ♦ Marginal resektion (en fjernelse af tumor med kapsel eller pseudokapsel + reaktive zone + lille del af inflammerede væv)
 - ♦ Vid excision (en bloc fjernelse af tumor med kapsel eller pseudokapsel + reaktive zone + margin af normalt bløddelsvæv)
 - ♦ Radikal excision (fjernelse af helt kompartment eller amputation)
- Immunhistokemiske undersøgelser
- Molekylærpatologiske undersøgelser
 - FISH
 - PCR
- Billeddiagnostiske undersøgelser

- MR-scanning
- CT-skanning

WHO-klassifikation af bløddelstumor

- Klinisk benign bløddelstumor
- Klinisk intermediær bløddelstumor (lokalt aggressiv bløddelstumor)
- Klinisk malign bløddelstumor (sarkom)

Cytologisk vurdering af bløddelstumor

- Tencellet
 - Arrangeret i fascikler
 - "Sildebens"-arrangement
 - I hobe
 - Storiformt vækstmønster (radierer ud fra et centralt punkt)
- Småcellet
- Epiteloid
- Bifasisk vækstmønster (forekomst af både tenceller og epiteloide celler i samme bløddelstumor)

TUMORER I BLØDDELSVÆV

Ikke-neoplastiske vækstforandringer i bløddelsvæv

- Fibromatose
 - Den superficielle (fascieassocierede) fibromatose (langsom og ikke-aggressiv vækst)
 - ◆ Palmar fibromatose (Dupuytren's kontraktur)
 - ◆ Plantar fibromatose
 - Den profunde (subfascielle) fibromatose (udtalt infiltrativ vækst)
 - ◆ Retroperitoneale og ekstraabdominale fibromatoser (muskuloaponeurotisk fibromatose)
 - ◆ Abdominal fibromatose (abdominal desmoid, svarer makro- og mikroskopisk fuldstændigt til muskuloaponeurotisk fibromatose, men beskrives separat pga. lokalisation til m. rectus eller obliquus internus abdominis)
 - ◆ Intraabdominale (pelvine og mesenterielle) fibromatoser
 - Sporadiske
 - Associeret med Gardners syndrom og/eller familiær, adenomatøs polytose (FAP)
- Nodulær fasciitis/pseudosarkomatøs fasciitis
 - Proliferativ fasciitis
 - Proliferativ myositis
 - Myositis ossificans
 - ◆ Ikke-arvelig myositis ossificans
 - ◆ Arvelig myositis ossificans (myositis ossificans progressiva)
 - Iskæmisk fasciitis
- Neurom
 - Traumatisk neurom (amputationsneurom, opstår ved skade på perifer nerve)
 - Mortons neurom (opstår ved kompression af nervegren i foden)

Neoplasi i bløddelsvæv

- Benigne bløddelstumorer
- Maligne bløddelstumorer

Lipomatøse tumorer

- Lipom
 - Angiolipom (opbygget af fedtceller og kapillærer med mikrotromboser)
 - Tencellelipom (opbygget af mature fedtceller og ensartede tenceller, med interstitiel aflejring af forgrovede kollagene fibre)
 - Pleomorft lipom (tencellelipom indeholdende multinukleære kæmpeceller)
 - Kondroidt lipom (lipomet har morfologi som imiterer brusk)
 - Hibernom (når lipomet indeholder brunt fedtvæv)
 - Lipomatose (lidelse hvor der ses en "overvækst" af modent fedtvæv)
- Liposarkom
 - Højt differentieret liposarkom/atypisk lipomatøs tumor
 - ♦ **Højt differentieret liposarkom** (ved lokalisering i retroperitoneum, mediastinum eller funiculus spermaticus, hvor tumor er svær at fjerne radikalt, ligesom der er risiko for udvikling af dedifferentieret liposarkom)
 - ♦ **Atypisk lipomatøs tumor (ALT)**, i andre lokalisationer hvor tumor ofte kureres ved radikal fjernelse
 - Skleroseret liposarkom (udtalt fibrøs omdannelse)
 - Inflammatorisk liposarkom (med udtalt inflammation)
 - Myksoidt liposarkom
 - ♦ Rundcelleliposarkom (en lavt differentieret udgave af det myksoide liposarkom)
 - Pleomorft liposarkom

Fibroblastære og fibrohistiocytære tumorer (det benigne fibrøse histiocytom/dermatofibrom)

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)**
 - **Bednar tumor** (variant af dermatofibrosarcoma protuberans med forekomst af melanocytære, melaninpigmenterede celler)
- Udifferentieret/ikke-klassificerbart bløddelssarkom (blev tidligere klassificeret som maligne fibrøse histiocytomer med histiocytær derivation)
 - Dedifferentieret sarkom (hvis der i et ellers udifferentieret sarkom kan erkende tumor af anden derivation)
- Myksofibrosarkom
- Fibrosarkom

Leiomyomatøse tumorer/glatmuskeltumorer

- Leiomyosarkom

Rhabdomyomatøse tumorer/skeletmuskelderiverede tumorer

- Rhabdomyosarkom
 - Det embryonale rhabdomyosarkom (småcellet, anaplastisk udseende)
 - ♦ Botroidt (drueformet) embryonalt rhabdomyosarkom (undertype opstået i submucosa i vagina eller blære, der kan ses polypoid, drueklaselignende udseende med gelatinøse blærer)
 - Det alveolære rhabdomyosarkom (rundcellet)

- Det pleomorfcellede rhabdomyosarkom (imiterer morfologisk et udifferentieret, pleomorft sarkom, men udviser skeletmuskeldifferentiering ved immunhistologisk undersøgelse (positiv reaktion for desmin og myogenin))
- Tencellet/skleroserende rhabdomyosarkom (sjælden, ikke afklaret variant)

Vaskulære tumorer

- **Kaposi sarkom (KS)**

Udviklingsstadier:

- Patch-stadium (tidligt som en plet)
- Plaque-stadium (senere med karakter af udslæt, blot en meget veludviklet udgave af patch-stadium)
- Det nodulære stadium (som egentlige nodulære tumorer)

Kliniske varianter:

- Klassisk indolent (sporadisk) Kaposi sarkom (sjælden variant)
- Endemisk afrikansk Kaposi sarkom (forekommer hos ikke-HIV-inficerede børn (aggressivt forløb= og voksne (mere indolent forløb))
- Iatrogen Kaposi sarkom (som følge af immunsuppressiv terapi)
- AIDS-associeret (epidemisk) Kaposi sarkom (den mest aggressive og hyppigste form)

- Angiosarkom

Tumorer udgået fra perifere nerver

- Tumorer udgået fra neuronet
 - Neuroblastom
 - Ganglioneurom
- Tumorer udgået fra nerveskeden
 - Schwannom/neurilemmom
 - ♦ Almindeligt, benigt schwannom
 - ♦ Sporadisk schwannom (f.eks. spontant opstået akustikusneurinom/vestibulatisschwannom)
 - ♦ Neurofibromatose 2 (NF2)-associeret schwannom (f.eks. akustikusneurinom/vestibulatisschwannom bilateralt på n. vestibulacochlearis, sjælden)
 - ♦ Melanotisk schwannom (sjælden, lavmalign)
 - Neurofibrom
 - ♦ Kutant neurofibrom (neurofibrom i hud, kan evt. være pedunkuleret) eller solitært neurofibrom (neurofibrom i bløddele)
 - ♦ Diffust pleksiformt neurofibrom (tumor kan erstatte nervegrenen, som den udgår fra. Mulig association med morbus Recklinghausen)
 - Malign perifer nerveskedetumor
 - ♦ Sporadisk opstået
 - ♦ Udviklet fra neurofibrom (især hos patienter med morbus Recklinghausen)

Tumor med usikker histiogenese

- Intramuskulært myksom (benign)
 - Cellulært myksom (hvis den dominerende morfologi i myksomet er områder med øget cellularitet, flere kar og mindre myksoid grundsubstans)
- Synovialt sarkom/malignt synoviom (højmalign)
 - Klassisk bifasisk form (med både epiteliale komponenter og tencellekomponenter)



- Monofasisk, ren tencellet form
- Monofasisk, ren epiteloid form (ekstremt sjældne)
- Anaplastisk udgave (lavt differentieret)
- Epiteloidt sarkom (malign)
 - Klassisk, distal type
 - Sjælden, proksimal type

