

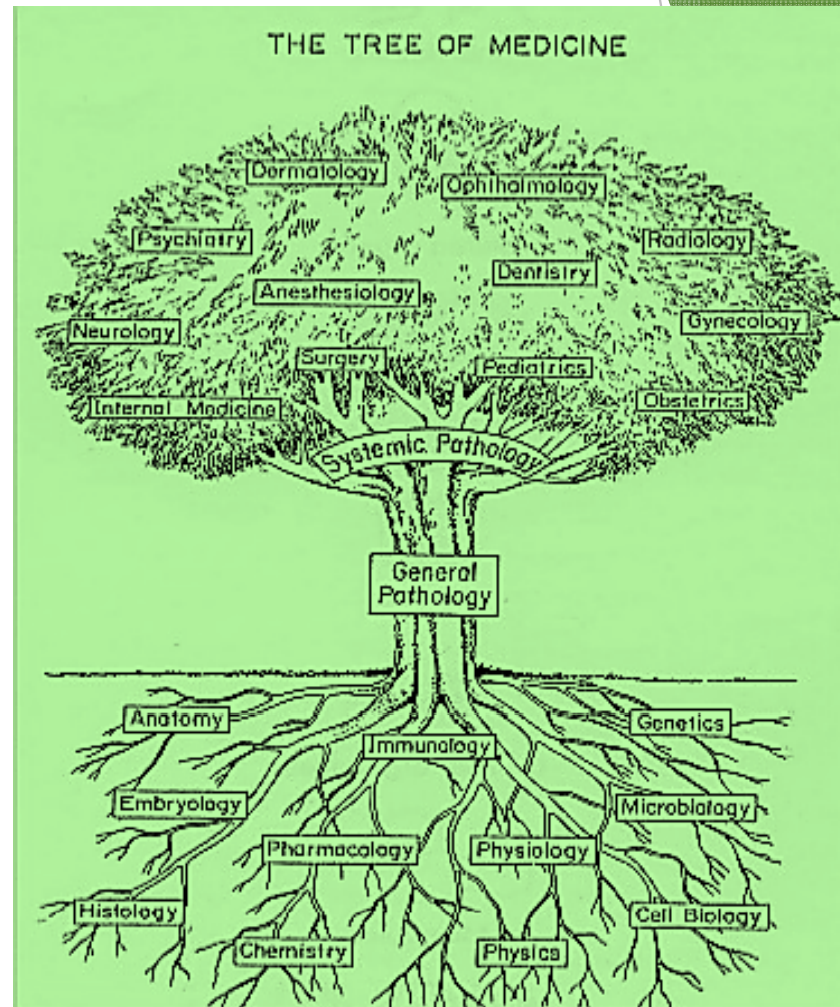
**ANATOMIE PATOLOGICA /
MORFOPATOLOGIE /
PATOLOGIE**

**PATOLOGIE GENERALA
PATOLOGIE SISTEMICA
(SPECIALA)**

MACROSCOPIE
MICROSCOPIE

- col uzuale
- col speciale
- IHC

EX. COMPLEMENTARE



Anatomie patologica

- generalitati
 - istoric
 - definitie
 - importanata
- leziunea celulara
 - etiologie
 - mecanisme



ISTORIC

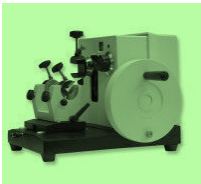
- Istoricul anatomiei patologice are rădăcinile în antichitate, când s-au cautat motivatii ale cauzelor bolilor.
- **sec XIV - Manuscrisele de la Bologna** - disecții umane înainte de 1270 pentru:
 - studiul diferitelor boli
 - aspectele juridice ale morții.
- **sec XV** – apare **PATOLOGIA** ca *specialitate distinctă*,
 - Antonio Benivieni (1443-1502), medic florentin care **a efectuat autopsii** pe unii dintre pacienții săi.
- **sec XVI - XVII**
 - Giovanni Batista Morgagni (1682-1771) în cartea sa "**Despre locurile și cauzele bolilor prin investigații anatomice**" (De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis - 1761) - **640 de autopsii** - corelează simptomele pacienților cu datele de la autopsie → bolile au un substrat anatomic.
- **sec XVIII – XIX** - știința medicală a avansat în Europa:
 - Baillie, Rokitansky și Aschof, au **realizat și documentat mii de autopsii** și le-au corelat cu semnele și simptomele clinice ale pacienților și cu istoria naturală a unei mari varietăți de boli.



- ~ 1800 Patologia ca și întreaga medicină, a fost revoluționată prin studiul **microscopic** al țesuturilor bolnave.

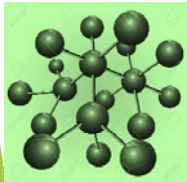
→ acum 200 de ani nu se știa nimic despre bacterii, virusuri, radiații, substanțe chimice cancerigene, etc.

- **Rudolf Virchow** (1821-1902) - recunoaste **celula ca cea mai mică unitate componentă a corpului** → sugerează **patologia celulară** a bolilor.



- **sec XIX**

- au fost studiate tesuturile fixate - in 1893 Isaac Blum a folosit pentru prima dată soluția de **formaldehidă**, care până în prezent este cel mai utilizat fixator
- a aparut **microtomul**, o mulțime de **colorații**
- 1869 Edwin Klebs a introdus **includerea la parafină**.



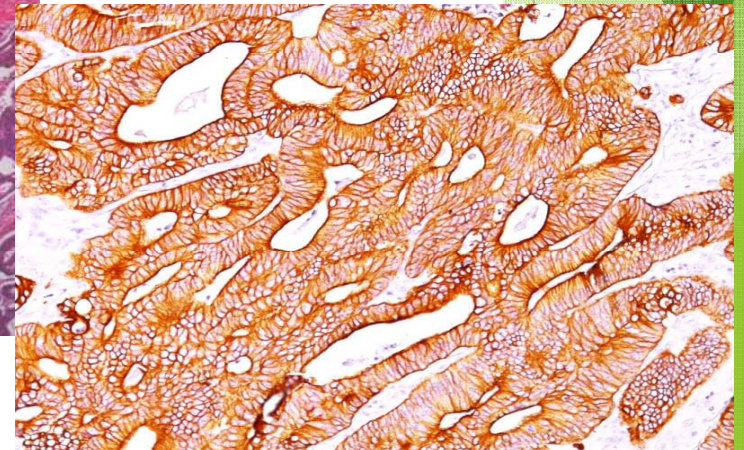
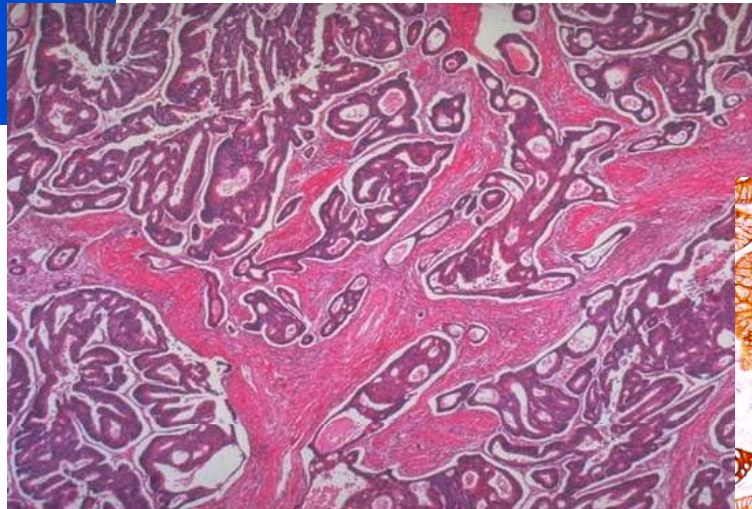
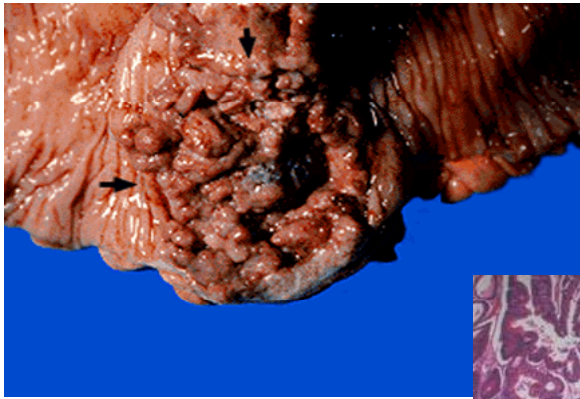
- **sec. XX** - progresele biochimiei revolutioneaza intelegerea **bolilor la nivel molecular**, in prezent exista explicatii biochimice pentru multe dintre manifestările celulare și clinice ale bolilor.

CUNOASTEREA UNEI BOLI:

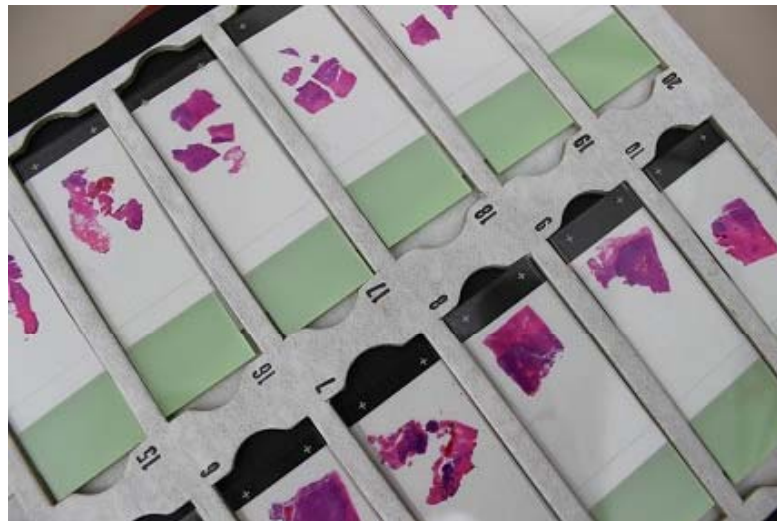
- DEFINITIA
- EPIDEMIOLOGIA
- **ETIOLOGIA**
- **PATOGENIA**
- **MORFOLOGIA** – modificările structurale
- **CONSECINTELE FUNCTIONALE**
- **MANAGEMENTUL**
- **PROGNOSTICUL**
- PREVENTIA



ANATOMIA PATOLOGICA = specialitate medicală care se ocupă cu diagnosticul bolilor prin examinarea macro-, microscopica, imunologica și moleculara a organelor / țesuturilor.

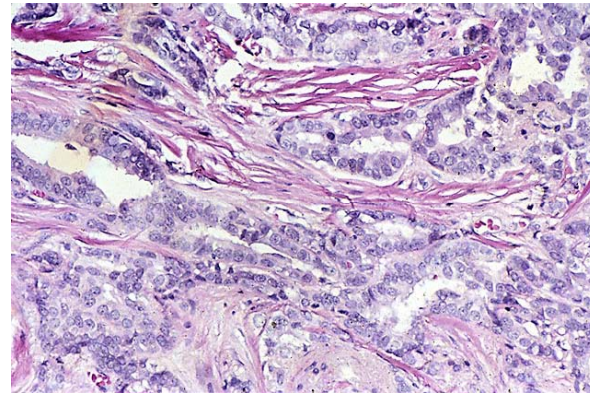
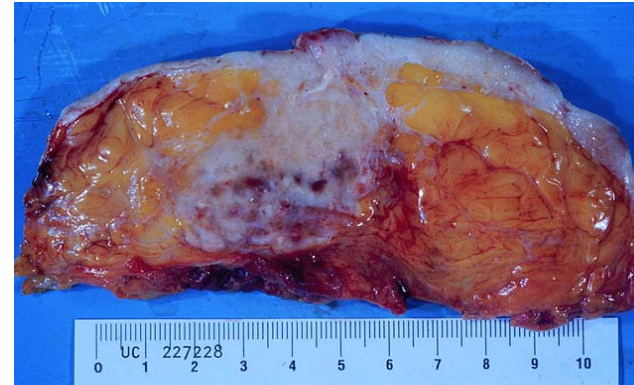


- intervine in toate domeniile medicinei si in primul rand in elaborarea **diagnosticului**
 - constituie adesea **fundamentul terapiei** aplicate pacientului.
- contribuie la **> 70 % din deciziile diagnostice si terapeutice** → patologul joacă rol critic în echipa de ingrijire a pacientului, cu scopul de a trata si ingriji pacientii conform ghidurilor terapeutice.





