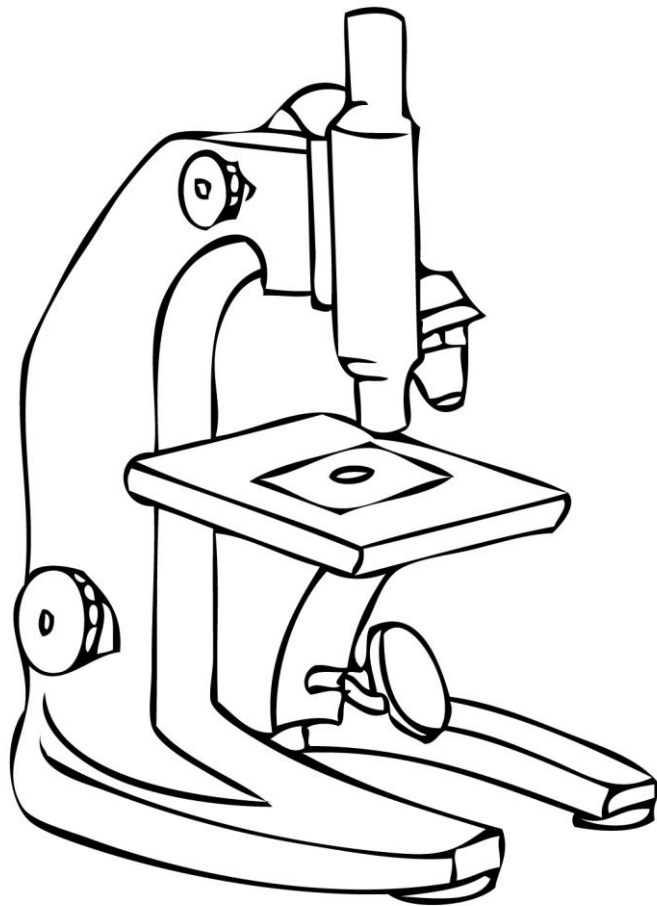


Vypracované otázky z patologie

- část obecná



Úvodní poznámka

Tyto otázky vznikaly jako učební pomůcka při náročném a dlouhém učení patologie a určitě neslouží jako samostatný učební text, ale pouze jako doplněk českých a zahraničních učebnic. Při tvorbě těchto otázek jsem čerpal ze „staré“ a „nové“ české učebnice, z českých skript a z velmi kvalitní učebnice zahraniční, dále z přednášek, semináře a vytroušených poznámek jednotlivých přednášejících;-). Některé kapitoly jsem nezpracovával a čerpal jsem je z velmi kvalitních otázek od Langenbecka, které tímto také vřele doporučuji. Samozřejmě chápu, že ne všem tento styl otázek přijde vyhovující, ale těm, kterým se bude líbit, nechť je k užitku a pomůže jim zvládnout svým způsobem krásný, ale nelehký předmět. Text jsem příliš „nehustil“, aby zbyl prostor pro vaše poznámky, malůvky a další různé výtvary vznikající při učení. Na závěr bych chtěl poděkovat svému kolegovi Mattovi za poznámky, které mi k otázkám poskytnul a pomohl mi je ještě vylepšit, zároveň se předem omlouvám za chyby, které se v otázkách stále mohou vyskytovat.

1. Obecné mechanismy buněčného poškození

Každá buňka určitý rozsah strukturální a funkční stability – daný geneticky kódovaným programem diferenciací, specializací a metabolismu, přítomností sousedních buněk a metabolických substrátů

Mechanismy adaptace buněk:

B v rovnovážném stavu > B poškozená > B adaptovaná na nový rovnovážný stav

Pokud je noxa příliš veliká:

B v rovnovážném stavu > B poškozená > B trvale poškozená > B zanikající!

Základní příčiny poškození buňky

- **A) Snížený přísun kyslíku** – má za následek hypoxii nebo ischemii.
 - o **Příčiny:** 1) narušený arteriální přítok
 - o 2) vážnoucí venózní odtok
 - o 3) snížená kapacita krve pro přenos kyslíku – anémie, otrava CO, kardiální selhání
 - o **Patogeneze:** hypoxie poruší OXPHOS a posléze zástava i anaerobní glykolýzy > nedostatek ATP
- **B) Fyzikální příčiny** – trauma = mechanické poškození, změny teploty – popálení, omrznutí, náhlé změny atmosférického tlaku, záření (UV, ionizační), poškození elektrickou energií
- **C) Chemické poškození buňky** – řada chemických **agens** – toxické mohou být i *léky* (ATB, cytostatika, apod.) ale i *fyzilogické látky v toxických koncentracích* – O₂, glukóza, H₂O, soli, které narušují steady state
- **D) Genetické vlivy** – působí poruchy růstu i řadu vrozených malformací, patří sem i účinky virů – přímý cytopatogenetický účinek nebo navození imunitní rce proti dané buňce
- **E) Immunologické rce** – např. anafylaktické rce na cizí Ag, autoimunitní choroby – rce na endogenní Ag
- **F) Nutriční nerovnováha** – nedostatek či nadměrný přísun vitaminů a stopových prvků

Obecné biochemické mechanismy buněčného poškození

- **Atria zániku buňky** = zásah do glykolýzy, citrátového cyklu nebo porucha OXPHOS
- **1) Nedostatek kyslíku**
 - o Snížená tvorba ATP
 - o Reperfuční poškození tvorbou ROS – poškození makromolekul, protože mitochondrie nezvládnou opětovný přechod na oxidativní metabolismus a začnou tvořit radikály
- **2) Deplece ATP**
 - o Tvorba: anaerobní glykolýza, oxidativní fosforylace, citrátový cyklus
 - o Deplece pod 5-10% vyvolá poškození kritických buněčných systémů
 - Sníží aktivitu Na⁺/K⁺-ATPázy > difúze kalia z buňky a vzestup IC hladiny natria > **intracelulární edém** – oddálení ribozomů od ER – blokáce proteosyntézy
 - Poškození Ca²⁺-ATPázy – udržuje rozdílnou koncentraci kalcia mezi buňkou a EC tekutinou
- **3) Intracelulární hladina kalcia, kalciová homeostáza**

- Ioniz. Kalcium EC až 1,3mmol/l, IC asi 0,1μmol/l – zvýšená koncentrace IC kalcia vysoce toxická!
- Zvýšení hladiny IC: ischemie nebo toxické poškození – z EC nebo z kompartmentů, např. z ER
- **Patogeneze: zvyšuje membránovou permeabilitu a aktivaci některých enzymů – ATPázy** – urychlení deplece ATP, **fosfolipázy** – poškození buň.membrán, **endonukleázy, DNA-ázy**
- **4)Mitochondriální dysfunkce**
 - Mitochondrie mimořádně citlivé na působení různých vlivů: hypoxie, chemické poškození, radikály, toxiny, zvýšená c Ca²⁺ v cytosolu > **únik cytochromu c a indukce apoptózy**
- **5)Chemické poškození buňky, radikály**
 - **Buněčné jedy:** As,CN,Hg,insekticidy,herbicidy,azbest,CO,léky,alkohol,...
 - **Mechanismy působení:**
 - 1) přímá vazba na molekulární složky buněčných organel
 - Např. HgCl₂ vazba na –SH skupiny proteinů, CN – inhibice cytochromoxidázy vazbou na hemové železo
 - 2)jiné, zejm.liposolubilní, jsou biologicky neaktivní, ale převedeny na **reaktivní toxické metabolity – nejčastěji ROS,RNS**
 - Působí lipoperoxidaci, tvorba příčných vazeb mezi proteiny (přes –SH skupiny), poškození DNA – reakcí s thyminem DNA vytvářejí jednoprovazcové úseky DNA
 - Odstranění antioxidanty a enzymy : SOD (superoxiddismutáza) ,glutathionperoxidáza, kataláza
 - Tyto antioxidační prostředky se stárnutím klesají, proto horší obrana proti oxidačnímu stresu a nejspíše důvod smrti!!!
- **6)Poruchy membránové permeability**
 - Všechny výše uvedené příčiny k tomu vedou, ale také přímé poškození bakteriálními toxiny, virovými proteiny, komplementem, perforiny lymfocytů

Reverzibilní a ireverzibilní poškození buňky

- **1)Reverzibilní** – snížená produkce ATP, nástup anaerobní glykolýzy – tvorba laktátu, snížení pH, kalium ven, natrium dovnitř – edém > dilatace ER, oddálení ribozomů – snížení proteosyntézy, porušení kalciové pumpy – jde do cytosolu
 - **Až po hranici** – poté nástup ireverzibilního poškození – nelze morfologicky definovat
- **2)Ireverzibilní** – zduření mitochondrií a lyzozomů – únik enzymů, cytochromu c – apoptóza a destrukce buněčných struktur
 - **Expres adhezních molekul** – migrace leukocytů, zánětlivá rce, odstranění buňky

2. Zánik buňky: nekróza, apoptóza

Nekróza = intravitální odumření tkáně (odumřelý okrsek, který vyvolá reakci okolní živé tkáně), patrné až po 3H

Apoptóza = geneticky naprogramovaná smrt

Liší se morfoloogickým průběhem i charakteristikou vzniku!

Nekróza

- Nastává po vyčerpání adaptačních mechanismů buňky, poškození se stává ireverzibilním, dochází ke smrti buňky
- **Průběh nekrózy**

Dif.dg.: U posmrtné autolýzy chybí tkáňová vitální reakce!

 - **Počáteční změny** – porušení permeability zevní buněčné membrány, přerušení celistvosti membrán a přeskupení jejich fosfolipidů do koncentrických útvarů – myelinové figury. Zduřují mitochondrie, v ER rozšíření cisteren
 - Uvolnění a aktivace vlastního enzymatického aparátu = **autolýza**
 - Lyzomální enzymy – hlavně hydrolázy poškozují bílkoviny, fungují v kyselém prostředí díky anaerobní glykolýze – probíhá i po smrti buňky
 - Také dochází k **heterolýze** – leukocyty, histiocyty
 - Anaerobní glykolýza vede ke spotřebě glykogenu – imunohistochemie
 - Mikro: **pyknóza, karyolýza, nástěnná hyperchromatóza** (= chromatin se hromadí na vnitřní straně jaderné membrány), **karyorhexe** (= rozpad jádra na malé fragmenty), **ztráta bazofilie** cytoplazmy a **zvýšení eozinofilie** – díky denaturaci proteinů uvolnění bočních valencí, **pronikání tkáňového moku a buněčná infiltrace** (= **tkáňová vitální reakce**, která vzniká kvůli expresi adhezivních molekul) do postiženého místa
- **Rozdělení: 3základní typy**
 - **1)PROSTÁ NEKRÓZA**
 - **Výskyt:** kůže,svaly
 - **Makro:** světle červenohnědé, trhají se
 - **Mikro:** ztráta barvitelnosti jader, eozinofilní cytoplazma
 - **2)KOLIKVAČNÍ(LIKVEFAKČNÍ) NEKRÓZA**
 - Tkáně chudé na bílkoviny, hodně vody, snadný rozklad
 - **Výskyt:** tkáně chudé na bílkoviny – např. bílá hmota CNS – **encefalomalacie**
 - **Bílá encefalomalacie** – bílá hmota, **červená encefalomalacie** – šedá hmota
 - **Makro:** hrudkovitý rozpad tukových substancí, ložisko kašovitý vzhled, později zkapalnění, rozpuštěnou tkáň vyčistí fagocytární elementy – vznik postmalatické **pseudocysty**
 - **Mikro:** nekróza buněk, úklidová rce – zrnčkové buňky
 - Zvláštní podtyp: chorobná aktivace pankreatických enzymů – destrukce okolních tkání – **nekróza tukové tkáně**
 - **Balzerovy nekrózy** = infarkty okolní tukové tkáně při nekroze pankreatu (způsobené uvolněnými pankreatickými enzymy), často na omentum majus, projeví se křídovitě bílými okrsky (lipáza štěpí TAG > MK – vazba Ca²⁺)
 - **3)KOAGULAČNÍ NEKRÓZA**
 - Parenchymové orgány bohaté na bílkoviny
 - Nejčastějším důvodem je ischemie – **infarkt** = nekróza při uzávěru přírodní tepny, klínovitý tvar

- **Výskyt:** srdce, slezina, játra, plíce, ledvina, střevo
- **Makro:** tuhé, žlutavé ložisko – denaturace bílkovin autolytickými procesy
- **Mikro:** homogenní zkalená eozinofilní hmota se ztrátou viditelnosti jader, později infiltrace neutrofilní granulocyty
- **Varianty: a) Kaseózní (poprašková) nekróza**
 - **Makro:** odvozen od podobnosti tkáně se sýrem – zrnitý až homogenizovaný nažloutlý vzhled
 - Vznik při některých granulomatózních infekčních chorobách, hlavně TBC, lues
 - **Mikro:** úplná ztráta struktur buněk, zůstává barvitelnost chromatinu, homogenizace se připisuje vysrážení fibrinu z exsudátu a blokuující vliv pouzder mykobakterií na některé proteolytické enzymy
 - **Prognóza:** při odeznění nemoci dystrofická kalcifikace a vznik opouzdřené cysty nebo kolikvace a vznik tuberkulózního hnisu – **tuberkulózní kaverna**
- **b) Zenkerova vosková nekróza**
 - výskyt: příčné pruhované svaly
 - při infekcích – chřipka, tetanus, tyfus
 - Makro: prokrvácené, jakoby uvařené svaly
 - Mikro: koagulace sarkoplazmy do eozinofilních hrudek
- **c) Hemoragická nekróza**
 - masivní prokrvácení nekrotické tkáně
 - výskyt: červená encefalomalacie (šedá hmota mozková), plicní infarkt, hemoragická eroze žaludeční sliznice
 - makro: prokrvácené nekrotické ložisko
 - způsoby vzniku
 - masivní žilní trombóza – kapilární přetlak – zástava oběhu
 - tkáňový podtlak
 - masivní toxická nekróza kapilár – vzácné – mor, klostridia
- **4) FIBRINOIDNÍ NEKRÓZA**
 - Změna vazivové tkáně, v jejíž patogenезi se uplatní imunitní ataka
 - Reakce Ag-Ig, ukládání IK – uplatnění hypersenzitivní reakce druhého a třetího typu
 - Aktivace komplementu a vnik leukocytů – proteolytické enzymy – odbourávání kolagenu – ložisko prostoupeno zánětlivým exsudátem bohatým na bílkoviny včetně fibrinogenu
 - **Mikro:** barvení eozinofilně jako fibrin – odtud název fibrinoidní
 - Výskyt: **kolagenózy** (difúzní onemocnění pojiva) – např. imunokomplexové vaskulitidy
 - **Vaskulární fibrinoidní nekróza** – průnik plazm.proteinů poškozeným endotelem do cévní stěny – plazmoragie u maligní hypertenze, polyarteriitis nodosa
 - **Spodina peptického vředu** – na vazivo působí HCl

- **Gangréna** = sekundárně modifikovaná nekróza

- **1) suchá (mumifikace)** – modifikovaná vysycháním, hlavně končetiny při cévních uzávěrech
 - **Průběh:** končetina **nejprve fialová** – masivní překrvení kapilár, **později hnědavě černá** – rozpad Ery a přeměna Hb>hematin, **vysycháním pergamenovitý vzhled kůže**
- **2) vlhká (gangraena humida)**
 - **Makro:** vlhká, cárovitě se rozpadající, výrazně páchnoucí nekrotická tkáň, obvykle špinavě zelená – VERDOGLOBIN (H₂S z **hnilobných bakterií**)
 - **Výskyt:** často DK po ztrátě krevního zásobení – Diabetes mellitus, plíce, appendix – nebezpečí perforace
 - **Komplikace:** přestup bakteriálních toxinů do krve – smrtelná toxémie
- **3) plynatá sněť (gangraena emphysematosa)**
 - Způsobuje *Clostridium perfringens* a histotoxická klostridia
 - **Patogeneze:** poranění hlubokých svalů, nejčastěji končetin
 - **Makro:** špinavě zbarvená nekrotická tkáň, hnilobně páchnoucí, třaskání bublin plynu (Gly>metan)
 - **Mikro:** G+ sporulující tyčinky
 - **Komplikace:** uvolnění toxinů do oběhu, smrtelná toxémie
- **Hemoragická infarzace = ileus + hemoragické**
- **Tlaková nekróza – dekubit**

Apoptóza

- **Morfologické rysy:** svrštění buňky, kondenzace chromatinu, cytoplazma vpučí ve výdutě, fragmentace buňky a vznik apoptotických tělísek, fagocytóza a degradace
- **Podmínky vzniku:** signály zvenčí – fyziologické x patologické, signály zevnitř
- Odstranění nepotřebných buněk, udržení stabilního množství buněk
- Výskyt: proliferující a obměňující se tkáně – střevní epitel, hepatocyty, keratinocyty, krevní elementy, ...
 - Hormonálně závislá involuce: thymus, endometrium při menstruačním cyklu, atrofie laktující mléčné žlázy, atrofie prostaty po kastraci
 - Odstranění nadbytečných, původně funkčních buněk: polynukleáry, lymfocyty po odeznění zánětu – nedostatek RF, nebo autokrinní produkce apoptotických faktorů (Fas receptory)
 - Může doprovázet i nekrotický zánik buněk!!! Např. po zásahu noxy poškozující mitochondrie
 - Může být výrazem porušené regulace buněčného cyklu – p53
- **Biochemické pochody při apoptóze**
 - **Štěpení proteinů** – kaspázy – štěpí bílkoviny, cytoskelet, aktivují DNA-ázy
 - **Štěpení DNA**
 - **Změny polarity buněčné membrány** – buňky hodí fosfatidylserin na vnější stranu PM – usnadní rozpoznání apoptotických buněk a fagocytózu
- **Průběh apoptózy**
 - **1) Úvodní fáze** – aktivace vnější nebo vnitřní cesty – TNF, FasL na Fas receptor

- **2) Exekuční fáze** – proteolytické kaspázy (3,6) – rozrušují cytoskeletální proteiny, proteiny jaderné matrix, proteiny transkripce, replikace a reparace DNA
- **3) Odstranění zaniklých buněk** fagocytózou

3.-7. Adaptace tkání a orgánů – definice, příklady

= systémová adaptace, která se týká proliferace, růstu a diferenciaci buněk, tkání a orgánů jako odpovědi na porušení rovnovážného stavu, kterým může být změna prostředí nebo změna zatížení a nároků na funkci tkáňové složky

B v rovnovážném stavu > B poškozená > B adaptovaná na nový rovnovážný stav

Hyperplazie

- = zmnožení buněk vedoucí ke zvětšení tkáně nebo orgánu
- Někdy spojena s hypertrofií, mohou být navozené stejným podnětem, např. endokrinně vyvolané zvětšení dělohy – zvětšení počtu epitelii i sval.buněk a zároveň jejich zvětšení
- **Fyziologická hyperplazie**
 - a) Hormonální – proliferace epitelu mléčné žlázy v pubertě a během gravidity, dělohy v graviditě
 - b) Kompenzační – regenerace jaterního parenchymu (normálně replikace asi 1%, při parciální hepatektomii asi 10%), množí se parenchymové i kmenové buňky
- **Patologická hyperplazie**
 - a) Hyperplazie endometria – při poruše vedoucímu k nadbytku estrogenů
 - b) Benigní hyperplazie prostaty – odpověď na stimulaci androgeny (vzniká ve stáří zvýšením počtu receptorů na prostatě)
 - Představují rizikový faktor pro nádorové bujení, ale stále pod hormonální kontrolou

Hypertrofie (zbytnění)

- = zvětšování buněk vedoucí ke zvětšení tkání a orgánů, zvětšení zvýšenou syntézou složek buňky
- **NENÍ SPOJENA S DĚLENÍM BUNĚK!** – proto jádra hypertrofických buněk více DNA než normální
- **Pracovní hypertrofie – hypertrofie kosterního svalstva** u sportovců, či těžce pracujících
 - **Kompenzatorní hypertrofie – hypertrofie myokardu** – cor hypertonicum, cor pulmonale, chlopenní vady ; trabekulární **hypertrofie svaloviny močového měchýře** při překážce odtoku moči – často u zvětšené prostaty
- **Mechanismus vzniku:** buď aktivace genů produkujících RF nebo indukce embryonálních genů pro kontraktilní proteiny

Atrofie

- = *regresivní zmenšení normálně vyvinutého orgánu, tkáně, popřípadě buňky*
- **Difúzní x ložisková** – u difúzní zůstává tvar orgánu, u ložiskové je změněn

- **ODLIŠIT OD HYPOPLAZIE** = malá velikost orgánu pro jeho nedostatečný vývoj
- Vždy postihuje převážně elementy parenchymu, relativně tedy přibývá vaziva stromatu – orgány jsou tužší
- **Prostá atrofie** = zmenšení buněk orgánů, orgány s pomalou nebo žádnou obměnou populace
 - o Mikro: tmavší jádro až pyknotické, cytoplazma lehce bazofilnější, hromadění lipofuscinu
 - o Makro: **hnědá atrofie** (atrophia fusca) – kvůli lipofuscinu, výskyt svaly, myokard, játra
- **Numerická atrofie** = zmenšení počtu buněk, jejichž vzhled zůstává normální, orgány s velkou obměnou populace
 - o Výskyt: kostní dřev – dřevňový útlum > vyvolává obraz aplastické anémie
 - o Makro: nemusí být viditelné kvůli atrophia lipomatosa – zmnožení tukové tkáně, orgán bude mít žlutější barvu
- **Fyziologická atrofie**
 - o Senilní atrofie – postupná ztráta buněk – mozek, myokard, postupná ztráta gangliových motoneuronů se podílí na neurogenní atrofii svalů
 - o Involuce = orgán činný jen do určitého věku, poté propadá atrofii – thymus, testes, děložní sliznice, mléčné žlázy
- **Alimentační atrofie (hypotrofie)**
 - o Podmíněna nedostatkem výživy, extrémem je kachexie – chronické záněty, malignity
 - o Psychogenní poruchy – anorexia nervosa
 - o Nejprve spotřebování tuku, poté svalů
 - o U zánětů produkce TNF – nechutenství a atrofie svalů
- **Vaskulární atrofie**
 - o Důsledek hypoxie, či ischemie vyvolané omezeným průtokem krve arteriálním řečištěm
 - o Ledviny při arterioloskleróze – zmenšené, zhusta jemně granulované
- **Tlaková atrofie**
 - o Aneurysma aorty na páteř, benigní meningeom na mozek
- **Atrofie z rentgenového a radiového záření**
 - o Kůže – zánik adnex – hlavně folikuly a potní žlázy, kůže ztenčená a nápadně suchá
- **Atrofie z inaktivity**
 - o Končetina v sádře
- **Neurogenní – denervační atrofie**
 - o Úbytek motoneuronů v důsledku infekcí či degenerativních chorob
- **Atrofie z endokrinních vlivů**
 - o Po menopauze – atrofie endometria, vaginálního epitelu, prsů
 - o Osteoporóza u starších žen
- Biologické mechanismy: zpomalení buněčného cyklu, zvýšená degradace proteinů

Metaplazie

- = reverzibilní náhrada diferencované tkáně jinou diferencovanou tkání, je to jedna z odpovědí na fyziologický či patologický stres
- Buď přímá změna fenotypu poškozené buňky nebo přeprogramování kmenových buněk nebo nediferencovaných mezenchymových buněk (přítomných ve vazivu)

- **Přímá** – přeměna histiocyty v epiteloidní buňky při tvorbě granulomů
 - o **Leukoplakie** – přeměna nerohovějícího epitelu na rohovějící – např. dutina ústní
- **Nepřímá** – dlaždicová metaplazie sliznic – endocervikálního cylindrického epitelu, intestinální metaplazie dlaždicového epitelu trávicí trubice
 - o **Barretův jícen** – přeměna dlaždicového epitelu jícnu na cylindrický při refluxu žaludeční šťávy
 - o V těchto dvou příkladech může být epitel východiskem dysplazie nebo i maligního nádorového bujení

8. Patologie buněčných organel a cytoskeletu

Patologie plazmatické membrány

- Akutní poškození buňky – **vyklenutí**, tvorba „puchýrků“, „bublin“, několik vteřin až minut – odloučení od cytoskeletu
- **Ztráta, selhání membránových pump** – porucha Na^+/K^+ ATPázy při ischemii – edém buňky
- **Porušení fluidity membrány** – alkohol, nadbytek cholesterolu
- **Poškození souvislosti** – fosfolipázy – akutní pankreatitida, hadí jedy; saponiny – vazba na cholesterol

Endoplazmatické retikulum a Golgiho komplex

- Fyziologické funkce: translace, posttranslační modifikace, transport proteinů, exocytóza
- **Funkce GK natolik zásadní, že jeho dysfunkce pravděpodobně letální**
- **Patologie transportu v ER (mangano-6-fosfát)**
 - o Týká se zejména jater – proteosyntéza, detoxikace jedů rozpustných v tucích
 - o Většinou porucha syntézy secernované látky než porucha sekrečního aparátu
 - o **Hepatocyty – retence α_1 -antitrypsinu** – hyalinní kapénky, silně eozinofilní
 - o **Plazmocyty** – chronické záněty s účastí B-buněk, nádory imunocytní řady – rozsáhlé zadržení Ig – vyplní celou cytoplazmu – **Russelova tělíska**
- **Patologie transportu v GK**
 - o Blokáce terminální části sekreční dráhy chlorochinem (proti malárii)
- **Poruchy distribuce či cílení proteinových složek**
 - o Můžou vést k retenci na úrovni ER, GK, nebo v nesprávné buněčné doméně
 - o **Mikrovilózní inkluzní choroba** – materiál k výstavbě mikrovili enterocytů zůstanou v cytoplazmě – různě těžký až letální malabsorpční syndrom

Lysozomy

- **Relativní lysozomální insuficience z přetížení endosomálního systému**
 - o **Hyalinní zkapénkovatění epitelu PT** při proteinurii – odbourávání nestačí přísunu
 - o **Cholemická nefróza** – zadržení konjugovaného bilirubinu
 - o **Lysozomální steatóza PT** – hyperlipémie
 - o **Councilmanova tělíska** – apoptotické hepatocyty fagocytované histiocyty
- **Lysozomální enzymopatie**

- Střádání nerozštěpeného substrátu – GP, GAG, lipoprotein, lipidy
- **Reziduální tělíska**
 - = lyzozomy nejsou schopny odbourat veškeré látky – hromadí se lipopigmenty a kovy
 - **Lipopigmenty** = deriváty lipoproteinů
 - **Ceroid** – histiocyty fagocytující materiál bohatý na lipidy – myelin, lipoproteiny, destičky; hydrofobní, barví se nepolárními barvivy; tvorba katalýza radikály indukovanými solemi železa a hemoglobinem; výskyt – hematomy, postmitotické buňky – neurony, myokard, kosterní sval
 - **Lipofuscin** = pigment z opotřebení – srdce; játra – avitaminóza E, nedostatek selenu, poruchy transportu bilirubinu
 - **Siderosomy** = reziduální tělíska s železem - hemosiderin
 - **Výskyt:** resorpce hematomu, opakované krevní transfúze, hemochromatóza, hemolytické stavy
 - **Kuprosomy** = lyzozomy s mědí vázané na polymerizované proteiny bohaté na cystein
 - **Výskyt:** hepatocyty u Wilsonovy choroby
- **Poškození lyzozomů drogami** – chlorochin (malárie), gentamycin – obě zvyšují pH – inaktivace kyselých hydroláz

Vyšší oxidační stupeň



Mitochondrie

- **Fyziologie:** probíhá zde OXPHOS – až 95% ATP, mtDNA pouze od matky, kruhovitá, 13proteinů, 2rRNA, 22tRNA – většina proteinů kódována v jádře
- **Mitochondriální enzymopatie**
 - Defekty transportních proteinů x defekty systému oxidativní fosforylace
- **Primární mutace mtDNA** – všechny známé mutace proteinů dýchacího řetězce!!!
 - **Důvody:** menší reparativní schopnost, málo intronů, velký kontakt s ROS
 - LHON, syndrom LEIGH, PEO, maternálně dědičný DM a hluchota,...
 - Encefalokardiomyopatie = nejvíce ATP spotřebuje mozek a srdce!
 - Progresivní choroba – až po určitý práh, postupně ubývají zdravé mitochondrie
 - **Důsledky:** encefalokardiomyopatie, laktátová acidóza až nekróza buňky
- **Sekundární (získané) mutace mtDNA**
 - **Vznik:** oxidační stres, ROS
 - **Výskyt:** nádory (onkocyty – velké mitochondrie dávají eozinofilní vzhled buňce), postischemická reperfuze kardiomyocytů, neurodegenerativní choroby – Alzheimerova, Parkinsonova, Huntingtonova

Cytoskelet v patologii buňky

- **Aktin**
 - **Fyziologie:** změny buněčného tvaru, pohyb buňky, nitrobuněčný pohyb, mitóza
 - Existují určité třídy, které lze zjistit imunohistochemicky a zjistit tak, ze které buňky vychází
 - Primární abnormality pravděpodobně letální, abnormální exprese izoform se uplatňuje v řadě patologických procesů
 - **Myopatie (tyčinková myopatie), ztráta sluchu**

- Změna exprese aktinových izoform také **hojení ran, fibrokontraktilní onemocnění**
 - Fibroblasty > myofibroblasty
 - Fibroblasty tvorba pouze nesvalových aktinů, myofibroblasty aktin polymerizuje a tvoří svazečky (stresová vlákna) – aktin hladkého svalu
 - Hojení rány: aktivní fáze kontrakce granulační tkáň, hypertrofické jizvy a fibroplastické stavy (jaterní cirhóza) – trvalá exprese
- **Změna aktinu v hl.sval.buňkách při aterogenezi**
- **Účast na průniku infekčních agens do buňky** – Listeria, Shigella, Yersinia, Neisseria gonorrhoeae, Vibrio hollisae, Salmonella – vyvolají polymeraci aktinu k usnadnění usídlení ve fagosomu
- **Intermediární filamenta**
 - **Fyziologie:** funkce lešení, nitrobuňčných tras, mechanického zpevnování buňky
 - Tkáňová diferenciaci důležitá pro určení původu buněk - **NÁDORY**
 - Cytokeratin – epitel, vimentin – mezenchym, desmin – sval, neurofilamenta
 - **Malloryho tělíka** (alkoholický hyalin) – eozinofilní inkluze v hepatocytech – alkohol, metabolické poruchy, drogy, chronická aktivní hepatitida,...
 - **Mutace cytokeratinů** – puchýřnatá kožní onemocnění
 - **Desminové myopatie** – abnormální množství desminu, či abnormální fosforylace
 - **Hyperfosforylace neurofilament** – Charcotova-Marieho-Toothova onemocnění prvního typu, Alzheimerova presenilní demence – tvorba klubek a plaků
- **Mikrotubuly**
 - **Fyziologie:** řasinky, bičíky, dělicí vřeténko, zrání axonů a dendritů, nitrobuňčný transport
 - **Syndrom ciliární dyskineze** (syndrom nepohyblivých řasinek) – vrozená onemocnění, chronická infekce horních i dolních cest dýchacích, středouší a další poruchy, muži neplodnost, polovina pacientů situs viscerum inversus totalis, ependymové cilie

9. Poruchy metabolismu a intracelulární hromadění metabolitů

Rozdělení podle Robbinse

- 1) normální buněčné součásti hromaděné v nadbytku – voda, lipidy, proteiny, glycidy
- 2) produkty abnormální syntézy či metabolismu a exogenní látky
- 3) pigmenty – endogenní, exogenní

Intracelulární hromadění lipidů

Intracelulární hromadění proteinů – GAG, mukoviscidóza

Poruchy metabolismu glycidů

Poruchy pigmentace

Patologická kalcifikace

Poruchy přesunu vody, hydratace a zduření buněk

10. Intracelulární hromadění lipidů – steatóza

Adipozita (obezita) = zmnožení tukové tkáně

Steatóza = ztukování tkání, které normálně neobsahují tukové kapénky

- **Makro:** zažloutlá barva tkáně, při zvýšeném prokrvení do oranžova, mastný řez
- **Mikro:** hromadění tukových kapének intra- a extracelulárně – **voštinovitý (spongiózní) vzhled** buňky
 - o **Malokapénková steatóza** – čerstvá, steroidy, fosfolipidy, glykolipidy;
 - o **velkokapénková** – starší, neutrální tuky
 - o Hydrofobní lipidy – TAG, CH, CHE, MK – červený šarlach, sudanová, olejová červeň, extrakce studeným acetonem
 - o Složité lipidy – fosfo, glyko – velmi rezistentní na studený aceton, extrakce chloroform a metanol (2:1), barví se PAS

Intracelulární steatóza

- **Klasifikace dle Bednáře**
- **1) Steatóza z nadměrného přívodu tuku** – lipémie nebo zvýšená koncentrace lipidů v okolí postižené buňky
 - o **A) Saginativní (sagina = tukový žír, husí játra při výkrmu)**
 - **Výskyt:** obézní, hepatocyty při kachexii – trvá až do vyčerpání tuk.zásob v tuk.tkáni – při nedostatku bílkovinného nosiče – nutný pro vznik lipoproteinu
 - o **B) Transportativní**
 - **Výskyt:** při náhlé mobilizaci depotního tuku – přechodná lipémie – ukládání v parenchymových orgánech, otravy fosforem, muchomůrkou hlíznatou; játra, ledviny
 - o **C) Dyskrasická** – Kuppferovy buňky při DM
 - o **D) Resorptivní** – buňka se ocitá v prostředí bohatém na tuky
 - **Encefalomalacie** – vznik zrnčkových buněk z histiomonocytů a mikroglií
 - **„Jahodový žlučník“** – nakupení lipofágů stromatu – resorbují CHE z žluče
 - – resorpce tuků z rozpadlých neutrofilů při hnisání
- **2) Dystrofická (toxická) steatóza**
 - o Záškrt – difterický toxin – těžké poškození myokardu, nepravidelně rozložená steatóza – následek poruchy karnitinového systému; vznik až nekrózy – toxická myolýza
 - o Toxická steatóza jater – hepatotoxické jedy – aflatoxin
 - o Hnis – žlutavě zbarvené neutrofilů
- **3) Retentivní steatóza** (z nedostatku O₂ = nedostatek ATP = nedostatečné odbourávání MK)

Lokální

- Přerušení metabolických přeměn v buňce – ztukování myokardu při jeho ischemii – „tygrováné srdce“ – žlutavě, příčně jemně žíhaný myokard – vyšší stupeň steatózy venózní úseky kapilár, prekapiláry více O₂
- Klasifikace dle skript:
- **1) Steatóza z poruchy syntézy a sekrece lipoproteinů**
 - Postiženy především enterocyty a hepatocyty
 - **Abetalipoproteinémie** – vzácná AR vada, porucha absorpce lipidů a DEKA, steatóza enterocytů
 - **Hladovění, DM** – zvýšené uvolňování lipidů kvůli nedostatečné utilizaci cukrů periferními buňkami – nedostatečná tvorba lipoproteinů – steatóza hepatocytů
- **2) Steatóza z mitochondriální insuficience = dystrofická, retentivní**
 - **Výskyt:** energeticky náročné buňky – myokard, kosterní sval
 - Tukové kapénky topicky vázané na mitochondrie – omezení vstupu (difertoxin, deficit karnitinu, CPT), nebo vážne β-oxidace – hypoxie, toxické vlivy (alkohol) – Tiger Herz, těžké anémie
 - Přetížení hepatocytů: infekce, hladovění
- **3) Steatóza v důsledku lyzozomální dysfunkce**
 - **A) zvýšená endocytóza lipidů**
 - Encefalomalacie, „jahodový žlučník“, pozánětlivý pseudoxantom, aterosklerotická ložiska
 - **B) Lipidózy**

Lipidózy

- = steatózy vznikající následkem genetického defektu enzymů
- **Lyzosomální** – ukládání v lyzosomech – hypertrofie, voštinovitý vzhled buňky – až nekróza
- **Nelyzozomální** – resorpci můžou být sekundárně lyzozomální
- Liší se topikou změn: neuronální, viscerální – zejména RES a epitel, neuroviscerální; střídaným substrátem
- U všech formy infantilní (malignější) a adultní (benignější)

