

II. INFLAMAȚIA CRONICĂ

Inflamația cronică = inflamatie cu durată îndelungată de timp (săptămâni, câteva luni) și evoluție în paralel cu procese de distrucție tisulară și vindecare-reparare.

Cauze:

- **infecțiile persistente cu microorganisme cu toxicitate redusă** → reacții de hipersensibilitate întârziată (b. Koch, treponema pallidum, ciuperci).
- **expunerea prelungită la agenți toxici** exogeni/endogeni (siliciu, beriliu, talc).
- **reacțiile imune îndreptate împotriva propriilor structuri** (bolile autoimune).

II. A. DINAMICA INFLAMATIEI CRONICE

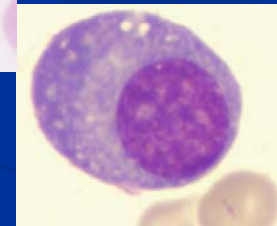
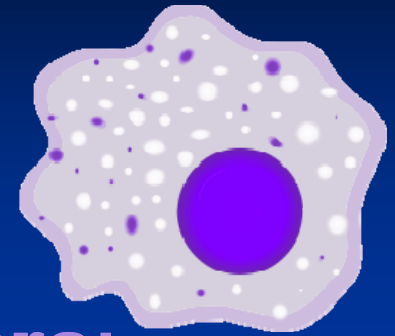
Etape:

- infiltrarea cu celule mononucleare:

- macrofage,
- limfocite,
- plasmocite,
- eozinofile, etc.

- procesele de refacere:

- angiogeneză
- fibroză.

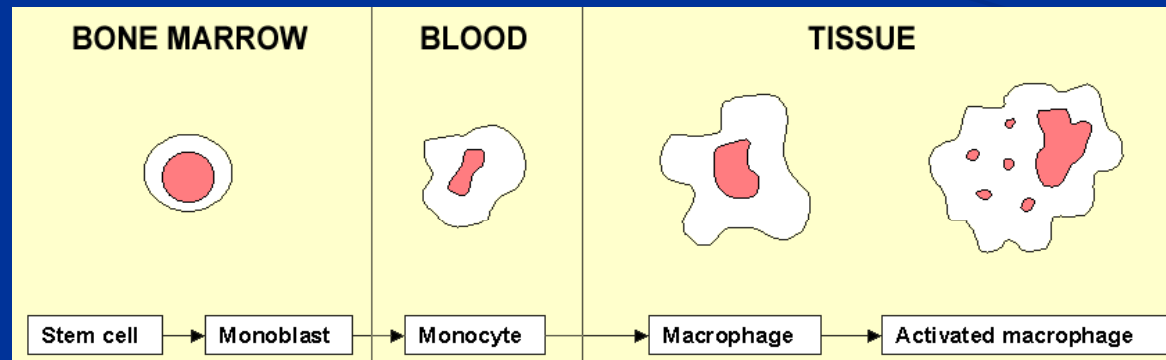


I. Infiltrarea cu mononucleare

Macrofagul - componentă a sistemului fagocitar – mononuclear, ce constituie *cea mai importantă* celulă a inflamației cronice.

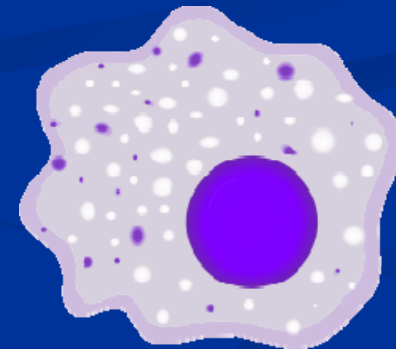
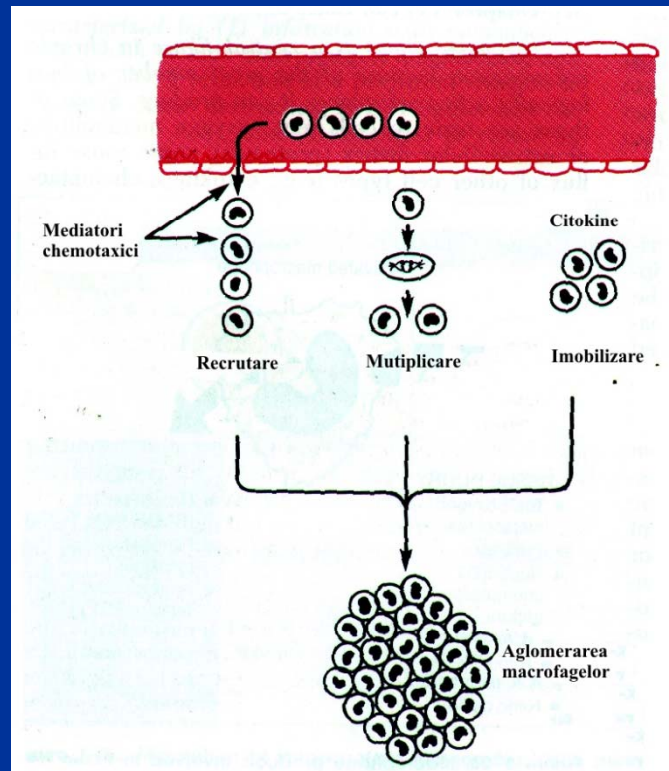
Extravazarea monocitelor

- determinată de aceiași factori implicați în migrarea neutrofilelor:
 - molecule de aderență
 - mediatori chimici.
- Când **monocitul** sanghin ajunge în țesut → **macrofag**, care pentru a fi capabil de fagocitoză necesită **activare**:
 - sporesc volumul
 - crește nivelul de enzime lizozomale.



Caracteristică inflamației cronice este **acumularea si persistența macrofagelor:**

- **atragera** continuă de **monocite** sanguine care constituie sursa cea mai importantă de macrofage.
- **proliferarea** locală de macrofage
- **imobilizarea** macrofagelor în teritoriul inflammat prin anumite citokine (factorul inhibitor al macrofagelor FIM).

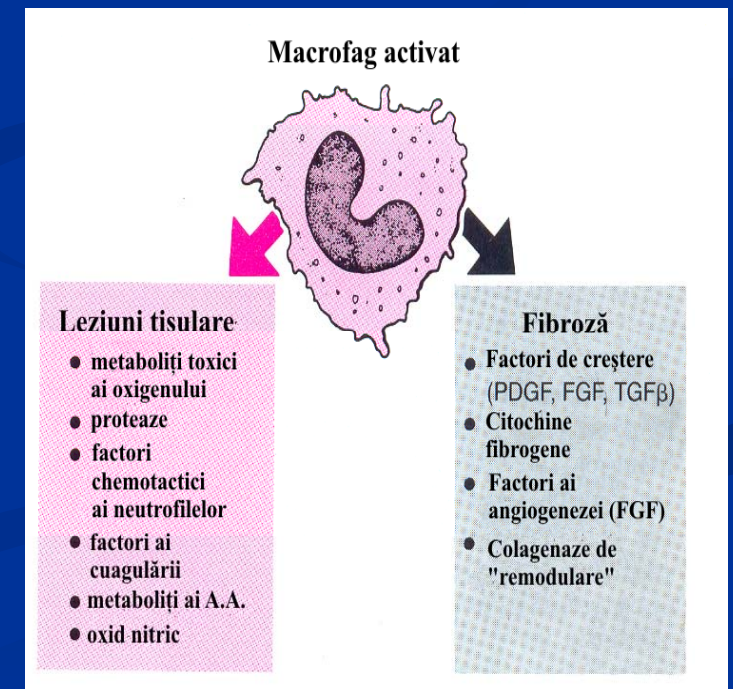


În urma **activării** macrofagele secretă o mare varietate de produși biologici = mediatori chimici, care sunt implicați

- în **distrucția tisulară**: metaboliți toxici ai oxigenului, proteaze, factorul chemotactic al neutrofilelor, factori de coagulare, metaboliți ai acidului arahidonic, oxidul nitric
- în **refacerea tesuturilor** prin **angiogeneză și fibroza**: factorii de creștere (PDGF, FGF, TGF-beta), citokine fibrogene, factori angiogenici (FGF), collagenaze

Toți acești produși biologici secretați de macrofage fac ca această celulă să ocupe o **poziție centrală în inflamația cronică**:

- apărarea organismului la diferite agresiuni
- prin posibilitatea producerii alterărilor tisulare mai ales în urma unei activări inadecvate.



- **Limfocitele T / B**

- macrofagele în teritoriul inflammat produc mediatori chimici → **citokine** → activează **limfocitele** → persistența procesului inflamator.

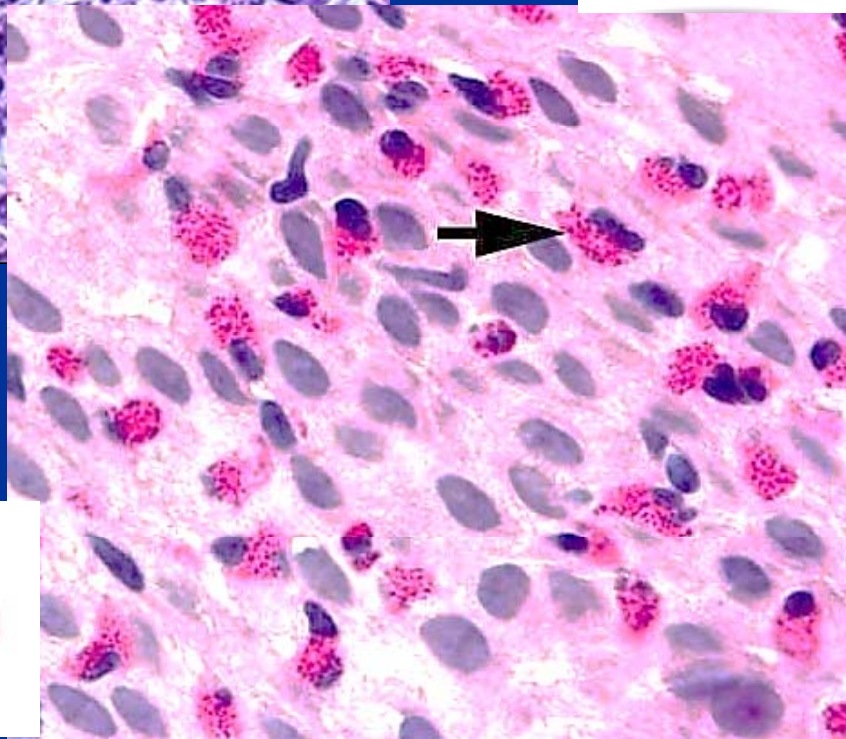
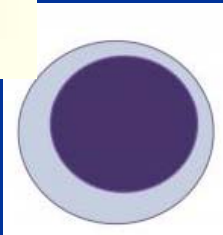
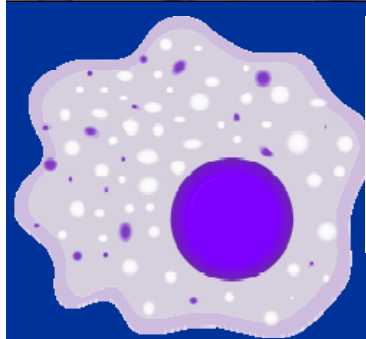
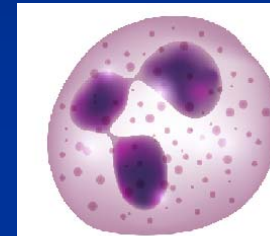
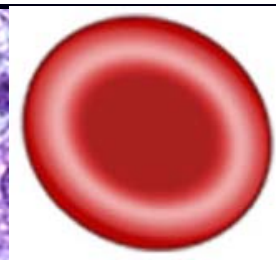
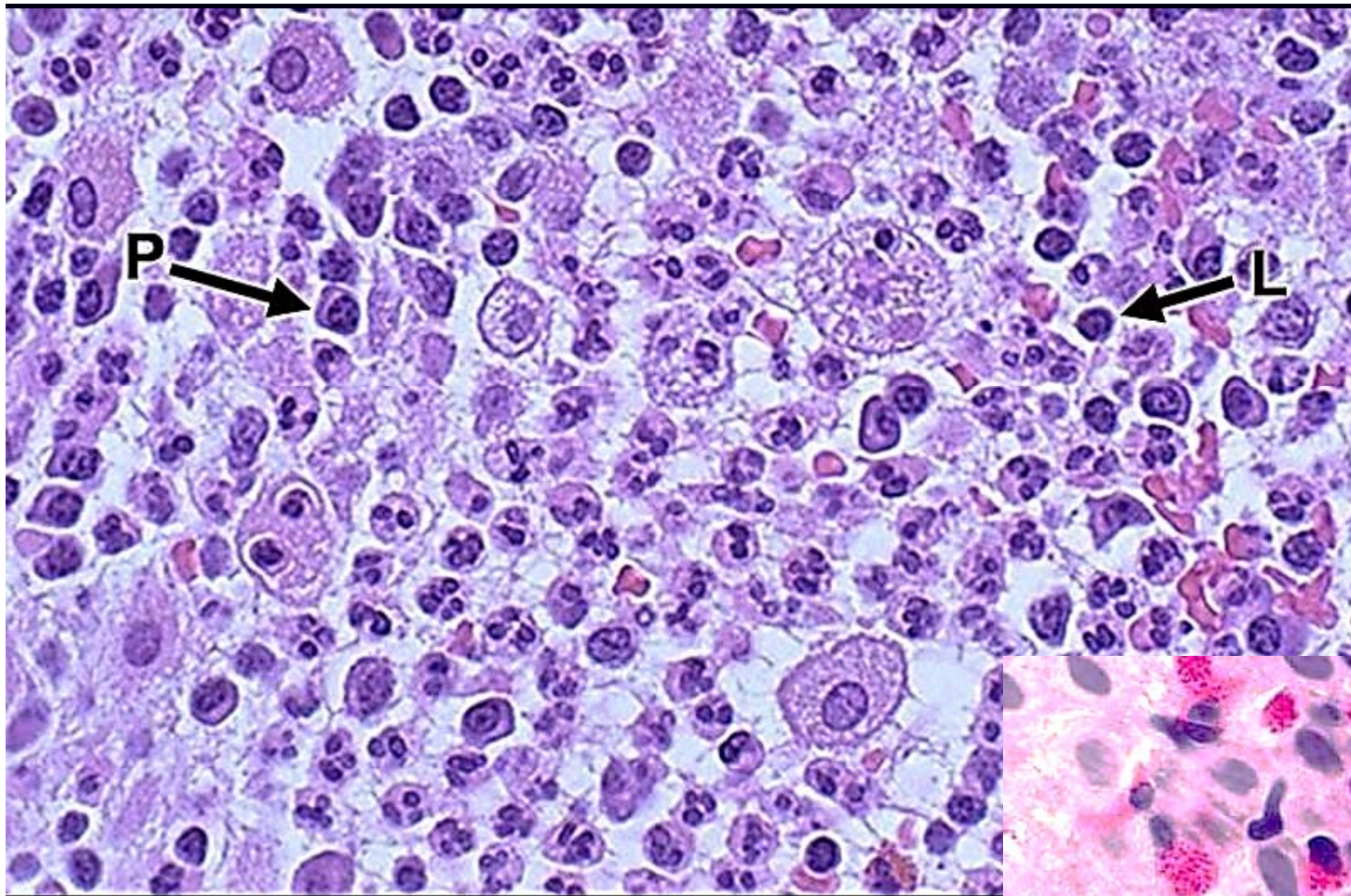
- limfocitele pot fi activate în urma contactului cu **atg** → **limfokine** (gama-INF) → stimulator al monocitelor și macrofagelor.

- **Plasmocitele** - produc **atc**

- fie împotriva atg din teritoriul inflammat,
 - fie împotriva componentelor tisulare modificate

- **Eozinofilele** - sunt atrase în țesuturi prin molecule de aderență și factori chemotactici produși de limfocite, macrofage și mastocite.
 - conțin în granulații PMB (proteina bazică majoră) cu efect toxic pentru paraziți și care poate cauza și distrucția celulelor epiteliale.

- **Neutrofilele** - caracteristice inflamației acute pot apare și în inflamațiile cronice și pot persista în număr mare uneori luni de zile datorita prezenței îndelungate bacteriilor sau a mediatorilor chimici produși de macrofage sau de celulele necrozate.



II. Refacerea țesuturilor prin fibroză

Procesul de refacere evoluează cu apariția **țesutului de granulație** = imaginea histopatologică caracteristică a inflamației cronice.