M

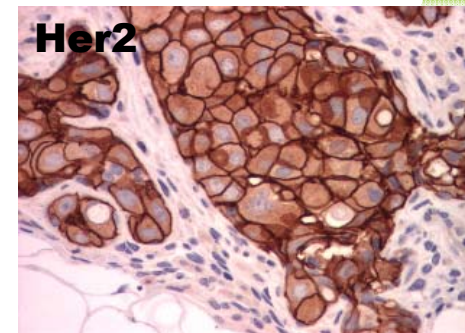
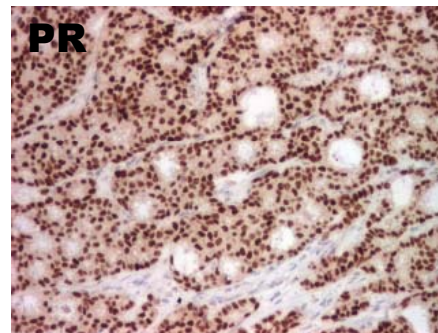
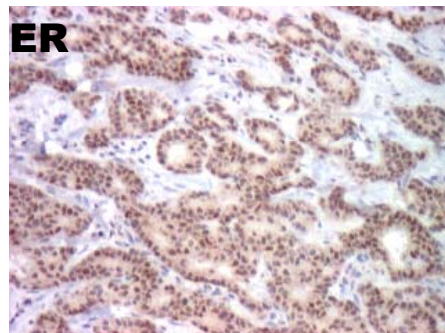


m

- Dg
- Therapie

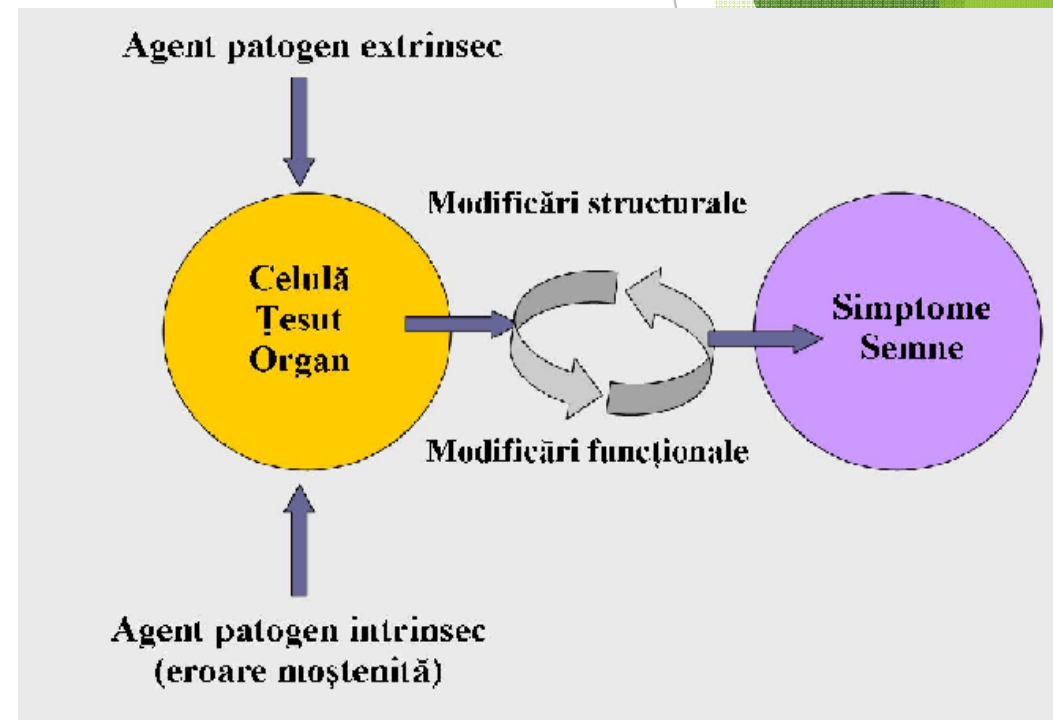
tamoxifen, letrozol, anastrozol

herceptin



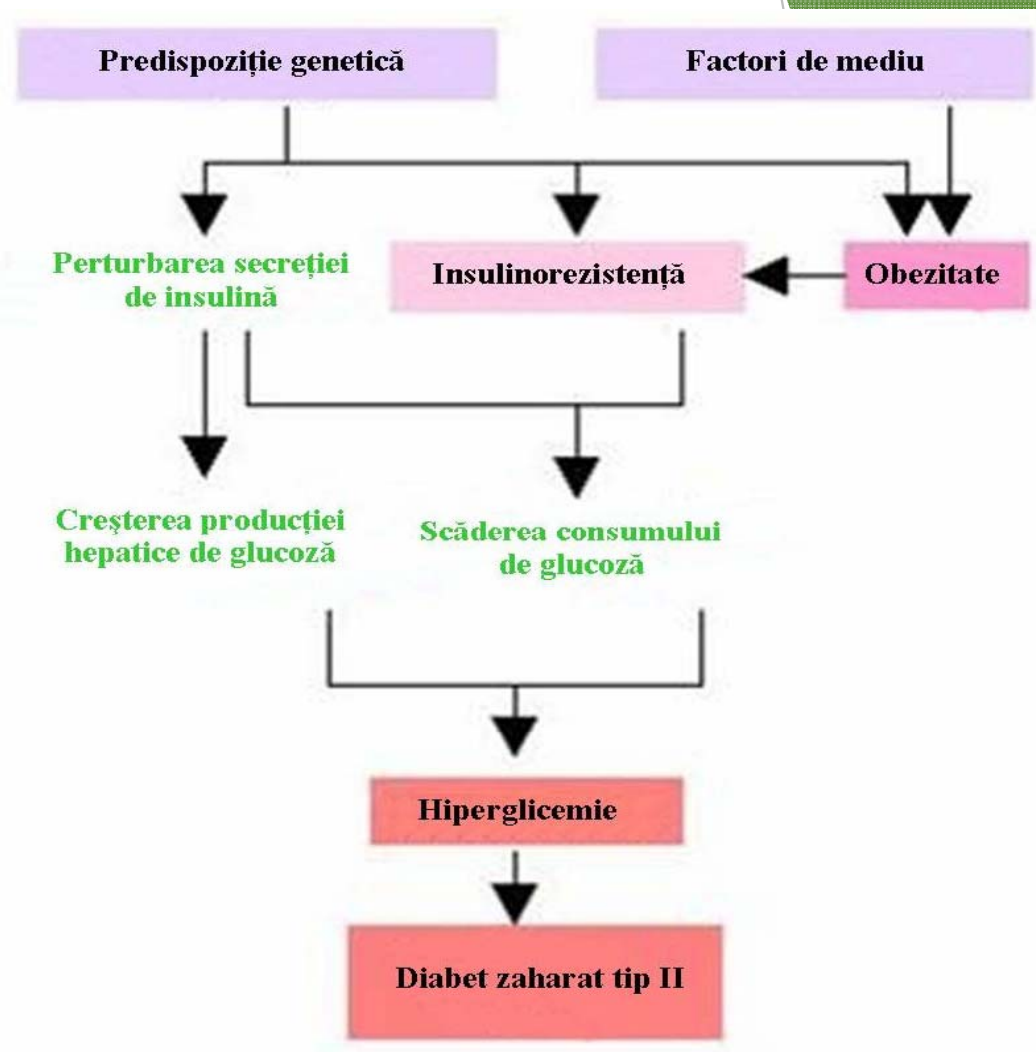
ETIOLOGIA BOLII (cauzele) = cunoasterea / descoperirea cauzei bolii → baza dg → aplicarea unui tratament.

- factori intrinseci: anomalii ale genelor
- factori extrinseci: fizici, chimici, infectiosi, nutritionali, etc.
- ambii (ASC, cancerul)
- cauze indirecte: varsta, sex, rasa, clima, etc.



PATOGENIA BOLII =

succesiunea de evenimente care intervin de la stimulul initial pina in stadiile finale ale bolii.

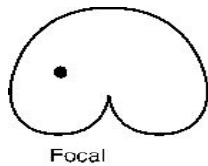


LEZIUNILE = modificari ale structurii celulare / tisulare care stau la baza oricarei boli.

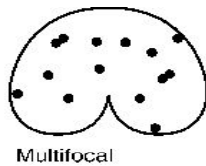
- natura si modul de distributie al leziunilor stau la baza alterarii functiei → manifestarile clinice (semne, simptome) → evolutia, prognosticul bolii.

Modificările structurale ale organului pot fi văzute:

- cu ochiul liber – **macroscopice**
- Doar cu ajutorul microscopului - **microscopice**.



Focal



Multifocal

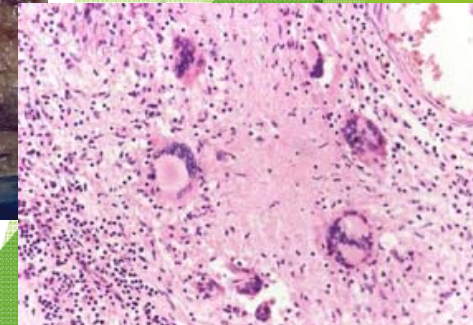
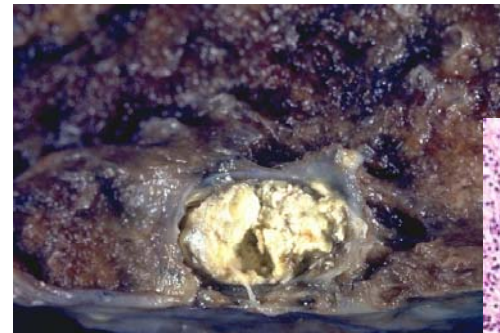


Locally
extensive



Diffuse

Modificările morfologice, macro si microscopice, sunt **utilizate de către patolog pentru a diagnostica boala**



LEZIUNEA CELULARA = totalitatea modificarilor
care altereaza echilibrul normal (homeostazia) al celulei → patogenia si
expresia bolii

I.A. ETIOLOGIA LEZUNII CELULARE

I.B. MECANISMELE LEZIUNII CELULARE

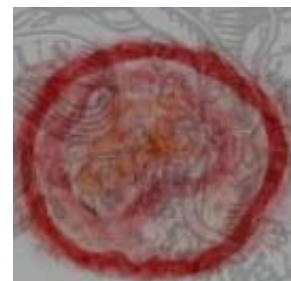
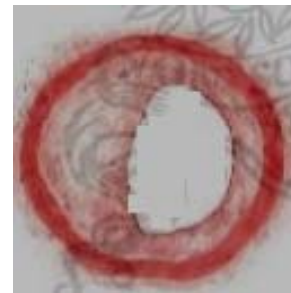
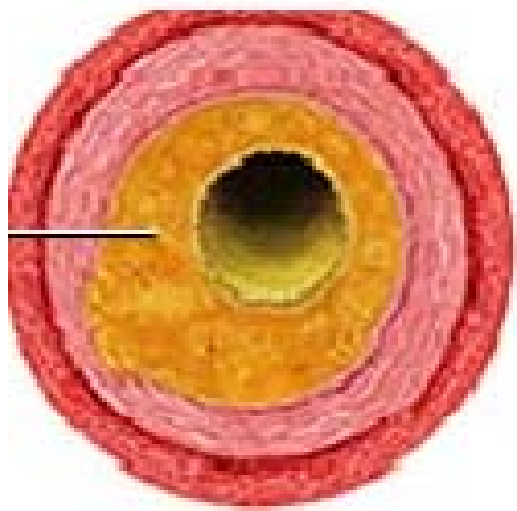
I.C. RĂSPUNSUL CELULAR LA AGRESIUNE

I A. ETIOLOGIA LEZIUNII CELULARE

- unul / mai multi agresori actioneaza prin mecanisme diferite → **mare varietate de aspecte ale leziunii celulare:**
 - reversibile
 - ireversibile
 - moartea celulara
- Majoritatea agresorilor care determina leziuni celulare pot fi incadrati intr-una din urmatoarele categorii:
 - hipoxia
 - radicalii liberi
 - agenti fizici
 - agenti chimici
 - agenti biologici
 - reactii imunologice
 - tulburari genetice
 - dezechilibre nutritionale

• **Hipoxia** intervine în respirația oxidativă aerobă → una din cele mai frecvente și mai importante cauze ale leziunii celulare.