HUDPATOLOGI

Opdeling af hudlæsioner i hovedtyper

- Normal hud
- Ikke-inflammatoriske hudsygdomme
- Inflammatoriske hudsygdomme
- Neoplastiske hudsygdomme

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Ikke-inflammatoriske hudsygdomme**
 - Hårde arvævsagtige dannelser ved hudlidelser med ændringer i dermis
 - Skældannelse og tør hud ved sygdomme med ændringer i epidermis
- **Inflammatoriske hudsygdomme**
 - Varierende former for eksantemer (udslæt)
 - ◆ Macula (pletter)
 - ◆ Pabler
 - ◆ Plaques
 - ◆ Blæredannelse
 - Kløe og skældannelse (ledsager eksantemerne)
- **Neoplastiske hudsygdomme**
 - Knudedannelse eller sår, der ikke vil hele

UNDERSØGELSER

- **Cytologi**
 - Afskrab fra hud eller slimhinder
 - Finnålsaspiration
- **Histologi**
 - Curettage (afskrab af hudlæsion med skarpt skeformet instrument)
 - Incisionsbiopsi (udtagning af del af læsionen)
 - ◆ Stansebiopsi (udtagning vha. cylindrisk metalstanser (slags hult bor), hvor man ud-drejer en hudcylinder, som afklippes i subcutis)
 - Tangentiell biopsi (afskæring af hudelement i en dybde til midt i dermis, ca. 2-3 mm.)
 - Excisionsbiopsi (fjernelse af hele læsionen med kun en smal bræmme af normalt omgivende hud)
 - Resektat (større operationspræparat, hvor læsionen fjernes omgivet af en rigelig bræmme af normalt hud)
- **Immunfluorescensundersøgelser** (på frysesnit)
- **Dermatoskopi** (lup der anbringes direkte på huden)

IKKE-NEOPLASTISKE HUDSYGDOMME

Ikke-inflammatoriske hudlidelser

Selvom disse hudsygdomme kategoriseres som ikke-inflammatoriske, er der i flere tilfælde et vist inflammatorisk moment, men dette er dog ikke den dominerende forandring.

- Ikke-inflammatoriske hudsygdomme med ændringer i epidermis
 - **Iktyosis/fiskehud** (hudomdannelse der skyldes abnorm keratinisering og differentiering af epidermis)
 - ♦ Ichthyosis vulgaris (små, hvide, tørre skæl)
 - ♦ Akvisit (erhvervet) iktyosis (kan ledsage maligne sygdomme som f.eks. lymfom)
- Ikke-inflammatoriske hudsygdomme med ændringer i dermis
 - **Keloid** (stærkt øget ardannelse ved traumer af huden, tumoragtig dannelse af kollagen og prolifererende fibroblaster)
 - **Sklerodermi** (fortykkelse og ændring af det kollagene bindevæv i dermis)
 - ♦ Systemisk sklerodermi (kan inddrage alle organer)
 - ♦ Lokaliseret sklerodermi (morphea)
 - **Lichen sclerosus et atrophicus** (kronisk hudsygdom hyppigst forekommende på genitalier med reduceret epidermis og fortykket stratum papillare dermis)

Inflammatoriske hudsygdomme

- Inflammatoriske sygdomme med epidermale forandringer
 - **Psoriasiform dermatit** (patologisk mønster, hvori der ses epidermal hyperplasi (akantose), hyperproliferation af keratinocyterne og hyperkeratose (af parakeratotisk type) samt perivaskulært lymfocytært infiltrat)
 - ♦ **Psoriasis** (kronisk inflammatorisk hudsygdom med familiær ophobning)
 - Psoriasis vulgaris (mest almindelige form for psoriasis)
 - Pustuløs psoriasis (sjælden variant, nu anset som selvstændig sygdom associeret med psoriasis, forekomst af pus)
 - Lokaliseret pustuløs psoriasis (håndflader og fodsåler)
 - Generaliseret pustuløs psoriasis
 - Acrodermatitis (fingre og tæer)
 - ♦ **Lichen simplex chronicus (LSC)/neurodermatitis** (en gradvis fortykkelse af huden som et resultat af kronisk traume forårsaget af kronisk kløen og krad-sen fra f.eks. tøj)
 - **Spongios dermatit** (patologisk mønster, hvor der i første fase sker dannelse af intercellulært ødem (spongiose), migration af lymfocytter fra dermis til epidermis (ekso-cytose), i anden fase ses epidermis mindre ødematøs, mere hyperplastisk (akanto-tisk/fortykket) med hyperkeratose. I dermis ses perivaskulært lymfocytært infiltrat)
 - ♦ **Eksem/dermatit** (gruppe af sygdomme der medfører inflammation i huden)
Inddeles i:
 - Det akutte eksem (domineret af ødem (spongiose) og mulig blæredan-nelse)
 - Det kroniske eksem (domineret af hyperplasi og hyperkeratose)
 Typer:
 - Eksogen (kontakt) eksem
 - Endogen (konstitutionelt) eksem
 - **Interfasedermatit** (patologisk mønster, hvor inflammatoriske processer involverer keratinocyterne i stratum basale epidermis)
 - ♦ Den likenoide type (karakteriseret ved et tæt båndformet lymfocytinfiltrat svarende til grænsezonen mellem epidermis og dermis)
 - **Lichen planus/lichen ruber** (alm. hudsygdom karakteriseret ved blå-lig-røde papler med fine skæl, og som er stærkt kløende)

- ♦ Den vakuolære type (karakteriseret ved hydrop/vakuolær degeneration af det basale lag af keratinocytter og et mere sparsomt lymfocytinfiltrat)
 - **Lupus erythematosus (LE)**, sjælden autoimmun hudsygdom
 - Diskoid LE (inddrager kun huden)
 - Systemisk LE (SLE)/LE disseminatus (LED) (involverer mange organer)
 - **Erythema multiforme** (akut forløbende relativt hyppig hudsygdom karakteriseret ved ”kokarde” (skydeskivelignende) læsioner udløst af HSV eller uden kendt udløsende årsag)
 - Erythema multiforme major (mild til moderat type)
 - Erythema multiforme minor (alvorlig type)
 - Stevens-Johnsons syndrom (svær variant af erythema multiforme med slimhindeaffektion)
- **Bulløs dermatit** (patologisk mønster domineret af bullae (blærer > 0,5 cm i diameter) eller vesikler (blærer < 0,5 cm i diameter) enten intra- eller subepidermalt)
 - ♦ **Intraepidermal blæredannelse** (kan ske ved **spongiose** (svært intercellulært ødem), **balloning/retikulær degeneration** (svært intracellulært ødem) eller ved akantolyse (nedbrydning af intercellulærbroer (desmosomer) mellem keratinocytterne. Bullae/blærer indeholder serøs væske med enkelte betændelsesceller)
 - **Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)/Ritters’ disease** (udbredte overfladiske bullae, som brister. Skyldes infektion med *S. aureus* ved produktion af eksfoliativ toksin A eller B)
 - **Impetigo** (alm. bakteriel hudinfektion, hyppigst forårsaget af *S. aureus*, med udvikling af røde, pustuløse, skorpedækkede elementer. Pustel = talrige neutrofile granulocytter i bulla)
 - **Pemfigus** (alvorlig men sjælden autoimmun sygdom med antistoffer mod desmosomer mellem keratinocytterne, hvorved disse nedbrydes og der udvikles blærer, der brister)
 - ♦ **Subepidermal blæredannelse** (opstår efter skader enten på epidermis’ basalmembran og hemidesmosomerne eller på kollagenet i dermis)
 - **Bulløs pemfigoid** (alm. autoimmun sygdom med antistoffer mod hemidesmosomerne, hvorved disse nedbrydes og medfører mm til cm store bulladannelser)
 - **Dermatitis herpetiformis** (sjælden kronisk papulovesikuløs/bulløs autoimmun hudsygdom, ofte associeret med cøliaki, intenst kløende)
 - **Toksisk epidermal nekrolyse (TEN)**, sjælden men alvorlig eksfoliativ/bulløs hudsygdom med udbredt diffust erytem med bulladannelse og nekrose af epidermis. Der ses svære væske- og elektrolytforstyrrelser, høj mortalitet)
 - **Epidermolysis bullosa** (sjælden, alvorlig arvelig sygdom med dannelse af bullae ved traumer, uden inflammation)
 - **Porphyria cutanea tarda** (metabolisk betinget defekt i profyrinstofskiftet og følgelig ophobning af profyrinmetabolitter, der ved lyspåvirkning giver blæredannelse, uden inflammation, arvelig eller sporadisk)
- Inflammatoriske sygdomme uden epidermale forandringer
 - **Perivaskulær dermatitis uden epidermale forandringer** (patologisk mønster, hvor perivaskulære lymfocytinfiltrater ses som den eneste histologiske manifestation)

