

يلي بلون الاصفر هو يلي ركز عليه

THE LIVER

#The liver maintains the body's metabolic homeostasis. This includes:

Liver هي اكبر معمل كيميائي بالجسم

*the processing of dietary carbohydrates, lipids, & vitamins; synthesis of serum proteins

*detoxification & excretion into bile of endogenous waste products & xenobiotics.

Detoxification ابطال مفعول السموم

Thus, it is vulnerable to a wide variety of toxic (including Drugs), Viruses, circulatory & metabolic insults.

ونتيجة للمهام الملقى على عاتق ال الكبد يكون اكثر عرضة ل injuries

#The liver has enormous functional regeneration reserve:

ما هي القدرة الاحتياطية او التعويضية في الكبد للتعويض عن خلايا التي تم فقدها بسبب من الاسباب

* Surgical removal of 60% of the liver of a normal person (F 3-10) produces minimal & transient hepatic impairment & regeneration restores most of the liver mass within 4 to 6 weeks.

اذا تبرع شخص بالكبد بما يقارب ٦٠ بالمية من الكبد وكان الكبد سليما وصحيحا وليس عليلا او مرضا الى شخص اخر مصاب ب hepatic failure رح يصير عند المتبرع minimal & transient hepatic impairment وسوف ينمو ويعود الى حجمه الطبيعي من ٤ ل ٦ اسابيع

*In persons with massive hepatocellular necrosis that has not destroyed the hepatic reticulin framework, perfect restoration may occur if the individual can survive the metabolic insult of liver failure.

هاي الحقيقة الثانية يلي ادلك على قدرة الكبد الهائلة بالتعويض

الكبد لو نشبه بعمارة الها عظم والحجر يلي يربط ويكون يوجد بين اعضاء الهيكل

موت وتدمير شديد لخلايا الكبد مع بقاء الهيكل يلي هو hepatic reticulin framework جيدا وغير متؤذي

>>>liver can restore this whole normal structure

طبعا بشرط ان يبقى الشخص المصاب على قيد الحياة وطبعا صعبة لانه hepatic failure is very serious condition

PATTERNS OF HEPATIC INJURY & RESPONSES

Degeneration

استحالات

**Moderate cell swelling caused by toxic or immunologic insults is reversible.

انتفاخ الخلية ينتج من **toxic or immunologic** ويكون **reversible**

More serious damage cause enlargement of hepatocytes (H) {ballooning degeneration} with irregularly clumped cytoplasm showing large, clear spaces.

**Intracellular accumulation of fat, iron, copper, & retained biliary material may occur in H.

خلايا الكبد قد يتجمع فيها شحم دهن حديد نحاس والمادة الصفراوية التي بقت بالخلية

**Accumulation of fat droplets within H is known as steatosis or fatty change.

الكبد الشحمي يسمى steatosis ومتى بصير؟؟لما تتجمع قطرات من الدهن او شحم في الخلية الكبدية

لما يتجمع الدهن داخل الخلية الكبدية يكون على شكل شكلين:

microvesicular steatosis	macrovesicular steatosis
multiple tiny droplets that do not displace the nucleus عدة فقاعات بدون دفع النواة الى الجانب	A single large fat droplet that displaces the nucleus كمية الشحم داخل الخلية اصبحت كبيرة macro لو تجمعت الفقاعات وتحدت تتحول لهاد النوع
appear in: -alcoholic liver disease, -Reye syndrome -acute fatty liver of pregnancy.	may be seen in alcoholic liver disease or in the livers of obese or diabetic individuals.

**Retained biliary material cause diffuse, foamy, swollen of H (feathery degeneration).

المادة الصفراء التي تبقى متجمعة بالخلية الكبدية بدون ان تنتقل الى القنوات الصفراوية وجودها لمدة طويلة يؤدي الخلية ويسوي فيها diffuse, foamy, swollen وهذا يدعى بالاستحالة الريشية feathery

لما بنحكي عن ال liver بنحكي عن lobule هي المنطقة السداسية التي تشبه خلية النحل والتي توجد على زواياها

portal tract: portal vein (PV), hepatic artery (HA), biliary tract (BT)

و zones الموجودة central + peripheral

وشكل الاخر الذي يؤخذ بتشريح الكبد وهستولوجي تبعه هو acinus

الدم ييجي ب PV + HA يعبر ب sinusoids ويوصل الى (CV(central vein وهذا هو المجرى ال final الذي يأتي به الدم الى كل lobule ويأتي من طريقين PV + HA

Necrosis & apoptosis.

**Any insult to the liver may cause H destruction.

تدميرها وقتلها

**Poorly stained mummified H seen in coagulative necrosis,

Mummified يعني مومياء ويكون coagulative necrosis سلقي زي kidney heart spleen

**while in apoptosis, isolated H are shrunken, pyknotic, & intensely eosinophilic.

Apoptosis : programmed cell death without insult

انتحار الخلية بعد ان تبلغ مقدار معين من العمر ،،،، ال necrosis تنخر خلية حية هو قتل
اما apoptosis هو انتحار

It is rapidly removed from monocyte from liver
عشان هيك صعب نشوف apoptotic bodies in the cell

In ischemia & several drug & toxic reactions, H necrosis is (centrilobular/perivenicular), distributed immediately around the central vein extending into the midzonal area.

اذا صار قلة ورود الدم الى الكبد والعقارات السمية وين رح يكون ال necrosis تنخر
وموت ب central part يعني المكان المجاور ل CV

with variable mixture of inflammation & H death encountered.

{Pure midzonal & periportal necrosis is rare}

ويمتد inflammation + cell death الى zone الوسطي و حدوث necrosis بشكل تام
pure الى المنطقة الوسطية وفي الحزام الخارجي الى جانب portal tract يلي بنسبي
periportal necrosis هاي الشغلة نادرة

Why the central zone affected more than other parts ????

السبب بسيط لانه HA+PV يلي رح يجو من portal area رح يندفع الدم من periphery (periportal) الى mid zone الى central zone حامل معه O2 and nutrients تستهلك بالمنطقة periphery+ mid zone بحيث تكون اقل كمي باقية حولين ال helium بحيث تكون هاي الخلايا في central zone قابلة ل necrosis

****Necrosis & apoptosis may be limited to**

مهمةةة ودايما تيجي بالامتحان

(1) scattered cells within the lobule	خلايا متفرقة متباعدة بصير فيها necrosis داخل ال lobule الواحد
(2) "interface hepatitis"	: to the interface between the periportal parenchyma & inflamed portal tracts تذكروا ال interface dermatitis يلي حكينا بصير ما بين dermis and epidermis هون ال portal tracts صار فيها inflammation والمنطقة المجاورة الها periportal رح بصير فيها necrosis and inflammation Interface يعني منطوق مواجهة او التقاء التنين يلي فوق
(3) "bridging necrosis"	With more severe inflammatory or toxic injury, apoptosis or necrosis of contiguous H may span adjacent lobules in a portal-to-portal, portal-to-central, or central-to-central fashion اذا كان >> very sever insult التنخر رح يكون بمناطق Contiguous متقاربة ومتجاورة بالكبد ما بين 2 portal tract or 2 central veins or cv+pt التنخر الجسري
(4) "submassive necrosis"	Destruction of entire lobules يعني ال massive هوكتلي كل الكبد اما sub هو اقل من الكتلي
(5) "massive necrosis"	most of the liver parenchyma become necrotic is usually accompanied by hepatic failure. يعني كتلة خلايا الكبد بمعظمها بأغلبها ماتت خلص الكبد ما ضل خلايا فيه تشتغل فالمرريض يدخل بمرحلة hepatic failure عجز الكبد وهي مرحلة خطيرة جدا وعادة تكون قاتلة

Regeneration.

عملية التعويض اذا ماتت الخلية كيف رح تتعوض

#Cell death or tissue resection (such as in living-donor transplantation) triggers H replication, to compensate for the cell or tissue loss.

عملية موت الخلايا او تبرع فيها تضغط على زيناد (trigger) ال replication حتى يتم تعويض الجزء الذي تم تبرع به

(I) Hepatocyte proliferation is recognized by the presence of mitoses.

(II) The cells of the bile canals of Hering (oval cells), constitute a reserve compartment of progenitor cells for H & bile duct cells proliferate when the H are unable to replicate or have exhausted replicative capacity

القنوات الصفرواية التي تنقل ال bile الى الدم بصورة معاكسة من central area الى ال periphery portal tract مبطنة بخلايا بسموها

(oval cells) وهي تعتبر احتياطي استراتيجي للكبد اذا تأذت الخلايا تبعث القنوات الصفرواية رح تعوض عنها هاد شيء اعتيادياضافة لذلك اذا شافت هاي الخلايا بأنه خلايا الكبد المتضررة قاعدة تتكاثر بس مو قاعدة تعوض exhausted تعبانه منهكة بهاد الوقت ال oval cell تمد لها يد العون

inflammation

التهاب

****hepatitis referred to injury to H associated with an influx of acute or chronic inflammatory cells.**

عادهما مرتين

Acute = neutrophils , chronic = lymphocyte , monocyte

****Although H necrosis may precede the onset of inflammation, the converse is also true.**

inflammation ممكن موت الخلايا يسبق الالتهاب وينبه انه يصير

Necrosis >>>inflammatory cells come to clear this dead cells >>>
inflammation

والعكس صحيح ... كيف ??? الجملة يلي تحت

****Lysis of antigen expressing liver cells by sensitized T cells is the cause of liver damage in some forms of viral hepatitis.**

الفيروس بدخل الخلية بصير ذوبان ل antigen expressing liver cells وهذا يؤدي ل
inflammation

****Inflammation may be limited to**

اذا صار التهاب وين ممكن يصير ???

*portal tracts and bile duct

*may spill over into the parenchyma.(interface hepatitis)

****Foreign bodies(very very rare), organisms(most importantly TB ,OR fungal infection , sarcoidosis), & a variety of drugs may incite a **granulomatous reaction.****

Fibrosis.

Fibrous tissue is formed **in response to inflammation** or **direct toxic insult to the liver**, with **long lasting effects on hepatic blood flow & perfusion of H.**

التليف بالكبد اما بسبب **repeated inflammation** التهاب متكرر يؤدي مو بس ل **destruction** للخلايا ال **parenchyma** لا بالاضافة ل **reticulin** وهذا يؤدي لتليف او زي مثلا الحديد بس يترسب بالكبد دايركت رح يسبب ال **fibrosis** هذا التليف او ما يصير رح يكون اله تأثير شديد على ال **hepatic blood flow** يعني **perfusion** هل يوصل كمية كافية على خلايا الكبد

(1) portal or periportal fibrosis	(2) perivenular	(3) pericellular fibrosis	(4) bridging fibrosis
In the initial stages fibrosis may develop within or around portal tracts داخل او حواليين portal tract	Around the central vein	deposited directly within the sinusoids around single or multiple H داخل ال sinusoids حواليها ال hepatocyte حواليين الخلايا	With time, fibrous strands link regions of the liver (portal-to-portal, portal-to-central, central-to-central) مع مرور الوقت النسيج الليفي يربط المناطق يلي ذكرناها

Cirrhosis (C)

النهاية المؤسفة والخطيرة يلي هي تشمع الكبد

**With progressive parenchymal injury & fibrosis

إذا استمرت عملية الأذية والتدمير إلى خلايا الكبد واستمرت عملية fibrosis وكانت العمليتين مستمرتين ومتقدمتين ماذا سوف يحدث؟؟

1) the liver develops nodules of regenerating H

خلايا تبعت الكبد تتكاثر حتى تعوض فتكون عقد من خلايا الجديدة المتكاثرة من hepatocytes

2) Surrounded by bands of scar tissue.

محاظة بأحزمة من الليفية scar يعني ندبة ماذا سوف ينتج؟؟ رقم ٣

3) In this process, the normal liver architecture is destroyed

the condition called cirrhosis, which is the end-stage of liver disease

التكوين الطبيعي الجميل للكبد يتدمر بصورة كاملة ما عندك الخلية النحل السداسية و cv بالداخل و pv بالخارج

رح تتكون عقد خلايا جديدة حولها fibrous tissue إذا حدث هاد بكل ال liver بنسبي cirrhosis وهذا يمثل النتيجة النهائية لكل امراض الكبد وتذكرر انها يجب ان تشمل كل الكبد لذلك لو صار

Amebic liver abscess و منطقة ه سم ١٠ اسم تدمرت هاي مو اسمها cirrhosis

Because it involves part of liver not whole liver

** Depending on the size of the nodules (smaller or larger than 3 mm), C can be classified as being micronodular or macronodular.

This classification has little significance.

اذن بناء على الحجم تبعها ممكن تكون صغير العقدة او كبير العقدة او بس ما اله اي اهمية لما يصير تشمع بالكبد احتمال انه يصير تغير سرطاني بالكبد hepatocellular carcinoma اكثر

**C increase the risk of liver malignancy.

Ductular reaction.

*In biliary & other forms of liver disease, the number of intrahepatic bile ducts & canals of Hering may increase >>>This is known as a ductular reaction or proliferation, & it is usually associated with fibrosis & inflammation.

بيلياري bile ducts & canals اذا صار هناك مرض بالسبيل الصفراوي عدد تبعت ال

Ductular reaction or proliferation رح يزيڊ وهاي شو بنسميها of Hering

*Ductular reaction has gained much interest recently, because some of the proliferating (Oval) cells originating from the canals of Hering can function as progenitor cells for hepatocytes & bile ducts.