Etape:

- **angiogeneza** = formarea de noi vase sanguine,
- **migrarea și proliferarea fibroblastelor**,
- **depunerea matricei extracelulare**,
- **maturizarea și organizarea țesutului fibros.**

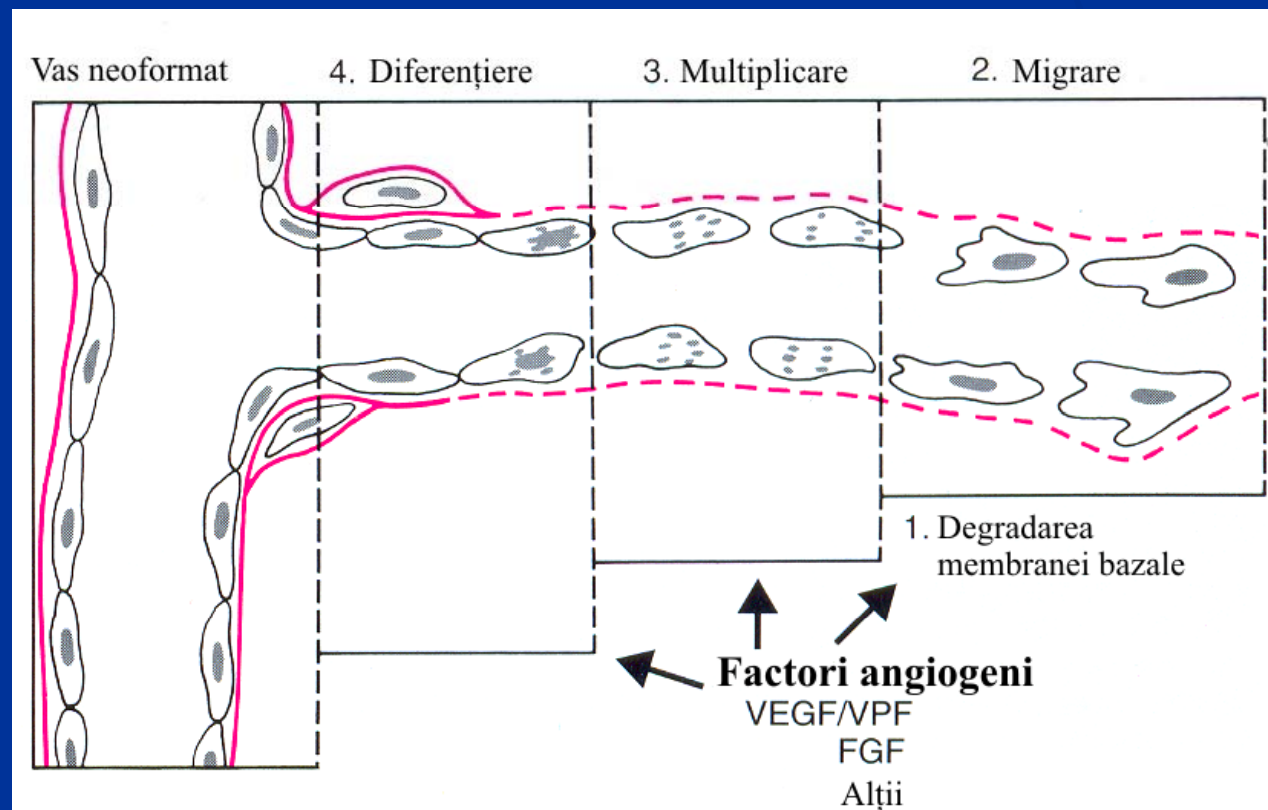
- **Angiogeneza** = proliferarea de noi vase sanguine care provin din înmugurirea celor preexistente (neovascularizație).

Mecanism:

- degradarea proteolitică a membranei bazale a vasului preexistent,
- migrarea celulelor endoteliale
- maturarea celulelor endoteliale,
- organizarea de noi vase capilare.

Factorii implicați în angiogeneză sunt:

- factorul de creștere fibroblastică (FGF),
- factorul creșterii celulelor endoteliale vasculare (VEGF)
- factorul permeabilității vasculare (VPF)



- **Migrarea și proliferarea fibroblastică**

este influențată de către:

- factorii de creștere (PDGF, EGF, FGF și TGF- beta)
- citokinele fibrogene derivate din macrofage.

Rol:

- creșterea sintezei colagenului și a fibronectinei,
- scăderea degradării matricei extracelulare de către metaloproteinaze.
- chemotactic pentru monocite și favorizează probabil angiogeneza în vivo.

Tesut de granulație

M: suprafață granulară, consistență moale, uneori friabilă și culoare roz-roșietică.



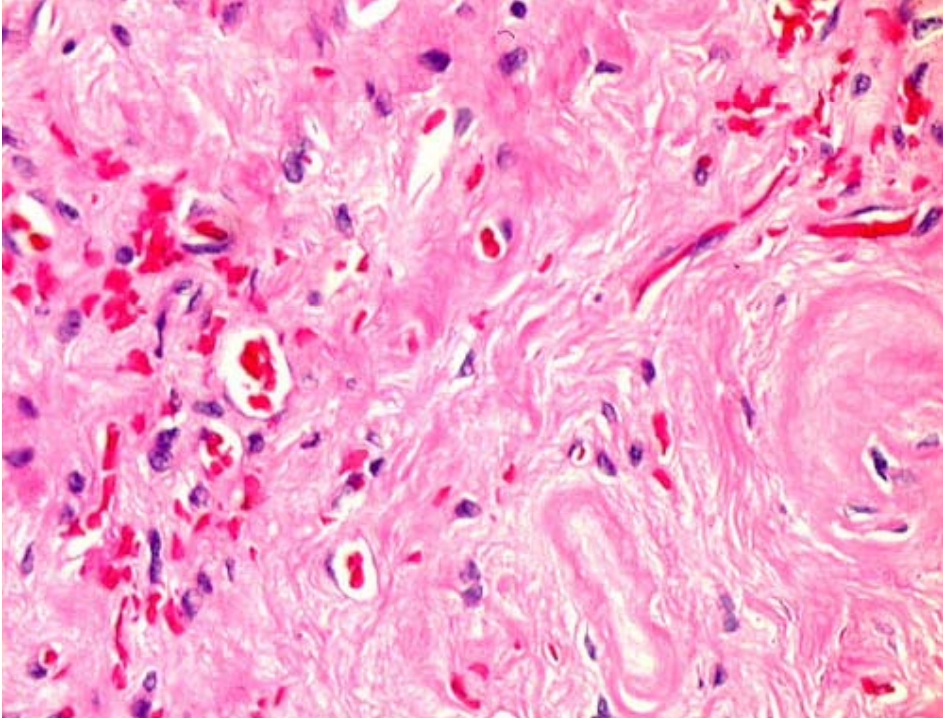
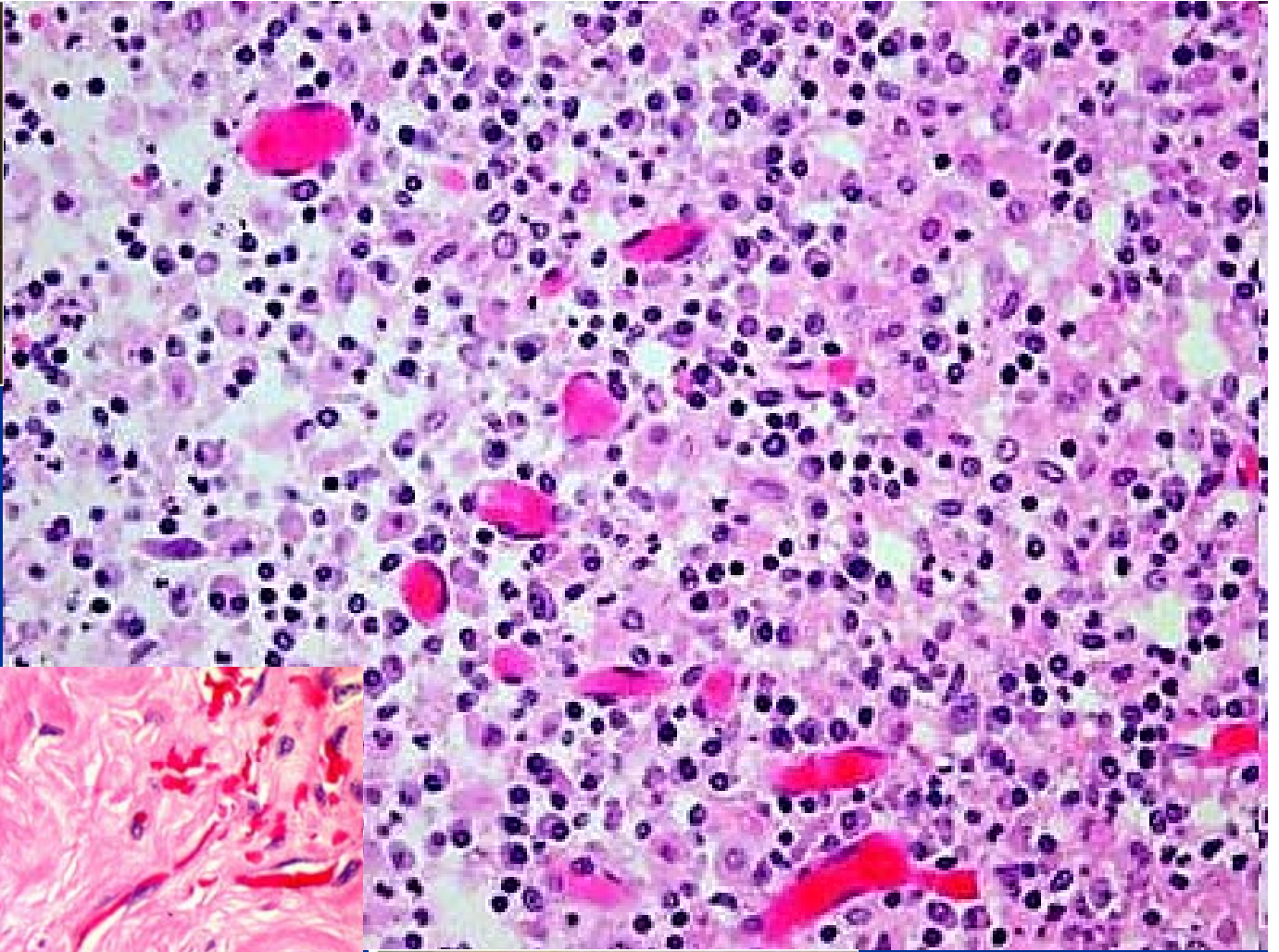
m: in evoluția acestei structuri cu caracter **temporar** se disting două aspecte:

- **stadiu de vascularizație**

- bogată rețea de vase de neoformație + infiltrat celular cu mononucleare.
- activitatea celulelor inflamatorii este maximă:
 - drenajul macrofagic
 - debutează sinteza fibrelor colagene.

- **stadiu de devascularizație**

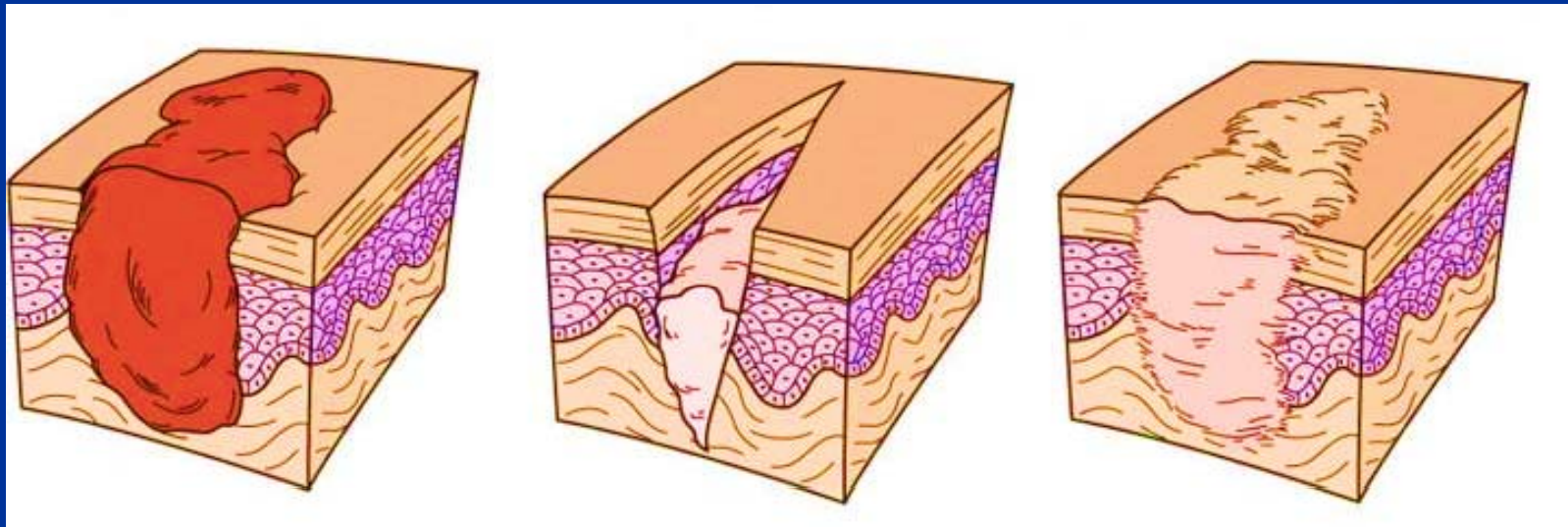
- vasele de neoformație se obliterează treptat și dispar,
- depopulare celulară,
- intensificarea sintezei și depunerii colagenului.

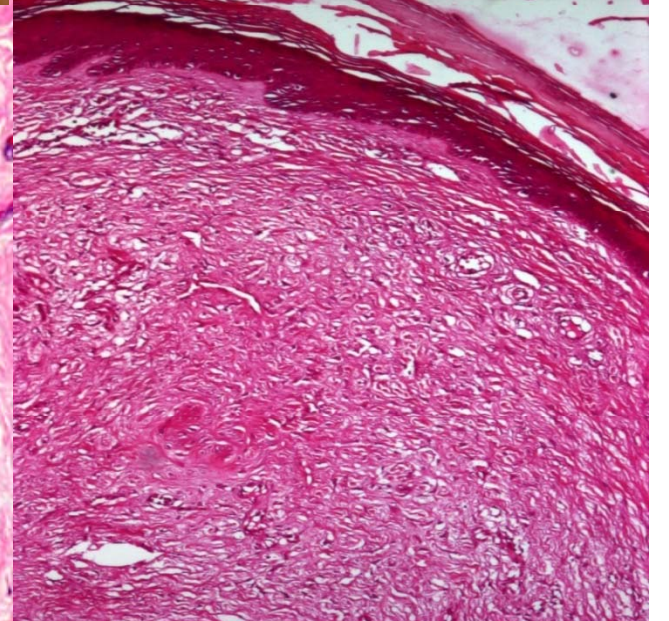
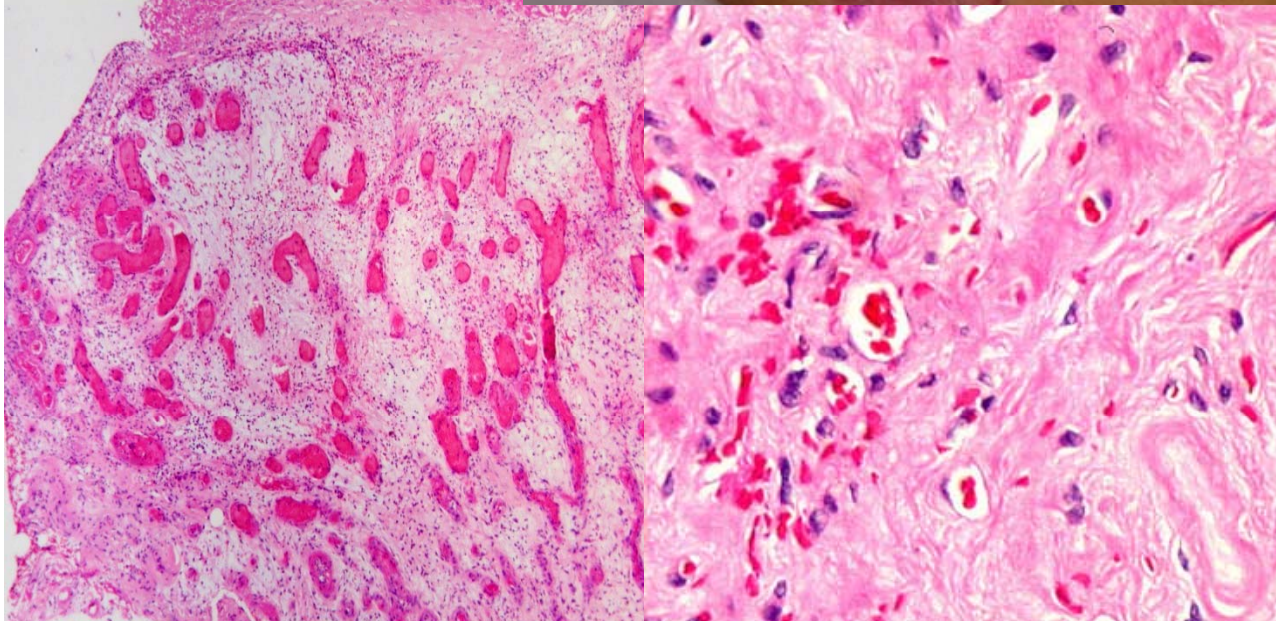
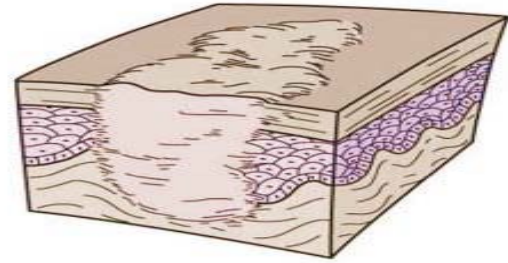
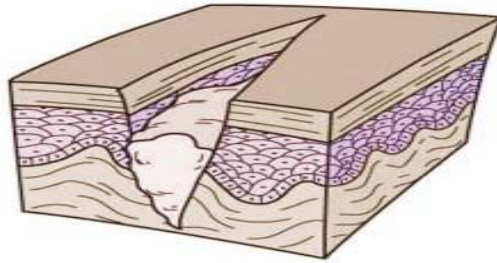
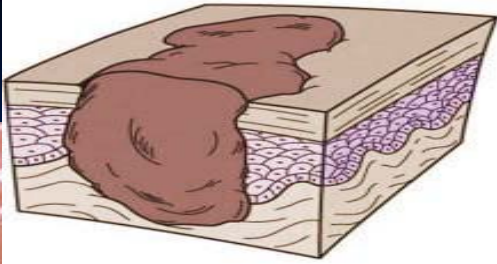


- **Remodelarea țesutului fibros** - maturizarea și organizarea acestuia = una din **caracteristicile cele mai importante** ale inflamației cronice și vindecării cicatriciale a plăgilor.