- ♦ **Urticaria/nældefeber** (hyppig akut hudsygdom med øget permeabilitet af hudens kapillærer og venoler udløs af histamin frigivet fra mastceller med heraf følgelig intradermalt ødem)
- ♦ **Borreliose** (infektion med *Borrelia burgdoferi*, overført via skovflåter)
- **Nodulær dermatit** (patologisk mønster omfattende inflammatoriske hudsygdomme, som præsenterer sig med et nodulært (knude) mønster)
- **Diffus dermatit** (patologisk mønster med diffust infiltrat (opbygning afhængig af undertype med dominerende celletype) i dermis)
 - ♦ Pseudolymfomer/reaktive tilstande (domineres af lymfocytter)
 - ♦ Syfilis (domineres af plasmaceller)
 - ♦ Morbus Sweet (domineres af neutrofile granulocytter)
 - ♦ Wells' syndrom (domineres af eosinofile granulocytter)
 - ♦ Urticaria pigmentosa/mastocytom (domineres af mastceller)
 - ♦ Xantom (domineres af histocytter)
- **Pannikulitis** (inflammatoriske hudsygdomme, som primært er lokaliseret i subcutis)
 - ♦ Septale pannikulitter (inflammationen ses hovedsageligt i de fibrøse bindevævssepta mellem fedtlobuli)
 - **Erythema nodosum**/knuderosen (relativt alm. subakut immunologisk betinget inflammation i subcutis med udvikling af blålig-røde, varme og smertefulde knuder)
 - ♦ Lobulære pannikulitter (involvering af selve fedtvævet, sjældne)
- **Vaskulitis** (almindeligt forekommende patologisk mønster/betændelsesreaktion i karvæggen, der medfører pletvis blodudtrædning på hud eller slimhinder (purpura), symmetrisk fordelte papler, aflejring af febrin (fibrinoid nekrose), erythrocytekravassation og evt. nekrose og ulceration. Typisk led i en type III eller type II hypersensitivitetsreaktion)
 - ♦ Vaskulitis med polymorfkernede granulocytter
 - **Leukocytoklastisk vasculitis/allergisk kutan vaskulitis** (relativt hyppig, immunologisk forårsaget hudsygdom, med et klinisk billede varierende fra petekkiale blødninger til palpabel purpura (millimeterstore let eleverede rødlige elementer) evt. kompliceret af central nekrose med ulceration)
 - **Polyarteritis nodosa**
 - Systemisk type
 - Benign kutan type (ømme palpable knuder på underekstremiteterne)
 - **Schönlein-Henochs purpura** (forekommende hos børn. Karakteristisk ses purpura, hæmaturi pga. glomerulonefritis og abdominalsmerter med diaré og melæna)
 - ♦ Vaskulitis med histocytter/kæmpeceller
 - Kæmpecellearteriitis
 - Wegners granulomatose
- **Granulomatøs inflammation** (betændelsesproces bestående af afrundede hobe af histiocytære celler (granulomer))
 - ♦ Palisaderende granulomer (karakteriseret ved histiocytære celler og enkelte histiocytære kæmpeceller palisadeagtigt anordnet omkring degenerativt ændret kollagen)

- **Granuloma annulare** (alm. hudsygdom med ukendt årsag, der giver svagt rødviolette, faste nodulære infiltrater, der typisk findes ringformet anordnet oftest distalt på ekstremiteterne, kun kosmetiske gener)
- ♦ Sarkoide granulomer (karakteriseret ved nodulære ansamlinger af histiocytter med et rigeligt lyst cytoplasma og enkelte histiocytære kæmpeceller, uden central nekrose)
 - **Sarkoidose** (er en relativt sjælden, inflammatorisk, granulomatøs, multisystemsygdom af ukendt årsag, som oftest afficerer lunger og intrathorakale lymfeknuder, men hvor ekstrathorakale manifestationer er hyppige. Sarkoidose kan således ramme mange organer i kroppen, og der kan karakteristisk påvises sarkoide granulomer)
- ♦ Tuberkuloide granulomer (karakteriseret ved ansamling af epiteloide histiocytære celler og spredte langerhanske kæmpeceller omgivet af en tynd bræmme af lymfocytter, centralt ses ofte kaseøs nekrose)
 - **Hudtuberkulose/lupus vulgaris** (smertefulde, nudulære, kutane tuberkuloide hudlæsioner forårsaget af *M. tuberculosis*, oftest forekommende i ansigtet)
 - **Lepra**/Armauer Hansens sygdom (alvorlig, kronisk infektionssygdom forårsaget af *M. leprae*)
- ♦ Suppurative granulomer/swimming pool granulom (karakteriseret ved forekomst af neutrofile granulocytter centralt i granulomet)
 - Svampe
 - *M. marinum* (der lever i ferskvand, og derfor tidligere sås hos patienter med swimming pool)
- ♦ Fremmedlegemegranulomer
 - Endogent materiale (rumperet epidermoid cyste, rumperet hårsæk, kalcinose, arthritis urica (subkutan) mm.)
 - Exogent materiale (metal, træ, glas mm.)

NEOPLASTISKE HUDSYGDOMME

Epidermale tumorer

- Benigne epidermale tumorer
 - **Fibroepitelial polyp/skin tag** (alm. benign tumorproces, opstår formentlig som en reaktion på friktion og har kun kosmetisk betydning)
 - **Planocellulært papillom** (almindelig hudforandring repræsenterende ældre vorter eller kondylomer, hvor tegn på HPV er forsvundet. Kan ses overalt på huden og har kun kosmetisk betydning)
 - **Seboriske keratoser/verruca senilis/gammelmandsvorter** (hos ældre almindeligt forekommende mørkpigmenteret tumor, med let hyperkeratotisk, tykt (akantotisk) og papillomatøst epidermis opbygget af små basaloide kerationocytter, der kun har kosmetisk betydning og intet har med sebaceøse kirtler at gøre)
 - **Keratoakantom** (alm. forekommende, hurtig voksende tumor med karakteristisk centralt keratinfyldt krater (hornplæk/prop) omgivet af pladeepitelceller (keratinocytter), med forekomst på lyseksposteret hud)
 - Verruca og kondylomer (forårsages af infektion med HPV)
 - ♦ **Verruca vulgaris/almindelige vorter** (faste, hudfarvede, papillomatøse elementer med keratotisk overflade. Der ses fortykket papillomatøst epidermis)

med hyperkeratose og koilocytose i de superficielle keratinocytter. Forsvinder spontant)