CLINICAL SYNDROMES

The are

hepatic failure, cirrhosis, portal hypertension, & cholestasis.

having characteristic clinical manifestations, & a battery of laboratory tests are used to diagnose these disorders These conditions are discussed next.

major clinical syndromes of liver disease	Clinical Consequences of Liver Disease :	Complications	
Severe Hepatic Dysfunction عجز او فشل الكبد	Characteristic Signs:		
	Jaundice	Yellow discoloration of mucous membranes	-Coagulopathy: Disturbances in coagulation system -Hepatic encephalopathy تأثر الدماغ بارتفاع نسبة الامونيا بالدم يؤدي الى غيبوبة كبدية في الدماغ -Hepatorenal syndrome عجز الكلية المصاحب لعجز الكبد لسبب واحد زي ال shock واسباب اخرى
	cholestasis	ترسب الكولسترول في مناطق مختلفة من الجسم	
	Hypoalbuminemia	Decrease albumin in blood	
	Hyperammonemia	خطرة جدا على دماغ	
	Hypoglycemia	انخفاض السكر بالدم	
	Palmar erythema	احمرار بباطن اليد	
	Spider angiomas		
	Hypogonadism		
	Gynecomastia	تضخم الثدي عند الرجل	
Weight loss			
Muscle wasting.			
Portal Hypertension Associated with Cirrhosis ارتفاع ضغط الدم بالدورة البوابية	- Ascites - Splenomegaly -Esophageal varices, -Hemorrhoids, -Caput medusae of abdominal skin.		

Battery مجموعة

**Laboratory Evaluation of Liver Disease Test Category & Serum Measurement

رح نوحده بالبيوكم

Hepatocyte integrity: صحة الخلايا	-Cytosolic hepatocellular enzymes: (<i>an increase indicate liver ds</i>) - <i>Serum aspartate aminotransferase (AST)</i> , - <i>Serum alanine aminotransferase (ALT)</i> , -Serum lactate dehydrogenase (LDH)
Biliary excretory function:	Substances secreted in bile: (<i>an increase indicate liver ds</i>) - <i>Serum bilirubin</i> <i>Total</i> : unconjugated plus conjugated, <i>Direct</i> : conjugated only, <i>Delta</i> : covalently linked to albumin, Urine bilirubin, Serum bile acids.
Plasma membrane enzymes (from damage to bile canaliculus)	(<i>increase indicate liver ds</i>) - <i>Serum alkaline phosphatase</i> , - Serum γ -glutamyl transpeptidase, - Serum 5'-nucleotidase
Hepatocyte function:	<i>Proteins secreted into the blood</i> : - <i>Serum albumin</i> , (<i>decrease indicate liver ds</i>) - <i>Prothrombin time (factors V, VII, X, prothrombin, fibrinogen)</i> , (<i>increase indicate liver ds</i>)
Hepatocyte metabolism:	- <i>Serum ammonia</i> , (<i>increase indicate liver ds</i>) - <i>Aminopyrine breath test (hepatic demethylation)</i> , - <i>Galactose elimination (intravenous injection)</i> .
*Most common tests are in italics.	†An elevation implicates liver disease. ‡A decrease implicates liver disease.

Hepatic or Liver Failure (LF)

*The severest clinical consequence of liver disease is LF .

*It generally develops as the end point of progressive damage to the liver, either by:

(1) slow insidious destruction of H or

(2)by repetitive discrete waves of parenchymal damage

يصير بشكل من الاشكال اما انه بطيء ومتوالي لتدمير الكبد يلي هو chronic شيء الاخر انها تكون موجات عاتية ومتكررة التي تؤدي الى تدمير الكبد في كل مرحلة

(3)Less commonly, LF is the result of sudden & massive destruction of hepatic tissue.

تدمير بشكل مفاجئ بصورة شديدة بسبب paracetamol and anesthesia

▼ 80% to 90% of hepatic function must be lost before hepatic failure develop.

الكبد بعطيك شغل نسبه مية المية بس متى يعجز عن القيام بمسؤولياته؟؟؟ اذا اتمر بنسبة ٨٠ ل ٩٠ بالمية

اذا تأذى الكبد بالنسبة ٥٠ بالمية ما رح يصير failure رح يعيش عالحة to compensate

*In many cases, the balance is tipped toward decompensation by intercurrent diseases that place demands on the liver, including :

في كثير من حالات LF يكون الكبد عايش عالحافة فاقد مثلا ٧٠ او ٦٠ من function وهو عايش عالحافة يا دوبك يدبر اموره فاذا صار stress اضافي عليه رح يعبر من حالة تعويضية عند الحافة edge الى حالة عجز تام complete failure طب شو هاي الحالات

-systemic infections,

-electrolyte disturbances and dehydration

-stress (major surgery, heart failure),

يلي بكون الكبد حالته تعبانه عندهم ما بقدروا يسوولهم عملية او عجز بالقلب

-& GIT bleeding.

وهذا معروف انه يلي عنده cirrhosis ينزف من esophageal varices يا بصييه hypotension ويقتل المريض او ينزف ويروح GIT ويمتص والكبد تعبان ما يقدر يسوي detoxification لامونيا فالامونيا ترتفع وتقتلك الانسان من hepatic encephalopathy

▼ Alterations cause LF fall into 3 categories:

1) Acute LF with massive hepatic necrosis.

عجز الكبد الحاد نتيجة تدمير الخلايا الكبدية

*The histologic correlate of which is massive hepatic necrosis.

*Mostly caused by drugs or fulminant viral hepatitis.

Acute LF	subacute LF
* means clinical hepatic insufficiency that progresses from onset of symptoms to encephalopathy within 3 weeks إذا مات المريض من بداية الحالة الى فترة ٣ اسابيع خلالها	if the course extends for 3 months من بين ٣ اسابيع الى ٣ اشهر بقى على قيد الحياة

*It is an uncommon life-threatening condition that often requires liver transplantation.

من حسن الحظ هي حالة ليست شائعة ولكن اذا صارت تحتاج لعملية زرع كبد بشدة الا المريض سوف يموت

2) **Chronic LF** This is the most common route to hepatic failure & is the end point of cirrhosis.

عجز الكبد المزمن وهو شائع جدا وهو طريق نهائي نتيجة تشمع الكبد اذا بقى فترة طويلة واذا صار وحدة من العوامل systemic infection وغيره وحدة منهم ممكن تحدث وتؤدي للعجز وموت المريض

3) **Hepatic dysfunction** without overt necrosis.

رح يبطل الكبد يعمل بدون تنخر

*H may be **viable** but unable to perform normal metabolic function, as in:

Viable على قيد الحياة عايشة بس لا تستطيع انها تمارس عملها

-acute fatty liver of pregnancy (which can lead to acute liver failure a few days after onset),

-tetracycline toxicity,

- & Reye syndrome (a rare syndrome of one per Million, of fatty liver & encephalopathy in children, associated with aspirin intake & virus infection).

طفل عنده viral infection تعطيه اسبرين لاي سبب من الاسباب في هاي الحالة رح
يصير عنده hepatic dysfunction لو خلايا ال liver عايشة

Clinical Features of LF

دير بالك عليها لانه بعدين ب medicine رح نرجلها مع النسب

1) Jaundice {**always** present}, **acute LF may P/W** jaundice or encephalopathy.

2) Impaired hepatic synthesis & secretion of albumin leads to :

Hypoalbuminemia, predisposes to peripheral edema.

3) Hyperammonemia due to defective hepatic urea cycle function.

.....Encephalopathy

4) Impaired estrogen metabolism & consequent Hyperestrogenemia causes :

- palmar erythema (local vasodilatation)

احمرار براحة اليد

- spider naevus of skin,

- in male it leads to hypogonadism (atrophy of testis) & gynecomastia (increase male breast).

**Spider naevus:

radial, often pulsatile array of dilated subcutaneous arteries or arterioles (resembling legs) about a central core (resembling a body) of spider, that blanches when pressure is applied to its center,

usually seen in liver cirrhosis

عنكبوت جسمه بالوسط وتطلع من عنده arteries and arterioles تشبه سيقان العنكبوت

اذا ضغطت بالوسط يعني جسم العنكبوت تشوف انه كل arteries من عندها تختفي واذا شلت القلم ترجع تمتلي بالدم

Prognosis:

شو النهاية تبعت المرض؟؟

***LF is life-threatening, due to the accumulation of toxic metabolites, & patients are highly susceptible to **multi-organ failure**.

خطر جدا على الحياة

Thus,

▼ Respiratory failure with pneumonia

▼ sepsis combines with

▼ Renal failure {see below} cause death of many patients with LF.

▼ Coagulopathy from impaired hepatic synthesis of blood clotting factors results in **bleeding tendency** which may lead to massive GIT bleeding.

يلبي عديناها ب function test in liver بالاضافة لفحص قابليته على انتاج blood factors

سواء كان عنا نزيف من varices او Coagulopathy شو رح يصير

>>>Intestinal absorption of blood places a metabolic load on the liver that increase the severity of LF >> hyperammonuim

***The outlook of full-blown LF is particularly grave for persons with chronic liver disease.

النتيجة المستقبلية هي الموت

Grave قاتلة full-blown الصورة الكاملة

***A rapid downhill course is usual, with death occurring within weeks to a few months in about 80% of cases.

***About 40% of individuals with acute liver failure may recover spontaneously.

Spontaneously لوحدهم اذا عدلت للمريض

Electrolyte balance , acid base balance , protection from infection

في هاي الحالة احتمال ٤٠ بالمية يطيبيوا

*** The others either die without transplantation (30%) or receive a liver transplant.

*** Two serious complications of LF are hepatic encephalopathy & hepatorenal syndrome (shut down).

1) Hepatic Encephalopathy

مرض الدماغ الناتج عن مرض بالكبد

• Hepatic encephalopathy is a feared complication of LF.

مخيف Feared

• Two factors are important in the genesis of this disorder:

كيف يتكون ؟

(1) Severe loss of hepatocellular function &

(2) Shunting of blood from portal to systemic circulation, resulting in an elevation of blood ammonia, which impairs neuronal function & promotes generalized brain edema.

• Patients show a spectrum of disturbances in brain function, ranging from subtle → behavioral abnormalities to marked → confusion & stupor, to → deep coma & death.

الغيوبة التامة coma

• These changes may

progress over hours or days	or, more insidiously (gradual), in someone with marginal hepatic function in balance ,,,,
in fulminant hepatic failure fulminant حاد	from chronic liver disease.

- In the brain, there are only minor morphologic changes, including edema & an astrocytic reaction (we can see by postmortem dissection from dead patient).

اذن هاي يلي فوق بزبط هي effects ويلى قبلها هو causes

2)Hepatorenal Syndrome

متلازمة الكلوي الكبدي

▼ Appears in individuals with LF, consists of development of renal failure without primary abnormalities of the kidneys themselves.

يعني واحد عنده LF وبعدين تبين عليه علامات فشل الكليو بدون وجود سبب بالكلية نفسها

{Excluded by this definition are concomitant damage to both liver & kidney, as may occur with exposure to

→ carbon tetrachloride

→ certain mycotoxins

→ the copper toxicity of Wilson disease

→ LF in which circulatory collapse (hypovolemic shock) leads to acute tubular necrosis & renal failure.

concomitant damage ضرر مزدوج بالكلية والكبد هاي الحالات يلي فوق هي لا تعتبر **Hepatorenal Syndrome** لانه صار **damage** للكلية والكبد في وقت واحد

► Pathogenesis:

**unknown, but evidence points to

1)splanchnic vasodilatation

توسع بالاوعية الدموية الموجودة في الجوف بنفس الوقت ٢

2) systemic vasoconstriction

قلة في الدم يلي يجي ل systemic circulation وخصوصا الى ال kidney

** leading to:

severe reduction of renal blood flow, particularly to the cortex, with oligurea & uremia.

Oligurea قلة انتاج ال urine ثم الى uremia توقف انتاجه

- Kidney function promptly improves if hepatic failure is reversed.

Renal function يترجع اذا راح ال HF

Cirrhosis (c)

- C is among the top 10 causes of death in the West.

واحد من اكثر عشر اسباب بالعالم الغربي

- **The most common causes of C are**

حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ حفظ

1) chronic alcoholism : the most common cause in west

نتيجة شرب الكحول لكميات كبيرة ولفترة طويلة

2) chronic hepatitis B & C, followed by

3) biliary diseases &

4) hemochromatosis.

5) 10% of C remain unknown, referred to as **cryptogenic** cirrhosis (essential, primary).

كانوا زمان ٤٠ بالمية من حالات ما بعرفوا سببها بعدين صارت ١٠ لانه عرفوا واكتشفوا hepatitis c ما كان معروف

- **C is defined as a total diffuse conversion of normal liver architecture into abnormal hyperplastic nodules separated by bands of fibrosis.**

احفظه حفظ جيد

total يعني يجب ان يعم كل الكبد بدو استثناء وكله يتحول الى فرط نمو خلايا الكبد على شكل عقدي ويفرق بينهم bands of fibrosis

•Its three main characteristics are:

(1) Bridging fibrous septa in the form of delicate bands or broad scars around multiple adjacent lobules. Long-standing fibrosis is irreversible

توجد هناك احزمة من النسيج الليفي التي تكون جسرية وتحيط ب hyperplastic nodule في حالة ال cirrhosis واذا اخذ هذا التليف وقتا طويلا يكون غيرر قابل للاصلاح مطلقا

(2) Parenchymal nodules, contain proliferating hepatocytes varying from very small (<3 mm in Ø, micronodules) to large (>3 mm in Ø, macronodules) , encircled by fibrotic bands.

(3) Disruption of the architecture of the entire liver.

نتيجة تكون ال macro/micronodule الشكل الطبيعي الجميل للكبد رح يختفي بصورة كاملة

The parenchymal cell injury & fibrosis are diffuse, extending throughout the liver; focal injury with scarring (eg abscess) does not constitute cirrhosis.

