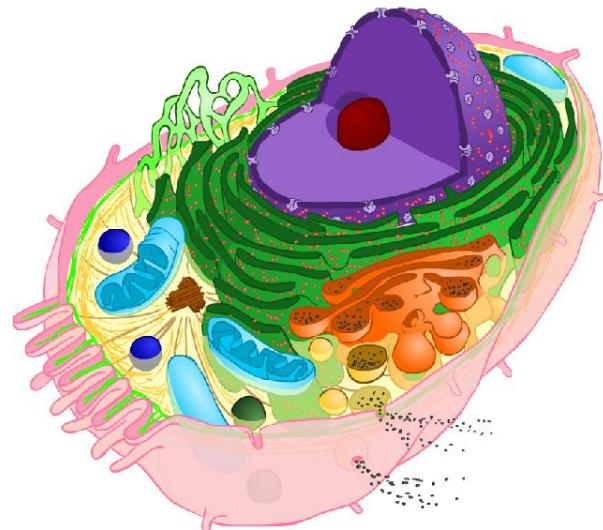


Regresivní změny a adaptace



FN MOTOL



**2. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
UNIVERZITA
KARLOVA**

MUDr. Jan Balko, Ph.D.

Department of Pathology and Molecular Medicine,
2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and
Motol University Hospital

Regresivní změny

- adaptace až smrt buněk v reakci buněčný stres (patologický stimul)
- řada různých stavů v závislosti na intenzitě a rychlosti příčiny

intenzita buněčného stresu

dystrofie → atrofie → nekróza → smrt

Dystrofie

- *dystrophia*, "degenerace"
- při **nejnižší intenzitě** buněčného stresu (vrozené / získané příčiny)
- vznik **poruchy metabolizmu** → porucha **výživy** (*dys-* + *-trophia*) → **akumulace metabolitů** (intra- / extracelulárně)

intenzita buněčného stresu

dystrofie → atrofie → nekróza → smrt

Dystrofie

- metabolické poruchy můžeme klasifikovat z **biochem.** hlediska
 - 1)** poruchy metabolismu bílkovin (proteinů)
 - 2)** poruchy metabolismu cukrů (sacharidů, glycidů)
 - 3)** poruchy metabolismu tuků (lipidů)
 - 4)** poruchy metabolismu vody
 - 5)** poruchy metabolismu minerálů
- předmětem cyklu přednášek **Metabolické příčiny nemocí**

Atrofie

- *atrophia*

- při **střední intenzitě** buněčného stresu
 - mezi dystrofií a nekrózou (blíž dystrofii)

- úbytek počtu / velikosti buněk → **zmenšení** orgánu
 - zejména parenchymatózní orgány