Sinteza collagenului debutează precoce în vindecarea plăgilor: începe în zilele 3-5 → câteva săptămâni în funcție de dimensiunile plăgii

Procesul finalizează printr-o **fibroză collagenă** densă, acelulară și avasculară = **cicatrice**.





II. B. VARIETĂȚI MORFOLOGICE ALE INFLAMAȚIEI CRONICE

- **Inflamațiile cronice difuze (simple)**
- **Inflamațiile cronice granulomatoase**

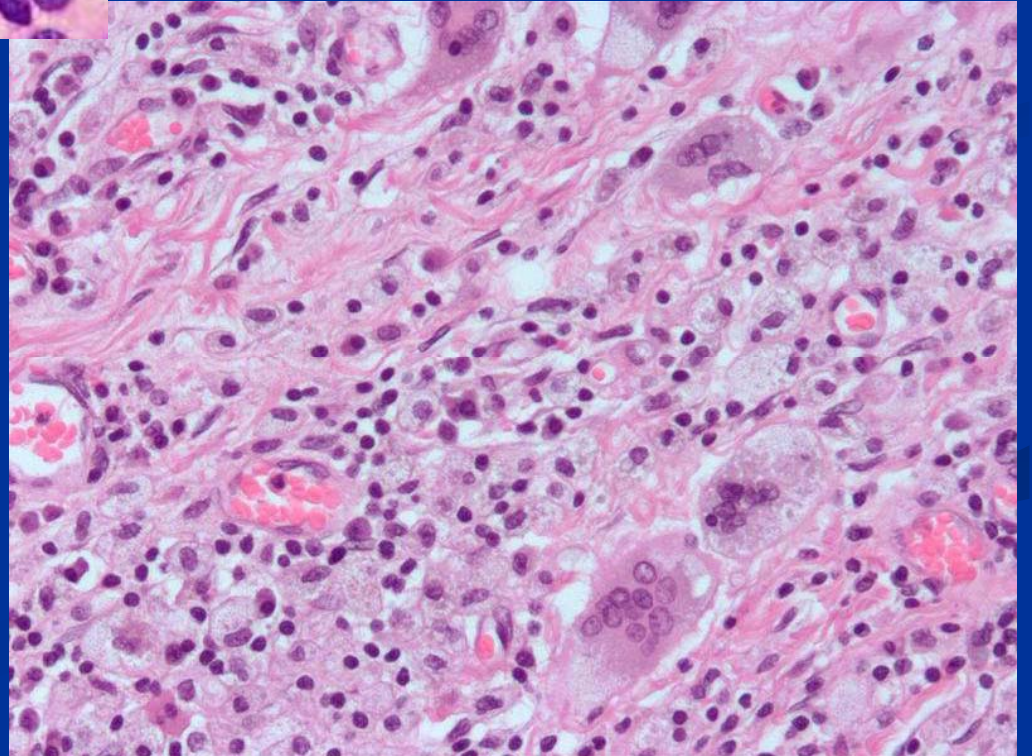
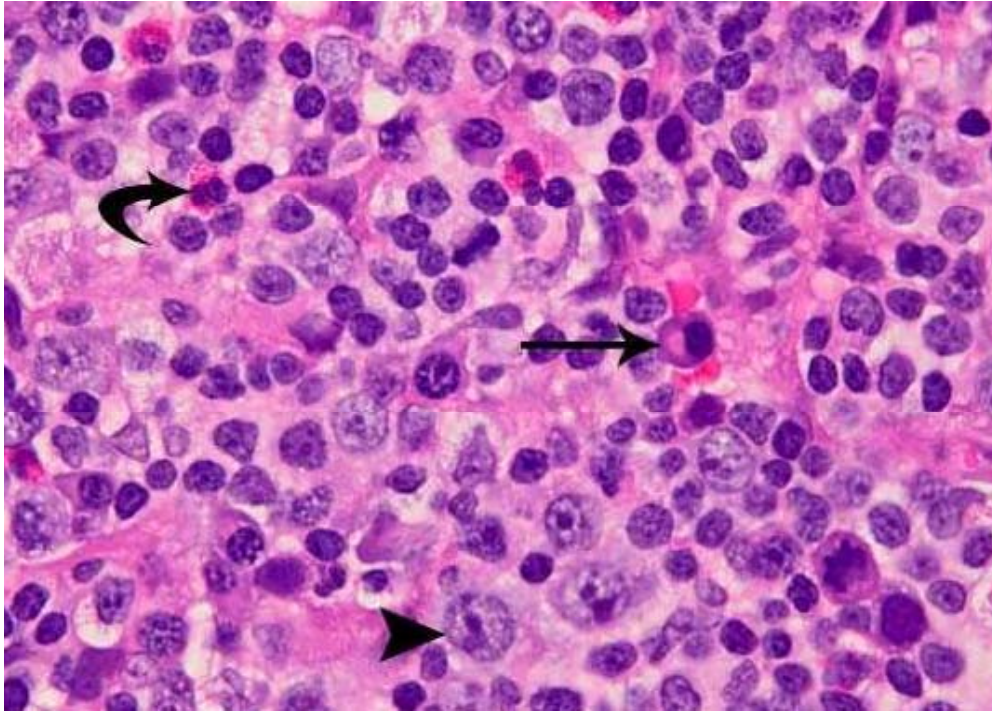
- **INFLAMAȚIILE CRONICE DIFUZE** (simple)

- pot apare oriunde în organism, dar mai frecvent : tractul digestiv, vezicula și căile biliare, aparatul urinar, genital, aparatul respirator, etc.

m: hipercelularitate realizată de prezența *infiltratului inflamator difuz și a țesutului de granulație*, la care se adaugă **neogeneza fibrelor de collagen**.

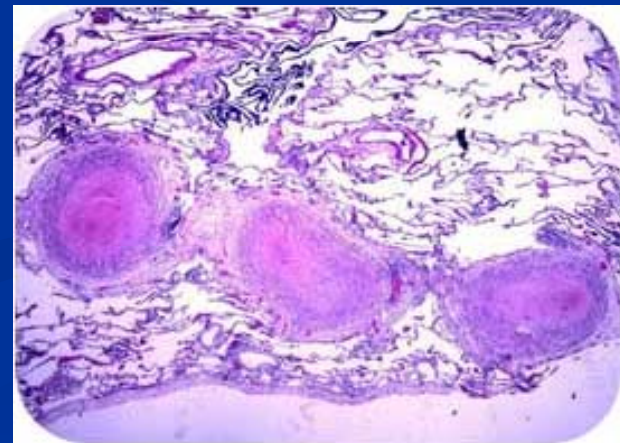
Evoluția se poate face în sensul unei dezorganizări structurale cu repercusiuni asupra funcționalității organelor:

- stenoze ale orificiilor naturale,
- fibroze neregulate și retractile ale organelor parenchimatoase, etc.



• INFLAMATIILE CRONICE GRANULOMATOASE

Granulomul = aglomerare celulară cu caracter focal, sub formă de grămezi (predominant macrofage, leucocite, plasmocite, eozinofile), la care se adaugă constant o componentă conjunctivo-vasculară.



CLASIFICAREA GRANULOAMELOR

I. În funcție de celula dominantă

- **Granuloamele epiteliode** - formațiuni celulare bine delimitate alcătuite în principal din celule epiteliode.

Etiologie: substanțe cu toxicitate relativă, doar o parte a celulelor conținând agresorul.

- granulomul sarcoidozic;
- granulomul tuberculos;
- granulomul din reacția de hipersensibilitate.

- **Granuloamele histiocitare** - formațiuni imprecis delimitate alcătuite în principal din histiocyte.

Etiologie: substanțe iritante cu toxicitate minimă (urații) sau substanțe nerecunoscute ca fiind endogene (colagenul acoperit cu complexe imune), aproape toate macrofagele conțin agresorul / participă la fagocitarea lui.

- granulomul reumatoid;
- granulomul de corp străin.

II. In functie de mecanismul de producere se disting:

Granulomul nonimunologic:

- granulom de corp străin

Granulomul imunologic:

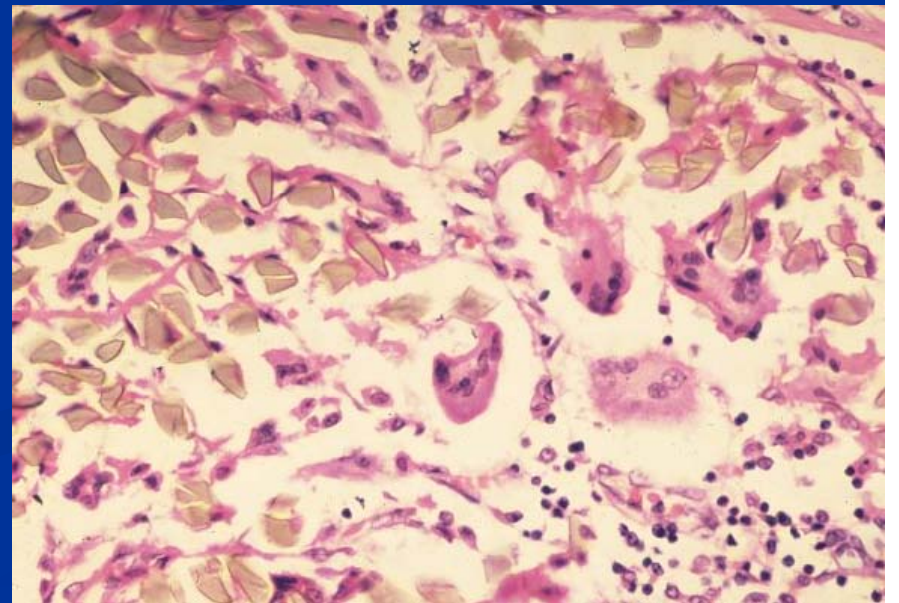
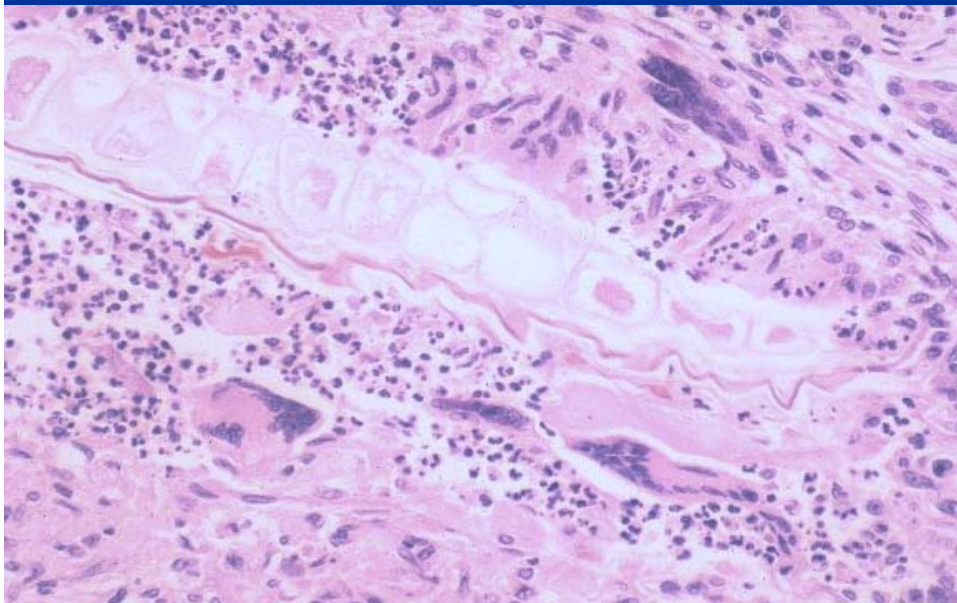
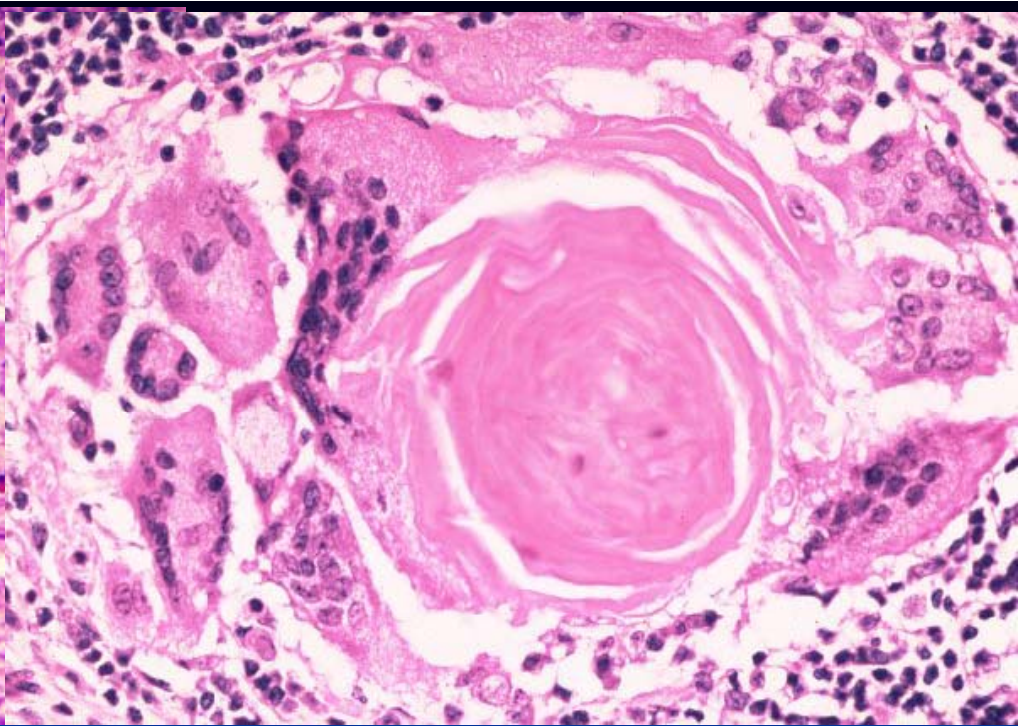
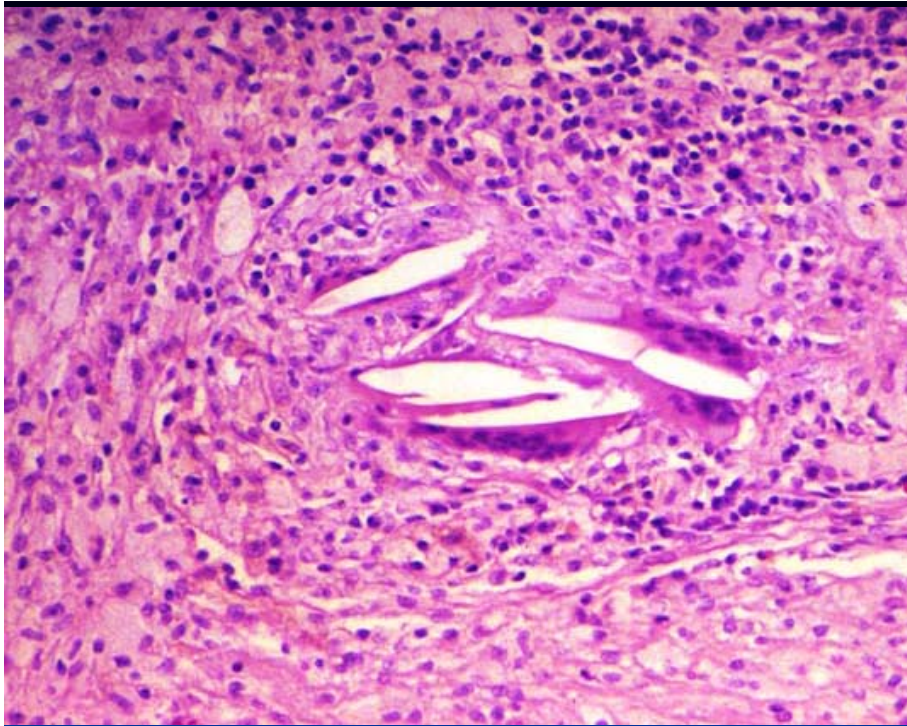
- granulom tuberculos,
- granulom reumatismal