مثلا بجيبالك اسباب ال cirrhosis ووحدة من الاسباب abscess هذا مو صحصح لانه بسويالك بمنطقة من الكبد وهذا ليس بالتشمع

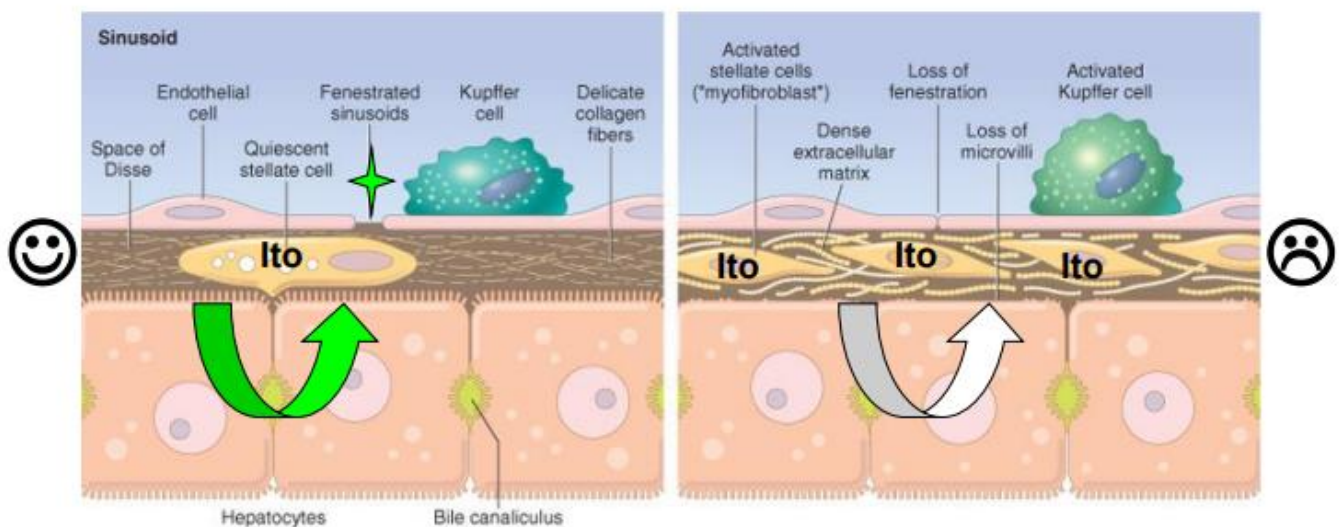
Pathogenesis of cirrhosis

<p>changes are the major mechanisms that combine to create C. عنا اربع طرق بالنهاية النتيجة تبعتها تشمع الكبد</p>	<p>Notes</p>
<p>1) Hepatocellular death causes</p>	<p>are numerous, mostly due to toxins & viruses + alcohol. The development of C requires that cell death & fibrosis occur over long periods of time. التشمع ما بصير بيوم ويومين يحتاج لوقتتتت طويل بهاي الحالة لموت وتليف</p>
<p>2) Regeneration</p>	<p>is the compensatory response to cell death. اذا ماتت خلية رح يصير regeneration حتى تعوض عنها</p>
<p>3) Fibrosis</p>	<p>, when the injury involves the parenchyma and the supporting connective tissue, then, fibrosis is the wound healing reaction that progresses to scar formation صار عنا موت الخلية صار عنا تعويض عنها ولكن هذا على جهة الجهة الثانية اذا بقت ال parenchyma طبيعية ما في مشكلة ولكن المصبية اذا ال injury يؤدي ال parenchyma scar bands surrounding ال fibrosis تؤدي الى hyperplastic nodule ** In the normal liver ECM (extracellular matrix) consisting of interstitial collagens (fibril-forming collagens types I, III, V, & XI) is present only in the liver capsule, in portal tracts, & around central veins. **The normal liver has no true basement membrane; instead, a delicate framework containing type IV collagen lies in the space of Disse, between sinusoidal EC & hepatocytes ما عنا ال BM يلي بفرق بين ال sinusoids و hepatocyte Delicate رقيقة جدا *** By contrast, in cirrhosis, types I & III collagen & other ECM components are deposited in the space of Disse (F16-2). → In advanced fibrosis & C, fibrous bands separate nodules of hepatocytes throughout the liver.</p>
<p>4) Vascular changes consisting of the: المكون الاساسي للتشمع من شو تتكون</p>	<p>(I) loss of sinusoidal EC fenestrations فقد ال fenestrations يلي اصلا موجودة بنورمال (II) the development of portal vein-hepatic vein & hepatic artery-portal vein vascular shunts contribute to defects in liver function. رح يتكون توصيلات ما بين PV+HV والاطر منها HA+PV لي اخطر ؟ لانه الدم يلي بييجي من HA رح يروح مباشرة من PV وهاي وحدة من العوامل التي تؤدي الى portal hypertension التفاصيل تحت</p>

Collagen deposition converts sinusoids with fenestrated endothelial channels that allow free exchange of solutes between plasma & H to higher pressure, fast-flowing vascular channels without such solute exchange .

بالوضع الطبيعي الدم يعبر عن طريق sinusoids يلي بتكون ال endothelial lining تبعتها fenestrated الى ال hepatocyte يلي رح تقوم بوظائفها الطبيعية وترجعها للدم بس هون المشكلة رح يترسب الكولاجين يلي رح يفرق ما بين sinusoids lumen and hepatocyte يعني رح يسد الثقوب رح يجي الدم يعبر بسرعة بدون ما يخلي مجال ل solute exchange انذ الدم بالم=كبد يعبر مرور الكرام وال hepatocyte ما اخذته وما عملت synthesis of proteins, lipids or carbohydrate وبذلك تفقد ال function تبعت ال liver cell ونتيجة هي liver failure مهممم جدا هاي الصورة وركز عليها

F16-2: 😊 **In the normal liver**, the perisinusoidal space of Disse contains a delicate framework of ECM components.
 ☹️ **In liver fibrosis**, Ito stellate cells are activated to produce a dense layer of ECM that is deposited in the space. Collagen deposition blocks the EC fenestrations & prevents the free exchange of materials from the blood . Kupffer cells activation produce cytokines that involved in fibrosis.



Ito stellate يلي موجودة ب space of disse

Kupffer cells تحفز ال cytokines fibrosis

هاي الصورة بتشرحلك شو التغييرات التي تحدث على نولرمال في حالة liver cirrhosis

In particular, the movement of proteins (e.g., albumin, clotting factors, & lipoproteins) between H & the plasma is markedly impaired.

إذا ما صار diffusion of blood بواسطة هاي fibrous barrier الى ال hepatocyte معناته ال function of hepatocyte وبالتالي كل الاشيا يلي بين القوسين رح تقل بالدم

#These functional changes are aggravated by the 1) loss of microvilli from the H surface, which diminishes the transport capacity of the cell.

زي شغلة ال microvilli ب intestines رح تكون ال surface area كبيرة برضه هون ال microvilli رح تزيد السطح تبع exchange

الشيء الثاني (٢) عملية انتقال المواد التي يصنعها الكبد اصبحت معرقة

النتيجة رح يؤدي الى نقص الاشيا يلي بين القوسين useful material that produced by liver

#The major source of excess collagen in C are the perisinusoidal stellate cells (Ito cells or fatstoring cells), which lie in the space of Disse, which are normally function as storage cells for vitamin A & fat

هاي الخلايا بالوضع طبيعي شغلتها تخزن فيتامين أ والدهون واسمها perisinusoidal لانها موجودة حوالين sinusoids of the liver

but during the development of fibrosis they become activated, & transform into myofibroblast-like cells, which express smooth muscle α -actin & glial fibrillary acidic protein.

لما يبدأ تكون الانسجة الليفية الغير طبيعية في space of disse رح تصير activated myofibroblast (سميهاها هيك لانها بتعمل SMC،،،، myo ولانها بتصنع fibrous tissue عشان هيك fibroblast) رح تؤدي الى تكون

fibrous tissue in space of disse ورح تسد الفراغات يلي هي مكان لتبادل الدم وبعبير منها الى hepatocyte

► The stimuli for the activation of stellate cells & production of collagen are: ROS (reactive o2 species), GFs, & cytokines {TNF, IL-1}, & lymphotoxins, **which can be produced by damaged H or by stimulated Kupffer cells & sinusoidal EC.**

سبب تكون هاي المواد يلي بالبولد

#Activated Ito stellate cells produce GFs, chemokines & cytokines that cause their further proliferation & collagen synthesis.

هي اول اشي تحفزت ب GFs, & cytokines يلي اجت من damage H بعدين هي نفسها بس صار الها stimulation صارت هي تكون هاي المواد GFs, & cytokines تشجع حالها وتستمر بالعمل المضر بالجسم

TGF- β is the main fibrogenic agent for Ito cells.

القصة حسب السسيناريو

damaged H or by stimulated Kupffer cells & sinusoidal E
Release of ROS (reactive o2 species), GFs, & cytokines {TNF, IL-1}, & lymphotoxins
activation of stellate cells to transform into myofibroblast-like cells, which express smooth muscle α-actin & glial fibrillary acidic protein.
Activated Ito stellate cells produce GFs, chemokines & cytokines that cause their further proliferation & collagen synthesis
Collagen deposition converts sinusoids with fenestrated endothelial channels that allow free exchange of solutes between plasma & H to higher pressure, fast-flowing vascular channels without such solute exchange .
In particular, the movement of proteins (e.g., albumin, clotting factors, & lipoproteins) between H & the plasma is markedly impaired. >>>> reduction their concentration in blood

Clinical Features of cirrhosis

- All forms of C may be clinically silent.

كل انواع تشمع الكبد ما تعطيك علامات الا مرحلة متأخرة

- When symptomatic, they lead to nonspecific manifestations: anorexia, weight loss, weakness, & in advanced disease, frank debilitation.

Debilitation الانهاك العام تعبان جدا (بالعامية جلد وعظم)

- Progression or improvement in cirrhosis depends to a large extent on the activity of the disease responsible for the C.

تقدم او سوء احوال حالة ال cirrhosis يعتمد بصورة اساسية على نشاط المرض الذي ادى الى cirrhosis (virus drugs alcohol)

- Incipient or overt LF may develop, usually precipitated by imposition of a metabolic load on the liver, as from **systemic infection or a GIT hemorrhage.**

اذا تحول من asymptomatic ل symptomatic عادة يكون بسبب عادة يكون نتيجة اساءة حال المريض المصاب بالتشمع لوجود اضافة metabolic load اضافي لانه الكبد عايش عالحافة ويادوب يمشي الوضع ويجي عليه insult يلي يخلي imbalance زيادة على شغله قد يؤدي الى LF واهم عاملين تذكرهم هما **systemic infection or a GIT hemorrhage.**

- The causes of death in patients with C is:

(1) Progressive LF

فشل كبدي متسارع

(2) Development of liver carcinoma

اذا عاش المريض بعد فترة طويلة من liver cirrhosis

(3) Rupture of esophageal varices due to portal hypertension.

Portal Hypertension

ما هو ارتفاع الضغط البوابي؟ عنا كم دورة بجسم الانسان : (systemic , pulmonary ,portal) هلا

Portal circulation : passage of blood from GIT to through portal vein ?
to sinusoids

حتى يتصفى ويصير اله metabolism in liver بعدين يرد يتجمع ب HV ويروح الى القلب

- \uparrow resistance to portal blood flow may develop from prehepatic, intrahepatic, & posthepatic causes.

مو بس ال liver هي السبب (ولكنها الاكثر شيوعا) عنا اسباب قبله وبعده

Causes

- The dominant intrahepatic cause is cirrhosis, accounting for most cases of portal hypertension.

- Rare causes include

- * Schistosomiasis

- * massive fatty change

- * diffuse granulomatous diseases

- * diseases affecting the portal microcirculation, eg nodular regenerative hyperplasia.

Portal hypertension in C results from:

يعني ال cirrhosis يؤدي الى portal hypertension بأي طريقة؟

- (1) \uparrow **resistance** to portal flow at the level of the sinusoids & compression of central veins by perivenular fibrosis & expanded parenchymal nodules

لما صار cirrhosis صار changes اولها كسبب ل PHT زيادة الضغط ب PV و sinusoids become distorted+ compressed والعقد لما تتكون حوالين CV رح تسوي حولها fibrosis وكل هدول معناهم اعاقه لمسير الدم ب liver من PV + SINUSOIDS الى HV

(2) **Anastomoses** between the arterial & portal systems(HA +PV /PV+HV) in the fibrous bands by imposing arterial pressure on the normally low-pressure portal venous system.

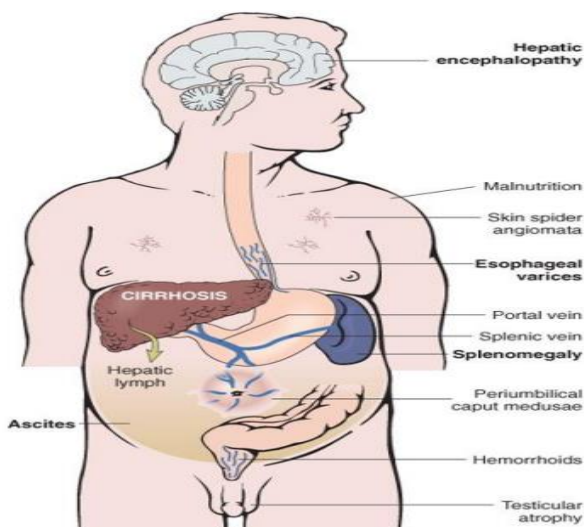
رح يصير transmission بشكل اساس

from arterial HA (where blood pressure is high) to normally low blood pressure in PV

بالتالي الضغط رح ينتقل من الشرياني الى البوابي ورح يزود الضغط ب portal circulation بالتالي النتيجة PHT

• **4 major clinical consequences of portal hypertension in the setting of C are described next (Fig. 16-3), including:**

- (1) Ascites
- (2) Portosystemic venous Shunts (varices)
دوالي المريء والدوالي في المناطق الاخرى اقل اهمية
- (3) Splenomegaly
- (4) Hepatic encephalopathy (see above).