Intersticiální (extracelulární) steatóza

- **vznik:** při hypercholesterolémii dochází k precipitaci cholesterolu do hyalinního, či jinak změněného vaziva (vážne látková výměna)
- **příklady:** ateroskleróza, arcus senilis cornea, tukový infarkt papily ledvin

11.-12. Intracelulární hromadění proteinů, amyloidóza

1. Kalné zduření, albuminoidní dystrofie

- **Výskyt:** parenchymové orgány – játra, ledviny, myokard a kosterní svaly
- **Makro:** mírné zvětšení, křehčí, na řezu kalnější barva
- **Mikro:** buňky zvětšené, cytoplazma granulární – granula = změněné mitochondrie, jádro méně kontrastní

- **Patogeneze:** porucha OXPHOS – rozvrat potenciálu – do buňky Na^+ , Ca^{2+} , voda, v buňce hromadění kyselých zplodin – částečná denaturace bílkovin
- **Etiologie:** horečnaté, infekční nemoci
- Reverzibilní proces

2. Vakuolární, hydropická dystrofie – více vody, patří do poruch metabolismu vody

3. Hyalinní zkapénkovatění

- **Hyalin** = bezstrukturní materiál, barví se eozinem růžově červeně, makro má sklovitý vzhled
- **Výskyt:** proximální tubuly při albuminurii (pinocytyují ho), hepatocyty zemřelých po hypoxii
- **Russelova tělíčka** – hromadění Ig v cytoplazmě plazmocytů při chronickém zánětu
- Virové inkluze – intranukleární, intracytoplazmatické - PODOBNÉ

6. Amyloidóza

- = skupina chorob s patologickou extracelulární depozicí proteinu amyloidu
- **Složení:** **1) Vlákenný protein** (95% masy) – skladba kolísá, chemicky má strukturu β - skládaného listu **2) pentagonální protein P** – derivát normálně se vyskytujícího SAP, **3) GAG** – většinou heparansulfát – barvitelnost jodem, alciánovou modří
- **Makro:** šedobílá barva, voskovitý vzhled, fragilní až elastická konzistence
- **Mikro:** zpočátku při BM, poté rozšíření mezi jednotlivé buňky
- **Slezina – bílá pulpa – folikulární amyloid – ságová slezina; červená pulpa – difúzní amyloid,** voskovitý vzhled = **šunková slezina**
- Ledviny = glomeruly, Játra = zpočátku arterie v periportálních polích, dále podél centrální vény, Střevo = nervová ganglia, svalovina medie cév, v srdci v myokardu
- **Znázornění** – β -list – orientuje molekuly **konžské červeně** tak, že otáčí rovinu polarizovaného světla – normálně lososově červená, v polariz.- červenozelený dvojlom (zelený dichroismus); **alciánová modř** – GAG, fluorescence – **thioflavin T, imunofluorescence** – Ig proti epitopům
- **Klasifikace podle proteinu**
 - o **1) AL amyloid (Amyloid Lehkých řetězců)**
 - Z N-terminální domény lehkých řetězců nebo jejich fragmentů, vzácně celý lehký řetězec
 - V 10-15% případů u mnohočetného myelomu, B-lymfomu
 - U jednoho pacienta složení stejné, ale mezi pacienty se liší
 - V moči Bence-Jonesova bílkovina
 - Dimerizace, postupná agregace – všechny orgány mimo CNS (periferní nervy ano) – hlavně ledviny, cévy, myokard, slezina, GIT, nadledvina
 - o **2) AA amyloid (Amyloid proteinu Akutní fáze)**
 - Na bázi proteinu akutní fáze Sérového Amyloidu A
 - **Výskyt:** následek dlouhodobé produkce SAA - chronické záněty, nádorové, hereditární choroby
 - 76 AMK N-konce SAA – skupina HDL apolipoproteinů
 - Sekvence AMK stejná pro všechny pacienty
 - **Postižení:** nadledviny, slezina, játra, uzliny, střevo, ledviny
- **Orgánové amyloidózy**

- Topicky omezené, stavební kámen – transmembránový GP, endokrinně aktivní polypeptid, průvodní peptid sekrečního granula
- **Mozkové amyloidózy**
 - Na bázi mozkového amyloidového prekursoru AAP – transmembránový protein, kritický úsek – amyloid- β -protein – pravděpodobně uplatnění v synaptogenezi embr.vývoje
 - Spontánní proces, subklinicky až do pozdějšího věku – depozice amyloidu – senilní plaky a cévy > postupná destrukce neuronální a cévní sítě – klinický korelát Alzheimerova choroba
- **Amyloid na bázi prionů**
- **Amyloid na bázi kalcitoninu**
 - Přítomen jako kalcitonin, prokalcitonin – u medulárního karcinomu štítné žlázy
- **AD amyloid (dermální)**
 - v horním kóriu, derivát keratinu
- **AS amyloid (senilní)**
 - Myokard, aorta
- **AH amyloid**
 - Dlouhodobě hemodialyzovaní, hromadění β_2 -mikroglobulinu
 - Nejčastěji v karpální oblasti – vznik syndromu karpálního tunelu (kazatelova ruka), vzácněji uzliny a meziobratlové ploténky
- **Klinická klasifikace**
 - **Primární amyloidóza**
 - Vztah k AL amyloidóze vzniklé de novo při nádorech
 - Mnohočetný myelom, B-lymfomy – 5-15% pacientů
 - Většina pacientů s AL amyloidózou – monoklonální gamapatie = mírně zvýšený počet plazmocytů v kostní dřeni
 - **Sekundární amyloidóza (reaktivní systémová amyloidóza)**
 - Komplikace chronických zánětů – revmatoidní artritida, SLE, spondyloarthritis ankylopoetica, hnisavé záněty – plicní abscesy, osteomyelitis, TBC, karcinomy – Grawitz, Hodgkinův maligní lymfom
 - **Amyloidóza spojená s hemodialýzou**
 - Depozice β_2 mikroglobulinu
- **Familiární amyloidózy** – familiární středomořská horečka – AR
- **Izolované** – Downův sy – jako Alzheimer u pacientů >35let, DM2 – Langerhansovy ostrůvky, nesidiom (inzulinom)

13. Hromadění glykosaminoglykanů a mukoviscidóza

Řadí se do poruch metabolismu bílkovin

Hromadění GAG - mukopolysacharidózy

- = choroby způsobené lyzomálními stádáním GAG při enzymovém defektu, jsou ukládány do lyzosomů nejrůznějších tkání – zejména **játra, ledviny, kardiovaskulární aparát, nervový systém i mezenchymové tkáně**
- **Výskyt:** vzácná dědičná onemocnění, postižení již novorozenci, nemoc velkých molekul, dědičnost většinou AR nebo GR
- **Etiologie,patogeneze:** ukládání GAG do tkání při enzymovém defektu + toxické působení na orgány ve kterých se hromadí – CNS, oko, skelet, viscerální orgány
- **Makro:** gargoylismus – obličej tvaru chrliče, zákal rohovky, ztuhlost kloubů, mentální retardace, hepatosplenomegalie
- **Mikro:** postižené buňky světlá cytoplazma, balonovitě zduřelé, PAS+ GAG, poškozením struktury kolagenu vznikají silná vlákna
- **Prognóza, průběh:** postižení bez léčení většinou umírají do 10-15let (na srdeční selhání), kauzální léčba neexistuje nebo funguje jen u určitých typů
- **Komplikace:** kardiopulmonální selhání

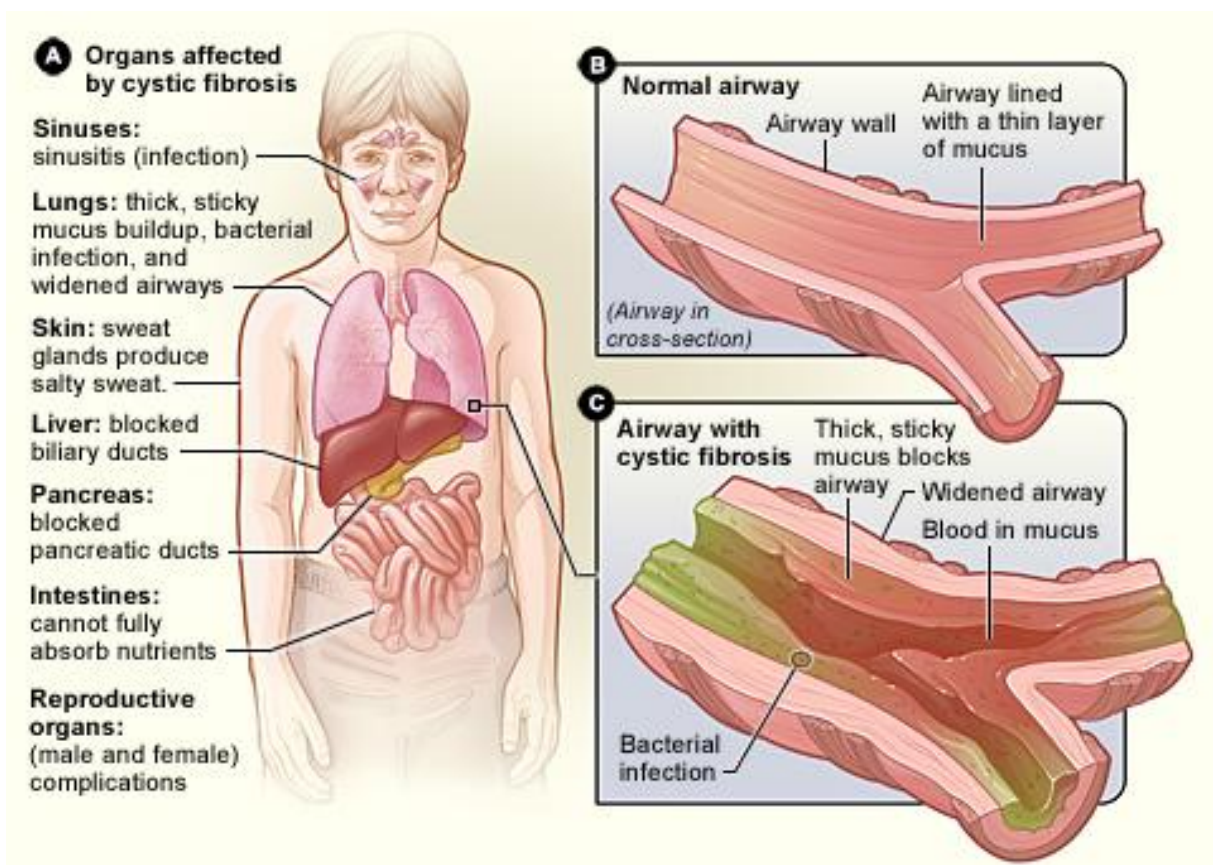
Tab. 7.2. Mukopolysacharidózy

Typ	Onemocnění	Deficitní enzym	Akumulovaný produkt	Klinické znaky
MPS I	Hurlerův syndrom	α -L-iduronidáza	heparan sulfát dermatan sulfát	mentální retardace mikrognatie hrubé rysy obličeje makroglosie degenerace sítnice zákal rohovky kardiomyopatie
MPS II	Hunterův syndrom	iduronátsulfatáza	heparan sulfát dermatan sulfát	mentální retardace (další znaky podobné, ale mírnější než u typu I)
MPS III	Sanfilippo syndrom A	heparansulfamidáza	heparan sulfát	opožděný vývoj hyperaktivita spasticita motorická dysfunkce úmrtí do druhé dekády
	Sanfilippo syndrom B	N-acetylglukosaminidáza	heparan sulfát	
	Sanfilippo syndrom C	N-acetylglukosamin-6-sulfatáza	heparan sulfát	
MPS IV	Morquio syndrom	galaktóza-6-sulfatáza	keratan sulfát chondroitin-6-sulfát	dysplazie skeletu malá postava motorická dysfunkce
MPS VII	Sly syndrom	β -glukuronidáza	heparan sulfát dermatan sulfát chondroitin-4,6-sulfát	hepatomegalie dysplazie skeletu malá postava zákal rohovky opožděný vývoj

Mukoviscidóza – cystická fibróza

- = porucha sekrečního procesu exokrinních žláz, daná dědičnou mutací Cl^- kanálu

- **Výskyt:** ČR 1:2500 (35-45 narozených ročně – ne všichni diagnostikováni), AR dědičné, onemocnění bílé rasy
- **Etiologie, patogeneze:** mutace v genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) – degradován předtím než se dostane do membrány
 - o **Potní žlázy** – snížená reabsorpce NaCl – zvýšení koncentrace v potu
 - o **Dýchací cesty** – snížení sekrece Cl⁻ do lumina > zvýšení reabsorpce Na⁺ a H₂O – vazký hlen
 - o **Pankreas** – stejné, sekret vytvoří zátku, vývod před uzávěrem se cysticky rozšíří a parenchym postupně atrofuje
 - o **Střevo** – totéž
- **Makro:** neprospívání, mekoniový ileus, cysty v pankreatu, slaný pot, snížená chuť k jídlu, obstrukce dýchacích cest
- **Mikro:** hlen
- **Vývoj, prognóza:** při neléčeném často smrt na akutní komplikace, při léčbě ATB, mukolytiky a popřípadě transplantací plic dobrá
- **Komplikace:** bronchopneumonie, bronchitidy, bronchiektázie, mekoniový ileus, malabsorpce



14. Poruchy metabolismu glycidů

Pro homeostázu je klíčová glukóza, ale jsou poruchy i dalších sacharidů – polysacharidy, fruktóza, galaktóza

- Základní barvení je PAS (glykogen odstraněn natrávením amylázou)

- Glykogen je ve vodě rozpustný, často při zpracování uniká, co možná nejvyšší podíl zachová absolutní alkohol
- Patří sem: poruchy mukopolysacharidů, mukoviscidóza, DM, glykogenózy

Diabetes mellitus

- = metabolická porucha, u níž je porušena resorpce a utilizace glukózy periferními buňkami s následnou hyperglykémií
- Inzulin: vstup Glu do buněk (GLUT4), glykogeneze, lipogeneze, proteosyntéza
- **Diabetes mellitus 1 (inzulin-dependentní)**
 - o **Výskyt:** častěji mladší jedinci nebo LADA
 - o **Etiologie, patogeneze:** úplné zničení β -buněk Langerhansových ostrůvků – autoimunita, infekce –zarděnky, spalničky, coxsackie; chemické faktory?
 - 95% pacientů exprimuje HLA-DR3 nebo HLA-DR4
 - o **Nejčastější příznak:** osmotická polyurie s dehydratací a pocitem žízně nebo diabetické ketoacidemické kóma
 - o **Makro:** dehydratace – snížený kožní turgor, suchost sliznic, snížený tonus očních bulbů, foetor ex ore diabeticus
 - o **Mikro:** v době ničení kolem Langerhansových ostrůvků plazmocytární infiltrát
 - o **Vývoj, prognóza:** ve vývoji období přechodného zlepšení, nutné podávání inzulínu
 - o **Komplikace:** akutní x chronické
- **Diabetes mellitus 2 (inzulin-independentní)**
 - o **Výskyt:** převážně starší, obézní jedinci
 - o **Etiologie, patogeneze:** obezita vede k inzulinové rezistenci
 - **1)** deficit GLUT-2 v PM β -buněk
 - **2)** deficit inzulinových receptorů
 - **3)** defektní transport signálu z inzulinových receptorů
 - >>> **Výsledkem vždy hyperglykémie**
 - o **Makro:** obezita, diabetická retinopatie, neuropatie, diabetická noha, diabetická ledvina – intranukleární steatóza v PT, hyperémie (polyurie) >> zvětšená, oranžovožlutá, ložiskové hromadění glykogenu v játrech
 - o **Mikro:** ukládání glykogenu do PT – světlá cytoplazma – Armaniho zóna (či Armaniho buňky), hepatocyty, svalová vlákna, kardiomyocyty, β -buňky
 - o **Vývoj, prognóza:** delší dobu manifestní průběh, poté rozvoj komplikací souvisejících s účinkem hyperglykémie
 - o **Komplikace**
 - **Glykosylace proteinů** – vznik AGE – proteiny dlouhé životnosti – ztlustění bazálních membrán kapilár a nervů u diabetiků, vykovaný HbA (kompenzovaný do 5%)
 - **Polyolová cesta** – ukládání sorbitolu – osmotický edém – posízení periferních nervů, sítnice, čočky, aorty a ledvin
 - o **Podrobněji speciální patologie**

Tab. 7.3. Postižení orgánových systémů u diabetu

Orgány a tkáně	Poškození
cévní systém	ztluštění cévních bazálních membrán, okluzivní ateroskleróza dolních končetin
srdce	koronární ateroskleróza
oko – sítnice	mikroaneuryzmata, krvácení, exsudace/edém, proliferace – diabetická retinopatie
oko – čočka	katarakta
střevo	autonomní dysfunkce, malabsorpční syndrom
periferní nervy	fokální demyelinizace, diabetická polyneuropatie
ledvina	Kimmelstielova-Wilsonova glomeruloskleróza, nekrotizující papilitida (a pyelonefritida)

Glykogenózy

- = skupina střídacích chorob způsobená vrozeným defektem enzymů účastnících se syntézy nebo degradace glykogenu
- Výskyt: většina AR, vzácné choroby, prognóza a diagnóza záleží na určitém typu glykogenózy
- Typ II – Pompeho – univerzální – postihuje celý organismus
- Hepatální – např. VI a VII – hypoglykémie
- Svalové – V, VII – svalová slabost

Tab. 7.4. Základní typy glykogenóz

Typ/eponymum frekvence	Chybějící enzym	Postižený systém, příznaky
I/von Gierke 25 %	glukóza-6-fosfatáza	hypoglykémie, laktacidóza, hepatomegalie, hepatopatie, poruchy růstu
II/svalová slabost, Pompe 15 %	α -1,4-glukosidáza	infantilní forma: kardiomegalie, hypotonie, hepatosplenomegalie juvenilní forma: svalová slabost adultní forma: svalová slabost, respirační postižení
III/Forbes 20 %	amyló-1,6-glukosidáza	hypoglykémie nalačno játra – fibróza, výjimečně cirhóza kosterní sval – hypotonie
IV/Andersen < 1 %	α -1,4-glukanglykosyltransferáza	játra – cirhóza (myokard)
V/McArdle < 1 %	svalová fosforyláza	svalová slabost, křeče po námaze a po cvičení
VI/Hers 40 %	játerní fosforyláza	játra – hepatomegalie
VII/Tarui	fosfofruktokináza	svalová slabost, křeče po námaze a po cvičení
VIII/McKusick	fosforyláza-kináza	játra, kosterní sval
0	glykogensyntáza	deficit glykogenu! svalové křeče

15. Exogenní pigmenty

1) PIGMENTACE PORANĚNÍM

- **Tetováž** – pád na prašnou vozovku, tetování tuší
 - o Makro: skvrny z modrých teček – prosvítání černé barvy kůží

- **Sideróza** – proniknutí střeptiny železa do tkání, hlavně kůže – často při obrábění oceli
 - o Větší problém při vniknutí do oka – rozpouštění oxidovaných produktů železa – ztráta průsvitnosti optických prostředí
- **Vbodnutí hrotu inkoustové tužky** – pigmentace + nekróza v okolí hrotu – anilínové barvivo (toxické)

2) PIGMENTACE ZAŽÍVACÍM ÚSTROJÍM A KREVŇÍ CESTOU

- Vstřebání kovů a jejich solí – jako bezbarvé přeneseny krevní cestou do cílových tkání – zde barevná přeměna
- **Argyróza** = pigmentace stříbrem při léčbě infekce, lupénky nebo akné
 - o Léky – špinavě zbarvená kůže, hlavně v BM potních žlázek – napomáhá vliv světla
- **Chrysocyanóza** = modravé zbarvení kůže po delším podávání i.v. koloidního zlata
- **Olovo, vizmut, antimon**, a další těžké kovy
 - o Černavý lem na okraji dásní, bakterie produkující H₂S přeměňují na sulfidy, podobně i sliznice tlustého střeva
 - o Některé profesionální expozice, jiné terapeutické podání
- **Torotrast** – dříve RTG kontrastní látka, ukládá se v RES, šedavé zbarvení, radioaktivní – jizvení, cirhóza jater, později zhoubné nádory
- **Pigmentace cisplatinou**
 - o U protinádorové léčby, **platinový proužek** na dásních
- **Amalgamová pigmentace**
 - o **Výskyt:** sliznice tváří, gingiv, patra a jazyka
 - o Většinou iatrogenní, amalgam dobře tolerován

3) PIGMENTACE VDECHOVÁNÍM A PNEUMOKONIÓZY

- Částečky prachu menší než 5μm – průnik až do plicních alveolů, zčásti pohlceny makrofágy a vykašlány, zčásti průnik do plicního interstitia
- **Různé prachy – různá fibrogenicita** – souvisí s makrofágovou reakcí
- **A) Prosté plicní pigmentace**
 - o Biologicky málo aktivní, prakticky nerozpustné a nevstřebatelné druhy prachu
 - o **ANTRAKÓZA**
 - **Etiologie:** vdechování amorfního uhlíku, hlavně ve formě sazí, prakticky fyziologický děj – záleží na prostředí
 - **Makro:** černé tečkování nebo čárkování prosvítající pleurou, postupně splývá v síť s černými uzlovými body – septa mezi lalůčky; hromadění v lymfatické tkáni
 - **Mikro:** pigment intracelulárně – koniofágy, histiocyty, endotel lymfatik, lymf. uzliny – při max. naplnění ucpání – **šíření retrográdně** – abdominální uzliny
 - Při velkém nahromadění – **mírná difúzní fibrotizace**
 - **Břidlicová indurace** = ukládání antrakotického prachu do zjizvené tkáně, hlavně při hojení TBC, hlavně subpleurálně a v hrotech
 - **Černá ftíza** = silná antrakóza + zánětlivé změknutí tkáně a tvorba kaveren

- Častěji v lymfatických uzlinách při **stařecké uzlinové tuberkulóze** – provalení do bronchů, tepen, žil > **metastatická pigmentace**
 - **Komplikace:** pokud sama, většinou žádné
- **B)Pneumokoniózy = profesionální zaprášení plic**
 - **Silikóza** = zaprášení plic prachem s SiO₂
 - **Výskyt:** horníci, kameníci, porcelánaři, leptači skla, fasádníci,...
 - **Patogeneze:** požití makrofágem – toxické – nekróza – uvolnění cytokinů – fibrotizace – uvolnění SiO₂ – opakování procesu
 - **Mikro:** střídání fibroprodukce a nekrotizace s opětovným jizvením a hyalinní přeměnou
 - Počáteční stadia podobná antrakóze až na poškození vaziva respiračních bronchiolů > centrolobulární emfyzém
 - **3stádia**
 - **1.Mírná retikulární fibróza** – anatomický ani RTG obraz není podstatněji změněn, postiženy alveolární přepážky
 - **2.Silikotické uzlíky** – různě rozesety, hlavně horní laloky, velikost pepře, hrachu i větší,
 - **Komplikace:** perifokální emfyzém
 - **3.Masivní fibróza** – splývání silikotických uzlíků ve větší útvary až několik cm v průměru, zánik kapilár, cév, bronchiolů
 - Komplikace: redukce parenchymu, průvodní chronická bronchitida, emfyzém > až vznik cor pulmonale
 - Často **tuberkulosilikóza, silikotuberkulóza**
 - **Brusičské astma** – siderosilikóza – železo pneumokoniózu nevyvolává
 - **Uhlokopská nemoc – antrakosilikóza**
 - V počátečních stadiích antrakóza, později silikóza
 - Oproti silikóze: delší průběh – uhlík blokuje adsorpční valence křemíku a nebo křemíku je méně; častou za současného jizvení TBC
 - **Azbestóza**
 - = difúzní plicní fibróza hlavně dolních laloků z profesionálního zaprášení křemičitanem hořečnatým – azbestem
 - **Patogeneze:** azbest ostře vláknitý, jeho částičky zachyceny v drobných bronších a bronchiolech – **krátká vlákna fagocytóza** – vazba magnesia na GP a únik enzymům; **dlouhá vlákna nefagocytována** – pokrývají se bílkovinným povlakem, pigmentovaným rezavě hemosiderinem – segmentuje se a na konci kyjovitě zduřuje – **azbestová tělíška**
 - **Makro:** fibrotizace menší, hlavně subpleurálně při bazích plic
 - **Komplikace:** snížená poddajnost plic, chronická iritace pleury – mezoteliom, karcinom plic

16. Endogenní pigmenty

Pigmenty autogenní

- Vznikají na základě činnosti buněk

- MELANIN

- = fyziologické černé barvivo neuroektodermu
- **Vlastnosti:** lze odbarvit H_2O_2 , redukuje stříbrné soli, není vázán na větší množství lipidů, tvorba obstarána MSH, prakticky vždy jako melanoprotein
- **Neuromelanin** – locus coeruleus a substantia nigra – vznik z dopaminu
- **Okulokutánní melanin** – melanocyty oční tkáně, leptomeninx, kůže – z tyrozinu
- Tvorba v melanosomech – deriváty GK a ER
- **Patologické zmnožení**
 - **Addisonova choroba** – celková hyperpigmentace kůže a sliznic krytých dlaždicovým epitelem, na sliznici dutiny ústní grafitové skvrny
 - Příčina: nedostatečná tvorba korových hormonů nadledviny
 - **Těhotenství** – chloasma uterinum, hyperpigmentace mamil a zevních rodidel
 - Příčina: hyperfunkce hypofýzy
 - **Melanodermie** – hyperpigmentace kůže z místních příčin
 - Příčiny: opálení, RTG, vleklé zánětlivé dráždění kůže
- **Nedostatek melaninového pigmentu**
 - **Získané poruchy**
 - **Vitiligo** – AD, ostře ohraničená skvrnitá depigmentace kůže různých oblastí vznikající až **postnatálně**, při postižení vlasatých částí – bílé vlasy, **okraje skvrn hyperpigmentované**
 - **Příčina:** pravděpodobně autoimunní blokáda melanocytů, v melanocytech nedostatek melanosomů
 - **Leukoderma** – ložisková ztráta pigmentu po přestálém zánětu – nejčastěji psoriáza, syfilis, apod., **depigmentace menší**, hranice neostrá a plynulá, množství melanocytů sníženo
 - **Vrozené poruchy**
 - **Albinismus** – parciální x totální
 - **Patogeneze:** AR, mutace genu pro tyrozinázu – hydroxyluje tyrosin >>> DOPA
 - **Komplikace:** nystagmus, snížená ostrost zraku
 - **Okulokutánní albinismus s negativní tyrozinázou**
 - **Okulokutánní albinismus s pozitivní tyrozinázou**
 - **Okulokutánní xantoalbinismus**
 - **Ochronóza (alkaptonurie)**
 - **Patogeneze:** defekt metabolické dráhy tyrosinu, hromadění homogentisátu, vylučuje se močí – na vzduchu hnědne
 - **Komplikace:** poškození kloubů – kalcifikace intervertebrálních disků, urolitiáza, postižení srdce – mitrální a aortální chlopeň
 - **Průběh:** projevy většinou až v pozdějším věku bolestí kloubů DK

- CEROID

- = hnědý intracelulární pigment uložený v lysozomech – vzniká při peroxidační polymerizaci nenasycených MK
- **Hemofuscin** = směs ceroidu a lipofuscinu

- **Výskyt:** makrofágy při resorptivní steatóze, lipidózy, avitaminoza E – generalizovaný výskyt, rozpadlá stromata ery ve výronech krve, játra při hemochromatóze
- **Melanosis coli** – geneticky nejasná ceroidní pigmentace tlustého střeva, černohnědě zbarvena – rozdíl od pseudomelanosis = posmrtná změna dána difúzí H₂S
- **LIPOFUSCIN**
 - Po ceroidu další oxidační stupeň metabolismu nenasycených MK, často mezi nimi existuje přechod
 - Tzv. pigment z opotřebení, způsobuje hnědou atrofii (atrophia fusca)
 - Výskyt: **klasicky játra** – hepatocyty v centrální části lalůčku, **myokard** – kuželovité útvary nasedající na oba konce jádra, **nadledviny, neurony**
- **LIPOCHROM**
 - Žlutooranžové barvivo hlavně v tukových buňkách – podporuje jejich fyziologické zbarvení
 - Nevyskytuje se korpuskulárně, nelze jej prokázat
 - **Vlastnosti:** karotenoidy rostlinného původu
 - **Výskyt:** zvýšený alimentární přívod karotenoidů, porucha jejich metabolismu – diabetes mellitus – tuk podkoží, **xanthosis diabetica palmarum et plantarum**, lamina interna cranii
 - **Dif.dg.:** IKTERUS – karotiniémie nezbarvuje skléry

17. Patologická kalcifikace

= ukládání vápenných solí do tkání, které běžně nejsou zvápenaté

- Hladina kalcia normálně 2,25 – 2,75 mmol/l, regulace: parathormon, kalcitonin a kalcitriol
- Precipitovaná sůl většinou kalcium fosfát, resp. Hydroxyapatit, v HE bazofilní, Kósova rce prokazuje fosfáty – nepřímo i kalcium
- **Dystrofické zvápenatění**
 - Ukládání vápenných solí do **patologické změněné tkáně** – nejčastěji **nekróza**
 - **Patogeneze:** nejprve drobné vezikuly vázané na zbytky mitochondrií v zanikajících buňkách, 2 fáze – nukleace a propagace
 - Nejprve vazba na fosfolipidy – poté fosfatázy odštěpují fosfáty – reakce s kalcium – opakování procesu >>> tvorba mikrokystalů
 - Změna, která nejčastěji předchází – **nekróza** – nejsilněji vyznačeno v **tuberkulózní nekróze**, neřídka výskyt i **ateromové pláty**, vzácně PT při rtuťové a hypochloremické nefróze
 - Často též **zánětlivě novotvořené vazivo** – vznik **pericarditis petrosa**
- **Hyalinně změněné vazivo**
 - Zvápenuje ve stěnách **ateroskleroticky změněných tepen**
 - Kalcifikace zbytků **trombů ve stěně žil**, poté mísení se solemi železa – **siderokalcinóza**
 - **Kalkosferity** – zvápeněný trombus splývá s hyalinně změněným úsekem cévy, koncentrické vrstvení; fyziologicky staří lidé – plexus chorioideus, gl.pinealis
 - **Kalcifylaxe** – železo funguje jako mořidlo pro ukládání vápníku, snad kalcinóza kůže
- **Metastatické zvápenatění**

- = systematické ukládání vápenných solí do interstitia plic, žaludeční sliznice, ledvin a vnitřní elastiky tepen při hyperkalcémii z adenomu či hyperplazie příštítné žlázy, nebo při nádorové destrukci kostí *za současně změněné reakce krve*
- **Patogeneze:** v těchto orgánech zvýšení alkality krve > zmenšení rozpustnosti vápenných solí, *nejspíše i přímý účinek parathormonu*
- Do jisté míry se mu podobá i hypervitaminóza D a změny při dlouhodobé mléčné dietě
- **Selhání ledvin** – retence fosfátů – sekundární hyperparathyreodismus – ložiskové kalcifikace
 - Při dlouhodobé dialýze může být způsobena i intoxikací hliníkem
- **Makro:** pемzová plíce – makroskopicky málo změněné ale tvrdé, orgány tvrdá ložiska
- **Mikro:** žaludek – stěny kapilár, ledvina zvápenatění papil i bazálních membrán epitelii – **nefrokalcinóza**
- **Místní metastatické zvápenatění** – dura mater při rozsáhle usuře kosti při zvýšeném nitrolebním tlaku – křídovité tečky a proužky
- **Vápenná dna** – **chondrokalcinóza** – depozity hydroxyapatitů a fosforečnanů v kloubech

18. Poruchy přesunu vody, hydratace a zduření buněk

- ICT a ECT řízena řadou systémů – aldosteron, ADH, RAAS, ANP

Intracelulární změny množství vody

- **Kalné zduření , albuminoidní dystrofie**
 - **Výskyt:** parenchymové orgány – játra, ledviny, myokard a kosterní svaly
 - **Makro:** mírné zvětšení, křehčí, na řezu kalnější barva
 - **Mikro:** buňky zvětšené, cytoplazma granulární – granula = změněné mitochondrie, jádro méně kontrastní
 - **Patogeneze:** porucha OXPHOS – rozvrat potenciálu – do buňky Na^+ , Ca^{2+} , voda, v buňce hromadění kyselých zplodin – částečná denaturace bílkovin
 - **Etiologie:** horečnaté, infekční nemoci
 - Reverzibilní proces
- **Vakuolární dystrofie, hydropická dystrofie**
 - = v buňce přítomny vakuoly s vodou
 - **Výskyt:** **hypoxie, hladovění** – játra; nadbytečný přívod tekutin buňkám – **osmotická nefróza** – infúze hypertonické glukózy, hyperaldosteronismus, hypokálemie při těžkých průjmech; balónovitá degenerace buněk při **virových infekcích** – nakupení vody až prasknutí - herpes
 - **Makro:** **osmotická nefróza** – ledvina zvětšená, bledá
 - **Mikro:** velký počet vakuol, mezi nimi přepážky z cytoplazmy, buňka voštinovitý vzhled
- **Balónovitá degenerace** – typicky při poškození buňky herpesviry

Tkáňový mok

- **Dehydratace**
 - = ztráta značného množství tělesné tekutiny, hypo-,izo-,hypertonická
 - **Izotonická** – těžké průjmy, krvácení, popáleniny; **hypertonická** – snížený příjem vody, pocení, zvracení, průjmy
 - **Makro**: ztráta turgoru podkoží, zvláště v obličejí, „propadá se“ – facies abdominalis (hippocratica) = podobné jako při choleře; suché sliznice, dále komplikace šokové cirkulace
- **Hyperhydratace**
 - **Vzácně hypotonická** – otrava vodou, nebo z hypertonické dehydratace příjmem vody
 - Klin.: výrazné podráždění CNS
 - **Běžnější izotonická** – projeví se hlavně hromaděním tkáňového moku v intersticiu (=edém)
 - **Makro**: z řídkého pojiva na řezu vytéká vodnatá tekutina, postižené části bledé – **edém** (otok), povšechná vodnatelnost = **hydrops**; otok menší v místech s méně pojivem – parenchymové orgány
 - **Mikro**: rozvolnění vazivových struktur
 - **Transudát** = nahromaděná tekutina v serózních dutinách, velmi chudá na bílkovinu
 - **Hydrothorax, hydroperikard, hydroperitoneum = ascites**
 - **Příčiny**:
 - **1)chronické oběhové selhání, venostatický edém**
 - **Ohraničený** - uzávěr žíly, portální hypertenze
 - **Posturální edém**
 - **Kardiální hydrops** – nejprve perimaleolární edém, později zevní genitál a dorzální část trupu, nakonec povšechný edém = anasarka
 - **Edém plic**
 - **2)hypoalbuminetický edém**
 - Nápadně chudý na bílkovinu
 - Dlouhodobé hladovění, kachektický edém, nefrotický, při hepatopatiích
 - **Výskyt**: hlavně pojivo obličejí, zejména víček
 - **3)Lymfostatický edém**
 - Poměrně bohatý na bílkovinu – v prostředí bohatém na bílkovinu postupné zmnožení kolagenu > otok nápadně tuhý
 - Postupné hrubnutí – **elefantiáza** – u nás vzácná, přestálá **růže** – zanechává trombózy lymf.cév, při **mastektomii** a současné trombóze brachiální žíly, v tropech **filarie**

Akutní zduření buňky

- Známkou jejího poškození, může vést až k onkóze
- Může narušit krevní zásobování – kritické hlavně v mozku, ale také zduřelé endotelie v glomerulech při eklampsii

Chronické zduření buňky

- DM – oční čočka, Schwannovy bb. – polyolová cesta – katarakta, neuropatie

Svraštění buněk

- Při ztrátě vody, zánik buňky při ztrátě zhruba 50% vody – poškozené orgány, membrána i cytoskelet

19. Projevy oběhového selhávání na srdci

Příčiny

- **1) CHOROBY SRDCE**
 - o a)endokardu – chlopenní vady, infekční endokarditida
 - o b)myokardu – ICHS, myokarditidy, kardiomyopatie
 - o c)perikardu – pericarditis constrictiva, tamponáda srdce
 - o d)vrozené srdeční vady
- **2)PORUCHY CÉVNÍHO SYSTÉMU**
 - o a) systémový oběh – systémová hypertenze
 - o b) plicní oběh – plicní hypertenze
- **3)KREVNÍ CHOROBY** – vzácněji
 - o Pletora s polyglobulií (zvýšení V a η), anémie (hypoxie myokardu)
- >>> srdeční selhávání, insufficiencia cordis – městnavé (kongestivní) srdeční selhávání
 - o Selhávání „vpřed“ i „vzad“

Definice: vznik z nepochybnosti mezi činností srdce a odporem periferního řečiště

Závisí na rychlosti vzniku

a)náhlé změny

- **Etiologie:** ze strany srdce – AIM, periferie – masivní embolizace plicnice, prudký vzestup TK
- **Makro:** akutní dilatace přetížené části – hlavně pravé srdce, klin. těžké selhávání nebo náhlá smrt

b)pozvolné změny

- **Etiologie:** ICHS, chlopenní vady, benigní hypertenze, chronická plicní hypertenze
- **Adaptace myokardu**
 - o Hyperplazie – pouze prenatálně, po narození již nejsou mitózy
 - o **Hypertrofie (zbytnění)** – zvětšení objemu myocytů, norma muži do 400g, ženy do 350g, novorozenci do 20g – závisí na týdnu!!!; pokud není současná dilatace pozorujeme zbytnění stěny – norma – LK 12-13mm, PK 3-4mm
 - **Mikro:** zbytnělé vlákno větší průměr (více než 20μm), zvětšené, hyperchromií jádro; el.mikr.: zmnožení myofilament a mitochondrií
 - Hypertrofie je reverzibilní – při snížení nároků regrese
 - Pozitivem zvýšení práce, negativem zvýšená spotřeba O₂ – snazší ischemie při ateroskleróze věnčitých tepen

- **Dilatace** – rozvíjí se postupně s hypertrofií, delší vlákno účinnější kontrakce, adaptace omezená – při překročení určité rezervy prudce klesá SV >>> dekompenzace srdce
 - Při pitvě srdce hypertrofické a dilatované – cor bovinum až 800-1000g
- **Koncentrická hypertrofie** – kompenzované srdeč. Selhávání
- **Excentrická hypertrofie** = koncentrická hypertrofie + dilatace – dekompenzované srdeč.selh.