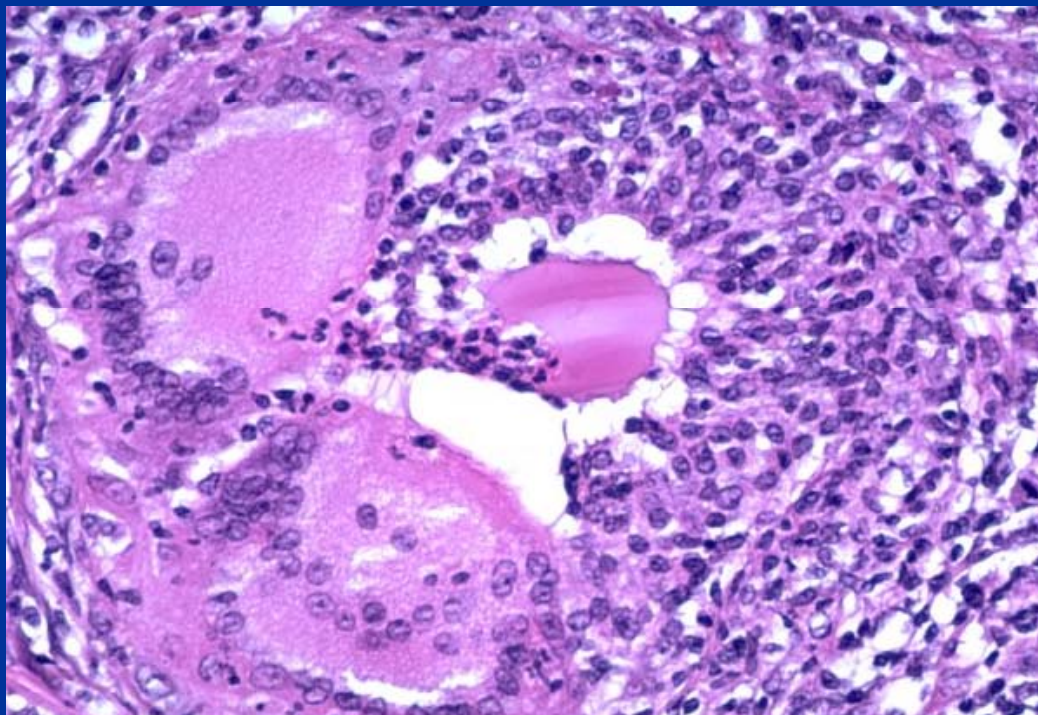
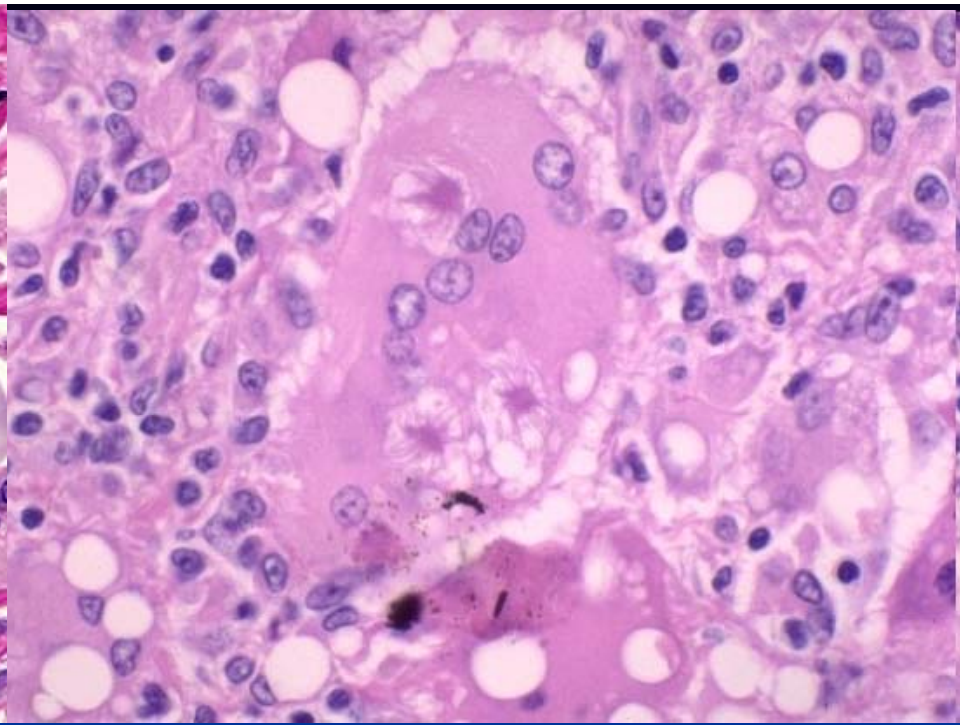
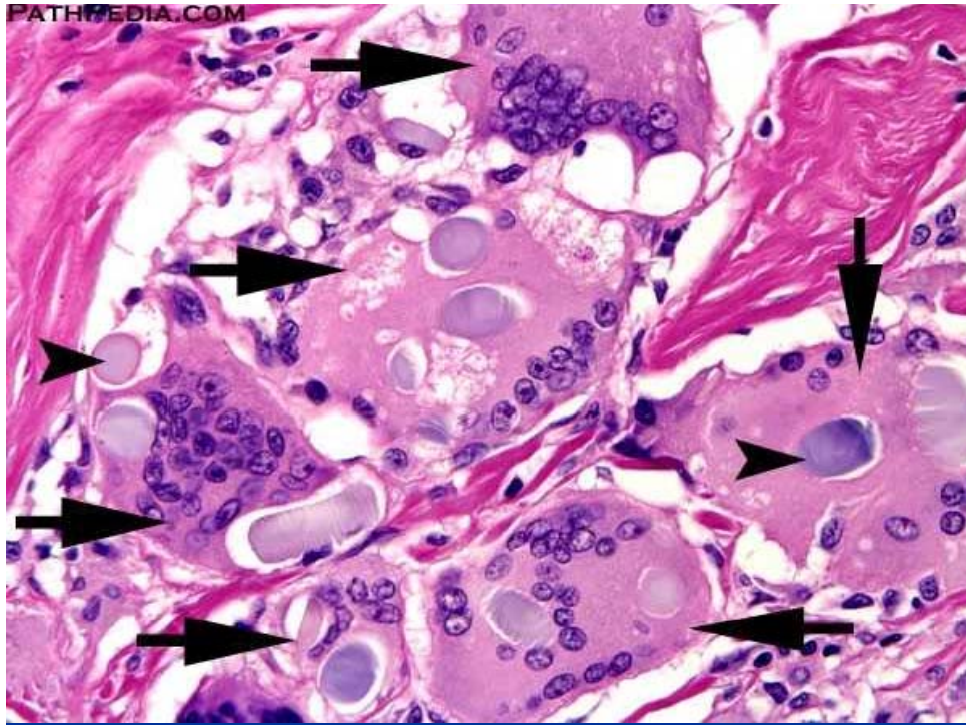
Granulomul de corp străin = reacție la corpii străini inerti:

- **exogeni:** pulberi de talc, fire de sutură nerezorabile, pulberi organice / anorganice (azbest, beriliu), unele substanțe chimice (caolinul, hidroxidul de aluminiu).
- **endogeni:** colesterol, urați, cheratina, calciu și țesuturile necrozate.

m:

- **aglomerare de celule** (macrofage mononucleate, limfocite, plasmocite și celule gigante de corp străin) și **capilare de neoformație**.
- *celulele gigante de corp străin* = macrofage cu morfologie particulară:
 - dimensiuni mari (50-100 micrometri),
 - citoplasmă abundentă, eozinofilă,
 - nucleu multiplu fără o anumită dispoziție în citoplasmă.
- componentele celulare din granulom **nu au dispoziție particulară**, ele *tind să înconjoare corpul străin* pe care îl fagocitează sau îl încapusulează.





Granulomul imunologic

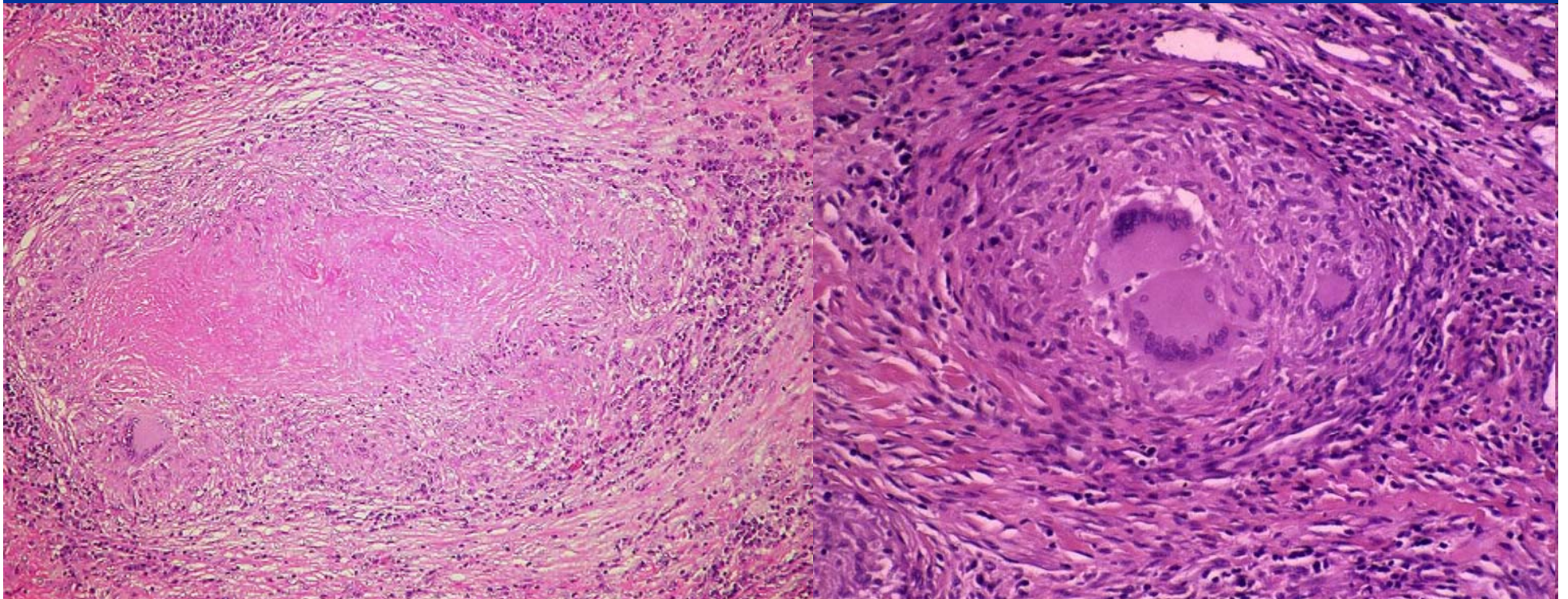
Cauza:

- particule nedigerabile ale microorganismelor (B.Koch),
- asociată cu **hipersensibilitatea de tip întârziat**: reacție mediată imun sub acțiunea agresorului asupra celulelor T.
 - rol important îl joacă produsele limfocitelor T activate (gama- INF) → transformarea macrofagelor în celule epitelioides și în celule gigante.

m: aspectul granulomului poate fi uneori caracteristic și poate sugera etiologia sa.

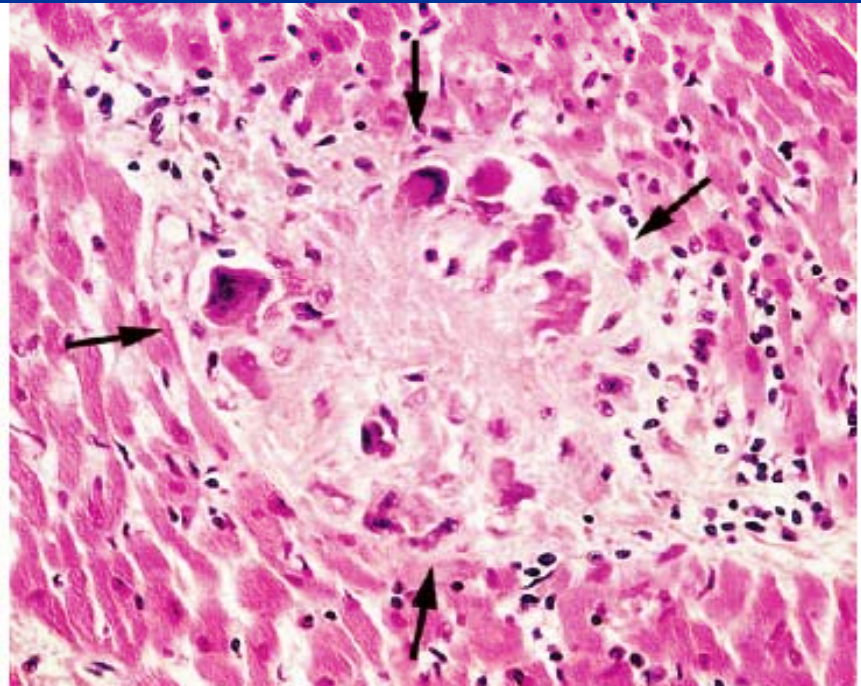
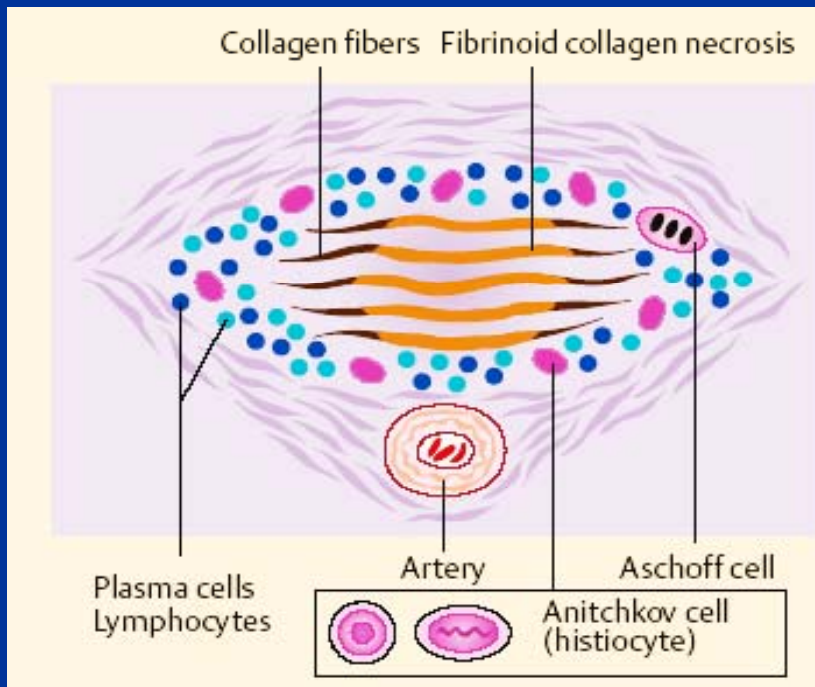
Granuloamul din tuberculoză:

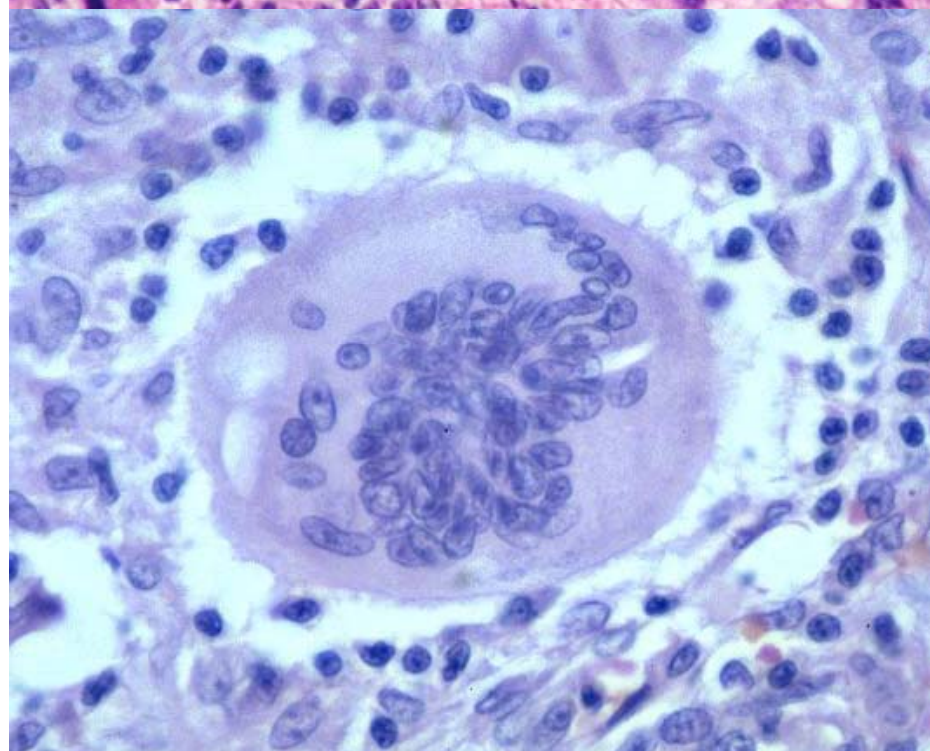
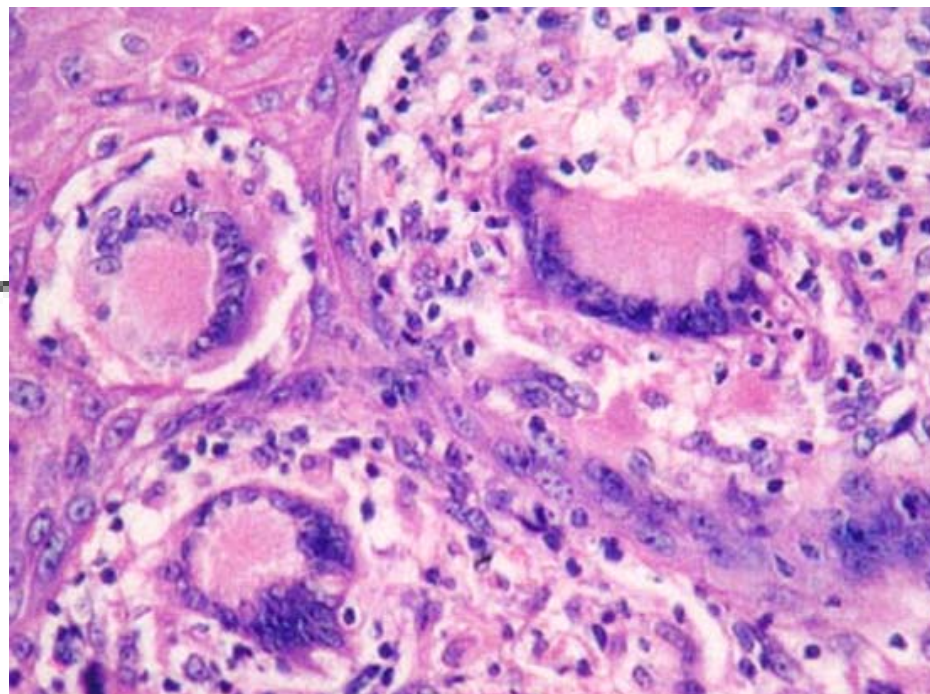
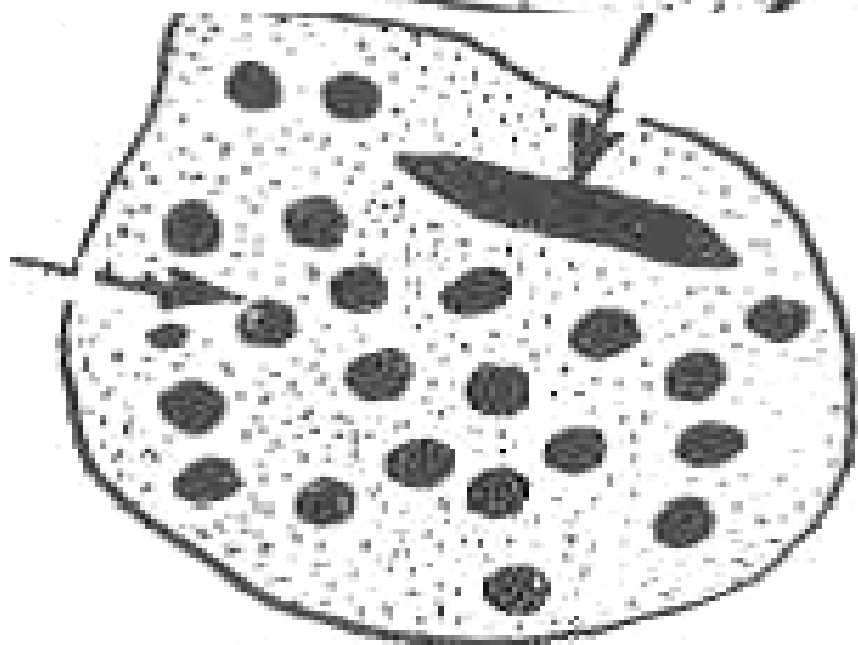
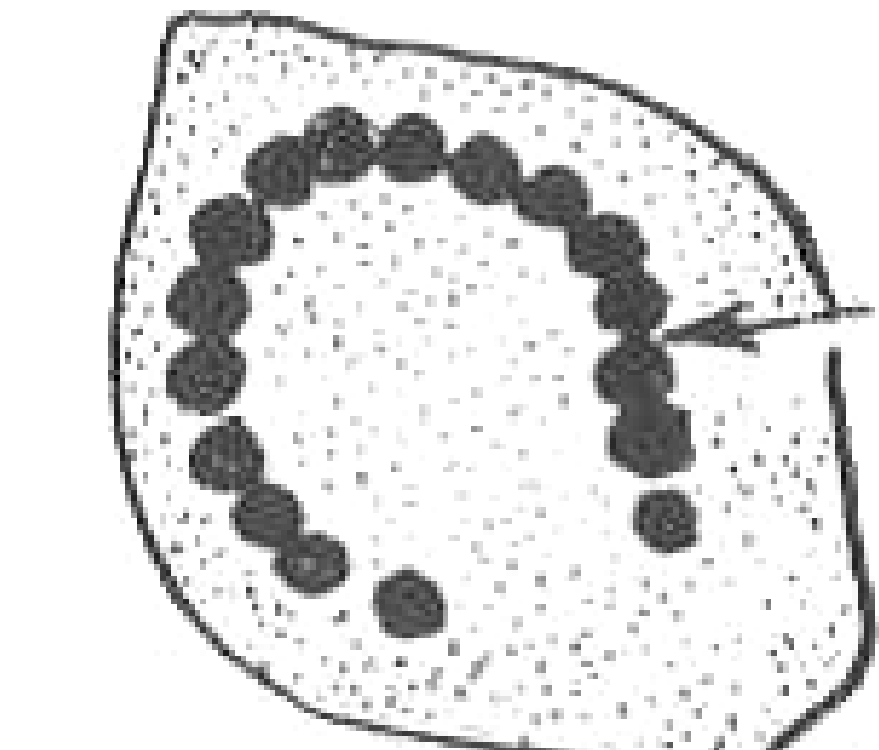
- zona de **necroză cazeoasă**, celule epitelioid, celule gigante și limfocite.
- **celulele epitelioid**: limite imprecise, citoplasma palidă, granulară și nucleu rotund-ovalar, veziculos.
- **celulă giganta**: citoplasmă abundentă, eozinofilă și nuclei multipli dispuși în periferie (celula giganta Langehans).
- **limfocite**.



Granulomul reumatismal Aschoff:

- mici zone de **necroză fibrinoidă**, număr variabil histiocite, macrofage, celule Aschoff, limfocite, plasmocite, fibroblaști și ocazional polimorfonucleare
- **celulele Aschoff** - talie mare, diametru peste 50 de microni, limite neregulate și imprecise, citoplasma abundentă, bazofilă, unul / mai mulți nuclei.
- **celule Anicicov** - nuclei caracteristici cu formă de “șenilă” / “omidă”.

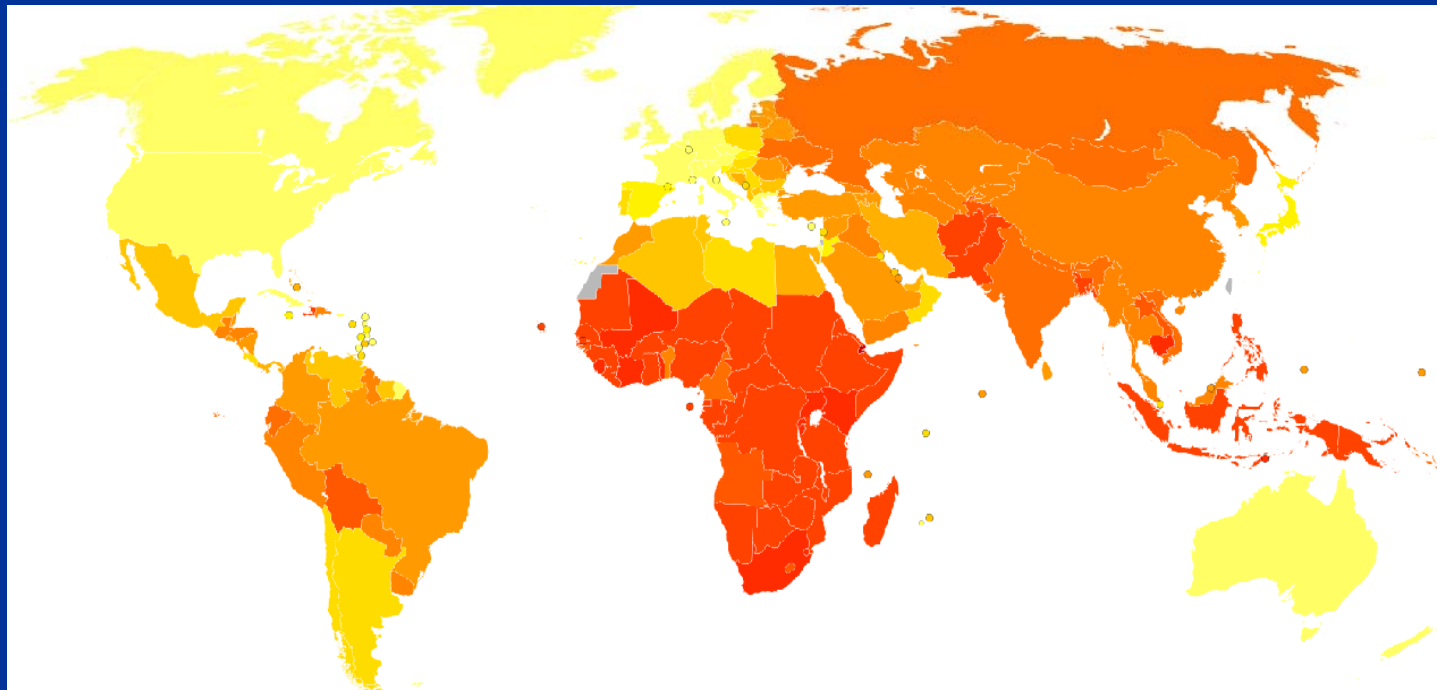




•TUBERCULOZA

Infecția cu **mycobacterium tuberculosis** (b. Koch) determină boala numita **tuberculoza**

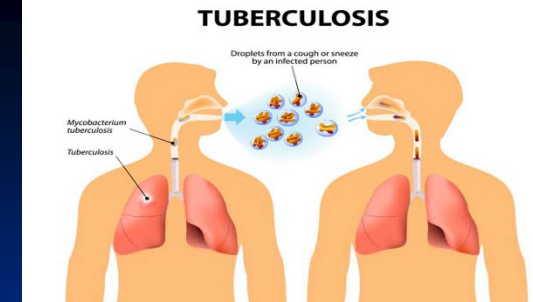
- afectează aproape 1/3 din populația globului.
- constituie una din cele mai importante cauze ale mortalității prin infecții, care poate afecta multe din structurile organismului.



Patogenie: virulența germenilor este în legătură cu capacitatea bacililor de a scăpa de acțiunea macrofagelor și de a induce o **hipersensibilitate de tip întârziat**, prin anumite componente ale peretelui bacterian:

- **factorul cord** - glicoproteină de suprafață ce determină dezvoltarea bacilului sub formă de “corzi” sau serpentine
- **sulfatidele** - glicoproteine de suprafață care împiedică fuziunea fagozomilor din macrofage cu lizozomii
- **LAM** - inhibă activarea macrofagelor prin γ -interferon
- **proteină de șoc termic** - rol în reacțiile autoimune induse de micobacterii
- **complementul activat** - poate duce la opsonizarea BK și facilitează asimilarea lor de către macrofage.

Leziunile distructive tisulare și rezistența BK la fagocitoză sunt explicate prin dezvoltarea unei reacții de **hipersensibilitate mediate celular (de tip IV)**.

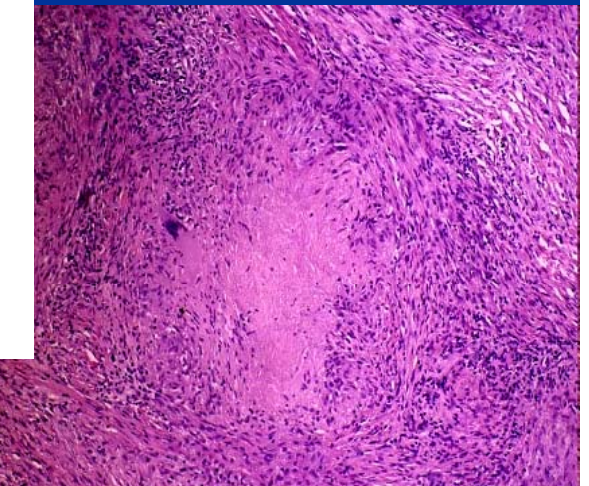
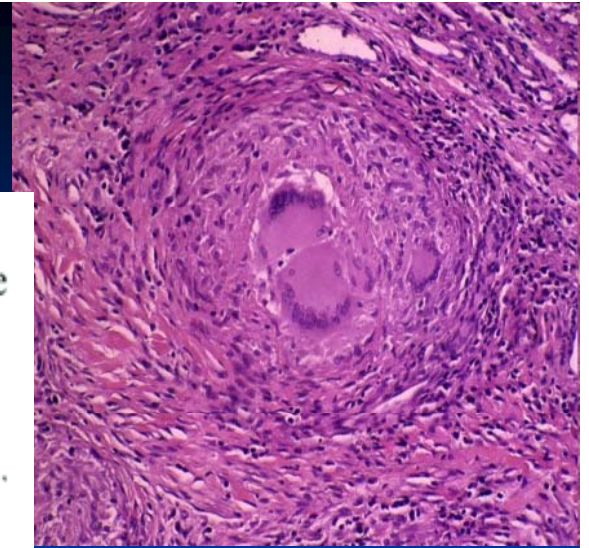
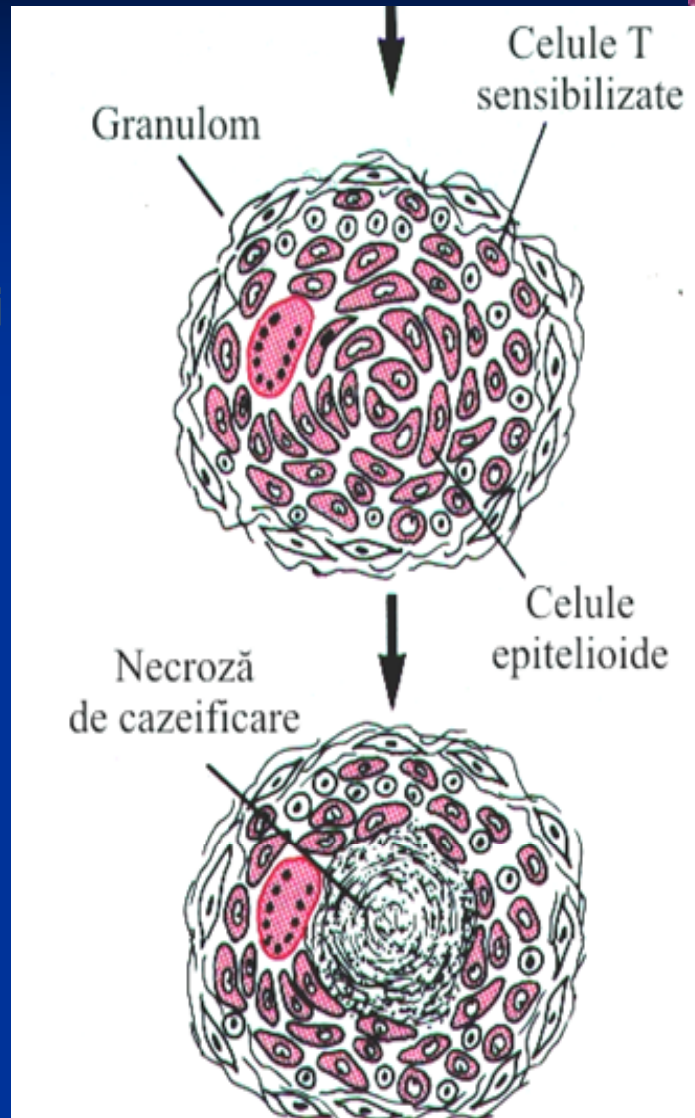


Tuberculoza primară debutează o dată cu inhalarea micobacteriilor → **răspuns imun mediat de celulele T** → hipersensibilitatea prin care controlează infecția.

- după pătrunderea în plămân micobacteriile sunt fagocitate de macrofagele alveolare → ganglionii limfatici hilari.
- macrofagele **native** nu sunt capabile să fagociteze BK → va distruge celula gazdă și va infecta alte macrofage → după câteva săptămâni se dezvoltă imunitatea mediată prin celulele T (testul la PPD +).
- celulele T **activate** de micobacterii reacționează în 2 moduri cu macrofagele:

- **celulele T CD4+** secretă γ -INF $\rightarrow$ activează macrofagele $\rightarrow$ distrug bacili intracelulari $\rightarrow$ **granuloame epitelioides și eliminarea micobacteriilor.**

- **celulele T CD8+** distrug macrofagele infectate cu BK $\rightarrow$ **granuloame asociate cu necroza cazeoasă.**



Dinamica inflamației tuberculoase:

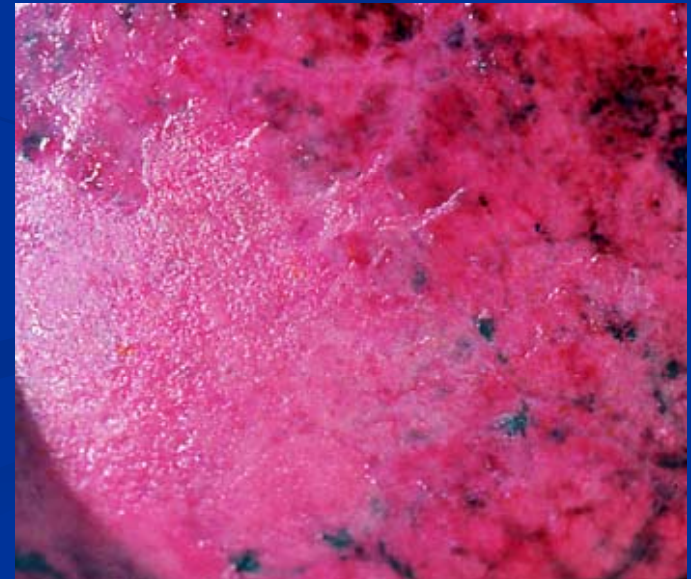
- **Leziunile exudative – exsudat fibrinos**
- **Leziunile alterative - necroza de cazeificare**
- **Leziunile proliferative - folicul tuberculos (Koster).**

Leziunile exudative debutează prin modificări nespecifice comune tuturor inflamațiilor acute

- exsudatul la debut este **seros** → **sero-fibrinos** / **fibrinos**;
- se deosebește de exsudatele similare de alte cauze prin **prezența micobacteriilor**.

