

**Přednáška z
obecné patologie
– regresivní a
progresivní
změny.**

**Regresivní změny -
apoptóza**

**Regresivní změny -
nekróza**

Atrofie, kachexie, smrt

**Progresivní změny,
hojení**

REGRESIVNÍ ZMĚNY		PROGRESIVNÍ ZMĚNY
APOPTÓZA	-> smrt buňky	HYPERPLAZIE
NEKRÓZA	-> smrt buňky	HYPERTROFIE
GANGRÉNA	-> smrt buňky	REGENERACE
		REPARACE
ATROFIE	-> alterace vzhledu / funkce	METAPLAZIE
DYSTROFIE	-> alterace vzhledu / funkce	DYSPLAZIE
		NEOPLAZIE

Regresivní změny

Apoptóza

= programovaná smrt, aktivní proces (spotřeba energie ve formě ATP)

- **!! nevyvolává zánětlivou reakci!!**
- zachování buněčných membrán -> rozpad -> apoptotická tělíska
- fáze:
 - indukce apoptózy**
(trauma; nedostatek GF; interakce CD8⁺ T-lymfocytů s cílovými bb.; vazba ligandu na receptor – např. Fas, TNF)
 - aktivace efektorů apoptózy**
(p53; mitochondriální regulátory – např. Bcl-2 X Bax; iniciátory kaspáz; granzym B)
 - fáze degradace**

Apoptóza ve fyziologických procesech

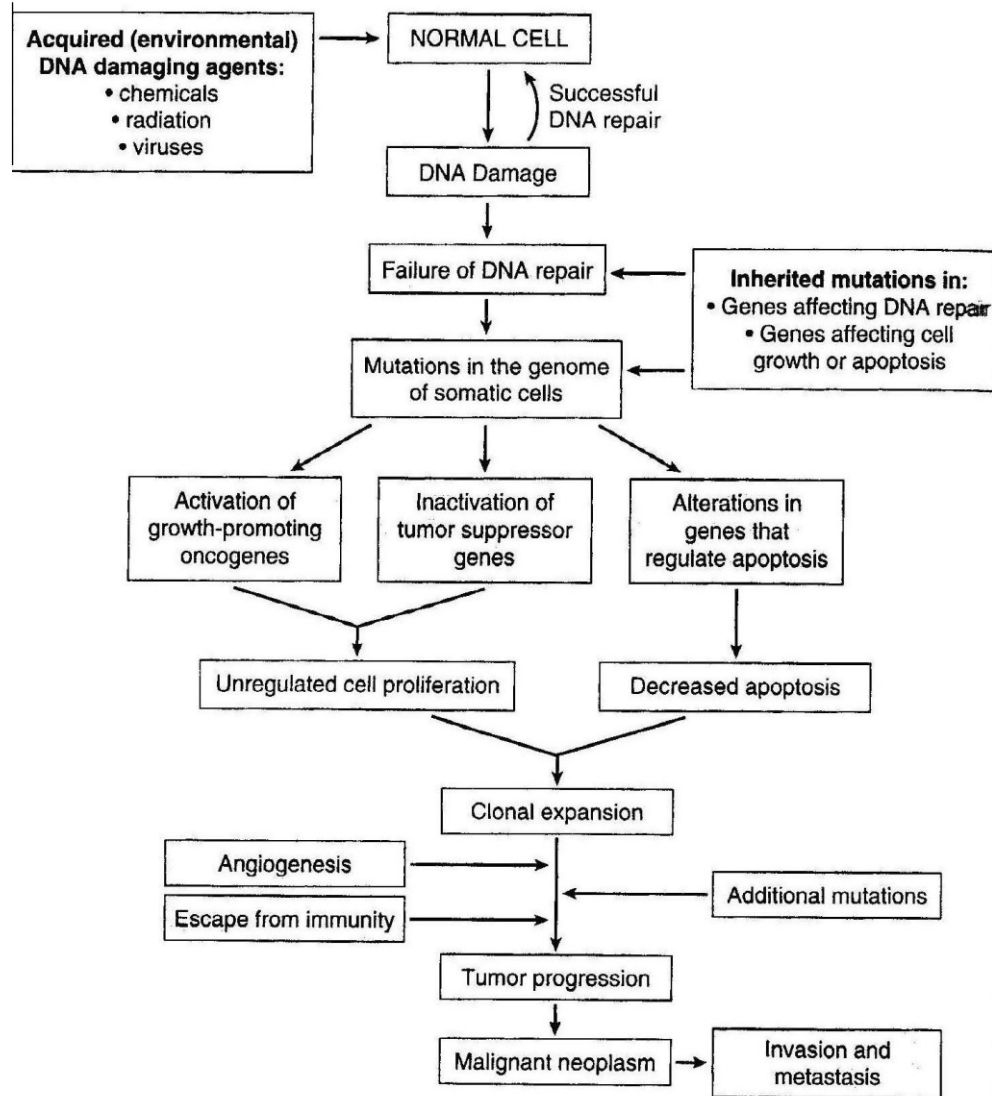
- odumření „opotřebovaných buněk“
- **obnova buněk**
 - epitel střevní sliznice
 - buňky krvetvorby v kostní dřeni
 - selekce buněk imunitního systému v zárodečných centrech lymfatických folikulů
 - zánik hormonálně řízených tkání – např. endometrium během menstruačního cyklu

Apoptóza v patologických procesech

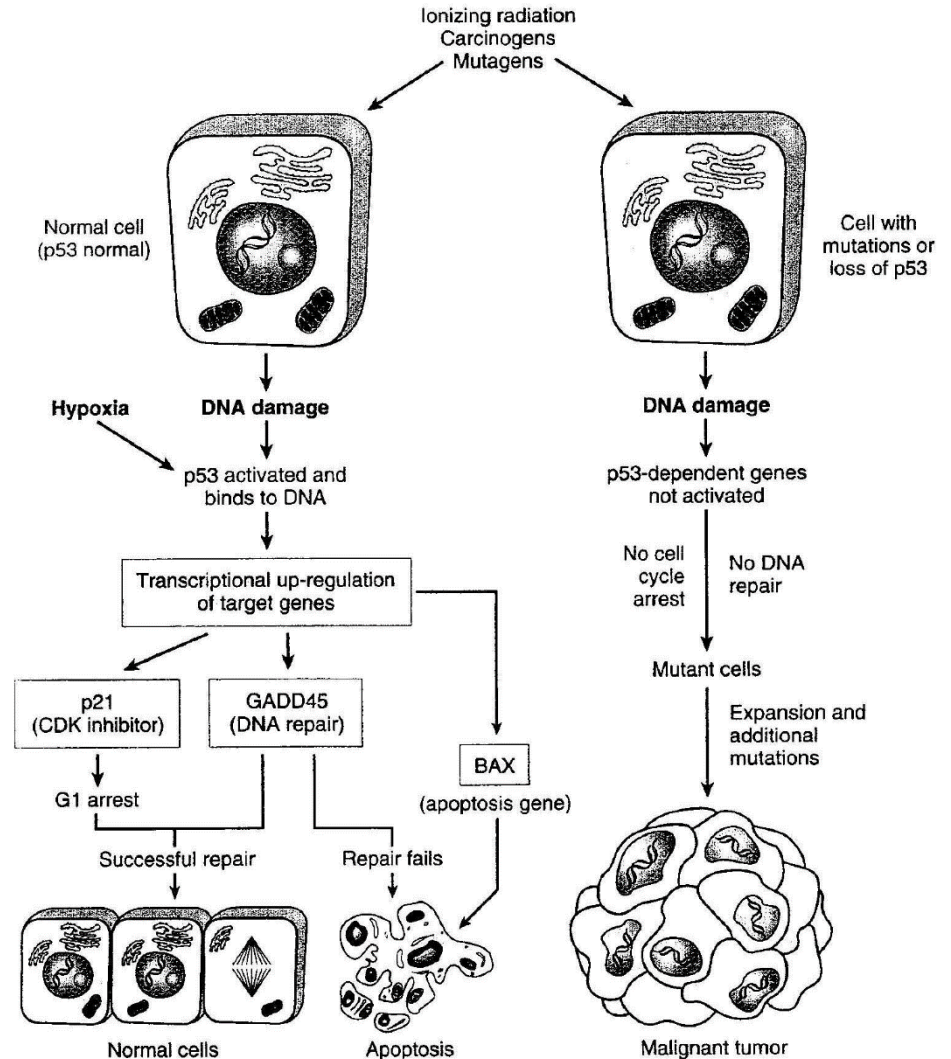
- **ztráta působení růstových faktorů (aktivace intrinsické cesty)**
 - zánik lymfocytů jejichž životaschopnost zabezpečují cytokiny a antigeny
 - hormonálně dependentní buňky (např. kastrace)
- **poškození DNA (aktivace extrinzické cesty)**
 - hypoxie, radiace, chemikálie, léky (vč. cytostatik) --→ tzv. genotoxický stres

Aktivace genu *TP53* – protein p53 zablokuje při poškození DNA buněčný cyklus v G1 fázi a buňka může poškozenou DNA reparovat. V případě velkého poškození protein p53 zpustí apoptotický rozpad. Při mutaci genu *TP53* buňka přežije, navazující mutace mohou vyvolat až transformaci do nádorové buňky

Molekulární základ nádoru



Role TSG p53



Apoptóza v patologických procesech

- **patologická inhibice apoptózy**

- nádory

- (folikulární lymfom; hormonálně dependentní nádory např. některé tumory mammy, prostaty, ovarií; karcinomy s mutací genu p53)

- autoimunitní choroby

- (SLE, glomerulonefritidy)

- infekce

- (HSV, poxviry, TBC)

Apoptóza v patologických procesech

- **patologická indukce apoptózy**
 - AIDS, virové hepatitidy
 - neurodegenerativní ch.
(m. Alzheimer, m. Parkinson, ALS)
 - myelodysplastický syndrom
(aplastická anémie)
 - ischemické poškození
(AIM)

Anoikis

= zvláštní forma apoptózy (anóikos – tulák bez domova)

- v případě uvolnění buňky ze své vazby (pomocí integrinů)
- uplatňuje se třeba v GIT při obnově sliznice
- zabraňuje kolonizovat cizí prostředí – prevence před implantací a uchycení v atypické lokalizaci
- deregulace vede u nádorových buněk ke zvýšenému riziku metastáz – ať už vzdálených či v rámci porogenního šíření v preformovaných dutinách (např. karcinomy ovaria)

Nekroptóza

= kombinuje rysy nekrózy i apoptózy

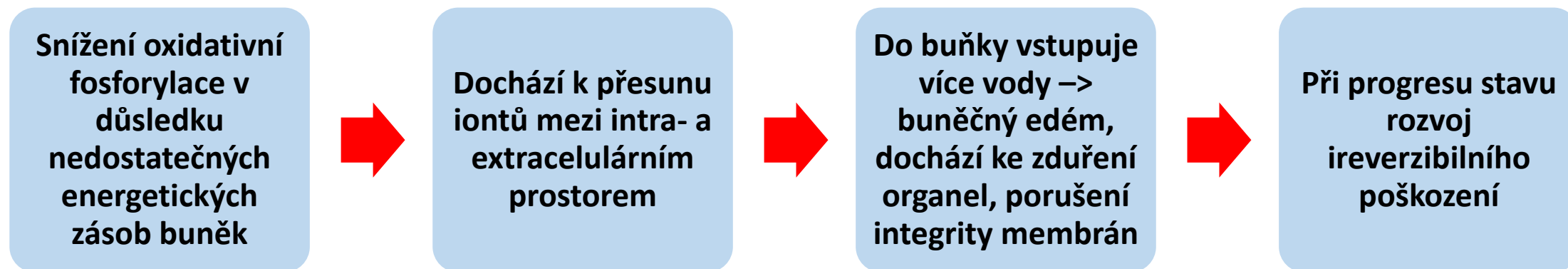
- morfologicky a biochemicky se podobá nekróze
- nastává při zduření buňky včetně organel, s následnou ztrátou integrity membrán
- na rozdíl od apoptózy se neuplatňují kaspázy
- uplatnění ve fyziologických i patologických případech:
 - při tvorbě a odbourávání růstové chrupavky
 - zánik hepatocytů při steatohepatitidě, aj.

Nekróza

= intravitální odumření tkáně (nevratný proces!!!) → vždy doprovázena vitální reakcí (= zánětem !!!)

- proces může být náhlý (smrt z plného zdraví) x nekróza vzniká postupně přes tzv. reverzibilní fázi, kdy je možné spontánně či léčebně odumření buňky/tkáně odvrátit
- příčiny: ischemie, radiace, toxiny...

Reverzibilní fáze

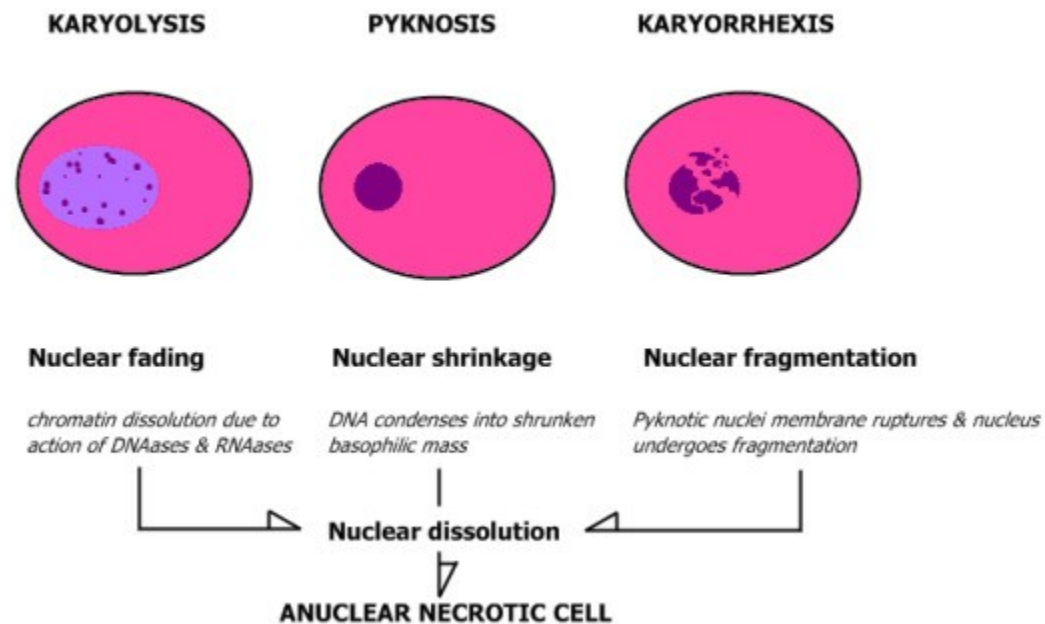
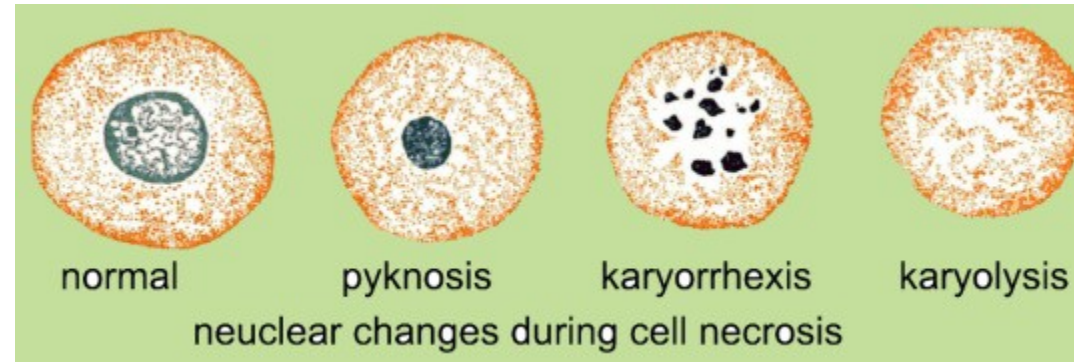


- podstatou je porucha integrity membrán buněk/organel, nastává enzymatické natrávení buněk a uvolnění enzymů do EC prostoru
- v praxi lze stanovit hodnoty aminotransferáz (ALT, AST), laktátdehydrogenáz (LDH), troponiny.

