

II. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI LIPIDIC

II. A. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI TRIGLICERIDELOR

II. A. 1. STEATOZA

II. A. 2. LIPOMATOZA

II. B. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI COLESTEROLULUI

II.B.1. CELULA XANTOMATOASA, XANTOAME

II.B.2. ATEROMATOZA

II. C. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI LIPIDELOR COMPLEXE

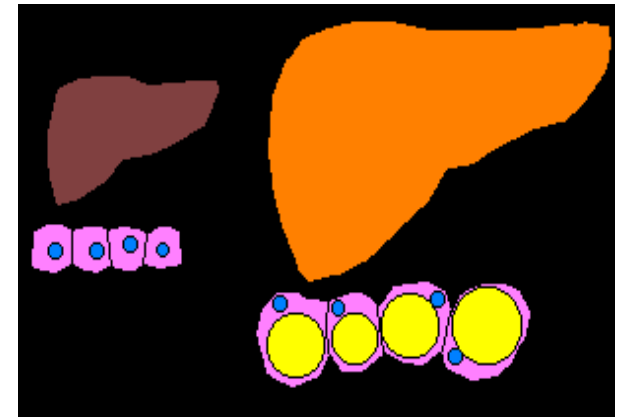


II.A. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI TRIGLICERIDELOR

STEATOZA = acumularea intracelulară în exces de TG.

- se observă mai frecvent la nivelul:
 - ficatului
 - cordului
 - mușchilor
 - rinichilor.

STEATOZA HEPATICA se poate produce prin mecanisme diferite în funcție de etapa în care se produce dereglarea metabolismului TG.



Agresorii hepatotoxici pot acționa asupra întregului lobul hepatic / selectiv, afectând doar una din cele trei zone ale lobulului hepatic.

- **Steatozele centrolobulare** - acumulare de TG în hepatocitele zonei centrolobulare
Cauze:– CCL4, benzen, cloroform, fosfor, TNT, metan.
- **Steatoza exolobulară** (periportală) - TG se acumulează în hepatocitele din periferia lobului hepatic
Cauze: carențe globale proteice și carența de metionină.
- **Steatozele panlobulare** acumulări de TG în întregul lobul hepatic
Cauze: deficiențe nutriționale

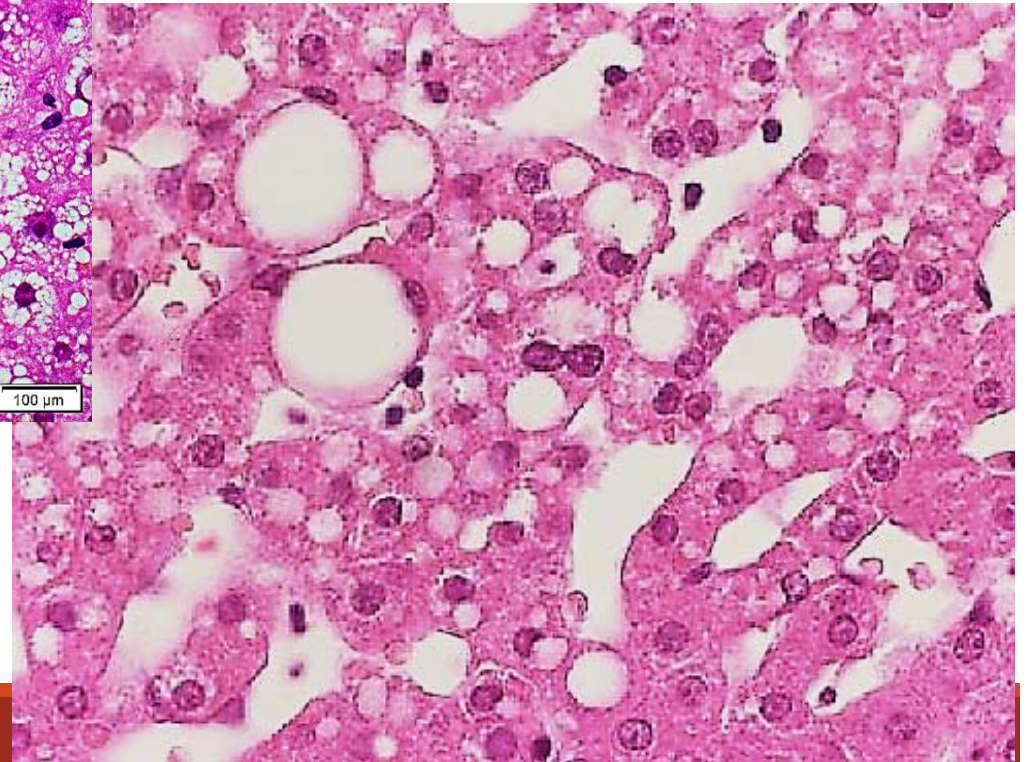
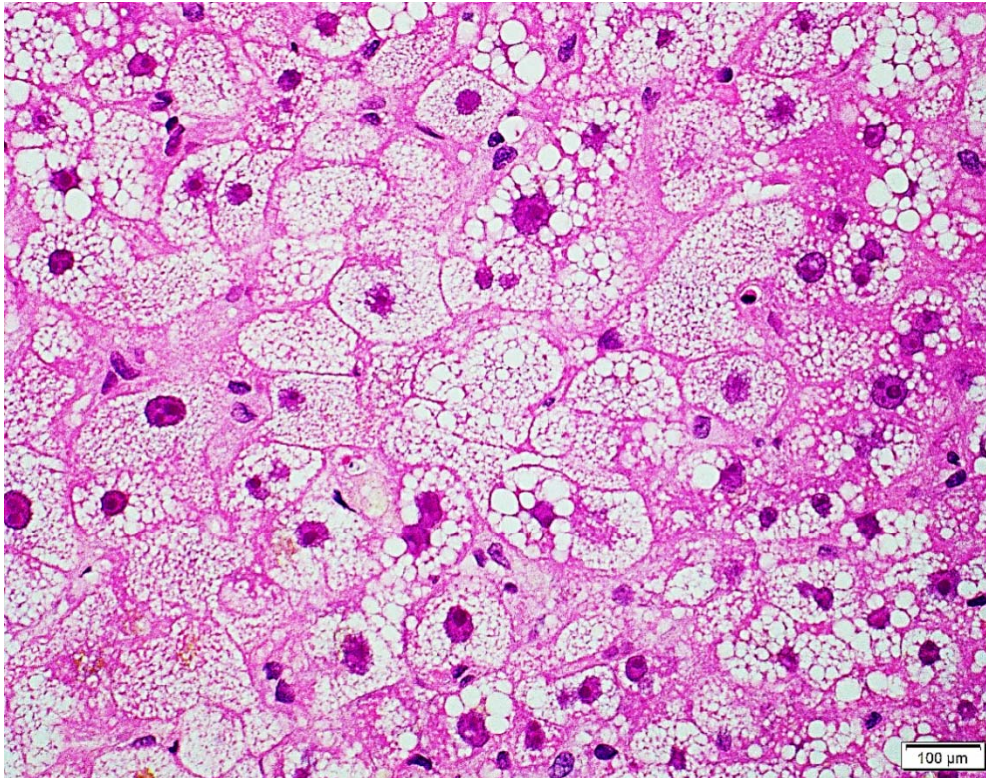
M: ficat mărit de volum si greutate (3-6 kg), culoare galben-aurie, consistență păstoasă, friabilă

- marginile rotunjite, capsula este sub tensiune, transparentă
- la secționare parenchimul apare proeminent și unsuros, cu aspect
- în funcție de zona în care se acumulează grăsimile:
 - **steatozele centro / medio / exolobulare** – desen lobular accentuat
 - **steatoze difuze** - desenul lobular șters.

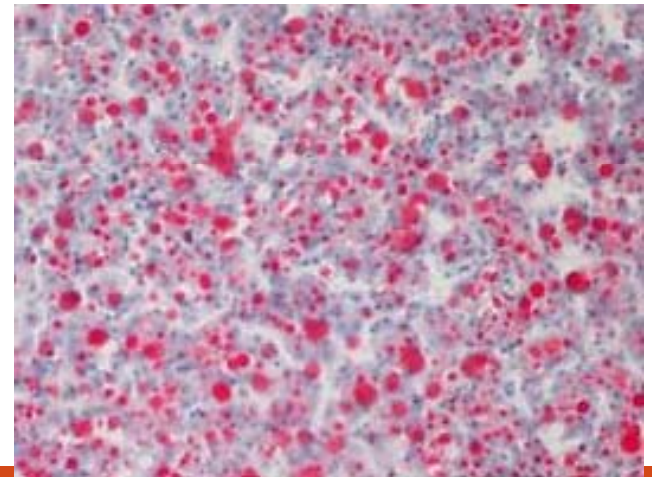
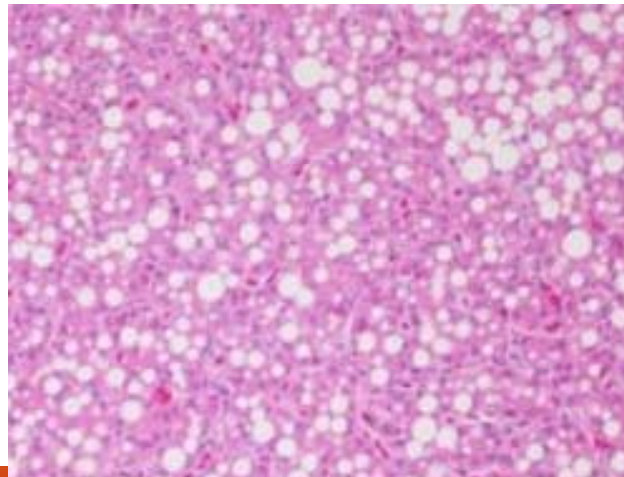
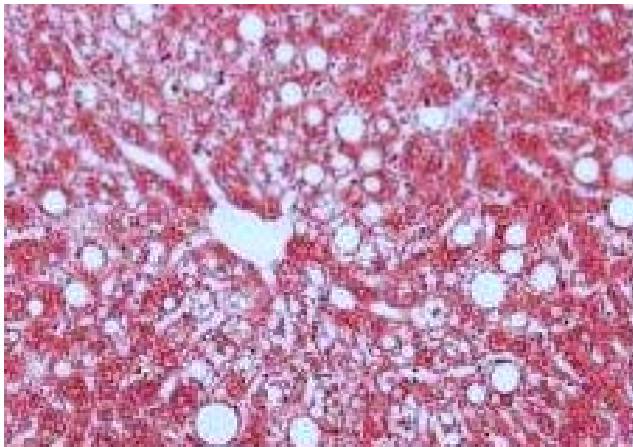


m: hepatocite mărite de volum, cu citoplasma vacuolară:

- mici multiple
- pot fuziona → picături lipidice mari, unice, care împing nucleul la periferie și îl comprimă.



- acumularea de grăsimi se face
 - numai în anumite zone ale lobulilor hepatici → steatoză centrolobulară, mediolobulară și exolobulară
 - în întregul lobul hepatic → steatoză panlobulară.
-



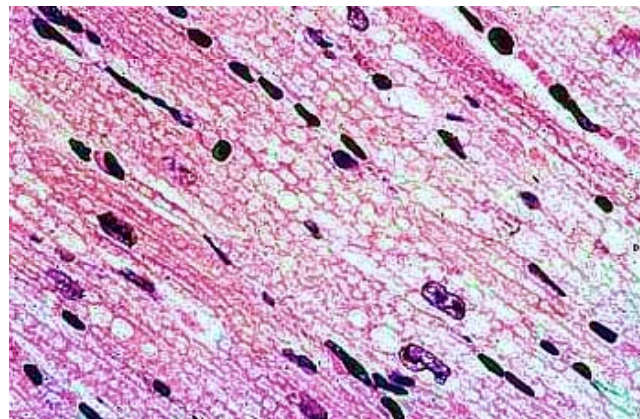
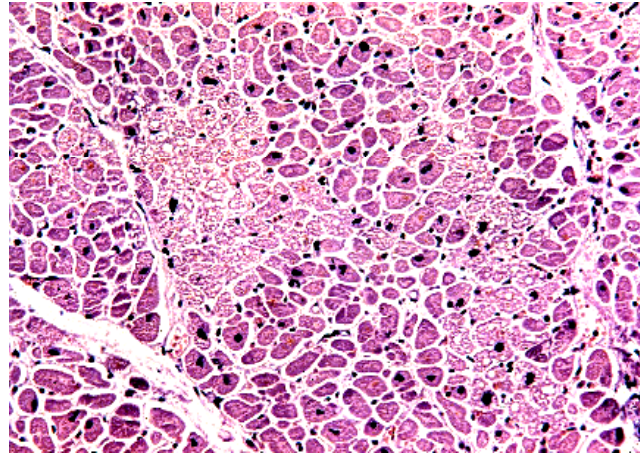
- **Steatoza miocardică:**

M: poate îmbrăca două aspecte:

- **steatoză “tigrată”:** zone de încărcare lipidică – galbene care alternează cu zone de fibre miocardice normale - brun-roșcate (hipoxia din anemii)

- **steatoza difuză** - afectare uniforma a fibrelor miocardice: cord cu dimensiuni mari, culoare galbenă, consistență friabilă (miocardita difterică, hipoxia)

m: vacuole optice goale inițial în jurul nucleilor, apoi și printre miofibrile.