- ♦ **Kondylomer/kønsvorter** (hvide eller lyserøde papillomatøse eller fladeformede tumorer med let hyperkeratose og perinukleær vakuolisering i de superficielle keratinocytter (koilocytose), lokaliseret til genitalregionen. Recidiv og reinfektion hos en fjerdedel)
 - Condyloma acuminata
 - Condyloma plana
- **Molluscum contagiosum** (fast, stor, hudfarvet papel med central indsunket toppunkt (umbodannelse) som forårsages af infektion med poxvirus. Forsvinder ofte spontant i løbet af få måneder)
- Epteliale cyster
 - **Epidermoidcyster**/ateromer (ses overalt på huden beklædt med flerlaget pladeepitel og indeholder lagdelt keratin)
 - **Pilarcyster**/trichilemmalcyster (ses primært på skalpen beklædt med flerlaget pladeepitel og indeholder homogent keratin)
- Præmaligne epidermale tumorer/forandringer
 - **Aktinisk keratose/solar keratose/senil keratose** (multiple rødlig, tørre, skældende læsioner på soleksponeret hud med orto- og parakeratose i epidermis og i dermis ændringer i kollagenet (solar elastoid degeneration))
 - **Morbus Bowen** (repræsenterer et planocellulært karcinom in situ, der udvikles på soleksponerede områder som et resultat af UV-stråling, og i anogenitalområdet associeret med HPV-16, 18, 31 og 31, og ses i form af en rød, let skældende eller skorpedækket læsion med pleomorfi i epidermis og svær epiteldysplasi)
- Maligne epidermale tumorer/**almindelig hudcancer**
 - **Basocellulært karcinom (BCC)/basalcellekarcinom** (hyppigste maligne hudtumor, og forårsages af kronisk soleksponering. Tumor er knudret med voldformet randzone med tydelig kartegning og central udvikling af ulceration)
 - ♦ **Superficielt (multifokalt) basalcellekarcinom** (næsthypigste, 15 %, tumorør med randpalisadering udelukkende lokaliseret i superficielle del af dermis (stratum papillare dermis) og i kontinuitet med epidermis)
 - ♦ **Nodulært basalcellekarcinom**
 - **Klassisk nodulært basalcellekarcinom** (hyppigste, 79 %, består af større øer af basaloide celler med tydelig randpalisadering indeholdende hulrum/cyster dannende et cribriformt mønster)
 - **Mikronodulært basalcellekarcinom** (små solide øer af basaloide celler)
 - ♦ **Infiltrerende basalcellekarcinom** (6 %, vokser som små strenge af basaloide celler diffust og dybt ned i dermis. Typen vokser mere aggressivt, dybere og mere diffust end de andre typer)
 - **Non-skleroserende**
 - **Morfeatype** (fibrøst stromareaktion, hvor der i relation til tumorørerne ses fibrose af bindevævet (sklerosering, desmoplasi))
 - ♦ **Basoskvamøst basalcellekarcinom** (består af komponenter af både basalcellekarcinom og planocellulært karcinom)
 - ♦ Andre
 - **Planocellulært karcinom/spinocellulært karcinom/squamous cell carcinoma** (SCC, hyppig malign hudtumor typisk hos ældre på lyseksponeret hud typisk forår-

saget af den kroniske solbestråling. Tumor fremstår knude-/vorteagtigt eller plaquelignende som et rødtligt velafgrænset område med fastsiddende hvide skæl. Der ses ofte ulceration og større eller mindre tendens til keratinisering af tumorcellerne)

Adnektumorer

Tumorer udgår fra hårfollikler, sved- og talgkirtler, og de er næsten alle benigne.

- Hårfollikeltumorer
- Sebaceøse tumorer
- Svedkirteltumorer
 - Ekkrine tumorer
 - Apokrine tumorer

Melanocytære tumorer

- Benigne melanocytære tumorer
 - **Nævus/modermærke** (godartet lokal hudtumor, ofte medfødt og ofte pigmenteret)
 - ♦ Inddeles overordnet i:
 - Kongenitte (medfødte)
 - Erhvervede
 - ♦ Nævi underinddeles efter hvilken bestanddel de består af:
 - Nævus verrucosus (består af epidermale celler)
 - Nævus flammeus (består af vaskulært væv)
 - Nævus lipomatosus (består af bindevævsbestanddele)
 - **Nævus melanocyticus/nævus pigmentosus/lentigo og melanocytært nævus** (består af melanocytter og er den type man typisk refererer til, når man benytter sig af termen nævus. Lentigo kaldes det element/forstadie til nævus der opstår i første fase af nævicyklus, hvor der ses øget antal melanocytære celler mellem de basale keratinocytter, og som makroskopisk fremtræder som en lille pigmenteret plet (macula))
 - ♦ Inddeles desuden i undertyper efter lokalisation:
 - **Junctional nævus** (er resultatet af anden fase af nævicyklus, hvor melanocytterne har dannet små reder og øer imellem de basale keratinocytter, og hvor melanocytterne har tabt deres dendritiske udløbere, men med bevaret pigment)
 - **Compound nævus** (betegnes elementet ved fortsat proliferation fra anden fase, hvor der dannes reder og øer i dermis, og hvor nævuscellerne taber kontakten med epidermis)
 - **Intradermal/dermalt nævus** (er resultatet af tredje fase, hvor øerne og rederne af nævusceller, som lå imellem de basale keratinocytter (junctional element), er forsvundet, og der derfor kun resterer nævuscellereder og øer i dermis)
 - ♦ Specielle nævusvarianter
 - **Spitz' nævus** (benign melanocytær tumor som især ses hos børn og unge, og som består af store, tenformede eller epiteloide nævusceller, typisk med tydelig **kernepleomorfi**. Oftest et compound nævus)
 - **Blue-nævus** (fremtræder som et let eleveret blåsort element fremkaldt af lange, stærkt pigmenterede nævusceller lokaliseret i dermis)

- **Halo-nævus** (nævus omgivet af depigmenteret zone (hvid ring), som udtryk for nævusinvolution. Mikroskopisk ses et compound nævus)
 - **Medfødte nævi** (kongenitte nævi med størrelser fra 1-20 cm)
 - Gigant nævi (meget store kongenitte nævi med øget risiko for malignt melanom)
- Præmaligne forandringer
 - **Nævus med atypisk proliferation/atypiske nævi** (der ses arkitektonisk og cellulær atypi og mikroskopisk lighed med dysplastiske nævi)
 - **Dysplastisk nævus** (typisk en compound nævus med arkitektonisk og cellulær atypi, som har større risiko for at udvikles til malignt melanom (MM) end en ordinær nævus. Patienterne har en livstidsrisiko for MM, der nærmer sig 100 %)
 - **Malignt melanom in situ** (karakteriseret ved proliferation af atypiske melanocytter i epidermis, men uden samtidig invasion i dermis)
 - ◆ **Lentigo maligna** (ses som en brunsort plet (macula) uden infiltration med lentiginøs proliferation af atypiske melanocytter basalt i et atrofisk (tyndt) epidermis hos ældre på lyseksponterede områder)
 - ◆ **Superficielt spredende malignt melanom in situ** (karakteriseret ved opvækst af atypiske melanocytære celler i hele epidermis' tykkelse (pagetoid opvækst) med udvikling af invasiv vækst i dermis inden for måneder eller år)
- Maligne melanocytære tumorer
 - **Malignt melanom (MM)/modermærkekræft** (farlig kræftsygdom udgående fra hudens melanocytære celler. Væsentlige risikofaktorer er intermitterende massiv soludsættelse, især i barndommen, og/eller solariebrug. UV-stålingen fremkalder genetiske ændringer i RAS-RAF-MEK-ERK- og RAS-PI3K-AKT-mTOR-signaleringsvejene)
 - ◆ **Lentigo maligna melanom (LMM)**, ses typisk hos ældre på lysskadede hud i ansigtet som en brunsort plet uden infiltration (macula). Melanomet udvikles fra lentigo maligna)
 - ◆ **Superficielt spredende malignt melanom (SSM)**, hyppigste forekommende melanom, vokser horisontalt med central opheling og depigmentering, karakteriseret ved intraepitelial, pagetoid opvækst af maligne melanocytter i epidermis)
 - ◆ **Akralt lentiginøst malignt melanom (ALM)**, ses på hænder og fødder og er vanskelig at skelne fra SSM)
 - ◆ **Nodulært malignt melanom (NM)**, er hyppigere hos mænd end kvinder. Tumoren er domineret af vertikal vækst, og ses som en eleveret halvkugleformet læsion af uregelmæssig farve)

Bløddelstumorer i dermis

- Benigne
 - **Dermatofibrom** (hyppigt forekommende benign bløddelstumor)
 - **Lipom**
 - **Leiomyom**
 - **Hæmangiom** (ansamling af blodkar, der kan repræsentere malformationer, hamartomer, reaktive forandringer eller neoplasier)
 - ◆ **Pyogent granulom/kapillært hæmangiom** (hyppig forekommende hæmangiom, som består af talrige kapillærer og ses på både slimhinder og i huden)
- Maligne