F16-3: Some clinical consequences of portal hypertension in the setting of cirrhosis.

★ The most important manifestations are shown in **boldface type**.

Ascites

لما يتجمع سائل بـ **peritoneal cavity**،،،،، ينسَمي استسقاء البطن،،،،، منتفخة

- Is collection of excess fluid in the peritoneal cavity, becomes clinically detectable when at least 500 mL have accumulated, but many liters may collect & cause massive abdominal distention.
- It is generally a serous fluid having as much as 3 gm/dL of protein (largely albumin), may contain scant number of mesothelial cells & mononuclear leukocytes.

Serous مصلي

• Influx of neutrophils suggests secondary infection, whereas red cells point to possible disseminated intraabdominal cancer.

لما تسحب الـ fluid بـ needle اذا كان فيه neutrophils معناته infection اذا كان لونه pinkish red يدل على وجود RBCs بسبب hemorrhage واهم سبب الـ الكانسر هو

تذكر نقطة مهمة انه اي ascetic fluid , pleural , pericardial cavity وكان فيه دم

Its either trauma or malignancy

• With long-standing ascites, seepage of peritoneal fluid through transdiaphragmatic lymphatics may produce hydrothorax, more often on the right side.

اذا كان الـ ascites الـ فترة طويلة بعض الاحيان ممكن يصير Seepage تسرب من الـ abdominal cavity عن طريق transdiaphragmatic lymphatics بصير عنده

Right hydrothorax

► **Pathogenesis** of ascites is complex, involving one or more of the following **mechanisms:**

قرأهم مرتين وركز عليهم ١ + ٢ + ٣

(1) Sinusoidal hypertension (↑ hydrostatic pressure) alters Starling forces & drives fluid into the space of Disse, which is then removed by

hepatic lymphatics; this movement of fluid is also promoted by hypoalbuminemia.

اذن زيادة ضغط sinusoids نتيجة ال PHT ال hydrostatic pressure بمنطقة sinusoids

الدم يلي رح يجي من portal area الى cirrhotic liver يكون الضغط تبعه عالي فهذا بخلي الترشح للسوائل من blood يروح على ال fluid in space of disse

Then it will be removed by lymphatics

وهذا الانتقال الى lymphatics بساعده انه ال albumin بالدم قليل

(2) Renal retention of sodium & water due to secondary hyperaldosteronism.

hyperaldosteronism ممكن يكون primary في حال كان عنده

increase secretion of aldosterone in adrenal cortex

بينما حالات ال renal retention of water + na تحدث بسبب secondary hyperaldosteronism.

(3) Leakage of hepatic lymph into the peritoneal cavity:

** normal thoracic duct lymph flow approximates 1L/day.

بالحالة الطبيعية يتجمع كل lymph بروح على قناة الليمف الصدرية ويعبر الى venous system هاي الكمية الطبيعية تقدر تعبرلك ١ لتر ليمف باليوم

**With C, hepatic lymphatic flow may approach 20 L/day, exceeding thoracic duct capacity.

نتيجة ال PHT رح يرتفع lymph flow ويوصل ل ٢٠ لتر وهاي تتعدى القدرة تبعتها وما تقدر تعبرلك اياها الى venous circulation هاد الليمف رح يروح على ال peritoneal cavity ويؤدي الى استسقاء البطن ascites وهذا ال ascetic fluid رح يكون الجملة يلي تحت

**Hepatic lymph is rich in proteins & low in triglycerides, as reflected in the protein-rich ascitic fluid.

Portosystemic Shunt

الخطورة الاولى تبعت PHT انه يعمل ascites الخطورة الثانية هاي

► With ↑ portal venous pressure, bypasses develop wherever there is **porto-systemic anastomoses circulations share capillary beds.**

لما يزيد الضغط بالدورة البوابية المكانية يلي فيها اتصال مع systemic venous circulation رح تتوسع

**** Principal sites are:**

(1) **Veins within & around the rectum** (manifest as hemorrhoids), & although hemorrhoidal bleeding may occur, it is rarely massive or life threatening.

ب rectal veins يكون فيه anastomosis وهاي اذا كبرت رح تكون متوسعة وتسوي ما يدعى بالبواسير

Hemorrhoids : site of collaterals between portal and systemic

عادة تتوسع وتسوي نزييف وممكن يكون massive or life threatening.

(2) **The retroperitoneum & the falciform ligament of the liver (involving periumbilical & abdominal wall collaterals, which appear as dilated subcutaneous veins extending outward from the umbilicus (caput medusae) & an important clinical hallmark of portal hypertension.**

حكينا عن Spider naevus يلي بتكون على chest + abdomen بسبب ارتفاع الاستروجين في حالات cirrhosis لازم نفرقها عن

(caput medusae) رح تظهر على منطقة السرة من الخارج مثل اشعة الشمس شبوبهوها برأس الحيوان الخرافي يلي بسموا medusae و caput معناها head

(3) **The cardioesophageal junction**

**** (producing the much more important esophagogastric varices, F**

4.3)

**** that appear in about 65% of those with advanced cirrhosis of the liver**

**** rupture of which cause massive hematemesis & death in about half of cirrhotic patients.**

هاد الاخطر والاهم ويظهر بثلاثين المرضى المصابين ب cirrhosis

واذا صار تمزق بهاي varices دوالي ال eso رح تؤدي الى نزيف شديد جدا على شكل hematemesis واذا عبر ب stomach downwards بسوي Malena وهو يؤدي الى موت نصف المرضى المصابين ب cirrhosis الارقام مهمممة تذكرها جيدا

Splenomegaly

تضخم الطحال

****Long-standing congestion may cause congestive splenomegaly.**

لما يصير ارتفاع بضغط الدم بدورة البوابية رح يصير back pressing يعني الدم يلي رح يطلع من spleen الى ال portal vein رح يواجه صعوبة شديدة وضغط عالي ورح يتضخم الطحال ويرفع وزنه من ١٥٠ غم الى ١ كيلو او اكثر

****The degree of enlargement varies widely (usually $\leq 1\text{Kg}$, Normal spleen 150g).**

****Massive splenomegaly may secondarily induce hypersplenism.**

Hypersplenism : effect on circulating RBCs + WBCs +platelet

Jaundice & Cholestasis

** Jaundice is yellow discoloration of skin & sclerae (icterus), occurs when serum bilirubin levels are elevated above 2.0 mg/dL (the normal in the adult is <1.2 mg/dL).

** Cholestasis is defined as systemic retention of bilirubin & other solutes eliminated in bile (bile salts & cholesterol).

إذا ارتفع ال bilirubin والأشياء الأخرى يلي بنتخلص منها عن طريق bile هاي ما
بنسميها Jaundice بنسميها Cholestasis

Pathogenesis & Clinical Features of jaundice

☐ In the normal adult the rate of bilirubin (B) production is equal to the rates of hepatic uptake, conjugation, & biliary excretion. Jaundice occurs (bilirubin levels may reach 30-40 mg/dL in severe disease) when the equilibrium between bilirubin production & clearance is disturbed by one or more of the following mechanisms:

زيادة إنتاج ال bilirubin او قلة باخراجه

(1) increase production of bilirubin, (2) decrease hepatic uptake, (3) Impaired conjugation,	Produce unconjugated hyperbilirubinemia,
(4) decrease hepatocellular excretion, & (5) Impaired bile flow (both intrahepatic & extrahepatic) إذا كان هناك صعوبة بمرور ال bile سواء داخل الكبد او خارجه وبسموه obstructive jaundice	*Produce predominantly conjugated hyperbilirubinemia.
More than one mechanism may operate to produce jaundice, especially in hepatitis	, which may produce conjugated & unconjugated hyperbilirubinemia.

In general, however, one mechanism predominates.

Table 16-3. Main Causes of Jaundice

<p>Predominantly Unconjugated Hyperbilirubinemia</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Hemolytic anemias * Ineffective erythropoiesis syndromes (e.g., pernicious anemia, thalassemia) * Physiologic jaundice of the newborn. اول ٣ هما + يلي تحت * Diffuse hepatocellular disease (e.g., viral or drug-induced hepatitis, cirrhosis) which is common * Resorption of blood from internal hemorrhage (e.g., GIT bleeding, hematomas) * Reduced hepatic uptake, * Drug interference with membrane carrier systems * Impaired bilirubin conjugation, Excess production of bilirubin
<p>Predominantly Conjugated Hyperbilirubinemia:</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Hepatocellular damage or toxicity (e.g., viral or drug-induced hepatitis, total parenteral nutrition, systemic infection) انتبه هاي النقطة موجودة فوق برضه * Impaired intra- or extra-hepatic bile flow can be corrected surgically (obstructive jaundice) اول ٢ common * Decreased hepatocellular excretion, * Deficiency in canalicular membrane transporters, * Drug-induced canalicular membrane dysfunction (e.g., oral contraceptives, cycloporine) * Inflammatory destruction of intrahepatic bile ducts (e.g., primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, graft-versus-host disease, liver transplantation).

• Of the various causes of jaundice listed in Table 16-3, the most common are

(1) hepatitis,

(2) obstruction to the flow of bile, &

(3) hemolytic anemia.

Because the hepatic machinery for conjugating & excreting bilirubin does not fully mature until about 2 weeks of age, almost every newborn develops **transient & mild unconjugated hyperbilirubinemia, termed **neonatal jaundice or physiologic jaundice of the newborn**.

بعد ولادة الوليد بأسبوعين تنضج & hepatic machinery for conjugating & excreting
نتيجة هاد الشئ كل مولود رح يصيبوهم يلي بالبولد

عشان هيك الامهات بعرضوا الطفل للشمس لانه هذا يساعد على التقليل من هاي الحالة

****Jaundice may result from inborn errors of metabolisms, including:**

1) Gilbert syndrome

*is a relatively common, benign, condition presenting as mild, fluctuating **unconjugated hyperbilirubinemia**.

*The primary cause is decrease hepatic levels glucuronosyltransferase.

*Affecting up to 7% of the population, the hyperbilirubinemia may go undiscovered (asymptomatic) for years & does not have associated morbidity.

حالة بسيطة شائعة ممكن اصلا ما تكتشف

2) Dubin-Johnson syndrome

* results from an autosomal recessive defect in the transport protein responsible for hepatocellular excretion of bilirubin glucuronides across the canalicular membrane.

*These patients exhibit **conjugated hyperbilirubinemia**.

*Other than having hepatomegaly, patients are otherwise without functional problems.

Obstructive cholestasis

► Results from:-

(1) impaired bile flow due to hepatocellular dysfunction or

(2) biliary obstruction (intrahepatic or extrahepatic)

*may present as

1-Jaundice, however, sometimes

2- Pruritus is the presenting symptom, presumably related to the elevation in plasma bile acids & their deposition in peripheral tissues, particularly skin.

حكة شديدة في مختلف مناطق الجسم سببها يلي عليه خط

3- Skin xanthomas (focal accumulations of cholesterol) sometimes appear the result of hyperlipidemia & impaired excretion of cholesterol.

تجمع الكولسترول تحت الجلد

*Obstructive cholestasis other manifestations relate to:

4- intestinal malabsorption, including inadequate absorption of the fat-soluble vitamins A, D, & K.

سوء امتصاص المواد الغذائية

** Obstructive cholestasis characteristic laboratory finding is

1- **elevated serum alkaline phosphatase, an enzyme present in bile duct epithelium & in the canalicular membrane of H.**

(An isozyme is normally present in many other tissues such as bone, therefore, the increase levels must be verified as being hepatic in origin).

Isozyme يعني اخوه ابن عمه

اذا شفت ارتفاع بهاد الانزيم كيف بدى اعرف اذا هو من العظم ولا من الكبد



Extrahepatic biliary obstruction	Intrahepatic cholestasis
	caused by both (1) diseases of the intrahepatic biliary tree or (2) hepatocellular secretory failure
is frequently amenable to surgical alleviation اذا كان الانسداد بالقنوات الصفراوية خارج الكبد عادة يمكن علاجه جراحيا	which cannot be benefited by surgery (short of transplantation), & the patient's condition may be worsened by an operative procedure. على عكس لو كان الانسداد داخل الكبد لا تستفيد من العلاج الجراحي لا كمان ممكن يتأذى الا لازم نشيل الكبد ونزرع بداله
<p>Thus, there is urgency in making a correct diagnosis of the cause of jaundice & cholestasis.</p> <p>عشان هيكل جدا جدا مهم نفرق بينهم لانه واحد ممكن يستفاد وتاني لا بل ممكن كمان يتأذى بزيادة من العملية الجراحية</p>	

INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISORDERS

التهابات وخمج

Causes

- * The most common primary liver infection is viral hepatitis.
- * Less common is a condition called autoimmune hepatitis.

الاقل شيوعا حالة مناعية الجسم يكون auto Abs تهاجم الكبد

*Systemic viral infections that can involve the liver include

(1) Infectious mononucleosis (Epstein-Barr virus);

(2) Cytomegalovirus or herpesvirus infections, particularly in the newborn or immunosuppressed; &

(3) Yellow fever, which has been a major & serious cause of hepatitis in tropical countries.