Nekróza – morfologické změny

- **mikroskopicky** (4-12 hodin), **makroskopicky** (od 24 hodin)
- **změny na jádře:**
 - karyolýza (ztráta barvitelnosti jádra)
 - karyorhexe (rozpad)
 - pyknóza (kondenzace chromatinu, zmenšení jádra a rozpad)
- **změny v cytoplazmě:**
 - hypereozinofilie (rozpad bazofilních substancí buněk – ribozomů)
 - rozpad organel a membrán
- **změny v okolí nekrózy**
 - zánětlivá odpověď - demarkační lem / absces

Nekróza – morfologické změny



zdroj: internet

Nekróza – příčiny

- **ischemické poškození**
- **fyzikální příčiny**
 - mechanické trauma, působení tepla (popálení, opaření, omrznutí), elektrický proud, ionizující záření (nehoda x léčebný efekt)
- **chemické příčiny**
 - poleptání kyselinami (koagulační n.) či zásadami (koagulační n.)
 - VCHGD, otravy houbami
 - reperfuční poškození – vysoká toxicita kyslíku
- **biologické příčiny**
 - endotoxiny či exotoxiny mikroorganismů

Nekróza - typy

- Prostá nekróza

- nekróza části tkáně - např. epidermis při mírnějším popálení
- **makro**: epidermis je zarudlá, barva se mění exsudací krevních tekutin, fibrinu, erytrocytů
-> červenočerný „strup“
- **mikro**: nekrotická epidermis se ztrátou barvitelnosti jader, edém, intraepidermální puchýřek
- může být předstupeň jiných typů nekrózy (při silnějším působením noxy)

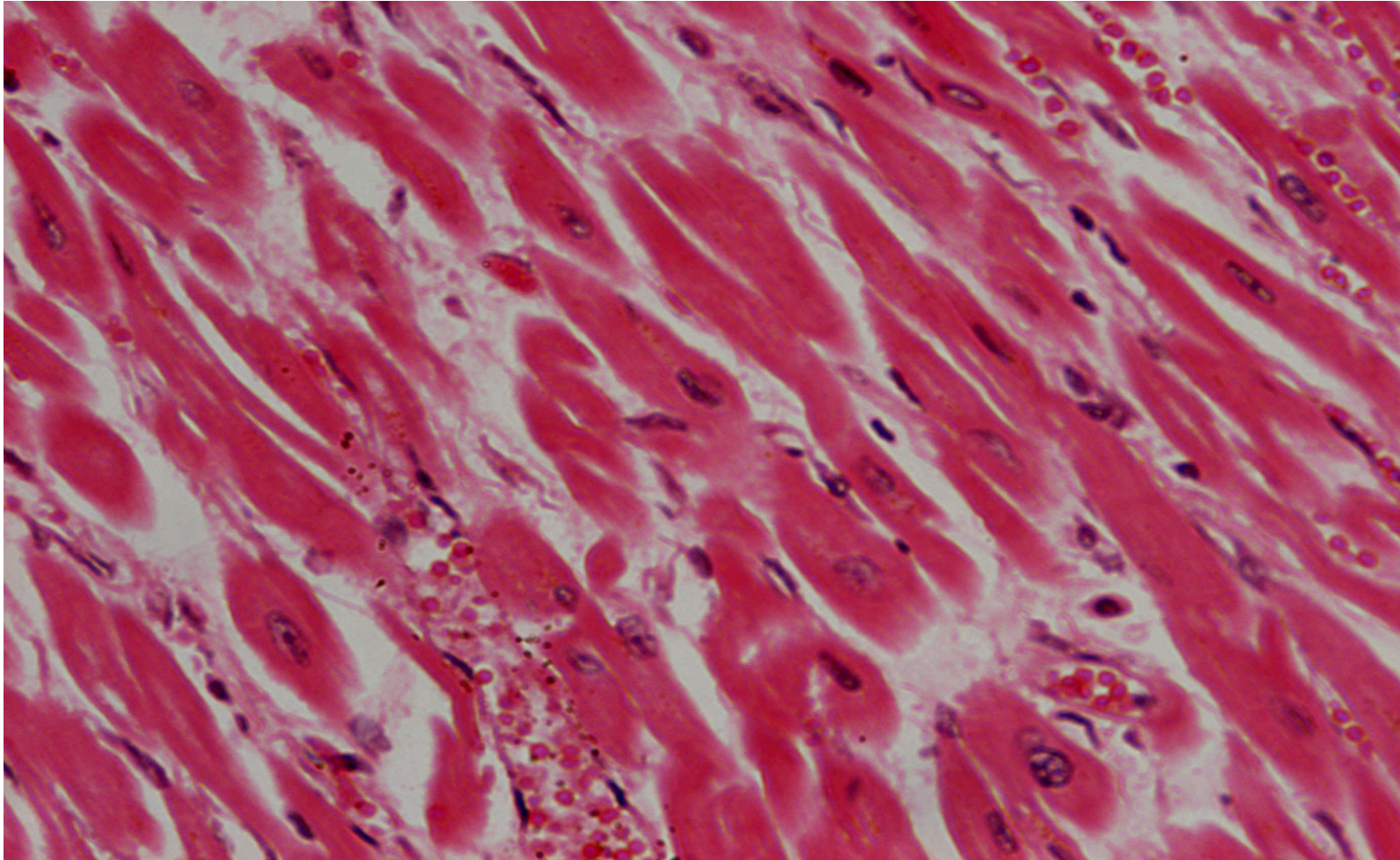
Nekróza - typy

- Koagulační nekróza
 - tkáně bohaté na proteiny -> koagulace -> solidní masa
 - makro: demarkační lem s překrvením, po čase okrové barvy
 - **ischemická forma** = infarkt
 - **hemoragická nekróza (sekundárně prokrváčená)** = hemoragický infarkt (plíce), hemoragická infarzáce (střevo) – při blokádě žilního odtoku, tkáň je prokrváčená celá
 - **kaseifikační (kaseózní/poprašková)** = modifikovaný typ nekrózy (u TBC)
 - **Zenkerova vosková nekróza** - v kosterní svalovině, makroskopicky „povařený vzhled“ (např. u tetanu, těžké chřipky)