- **Dermatofibrosarcoma protuberans (PFSP)**, anses for at være et superficielt lav-malignt sarkom, og præsenterer sig som en langsomt voksende nodulær tumor)
- **Kaposi sarkom (KS)**, malign kartumor, som i dag ses næsten udelukkende blandt HIV-smittede (AIDS-KS), og som er associeret med humant herpesvirus 8 (HHV-8))
- **Angiosarkom**
- **Leiomyosarkom**

Neurogene tumorer

- Benigne
 - **Schwannom**
 - **Neurofibrom**
 - **Neurofibromatose** (autosomal dominant sygdom karakteriseret ved multiple schwannomer og neurofibromer)
- Maligne
 - **Merkelcelletumor/karcinom** (sjælden aggressiv tumor med udseende som en solitær rød til rødviolet knude eller fast plaque bestående af solide øer af udifferentierede neuroendokrine celler, forekommende i hoved-hals-regionen hos ældre, i 80 % af tilfældene associeret med polyomavirus)

Hæmatolymfoide tumorer

- **Mycosis fungoides** (malignt kutant T-celle-lymfom, som ses hos ældre og har et langt progressivt forløb, og som er det hyppigst forekommende primære hudlymfom)

ØRE-NÆSE-HALS-PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Inflammatoriske tilstande i næse og bihuler**
 - Sekretflod
 - Nasalstenose
- **Inflammation i pharynx eller larynx**
 - Synkesmerte
 - Hæshed
 - Tør, irritativ hoste
- **Cancer i cavum oris og i de øvre luftveje**
 - Nyopstået ensidig nasalstenose uden forklaring
 - Blodig sekret fra næsen
 - Synlig tumor i vestibulum nasi eller næsekavitet
 - Sår uden heling
 - Synlig eller palpabel tumor i mundhule eller svælg

UNDERSØGELSER

- **Cytologi**
 - Finnålsaspiration
- **Histologi**
 - Vævsbiopsi
 - Operationsbiopsi (hyppigt fra næse, bihule og mundhule, men sjældent fra pharynx og larynx)
- **Cytogenetiske og molekylærpatologiske undersøgelser**
 - Immunhistokemisk farvning (for tumorsuppressorgenet p16 som markør for HPV-associeret hoved-hals-cancer)
 - In situ-hybridisering (for virus DNA)
- **Billeddiagnostiske undersøgelser**
 - CT-skanning
 - MR-skanning

SYGDOMME I NÆSE OG BIHULER

Inflammatoriske sygdomme

- **Akut infektiøs rhinitis** (forårsages ofte af rhinovirus)
- **Akut allergisk rhinitis** (type I- eller type II-hypersensitivitetsreaktion)
 - Høfeber
- **Kronisk rhinitis**
- **Akut sinusitis**
- **Kronisk sinusitis**
- **Wegeners granulomatose** (sjælden tilstand der repræsenterer en nekrotiserende granulomatøs tilstand med diffuse symptomer)

Tumorlignende læsioner

- **Polypi nasi** (komplikation til kronisk inflammatoriske tilstande i næse eller bihuler)

Neoplasi

- Benigne tumorer
 - **Planucellulært papillom** (hyppigste benigne tumor i næsekaviteten)
 - **Kapillært hæmangiom/pyogent granulom**
 - Sinonasale papillomer/Schneiders papillom (udgår fra respirationsvejsepitelet)
 - ◆ Eksofytiske sinonasale papillomer (formentlig forårsaget af HPV)
 - ◆ Inverterede sinonasale papillomer (kan også være forårsaget af HPV)
 - ◆ Cylindercellepapillomer (onkocytisk papillim)
- Maligne tumorer
 - Sinonasale karcinomer (hyppigste tumorer i bihuler og næsekaviteten)
 - ◆ Det planocellulære karcinom (ses i 40-80 % af tilfældene, udgår fra overfladeepitelet)
 - ◆ Adenokarcinomet (ses i 10-20 % af tilfældene, udgår overvejende fra overfladeepitelet, sjældent fra de små seromukøse kirtler i næseslimhindens bindevæv, er typisk associeret med eksposition for træstøv)

SYGDOMME I PHARYNX

Inflammatoriske sygdomme

- Akut pharyngitis
- Kronisk pharyngitis
- Akut tonsilit
- Kronisk tonsilit

Tumorlignende læsioner

- **Adenoide vegetationer/"næsepolypper"** (forårsaget af hyperplasi af det lymfoide væv i nasopharynx)

Neoplasi

- Benigne tumorer
 - **Juvenilt angiofibrom** (ses hos drenge og unge mænd i 10-20-års-alderen, testosteron har måske betydning for udvikling af tumor)
- Maligne tumorer
 - **Nasopharyngealt karcinom** (sjælden cancerform stærkt associeret med EBV-infektion)
 - ◆ **Keratiniserende planocellulært karcinom** (adskiller sig ikke fra planocellulære karcinomer i andre lokalisationer)
 - ◆ **Non-keratiniserende karcinom/lymfoepiteliom/Schmincke tumor**
 - ◆ **Basaloidt planocellulært karcinom**
 - **Oropharynxkarcinomer** (langt oftest i form af **planocellulært karcinom**, forårsages ofte af infektion med HPV, tobak og alkohol vigtige ætiologiske faktorer)
 - ◆ **Planocellulært karcinom**
 - **Hypopharynxkarcinomer** (oftest af typen **planocellulært karcinom**)
 - **Andre maligne tumorer**

- ♦ **Lymfomer** (lokaliseret i Waldeyers svælgring)

SYGDOMME I LARYNX

Inflammatoriske sygdomme

- **Akut epiglottit** (skyldes i de fleste tilfælde *Haemophilus influenzae*)
- **Akut laryngit/falsk strubehoste** (almindeligt forekommende hos små børn)
- **Kronisk laryngit** (vedvarende kronisk inflammation hos midaldrende og ældre)

Tumorlignende læsioner

- **Noduli laryngis/"sangerknuder"** (skyldes oftest stemmemisbrug og ses som små hvidlige prominenser på randen af hvert stemmeband)

Neoplasi

- Benigne tumorer
 - **Papillom/juvenil laryngeal papillomatose** (ses hyppigst hos mindre børn (1-6 år) og er ofte multiple, lokaliseret til plicae vocalis eller plicae ventriculares)
- Præmaligne forandringer i larynx
 - **Keratose/leukoplaki** (ses som en hvidlig fortykkelse på den frie kant af plica vocalis)
- Maligne tumorer
 - **Larynxkarcinom** (99 % af de maligne tumorer i larynx er **planocellulært karcinom**. Larynxcancer er associeret med rygning og alkohol)
 - ♦ Supraglottisk larynxkarcinom
 - ♦ Glottisk larynxkarcinom
 - ♦ Subglottisk larynxkarcinom

SYGDOMME I MUNDHULEN/CAVUM ORIS

Kongenitte lidelser

- Læbeganespalter
- Fordyces granula og leukoderma

Inflammatoriske sygdomme

- Infektiøs stomatit
 - **Candida albicans**
 - **Morbilli/mæslinger**
 - **Rubella/røde hunde**
 - **Hand-foot-and-mouth disease**
 - **Varicella/skoldkopper**
 - **Herpes simplex** (forårsaget af HSV-1)
 - ♦ Akut gingivostomatitis
 - ♦ Herpes labialis/forkølelssår
 - Syfilis/lues
- Ikke-infektiøs stomatit
 - Inflammation i forbindelse med traumer

- **Recidiverende aftøs stomatit/after/blister/blegner** (hyppigste årsag til orale slimhindeuncerationer)
- **Lichen planus** (primært en hudlidelse, men omkring 50 % har orale manifestationer)
- **Pemphigus vulgaris**
- **Pemfigoid**
- **Stevens-Johnsons syndrom**
- **Epidermolysis bullosa**

Ikke-neoplastiske vækstforandringer

- **Mucocele** (slimfyldt cyste, som hyppigst ses i de små spytkirtler opstået på traumatisk basis)
- **Bidfibrom** (irritationshyperplasi, som opstår på basis af et mindre kronisk traume)
- **Pyogent granulom/kapillært hæmangiom** (er en reaktiv eller neoplastisk proces, der hyppigst ses på gingiva, og som fremstår som en stor blød, rød polypøs tumor, hvis overflade er ulcereret)