II. A. 2. LIPOMATOZA

- acumulare extracelulară de TG într-un țesut / organ, sub formă de adipocite normale, sporind țesutul adipos al structurilor respective.

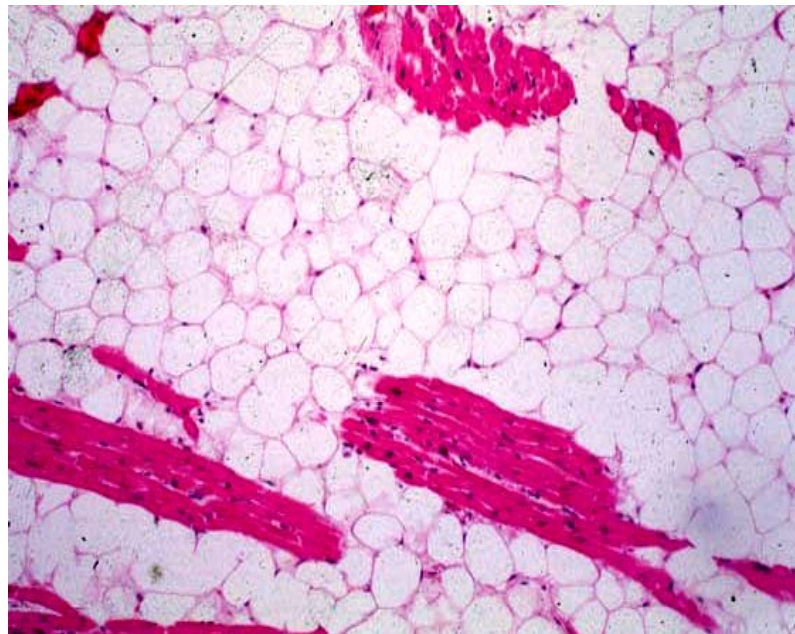
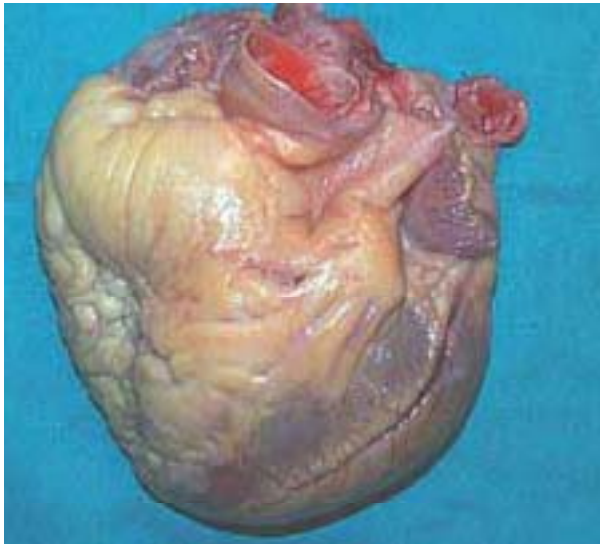
Exp

- **FIZIOLOGIC:**
 - la vârstnici prin înlocuirea măduvei roșii cu măduva galbenă formată predominant din adipocite
 - în involuția timusului.
- **PATOLOGIC:** mai frecvent în cord, pancreas, suprarenale și rinichi.
- **LOCALIZATA**
- **REGIONALA**

• **Lipomatoza localizată (cardiacă)** - acumularea excesivă de țesut adipos între epicard și miocard → depozitele adipoase sporesc și infiltrază interstițiul miocardic → comprimă și substituie fibrele miocardice.

M: cord mărit de volum, culoare galbenă, cu acumulări mai evidente la baza cordului.

m: adipocite mature initial între epicard și miocard → în interstițiul dintre fibrele miocardice.



- **Lipomatoza regională** - apare în disfuncțiile endocrine
-



sindromul Cushing (hiperfuncție CSR) în care țesutul adipos se dezvoltă pe față, torace, abdomen



sindromul Babinski-Frohlich (insuficiență gonadală) în care țesutul adipos se dezvoltă pe sani, coapse, fese

lipomatoza simetrică multiplă (boala Madelung) - afecțiune rară - acumulare simetrică difuză de țesut adipos la nivelul porțiunii superioare a trunchiului: în jurul gâtului, pe spate și umeri.



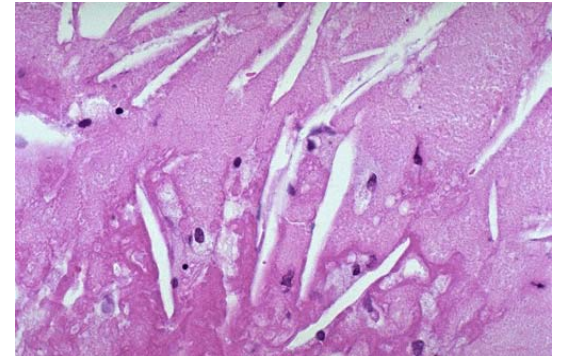
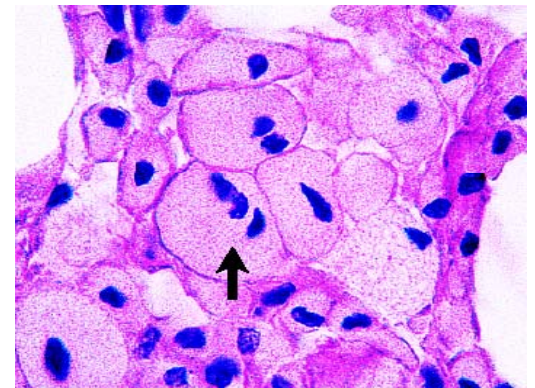
II. B. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI COLESTEROLULUI

Acumulările de colesterol se fac

- **intracelular** - vacuole intracitoplasmatiche asemănătoare cu cele determinate de acumularea TG = **celule xantomatoase** (celule spumoase).

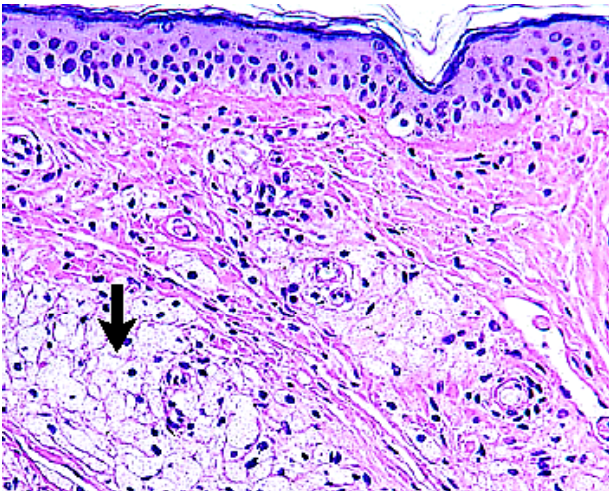
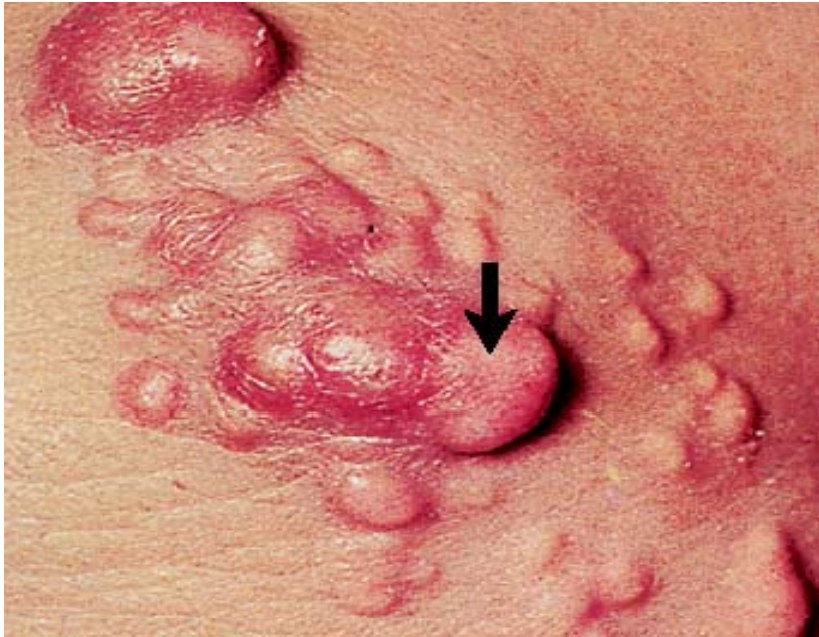
- poate fi identificat în **lumină polarizată**: “cruce de Malta”.

- **extracelular** - sub forma unor **spații optic goale** ce au aspectul unor piramide alungite și unite prin baza lor.



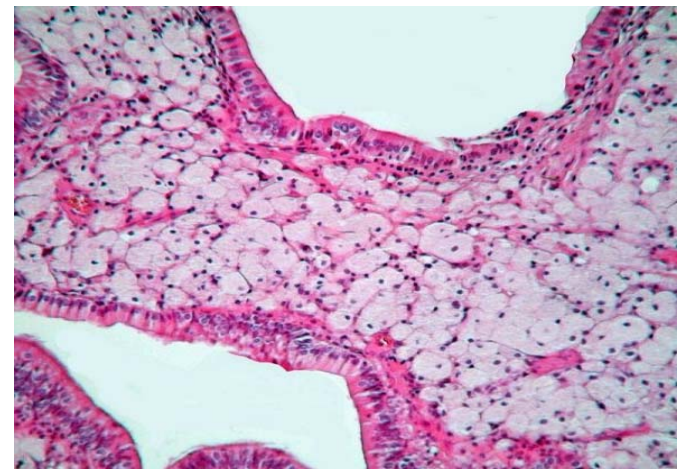
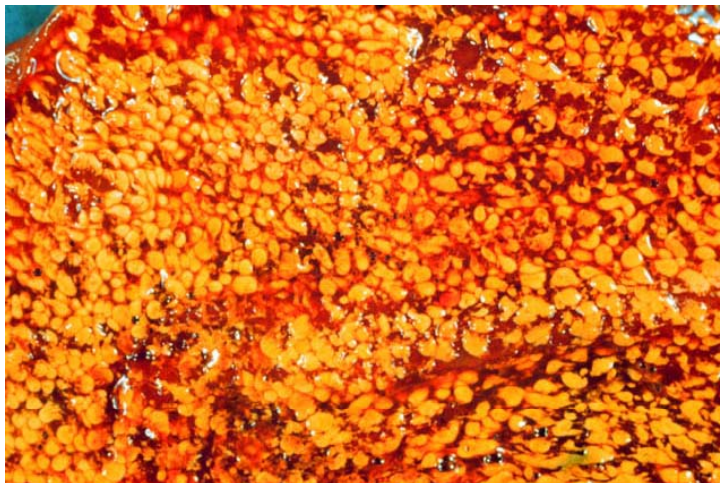
ACUMULARI GENERALIZATE DE COLESTEROL

- Stările de hiperlipoproteinemie (HLP) pot fi:
 - primitive ereditare
 - secundare: sindrom nefrotic, diabet, hipotiroidie, alcoolism.
- **HLP tip I** - autozomal recesivă, *risc* ↓ **ASC**.
Clinic și morfologic: xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, depunere de lipide în retină, pancreatită recurentă.
- **HLP tip II** - deficit de receptori ai LDL → *risc* **Î ASC**.
Clinic și morfologic: xantoame tuberoase, xantelasma, depozite lipidice corneene, ASC → complicații cardiovasculare.
- **HLP tip III** deficit de apolipoproteina E → *risc* **Î ASC**.
Clinic și morfologic: xantoame tuberoase, ASC → complicații cardiovasculare.
- **HLP tip IV** deficitul genetic / secundar de VLDL → *risc* **Î ASC**.
Clinic și morfologic ASC → complicații cardiovasculare.
- **HLP tip V** - etiologie necunoscută - *risc* **Î ASC**.



ACUMULARI LOCALIZATE DE COLESTEROL

- frecvent ca urmare a **distrucțiilor tisulare**: necrozele tisulare → eliberarea colesterolului din membranele celulare distruse și depozitarea lui
- **colesteroloză** - acumularea de colesterol la nivelul veziculei biliare, în macrofage și celulele epiteliale.
- **proliferări neoplazice** - histiocitoza X → colesterolul se acumulează în celulele neoplazice.



II.B.2 ATEROMATOZA

Ateromatoza = ateroscleroza (athero – terci, fiertură) - leziune degenerativă a intimei arteriale (boala intimei arteriale) caracterizată prin acumulare focală de lipide, colesterol, glucide, elemente figurate ale sângelui, țesut fibros și calciu, la care se asociază remanieri ale mediei arteriale

În accepțiunea **teoriilor moderne** ateromatoza este considerată un **răspuns inflamator cronic al peretelui arterial la agresiunea endotelială**.