- **lipsa / reducerea** irigației sanguine: ischemia
- oxigenarea inadecvată a sângelui: insuficiența cardio - respiratorie
- diminuarea capacității de transport a oxigenului de către sânge: intoxicația cu CO



- **Radicalii liberi** - molecule cu electroni unici nepereche -

superoxid și radicali hidroxil:

- metabolismul normal,
- sindromul de detresă respiratorie al adultului (SDRA);
- radiațiile ionizante, - uv,
- leziunile de reperfuzie după ischemie,
- drogurile și substanțele chimice care activează sistemul P-450

- Pericolul apare atunci când reacționează cu componente importante ale celulelor (**ADN / membrana celulară**) → moartea celulară
- Pentru a preveni deteriorarea radicalilor liberi, organismul are un sistem de apărare = **antioxidanți**.

Antioxidanții = molecule care pot interacționa cu radicalii liberi și pot termina reacția în lanț înainte ca structurile vitale să fie deteriorate.

Există mai multe sisteme enzimatice în organism care înalță radicalii liberi, dar *principalii antioxidanți* sunt **vit E, B-carotenul și vit C**.

Organismul nu poate produce acești micronutrienți → trebuie furnizați prin dietă.



- **Agenții fizici** implicați în apariția leziunii includ:

- traumatismele mecanice,
- temperaturile extreme,
- electricitatea,
- radiațiile,
- modificările brutale ale presiunii atmosferice, etc.

- **Agenții chimici** care induc leziune / moarte celulară

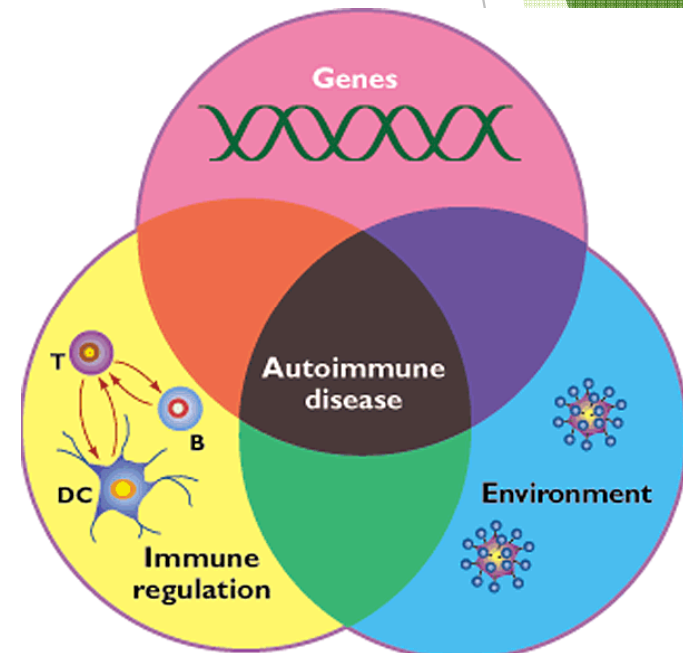
- unele substanțe simple: glucoza, NaCl;
- substanțe chimice: arsenicul, cianura, sărurile de mercur;
- agresori cotidieni: poluanți atmosferici, ierbicide, insecticide, etc;
- stimuli sociali: alcool, fumat, droguri, substanțe narcotice, medicamente.

- **Agenții biologici** reprezentați de:

- virusuri,
- bacterii,
- ciuperci,
- paraziți.

- **Reacțiile imunologice:**

- reacția anafilactică la o proteină străină.
- reacțiile imunologice din cadrul bolilor autoimune.



- **Modificările genetice:**

- erorile metabolice
- malformații vizibile cu ochiul liber.



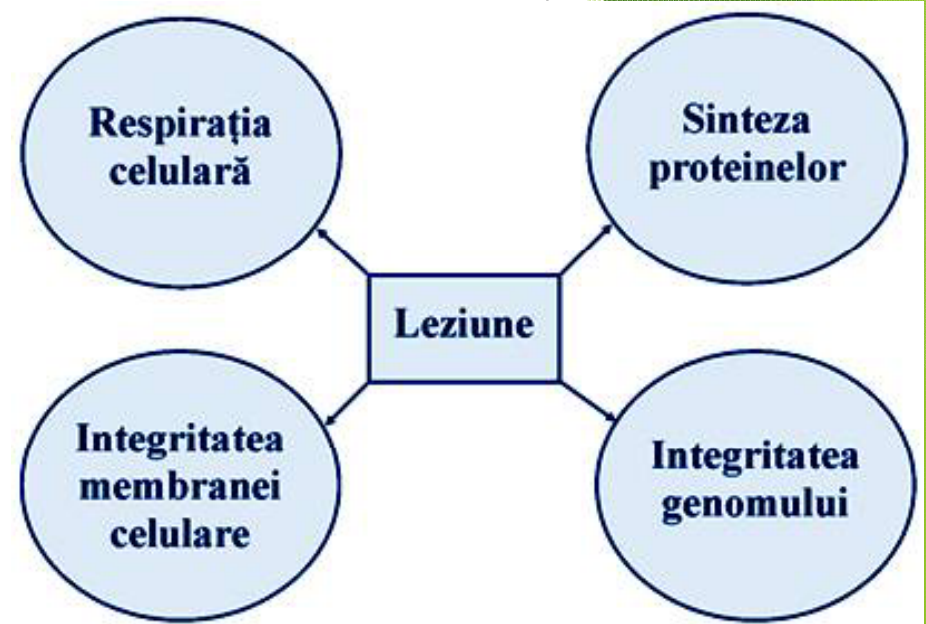
- **Dezechilibrele nutriționale**

- excese (glucide, lipide)
- carențe (proteine, vitamine, oligoelemente)



I. B. MECANISMELE LEZIUNII CELULARE

- mecanismele moleculare care conduc la instalarea **leziunii** și a **morții celulare** sunt complexe
- dar există o serie de **etape comune** care finalizează cu moartea celulară:
- ▶ Existența unor **sisteme intracelulare vulnerabile** la acțiunea agenților etiologici:
- integritatea membranelor celulare → homeostazie ionică și osmotică a celulei
- respirația aerobă → fosforilarea oxidativă, producerea de ATP
- sinteza proteinelor enzimatice și de structură
- integritatea aparatului genetic al celulelor.



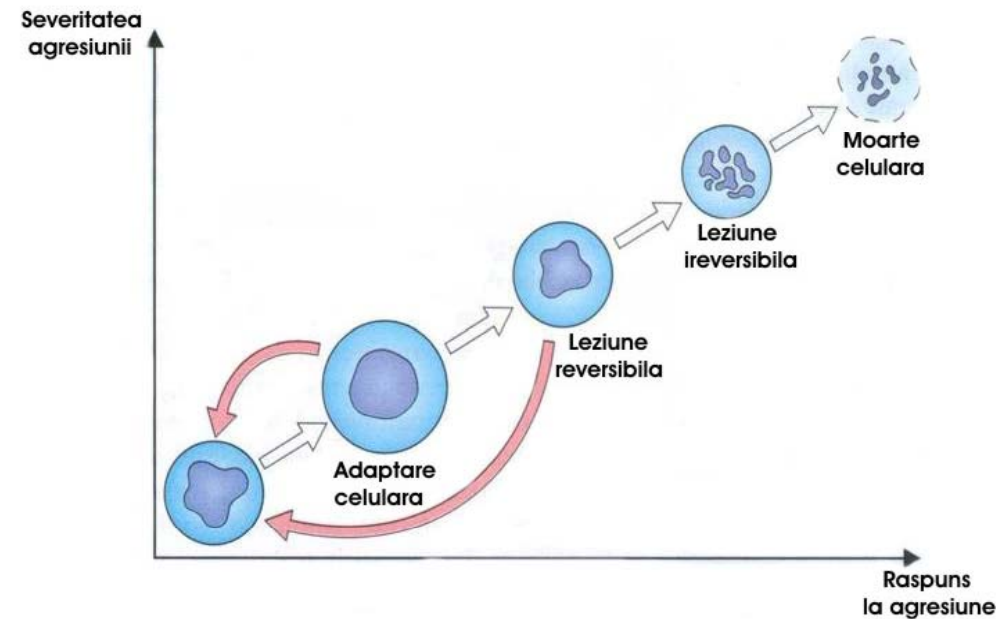
I.C. RĂSPUNSUL CELULAR LA AGRESIUNE

Cellula normală

- are **limite destul de înguste** ale structurii și funcțiilor, respectiv a metabolismului, diferențierii și specializării lor.
- este capabilă să asigure necesitățile fiziologice și menținerea unei stări de echilibru = **homeostazie**.

În funcție de *natura, intensitatea și durata* agresorului sunt descrise **mai multe tipuri de răspuns celular** :

- ▶ **Adaptarea** - stare intermediară între normal și leziune → realizarea unei noi "stări de echilibru" în cadrul căreia celula își păstrează funcția și viabilitatea.
- ▶ Până la un anumit punct **leziunea** celulară este **reversibilă**, dar dacă stimulul persistă / este suficient de sever, celula suferă o leziune **irreversibilă** → **moartea celulară**



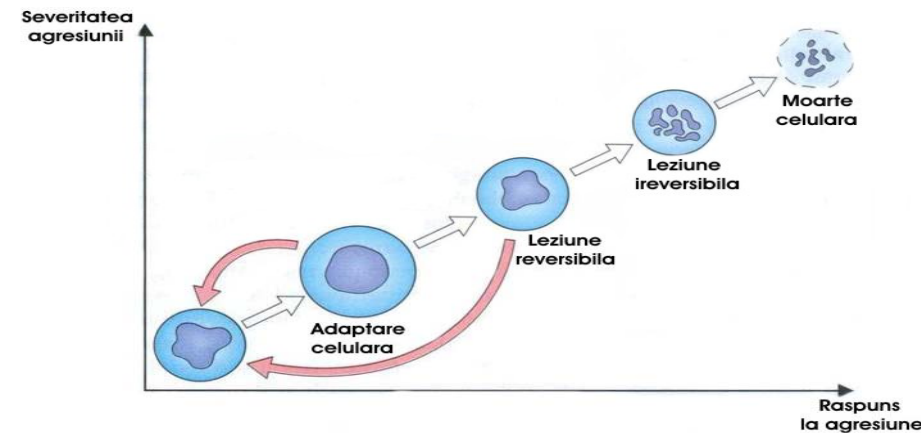
I. LEZIUNI ADAPTATIVE

Adaptarea = modificarea structurii și/sau proceselor biochimice
→ "noua stare de echilibru" cu menținerea funcțiilor în apropierea limitelor fiziologice.

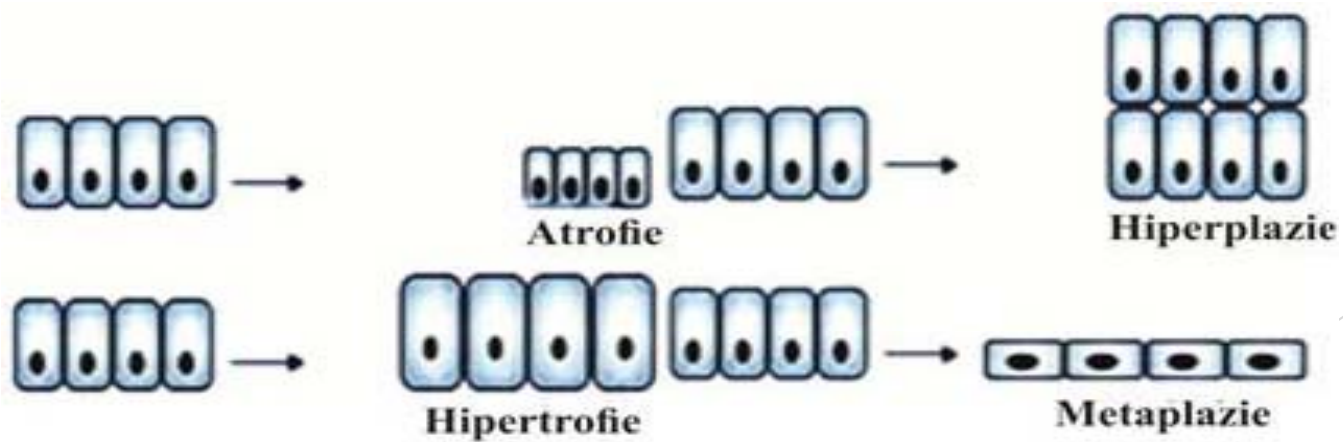
Modificările adaptative pot surveni ca urmare a interacțiunii celulelor cu factorii fiziologici de stres.