Neoplasi

- Benigne tumorer
 - **Papillom** (er associeret med HPV-6 og 11 (lavrisikotyper), og ses hyppigst hos yngre voksne på tunge, kindslimhinde, uvula og tonsil)
 - **Benigne spytkirteltumorer**
 - ♦ **Det pleomorfe adenom** (hyppigste benigne spytkirteltumor)
- Præmaligne forandringer
 - **Aktinisk keratose/aktinisk cheilitis** (præmaligne forandringer på underlæberne pga. kronisk solskade)
 - **Leukoplaki** (overvejende hvid mundslimhindeforandring, der ikke kan diagnosticeres som anden sygdom, hvor der ses pladeepitelhyperplasi med hyperkeratose. Årsagen er hyppigst irritation af slimhinden som følge af tobaksmisbrug eller defekte tænder og proteser)
 - ♦ **Spættede leukoplakier** (er næsten altid dysplastiske forandringer, carcinoma in situ eller karcinom)
 - **Erytroplaki** (sjælden overvejende rød mundslimhindeforandring, der ikke kan henføres til anden lidelse, og som stort set altid er associeret med epiteldysplasi)
- Maligne tumorer
 - **Læbecancer** (udgøres af **planocellulære karcinomer**, er associeret med sollys, lokaliseret til underlæben, og forudgået af præmaligne forandringer i form af epiteldysplasi (aktinisk (fremkaldt af stråling) keratose/cheilitis))
 - **Intraoral cancer/planocellulært karcinom** (udgår i langt de fleste tilfælde fra overfladeepitelet og repræsenterer et **planocellulært karcinom**, rygning er en væsentlig ætiologisk faktor, og alkohol synes at forstærke rygningens karcinogene effekt)

SYGDOMME I TÆNDER OG DERES STØTTEVÆV

Kongenitte lidelser

- **Variationer i tændernes antal** (skyldes typisk agenesi (manglende anlæg) af visdomstænderne, og manglende eller forsinket frembrud af tænder (retinerede tænder) er hyppigt forekommende)
- **Amelogenesis imperfecta**

- **Dentinogenesis imperfecta**
- **Osteogenesis imperfecta**

Inflammatoriske sygdomme

- **Caries** (huller i tænderne som forekommer, når der i tandplak (består af mikroorganismer, føderester og afstødte celler) sker en bakteriel omsætning af kostens kulhydrater, hvorved der udvikles syre, som gradvist kan opløse tandens emalje og dentin)
- **Pulpitis** (infektion/inflammation i pulpavævet som forekommer, når bakterier kan trænge ind via dentinkanalerne pga. carieslæsion)
- **Apikal parodontitis** (infektion/inflammation i det parodontale væv omkring rodspidsen, som kan føre til abscesdannelse)
 - Akut apikal parodontitis/rodspidsbetændelse
 - Kronisk apikal parodontit/apikalt granulom
- **Gingivitis/tandkødsbetændelse** (skyldes udviklingen af tandsten, der er aflejringer af uorganiske salte og pigment med mange indlejrede mikroorganismer, som skyldes utilstrækkelig mundhygiejne)
- **Parodontose** (destruktion af de parodontale fibre og resorption af alveoleknoglen med tandløsning til følge, der typisk er et resultat af gingivitis der har spredt sig til parodontiet)

Kæbecyster

- **Odontogene cyster** (udviklet fra odontogent epitel, typisk i form af persisterende epitelrester fra tanddannelsen)
 - Inflammatoriske
 - ♦ **Radikulærcyste** (hyppigste kæbecyste, 55 %, opstår på baggrund af infektion/inflammation og efterfølgende nekrose af tandens pulpa kompliceret af en apikal parodontit, lokaliseret i relation til rodspidsen, beklædt af ikke-keratiniserende pladeepitel med retetappe)
 - Udviklingsbetingede
 - ♦ **Follikulærcyste** (hyppigheden er 15 %, opstår fra emaljen af en ikke frembrudt (retineret) tand og ses i relation til tandens krone, beklædt af et ikke-keratiniserende pladeepitel med retetappe. Der ses sædvanligvis ikke inflammation i den omgivende bindevævskapsel)
 - ♦ **Keratocyste/primordialcyste** (hyppigheden er 10 %, beklædt med et keratiniseret pladeepitel med et veldefineret basalcellelag, uden retetappe. Bindevævet er typisk uden inflammation)
- **Ikke-odontogene cyster/udviklingscyster**
 - **Nasopalatinal cyste** (hyppigheden er 10 %, lokaliseret til den forreste del af ganen og udvikles fra epitelrester i canalis incisivum, beklædt med uforhornet pladeepitel og/eller respirationsepitel)

Neoplasi

- **Odontogene tumorer** (udviklet fra komponenter, der er eller har været, en del af tanddannende væv eller fra parodontalmembranens væv)
 - **Det benigne odontom**
 - **Ameloblastom**
- **Ikke-odontogene tumorer** (ses i kæberne og er sjældne)
 - **Osteosarkom** (ses i kæberne)

SYGDOMME I SPYTKIRTLERNE

Inflammatoriske sygdomme

- **Sialoadenitis** (hyppigste spytkirtelsygdom, forårsages af virus, bakterier og svampe, obstruktion (specielt spytsten (sialolithiasis)) og autoimmun sygdom (specielt Sjögrens syndrom)
 - Akut sialoadenitis
 - Kronisk sialoadenitis
- **Epidemisk parotitis/fåresyge** (akut parotitis forårsaget af paramyxovirus (parotitisvirus))

Neoplasi

- Benign neoplasi
 - **Pleomorft adenom** (udgør ca. to tredjedele af alle spytkirteltumorer)
 - **Warthins tumor/adenolymfom** (ses næsten udelukkende i gl. parotis)
- Malign neoplasi
 - **Adenoidcystisk karcinom** (hyppigheden er ca. 25 %, forekommer overvejende i de små spytkirtler (gl. submandibulares og gl. sublinguales) og ses ofte i ganen)
 - **Mukoepidermoidt karcinom** (hyppigheden er 15 %, består af tre komponenter i form af pladeepitel, mucinproducerende celler og celler af intermediær type)

SYGDOMME I ØRET

Kongenitte lidelser

- **Præaurikulær fistel/sinus** (lille rest af første og anden brankialfure, som udmunder i huden foran ørehelix)

Inflammatoriske sygdomme

- **Chondrodermatitis nodularis helcis chronica** (hyppig læsion forekommende på kanten af ørehelix, typisk hos ældre mænd)
- **Otitis externa** (dækker over både eksem i øregangen og egentlig bakteriel infektion i det ydre øre)
- **Akut otitis media/mellemørebetændelse** (særdeles hyppig sygdom (især hos børn), hvor inflammationen ofte er en komplikation til en øvre luftvejsinfektion)
- **Kronisk otitis media** (skyldes typisk vedvarende eller gentagende bakterielle infektioner. Kan resultere i alvorlig komplikation i form af kolesteatomer, der er pladeepitelbeklædte cyster fyldt med keratin, lokaliseret til mellemøret)

Neoplasi

- Tumorer på ydre øre og i øregang
 - **Planocellulært karcinom**
 - **Basocellulært karcinom**
 - **Ceruminom** (tumor udgået fra cerumenkirtlerne)
- Tumorer i mellemøre og indre øre
 - **Paragangliom** (hyppigste tumor i mellemøret, udgået fra glomus jugulare)
 - **Acusticusneurinom** (schwannom i n. vestibulocochlearis, langsomt voksende benign tumor i det indre øre, udgået fra nerveskeden)