20. Projevy oběhového selhávání mimo srdce

1) Venostáza (městnání, kongesce, pasivní hyperémie)

- Selhávající srdce nestačí odčerpávat krev – hromadí se v rozšířených žilách a vlásečnicích
- Nejprve nejbližší pravé síni – hepatomegalie měkké konzistence, zvýšená náplň vv.jugulares; postupně i ostatní orgány a tkáně
- **Makro:** hlavně játra, slezina, ledviny, sliznice GIT – zvětšené, zduřelé, červenomodré barvy; na žilní straně vlásečnic hypoxie – hemoragická nekróza, např. centra lalůčků

2) Indurace (durus = tvrdý)

- = venostatická fibróza – disperzní hypoxické drobné nekrózy se hojí kolagenními a retikulárními vlákny
- Makro: játra, slezina, ledviny tužší konzistence

3) Edém (otok)

- = nahromadění nadměrného množství tekutiny v intersticiálních prostorech, event. tělních dutinách
- **Kardiální edém – transsudát** – specifická hmotnost obvykle méně než 1,012, chudá na bílkoviny
- Nejprve místa s vysokým hydrostatickým tlakem – **perimaleolární otoky**, postupně bérce, stehna, zevní genitál až **anasarka** = prosáknutí podkoží celého těla
- Vystupování do tělních dutin – **ascites, hydrothorax, hydroperikard**

Cyanóza

- = modravé zbarvení kůže, které vzniká při vyšším obsahu redukováného Hb – venostáza, srdeční vady s pravolevým zkratem (nemůže vzniknout u anémie)
- **Akrální cyanóza** – rty, ušní boltce, nos, konečky prstů – při dlouholeté – **paličkovité prsty**

Levostranné srdeční selhávání

- **Příčiny:** nejčastěji ICHS, hypertenze, aortální, mitrální chlopenní vady, choroby myokardu
- **Makro:** LK s výjimkou mitrální stenózy obvykle hypertrofická a dilatovaná
- **Plíce – nejvíce postiženy**
 - Norma 350-400g >>> edamtozní 700 – 800g
 - Vznik **plicního edému** – plíce zvětšené, prosáklé a těžké, z řezu vytéká velké množství zpěněné tekutiny, často i velké bronchy a hydrothorax

- **Mikro:** rozšířené vlasečnice v septech, v alveolech růžová homogenní tekutina, některé vlasečnice praskají – krvácení do alveolů – hemosiderin – siderofágy
- **Hnědá indurace plic** – při chronickém levostranném selh. – plíce tužší a narezlé – zmnožení vaziva v rozšířených septech a siderofágy v alveolech
- **Komplikace:** hypostatická bronchopneumonie
- **Klin.projevy:** dyspnoe, ortopnoe, paroxysmální noční dyspnoe, expektorace růžově zpěněné tekutiny, u chronické sputum croecum

Pravostranné srdeční selhávání

- **Příčiny:** nejčastěji následek levostranného, dále mitrální stenóza, chronické choroby plic a plicních cév – vznik cor pulmonale chronici, vrozené srdeční vady s levoprávním zkratem
- **Játra** – venostáza – zvětšená, tmavě červená
 - Norma 1,5kg >>> 2-2,5kg
 - **Hepar moschatum** – tmavočervená síť – rozšířené a vzájemně spojené centrální vény – krevní jezírka a dráhy městnání; a žlutohnědé ostrůvky – steatóza hepatocytů na periférii acinů kolem portálních polí
 - Delší venostáza indurace až **venostatická (kardiální) fibróza jater**
 - Upouští se název kardiální cirhóza – nezpůsobuje portální hypertenzi
- **Slezina**
 - 150g >>> 200-250g, při chronické induraci splenomegalie až 500-600g
- **Ledviny** – zvětšené, tužší, modrofialové
- **Edém podkoží** – perimaleolárně až anasarka, hydrothorax zejména vpravo
- **Mozek** – překrvený, těžký, edematózní, hypoxický – neklid, stupor až kóma – hypoxická encefalopatie
- **Vrátnicové řečiště** – lehčí hypertenze – ascites, venostatický katar = zduření sliznice žaludku a střev

21. Trombóza

Definice: intravitální tvorba krevní sraženiny – trombu v cévách nebo v srdci

Příčiny: vzniká jako následek nepatřičné aktivace procesu normální hemostázy

- **Virchowova trias:** 1)poškození endotelu, 2)stáza nebo turbulence krevního proudu, 3)hyperkoagulační stavy
- **1)poškození endotelu**
 - Zejména tepny - trauma, ateroskleróza – zvrhodovatělý plát, zánět – arteriitis, flebitis, hypertenze, bakteriální toxiny, hypercholesterolémie, součásti cigaretového kouře, nad IM či poinfarktovou jizvou, endokarditida – revmatická, infekční
- **2)stáza a turbulence**
 - Stáza – déletrvající nehybnost na lůžku, selhávání oběhu – zejména trombóza žil DK
 - Turbulence + stáza – fibrilace síní, aneuryzmata tepen, žilní městky (křečové žíly)
- **3)hyperkoagulace**

- Generalizované zhoubné nádory – hlavně adenokarcinomy v dutině břišní; stavy po traumatech a popálení, polycytemie, nefrotický syndrom, pozdní těhotenství, perorální antikoncepce – hlavně kuřačky nad 35let

Morfologie

- **Základem:** hustá síť vláken fibrinu, zachycené krevní buňky – ery, leu, tro
- **Červený trombus** – převaha ery
- **Bílý (fluxní) trombus** – převaha fibrinu a destiček
- **Smíšený trombus** – často vrstevnatě uspořádaný – střídání červených a světlých vrstev; korálový trombus
- **Hyalinní trombus** – mikroskopický – kapiláry, homogenní hmota vyplňující cévní průsvit
- **Nástěnný trombus** – vznik v objemném prostoru – dutiny srdce, aorta
- **Uzavírací (okluzivní, obturující) trombus** – menší tepny a žíly

Žilní tromby (flebotrombóza)

- Prakticky vždy červené, obturující a stagnační
- 90% hluboké žíly DK – lýtkové, stehenní, ilické, méně často paraprostatické, paravaginální; v povodí v. porte – pyletrombóza, nitrolební žilní splavy

Tepenné tromby

- Na podkladě poškození endotelu – zejm. zvrhodovatělé aterosklerotické pláty
- V aortě nástěnné, jinde obliterující, hlavní složka je fibrin – bílé tromby
- Nejčastěji: koronární, mozkové, femorální, ilické a mezenteriální

Tromby srdečních dutin

- Typicky nástěnné, hlavně ouška a hrotové části komor mezi trámčinou
- Příčiny: zpomalení a turbulence krev.proudu – selhávání srdce, dilatace síní a komor, fibrilace ; poškození endokardu
- **Vegetace** = tromby na srdečních chlopních
 - Sterilní – revmatická horečka, SLE, nebakteriální trombotická endokarditida
 - Infekční – obsahují mikroorganismy

Vývoj trombu

- Přežije-li pacient uzávěr tepny, další vývoj různý
- **Narůstání trombu** – tepny retrográdně, žíly směrem k srdci
- **Embolizace** – vznik trombembolu
- **Spontánní fibrinolýza** – vzácně rozpuštění trombu, 1-2dny po vzniku; v poslední době terapeuticky – streptokináza při AIM
- **Organizace** – vrůst granulační tkáň – fibroblasty, cévní endotel, hl.sval.bb. z přilehlé stěny cévy do trombu – krevní sraženina může být zcela nahrazena granulační tkání
 - Vrstvání cév může vést k rekanalizaci trombu
 - V srdci murální trombus zabudován do stěny – bělavý vazivový plát na endokardu

- **Puriformní změknutí trombu** – objemné tromby v srdečních dutinách působením lyzomálních enzymů leukocytů – jejich centrum rozměkně až zkapalní

Klinické projevy

- **Žilní tromby**
 - Povrchové – povodí v. saphena při žilních městcích, působí místně – městnání, edém, bolestivost, zarudnutí a zatvrdnutí v průběhu žíly; nebývají zdrojem embolizace; zhoršení vitality tkání – infekce a špatné hojení defektů kůže >>> bércové vředy
 - Hluboké žíly – embolie plicnice! – jedna z nejčastějších příčin morbidit i mortality, v ½ případů asymptotické a projeví se až embolií
 - Tromboflebitida – zánět přešlý na stěnu žíly a vznik trombu
 - Flebotrombóza – prostá trombóza žíly
 - Thrombophlebitis migrans – žilní tromby vznikají postupně na různých místech – generalizované nádory – karcinom pankreatu a při thrombangiitis obliterans (Bürgerově nemoci)
- **Tepenné tromby** – AIM, encefalomalacie, gangréna – uzavírají lumen arterií; méně často zdrojem embolizace
- **Nitrosrdeční tromby** – nejčastěji LS a LK při AIM a chlopenních vadách – mitrální stenóza s fibrilací síní – zdroj embolizace do systémových tepen
- **Trombóza mikrocirkulace – DIC, konzumpční koagulopatie, defibrinační syndrom**
 - Tvorba trombů v mikrocirkulaci, nejedná se o primární poruchu ale o komplikaci patologických stavů! – sepse, zhoubné nádory, šok, polytrauma, embolie plodových vod,...
 - Komplikace: mnohočetné mikroinfarkty a krvácivé stavy

22. Embolie

Definice: zanesení **embolu** (vmetku) krevním proudem na místo anatomického zúžení cévy, která brání dalšímu pohybu a dojde k ucpání cévy

Rozdělení podle lokalizace

- **Žilní embolie**
 - **Zdroj** v systémových žilách, cílem plicí – embolie plicnice
 - Následky závisí na velikosti a počtu embolů a na celkovém stavu plicního oběhu
- **Tepenná (systémová) embolie**
 - **Zdroj:** obvykle tromby levého srdce (ouško, komora, vegetace)
 - **Cíl:** orgány – mozek, ledviny, slezina a DK >>> ischemická nekróza – infarkt
- **Paradoxní embolie** – vzácnější než předešlé
 - Žilní + tepenná embolie, nutný perzistující foramen ovale (20-25% populace)
 - **Patogeneze:** nejprve embolie truncus pulmonalis > zvýšení P v plicním řečišti > otevření foramen ovale > další embolus do systémového oběhu
- **Vrátnicová (portální) embolie** – velmi vzácná
 - **Zdroj:** trombóza nebo tromboflebitida žil portální oblasti, cílem játra

Materiál embolu

- **Trombembolus**
- **Pyémie (septikopyémie)**
 - Částice trombu z primárního hnisavého ložiska > vznik infarktu + druhotného hnisavého ložiska – embolický absces
 - **Centrální pyémie** – ze srdce – nejčastěji levostranné chlopně do těla
 - **Periferní pyémie** – hnisavý zánět žil s trombózou do plic
- **Celulární embolie**
 - **Rozsev zhoubných nádorů** – podklad **metastáz** – nejčastěji játra, plíce, kosti, mozek a nadledviny
 - **Embolie plodové vody** – vzácná (1:50 – 80 000 porodů), nejasná geneze; závažná – **často smrtelná** a není prevence
 - **Klin.:** u starších multipar s překotným porodem – vniknutí plodové vody do otevřených žil dělohy; náhlá dušnost, cyanóza, šok, krvácení, křeče, kóma
 - **Patogeneze:** do plic + vazoaktivní látky – PG + trombogenní látky → vzniká diseminovaná intravaskulární koagulace a akutní ledvinové selhání
- **Subcelulární embolie**
 - DNA do kapilár při terapii nádorů
 - **Cholesterolový embolus** – ateroskleróza, klinický význam malý; drobné cévy ledvin a svaly DK
- **Tuková embolie**
 - **Etiologie:** tuková kostní dřevina při ortopedických operacích, zlomeninách, vzácněji z podkožního tuku při tupých poraněních a popáleninách
 - **Cíl:** otevřené sinusoidní cévy a venuly – žilní embolie, cílový orgán jsou plíce
 - **Klin.:** příznaky podle masivnosti embolizace, pouze u 1% - **syndrom tukové embolie**
 - Po 24-72h od úrazu – tachypnoe, dyspnoe a tachykardie
 - Později mohou projít foramen ovale nebo plicním řečištěm – neurologické příznaky, poruchy zraku, ledvin – hematurie, kapky tuku v moči, anémie, trombocytopenie – vychytávají se na kapénkách tuku>>> kožní petechie
 - **Prognóza:** v 10% případů smrtelný
 - **Patogeneze:** embolizace + toxické působení MK na cévní endotel
- **Vzduchová a plynová embolie**
 - **Velké žíly před srdcem** – negativní tlak – úrazy, operace hrudníku a krčních orgánů, kanylace v.cava sup., hemodialýza, přetlakové dýchání; pánevní žíly – obtížný porod, potrat
 - Malé množství se neprojeví, obraz masivní embolizace kolem 100ml
 - Při podezření na vzduchovou embolii otevřít pravé srdce či plicnici in situ pod vodou
 - **Tepenný oběh** – poškození, smrt již jedna bublina (hlavně když do mozku); otevřená operace srdce – nutné odvdušnit srdeční dutinu při ukončení operace
 - **Kesonová (dekompresní) nemoc** – dusík – poškození mozku, svalů, kostí, myokardu a plic
 - Potápěči, lovci perel; obdobné i letci do velkých výšek pokud nemají přetlakovou komoru

23. Hyperémie

Definice: hyperémie (překrvení) je místní zmnožení krve v rozšířených malých cévách, dodává tkáním červenavé zbarvení

Aktivní (tepenná) hyperémie

- Vzniká reflexně zvýšeným přítokem tepenné krve – funkční změna – GIT trávení, sval práce; v místě zánětu, kůže při červenání

Peristatická hyperémie

- Úzce spjata s poškozením tkáně škodlivinou vyvolávající zánět, maximální dilatace kapilár bez příslušného rozšíření arterioly >>> celý tento proces = zánětlivá exsudace

Pasivní (žilní) hyperémie – městnání (kongesce)

- Způsobena zhoršeným odtokem žilní krve, na rozdíl od předešlé jev vesměs negativní – nahromaděná krev chudá kyslíkem > tkáň trpí hypoxií
- **Výskyt:** městnavé selhávání srdce, obstrukce drénující žíly, tlak ze zevnějšku či uskřinutí
- **Hemoragická infarpace** = při kompletním uzávěru žíly s venostázou a nekrózou
 - o Střevo při trombóze mezenterické žíly, stopkaté útvary – děložní adnexa, varle, polypy střeva při torzi stopky
 - o **Makro:** zduření, tmavěfialová až černá

24. Ischémie

Definice: ischémie (nedokrevnost, místní anémie) je snížení až úplná zástava přítoku tepenné krve do tkáně – tkáň trpí hypoxií až anoxií

Příčiny: nejčastěji zúžení až uzávěr (obturace) tepny aterosklerotickým plátem, trombem, embolií, či spazmem

Následky

- Závisí na řadě faktorů:
 - o **1) uspořádání cévního řečiště**
 - o **2) rychlost vzniku uzávěru**
 - o **3) citlivost tkáně na hypoxii**
 - o **4) celkový stav krve a krevního oběhu**
 - o **5) momentální funkční stav tkáně**
- Od žádných přes funkční (bolest) až po morfologické – degenerativní změny (steatóza, vakuolizace, nekrózy buněk), atrofie až nekróza – infarkt
- **Ad 1)** záleží na **kolaterálách**, uzavření tzv. **konečné tepny** (ledviny, myokard) – vždy infarkt; uzávěr jedné tepny nemusí vést k infarktu, pokud **orgán dvojí oběh** – plíce, játra; je-li

zásoben více tepnami – Willisův okruh, předloktí – a.radialis,ulnaris; či **orgán vyživovaný bohatě anastomozujícími větvemi** – tenké střevo, arkády, a.mesenterica sup.

- Obdobně funguje i nově vzniklý kolaterální oběh – interkoronární spojky
- **Ad 2)** při pomalém uzávěru tvorba kolaterál a adaptace atrofií z cévních příčin, takže infarkt nemusí nastat ani při úplném uzávěru tepny; nastane vždy při náhlém uzávěru cévy – trombus, trombembolus
- **Ad 3)** nejcitlivější gangliové bb. mozku, nekróza již po 3-4minutách bez zásobení, dále citlivý myokard, epitel PT; mezenchym poměrně odolný – vazivo, kosterní sval, chrupavka a kost
- **Ad 4)** nemocní s anémií, hypoxémií, cyanózou snáší hůře jakékoliv ischemizace
- **Ad 5)** více u orgánů, které jsou ve funkci a mají vyšší nárok na O₂ – angina pectoris, claudicatio intermittens – ICHDK; prakticky ochlazení srdce při operacích

25. Infarkt

Definice: ložisko ischemické nekrózy v orgánu nebo tkáni způsobené náhlým uzávěrem přírodní tepny

Příčiny: většinou trombus, embolie, vzácněji zvětšení aterosklerotického plátu krvácením dovnitř

Morfologie

- Typický obraz vyvinut až za 48h po uzávěru
- **Makro:** většina klínovitý tvar, pokud baze při serózním povrchu často fibrinózní zánět – perikarditida, pleuritida
- **Podle barvy**
 - **Světlé** – anemické x **červené** – hemoragické
- **Anemické infarkty**
 - Vznik v tužších tkáních – myokard, slezina, ledvina a v mozku
- **Hemoragické infarkty**
 - Tkáně řidší s bohatě anastomozující cévní sítí – plíce, střevo
- **Mikro: koagulační nekróza, hemoragická** – plíce, **kolikvační** – mozek, **gangréna** – DK; pokud uzávěr způsobený infikovaným embolem či druhotná infekce z okolí (plíce) >>> mění se infarkt v absces – **hnisavý infarkt**
- **Prognóza:** může způsobit smrtelné komplikace, hojení jizvou, až na mozek tam **pseudocysta**

Klinický význam

- IM příčina 20% úmrtí v rozvinutých zemích; další častá příčina smrti je encefalomalacie; menší častost ale vysoká mortalita – infarkt tenkého střeva
- DM – gangrény DK
- Obecně méně těžké infarkty ledviny a sleziny

27. Dehydratace

Definice: vzniká ztrátou velkého množství tělesné tekutiny – extracelulární i intracelulární

Příčiny: dlouhodobé průjmy – kojenecká enteritida, cholera; opakované zvracení, rozsáhlé popáleniny, silné pocení a silné močení u diabetes insipidus

Makro: Faccies hipocratica – ztráta turgor podkoží – zvláště obličej – propadlý; vpadlé oční bulby, špičatý nos, scvrklá kůže; při pitvě se zjistí suché a lepkavé serózy, zejména peritoneum

Klin.: dochází k hemokoncentraci – zvýšení viskozity krve >>> zpomalení oběhu krve, zrychlení pulsu, periferní cyanóza, stydnutí končetin a posléze dehydratační šok

30. Definice zánětu a příčiny

Definice: zánět je ustálená forma obranné a reparativní odpovědi organismu, která vede k eliminaci příčiny poškození buněk a tkání a zároveň umožňuje jejich odstranění s následnou náhradou tkáňových defektů v rámci regenerace nebo reparace

Bez zánětlivé odpovědi **by nedošlo k likvidaci** agens ani **vyhojení tkáňových defektů** vzniklých z různých příčin

Složení zánětlivé reakce

- **a)alterativní**
- **b)exsudativní**
- **c)proliferativní**
- **d)imunitní odpověď**

Tyto složky probíhají současně nebo sukcesivně a jejich intenzita je u různých zánětlivých procesů velmi rozmanitá

Komponenty zánětlivé reakce mohou vedle pozitivních efektů vyvolat i poškození normální tkáně – dlouhotrvající zánětlivý proces nebo důsledek autoimunitních pochodů

Příčiny zánětu

- **Fyzikální**
 - a)mechanické trauma – pořezání, poškrábání, rozdrčení,...
 - b) UV a RTG záření
 - c)extrémní teploty – chlad, popálení
 - d)účinky cizorodých materiálů – inkorporované do tkání – náhrada kloubů, cév
- **Chemické**
 - Především kyseliny a zásady
- **Biologické**
 - a)mikroorganismy – bakterie, viry, paraziti, plísňe
 - b)ischemické poškození – vedoucí např. k infarktu
 - c)vystupňované imunitní mechanismy

Jiná klasifikace

- a) **aseptický zánět (reparativní zánět)** = vyvolaný neživými příčinami; vede k prosté nápravě defektu
- b) **defenzivní zánět** = vyvolaný mikroorganismy – důležitá tvorba protilátek
- c) **alergie** = vystupňovaná imunitní odpověď i vůči nepatogennímu agens

31. Makroskopické projevy zánětu

Popsal je již v 1.stol.n.l. římský lékař Celsius – **Celsovy znaky**

Rubor

- = zčervenání zánětlivého ložiska – podmíněno zánětlivou hyperémií – nejprve peristaltická – namodrale červená; později přechází v fluxní (arteriální) – jasnější zarudnutí

Calor

- = zahřátí, místní zvýšení teploty, souvisí se zánětlivou hyperémií, také dochází k uvolnění pyrogenů a systémovému zvýšení teploty

Dolor

- = bolestivost, vyvolána kyselou reakcí a iritací nervových zakončení

Tumor

- = zduření, výsledek rozšíření kapilár – výstup tekutých i buněčných součástí krve do extravasálních prostor

Functio laesa

- = porucha funkce – ve smyslu útlumu, ale někdy i zvýšená funkce – hypersekrece hlenu v zánětlivě postižené sliznici, souvisí bezprostředně se zduřením dané oblasti a vznikem bolesti při pohybu

Celsovy znaky nelze uplatňovat ve všech situacích, projevy zánětů jsou velmi různorodé a závisí na vlastnostech poškozených tkání!!!

32-35. Základní mikroskopické projevy zánětu; Akutní zánět; Fáze zánětlivého procesu; Buněčná složka zánětlivého procesu

Mikroskopické projevy zánětu

- a) **alterace**
- b) **exsudace**
- c) **proliferace**
- d) **imunitní jevy**

Jednotlivé projevy závislé na **vyvolávajícím agens, místu**, kde zánět probíhá a na **délce trvání** zánětlivého procesu

Akutní zánět představuje odpověď na přímé poškození tkáně nebo stimulaci buněčných komponent tkáně, pokud se nevyhojí – přechází do chronického stadia – větší nahromadění makrofágů a výraznější hyperplazii vazivové, mnohdy se jizví tkáně.

Akutní zánět

= rychlá reakce na poškození tkáně nebo přítomnost mikrobů či cizích substancí

1) Alterace

- = vlastní poškození tkáně, zahrnuje všechny regresivní změny od poruch metabolismu až po nekrózy
- **Různá agens = různý stupeň alterace**
- **Přímá nekróza tkáně** – viry s výrazným cytopatogenním efektem, bakteriální toxiny (diftérie, klostridie)
- Někdy velmi nenápadně – **zvýšená deskvamace** porušeného epitelu v pozdní fázi zánětu jako jediný projev alterace

2) Vaskulární změny v poškozené tkáni, peristatická hyperémie

- **Změna kalibru cév** – vazodilatace, **zvýšená vaskulární permeabilita** – prostup vody, proteinů a buněk z plazmy do cév
- **Změny krevních cév**
 - o **1. přechodná vazokonstrikce arterioli** – trvá několik vteřin nebo minut – působení neurogenních vlivů a chemických mediátorů
 - o **2. vazodilatace prekapilárních arterioli** – způsobí hyperémii, projeví se erytémem (zarudnutím) a zvýšenou teplotou – uvolněním specifických mediátorů
 - o **3. zvýšení permeability kapilár a venul** – rozvoj edému – únik vody a proteinů – zvýšení viskozity v cévě – stáza erytrocytů (snižuje se jejich povrchový náboj, snáze aglutinují) – **peristatická hyperémie** (v mikro vidíme cévu vyplněnou erytrocyty) – reverzibilní stav, exsudát odváděn lymfaticky
 - o **4. marginace neutrofilů** – kumulují se při endotelovém povrchu
- **Mechanismy – vazoaktivní mediátory** – Hagemannův faktor, komplement, produkty buněk – serotonin, histamin, prostaglandiny, leukotrieny, NO, PAF – vazokonstrikce, vazodilatace
 - o **a) kontrakce endotelií** – trvá 15-30 minut, zvyšuje mezery mezi endotelem = **okamžitá přechodná cévní odpověď**; **opožděná perzistující reakce** – poškození cytoskeletu – cytokiny, TNF, IL 1-6; rozvoj za 4-6h, může perzistovat více než 24h – typický příklad zánětlivý erytém kůže po oslnění
 - o **b) přímé poškození endotelií** – nekróza endotelových buněk a jejich odloučení – popáleniny, některé infekční procesy, dochází ihned k výstupu plazmových komponent, trvá hodiny nebo dny, dokud nedojde k trombóze cévy a její reparaci = **okamžitá trvající odpověď**
 - o **c) poškození endotelií leukocyty** – uvolňují toxické mediátory – nekróza a odloupení
 - o **d) zvýšená transcytóza proteinů** – VEGF – transportovány systémem intracelulárních vezikul

- **e) výstup plazmy z nově vytvořených cév** – vznikly spolu s neoangiogenezí v místě zánětu – na počátku nemají dostatečně pevná spojení mezi endoteliemi

3) reakce lymfatických cév a lymfatických uzlin

- Úloha lymfatických cév – drenáž a příprava imunitní odpovědi
- Sekundárně může být postižena lymfatická céva – **lymfangitida** – červený pruh táhnoucí se do regionální uzliny = **reaktivní lymfadenitida** – hyperplazie lymfatických folikulů a zmnožení makrofágů v sinusech; bývá zvětšená a bolestivá

4) Exsudace a infiltrace

- Exsudace **navazuje na peristaltickou hyperémii a zvýšenou prostupnost cév**
- Nejprve vystupuje **voda s minerály**, poté **bílkoviny** – **v závislosti na velikosti** – od albuminů, přes globuliny až po fibrinogen + přidružení buněčných součástí krve – hlavně neutrofilů
- **Serózní exsudát** – málo bílkovin, převážně vodnatý, měrná hmotnost větší než transsudát
- **Fibrinózní exsudát** – převažuje fibrin, hutnější, ulpívá na povrchu tkáně
- **Hnisavý exsudát** – neutrofilů, žlutá barva
- **Gangrenózní zánět** – fibrinózní nebo fibrinózně serózní exsudát sekundárně změněn hnilobnými bakteriemi
- **Lymfoplazmocytární zánět** – nehnisavý, velká lymfoplazmocytární celulóza
- **Charakter exsudátu poukazuje na agens a ovlivňuje makro i mikro vzhled**

Chemické mediátory zánětu

- Ovlivňují průběh zánětlivého procesu – pocházejí z plazmy nebo jsou produkovány na místě
- **Plazmatické mediátory**
 - **Hagemannův faktor 12** – produkce játra, cirkulují v krvi, aktivace smáčivými povrchy – buněčné membrány, proteolytické enzymy, cizorodý materiál
 - Plazminogen > plazmin; prekalikrein > kalikrein > tvorba kininu > aktivace komplementu a trombinu
 - **Proteiny komplementu** – chemotaxe leukocytů, ozonizace, fagocytóza, lýza mikrobu
 - **Kininy** – vaskulární rce, bolest
- **Buněčné mediátory**
 - **Vazoaktivní aminy**
 - **Histamin** – žírné bb., bazofily, trombocyty; arteriolární dilatace, zvýšení permeability
 - **Serotonin** – trombocyty – podobné účinky jako histamin
 - **Arachidonová kyselina** – leukocyty, žírné buňky, endoteli, trombocyty – prostaglandiny, leukotrieny, lipoxiny – přispívají k rozvoji zánětlivé odpovědi
 - **Cytokiny** – regulují celý průběh imunitní odpovědi
 - **TNF, IL-1** – makrofágy, žírné bb.,... - aktivace endotelií – exprese adhezivních bb., horečka, syntéza proteinů akutní fáze, uvolnění neutrofilů z kostní dřene
 - **Chemokiny** – řídí chemotaxi
 - **ROS** – baktericidní účinek

- **NO** – cytotoxický, schopný zabít mikroby i nádorové buňky, relaxace hladké svaloviny, blokuje adhezivitu a agregaci destiček

Infiltrace

- =prostup buněčné součástí krve cévní stěnou

1)Neutrofilní leukocyty

- **Marginace k povrchu endotelu** – rolling pomocí selektinů – exprimovány na povrchu zánětlivých endotelií
- **Adheze k endoteliím a diapedeze** – zprostředkováno integriny – aktivace chemokiny, poté rozvolnění intercelulárních můstků a diapedeze – pohyb řízen chemokiny; při diapedezi tvar přesýpacích hodin
- **Chemotaxe a leukodiapedeze** (pohyb leukocytů) – chemotakticky endogenní i exogenní substance – složky bakterií, chemokiny; dále pohyb pomocí pseudopodií
- **Pyogenní bakterie** – např. streptokokus, hnisavý exsudát
- **„Kamikadze cells“** – v místě zánětu jako první a záhy po 24h zanikají
- **Aktivace leukocytů v místě zánětu** – opět receptory pro různé působky
- **Fagocytární schopnost** – lépe fagocytují opsonizované věci – opsoniny IgG, C3b
- **Usmrcení a degradace mikrobů** – tvorba fagolysosomů a působení proteolytických enzymů a ROS
- **Další osud** – přežívají do 48h v tkáních, při rozpadu často poškození cílového orgánu – proteolytické fermenty rozpustí tkáň a vzniká absces = dutina obsahující hnis, uvolnění také cytokinů – pokračování zánětlivého procesu

2)Endotelové buňky

3)Monocyty a makrofágy – především chronický a specifický zánět

- **Rezidentní makrofágy** = trvale uloženy v různých oblastech lidského těla
- Část se diferencuje v **dendritické buňky**
- Opět produkce velkého množství látek a fagocytóza agens – podílí se především na rozvoji **chronického zánětu**

4)Eozinofilní leukocyty

- Alergická reakce na parazita, alergická reakce – např.asthma bronchiale
- IgE, mikro: dvoulaločnaté jádro!!!