Progresia leziunii este determinată de interacțiunea dintre:

- **LP modificate**,
- **macrofagele** de origine monocitară,
- **limfocitele T**,
- **constituenții normali** ai peretelui arterial.

Patogenie:

- producerea disfuncției endoteliale:

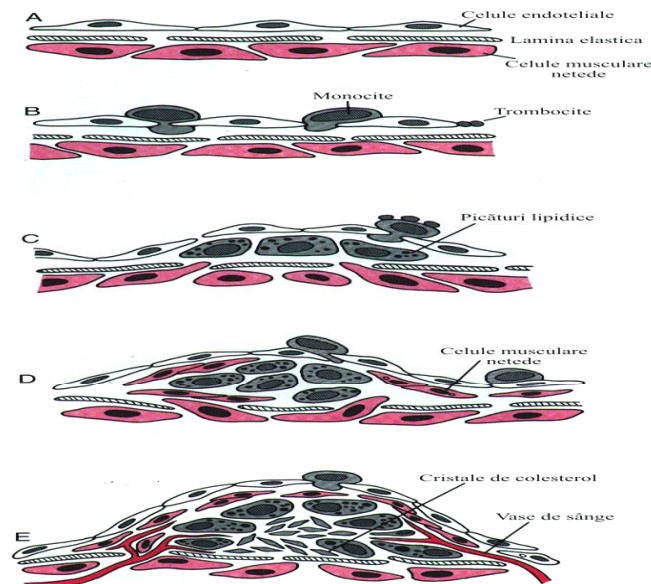
sub acțiunea factorilor mecanici (traumatisme), chimici (citokine), fizici (radiații) se produce **disfuncția celulelor endoteliale** → crește afluxul intimal de lipide

- formarea celulelor spumoase:

- endoteliile disfuncționale exprimă **molecule de adeziune pentru monocite** care adera la endoteliile vasculare;
- monocitele au receptori ce recunosc LDL-ul și prin fagocitarea lipidelor → **celule spumoase**
- la nivelul intimei apar și **fibre musculare netede** din miocitele intimale sau prin migrare din medie care vor acumula colesterol → **celule spumoase**.

- endoteliul disfuncțional exprimă **molecule de adeziune pentru**

- **trombocite** care adera și produc: factori de proliferare ai fibrelor musculare intimale, factori de proliferare fibroblastică și factori chemotactici pentru monocite sporind numărul **celulelor spumoase**.
- **limfocite T** care împreună cu anumite fracțiuni ale complementului + proteine imune → **proces autoîntreținut** → **progresia bolii**.



Morfologic:

- leziunea poate afecta **arterele de orice calibru** sediul cel mai frecvent fiind:
 - aorta: crosa, emergența coronarelor și arterelor intercostale, porțiunea de aortă abdominală în raport cu coloana vertebrală,
 - a. coronare,
 - a. cerebrale,
 - a. membrelor inferioare,
 - a. viscerelor abdominale.

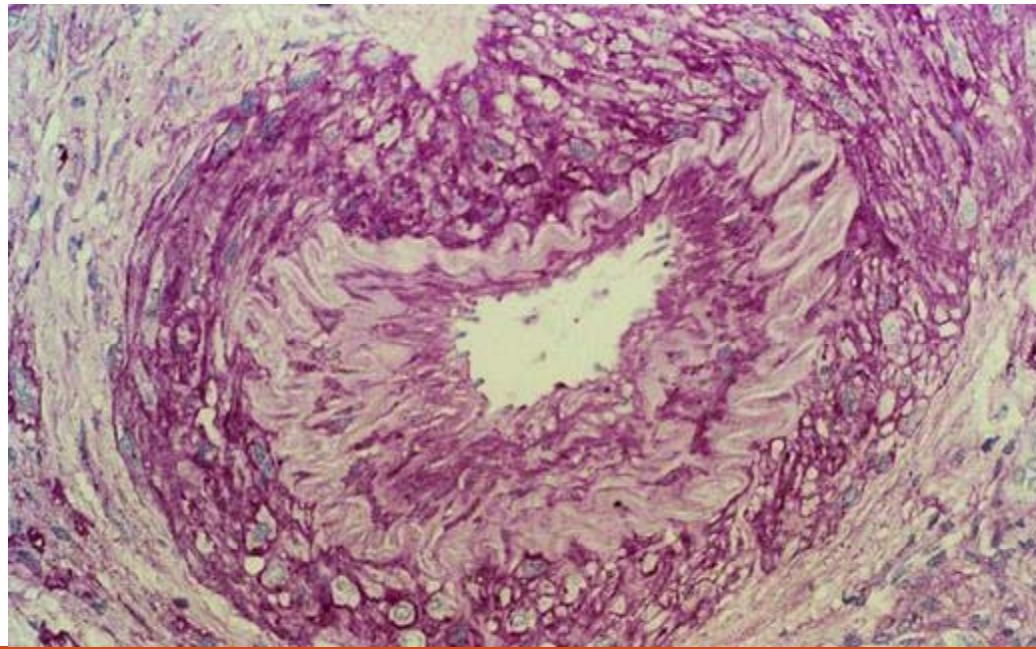
Gravitatea leziunii se apreciază prin efectuarea de secțiuni seriate transversale / longitudinale prin vas :

- **leziuni ușoare** - stenoza lumenului arterial $< 1/4$ din suprafață lumenului arterial
- **leziuni moderate** - stenoza arestă între $1/4 - 1/2$ din suprafața lumenului arterial
- **leziuni severe** - stenoza $> 1/2$ din suprafața lumenului arterial



In dezvoltarea leziunii ateromatoase sunt descrise mai multe etape morfologice:

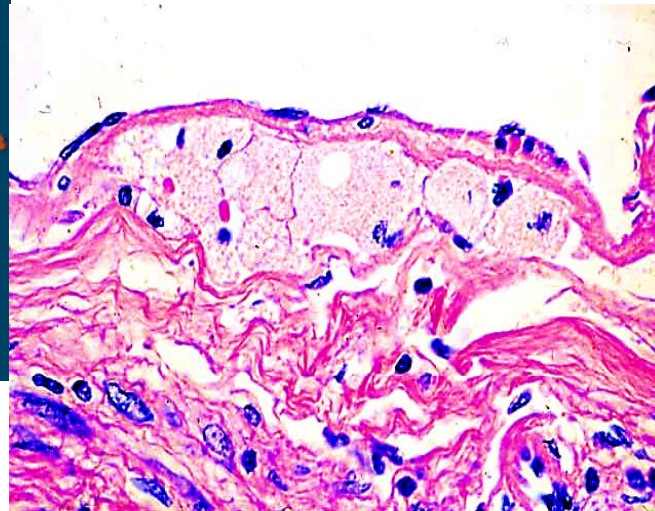
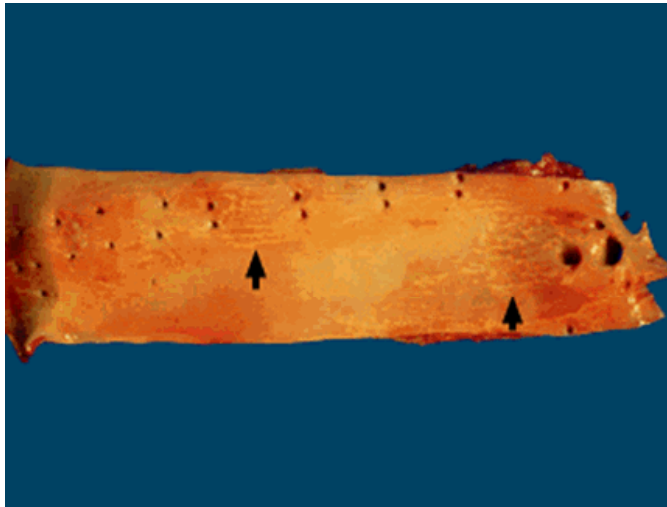
- **Edemul intimei** - modificare reversibilă fara **corespondent macroscopic**.
m: transformare mixoidă a substanței fundamentale care disociază fibrele colagene și elastice ale intimei arteriale.



- **Stria lipidică**

M: proeminențe liniare gălbui, orientate în axul lung al vasului.

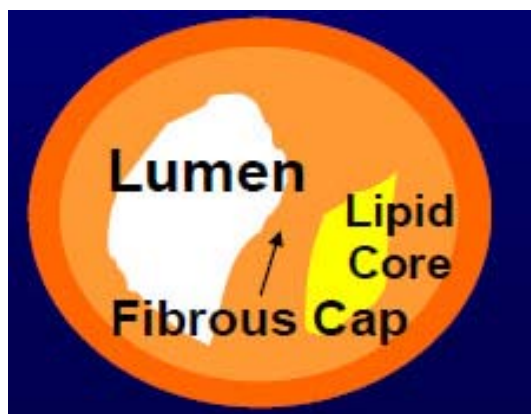
m: la nivelul stratului profund al intimei se observă acumularea de **celule spumoase** provenite din monocite / celulele musculare care au fagocitat lipide.



- **Placa fibroasă**

M formațiune proeminentă, delimitată, albicioasă-sidefie, cu suprafața netedă.

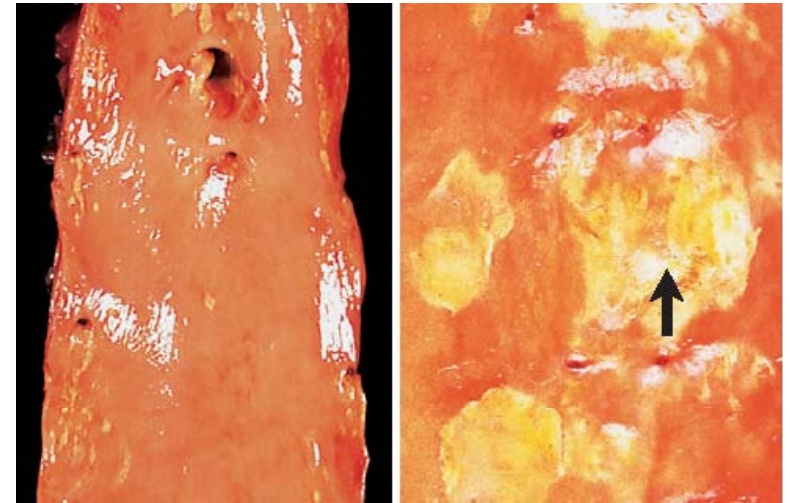
m: la nivelul intimei superficiale se observă o structură conjunctivă colagenă densă iar sub acesta și printre fibrele de collagen apar numeroase celule spumoase.



- **Placa de aterom** - stadiu matur al leziunii ateromatoase.

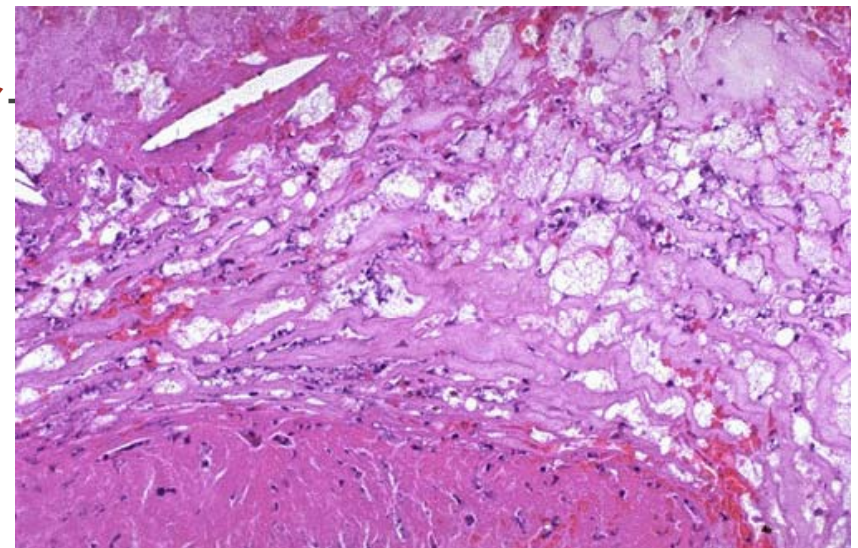
M: proeminențe bine delimitate, cu diametru variind între 3 - 15 mm, de culoare albicioasă-gălbuie.

- multiple, izolate / confluențe → câțiva cm, în diferite stadii dezvoltare.
- la secționarea transversală se exprimă un material păstos, gălbui = “**terciul**” ateromatos.