CENTRALNERVESYSTEMETS PATOLOGI

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Symptomer ved apopleksi**
 - Initialsymptomer
 - ◆ Hovedpine
 - ◆ Rastløshed
 - ◆ Kvalme
 - Hemiparese (halvsidig lammelse, kan variere fra let kraftnedsættelse til massiv paralyse)
 - Følelsesforstyrrelser
 - Facialisparese
 - Sphincterforstyrrelser (i starten som regel retention, senere inkontinens)
 - Bevidstløshed
 - Afasi
 - ◆ Ekspressiv afasi (problemer med at udtrykke sine tanker i ord)
 - ◆ Impressiv afasi (problemer med at forstå tale)
- **Symptomer ved demens**
 - Hukommelsessvækkelse
 - Besvær med at tænke og med at planlægge daglige aktiviteter
 - Emotionel labilitet (hurtige humørsvingninger)
 - Irritabilitet
 - Apati
 - Ændret social adfærd i form af svigtende situationsfornemmelse og primitivisering af adfærd
- **Symptomer ved Parkinsons sygdom**
 - Tremor
 - Muskelstivhed
 - Langsomme, træge bevægelser
 - Balancebesvær
- **Symptomer ved dissemineret sklerose**
 - Debutsymptomer
 - Pludselig indsættende, ensidig synsnedsættelse eller blindhed med gradvis remission
 - Føleforstyrrelser
 - Pareser
- **Symptomer ved meningitis**
 - Feber
 - Hovedpine
 - Kvalme
 - Opkastninger
 - Nakke- og rygstivhed
- **Symptomer ved hjernetumorer**
 - **Lokal effekt** (følge af destruktion/påvirkning af det normale hjernevæv i den lokalitet, hvor tumor vokser)
 - ◆ Neurologiske udfald
 - Føleforstyrrelser
 - Pareser

- Epileptiske anfald
- **Masseeffekt** (forårsages af øget intrakranielt tryk idet selve den voksende hjernetumor og det ødem, som tumorvæsken fremkalder i det omgivende hjernevæv, medfører et øget tryk i den ueftergivelige kraniekavitet)
 - ♦ Hovedpine
 - ♦ Eksplosive opkastninger
 - ♦ Papilødem
 - ♦ Senere bevidsthedspåvirkning stigende til koma

UNDERSØGELSER

- **Cytologi**
 - Lumbalpunktur (til udhentning af cerebrospinalvæske, der kan undersøges for betændelsesceller eller tumorceller)
- **Histologi**
 - Biopsier (gennem borehul med diameter på 15 mm, udtages med biopsikanyle)
 - Operationspræparater (ved kraniotomi/kranieåbning fjernes væv ved hjælp af mikroskop og ultralydsvejledt aspirator)
 - ♦ Frysemikroskopi (vejledende for omfanget af det operative indgreb samt til differentiering mellem f.eks. primærtumor og metastase)
- **FISH-analyse** (påvisning af eventuelle deletioner)
- **Molekylærbiologiske undersøgelser**
- **Billediagnostik** (i dag vigtigste hjælpemiddel til at stille diagnosen hjernetumor samt i planlægningen af behandlingen)
 - CT-skanning
 - MR-skanning

SYGDOMME

Kongenitte lidelser

- **Neuralrørsdefekter (NRD)**
 - Den kraniele lukning af neuralrøret
 - ♦ **Encephalocele/cranium bifidum** (defekt i kranieknoglerne med fremposning af meninges og evt. hjernevæv)
 - ♦ **Anencephali** (manglende dannelse af kranieknoglerne med helt eller delvis manglende storhjerne)
 - Den spinale lukning af neuralrøret
 - ♦ **Spina bifida** (medfødt misdannelse af corpora vertebrales og processus transversus)
 - **Spina bifida occulta** (abnorm udvikling af lamina arcus vertebrae (hvirvelbuer) i columna, men med normale meninges og medulla spinalis)
 - **Meningocele** (abnorm udvikling af lamina arcus vertebrae med fremposning af meninges dækket af hud, samt med normal eller abnormal medulla)
 - **Myelomeningocele/rygmarvsbrok** (abnorm udvikling af lamina arcus vertebrae i columna med fremposning af meninges, der indeholder nerverødder og abnorm medulla)

- ♦ **Myeloschisis/rachischisis** (abnorm udvikling af lamina arcus vertebrae med blotlagt abnormt udviklet rygmarv)
- **Malformationer i fossa posterior**
 - **Arnold-Chiari-malformation**
 - **Andre malformationer** (sjældne)
 - ♦ **Agenesi** (manglende anlæg)
 - ♦ **Agyri** (manglende dannelse af gyri)
 - ♦ **Heterotopier** (abnormt anlagte dele af hjernen)
 - **Fakomatoser**
 - **Kromosomanomaliteter**
 - ♦ **Trisomi 21/Downs syndrom**

Hydrocefalus

- **Obstruktiv hydrocefalus**
- **Kommunikerende hydrocefalus**
- **Hypersekretorisk hydrocefalus**

Inflammatoriske sygdomme

- **Meningitis** (langt oftest infektiøst betinget (bakterier og virus), hvor mikroorganismer cirkulerer i og spredes i cerebrospinalvæsken)
 - **Akut purulent meningitis** (skyldes næsten altid en bakteriel infektion)
 - **Lymfocytær meningitis** (er i reglen forårsaget af virus)
 - **Kronisk og granulomatøs meningitis** (ses f.eks. i forbindelse med infektioner med *M. tuberculosis* (tuberkulose), *Treponema pallidum* (syfilis), *Borrelia burgdorferi* (borreliose) og *Cryptococcus neoformans*)
 - ♦ **Tuberkuløs meningitis**
 - ♦ **Borreliose**
 - ♦ **Kryptokokkmeningitis** (svampemeningitis)
- **Fokale inflammationer i hjerneparenkymet (cerebritis)**
 - **Cerebritis**
 - **Cerebral absces/hjerneabsces**
- **Diffus inflammation i hjerneparenkymet (encefalitis)**
 - **Viral encefalitis**
 - **Prionsygdom/spongiform encefalopati**
 - ♦ **Creutzfeldt-Jakobs disease (CJD)**
 - ♦ **Variant creutzfeldt-Jakobs disease (vCJD)**
 - ♦ **Kuru**
 - ♦ **Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrome**
 - ♦ **Sporadisk og fatal familiær insomni**

Degenerative sygdomme

- **Demenssygdomme**
 - **Alzheimers sygdom**
 - **Vaskulær demens/multiinfarktsyndrom**
 - **Creutzfeldt-Jakobs disease**
 - **HIV-infektion, "AIDS-dementia complex"**
 - **Wernicke-Korsakoff syndrome**

- **Aldersforandringer**
- **Parkinsons sygdom**

Demyeliniserende sygdomme

- **Dissemineret sklerose**

Øget intrakranielt tryk og herniering

- **Øget intrakranielt tryk**
 - **Hjerneødem**
 - ♦ **Vasogent hjerneødem**
 - ♦ **Cytotoksisk hjerneødem**
- **Herniering**
 - **Subfalcin herniering**
 - **Transtentoriel herniering**
 - **Foramen magnum herniering/tonsillær herniering**

CNS-traume

- **Primær traumatisk hjernelæsion**
 - **Cerebral kontusion**
 - **Diffus aksonal læsion**
- **Sekundær traumatisk hjernelæsion**
- **Intrakranielt hæmatom**
 - **Epiduralt hæmatom**
 - **Subduralt hæmatom**
 - **Subaraknoidalt hæmatom**
 - **Intracerebral blødning**

Vaskulære sygdomme

- **Apoplexia cerebri**
 - **Hjerneinfarkt**
 - **Haemorrhagia cerebri**
 - **Subaraknoidal blødning**
 - **Cerebral venøs trombose**
- **Hypoksisk CNS-beskadigelse/global cerebral iskæmi**

Neoplasi

- **Astrocytom**
 - **Fibrillære astrocytomer**
 - **Protoplasmatiske astrocytomer**
 - **Gemistocytiske astrocytomer**
 - **Mixed astrocytomer**
- **Anaplastisk astrocytom (dedifferentiering af et astrocytom)**
- **Glioblastoma multiforme**
- **Gliomatosis cerebri**
- **Oligodendrogliom**
- **Ependymom**
- **Medulloblastom**

- **Meningeom**
- **Neurofibrom**
- **Schwannom**
- **Lymfom**
- **Hypofyseadenom**

Manifestationer af systemiske sygdomme og forgiftninger

- **Metaboliske sygdomme**
 - **Akut hepatisk encefalopati (ved leverinsufficiens)**
 - **Wilsons sygdom (ved forandringer i metabolismen af kobber)**
 - **Reyes syndrom (mitokondriedysfunktion efter acetylsalicylsyre-indtagelse hos børn)**
 - **Hypoglykæmi**
- **Vitaminmangel**
 - **Mangel på B₁-vitamin**
 - **Mangel på B₁₂-vitamin**
- **Forgiftninger**
 - **Alkoholforgiftning**
 - **CO-forgiftning**
 - **Metanolforgiftning**

