

Rubin**Patologie****MECANISMELE BOLILOR UMANE****Ediția a opta****EDITORI****David S. Strayer, MD, PhD**

Professor
Department of Pathology, Anatomy and Cell Biology
Sidney Kimmel Cancer Center
Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD

Mallinckrodt Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chairman, Department of Pathology
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts

EDITOR FONDATOR ȘI CONSULTANT**Emanuel Rubin, MD**

Distinguished Professor of Pathology, Anatomy and Cell Biology
Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Contributori vi
Prefață x
Mulțumiri xii

Secțiunea I Mecanismele bolilor

CAPITOLUL 1

Leziunea, adaptarea și moartea celulară 2

David S. Strayer, Jeffrey E. Saffitz

Leziuni celulare și tisulare reversibile 3

Răspunsul celular la stres 7

Menținerea integrității structurilor și mecanismelor celulare 7

Autofagia 13

Morfologia adaptării celulare la stres 25

Oxidantii, leziunile oxidative și mecanismele de protecție împotriva leziunilor oxidative 30

Moartea celulară 38

Mecanismele morfologice ale morții celulare 38

Necroza 42

Moartea celulară programată 45

Mecanismele apoptozei 47

Forme particulare de moarte celulară programată 54

CAPITOLUL 2

Inflamația 59

Scott B. Lovitch

Conceptul de inflamație 59

Cronologia inflamației 61

Inflamația acută 66

Mediatori moleculari ai inflamației acute 75

Mediatori plasmatici 75

Mediatori celulari 82

Inflamația cronică 88

Fenomenele implicate în inflamația cronică 89

Inflamația granulomatoasă 91

Consecințele inflamației 92

Consecințele locale ale inflamației 92

XVIII

Consecințele sistemice ale inflamației 93

CAPITOLUL 3

Reparația, regenerarea și fibroza 95

Jeffrey M. Davidson, Luisa A. DiPietro, Gregory C. Sephel

Introducere 95

Procesul de bază al vindecării 96

Reparația 108

Regenerarea 119

Factorii care influențează reparația tisulară 122

CAPITOLUL 4

Imunopatologie 131

Jeffrey S. Warren, David S. Strayer

Biologia sistemului imun 131

Imunitatea înăscută și dobândită 132

Celulele și țesuturile sistemului imun 135

Complexul major de histocompatibilitate, MHC 140

Mecanismele celulelor imune efectoare 142

Răspunsurile imune integrate 142

Leziunile tisulare mediate imun 143

Imunodeficiențele 150

Autoimunitatea 155

Patologia transplantului 156

HIV/SIDA 158

Sindromul imunodeficienței dobândite 158

Biologia HIV-1 și cum produce acesta boala 159

Terapia antiretrovirală și boala asociată HIV în Era TAR 166

CAPITOLUL 5

Neoplazia 169

David S. Strayer

Patologia neoplaziei 170

Tumori benigne vs. maligne 170

Clasificarea tumorilor 170

Diagnosticul histologic al malignității 170

Invasia și metastazarea 173

Stadializarea și gradarea cancerelor 175

Biologia și patogenia moleculară a cancerului 176

Procesele normale care reglează celulele și care inhibă oncogeneza 176

Semnele distinctive ale cancerului 181

Supresorii tumorali	203
Sindroame canceroase moștenite	213
Instabilitatea genetică în cancer	213
Mecanisme epigenetice în cancer	217
Metabolismul celulelor canceroase	225
Celulele stem tumorale și heterogenitatea tumorală	231
Sistemul imunitar și cancerul	235

Agenți implicați în cancer 239

Agenți infecțioși și cancerul uman	239
Carcinogeneza chimică	242
Carcinogeneza fizică	243
Efectele sistemice ale cancerului asupra gazdei	244
Epidemiologia cancerului	244

CAPITOLUL 6**Tulburările genetice și de dezvoltare 247***Christine R. Bryke, Gordana Raca*

Introducere	247
Citogenetica	248
Bolile monogenice	262
Anomaliile congenitale	299
Bolile multifactoriale	309
Screening-ul bolilor genetice	310
Diagnosticul prenatal al tulburărilor genetice	310
Bolile sugarului și ale copilului	310
Neoplazii	322
Mulțumiri	323

CAPITOLUL 7**Tulburări hemodinamice 324***Bruce M. McManus, Michael F. Allard, Bobby Yanagawa*

Circulația normală	324
Tulburări de perfuzie	326
Tromboza	329
Embolia	332
Infarctul	337
Edemul	339
Pierderea de lichide și suprasarcina	344
Reglarea presiunii sângelui	345

CAPITOLUL 8**Patologia nutrițională și de mediu 349***David S. Strayer, Emanuel Rubin*

Expuneri ocupaționale și de mediu	349
Poluarea	349
Schimbările climatice	359
Expunerile ocupaționale	360
Lumina ultravioletă	364
Radiațiile ionizante	364

Bolile datorate agenților consumați 368

Fumatul	368
Alcoolismul	372
Abuzul de droguri	375
Leziunile iatrogene	377
Tratamentul hormonal farmacologic	378

Temperatura, altitudinea și leziunile asociate 379

Disfuncția de reglare termică	379
Afecțiunile legate de altitudine	380

Tulburările de nutriție 381

Malnutriția	381
Deficiențele alimentare specifice	382

CAPITOLUL 9**Bolile infecțioase și parazitare 390***David A. Schwartz*

Importanța bolilor infecțioase	391
Concepte de bază	392

Infecțiile virale 393

Virusurile ARN	393
Virusurile ADN	399
Oncovirusurile	407

Bolile prionice 407**Infecțiile bacteriene 408**

Microorganisme grampozitive	409
Microorganismele gramnegative	415
Pneumoniile cu germeni gramnegativi	425
Clostridiile și toxinele lor	427
Infecțiile bacteriene cu rezervor animal sau cu insecte vectori	431
Microorganismele fi lamentoase ramificate	435
Spirochetele	437
Chlamydia	443
Rickettsiile	445
Mycoplasma	449
Micobacteriile	449
Fungii	455

Protozoarele 466

Malaria	467
Alte boli produse de protozoare	469

Helminții 479**Infecții emergente și reemergente 492****Arme biologice 492**

CAPITOLUL 10

Îmbătrânirea 496*David B. Lombard*

- Îmbătrânirea biologică 496
- Senescența celulară și îmbătrânirea organismului 498
- Boli genetice similare îmbătrânirii premature 500
- Aportul caloric redus și longevitatea 501
- Perspectivă: biologia îmbătrânirii și a longevității 503

CAPITOLUL 11

Boli autoimune sistemice 505*Philip L. Cohen, Jeffrey S. Warren, Sergio A. Jimenez***Mecanismele autoimunității 505**

Cauzele autoimunității 507

Boli autoimune sistemice 510

- Autoanticorpi 511
- Lupus eritematos sistemic 511
- Artrita reumatoidă 515
- Vasculite 516
- Sindromul Sjögren 516
- Scleroza sistemică (sclerodermia) 518
- Boala mixtă a țesutului conjunctiv 522

CAPITOLUL 12

Sepsis 523*Daniel Remick*

- Definiții 523
- Evoluția sepsisului 524
- Anomalii metabolice și fiziologice din timpul sepsisului 528

CAPITOLUL 13

Obezitatea, diabetul zaharat și sechelele nocive ale acestora 530*Kevin Jon Williams, Elias S. Siraj, Isaac E. Stillman***Obezitatea 530**

- Factori cauzali și determinanți în obezitate 530
- Aport și cheltuieli energetice 532
- Indicele de masă corporală și obezitatea 534
- Cauze și mediatori moleculari ai obezitității 535

Calea selectivă a rezistenței și a răspunsului la insulină în sindroamele de supraalimentație 536

Acțiunea dezechilibrată a insulinei 536

Diabetul zaharat 540

- Tipuri de diabet 540
- Diabetul zaharat de tip 2 541
- Diabetul zaharat de tip 1 546
- Complicațiile diabetului 549

CAPITOLUL 14

Patologia sarcinii 555*David A. Schwartz***Patologia obstetricală și placentară și patologia sarcinii 555**