- **Adaptarea fiziologică** - răspunsul celulei la stimularea normală produsă de hormoni /mediatorii chimici endogeni.
- **Adaptarea patologică** - răspunsul la stres, cu scopul de a evita instalarea leziunii celulare.

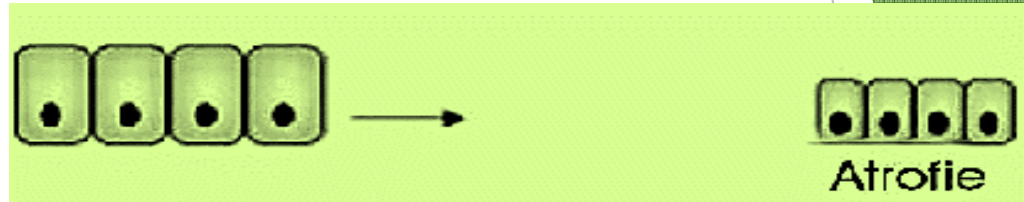
Dacă stresul nu este înlăturat adaptarea poate progresa până la instalarea **leziunii celulare** cu impact funcțional.



- **leziuni prin modificarea taliei celulelor**
 - atrofia,
 - hipertrofia,
- **leziuni prin modificarea numărului de celule**
 - involuția,
 - hiperplazia,
- **leziuni prin modificarea diferențierii celulare**
 - metaplazia



ATROFIA

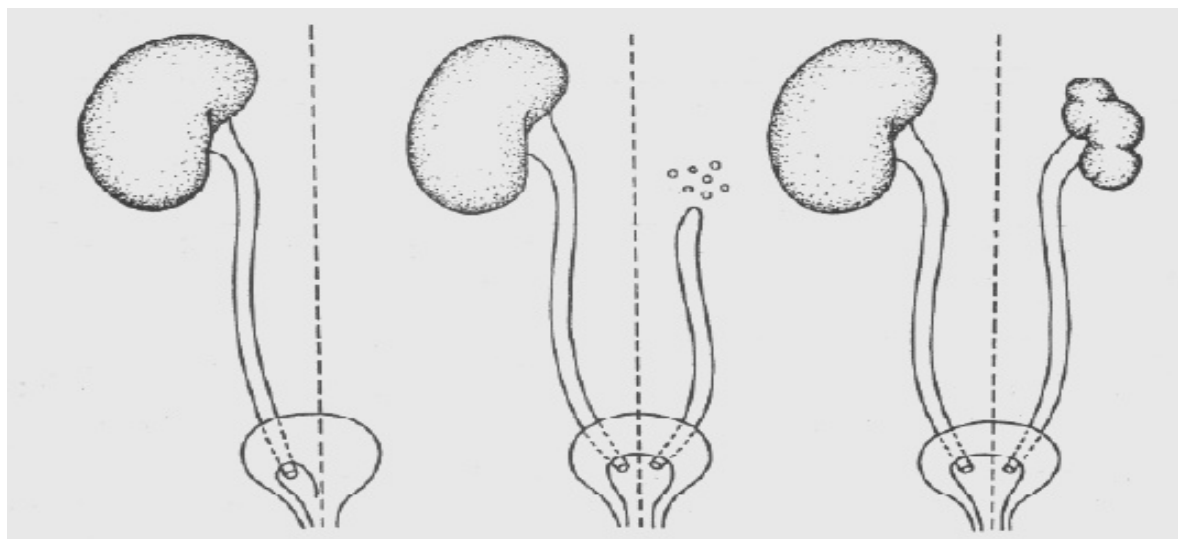


D: Reducerea de volum a unei celule / țesut / organ care a atins un grad normal de dezvoltare (diferențiere și maturare).

→ stare adaptativă → echilibru nou ce permite funcționalitatea la nivele metabolice minime.

Este o *leziune câștigată* ce trebuie $\neq$ alte reduceri de volum ale țesuturilor:

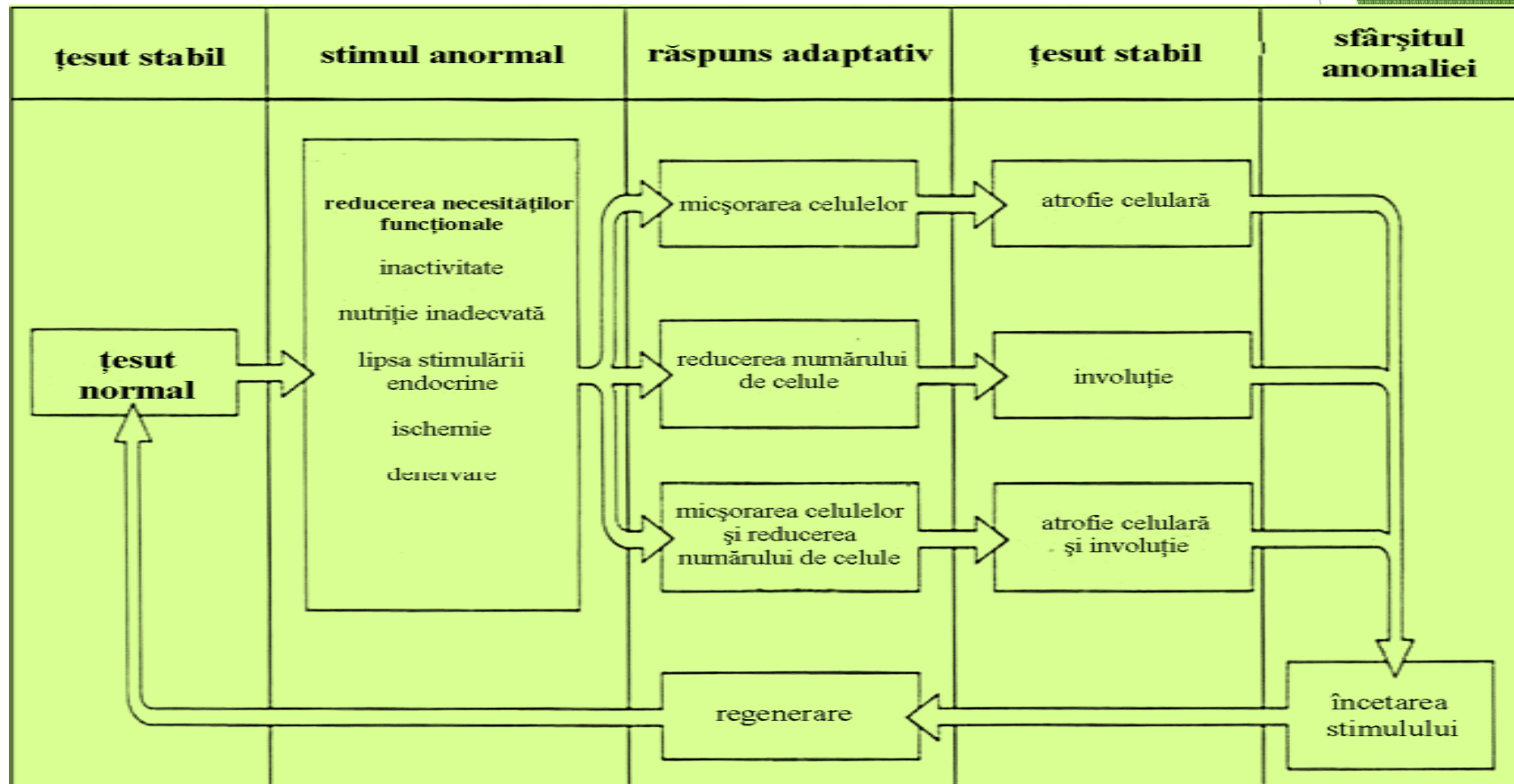
- **agenezia** - lipsa dezvoltării unui organ în cursul dezvoltării embrionare din cauza lipsei țesutului primordial.
- **aplazia** - absența congenitală a unui organ / țesut
- **hipoplazia** - dezvoltarea insuficientă a unui țesut / organ



AGENEZIA APLAZIA HIPOPLAZIA

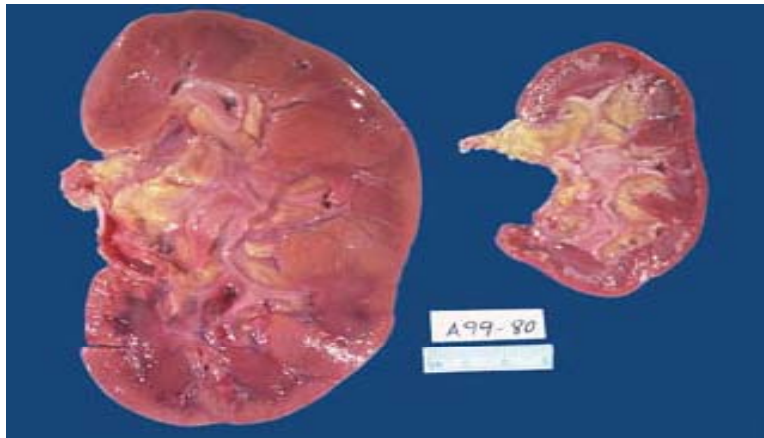
Mecanism: reducerea necesitatilor functionale prin:

- reducerea volumului fiecărei celule în parte (atrofie simpla),
- reducerea numărului de celule (atrofia numerica, involuție).
- ambele



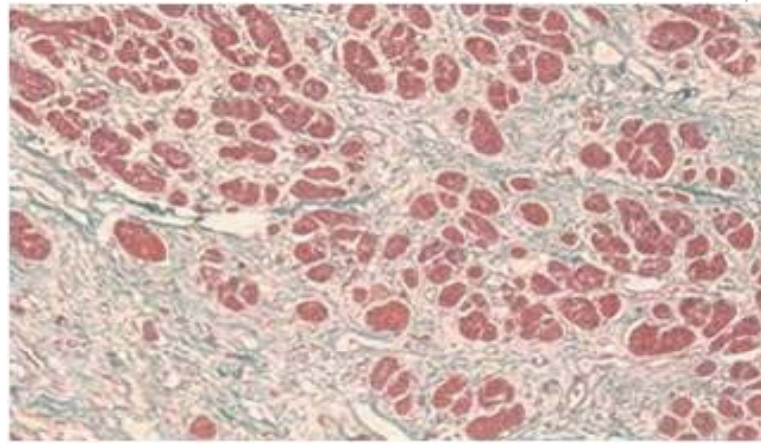
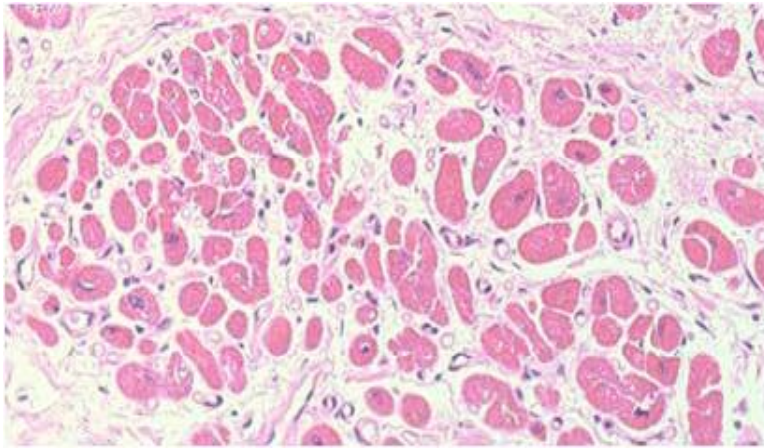
M:

- structuri micșorate de volum, păstrarea formei exterioare și a raportului dintre diametre
- marginile organelor ascuțite, proeminențele șterse
- consistența crescută, elasticitatea mult redusă.
- culoare mai închisă prin scăderea aportului sanghin și acumularea de pigment lipofuscinic.
- uneori țesutul / organul nu apar micșorate de volum deoarece țesutul atrofic suferă substituție adipoasă / fibroasă (pancreas, glandele salivare, ganglionii limfatici, etc.)



m:

- scăderea dimensiunilor celulelor,
- reducerea marcată a citoplasmei care devine fin granulară, cu nucleul de volum aproape normal



Evolutie

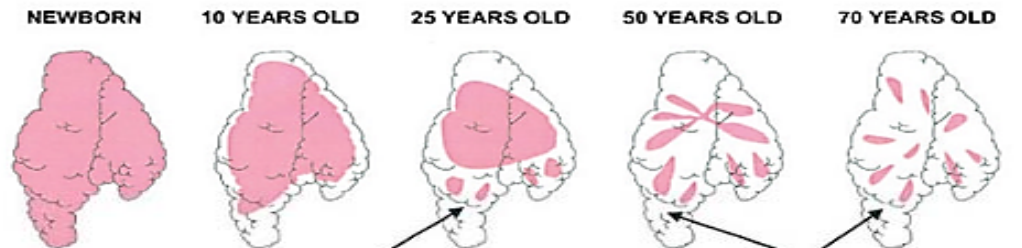


TIP	CAUZE	EXEMPLE
Atrofia fiziologica		
• localizată	involuția unor structuri care au atins o dezvoltare normală	• vasele ombilicale, canalul arterial, canalul tireoglos • timusul, zona reticulată a corticosuprarenalei • țesutul limfoid.
• generalizată	atrofia țesuturilor la senescență	oaselor scheletului (osteoporoza), muschi, fascii, ligamente, tegumente, organelor genitale, rinichiului, ficatului, miocardului
Atrofia patologica		
• localizată	tulburările de nutriție	■ atrofii ischemice secundare aterosclerozei
	compresiunea exercitată asupra anumitor structuri	• atrofia sternului prin compresiunea exercitată de un anevrism toracic
		• atrofia corpurilor vertebrale printr-o tumoră de vecinătate,
		• atrofia parenchimului renal în staza urinară prelungită (hidronefroza)
		• atrofia unor organe în care se dezvoltă tumori benigne.
	scăderea activității funcționale	■ atrofia prin obstrucție canaliculară (pancreas, gl. salivare)
		■ atrofia unor grupe musculare prin imobilizare prelungită în aparat gipsat,
		■ atrofia osului alveolar după căderea dinților
		■atrofia ventriculului stâng în stenoza mitrală
	atrofia de cauză hormonală	• atrofia testiculară la senescență • atrofia pielii și anexelor cutanate în insuficiența tiroidiană
• generalizată	atrofia neurotică	atrofia grupurilor musculare prin denervare în poliomielită
	toxinele, iradierea	■ leziuni ale structurilor hematopoietice și ale gonadelor după iradiere
	atrofia prin inaniție	• inaniția cauzată de aportul alimentar insuficient
	hipofuncția glandelor endocrine	■ cașexia hipofizară

ATROFIA FIZIOLOGICĂ LOCALIZATĂ

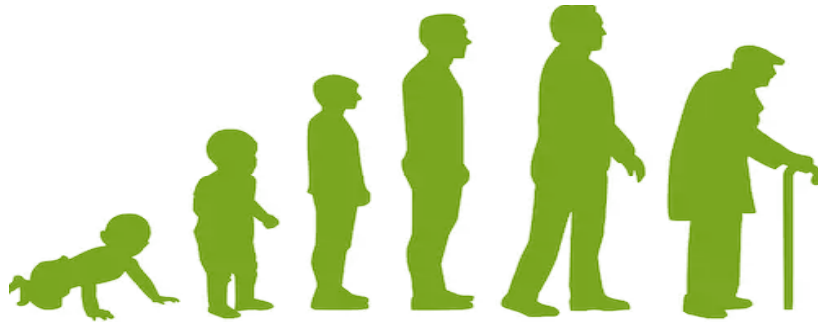
• **Involuția** (atrofiei fiziologice) unor structuri care au atins o dezvoltare normală

- vasele ombilicale, canalul arterial, canalul tireoglos
- timusul, zona reticulată a corticosuprarenalei
- țesutul limfoid



ATROFIA FIZIOLOGICĂ GENERALIZATĂ

Atrofia senilă (senescență) - ansamblul modificărilor apărute în timpul vieții unui individ datorită timpului.



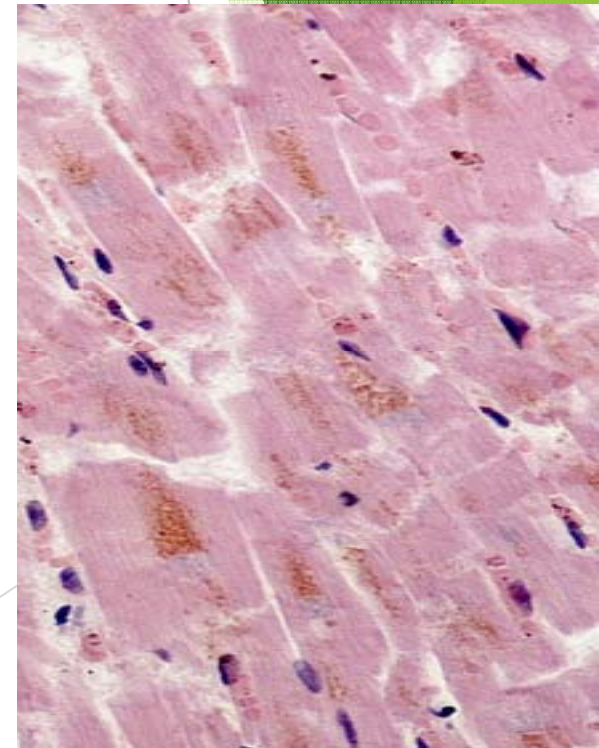
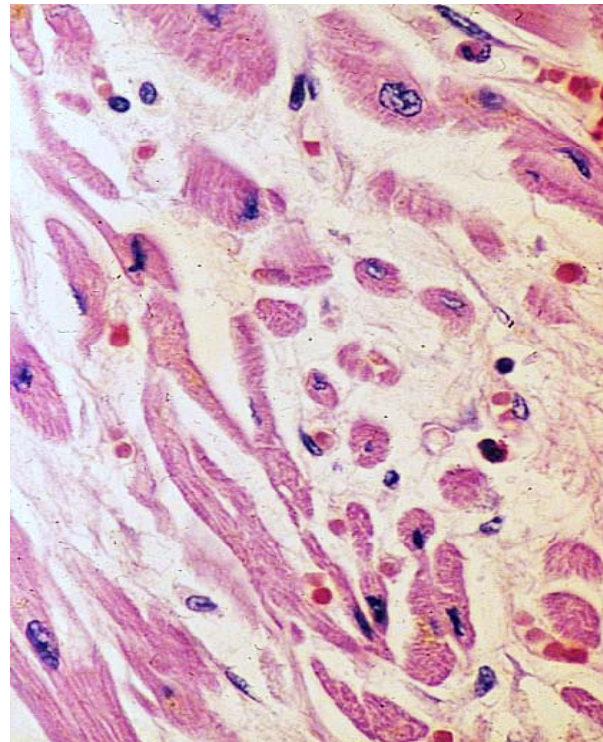
Morfologic

- *reducerea substanței funcționale* din cauza vârstei (îmbătrânirea fiziologică) → atrofia oaselor scheletului, organelor genitale, rinichiului, ficatului și miocardului.
- structurile prezintă proliferare fibroasă și pigmentare brună datorită acumulării lipofuscinei (> 70 de ani).

Atrofia cardiacă = micșorare de volum și greutate a cordului, care anterior a avut dezvoltare normală.

M: cord micșorat de volum, greutate (100 g), forma păstrată și vârful ascuțit, coronare șerpuite; pe secțiune miocard îngustat, epicard și endocard încrețite = “cord în picătură”.

m: fibre miocardice micșorate de volum, reducerea numărului de miofibrile și acumularea de lipofuscină.



► **Excepții ale îmbătrânirii celulare**

- celulele țesuturilor care regenerează
- celulele canceroase
 - conțin **telomerază** (enzima “nemuririi”) care ajută la repararea împiedica îmbătrânirea celulară.
- 1984 Carolyn Greider a descoperit semne ale activității unor enzime celulare.
- C. Greider și E. Blackburn au denumit enzima descoperită **telomerază**
- **Premiul Nobel** pentru medicina **2009**:
 - Elizabeth Blackburn
 - Carolyn Greider
 - Jack Szostak



materiului telomeric →

► **Procesul are două mecanisme etiologice :**

- **îmbătrânirea ADN-ului** = defecte congenitale și/sau dobândite în timpul reparării.
- **eroziunea telomerazelor** = pierderea materialului genetic din porțiunea telomerazică a cromozomilor ca urmare a mitozelor.

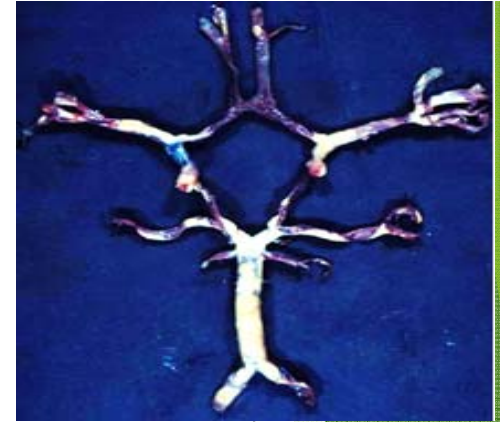
Atunci când se depășește o anumită valoare prag, capetele terminale ale cromozomilor fuzionează → dacă celula nu reușește să repare deteriorarea se inițiază programul de moarte celulară.



ATROFIA PATOLOGICA LOCALIZATĂ

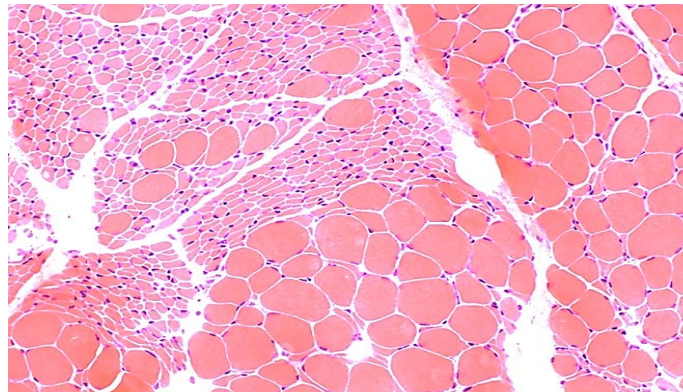
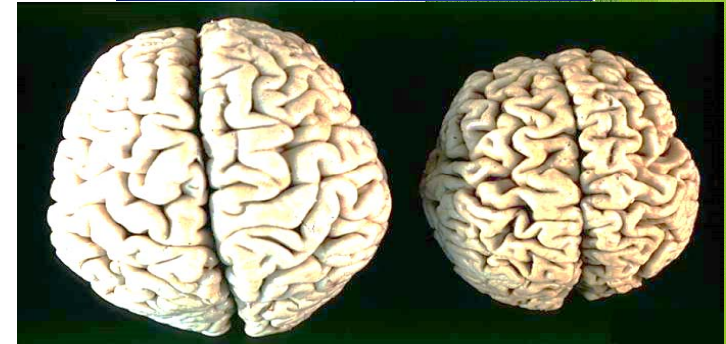
- **Atrofia prin tulburări de nutriție** (atrofii ischemice)

Exp: ATS → ischemie → atrofia structurilor (creier, miocard, rinichi).