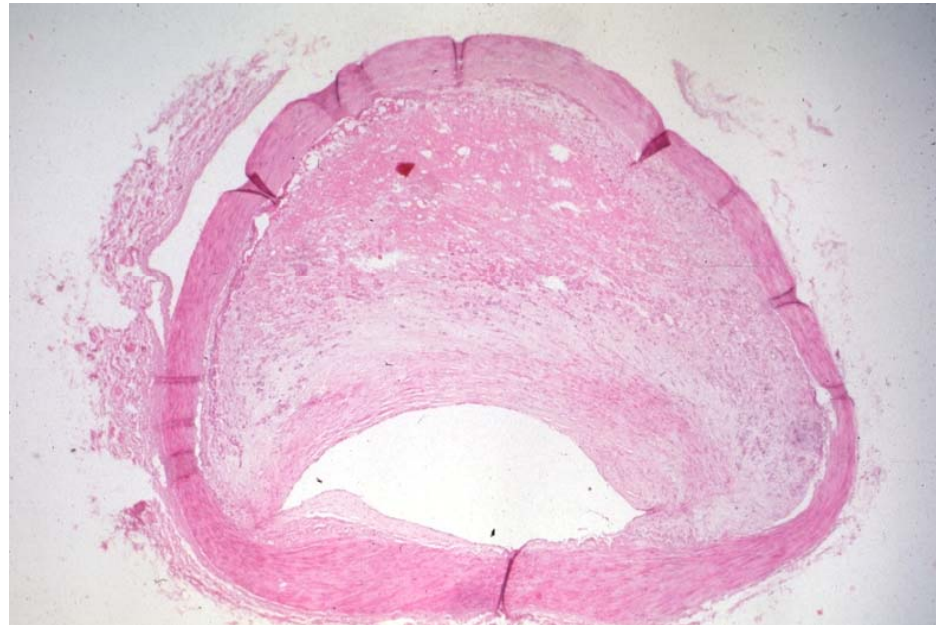
m: mai multe straturi lezionale:

- către lumenul vascular se observă **stratul fibros superficial** - fibre dense de collagen
- imediat sub acesta exista un **infiltrat celular** - macrofage (celule spumose), fibre musculare netede și limfocite.
- în regiunea mai profundă a leziunii se vede **zona de necroză** - cristale de colesterol, detritusuri celulare, celule spumoase și fibrină.
- la periferia leziunii este prezent **stratul țesutului de granulație** - înconjură leziunea până la nivelul intimei.



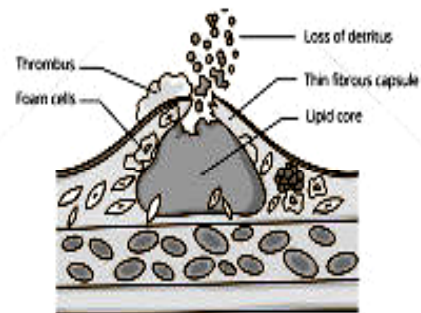
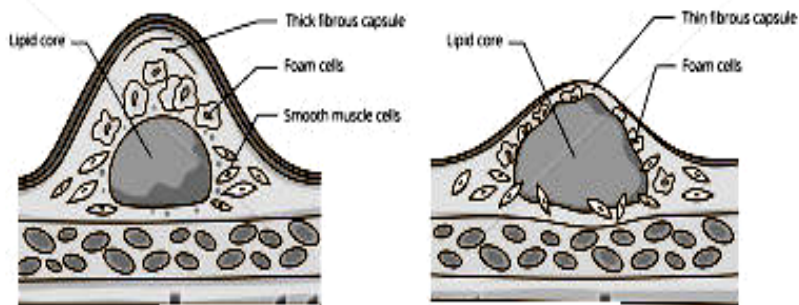
Complicațiile plăcii de aterom:

- Ischemia
- Ulcerarea în placa de aterom
- Hemoragiile în placa de aterom
- Precipitarea sărurilor de calciu
- Tromboza → Embolia → Infarcte, Gangrena
- Dilatațiile anevrismale – anevrismul disecant de aortă

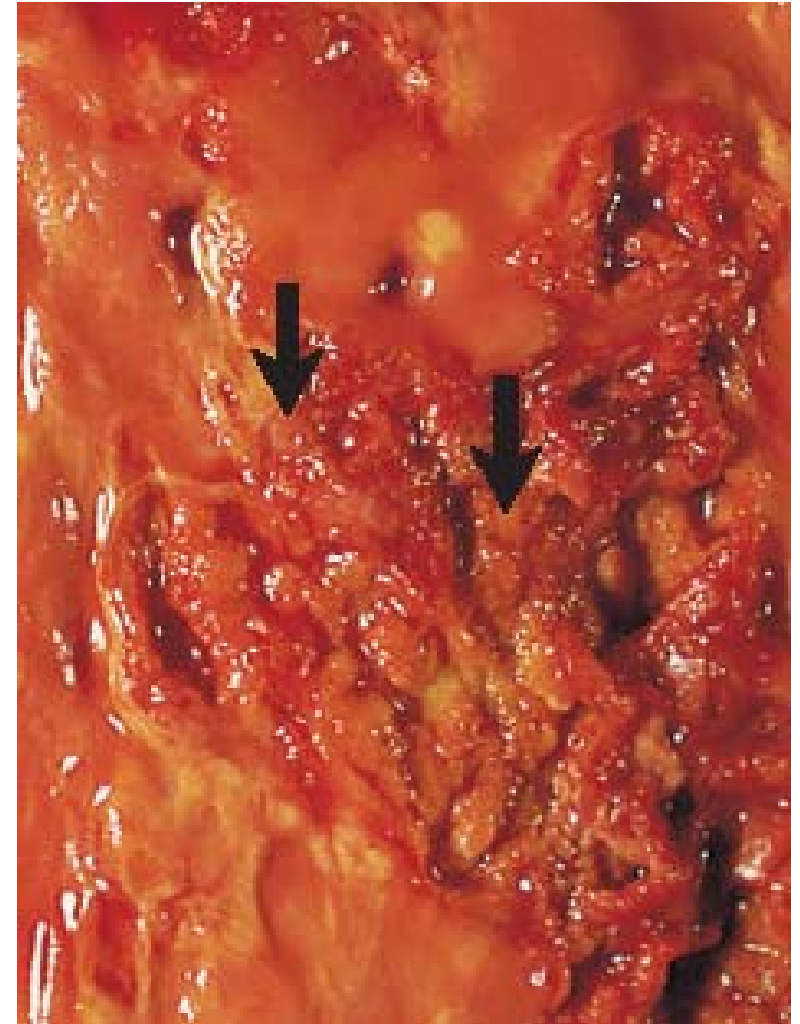


ISCHEMIA

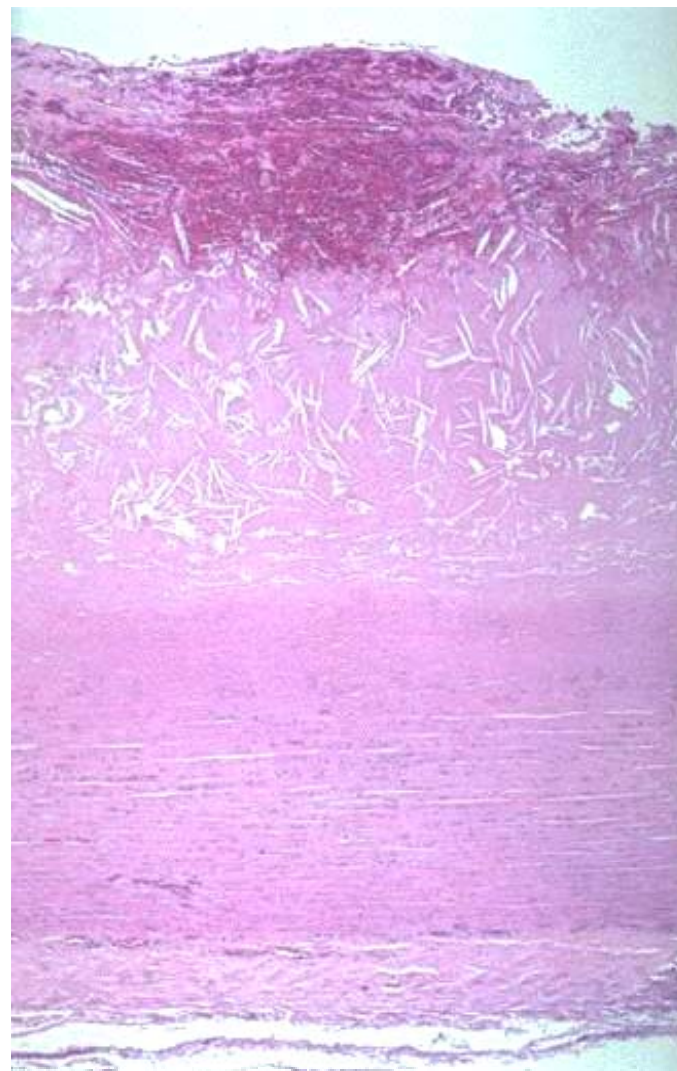
ULCERATIA IN PLACA DE ATEROM



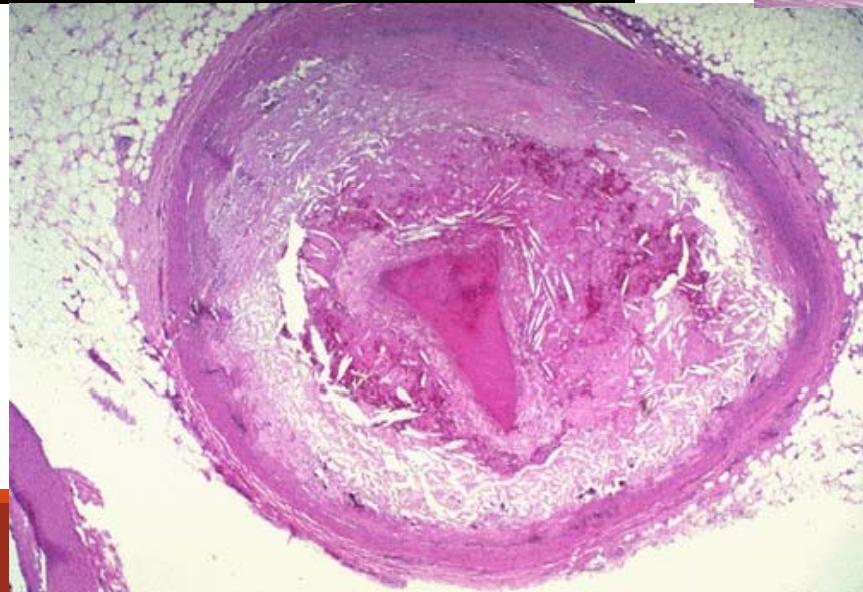
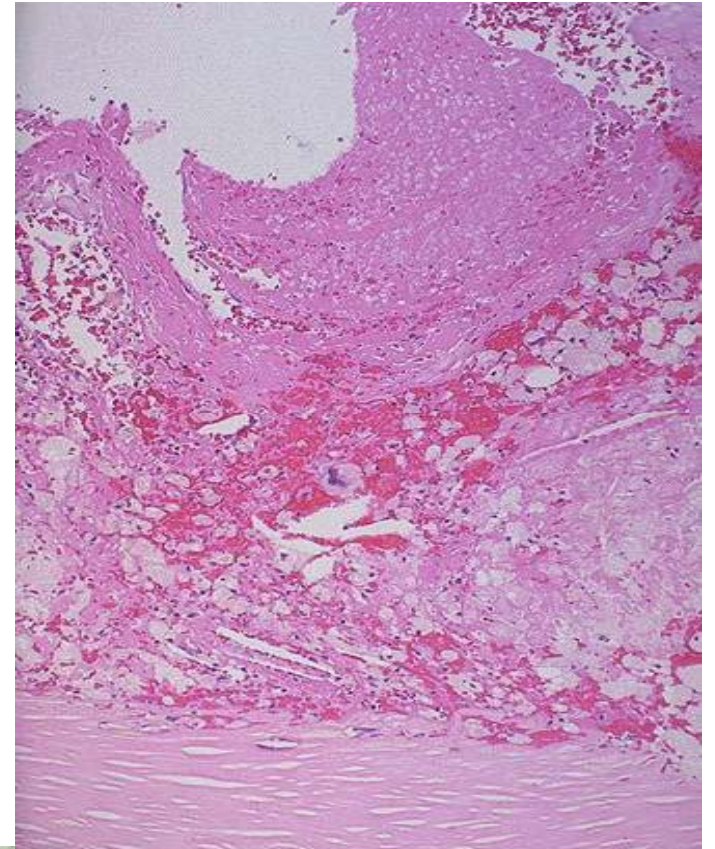
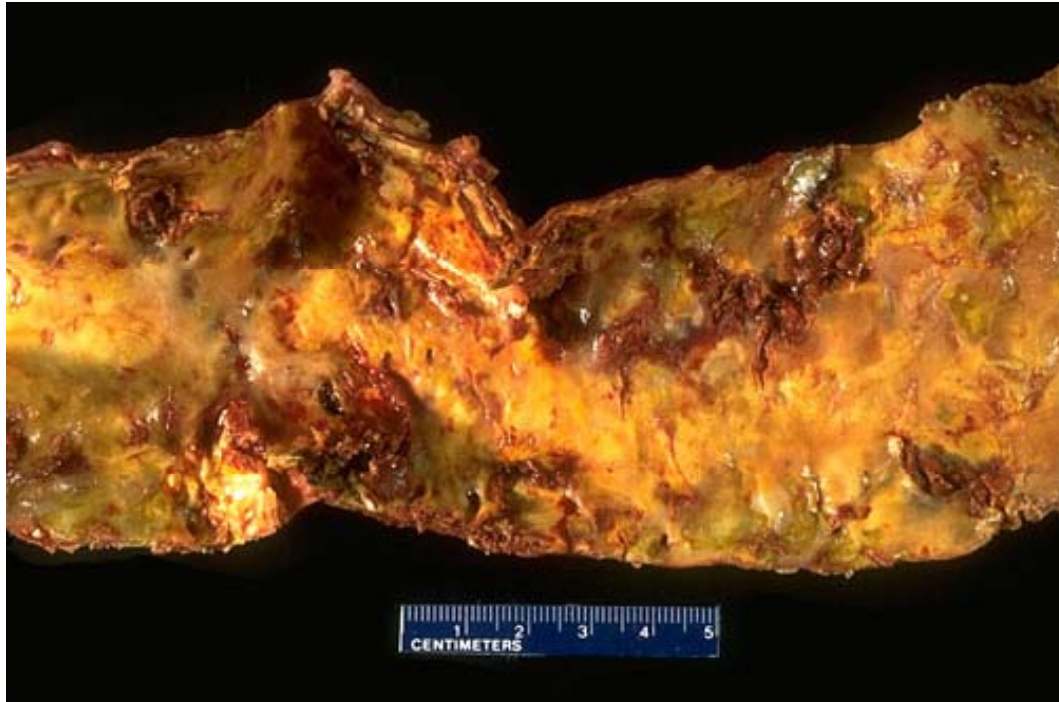
Plaque rupture