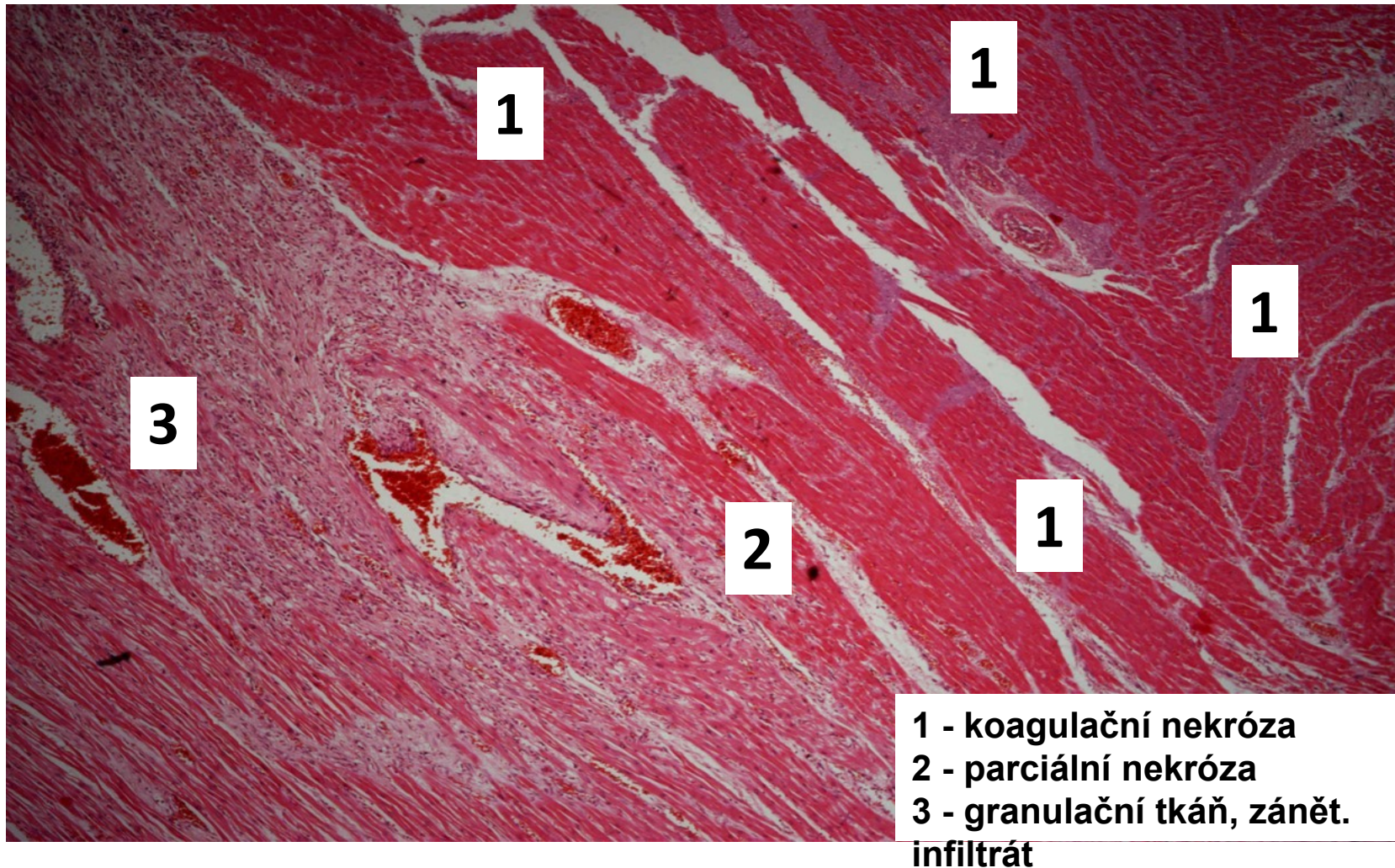
Koagulační nekróza – infarkt myokardu



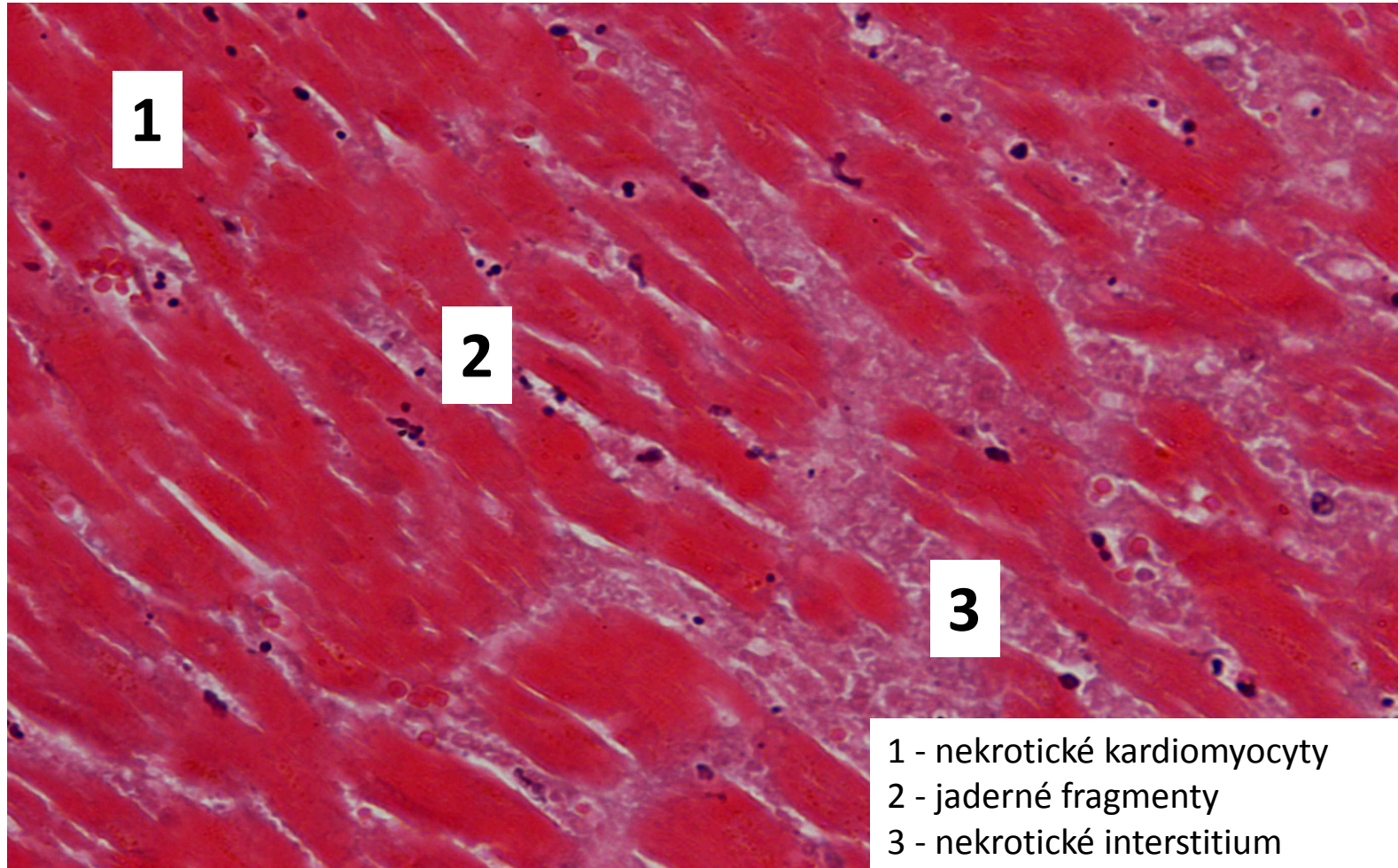
Kardiomyocyty - norma



Koagulační nekróza – infarkt myokardu



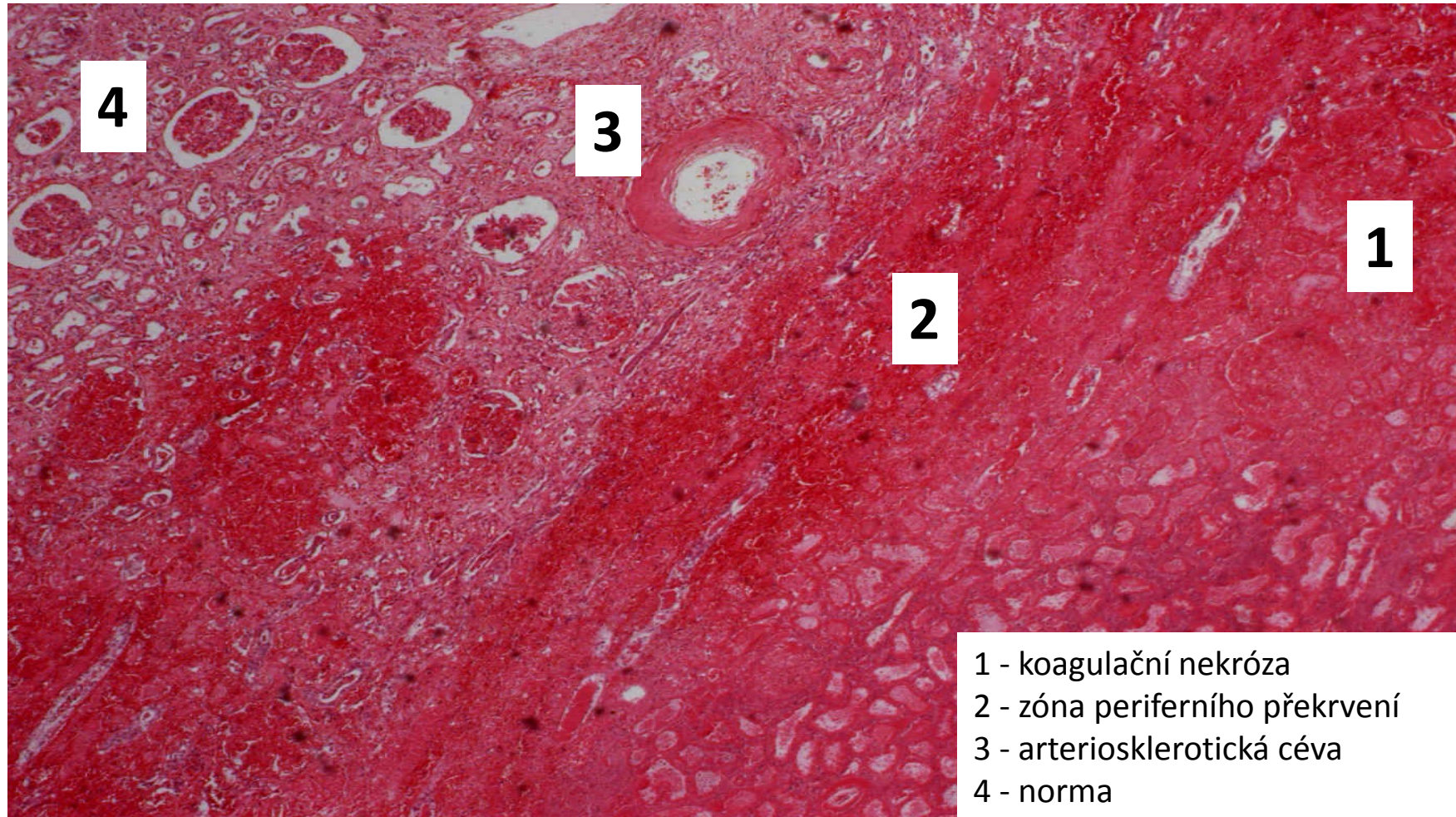
Koagulační nekróza – infarkt myokardu



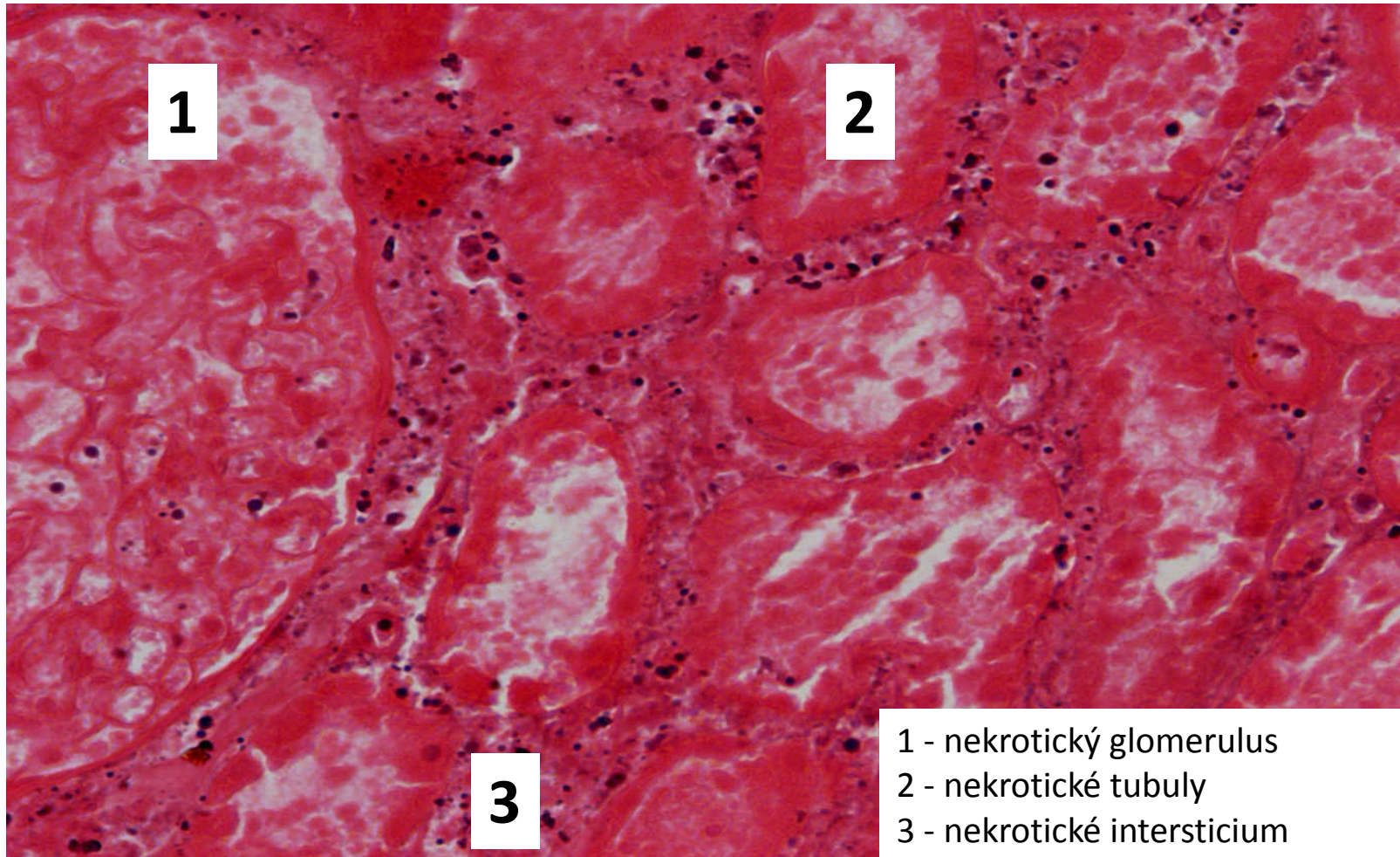