5)Žírné buňky (mastocyty)

- Regulují vaskulární permeabilitu a tonus bronchiální hladké svaloviny
- Nachází se téměř ve všech tkáních, receptor pro IgE, cytoplazma četná granula – metachromazie – alciánová modř
- Histamin, serotonin

6)Bazofilní leukocyty – podobná granula jako žírné buňky

7)Trombocyty

- 3typy granul v cytoplasmě, serotonin zvyšuje cévní permeabilitu

8)erytrocyty

- Nemají praktický význam ale dodávají exsudátu krvavý, hemoragický vzhled

9)lymfocyty

- Ve větším počtu se objevují většinou až v pozdní fázi zánětu, nositelé specifické imunitní odpovědi
- Typicky uloženy v řídkém pojivu kolem cév – **perivaskulární infiltráty** – chronické nebo virové záněty
- Lymfoidní, lymfoplazmocytoïdní, lymfoidně retikulární buňky = aktivované lymfocyty a plazmatické buňky

10)Plazmatické buňky

- Hlavně chronické záněty, uloženy bývají perivaskulárně
- **Kulatobuněčný, mononukleární infiltrát** = histiocyty, lymfocyty, plazmatické buňky

11)fibroblasty

- Vznikají aktivací z fibrocytů, produkují kolagen

5)Proliferace

- = všeobecný celkový projev reparace – vzniká při hojení rozsáhlejších defektů, které se nemohou zhojit regenerací
- Těsně spjata s přeměnou fibrinózního exsudátu – pokud není, převážně resorpce poškozené tkáně histiocyty
- **Charakteristika:** novotvoření cév a vaziva – pučení cév a dělení fibroblastů – pohybují růstem podél vláken fibrinu, fibronektinu a kolagenu
- **Granulační tkáň = název podle pohledu na spodinu ulcerózního zánětu – proliferace trsů kapilár a fibroblastů vypadá jako drobná zrnka, granula = ZNÁMKA HOJENÍ DEFEKTU**
- Tkáňový defekt však není podmínkou, při chronickém zánětu proliferace vaziva zcela pravidelná
- Při ústupu zánětu **vznik jizvy** – přibývá kolagenních fibril, fibroblasty se mění na fibrocyty, novotvořené kapiláry kolabují a endotel zaniká

6)Imunitní jevy

- Těžko pozorovatelné – infiltrace, hyperplazie folikulů, přeměna buněk, nespecifické, specifické záněty – z makrofágů epiteloidní buňky – tkáni dodává vzhled tuberkulózních granulomů

36. Další vývoj akutního zánětu. Hojení akutního zánětu

Vyhojení ad integrum

- = **kompletní vyhojení akutního zánětu**, možné jen v případě, kdy je příčina zánětu kompletně eliminována
- Příznaky zánětlivého procesu ustanou, v procesu regenerace se obnoví původní architektura a fyziologické funkce normální tkáně
- **Průběh:** zástava všech prozánětlivých signálů, zástava imigrace zánětlivých buněk, odstranění buněčných zbytků, obnovení normálního cévního zásobení a epitelového krytu, regenerace extracelulární matrix

Vyhojení jizvou

- = pokud v průběhu zánětu došlo k ireverzibilnímu poškození tkáně – jediný možný způsob – **vyhojení per defectum** – vznik jizvy
 - o >>> plně funkční tkáň nahrazena neplnohodnotnou tkání
- Pokud se vytvořil absces – resorpce makrofágy nebo odchod píštělí přirozenou cestou či iatrogeně – drenáž, incize – teprve potom podmínky pro vyhojení

Perzistence zánětu a přechod v zánět chronický

- = pokud vážne eliminace etiologického agens nebo je poškození příliš masivní – zánětlivá reakce perzistuje
- Přetrvává influx neutrofilů – často provázeno destrukcí místní tkáně, přechod v chronické stadium patologického procesu

37. Chronický zánět

= pokud z nějakého důvodu vážne hojení akutního zánětu, přechází tento proces do chronického stadia, zánětlivý infiltrát je tvořen především z makrofágů, lymfocytů a plazmatických buněk; je provázen výraznou destrukcí tkáně a její náhradou proliferací cév a kolagenního vaziva, které se časem zjizví a trvale deformuje orgány

Většinou pokud delší než 6týdnů, u jaterních 6měsíců

Výskyt:

a) infekční procesy, u nichž přetrvává zánětlivá odpověď, protože nelze odstranit makroorganismy – syfilis, lepra, TBC,...

b) autoimunitní záněty – revmatoidní artritida,...

c) perzistence toxických nebo nedegradovatelných endogenních i cizorodých materiálů – krystaly křemene, soli močanů, stehový materiál

Buňky chronického zánětu

1) Makrofágy

- Normálně difúzně distribuovány jako rezidentní makrofágy – Kupfferovy buňky, alveolární makrofágy, mikroglie
- Monocyty se během 1-2dnů dostávají do místa zánětu – transformace v makrofágy, při aktivaci zvětšení, zvýšení obsahu lyzozomálních enzymů, signálem k aktivaci jsou bakteriální endotoxiny a jiné mikrobiální produkty, mediátory zánětu
- Produkce řady biologicky aktivních látek – proteázy, ROS, NO, cytokiny – IL-1, TNF a růstové faktory – stimulace proliferace buněk svaloviny a fibroblastů – tvorba ECM

2) Lymfocyty

- Tvoří lymfocytární perivaskulární zánětlivé infiltráty doprovázející všechny chronické záněty na povrchu i v intersticiu, někdy nahromadění spojeno s tvorbou lymfatických folikulů
- Th1, Th2 CD4+ - koordinace imunitní odpovědi produkcí cytokinů, rozvoj pozdního typu přecitlivělosti, aktivace makrofágů, syntéza opsoninů i protilátek
- CD8+ - cytotoxické, zabíjejí jiné buňky, ale zároveň tvoří cytokiny

- B-lymfocyty – po stimulaci přeměna na plazmatické buňky
- Plazmatické buňky – Ig proti agens i poškozeným tkáňovým komponentám, v GER se často hromadí eozinofilní hmoty – **Russelova tělíška**
- NK-buňky – pomáhají při obraně proti virovým a bakteriálním infekcím, zabíjejí bez předchozí senzibilizace

38.-40. Systematika exsudativních zánětů; Povrchové záněty a jejich hojení; Intersticiální záněty a jejich hojení

= v obraze exsudativních zánětů dominuje výrazná produkce exsudátu, jehož charakter se mění podle obsahu fibrinogenu a složení buněčné komponenty

Zhruba lze říci, že serózní a nehnisavý zánět nemají tendenci k rozpadu, kdežto fibrinózní a gangrenózní vedou k větší nebo menší destrukci a poškození tkáně

Exsudativní záněty malá alterace – mírná deskvamace povrchových epitelových struktur a velmi málo vyznačená proliferativní složka

Povrchové záněty

Exsudativní záněty serózních blan

1) Serózní zánět

- **Makro:** lehké překrvení, nahromadění tekutiny vodnatého vzhledu, ztráta normálního lesku, nelze odlišit od transsudátu bez změření specifické hmotnosti
- Při větší příměsi erytrocytů – **serózně hemoragický** (také u nádorů!)
- **Prognóza:** větší množství nutno vypustit punkcí, malá množství se spontánně resorbují

2) Nehnisavý zánět

- většinou totožný s vleklým serózním zánětem

3) Fibrinózní zánět

- **Makro:** **šedožlutavé povlaky**, v prvních fázích snadno sloupnutelné pinzetou, pod nálety je serózní membrána zarudlá – hyperémie
- **Prognóza:** malé množství rozpuštění fibrinolýzou, větší množství organizace – průnik makrofágů – resorbují fibrin, granulační tkáň – endotel a fibroblasty – vznik vazivových adhezí – difúzní – úplné zalepení dané oblasti (perikard) nebo srůsty ohraničené na určitou oblast

4) Hnisavý (purulentní) zánět

- **Makro:** nahromadění žluté tekutiny – především neutrofilů, a jiných komponent, především fibrin

- Mohou být ohraničené vrstvou fibrinu, který se později může organizovat – vznik pseudoabscesu
- **Empyém** = hromadění hnisu v preformované dutině – **empyema thoracis, pyosalpinx**
- **Absces** = dutina vzniklá kolikvaci
- Teoreticky se může hojit jako serózní zánět – bez výraznější proliferace, uhasnutí exsudace a resorpce exsudátu; **v praxi často přechod ve fibrinózně hnisavou formu**

5) Hnilobný zánět

- Hlavně při průniku střevního obsahu do břišní dutiny – **sterkorální peritonitida** – exsudát šedočerné barvy
- **Prognóza**: s výjimkou drobných ohraničených zánětů vždy nutný chirurgický výkon

Exsudativní záněty sliznic

1) Serózní zánět

- V nejmírnějším stupni prosté překrvení - **erytém**
- = **slizniční katar, katarální zánět** – v případě sliznic ve kterých jsou žlázy produkující hlen – v serózním exsudátu postupně příměs hlenu – iritace žlázek sliznic
- **Makro**: sliznice zarudlá a sametovitě zduřelá
- Příklad – **rinitida** – odezní v průběhu 7 dní pokud nedojde k sekundární bakteriální infekci

2) Katarálně hnisavý zánět

- **Etiologie**: vznik z katarálního zánětu sekundární bakteriální infekcí purulentními bakteriemi nebo primární hnisavý zánět pyogenními bakteriemi
- **Morfo**: exsudát žluté barvy, malá příměs fibrinu a hlenu, velké množství neutrofilů
- **Prognóza**: běžné spontánní vyhojení, velice často přechod v hnisavý zánět intersticiální – proniknutí infekce přes slizniční bariéru do tunica propria nebo zachvácení slizničních žlázek s rozvojem abscesu nebo flegmóny – často v tonzilách
- **Přechod do chronického stadia** – může být stálá hnisavá exsudace, jindy i chronická neinfekční iritace vznik chronického katarálního zánětu
 - o **Atrofický chronický katar** – postupný zánik žlázek – celý úsek tkáně se může retrahovat – **cholecystitis retrahens**
 - o **Chronický hypertrofický zánět** – vznik četných **polypů**

3) Ulcerózní zánět

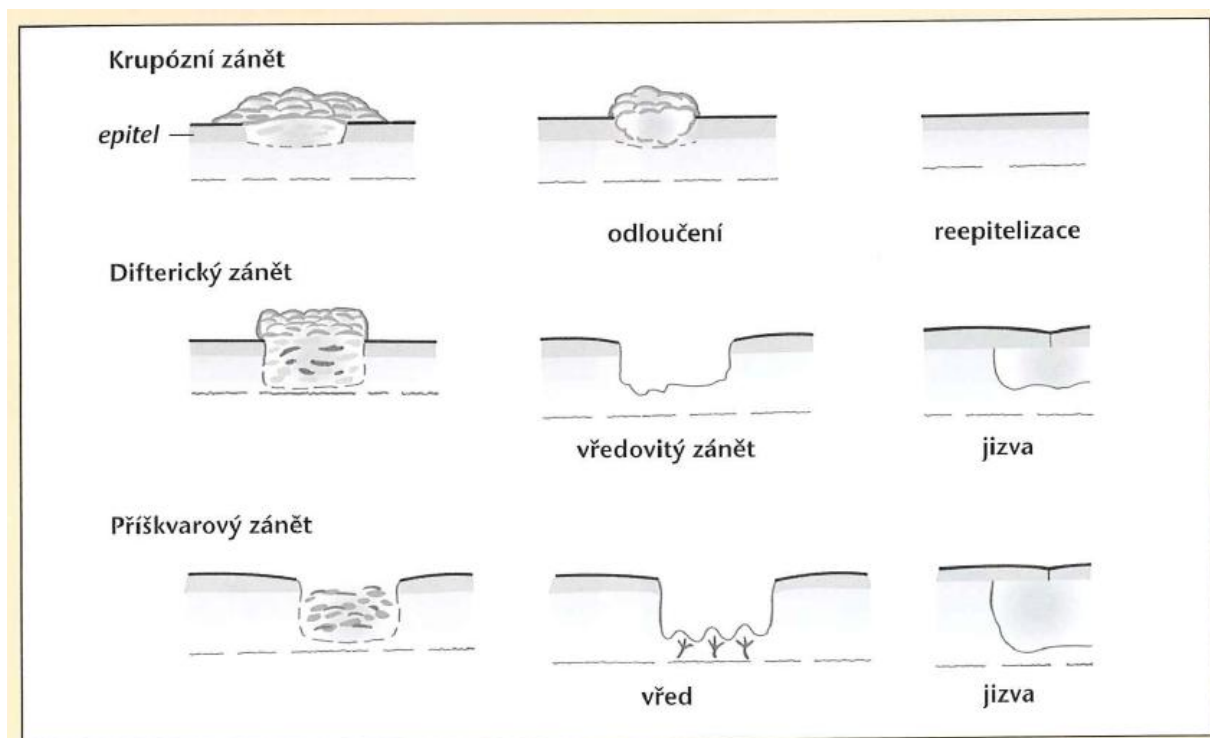
- Většinou souvisí s průnikem infekčního agens do intersticia s následnou sekundární destrukcí povrchových vrstev sliznice – vznik drobných slizničních defektů – katarální vřídky
- Taktéž se mohou vyvinout vřídky při hojení pablánového zánětu

4) Lymfoplazmocyární zánět

- Většinou **virového původu**
- **Morfo**: překrvení a zduření sliznice, lymfocyty, plazmatické buňky

5) Fibrinózní zánět = pablánový (pseudomembranózní) zánět

- Vznik žlutavě šedých povlaků – **pablány** – **buněčný detrit + fibrin + nekrotická sliznice**
- Tradičně 3 kategorie
 - o **a) krupózní zánět** – pablána jen fibrin, pod kterým narušená epitelová výstelka, snadno se odloučí a ze spodiny nekrvácí, např. krupózní pneumonie, hojení je velice snadné, dojde k reepitelizaci, kontinuita sliznice není narušena
 - o **b) difterický zánět** – hlubší, fibrin + nekrotický epitel + tkáň tunica propria, odtržení složitější, krvácí, při hojení vznik vředového defektu, hojení granulační tkání a jizvou – difterie HCD, dyzenterie, uremická kolitida
 - o **c) příškarový zánět** – nejhlubší, především z nekrotické tkáně prostoupené fibrinem, nejčastěji poleptání sliznic



6) Hnilobný zánět

- Vznik při kontaminaci hnilobnými bakteriemi, destrukce sliznic rychlá a hluboká, rychlé šíření do intersticia, rozvoj slizničních defektů
- **Noma** = zvláštní forma hnilobného zánětu u imunodeficientních jedinců v oblasti tvářové sliznice při smíšené infekci s fusospirilami

Exsudativní záněty kůže

1) Serózní zánět

- Vznik puchýřků – **vezikul** = dutinky s vodnatým obsahem, intraepidermálně, subepidermálně
- **Etiologie:** mechanické vlivy, virové kožní infekce, autoimunitní choroby – pemphigus vulgaris

2) Hnisavý zánět

- Vznik **pustul** = puchýřky se žlutým zkaleným obsahem, tvořen hnisem, také intraepidermálně či subepidermální
- K hojení po prasknutí, jejich zaschnutím vznik krust
- Hnisavý zánět kožních adnex – **folikulitida** – po roztavení vznik abscesu – **furunkl**; akumulace několika je **karbunkl**

3)Fibrinózní záněty

- Opět charakter **pablán**

4)Putridní zánět

- Opět u oslabených jedinců v oblasti tváří jako noma: hnisavé + jiné bakterie

5)Lymfoplazmocyární zánět

- Ekzém dermatitida, lichen ruber
- Plazmocyární infiltráty v okolí cév

Exsudativní záněty intersticia

1)Serozní zánět

- Kůže – **kopřivkový pupen** – v kůži červené svědící papule, reakce na alergen cirkulující v krvi – serózní exsudace + eozinofily
- Většinou samovolné vstřebání a hojení, výjimečně mírná proliferace a protražovaný průběh – urticaria persistans

2)Lymfoplazmocyární zánět

- Lymfoplazmocyární zánětlivé infiltráty v různých orgánech – nehnisavá myokarditida – většinou virové, slintavka, idiopatické, nefritida, thyreoiditida, chronická virová hepatitida
- Epidemická parotitida
- Pneumocystová pneumonie, virové pneumonitidy

3)Hnisavý zánět

- **Liší se od povrchového sklonem ke kolikvaci tkáně**
- **Flegmonozní** – erysipel streptokokového původu
- **Absces** = dutina vyplněná hnisem, která vznikla roztavením původní tkáně proteolytickými enzymy neutrofilů
- **Akutní absces** – nepravidelný cípatý tvar, stěna zánětem málo změněná původní tkáň
- Hojení akutního abscesu: spontánní provalení – vznik píštěle, splasknutí abscesu – vyplnění granulační tkání – zjizvení; většinou nutná incize s drenáží
- **Chronický absces** – dlouhodobější působení pyogenních bakterií, pravidelný okrouhlý tvar, stěna ohraničena pyogenní membránou – nespecifická granulační tkáň
 - o Často ve stěně **xantogranulomy (pseudoxantomy)** – lipofágy požírající hnis

4)Fibrinózní zánět

- Vznik fibrinoidní nekrózy vaziva – výsledek imunitní reakce, např. revmatická horečka (u ní je **pankarditida** = jsou postiženy všechny vrstvy srdce)
- **Aschoffovy buňky** na periferii okrsků nekrózy – diagnostické – **Aschoffovy uzlíky v myokardu**, na chlopních verukózní exkrescence – hojení probíhá jizvením – deformace šlašinek a srdečních chlopní

5) Gangrenózní zánět

- Nález nekrotické tkáně prostoupené hnilobnými bakteriemi – **gangrenózní apendicitida** – vznik jako komplikace akutní hnisavé apendicitidy s tromboflebitidou příslušné žíly
- Vzhled appendixu typický pro vlhkou gangrénu

41. Granulomatózní (specifické) záněty

= chronické záněty charakterizované shlukováním zvláštním způsobem transformovaných makrofágů, které jsou nahromaděné v místě poškození a vytvářejí uzlíkovité struktury – granulomy

Zánětlivé granulomy mnohdy viditelné i makroskopicky – epiteloidní buňky, obrovské vícejaderné elementy – vznikly fúzí cytoplazmy makrofágů

2 možnosti vzniku

1) obrovsko-buněčné granulomy typu z cizích těles – vznikají kolem cizorodého materiálu, který je nenatravitelný

- Např. okolí stehového materiálu (Schlofferův tumor), vajíčka parazitů (pneumocystová pneumonie), rostlinné zbytky,...
- Tzv. neimunitní granulomy – nehrají zde podstatnější roli imunitní mechanismy

2) Imunitní granulomy – uplatnění imunitních pochodů, podle starších představ tvorba specifické granulační tkáně

- Přítomny epiteloidní buňky a Langhansovy buňky
- Průkaz infekčního agens – např. *Mycobacterium tuberculosis*
- Při vzniku se uplatní přecitlivělost buněčného typu – pozdní typ přecitlivělosti
- TBC, lepra, autoimunitní choroby – Crohn, revmatoidní artritida; s nejasnou etiologií - sarkoidóza
- A) nekrotizující granulomy – v centru nekrotická tkáň, na periferii lem epiteloidních buněk a Langhansových
- B) granulomy bez nekrózy – sarkoidóza

U obou typů může při hojení dojít k úplné fibrotizaci

Buňky granulomatózního zánětu

1) Epiteloidní buňky

- Snížená fagocytární aktivita na 10% proti makrofágům, také ztratily expresi receptorů Fc, C5a

- Výrazná sekreční funkce, u některých onemocnění (např. sarkoidóza) produkce ACE a také aktivují cholekalciferol – hyperkalcémie

2) Obrovské vícejaderné buňky Langhansova typu

- Výskyt v imunitních granulomech s epiteloidními bb., vznikají splýváním cytoplazmy makrofágů – až několik desítek jader
- Jádra ve formě věnečku na periferii nebo po celém obvodu buňky; strukturálně ani funkčně se neliší od epiteloidních

3) Obrovské vícejaderné buňky typu z cizích těles

- V cytoplazmě obsahují nestavitelný materiál různého původu – krystalky minerálů, stehový a rostlinný, plísňové mikroorganismy

42.-44. Tuberkulóza – formy a projevy; Primární (neimunní) typ tuberkulózy; Adultní (postprimární) tuberkulóza

Tuberkulóza = specifický (granulomatózní) zánět vyvolaný bakterií *Mycobacterium tuberculosis*

Etiologie

- Původcem je ***Mycobacterium tuberculosis*** (Kochův bacil, BK) humánního typu
- Acidorezistentní tyčinky – vysoký obsah komplexních lipidů ve stěně
- Princip acidorezistence – barvivo nelze vymýt ani kyselým alkoholem
- Průkaz bakterií: Ziehl-Neelsen, fluorescence, PCR
- Zdrojem nákazy většinou člověk s aktivní formou TBC – většina případů vyvolána hominním typem
- také možná nákaza *Mycobacterium bovis* – nepasterizované mléko krav

Přenos

- **a) inhalace infikovaných aerosolů vznikajících při expektoraci nebo expozicím jiným kontaminovaným sekretům**
 - **b) alimentární** – potravou
 - **c) přímý kontakt** – pracovníci ve zdravotnictví při poranění
 - **d) transplacentárně**
-
- **Zvýšené riziko:** podvyživení, alkoholici, DM, chronické infekce, imunosupresování
 - Infekce vede k rozvoji opožděného typu přecitlivělosti – buněčná imunita
 - o **Tuberkulinový test:** aplikace PPD (purified protein derivate) s tuberkulinem do podkoží, pokud pozitivní, vytvoří se zarudlá a zatvrdlá léze, v průměru alespoň 5mm

Dif.dg.: pozitivní test – infekce, očkování

Rozvoj tkáňových změn po infekci mykobakteriemi

- Makrofágy receptory pro manózu a komplement – umožní rozpoznání některých složek mykobakteriální buněčné stěny >>> mykobakterie v místě infekce fagocytovány makrofágy
- Bakterie uvnitř fagosomů změny pH – negativně ovlivní mikrobicidní schopnosti – mohou se rozmnožit vně i uvnitř makrofágů – někdy spojeno s rozvojem bakteriémie a diseminací po těle hostitele
- Mikrobiální antigeny zaneseny do lymfatických uzlin – přejímají je APC (dendritické buňky) a předají je Th1 – lymfocytům (CD4+) – produkce IFN γ – aktivace makrofágů, TNF produkovaný makrofágy zodpovědný za příliv monocytů a diferenciaci v epiteloidní buňky – základ granulomatózní odpovědi
- CD4+ zároveň aktivují CD8+, které cytotoxicky zabíjí makrofágy s přemnoženými bakteriemi – kaseifikace – destrukce v místě probíhajícího zánětu

Primární tuberkulóza – tuberkulóza dětského věku

- = vyvíjí se u osob, které nikdy nepřišly do styku s mykobakteriemi, není u nich rozvinuta přecitlivělost buněčného typu, také u osob imunosuprimovaných nebo vyššího věku (souvisí s poklesem imunity)
- Nejčastěji v dětství, vzácně u dospělých
- Vznik **primárního komplexu** (Ghonův komplex – poprvé popsán pražským německým patologem) – většinou dolní lalok plic, někdy v souvislosti s poraněním kůže, či GIT v oblasti ileocékální nebo apendixu, také v tonsilla pharyngea
 - o >>> u většiny imunokompetentních zhojení a zjizvení, nanejvýš tvorba kalcifikovaného ložiska, pouze v 10% případů progreduje
- **3složky primárního komplexu**
 - o **1.primární infekt** – ložisko tuberkulózního zánětu v dolním laloku plíce
 - o **2.tuberkulózní lymfangoitida** – zánětlivě změněná lymfatická céva
 - o **3.tuberkulózní lymfadenitida** – zánětlivě změněná hilová uzlina
- V místě primárního infektu zánětlivé změny – jako **tuberkulózní pneumonie**
- Po proniknutí do alveolů dochází k **tvorbě serofibrinózního exsudátu** – značná příměs makrofágů = **Orthovy buňky**
 - o 1)Při dobrém stavu kompletní resorpce a vyhojení ad integrum
 - o 2)Nebo přechod do specifické granulační tkáně a buď vyhojení per defectum nebo progrese a propadá kaseózní nekróze
- **Kaseózně nekrotická tkáň (měkký tuberkul)** **Nepříznivý průběh**
 - o Bohatý chromatinový poprašek – mykobakterie některými složkami inhibují protézy – nerozpouštějí fragmenty DNA
- >>> **kolikvace** – příliv neutrofilů; vyprázdnění píštělí do pleurální dutiny, bronchu nebo cévy
- Po vyprázdnění vznik tuberkulózní kaverna **Příznivější průběh**
- V příznivějších případech **opouzdření kaseózní nekrózy (tvrdý tuberkul)** – nekrotická tkáň zahoustne, dokonce do ní mohou vypadávat kalciové soli – kalcifikovaná ložiska (viditelná na RTG) – stabilizace procesu, **ALE!** Mykobakterie zde perzistují, může dojít k reaktivaci infekci a další progresi
- **Tuberkulózní kaverna** = dutina vzniklá vyprázdněním kolikvovaných nekrotických hmot

- **1.akutní** – nepravidelný cípatý tvar, stěna tvořená zbytky kaseózně nekrotické tkáně
- **2.chronická** – kulovitá, stěna specifická granulační tkáň, event. vazivové pouzdro
- **Infekčnost závisí na typu kaverny**
 - **1.otevřená** – komunikuje pístějí s bronchiálním stromem, pleurální dutinou nebo cévami
 - **2.zavřená** – chybí jakékoliv propojení s okolními strukturami, nehrozí šíření procesu

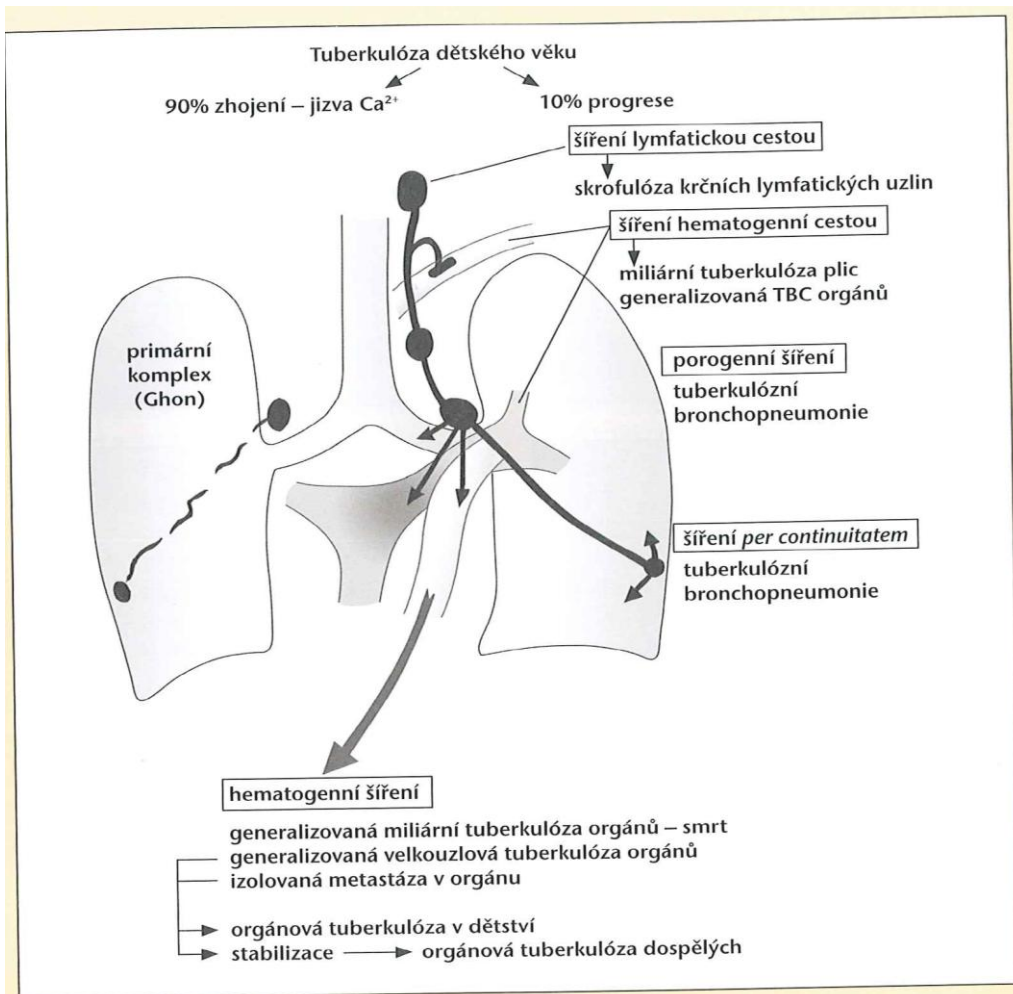
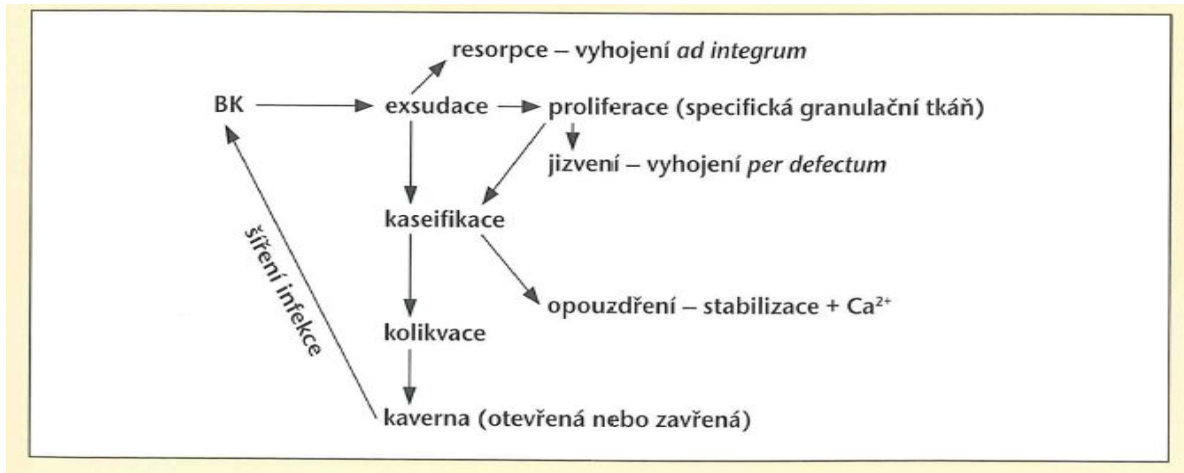
Progredující primární tuberkulóza

- V nepříznivých případech v důsledku narušené imunity dochází k dalšímu šíření
- **HEMATOGENNÍ ŠÍŘENÍ** – provalení kaseózních hmot do plic nebo tepen >>> generalizovaná miliární (jáhla = kulovité ložisko 1-2mm) tuberkulóza – orgány po celém těle; mohou vznikat i větší uzly – generalizovaná velkouzlová tuberkulóza; i případy kdy vznikne jen izolovaná metastáza
- **Generální miliární tuberkulóza orgánů** – pacienta přímo ohrožuje na životě, ostatní dvě většinou stabilizace a za několik roků až desetiletí reaktivace – nejčastěji postiženy kosti, urogenitální trakt, aj...
- **ŠÍŘENÍ LYMFATICKÝMI CÉVAMI** – převážně do hilových uzlin > paratracheální, krční – skrofulóza (krtice) – pístěje ústící na povrchu kůže, kožní povrch jizevnatě svraštělý a nerovný
- Infekce může být přes ductus thoracicus zanesena do žil

Tuberkulóza dospělých (sekundární, postprimární)

- = vzniká u jedinců, kteří již s infekcí do styku přišli a byli senzibilizováni, většinou vznik na podkladě reaktivace stabilizovaných primárních ložisek – pokles imunity; nebo exogenní reinfekce – následná propagace bronchy **per continuitatem** nebo **hematogenně** (tak vzniká **Simonovo ložisko**)
- Většinou ve vrcholových částech plic – **Simonovo ložisko ve hrotu plíce**
- **POROGENNÍ ŠÍŘENÍ** – nejdříve vznik kaverny a poté provalení, proces probíhá stejně jako primární – vyhojení jizvou, stabilizace, či kolikvace
- V ostatních orgánech také buď reaktivace stabilizovaného ložiska nebo metastáza z reaktivovaného primárního komplexu

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - miliární generalisace: plíce, játra, slezina - velkouzlová forma: slezina - isolované metastasy: leptomeningy (basilární meningitis), apex plíce (Simonovo ložisko), nadledviny, kosti, ledviny, genitál |
|---|



45. Sarkoidóza

= poměrně časté granulomatózní onemocnění postihující různě tkáně a orgány, jehož etiologie a patogeneze je stále neznámá

Etiologie, patogeneze:

- Mnoho hypotéz, zdá se, že postihuje jedince s určitou genetickou predispozicí, s určitou abnormitou imunitního systému – Th – lymfocyty
- Spouštěčem může být některé antigeny mikroorganismů – mykobakterie, borrelie, bakteriofág, viry, plísňe; podobná reakce i pyly a některé kovy – zirkon, berylium

Výskyt: postihuje lidi v mladším a středním věku, nejčastěji mladé ženy

Morfologie

- **Makro:** zvětšení hilových uzlin, event. postižení plic, dále často oči a kůže, ale možnost i multiorgánového selhání včetně postižení kostí
- **Mikro:** nekaseifikující granulomy bez nekróz, bakteriologické vyšetření negativní – **diagnóza per exclusionem**; v cytoplazmě Langhansových buněk někdy **Schaumanova tělíska** – kalcifikované, lamelárně uspořádané inkluze; **intracytoplazmatické asteroidní inkluze** – hvězdicovitě uspořádá svazky kolagenních vláken – ložiska se hojí jizvením – klin.symptomy
- **Lab.:** u některých hyperkalcémie, jinak nutno potvrdit biopsií
- Terapie kortikosteroidy

Komplikace

- Hojení fibrotizací – tvorba hyalinních jizev (kompaktní, trabekulární)
- Plíce – fibrotizace – dyspnoe, hypoxémie,...
- Srdce – cor pulmonale
- Kostí – resorpce kostěných trámčů – vznik patologických fraktur
- Játra – až cirhotická přestavba
- Bilaterální lymfadenopatie hilových uzlin
- Kůže – podkožní uzlíky, červené vyvýšené plochy
- Xerostomie, xeroftalmie

46. Získaná syfilis

= syfilis (lues, příjice) je chronické systémové onemocnění vyvolané spirochetou *Treponema pallidum*

Etiologie, patogeneze

- Získaná syfilis – sexuální styk, možný i přímý kontakt s lézemi
- Zdroj infekce: vředovité defekty sliznic, event. kůže v oblasti genitálu, rekta, dutiny ústní, bradavek a prsu

1. Primární stadium

- **3týdny po infekci - Ulcus durum** (primární skleróza) = tvrdý vřed v místě vstupu infekce do kůže, vznik přibližně 3týdny po kontaktu, či sliznice, tuhá konzistence spodiny a okrajů způsobena výraznou lymfocytární zánětlivou celulizací
- **5týdnů - Indolentní bubo** – vznik po 10-14dnech od ulcus durum, nebolestivé zduření regionální lymfatické uzliny

- **8týdnů** - spontánní vyhojení

2. Druhé stadium – sekundární syfilis

- Po 2-6 týdnech (10.-14.týden) od vyhojení tvrdého vředu – generalizovaná krevní diseminace infekčního agens – léze na kůži – **makulopapulární exantém** (celotělový charakter)
- **Condylomata lata** = ploché papule s macerovaným povrchem na sliznicích, perineu nebo kůži skrota
- **Generalizovaná hyperplastická lymfadenopatie** – může imitovat i maligní lymfom
- Někdy i známky nespecifické meningitidy

3. Třetí stadium – terciární syfilis

- Po zhojení druhého stadia s latencí několika měsíců až let
- Pomnožování spirochét v orgánech a tkáních – kulatobuněčná zánětlivá celulizace
- **Endarteriitis obliterans** = infiltráty zánětlivé celulizace ve stěně arterií a arteriol, vyvolávají obliteraci

- **Gumma** = odvozen od pružné konzistence této léze, výskyt: nejčastěji kůže, kosti, klouby, ale i jinde

- **Makro:** laločnaté útvary pružné konzistence, až velikosti pěsti

- **Mikro:** granulomatózní léze s rozsáhlou centrální kaseózní nekrózou, na periferii epiteloidní a obrovské vícejaderné buňky, při hojení výrazná fibrotizace – jizvení okolní normální tkáň

- Syfilitická aortitida

= nekróza buněk svaloviny medie i elastiky → zajištění a oslabení stěny

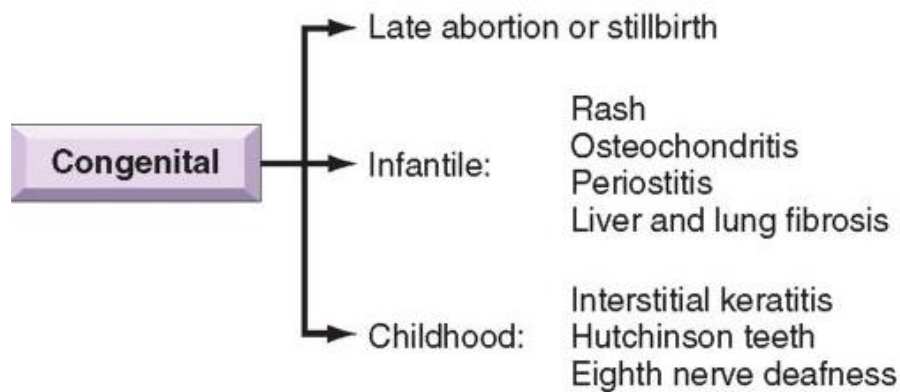
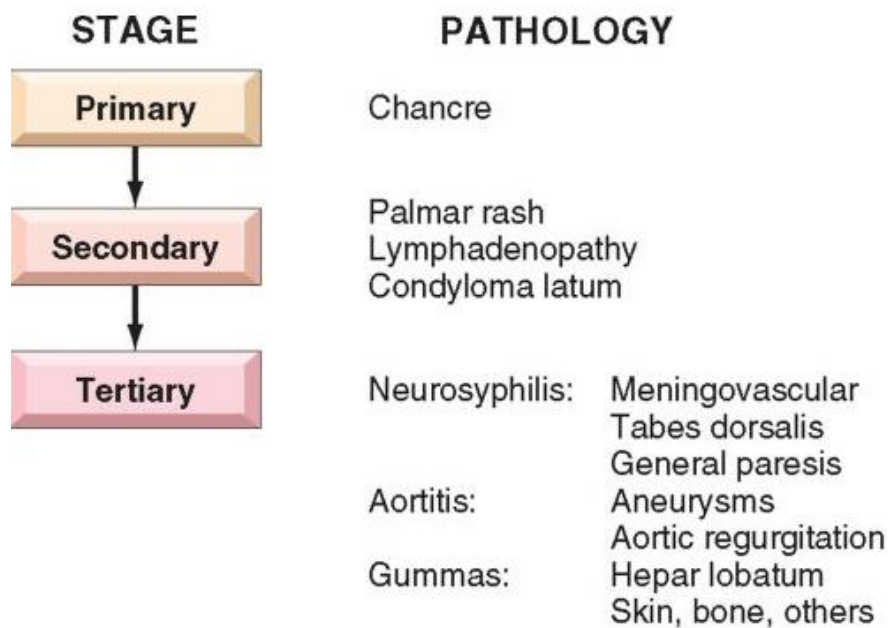
Postiženy především ascendentní aorta, která bývá aneuryzmaticky rozšířená a mnohdy rozvoj smrtícího disekujícího aneuryzmatu aorty

- Postižení CNS

- **Tabes dorsalis** = demyelinizace a degenerace axonů v zadních provazcích míšních, více ve fasciculus gracilis Gollie – propriocepce z DK – vzniká porucha chůze (viz film Petrolejové lampy)