الحمى الصفراء وهاي مصيبة التي تنتقل عن طريق البعوض وموجودة بافريقيا وتؤدي الى تلف شديد بالكبد وغالبا يكون قاتل لذلك لازم اي واحد يلحق اي شخص بدو يروح هناك حتى لا يؤدي الى انتقال هذا المرض

* The term **viral hepatitis is reserved for infection of the liver caused by a small group of viruses having a particular affinity for the liver.**

لما بنحكي عن viral hepatitis فاحنا ما بنحكي عن ثلاث يلي فوق ،،،، بنحكي عن مجموعة من الفيروسات الها قابلية اكثر اشي انها تصيب الكبد

*The etiologic agents of viral hepatitis are hepatitis viruses A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV), & E (HEV). Table 16-4 summarizes some of the features of the hepatitis viruses.

* Because other infectious or noninfectious (alcohol , drugs , toxins) causes, can lead to essentially identical syndromes, **serologic studies are critical for the diagnosis of viral hepatitis & identification of virus types.**

يعني لما يصير hepatitis صعب تفرق بين viral or noninfectious بدون معرفة history and serological examination by taking biopsy

اذن ال serological examination مهم عشان نعرف اذا هي viral ولا لا و عشان اذا كانت viral نعرف نوع ال virus

Clinical Features & Outcomes of Viral Hepatitis

**The clinical syndromes which may develop after exposure to hepatitis viruses include:

مهمة وقرأها مرتين احفظها اااااااا ١-٥

1* Asymptomatic acute infection: serologic evidence only

عديم الشكوى عديم المظاهر فقط اذا سويت serologic بتقدر تكتشفه

2* Acute hepatitis: with/without jaundice

التهاب الكبد الحاد

3* Chronic hepatitis: with/without progression to cirrhosis

التهاب فيروسي مزمن

4* Chronic carrier state: asymptomatic

المريض لا يصاب فيه بس يحمله و ممكن ينقله لغيره

5* Fulminant hepatitis (the most sever) : submassive to massive hepatic necrosis with acute liver failure

التهاب شديد يؤدي الى تدمير خلايا الكبد بصورة كتلية او تحت الكتلية ونتيجة هي فشل الكبد الحاد

**HAV, HCV, & HEV do not generate a carrier state.

**HAV & HEV infections do not progress to chronic hepatitis.

هاي acute attack تروح وتيجي ونادرا ما تؤدي للوفاة

Morphologic features of acute & chronic viral hepatitis are listed in Table 16-5. Examples are presented in F16-10 & 16- 11.

**The morphologic changes in acute & chronic viral hepatitis are shared among the hepatotropic viruses & can be mimicked by drug reactions.

شرحناها وحكيها ما بنقدر نميز الاب serological studies

Morphologic features تكون متشابهة بين الحاد و المزمن و متشابهة بين الفيروسات الثانية زي yellow fever + EPV mononucleosis + CMV و غير هيك بعض الاحيان تتشابه مع تغيرات يلي بتصير بسبب drugs

** **With acute hepatitis:**

* there is ballooning degeneration of H.

رح تصير منتفخة زي البالون

* An inconstant finding is cholestasis.

تمجع المادة الصفراء داخل الخلية

*Fatty change is mild & is unusual except with HCV infection.

** **Whether acute or chronic,**

*HBV infection may generate "**ground-glass**" H (F16-12): a finely granular, eosinophilic cytoplasm shown by EM to contain **massive quantities of HBsAg (hepatitis surface Ag)** in the form of spheres & tubules.

*Other HBV-infected H may have "**sanded**" nuclei, resulting from abundant **intranuclear HBcAg (hepatitis core Ag)** .

الخلاصة رح يتجمع ويتراكم HB Ag

يعني يا اما بتكون ب cytoplasm فبتعطي مظهر "ground-glass" او بتكون جوا ال nucleus وبنسميها "sanded" nuclei رملية

**** Two patterns of hepatocyte death are seen:**

عادهم مرتين وركز عليهم

(I) **Cytolysis** from cell membranes rupture leads to "dropped out" necrotic cells with collapse of the sinusoidal collagen reticulin framework where **the cells have disappeared; scavenger macrophage and inflammatory cells aggregates mark sites of dropout.**

الانحلال: الفيروس بضل يتكاثر جوا الخلية،، تنتفخ الخلية على شكل بالون،، تنفجر،،
خلية تموت ولازم يجو الدفانة (يلي رح يدفنوها) يلي هما

Macrophage should come to site and remove necrotic cells

وهاد يلي بالبولد الجملة الاخيرة هاد يلي بعطيك علامة انه فيه

cell death + inflammatory reaction

(II) **Apoptosis**, apoptotic H is **shrink, intensely eosinophilic, & have fragmented nuclei; & effector T cells present in the immediate vicinity.**

Apoptotic H are phagocytosed within hours by macrophages & hence may be difficult to find despite extensive ongoing apoptosis of H.

هاي نادرا ما بنشوفها ب biopsy لانها تزال خلال ساعات قليلة من الجسم بواسطة
phagocyte

حكا نوتس على صورة سيتم وضعها بمكانها الصحيح ... تحت

***Bridging necrosis** connecting portal-to-portal, central-to central, or portal-to-central regions of adjacent lobules, signifying a more severe form of acute hepatitis.

ال hepatitis قد يكون فيه :

scattered necrosis , portal ,periportal , interface
إذا كان فيه تنخر جسري يدل ذلك انه فيه very sever hepatitis

** H swelling, necrosis, & regeneration produce compression of the vascular sinusoids & **loss of the normal radial array of the parenchyma (lobular disarray).**

الفيروسات التي ادت الى انتفاخ الخلايا وتنخرها ثم تكون خلايا تعويضية هذول كلهم يؤدي الى compression of the vascular sinusoids وبنفس الوقت تؤدي الى تشوه في normal structure **(lobular disarray)** بسموه

Inflammation is prominent in acute hepatitis. The portal tracts are infiltrated with a mixed inflammatory cells, which may spill over into the parenchyma to cause necrosis of periportal hepatocytes (interface hepatitis**)

عندك inflammation ب portal tract بعدين Spill يعبر ويفيض للمنطقة المجاورة بسوي **Interface hepatitis** مجابهة ما بين

PT + area situated near to it (adjacent hepatocyte) (periportal)

وبعمل necrosis على ال periphery of hepatic lobule سميها piecemeal necrosis يشابه عملية قضم قطعة الخبز من اطرافها

** Kupffer cells undergo hypertrophy & hyperplasia, & are laden with lipofuscin pigment caused by phagocytosis of H debris.7

Finally, bile duct epithelium may become reactive & even proliferate, particularly in cases of **HCV hepatitis, forming poorly defined ductular structures in the midst of the portal tract inflammation.

** **Bile duct destruction, does not occur.**

ماذا يحدث ب bile duct في حالة viral hepatitis بعض الاحيان بصير reactive
بعض الاحيان بصير فيه proliferation وخاصة في حالة HCV
وهاي الحالة بنسبها ductular proliferation

مهمة جدا ولازم نتذكر هاي الشغلة يلي مو مذكورة : اذا عندك مريض ب liver واخذت منه
biopsy ل final diagnosis اما تفتح بطنه وتوخذ قطعة مثلثة ١ سم تقريبا واما بطريقة
needle biopsy وهاي الطريقة اخترها عالم ايطالي اسمه جيني وهاي هي الطريقة
standard التي تستخدم بالوقت الحاضر لفحص LIVER HISTOLOGY بتخدر المنطقة
وبتأكد انه المريض مو مصاب بأي علة في تخثر الدم

You rapidly pass the needle when the patient inspire air

الكبد يكون لجوا

Jeni needle liver biopsy

** The histologic features of chronic hepatitis range from exceedingly mild to severe.

** Scattered H necrosis throughout the lobule may occur in all forms of chronic hepatitis.

** **Continued periportal necrosis (piece-meal necrosis) & bridging necrosis are harbingers of progressive liver damage.**

الذي يحدث بالحافات الخارجية ل lobule بزبط يكون مجاور ومتقارب PT فبنسبي
periportal

Harbingers نذير الشؤم ل liver damage هما (piece-meal necrosis) & bridging necrosis

اذن ال scattered necrosis بتكون بسيطة

** In the mildest forms, significant inflammation is limited to portal tracts & consists of lymphocytes, macrophages, occasional plasma cells, & rare neutrophils or eosinophils.

** Lymphoid aggregates in the portal tract are often seen in HCV infection.

**Liver architecture is usually well preserved.

الهيكل العام لل liver لا يزال محتفظا به معناته ما وصلنا ل cirrhosis يلي بكون

Liver architecture is completely destroyed

► **The hallmark of serious liver damage is the deposition of fibrous tissue**

طب وين؟؟؟ النقاط يلي تحت

عاده مرتين

(1) At first, there is only portal tracts fibrosis

portal fibrosis ،،،، inflammation فيها بصير fibrosis بالمنطقة يلي صار فيها

(2) but with time periportal fibrosis occurs,&

مع مرور الزمن رح تمتد الى داخل ال lobule ثم يتجسر ويعبر

(3) followed by bridging fibrosis.

(4) Continued loss of hepatocytes & fibrosis results in C, with large, irregular nodules separated by broad scars {macronodular cirrhosis (F16-13)}.

Autoimmune Hepatitis

Is a syndrome of mild or severe chronic hepatitis, which responds **dramatically to immunosuppressive therapy.

**H it is indistinguishable from chronic viral hepatitis.

لازم نعرف انه اذا جينا needle biopsy من viral hepatitis لا يمكن ابدأ تفرقها عن

autoimmune طب كيف بدنا نفرقها اذا ما بنقدر عن طريق ال biopsy؟؟؟

Serological exclusion the viral cause +

نقاط يلي تحت

****Features:**

* Absence of serologic markers of a viral infection,

* Female predominance (70%)

معناته ٣٠ بالمية رجال

* Elevated (>2.5 g/dL), serum IgG (because it is autoimmune disease)

* **High titers of autoantibodies in 80% of cases {most patients have circulating antinuclear Abs, anti-smooth muscle Abs , liver kidney microsomal Ab, & anti-soluble liver/pancreas Ag}.**

هاي النقطة اهم نقطة ويلي بنعتمد عليها بالتشخيص

These Abs can be detected by **immunofluorescence or enzyme-linked immunosorbent assays.**

**** The main effectors of cell damage in autoimmune hepatitis are CD4+ helper cells.**

**** Presence of other autoimmune diseases is seen in up to 60% of patients, like RA, UC, thyroiditis, Sjögren syndrome**

لما حكينا عن autoimmune gastritis حكينا اي مريض عنده autoimmune disease دور على غيره في نفس المريض زي RA ,UC ,autoimmune hepatitis,,,, ويلي المذكورين فوق

**** The overall risk of C, the main cause of death, is 5%.**

اهم سبب للوفاة بسبب autoimmune hepatitis هو Cirrhosis ولكن احتمال انه يصير C هون اقل من HBV / HCV

ALCOHOL- AND DRUG-INDUCED LIVER DISEASE

The liver is the major drug metabolizing & detoxifying organ in the body, thus, it is subjected to injury from an enormous therapeutic & environmental chemicals.

بما انه الكبد مسؤول عن ابطال السمية بالجسم فهو متعرض لعدد هائل من العقارات والكحول والمواد السامة

**** Injury may result :**

(1) From **direct toxicity**,

العامل يكون سام مباشرة للكبد واحسن مثال الكحول

(2) **Hepatic conversion of a xenobiotic to an active toxin**, or be

يحول المادة يلي هي xenobiotic الى مادة سم فعال

(3) Produced by **immune mechanisms**, usually by the drug, or a metabolite acting as a hapten to convert a cellular protein into an immunogen.

ال DRUG او metabolites تبعته يتحد مع بروتين يلي موجود بخلايا الكبد وتحوله الى مادة immunogen مناعية تؤدي الى تكون immunological reaction

▼ **A diagnosis** of drug-induced liver disease may be made on

(1) the basis of an association of liver damage following drug administration &, it is hoped, recovery on removal of the drug, with

(2) exclusion of other potential causes.