EKSTRAKRANIELLE SYGDOMME

Øjensygdomme

- **Tumorer fra øjenomgivelserne og øjenlåg**
 - **Basocellulært karcinom**
- **Tumorer i det indre øje**
 - **Malignt melanom i det indre øje**
 - **Retinoblastom**

Muskelsygdomme og myasthenia gravis

- **Duchennes muskeldystrofi**
- **Polymyositis**
- **Myasthenia gravis**

PATOLOGI VED HYPERTENSION

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Mange individer med hypertension har ingen symptomer**
- **I svære tilfælde forekommer**
 - Svimmelhed
 - Synsforstyrrelser
 - Hovedpine
 - Kvalme

UNDERSØGELSER

- **Histologi**
 - Bioptering af svulster ved udredning af formodet sekundær hypertension
 - Histologisk undersøgelse af organer, der ofte beskadiges ved hypertension (typisk nyrebiopsier)
- Døgnblodtryksmåling
- Blodtryksmålinger centralt eller på ben
- Måling af pulsølgehastighed
- Måling af centrale kars stivhed
- Måling af koncentrationen af albumin i urinen (beskedne grader af albuminuri, der fremhæves som en vigtig markør for subklinisk kardiovaskulær skade)

HYPERTENSION

Ætiologisk klassifikation af hypertension

- **Primær/essentiell/idiopatisk hypertension** (udgør langt størstedelen af alle tilfælde af hypertension, og her er ætiologien ikke kendt, men udgør et komplekst samspil mellem miljømæssige og genetiske forhold)
- **Sekundær hypertension** (udgør 5-10 % af alle tilfælde af hypertension, og her er den tilgrundsbyggende årsag kendt)

Årsager til sekundær hypertension kan være:

- **Nyresygdom**
 - ♦ **Renovaskulær sygdom/nyrearteriestenose** (stenose af a. renalis kan medføre skrumpling af nyren og aktivering af renin-angiotensinsystemet med hypertension til følge (renovaskulær hypertension))
 - ♦ Renal parenkymatøs sygdom
 - ♦ Reninproducerende tumor
- **Binyresygdom**
 - ♦ Fæokromocytom
 - ♦ Primær hyperaldosteronisme (Conns syndrom)
 - ♦ Cushings syndrom
- **Hyperthyroidisme**
- **Hyperparathyroidisme**
- **Lægemidler**
 - ♦ Mineralokortikoider

- ◆ Glukokortikoider
- ◆ Østrogener
- **Diverse**
 - ◆ Præeklampi
 - ◆ Alkoholmisbrug
 - ◆ Excessiv lakridsindtagelse

Funktionel/dynamisk klassifikation af hypertension

- **Benign hypertension** (ca. 95 % af alle tilfælde, der oftest er asymptomatisk og påvises tilfældigt. Et blodtryk der vedvarende er $> 140/90$ mmHg betragtes som hypertension, mens benign hypertension karakteriseres ved en vedvarende trykforøgelse, der medfører gradvis udvikling af organskade)
 - **Hyalin arteriosklerose** (forandring af arterioler, der karakteristisk ses ved hypertension, herunder øget vægtykkelse og forsnævring af karlumina. Det er de små arterier og arterioler, der tilsammen udgør modstandskarrene, som udvikler hyalin arteriosklerose, og primært afficeres retina- og nyrekar. Resultatet er øget perifer modstand)
- **Malign hypertension** (karakteriseret ved hastigt progredierende forhøjelse af diastolisk blodtryk, typisk > 120 mmHg)
 - **Fibrinoid nekrose** (forandring af arterioler, der karakteriseres ved et fint grynet eosinofilt materiale, der farver for fibrin, og som oftest involverer nyrens afferente arterioler. Forandringen svækker karvæggen med risiko for ruptur og blødning, og typisk ses derfor petekkiale blødninger)
 - **Hyperplastisk (proliferativ) arterieforandring** (forandring af små arteriegrene, der karakteriseres ved fortykkelse af karrenes intima som følge af lagvis koncentrisk lejring af glatte muskelceller skiftevis afløst af kollagene fibre (onionskin-forandring), der medfører reduktion af karrets evne til dilatation. Forandringen rammer hyppigst nyrens interlobulære arterier, og der ses desuden morfologiske ændringer af modstandskar i andre organer, hvorfor der sekundært kan udvikles et bredt spektrum af symptomer som følge af organskader forårsaget af øget intraarterielt tryk)

PATOLOGI VED DIABETES MELLITUS

SYMPTOMDEFINITION

Symptomer

- **Diabetes mellitus type 1**
 - Debutsymptomer ved diabetes mellitus type 1
 - Øget tørst
 - Polyuri (hyppig vandladning)
 - Karakteristiske symptomer
 - Udtalt træthed
 - Forbigående sløret syn
 - Furunkler omkring legemsåbninger
 - Objektivt
 - Rosafarvet teint (grundet dilaterede kapillærer)
 - Ketose med acetonelugt *ex ore* (fra munden)
- **Diabetes mellitus type 2**
 - Symptomer ved diabetes mellitus type 2
 - Præsenterer sig med mere ukarakteristiske og gradvis indsættende symptomer

UNDERSØGELSER

- **Histologi** (undersøgelse af nyrebiopsimateriale)
- **Klinisk biokemi**
 - Glukosekoncentrationen i blodet
 - Glukosekoncentrationen i urinen

DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus type 1

(karakteriseres ved nedsat cirkulerende insulin, og diagnosticeres ofte ved en alder < 20 år (juvenil type). Der kan detekteres antistoffer mod β -celleantigenerne)

- **Pancreas** (findes makroskopisk normal, men reduceret og med fastere konsistens i senere stadier)
 - **Insulitits** (histologisk ses på diagnosetidspunktet inflammation og lymfocytinfiltration i β -vævet i pancreas)
 - **Tab af β -cellerne** (ses i fremskredne stadier med samtidig atrofi og fibrose af det eksokrine væv, formodentligt pga. tab af insulinets tropiske effekt)

Diabetes mellitus type 2

(karakteriseres ved nedsat vævsrespons på insulin, og diagnosticeres ofte ved en alder > 30 år. Det cirkulerende insuliniveau er øget eller normalt)

- **Pancreas** (findes makroskopisk normal)
 - **Fibrose af β -vævet**
 - **Amyloidose** (der kan ses aflejring af amyloid i β -vævet)
 - **Reduktion af β -cellerne** (ses evt. i den sene fase)

Komplikationer/ledsagefænomener til diabetes mellitus

- **Hypertension** (ca. 80 % af type 2-diabetikere har hypertension, mens hypertension ved type 1 diabetes først udvikles efter lang tids sygdom og skyldes den udbredte læsion af glomeruli)
- **Kardiovaskulær sygdom**
 - Præmatur aterosklerose
 - Specifik diabetes angiopati
 - Kardiomyopati
- **Nefropati**
 - Diffus glomerulosklerose
 - Nodulær glomerulosklerose
- **Pyelonefritis** (øget infektionstilbøjelighed. Komplikation med papilnekrose (papillen er spidsen af nyrens pyramider (medullazonen))
- **Sår på tæer, fødder**
 - **Neuropatiske** (skyldes perifer neuropati (manglende følesans, idet nerveskader opstår som følge af metaboliske ændringer bl.a. i de små kar der forsyner nerverne), mens cirkulationen er normal, medmindre der foreligger iskæmi)
 - **Iskæmiske**
 - ♦ **Gangræn/koldbrænd**
 - Tørt gangræn
 - Vådt gangræn
 - **Blanding (neuroiskæmiske)**
- **Retinopati** (angiopati af retinas kar med mikroaneurismer, eksudater, blødning og sekundær fibrose. Diabetes mellitus er en hyppig årsag til erhvervet blindhed i Danmark)

BEHANDLING

Diabetes mellitus type 2

- Behandles med insulin

Diabetes mellitus type 2

- Behandles med diæt/affedning, evt. tillige orale antidiabetika.
- Behandling med insulin benyttes, hvis tilfredsstillende glykæmisk kontrol ikke opnås