- Placenta 555
- Toleranța imună în sarcină 557
- Infecții placentare 558
- Stări non-infecțioase ce afectează vilii corionici 562
- Bolile vasculare ale placentei 563
- Boli de meconiu 568
- Comorbidități multiple 569
- Anomalii ale greutății la naștere 569
- Variații în evoluția sarcinii 570
- Complicații obstetricale materne și fetale 571
- Boala gestațională trofoblastică 578

CAPITOLUL 15

Amiloidoza sistemică 582*Vaishali Sanchorawala, John L. Berk*

- Introducere 582
- Clasificare și epidemiologie 582
- Originile proteinelor amiloide 585
- Diagnostic 585
- Caracteristici clinice 586
- Tratamentul și prognosticul amiloidozei sistemice 587

CAPITOLUL 16

Vasele sangvine 590*Avrum I. Gotlieb, Myron I. Cybulsky*

- Anatomia vaselor de sânge 590
- Celulele peretelui vascular 593
- Hemostaza și tromboza 596
- Ateroscleroza 599
- Boala vasculară hipertensivă 610
- Scleroza medială Mönckeberg 617
- Fenomenul Raynaud 618
- Displazia fibromusculară 618

- Vasculitele 618
- Anevrismele 624
- Venele 628
- Vasele limfatice 629
- Tumorile vasculare benigne 629
- Tumori vasculare maligne 631
- Tumorile sistemului limfatic 632

CAPITOLUL 17

Inima 633

Jeffrey E. Saffitz

- Introducere 633
- Anatomia inimii 633
- Hipertrofia miocardică și insuficiența cardiacă 636
- Boala cardiacă congenitală 642
- Boala cardiacă ischemică 652
- Boala cardiacă hipertensivă 663
- Cordul pulmonar 664
- Boli valvulare și endocardice dobândite 665
- Miocardita 674
- Boli metabolice cardiace 676
- Cardiomiopatia 677
- Moartea subită cardiacă 688
- Tumori cardiace 690
- Patologia pericardului 691
- Patologia terapilor intervenționale 693

CAPITOLUL 18

Sistemul respirator 695

Mary Beth Beasley, William D. Travis

Sistemul respirator normal 695

- Embriologie 695
- Anatomie 696
- Mecanisme de apărare 696

Plămânii 697

- Anomalii congenitale 697
- Boli ale bronhiilor și bronhiolilor 699
- Infecții 703
- Leziuni alveolare difuze 715
- Boli alveolare rare 718
- Boli obstructive pulmonare 721
- Pneumoconioze 730
- Boli pulmonare interstițiale 735
- Transplant pulmonar 745
- Vasculită și granulomatoză 746
- Hipertensiune pulmonară 748

Neoplasme pulmonare 750

- Hamartom pulmonar 750
- Carcinoame pulmonare 751

Pleura 763

- Pneumotorax 763
- Revărsat pleural 764
- Pleurită 764
- Tumori pleurale 764

CAPITOLUL 19

Tractul gastrointestinal 766

Jeffrey P. Baliff, Jonathan N. Glickman

Esofagul 767

- Anatomie 767
- Bolile congenitale 767
- Bolile motorii 768
- Hernia hiatală 769
- Esofagita 770
- Varicele esofagiene 774
- Lacerările și perforațiile 774
- Neoplasmele esofagiene 774

Stomacul 776

- Anatomie 776
- Bolile congenitale 778
- Gastrita acută 778
- Gastrita cronică 778
- Boala ulceroasă peptică 782
- Gastropatiile hiperplazice 786
- Neoplasmele benigne 787
- Neoplasmele maligne 788

Intestinul subțire și segmentele colrectale 793

- Anatomie 793
- Bolile congenitale și neonatale 795
- Malabsorbția 798
- Obstrucția 801
- Ischemia intestinală 802
- Enterocolita de iradiere 805
- Infecțiile intestinale și toxinele 805
- Alte infecții ale colonului și rectului 808
- Boala diverticulară 809
- Sindromul ulcerului rectal solitar 811
- Boala inflamatorie intestinală idiopatică 811
- Colita colagenoasă și colita limfocitară 818
- Polipii și neoplasmele intestinului subțire și ale segmentelor colrectale 819
- Alte neoplasme și leziuni pseudotumorale ale intestinului 829

Apendicele 831

- Apendicita 831
- Neoplasmele apendiculare 832

Canalul anal 832

- Leziunile benigne ale canalului anal 833

Peritoneul 834

Peritonita 834

Neoplasmale peritoneale 837

CAPITOLUL 20**Ficatul și căile biliare 838***Arief A. Suriawinata, Swan N. Thung***Ficatul 839**

Anatomia ficatului 839

Funcțiile ficatului 841

Mecanismul bilirubinei și mecanismul icterului 842

Ciroza 848

Insuficiența hepatică 849

Hipertensiunea portală 851

Hepatitele virale 856

Patologia hepatitelor virale 863

Hepatita autoimună 865

Boala hepatică alcoolică 867

Boala hepatică steatozică nonalcoolică 870

Colangita biliară primitivă 870

Colangita sclerozantă primitivă 871

Sindroamele supraîncărcării cu fier 872

Tulburările ereditare asociate cu ciroză 876

Ciroza infantilă indiană 879

Leziunile hepatice induse de medicamente 879

Porfirie 882

Tulburările vasculare 882

Infecțiile bacteriene 883

Infecțiile parazite 884

Sindromul colestatic infantil 885

Tumorile benigne și leziuni pseudotumorale 887

Tumorile maligne ale ficatului 890

Transplantul hepatic 893

Colecistul și ductele biliare extrahepatice 894

Anatomie 894

Anomalii congenitale 894

Colelitiaza 894

Colecistita acută 897

Colecistita cronică 897

Cholesterolosis 897

Tumorile colecistului 898

Suggested Readings 899

CAPITOLUL 21**Pancreasul 901***David S. Klimstra, Edward B. Stelow*

Anatomie și fiziologie 901

Anomalii congenitale 902

Pancreatita acută 902

Pancreatita cronică 905

Neoplazia pancreasului exocrin 907

Pancreasul endocrin 912

CAPITOLUL 22**Rinichii 916***J. Charles Jennette, Harsharan K. Singh***Anatomie 916**

Vasele de sânge 916

Boli renale congenitale și ereditare 919

Anomalii congenitale ale rinichiului și ale tractului urinar 919

Boala chistică renală dobândită 924

Boli non-neoplazice dobândite ale rinichiului 924

Bolile glomerulare 924

Bolile vasculare 948

Bolile tubilor și ale interstițiului 955

Calculi renali (nefrolitiază și urolitiază) 965

Uropatia obstructivă și hidronefroza 965

Transplantul renal 966

Tumori renale 969

Tumorile benigne ale rinichiului 969

Tumorile maligne ale rinichiului 969

CAPITOLUL 23**Tractul urinar inferior și sistemul reproducător masculin 974***Kim HooKim, Peter A. McCue***Anatomie și embriologie 974**