intenzita buněčného stresu

dystrofie



atrofie



nekróza

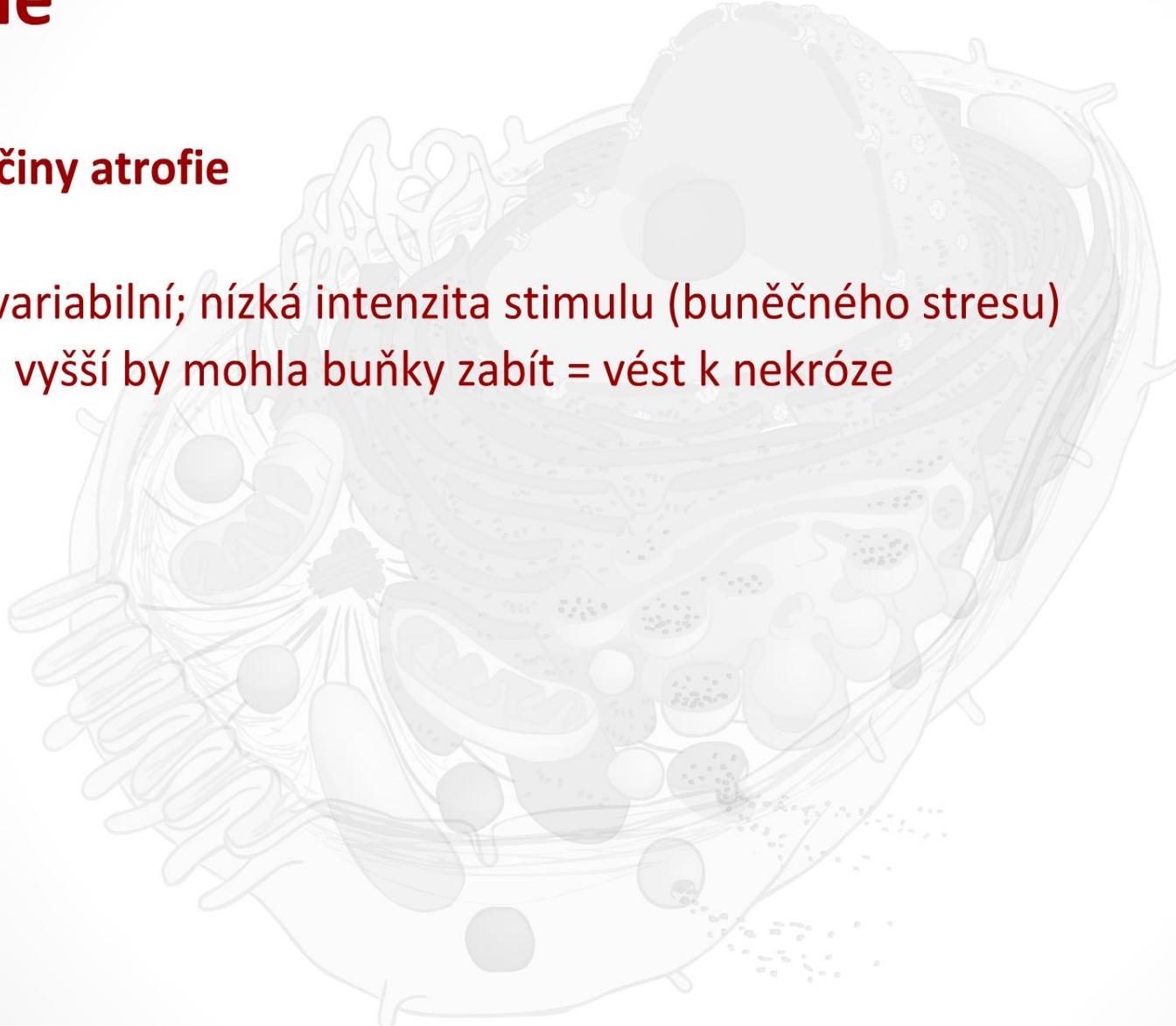


smrt

Atrofie

Příčiny atrofie

- variabilní; nízká intenzita stimulu (buněčného stresu)
 - vyšší by mohla buňky zabít = vést k nekróze



Atrofie

1) senilní

- "fyziologický" úbytek objemu kostí a svalů ve stáří, ovaria, děloha

2) involuční

- involuce thymu, děloha a prsa po graviditě, embryonální

3) alimentární

- malnutrice, nádorová kachexie z nechutenství, mentální anorexie

4) tlaková

- benigní nádory, aneuryzma, hydronefróza

5) neurogenní / hormonální

- periferní obrna

6) vaskulární

- atrofie mozku, ledvin...