Koagulační nekróza – infarkt ledviny



Infarkt ledviny - přehled



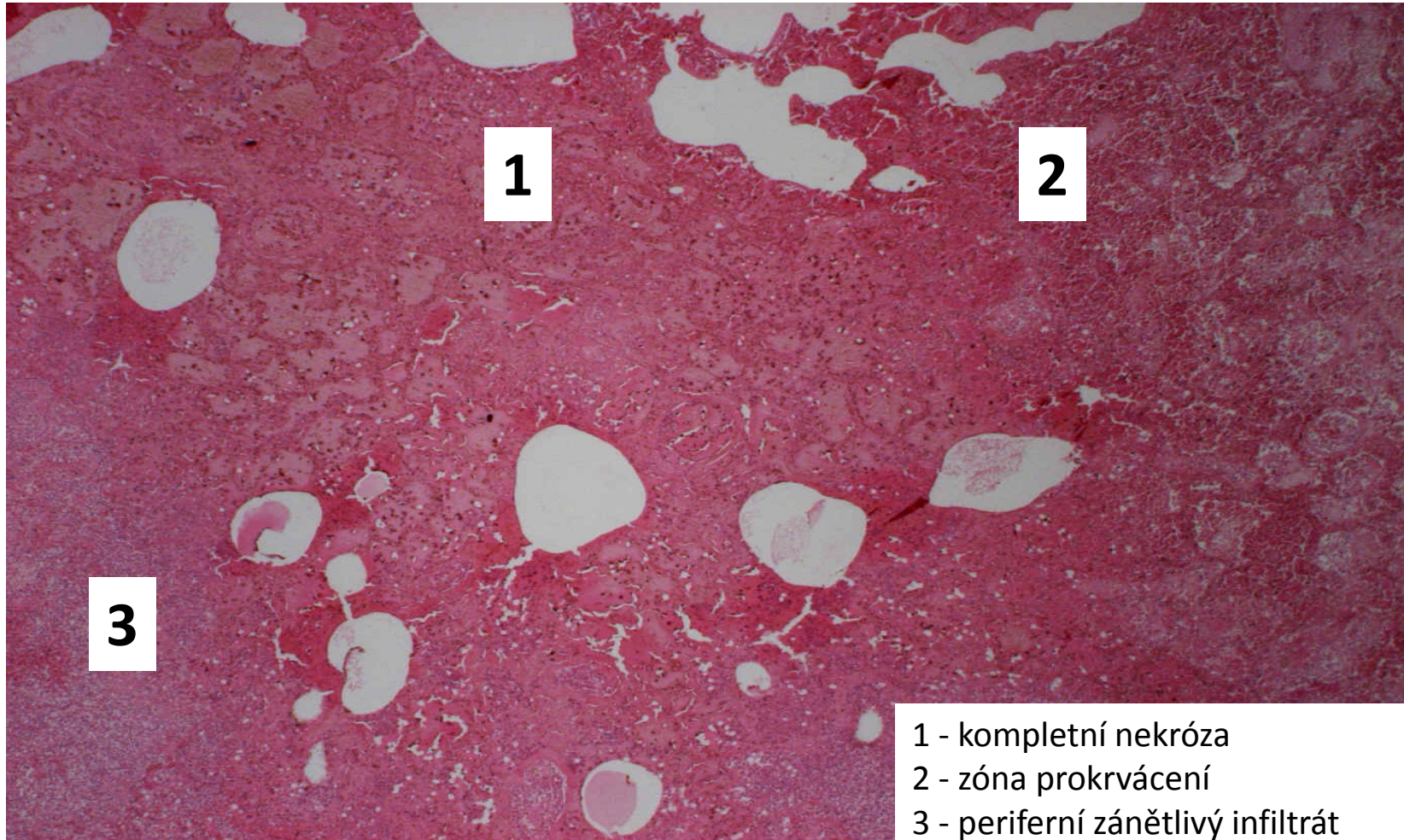
Infarkt ledviny – detail



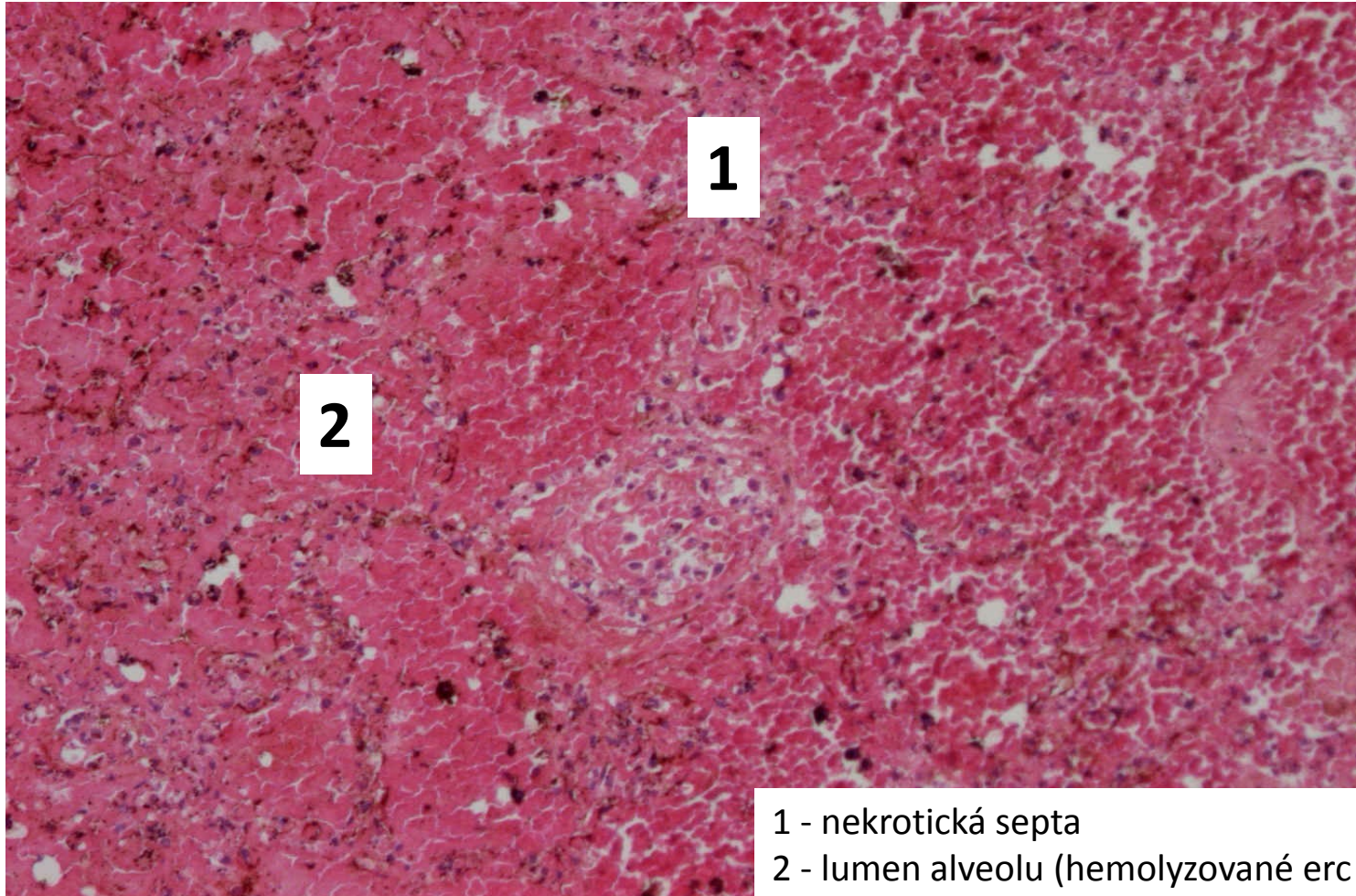
Hemoragická nekróza – infarkt plic



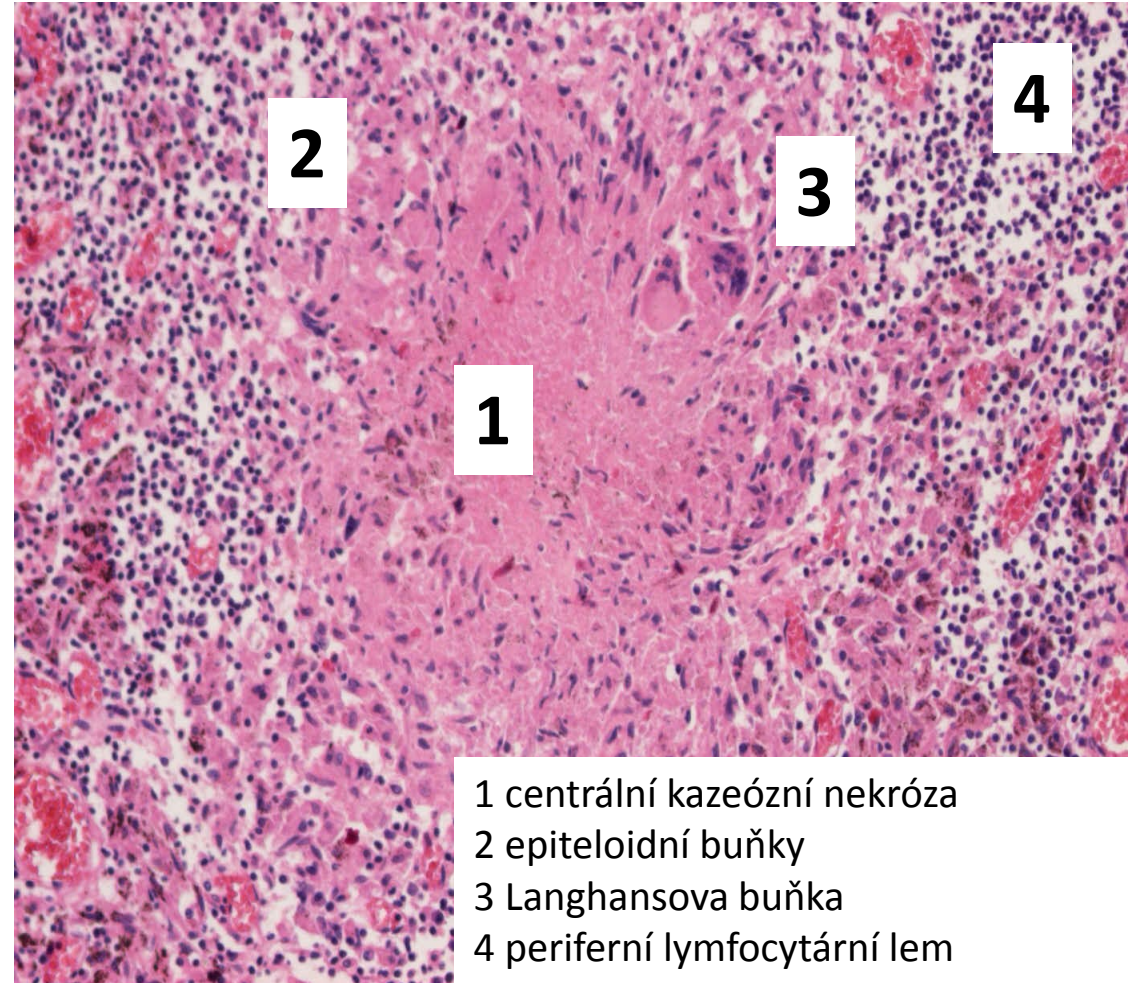
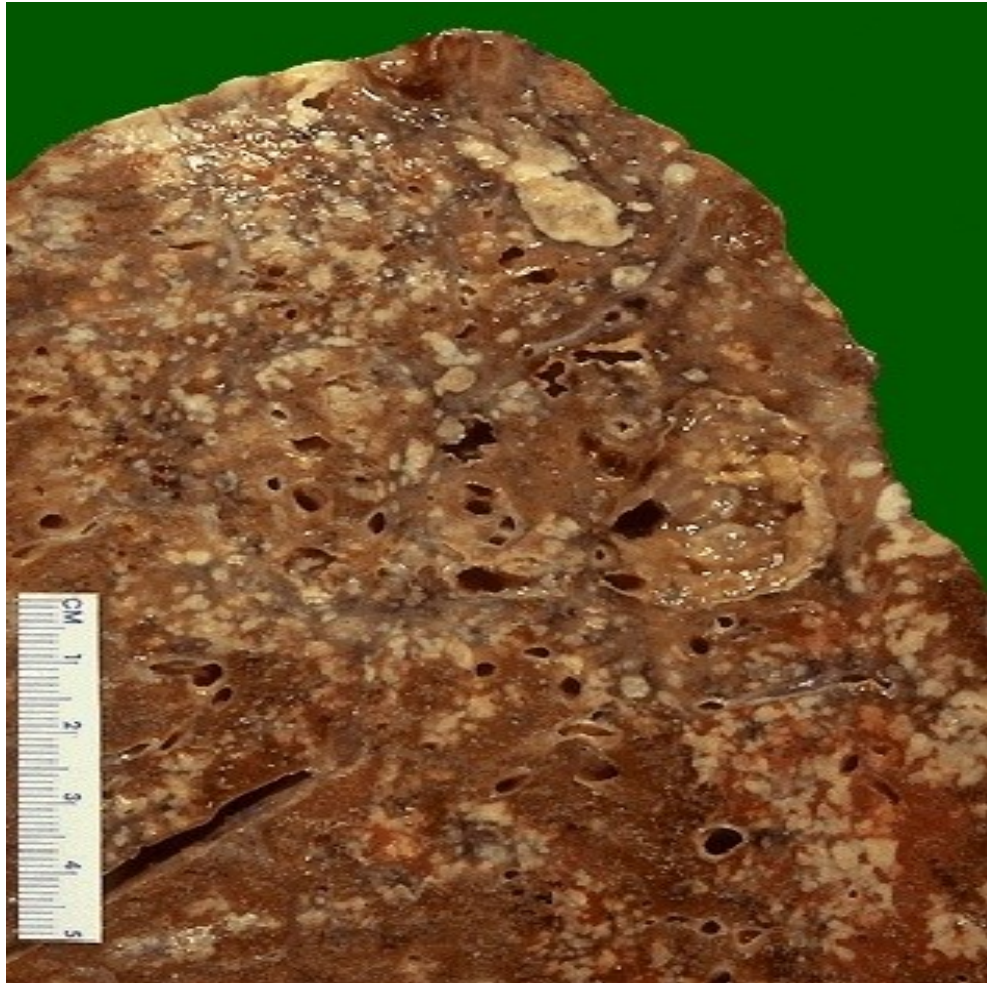
Hemoragická nekróza – infarkt plic