Tractul urinar inferior 974

Sistemul reproducător masculin 976

Pelvisul renal și ureterul 978

Afecțiunile congenitale 978

Ureterita și obstrucția ureterală 979

Tumorile pelvisului renal și ale ureterului 979

Vezița urinară 980

Afecțiunile congenitale 980

Cistita 980

Leziunile proliferative benigne și metaplazice ale uroteliului 983

Tumorile vezicii urinare 983

Penisul, uretra și scrotul 989

Afecțiunile congenitale ale penisului 989

Afecțiunile scrotului 989

Tulburările circulatorii 991

Afecțiunile inflamatorii 992

Uretrita și afecțiunile asociate 993

Tumorile 994

Testiculul, epididimul și vasul deferent 995

Criptorhidia 995

Anomalii ale diferențierii sexuale 996

Infertilitatea masculină 996

Epididimita 998

Orhita 999

Tumorile testiculului 999

Prostata 1006

Prostatita 1006

Hiperplazia nodulară de prostată 1007

Adenocarcinomul *in situ* și invaziv de prostată 1008

CAPITOLUL 24

Sistemul reproducător feminin și peritoneul 1014

Jaime Prat, George L. Mutter

Embriologie 1015

Infecțiile genitale 1015

Vulva 1020

Anatomie 1020

Anomaliile de dezvoltare și chisturile 1020

Dermatozele 1021

Tumorile benigne 1022

Tumorile maligne și leziunile premaligne 1022

Vaginul 1024

Anatomie 1024

Afecțiunile non-neoplazice și tumorile benigne 1025

Tumorile maligne 1026

Colul uterin 1026

Anatomie 1026

Cervicitele 1029

Tumorile benigne și leziunile pseudotumorale 1029

Neoplazia celulelor scuamoase 1030

Uterul 1037

Anatomie 1037

Ciclu menstrual 1037

Endometrul în sarcină 1038

Anomaliile congenitale 1038

Endometrita 1038

Leziunile traumatice 1039

Adenomioza 1039

Efectele hormonale 1040

Tumorile endometriale 1041

Trompa uterină 1052

Anatomie 1052

Salpingita 1052

Sarcina ectopică 1052

Tumorile 1052

Ovarul 1052

Anatomie și embriologie 1052

Leziunile chistice 1054

Sindromul ovarelor polichistice 1054

Hipertecoza stromală 1055

Tumorile 1056

Peritoneul 1069

Endometrioza 1070

Tumorile mezoteliale 1071

Tumorile seroase (primare și metastatice) 1073

Pseudomixomul peritoneal 1073

CAPITOLUL 25

Sânul 1074

Anna Marie Mulligan, Frances P. O'Malley

Dezvoltarea, anatomia și modificările fiziologice 1074

Anomaliile de dezvoltare 1075

Bolile infl. amatorii ale sânelui 1076

Leziunile epiteliale benigne 1077

Leziunile fibro-epiteliale 1083

Leziunile stromale 1085

Carcinomul mamar 1086

Factori prognostici 1095

Alți factori prognostici 1100

Glanda mamară la bărbat 1101

CAPITOLUL 26

Hematopatologie 1103

Parul Bhargava, David Hudnall, Olga Weinberg, Alina Dulau Florea

Măduva osoasă 1103

Mielopoieza normală: embriologie 1103

Dezvoltarea hematopoiezei 1104

Mielopoieza anormală nonneoplazică 1107

Afecțiuni ale neutrofilelor 1107

Afecțiunile celulelor stem hematopoietice 1111

Insuficiența medulară 1111

Eritrocitele – globulele roșii sangvine 1113

Structura și funcția normală 1113

Anemia 1115

Policitemiile 1132

Plachetele și hemostaza 1132

Hemostaza normală 1132

Tulburările hemostatice 1135

Tulburările neoplazice ale mielopoiezei 1146

Proliferările mieloidे non-acute 1146

Leucemia acută mieloidă 1154

Tulburările sistemului limfoid 1156

Limfocitele și limfoganglionii normali 1156

Tulburările benigne ale sistemului limfoid 1161

Limfoamele maligne 1164

Afecțiunile histiocitare 1188

Splina 1190

Anatomie și funcție 1190

Afecțiunile splinei 1191

Timusul 1192

Anatomie și funcție 1192

Agenezia și displazia 1192

Hiperplazia timică 1193

Timomul 1193

CAPITOLUL 27**Sistemul endocrin 1195***Krzysztof Glomski, Vania Nosé***Sistemul endocrin 1196****Glanda hipofiză (pituitară) 1196**

Anatomie și fiziologie 1196

Hipopituitarismul 1199

Hiperpituitarismul 1200

Hipofiza posterioară 1205

Afecțiunile hipotalamusului 1206

Glanda tiroidă 1206

Dezvoltare embriologică și anatomie 1206

Funcție normală 1207

Afecțiuni patologice ale funcției tiroidiene 1207

Anomaliile congenitale și alte tulburări 1208

Gușile 1208

Tiroiditele 1210

Hipertiroidismul 1212

Neoplasmele tiroidiene 1215

Carcinomul tiroidian 1216

Glandele paratiroide 1222

Anatomie și fiziologie 1222

Hiperparatiroidismul 1222

Hipoparatiroidismul 1226

Glandele corticosuprenale 1227

Anatomie și dezvoltare embriologică 1227

Anomaliile și bolile de dezvoltare 1227

Afecțiunile corticosuprenalei cu hipersecreție hormonală 1227

Insuficiența hormonală corticosuprenaliană 1234

Alte tumori corticosuprenaliene 1235

Medulosuprenală și paraganglioamele 1236

Anatomie și funcție 1236

Feocromocitomul 1236

Paraganglioamele capului și gâtului 1238

Neuroblastomul 1238

Glanda epifiză (pineală) 1240

Anatomie și funcție 1240

Neoplasmele glandei epifize sunt rare 1241

Sindroamele paraneoplazice cu funcție endocrină 1241**CAPITOLUL 28****Tegumentul 1242***Ronnie M. Abraham, Emily Y. Chu, David E. Elder*

Introducere 1242

Anatomia și fiziologia tegumentului 1242

Leziunile epidermului 1248

Leziunile localizate în aria membranei bazale epiteliale (interfața dermoepidermică) 1255

Patologia inflamatorie a patului vascular superficial și profund 1265

Sclerodermia: o afecțiune a țesutului conjunctiv dermic 1271

Patologia inflamatorie a hipodermului (a paniculului adipos) 1272

Infecțiile și infestările 1273

Neoplasmele cutanate primare 1278

Sindroamele paraneoplazice cu implicare cutanată 1299

CAPITOLUL 29**Capul și gâtul 1300***Joaquín J. García, Diane L. Carlson***Cavitatea orală 1300**

Malformații 1301

Infecții ale cavității bucale 1302

Tumori benigne 1304

Leziuni epiteliale precursorare sau preneoplazice 1304

Carcinomul scuamocelular 1305

Neoplazii maligne ale glandelor salivare minore 1306

Neoplazii benigne ale buzelor 1306

Neoplazii benigne ale limbii 1307

Chisturi și tumori odontogene 1307

Cavitatea nazală și sinusurile paranazale 1308

Bolile non-neoplazice ale nasului și ale vestibulului nazal 1308

Bolile non-neoplazice ale cavității nazale și ale sinusurilor 1308
Neoplazii maligne ale cavității nazale și ale sinusurilor paranazale 1313

Nazofaringe și orofaringe 1314

Hipoplazia și hiperplazia limfoidă faringiană 1315
Infecții 1315
Neoplazii 1315

Laringe și hipofaringe 1318

Infecții 1318
Polipul și nodulul corzii vocale 1319
Neoplazii laringiene 1319

Glandele salivare 1320

Sindromul Sjögren 1320
Neoplazii benigne ale glandelor salivare 1321
Neoplazii maligne ale glandelor salivare 1322

Urechea 1325

Urechea externă 1325
Urechea medie 1326
Urechea internă 1327

CAPITOLUL 30

Oase, articulații și părți moi 1330

Roberto A. Garcia, Michael J. Klein, Elizabeth G. Demicco, Alan L. Schiller

Oasele 1331

Anatomie 1331
Formarea și creșterea osului 1337
Tulburări ale plăcii de creștere 1340
Anomalii de modelare 1342
Maturarea întârziată a osului 1343
Fracturi 1344
Osteonecroza (necroza avasculară, necroza aseptică) 1346
Formarea reactivă a țesutului osos 1347
Infecții 1349

Boli ale metabolismului osos 1353

Osteoporoza 1353
Osteomalacia și rahitismul 1357
Hiperparatiroidismul primar 1360
Osteodistrofia renală 1361
Boala Paget a osului 1363
Boala Gaucher 1366
Histiocitoza cu celule Langerhans 1367
Displazia fibroasă 1368
Tumori benigne ale osului 1368
Tumori maligne ale osului 1377

Articulații 1382

Clasificarea articulațiilor sinoviale 1383

Structura articulației sinoviale 1383
Osteoartrita 1384
Boala articulară neuropatică (articulația Charcot) 1387
Artrita reumatoidă 1387
Boala Lyme 1392
Guta 1392
Boala depunerii de pirofosfat de calciu dihidrat (condrocalcinoza și pseudoguta) 1395
Boala depunerii de hidroxiapatită de calciu 1396
Hemofilia, hemocromatoza și ocronoza 1396
Tumori și leziuni asemănătoare tumorilor de articulații 1396

Tumori ale țesuturilor moi 1398

Tumori și afecțiuni tumor-like de origine fibroasă 1400
Tumori ale țesutului adipos 1402
Rabdomiosarcomul 1403
Tumorile țesutului muscular neted 1405
Tumorile vasculare 1406
Sarcomul sinovial 1407