Evoluția diferă în funcție de reactivitatea organismului și de virulența micobacteriilor.

- **rezorbția exsudatului** mai ales în cazul celor seroase, rar spontan și frecvent sub terapie tuberculostatică adecvată.
- exsudatele fibrinoase pure: **vindecare** prin organizare conjunctivă → *cicatrici sclero-colagene*.



PLEUREZIA FIBRINOASA

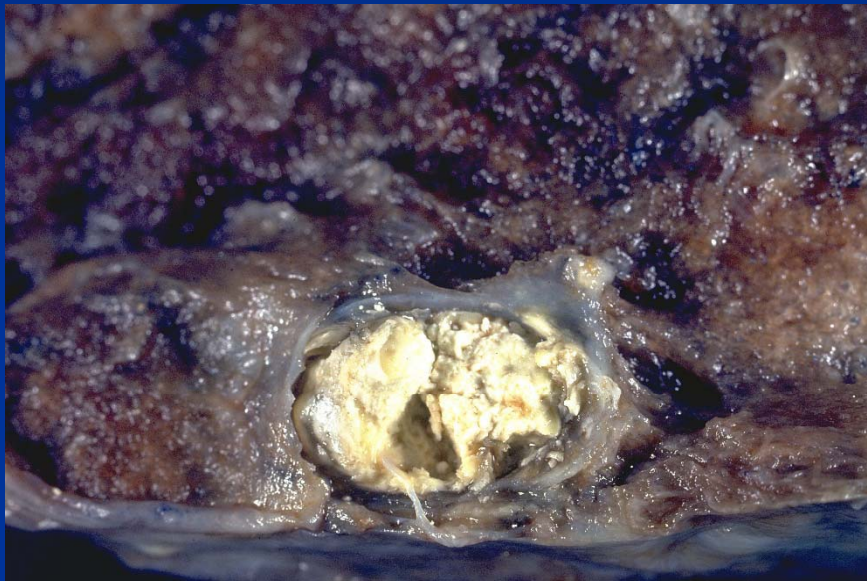
Leziunile alterative

NECROZA DE CAZEIFICARE

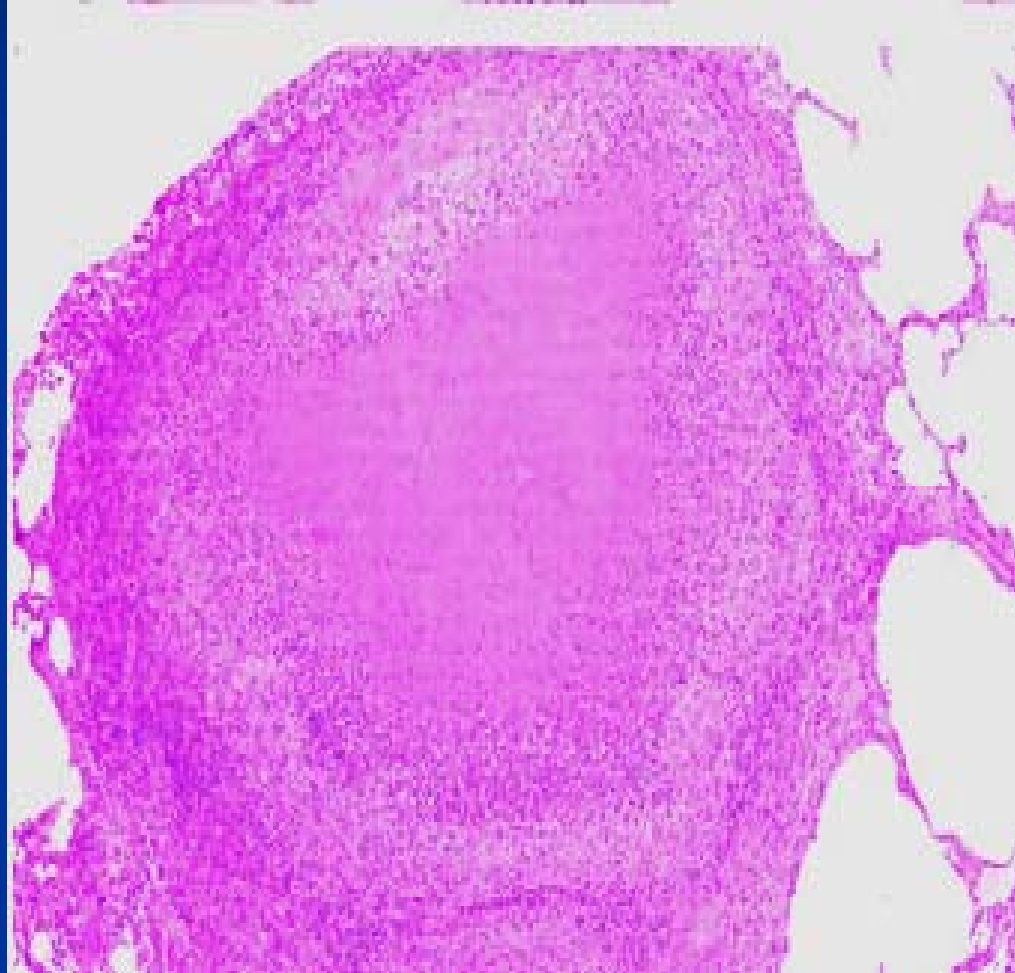
- apare în condițiile unui **număr mare de bacili** în focarul inflamator fiind modalitatea cea mai frecventă de evoluție a leziunilor exsudative.
- **caracteristica** dar **nespecifică** - modificări ireversibile ale structurilor afectate = **necroză de cazeificare / cazeificare / cazeum**.
- prin cazeificare micobacteriile sunt blocate în teritoriul respectiv și multiplicarea lor este inhibată.

M:

- **cazeumul recent**: masă păstoasă, unsuroasă, de culoare alb-gălbuie, asemănătoare cazeumului din lapte.
- **cazeumul vechi**: substanța cretoasă, pulverulentă



m: cazeumul - masă nestructurată, eozinofilă, omogenă / granulară



Leziunile proliferative - virulență crescută a BK care se multiplică continuu → apar macrofage care fagocitează BK ce va continua să se multiplice în citoplasma lor.

→ acumularea continuă de macrofage și în jurul celei de-a doua săptămâni → **granuloame macrofagice (epitelioides) = foliculi tuberculoși** (Koster).

m:

- **celule epitelioides** - macrofage cu morfologia modificată: limite citoplasmatică imprecise, citoplasma palidă, eozinofilă și nucleu unic veziculos; în citoplasma lor (col. Ziehl Nilsen) s-au pus în evidență BK; prin fuzionarea lor → celulă gigantă Langhans.

- **celule gigante Langhans**: talie în jur de 50-100 micrometri, citoplasmă eozinofilă, fin granulară și nucleu multiplu rotund-ovalar, dispuși în periferie sub formă de “coroană” / “potcoavă”; prin colorații speciale se pot evidenția BK.

- **limfocite** - la periferia foliculului tuberculos; limfocitele T activează macrofagele → metamorfoza în celule epitelioides sau/și celule gigante.

Evoluția: cazeificare urmată vindecare prin fibroză / pot evolua direct spre fibroză în special în cazul tratamentelor precoce cu tuberculostatice.

GRANULOMUL TUBERCULOS

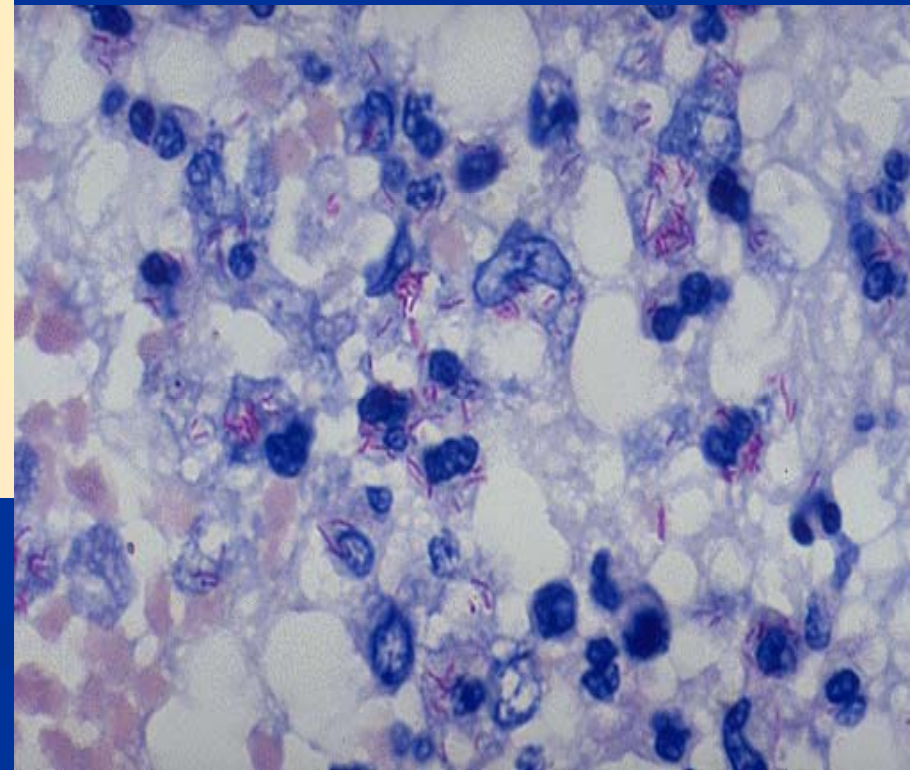
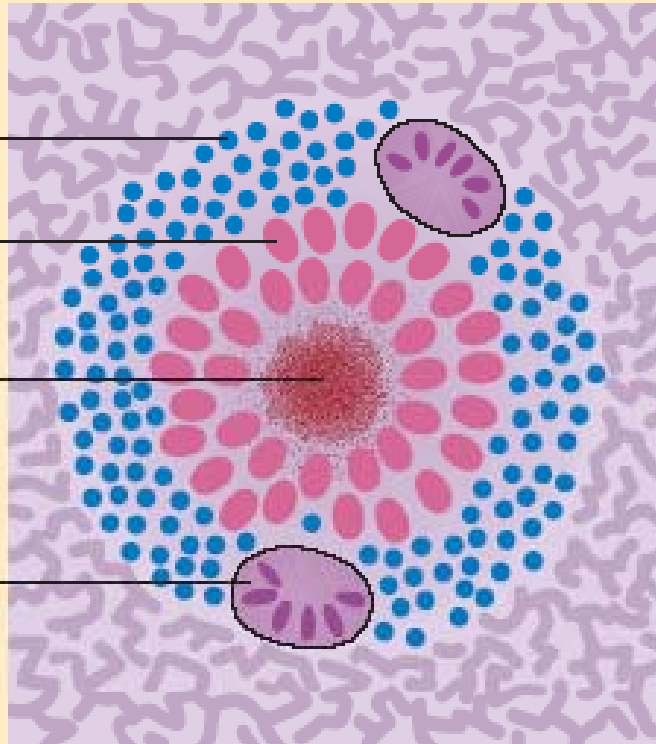
(foliculul tuberculos, foliculul Koster)

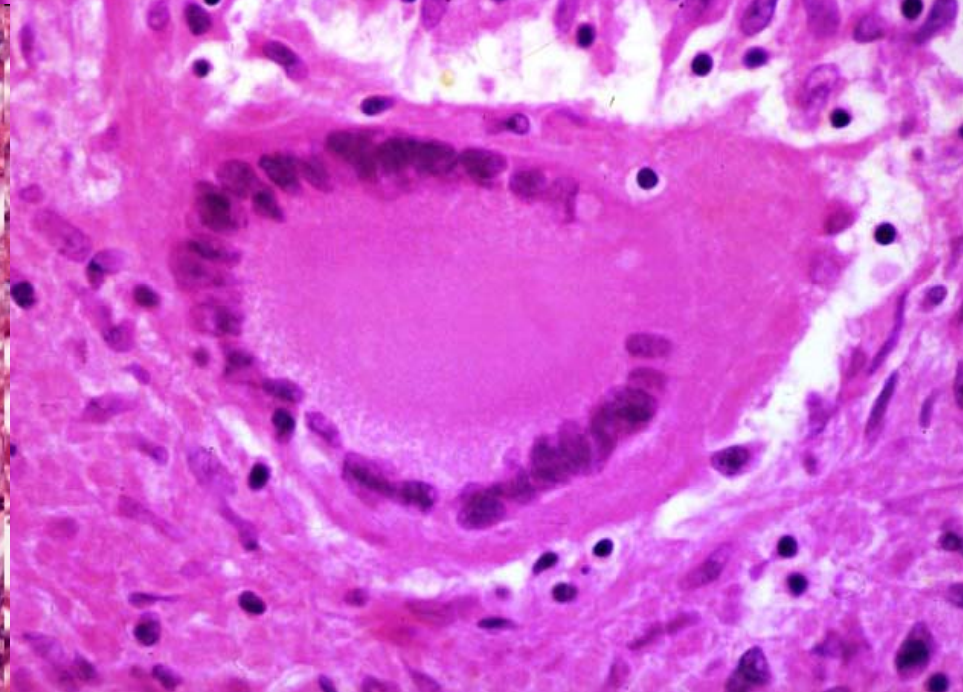
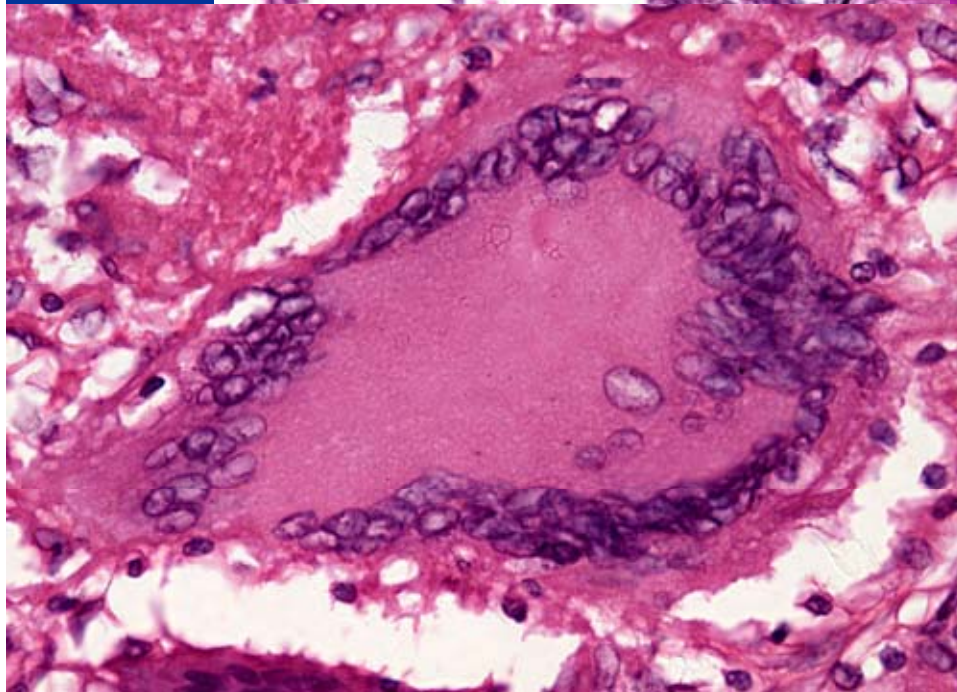
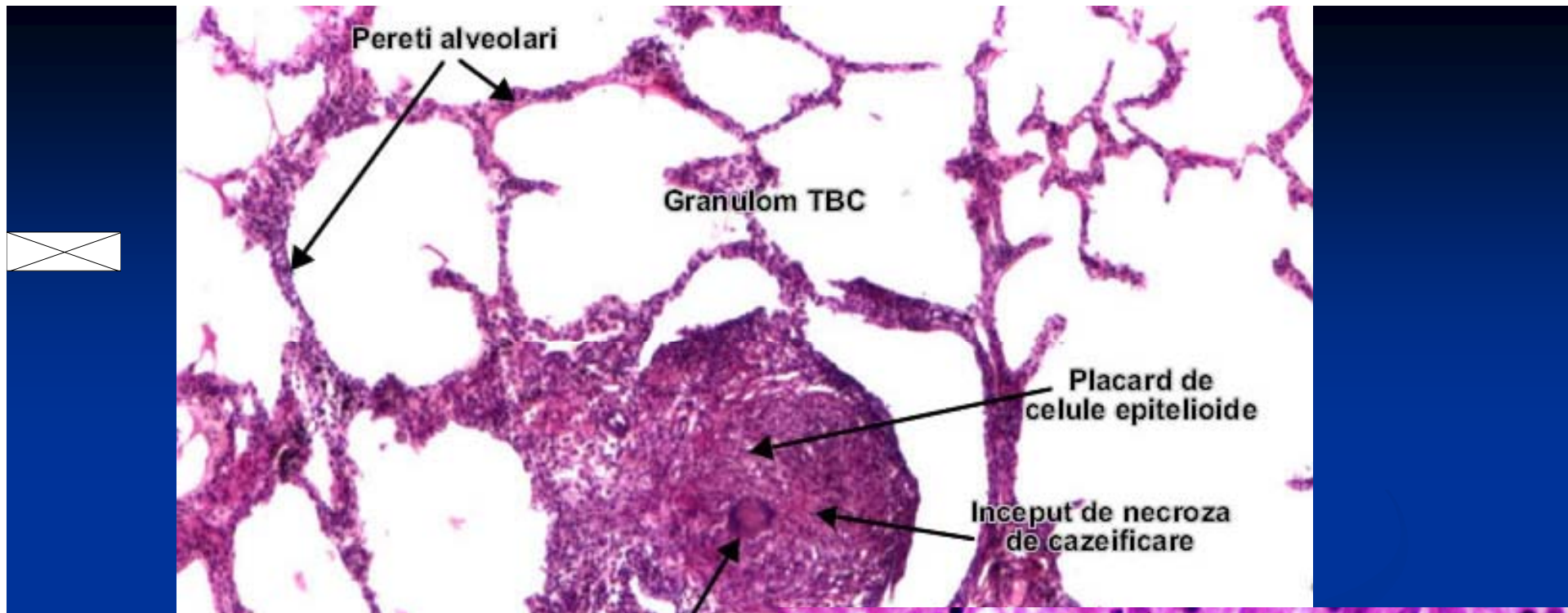
Lymphocyte