Hemoragická nekróza – infarkt plic



Kaseózní nekróza, TBC uzlík

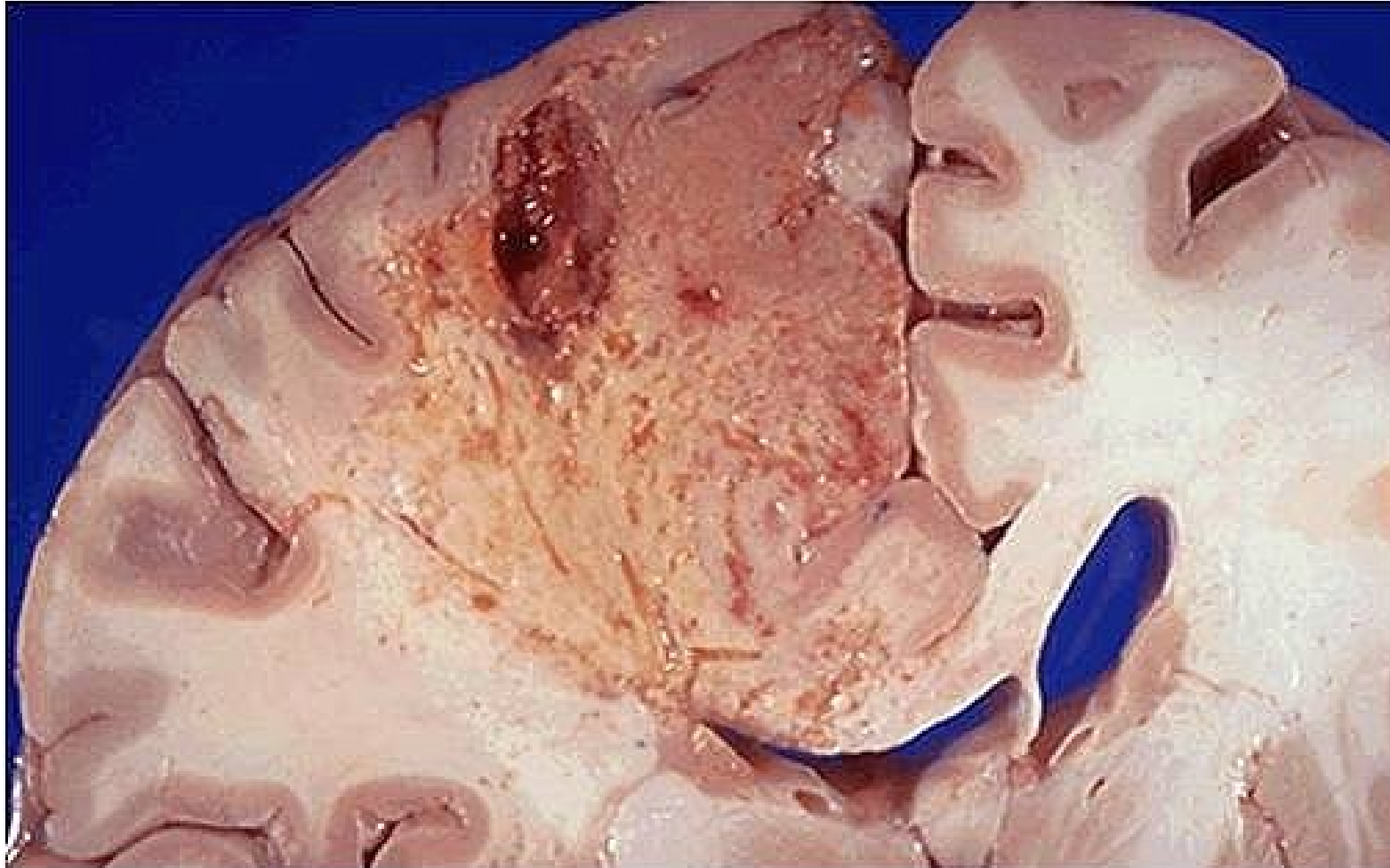


Nekróza - typy

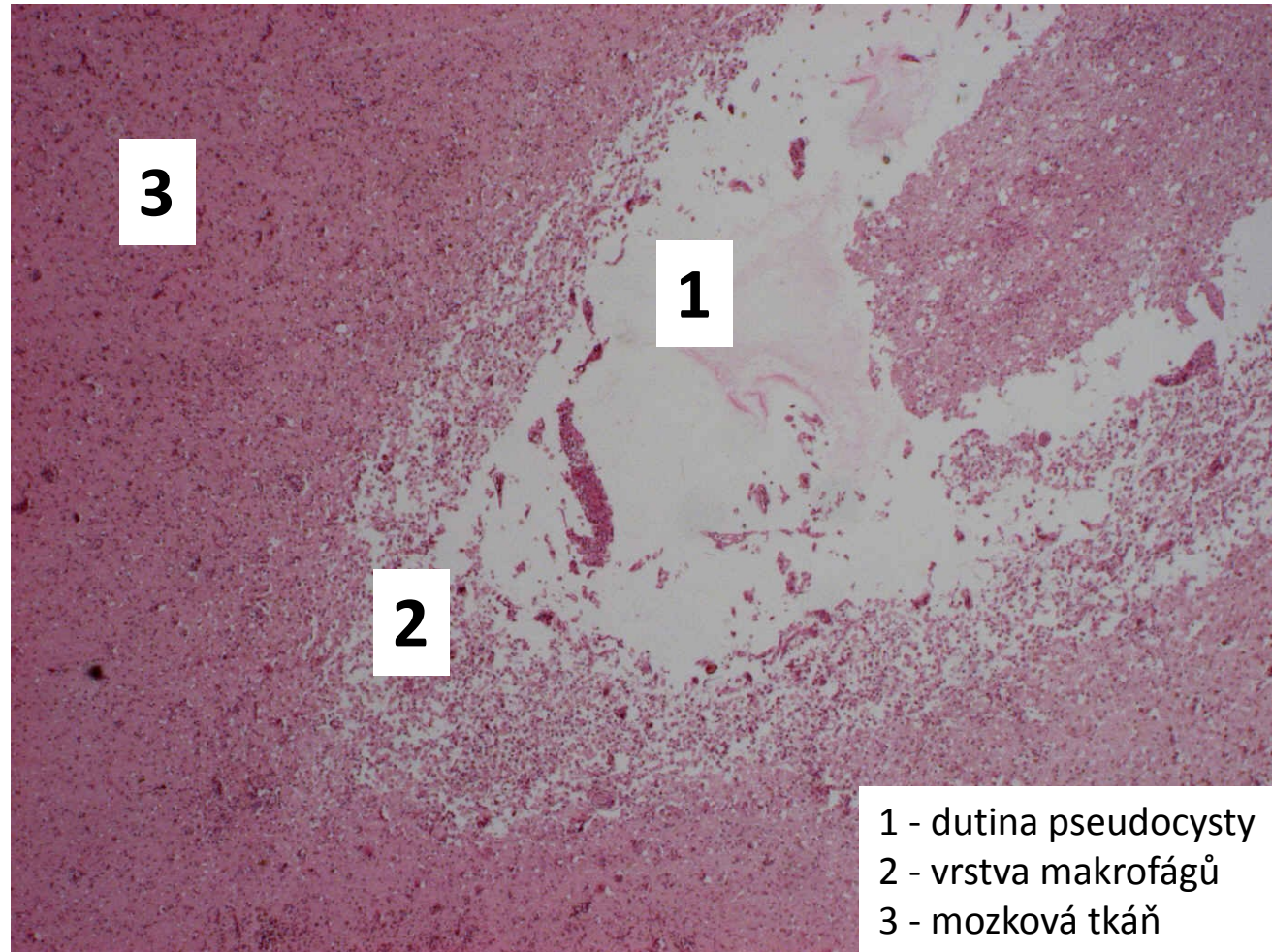
- Kolikvační nekróza

- orgány bohaté na tuky
- natrávení a zkapalnění nekrotické tkáně
- typicky mozková malacie, nekrózy pankreatu při akutní pankreatitidě

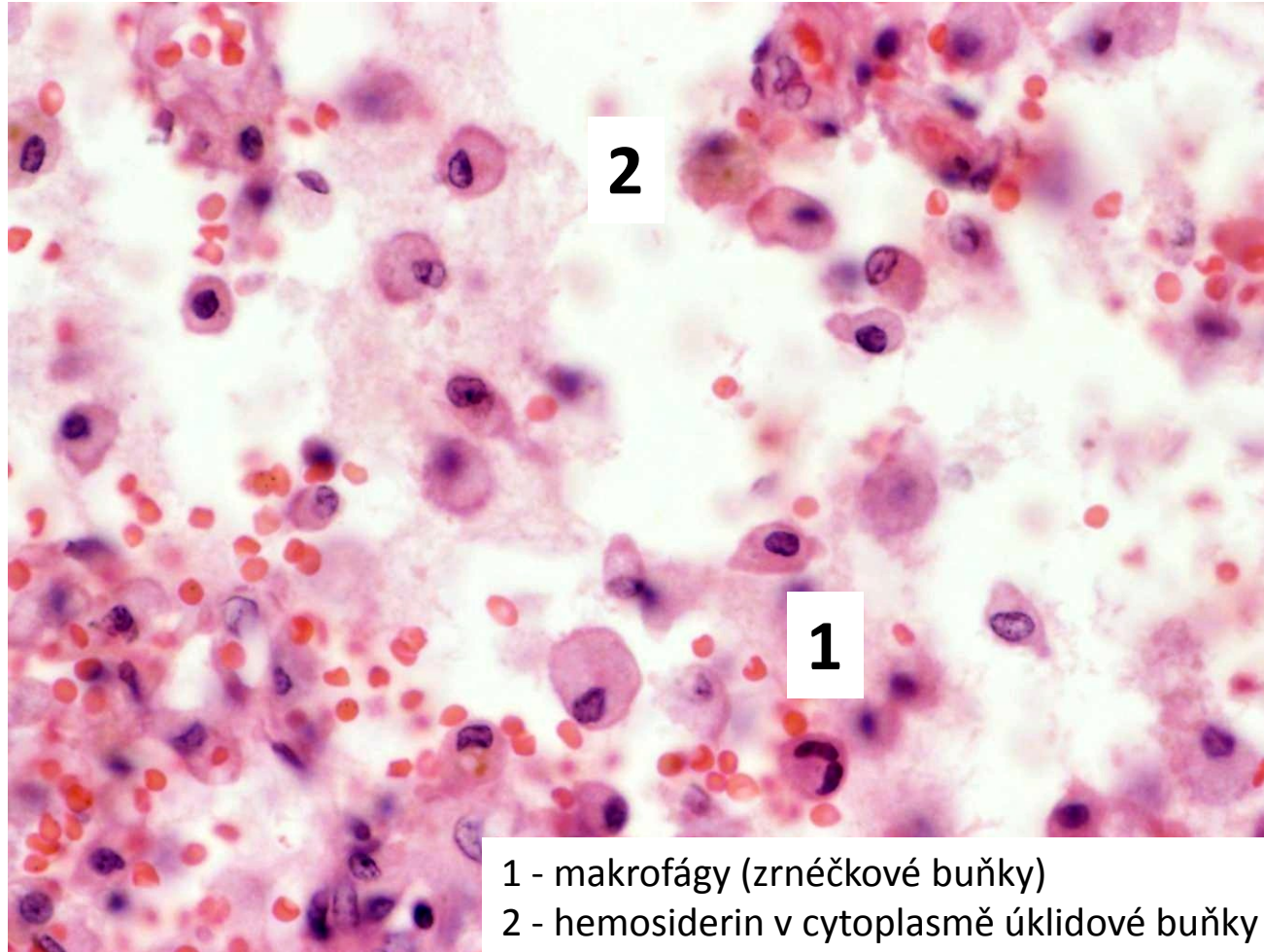
Kolikvační nekróza – mozkový infarkt, postmalatická pseudocysta



Postmalatická pseudocysta - mikro



Postmalatická pseudocysta - detail



1 - makrofágy (zrněčkové buňky)

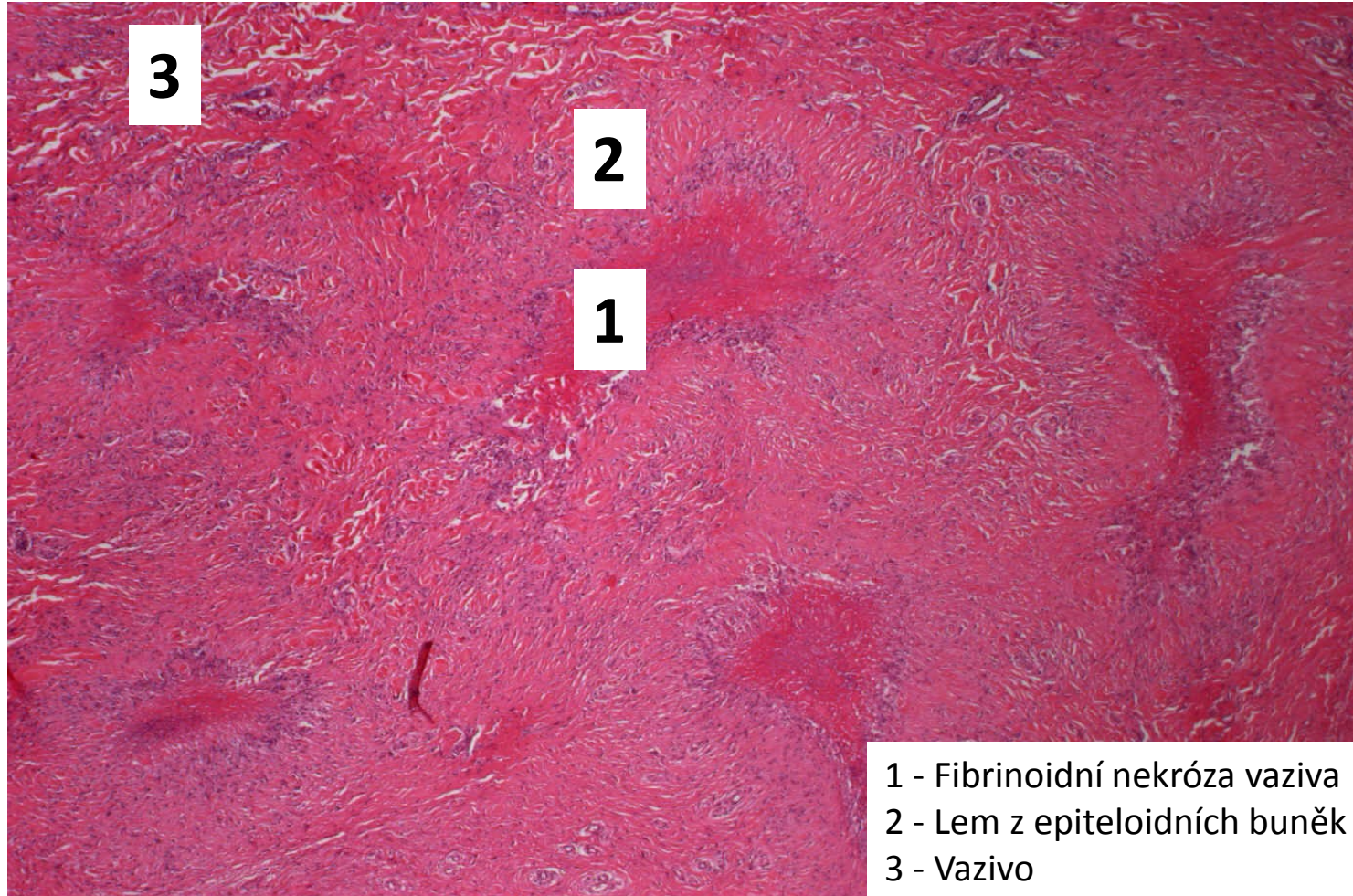
2 - hemosiderin v cytoplasmě úklidové buňky

Nekróza - typy

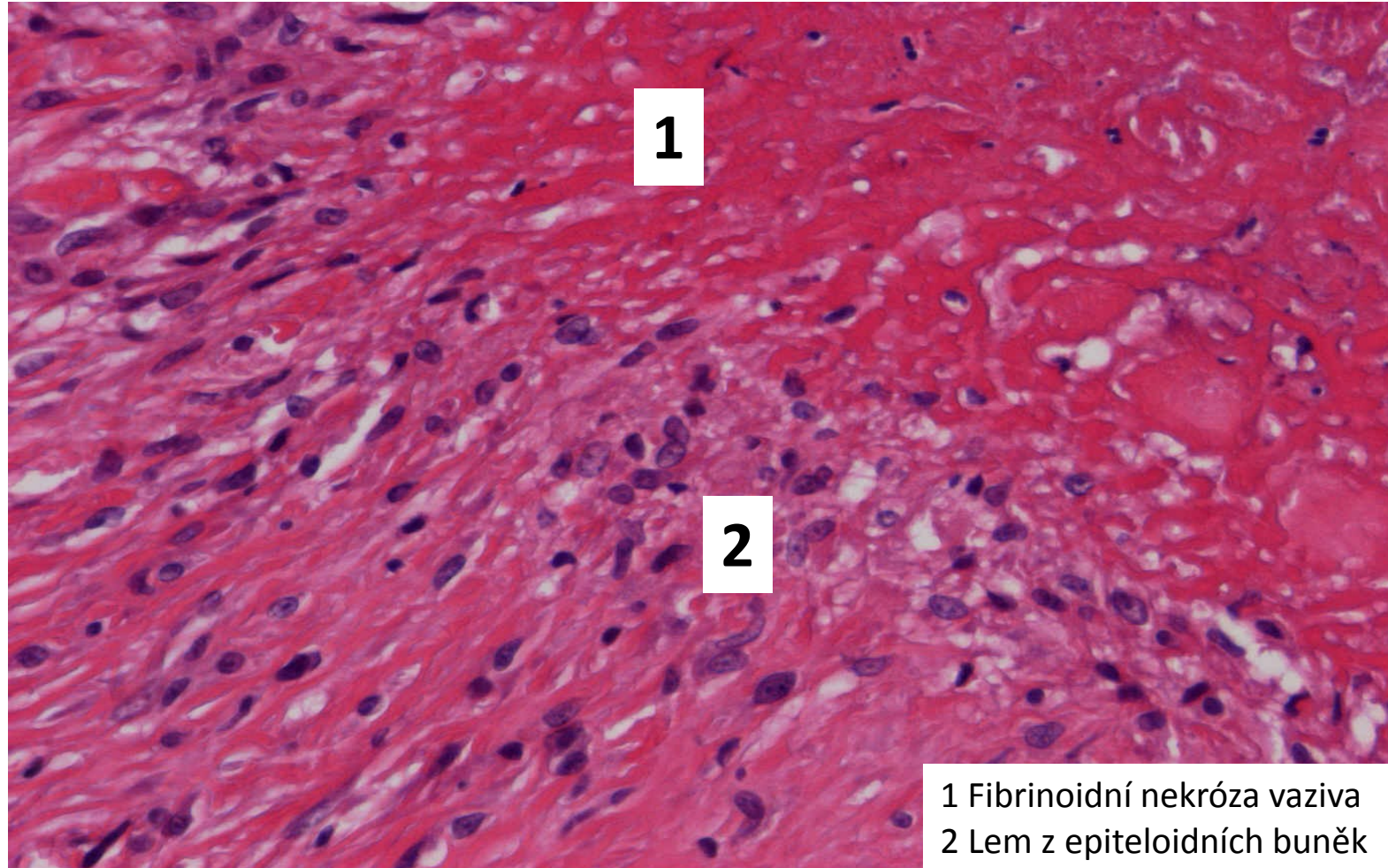
- Fibrinoidní nekróza

- speciální typ nekrózy patrný mikroskopicky
- na podkladě postižení cévní stěny arterií/arteriol
- ve stěně se deponují imunokomplexy -> narušení integrity cév -> cévní stěna je prostoupena amorfními hmotami (směs IK, fibrinu a nekrotických částí cévní stěny)
- vaskulitidy, spodina vředu, uzal při revmatoidní artritidě