CAPITOLUL 31

Mușchiul scheletic și sistemul nervos periferic 1408

Lawrence C. Kenyon, Thomas W. Bouldin

Mușchiul scheletic 1408

Embriologie și anatomie 1408
Răspunsuri patologice generale 1412
Distrofia musculară 1412
Miopatiile congenitale 1417
Miopatiile inflamatorii 1419
Miastenia gravis 1422
Bolile metabolice ereditare 1423
Rabdomioliza 1427
Miopatia cu afectare critică 1428
Denervarea 1428

Sistemul nervos periferic 1430

Anatomie 1430
Reacțiile lezionale 1430
Neuropatiile periferice 1432
Traumatismele nervilor 1438
Tumori 1438
Sindroamele paraneoplazice cu afectare neurologică 1440

CAPITOLUL 32

Sistemul nervos central 1441

Leomar Y. Ballester, Gregory N. Fuller, J. Clay Goodman

Sistemul nervos central 1441

Celulele sistemului nervos central 1442
Regiunile specializate ale sistemului nervos central 1444
Presiunea intracraniană crescută și hernierea 1445

Traumatismele	1448
Bolile cerebrovasculare	1453
Infecțiile SNC	1463
Bolile demielinizante	1482
Bolile toxice și metabolice	1486
Bolile neurodegenerative	1491
Anomaliile de dezvoltare	1504
Neoplaziile sistemului nervos central	1509

CAPITOLUL 33**Ochiul 1536***Nasreen A. Syed*

Afecțiuni fizice și chimice	1536
Pleoapele	1536
Orbita	1537
Conjunctiva	1537
Corneea	1538
Cristalinul	1540
Uvea	1541
Retina	1541
Nervul optic	1551
Glaucomul	1552
Miopia	1554
Phthisis Bulbi	1555
Neoplasmul ocular	1555

CAPITOLUL 34**Patologie medico-legală 1558***Barbara A. Sampson, Jennifer L. Hammers*

Ce este patologia medico-legală?	1558
Sistemul procuraturii și al medicinei legale	1558
Moartea naturală	1560
Morți suspecte	1560
Raportarea unui deces de către anatomopatolog/medic legist	1563

INDEX 1565

Leziunea, adaptarea și moartea celulară

David S. Strayer, Jeffrey E. Saffitz

Leziuni celulare și tisulare reversibile (3)

Degenerescența hidropică (3)
Hipoxia (4)
Acumulările intracelulare (4)

RĂSPUNSUL CELULAR LA STRES (7)

Menținerea integrității structurilor și mecanismelor celulare (7)

Ubiquitinarea (7)
Funcții catalitice în procesul de Ubiquitinare (8)
Proteazomii (9)
Rolul sistemului Ubiquitin-proteazom (UPS) în reglarea proceselor celulare cheie (9)
Reglarea activității proteazomilor (9)
Manipularea sistemului Ubiquitin-proteazom (UPS) (10)
Rolul proteinelor de șoc termic (HSPs) în protecția proteazomilor (10)

Autofagia (13)

Autofagia și homeostazia celulară (14)
Reglarea autofagiei (14)
Autofagia și moartea programată celular (18)
Rolul autofagiei în diferite afecțiuni (18)
Factorii care declanșează mecanismele de atrofie și hipertrofie (19)
Homeostazia celulară și tisulară (19)
Triggerii Atrophy-Hypertrophy (20)
Factorii declanșatori ai atrofiei și hipertrofiei (22)

Mecanisme de control în atrofie și hipertrofie
Rolul 5' protein-kinazei activată de AMP (5'-AMPK) în adaptarea celulară (24)
Turn-over celular post-mitotic (25)

Morfologia adaptării celulare la stres (25)

Hiperplazia (25)
Metaplazia (27)
Displazia (29)
Leziuni persistente (29)

Oxidantii, leziunile oxidative și mecanismele de protecție împotriva leziunilor oxidative (30)

Stresul oxidativ (30)
Protecția celulară împotriva speciilor reactive de oxigen (SRO) (32)
Rolul lui P53 în stresul oxidativ (34)
Mutațiile neletale (36)

MOARTEA CELULARĂ (38)

Mecanismele morfologice ale morții celulare (38)

Necrosis (38)
Apoptosis (41)
Disposing of Apoptotic Cells (41)
Active Cell Death (41)

NECROZA (42)

Moartea celulară și tisulară neprogramată (42)

Moartea celulară programată (45)

Caspazele și rolul lor în apoptoză (46)
Inducerea apoptozei în procesele fiziologice (46)
Rolul apoptozei în eliminarea celulelor îmbătrânite (47)
Apoptoza celulelor canceroase (47)
Apoptoza în boli de natură infecțioasă (47)

Mecanismele apoptozei (47)

Căile de semnalizare ale apoptozei (47)
Căi apoptotice extrinseci (47)
Căi apoptotice intrinseci (48)
Rolul proteinelor din familia Bcl-2 în reglarea apoptozei (49)
Transferul de Ca^{2+} ER-mitocondrial în reglarea apoptozei (51)
Rolul mitocondrii în apoptoză (52)
Mecanisme regulatorii în apoptoză (52)
Rolul apoptozei în diferite afecțiuni (53)

Forme particulare de moarte celulară programată (54)

Autofagia și moartea celulară (54)
Necroptoză (54)
Anoikis (54)
Rolul granzimelor în apoptoză (56)
Piroptoză (56)
NETosis-ul (58)
Entosis-ul (58)

Înțelegerea unei boli constă atât în studierea mecanismelor de injurie celulară, cât și a consecințelor lor asupra celulelor. Acest studiu începe prin recunoașterea faptului că celulele trebuie să se susțină singure într-un mediu ostil: acestea sunt nevoite să genereze energie în vederea menținerii unei bariere structurale și funcționale între ele și mediul înconjurător. Un rol important în menținerea acestei bariere îl joacă **membrana plasmatică** prin:

- menținerea unei structuri ionice interne constante împotriva unor gradienti chimici foarte mari, între compartimentele interne și externe.
- permiterea selectivă a pasajului diferitor tipuri de molecule, precum și excluderea altor tipuri de molecule.
- asigurarea unei anvelope structurale ce conține atât informația întregii celule, cât și constituenții sintetici și catabolici ai acesteia.
- depozitarea unor molecule de transducție ce comunică

unele cu celelalte, asigurând totodată și legătura dintre mediul intern și cel extern.

Celulele trebuie să se adapteze la fluctuațiile condițiilor de mediu, precum schimbările de temperatură, concentrația soluției, oxigenarea, agenți nocivi etc. Evoluția organismelor pluri-celulare de-a lungul timpului a dus la îmbunătățirea controlului asupra condițiilor mediului extracelular, la acest nivel menținându-se relativ constant o serie de variabile biologice precum temperatura, gradientul ionic, concentrația de oxigen, nutrienții, și multe altele. O altă îmbunătățire determinată de evoluția în timp a organismelor este reprezentată de diferențierea celulară selectivă, pentru asigurarea diverselor funcții ale organismului precum stocare de energie (glicogenul în hepatocite, lipidele în adipocite), comunicare (neuroni), activitate contractilă (mușchiul cardiac), sinteza proteinelor pentru export (pancreas, celule endocrine), absorbție (intestin), și apărare (sistem imunitar).

În pofida acestor adaptări, schimbările din mediile interne și externe ale organismului induc diferite stresuri în funcționalitatea mecanismelor celulare. *La baza tuturor bolilor se află tipurile de răspuns celular la diverși factori stresori.* Expunerea unei celule la o injurie persistentă duce la apariția de leziuni celulare, în timp ce moartea acesteia survine în momentul în care intensitatea unei injurii depășește capacitatea de adaptare a celulei. Expunerea unei celule la o injurie persistentă duce la apariția de leziuni celulare. *Așadar, boala este constituită din leziuni ale celulelor și organelor, împreună cu consecințele acestora asupra întregului organism.*

LEZIUNI CELULARE ȘI TISULARE REVERSIBILE

Pentru a face față schimbărilor ce survin în mediul înconjurător, celulele prezintă la nivel membranar canale ionice care se deschid și se închid în funcție de necesități. Celulele pot elimina substanțele reziduale. Ele pot stoca energie sub formă de grăsime în țesutul adipos sau sub formă de glicogen, ulterior putând fi mobilizate la nevoie. Acest lucru este posibil datorită proceselor catabolice ce permit separarea materialelor sub formă de particule interne. Leziunea acută celulară apare în momentul în care schimbările din mediul înconjurător depășesc capacitatea celulei de a menține homeostazia. Dacă agentul stresor este îndepărtat la timp, sau celula poate rezista atacului, leziunile sunt reversibile, restabilindu-se integritatea funcțională și structurală a celulei. Astfel, atunci când aportul sangvin către cord este întrerupt sub 30 minute, restabilirea acestuia va duce la refacerea structurilor deteriorate și la recuperarea funcției acestora. Unele celule sunt supuse unui stres permanent, precum pielea, care este supusă în mod repetat la factori mecanici, sau mucoasa bronșică a fumătorilor ce este expusă continuu la fumul de țigară. În aceste situații, celulele au nevoie de timp pentru a se adapta la acest tip de leziuni persistente în diverse moduri, fiecare dintre acestea având un aspect morfologic caracteristic.