- **Scăderea activității funcționale**

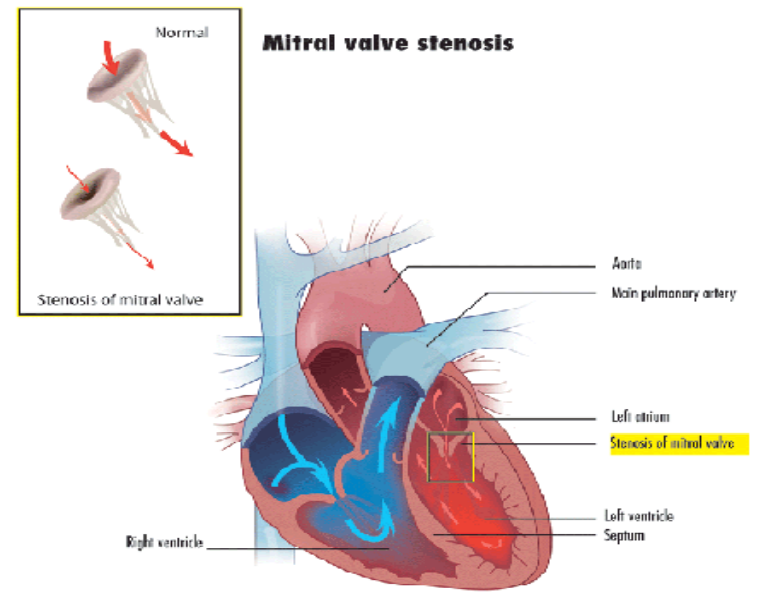
Exp: - atrofia unor grupe musculare prin imobilizare prelungită în aparat gipsat



- atrofia osului alveolar după căderea dinților



- atrofia VS in stenoza mitrala



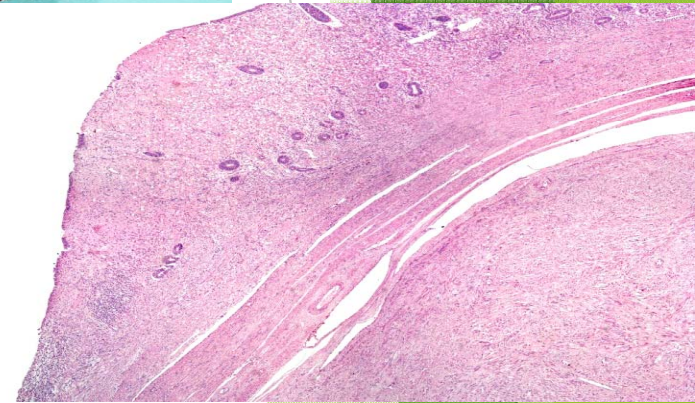
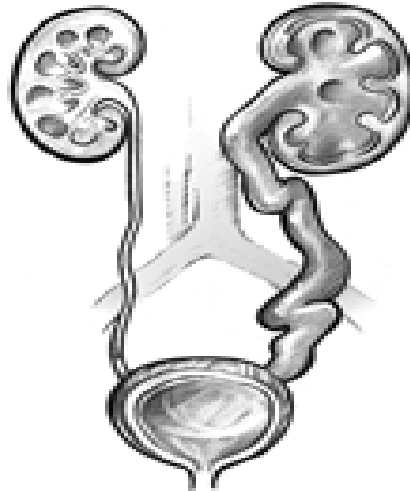
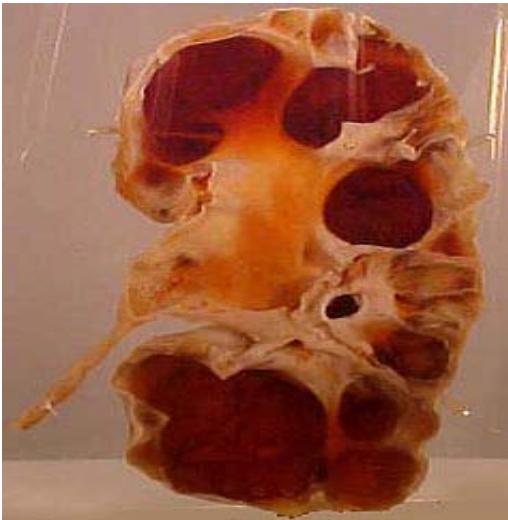
● Atrofie prin compresiune

Exp:

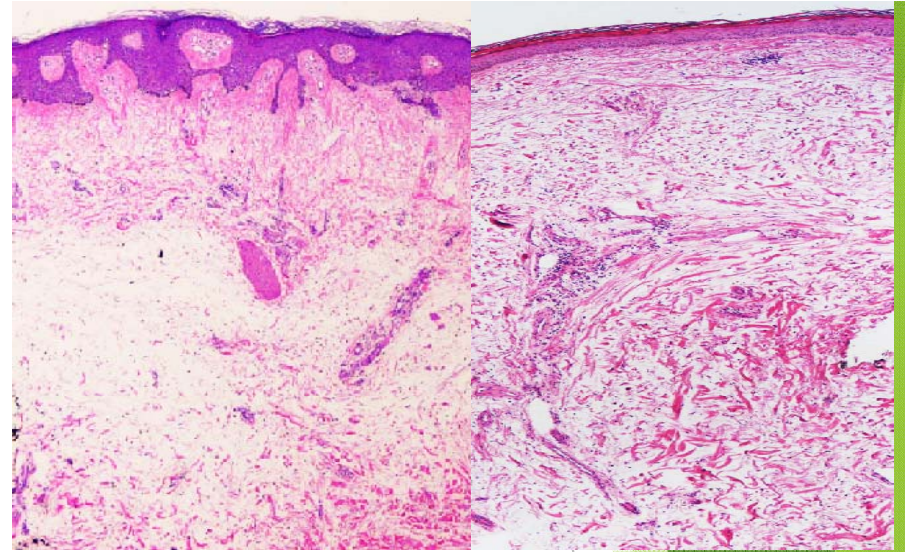
- compresiunea prin anevrism al Ao toracice → atrofia sternului
- compresiunea prin tumori benigne → atrofia unor organe în care se dezvoltă



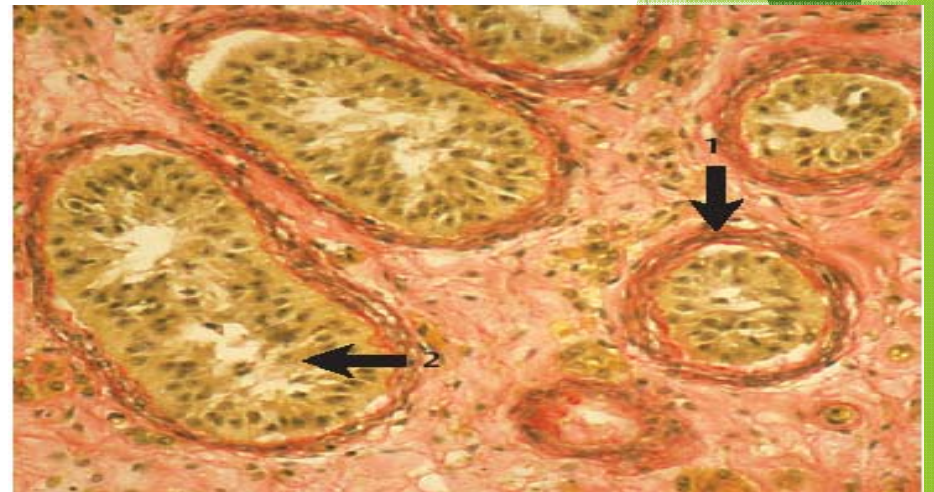
- staza urinară prelungită → atrofia parenchimului renal (hidronefroza).



- **Atrofia de cauză hormonală** - hipofuncția glandelor endocrine influențează anumite structuri
Exp: - insuficiența tiroidiană → mixedem → atrofia pielii și anexelor cutanate



- **Atrofia toxica** (toxinele, iradierea) → inhibă regenerarea celulară
Exp: iradierea poate determina leziuni ale structurilor hematopoietice și gonadelor



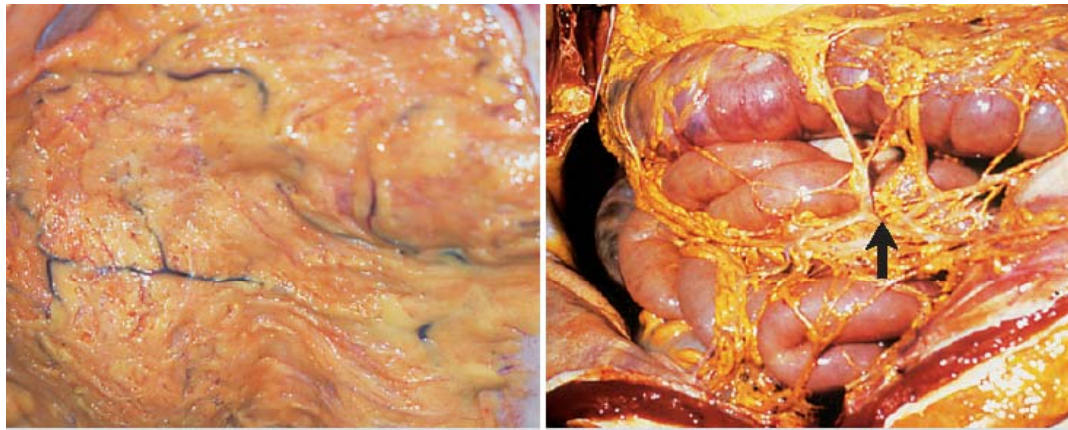
ATROFIA PATOLOGICA GENERALIZATA

- inaniția:

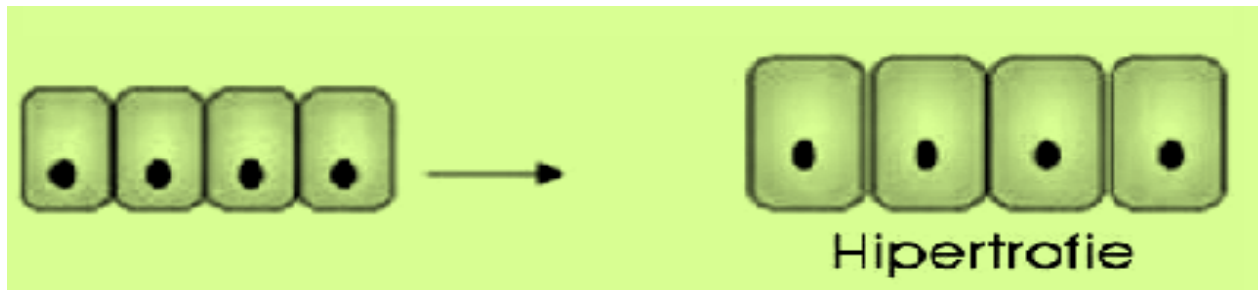
- aportul alimentar insuficient,
- afecțiuni ale aparatului digestiv care împiedică aportul / asimilarea alimentelor: stenoze esofagiene, pilorice / sindroame de malabsorbție.