كيف بدي اشخصه ??? اذا المريض حالك و عرفت منه انه قاعد بوخد دوا زي مثلا باراسيتامول بكميات كبيرة وهذا الدوا هو يلي ادى الى liver damage وعلى امل اذا توقف عن هذا الدواء يرجع الكبد الى حالته الطبيعية

الاشي الثاني انه تبعد احتمال الاسباب الاخرى وخاصة ال viruses

**** Exposure to a toxin or therapeutic agent should always be included in the differential diagnosis of any form of liver disease.**

** By far, the most important agent that produces toxic liver injury is alcohol.

إذا اجاك اي مريض عنده injury or inflammation او any complaint from the liver لما تحط ال differential diagnosis لازم تحط بيالك : ,alcohol , drugs ,viruses

Alcoholic Liver Disease

تأثير الكحول على الكبد

** Excessive ethanol consumption causes more than **60% of chronic liver disease in the West & accounts for 50% of deaths due to C.**

** More than 10 million Americans are alcoholics; & in USA,

** Alcohol abuse: **is the 5 th leading cause of death ((after IHD (ischemic heart disease), Cancer, CVA (cerebrovascular accident , & COPD))**

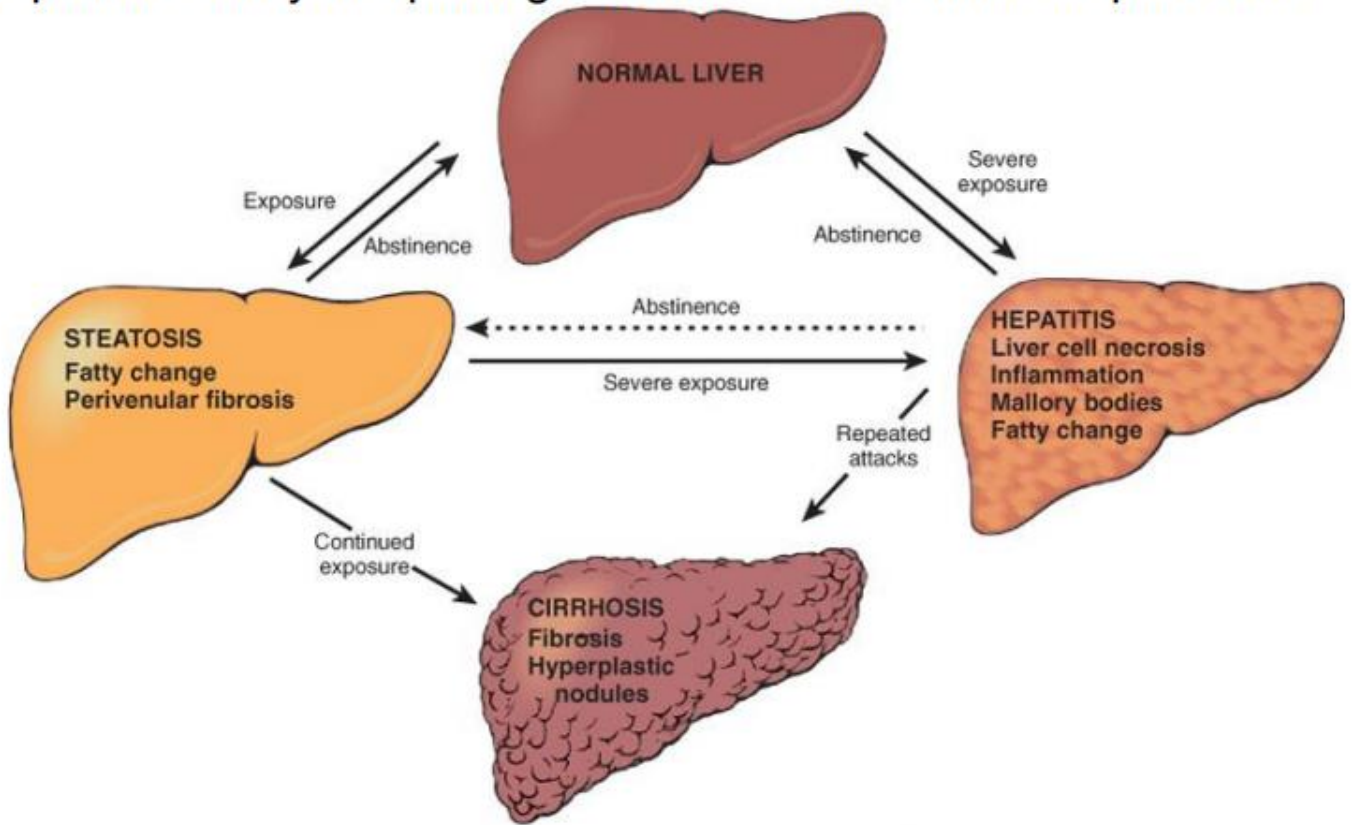
** it causes 100,000 to 200,000 deaths annually. Of these deaths, 20,000 are attributable directly to end-stage cirrhosis; many more are the result of automobile accidents (Road Traffic Accidents, RTA).

** The 3 distinctive, albeit overlapping forms, collectively referred to as alcoholic liver disease (F16-14) are:

امراض الكبد الكحولية

1. Hepatic steatosis (fatty liver), تشحم الكبد ثابت مية بالمية	2. Alcoholic hepatitis التهاب الكبد الكحولي	3. Cirrhosis.
90% to 100% of heavy drinkers مية مية	10% to 35% ثلثهم	8% to 20% of chronic alcoholics خمسهم

F16-14: Alcoholic liver disease. The interrelationships among hepatic steatosis, hepatitis, & cirrhosis are shown, along with a depiction of key morphologic features at the microscopic level.



© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

لا توجد علاقة ثابتة بين هذول المراحل الثلاث كيف يعني ???

يعني ممكن يتحول من FL الى alcoholic hepatitis بعدين C

وممكن الخط المتقطع يلي بالوسط abstinence حالات قليلة في حالة انقطع عن الكحول
برجع ال hepatitis الى حالة FL

وممكن يتحول من FL دغري ل C بدون HEPATITIS في حال صار continued exposure

(1) Hepatic Steatosis (Fatty Liver)

**After even moderate intake of alcohol >>> microvesicular lipid droplets accumulate in H.

**With chronic intake of alcohol, lipid accumulates becomes macrovesicular pushing the nucleus of the hepatocyte to one side filling the whole of hepatocyte

** initially centrilobular

يعني يبدأ بمنطقة central part of the lobule حولين ال central vein لانه كمية الاكسجين و الغذاء يلي بتوصل لهاي المنطقة هي اقل اشئ بعدان تستخدمها ال periportal و mid وبالتالي تعرضها للكحول يكون اشد تأثيرا

** but in severe cases it may involve the entire lobule (F16-15 & 5.4).

Grossly, the liver is large ($\leq 4-6$ kg, Normal 1.5Kg), **soft, yellow, & greasy.

يصعد اربعة اضعاف حجمه النورمال because of deposition of lipids البولد لانه شحمي ،،،،

هو بالنورمال بكون لونه brown , smooth بس هون بصير اصفر ودهني greasy

** The fatty change is completely reversible if there is abstention from further alcohol intake.

الكبد ممكن يعود الى حالته الطبيعية بشرط انه الشخص يتوقف عن تناول الكحول طبعا بهاي الحالة رح يصير strech على capsule ويصير وجع ب upper right abdomen

(2) Alcoholic Hepatitis:

This is characterized by:

Hepatocyte Swelling & Necrosis: Single or scattered foci of H undergo balloon **swelling {resulting from accumulation of fat, water & proteins that normally are exported} & **necrosis.**

حكينا انه اي تأثير سمي او فيروس يؤدي الى انتفاخ ال hepatocyte تكون على شكل بالون ويسمونه ballon degeneration بسبب تجمع الاشياء يلي جوا الخلية يلي مفروض تطلع blood

****Mallory Bodies.** Scattered H accumulate tangled skeins of intermediate filaments, visible as **eosinophilic cytoplasmic inclusions in degenerating H (F16-16)**, which are a **characteristic but not specific** feature of alcoholic liver disease, because they are also seen in **PBC (primary billiary cirrhosis) , hepatocellular tumors, Wilson disease, & chronic cholestatic syndromes.**

خلايا متحللة degenerating

alcoholic liver disease **characteristic but not specific** يعني هي موجودة بكل حالات alcoholic liver disease بس موجودة بأمراض اخرى يعني هي لا تعتبر pathomnemonic يعني اذا شفناها لا تدل مية المية انه معه alcoholic hepatitis ممكن معه امراض اخرى

****Neutrophil Infiltration.** Neutrophils infiltrate the lobule & accumulate around degenerating H, particularly those containing Mallory bodies.

Lymphocytes & macrophages also enter portal tracts & spill into the parenchyma.

necrosis of dead hepatocyte بحكيك انه هون في acute stage بعدين تيجي Lymphocytes & macrophages تجمع neutrophils حوالين ال liver cell وهاد ب التي تدخل في منطقة ال portal tract بعدين تنتشر في منطقة القريبة منها يلي هي periportal

**** Fibrosis.**

*Alcoholic hepatitis is **almost always accompanied by a brisk sinusoidal & perivenular fibrosis**

Brisk شديد وقوي

***occasionally periportal** fibrosis may predominate, particularly with **repeated bouts of heavy alcohol intake.**

Occasionally في النادر

attacks = **Bouts** لما يشرب كميات كبيرة من الكحول على فترات متقاطعة

**In some cases there is cholestasis & mild deposition of hemosiderin (iron) in hepatocytes & Kupffer cells.

**Grossly, the liver is mottled red with bile-stained areas

مكانات حمراء ومكانات صفراء

(3) Alcoholic Cirrhosis.

**This is the final & irreversible form of alcoholic liver disease

هون بتكون irreversible موزي مثلا FL يقطع الكحول ويومين يرجع لحالته الطبيعية

واحد عنده hepatitis ممكن يرجع ل FL او normal في حال انقطع عن الكحول بس نسبة قليلة اما لما يوصل لمرحلة ال C فهي مرحلة لا عودة

** usually develops slowly; {but may develop more rapidly, within 1 to 2 years, in the setting of alcoholic hepatitis}.

**At first the C	**Within years
liver is yellow-tan, fatty بالمرحلة الاولى من التشمع يكون yellow fatty لانه لاتزال فيه بعض infiltration	it is transformed into a brown, nonfatty
enlarged, usually weighing over 2 kg.	shrunken liver, weighing less than 1 kg. لانه شوي شوي رح يضمر وتروح منه ال fats ويتقلص وزنه وينزل تذكروا حكينا النورمال 1.5k و fatty يوصل ل 6k

► Initially	Within years
the developing fibrous septa are delicate & extend through sinusoids from central vein to portal regions as well as from portal tract to portal tract. (bridging fibrosis)	fibrous septa become more extensive more mature more collagenous

▼ Regenerative activity of entrapped parenchymal hepatocytes generates (micronodular C vs. the macronodular C described for viral hepatitis),

يوم تتكون هاي ال fibrosis الخلايا المحاطة ب fibrosis رح تكبر ورح تسويك عقد regenerative تكون حجمها اقل من ٣مم في البداية وهذا يقابل micronodule يلي شفنا ب viral hepatitis هناك العقد تكون اكبر من ٣ مم

*but The nodularity eventually becomes more prominent; scattered larger nodules create a "hobnail" appearance on the surface of the liver

تبدأ على شكل micronodule ولكن بمرور الوقت تصبح irregular + large فتصبح mixed micro +macronodular

هذا المظهر لوجود عدد كبير من العقد الذي يغطي و يآثر على كل الكبد يخلي السطح تبع الكبد يسمى ب hobnail شو يعني ؟ مظهر حذاء متسلق الجبال الجلدية

متسلقي الجبال بس يطلعوا على جبل يتسلقوا يستعملون احذيو ليست smooth انما تكون على شكل multiple nodule حتى تلزق بالثلج

*eventually, the C is converted into a mixed micronodular & macronodular pattern .

*Bile stasis often develops; Mallory bodies are only rarely evident at this stage.

يعني خلص بصير فيه shrinkage وبتقل ال fatty changes و mallory bodies بتبطل موجودة

*Thus, end-stage alcoholic cirrhosis eventually comes to resemble, both macroscopically & microscopically, the cirrhosis developing from viral, autoimmune hepatitis and other causes.

بنهاية الكبد رح يكون متشمع وتشمع الكبد بهاي المرحلة بعض الاحيان صعب تعرف شو سبب تبعه بالبداية

Resemble مطابق ومشابه

مهمم جدا اذا جابلنا الدكتور صورة C LIVER ويسألنا عن سبب viral , alcohol , drugs بنحكي انه picture is the same in end stage c

Pathogenesis

كيف الكحول رح تؤدي الى FL ,C , hepatitis ؟؟

* Short-term ingestion of as much as 80 gm of ethanol per day (8 beers) produces mild, reversible hepatic fatty liver.

*Chronic intake of 60 gm/day is considered a borderline risk for severe injury.

Borderline خط وسط على الحافة

خذ هاي الكمية يعتبر الحافة الخطرة الحادة لحدوث ال sever injury

*Women seem to be more susceptible to hepatic injury than are men.

النساء تتأثر من شرب الكحول اكثر من رجال حتى لو نفس الكمية ليش ؟؟؟

no body knows

* Binge (party) drinking causes more liver injury (note that beer binge drinking is, unfortunately, the preferred modality of drinking in college student parties)

بالغرب في حفلات الجمعة على سبت يشربون كميات كبيرة من الكحول في اوقات قصيرة وهذا بسموه Binge (party) drinking وتأثير الكحول في هذه الاوقات يكون شديد جدا

It will cause more liver injury

* Steatosis & alcoholic hepatitis may develop independently, & thus, they do not necessarily represent a continuum of changes.

There is an inconstant relationship between hepatic steatosis & alcoholic hepatitis as precursors to cirrhosis, which may develop without antecedent evidence of steatosis or alcoholic hepatitis!

احنا مش حكيئا انه الكحول اذا بشربه لفترة طويلة من الزمن يؤدي الى

steatosis , hepatitis, C هذا مو اشي ثابت

steatosis ينقطع عنه يرجع للنورمال

alcoholic hepatitis اذا انقطع عنه يمكن ما يرجع ل steatosis او للنورمال

وممكن يطلع مباشرة من النورمال الى C دون المرور ب steatosis اذن مو شرط الاستمرارية والتوالي

* In the absence of a clear understanding of the pathogenetic factors influencing liver damage, **no "safe" upper limit for alcohol consumption can be proposed.**

بما انه احنا لسا ما بنعرف شو هو pathogenic factor يلي باثر على liver لذلك لا يمكن اعطاء حد اعلى امين يعني ما حد بقدر يحكيك انه ٤٠ غم ولا ٦٠ غم هما يلي بأدوا لل damage

The causes of Hepatocellular steatosis results from:

- (1) the shunting of normal substrates away from catabolism & toward lipid biosynthesis,
- (2) Impaired assembly & secretion of lipoproteins; &
- (3) increase peripheral catabolism of fat.