7) z inaktivity

- svalová atrofie

Atrofie

- **kachexie** = celková atrofie organizmu (sešlost, chátrání)
 - tuk → lymfoidní tkáň → svaly → CNS (dlouho zachováno)
- může vést k **marasmu** ("umoření")
 - rozvrat metabolismu a ztráta nervové a hormonální koordinace

Atrofie

- **miroskopie** = nenápadná
 - vyšší bazofilie, ztráta tuku a glykogenu; lipofuscin, pyknóza

Atrofie

Typy atrofie

1) Prostá (simplexní)

- zmenšení **objemu** buněk (opakem hypertrofie)
 - játra, svaly, myokard...
 - např. *atrophia fusca* (hnědá atrofie plic, srdce, jater)

2) Numerická

- zmenšení **počtu** buněk (opakem hyperplázie)
 - *atrophia lipomatosa* (pankreas, srdce, KD, sval = pseudohypertrofie)
 - *atrophia fibrosa* (selhání KD)
- **hypotrofie** = kongenitální generalizovaná atrofie (h. novorozenci)
- **hypoplázie** = kongenitální vývin malého orgánu

Nekróza

- *necrosis*
- při **vysoké intenzitě** buněčného stresu
- 1. typ **buněčné smrti** (ohraničené odumření organizmu *intra vitam*)
- destrukce jednotlivých buněk / tkáně / orgánu (organizmus naživu)
 - i selektivní (prox. renální tubuly po otravě Pb)

The diagram illustrates the progression of tissue damage. A red diagonal band labeled "intenzita buněčného stresu" (intensity of cellular stress) slopes upwards from left to right. Below this band, a sequence of stages is shown: "dystrofie" (dystrophy) leads to "atrofie" (atrophy), which then leads to "nekroza" (necrosis), and finally to "smrt" (death). Arrows indicate the progression between these stages.

dystrofie → atrofie → nekróza → smrt

Nekróza

Příčiny nekrózy

- široké spektrum příčin (společným znakem **smrtící intenzita**)
- **denaturace proteinů** (ztráta terciální struktury) a **proteolýza**

Nekróza

1) anoxie

- porucha zásobení O₂ (předchází hypoxie)

2) ischemie

- zástava průtoku krve (předchází oligemie)
- ischemická nekrotizace = **infarkt**
- venostatická nekrotizace = **infarzace**

3) fyzikální

- trauma, termální poškození, elektřina, RTG a gamma záření

4) chemické

- hyperkalémie, parathormon, pankreatické enzymy, otravy

5) biologické

- infekční = bakterie (+ toxiny), viry, mykózy, paraziti
- neinfekční = imunitní (zánět)

Nekróza

Mikroskopie

- **cytoplazma** ztrácí bazofilii a stává se silně eozinofilmí
 - **jádro** degeneruje (*pyknóza*, parietální hyperchromázie) a rozpadá se (*karyorhexe*, *karyolýza*)
 - tkán nahrazena amorfním eozinofilmím materiélem
-
- **demarkace** od okolních tkání se **zánětlivou odpovědí**
 - časem nekróza **sekvestruje** (separuje se), s následnou **resorpcí** a zhojením **reparací**
 - + někdy nasedají další změny (např. kalcifikace)

Nekróza

Typy nekrózy

- historicky rozlišeny pouze **makroskopickým obrazem**
 - určený příčinou + postiženým orgánem + reakcí okolí

Nekróza

1) Prostá (simplexní) nekróza

- postižen izolovaně **1 typ tkáně**
- **makroskopie** = nenápadná (změna barvy / konzistence)
 - např. fragilní nahnědlé svaly
- infarkt svalu, popáleniny I. stupně, Pb otrava

Nekróza

2) Koagulační nekróza

- vzniká v orgánech **bohatých na bílkoviny**
- **makroskopie** = gelatinózní vyschlá žlutá edematózní depozita (ischemicky tvar určen cévním zásobením = kužel / lamelární)
- reparace za vzniku **jizvy** (našedlá, z periferie)

Nekróza

2) Koagulační nekróza

Zenkerova nekróza

- voskovitá nekróza svalů (chřipka, tyfus, tetanus)

Kaseózní (kaseifikační, sýrovitá) nekróza

- zvláštní subtyp se 4. typem hypersenzitivity (TBC)
- **makroskopie** = obrau vyschléhomazacího sýru (bělavá, drolivá)
- **mikroskopie** = **poprašek** (bazofilní debris / detritus), granulomy