Epithelioid
cell

Necrosis

Multinucleated
giant cell

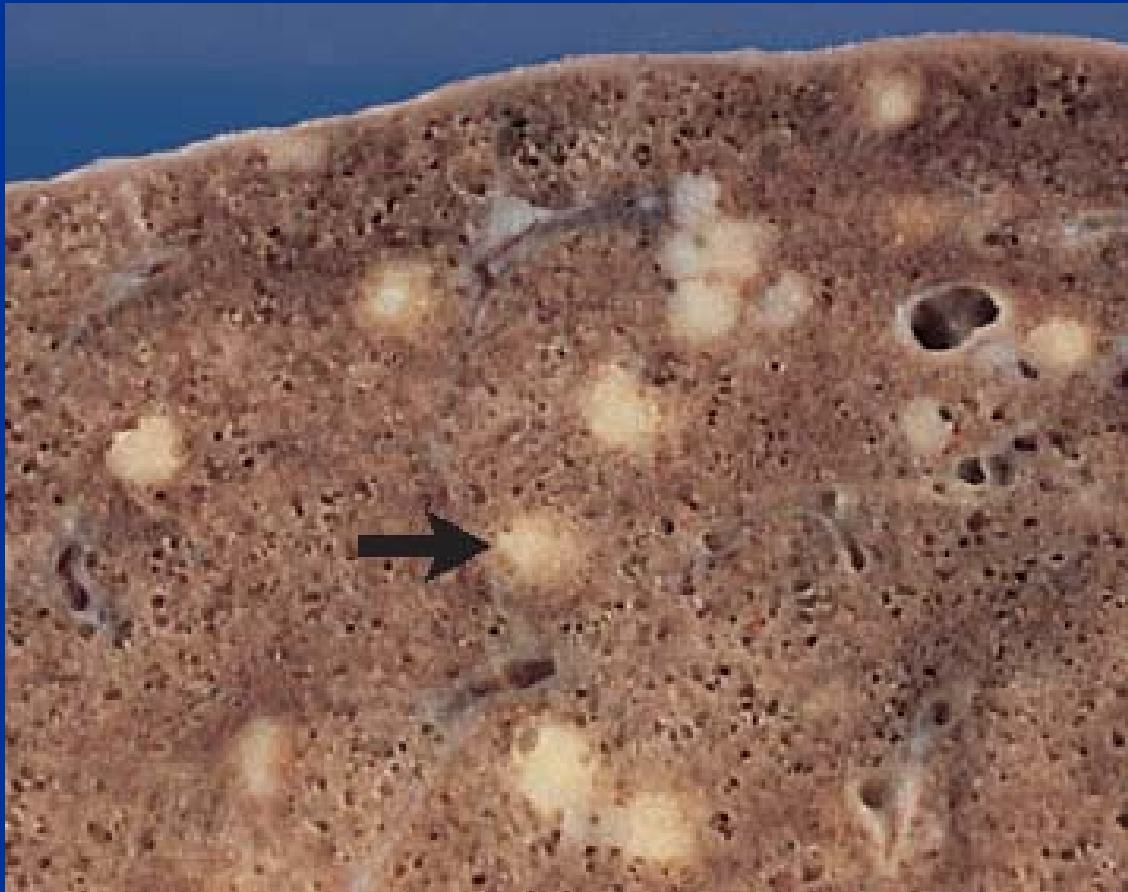




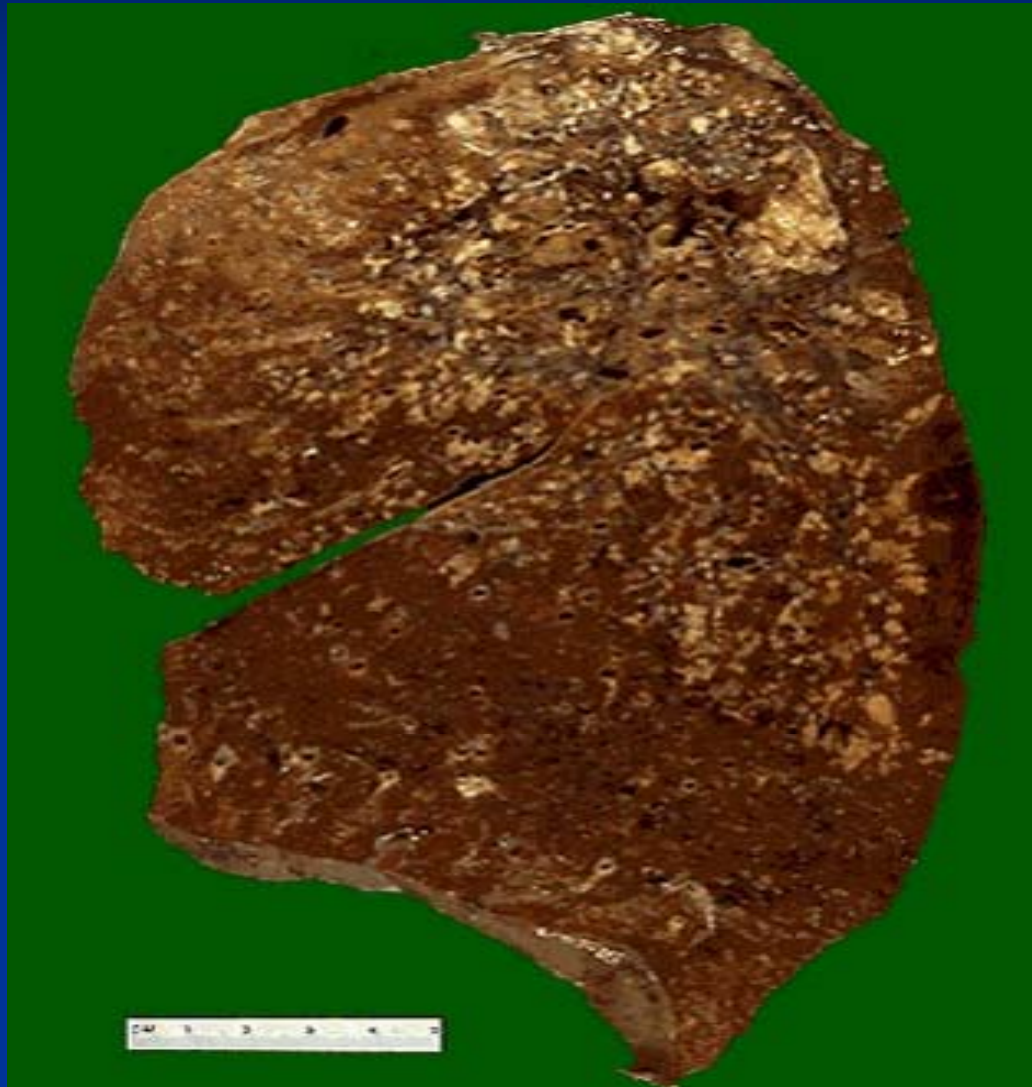
M:

- **LEZIUNILE NODULARE, CIRCUMSCRISE:**

- **Granulațiile miliare** - dimensiuni mici 1-2 mm, izolate, proeminente pe suprafața externă / secțiune a organelor, culoare cenușie / cenușie-gălbuie când sunt cazeificate
- **Nodulii simplii** - au aceleași caracteristici, dar dimensiuni 0,5-3 cm (diseminare hematogena/ limfatica).



- **Nodulii acinosi** (acinonodoși) - morfologie asemănătoare, dar aspectul lor este policiclic (**bronhopneumonie**)



Tuberculomul - leziune nodulară, cu diametru 5-10 cm și aspect:

- **omogen** - masă cazeoasă înconjurată de o capsulă colgenă,
- **polimorf** - multipli noduli cazeoși înconjurați de capsulă colagenă,
- **stratificat** - zone concentrice de cazeum și țesut conjunctiv.



- **LEZIUNI DIFUZE** - organe /seroase, sunt caracteristice pentru plămâni = infiltratul tuberculos poate afecta o zonă / un lob / plămânul în totalitate.

- zona afectată este omogenă, cenușie-gelatinosă care o dată cu cazeificarea devine cenușie-gălbuie mată, mărită de volum, cu consistență crescută și diminuarea până la dispariție a crepitațiilor.



- **LEZIUNILE ULCERATIVE** apar prin eliminarea cazeumului pe căi naturale:
- **Ulcerarea tuberculoasă** - la nivelul tegumentelor / mucoaselor: lipsă de substanță neregulată, cu margini anfractuoase și fundul tapetat de cazeum (scrofuloderma).
- **Fistula tuberculoasă** - traiect anormal care apare ca urmare a eliminării cazeumului pe căi patologice.



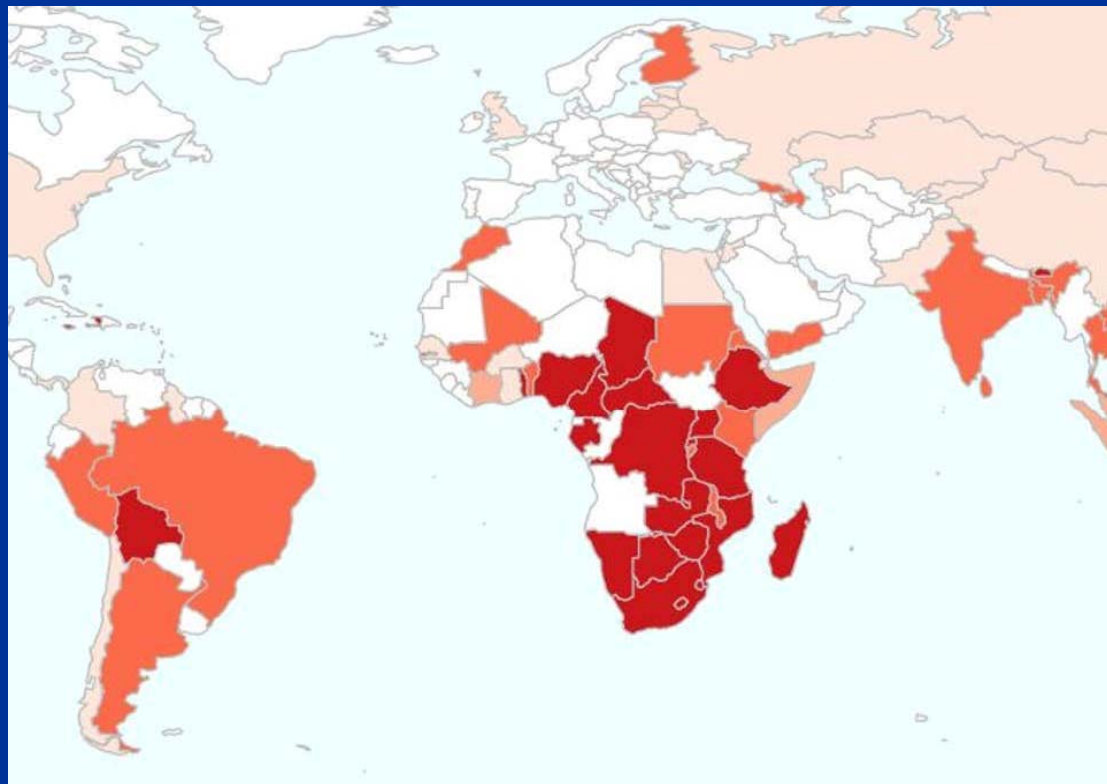
- **Caverna tuberculoasă** - ca urmare a ramolirii și eliminării cazeumului.
- **Cavernele recente** - dimensiuni mari și pereți anfractuoși, tapetați cu cazeum și granulații miliare.
 - sunt străbătute de septuri fibroase prin care trec vase de sânge → leziuni microanevrismale = **microanevrisme Rasmussen**
- **Cavernele vechi** suferă încapsulare fibroasă spre parenhimul pulmonar, iar pe fața internă se pot epiteliza cu epiteliu bronșic / metaplazie epidermiodă.



SIFILISUL

- boală sistemică cu multiple manifestări clinice, cauzată de infecția cu **Treponema pallidum**.

- În țările dezvoltate, infecția a fost în declin până în anii 1980 - 1990 ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor.
- Începând cu anul 2000, rata incidentei bolii este în creștere în SUA, Marea Britanie, Australia și Europa
- La nivel mondial, apar în fiecare an ~12 milioane de cazuri noi

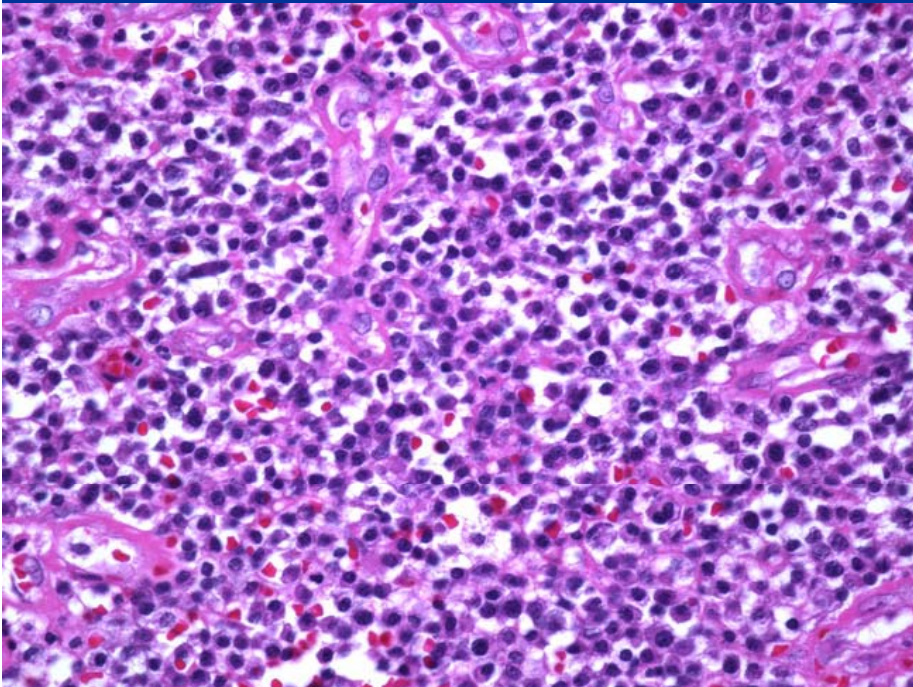


MORFOLOGIE

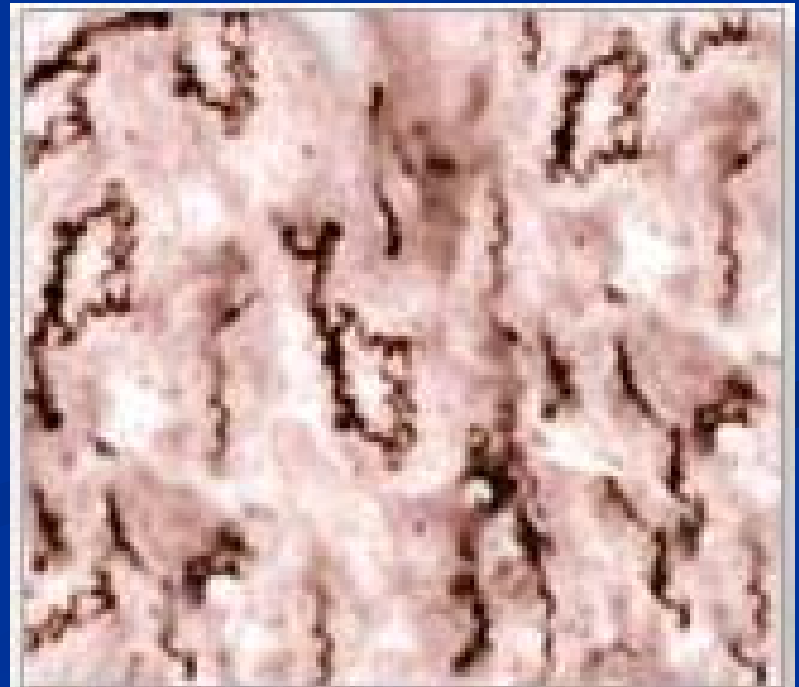
- indiferent de stadiul bolii sau de localizarea leziunilor modificările morfologice ale sifilisului sunt aceleași:

- **endarterita sifilitică** prin legarea spirochetelor de celulele endoteliale.
- **infiltratul inflamator** cu celule mononucleare reprezintă răspunsul imun al gazdei.

În cazul reinfecției răspunsul imun umoral și celular este capabil să prevină formarea unui șancru sifilitic, dar insuficient pentru a distruge spirochetele.