* The causes of alcoholic hepatitis are uncertain,

ما بنعرف لي بصير بالضبط بس عنا حقائق مهمة فيتسبب بالالتهاب

but the following alterations caused by alcohol are important:

- (1) Acetaldehyde (the major intermediate metabolite of alcohol en route to acetate production) induces **lipid peroxidation** &

acetaldehyde-protein adduct formation, which may **disrupt cytoskeletal & membrane function**,

(2) Alcohol directly affects **microtubule organization** (as illustrated by the detection of Mallory's hyaline), **mitochondrial function**, & **membrane fluidity**,

(3)

****ROS are generated**

*during oxidation of ethanol by the microsomal ethanol oxidizing system

* in addition, the ROS are also produced by neutrophils, which infiltrate areas of H necrosis.

>>>These ROS reacts with membranes & proteins.

>>>The ROS are the main stimuli for the production of cytokines in alcoholic liver disease (**TNF**, IL-6, IL-8, & IL-18)

**** This abnormal cytokine regulation is a major feature of alcoholic hepatitis & alcoholic liver disease in general, & the TNF is considered to be the main effector of injury.**

*****Concurrent viral hepatitis, particularly hepatitis C, is a major accelerater of liver disease in alcoholics, prevalence of hepatitis C in individuals with alcoholic disease is about 30%.'**

Concurrent viral hepatitis
التزامن يعني واحد عنده excessive intake of alcohol اذا اصيب ب

حدوث HSV في الاشخاص يلي عندهم alcoholic disease يوصل ل ٣٠ بالمية

► Clinically,

**Hepatic steatosis give rise to hepatomegaly

stretching on capsule رح يصير تضخك بالكبد الى اربعة اضعاف هاد رح يسوي
pain on upper right ويسوي

**It is estimated that 15 to 20 years of excessive drinking are necessary to develop alcoholic hepatitis, which appear relatively acutely, usually after a bout of heavy drinking.

يقدر انه اذا واحد شرب كحول ما بين ١٥ ل ٢٠ سنة هاد ضروري لحتى يتكون alcoholic hepatitis

**The outlook is unpredictable; each bout of hepatitis carries about a 10% to 20% risk of death.

المستقبل غير معروف بالنسبة ل alcoholic hepatitis وكل attack من كحول تحمل معها معها خطورة لحدوث الموت يتناسب ما بين عشرة ل ٢٠ بالمية

**With repeated bouts, C appears in about 1/3 of patients within a few years; alcoholic hepatitis may be superimposed on C

يعني ال fatty change بتختفي بعد يوم يومين اذا وقف الكحول و hapatitis بد ١٥ ل ٢٠ سنة حتى يصير وكل attack تحمل خطورة للموت اللان وصلنا الى نهاية يلي هي تشمع الكبد irreversable حكينا انه ٨ من ٢٠ بالمية من chronic alcoholics رح
develope C

Treatment

**With proper nutrition & total cessation of alcohol consumption, alcoholic hepatitis may clear slowly, however, in some the hepatitis may persists despite abstinence & progresses to C.

اذا المريض توقف عن شرب الكحول تماما وعاد الى تغذية جيدة لانه هدول alcoholics غالبا يكونوا poorly nourished في كان احتمال بعض الاحيان انه hepatitis يروح بس ببطاً

ولكن تذكر انه في كثير حالات يستمر ال hepatitis حتى لو توقف عن اخذ الكحول ورح يتحول الى C

****The most important aspect of treatment is abstinence from alcohol immediately + completely**

****Alcoholic C manifestations are similar to other forms of C, presented earlier, including complications of portal hypertension (varices) or hepatic encephalopathy .**

اعراض ال C مثل ما ذكرناها سابقا في موضوع C بصورة عامة
hepatic encephalopathy حكيما انه هاي عادة تكون قاتلة

****Finally, C may be clinically silent,** discovered only at autopsy or when stress such as infection or trauma tips the balance toward hepatic insufficiency.

ممکن يكون بلا اي اعراض ولكن من وقت لآخر ممکن يصير stress ,truama ,
infection,drug هاد المريض يلي ما كان عنده اي علامة على C رح يظهرلك رأسا ك
فشل وعجز بالكبد ويموت

**** In the end-stage alcoholic, the immediate causes of death are**

(1) LF

عجز بالكبد

(2) Massive GIT hemorrhage from rapture dilated lower esophageal varices

<<< هاد اما رح يزيد ال laod على الكبد ويؤدي الى acute LF

<<< او انه النزيف الشديد يؤدي الى hypovolemic shock الاعتيادي وبالنتيجة رح يموت المريض

(3) an intercurrent Infection

(4) Hepatorenal syndrome after a bout of alcoholic hepatitis

عجز بالكبد يؤدي لعجز بالكلية

يعني واحد عنده alcoholic hepatitis ويوخذ heavy dose of alcohol يا بموت من
hepatitis يا بموت من Hepatorenal syndrome

(5) Liver cell ca (3%-6% of cases).

إذا عاش بعد كل هـي المخاطر رح يصيبه سرطان الكبد

Drug-induced liver disease

تأثير العقارات

** Common condition that may present as a mild reaction or, much more seriously, as acute LF.

تفاعل خفيف الى تفاعل قاتل

**A large number of drugs & chemicals can produce liver injury (Table 16-6).

** Drug reactions may be classified as predictable (intrinsic) reactions or unpredictable (idiosyncratic) ones.

Predictable drug reactions	Unpredictable reactions
may occur in anyone who accumulates a sufficient dose. متوقع مثلا واحد اخذ هاد الدوا لفترات طويلة سوا damage هاد متوقع	**depend on idiosyncrasies of the host, particularly the host's propensity to mount an immune response to the antigenic stimulus, & the rate at which the host metabolizes the agent. واحد بوخذ دوا ليس من المتوقع انه يؤدي ل sever damage بنسمة idiosyncrasies **The injury may be immediate or take weeks to months to develop.

**** Rule:** Drug-induced chronic hepatitis is histologically & clinically indistinguishable from chronic viral hepatitis or autoimmune hepatitis, & hence serologic markers of viral infection are critical for making the distinction.

واحد اجاك معه chronic hepatitis عملته needle biopsy بعدين ال pathologist
 بحددو لك اذا هو active or non active بعدين دون على cause قد يكون
 Viral , autommune , drug , alcoholic يجب ان تعمل على تأكيد التشخيص تبعك
 بطريقة تبعد ال chronic viral hepatitis بان تسوي serological tests
 تبعد الكحول عن طريق التاريخ المرضي اذا بشرب ولا لا
 تبعد ال autoimmune بفحص Abs وخصوصا IgG
 لانه الصورة ب needle biopsy متشابهة لكل هدول

<p>** Among the hepatotoxic agents, predictable drug reactions are ascribed to العوامل التي تؤدي الى تسمم الكبد يلي بنوتقع انها تعمل damage to liver</p>	<p>** Examples of drugs that can cause idiosyncratic reactions include هون غير متوقع</p>
<p>*acetaminophen (Paracetamol) اذا اخذ لغايات الانتحار *tetracycline *antineoplastic agents التي تستعمل بعلاج السرطان *Amanita phalloides toxin= mushroom toxins *carbon tetrachloride (CCl4). هذا كان يستعمل بغسل الملابس بستوقف استعماله لانه خطر جدا عالكبد</p>	<p>*chlorpromazine * halothane anesthetic (which can cause a fatal immune-mediated hepatitis) مادة التخدير * sulfonamides * αmethyldopa * allopurinol .</p>

**The mechanism of liver injury may be:

1) **direct** toxic damage to hepatocytes (e.g., acetaminophen , CCl₄, & mushroom toxins)

2) but also involves a variable combination of **toxicity & inflammation with immune-mediated hepatocyte destruction.**

** Depending on the drug, the patterns of drug-induced liver injury may include one or more of the following:

اعتمادا على نوعية او الكمية

Steatosis/ steatohepatitis/ hepatocellular necrosis/ cholestasis/ fibrosis/ & vascular lesions.

** Among drugs that may cause acute liver failure are acetaminophen , halothane , anti TB drugs (rifampin , isoniazid), antidepressant monoamine oxidase inhibitors, CCl₄ & Amanita phalloides toxin poisoning.

** 46% of cases of acute LF caused by acetaminophen intoxication, & 60% of these are accidental overdose.

► With massive H necrosis the entire liver is involved, & M, complete destruction of H leaves only a collapsed reticulin framework & preserved portal tracts, with surprisingly little inflammatory reaction. However, with survival for several days there is a massive influx of inflammatory cells to begin the clean-up process.

☐ Patient survival for more than a week permits regeneration of surviving H, & if the parenchymal framework is preserved, regeneration is complete & normal liver architecture is restored. More massive destruction regeneration yield C.

METABOLIC & INHERITED LIVER DISEASE

The most common metabolic liver disease is:

(1) nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD),

other metabolic diseases attributable to inborn errors of metabolism include:

(2) hemochromatosis (3) Wilson disease (4) α 1 -antitrypsin deficiency.

Nonalcoholic Fatty Liver Disease

** NAFLD is a common condition, which was first recognized in 1980. It is a condition in which fatty liver & liver disease develop in individuals who do not drink alcohol.

**It may present as

(I) steatosis or as

(II) nonalcoholic steatohepatitis (NASH) similar to alcoholic hepatitis & involves H destruction, inflammation with neutrophils & mononuclear cells, & progressive pericellular fibrosis.

التهاب الكبد التشحيمي والغير الكحولي واللامات تبعه بالهستولوجي بتكون مشابهة بالضبط

**NAFLD(nonalcoholic liver disease) & NASH are most consistently associated with:

يعني بتكون هاي الحالات موجودة معهم

1- **Insulin resistance.**

اهم اشئ لازم ن فكر فيه

Other key associated variables are:

2- Type 2 diabetes (or family history)

3- Obesity (BMI >25 kg/m² in Asians)

4- Dyslipidemia (hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein Ch, high low-density lipoprotein Ch)

اي تشوهات ب lipids

Inherited Diseases: Hereditary Hemochromatosis (HH)

** Normal adults total body iron pool is 2 to 6 gm, about 0.5 gm is stored in the liver.

** In HH, the total body iron may exceed 50 gm, over 1/3 of which is in the liver!

** HH is an **autosomal recessive** disease of adult onset {first appear in the 5 th to 6 th decades} caused by

▶ mutations in the HFE gene, leading to

▶ increase intestinal absorption of dietary iron, net 0.5 to 1.0 gm/year iron accumulation &

▶ **deposition in different organs such as liver, pancreas, & skin + heart .**

** Fully developed HH show cirrhosis {**100% of cases**}, DM & skin pigmentation (**80% in each = Bronze Diabetes**).

الاخيرة نتيجة تراكم الحديد بالبكرياس مما يؤدي الى تدميره

وبسبب تراكم الحديد بالجلد يكون لونهم برونزي عشان هيك سمينا **Bronze**

Diabetes وهذا علامة انه الشخص مصاب ب HH

** Acquired forms of iron accumulation from known sources called Hemosiderosis or secondary iron overload, e.g.,

هاي الحالة مو وراثية هون بتجمع الحديد لاسباب معروفة

*multiple transfusions

مثلا واحد عنده sickle cell anemia وبضل يعمل blood transfusions

* ineffective erythropoiesis {Sideroblastic anemia & β -thalassemia}

* iron intake {Bantu siderosis}.

Bantu عبارة عن قبيلة بأفريقياتشرب كميات كبيرة من البيرة ويحضروها ببراميل حديدية
فقسم من الحديد يترسب للبيرة

** In HH, there is deposition of hemosiderin in the following organs (in decreasing order of severity):

*liver >>> with C {see below}

رح ناقشها بعدين

*pancreas >>> {with diffused interstitial fibrosis & parenchymal atrophy & consequent DM}

*myocardium >>> {Cardiomyopathy}

*pituitary, adrenal, thyroid & parathyroid glands, joints

*skin {pigmentation, partially due to:

1) hemosiderin deposition in dermal macrophages

2) from increase epidermal melanin production

>>> both renders the skin slategray, hence the term Bronze Diabetes}.

** In the liver

* first, there is golden-yellow hemosiderin granules in the cytoplasm of periportal H which stain blue with the Prussian blue, stain .

صبغة خاصة لاظهار معدن الحديد او hemosiderin تصبغه ازرق

*Eventually, with increase iron load, there is progressive involvement of the rest of the lobule, bile duct epithelium & Kupffer cell.

اذن تبدأ بالمنطقة يلي حوالين PT ثم تمتد الى ان تشمل REST OF THE LOBULE والباقي
يلي مكتوبين فوق

#Iron is a direct hepatotoxin, & inflammation is characteristically absent (NO inflammation in hemochromatosis).

الحديد سام مباشر لخلايا الكبد

Fibrosis develop slowly, leading ultimately to cirrhosis.

► Pathogenesis:

كيف صار وشو رح يسوي

Excessive iron is directly toxic to tissues by the following mechanisms:

- (1) Lipid peroxidation by iron-catalyzed free-radical reactions
- (2) Stimulation of collagen formation, &
- (3) Direct interactions of iron with DNA. If it does not lead to death of the cell , it will lead to mutation

Iron actions may be reversible, with the exception of nonlethal DNA damage.

قد تكون reversible بس المشكلة العظمى ب DNA اذا قتله (دمره) وادى لموت الخلايا معناها رحمة لانه خلصنا من mutated بينما لو عمل تشوهات زيادة هون المشكلة وبالتالي ممكن يؤدي ل cancer of the liver

► Clinically:

* males predominate (M/F ratio of 5 to 7: 1)

*** patients usually present with classic clinical triad of cirrhosis(100%) with hepatomegaly, DM, skin pigmentation(80%).**

**Death may result from

*cirrhosis

*hepatocellular carcinoma

اذا عاش فترة طويلة

* or cardiac disease.