Pe de altă parte, o injurie severă poate duce la apariția de leziuni ireversibile sau chiar la moartea celulară. În prezent nu se cunoaște limita dincolo de care o leziune reversibilă devine una ireversibilă.

Distrofia hidropică reprezintă o creștere reversibilă în volum a celulei

Distrofia hidropică cunoscută și sub denumirea de degenerescență hidropică sau balonizare celulară, reprezintă acumularea intracelulară a apei, ce duce la creșterea în volum a celulei. Celula are un aspect balonizat, cu citoplasmă clară și nucleu cu configurație normală, situat central (Fig. 1-1). Balonizarea celulară reflectă leziuni reversibile, acute ale celulelor, cauzate de diverși stimuli, cum ar fi toxinele chimice și biologice, infecțiile bacteriene sau virale, ischemia, precum și căldura sau frigul excesiv.

În cadrul balonizării celulare, numărul organelor rămâne constant, însă acestea par a fi dispersate într-un volum mai mare. Excesul de lichid se acumulează în special în cisternele reticulului endoplasmatic (RE). Acestea sunt dilatate în mod vizibil, cel mai probabil din cauza schimbărilor ionice ce aduc apa în acest compartiment (Fig. 1-2).

Balonizarea celulară apare atunci când celula nu poate controla concentrațiile ionice din citoplasmă, care la rândul lor conduc la afectarea reglării volumului celular. Această dereglare, în special pentru sodiu, implică trei componente: (1) mem-

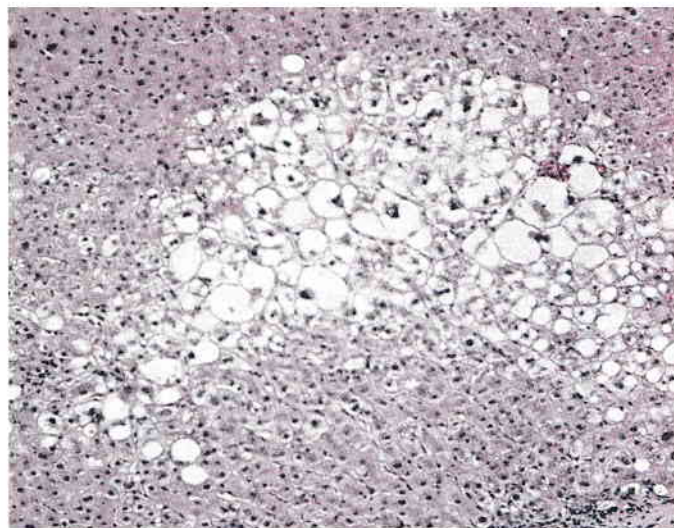


FIGURA 1-1. Distrofia hidropică. Parenchim hepatic cu leziuni de distrofie hidropică la nivelul zonei centrolobulare. Hepatocitele afectate sunt balonizate, cu citoplasmă clară și nucleu situat central.

brana plasmatică, (2) pompa ionică (Na^+) de la nivelul membranei plasmactice și (3) adenozin trifosfat (ATP). O membrană plasmatică intactă previne fluxul ionic ce schimbă gradientul de concentrație: în special Na^+ se transferă din fluidul extracelular în celulă, iar potasiul (K^+) se transferă în afara celulei. Barierea de sodiu este imperfectă, iar „scăpările” relative permit unele intrări pasive de ioni de sodiu în celulă. Pentru a compensa această pătrundere, pompa de sodiu (Na^+/K^+ ATP-ază) de la nivelul membranei plasmactice dependentă de energie și alimentată de ATP, scoate sodiul din celulă. Agenții nocivi pot interfera cu acest fenomen reglat de membrana citoplasmatică prin: (1) creșterea permeabilității membranei plasmactice pentru Na^+ până în punctul în care depășește capacitatea pompei de a scoate ionul din celulă, (2) deteriorarea directă a pompei, sau (3) privarea pompei de energie prin interferarea cu sinteza de ATP. În toate situațiile, acumularea intracelulară de Na^+ duce la creșterea volumului de apă la nivel celular, pentru a menține condițiile izoosmotice. Astfel are loc balonizarea celulară.

Modificări subcelulare în cadrul celulelor cu leziuni reversibile

- ❖ **Reticulul endoplasmatic (RE):** În distrofia hidropică, cisternele RE se dilată prin acumularea de fluid (Fig. 1-2B). Poliribozomii legați de membrană se pot desprinde astfel de suprafața rugoasă a RE (Fig. 1-2C).
- ❖ **Mitocondria:** În unele tipuri de leziuni acute, în special în cele de tip ischemic (aport sangvin scăzut, vezi mai jos), mitocondriile își măresc volumul (Fig. 1-2D). Acest lucru se datorează disipării gradientului de energie mitocondrială (potențialul de membrană), care afectează controlul volumului. Aceste modificări sunt complet reversibile odată cu revenirea la starea inițială.
- ❖ **Membrana plasmatică:** Ocazional se poate observa la nivelul membranei plasmactice apariția unor proeminențe celulare („blebs”), ce se pot desprinde de membrana celulară, în mediul extracelular, fără a afecta viabilitatea celulară.
- ❖ **Nucleul:** Leziunile reversibile de la acest nivel duc la fragmentarea componentelor fibrilare și granulare ale acestuia. Uneori afectarea componentei granulare este atât de accentuată, încât în urmă rămâne doar un centru fibrilar.