Warthin-Starry



Morfo-clinic se disting mai multe aspecte ale sifilisului:

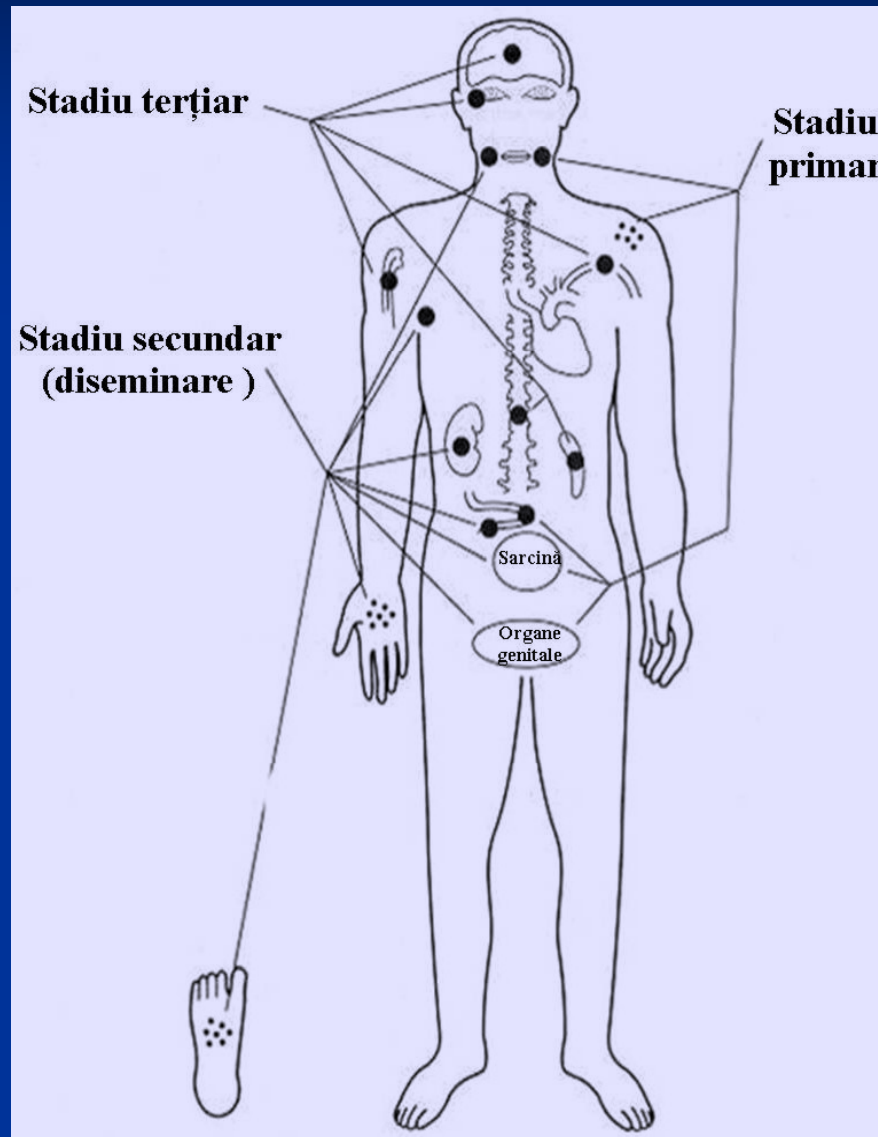
Sifilisul câștigat :

- **Sifilisul primar**
- **Sifilisul secundar**
- **Sifilisul terțiar**

Sifilisul congenital :

- **Sifilisul congenital precoce**
- **Sifilisul congenital tardiv**

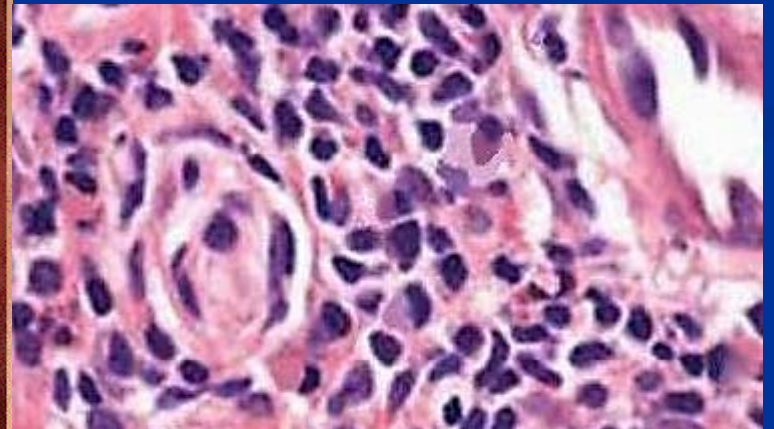
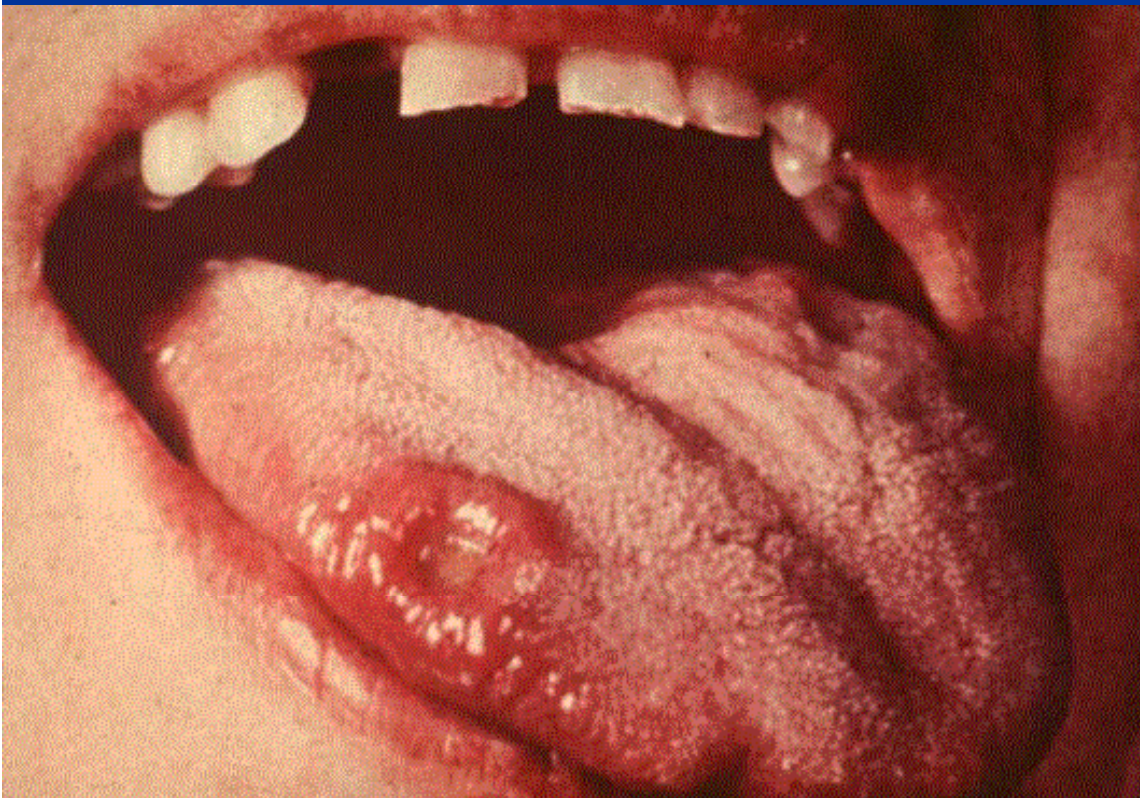
Sifilisul câștigat poate evolua în trei faze



- **Sifilisul primar** - **șancru sifilitic** localizat pe penis / scrot la bărbați și la nivelul colului uterin la femei, oral, etc.

M : papulă ușor proeminentă, cu consistență fermă, culoare roșie și diametru de câțiva cm, care se ulcerează.

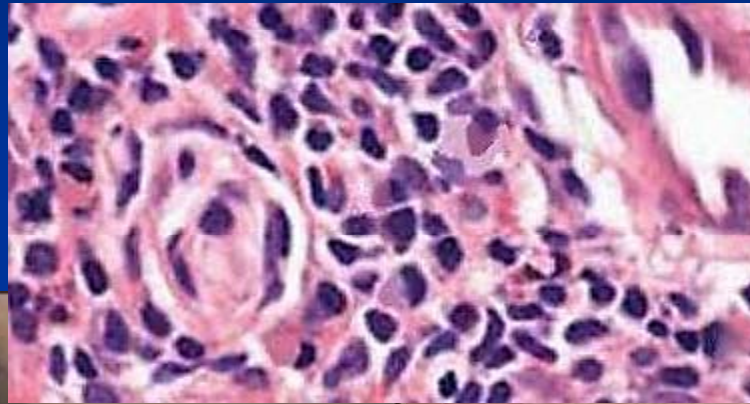
m: infiltrat inflamator LP difuz și endarterită.



Sifilisul secundar - **sifilide cutaneo-mucoase** localizate pe mucoasa orală, fața palmară a mâinilor, tălpile picioarelor.

M : macule cu diametru ~ 5 cm, roșii-marro, ușor proeminente.

m: leziunile au același aspect ca și cele din sifilisul primar



Sifilisul terțiar se manifestă la câțiva ani de la infecția inițială și afectează frecvent **aorta** și **SNC**, dar și tegumentele, ficatul, oasele.

M: leziunile cu caracter mai localizat și mai distructiv - **gome sifilitice**:

- goma crudă - formațiuni elastice asemănătoare cu castana crudă;
- goma ramolită - lichefierea zonei centrale → aspect de gumă arabică;
- goma ulcerată - apariția unei ulcerații mutilante;
- goma cicatricială - cicatrice mutilantă.



Sifilisul congenital :

- **Sifilisul congenital precoce**
- **leziuni incompatibile cu viața:**
 - tegumente edemațiate,
 - plămânul - pneumonie albă (plămân nerespirat),
 - ficat dur, suprafața netedă și culoare cenușie = “ficat silex”.
- **leziuni compatibile cu viața:**
 - leziuni buloase ale tegumentelor, sifilide cutaneo-mucoase
 - hepato-splenomegalie,
 - malformații congenitale.



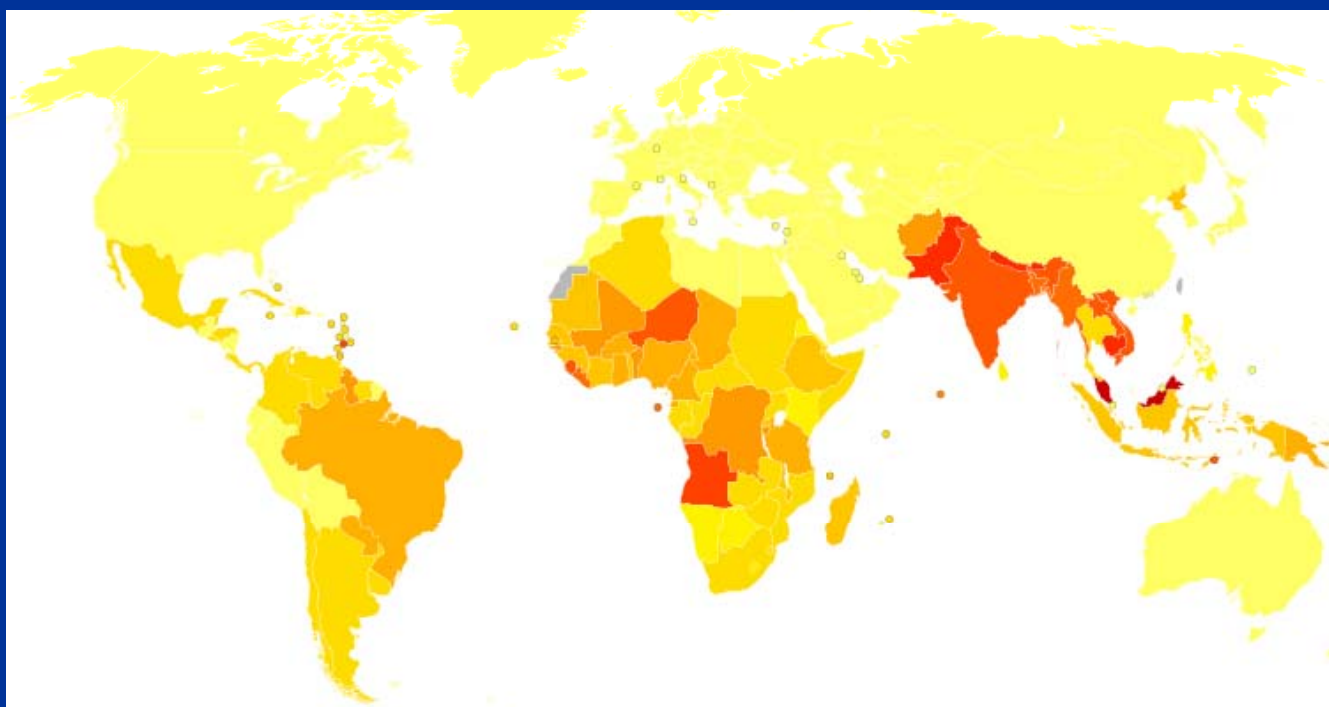
- **Sifilisul congenital tardiv:**

- osteo-periostită (tibia curbata anterior),
- triada Hutchinson=
 - distrofii dentare (dinți crestați),
 - leziuni oculare (keratita)
 - otice



LEPRA - (boala Hansen) - boală caracterizată prin leziuni ale pielii și ale nervilor periferici, cauzată de infecția cu **Mycobacterium leprae**.

- OMS estimează că numărul cazurilor de lepra identificate în lume ~ 600.000 la începutul anilor 2000.
- 70% din cazuri sunt dg. în doar trei țări: India, Indonezia, și Myanmar (Birmania).
- aprox 5000 de cazuri au fost raportate în SUA în 2004, aproape toate implicând imigranți din țările în curs de dezvoltare.



Manifestările morfologice depind de **răspunsul imun al gazdei**:

Lepra tuberculoidă - răspunsul imun este mediat T celular.

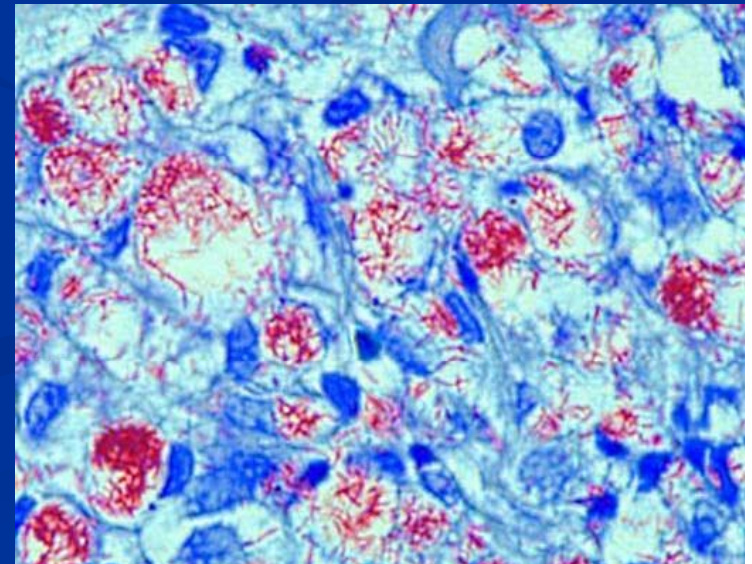
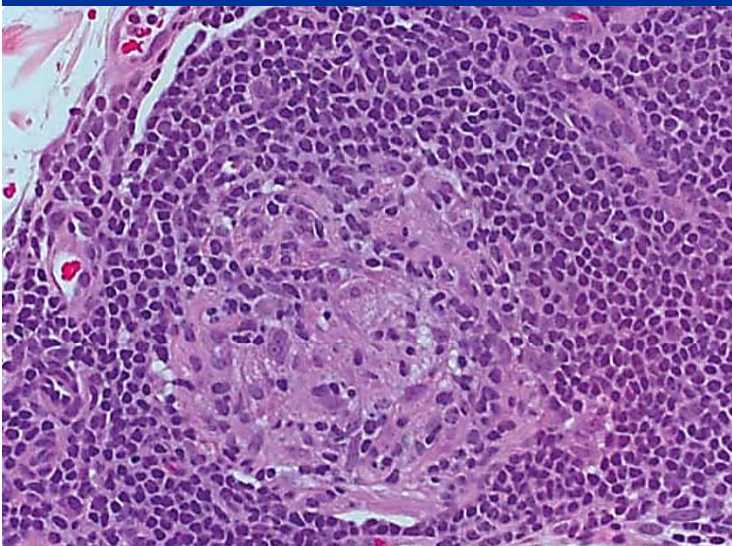
M: leziuni tegumentare netede și roșii care cresc în dimensiuni și capătă forme neregulate, consistența dură și aspect hiperpigmentat.

m: leziuni asemănătoare granuloamelor tuberculoase în care micobacteriile sunt rareori identificate.

Lepra lepromatoasă - în cazul anergieii.

M: leziuni papuloase și nodulare, hipo sau anestezice, care la nivelul feței prin confluarea leziunilor apare aspectul “leonin”.

m: macrofagele spumoase (încărcate cu lipide) ce conțin un număr mare de micobacterii.



	Lepra tuberculoida	Lepra lepromatoasa
Evoluție	Nu progresează – evoluție benignă	Progresează – evoluție malignă
Tegumente	Leziuni maculare reduse	Leziuni nodulare difuze desfigurante
Concentrație bacilară	Redusă	Abundentă
Testul la lepromina	Negativ	Pozitiv