- **luetická encefalitida** – postupně vzniká demence

- **klinicky jako progresivní paralýza – atrofie mozku**



47. Kongenitální syfilis

= vzniká při transplacentárním přenosu infekce, dochází k diseminaci mikroorganismů v těle plodu – často fibroplastický nespecifický intersticiální zánět

„Čím později dojde k infekci plodu, tím lehčí je následek“

Podle rozsahu změn

1) Fetus maceratus – intrauterinní smrt, plod se rodí mrtvý

2) Narození živého plodu s mírnými polymorfními kožními projevy a se známkami orgánové syfilidy – novorozenec záhy umírá

3) Novorozenec přežívá delší dobu

- **Pneumonia alba** – intersticiem enormně rozšířeno zmnoženým vazivem
- **Pazourková játra** – masivní fibrotizace jater

- **Zánětlivé změny pankreatu**
- **Osteochondritis syphilitica** – pod zónou enchondrální osifikace zmnoženo vazivo, fibrotizovány i kapiláry, znemožněno odbourávání provizorně mineralizované chrupavkové tkáně
- **Periostitis ossificans** – vznik duplicitního kortexu, patrné při RTG vyšetření

4) Syphilis congenita tarda

- Přežívající plod s normálním dospíváním, s těžkými změnami
- **Keratitida** – může vést k slepotě
- **Labyrinthitida** – k hluchotě
- **Zuby soudkovitého tvaru**
- Někteří jedinci **sedlovitý nos** (kvůli gumózní destrukci vomeru) a **tibie šavlovitého tvaru**
- **Coryza syphilitica** = chronická rýma s ragádami kolem nozder a úst

Hutchinsonova triáda

48. Lepra

= lepra (malomocenství) je chronické onemocnění vyvolané bakterií *Mycobacterium leprae*

Etiologie, patogeneze

- Acidorezistentní tyčka, není možná kultivace
- **Výskyt:** tropy, subtropy
- Přenos pouze **dlouhodobým osobním kontaktem**, infekční je především nosní sekret a sekret vředových defektů
- Projevy onemocnění závisí významně na stavu imunity, existuje leprominový test (analogický tuberkulinovému)

2 formy onemocnění

1) tuberkuloidní lepra

- **Není infekční**, vznik nečetných ložisek granulomatózního zánětu v kůži, histologicky se neliší od TBC – ale bez kaseifikací
- >>> vzhledem k přítomnosti současných zánětlivých změn – současná porucha čítí dané oblasti

2) lepromatózní forma

- U jedinců s chabou imunitní reakcí, není vyvinuta buněčná imunita, v ložiscích zánětu zcela chybí CD4+ T-lymfocyty
- Vznik mnohočetných uzlů nebo difúzních infiltrátů v kůži, očích, varlatech, lymfatických uzlinách a ve slezině
- **Mikro:** nejsou granulomy, pouze nahromadění světlých makrofágů (Virchowovy buňky) – obrovské množství mykobakterií v cytoplasmě – vzhledem k narušené imunitě makrofágy nejsou schopné infekční agens zlikvidovat
- **Facies leontina** – destrukce postižených oblastí kůže se vznikem deformací

- Možný vznik slepoty

49. Celkové příznaky zánětu

Akutní zánětlivé procesy

- **Reakce akutní fáze** – tvorba zánětlivých mediátorů – IL-1 α , β , IL-6, TNF- α , IFN – produkce převážně leukocyty, IL-6 stimuluje v játrech tvorbu proteinů akutní fáze
- **Proteiny akutní fáze** – CRP (odliší bakteriální a virový zánět, zkreslené výsledky u revmatických chorob a úrazů), prokalcitonin, fibrinogen, **SAA**
- **Horečka** – v důsledku působení endogenních pyrogenů, prostaglandinů (inhibice syntézy aspirinem)
- **Leukocytóza** – často s posunem doleva, odraz vyprázdnění rezervních zdrojů a vystupňované produkce leukocytů, především u bakteriálních infekcí – neutrofilie; lymfocytóza – u virových
- **Eozinofilie** – parazitární onemocnění, astmatici
- **Leukopenie** – virová, parazitární, rickettsiová onemocnění, břišní tyfus
- **Vysoké hladiny cytokinů** – myalgie, artralgie, anorexie, spavost
- **Zánětlivý tumor sleziny**
- **Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS)** – při septickém šoku – nadměrná produkce cytokinů – rozvoj DIC, hypoglykémie, selhání orgánů

Chronické záněty

- Rozmanité, mnohdy velmi specifické celkové projevy a laboratorní nálezy

50.-51. Regenerace a reparace; Hojení ran

Regenerace = hojení **ad integrum**, defekt nahrazen funkčně plnohodnotnou tkání

Reparace = zhojení **per defectum**, vyplnění vazivovou tkání, zhojení jizvou

Regenerace

- = náhrada tkání fyziologicky obměňovaných nebo poškozených v průběhu patologických procesů tkáněmi totožných vlastností strukturálně i funkčně
- V dospělosti schopnost regenerace pouze tkáně s kmenovými buňkami – **schopnost sebeobnovy**
- U dospělého člověka multipotentní kmenové buňky – dokážou se proměnit v buňky dané tkáně; hemopoetické kmenové buňky (x embryonální)
- Progenitorní buňky – malá nebo žádná schopnost sebeobnovy, určitý potenciál diferenciaci a proliferace

Labilní buňky

- Součástí rychle se obnovujících – tzv. labilních či trvale se dělících tkání v místech kontaktu se zevním prostředím – kůže, rohovka, střevo, dýchací, urogenitální ústrojí, hemopoetický systém

Stabilní buňky

- Za normálních okolností se obnovují pomalu, odpověď na poškození nebo ztrátu větší části orgánu je však rychlá – epitel PT, jaterní tkáň, endoteli, fibroblasty, hladká svalovina

Trvalé buňky

- Buňky v konečném stadiu diferenciaci, nedělí se, proto ztratily schopnost regenerace – kardiomyocyty, neurony, buňky čočky

Reparace

- Pro hojení ran je nezbytné vcestování buněk, které odstartují proces hojení – zajistí přívod živin, dochází k proliferaci buněk a ECM – vznik mladé vazivové tkáně = **granulační tkáň**

Hojení řezných ran a vředovitých defektů

- Hojí se granulační tkáň – poté zjizvení
- Tři fáze po kožní ráně po incizi
- **1.slepení rány fibrinem a zánětlivá reakce**
- **2.tvorba nespecifické granulační tkáně**
- **3.tvorba mezibuněčné hmoty a její remodelace, vznik jizvy**

Hojení per primam

- Str.108

Hojení per secundam

- Str.108

Faktory nepříznivě ovlivňující hojení ran

Defektní tvorba jizev

- Nedostatečná perfúze a venózní drenáž – varikozity, stenózy tepen u diabetiků
- Nutriční stav pacienta – nedostatek vit.C,A
- Sekundární infekce rány
- Mechanické faktory
- Znečištění cizorodým materiálem – sklo, úlomky kostí, prach, zemina – vyvolávají granulomatózní reakci typu z cizích těles – komplikují hojení
- Glukokortikoidy – zpomalují proliferaci fibroblastů
- Poruchy inervace

Hyperplastické jizvy

- **Caro luxurians** = nadměrné vytvoření granulační tkáně ve formě prominujícího červeného útvaru – brání epitelizaci
- **Keloid** = nadměrné vytvoření kolagenního vaziva – kolagen III, fibronektin; většinou dědičná predispozice
- Chronické záněty – nadměrná tvorba jizevnaté tkáně

Vznik kontraktur a striktur

- **Kontraktury** = nadměrná kontrakce myofibroblastů (normálně pozitivně přispívají ke vzniku malých nepatrných jizev) – kontrahují i okolní struktury – omezení pohybu kloubů, šlach
- **Striktury** = v místě sutury anastomóz po operacích na trávicí trubici

52. Hojení trombů, hematomů a fraktur

Hojení trombů

- **Nástěnné tromby** – prorůstání granulační tkáně – zjizvení – polštářkovité ztluštění intimy
- **Obturační tromby** – prorůstání granulační tkáně – rekanalizace trombu, občas se vytvoří nové drobné tepny v lumen trombu

Hojení krevních výronů

- **Drobné hematomy** – resorbce v celém rozsahu, po určitou dobu přetrvává pigmentace hemosiderinem
- **Velké hematomy** – vazivové ložisko nebo posthemoragické pseudocysty – ohraničené nově vytvořenou tenkou vrstvou granulační tkáně

Hojení fraktur

- V počátečních fázích v místě hematomu granulační tkáň – nahrazena provizorním a poté definitivním svalkem s nově vytvořenými kostními trámečky

53. Mechanismy poškození tkání a organismu imunitními reakcemi

Anafylaktický typ hypersenzitivní reakce – typ I

- **Zprostředkování protilátkami typu IgE**
- Počáteční krok reakce je kontakt organismu s alergenem – po adhezi alergenu na slizniční epitel nebo proniknutí do jeho sekretu jsou fagocytovány makrofágy a APC – po jejich zpracování předloženy CD4+ Th₂-lymfocytům – začnou tvořit různé cytokiny – důležitý IL-4; IgE se váže na mastocyt
- 2 fáze
- 1) „degranulace“ mastocytů – uvolňování primárních mediátorů – histamin, adenosin, chemotaktické faktory pro neutrofil, eozinofily, proteázy, heparin
- 2) syntéza sekundárních mediátorů – fosfolipáza – leukotrieny, prostaglandiny, cytokiny, PAF

- Výsledek
- Lokální anafylaktická reakce – atopická alergie – kopřivka, sérová nemoc, angioedém, senná rýma, bronchiální astma
- Systémová anafylaktická reakce – až rozvoj anafylaktického šoku

Cytotoxický typ hypersenzitivní reakce – typ II

- **Vyvolána protilátkami proti antigenům na buněčném povrchu** – někdy se označuje jako **protilátkami zprostředkovaná cytotoxicita**
- 3rozdílné mechanismy
- Reakce závislá na komplementu – aktivace složek komplementu s protilátkami na buněčném povrchu – poškození membránové integrity nebo determinace k fagocytóze
- Reakce závislá na protilátkách a zprostředkovaná buňkami
 - o Spolupráce protilátek s leukocyty – obrana proti parazitům, nádorovým buňkám, reakce proti transplantátu
- Porucha funkce buněk závislá na protilátkách – porucha buňky po navázání protilátky na receptor – např. myastenia gravis
- Další příklad – Gravesova choroba

Imunokomplexový typ hypersenzitivní reakce – typ III

- **Imunokomplex** = spojení antigenu s protilátkou
- U zdravých osob odstraněny z cirkulace makrofágy, pokud nejsou odstraněny mohou aktivovat komplement a poškozovat některé tkáně
- Exogenní antigeny – proteiny – aplikace cizího séra; bakterie – streptokoky, yersinie, treponemata; viry – HBV, CMV; paraziti – Plasmodium, Schistosoma, mykózy
- Endogenní antigeny – komponenty buněčného jádra – nukleární antigeny, Ig, nádorové antigeny
- Generalizovaná onemocnění – IK se ukládají v různých orgánech x lokalizovaná – poškození určitých orgánů
- Onemocnění: glomerulonefritidy, infekční endokarditidy, artritidy, polyarteriitis nodosa, hemolytické anémie, SLE, revmatoidní artritida
- Arthusova reakce – lokalizované onemocnění, na intradermální podání antigenu jedinci, který má proti Ag cirkulující Ig – za několik hodin místní nekróza kůže – na podkladě akutní IK vaskulitidy spojené s fibrinoidní nekrózou cév

Opožděný (buňkami zprostředkovaný) typ hypersenzitivní reakce – typ IV

- Zahájen specificky senzibilizovanými T-lymfocyty
- 2typy reakce: oddálený typ hypersenzitivity a T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity
- Etiologie: M.tuberculosis, leprae, Treponema pallidum, Klebsiella rhinoscleromatis, viry, mykozy, protozoa, parazité,... i odvržení transplantátů

Oddálený typ hypersenzitivity

- Například tuberkulinová reakce – granulomatózní zánět, podrobnosti str.116

T-lymfocyty zprostředkovaný typ hypersenzitivity

- CD8+ - T_c-lymfocyty zabíjejí buňky – HvGR, protinádorová imunita

54. Patologie transplantace

„Transplantace znamená přenos orgánu z jednoho těla do druhého“

Mechanismy a projevy rejekce transplantátu

- Při rejekci transplantátu se účastní **protilátková i buněčná imunita** – buněčná složka výraznější
- CD8+ i CD4+ lymfocyty

2 dráhy vedoucí k rejekci

- **1.přímá dráha** – rozpoznání molekul MHC na povrchu APC transplantátu – stimulace T_h i T_c lymfocytů, účastní se řada cytokinů (IL-2,4,5,...) – výsledkem je likvidace buněk transplantátu, současně dochází k zvýšení permeability cév a lokální nahromadění lymfocytů a makrofágů
- **2.nepřímá dráha** - využití vlastních APC pro aktivaci lymfocytů

Protilátkový typ imunity také dvě formy

- **Hyperakutní rejekce** – pokud hostitel má Ig proti donorskému organismu – např. žena má Ig proti otcovským Ag svých dětí, či v případě předchozí krevní transfuze od HLA neidentického dárce
- **Klasická protilátková odpověď** – mechanismy výše popsanými – zaměření zejména proti cévám transplantátu – rejekční vaskulitida

1)Hyperakutní rejekční reakce

Příklad pro ledviny

- Několik minut až hodin po transplantaci, na tkáňové úrovni charakteristické pro Arthusovu reakci (imunopatologická reakce III.typu) – imunokomplexy se dostávají do cév – vzniká fibrinoidní nekróza – následkem čehož vznikne nekróza místní tkáně
- **Morfo:** nahromadění neutrofilů v okolí arteriol, v ledvinách v okolí glomerulů a peritubulárních kapilár; ve stěně cév lze prokázat depozita Ig a komplementu; endotel poškozen, v lumen možné prokázat destičkové tromby
- **Výsledek:** parenchym podléhá nekróze a přestává být funkční

2)Akutní rejekční reakce

- Během několika dní až měsíců po transplantaci, vzácně i několika let
- Účast buněčné i protilátkové odpovědi
- **Morfo:** nekrotizující vaskulitida s neutrofilní infiltrací a rozsáhlé lymfocytární infiltráty v intersticiu, popřípadě v ledvinných tubulech – mohou nekrotizovat
- Zúžení arteriol může vyvolat ledvinné infarkty

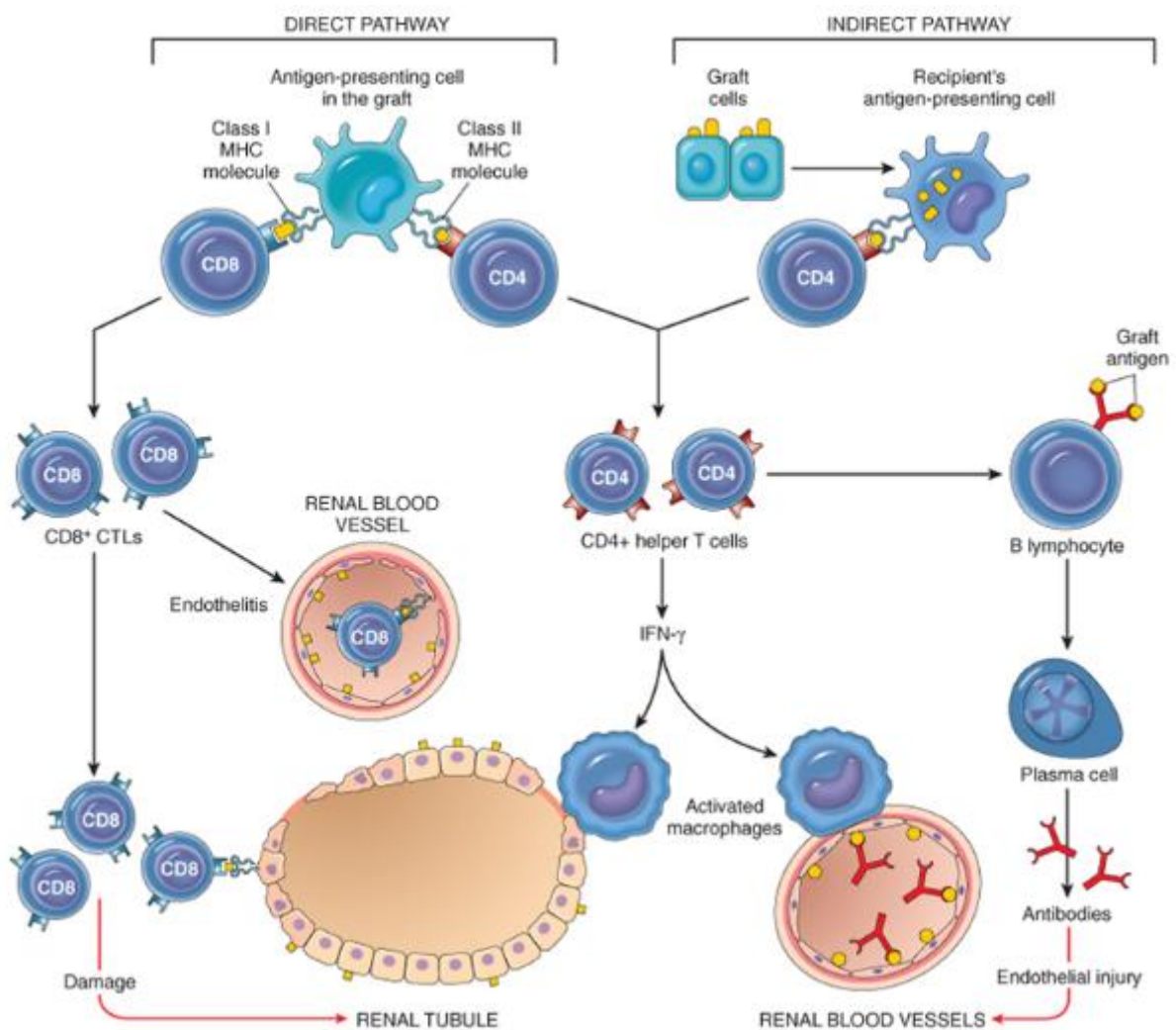
3) Chronická rejekční reakce

- = charakterizována zvyšováním hladiny kreatininu po dobu 4 až 6 měsíců
- **Morfo:** ztlustění stěny cév, intersticiální fibrózy, atrofie parenchymu

Mechanismy a projevy reakce transplantátu proti hostiteli – GvHD

- = v organismu dárce přežívají imunokompetentní buňky příjemce, typické pro alogenní transplantaci kostní dřeně
- T_c lymfocyty napadají tkáň příjemce – epitel kůže – zčervenání, při chronickém průběhu fibrotizace; střeva – ulcerace, krvavé průjmy; játra – žloutenka z destrukce žlučových cest
- Objevují se horečky, pacienti náchylní k oportunním infekcím

Nejčastější transplantace – ledviny, kostní dřeň, plíce, kůže



55. Autoimunitní choroby

Imunitní tolerance a mechanismy vedoucí k autoimunitním onemocněním

- **Imunitní tolerance** = stav, ve kterém nedochází k imunitní odpovědi na specifický antigen
- **Centrální tolerance** – navozena apoptotickým zánětem lymfocytárních klonů – klonální delece, zaměřených proti vlastním Ag během jejich vývoje a zrání v centrálních lymfoidních orgánech – thymus, kostní dřeň
 - o Tento zánik nikdy není 100% - část buněk se dostává do periferie
- **Periferní tolerance** – autoreaktivní T-lymfocyty jsou zničeny nebo inhibovány až v periferních tkáních
 - o **3potenciální mechanismy**
 - o 1.selektivní apoptóza pomocí Fas receptorů lymfocyty s trvale exprimovanými FasL
 - o 2.dlouhodobá ireverzibilní funkční inaktivace nedostatkem kostimulačních molekul
 - o 3.periferní suprese pomocí CD4+ lymfocytů

Selhání imunitní tolerance

- Uplatnění imunitních faktorů, genetických a mikrobiálních
- V současnosti se myslí, že všechno nejspíše **poruchy periferní tolerance**
- **Genetické faktory** – familiární výskyt SLE, HLA-B27 u spondyloarthrosis ankylopoetica,...
- **Mikrobiální faktory** – Ag příbuznost mikrobiálních struktur s povrchovými Ag některých buněk nebo jejich produktů – zkřížená imunoreaktivita

Obecné projevy autoimunitních onemocnění

- Destrukce určitých typů buněk, s tím spojená atrofie orgánů, spolu s fibrózou či anémií, kulatobuněčné infiltráty v okolí cév nebo buněčných struktur, poruchy funkce cévního řečiště v dané tkáni

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění

1)Goodpastureův syndrom

- **Patogeneze:** IgG proti kolagenu IV bazální membrány glomerulů a plicních alveolů; spolu s komplementem se na tyto struktury navazují
- Poškozování bazálních membrán za účasti granulocytů
- **Morfo:** nefritidy, plicní poškození s hemoragiemi

2)Perniciózní anémie

- **Patogeneze:** Ig proti vnitřnímu (Castleovu) faktoru, současně u většiny pacientů atrofie žaludeční sliznice – Ig proti parietálním buňkám
- **Morfo:** chronická atrofická gastritida s vyhlazením žaludeční sliznice, atrofii žlázek žaludečního fundu se ztrátou parietálních a částečně i hlavních buněk, až úplné vymizení kyselé sekrece; v žaludku vzniká intestinální metaplazie
- Při delším trvání – demyelinizace zadních a laterálních míšních provazců – spastická paréza, sensorická ataxie, parestezie; v kostní dřeni **megaloblastická anémie**

3) Autoimunitní hemolytická anémie

- **Patogeneze:** Ig proti vlastním Ery – následné zničení
 - Ig závislé na teplotě – tepelné nebo chladové – na periférii končetin
- Obdobné i autoimunitní granulocytopenie, trombocytopenie

4) Pemphigus vulgaris

- **Patogeneze:** Ig proti desmozomům – rozvolnění mezibuněčných spojů v epidermis – vznik intraepitelových puchýřů

5) Myasthenia gravis

- **Patogeneze:** Ig proti Ach receptorům na nervosvalové ploténce, příznaky svalové slabosti, atrofie svalů

6) Gravesova nemoc

- **Patogeneze:** stimulující Ig na TSHr > nadprodukce thyreoidních hormonů – hypertyreóza, tyreotoxikóza
- **KO:** zvýšený β -adrenergní tonus a metabolismus – zvýšená teplota, třes, tachykardie, srdeční palpitace, pocení, hubnutí, exoftalmus
- **Morfo:** štítná žláza difúzně zvětšena – hyperplazie i hypertrofie folikulárních buněk; někdy tvorba papil čnějících do lumen koloidu, koloid zubaté okraje, je světlý >>> ZNÁMKY AKTIVACE

7) Hashimotova thyreoiditida

- **Patogeneze:** Ig proti tyreoglobulinu, koloidu nebo mikrosomální složce
- **KO:** přechodná hypertyreóza, následná hypotyreóza
- **Morfo:** atrofie sekreční složky, difúzní zvětšení žlázy způsobené infiltrací tkáně lymfocyty a plazmocyty; typické je struma lymphomatosa – formování velkých aktivovaných zárodečných center

<p>Triáda příznaků – autoimunita proti vlastnímu</p>

8) Reiterův syndrom

- **Etiologie:** navazuje na chlamydiovou uretritidu nebo yersiniovou, shigellovou či salmonelovou enteritidu
- **Patogeneze:** obvykle následuje monoartikulární artritida a konjunktivitida

9) další předpokládané – zánětlivé střevní choroby – Crohn, ulcerózní kolitida; chronická aktivní hepatitida, primární biliární cirhóza, membranózní glomerulonefritida; některé typy infertility, DM I, roztroušená skleróza,...

Generalizovaná autoimunitní onemocnění

1) Systémový lupus erythematosus

- Postihuje desetkrát častěji ženy, nejspíše multifaktoriální charakter
- Postižen pohybový aparát – klouby; kůže, ledviny a srdce

- **Patogeneze:** Ig proti dvouvláknové DNA a dalším jaderným komponentám > antinukleární Ig; dále se účastní Ig proti buněčným organelám, povrchovým Ag krevních buněk, jiným IgG a imunokomplexům
- Vznik **lupus erythematoses buněk** = fagocytující buňky poškozeny antinukleárními protilátkami – ztráta normálního chromatinu, homogenní barvení hematoxylinem
- **KO:**
 - o Akutní nekrotizující arteriitida a arteriolitida – depozita fibrinoidu v cévní stěně, vedoucí k ztluštění stěny a obliteraci lumen
 - o „motýlovitý“ exantém v obličeji, erythematózní skvrny na kůži – starší léze atrofické a jizvící se, příčina – fibrinoidní degenerace a ukládání mukoidních substancí na hranici epidermis a koria
 - o Fotosenzitivita
 - o Slizniční vředy v orální a nazofaryngeální oblasti
 - o Postižení kloubů – artritida spojená se zduřením synovie a její fibrinoidní a mukoidní degenerací
 - o Fibrinózní perikarditida, pleuritida; verukózní endokarditida; ložisková myokarditida s fibrinoidní nekrotizací
 - o Hemolytická anémie s retikulocytózou, leukopenie, trombocytopenie
 - o Lymfadenitida s aktivací zárodečných center, aktivace bílé pulpy sleziny; zvětšení jater s lymfocytárními infiltráty v periportálních polích
- **Smíšená choroba pojiva = SLE + sklerodermie + polymyozitida**
 - o Dobře reaguje na terapii kortikosteroidy, výjimečně postiženy ledviny

2) Sjögrenův syndrom

- **Patogeneze:** Ig proti komponentám buněk vývodů slinných a slzných žláz, méně často proti exokrinním žlázám dýchacího, trávicího nebo genitálního ústrojí
- **Výskyt:** samostatný nebo v rámci autoimunitních postižení – nejčastěji s RA, SLE, sklerodermie,...
- **KO:** sicca syndrom – xerostomie, keratoconjunctivitis sicca
- **Morfo:** atrofie a postupná fibrotizace slinných a slzných žláz, současně s perivaskulární a periduktální lymfocytární infiltrací
- U ¼ postižení také kůže, plíce, ledviny, svaly, CNS
- 90% nemocných Ig proti ribonukleoproteinům, 75% revmatoidní faktor
- **Etiologie:** hypotézy – infekce virem – EBV, HIV-1, HTLV-1
- **Komplikace:** pacienti 40x vyšší riziko vývoje maligního lymfomu – B-lymfomu marginální zóny

3) Sklerodermie, systémová skleróza

- Skleróza (difúzní fibróza) kůže a jiných orgánových systémů – systémová skleróza
- Postiženy i jícen, střevo, ledviny, srdce, plíce, svaly
- Lokalizovaná forma – lokalizované postižení kůže x difúzní forma – difúzní postižení kůže a orgánů
- **Patogeneze:** autoimunita + cévní abnormality (mikrovaskulární choroba) – výrazná fibróza; v reakci na zatím neznámé agens leukocyty vystupňují tvorbu cytokinů – tvorba kolagenu – fibrotizace

- **KO:**

- Kůže – nejprve edém, perivaskulární infiltrát s převahou CD4+, dochází k zduření a degeneraci vláken kolagenu, ztluštění BM arteriol a malých arterií spolu s poškozením endotelu a částečným uzávěrem
 - Následuje fibrotizace škůry, někdy kalcifikace a atrofie epidermis a kožních adnex
 - >>> **RIGIDITA KŮŽE** – kamenná maska
- Méně často nekrózy prstů až jejich spontánní amputace
- U 90% postižení i jícn a střeva
 - Jícen – atrofie, těžká fibróza hladké svaloviny, lamina propria a submukózy, porušení DES – gastroezofageální reflux, sliznice ztenčená, možnost ulcerací
 - Střeva – vyhlazení reliéfu – poruchy vstřebávání, malabsorpční syndrom
- U 10% změny na kloubech a svalovině
- 50% vaskulární změny plic – plicní hypertenze, intersticiální fibróza
- 30% změny na srdci – fibróza myokardu, fibrinózní perikarditida

Patogeneze vždy ztluštění cév

4) Polyarteriitis nodosa = neinfekční nekrotizující vaskulitida

- Postihuje všechny typy cév, nejčastěji muskulární arterie středního kalibru
- **Patogeneze:** autoimunita proti pojivovým komponentám – fibrinoidní nekrózy cévní stěny – aneuryzmata

5) Dermatomyozitidy a jiné myopatie

- **Klasifikace:** dermatomyozitidy, polymyozitida, myozitida s inkluzními tělísky

Dermatomyozitida

- Postižení svaloviny a kůže u dospělých a dětí
- **KO:** růžové skvrny, či depigmentace horních víček s periorbitálními otoky, erytém oblasti kotníků, kolen a loktů; svalové postižení – symetrická slabost proximálních svalů; postižení svaloviny hltanu – dysfagie; intersticiální plicní fibróza, myokarditida, vaskulitida
- **Patogeneze:** poškození endotelu intramuskulárních kapilár – s výraznou redukcí jejich počtu

Polymyozitida

- Podobné jako předchozí, ale nebývá zasažena kůže; nejsou známky vaskulitid a poškození muskulárních cév

6) Revmatoidní artritida (primární progresivní polyartritida)

56. Imunitní nedostatečnost

Imunitní nedostatečnost = imunodeficiencie

- **Primární** – způsobena genetickým defektem
- **Sekundární** – infekce, cytostatika, imunosupresiva, ozáření, stárnutí, malnutrice,...

1) Vrozená imunitní nedostatečnost (primární imunodeficiencie) – projevují se až po 6. měsíci života, do té doby chrání kojence imunoglobuliny v mateřském mléku

- Klasifikuje se podle vyřazené komponenty imunitního systému
 - o Celková incidence 1:2000 živě narozených dětí
 - o 70% protilátkové
 - o 15-20% buněčné a smíšené
 - o 10% fagocytární
 - o 1-2% komplementové; ostatní vzácné

Humorální (protilátkové) imunodeficience

- = nedostatečná nebo nadbytečná tvorba imunoglobulinů
- **KO:** pacienti trpí zejména bakteriálními infekcemi (strp, staf, hemof, myk), vzácněji viry (ent, herp)

Agamaglobulinémie (Brutonova)

- **Patogeneze:** defekt genu na X – kódující tyrosinkinázu účastnící se BCR signalizace – řídí vyzrávání B-lymfocytů = nedochází k přeměně na plazmocyty a tvorbě Ig
- Postihuje převážně muže, existují i vzácné formy postihující dívky
- Incidence 5 na 1mil.obyvateľ
- **KO:** opakované bronchitidy, bronchopneumonie, sinusitidy, otitidy, konjunktivitidy; u některých neinfekční artritidy a jiné autoimunitní choroby – SLE, dermatomyozitida
- **Onemocnění se začíná projevovat po 6. měsíci života!**

AR dědičná agamaglobulinémie

- Klinicky shodná s předešlou, defekt na jiném chromosomu

Selektivní deficit IgA

- **U nás nejčastější imunodeficience!!!**
- **Lab.:** nízké nebo nulové hladiny sérového i sekrečního IgA – zodpovědný za slizniční imunitu
- **KO:** může převzít IgM a potom bez příznaků; nebo časté infekce horních dýchacích cest zejména v dětství, často koincidence s inhalační alergií, častější autoimunitní choroby i nádory

Selektivní deficity podtříd IgG

Buněčné a smíšené imunodeficience

Těžké smíšené defekty imunity (SCID = Severe Combined Immunodeficiency Disease)

- = faktická ztráta T-lymfocytů, závažná skupina onemocnění, způsobují těžké, často smrtící virové, bakteriální, mykotické a protozoální infekce novorozenců
- U mírnějších forem SCID – během života častěji autoimunitní choroby (až u 1/5) a malignity (zejména lymfomy a karcinom žaludku)

Smíšené defekty imunity

- = funkční poruchy T-lymfocytů, jejich počty normální nebo mírně snížené, projevy jako předešlé, ale mnohem mírnější

Hemofagocytární syndromy

- = deregulace polyklonální aktivity T-lymfocytů spojená s tvorbou vysokých hladin IFN γ – aktivuje makrofágy – zvýšeně fagocytují krevní elementy v kostní dřeni, játrech i slezině – následná pancytopenie
- Závažné stavy, často končí multiorgánovým selháním a smrtí

Chédiakův-Higashiho syndrom – lyzozomální dysfunkce – časté bakteriální infekce a depigmentace – kvůli poruše vyprazdňování melanocytů

DiGeorgeův syndrom (hypoplazie thymu, velokardiofaciální syndrom)

- = vývojová porucha 3. a 4. žaberní výchlípky – částečná nebo úplná porucha imunity T-lymfocyty
- Současně porucha met kalcia a fosfátů kvůli paralelnímu defektu vývoje příštítných tělísek
- KO: náchylnost k infekcím – zejm. virové a mykotické; snížení hladiny kalcia – tetanie

Poruchy fagocytózy

- Náchylnost k různým infekcím
- Těžká vrozená neutropenie,...

Syndromy zvýšené lomivosti chromozomů

- **Bloomův syndrom** – imunodeficiencie + náchylnost k karcinomům, hlavně kožní
- **Fanconiho anémie** – imunodeficiencie, hematologické poruchy – smrt vykrváčením, deformity kostry, hyperpigmentace kůže, zvýšené riziko karcinomů a leukémií
- **Xeroderma pigmentosum** – imunodeficiencie diskrétní charakter
- **Ataxia telangiectasia**
- **Nijmegen syndrom**

Defekty apoptózy lymfocytů

- **Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom** = kombinace autoimunitní hemolytické anémie + trombocytopenie + benigní lymfoproliferace > zvětšení uzlin, sleziny
 - o **Komplikace:** vznik Hodgkinova lymfomu

2) Získaná imunitní nedostatečnost

Dřeňové dysfunkce

- Heterogenní příčiny, vznik aplastické anémie, myelodysplastických syndromů
- **Aplastická anémie** – kostní dřeň hypocelulární, možná náhrada krevních ostrůvků tukovou tkání; etiologie: ozáření, léčiva, chemikálie, infekce – EBV, HBV, HCV, HIV, primární, sekundární nádory

- **Myelodysplastické syndromy** – kostní dřeň normo- či hypercelulární, ale krevní buňky nejsou do periferie vyplavovány

Získané poruchy thymu

- Etiologie: thymektomie, těžké sepse, náhlé stresové situace, infekce HIV, vysoké dávky kortikoidů, imunosuprese
- KO: záleží na věku

Imunodeficience po splenektomii a hyposplenismu – amyloidóza, sarkoidóza, AIDS, vrozená aplazie

Získané poruchy počtu a funkce periferních lymfocytů – autolig, útlum kostní dřeně,...

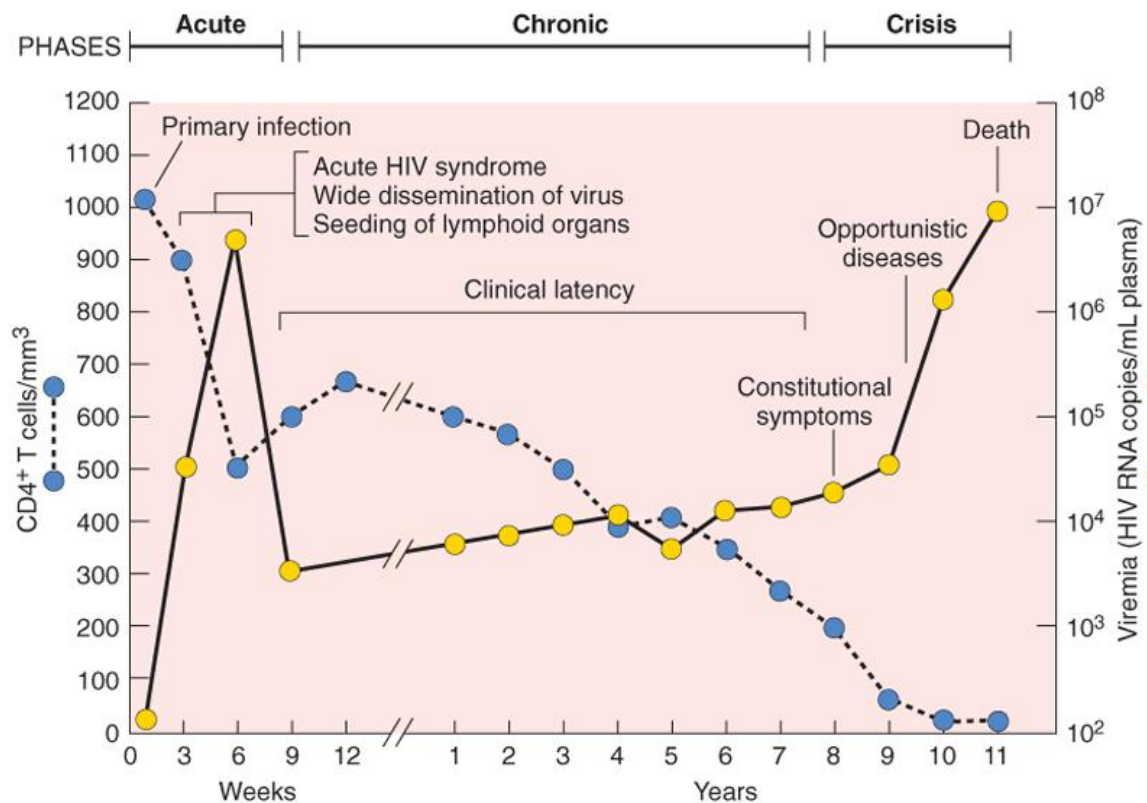
Získané protilátkové imunodeficience – nedostatek Ig – nefrotický sy, popáleniny, výrazné ztráty krve, ztráty proteinů GIT, sekundární malabsorpce,... **nedostatečná tvorba či nefunkčnost** – lymfomy, leukémie, kortikosteroidy,...