Nekróza

3) Kolikvační (likvefakční) nekróza

- vzniká v orgánech **bohatých na vodu**
 - mozek, pankreas, absces (v jakémkoli orgánu)
- makroskopie = tekutá nekrotická masa
 - **CAVE** likvefakce mozku je sekundární vlivem sáknutí likvoru
- reparace za vzniku **pseudocysty**

Nekróza

4) Hemoragická nekróza

- koagulační / kolikvační nekróza se sekundárním **krvácením**
 - **kolaterály** (plíce = dvojí oběh; střeva)
 - **infarzace** (blokace žilního odtoku, např. střeva)
 - **reperfuze** (revaskularizace IM)
- **makroskopie** = nekrotické hmoty nasáklé krví
 - plicní infarkt, infarzace střev, HSV hemoragická encefalitida, Waterhouse-Fridrichsenův syndrom...
- reparace za vzniku **jizvy** / **pseudocysty**

Nekróza

5) Fibrinoidní nekróza

- způsobena **poškozením cév z ukládání imunokomplexů**
 - SLE, skleriodermie, vaskulitidy, RA, maligní nefroskleróza...
- **makroskopie** = nenápadná (viditelná max. komplikace)
 - aneuryzmata, endokardiální, kožní či kloubní noduly...
- **mikroskopie** = depozita fibrinu v nekrotické stěně cév / stromatu
 - "fibrinoid" (= fibrin) je eozinofilní amorfni materiál (v H&E), červeně zvýrazněný v Trichromu

Gangréna

- *gangraena, sněť*
- sekundárně **modifikovaná nekróza**



Gangréna

1) Suchá gangréna

- *gangraena sicca*, mummifikace
- nekróza modifikovaná **vyschnutím** (příčinou obvykle ischemie)
 - vystavení O₂, který hubí anaerobní bakterie, čímž brání hnití
- **makroskopie** = suchá tmavě červeno-černá a svraštělá část těla
 - ostré ohraničení s možností autoamputace
 - Hb oxygenace vede ke vzniku černého hematinu
- např. ICHDK, meningokoková sepse, "fyziologicky" pupečník

Gangréna

2) Vlhká gangréna

- *gangraena humida, sphacelus*
- nekróza modifikovaná **bakteriemi**
 - **makrokopie** = oteklá hnilobná šedozelná páchnoucí masa
 - bakterie produkují sirovodík + z Hb verdhemoglobin
 - noma (Fusospirilóza), Vincent-Plautova angína, sterkorální peritonitida, Fournierova gangréna, akutní apendicitida, sakrální decubity, plicní gangréna, "diabetická noha"...

Gangréna

3) Plynatá gangréna

- *gangraena emphysematosa*
- nekróza modifikovaná plyn-**produkujícími bakteriemi**
 - *Clostridium perfringens*
- **makroskopie** = rychle progredující masivní edém s třáskajícími bublinkami metanu ("čerstvý sníh")

Apoptóza

- **programovaná buněčná smrt ("indukovaná sebevražda buňky")**
 - 2. typ buněčné smrti vedle nekrózy (pomezím nekroptóza)
 - **bez reakce** okolní tkáně
- nutná k zachování **tkáňové homeostázy** (protipól buněčného dělení)
 - embryonální vývoj = oddělení prstů apod.
 - likvidace nebezpečných buněk = nádorové, infikované viry...
 - likvidace starých buněk = proliferující tkáně (epitely, hepatocyty, lymfocyty)
- + pyroptóza, anoikis, feroptóza

Apoptóza

Proces apoptózy

- vysoce **regulovaný** a kontrolovaný proces
 - sestává z několika **fází**
- klíčovou roli hraje tumor-supresorový gen ***p53***
 - "strážce genomu"
 - nemutovaný spouští autodestrukci buněk s ireverzibilně poškozenou DNA (nádorové buňky...)
 - blok apoptózy = **kancerogeneze** (mutace *p53*, *BCL2*...)