- **bolile grave cașectizante:** tuberculoza, cancerul

- **hipofuncția glandelor endocrine:** boala Simmonds (cașexia hipofizară)



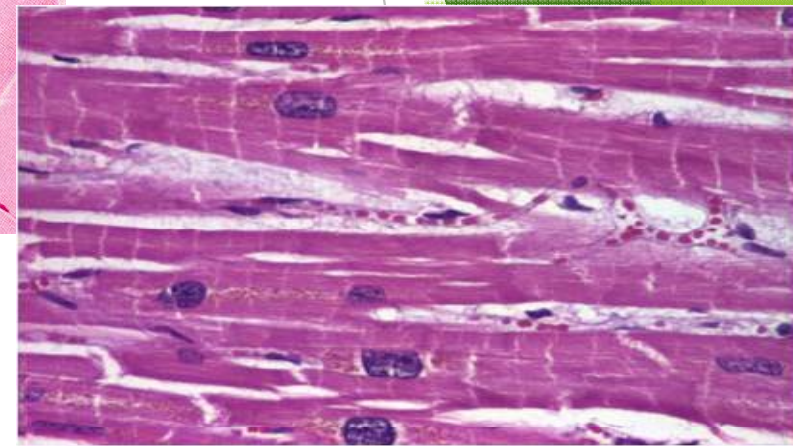
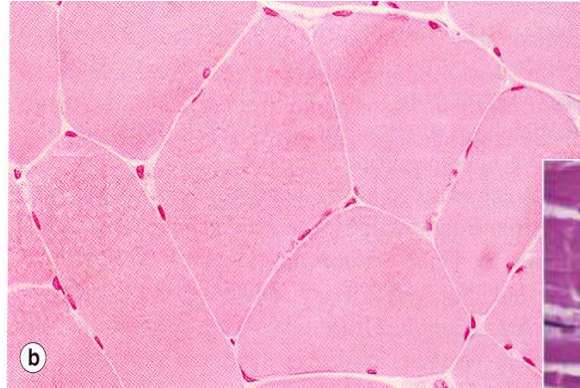
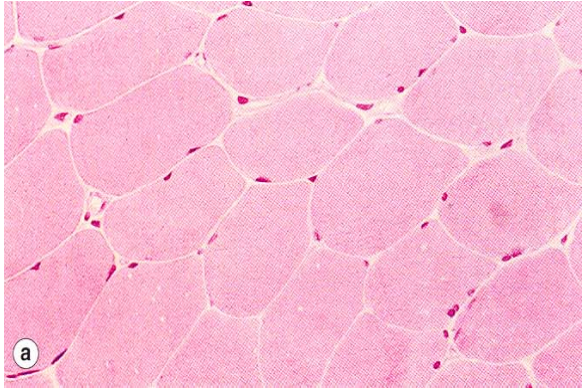
II. HIPERTROFIA



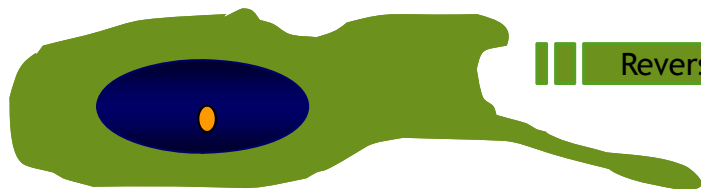
D: creșterea de volum a unei structuri prin creșterea volumului fiecărei celule în parte, în condițiile menținerii aspectului histologic de bază.

- apare în țesuturile cu *celule permenante* incapabile de multiplicare / multiplicare limitata (miocard, SNC, mușchi striati / netezi).

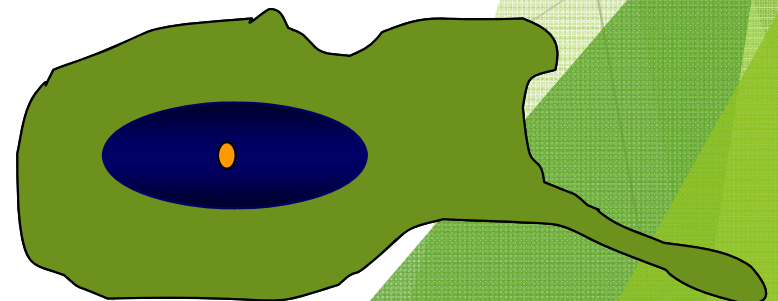
m: celulele hipertrofice apar mărite de volum, creșterea de volum este armonioasă, atât pe seama citoplasmei cât și a nucleului.



Signals/injury

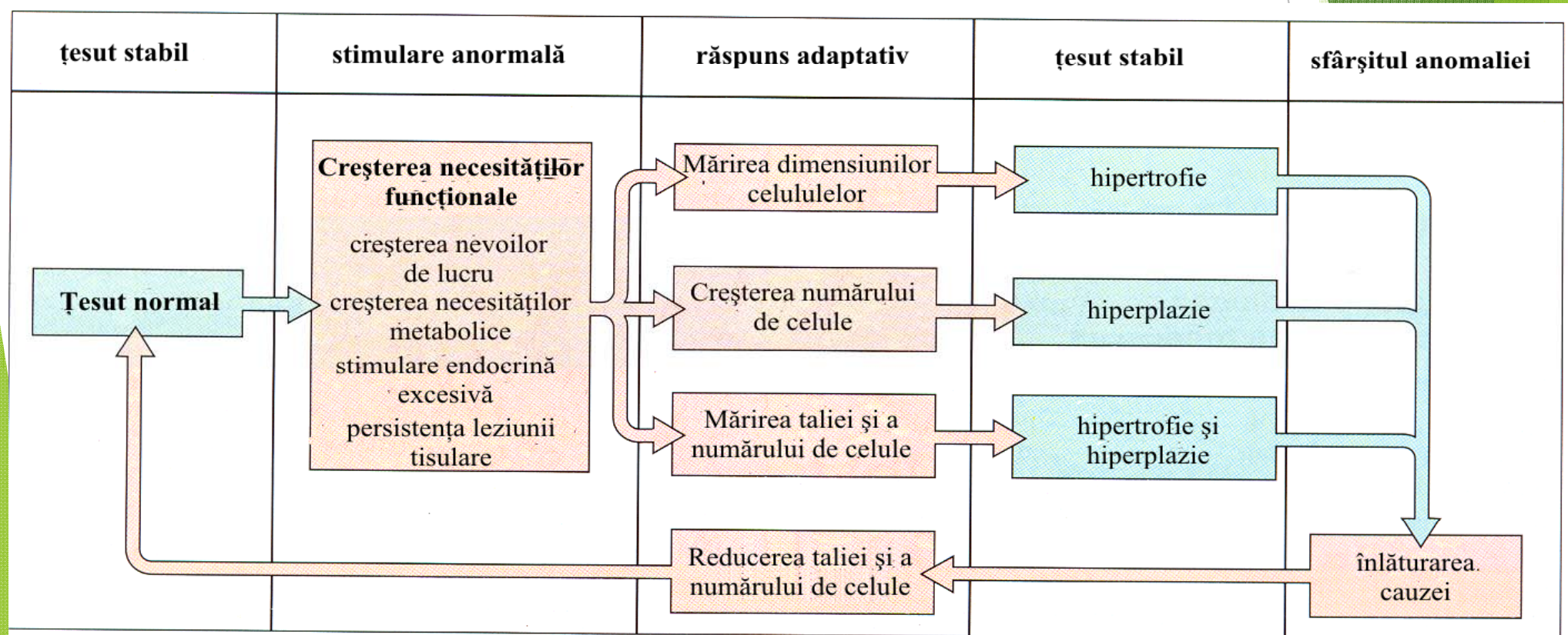


Reversible



Mecanism:

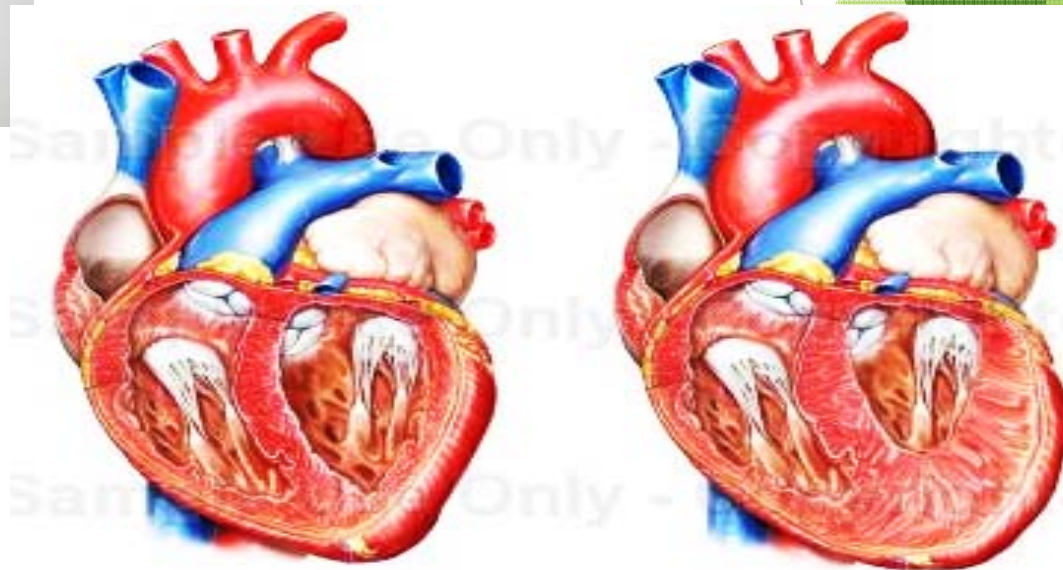
- prin creșterea în volum a fiecărei celule în parte (hipertrofie)
- prin creșterea numărului de celule (hiperplazie)
- ambele



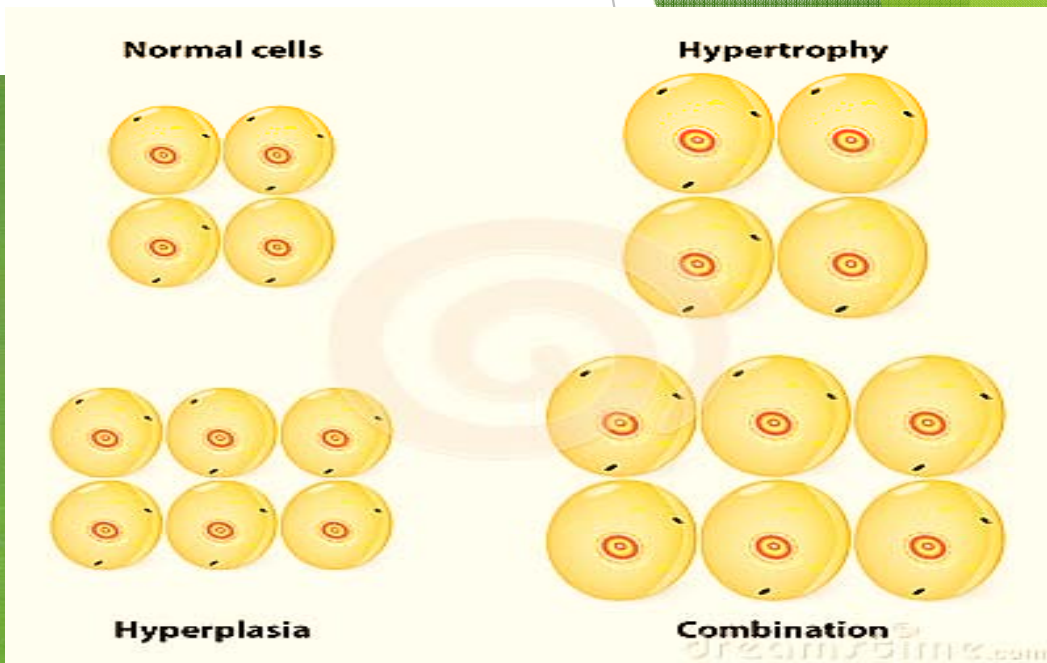
HIPERTROFIA	CAUZE	EXEMPLE
Hipertrofia fiziologică	suprasolicitare funcțională	hipertrofia mușchilor scheletici și a cordului la sportivi.
	stimularea endocrină	hipertrofia uterului în timpul sarcinii
Hipertrofia patologică	suprasolicitarea funcțională	• cordul în urma excesului funcțional → hipertrofia cardiacă cu caracter segmentar / global în stenoze / insuficiențe orificiale • organele cavitare pot suferi hipertrofie a musculaturii lor ca urmare a unui obstacol canalicular • hipertrofia compensatorie
		■ hipertrofia glandei mamare la bărbații cu ciroză hepatică (ginecomastia) ■ hipertrofia glandelor suprarenale după încetarea funcției ovariene
	stimulare endocrină inadecvată	

HIPERTROFIA FIZIOLOGICA

- **suprasolicitare funcțională**: hipertrofia mușchilor scheletici și a cordului la sportivi.



- stimularea endocrină determină hipertrofia uterului în timpul sarcinii (hipertrofie + hiperplazie).