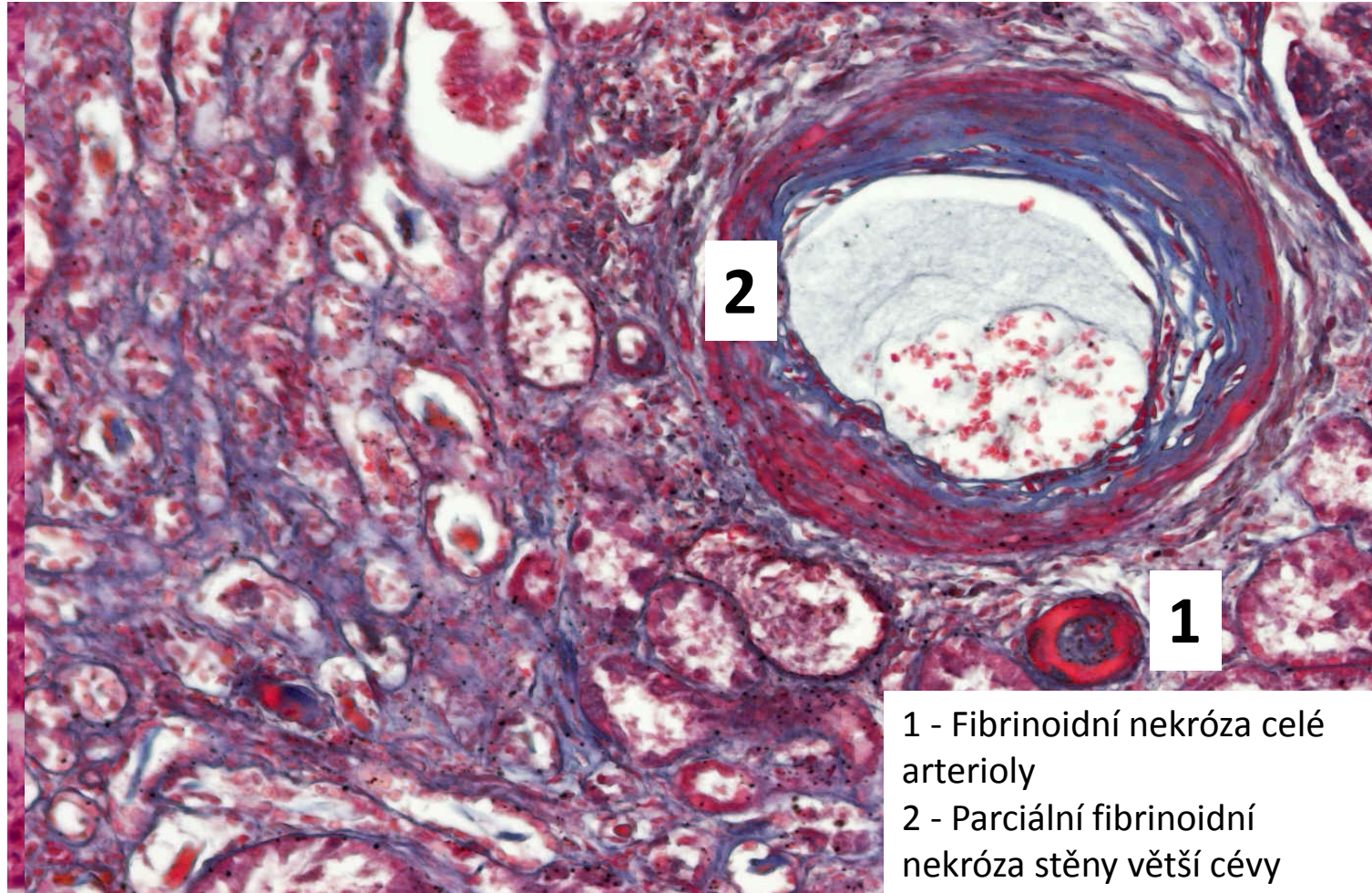
Fibrinoidní nekróza – revmatický uzel



Fibrinoidní nekróza – revmatický uzel



Fibrinoidní nekróza arterioly ledviny, speciální barvení Malloryho trichrom – **zdravé vazivo modře**, **fibrin červeně**



- 1 - Fibrinoidní nekróza celé arterioly
- 2 - Parciální fibrinoidní nekróza stěny větší cévy

Nekróza - hojení

- zánětlivě reparativní procesy
- eliminace nekrotické tkáně - polymorfonukleáry, makrofágy
- u koagulační nekrózy následně tvorba nespecifické granulační tkáně (fibroblasty, neokapiláry) -> produkce vaziva -> maturace -> jizevnatá tkáň (cca 6 týdnů), možnost dystrofických změn (kalcifikace)
- u kolikvační nekrózy ohraničení zkapalněného ložiska granulační tkání (absces) či gliovou tkání se zrníčkovými bb. (mozková malacie) -> vznikají pseudocysty.

Gangréna

= Nekróza tkáně modifikovaná sekundárními změnami – vysycháním a infekcí anaerobními hnilobnými bakteriemi či anaerobními bakteriemi produkujícími plyn

- **Suchá gangréna** - mumifikace, tkáň vysychá
 - arteriální uzávěr při ICHDKK
- **Vlhká gangréna** - účast hnilobných bakterií, tkáň je kašovitá, zapáchá, nazelenalá
 - gangrenózní apendicitida
- **Plynatá gangréna**
 - komplikace hlubokých ran s průnikem infekčních anaerobních bakterií – tzv. **plynatá sněť** (zejména *Clostridium perfringens* typu A,...).
 - netraumatická plynatá sněť u pacientů s aterosklerózou, diabetici s mikroangiopatií, alkoholici.
 - kromě lokální destrukce tkáně i závažná toxémie !!!

Atrofie

= Patologické zmenšení **normálně** vyvinutého orgánu (na rozdíl od hypoplazie či aplazie)

- **Varianty:**

- **prostá** (zmenšení buněk) – hlavně orgány s pomalou /žádnou obnovou buněk (CNS, srdce)
 - **numerická** (zmenšení počtu buněk) – orgány s rychlou buněčnou obnovou (kostní dřeň)
- oba typy se často kombinují (stárnoucí myokard, ovarium, atd).

- **Dle rozsahu:**

- **ložisková**
- **difúzní**

Atrofie

- Dle etiologie:
 - involuční (thymus)
 - senilní (hnědá)
 - fyziologická atrofie (stárnutí organismu)
 - alimentární ->> kachexie
 - tlaková (mj. hydronefróza)
 - z inaktivity
 - vaskulární (role aterosklerózy, mj. postižení ledvin)
 - neurogenní
 - ze záření
 - endokrinní
 - tuková (lipomatóza – např. myokard,..)
 - idiopatická (např. myopatie)

Kachexie

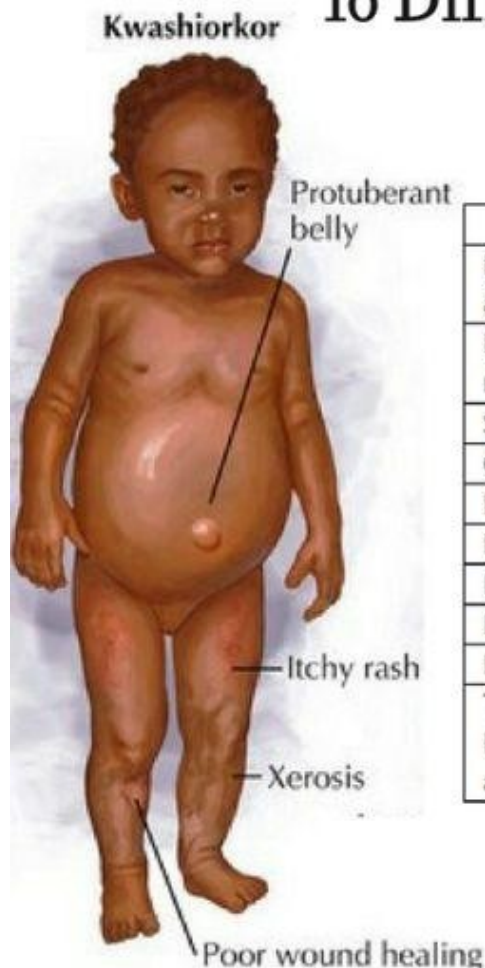
- porucha výživy, dlouhodobá
- nedostatek živin -> využívání vlastních rezerv
- vystupňovaná „vyhublost“ doprovázející chronické onemocnění
- **marasmus** – nedostatek živin (energetický příjem), děti v rozvojových zemích, nižší hmotnost ve srovnání s vrstevníky -> projevuje se svalovou slabostí a růstovou retardací
- **kwashiorkor** – nevyvážená strava (minimum proteinů, převládají polysacharidy), rozvoj hypoalbuminémie -> generalizovaný edém

Kachexie

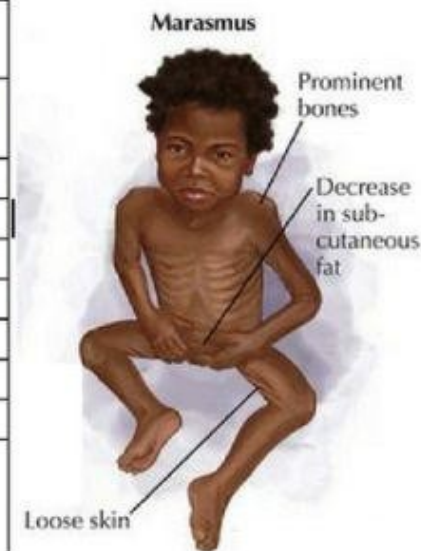
10 Differences between Kwashiorkor and Marasmus

www.majordifferences.com

Comparison Table



Kwashiorkor	Marasmus
It develops in children whose diets are deficient of protein.	It is due to deficiency of proteins and calories.
It occurs in children between 6 months and 3 years of age.	It is common in infants under 1 year of age.
Subcutaneous fat is preserved.	Subcutaneous fat is not preserved.
Oedema is present.	Oedema is absent
Enlarged fatty liver.	No fatty liver.
Ribs are not very prominent.	Ribs become very prominent.
Lethargic	Alert and irritable.
Muscle wasting mild or absent.	Severe muscle wasting
Poor appetite.	Voracious feeder.
The person suffering from Kwashiorkor needs adequate amounts of proteins.	The person suffering from Marasmus needs adequate amount of protein, fats and carbohydrates.



Kwashiorkor vs Marasmus

zdroj: internet

Smrt

- zánik organismu
- srdeční zástava x mozková smrt
- **fyzikální známky smrti**
 - ✓ posmrtná bledost
 - ✓ posmrtné skvrny (nejníže položené části těla)
 - ✓ posmrtné chladnutí těla
- **chemické známky smrti**
 - ✓ posmrtné tuhnutí těla (po 2 hod, kraniokaudálně, 3-4 dny)
 - ✓ posmrtný rozklad (autolýza, hniloba)
 - ✓ posmrtné srážení krve (cruor x trombus)

Progresivní změny

Progresivní změny

- **napravení poškození** ← hojení tkáňových defektů
 - ✓ regenerace
 - ✓ reparace
 - regenerace a reparace se často vzájemně kombinují
- přizpůsobení tkáně změněným podmínkám = **adaptace**
 - ✓ hypertrofie
 - ✓ hyperplazie
 - ✓ metaplazie

Regenerace

- **náhrada stejnou tkání** (strukturálně i funkčně rovnocennou) = restitutio ad integrum
- typická pro orgány, které proliferují z kmenových buněk
 - ✓ tj. z bb. nadaných schopností sebeobnovy a diferenciací do různých typů dceřiných buněk daného orgánu
- dle schopnosti proliferace dělíme tkáně na:
 - ✓ **labilní** (epitely, kostní dřeň - regenerují neustále z kmenových bb.)
 - ✓ **stabilní** (játra, výstelka proximálních tubulů ledvin, endotel, hladká svalovina, fibroblasty - regenerují v případě potřeby hlavně z progenitorových bb.)
 - ✓ **postmitotické, trvalé** (neurony, kosterní svaly, kardiomyocyty, bb. čočky – za normálních okolností neregenerují)