لانه ترسب وتجمع الحديد في ال myocardium يؤدي الى cardiac disease (cardiomyopathy)

Treatment of iron overload {phlebotomy & the use of iron chelators} does not remove the risk for development of hepatocellular ca (a 200-fold higher than normal) because of the iron induced oxidative (non lethal) damage of DNA.

Phlebotomy يعني repeated transfusion توخذ unit of blood of this patient كل فترة معينة كل اسبوعين ثلاثة حتى تقلل iron load في الجسم

iron chelators بوخدوا الحديد بحطوا مكانه صوديوم

العلاج قد يخفف من الوطأة تاعت ترسب الحديد ولكنه لا يزيل خطورة تكون السرطان بالكبد ملاحظة يلي عندهم HH عنده احتمال ٢٠٠ ضعف انه يصير عنده كانسر بالكبد اكثر من الاعتيادي

**HH can be diagnosed early, before irreversible tissue damage has occurred.

اذا اكتشفنا بمرحلة مبكرة نستطيع علاجه بس ما بنمنع حدوث السرطان بالكبد بهاي الحالة

Wilson Disease

** An **autosomal recessive** disorder of copper metabolism, characterized by :

*the accumulation of toxic levels of copper in many tissues & organs, principally the liver, brain, & eye.

** The responsible genetic defect is a mutation in ATP7B.

** Incidence 1: 30,000; much less common than HH.

Incidence يعني حدوثه

هاد اقل حدوثا من hh يلي حكيينا السبب الاساسي defect in gene يؤدي الى زيادة امتصاص الحديد من الامعاء وبما انه الجسم غير قادر على التخلص على اي كمية زائدة من الحديد هون الموضوع يختلف لازم نعرف النحاس بالجسم كيف بصيرله امتصاص وغيره

** Normal copper physiology involves

(1) absorption of ingested copper (2-5 mg/day);

(2) plasma transport in complex with albumin;

يتحد مع ال albumin ويمشي بالدم

(3) hepatocellular uptake, followed by incorporation into an α_2 - globulin to form ceruloplasmin

توخدها الخلايا الكبدية

(4) secretion of ceruloplasmin into plasma, where it accounts for 90% to 95% of plasma copper;

(5) hepatic uptake of desialylated, senescent ceruloplasmin from the plasma, followed by lysosomal degradation & secretion of free copper into bile.

desialylated, senescent النحاس المستهلك

** In Wilson disease, defective function of ATP7B inhibit the:

(I) secretion of ceruloplasmin into the plasma (Step 4 above) &

(II) excretion of copper into bile (Step 5), which is the primary route for copper elimination from the body,

resulting in increase copper accumulation in the liver, causing toxic liver injury by:

(1) Promoting the formation of FR,

(2) Binding to sulfhydryl groups of cellular proteins, &

(3) Displacing other metals in hepatic metalloenzymes.

* In addition to the liver damage, usually, by the age of 5 years, copper that is not ceruloplasmin bound spills over into the circulation, causing pathologic changes to other sites(not only to liver).

** The hepatic changes range from minor to massive damage, include fatty change, acute hepatitis, or **chronic hepatitis {resembles chronic hepatitis of viral, drug, or alcoholic origin}**, progressing to cirrhosis.

شدة المرض تختلف من مريض لآخر بعض الاحيان منعرف السبب وبعض الاحيان ما بنعرف لي بتختلف

**Excess copper deposition can be demonstrated by special stains (eg rhodanine stain for copper, orcein stain for copper-associated protein).

بالمختبر اذا اخدنا section from liver وسويناله special stain عشان نشوف كمية copper الموجودة فيها

Because copper also accumulates in chronic obstructive cholestasis, & because histology cannot reliably distinguish Wilson disease from viral- & drug-induced hepatitis, demonstration of **hepatic copper content in excess of 250 µg/gm dry weights is most helpful for making a diagnosis.

تحليل صعب ونادر استعماله ولكنه مهم ليش ؟ لانه النحاس نقدر نشوفه بحالات chronic obstructive cholestasis وبما انه الهستولوجي تبع needle biopsy ما بفرقلك بحالات chronic hepatitis بهاد الوقت عنا طريقة اخرى يلي هي وزن النحاس الموجودة بالكبد بتحليل دقيق جدا اسمه hepatic copper content فاذا كانت الكمية الموجودة اكثر من ٢٥٠ مايكرو غرام (يعني ١ بالمليون غرام)

▼ **The biochemical diagnosis of Wilson disease is based on a:**

التشخيص يعتمد على هدول النقاط عادهم مرتين

- 1-Decrease serum ceruloplasmin,
- 2-Increase hepatic copper content, &
- 3- increase urinary excretion of copper.

** All patients show eye lesions called Kayser-Fleischer rings (green to brown deposits of copper in Descemet membrane in the limbus of the cornea).

حلقة خضراء في العين

**In the brain, toxic injury primarily affects the putamen of the basal ganglia, which demonstrates atrophy & cavitation.

عشان هيك اله اسم ثاني يلي بالبولد تحت

Hence the alternative designation of this disease as **hepatolenticular degeneration= wilson disease** .

C = hepato بس يتجمع النحاس بالكبد رح يسوي

Enticular= accumulation of copper putamen of the basal ganglia

تشخيصه صعب ولكنه نادر وعلاجه اغلى

** Early recognition & long-term copper chelation therapy (as with D-penicillamine) have dramatically altered the usual progressive downhill course of the disease.

فائدة كبيرة اذا استعمل بوقت مبكر وهو بشيل النحاس ويضع بداله صوديوم

α 1 -Antitrypsin (AAT) Deficiency

** AAT deficiency is an **autosomal recessive** disorder marked by abnormally low serum levels of AAT protease inhibitor mainly produced by neutrophils .

HH + wilson + AAT = autosomal recessive nottttt dominant

** The major function of AAT is the inhibition of proteases, particularly neutrophil elastase released at sites of inflammation.

ال neutrophils بتجي على مكان الالتهاب وبتطلع elastase ووظيفة AAT هي انه يوقف شغله

** AAT deficiency leads to pulmonary emphysema, because a relative **lack of this protein permits the unrestrained activity of tissue-destructive proteases.**

بالكبد رح تسوي C والرئة رح تسوي emphysema لانه elastase رح يصير يشتغل بدون اي مانع ومحددات

Diagnosis :

يتم عن طريق هذول النقطتين عادهم مرتين

1- Homozygotes for the Z allele (PiZZ genotype) have circulating AAT levels that are only 10% of normal levels.

اول اشئ تركيز الانزيم هاد

2- The defect results in misfolding of the nascent polypeptide in the hepatocyte ER, & because it cannot be secreted by the liver cells, it remain accumulated in ER & undergoes excessive lysosomal degradation, & appears as round to oval cytoplasmic globular inclusions of retained AAT

**H, the H in AAT deficiency contain round to oval cytoplasmic globular inclusions of retained AAT, which are strongly positive in PAS stain .By EM they lie within SER & sometimes RER.

بسبب defect in PiZZ genotype رح يؤدي ل misfolding of polypeptide داخل hepatocyte edoplasmic reticulum ما رح يقدر يطلع من الخلية لانه mutated بالتالي رح يتجمع الخلية واحنا بنقدر نشوفه باستخدام صبغة خاصة PAS stain وببين شكلها red cytoplasmic granules ولانها ما بتقدر تطلعه لل circulation يكون اقل من ١٠ بالمية

****Curiously, 100% of individuals with the PiZZ genotype accumulate AAT in the liver H, but only 8% to 20% develop significant liver damage.**

من المستغرب Curiously انه مية المية من PiZZ genotype رح يصير عندهم تجمع ل AAT بخلايا الكبد بس ٨ ل ٢٠ بالمية رح يصير عندهم ال damage لماذا؟؟؟ مش كل يلي عندهم سبب المرض بيحي عندهم المرض ارجعوا ل

hiatal hernia ,h pylori , chronic gastritis , PU

****This may be related to a genetic tendency that causes susceptible individuals to be less able to degrade accumulated AAT protein within H.**

معناته انه هدول ٨ ل ٢٠ بالمية يلي بنصابوا بالمرض قابليتهم انه يسووا degradation of AAT تكون قليلة بينما الباقيين ما بين ٨٠ ل ٩٠ بالمية قادرين على انهم يسوولها (AAT) degradation

► Clinically

**The hepatic injury associated with PiZZ homozygosity may range from marked cholestasis with H necrosis in newborns, to childhood C.

اذا صارت هاي الحالة فقد تمتاز بتجمع AAT ب hepatocyte والتي تؤدي الى تجمع المادة الصفراوية with other solutes يعني cholestasis و necrosis بالخلايا الكبدية تبعت المواليد الجدد ولكن اذا عاش لسن الطفولة يصير عنده تشمع بالكبد

**among newborns with AAT deficiency, 10% to 20% show cholestasis.

**In older children, adolescents, & adults, the presenting symptoms may be related to chronic hepatitis, cirrhosis, or pulmonary disease(emphysema).

► The treatment & cure for the severe hepatic disease is orthotopic liver transplantation.

شي الوحيد يلي بتقدر تعمله هو انك تزرعه كبد جديد حتى يعيش عيشة طبيعية ويشفى من هاد المرض

Neonatal Cholestasis

** Mild transient elevations in serum unconjugated bilirubin are common in normal newborns.

حكينا انها تقريبا physiological phenomenon بس هذا اذا كان mild + transient وخلال اسبوعين عادة تختفي

** Prolonged conjugated hyperbilirubinemia in the newborn, termed neonatal cholestasis, affects 1 in 2500 live births.

يعني كل ١٠ الاف طفل فيه ٤ اطفال مصابين بهاي الحالة

► The major causes are

(I) extrahepatic biliary atresia, discussed later

انسداد القنوات الصفراوية خارج الكبد وهاي يمكن علاجها بالجراحة

(II) a variety of other disorders collectively referred to as neonatal hepatitis.

neonatal hepatitis. مجموعة من الحالات المتعددة متباعدة النتيجة تبعثها بسموها كلها.

**Neonatal hepatitis is not a specific entity, nor is the disorders necessarily inflammatory.

هو مو عنوان لمرض معين وهو مو شرط يكون inflammatory

Instead, the finding of "neonatal cholestasis" should evoke a diligent search for recognizable **toxic, metabolic, & infectious liver diseases.

Neonatal cholestasis تجمعها تحت عنوان Neonatal hepatitis وارتفع conjugated bilirubin وهاي خطيرة جدا على دماغ الطفل ولازم نبحث عن السبب ... الاسباب اخر الجملة يلي فوق

Idiopathic neonatal hepatitis constitutes as many as **50% of cases of neonatal hepatitis!

لا يوجد لها سبب واضح و ٥٠ بالمية الاخرى اسبابها فوق بالبولد

► **Clinical presentation** of infants with any form of neonatal cholestasis is fairly typical

***with jaundice**

صفار

***dark urine**

لانه conjugated

* **light or acholic stools**

المادة الغائطية تكون فاتحة اللون

***hepatomegaly.**

تضخم في الكبد

عادهم مرتين

****Differentiation between the two most common causes of neonatal cholestasis (extrahepatic atresia & idiopathic hepatitis) assumes great importance**

التفريق بينهم يكسب اهمية عظيمة لماذا؟؟

because definitive treatment of biliary atresia requires surgical intervention,

لانه لو كان السبب biliary atresia علاجها الجراحة وممكن تنقذ المريض

whereas surgery may adversely affect the clinical course of a child with idiopathic neonatal hepatitis.

بينما تكون الجراحة جدا سيئة اذا كان السبب مو extrahepatic atresia

****Fortunately, discrimination between these diseases can be made in 90% of cases using clinical data and liver biopsy.**

لحسن الحظ التمييز بينهم سهل جدا وعن طريق needle biopsy

Reye Syndrome

**** A rare (1 per Million) disease characterized by fatty change in the liver & encephalopathy, can be fatal.**

يتميز بتغير شحمي بالكبد واضطرابات دماغية وقد يكون هذا المرض قاتل

**** It primarily affects children < 4 years of age, typically developing 3 to 5 days after a viral illness.**

طفل عمره اقل من 4 سنوات خلال 5 الى 3 ايام من اصابته ب viral infection يبدأ المرض بتقيء شديد جدا

****The onset is heralded by pernicious (severe) vomiting, & is accompanied by irritability(hypermobility) or lethargy & hepatomegaly.**

يا بصير عنده حركة زائدة او بالعكس lethargy يعني شبه غيبوبة

**Although most patients recover, about 25% progress to coma, accompanied by LF, with elevations in the serum levels of aminotransferases, bilirubin, & particularly ammonia.

اغلب الاطفال ممكن يرجعوا لحالتهم الطبيعية ولكن ربعهم يموتون وسبب الموت ارتفاع نسبة الامونيا بالدم والموت اما من coma الغيبوبة او LF

Death occurs from coma or liver failure.

طب شو العلاقة او ما هو pathogenesis ???

► **The pathogenesis** of Reye syndrome involves a generalized loss of mitochondrial function.

**Reye syndrome has been associated with aspirin administration during viral illnesses, but there is no evidence that salicylates play a causal role in this disorder.

لايوجد دليل قطعي انه هو السبب بهاي الحالة

** Although the case rate for classic Reye syndrome in the United States is less than 1 per million per year, this disorder & "Reye-like syndromes" must be considered in the differential diagnosis of postviral disorders in children.

** The key pathologic finding in the liver is microvesicular steatosis, & in the brain, cerebral edema is usually present.