HIPERTROFIA PATOLOGICA:

- **Suprasolicitarea funcțională**

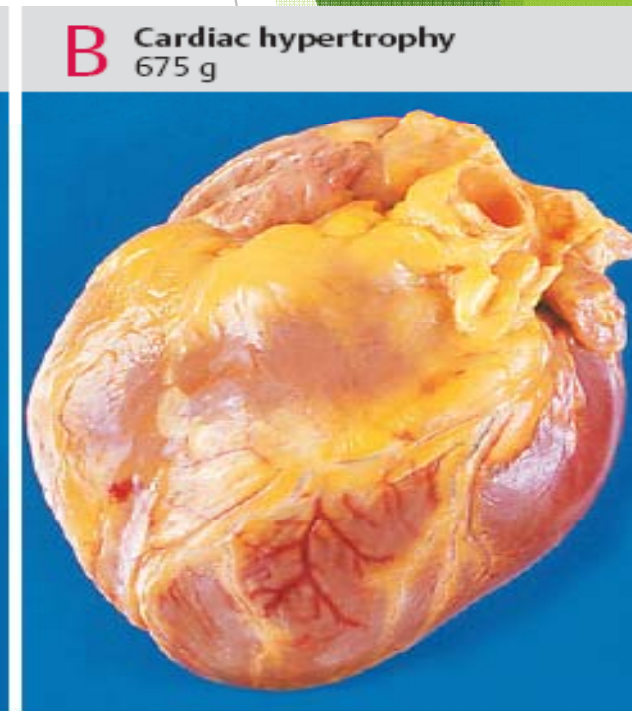
- hipertrofia cardiacă **segmentară**:

- HVS** in SAo, HTA,

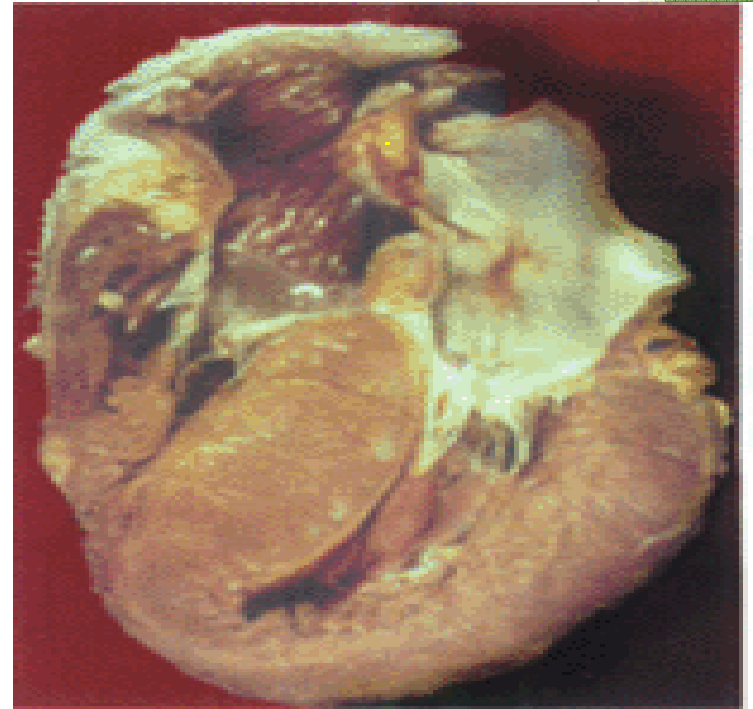
- HAS** in SM,

- HVD** in SP.

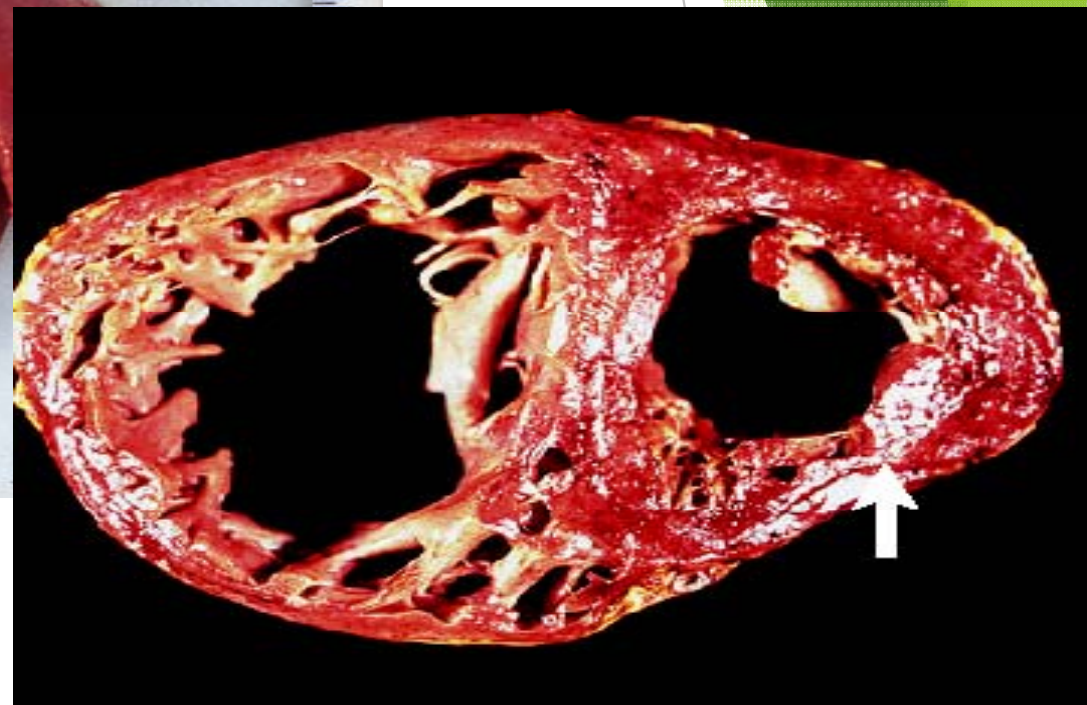
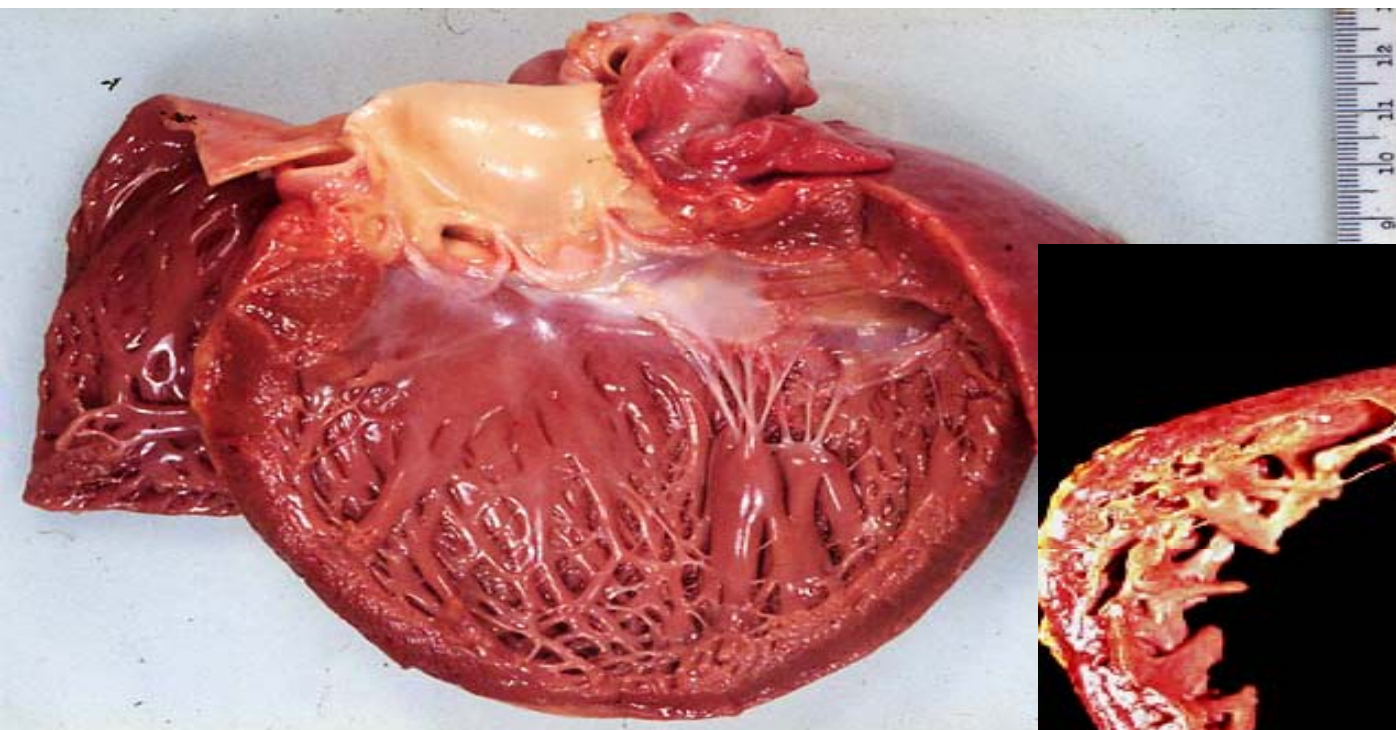
- hipertrofia cardiacă **globală** în insuficiența mitro-aortică (“cordul bovin”).



- **hipertrofia concentrică** (hipertrofia de presiune, compensată): îngroșarea excesivă a pereților ventriculari ($VS > 12$ mm, $VD > 3$ mm), a pilierilor care proemină în cavitate + micșorarea cavităților;

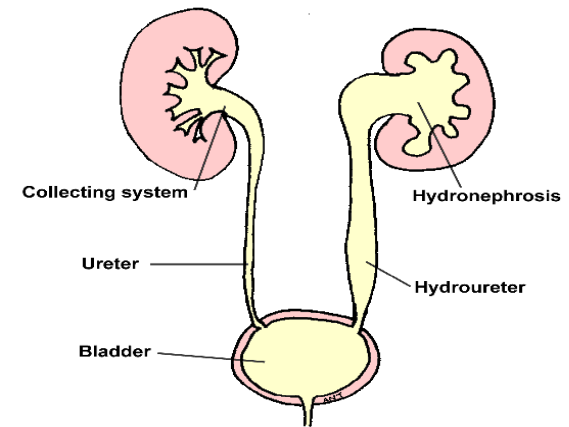


- **hipertrofia excentrică** (hipertrofia de volum, decompensată): îngroșarea moderată a pereților ventriculari + dilatarea marcată a cavităților

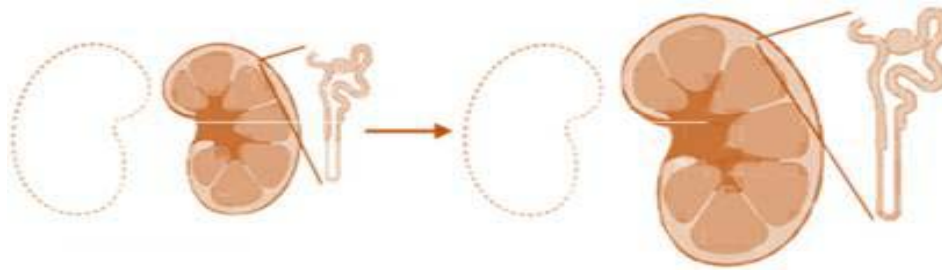


Hipertrofia musculaturii organelor cavitare ca urmare a unui obstacol canalicular:

- hipertrofia musculaturii stomacului prin obstrucția neoplazică a pilorului,
- hipertrofia musculaturii netede a vezicii urinare ("vezica de luptă") ca urmare a stenozei uretrale prin hipertrofia benignă a prostatei.



Hipertrofia compensatorie - apare la nivelul organelor pereche ca urmare a excluderii unuia dintre ele: după nefrectomie unilaterală apare hipertrofia rinichiului restant.



• **Hipertrofia prin stimulare endocrină inadecvată**

- **hipertrofii localizate:**

- hipertrofia glandei mamare la bărbații cu ciroză hepatică (ginecomastia),
- hipertrofia glandelor suprarenale după încetarea funcției ovariene.

- **hipertrofii generalizate:** hipersecreția hormonului hipofizei anterioare → hipertrofia extremităților, interesând scheletul și părțile moi (gigantism, acromegalie).