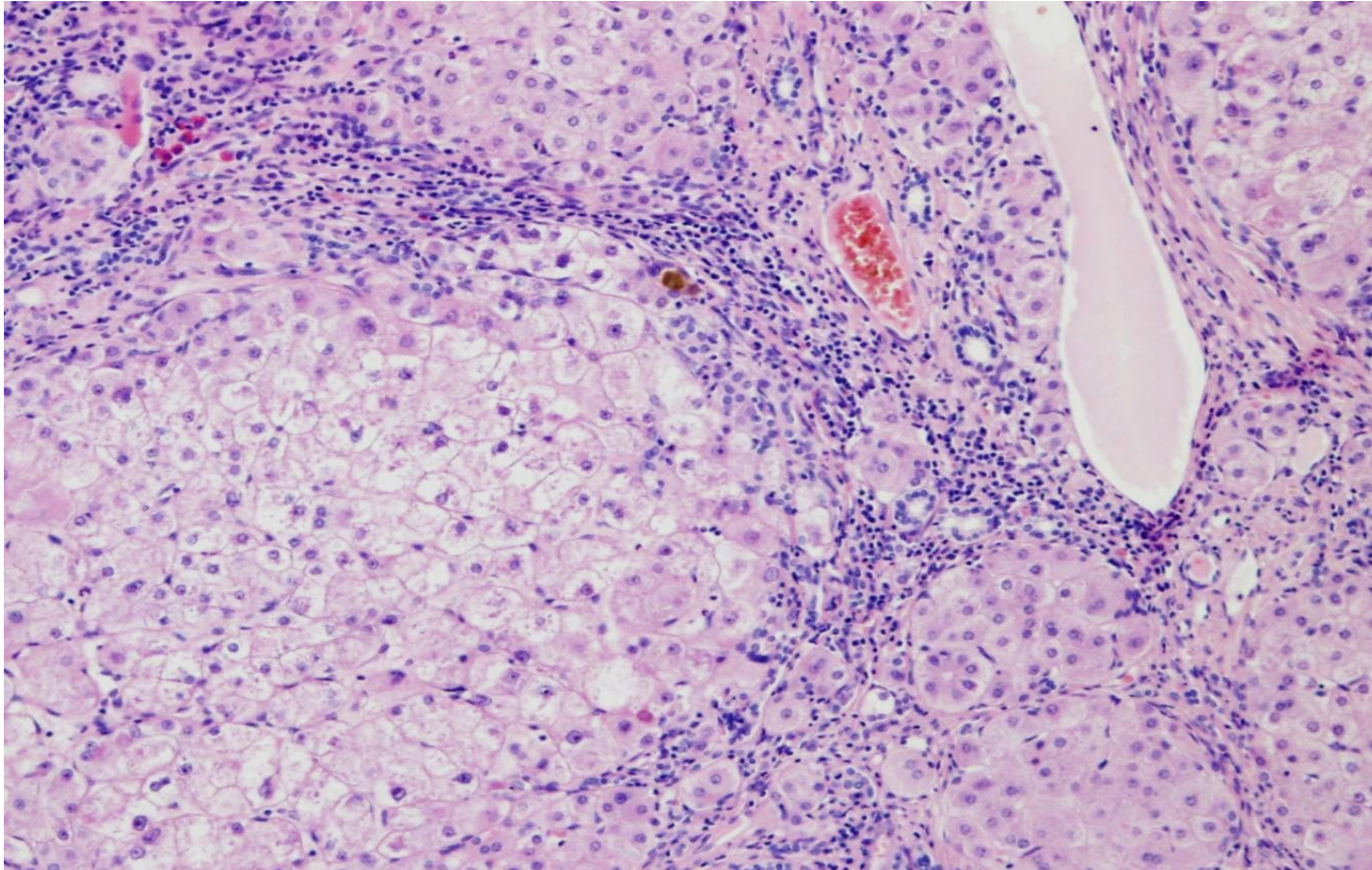
Příklady regenerace, reparace

- chronická hepatitis → jaterní cirhóza
 - ✓ etiologie (hepatotropní viry, toxické látky, autoimunita, ?)
 - ✓ nodulární přestavba jaterního parenchymu (makroskopická i mikroskopická)
 - ✓ vznikají pseudolobuly ohraničené různě silnou vrstvou vaziva = projev reparace
 - ✓ v aktivní fázi zanikají jednotlivé hepatocyty/malé skupinky hepatocytů, zbývající hepatocyty hyperegenerují

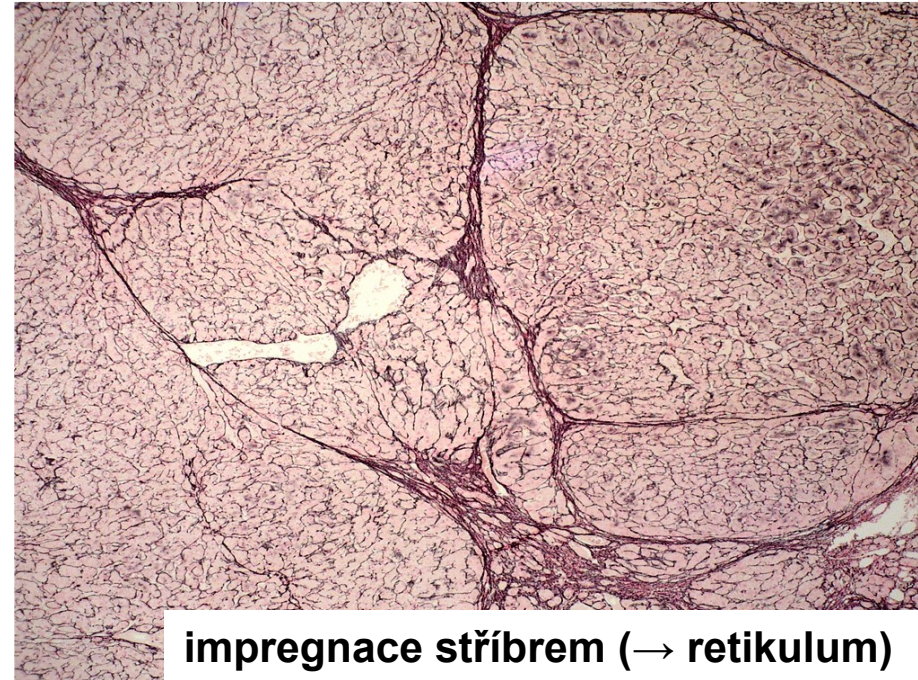
Cirhóza jater – uzlovitá přestavba



Cirhóza - pseudolobuly, chronický zánět



Cirhóza – uzlovitá přestavba / pseudolobuly

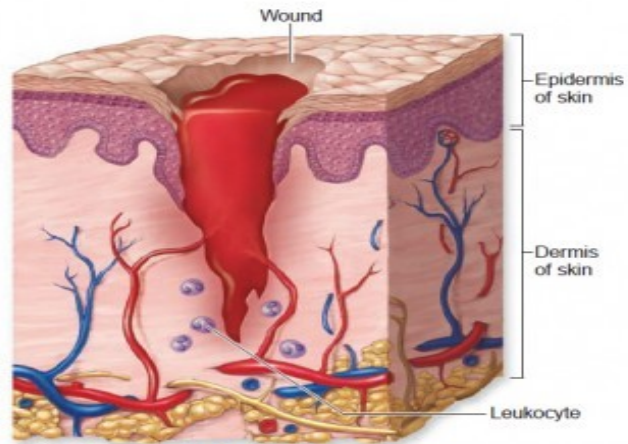


Hojení ran

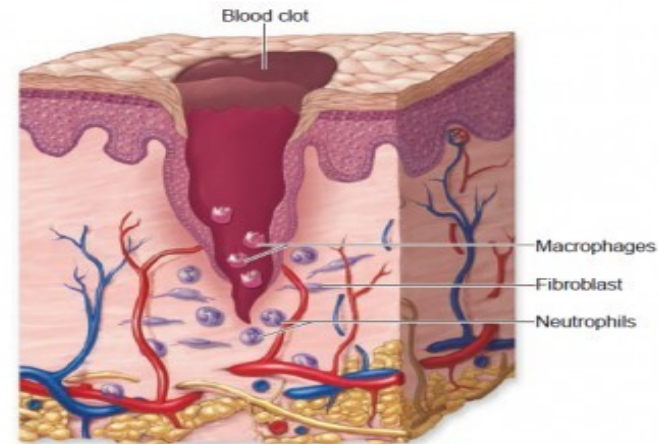
- per primam
 - ✓ okraje těsně u sebe, čisté, nezmožděné -> role granulační tkáně
 - ✓ po 7 dnech je rána pevná (extrakce stehů)
 - ✓ po 14 dnech pevná kolagenní vlákna -> jizva

- per secundam
 - ✓ široké rány, velká ztráta tkáně, infekce, nedostatečné ošetření
 - ✓ nejdříve fáze vyčištění, následně tvorba granulační tkáně -> vyplnění defektu, reepitelizace
 - ✓ u hlubokých ran je reepitelizace rychlejší – „vpadlá jizva“

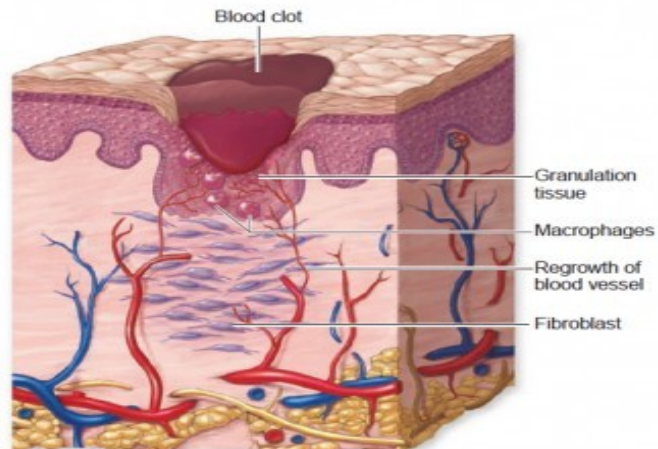
Hojení ran



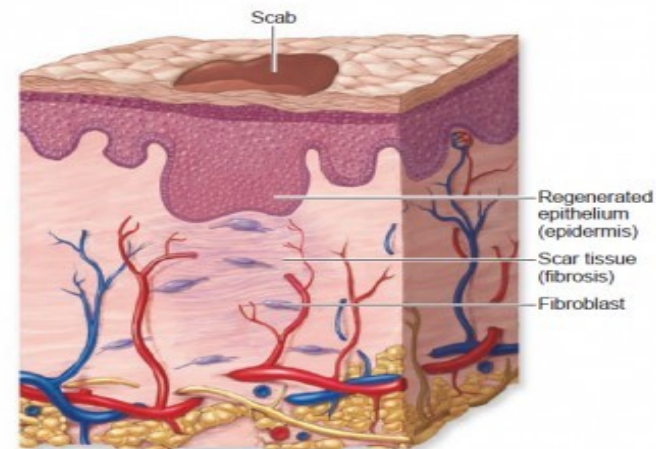
① Cut blood vessels bleed into the wound.



② Blood clot forms, and leukocytes clean wound.



③ Blood vessels regrow, and granulation tissue forms.

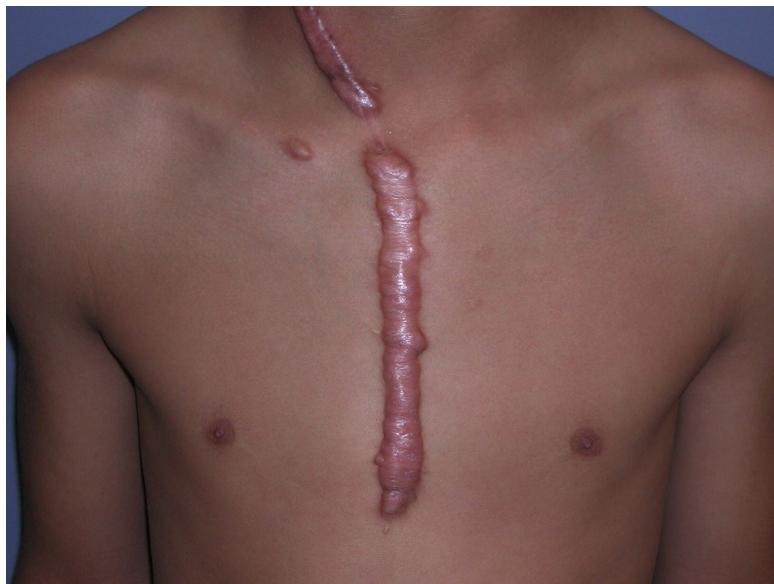


④ Epithelium regenerates, and connective tissue fibrosis occurs.

Hojení ran - komplikace

- **hypertrofické jizvy, keloid**

- ✓ při tvorbě velkého množství kolagenu → vyklenutí jizvy



- **diabetes mellitus**

- ✓ zhoršuje hojení ran a zvyšuje riziko infekce

- ✓ vliv diabetické mikroangiopatie

Faktory ovlivňující regeneraci a reparaci

- fyziologická variabilita (věk, růstové faktory, stav cév, ...)
- zdravotní stav jedince; imunokompetence, psychický stav
- přítomnost komorbidit
- DM
- snížená perfuze tkání kyslíkem
- poruchy krve
- nádorové onemocnění
- imobilita
- neurologický stav
- tabák, alkohol, ...
- přítomnost cizorodého materiálu
- druh tkáně
- léky (prednison, CHT, RT,...)

Hojení zlomenin

- při fraktuře krvácení do kosti, periostu nebo kostní dřeně
- první fáze – organizace hematomu -> granulační tkáň -> spojení kostí -> tvorba vazivového svalku (callus) -> svalek chrupavčitý -> tvorba kostní tkáně (primitivní kostěný svalek – definitivní kostěný svalek)
- při nedostatečné fixaci svalek praská -> pohyb kostních fragmentů -> tvorba pakloubů (pseudoarthrosis)
- hojení cca 4-6 týdnů, déle u starších
- patologická fraktura – v patologicky změněné kostní tkáni při fyziologickém zatížení (nádory, osteoporóza, kostní cysty, osteomyelitida).

Hojení zlomenin



Inflammation

Soon after a fracture occurs, a hematoma forms at the injury site. Macrophages and inflammatory leukocytes move into the damaged area to scavenge debris and begin producing the pro-inflammatory agents that initiate healing.

Soft callus

Inflammation triggers cell division and the growth of new blood vessels. Among the new cells, chondrocytes secrete collagen and proteoglycans, creating fibrocartilage that forms the soft callus.

Hard callus

Through endochondral ossification and direct bone formation, woven bone replaces the soft callus to create a hard callus around the broken fragments of bone.

Remodeling

Over time, mechanically strong, highly organized cortical bone replaces the weaker, disorganized woven bone. Because it is continually remodeled, bone is the only tissue to heal without a scar.