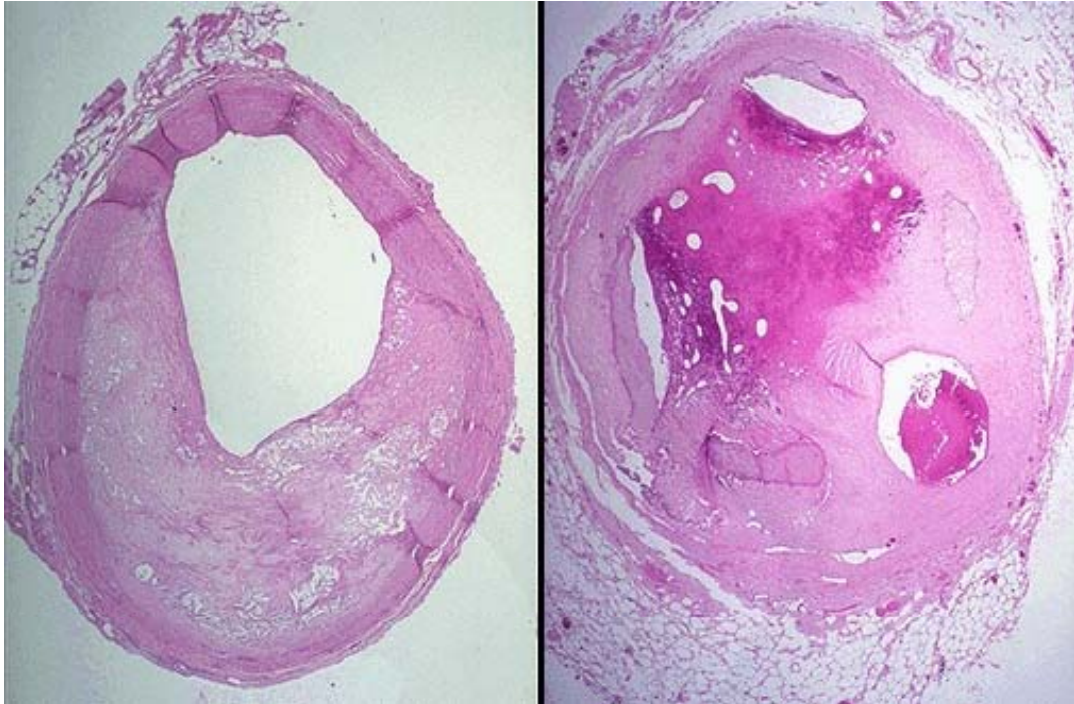


HEMORAGIA IN PLACA DE ATEROM



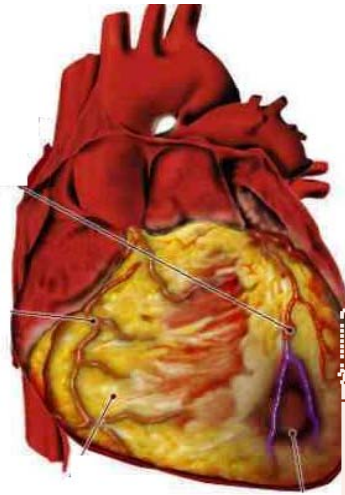
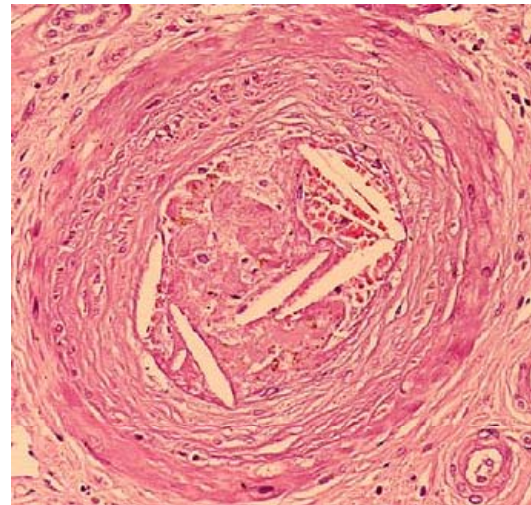
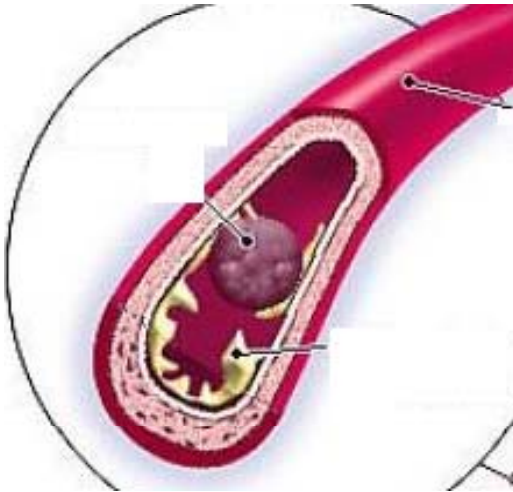
TROMBOZA PE PLACA DE ATEROM





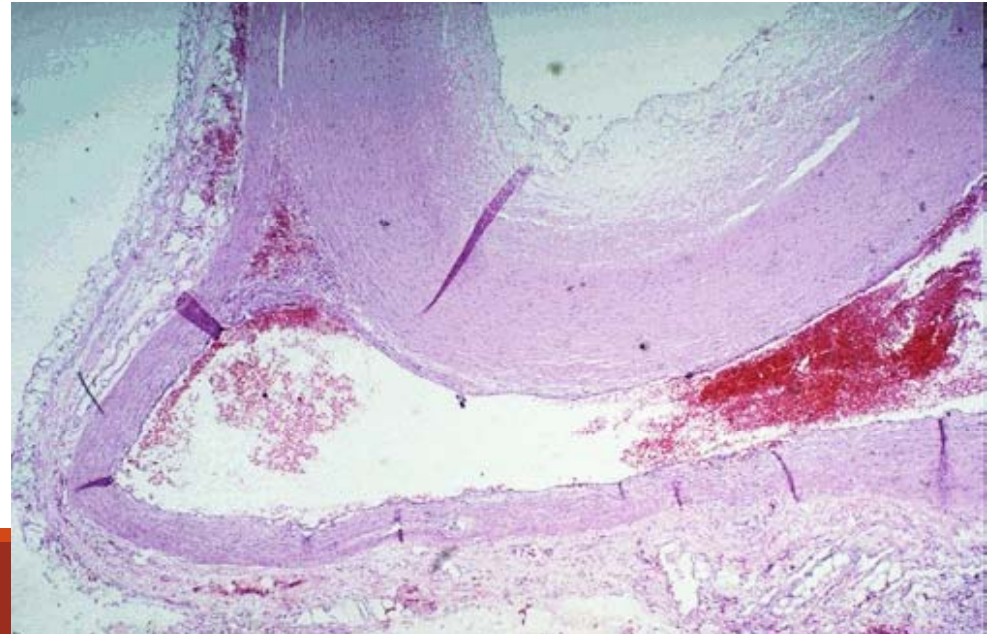
- Tromboza
- Ulceratia

→ Embolia → Infarcte,
→ Gangrena

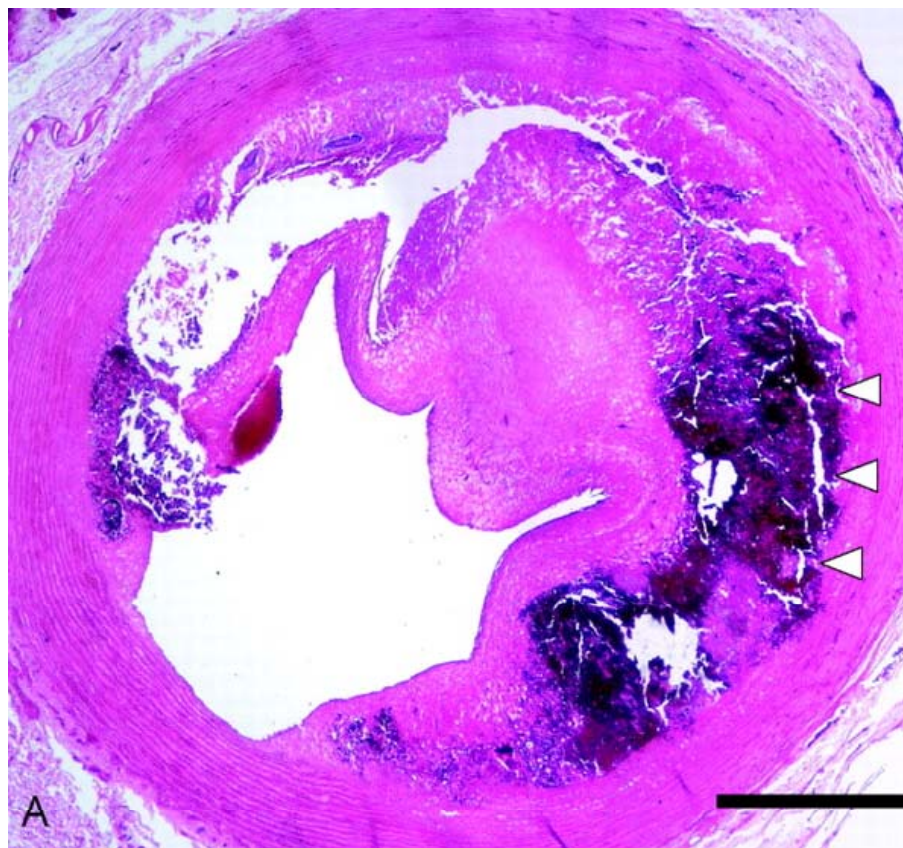




ANEVRISM DISECANT DE AORTA



PRECIPITAREA SARURILOR DE CALCIU



II. C. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI LIPIDELOR COMPLEXE

Tulburările metabolismului lipidelor complexe sunt cauzate de deficiențe enzimatică care determină apariția unor afecțiuni = **dislipidoze / tezurismoze / steatoze sistematizate**.

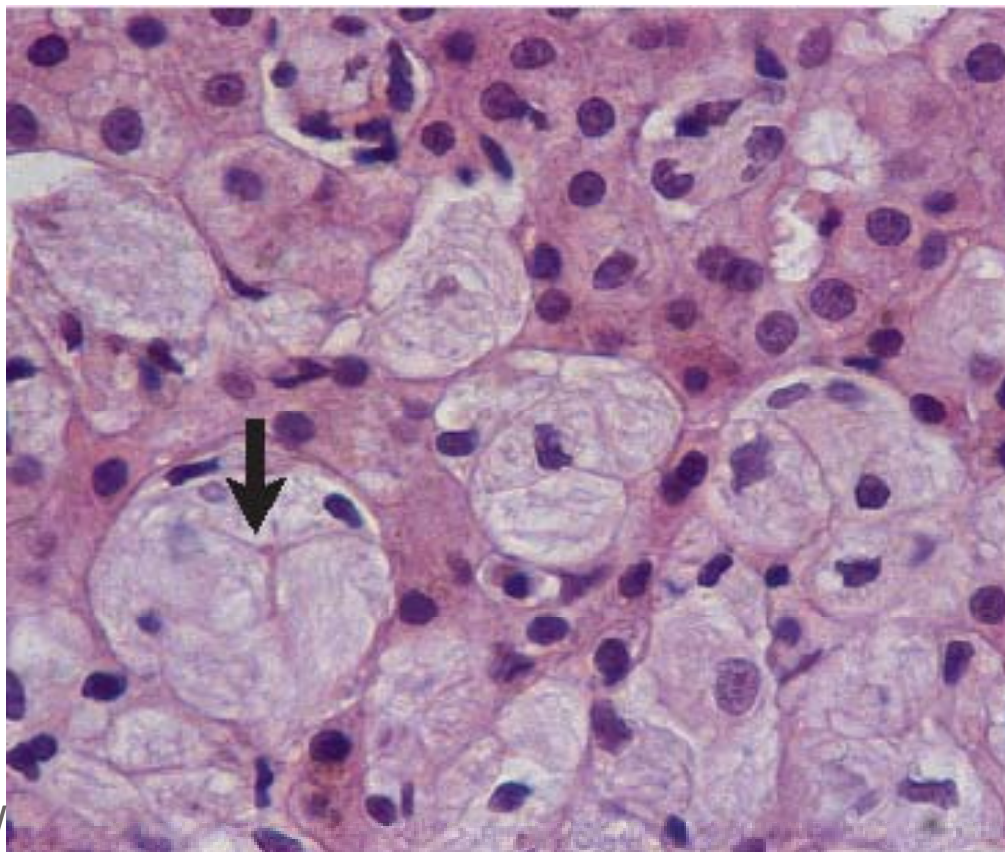
- **BOALA GAUCHER** - acumulare de glucocerebrozidă în celulele fagocitare ale organismului și uneori în SNC.
 - forme clinice ale bolii: **tipul I** (forma non neuropatică) se întâlnește în 99 % din cazuri,
 - depunerea de glucocerebrozidă în fagocitele mononucleare, fără afectarea SNC.