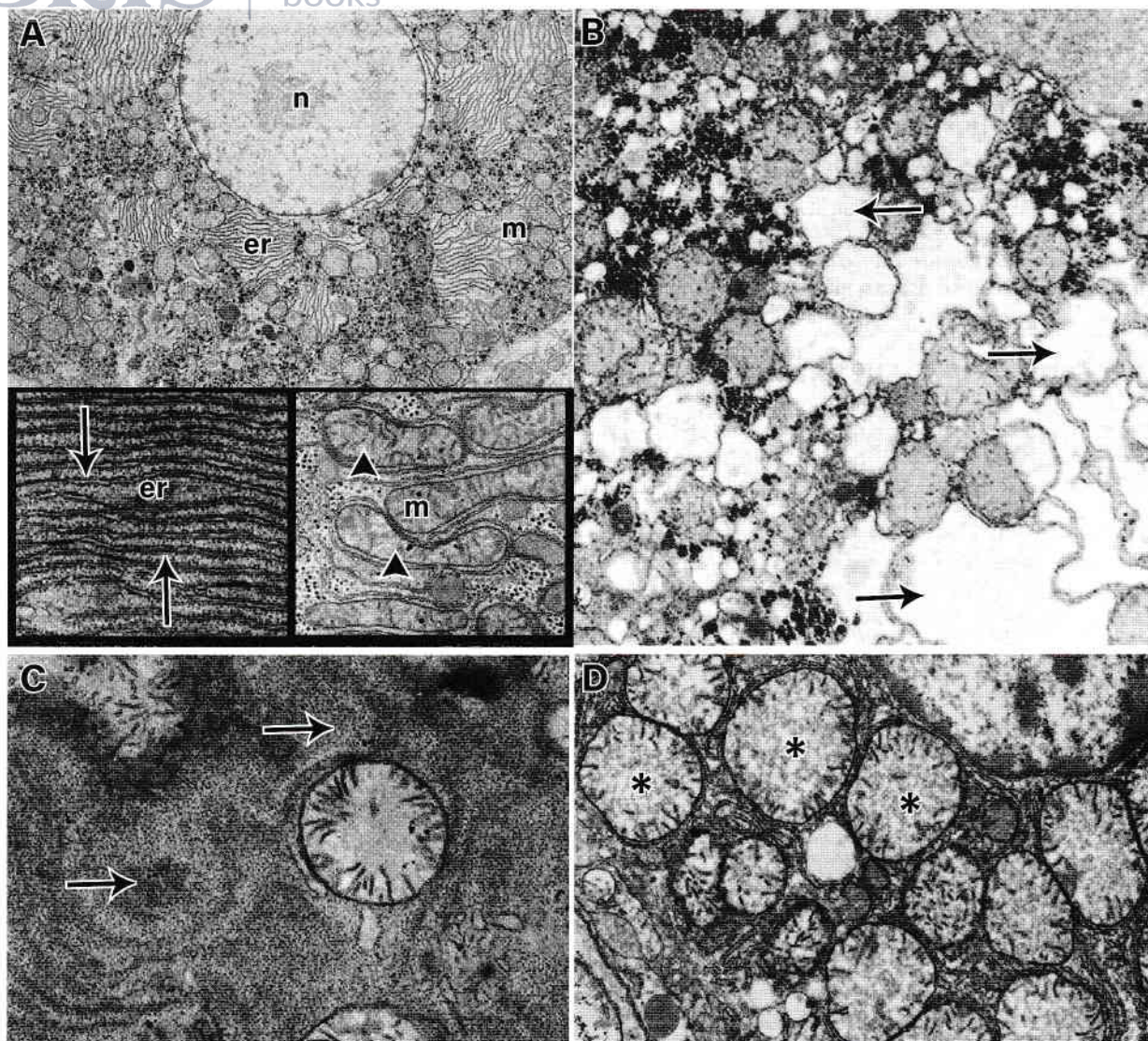


FIGURA 1-2. Modificări subcelulare în cadrul celulelor cu leziuni reversibile. A. ME: reticul endoplasmatic rugos alcătuit din cisterne ce se dispun paralel, în cadrul unui hepatocit normal (săgeți, insert stânga) și mitocondrie (capete de săgeată, imagine dreapta). n = nucleu; m = mitocondrie; re = reticul endoplasmatic. B. În distrofia hidropică cisternele reticulului endoplasmatic sunt dilatate prin exces de lichid (săgeți). C. Leziune hepatică acută în care se observă detașarea ribozomilor de membrana RE și acumularea lor secundară la nivelul citosolului (săgeată) (a se compara cu insertul din A, de mai sus). D. Mitocondrie mărită de volum în cadrul unei leziuni ischemice acute, ce prezintă o densitate matriceală scăzută și cristele mai puțin proeminente (*; a se compara cu insertul din A, de mai sus).

Aceste modificări ale organelor celulare (Fig. 1-3) afectează funcțiile celulare (ex. reduc funcția proteinelor, afectează producția de energie). *De îndată ce agentul stresor care a provocat leziunea reversibilă și-a încetat acțiunea, celula revine la starea sa normală stăte.*

Hipoxia poate cauza leziuni celulare

Dacă fluxul sanguin către un țesut este diminuat sau întrerupt, celulele afectate vor fi private de oxigenare adecvată pentru funcționarea normală. În această situație, ce poartă denumirea de ischemie, celulele nu pot produce ATP prin metabolism aerob, în schimb vor genera ATP prin metabolism anaerob, acesta din urmă fiind mult mai puțin eficient. Ischemia declanșează o serie de dezechilibre chimice și de pH, însoțite de creșteri ale speciilor de radicali liberi dăunători (vezi mai jos). Celulele pot reveni la starea inițială stabilă dacă circulația este restabilită, după o scurtă

perioadă de ischemie. Perioadele lungi de ischemie determină însă leziuni ireversibile sau chiar moartea celulelor afectate.

Depozitele intracelulare

La nivel intracelular se pot stoca diverse tipuri de substanțe, unele pot fi normale sau anormale, endogene sau exogene, toxice sau inofensive.

- **Nutrienți**, precum țesutul adipos, glicogenul, vitaminele sau mineralele pot fi depozitate intracelular în scopul utilizării ulterioare.
- **Fosfolipide degradate**, provenite de la nivelul membranei și ingerate de lizozomi, ce pot fi refolosite la nevoie.
- **Diverse substanțe ce nu pot fi metabolizate**, printre care (1) substanțe endogene ce nu pot fi procesate din cauza unui deficit enzimatic (boli ereditare de stocare), (2) pig-

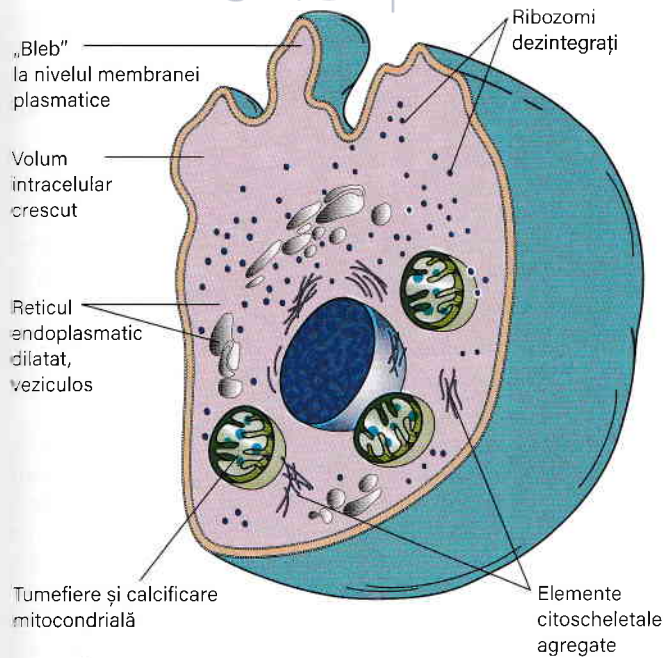


FIGURA 1-3. Efectele leziunilor reversibile asupra celulelor.

menți endogeni insolubili (ex. lipofuscina, melanina) (3) agregate de proteine normale sau anormale și (4) particule de corp străin, de exemplu silica sau carbonul.

- **Suprasolicitarea componentelor normale ale corpului**, inclusiv fierul, cuprul și colesterolul, pot leziona celulele.
- **Formele anormale de proteine** pot fi toxice dacă sunt reținute în celule (ex. corpuri Lewy în boala Parkinson și α_1 -antitripsină mutantă; vezi mai jos).

Grăsimea

Spre deosebire de organismele unicelulare, mamiferele mănâncă doar periodic, și pot supraviețui perioade îndelungate fără hrană, deoarece depozitează substanțe nutritive pentru utilizare ulterioară în celule specializate – grăsimi în adipocite și glicogen în ficat, inimă și mușchi.

Acumularea anormală de grăsime este foarte vizibilă la nivel hepatic (Fig. 1-4A; vezi Capitolul 20). Hepatocitele conțin în mod normal grăsimi, deoarece acestea iau acizii grași liberi eliberați din țesutul adipos și îi transformă în trigliceride. Ficatul secretă majoritatea acestor noi trigliceride sintetizate ca lipoproteine. Cu toate acestea, în unele stări de boală, cum ar fi diabetul sau metabolismul lipidic intrahepatic modificat asociat cu alcoolul, există acizii grași liberi formați în ficat, iar trigliceridele se acumulează în hepatocite. Ficatul gras este caracterizat microscopic prin prezența de picături lipidice citoplasmice. Există și alte organe, precum inima, rinichii, și mușchii scheletici, care depozitează țesut adipos. Depozitarea grăsimii este întotdeauna reversibilă. *Nu există dovezi care să susțină faptul că depozitele în exces de lipide la nivel citoplasmic, ar duce la afectarea funcției celulare.*

Glicogenul

Glicogenul este un polimer cu lanț lung de glucoză, sintetizat și depozitat preponderent la nivel hepatic și, într-o proporție mai mică, la nivel muscular. Când necesitatea energetică este

crescută, glicogenul este transformat în glucoză, în mai multe etape, printr-o serie de enzime. Oricare dintre aceste enzime poate fi inactivată prin apariția de mutații. Oricare ar fi cauza deficienței enzimelor specifice, rezultatul este o boală de stocare a glicogenului (vezi Capitolul 6). Aceste tulburări ereditare afectează ficatul, inima, mușchii scheletici și variază de la stări asimptomatice și ușoare, la boli progresive și fatale (vezi Capitolele 11, 20, 31).