Další typy hojení

Příčně pruhované svaly

- protnutá /přerušená/ svalová vlákna regenerují buď z nepoškozených konců či nezávisle na nich díky myofibroblastické proliferaci.
- proliferace granulační a pojivové tkáně vede k tvorbě jizvy

Periferní nerv

- degenerace myelinu a fragmentace axonů
- regenerace axonů a proliferace Schwannových bb nastává 24 hod po zranění.
- role mikrochirurgie

Poškození šlachy

- výsledek proliferace tenoblastů z poškozených konců, dochází k prorůstání cév a fibroblastů z okolních tkání

Další typy hojení

Poškození vazů

- hojení má identické fáze – krvácení, zánět, reparace, remodelace)
- někdy je odpověď na hojení špatná

Poškození synoviální membrány

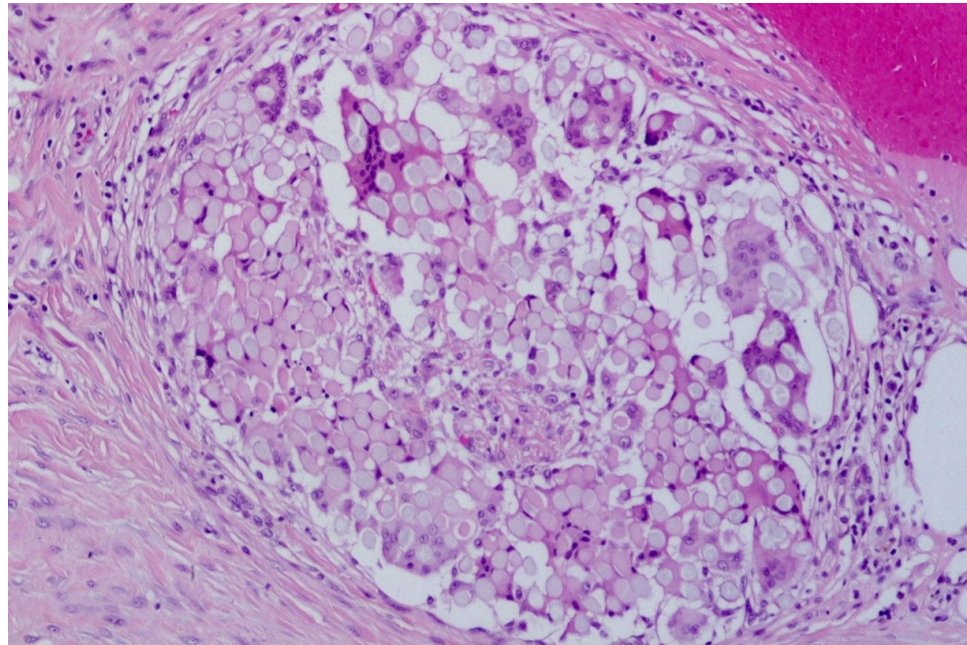
- krvácení, hypertrofie, hyperplazie synoviálních buněk, chronický zánět

Poškození disku

- s věkem degenerativní změny, herniace

Reakce organismu na cizí tělesa

- nejčastěji při poranění, síla reakce mj. dle kontaminaci
 - ✓ infikované částice. -> exsudativní hnisavý zánět
 - ✓ sterilní č. -> reakce mezenchymu, obchvatová reakce, mnohojaderné bb
- **Schlofferův tumor** – granulom kolem šicího materiálu



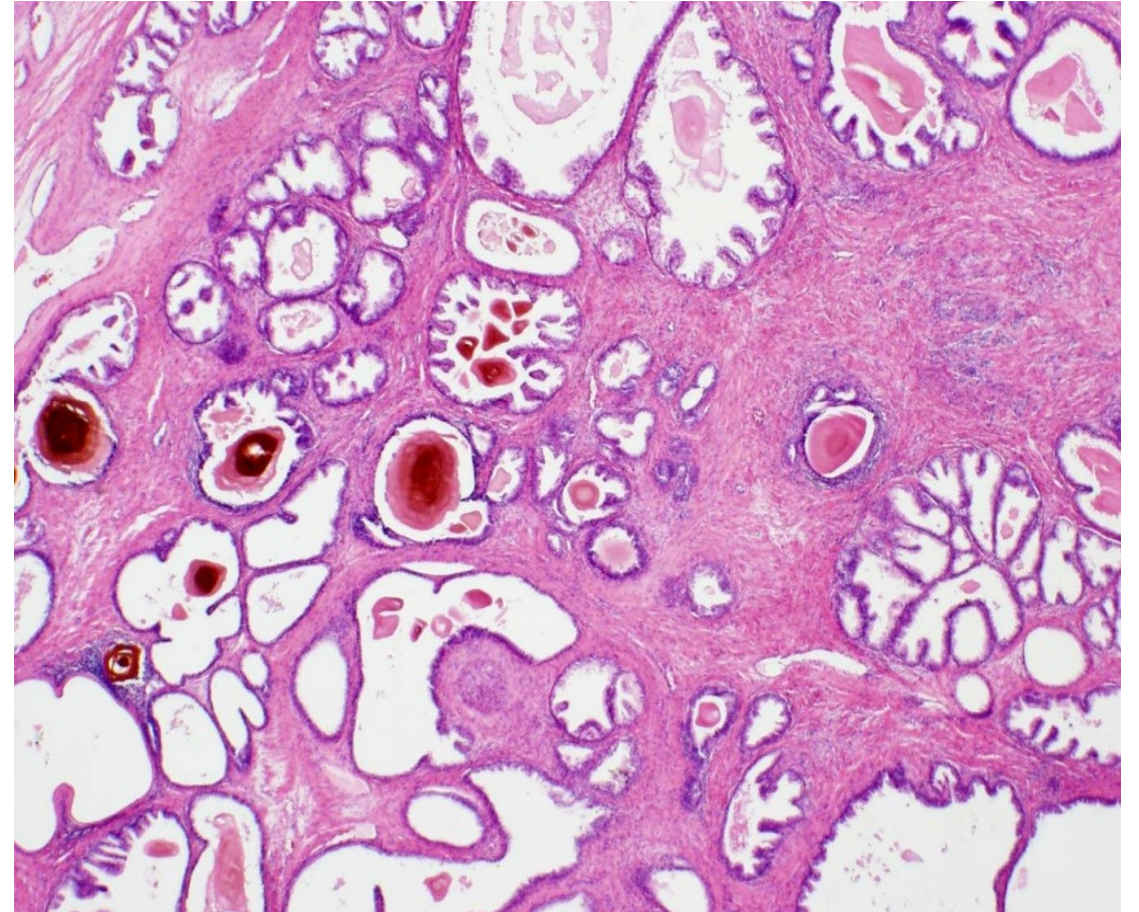
Hyperplazie

- **zmnožení buněk → zvětšení orgánu**
- **fyziologicky:**
 - ✓ hormonální h. (mléčná žláza, děloha v graviditě)
- **patologicky:**
 - ✓ benigní hyperplázie prostaty
 - ✓ hyperplázie endometria
 - ✓ hyperplázie štítné žlázy (struma)

Benigní hyperplázie prostaty

- s vysokou prevalencí běžná u starších mužů
- makro:
 - ✓ prostata zvětšená, na řezu uzlovitá
- mikro:
 - ✓ zmnožení žlázek, vaziva i hladké svaloviny stromatu v periuretrálním (centrálním) regionu prostaty
- komplikace:
 - ✓ částečná/úplná obstrukce uretry → močové reziduum, trabekulární hypertrofie m.m., stáza moči (infekce) → pyelonefritis, hydronefróza

Benigní hyperplázie prostaty



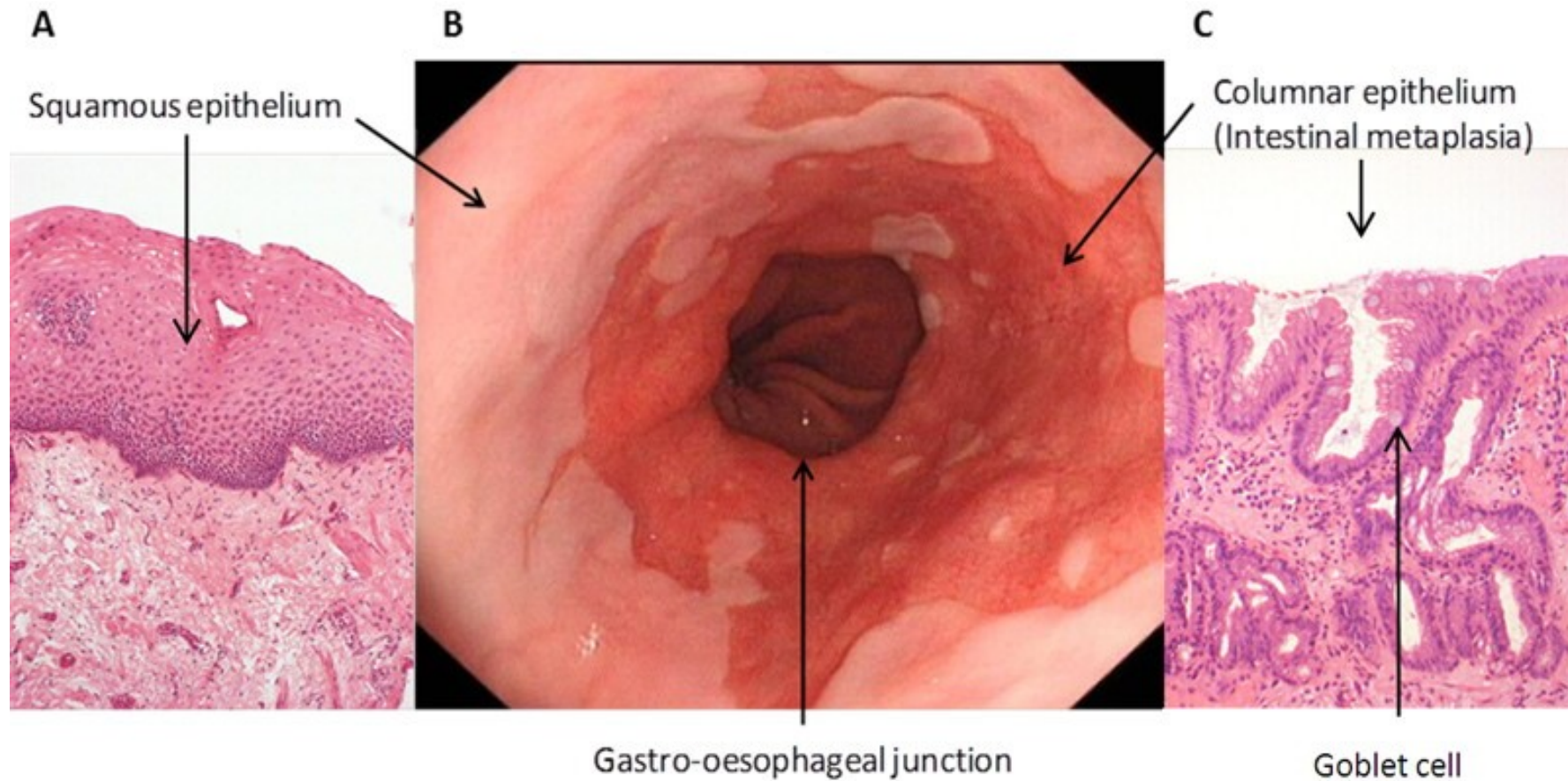
Hypertrofie

- **zvětšení buněk → zvětšení orgánu**
- **fyziologicky:**
 - ✓ vysoká pracovní zátěž (kosterní svalovina)
- **patologicky:**
 - ✓ vysoká pracovní zátěž (myokard při hypertenzi nebo chlopenních vadách, muscularis propria močového měchýře např. při výrazné hyperplázii prostaty...)

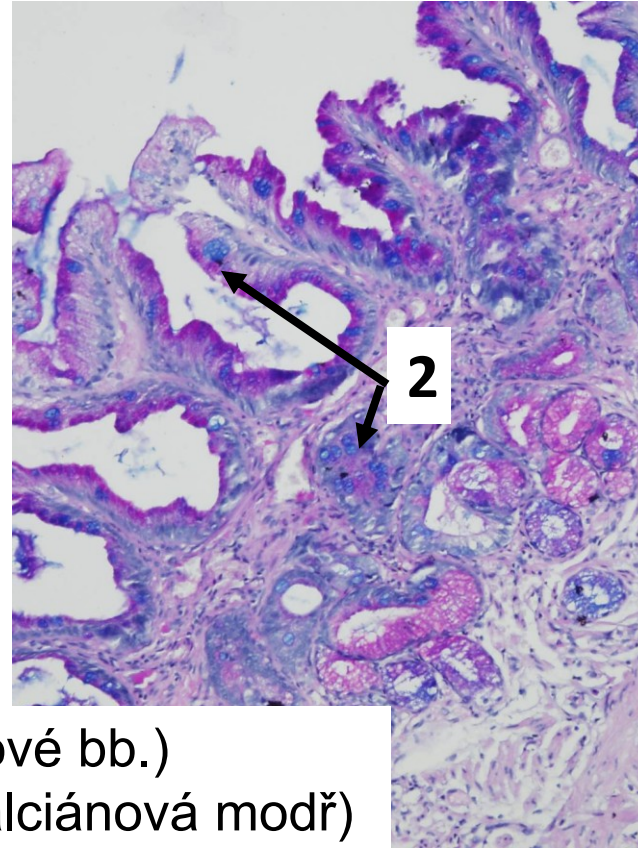
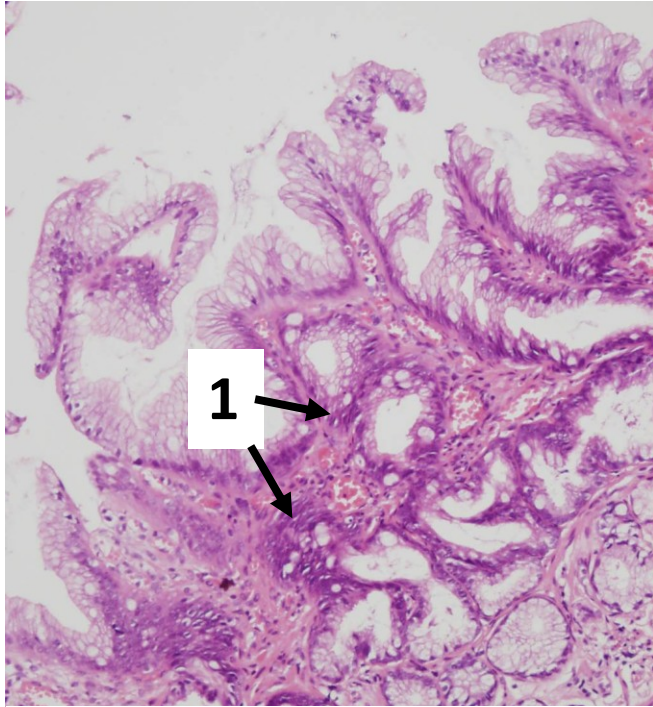
Metaplázie

- **změna diferencované tkáně určitého typu v typ jiný** (mechanické dráždění, avitaminóza A)
- **typy metaplázie:**
 - **přímá** (modulace fenotypu bb. v normálních diferencovaných tkáních; tkáň se vyvíjí za svoji fyziologickou mez)
 - ✓ histiocyty → epiteloidní bb., fibroblasty → myofibroblasty
 - ✓ např. osifikace v jizvě, osifikace chrupavky, leukoplakie dlaždicového epitelu
 - **nepřímá** (přeprogramování kmenových buněk daného orgánu)
 - ✓ dlaždicová metaplázie (endocervikální sliznice, bronchiální epitel,...)
 - ✓ intestinální metaplázie (Barretův jícen, žaludeční sliznice...)
 - ✓ může být prekancerózou

Barrettův jícen



Barrettův jícen



1 intestinální metaplázie (pohárkové bb.)
2 průkaz kyselých hlenů (PAS + alciánová modř)
v metaplastických bb.