M:

- hepatomegalie
- splenomegalie - poate atinge 10 kg, suprafața palidă/ fin marmorată
- adenopatie generalizată
- oase: deformări scheletice / fracturi patologice.

m: celule Gaucher in splina, ficat, măduva osoasa, ggl. limfatici, amigdale, timus și plăci Peyer, septurile inter/intraalveolare.

- ~ 100 microni, citoplasma fibrilară “hârtia de mătase șifonată”, nucleu unic / multipli, excentrici.

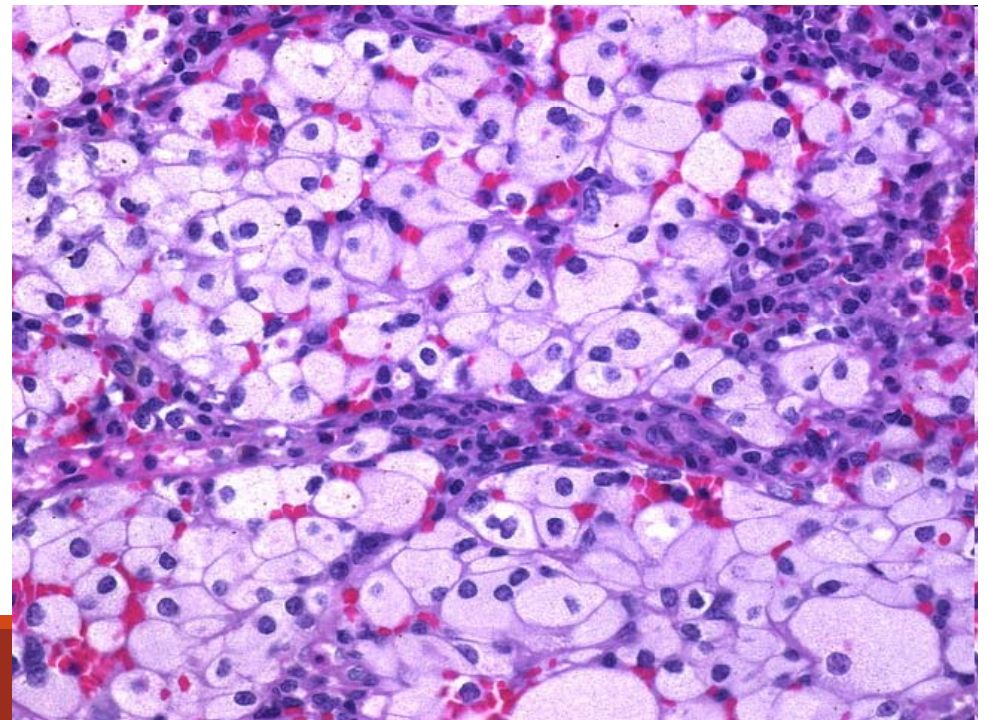


• **BOALA NIEMMAN PICK** - acumularea lizozmală de sfingomielină și colesterol.

Forma cea mai frecventă este cea **infantilă** cu acumulări pluriviscerale, implicare neurologică severă, slăbire progresivă și deces în primii 3 ani de viață.

m:

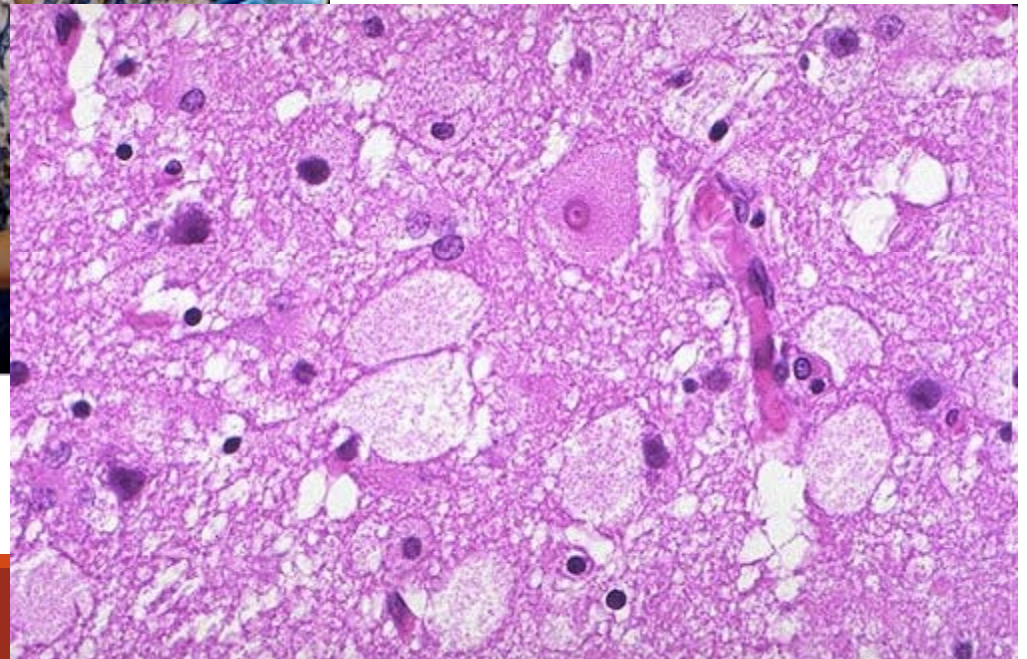
- celulele fagocitare în: splină, ficat, ganglioni limfatici, măduva osoasă, amigdale, tractul gastro-intestinal, plămâni și SNC.
- celulele fagocitare au dimensiuni mari (90 microni), citoplasma spumoasă.



• **BOALA TAY SACHS** - rezultă din imposibilitatea catabolizării gangliozidelor GM2.

- Lipoidul se acumulează plurivisceral (splină, ficat, cord), dar manifestările clinice sunt date de acumulările în SNC și retina.

m: neuronii sunt tumefiați, măriți de volum, cu vacuolizări citoplasmatiche → distrugerea progresivă a neuronilor, proliferarea microgliilor → acumularea lipoidului în fagocitele substanței cerebrale.



III. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI PROTEIC

III. A. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI NUCLEOPROTEINELOR

III. B. TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI CROMOPROTEINELOR



III. A. LEZIUNI PRIN TULBURAREA METABOLISMULUI NUCLEOPROTEINELOR

Grup de afecțiuni cu nivele înalte ale acidului uric seric datorită alterării metabolismului purinelor.

→ leziunile tisulare determinate de starea de hiperuricemie → boala denumită **gută**.

Guta primitiva - alterare familială a metabolismului purinelor:

- **guta infantilă** -deficiența ereditară a hypoxaminei → alterarea sintezei purinelor și hiperuricemie.
- **guta adultului** - defect al metabolismului purinelor → lipsa excreției urinare de acid uric și creșterea sintezei de acid uric → hiperuricemia și cristalizarea acidului uric.

Guta secundara - întâlnită în:

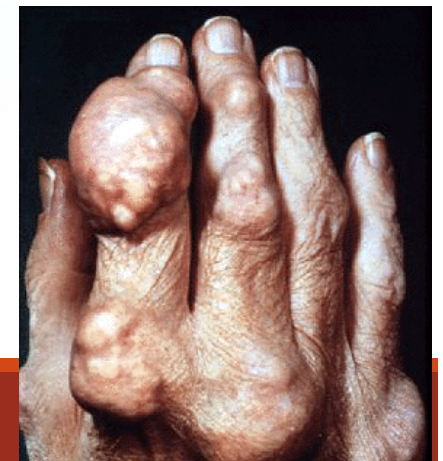
- deficitul de glucozo-6-fosfatază (boala von Gierke)
- boli sanguine (leucemii, sindroame hemolitice, sindroame mieloproliferative),
- obezitate și în subalimentația severă,
- chimioterapie neoplazică,
- boli renale cronice (glomerulonefrită, pielonefrită),
- saturnism, sarcoidoză, psoriazis, etc.

→ acidul uric are valori crescute → precipită sub formă de cristale de urați →

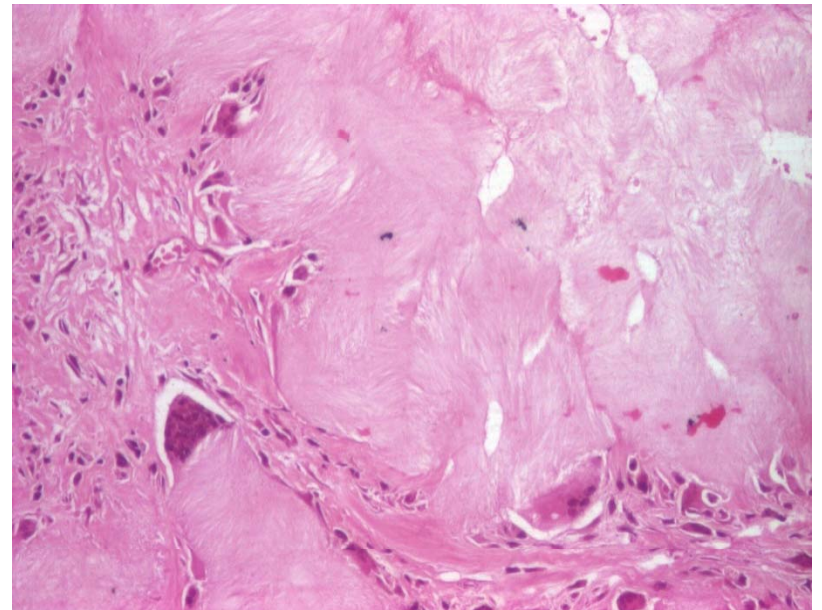
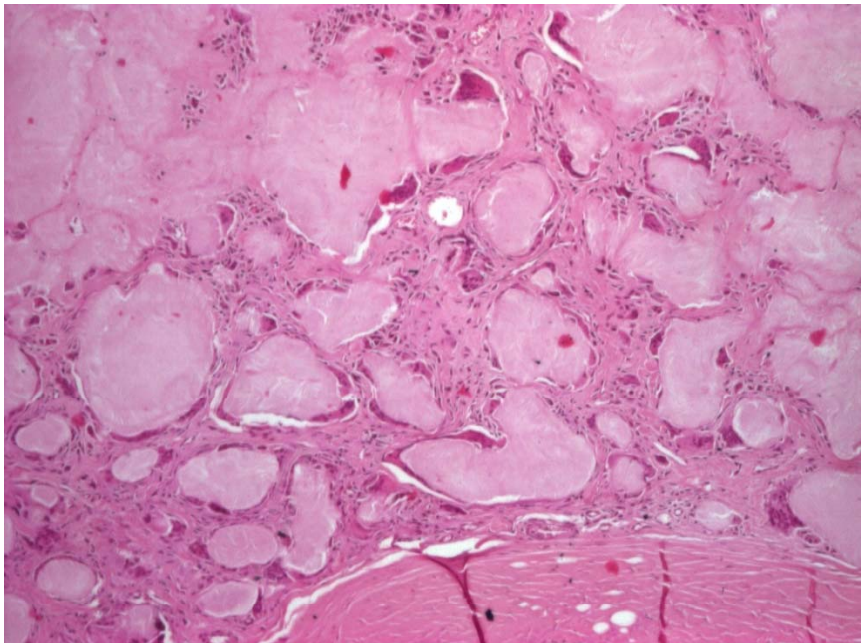
artrita gutoasă.

Leziunea caracteristică o constituie **toful gutos**, localizat în cartilagiile articulare (mâna, picior), sinovie, ligamentele periarticulare, tecile tendinoase, cartilagiile pavilionului urechii, rinichi, etc.