Imunodeficience při metabolických chorobách – DM – kvůli kolísání hladiny glukózy, malabsorpce, malnutrice, chronická renální insuficience, jaterní insuficience,...

Imunodeficience jako následek léčebných postupů – imunosupresiva, cytostatika, ozařování,...

Imunodeficience navozené infekčními agens – viry – HIV, EBV, spalničky, chřipka, ...; bakterie – H.pylori, B.burgdorferi

AIDS – str.129



57. Definice a klasifikace nádorů

= rozsáhlá skupina chorob, jejichž společným znakem je deregulovaný růst buněk (jedná se o druhou nejčastější příčinu úmrtí po kardiovaskulárních chorobách)

Ztrácí makro i mikro strukturu; nefunkční

Nádor = novotvar (neoplazma), je *de novo* vytvořená **masa** tkáně, jejíž růst přesahuje anatomické i funkční potřeby tkáně normálně a pokračuje i poté, co příčiny vyvolávající nádorové bujení přestaly působit

Onkos – tumor, zduření; **logos** – věda o

Bez patologie bychom byli v nádorech namydlení! Posuzuje makro, mikro, imunohistochemické a molekulárně diagnostické znaky

Příklad:

Určení lymfomu z B-buněk pomocí CD20 vede k užití Ig anti-CD20 (Rituximab, Mabthera) v terapii nádoru

Nesprávné označení nádoru – **tumor** – může znamenat i zánětlivý tumor, pseudotumor, edém

Na vzniku nádoru se podílí genetické a regulační změny >>> na jejich základě nastává funkční deregulace dělení a přirozeného zániku buňky

- a) **sporadické mutace** – postižení pouze určité části organismu
- b) **mutace v zárodečné linii** – přenosem od matky, otce nebo vznik *de novo*
 - o při později vzniklé mutaci může vzniknout mozaicismus

>>> **nádorová transformace buněk** – schopnost replikace nezávisle na regulačních vlivech – autonomie – nikdy není úplná – nutné krevní zásobení, hormonální vlivy, RF, regulační vlivy stromatu

Všechny nádory 2 složky

- **PARENCHYM** = vlastní nádorová tkáň, která by nemohla existovat bez stromatu
- **STROMA** = výživa a růstově regulační prvky pro nádorový parenchym

Většina nádorů **monoklonální** = pocházejí z jedné buňky

V nádorech existují nejspíše i **nádorové kmenové buňky** – prokázány v CNS, AML

Klasifikace a názvosloví nádorů

Benigní (nezhoubné) nádory

- označeny koncovkou –om (v angličtině –oma) – chondrom, leiomyom

CAVE!!! Existují výjimky!!!

Melanom – maligní nádor z melanocytů

Lymfom – maligní nádor z lymfocytů

Seminom – maligní nádor ze zárodečných buněk

Zralý teratom testes



ovský, část obecná

- mezenchymové – sarkomy; epitelové – karcinomy – z ektodermu, entodermu i mezodermu
- v případě nediferencovaných: nediferencovaný (polymorfocelulární) sarkom, nediferencovaný, níže (špatně) diferencovaný karcinom, anaplastický karcinom

Smíšené nádory

- nádory většinou sledují jen jednu linii buněčné diferenciace, méně často vývoj do dvou a více směrů
- např. TERATOM – vznik z totipotentních kmenových buněk – schopné v diferenciaci do všech tří zárodečných listů embrya

Pseudotumory

Hamartom = tkáňová malformace s charakterem neuspořádané tkáně, která je vlastní místu svého vzniku; např. hamartom plic – uzel chrupavčité tkáně nezačleněný do uspořádané bronchiální chrupavky

Choristom = tkáňová heterotopie, např. tkáň pankreatu v submukóze žaludku, duodena nebo tenkého střeva

Tab. 13.1. Příklady klasifikace nádorů a jejich názvosloví

Klasifikace nádorů	Názvosloví a biologické vlastnosti
MEZENCHYMOVÉ	<i>buněčně specifické benigní/maligní</i>
nádory měkkých tkání a kostí	fibrom/fibrosarkom; osteom/osteosarkom
nádory hemopoetické	
leukémie	lymfoblastická, myeloblastická; lymfocytická a další
lymfomy	lymfom centroblastický, centrocytický a další
EPITELOVÉ	<i>strukturální, orgánově a buněčně specifické</i>
z povrchového epitelu	papilom/karcinom dlaždicobuněčný, urotelový
ze žláзовého epitelu	adenom/adenokarcinom
specializovaných orgánů	hepatocelulární adenom/karcinom a další
NEUROEKTODERMOVÉ	<i>buněčně specifické</i>
CNS	astrocytom/glioblastom
PNS	neurofibrom, neurinom/maligní nádor z nervových pochev periferních nervů, dříve maligní schwannom
EMBRYONÁLNÍ	<i>specializované</i>
germinální	teratom, seminom, choriokarcinom
orgánově specifické	nefroblastom, hepatoblastom

58. Charakteristiky benigních, hraničních a maligních nádorů

Benigní nádor

- = roste v místě vzniku ohraničeně, nemá tendenci k metastazování, svému nositeli většinou nezpůsobuje závažnější poruchy a také lze zpravidla dobře chirurgicky odstranit – bývá ohraničen nebo opouzdřen
- Výjimky potvrzující pravidlo
- Benigní nádor z mozkové kmene může způsobit smrt nemocného, benigní nádor z B-buněk Langerhansových ostrůvků může nadprodukcí inzulinu způsobit ohrožující hypoglykémii

Potenciálně maligní nádor/semimaligní/hraniční

- Nelze spolehlivě zařadit do benigních ani maligních
- Například karcinoid – je lokální invazivní

Karcinoid – podle velikosti, lokalizace

Appendix – většinou benigní

Tenké střevo – při větších rozměrech metastázy do lymfatických uzliny a jater

Maligní nádor

- =neohraničený růst v místě vzniku, tendence k progresivnímu šíření místnímu = invaze i vzdálenému = **metastázy**

Rozdělení nádorů podle 4 základních charakteristik:

- podle diferenciac buněk nádoru a anaplazie
- podle rychlosti růstu
- podle chování vůči tkáním v okolí
- podle schopnosti zakládat dceřinná ložiska – metastazování

a)Diferenciace a anaplazie

Benigní nádory

- Tvoří diferencované nádorové buňky, diferenciac relativně uniformní – tj. buňky jsou diferencované na stejné úrovni
- Někdy lze těžko odlišit od nenádorové tkáně – pozná se podle toho, že nedokáže napodobit mikroanatomickou strukturu – např. hepatocelulární adenom; leiomyom dělohy uzlovitý vzhled
- Nízká či prakticky nulová mitotická aktivita

Maligní nádory

- Široké spektrum diferenciac: od vůbec nediferencovaných po úplně zralé
- Někdy úplně primitivní buňky – např. akutní lymfoblastová leukémie
- Naopak folikulární karcinom dobrá diferenciac – těžko rozlišit zda benigní, adenom nebo karcinom

- **Nediferencované buňky** – primitivní, podobají se progenitorovým buňkám orgánů
- **Mikro:** posun poměru velikost jádra/cytoplazmy ve prospěch jádra, zřetelná mitotická aktivita – vykazuje růstový potenciál nádoru

- **Dediferenciace = anaplazie = „tvořit zpět“**
- **Polymorfismus, pleiomorfie** = vysoký stupeň buněčných atypií, kterými se nádor strukturálně vymyká jakékoliv tkáni
- Pleomorfní liposarkom, glioblastoma multiforme, anaplastický karcinom štítné žlázy
- **Polymorfní buňka**
 - o velké jádro, nepravidelného tvaru, často laločnaté, bývají i mnohojaderné
 - o nápadné změny v chromatinové struktuře – hyperchromazie, hrudkovitý heterochromatin
 - o ve velikosti, tvaru a počtu jadérek
 - o někdy mnohonásobně větší než původní buňky
 - o atypické mitózy – známka nestability genomu
 - o v karyotypu aneuploidie

Dysplazie = nenádorové proliferace s buněčnými nepravidelnostmi

- nejčastěji ve tkáních epitelového původu, také kostní dřev
- ztráta uniformity buněk, změna strukturálního uspořádání, četnější mitózy (i v místech, kde předtím nebyly!)

>>> když se přidají buněčné atypie – CARCINOMA IN SITU

- přechod dysplazie do lokalizované léze charakteru nádoru, která však nemá známky infiltrativního růstu! – zůstává ohraničen bazální membránou
- ne vždy přechod dysplastických změn do carcinoma in situ – při nižších stupních reverzibilní – zvláště pokud odstraníme příčinu

Intraepitelová neoplazie = preneoplastická léze s epitelovou dysplazií

- CIN, VIN, PIN

b) rychlost růstu

Benigní nádory

- Většinou pomalý růst, po dobu měsíců až let
- Zase existují výjimky – leiomyom dělohy – v těhotenství nebo preklímakteriu může pod vlivem estrogenů velmi rychle vyrůst

Maligní nádory

- Rostou rychleji, rychlost růstu různá
- Burkittův lymfom – v určité fázi schopné zdvojnásobit populaci za 24h
- CLL – průběh trvá v průměru sedm let

Nádory vyrostlé „přes noc“ – většinou se jedná o nádory, které na sebe upozorní cirkulačními poruchami – edém, krvácení, popř. nekrotizace a tím na sebe dosud klinicky němý nádor upozorní

Málo diferencované většinou rychlý růst – veškerá energie se dá na množení, zbyde málo na diferenciaci

Dále rychlost velmi ovlivňují novotvořené cévy, anatomický prostor

Některé nádory mohou regredovat až téměř vymizet (imunitní mechanismy, nekrotizace) zatímco jejich metastázy rostou dále – melanom, choriokarcinom – v době diagnózy již není možné primární nádor najít!!!

Tab. 13.3. Klasifikace nádorů, benigní/maligní

	BENIGNÍ	MALIGNÍ
STRUKTURA	»diferencovaná«	ztráta diferenciacie, různorodost
CYTOLOGIE	bez atypií	ztráta diferenciacie, atypie – polymorfismus
RŮST/HRANICE	expanzivní/přesné	infiltrativní/invazivní a destruktivní
OPOUZDŘENÍ	časté	zpravidla není
RŮST	pomalý, periody	trvalý, rychlost různá
METASTÁZY	nepřítomny	zpravidla ano, četnost a množství různé <ul style="list-style-type: none"> • solitární vs. mnohotné • časně vs. pozdní • selektivní vs. generalizované

59. Lokální růstové vlastnosti nádorů. Metastazování

Benigní nádory

- Rostou expanzivně, bývají dobře ohraničené – hranicí může být kontaktní zóna nádorové a nenádorové tkáně
- Často však ohraničeny vazivovým pouzdem – vazivové pouzdro vzniklé z okolní tkáně
- Vlastní parenchym okolní tkáně podléhá při růstu nádoru tlakové atrofii a stroma/vazivo zůstává nebo se ještě množí a vzniká z něj pouzdro nádoru
- Vznik pouzdra také z stromatu nádoru
- Některé však opouzdřené nejsou – tubulární adenom střeva
- Většinou tedy do okolí neprorůstají a okolní tkáně ničí jen **tlakovou atrofií!**

Maligní nádory

- Nebývají ohraničené, prorůstají do svého okolí = invaze; okolní tkáně zároveň destruuji >>> tento fenomén u solidních nádorů

- Naopak pro nesolidní nádory – např. leukemie – typická infiltrace tkání nebo celých orgánů, většinou bez známek destrukce původní tkáně – leukemie v játrech způsobí hepatomegalii bez porušení hepatocytů
- Také můžou penetrovat do okolních orgánů – karcinom jícnu do trachey – nekrotizace a ulcerace – vznik píštěle
- Pomalu rostoucí mohou být opouzdřené – pouzdro však prurušováno invazí čepů do okolí

Invaze spolehlivým znakem maligního nádoru

Metastazování

- = tvorba vzdálených dceřiných ložisek – metastáz; znak maligního chování nádoru
- **Benigní nádory nemetastazují**, ne všechny maligní stejná schopnost metastazování
- Některé již velmi časně a v době diagnózy již metastázy – neuroblastom peritonea – játra, kosti, lymf. uzliny
- Některé maligní nádory však lokálně agresivní – destruktivní, ALE NEMETASTAZUJÍ!; bazaliom
- Kolem 1/3 nemocných s maligními nádory již v době diagnózy metastázy

- Čím je nádor méně diferencovaný, tím je jeho metastatický rozsev pravděpodobnější

Porogenní šíření

- = implantace nádoru v tělních dutinách – nádor diseminuje nebo prorůstá na serózní povrchy – do dutiny břišní, hrudní, perikardu a leptomeninx – jednotlivé skupiny buněk se na povrchu usazují – implantují
- Makro: čočkovité, zpravidla několik milimetrů, velmi často indukce exsudace do postižené dutiny – serózní, hlenovitý, často s příměsí krve – serózně hemoragický exsudát
- Zpravidla bez známek invazivity do hloubky, vyživovány více difúzí než tvorbou novotvořených cév
- Zejména KARCINOMY – žaludku, tlustého střeva, pankreatu, žlučníku, ovárií – do dutiny břišní; plic a mléčné žlázy – do pleurální; mozkové po meningách

Lymfatogenní šíření

- Tzv. nádorová lymfangiopatie
- Typické pro KARCINOMY i některé sarkomy (ty však většinou krví po spádu – nejčastěji plíce, játra)
- **Sentinelová uzlina** = první lymfatická uzlina drénovaná z místa primárního nádoru (sentinel = nárazník)
- >>> poté šíření dále
- Někdy bez zakládání metastáz v sentinelových uzlinách – zachycení až v dalších – přeskakující metastázy (skip metastázy)
- Někdy přes lymfatické cévy přestup do krve – např. ductus thoracicus
- Masivní metastázy mohou zablokovat tok lymfy, pak jdou i retrográdně
- Někdy vznik reaktivní lymfoidní hyperplazie = uzlina není postižena metastázou, ale třeba rozpadovými produkty nádoru, resorpcí hematomu,...

Hematogenní šíření

- Častěji průnik do žilního systému – poté se dostanou do místa prvního kapilárního řečiště v cestě – zde se mohou uchytit
- Kavální systém – nejčastěji postiženy plíce
- Portální řečiště – játra
- Nádory v okolí páteře (např. karcinom prostaty) – paravertebrálními pleteněmi do obratlů
- Některé vznik nádorových trombů v žilách – typicky karcinom ledviny, jater
- Metastazování z metastáz – kolorektální karcinom – játra – plíce

Časné metastázy x pozdní metastázy – i za mnoho let

Solitární metastázy – karcinom ledviny metastáza do kosti

Mnohotné metastázy – ve více orgánech, melanom

Selektivní metastázy – postižení jater a kostí při neuroblastomu

Bezvýběrové metastázy – melanom – i do myokardu!!!

Někdy anatomie nevysvětluje proč zrovna tam – karcinom plic do nadledvin :-o, prostaty do kostí :-o

Zajímavost: v kosterním svalstvu metastázy prakticky nejsou

60. Vrozené a získané preneoplastické stavy, prekancerózy

Získané preneoplastické stavy, prekancerózy

- = získaná a chronická onemocnění přispívají k rozvoji nádorů po různě dlouhém období
- Ne vždy se nádorová onemocnění s těmito poruchami vyvíjí – dáno mírou závažnosti, dobou trvání poruchy
- Patří sem: zánětlivé a regenerativně hyperplastické procesy, metaplastické a dysplastické proliferace buněk a některé benigní nádory
- 1) Chronické kožní záněty – bércový vřed, kožní píštěle, nehojící se rány – způsobují **pseudoepiteliomatózní hyperplazii** a později můžou i dlaždicobuněčný karcinom kůže – takto vzniklý karcinom má horší prognózu než klasický dlaždicobuněčný, protože rychle roste na kost
- 2) Cirhóza jater – regenerativní uzly > hepatocelulární karcinom
- 3) Dlaždicobuněčná metaplazie bronchu > dlaždicobuněčný karcinom
- 4) Chronická atrofická gastritida > karcinom žaludku
- 5) Ulcerózní kolitida > kolorektální karcinom

Vrozené predispozice k nádorům, vliv dědičnosti

- Přibližně 10-15% nádorů vrozený základ; některé výskyt v rodině – familiární typ nádoru
- Polymorfismus CYP450 – metabolismus prokancerogenů cigaretového kouře – zvýšení rizika karcinomu plic
- Znaky: časný věk nástupu, postižení dvou a více příbuzných, multifokální, bilaterální nádory
- Multifaktoriálně dědičné x dominantní dědičnost

- Marker fenotyp – např. u FAP – nejprve benigní adenomatóza (lze zachytit) později transformace v karcinom
- Naopak některé bez marker fenotypu – familiární retinoblastom, Li-Fraumeni sy (mutace TP53)
- Ještě skupina onemocnění s vrozenými poruchami reparační DNA – chromozomální, DNA nestabilita – např. xeroderma pigmentosum

Výčet str.147-148

63. Typing, grading a staging nádorů

Typing je mikroskopické určení **typu** nádoru.

- Z hlediska biologického chování lze rozdělit nádory do dvou hlavních skupin. Jsou to:
 1. **benigní nádory;**
 2. **maligní nádory.**

Jedná se o dělení nomenklaturní, s prognostikou často nesouvisí (některé maligní nádory lze plně vyléčit; naopak některé benigní nádory mohou pacienta ohrožovat na životě).

- Z hlediska histogenetického rozlišujeme:
 1. **Mezenchymové nádory** (vycházejí z pojiva; obecně se označují jako **sarkomy**; př. fibrosarkom, hemangiosarkom).
 2. **Epitelové nádory** (vycházejí z epitelu; obecně se označují jako karcinomy; př. bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, adenokarcinom).
 3. **Neuroektodermové nádory** (vycházejí z neuroektodermových buněk; př. maligní melanom).
 4. **Germinální nádory** (vycházejí z germinálních buněk; postihují především gonády, ale mohou se vyskytovat i extragonadálně např. v mediastinu; př. seminom, yolk-sac tumor, embryonální karcinom, teratom).
 5. **Choriokarcinom** (vychází z trofoblastu, často je součástí smíšených nádorů).
 6. **Mezoteliom** (vychází z mezotelu; postihuje pleuru, perikard nebo [peritoneum](#)).

Podle WHO klasifikace patolog každému nádoru přiřadí osmimístný číselný kód, který je lomený číslem 1-3 (1 označuje nádor benigní, 2 nádor hraniční, 3 nádor maligní).

Celý kód by mohl vypadat například takto: 4357-8907/1.

JAK SE LOMÍ NA HLAVOVĚ ÚSTAVU!!!

- /0 – benigní
- /1 – semimaligní
- /2 – carcinoma in situ
- /3 – maligní invazivní
- /6 – metastáza

- /9 – neví se, jestli primární nebo metastáza

Diagnostika opřena o korelaci s klinickými údaji, o lokalizaci onemocnění, rozsahu, věku a pohlaví nemocného s dalšími údaji a nálezy – anamnéza, biochemie, hematologie

U chirurgického vynětí důležité zhodnotit resekční okraje, spádové lymfatické uzliny (sentinelové)

Někdy nestačí prosté histologické vyšetření a je potřeba použít imunohistochemii – průkaz antigenních epitopů, přínosné zejména u metastáz

Diagnostika lymfomů a leukémií – průtoková cytometrie

V dnešní době velký rozvoj molekulárně-patologických metod – PCR, RT-PCR

- 1) podpora diagnostiky nádorového onemocnění
- 2) posouzení potenciálního chování nádoru – prognóza onemocnění
- 3) diagnostika minimální reziduální nemoci – leukémie, lymfomy
- 4) identifikace a potvrzení vrozených predispozic u familiárních nádorů

Nádorové markery

- Biochemické stanovení enzymů a hormonů, či proteinů v krvi nebo moči
- Užití při screeningu, sledování účinnosti terapie, recidiv
- PSA – dif.dg.: nádor, zánět, benigní hyperplazie – nutno doplnit bioptickým vyšetřením
- CEA – karcinom tlustého střeva, žaludku, pankreatu, mléčné žlázy
- AFP – hepatocelulární karcinom, nádor ze žloutkového váčku, embryonální karcinom

Grading nádorů

- = stupeň malignity, kvalifikovaný odhad stupně agresivity nádoru na základě cytologické a strukturální diferencovanosti nádorových buněk a podle proliferační aktivity nádoru
 - U každé nozologické jednotky se stanovuje odlišně
 - I různá klasifikace z hlediska geografie – rozdílný grading karcinomu mléčné žlázy Evropa, USA
 - Obvykle se užívá tří až čtyřstupňový
 - Platí, že diferencovaný benignější, dediferencovaný malignější, ale lépe odpovídá na léčbu
- **G_x** (nelze stanovit stupeň diferenciaci)
 - **G₁** (dobře diferencovaný nádor)
 - **G₂** (středně diferencovaný nádor)
 - **G₃** (málo diferencovaný nádor) - anaplastický

- **G₄** (nediferencovaný nádor) – nejzhoubnější nádory typu meduloblastomu, glioblastomu

Staging nádorů

- = stanovení rozsahu nádoru, založen na posouzení velikosti primárního nádoru, jeho rozsahu, šíření do regionálních lymfatických uzlin a na přítomnosti nebo nepřítomnosti vzdálených metastáz
- Systém TNM: T – tumor, N – lymfatické uzliny, M – vzdálené metastázy
- Určen na základě klinického a zejména radiografického vyšetření – CT, MR, pokud možno i na chirurgické revizi – doplní se patologem podle postižení uzlin – poté označen jako pTpNpM
- Zpravidla větší klinický význam než stanovení grade

- **T (tumor; označuje velikost nádoru)**

1. T_x (velikost nelze stanovit)
2. T₀ (není)
3. T₁
4. T₂
5. T₃
6. T₄ (prorůstá do okolních tkání – kůže, atd.)
7. T_{is} (carcinoma in situ)

- **N (nodus; říká, zda-li jsou postiženy regionální lymfatické uzliny)**

1. N_x (nelze stanovit)
2. N₀ (regionální lymfatické uzliny nejsou postiženy)
3. N₁
4. N₂
5. N₃

- **M (metastázy; říká, zda-li došlo k založení vzdálených metastáz)**

1. M_x (nelze stanovit)
2. M₀ (metastázy nejsou přítomny)
3. M₁ (metastázy jsou přítomny)

Ve finále se vytvoří **5 stádií s rozdílnou prognózou:**

- **St.0** – carcinoma in situ; bez metastáz
- **St.1** – malý, invazivní [karcinom](#); bez metastáz
- **St.2** – větší invazivní karcinom; může být nevelké postižení uzlin
- **St.3** – rozsáhlý invazivní karcinom; rozsáhlé postižení uzlin
- **St.4** – vzdálené metastázy při jakémkoli rozsahu primárního nádoru

64. Nepravé nádory (pseudotumory)

„Makroskopicky nádorům podobné léze, které v mikroskopu nádory nejsou“

1) Zánětlivé nádorové afekce

a) tumoriformní útvary vznikající na podkladě reparativních procesů – Schlofferův tumor = granulom v okolí nevstřebatelného materiálu

b) zánětlivé pseudotumory s neobjasněnou genezí – zánětlivý pseudotumor plic

c) specifické záněty – tuberkulom

2) Hyperplazie

- V některých případech makro i mikro těžko odlišitelné od pravého nádoru – např. pseudopolypózní zánětlivá hyperplazie sliznice tlustého střeva u ulcerózní kolitidy

a) **Difúzní hyperplazie** – nadledviny, přštítná tělíska

b) **Uzlovitá hyperplazie**

- = vzniká nadměrným růstem diferencované tkáně v závislosti na zvýšení trofických vlivů regulujících růst příslušné tkáně
- Nodózní struma, uzlovitá hyperplazie prostaty, jaterní cirhóza (představuje riziko rozvoje karcinomu)

c) **Pseudoepiteliomatózní hyperplazie**

- Např. pseudoepiteliomatózní hyperplazie dlaždicového epitelu v okrajích bércového vředu, chronická píštěl u chronické osteomyelitidy
- U některých dlouho trvajících zánětů dochází k cytologickým změnám buněk a poruchám architektury epitelu – dysplazie
- Při odstranění příčiny zmizí

4) **Hypertrofie** – např. juvenilní hypertrofie mléčné žlázy,...

5) Cysty

- = dutina s vlastní epitelovou výstelkou
- Podle četnosti: solitární x mnohotné, je-li orgán prostoupen = polycystóza
- Podle obsahu: serózní, mucinózní, mazové, rohové, koloidní, hemoragické (dehtové), plynové,...
- Podle vzniku: retenční, implantační, hyperplastické, fetální, parazitární, nádorové

6) **Ukládání cizorodého materiálu**

- Amyloidóza, uráty – dnové tofy, hlen – ganglion, tuky – xantelasmata

7) **Poruchy embryonálního vývoje**

- **Hamarcie** – plicní chondrohamartom, kožní névy

- **Choristie** – žlazové okrsky ve svalovině střeva – adenomyomy, kůra nadledvin, pankreatická tkáň v submukóze tenkého střeva (Saltykovův karcinoid) nebo žaludeční sliznice v Meckelově divertiklu (pozůstatek ductus omphaloentericus)

8) Polypy

- Zánětlivé – GIT
- Fibrovaskulární – nosní polyp při chronické rhinitidě
- hyperplastický

65. Epitelové nádory

U benigních nádorů značná diferenciacie, často těžko odlišitelné od normální struktury, epitelové buňky si i po nádorové transformaci udržují fyziologické funkce, zejména sekreční aktivitu.

Epitelové buňky mají tendenci k soudržnosti – **kohezivitu**, pomocí mezibuněčných spojů (E-cadherin, integrin).

U maligních nádorů mizí pravidelné uspořádání, skupiny buněk nebo individuálně prostupují stroma nebo plvaou v extracelulárním hlenu – disociace nádoru (epitelově-mezenchymoidní transformace)

Benigní nádory z povrchového epitelu – papilomy

- Definice dle Stříteského: vzhled mořských řas, bílý ohraničený, překáží esteticky
- z dlaždicového epitelu, z urotelu; rostou převážně exofyticky – třásnitý, bradavičnatý vzhled
- pokud stroma jen malé množství kolagenu s cévami – 1) **měkký papilom** – např. dlaždicobuněčný papilom uvuly, měkkého patra, laryngu, urotelový v močovém měchýři
- u dětí v laryngu často papilomatóza = mnohočetný výskyt dlaždicobuněčného papilomu

Dlaždicobuněčný papilom benigní, z urotelu prekancerózní – při recidivách transformace v papilokarcinom

- 2) Fibroepitelový papilom (např. verruca vulgaris) – větší množství stromatu, tužší, hrubší, květákovitý vzhled
- Mikro: prstovitá struktura, na povrchu hyperkeratóza, parakeratóza a bohatší papilárně vyběhající vazivo škáry
- 3) Invertovaný papilom – roste v čepech do hloubky, napodobuje růst karcinomu, vhodné vodítko pro diagnostiku je absence buněčných atypií – nejčastěji vestibulum naší, při neúplné exstirpaci recidivuje
- Papilomy často vznikají na podkladě HPV infekce
- 4) Intraduktální papilom – např. v mléčné žláze

Maligní nádory z povrchového epitelu

- Dle Stříteského
 - o bílý, tuhý, neostře ohraničený, exofytický (květák) nebo endofytický (drsná plocha nebo vřed pokud ulcerovaný)

- Makro formy podle konzistence: medulární, prostý, skirhotický

Dlaždicobuněčný karcinom (spinoceleulární, skvamózní)

- = jeho buňky schopnost diferenciaci do všech vrstev dlaždicového epitelu s převahou str.spinosum
- Mezi buňkami intercelulární můstky, mohou rohovatět – při invazi stromatu tvorba čepů a rohové hmoty přímo uvnitř – rohové koule, kankroidové perly, připomínají vrstvy cibule
- U méně diferencovaných monocelulární rohovatění; často se oba typy střídají v jednom nádoru
- Grade 3 – nerohovějící dlaždicobuněčný karcinom
- Výskyt: kůže, dutina ústní, larynx, farynx, jícen, anus, pochva, hrdlo děložní; v místech metaplazie – bronchiální sliznice
- Růst: exofytický – květákovitý útvar, endofytické – nádorová invaze do stromatu; zpravidla dominuje invazivní růst
- Verukózní karcinom – výhradně exofyticky rostoucí, dobře diferencovaný, těžko odlišit od dlaždicobuněčného papilomu – larynx, penis
- Endofyticky rostoucí na povrchu často nekrotizuje – vznik vředů
- U diferencovanějších forem na povrchu typicky suchý, zrnitý vzhled
- ROSTE LOKÁLNĚ INVAZIVNĚ A DESTRUKTIVNĚ, NEJPRVE METASTÁZY LYMFATICKOU CESTOU, POZDĚJI I HEMATOGENNĚ
- Vzniku často předchází prekancerózní léze – epitelové dysplazie (mírná, střední, těžká) a carcinoma in situ – odlišuje se od dysplazií ztrátou diferenciaci a polarizace buněk, přítomností atypií a atypických mitóz
- CIN, VIN, anus AIN

Nověji intraepitelová neoplazie (I-III)

 - Podle vrstev, které obsahují transformované epitelie a podle atypií
- V bronchiální sliznici stále léze in situ jako dysplazie a carcinoma in situ
- Na kůži intraepitelový nádor – aktinická (solární) keratóza – v atrofické kůži dlouhodobě UV
 - Nejčastější atrofická forma – kůže suchá, tenká, s hyper(para)keratózou, snadno se poraní; vzácněji rohová vrstva na prekancerózou mohutně vyvinuta – tvorba rohového čepu – cornu cutaneum
 - Klasifikace KIN I-III (keratinocytická intraepidermální neoplazie)
- Bowenova choroba – carcinoma in situ ženského (nyní VIN III) i mužského zevního genitálu a anu (AIN III) – charakteristický makroskopický vzhled – vlastní IN, chronická zánětlivá reakce stromatu a hyperpigmentace – hnědočervená barva

Bazocelulární karcinom (bazaliom)

- = vzniká z buněk podobných buňkám str.basale epidermis, nověji se soudí, že jde spíše o nádor z epitelů kožních adnex s blokem diferenciaci
- Mikro: invazivní růst do dermis a tvoří nepravidelné nádorové čepy – tvoří palisády, vnitřek mozaikovitý; nádorové buňky menší, bazofilnější
- Výskyt: kůže, v oblastech vystavených slunečnímu záření, nejčastěji obličej
- Makro: papula na povrchu s dilatovanými cévami, může připomínat melanom, někdy pigmentován melaninem až tmavě hnědý

- Roste místně destruktivně, zanedbané nádory exulcerují, rostou do šířky, destruuji měkké tkáně, někdy i kosti (ulcus rodens – Rodentia = hlodavci), recidivuje, ale metastazuje pouze výjimečně!!!
- Analog v zubu je adamantinom

Bazaloidní karcinomy

- Výskyt: sliznice – anus, horní část GIT, larynx, děložní hrdlo
- Lokálně agresivní + schopny metastazovat, odvozeny z dlaždicového epitelu

Karcinom z přechodního epitelu

- Oproti papilomu – více vrstev nádorových buněk, mitózy, atypie
- Plynulé přechody: benigní urotelový papilom – epitelové urotelové neoplazie – carcinoma in situ – papilární epitelové nádory s nízkým maligním potenciálem – vysokostupňový papilární karcinom (má více než 6 vrstev buněk, je to nádor již zpočátku maligní)
- Papilární členitost se s rostoucí malignitou stírá – vytváří se souvislejší masa nádorové tkáně
- Lokálně invazivní, prorůstá do hlubších vrstev, metastazuje lymfatickou cestou, pokročilá stadia i krevní cestou

Nádory ze žlázového epitelu a z epitelu orgánů

Adenomy = benigní nádory

- Napodobují strukturu žláz a tkání, ze kterých vycházejí, makro kulovité uzly, zpravidla dobře ohraničené, při invazivním růstu v okolí tlaková atrofie

Tubulární adenom

- Např. adenom tlustého střeva
- Roste většinou exofyticky, tvoří polyp = stopkatě exofyticky rostoucí patologická léze (je jich celá řada, např. nosní polypy nenádorového charakteru) >>> polypózní adenom
- Makro: několik mm až 1cm, méně často větší; mohou být i ploché nebo vpáčené
- Mikro: výstelka méně diferencovaná, bazofilnější buňky, snížená sekreční činnost pohárkových buněk až úplná ztráta hlenotvorby, buňky cylindrické, jádra se z bazální polohy dostávají do apikální (známka malignity)
- Podle diferencovanosti na adenomy s mírnou a těžkou dysplazií, jedná se o prekancerózní léze, v případě neošetření přechází v adenokarcinom

Vilózní adenom (analog papilomu)

- Typicky v rektální sliznici, růst v ploše, prstovité výběžky
- Vyšší riziko maligní transformace, často již diagnostikovány s invazí do submukózy
- Častěji se vyskytuje jako smíšená forma – adenom tubulovilózní – makro stopkatý
- Mnohočetné tubulární adenomy tlustého střeva = adenomatózní polypóza

Cystický adenom

- Nejčastěji ovarium – z povrchového epitelu, nebo z inkluzních epitelových struktur ve stromatu; vzácněji v pankreatu
- Patogeneze: trvalá sekrece hlenu, hlen neodtéká, dutina se rozšiřuje, pokud se epitel rovnoměrně množí – jednořadá výstelka cysty; pokud rychleji – papilární cystadenom (cystadenoma papilliferum)
- U těchto nádorů existují borderline cystadenomy a cystadenokarcinomy

- Obsah cysty: serózní, mucinózní, hemoragický
- Jedna cista – unilokulární; několik cyst – multilokulární

Folikulární adenom

- Folikuly štítné žlázy, vazivově opouzdřený

Solidní adenom

- Kompaktní uspořádání nádorových buněk
- Solidně trabekulární – hepatocelulární adenom
- Solidně alveolární – hypofýza
- Adenom z endokrinních žláz si často podržují endokrinní aktivitu

Karcinomy ze žlázového epitelu a z epitelu orgánů

- Dle Stríteského: řada variant – polypózní, plochý, miskovitý, zvrhovatěný, gelatinózní, difúzní
- Do jisté míry napodobují výchozí strukturu, ale většinou ztrácí schopnost terminální diferenciacie
- Na makro i mikro vzhledu se významně podílí stroma nádoru
 - o Carcinoma simplex – stroma a parenchym 1:1
 - o Medulární karcinom – stromatu málo, tenkostěnné cévy, nádor měkký až polotekutý
 - o Skirhotický karcinom – převažuje fibrovaskulární stroma, nádor tuhý až kamenný
- Většinou neopouzdřené, rostou invazivně a destruktivně do okolí

Tubulární adenokarcinom

- V tlustém střevě ho rozeznáme od adenomu invazí do submukózy (jinak často nepoznatelné)
- Růstově aktivní, četné mitózy, žlázy ztrácí pravidelný tvar, s překotným množením a postupnou invazí do střeva se postupně přestávají tvořit tubulární formace
- Dochází často k disociaci nádorových buněk – nacházíme jednotlivé buňky ve stromatu
- Některé právě výrazná disociace – difúzní karcinom
 - o Adenokarcinom žaludku s prstenčitými buňkami (hromadění v hlenu v cytoplazmě, odtlačení jádra na periferii)
 - o Skirhotický karcinom (např. žaludek) – disociovaný karcinom spojený s výraznou tvorbou fibrózního stromatu
 - o Gelatinózní karcinom – velká tvorba hlenu extra i intracelulárně
- Disociované karcinomy silně infiltrativní, snadno diseminují

Acinární karcinom

- Typicky prostata, stupeň diferenciacie klinicky významný pro odhad prognózy

Trabekulární karcinom

- Hepatocelulární – napodobuje trabekulární uspořádání jaterní tkáně bez organoidního uspořádání lalůček
- Solidně trabekulární, alveolární – karcinom ledviny, nadledvin, plic, mléčné žlázy,...