Nivelul glicemiei reglează în mod normal procesul de depozitare al glicogenului intracelular. Stările hiperglicemice, cum ar fi diabetul inadecvat controlat, pot provoca depozite crescute de glicogen, caz în care hepatocitele și celulele epiteliale ale tubului proximal renal sunt pline cu glicogen.

Boli ereditare de depozitare lizosomală

Catabolismul anumitor lipide complexe și mucopolizaharide (glicozaminoglicanii) necesită etape enzimice multiple, ce au loc la nivelul lizozimilor. Dacă o enzimă ce participă la una dintre aceste etape este inactivată, se vor acumula lipide incomplet degradate în lizozomi, de exemplu cerebrozide (boala Gaucher), gangliozide (boala Tay-Sachs) sau produse de catabolism mucopolizaharidic (sindroamele Hurler și Hunter). Aceste tulburări sunt toate progresive, dar variază în funcție de severitate de la organomegalie asimptomatică la boală cerebrală fatală și rapidă (vezi Capitolele 6 [principii generale], 30, 32 [manifestări specifice organelor]).

Colesterolul

Colesterolul reprezintă o sabie cu două tăișuri pentru organismul uman. Pe de o parte, este o componentă cheie a tuturor membranelor plasmactice și un precursor în steroidogeneză. Pe de altă parte însă, depozitarea sa în exces este asociată cu ateroscleroză și boli cardiovasculare, acestea fiind principala cauză de deces în lumea occidentală (vezi Capitolul 16).

Pe scurt, leziunea inițială a aterosclerozei (striația lipidică) reflectă acumularea de colesterol și esteri de colesterol în macrofagele din interiorul intimei arteriale. Pe măsură ce boala progresează, celulele musculare netede încep să stocheze și colesterol. Leziunile avansate ale aterosclerozei se caracterizează prin depuneri extracelulare de colesterol (Fig. 1-4).

În unele tulburări caracterizate prin valori ridicate de colesterol în sânge (de exemplu hipercolesterolemie familială) macrofagele stochează colesterolul. Grupuri de astfel de celule pot fi vizibile macroscopic în țesuturile subcutanate ca **xantoame** (Fig. 1-4).

Lipofuscina

Lipofuscina este un amestec brun-auriu de lipide și proteine. Unii îl numesc pigment de „uzură”. Reflectă acumularea lipidelor nesaturate peroxidate nedigerabile și proteinelor oxidate cross-linkate. Mecanismele de eliminare obișnuite (vezi mai jos Autofagia) pot fi incapabile să scape celula de aceste agregate, care continuă să se acumuleze. Lipofuscina se acumulează în principal în celulele postmitotice (ex. neuroni, miocite cardiace) sau în celule care au un ciclu de reînnoire lent (ex. hepatocitele) (Fig. 1-4) și crește cu vârsta. De exemplu, în domeniul pescuitului se măsoară lipofuscina în neuronii optici pentru a estima vârsta la homari și alte crustacee. Pot fi mai vizibile în condițiile asociate cu atrofia unui organ.

La un moment dat s-a considerat a fi o leziune benignă, dar numărul mare de dovezi sugerează că lipofuscina poate fi

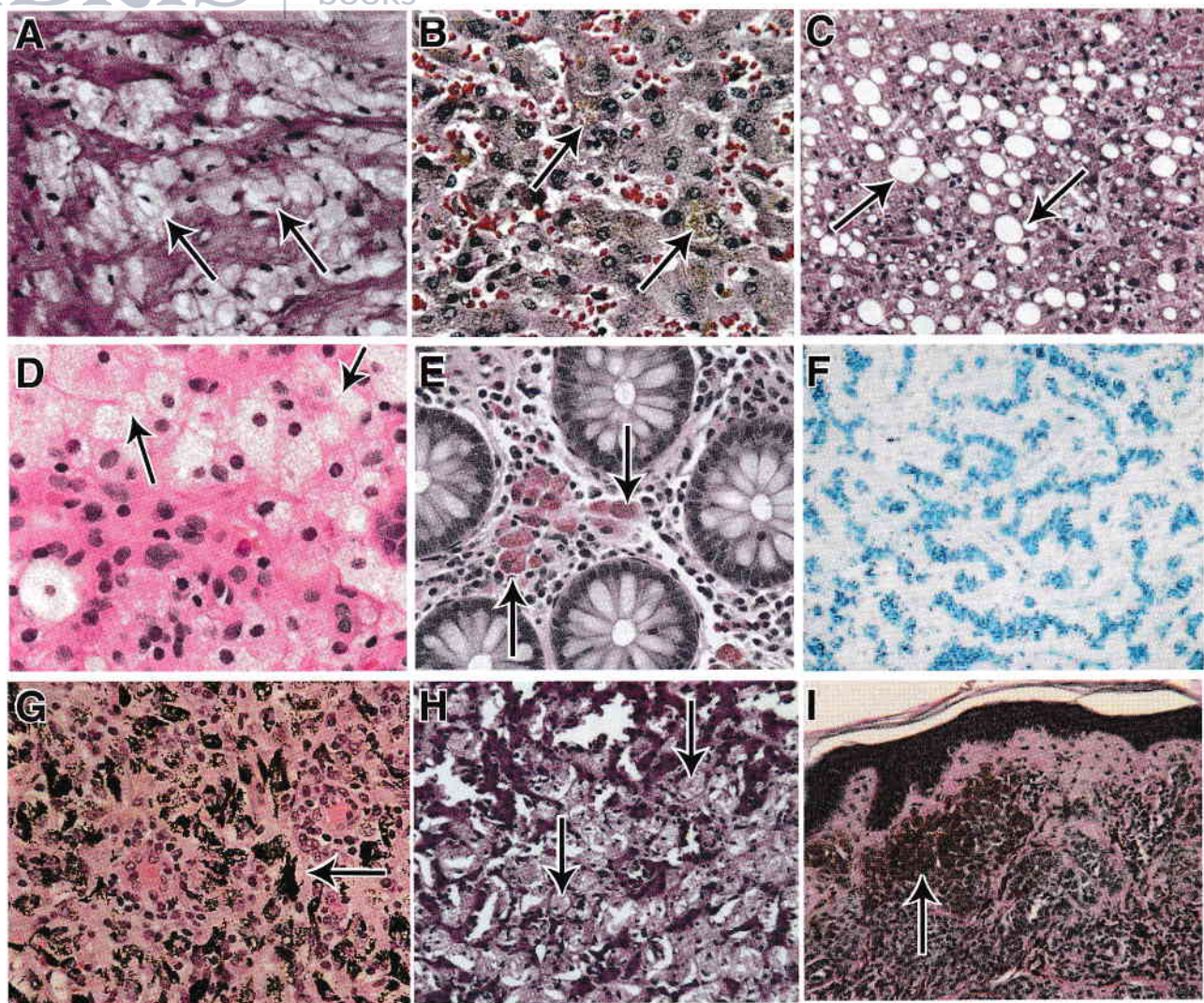


FIGURA 1-4. Depozite intracelulare. **A.** Depozite de colesterol (săgeți) la nivelul unei plăci de aterom. **B.** Acumulare de lipofuscină sub formă de granule citoplasmice de culoare galbenă (săgeți), în parenchimul hepatic al unui pacient vârstnic. **C.** Steatoză hepatică (acumulare de trigliceride) la un pacient diabetic (săgeți). **D.** Xantom cutanat constituit din numeroase macrofage cu incluziuni lipidice (săgeți). **E.** Melanosi coli: acumularea de pigment provenit în urma administrării unor laxative pe bază de plante, în macrofagele de la nivelul colonului (săgeți). **F.** Hemocromatoză ereditară: hepatocite cu depozite de fier, puse în evidență cu colorația special albastru de Prusia. **G.** Ganglion limfatic mediastinal ce prezintă depozite de carbon. Pigmentul a fost inițial depus la nivelul parenchimului pulmonar, fagocitat apoi de macrofagele de la acest nivel și transportat ulterior de către acestea la nivelul limfoganglionului. **H.** Acumulare anormală de glucocerebrozide în macrofagele hepatice (celule Kupffer, săgeți) ca urmare a deficitului de glucocerebrozidaze din boala Gaucher. **I.** Melanină (săgeată) acumulată în celulele unui nev intradermic.

atât un rezultat, cât și o cauză a creșterii stresului oxidativ în celule. Poate afecta degradarea proteazomală și lizozomală a organitelor senescente sau care funcționează inadecvat și facilitează astfel leziunea datorată stresului oxidativ. Mitocondriile ineficiente sau alterate pot produce și acumula mai multe specii reactive de oxigen (SRO), continuând astfel ciclul.