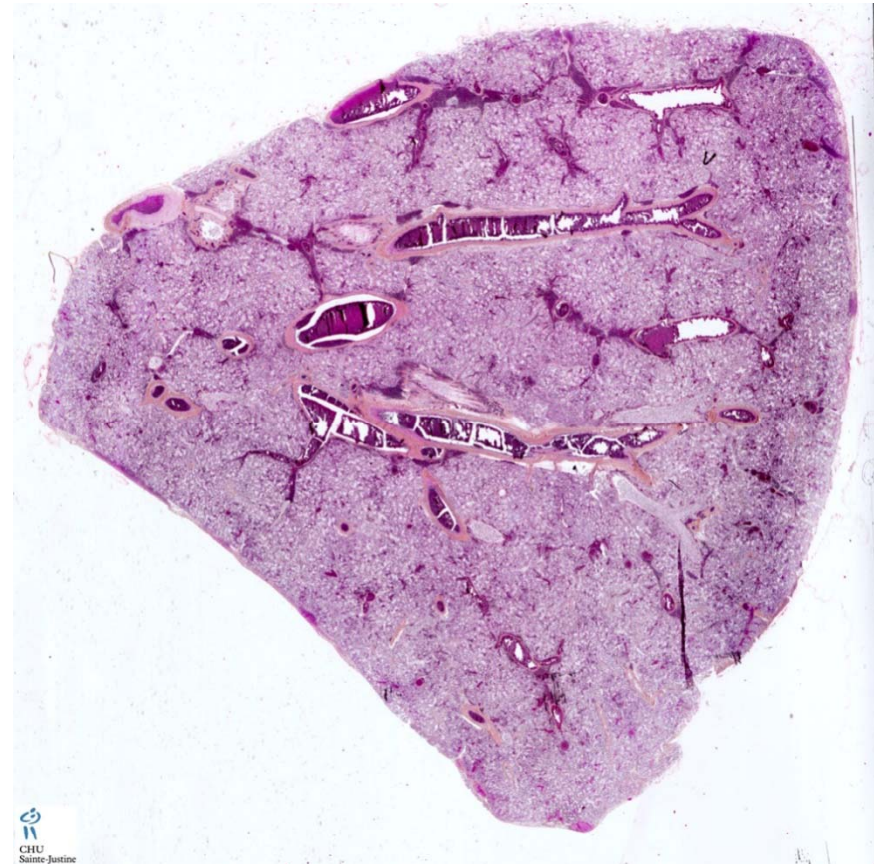
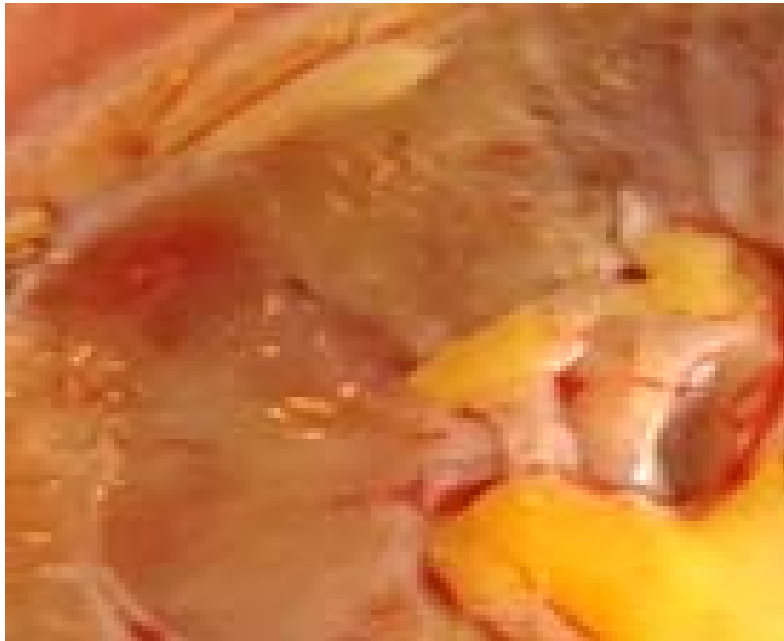
M: - formațiuni nodulare care uneori pot fi palpate prin tegumente;
- la secționare → zone de culoare albicioasă.



m: depozite amorfe de urați = precipitate aciculare, birenfringente, înconjugate de reacție inflamatorie granulomatoasă de corp străin care conține numeroase celule gigante dispuse în contact cu depunerile cristaline.



Ca urmare a nivelului crescut de acid uric → depuneri de precipitate de urați de amoniu și sodiu în lumenul tubilor colectori → striuri portocalii convergente către o papilă renală → aspect de “evantai”.



III. B. TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI CROMOPROTEINELOR

Cromoproteinele (pigmenții) = substanțe colorate de natură proteică cu origine enogenă / exogenă.

III.B.1. PIGMENTII EXOGENI

- ocupationali
- iatrogeni
- cosmetici

III.B.2. PIGMENTII ENDOGENI

- lipocromii
 - hemoglobinici
 - melanina
- 

III.B.1. PIGMENTII EXOGENI

- **ocupationali:**
 - carbonul,
 - saturnismul
- **iatrogeni:**
 - argiria,
 - amalgamul,
 - carotenul,
 - tetraciclina
- **cosmetici:** tatuajele

III.B.1. PIGMENTII EXOGENI

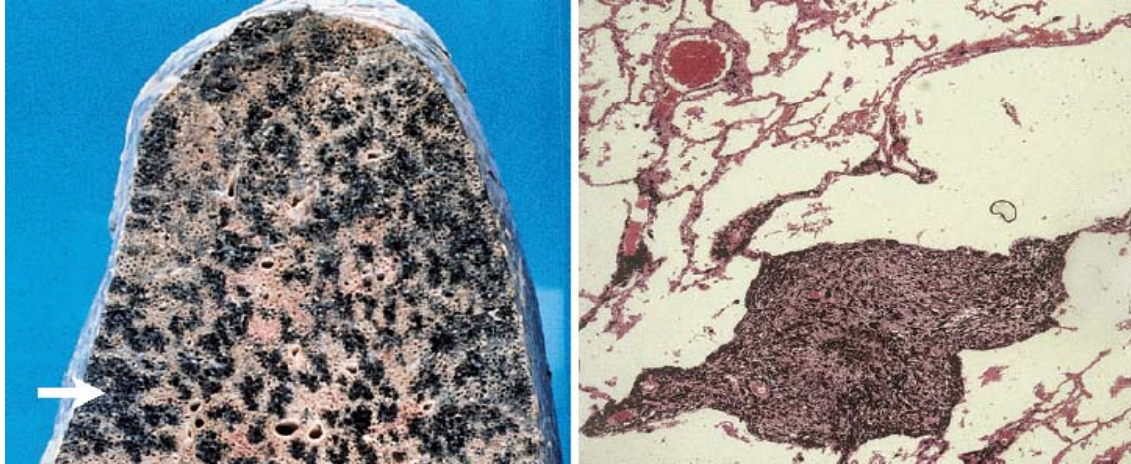
a. PIGMENTII OCUPATIONALI

ANTRACOZA - carbonul inhalat din atmosferă / fum de țigară.

M: colorarea în negru a țesutului pulmonar și ganglionilor afectați.

m:

- carbonul pătruns în căile respiratorii → **alveolelor pulmonare** → captat de **macrofagele alveolare** → transportat pe cale **limfatică** → interstițiile pulmonare și în ganglionii traheo-bronșici.
- sedimentarea particulelor de carbon poate fi cauza unei reacții fibroblastice sau chiar a apariției emfizemului pulmonar.



b. PIGMENTII IATROGENI

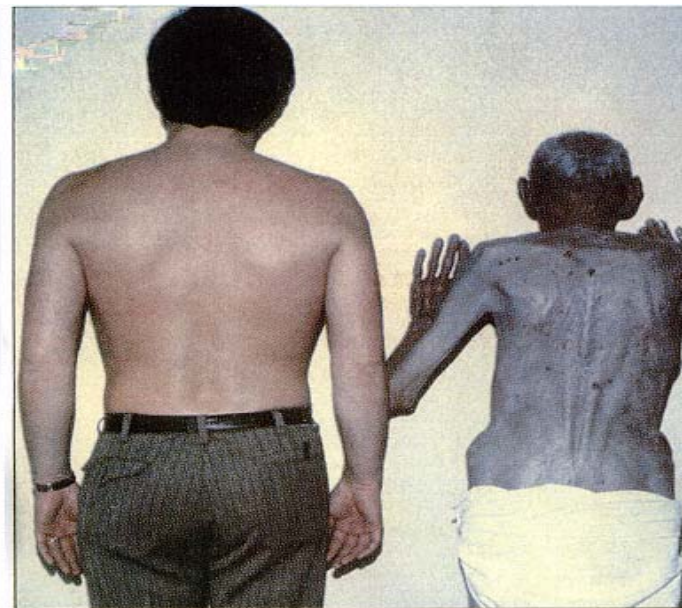
• ARGIRIA

Pigmentare la indivizii

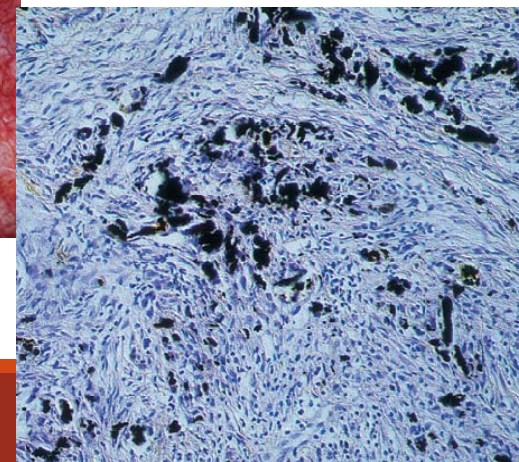
- administrare in cantitate mare de medicamente cu săruri de argint coloidal (HIV, diabet, herpes, cancer)

- expunere profesionala la saruri de argint (minele de argint, manufactura argintului, rafinarea argintului, solutii de procesare fototgrafica);

→ precipitate proteice care se depun în țesutul fibros subcutanat → tegumente albastru-cenușii.



- **AMALGAMUL** - abraziunea cronică a mercurului din plombele dentare → colorația gri-albastru a mucoaselor

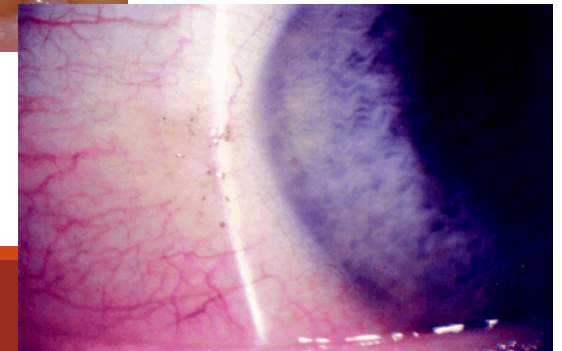


- **CAROTENUL:**

- alimentația excesivă cu morcov a nou născuților
→ stocajul carotenului în țesuturi → colorație galben-orange a pielii
- ingestia de cosmetice ce conțin β -caroten cu scopul de a schimba nuanța pielii, are același efect.



- **TETRACICLINA** se depune în oasele / dinții copiilor / conjunctiva oculară, determină o colorație galben-verzuie ireversibilă



c. PIGMENTII COSMETICI:

- **TATUAJELE** (tatau - bastinasii din Tahiti: tata = a face de mina, u=culoare)
 - pigmentări cutanate exogene (carbon, cerneală și sulfat roșu mercuric) realizate voluntar, cu importanță medico-legală.
 - pigmenții inoculați sunt fagocitați de macrofagele din derm și depozitați la acest nivel unde pot persista pentru tot restul vieții, fără a declanșa reacție inflamatorie.



III.B.2. PIGMENTII ENDOGENI

- **lipocromii:** lipofuscina
- **hemoglobinici:**
 - hemosiderina: hemosideroza, hemocromatoza
 - bilirubina: icterul
- **melanina**
 - melanodermii
 - leucodermii

III.B.2. PIGMENTII ENDOGENI

a. LIPOCROMII = substanțe lipoidice care apar prin oxidarea acizilor grași nesaturați.
- culoare brună, galbenă / neagră, cu afinități pentru coloranții lipidelor.

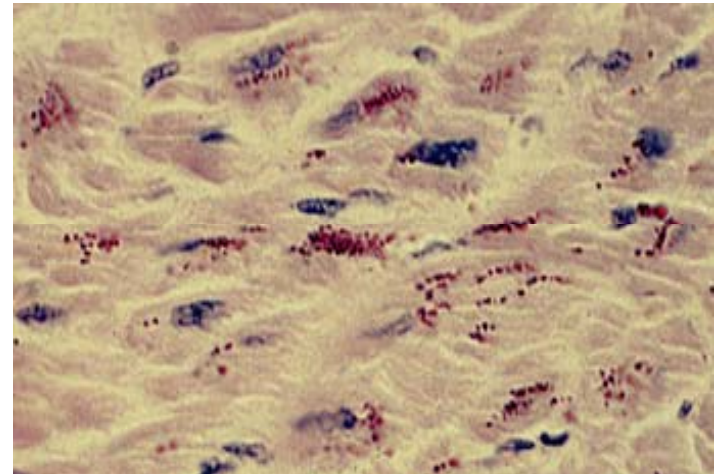
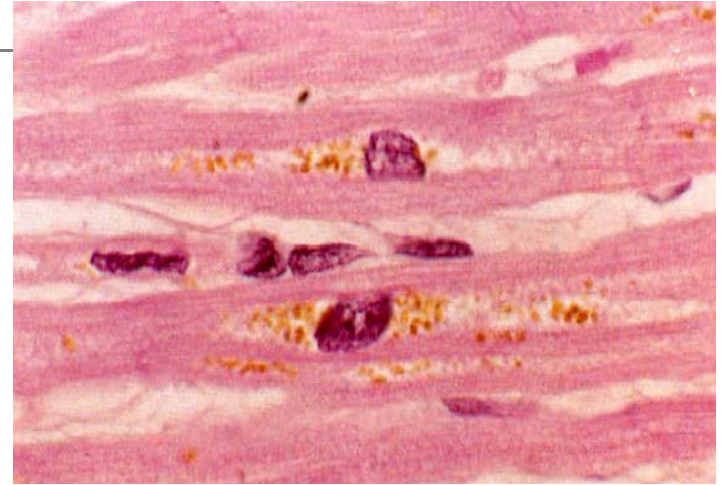
- se găsesc N: corpul galben, testicul, suprarenală și grăsimea subcutanată.