Apoptóza

Proces apoptózy

1) Iniciální fáze

- ligand navázán na "receptory smrti" → aktivace kaspáz

2) Exekutivní fáze

- kaspázy navodí buněčnou smrt
- **svraštění** buňky a **kondenzace chromatinu** (pyknóza / parietální chromázie) → **karyorhexe** (selektivní DNA fragmentace) → **eozinofilie** cytoplazmy (membrány zůstávají intaktní) → formace **apoptotických tělisek** → **fagocytóza** makrofágy v okolí

Apoptóza

	Nekróza	Apoptóza
Rozsah	velká (oblast tkáně / orgán)	malá (izolované buňky)
Objem buňky	zvětšený	zmenšený (svraštění)
Membrány	ruptura	intaktní
Jádro	rozpad jaderného obalu a DNA	kondenzace a fragmentace DNA
Mitochondrie	oteklé	intaktní
Integrita buňky	rozpad	apoptotická tělíska
Reakce okolí	zánětlivá odpověď	fagocytóza ("uklidové reakce")

"Progresivní změny"

- zvětšení / nárůst tkání (oproti regresi / degeneraci)
- zahrnuje **hojení** i další procesy



"Progresivní změny"

1) Hypertrofie

- *hypertrophia*
- zvětšení orgánu vlivem navýšení **objemu** buněk
 - vliv zvýšené syntézy buněčných komponent (**bez** dělení)
- "postmitotické" buňky (kardiomyocyty, svalová vlákna)

"Progresivní změny"

1) Hypertrofie

1) fyziologická

- funkční (srdce, svaly), hormonální (gravidita)

2) patologická

- inefktivní práce s vysokými metabolickými nároky
- *Cor hypertonicum / pulmonale*, chlopenní vady srdce, *morbus Hirschprung*, trabekulizace svaloviny moč. měchýře při BHP

"Progresivní změny"

2) Hyperplázie

- zvětšení orgánu vlivem **zvýšeného počtu** jeho buněk
 - vliv namnožení (proliferace) buněk procesem buněčného dělení
- "labilní" (epitely, slizniční buňky) / "stabilní" buňky (parenchym)
- může být v kombinaci s hypertrofií

"Progresivní změny"

2) Hyperplázie

1) fyziologická

- aktivace LU, hormonální (prsa v pubertě, uterus během gravidity), regenerace jater, ageneze plíce, resekce ledviny...

2) patologická

- hyperplázie prostaty / endometria

"Progresivní změny"

3) Metaplázie

- konverze buněčného typu
- reverzibilní **náhrada** differencované tkáně za jinou
- obvykle vyvolána chronickým drážděním, mechanickou irritací, či vzácněji avitaminózou A...

"Progresivní změny"

3) Metaplázie

- kolísá od pouhé **modulace** po "přeprogramování" tkáně
 - **epiteliální** = leukoplakie, skvamózní / intestinální metaplázie
 - **mezenchymální** = met. osifikace, extramedulární hematopoéza
- riziko vzniku **malignity**

"Progresivní změny"

4) Dysplázie

- změna fenotypu buněk (**prekanceróza**)
 - genetické aberace v dysplastických buňkách
- řada stupňů dysplázie až **carcinoma in situ** (neinvazivní karcinom)
- vliv kouření, radiace, refluxu, virů (HPV)...

CAVE

- **orgánová dysplázie** značí patologický embryonální vývin orgánu
 - např.Tuberózní skleróza (aglomeráty gangliových buněk mozkové kůry bez hexalaminární struktury)

Literatura

- POVÝŠIL, C.; ŠTEINER, I. Obecná patologie, 1. vydání.
Nakladatelství galén, 2001
- STEJSKAL, J. Obecná patologie v poznámkách, 2. vydání. 2001
- BEDNÁŘ, B.; MIŘEJOVSKÝ, P., Obecná patologie. 1994
- www.wikipedia.com