Cystadenokarcinomy

- Opět nejčastěji ovaria

Cylindrom – adenoidně cystický karcinom nízkého stupně malignity, výskyt v epidermis, mazových a slinných žlázách

Onkocytární nádory – zmnoženy orgány, zejména mitochondrie, eozinofilní a zrnitá cytoplazma; výskyt v štítné žláze, slinných žlázách, laryngu a plicích

Podvojný karcinom

- = schopnost diferenciacie do dvou buněčných linií
- Adenoskvamózní karcinom – exocervix/endocervix
- Adenoakantom = dlaždicová metaplazie v adenokarcinomu, děložní tělo
- Mukoepidermoidní karcinom = slinné, bronchiální žlázy, při převaze žlazových struktur nízkostupňový karcinom, při převaze dlaždicových epitelů je agresivnější

Nediferencovaný karcinom

- V podstatě všechny karcinomy mají nediferencované (anaplastické) formy
- **Dif.dg.: nozologická jednotka** – nediferencovaný, nazofaryngeální, lymfoepitelový karcinom
 - o Nádorové čepy karcinomu prostoupeny hojnými lymfocyty – nenádorová stromální reakce nebo zbytky lymfatické tkáně nazofaryngu, v cytoplazmě nádorových buněk prokazujeme EBV infekci, velmi maligní, časně metastazuje do krčních lymfatických uzlin, poté krevní cestou do plic a kostí, maligní ale ovlivnitelný terapií, u nás sporadický u mladších dospělých a dětí, v jihovýchodní Asii endemický
- Sarkomatoidní karcinomy = dediferencované epitelové karcinomy, jejich buňky nabývají vřetenatého tvaru připomínajíc vřetenobuněčný sarkom
- Neplést s karcinosarkomem!

Epitelové nádory s neuroendokrinní diferenciací

- Vychází z neuroendokrinních buněk – GIT, dýchací cesty, mléčná žláza, kůže,...
- 1)Karcinoid, dobře diferencovaný neuroendokrinní nádor**
 - Zejména GIT – nejčastěji appendix, ileum a dýchací cesty – trachea, bronchy/plíce; vzácněji pankreas a žlučové cesty
 - Mikro: středně velké polygonální buňky s uniformními kulatými jádry, typická přítomnost neurosekrečních granúl v cytoplazmě, průkaz stříbřením, imunohistochemicky – chromogranin A, synaptofyzin
 - Nejčastěji produkce serotoninu a substance P, ale i polypeptidy hormonální povahy – gastrin, somatostatin, CCK, kalcitonin, adrenalin,...
 - Makro: infiltrativní růst, proniká do hlubších vrstev
 - Prognóza: žaludek, duodenum, appendix – benigní (úmrtnost 3-6%), tenké střevo a další lokalizace nejisté chování (tenké střevo mortalita 20%), pokud prorůstá do svaloviny a na serózu, nebo má přes 1cm – lze očekávat metastázy
 - Karcinoidový syndrom – pokud metastazuje hematogenně do jater, masivní tvorba biologicky aktivních látek – flush, pocení, průjem
- 2)atypický karcinoid, středně diferencovaný neuroendokrinní karcinom**
 - Liší se zvýšenou mitotickou aktivitou, výraznější buněčné atypie, hlavně ložisková nekrotizace, nejstenosměrná distribuce neurosekrečních granúl
 - Klíčové pro diagnózu, mají horší prognózu
- 3)nízce diferencované neuroendokrinní karcinomy**
 - Omezená tvorba aminů, nejčastěji plíce, vzácně GIT, larynx, kůže,...
 - Zvláštní forma malobuněčný karcinom – buňky okrouhlé a oválné, někdy se podobají zrnu ovsu – ovískový karcinom
 - o nejčastěji plíce, vzácně i jinde, např. prostata
 - velkobuněčný karcinom – larynx
 - karcinom z Merkelových buněk – kůže obličeje, končetin
 - vysoce maligní, omezená terapie

Základní imunohistochemie je synaptofyzin a chromogranin A!

66. Mezenchymové nádory

Základní charakteristika

- Ubikvitní výskyt, ale **75% měkké tkáně končetin**, 10% trupu a retroperitonea
- **Většina vznik de novo** bez prokazatelného etiologického agens
 - o Některé s chemickými kancerogeny – sarkomy v jizvách nebo v okolí implantátů s PVC

- Radiace, HHV-8 – Kaposiho sarkom
- Některé familiární základ – hereditární mnohotné lipomy; mutace TP53,...
- **Biologická povaha** – 100x častěji se vyskytují benigní nádory
 - **Benigní** – nikdy nerecidivují
 - **Intermediální povahy (semimaligní tumory)** – lokální recidivy, nebo infiltrativní a destruktivní růst, vzácně metastázy (2%) – např.fibromatózy
 - **Maligní = sarkomy** – metastazují (20-100%), v závislosti na typiku a gradingu
 - Ještě vyčleněny **low grade sarkomy** – riziko metastáz 2-10%
- **Histologická klasifikace** – dnes nemyslitelná bez imunohistochemie a molekulární biologie; chybí kohezivita typická pro epitelové, velká produkce mezibuněčné hmoty – často obklopuje jednotlivé buňky; všechny produkce vimentin – pak se to různí

Nádory tukové tkáně

Lipom

- Benigní nádor ze zralých adipocytů, patří mezi nejčastější mezenchymové nádory
- **Makro:** v podkoží kulovité nebo mírně laločnaté útvary měkké konzistence, žlutá barva na řezu; většina víceméně zřetelné pouzdro; výskyt i v intermuskulární lokalizaci
- **Mikro:** téměř se neliší od zralých adipocytů
- **Varianty:** angiolipom, myolipom, chondroidní lipom, lipoblastom – přítomný již při narození

Hibernom

- Relativně vzácný, z hnědé tukové tkáně
- **Výskyt:** mladí jedinci v oblasti končetin, trupu a hlavy

Liposarkom

- Ve stejných lokalizacích jako lipom
- **Mikro:** lipoblasty – větší, někdy zmnožená jádra obsahující více chromatinu, jedna nebo více drobných vakuol v cytoplazmě; výrazně buněčnější, četnější mitózy
- **Makro:** multinodulární léze žlutavé barvy s ložisky nekrózy, v oblasti retroperitonea nebo končetinách značně velké rozměry
- Dobře diferencovaný liposarkom, myxoidní liposarkom, pleomorfní liposarkom, dediferencovaný liposarkom – první nejlepší, poslední nejhorší

Fibroblastické a myofibroblastické nádorovité léze a nádory

1)reaktivní fibroblastické léze

- **Morfo:** uzlovité struktury připomínající nádory, jak z makro tak i mikro hlediska; jsou to však zcela benigní afekce
- **Etiologie:** možné uplatnění traumatu
- nodulární fasciitida, proliferativní myozitida, elastofibrom, osifikující myozitida, ischemická fasciitida – u imobilizovaných v oblasti kostních prominencí

2)fibromatózy

- infiltrativní růst, velká tendence k vzniku recidiv, nikdy nemetastazují >>> benigní fibroblastové a myofibroblastové afekce
- **Povrchové (fasciální) fibromatózy**
- **palmární fibromatóza – Dupuytrenova kontraktura** – v oblasti dlaně uzlovitá ložiska myofibroblastů, které fibrotizují
- **plantární fibromatóza – Ledderhoseho choroba**
- **penilní fibromatóza – Peyronieho choroba**

3) fibromatózní nádory dětí

- benigní léze, v dospělosti se nevyskytují – fibrózní hamartom dětí, infantilní digitální fibromatóza,...

4) fibrom šlachové pochvy

- šlachy rukou, příznivá prognóza, malý nádorový uzel z vřetenitých fibroblastů – zavzatý v kolagenním vazivu

5) fibrosarkom

- **infantilní forma** – může být i kongenitální, vzácně metastazuje
- **adultní forma** – metastazuje
- **mikro**: výrazně buněčnější, nádorové buňky atypické, uspořádané ve fascikly podobné hejnům mořských ryb – herring bone pattern
- patří sem i myxofibrosarkom
- prognóza se zhoršuje s vyšším stupněm malignity

6) CD34+ fibroblastické nádory

Extrapleurální solitární fibrózní nádor

- ubikvitní výskyt, benigní, v 10% nutné počítat s agresivním chováním, včetně metastáz

Dermatofibrosarcoma protuberans

- povrchově rostoucí semimaligní či nízce maligní sarkom, vytváří uzlovité útvary především v dermis a v podkožní tkáni hrudníku
- velká tendence ke vzniku recidiv, při kompletní exstirpaci výborná prognóza; až v 1/3 případů transformuje v fibrosarkom
- **mikro**: rohožkovité uspořádání buněk

Myxomy a myxoidní sarkomy

Myxom

- **makro**: rosolovitá konzistence

- **mikro:** velké množství řídké mezibuněčné hmoty bohaté na kyselé mukopolysacharidy, v hmotě uloženy vřetenité a hvězdicovité buňky podobné fibroblastům
- intramuskulární myxom, myxom podkoží v blízkosti kloubů, myxom levé síně

Myxoidní sarkom

- myxoidní liposarkom, fibromyxosarkom – příznivější povaha než bez myxoidní příměsi

Myofibroblastické nádory

- vřetenité buňky podobné fibroblastům s svazky myofilament
- myofibroblastom prsní žlázy
- zánětlivý myofibroblastický nádor – je zde také příměs zánětlivého infiltrátu, nejspíše HHV-8, nutné pozorování
- nízce maligní myofibroblastický sarkom

Fibrohistiocytární nádory

- rozsáhlá skupina afekcí různé biologické povahy, buněčná populace z fibroblastů a buněk připomínajících normální histiocyty – vytváří storiformní, rohožkovité formace (jako ručně tkané indiánské koberce)
- histiocytární původ nádorových buněk nebyl prokázán, v nádoru je také příměs normálních histiocytů

Fibrózní histiocytom

- častý benigní nádor kůže a měkkých tkání, event.kostí

Atypické fibrózní histiocytomy

- recidivují, zakládají metastázy

Obrovskobuněčný nádor šlachové pochvy

Maligní fibrózní histiocytom

- podle WHO: zánětlivý, obrovsko-buněčný, pleomorfní – tato varianta v podstatě odpovídá nediferencovanému pleomorfnímu sarkomu
- diagnóza většinou per exclusionem, všechny vysoký stupeň malignity a špatná prognóza

Nádory z hladké svaloviny

- **výskyt:** podkoží, GIT, vnitřní genitál, mezenterium, omentum

Leiomyom

- **makro:** dobře ohraničený bělavý útvar elastické konzistence
- lokální excize dostatečným léčebným postupem
- angiomyom

Leiomyosarkom

- **výskyt:** především ženský genitál a měkké tkáně, nutné počítat i jinde
- **morfo:** větší buněčnou, zvýšená mitotická aktivita, buněčné atypie, nekrózy
- kritérium – určení mitotického indexu

Nádory příčně pruhované svaloviny

Rhabdomyom

- **výskyt:** kardiální rhabdomyom, měkké tkáně – hlava, krk, ženský genitál
- zcela benigní, v případě kardiálního často s tuberózní sklerózou

Rhabdomyosarkom

- **výskyt:** hlava, krk, genitourinální ústrojí, měkké tkáně končetin
- **embryonální rhabdomyosarkom**
 - o převážně děti, rekapituluje embryonální vývoj koster.svalu
 - o především oblast močového měchýře a vnitřního genitálu – vytváří polypoidní uzly
- **alveolární rhabdomyosarkom**
- **pleomorfní rhabdomyosarkom**
 - o častější u dospělých, vysoce maligní forma nádoru

Nádory z krevních cév

Hemangiom

- **makro:** červená plošná ložiska v kůži, nebo krevnaté uzlovité útvary snadno krvácející při poranění

Kapilární hemangiom

- **výskyt:** oblasti hlavy a krku, především po narození nebo v dětském věku, mohou spontánně regresovat procesem fibrotizace
- **dif.dg.: pyogenní granulom** – neví se jestli nádor, nebo reaktivní hyperplazie cév v místě hojivého procesu po traumatu – kůže nebo slizniční povrch – nápadně připomíná cévnatou granulační tkáň

Kavernózní hemangiom

- = název od podobnosti s kavernózními tělesy genitálu
- **Mikro:** ohraničená vazivová septa obsahující svazky buněk hl.svaloviny
- **Výskyt:** kůže, játra – zdroj krvácení – punkce,trauma

Senilní angiom (cherry angioma) – na rtech vznikají cévní ektázie

Arteriovenózní hemangiom

- Nenádorová vaskulární léze tvořená arteriovenózními spojkami
- **Výskyt:** kůže končetin, mozkové pleny
- **KO:** hypertrofie končetiny, srdeční selhání, konzumpční koagulopatie

Angiomatóza = difúzní forma hemangiomu

Hemangioendoteliom

- Lokálně agresivní, velká tendence k vzniku recidiv, vzácně metastazují

Kaposiho sarkom

- Lokálně agresivní endotelový nádor vyskytující se v kůži, na sliznicích, ve vnitřních orgánech
- Klasická varianta – muži, středozemní oblast
- Endemická forma – děti, Afrika
- Iatrogenní forma – imunosuprimovaní, po transplantaci
- U pacientů s AIDS – nejagresivnější chování – nejčastěji oblast nosu
- Etiologie: HHV-8
- Mikro: jemné cévy, samostatné větvené nádorové buňky CD34+ pozitivních endotelií

Hemangiosarkom

- Nádorové epitelové buňky známky maligní transformace

Glomus tumor

- **Glomové tělísko** = arteriovenózní anastomóza obklopena modifikovanými buňkami hladké svaloviny
- **Výskyt**: subungvální oblast, vzácněji vnitřní orgány nebo kosti
- **Makro**: do 1cm, provázeny bolestí – hlavně chlad a dotek

Nádory z lymfatických cév

Lymfangiom

- **Výskyt**: především kůže, ale i GIT, vnitřní orgány, kosti
- Opět kapilární, kavernózní
- **Makro**: puchýřnaté útvary (cirkumskriptní lymfangiom), pomalu se zvětšující zarudlá plaka (progredující lymfangiom) – někdy bez nádorového původu, v místech poranění nebo drobného chirurgického výkonu

Lymfangiosarkom

- Většinou vznik v terénu dlouhotrvajícího lymfedému – např. po operaci karcinomu prsu

Chondrogenní nádory

- Benigní – chondromy, osteochondromy
- Nejistá biol.povaha – chondroblastom, chondromyxoidní fibrom
- Maligní – chondrosarkomy
- Ollierova choroba = enchondromatóza – mnohočetný výskyt chondromů

Osteogenní nádory – benigní – osteom; přechodná – osteoblastom; maligní -osteosarkom

73. Interakce viru a hostitelské buňky

Virus je obligatorní IC parazit, jehož replikace závislá na metabolismu buňky, virion tvořen DNA nebo RNA, kterou aplikuje dovnitř buňky a u některých při agregaci vznik charakteristických cytoplazmatických nebo intranukleárních inkluzí

Interakce z hlediska onemocnění

- **a)akutní přechodná onemocnění** – rýma, chřipka
- **b)chronická infekce** – hepatitis B
- **c)latentní infekce** – pásový opar, herpes simplex
- **d)nádorová transformace**

Mechanismus virového poškození

Tkáňový tropismus = schopnost infikovat pouze určitý typ buněk, dáno expresí receptorů na povrchu buněk, dále ovlivněno specifickými fyzikálními a anatomickými bariérami

Po vstupu viru do buňky

- a)inhibice syntézy DNA, RNA, proteinů
- b)včlenění virových proteinů do PM – poškození integrity, fúze buněk – např. virus spalniček, herpesviry
- c)lýza, apoptóza hostitelské buňky
- d)stimulace imunitního systému – virové proteiny na povrchu buňky – pak třeba aktivace apoptózy
- e)poškození hostitelské antimikrobiální ochrany – možný vznik sekundárních infekcí
- f)stimulace proliferace a nádorové transformace

74-75. Morfologické projevy nejčastějších virových infekcí sliznic a kůže, respiračního traktu

POXVIRY

a)Variola

- **V dnešní době neexistuje** – vymýceno preventivní vakcinací
- Klinický obraz: exantém kůže – makuly, papuly, pustuly se zakrvácením, krusty a diseminované nekrózy orgánů
- Balonovitá degenerace buněk epidermis, postupná tvorba papul, vezikul, občas hemoragické pustuly – po zaschnutí krusty – po odloučení vznik okrouhlých jizev
- I sliznice a orgány – slezina, játra, lymf.uzliny, ledviny, varlata – podobný obraz až nekrózy s hemoragiemi

b)Vakcinie

- Dříve v souvislosti s vakcinací, léze v oblasti inokula, morfologie jako variola

c)Molluscum contagiosum

- Benigní, mnohočetné útvary na kůži, papuly s kráterovitým vpáčením centra, onemocnění několik měsíců až let, poté mizí

Influenza (ortomyxoviry)

- **Katarální forma** – katarálně hemoragický zánět s lymfocyty v infiltrátu; možná bakteriální superinfekce – krupózní, nekrotizující tracheitida
- **Pneumonická forma** – „atypická“ pneumonie s blankami, bakteriální superinfekce často stafylokoky – až rozpadová pneumonie
- U dospělých je nejčastější komplikací bronchitida, či bronchopneumonie
- Vakcinace nechrání 100% kvůli častým mutacím a změnám povrchových antigenů těchto virů (HN)
- Vzácné poškození jiných orgánů – CNS, myokarditida, epikarditida, pankreatitida
- Na parenchymových orgánech (hlavně játra, ledviny, koster.sval) – **kalné zduření**
- V přímých svalech břišních spatříme **Zenkerovu voskovou nekrózu**

Respirační syncytiální virus – bronchiolitidy, pneumonie

SARS – Těžký akutní respirační syndrom

- Závažné onemocnění, objevilo se roku 2002 v Číně a JV Asii
- Způsobují koronaviry, inkubační doba 2-10 dní
- Klinický obraz: horečka, malátnost, bolesti svalů, dušnost, GIT příznaky
- Mortalita 10%
- Mikro: difúzní alveolární poškození

Spalničky

- Vyrážka převážně na obličeji, trupu a HK v důsledku dilatace kožních cév, edému a nespecifických perivaskulárních infiltrátů
- **Koplikovy skvrny** v dutině ústní – nejprve exantém, následné ulcerace tvářové sliznice proti molárům
- Spalničková pneumonie
- Vzácné komplikace: subakutní sklerozující panencefalitida, inkluzní encefalitida (u imunokompromitovaných)

Infekční mononukleóza

- EBV, způsobuje pseudomembranózní anginu, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie
- Může se usídlit v játrech a při imunosupresi způsobit hepatitidu

Zarděnky

- Podobné spalničkám, typický exantém obličej, trup, končetiny

Herpesvirus simplex – HSV-1, HSV-2

- **Herpes labialis** – balonová degenerace epitelových buněk, po prasknutí kryty krustou, někdy povrchové ulcerace

- **Gingivostomatitida (HSV-1)** – vezikulární erupce od jazyka, po hypofarynx
- **Genitální herpes** – možnost přenosu na novorozence – generalizovaná lymfadenopatie, splenomegalie, nekrózy v orgánech
- **Herpetická epitelová keratitida, herpetická stromální keratitida**
- **Diseminovaná kožní a viscerální herpetická infekce** – u imunosuprimovaných
- **Kaposiho sarkom** – HHV-8

Varicella

- **Mechanismus infekce:** virus má cytopatický účinek – dochází ke zduření buněk – splývání postižených buněk a tvorba mnohojaderných syncytií a balonovitá degenerace epitelu
- **Respirační onemocnění s kožní vyrážkou** – začíná na trupu, postupuje na hlavu a končetiny – vezikuly praskají, pokrývají se krustou a hojí se regenerací bez jizev – bakteriální (zejména stafylokoková) infekce může způsobit jizvení

Herpes zoster

- Vzniká reaktivací latentní infekce varicella-zoster viru
- Vezikulární léze, svědění, pálení, ostrá bolestivost
- Podél senzitivního nervu do oblasti dermatomu – nejčastěji interkostální nervy, dále končetiny a oko (herpes ophthalmica)

Lidské papilomaviry

- Verruca vulgaris, plantaris, condyloma accuminatum, lata, papilomatóza laryngu
- Perzistující infekce charakteru prekancerózních lézí

76. Mechanismus bakteriálního poškození

1) adheze a invaze do buněk – adheziny, invaziny – umožní přetrvat v organismu, průnik do nefagocytujících buněk

2) produkce toxinů – G+ exotoxiny – termolabilní, účinkují již v malých dávkách, specifické, značná biologická i antigenní aktivita – imunitní odpověď na ně příznivá x nepříznivá – septický šok, DIC, ARDS. G – endotoxiny (LPS) – účinné jen po rozpadu bakterie, termostabilní, nemají specifické účinky, vyvolávají obecné příznaky otravy – horečka, kožní reakce, zánět střev s průjmem,...

3) vyvolání zánětlivé reakce a produkce cytokinů

4) navození imunopatologických reakcí – granulomatózní zánětlivá odpověď při TBC, poškození hepatocytů při hepatitidě B, poststreptokoková glomerulonefritida

77. Projevy infekce – celkové a místní

Celkové infekce = generalizace infekčního procesu hematogenní cestou

- **a) bakteriémie** = v krvi kolují jednotlivé bakterie, jejich účinnost zablokována RES – klinicky se proto neprojevuje, komplikace: zachycení bakterií na poškozených místech – vznik sekundární infekce
- **b) seps** = stav, při němž mikroorganismy a jejich toxiny převládnu nad možnostmi imunitního systému
 - o **KO**: septická horečka, aktivace RES, lymf. systému; septická aktivace sleziny – výrazně zvětšená, 200-250g, pouzdro napjaté, červená pulpa se stírá; lymfatické uzliny zvětšené, výrazně dilatované sinusy
- **c) pyémie** = stav podobný sepsi, avšak spojen s přítomností infikovaných trombů v krvi a s tvorbou mnohočetných metastatických ložisek >>> septické infarkty
 - o předpokladem vzniku: hnisavá tromboflebitida, hnisavá endokarditida

1. centrální pyémie – vznik infekčních trombů nejčastěji na mitrální a aortální chlopni – septické infarkty v orgánech

2. periferní pyémie – východiskem tromboflebitida – infikované tromby do plic – infarkty a postupně metastatické abscesy; převážně pod pleurou

3. portální pyémie – tromboflebitida v portálním řečišti, zejména při hnisavé apendicitidě, vznik metastatických abscesů v játrech

4. umbilikální pyémie – hnisavá tromboflebitida dosud neuzavřené pupeční žíly novorozence, kombinace portální a periferní pyémie

Lokální infekce = nedochází k hematogennímu rozsevu bakterií, můžou produkovat toxiny – toxémie (např. difterie)

78. Morfologické projevy nejčastějších grampozitivních bakteriálních infekcí

G+: stafylokoky, streptokoky, difterie, listerióza, antrax, nokardie, klostridie

G+ koky

Stafylokoky

- Sklon k tvorbě ohraničených ložisek s nekrotickou složkou = **ABSCESSY** – k ohraničení zánětu vytvořením fibrinového lemu přispívá plazmakoaguláza produkovaná některými typy stafylokoků
- **Etiologie**
 - o **STAU** – kožní léze, osteomyelitidy, pneumonie, endokarditidy, potravinové otravy, syndrom toxického šoku

- **STEP** – oportunní infekce
- **Lokální x celková infekce** – generalizace velmi často jako metastazující sepse nebo pyémie

Stafylodermie = hnisavé stafylokokové záněty kůže

- **Furunkl** = abscedující hnisavý zánět vlasového folikulu nebo kožních žlázek, vyvolává nekrózu epitelu a šíří se do okolí, nekrotické hmoty se provalí navenek
- **Karbunkl** = splynutí několika furunklů
- **Panaricium** = hnisavý zánět měkkých tkání prstů, může jít na šlachové pochvy i kosti
- **Paronychium** = hnisavý zánět nehtového lůžka, trauma, tříska,...
- **Hydradenitis suppurativa** = chronický hnisavý zánět v oblasti axilárních apokrinních žláz

Stafylokoková mastitida

- = hnisavý intersticiální zánět laktující mléčné žlázy, zdroj infekce nejčastěji nosohltan novorozence

Stafylokoková osteomyelitida

- Většinou hematogenní původ – následek metastazující sepse, vleklé onemocnění vedoucí k amyloidóze

Alimentární enterotoxikóza provázená šokem

- Náhle vzniklý průjem, rychle odeznívá, zdroj nejčastěji furunkl, panaricium, faryngitida u kuchaře,...

Toxický šokový syndrom

- Vaginální tampony, pneumonie, méně často jiné bakterie jako streptococcus pyogenes
- = fatální febrilní stav, hypotenze, dermatitida, křeče, bezvědomí, multiorgánové selhání

Sekundární stafylokokové infekce

Streptokoky

- V dětství převládá pyogenní účinek, v dospělosti méně, velmi podobné stafylokokové infekce, ale menší tendence k vzniku abscesů

α-hemolytické

- **Streptococcus pneumoniae** – lobární (krupózní) pneumonie – netvoří toxin, ale rychle se množí a je velmi invazivní; ulcus serpens corneae, primární pneumokoková peritonitida, pneumokoková meningitida
- **Streptococcus mutans** – zubní kaz

β-hemolytické

- **Streptococcus pyogenes** – erysipel (růže), faryngitida, **spála**, impetigo
 - **Spála** – malinový jazyk + angina + exanthem

- Způsobena erythrogenním toxinem
- Komplikace: šíření do krve – sterilní následky – revmatická horečka, glomerulonefritids – „Revmatická horečka klouby líže, srdce hryže“

Následky streptokokových reakcí – akutní glomerulonefritida, revmatická horečka (pankarditida + artritida)

G+ tyčky

- **aerobní nesporulující** – *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix*
- **aerobní sporulující** – *Bacillus anthracis*

Difterie (záškrt)

- ***Corynebacterium diphtheriae*** produkuje exotoxin blokuující syntézu proteinů hostitelské buňky, vstupní brána infekce – respirační trakt, ženský genitál, oko, operační rány, popáleniny
- Vdechnutý mikroorganismus produkuje exotoxiny – nekrózy, fibrinózně hnisavý exsudát – pablány – po jejich stržení krvácení
- Exotoxin vyvolává intersticiální myokarditidu – s dystrofickými změnami kardiomyocytů – kalné zduření, steatóza, myolýza
- Polyneuritidy – obrny svalů oka, krční, trupové, končetinové, brániční – rozpad myelinových pochev s zánětlivou exsudací v intersticiu nervů

Listerióza

- ***Listeria monocytogenes***, brány infekce: trávicí, respirační, urogenitální trakt; náchylní zvláště novorozenci, těhotné ženy, imunokompromitovaní
- **Adnatní listerióza** – transplacentární cestou, listeriové nekrózy placentárních klků, zánět plodových obalů – potrat, předčasný porod, neonatální sepse
 - Diseminované postižení všech orgánů – v orgánech nažloutlé uzlíky velikosti špendlíkové hlavičky, sliznice v místě uzlíků ulcerovaná
- **Mikro:** neutrofilie, abscesy, nekrózy
- **Listerióza dospělých** – listeriová angína, rinitida, otitida, listeriová meningitida, meningoencefalitida

Antrax (sněť slezinná)

- *Bacillus anthracis* produkuje toxin, vzácná zoonóza – farmářská, divoká zvířata
- **Antraxová pneumonie** – hemoragicko-nekrotický zánět
- **Gastrointestinální antrax** -nekrotizující gastroenteritida nebo kolitida
- Typické je multiorgánové postižení
- Typickým nálezem je septický tumor sleziny

Enterococcus – podmíněný patogen – záněty močových cest, peritonea

79. Morfologické projevy nejčastějších gramnegativních bakteriálních infekcí

G- koky

Gonorea (kapavka)

- ***N.gonorrhoeae***, citlivý pouze člověk, jediný zdroj infekce
- Bakterie se pevně váží na urotel – šíří se per continuitatem do pohlavních orgánů, tendence ke generalizaci infekce je malá
- **Morfo:** hnisavý zánět s tendencí k tvorbě abscesů a přechodu do chronicity

Muž

- Začíná jako katarální hnisavá uretritida > prostatitis ascendens, epididymitis purulenta, vesiculitis seminalis purulenta
- Dochází k tvorbě abscesů, zánět má tendenci k chronicitě – jizevnatá obliterace kanálků nadvarlete – možný podklad sterility muže
- Nebo striktura uretry – predilekční místo pars membranacea urethrae

Žena

- Typický projev: katarálně hnisavá kolpitida a cervicitida > přechod do dělohy a tuba uterina, v vejcovodu vysloveně chronický hnisavý charakter – obliterace vejcovodů – sterilita

Meningokoková cerebrospinální meningitida

- Převážně mladiství a mladí dospělí, ***N.meningitis***
- Zdroj infekce člověk, přenos kapénkovou cestou, vstupní brána nosohltan, šíření hematogenní cestou – doprovázeno endotoxinovou reakcí – meningokoková sepsse může vést k smrti
- Spousta lidí inaparentní nosiči
- Příznaky: **1)nejprve nazofaryngitida, 2)meningokoková sepsse** – obraz šoku s purpurou na trupu a končetinách s masivní oboustranná hemoragie do nadledvin – příčinou je DIC; **3)meningeální změny** – hnisavá leptomeningitida převážně na konvexitě

G – aerobní tyčky

Bordetelové infekce – černý kašel – ***B.pertussis a parapertussis***

- Téměř výhradně kojenci, mladší děti, lokalizované postižení dýchacích cest a paroxysmální kašel
- Ulcerózní faryngitida, tracheobronchitida, peribronchiální uzliny zvětšené, hemoragie ve spojivkách a v uzdičce jazyka trhliny – trauma při kašli

Pseudomonádové infekce

- Respirační trakt, močové cesty – imunosuprimování

- Pneumonie, enterokolitidy, meningitidy, otitidy, konjunktivitidy, sepse

Legionelové infekce

- Všechny potenciálně patogenní – nejčastější u pacientů se sníženou imunitou – častá nozokomiální nákaza
- Vyskytuje se ve vodách
- ***Legionella pneumophilla*** – **legionářská nemoc** – klinicky závažná pneumonie

Brucelózy

- Zoonozy, u zvířat způsobují aborty, u člověka se množí v lymf.uzlinách, poté hematogenní rozsev
- Akutní forma – vzácná
- Chronická forma – kachektizace, hyperplazie RES;
- slezina, lymf.uzliny, játra – granulomy s centrální nekrózou podobné tuberkulózním uzlíkům

Franciselové infekce

- ***Francisella tularensis*** – **tularémie** – zaječí nemoc, postihuje hlodavce
- **a)ulceroglandulární typ** – primární infekt na ruce, zduření axilárních uzlin
- **b)okuloglandulární typ** – vstup oční spojivka, zduření preaurikulárních, cervikálních uzlin
- **c)tyfoidní typ**
- **d)glandulární typ**
- **e)pneumonický typ**
- opět zánětlivý proces granulomatózního charakteru – miliární uzlíky – játra,slezina, plíce, ledviny

Kampylobakterové infekce – gastroenteritida, kolitida

Helikobakterová infekce

G- fakultativně anaerobní (enterobakteriální infekce)

Kolibacilární infekce – *E.coli*

- mimo střevo pyogenní charakter, sklony k sepsi – hnisavá peritonitida, záněty žlučových, močových cest, pyelonefritidy
- Ve střevě – pablánová až nekrotizující enteritida – snížená rezistence – imunita, infarzace
- Mimořádně vnímaví jsou kojenci – těžká enteritida s ulceracemi
- Kolibacilární sepse není vzácná – způsobuje endokarditidu, často na podkladě močové nebo žlučové infekce

Klebsielové infekce

- ***Kl.pneumoniae*** – lobární pneumonie – hlenovitý exsudát, malé množství fibrinu, tvorba abscesů; také rinitis, otitis
- ***Kl.rhinoscleromatis*** – původce infekčního skleromu (rinoskleromu) – tuhé ulcerující infiltráty nosní sliznice a nosohltanu – sporadicky jižní Morava a východní Slovensko

Salmonelózy

- 1)septický charakter břišního tyfu nebo paratyfu – ***S.typhi, paratyphi***
 - o 1.stadium dřeňové infiltrace
 - o 2.stadium nekrózy a příškvarů
 - o 3.stadium zvrhedovatění
 - o 4.stadium hojení vředů
- 2)metastatické hnisavé s lokální manifestací – klouby, kosti, meningy
- 3)gastroenteritické formy salmonelózy – ***S.typhimurium***

Shigelózy

- **Bacilární dyzenterie (úplavice)**

Cholera

Yersinia

Hemofilové infekce

82. Infekce anaerobními bakteriemi

A.Nesporulující anaerobní bakterie – obdobný obraz infekcí, neumožňuje odhalit původce, velmi časté infekce, vždy endogenní a hnisavý charakter

Zástupci: G+ koky – součást fyziologické flory, G+ tyčky – Lactobacillus, Propionibacterium, Actinomyces, G- koky, G- tyčky – Bacteroides, Fusobacterium

B.Sporulující anaerobní bakterie – klostridia

1)Abscesy – oblast hlavy, krku – mikroflóra úst a faryngu; abdominální abscesy – anaeroby GIT, bledý, odporně páchnoucí hnis

2)Aktinomykotické infekce

Aktinomykóza

- Onemocnění vyvolané ***Actinomyces israelii***, má vlákna podobná mykózám, asi téměř vždy endogenní infekce, chronického rázu

Podle lokalizace

- **1)cervikofaciální** – nejčastější, příznivá prognóza, začíná především na dásních dolní čelisti, akutní hnisavý zánět s přechodem do chronicity, tvorba abscesů s píštělemi, možná deformace okolních tkání
- **2)intrathorakální** – především postižení plic a perikardu – vdechnutím z úst, hematogenním rozsevem, nebo šířením per continuitatem z jiného ložiska
 - o **Aktinomykóza plic** – chronická abscedující pneumonie, pleurální srůsty, může se provalovat navenek

- **Aktinomykóza perikardu** – srůsty mezi oběma listy, četné abscesy – průnikem do myokardu a srdečních dutin mohou vést k pyémii
- **3)abdominální** – většinou propagace z hrudníku, vzácně primární střevní infekce; je to chronický hnisavá fibroproduktivní zánět – srůsty orgánů, píštěle, možná tromboflebitida s portální pyémií
- **4)kožní aktinomykóza primární** – vznik **aktinomykomů** = tuhé, nepřesně ohraničené útvary prostoupené abscesy, zjizvené; v abscesech jsou drůzy = kolonie aktinomycet s kompaktním centrem a radiálním uspořádáním vláken kyjovitého tvaru na periférii

3)Klostridiové infekce

- **Vstup do organismu:** nejčastěji poranění, popř.perorálně, endogenní zdroj většinou GIT, méně často žlučník, vagina

Klostridiová celulitida, klostridiová myonekróza (plynatá sněť)