Melanina

Melanina este un pigment insolubil, de culoare maro-negru, prezent în celulele epidermice, la nivelul globului ocular, precum și în alte zone (Fig. 1-4). Melanocitele produc melanină prin polimerizarea produșilor de oxidare a tirozinei, la nivelul unor organite intracelulare numite melanozomi. La nivel cutanat, melanocitele sintetizează granule de melanină pentru alte celule, în funcție de diferiți factori genetici sau de stimuli de mediu. Melanina oferă protecție împotriva efectelor nocive ale

expunerii la soare, prin absorbția luminii ultraviolete. În cazul persoanelor cu pielea deschisă la culoare expunerea la lumina soarelui duce la creșterea producției de melanină (bronzare). Cantitatea de melanină din piele determină culoarea pielii. Atât tumorile benigne (nevi), cât și cele maligne (melanoame) ale melanocitelor produc, de asemenea, melanină (vezi Capitolele 28 și 33). Incapacitatea ereditară de a produce melanină este cunoscută sub denumirea de albinism.

Pigmenții exogeni

Antracoza reprezintă depozite de particule de carbon în parenchimul pulmonar și ganglionii limfatici (Fig. 1-4). Practic, toți cei care locuiesc în oraș inspiră particule de carbon organic generate de arderea combustibililor fosili. Macrofagele alveolare fagocitează aceste particule și transportă materialul nedigerabil către hil și ganglionii limfatici, unde vor

rămâne pe termen nedeterminat. Macroscopic plămânii cu depozite de antracoză se remarcă cu ușurință.

Fierul și alte metale

Fierul

Aproximativ 25% din cantitatea de fier ce se regăsește în organism este stocată intracelular, acesta fiind legat de proteine, **feritină** și **hemosiderină**. Feritina se localizează preponderent în ficat și la nivelul măduvei osoase. Hemosiderina este o formă denaturată de feritină, ce se dispune sub formă de agregate, microscopic fiind reprezentată de granule citoplasmice brun-gălbui, prezente în principal în splină, măduva osoasă și celulele Kupffer ale ficatului.

Cantitatea totală de fier din corp poate crește atunci când necesitățile organismului sunt ridicate, de exemplu în unele anemii, când intestinul absoarbe o cantitate de fier cu mult peste normal sau în cazul unui pacient care primește transfuzii repetate de sânge. Dacă aportul de fier depășește necesitățile organismului, excesul se acumulează intracelular sub formă de feritină și hemosiderină. În cadrul **hemosiderozei**, cantitatea crescută de fier stocat se acumulează în organe precum pielea, pancreasul, inima, rinichii și organele endocrine. Această acumulare intracelulară de fier nu determină însă leziuni ale celulelor.

Acumularea excesivă de fier în unele organe poate crește riscul de cancer. Un exemplu în acest sens îl reprezintă șlefuitorii de metale cu sideroză pulmonară, ce au tendința de a dezvolta diferite tipuri de cancer pulmonar mult mai des.

Hemocromatoza ereditară (HE) apare atunci când există mutații ale unor gene care reglează absorbția și stocarea fierului. Aceasta duce la o depozitare în exces a fierului, provocând astfel leziuni ale organelor, în principal la nivelul inimii, ficatului, testiculelor și pancreasului (Fig. 1-4). Leziunea tisulară din HE reflectă cel mai probabil stresul oxidativ generat de fier (vezi mai jos) și este asociat cu un risc crescut de cancer hepatic (vezi Capitolul 20).

Alte metale

Acumularea în exces la nivelul organismului a diferitor tipuri de metale este riscantă. Plumbul, în special la copii, provoacă retard mental și anemie (vezi Capitolul 8). În boala Wilson (Capitolul 20), cuprul se acumulează în ficat și creier, determinând leziuni ale acelor organe.

Adaptarea celulară la un stres persistent

În fața unui stres persistent, celula fie se adaptează, fie moare. Răspunsurile adaptative majore sunt atrofia, hipertrofia, hiperplazia, metaplasia, displazia și stocarea intracelulară. Uneori, dezvoltarea unei tumori (neoplazie) poate urma unor răspunsuri adaptative.

Următoarele capitole descriu mecanismele care mediază modificările adaptative și funcționale ale celulelor și țesuturilor, precum și modul în care acestea se manifestă din punct de vedere morfologic. La baza tuturor acestor procese se află capacitatea celulelor de a transpune schimbările de mediu în răspunsuri adaptative adecvate. Această plasticitate este importantă clinic, deoarece deseori aceste modificări împreună cu consecințele lor determină declanșarea și evoluția multor patologii.

Ca atare, studierea adaptării celulare la provocările continue ale mediului începe prin examinarea modului în care celulele își schimbă structura: sistemul ubiquitin, degradarea proteazomală, proteostaza și autofagia.

MENȚINEREA INTEGRITĂȚII CONSTITUENȚILOR ȘI PROCESULOR CELULARE

Forțele interne și externe mențin o stare constantă de stres, ce afectează atât celulele, cât și constituenții celulari. Proteinele trebuie să se plicatureze corect pe măsură ce sunt produse și prelucrate, cât și pe măsură ce participă la diverse activități celulare. În caz contrar, acestea vor ajunge nefuncționale, se vor agrega și, în consecință, vor interfera cu homeostazia celulară. Unele proteine mediază sarcini care sunt limitate în timp, cum ar fi reglarea diviziunii celulare sau exprimarea anumitor gene. Leziunile oxidative și de altă natură ale proteinelor și organelor le pot face ineficiente sau chiar dăunătoare, prin urmare devine necesară îndepărtarea lor de către celule. Agenții patogeni pot produce produse genetice diferite de cele ale organismului, pe care celulele trebuie să le distrugă și să le prezinte sistemului imunitar, pentru a proteja organismul, de aceste „non-self”-uri.

Principalele componente care protejează celulele de totalitatea factorilor stresori sunt:

1. **proteazomi**, ce participă la procesul de degradare atât al proteinelor dependente, cât și al celor independente de ubiquitină
2. Familii de **chaperoni** moleculari ce ghidează plicaturarea proteinelor, iar în cazul în care nu se poate realiza o plicaturare corectă, atunci participă la procesul de distrugere al acestora
3. **autofagia**, în cadrul căreia lizozomii se ocupă de activități de degradare a diferiților compuși, pe care proteazomii nu le pot face

Acestea nu reprezintă sisteme separate. Ele se corelează și se completează. În momentul în care acestea încep să se degradeze sub diferite forme – fie prin activitate crescută sau scăzută – apar diverse boli. Datorită importanței lor în procesul de protejarea al celulelor, proteazomii, chaperonii și autofagia sunt adesea afectate în diverse boli dobândite. Aceste sisteme reprezintă niște ținte terapeutice dezirabile.

Degradarea proteinelor poate fi declanșată de conjugarea cu ubiquitina

Ubiquitina (Ub) este o proteină de 76-aminoacizi ce joacă un rol critic în traficul de proteine intracelulare. Se leagă de proteine, în principal prin intermediul celor șapte grupuri de lizină, și le direcționează către diversele compartimente intracelulare, inclusiv către proteazomi, unde are loc degradarea parțială sau totală a proteinelor. Evoluția proteinelor ubiquitinate depinde de numărul de molecule de Ub conjugate, de natura legăturii Ub, de proteina specifică în sine precum și de alți factori care nu au fost încă identificați. Nu există reguli clare, doar câteva generalizări ce folosesc la o mai bună înțelegere a modului în care funcționează acest sistem, atâta timp cât acceptăm că fiecare situație individuală poate fi diferită.

Diferitele tipuri de ubiquitare și consecințele lor

Proteinele pot fi monoubiquitate, poliubiquitate sau monoubiquitate de mai multe ori. Consecințele conjugării Ub cu proteinele reflectă care porțiune a lizinei Ub (K) este