LIPOFUSCINA (fuscus=brun)

- are structură protido-lipidică și este considerat **pigment de uzură**, el sporind cantitativ la vârstnici.

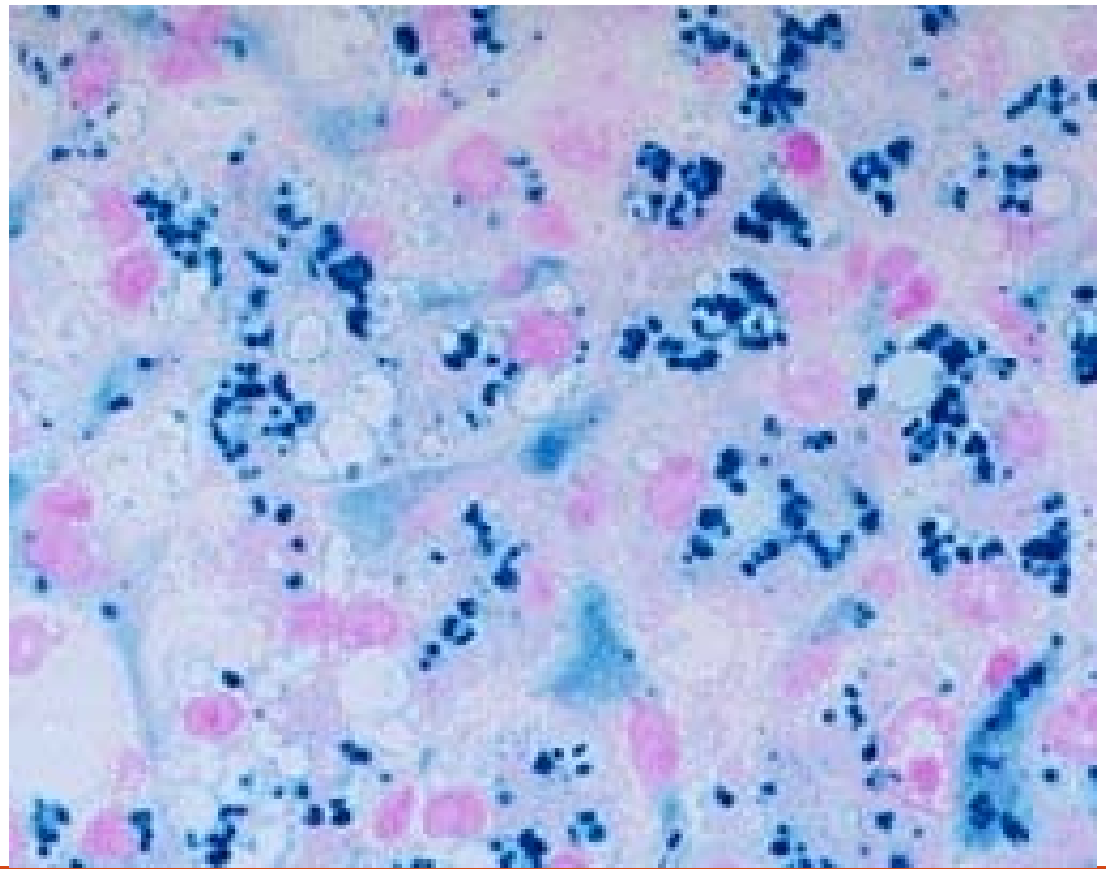
- poate fi văzut în fibrele miocardice, hepatocite, neuronii vegetativi și ai cortexului cerebral, celulele interstițiale ale testiculului, veziculelor seminale și zona reticulată a CSR.

m: granule foarte fine, de culoare brun-gălbui, ușor sudanofile, acumulate de predilecție perinuclear.



HEMOSIDERINA pigment care conține fier ce poate fi văzut intra / extracelular :

- granulații brune, neregulate, refringente = hemosiderina,
 - structuri cristaline, fine, regulate = feritina.
- în ambele cazuri fierul poate fi pus în evidență prin **colorația Perls** care îl colorează în **albastru**.
-



b. PIGMENTII HEMOGLOBINICI

HEMOSIDERINA

Hemosideroza - exces de hemosiderină care poate avea caracter localizat / generalizat.

- **Hemosideroza localizată** apare în hemoliza locală → distrugerea hematiilor extravazate → eliberarea hemosiderinei → înglobare în macrofage.

Exp: în vecinătatea focarelor hemoragice, unele tumori (hemangioame), organele de stază.

- **Hemosideroza generalizată**

- supraîncărcarea organismului cu fier → depunere în aproape toate viscerele: splina, ficatul, ganglionii limfatici, măduva osoasă, rinichiul, stomacul, colonul, tiroida, suprarenala, plămânii, etc.

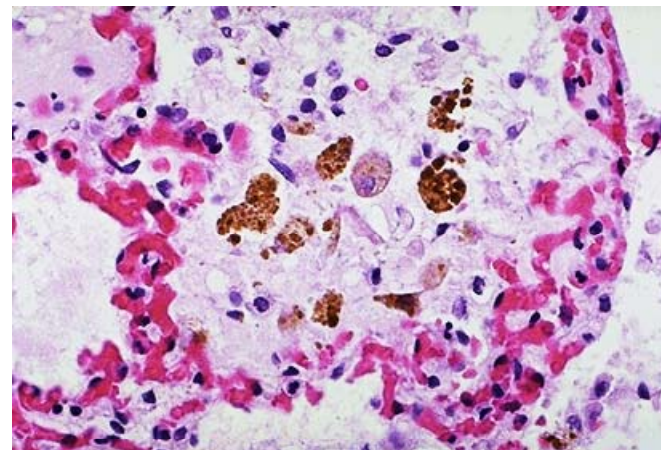
Exp:

- transfuzii abundente și repetate de sânge
- anemii hemolitice cronice.

M: organele afectate au culoare cafenie-ruginie.

m:

- granule intracitoplasmatiche de hemosiderină cu formă neregulată, birefringente.
- deși cantitatea de hemosiderină stocată poate fi mare ea este în general bine tolerată, uneori pot apare necroze / scleroze.



Hemocromatoza = boală ereditară caracterizată printr-o absorbție exagerată de fier la nivel duodenal și depozitarea lui în țesuturi.

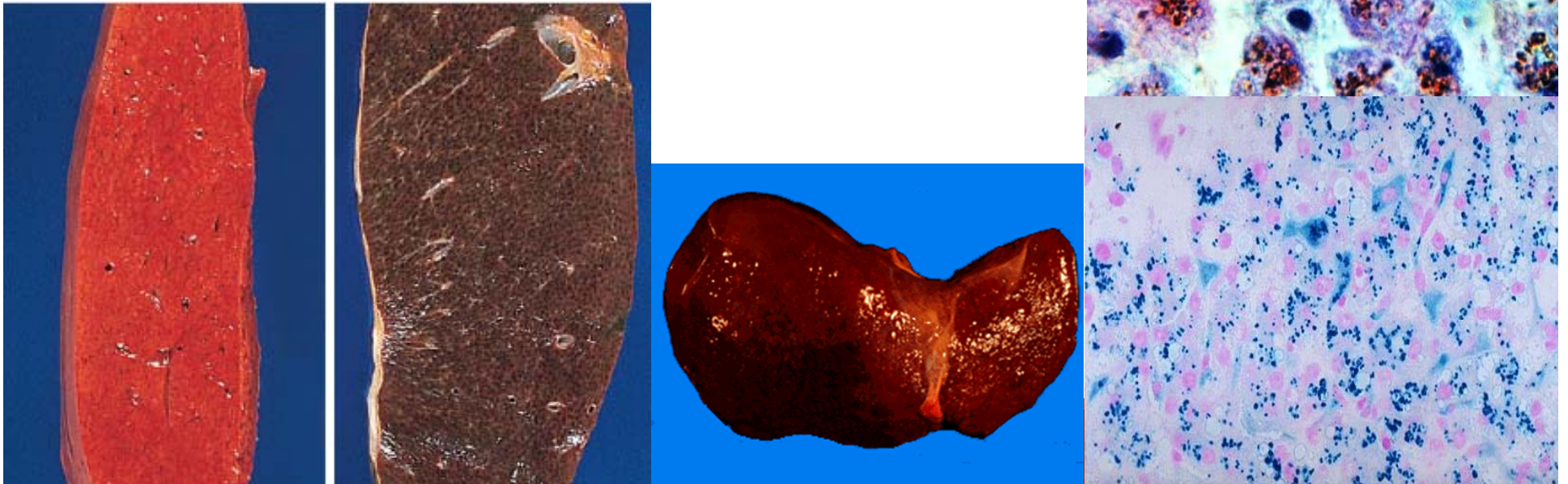
- morfologic se produce o supraîncărcare difuză cu fier a tuturor viscerelor → *necroze tisulare* + *scleroze cicatriciale*

Principalele structuri afectate sunt:

- **Ficatul**

M: ciroza macronodulara

m: granule de hemosiderină în toate structurile



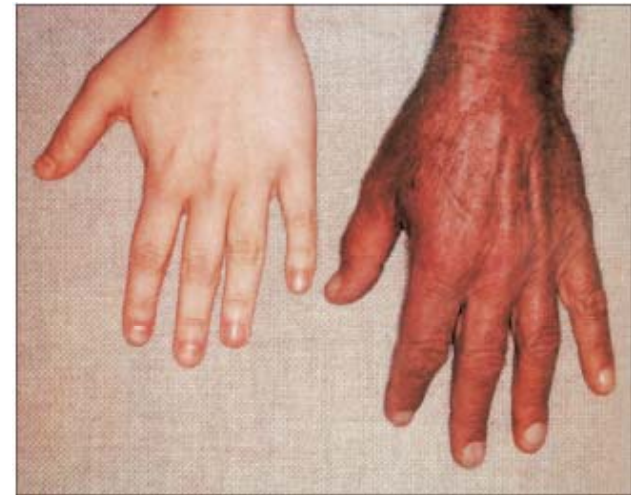
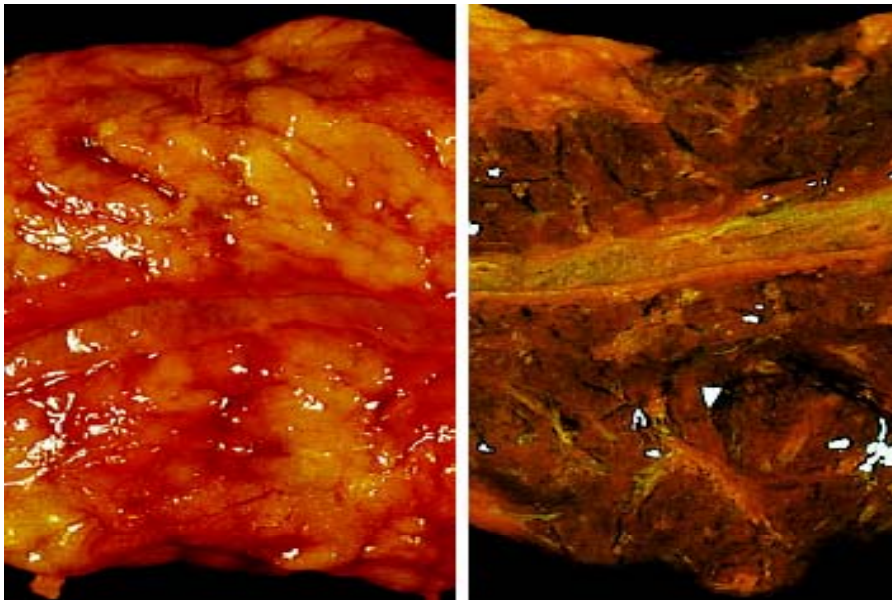
- **Pancreasul**

M: culoare brună, consistență crescută.

m: acumulare de hemosiderină în epiteliile exocrine, epiteliile canalelor excretoare, insulele Langerhans și interstițial.

- **Miocardul** - pigment hemosiderinic în fibrele musculare

- **Tegumentele** - hemosiderină în derm unde alături de pigmentul melanic → hiperpigmentația acestora.



DIABET “BRONZAT”