- **Etiologie: histotoxická klostridia** – celkové toxické příznaky + nekrotizující účinek v ráně
- Z celkových toxinů hlavně lecitináza – poškození buněčných membrán
- **Klostridiová celulitida** – méně závažná, lokalizovaná, nebolestivá infekce povrchových ran
- **Klostridiová myonekróza** = závažné, život ohrožující postižení svalů následované toxémií
 - *Cl.perfringens, C.novyi, septicum, histolyticum,...*
- **Klostridiová myonekróza stěny žlučníku, stěny dělohy – myometritis emphysematosa** – hlavně kriminální potraty, nekrotizující enterokolitida novorozenců – požití kontaminovaného mléka *C.perfringens*

Tetanus

- Ranná infekce, **Cl.tetani**, malá invazivní schopnost, produkce neurotoxinu **tetanospazmin** – neurální cestou do předních rohů míšních – blokuje inhibiční neurotransmittery – vyvolává tonické křeče kosterních svalů
- Nejdříve žvýkácí svaly – **risus sardonicus** (ptž krátký průběh kranálních nervů), postupně celé tělo + **opistotonus + trismus**
- Ve svalech **Zenkerova vosková nekróza**, u zemřelých s tetanem nápadná posmrtná ztuhlost

Botulismus

- **C.botulinum, botulotoxin** – blokuje uvolňování Ach na nervosvalové ploténce, důsledkem těžká paralýza respiračních a kosterních svalů, a zástava srdce z bulbární paralýzy
- **Počáteční příznaky:** chabé obrny svalů inervovaných mozgovými nervy – dvojité vidění (diplopie), ptóza víček, poruchy polykání, slinění,...
- Špatně tepelně opracované maso, rybí i zeleninové konzervy

Pseudomembranózní kolitida

- Endogenní zdroj toxinů – **Cl.difficile**, většinou po podávání širokospektrých ATB
- **Makro:** hyperémie sliznice tlustého střeva, adheující žluté povlaky
- **Mikro:** nekróza sliznice pokrytá fibrinovou pablánou

83. Infekce obligatorními intracelulárními bakteriemi

Obligatorní bakterie = proliferují pouze uvnitř hostitelské buňky, která jim zčásti nebo zcela poskytuje ATP, přežít mohou i mimo ně

Chlamydiové infekce

- **Struktura jako bakterie, cyklus jako virus**

Chlamydia trachomatis – několik sérotypů, vyvolávají několik onemocnění

Genitální infekce

- **Muži** – negonokoková uretritida, epididymitida, prostatitida; mohou být doprovázeny faryngitidou, konjunktivitidou a bolestivou monoartritidou – Reiterův syndrom
- **Ženy** – většinou asymptomaticky, nebo ve formě sekrece mukopurulentního cervikálního hlenu, edému a epiteliálních lézí cervixu; chlamydiová cervicitida může vést k endometritidě, salpingitidě a tubární sterilitě

Lymphogranuloma venereum – chronické onemocnění přenosné pohlavním stykem

- Sérotyp L – především tropy, subtropy
- Typické lokalizace: urogenitální trakt, oko, dutina ústní, rektum (homosexuálové)
- 3stadia nemoci
- 1. Za 1-2týdny po expozici tvorba nebolestivých vezikulárních nebo ulcerativních lézí na zevním genitálu, spontánně se zhojí
- 2. Za několik týdnů zduření inguinálních lymfatických uzlin, horečka a zimnice, uzliny splývají v pakety – vytvářejí mnohotné píštěle = poradenitis
- 3. Rozsáhlý produktivní zánět genitálu a konečníku s hlubokými vtaženými jizvami a píštělemi, u mužů elefantiáza glans penis a předkožky, u žen elefantiáza vulvy a chronická ulcerózní proktitida
- Mikro: v postižených uzlinách plazmocyty, epiteloidní histiocyty, centra ložisek nekrotizují, jsou infiltrovány polymorfonukleáry – vzniká obraz granulomatózně purulentního zánětu s následným jizvením

Trachom

- V tropech a subtropích nejčastější příčina slepoty
- = chronická keratokonjunktivitida, přenos přímým osobním kontaktem
- 3stadia
- 1.zánětlivé – bělavé uzlíky (folikulární zrna) na spojivce horního víčka – nekrotizují – sliznice kolem nich rudá,zduřelá
- 2.hypertrofické stadium – folikulární zrna se zvětšují, trachomový pannus – přes rohovku přerůstá vaskularizovaná bílá membrána
- 3.jizevnaté stadium – tvorba šedých nebo bílých jizev na spojivce

Chlamydia psittaci – psitakóza

- Chovatelé papoušků – atypická pneumonie, spojená s hepatitidou a myokarditidou

Rickettsiové infekce

Tyfová (skvrnivková) onemocnění

- Charakteristická invazí rickettsií do buněk endotelu – změny na cévách zodpovědné za kožní erupce

Epidemický tyfus (skvrnitý tyfus)

- ***Rickettsia prowazekii*** – přírodní rezervoár člověk – vektor **veš šatní** – množí se v jejím GIT, na člověka traumaty v kůži
- Vysoká mortalita!!!, pomnožuje se hlavně v endotelech – plíce, mozek – odtud krevním proudem po celém těle
- **KO:** vysoké horečky, bolesti hlavy, myalgie, artralgie, anorexie, exantém – petechie, makuly na trupu a končetinách, nekrózy; exantematická encefalitida, akutní intersticiální myokarditida

Rickettsiové horečnaté purpury

- Oproti skvrnivkám větší exantém, lehčí průběh

Horečka skalistých hor – *Rickettsia rickettsii* – vektor klíště

- Protrahované onemocnění s rozsáhlým makulopapulózním exantémem a častějšími gangrény na periferních částech těla
- **Mikro:** větší postižení cév jako celku, může docházet i k fibrinoidní nekróze

Tab. 15.6. Přehled původců rickettsiových horečnatých purpur

Původce	Onemocnění
<i>R. rickettsii</i>	horečka Skalistých hor
<i>R. conorii</i>	středomořská horečka
<i>R. japonica</i>	japonská horečnatá purpura
<i>R. sibirica</i>	horečka Dálného východu
<i>R. australis</i>	queenslandská horečka
<i>R. acari</i>	rickettsiální neštovice
<i>R. tsutsugamushi</i>	horečka tsutsugamushi

Infekce vyvolané bartonelami – *Bartonella henselae* – rezervoár kočka domácí

Bacilární angiomatóza – vaskulární proliferativní postižení kůže a viscerálních orgánů, klinicky napodobuje nádory u imunosuprimovaných

Bacilární pelióza jaterního parenchymu – cysty vyplněné krví, také imunosuprimovaní

Nemoc z kočičího škrábnutí – benigní infekční onemocnění, horečka, bolesti hlavy, hnisání v místě inokulace, dlouho perzistující lymfadenopatie – NEKROTIZUJÍCÍ GRANULOMATÓZNÍ LYMFADENITIDA

Mykoplazmové infekce

- *M.pneumoniae* – primární atypická pneumonie

84. Morfologické projevy nejčastějších střevních parazitárních onemocnění: (giardióza, améboza, taenióza, ascaridóza, oxyuriáza, strongyloidóza, ankylostomóza ...)

Giardióza (lamblióza – popsána českým patologem D.Lamblem)

- **Etiologie:** *Giardia intestinalis* – žije v tenkém střevě a stolici, tvoří oválné cysty – zdroj nákazy – infikovaná voda, potraviny
- **Výskyt:** tropický, subtropický pás, i u nás
- **KO:** chronický zánět tenkého střeva – střídají se průjmy a obstipace, bolest v epigastriu, úbytek na váze, prvoci v tenkém střevě blokují absorpci živin
- **Morfo:** široké spektrum změn – od téměř normální sliznice, přes zánětlivě infiltrovanou po atrofické klky vzhledu glutenové enteropatie

Améboza (amébová dyzenterie)

Prvoci

- **Etiologie:** *Entamoeba histolytica* – měňavka úplavičná
- **Výskyt:** země s nízkým hygienickým standardem, šíří se kontaminovanými potravinami a vodou; zejména tedy tropy a subtropy
- **KO**
 - o **Intestinální forma** – těžké průjmovité onemocnění, krvavé průjmy, tenesmy, horečka, bolesti břicha
 - o **Extraintestinální forma** – amébový absces – játra, plíce, mozek
- **Morfo:** „lahvovitě“ vředy v tlustém střevě – baze v hloubce, užší část na povrchu sliznice; podmínávají sliznici, jejich spodina je submukóza nebo zevní svalovina, častá perforace; amébové abscesy – solitární, mnohotné, až 10cm, okraje potrhané, obsah žlutočervený nebo čokoládově hnědý

Tenióza = střevní onemocnění vyvolané přítomností dospělé tasemnice

Helminti

Tasemnice bezbranná – *Taenia saginata*

- Dosahuje délky až 10m, nemá háčky, její larvální stadium cysticerkus, ve svalovině skotu – infekce

Tasemnice dlouhočlenná – *Taenia solium*

- Bývá kratší, cysticerkus bývá u prasat – cysticerkóza (onemocnění způsobené boubelami) – kosterní sval, srdce, mozek, mícha, oko, ... - na odumřelé parazity zánětlivá reakce s tvorbou pseudocyst

Oxyuriáza (enterobióza)

- Onemocnění zejména dětského věku, způsobené **Enterobius vermicularis**
- Nákaza deglutiniční cestou prostřednictvím vajíček na kontaminovaných prstech
- Larvy se vylíhnou v duodenu, dospívání tenké střevo a cékum, samičky pak kladou vajíčka do okolí řiti – **pruritus ani**
- Samičky také mohou pronikat do dělohy, pochvy, vejcovodu, dutiny břišní – kladou vajíčka, hynou – chronický zánětlivý granulom s četnými eozinofily
- Přítomnost roupů v apendixu může vyvolat klinické příznaky

Askaridóza

- **Etiologie: Ascaris lumbricoides** – škrkavka dětská
- Nákaza požitím zeleniny kontaminované vajíčky
- Larvy – duodenum – vylíhnutí – plíce – vykašlání – střevo – dospělá hlístice
- **Plicní příznaky:** 9.-12.den po nákaze – zvýšená teplota, sputum – Charcot-Leydenovy krystaly
- **Střevní příznaky:** ileus verminosus – shluky škrkavek střevní neprůchodnost, při masivní nákaze enteritida s průjmy

Strongyloidóza

- **Etiologie: Strongyloides stercoralis** – hádč střevní
- **Výskyt:** Středomoří, Afrika, JV Asie, sporadicky v mírném pásu
- Larvy kůží do žilního systému – do plic – larynx – farynx – střevo
- **Morfo:** katarální, edematózní až ulcerózní enteritida a peritonitida s granulomatózními změnami kolem larev
- V kůži papuly a hlubší tunely

Ankylostomóza

- **Etiologie:** Ancylostoma duodenale – měchovec lidský
- **Výskyt:** především teplé oblasti, v mírném pásu doly, stavby tunelů >>> nemoc tunelářů
- Larvy kůží do žilního systému – do plic – larynx – farynx – střevo
- **Morfo:** dermatitida v místě vstupu, bronchitida, chronická enteritida s oploštěním klků, průjmem, anémií v důsledku enteroragie

85. Morfologické projevy nejčastějších systémových parazitárních onemocnění (trypanosomóza, toxokaróza, schistosomóza, leishmanióza, hydatidóza, trichinóza, filarióza ...)

Trypanosomóza

Americká trypanosomóza (Chagasova nemoc)

- **Etiologie:** Trypanosoma cruzi, vektor ploštice sající krev, rezervoár psi, kočky, divoká zvěř
- **Výskyt:** Střední, Jižní Amerika

- **Patogeneze:** intracelulární, množení parazita v RES a svalových buňkách – zejména srdečních – odtud přechod do krve
- **Akutní onemocnění** – zduření uzlin, sleziny, jater, srdeční selhání, anémie
- **Chronické** – difúzní nehnisavá myokarditida s perzistencí parazitů, v jícnu a tračníku dilatace důsledkem poškození plexus myentericus

Africká trypanosomóza („spavá nemoc“)

- **Etiologie:** *T.gambiense* – chronická forma, *T.rhodesiense* – akutní, virulentní forma; přenašeč moucha tse-tse
- **Výskyt:** endemický, oblast subsaharské Afriky
- **Patogeneze:** extracelulární, rozmnožení v periferní krvi, jsou však i v lymfě a likvoru
- **KO:** intermitentní horečka, lymfadenopatie krčních a inguinálních uzlin, splenomegalie, meningoencefalitida, meningomyelitida – mozková dysfunkce, poruchy spánkového cyklu; buď rychlá smrt nebo prohlubující se letargie

Prvoci

Leishmanióza

- Postižení RES a kůže, tropy, subtropy, komárci – flebotomové

Viscerální leishmanióza – kala-azar, „černá horečka“

- = generalizované postižení RES – zejména sleziny a játra, paraziti fagocytováni i v dřeni a uzlinách >>> hepatosplenomegalie
- **KO:** pancytopenie, horečka, úbytek hmotnosti, fibróza jater, kůže dolních končetin u bělochů tmavě zbarvená
- **Komplikace:** přetížení fagocytárního systému – možná smrt na bakteriální infekci

Kožní leishmanióza

- Lokalizovaná forma x difúzní (vzácná)
- Granulomatózní zánět s velkými mnohojadernými buňkami obsahujícími parazity

Mukokutánní leishmanióza

- Agresivnější průběh, tvorba destruktivních granulomů tuberkuloidního vzhledu na kůži a sliznici nosu a na mukózách dutiny ústní a hltanu

Schistosomóza

- Způsobují ji motolice, nákaza z vody

Urogenitální schistosomóza

- Endemické oblasti Afriky, Iráku
- Poškozuje stěnu močového měchýře a anu – hematurie, cystitida, pyelitida, hydronefróza, urosepse

Střevní schistosomóza

- Afrika, chronické fibrotizující zánětlivé změny na sliznici kolorekta, tuberkuloidní granulomy kolem vajíček parazitů, v játrech fibróza až cirhóza, slezina výrazně zvětšena

Japonská schistosomóza

- Střevní postižení, postižení mozku

Hydatidóza

- = onemocnění vyvolané larválním stadiem **Echinococcus granulosus** nebo multilocularis (měchožil zhoubný, bublinatý)

E.granulosus

- Nákaza: vajíčka ve fekáliích psů nebo na jejich srsti
- Charakterizovaná tvorbou primárních cyst (hydatid), které až značná velikost – vyplněny bezbarvou tekutinou, v ní plavou zárodečné vajíčky a skolexy, později vznik sekundárních hydatid
- Jsou jako benigní nádory – pomalý růst, tlak na okolí, mají zánětlivé opouzdření
- Hlavní lokalizace – játra, plíce, ledviny, podkožní pojivo, mozek

E.multilocularis

- Alveolární hydatidóza – množství drobných měchýřků obklopených chronickým zánětem s obrovskobuněčnou reakcí a proliferací fibrózního vaziva – může napodobovat maligní nádor a poškozovat postiženou tkáň

Toxokaróza

- **Etiologie:** škrkavka psí, kočičí rodu *Toxocara*
- **Výskyt:** především děti
- **Patogeneze:** spolknutí vajíčka – vylíhnutí larev ve střevě – putování do plic přes játra – usazení v orgánech – tvorba tuberkuloidních granulomů s fibrinoidní nekrózou a výrazným vazivovým opouzdřením
- **KO:** rekurentní teploty, eozinofilie, hepatomegalie, plicní infiltráty

Trichinóza

- **Etiologie:** *Trichinella spiralis*
- Zdroj nákazy prase divoké či domácí – má ve svalovině larvy – po požití se ve střevě uvolní a vyvinou v pohlavně dospělé červy – do lymfatického a krevního systému do svalů
- Patologické změny především srdeční a kosterní sval – bránice, mezižeberní, okohybné, jazykové, hrtanové
- Svalové vlákno se promění v pseudocystu – ohraničuje parazita, v myokardu obraz akutní myokarditidy s nekrózami a eozinofilním infiltrátem

Filarióza

- **Etiologie:** *Wuchereria bancrofti*
- Žijí stočení do klubička v lymfatických uzlinách
- **Výskyt:** tropy, subtropy
- Přenos hmyzími přenašeči
- Obliterující zánět lymfatických cév především v oblasti pánve a genitálií – lymfostáza – **elefantiáza** skrota, penisu, stydkých pysků, dolních končetin

86. Toxoplazmóza

= onemocnění způsobené prvokem **Toxoplasma gondii** – prožívá pohlavní vývoj ve střevě kočky

Patogeneze: nezralé oocysty v exkrementech vyvrávají na zralé sporocysty – infekční i pro člověka; přenos – pozření sporocysty, nedostatečně tepelně upravené maso jiných mezipřenositelů, transplacentární

Sporocysty vytvářejí ve střevě člověka rohlíčkovité trofozoity s jádrem – pronikají do nejrůznějších tkání – množí se v napadených buňkách a tvoří pseudocysty – po uvolnění vyvolávají zánětlivou, nejčastěji granulomatózní reakci

1. kongenitální toxoplazmóza

- **Morfo:** dítě hydrocefalus a malé oči – mikroftalmus následkem chorioretinitidy
- **Toxoplazmová encefalomyelitida** – toxoplazmy v neuronech tvoří pseudocysty, po prasknutí vyvolávají zánět v podobě gliových uzlíků a kalcifikujících nekrotizací
- Změny typicky mozkový kmen v sousedství mozkovodu a třetí mozkové komory – obliterací vzniká hydrocefalus
- **Chronická forma** – opožděný mentální vývoj, psychické poruchy, epileptické záchvaty

2. adultní toxoplazmóza

- V našich podmínkách u dospělých není jako manifestní onemocnění, ale jako toxoplazmová lymfadenitida, lymphadenitis cerviconuchalis – zduření krčních lymfatických uzlin
- **Mikro:** hyperplazie B- a T-zóny, aktivace zárodečných center folikulů, tvorba epitelioidních granulomů
- U osob s poruchami imunity závažné formy – například toxoplazmová myokarditida

87. Malárie

- **Etiologie:** *Plasmodium falciparum, vivax, ovale, malariae*; přenašeč komár rodu **Anopheles**
- **Výskyt:** tropy, subtropy, místy i mírný pás
- **Patogeneze:** pomnožení v hepatocytech a ve formě merozoitů napadají ery – v nichž se dělí a metabolicky využívají Hb, postižené krvinky praskají – uvolnění parazitů a zbytků Hb – malarický pigment
- Typické periodické horečnaté záchvaty – třídenní malárie, čtyřdenní, tropická
- **KO:** sekundární anémie, malarický pigment v krvi – fagocytován, způsobuje zvětšení a zbarvení sleziny
- Život ohrožující je tropická malárie – infikované ery adorují k endotelu a mezi sebou – trombotizace cév, ischemické změny v CNS a parenchymových orgánech
- Některé vrozené postižení HB – např. HbS, HbC – snižují proliferaci parazitů v ery

88. Sexuálně přenosné infekce

Sexuálně přenosné choroby = choroby přenosné pohlavním stykem

Sexuálně přenosné infekce = širší termín, zahrnuje i asymptomatické nosičství

Ohrožené skupiny: mladší jedinci, homosexuálové a narkomani

Tab. 15.10. Přehled nejčastějších sexuálně přenosných infekcí

	Patogen	Choroba nebo syndrom
Viry	Herpes simplex virus	herpes genitalis a neonatalis
	HPV	condyloma acuminatum, dysplazie a rakovina čípku
	HIV	AIDS
Chlamydie	<i>Chlamydia trachomatis</i>	lymphogranuloma venereum, urethritis, cervicitis atd.
Mykoplazmata	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	urethritis
Bakterie	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	kapavka
	<i>Treponema pallidum</i>	syfilis
	<i>Haemophilus ducreyi</i>	měkký vřed
	<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	granuloma inguinale
Prvoci	<i>Trichomonas vaginalis</i>	urethritis, vaginitis

91. Chemické příčiny patologických stavů

Nejčastější vstup do organismu: deglutiniční, inhalační

Organická rozpouštědla

- Užití většinou v průmyslu, do těla nejčastěji vdechováním par, méně často úmyslné požití
- Chloroform – steatóza, nekróza jater
- Ethylenglykol – akutní tubulární nekróza ledvin
- Methanol – nekróza ggl.buněk sítnice – s následnou degenerací n.opticus
- Benzen – leukémie, plazmocytární myelom, aplastická anémie
- Aromatické aminy – urotelový karcinom

Organofosfátové insekticidy

- Způsobují inhibici acetylcholinesterázy se symptomy poškození nerv.systému, akutní příhody nepřecházející do chronicity

Plyny

- CO – vznik při nedokonalém spalování, 250x vyšší afinita ke kyslíku
 - o < 10% - u kuřáků, neprojevuje se

- <30% - bolesti hlavy
- >50% křeče, koma
- >60% smrt
- Při pitvě krev, posmrtné skvrny i orgány světle červené, v BG, mozku a kosterním svalstvu bývají drobné nekrózy

Kovy

- Olovo – u dětí poškození CNS, u dospělých převážně periferní nervy – motorická neuropatie; dále mikrocytární hypochromií anémie – charakteristické bazofil. tečky v cytoplazmě Ery; ledviny poškození PT
- Rtuť – anorganické sloučeniny – ledviny, organické – CNS
- Arzen, nikl – rizikové faktory kancerogeneze – karcinomy kůže, plic, dutiny ústní

Kyseliny a zásady

- **Kyseliny** – koagulace bílkovin, odnímají tkáním vodu, zvyšují lokálně teplotu tkání, nekrotické sliznice
- **Alkálie** – nekoagulují bílkoviny ale tvoří s nimi alkalické albumináty – morfologicky jako kolikvační nekróza

Léčiva a drogy

- Heroin (derivát morfinu) – předávkování – hypotermie, bradykardie, dýchací obtíže
- Kokain – při šňupání perforace nosní přepážky, předávkování úzkost, delirium, srdeční arytmie
- Kyselina lysergová (LSD) – předávkování kóma, křeče, zástava dechu
- Komplikace užívání drog: bakteriální infekce (endokarditida), virové – HBV, HCV, HIV
- Iatrogenní léková poškození – asi u 5% pacientů, zejména starší, když berou více léků a projevuje se u nich léková interakce
- Orální antikoncepce – tromboflebitida, embolie plicnice, Budd-Chiariho sy, cholestatická žloutenka, adenomy jater, infarkt myokardu – to vše způsobuje estrogen – v dnešní době velmi snížen

Kouření

- Ateroskleróza – aneuryzmata aorty, IM
- Thrombangiitis obliterans – v současnosti velmi vzácně
- V cigaretovém kouři více než 2000 různých látek – mnohé kancerogenní nebo toxické
- Kancerogenní: 20x častěji bronchogenní karcinom, častěji karcinom rtu, jazyka, bukalní sliznice, hrtanu, jícnu, močového měchýře, ledvin, děložního čípku
- Chronická bronchitida, CHOPN, vředy
- Kouření v těhotenství: vcestné lůžko, předčasné odloučení lůžka, předčasná ruptura plodových obalů, menší porodní váha

Alkoholismus

- Riziková dávka: 40g alkoholu denně, nebezpečná 100g denně

- Steatóza jater, alkoholická hepatitida, cirhóza, chronická pankreatitida, méně často alkoholová kardiomyopatie; atrofie varlat, gynekomastie – kvůli zhoršenému odbourávání estrogenu; hypersekrece HCl – vředy, refluxní ezofagitida; deficit vitaminů – B – zejména thiaminu – nervové poruchy – Wernickeova encefalopatie, Korsakovova psychóza, alkoholická cerebelární degenerace,...

Ostatní

- SiO₂ – pneumokoniózy
- Azbest – fibróza plic, mezoteliom, karcinom plic

92. Fyzikální příčiny patologických stavů

Termická poškození

a) působení nízké teploty

- **Celkový pokles teploty organismu – hypotermie**
- Zpomalení krevního oběhu, zmatenost se svalovými křečemi, současná porucha n.X. – srdeční arytmie
- Po 30min pod 35°C – snížení dechové frekvence, akce srdeční, TK; **pod 28°C koma**
- Nejčastější příčiny smrti: srdeční arytmie, srdeční zástava
- **Lokální působení chladu**
- Podobá se popáleninám, ale jiný mechanismus – chlad – vazokonstrikce; zmrazení vody a krystalizace – poškození endotelu příčinou zvýšené permeability a trombózy, edému, tvorby puchýřů a v horších případech gangrén

b) působení vyšší teploty

- **Celkové přehřátí organismu – úpal (siriasis)**
- Významné ztráty vody a iontů – v těžkých případech šok – častá rhabdomyolýza, hemolýza
- **Úžeh – heliasis**
- Prudké sluneční záření na nekrytou hlavu – poruchy krevního oběhu v mozku
- **Lokální účinek – popálení (combustio)**
 - o 1.stupeň – lehký zánět rázu hyperémie
 - o 2.stupeň – nekróza povrchových vrstev epidermis, edém, tvorba subepidermálních puchýřů
 - o 3.stupeň – nekróza celé epidermis a koria
 - o 4.stupeň – zuhelnatění tkáně
- Odloučení pokožky příčinou ztrát plazmy, hemokoncentrace a zhoršení perfuze orgánů
- 1.a2. se hojí ad integrum, 3.zanechává hluboké jizvy
- **Vdechování horkého vzduchu** – nekróza epitelu dýchacích cest

Úraz elektrickým proudem

- Fibrilace komor, smrt, velmi vysoké napětí způsobí v místě vstupu nekrózu a zuhelnatění tkáně

Změny tlaku vzduchu

- **Pomalé snížení atmosférického tlaku** – výšková nemoc – edém plic, dilatace, selhání pravého srdce, delší pobyt vede k polyglobulii
- **Náhlé snížení atmosférického tlaku** – dekomprese – vede k uvolnění rozpuštěného dusíku v plazmě a v tuku – poškození především CNS; důvody – netěsnost kabiny letadla, kesonova nemoc
- **Pomalé zvýšení tlaku** – nepůsobí podstatné změny
- **Prudký vzestup tlaku** – působí především mechanicky – např. výbuch bomby – tlakový náraz na hrudník – těžké poškození plic

Mechanická poškození – traumata

- **Oděrka** = povrchní poranění kůže vzniklé plošným stržením epidermis
- **Roztržení (laceratio)** = vzniká nadměrným natažením tkáně, na kůži nepravidelně klikatá rána s rozestouplými okraji
- **Řezná rána (vulnus scissum)** = nápadně hladké okraje
- **Zhmoždění (contusio)** = vzniká tupým poraněním kůže, měkkých tkání, orgánů, dominuje hemoragické prosáknutí
- **Střelná rána (vulnus sclopetarium)** = vstupní branka menší než výstupní – roztříštění střely, okolí střelného kanálu je nekrotické

Záření

- **Infračervené** – pocit tepla, při nadměrné intenzitě tepelná nekróza
- **UV záření** – rizikový faktor karcinomu a melanomu kůže, ubývání ozonové vrstvy
- **Ionizační záření** – náhlá smrt buněk nebo poškození genetické výbavy – vznik neoplazie nebo zástava proliferace (princip radioterapie)
 - o 300 r (3 Gy) – poškození krvetvorné dřeně – v průběhu dvou týdnů vznik pancytopenie – krvácivost, infekce
 - o 1000 r (10 Gy) – během 3dnů těžká destrukce enterálního epitelu s průjmy, narušením elektrolytové rovnováhy, zvýšení permeability střeva – smrt často na sepsi
 - o 2000 r – poškození CNS, smrt během několika hodin – patologický nález: edém mozku
 - o 25 r a více u těhotných žen může vést k malformacím
- **Poškození zdravých tkání při ozařování** – poškození cévního zásobení

93. Poruchy výživy

Nadměrná výživa

- Vede většinou k **obezitě = zmnožení zásobního tuku**
- V dětství obezita z hyperplazie tukových buněk
- V dospělosti zejména hypertrofie tukových buněk

- **Komplikace:** ateroskleróza, arteriální hypertenze, DM II, trombózy, artróza, spondylóza, ženy snížená reprodukční schopnost, oligomenorea, amenorea, dna, žlučové kameny, tryptické nekrózy pankreatu, v menopauze karcinom endometria a leiomyomy, steatóza jater,...

Snížená výživa

- **Důvody:** nedostatek potravy, bezvědomí, malabsorpce
- **Kvantitativní x kvalitativní**
- Dochází až k celkovému zchátrání – **kachexie**
- **Morfo:** hmotnost až na ½, ubývá svalstva, podkožní i útrobní tuk mizí a mění se v rosolovitou hmotu – gelatinózní atrofie; orgány se zmenšují a relativně se zvyšuje podíl lipofuscinu – atrophia fusca

Kwashiorkor

- = proteinová malnutrie, nejčastěji děti v subtropích a tropech
- **Morfo:** nedostatečný růst, výrazný úbytek kosterní svaloviny, prominující břicho – ascites, hepatomegalie – steatóza, průjmy, apatie, depigmentace kůže

Avitaminózy

- **A** – dlaždicobuněčná metaplazie žlázoého epitelu – bronchopneumonie, retence sekretu ve žlázách, ..., metaplazie epitelu spojivky a slzných kanálků – xeroftalmie; nedostatek pigmentů sítnice – šeroslepost
- **B₁ (thiamin)**
 - o **Beri-beri**
 - **Suchá forma** – postižení periferních nervů – demyelinizace, fragmentace osových vláken – parestezie, zpomalení reflexů, ochablost a atrofie svalstva končetin
 - **Vlhká forma** – otoky ze srdeční nedostatečnosti a z hypoproteinémie, v myokardu steatóza a ztráta příčného pruhování
 - o **Wernickeova encefalopatie** – nedostatek vitamínu B1 u chronických alkoholiků
 - Regresivní změny ggl.buněk v jádrech okolo IV.komory a v corpora mamillaria
 - o **Korsakovova psychóza** – výrazná porucha myšlení
- **Niacin – součást koenzymů NAD, NADP**
 - o Nedostatek vede k metabolickým poruchám všech tkání, hlavně nervové
 - o **Pelagra – 3d – dermatitida, diarrhoea, demence**
 - o Dermatitida – chronická ekzémdermatitida s výraznou hyperkeratózou na místech vystavených slunci a mechanickému dráždění
 - o GIT, zejm.tlusté střevo – katarální až ulcerózní zánět
 - o Demence – zvrácené představy
- **Riboflavin** – součást flavinových enzymů
 - o Vaskularizace rohovky, později ulcerózní zánět spojivky a rohovky
 - o **Cheiloschisis** – tvorba fisur a krust v ústních koutcích
 - o Seboroická dermatitida v obličejí
- **Pyridoxin (B₆)** – koenzym mnoha enzymů

- Vzhledem k dostatečnému množství ve stravě vzácně u alkoholiků a v graviditě, zejména u dlouhodobého podávání některých léků
- Seboroická dermatitida, hypochromní mikrocytární anémie, u dětí křeče z postižení CNS
- **Kyselina listová, vit. B₁₂**
 - **Poruchy syntézy DNA – makrocytární anémie**, demyelinizace zadních a postranních míšních provazců, charakteristická atrofická glositida – **Hunterova glositida**
- **Vitamin C**
 - Poruchy výstavby rostoucích kostí a tvorby granulační tkáně
 - **U dospělých kurděje, u dětí Möllerova-Barlowova nemoc kostí**
 - **KO:** první příznaky zduření a krvácení z dásní, vypadávání zubů – uvolnění ze závěsných aparátů, petechiální krvácení na kůži
 - Dnes zejména alkoholici a rozvojové země
- **Vitamin D**
 - **Příčiny:** nedostatečný příjem potravou, malabsorpce, nedostatek UV
 - **U dětí rachitis, u dospělých osteomalacie**
- **Vitamin E**
 - U člověka není známo onemocnění s nedostatkem vitamínu E
- **Vitamin K**
 - **Příčiny:** malabsorpce tuků, léčba širokospektrými ATB
 - **KO:** krvácivé projevy

Minerály

- **Fe** – hypochromní mikrocytární anémie
- **I** – poruchy štítné žlázy

94. Vrozené poruchy vývoje – typy, příčiny, patogeneze, důsledky

Kongenitální anomálie postihují asi **2-3% novorozenců**, jedna z hlavních příčin perinatální morbidity a mortality

Teratologie – teratogeneze – teratogen

Kongenitální anomálie = vrozená malformace

Terminologie

1)malformace = primární porucha morfogeneze, při níž je postižen samotný základ vyvíjejícího se orgánu nebo určité části těla, změna morfologického uspořádání je spojena s poruchou funkce; jednotlivé orgány x mnohotné postižení orgánů

LOL: Pro zevně nápadnou malformaci s hrubě změněnou zevní konfigurací těla se někdy používá označení zrudnost, zrůda – monstrum.

2)disrupce = sekundární destrukce primárně normálně založeného a do určité doby fyziologicky se diferencujícího orgánu nebo tkáně; od malformace odlišena tím, že je potřeba zevní zásah do morfogeneze; např. uškrcení končetiny tahem amniálních pruhů,...

3)deformace = změna tvaru a struktury, vyvolaná abnormálními mechanickými faktory, nejčastěji nepoměrem plod/děloha; např. pes equinovarus

Příčiny

a)vnitřní vlivy – genetické

b)faktory zevního prostředí

c)kombinace obou vlivů

Genetické příčiny

- **Chromozomální aberace** – nejčastěji trisomie 21 – příčina 10-15% malformací
- **Mutace jednoho genu** – 2-10%
- 20-25% - **multifaktoriální příčiny** – rozštěpy rtu a patra, defekty neurální trubice, vrozené srdeční vady

Zevní faktory

- 10-12%malformací
- **transplacentární infekce** – zejména virové, ale i bakteriální (syfilis) a parazitární, **TORCH**, viry chřipky, příušnic, enteroviry, HIV
- Důležité **aktuální gestační věk** – např.rubeola nejhorší prvních 8týdnů po koncepci – katarakta, srdeční vady, hluchota, mentální retardace
- **Radiace, chemické vlivy** – včetně léků a návykových látek
 - o Thalidomid – redukční malformace končetin v 60.l.20.stol. – antiangiogenní účinky
 - o Alkohol – fetální alkoholový syndrom
- **Chronické choroby matky** – DM, fenylketonurie,...
 - o Diabetická embryopatie – makrosomie – organomegalie a zvýšený podíl tukové i svalové tkáně – fetální hyperinzulinismus jako reakce na pokles hladiny inzulínu a hyperglykémii u matky

Patogeneze – velmi složitý a dosud neobjasněný proces

- Citlivost na působení teratogenů druhově a individuálně odlišná
- Působení teratogenu specificky omezeno na **určité vývojové stadium**
 - o **Fáze preorganogeneze** – první 2týdny po fertilizaci, „vše nebo nic“
 - o **Fáze organogeneze** – 3.-9.týden – extrémně citlivé na působení teratogenů – kritické periody orgánů
 - Terminační bod kritické periody = dokončení vývoje daného orgánu po němž nelze vadu vyvolat
 - o **Fetální období** – od 3.měsíce – jemnější poruchy

Typy vrozených vad

Izolované – postihují jeden orgán – rozštěp rtu

Mnohočetné – postižení různých orgánů

Sekvence – kaskádovitá malformace – např. sekvence Potterové – ageneze ledvin – oligohydramnion – deformace obličeje, končetin, hypoplazie plic

Syndrom – simultánní účinek teratogenu – kombinace několika anomálií

Vývojová asociace – statisticky významnější kombinace několika malformací bez známé jednotné příčiny

Ageneze = úplné chybění orgánu s nevytvořením orgánového základu

Aplazie = chybění orgánu se zachováním jeho základu nebo rudimentu struktury

Hypoplazie = menší velikost orgánu následkem neúplného vývoje s úbytkem počtu buněk

Dysplazie = v kontextu vrozených vad se jedná o abnormální organizaci buněk

Dysrafie = neúplné uzavření původně uzavřené struktury – spina bifida

Poruchy involuce = perzistence embryonálních struktur – Meckelův divertikl

Atrézie = chybění otvoru u orgánu jež je normálně dutý – atrézie jícnu

Ektopie, heterotopie = umístění orgánu mimo normální anatomickou polohu

Dystopie = retence orgánu v průběhu vývojové cesty - kryptorchismus